

Langzeitfolgen nach Therapie eines Hodgkin-Lymphoms bei Kindern und Jugendlichen

Wolfgang Dörffel¹, Marianne Riepenhausen², Wolf-Dieter Ludwig³, Günther Schellong², ¹HELIOS-Klinikum Berlin-Buch, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, ²Universitätsklinikum Münster, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, ³HELIOS-Klinikum Berlin-Buch, Klinik für Hämatologie, Onkologie u. Tumorimmunologie. **An Hodgkin-Lymphomen (HL) erkranken Kinder und Erwachsene, aber die Behandlung ist bis heute noch sehr unterschiedlich. Sowohl eine hochdosierte, großvolumige Radiotherapie als auch eine intensive Chemotherapie mit hohen kumulativen Dosen toxischer Substanzen können zu schweren unerwünschten Nebenwirkungen und Spätfolgen führen, weshalb in der pädiatrischen Onkologie schon seit über 30 Jahren eine kombinierte Chemo-Radio-Therapie mit geringerer Intensität beider Komponenten angewendet wurde, die zu hohen Heilungsraten führte. Die konsekutiven pädiatrischen Therapieoptimierungsstudien in Deutschland waren seit 1982 darauf ausgerichtet, die Behandlung weiter zu minimieren, und unter Beibehaltung der hohen Heilungsraten die Langzeitfolgen zu verringern. Dennoch treten bei langzeitüberlebenden, pädiatrischen Hodgkinpatienten im Erwachsenenalter Schilddrüsenerkrankungen, Fertilitätsstörungen, sekundäre maligne Tumoren, kardiale Erkrankungen und andere Spätfolgen auf, zum Teil erst nach Jahrzehnten und dann in zunehmender Häufigkeit. Aus diesen Gründen ist für alle ehemaligen pädiatrischen Hodgkinpatienten eine Nachsorge durch Allgemeinmediziner oder Internisten dringend zu empfehlen. Sowohl die Patienten als auch die betreuenden Ärzte sollten das Risiko möglicher Langzeitfolgen kennen und beachten, um die sekundäre Morbidität und Mortalität zu verringern.**

Die Behandlung von Hodgkin-Lymphomen und ihre potentiellen Langzeitfolgen

Schon vor mehr als 40 Jahren konnte Kaplan zeigen, dass mit einer hochdosierten und auf weite Felder ausgedehnten Radiotherapie viele Patienten mit Hodgkinerkrankungen geheilt werden können. Nur wenig später demonstrierten zunächst De Vita mit der Chemotherapiekombination MOPP und dann Bonadonna mit der ABVD genannten Zytostatikakombination, dass auch eine intensive Chemotherapie Hodgkinpatienten selbst in fortgeschrittenen Stadien heilen kann. Sehr bald wurden diese Modalitäten auch bei Kindern mit Morbus Hodgkin erfolgreich eingesetzt. Aber die Komplikationen und Folgeerkrankungen dieser Therapie bei Kindern waren so schwerwiegend [1], dass schon bald überlegt wurde, beide Modalitäten in abgeschwächter und modifizierter Form einzusetzen, um die Nebenwirkungen zu vermindern, und gleichzeitig eventuell auch die beabsichtigte Wirkung zu verstärken.

In Deutschland und Österreich wurden seit 1978 bis heute 9 aufeinanderfolgende Therapieoptimierungsstudien (TOS) für das HL von Kindern und Jugendlichen durchgeführt. Sie standen anfangs unter dem Dach der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung und -behandlung im Kindesalter (DAL) und später – mit Einbeziehung weiterer europäischer Länder – unter dem Dach der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) und hatten das Hauptziel, hohe Heilungsraten mit möglichst geringer (Spät-)Toxizität zu erreichen.

So wurden die anfangs obligaten abdominalen chirurgischen Eingriffe schrittweise verlassen, um die postchirurgischen

Komplikationen nach der Laparotomie und, noch relevanter, die überfallartigen septischen Infektionen nach Splenektomie zu vermeiden. In der Kombinations-Chemotherapie MOPP (Mechlorethamin, Oncovin=Vincristin, Prednison, Procarbazin) wurde das besonders leukämogene Mechlorethamin durch das zudem effektivere Adriamycin ersetzt (OPPA) und in einer zweiten Kombination durch Cyclophosphamid (COPP). Als die begleitende klinische Forschung zu der Erkenntnis führte, dass das Procarbazin bei vielen männlichen Patienten zu einer Azospermie führte, wurde es im OPPA-Zyklus durch Etoposid (OEPA) und später im COPP-Zyklus durch Dacarbazin (COPDAC) ersetzt.

Bei der Radiotherapie wurden stufenförmig sowohl die Dosis als auch die Felder reduziert. So erfolgte anfangs noch eine „extended field“-Bestrahlung mit Einbeziehung auch der klinisch nicht befallenen Nachbarregionen, die schon bald auf eine „involved field“-Bestrahlung, ohne die benachbarten Lymphknotenregionen, begrenzt werden konnte. Mit der Einführung einer zentralen Referenzbegutachtung der bildgebenden Diagnostik in der Studie DAL-HD 90 wurden die Felder schließlich auf die nach radiologischen Kriterien befallenen Regionen als „reduced involved field“ eingegrenzt. In den TOS seit 1995 wird versucht, bei Patienten mit einer unter Chemotherapie erreichten kompletten Remission auf die Radiotherapie ganz zu verzichten.

Bei dieser schrittweisen Therapiereduktion gab es auch Misserfolge. So musste die Studie DAL-HD 85 vorzeitig abgebrochen werden, weil der getestete Verzicht auf Procarbazin in OPPA (=OPA) und sein Ersatz durch Methotrexat in

COPP (=COMP) vermehrt zu Rezidiven führte [2]. In der Studie GPOH-HD 95 bewährte sich der Verzicht auf die Radiotherapie bei Patienten mit niedrigen Stadien, die unter der Chemotherapie eine komplette Remission erreicht hatten; er führte aber bei den Patienten mit intermediären und fortgeschrittenen Stadien zu einer erhöhten Rezidivrate [3]. Dank einer effektiven Rezidivtherapie konnte aber auch für diese Studien eine 10-Jahres-Überlebensrate von 98% (HD 85), resp. 97% (HD 95), erreicht werden.

Im Rahmen dieser kurzen Übersichtsarbeit beschränken wir uns auf die wichtigsten Spätfolgen, die bei Patienten nach einer Behandlung im Rahmen der deutschen pädiatrischen TOS beobachtet wurden. Tabelle 1 zeigt dazu eine Übersicht relevanter potentieller Langzeitfolgen.

Infektionen und lokale Wachstumsstörungen

Überfallartige und häufig tödlich verlaufende Infektionen durch *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* und gelegentlich auch andere Bakterien treten nach einer Splenektomie oder bei funktioneller Asplenie nach Milzbestrahlung umso häufiger auf, je jünger die Patienten sind. Seit 1990 werden in den pädiatrischen TOS zur Behandlung von HL keine Splenektomien mehr vorgenommen. In den Studien davor wurden insgesamt 335 Patienten splenektomiert, von denen bis zu einer Nachbeobachtungszeit von 24 Jahren 18 (5,4%) an einer derartigen Infektion erkrankten und 11 (3,3%) daran starben [4]. Splenektomierte Patienten soll-

ten deshalb generell gegen die o.g. Erreger geimpft werden. Mindestens 3 bis 5 Jahre nach einer Splenektomie sollten die Patienten außerdem prophylaktisch Penicillin einnehmen. Da tödliche Infektionen bis zu 40 Jahre nach einer Splenektomie beschrieben wurden, empfehlen manche Experten sogar eine lebenslange Prophylaxe. Auf alle Fälle aber sollten die Patienten über diese Gefahr aufgeklärt werden (Notfallausweis!) und auf Reisen Antibiotika mit sich führen, um bei Symptomen einer Infektion rasch eine Selbstbehandlung beginnen zu können.

Nach Bestrahlung im Kindesalter können sich lokale Wachstumsstörungen von Knochen, Weichteilgewebe und Organen entwickeln, besonders ausgeprägt bei sehr jungen Kindern und höherer Strahlendosis [1, 5]. Nach einer Bestrahlung des Halses und der Supraklavikularregion können somit zum Beispiel eine Hypotrophie der Muskulatur und der Weichteile im Hals- und Schulterbereich sowie eine Verkürzung der Claviculae resultieren (Abb. 1). Mit den heute verwendeten Modalitäten der Strahlentherapie sind derartig ausgeprägte Folgen selten geworden.

Lungenfunktionsstörungen und kardiale Erkrankungen

Lungenfunktionsstörungen treten nach Behandlung von Hodgkinerkrankungen in den DAL/GPOH-Studien seltener auf. Sie werden durch Lungenbestrahlungen und/oder pulmonotoxische Chemotherapien verursacht, die aber in Deutschland nur im Rahmen einer Salvagetherapie bei Progressionen oder Rezidiven eingesetzt werden; das betrifft vor allem Bleomycin, Busulfan oder Nitroseharnstoffderivate.

Kardiale Erkrankungen sind hingegen häufigere Ereignisse und stellen, neben sekundären malignen Neoplasien (SMN), die häufigste Ursache für sekundäre Todesfälle bei Langzeitüberlebenden nach einer Hodgkinerkrankung dar.

Chemotherapiebedingte Kardiomyopathien werden in Deutschland praktisch nur nach Salvagetherapien bei Kindern und Jugendlichen beobachtet, denn in der Primärbehandlung bekommen alle Patienten lediglich 160 mg/m² KOF Adriamycin.

Betroffene Organe/ Erkrankung	Radio- therapie	Chemotherapie
Infektionsgefahr nach Splenektomie (OPSI)	Milz >20 Gy	
Lokale Wachstumsstörungen	+	
Lungenfunktionsstörungen (Fibrose)	+	Bleomycin u.a.
Herz: Kardiomyopathien	(+)	Anthrazykline u.a.
Herz: Klappen, Koronarien, Perikard u.a.	++	
Gefäße (Apoplexia cerebri u.a.)	+	
Schilddrüse (Hypothyreose u.a.)	++	
Schädigung der Eierstöcke	+	Alkylantien u.a.
Schädigung der Hoden	(+)	Procarbazin u.a.
sekundäre Leukämien/ Non-Hodgkin-Lymphome		+
Sekundäre solide Tumoren	+++	(+)
Lebensqualität (Fatigue u.a.)	?	?

Tab. 1: Relevante Langzeitfolgen nach Therapie eines HL. Viele dieser Spätfolgen sind aber bei der aktuellen pädiatrischen Behandlung eines HL nur noch selten zu erwarten.



Abb. 1: Atrophie der Weichteile im Schulter-Hals-Bereich bei einem 17jährigen Mädchen nach einer Bestrahlung mit 20 Gy im Alter von 2 Jahren.

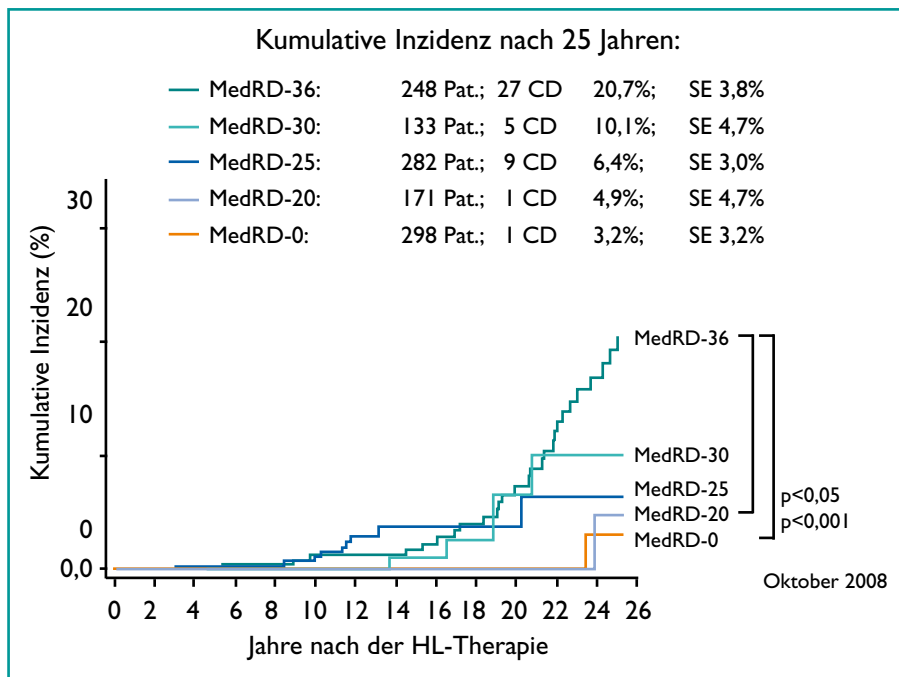


Abb. 2: Kumulative Inzidenz kardialer Erkrankungen (CD) nach einer mediastinalen Radiotherapie mit unterschiedlicher Dosierung (MedRD, Näheres dazu im Text), modifiziert nach Schellong et al. (9), mit Genehmigung der Zeitschrift Pediatric Blood & Cancer.

Dass Kinder nach einer Hodgkinkerkrankung mit Bestrahlung der Herzregion in relativ jungen Jahren an Myokardinfarkten, Herzklappenanomalien, Peri- oder Pankarditis erkranken und sterben können, ist bekannt [6]. Mit kardiologischen Untersuchungen lassen sich bei vielen Langzeitüberlebenden nach einer mediastinalen Strahlentherapie auch asymptomatische Herzerkrankungen nachweisen [7]. Aber wenig ist bisher bekannt über die Bedeutung der mediastinalen Strahlendosis für kardiale Folgeerkrankungen. Wir konnten dazu kürzlich in einer Untersuchung im Rahmen unserer Spätfolgenstudien die Bedeutung der Strahlendosis analysieren. Bei 50 von 1.132 Überlebenden der ersten 5 pädiatrischen Studien zur Behandlung von HL, die nur eine Primärbehandlung gemäß HL-Studienprotokoll, also keine zusätzliche Behandlung wegen eines Rezidivs oder einer sekundären malignen Neoplasie (SMN) erhalten hatten, wurden kardiale Erkrankungen diagnostiziert, in abnehmender Häufigkeit Defekte der Herzklappen (n=33), koronare Herzerkrankungen (n=14, inkl. 8 Herzinfarkte), Myokarderkrankungen (n=14), Erregungsleitungsstörungen (n=10) und Perikarderkrankungen (n=8). Da bei 20 Patienten nicht nur eine Herzerkrankung vorlag, ist die Summe der verschiedenen Herzkrankheiten größer als die Patientenzahl. Nur 28 der 50 Patienten hatten bereits kardiale Symptome, in erster Linie Dyspnoe oder thorakale Schmerzen. Die Klappenerkrankungen wurden von einem Kardiologenteam nach den Richtlinien des American College of Cardiology und der American Heart Association für die Behandlung von Patienten mit Herzklappenerkrankungen [8] in verschiedene Schweregrade klassifiziert und bei 9 Patienten als schwer (darunter 6 mit bereits erfolgtem Klappenersatz) und bei 8 Patienten als moderat eingestuft.

verschiedener Risikofaktoren erwies sich nur die Bestrahlungsdosis als signifikante Variable zur Vorhersage einer kardialen Spätfolge. Alle schweren und dreiviertel der moderaten Klappenerkrankungen waren zudem in der Gruppe der höchsten Strahlendosis aufgetreten [9]. Das bedeutet für die Praxis, Überlebende nach einer hohen mediastinalen Bestrahlungsdosis besonders gut kardiologisch zu überwachen. Aber man darf danach auch erwarten, dass die Häufigkeit kardialer Spätfolgen nach Behandlung in den späteren pädiatrischen HL-Studien mit einer reduzierten mediastinalen Bestrahlungsdosis deutlich geringer ist.

Autoren der amerikanischen Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) berichteten 2005 erstmals über ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle nach Hodgkinkerkrankung im Kindesalter und konnten auch für diese Spätfolge eine hochdosierte Bestrahlung als Risikofaktor eruieren. Alle 24 Schlaganfallpatienten (von 1.926 Hodgkinpatienten der Jahre 1970-86) hatten eine Mantelfeldbestrahlung mit einer medianen Dosis von 40 Gy erhalten [10]. Die Autoren diskutierten eine prä-mature Atherosklerose der Karotiden oder Herzklappenerkrankungen als pathogenetische Faktoren. Somit sollten auch dopplersonografische Untersuchungen der A. carotis zumindest dann in der Nachsorge dieser Patienten zum Einsatz kommen, wenn klinische Symptome als Warnsignale, z.B. transitorische ischämische Attacken, berichtet werden.

Endokrinologische Folgen: Schilddrüse und Fertilität

Unter den Langzeitfolgen nach einer pädiatrischen Hodgkinkerkrankung sind Erkrankungen der Schilddrüse nach Halsbestrahlung am häufigsten, darunter in erster Linie Hypothyreosen, aber auch Hyperthyreosen, Schilddrüsenknoten und -karzinome.

Die kumulative Inzidenz-kurve für alle kardialen Erkrankungen stieg ab etwa 10 Jahren nach der Hodgkinkerkrankung zunächst langsam, und ab 20 Jahren steiler an, ohne ein Plateau zu erreichen; nach 25 Jahren betrug die kumulative Inzidenz 14% und für Klappendefekte 9%. Bei einer Differenzierung der kumulativen Inzidenzkurven nach der nominalen mediastinalen Bestrahlungsdosis lag die Inzidenz für alle kardialen Erkrankungen bei den mit 33,6-50,0 Gy bestrahlten Patienten nach 25 Jahren bei 20,7%, bei mit ca. 30 (27,7-32,0) Gy bestrahlten bei 10,1%, bei mit ca. 25 (23,0-27,0) Gy bestrahlten bei 6,4% und bei niedriger oder gar nicht mediastinal bestrahlten unter 5% (Abb. 2). Auch in der Multivariatanalyse

In der CCSS-Studie wurde für alle genannten Entitäten ein erhöhtes relatives Risiko (RR) bei 1.791 Langzeitüberlebenden nach einem HL gegenüber einer Kontrollgruppe von 2.808 Geschwistern dieser Patienten gefunden, für Hypothyreosen ein RR von 17,1, für Hyperthyreosen von 8, für Schilddrüsenknoten von 27 und für Schilddrüsenkarzinome von 18,3 [11].

Hypothyreosen nach pädiatrischer Therapie eines HL nehmen mit steigender Strahlendosis und wachsendem Intervall nach HL zu. Nach der erwähnten CCSS-Studie liegt das Hypothyreose-Risiko für mit 30 bis < 45 Gy bestrahlte Patienten nach 20 Jahren bei 30% und für mit 45 oder mehr als 45 Gy Bestrahlte bei 50% [11]. Dabei wurden allerdings auch sogenannte subklinische Hypothyreosen einbezogen, also Patienten, die erhöhte TSH-Werte aufweisen bei normalen Werten für freies Thyroxin im Blut und fehlenden klinischen Symptomen einer Hypothyreose. Derartige Patienten mit einer täglichen Thyroxindosis zu substituieren, um den TSH-Wert zu normalisieren, ist auch hierzulande üblich, zumal eine weit verbreitete Hypothese besagt, dass eine unbehandelte subklinische Hypothyreose das Risiko für die Entstehung von Schilddrüsenkarzinomen erhöhen soll. Über Nutzen und Risiko einer hormonalen Substitutionstherapie bei subklinischer Hypothyreose und auch über den Schwellenwert des TSH-Spiegels für diese Indikation existieren allerdings keine Evidenz-basierten Erkenntnisse [12]. Auch in unseren Daten zur Hypothyreose nach pädiatrischer HL-Therapie, die aus der Befragung der nachbetreuenden Ärzte oder der Patienten selbst ermittelt wurden, sind daher viele subklinische Hypothyreosen ohne einen definierten TSH-Grenzwert enthalten. In den ersten beiden Studien mit Verzicht auf Radiotherapie bei kompletter Remission nach Chemotherapie, GPOH-HD 95 und HD-Intervall, zeigt sich dennoch sehr klar der Einfluss der Strahlentherapie. Nach einem medianen Follow-up von 8,6 (0-14,6) Jahren wurde bei 230 von insgesamt 956 bestrahlten Patienten, entsprechend 24,1%, eine Hypothyreose diagnostiziert, dagegen nur bei 20 von 286 Patienten ohne Strahlentherapie, entsprechend 7% (bisher unveröffentlichte Daten). Zahlreiche Analysen haben keinen Einfluss der Chemotherapie auf die Entstehung von Hypothyreosen nachweisen können. Es ist daher anzunehmen, dass die Hypothyreosen bei nicht im Halsbereich bestrahlten Patienten in der Mehrzahl durch die Nachsorgeuntersuchung von TSH und fT4 im Blut als subklinische Hypothyreosen „entdeckt“ wurden, und es fragt sich bei ihnen besonders, ob dann eine Schilddrüsenhormon-Substitutionstherapie gerechtfertigt ist. Als Kompromisslösung empfehlen wir generell, eine Substitutionstherapie erst oberhalb eines TSH-Wertes von 6 mU/l zu beginnen und nach ca. 2 Jahren mit einem Auslastest die Indikation zur Substitutionstherapie erneut zu prüfen.

Das Risiko für benigne Schilddrüsenknoten nach einer Halsbestrahlung nimmt zu mit steigender Strahlentherapiedosis und mit längerer Beobachtungszeit nach der Hodgkinerkrankung, und ist höher für das weibliche Geschlecht [11]. Für Schilddrüsenkarzinome gilt hingegen, dass die Inzidenz nach einer Halsbestrahlung, besonders bei Kindern unter 10 Jahren, bis zu einer Strahlendosis von 20-29 Gy zu- und bei höheren

Dosen wieder abnimmt, was mit einem „cell-killing effect“ erklärt wird [13]. Im Unterschied zu anderen soliden SMN nach Strahlentherapie, werden sie oft schon wenige Jahre nach der Strahlentherapie diagnostiziert. In der bereits erwähnten Patientenkohorte der Studien GPOH-HD 95 und HD-Intervall wurden nach einer medianen Beobachtungszeit von 8,6 Jahren unter den 956 bestrahlten Patienten bereits 10 Schilddrüsenkarzinome gemeldet, bei den 286 nicht bestrahlten Patienten hingegen kein einziges (bisher unveröffentlichte Daten).

Eine permanente Sterilität infolge einer Spermatogenese-störung drohte in der Vergangenheit nach einer HL-Behandlung im Rahmen der deutsch-österreichischen pädiatrischen Therapieprotokolle vielen Männern. Als Hauptverursacher konnte dafür Procarbazin identifiziert werden. Nach zwei Zyklen OPPA mit einer kumulativen Dosis von je 1500 mg/m² Procarbazin fanden sich bei 28,9% der männlichen Patienten signifikante FSH-Erhöhungen im Blut, die auf einen hypergonadotropen Hypogonadismus und eine Spermatogenese-störung hindeuten, nach zusätzlichen 2 COPP-Zyklen mit fast ebenso hoher Procarbazin-Dosis war dies schon bei 45,5% der Fall und nach weiteren zusätzlichen 2-4 Zyklen COPP bei 62,5% [14]. Aus diesem Grunde wurde seit 1985 in den pädiatrischen TOS versucht, auf Procarbazin zu verzichten bzw. es durch andere Zytostatika zu ersetzen. In der Studie DAL-HD 90 wurde Procarbazin in OPPA durch Etoposid (OEPA) ersetzt und damit ein gleichwertiges Ergebnis im Hinblick auf die Kontrolle des HL erzielt wie in den Vorgängerstudien [15]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass bei den männlichen Patienten nach 2 OEPA-Zyklen keine FSH-Erhöhung auftrat [16]. In der Studie GPOH-HD 2002 wurde bei den Jungen Procarbazin zusätzlich in COPP erstmals durch Dacarbazin ersetzt (COPDAC) und damit ebenfalls ein gleichwertiges Ergebnis erzielt wie mit den parallel dazu weiter mit OPPA/COPP behandelten Mädchen [17]. Noch stehen Untersuchungen aus, die belegen, dass nach COPDAC eine testikuläre Schädigung deutlich seltener auftreten wird; aber dies gilt als erwiesen für eine Behandlung mit der Chemotherapiekombination ABVD, die Dacarbazin in gleicher Dosis enthält, und keine permanente Sterilität bei Männern hinterlässt [18].

Frauen erleiden im Rahmen der Behandlung nach den internistischen Studien der GHSG, abhängig vom Alter und der Intensität der Chemotherapie nicht selten eine prämatüre Menopause [19]. In den deutschen pädiatrischen Hodgkinstudien gibt es bisher keine Hinweise darauf, dass dies auch für im Kindes- und frühen Jugendalter behandelte Mädchen gilt. Für sie droht nach unseren bisherigen Erfahrungen nur dann eine Sterilität, wenn bei der Bestrahlung iliakaler Lymphknotenstationen auch die Ovarien mitbestrahlt wurden. In den ersten 5 konsekutiven Studien DAL-HD 78 bis -HD 90 wurden bis zum September 2010 bereits 482 Kinder von 295 ehemaligen Hodgkin-Patienten gemeldet, 331 von 197 Frauen und 151 Kinder von 98 Männern. Unter den über 30-jährigen ehemaligen Patienten in Erstremission und ohne SMN sind 51% der Frauen bereits Mütter geworden, aber nur 25% der Männer sind schon Väter. Dabei ist die Zahl der Procarbazin-

haltigen Zyklen bei den Frauen offenbar bedeutungslos für die Elternschaft, während bei den Männern eine zunehmende Zahl Procarbazin-haltiger Zyklen mit einem abnehmenden Prozentsatz einer Vaterschaft korreliert. 37% der Männer, die kein Procarbazin erhalten haben, sind bereits Väter geworden. Nach 2 Zyklen mit Procarbazin wurden nur 28% Väter; nach 4 Zyklen 22% und nach 6 bis 8 Zyklen nur 10% (Publikation dieser Daten in Vorbereitung). Diese Ergebnisse bestätigen erneut, dass das Procarbazin offenbar bei männlichen Patienten Sterilität verursachen kann und lassen hoffen, dass diese Langzeitfolge mit der Elimination des Procarbazins aus unseren Studien keine Relevanz mehr haben wird.

Sekundäre maligne Neoplasien (SMN)

Sekundäre maligne Neoplasien sind besonders gravierende Spätfolgen nach Behandlung eines HL im Kindes- und Jugendalter: Sie treten nach HL häufiger auf als nach allen anderen primären Neoplasien [20].

In den ersten 15 Jahren nach einer HL-Erkrankung werden – außer Schilddrüsenkarzinomen – vorwiegend sekundäre Leukämien und Non-Hodgkin-Lymphome beobachtet, danach nur äußerst selten; aber dafür treten etwa ab 10-15 Jahren nach Therapie eines HL zunehmend häufiger sekundäre solide Neoplasien auf, deren kumulative Inzidenzkurve mit den Jahren immer steiler ansteigt.

Sekundäre Leukämien und Myelodysplastische Syndrome lassen sich überwiegend auf die Chemotherapie zurückführen. Während nach Chemotherapie kombinationen, die Mechlorethamin oder Chlorambuzil enthalten, bei ca. 2-6% der Überlebenden Leukämien beobachtet wurden, waren dies nach den in den deutschen pädiatrischen TOS verwendeten Zytostatika bisher nur 0,6% [4, 21]. Auch nach Einführung des Etoposids in die Therapie wurden nicht mehr sekundäre Leukämien beobachtet und bisher auch keine einzige akute myeloische Leukämie mit einer chromosomalen 11q23-Aberration, die charakteristisch ist für durch Topoisomerase-II-Inhibitoren verursachte Leukämien.

Auch für sekundäre NHL-Erkrankungen betrug die kumulative Inzidenz in den Studien DAL-HD 78 - HD 90 lediglich 0,8% [4].

Sekundäre solide Tumoren (SST) werden vor allem nach Radiotherapie beobachtet. In den letzten zwei Jahrzehnten erschienen dazu zahlreiche Publikationen mit unterschiedlichen Ergebnissen sowohl für die kumulative Inzidenz oder die auf die altersentsprechende Normalbevölkerung bezogene standardized incidence ratio (SIR), als auch für den Einfluss verschiedener Faktoren, wie Alter, Geschlecht, Strahlendosis etc. Es ist nicht möglich im Rahmen dieser Übersicht dazu auf Details einzugehen. Aber auch hier können die in den deutschen pädiatrischen Studien DAL-HD 78 bis GPOH-HD-Intervall in den Studienzentralen in Münster und Berlin-Buch ermittelten

Inzidenzen veranschaulichen, womit in der Nachsorge bei derartigen Patienten zu rechnen ist. Insgesamt 2.654 Studienpatienten wurden in diesen 7 ersten Studien von 1978 bis 2002 behandelt mit einem medianen Alter bei Diagnose von 13,3 (1,9-17,9) Jahren. Bis zum 1. September 2010 wurden nach einer medianen Beobachtungszeit von 11,0 (0-32,2) Jahren insgesamt 112 SNM bei 107 Patienten gemeldet, darunter bei 16 Patienten Leukämien und NHL sowie bei 91 SST; Basaliome wurden bei dieser Erhebung nicht berücksichtigt. Damit betrug die kumulative Inzidenz für alle SMN nach 10 Jahren 1,8%, nach 20 Jahren 8,2%, nach 25 Jahren 11,4% und nach 30 Jahren 22,2% (SE 4,1%). Für Leukämien und NHL lagen die kumulativen Inzidenzen zu den gleichen Zeitpunkten bei 0,5%, 0,9%, 1,2% und 1,2% (SE 0,4%), für SST bei 1,4%, 7,3%, 10,2%

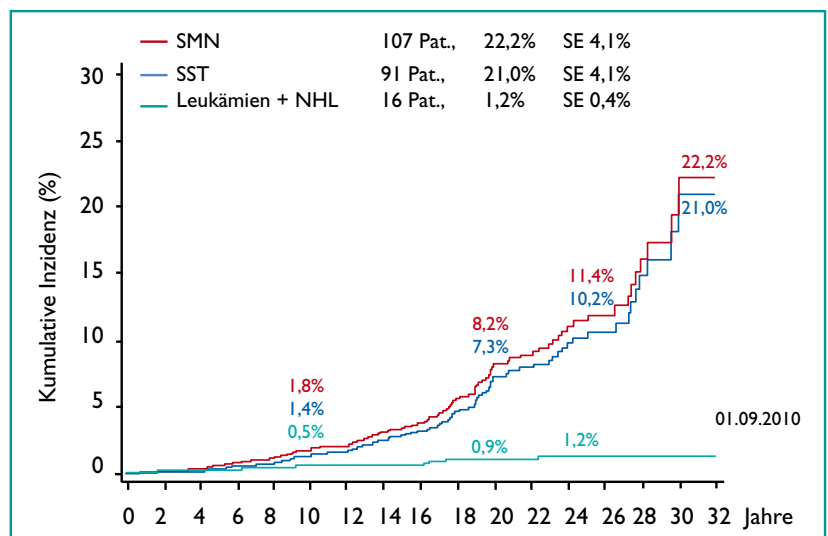


Abb. 3: Kumulative Inzidenz für sekundäre maligne Neoplasien (SMN) insgesamt, für Leukämien und Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) sowie für sekundäre solide Tumoren (SST) in den pädiatrischen Studien DAL-HD 78 bis GPOH-HD-Intervall (n = 2654 Patienten insgesamt); mit Angabe der Inzidenzwerte nach 10, 20, 25 und 30 Jahren Follow-up.

und 21,0% (SE 4,1%), (Abb. 3). Insgesamt 22 dieser Patienten verstarben bisher; davon 20 an der SMN. Unter den SST waren in absteigender Häufigkeit 37 Schilddrüsenkarzinome, 22 Mammakarzinome, 8 Sarkome, 7 Melanome, 6 kolorektale Karzinome, 3 Uteruskarzinome, 3 Schwanome und 11 unterschiedliche Einzeldiagnosen vertreten. Bei 89% aller Patienten mit SST lag der Tumor im primär bestrahlten Bereich. Die beobachteten Inzidenzen sind denen anderer großer Studien zu SST nach kombinierter Radio-Chemotherapie vergleichbar [22, 23, 24].

Über eine große Häufigkeit von sekundären Mammakarzinomen (SMK) wird in allen vergleichbaren Studien berichtet [22-27], aber die Analysen dazu kommen teilweise zu kontroversen Ergebnissen; so gibt es z.B. noch keinen Konsens darüber, ob die Inzidenz höher ist für HL-Erkrankungen in der Pubertät, und auch darüber, ob eine lineare Zunahme mit der

Radiotherapiedosis postuliert werden kann [27, 28]. Gesichert ist dagegen die Erkenntnis, dass die Inzidenz zunimmt, je länger eine intakte Ovarialfunktion besteht, weshalb besonders bei jungen Patientinnen eine hohe Dosis von Alkylanzien oder eine Bestrahlung der Ovarien, die zu einer prämaturnen Menopause führen, die Häufigkeit von SMK reduziert [26, 27]. Auch dass eine Reduktion des Strahlentherapievolumens, insbesondere das Vermeiden einer axillären Bestrahlung, die Inzidenz vermindert, ist erwiesen [28].

In der Patientenkohorte der ersten 5 Studien DAL-HD 78 bis -HD 90 wurden bis zum 1. September 2010 unter 409 Patientinnen im Alter von median 14,3 (11-18) Jahren thorakal bestrahlten Patientinnen bereits 21 SMK beobachtet. Davon waren 5 syn- oder metachron beidseitig aufgetreten, 2 hatten bei Diagnose schon Fernmetastasen, 6 waren bereits rezidiert und 2 sind verstorben. Die Abb. 4 zeigt die kumulativen Inzidenzkurven für das Follow-up (11,8% nach 25 Jahren) und nach dem erreichten Alter der Frauen (im Alter von 40 Jahren ebenfalls 11,8%). Im Vergleich zu den Daten des Krebsregisters Nordrhein-Westfalen lässt sich daraus ein SIR-Wert für die Altersgruppe von 15 bis 40 Jahren von 11,6 und im Vergleich zu den Daten des Robert-Koch-Instituts sogar ein SIR von 14,8 errechnen.

Frauen mit einem SMK nach pädiatrischen HL-Erkrankungen haben somit nicht nur eine ähnlich hohe Inzidenz wie bei familiär erhöhtem Risiko für Brustkrebs (z.B. bei Mutationsträgerinnen BRCA1 oder BRCA2), sondern teilen mit ihnen auch ein relativ junges Alter bei Erkrankung und ein erhöhtes Risiko für bilateralen Befall und Rezidive. Wir bemühen uns deshalb darum, bei allen Patientinnen, die im Rahmen pädiatrischer HL-Studien thorakal bestrahlt wurden, ab dem 25. Lebensjahr Brustkrebs-Früherkennungs-Untersuchungen vornehmen zu lassen, wie sie für Frauen mit genetischer Prädisposition bereits zugelassen sind [29].

Lebensqualität

Zur Erfassung der Lebensqualität nach einer HL-Erkrankung von Kindern und Jugendlichen haben wir eine Erhebung bei über 1.000 ehemaligen Patienten mit einer Fragebogenaktion vornehmen können. Ohne in dieser Übersicht auf Details dieser Befragung eingehen zu wollen, lässt sich zu den Ergebnissen im Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe sagen, dass die ehemaligen HL-Patienten psychosozial erfolgreich integriert erscheinen, z.B. in Bezug auf Ausbildungsstand und Erwerbstätigkeit. Aber bei einem Teil der Frauen ist die emotionale Funktion etwas beeinträchtigt und bei beiden Geschlechtern wird signifikant häufiger über Fatigue als in der Normgruppe berichtet. Auch diese Spätfolgen betreffen allerdings nur eine Minderheit der Langzeitüberlebenden (Publikation in Vorbereitung).

Nachsorge nach pädiatrischer HL-Erkrankung

Eine Nachsorge onkologischer Patienten sollte einerseits der Früherkennung von Rezidiven und andererseits der Erkennung von Langzeitfolgen der Therapie, sowie gegebenenfalls der Beratung, Prävention und Behandlung bezüglich dieser Folgen, dienen.

Die Empfehlungen zur Rezidivfrüherkennung von HL sind Bestandteil der aktuellen pädiatrischen Behandlungsprotokolle und sollen daher an dieser Stelle nicht näher besprochen werden. Etwa die Hälfte der Progresse und Rezidive im Rahmen der pädiatrischen Studien HD 78 bis HD 95 ereigneten sich im ersten Jahr nach Diagnose des HL [30] und nach den ersten 3 Jahren war das Restrisiko für ein noch zu erwartendes Rezidiv bei den Überlebenden nur noch sehr gering. Deshalb machen planmäßige Verlaufskontrolluntersuchungen mittels Sonografie-, Röntgen-, CT-, MRT- oder PET-Untersuchungen über das dritte Jahr der Nachsorge hinaus keinen Sinn, sondern sollten dann nur noch individuell bei Rezidivverdacht eingesetzt werden.

Auch die Untersuchungen zur Erkennung von möglichen Langzeitfolgen der Therapie sind für die ersten 5 Jahre in den aktuellen Behandlungsprotokollen für HL im Kindes- und Jugendalter enthalten und ein regulärer Bestandteil der TOS.

Aber auch später empfehlen sich für alle HL-Patienten weitere jährliche ärztliche Kontrolluntersuchungen inklusive einer Schilddrüsenuntersuchung nach Halsbestrahlung (Sonografie, TSH und fT4), kardiologische Untersuchungen alle 2-5 Jahre (EKG und Echo-KG), Lungenfunktionsprüfungen nach Bestrahlung des Mediastinums und/oder der Lungen in individuell zu wählenden Intervallen, endokrinologische Untersuchungen hinsichtlich der gonadalen Funktion, beim männlichen Geschlecht mindestens ab dem 18. Lebensjahr einmalig LH, FSH, Inhibin B und Testosteron, sowie bei Verdacht auf einen hypergonadotropen Hypogonadismus zusätzlich ein Spermogramm, bei weiblichem Geschlecht ebenfalls Hormonuntersuchungen (LH, FSH, Östradiol, Inhibin B, Anti-Müller-Hormon) und bei pathologischen Werten, Menstruations-

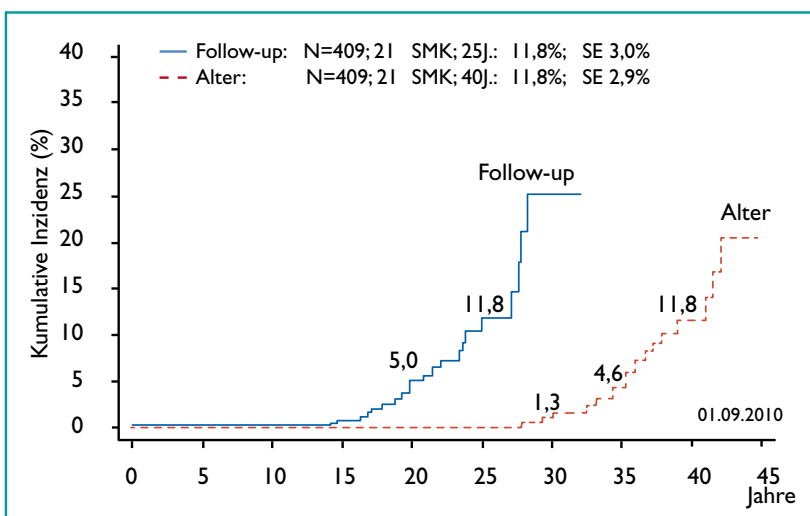


Abb. 4: Kumulative Inzidenz für sekundäre Mammakarzinome (SMK) in Abhängigkeit von der Beobachtungszeit nach HL-Erkrankung (Follow-up) und vom erreichten Lebensalter der ehemaligen Patientinnen aus den pädiatrischen Studien DAL-HD 78 bis -HD 90.

störungen oder unerfülltem Kinderwunsch weitergehende Untersuchungen beim Gynäkologen oder in einem Zentrum für Reproduktionsmedizin. Schließlich empfehlen wir bei Frauen nach Bestrahlung im Brustbereich ab dem 25. Lebensjahr Brustkrebsfrüherkennungsmaßnahmen in Form von Selbstuntersuchungen, MRT-, Sonographie- und Mammographieuntersuchungen je nach Alter entsprechend den senologischen Empfehlungen [29].

Mit zunehmenden Erkenntnissen über genetische Prädispositionsfaktoren für viele der geschilderten Spätfolgen lassen sich vielleicht in Zukunft die Risikoprofile der Patienten individueller charakterisieren.

Über den Einfluss des Lebensstils und zusätzlicher Noxen, wie Rauchen, Alkohol, Medikamente u.a., wissen wir bisher auch relativ wenig. Dennoch empfiehlt es sich natürlich, gerade diesen ehemaligen Patienten eine gesunde Lebensführung anzuraten.

Zusammenfassung und Fazit:

In der Behandlung von HL bei Kindern und Jugendlichen wurden in Deutschland schon seit etwa 30 Jahren sehr hohe Überlebensraten erreicht. Seither wurde auch der Erkennung und Vermeidung von Spätfolgen in dieser Patientengruppe eine besondere Beachtung geschenkt. Mit der Weiterentwicklung der pädiatrischen Therapieoptimierungsstudien für HL konnten einige Langzeitfolgen schon eliminiert oder erheblich reduziert werden, aber dennoch drohen viele Spätfolgen der Therapie noch immer einem nicht unbeträchtlichen Anteil der von ihrem HL Geheilten. Zu diesen Spätfolgen gehören z.B. Schilddrüsenerkrankungen nach Halsbestrahlung, Spermatogenesestörungen nach Behandlung mit Procarbazine, kardiale Erkrankungen nach Mediastinalbestrahlung und sekundäre maligne Neoplasien, insbesondere nach Radiotherapie. Die in der Nachsorge tätigen Ärzte sollten diese Risiken kennen und die Patienten entsprechend ihrem individuellen Risikoprofil betreuen. Die Erforschung der kausalen Faktoren für negative Langzeitfolgen nach einer pädiatrischen HL-Erkrankung bleibt ein aktuelles Thema, um in Kenntnis dieser Zusammenhänge sowohl die Therapie von HL bei Kindern und Jugendlichen, als auch die Nachsorge der Langzeitüberlebenden künftig zu optimieren. Auch für junge Erwachsene mit einer Hodgkinerkrankung drohen Langzeitfolgen in ähnlicher Weise und aktuelle Therapiekonzepte sollten dies gebührend berücksichtigen.

Dr. Wolfgang Dörffel

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
HELIOS-Klinikum Berlin-Buch
Schwanebecker Chaussee 50
13125 Berlin

E-Mail: wolfgang.doerffel@helios-kliniken.de



Abstract

Wolfgang Dörffel, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin,
HELIOS-Klinikum Berlin-Buch

High cure rates have been achieved in the treatment of Hodgkin lymphoma (HL) in childhood and adolescence over the last 30 years. Concurrently, detecting and avoiding late effects in survivors has become increasingly important.

Some long-term effects were avoided or reduced by further refinement of pediatric HL therapy optimizing studies; however, many late effects seen in survivors are still treatment-immanent, like thyroid disorders after irradiation of the neck, impairment of spermatogenesis after treatment with procarbazine, cardiac diseases after mediastinal irradiation and secondary malignant diseases, which are mainly caused by irradiation.

Physicians active in the follow-up care for such patients should know about these general risks as well as the individual risk profile of each patient.

The exploration of factors which cause adverse long-term effects after pediatric HL diseases remains a challenge for clinical research; it is also essential for our efforts to optimize the treatment of HL, especially in children, adolescents and young adults, as well as the follow-up care of survivors.

Keywords: Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence, late effects, follow-up care

Gefördert durch die Deutsche Leukämie-Forschungshilfe, Dachverband und die Kinderkrebshilfe Münster.

Literatur:

1. Donaldson SS, Kaplan H (1982) Complications of treatment of Hodgkin's disease in children. *Cancer treatm Rep* 66: 977-989
2. Schellong G (1996) Treatment of children and adolescents with Hodgkin's disease: the experience of the German-Austrian Paediatric Study Group. *Baillière's Clin Haemat* 9: 619-634
3. Dörffel W, Lüders H, Rühl U, Albrecht M, Marciniak H, Parwaresch R, Pötter R, Schellong G, Schwarze E-W, Wickmann L (2003) Preliminary results of the multicenter trial GPOH-HD 95 for the treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents: Analysis and outlook. *Klin Pädiatr* 215: 139-145
4. Schellong G, Riepenhausen M (2004) Spätfolgen nach Therapie des Morbus Hodgkin : Update 2003/04 für schwere Postsplenektomie-Infektionen und sekundäre Malignome. *Klin Pädiatr* 216: 364-369
5. Grulich M, Schöntube M, Dörffel W (1990) Bestrahlungsfolgen bei Kindern mit Lymphogranulomatose. *Pädiatr Grenzgeb* 29: 115-117
6. Hancock SL, Donaldson SS, Hoppe RT (1993) Cardiac disease following treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents. *J Clin Oncol* 11: 1208-1215
7. Adams MJ, Lipsitz SR, Colan SD, Tarbell NJ, Treves T, Diller L, Greenbaum N, Mauch P, Lipshultz E (2004) Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy. *J Clin Oncol* 22: 2139-3148
8. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA,

- Otto CM, Shah PM, Shanewise JS, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B (2006) ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 48(3): e1-148
9. Schellong G, Riepenhausen M, Bruch C, Kotthoff S, Vogt J, Bölling T, Dieckmann K, Pötter R, Heinecke A, Brämswig J, Dörffel W. (2010) Late valvular and other cardiac diseases after different doses of mediastinal radiotherapy for Hodgkin disease in children and adolescents: Report from the longitudinal GPOH follow-up project of the German-Austrian DAL-HD studies. *Pediatr Blood Cancer* 55: 1145-1152
 10. Bowers DC, McNeil DE, Liu Y, Yasui Y, Stovall M, Gurney JG, Hudson M, Donaldson SS, Packer RJ, Mitby PA, Kasper CE, Robison LL, Oeffinger KC (2005) Stroke as a late treatment effect in Hodgkin's disease: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 27: 6508-6515
 11. Sklar C, Whitton J, Mertens A, Stovall M, Green D, Marina N, Greffe B, Wolden S, Robison L (2000) Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: Data from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 3227-3232.
 12. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT (2006) Consensus Statement: Subclinical thyroid dysfunction: A joint statement in management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 581-585
 13. Sigurdson AJ, Ronkers CM, Mertens AC, Stovall M, Smith SA, Liu Y, Berkow RL, Hammond S, Neglia JP, Meadows AT, Sklar CA, Robison LL, Inskip PD (2005) Primary thyroid cancer after first tumour in childhood (the Childhood Cancer Survivor Study): a nested case-control study. *Lancet* 365: 2014-2023
 14. Brämswig JH, Heimes U, Heiermann E, Schlegel W, Nieschlag E, Schellong G (1990) The effect of different cumulative doses of chemotherapy on testicular function. *Cancer* 65: 1298-1302
 15. Schellong G, Pötter R, Brämswig J, Wagner W, Prott F-J, Dörffel W, Körholz D, Mann G, Rath B, Reiter A, Weissbach G, Riepenhausen M, Thiemann M and Schwarze E-W for the German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group (1999) High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: The German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90. *J Clin Oncol* 17: 3736-3744
 16. Gerres L, Brämswig JH, Schlegel W, Jürgens H, Schellong G (1998) The effects of etoposide on testicular function in boys treated for Hodgkin's disease. *Cancer* 83: 2217-2222
 17. Mauz-Körholz C, Hasenclever D, Dörffel W, Ruschke K, Pelz T, Voigt A, Stiefel M, Winkler M, Vilsler C, Dieckmann K, Karlén J, Bergsträsser E, Fossa A, Mann G, Hummel M, Klapper W, Stein H, Vordermark D, Kluge R, Körholz D (2010) Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: The GPOH-HD-2002 study. *J Clin Oncol* 28: 3680-3686
 18. Kulkarni SS, Sastry PSRK, Saika TK, Parikh PM, Gopal R, Advani SH (1997) Gonadal function following ABVD therapy for Hodgkin's disease. *Am J Clin Oncol* 20: 354-357
 19. Behringer K, Breuer K, Reineke T, May M, Nogova L, Klimm B, Schmitz T, Wildt L, Diehl V, Engert A; German Hodgkin's Lymphoma Study Group (2005) Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 23: 7555-7564
 20. Neglia Friedmann DL, Yasui Y et al. (2001) Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 93: 618 - 629
 21. Schellong G, Riepenhausen M, Creutzig U, Ritter J, Harbott G, Mann G, Gardner H (1997) Low risk of secondary leukemias after chemotherapy without mechlorethamin in childhood Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 25: 2241-2253
 22. Sankila R, Garwicz S, Olsen JH, Dollner H, Hertz H, Kreuger A, Langmark F, Lanning M, Moller T and Tulinius H for the Association of the Nordic Cancer Registries and the Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (1996) Risk of subsequent malignant neoplasms among 1,641 Hodgkin's disease patients diagnosed in childhood and adolescence: A population-based cohort study in the five Nordic countries. *J Clin Oncol* 14: 1442 - 1446
 23. Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, Birch JM, Bogue MK, Diller L, DeLaat C, Fossati-Bellani F, Morgan E, Oberlin O, Reaman G, Ruymann FB, Tersak J, Meadows AT (2003) High risk of subsequent neoplasms with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: Report from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol* 21: 4386-4394
 24. Meadows AT, Friedman DL, Neglia JP, Mertens AC, Donaldson SS, Stovall M, Hammond S, Yasui Y, Inskip PD (2009) Second neoplasms in survivors of childhood cancer: Findings from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *J Clin Oncol* 27: 2356-2362
 25. Taylor AJ, Winter DL, Stiller CA, Murphy M, Hawkins MM (2006) Risk of breast cancer in female survivors of childhood Hodgkin's disease in Britain: A population-based study. *Int J Cancer* 120: 384-390
 26. Basu SK, Schwartz C, Fisher SG, Hudson MM, Tarbell N, Muhs A, Marcus KJ, Mendenhall N, Mauch P, Kun LE, Constine LS (2008) unilateral and bilateral breast cancer in women surviving pediatric Hodgkin's disease. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 72: 34-40
 27. Inskip PD, Robison LL, Stovall M, Smith SA, Hammond S, Mertens AC, Whitton JA, Diller L, Kenney L, Donaldson SS, Meadows AT, Neglia JP (2009) Radiation dose and breast cancer risk in the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 27: 3901-3907
 28. De Bruin ML, Sparidans J, van't Veer MB, Nordijk EM, Louwman MWJ, Zijlstra JM, van den Berg H, Russell NS, Broeks A, Baaijens HA, Aleman BMP, van Leeuwen FE (2009) Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: Lower risk after smaller radiation volumes. *J Clin Oncol* 27: 4239-4246
 29. Albert U-S, Altland H, Duda V, Engel M, Geraedts M, Heywang-Köbner S, Hölzel E, Kalbhelm E, Koller M, König K, Kreienberg R, Kühn T, Lebeau A, Naß-Griegoleit L, Schlake W, Schmutzler R, Schreier I, Schulte H, Schulz-Wendtland R, Wagner U, Kopp I (2008) Kurzfassung der aktualisierten Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland 2008. *Geburtsh Frauenheilk* 68: 251-261
 30. Schellong G, Dörffel W, Claviez A, Körholz D, Mann G, Scheel-Walter H-G, Böckerink JPM, Riepenhausen M, Lüders H, Pötter R, Rühl U (2005) Salvage therapy of progressive and recurrent Hodgkin's disease: Results from a multicenter study of the pediatric DAL/GPOH-HD-study group. *J Clin Oncol* 23: 6181-6189