

Wolfgang Dörffel, Marianne Riepenhausen, Heike Lüders, Jürgen Brämwig, Lutz Wickmann, Günther Schellong

# Langzeitfolgen nach Behandlung eines Hodgkin-Lymphoms im Kindes- und Jugendalter



Prof. Dr. Schellong und Dr. Dörffel im Kreis ehemaliger Patienten mit einigen von deren Kindern

Hodgkin-Lymphome sind bösartige Tumoren, die zumeist von den Lymphknoten ausgehen und die unbehandelt zum Tode führen. Sie werden in Deutschland und Österreich bei Kindern und Jugendlichen schon seit 1978 nach Therapieplänen behandelt, die für die überwiegende Mehrheit der Erkrankten ein Überleben ermöglichen. Die große Zahl der Langzeitüberlebenden dieser Erkrankung lässt aber auch das Problem von Spätfolgen der Behandlung besonders deutlich zutage treten. In einem früheren Artikel (**wir** 1/03) wurde schon einmal über die Erhebung von Spätfolgen bei den ehemaligen Patienten der Studien DAL-HD78 bis -HD90 aus den Jahren 1978 bis 1995 (Studienzentrale in Münster) berichtet. Inzwischen konnte nicht nur diese Patientengruppe weiter nachverfolgt werden, sondern es wurden nun auch die Patienten der nächsten beiden Studien (GPOH-HD 95 und HD-Intervall, Studienzentrale in Berlin-Buch) in das Forschungsprojekt zur Erhebung der Langzeitfolgen einbezogen, das von der Deutschen Leukämie-Forschungshilfe gefördert wird. Über die aktuellen Ergebnisse dieser Spätfolgenenerhebung soll hier berichtet werden.

## Die Behandlung von Hodgkin-Lymphomen und ihre historische Entwicklung

Zum Verständnis der Entwicklung der Behandlungskonzepte wollen wir kurz schildern, wie sich Diagnostik und Therapie im Laufe der Zeit entwickelt haben. Von dem englischen Arzt Thomas Hodgkin wurde bereits 1832 eine Krankheit mit Lymphknotentumoren beschrieben, die als Erstbeschreibung dieses Krankheitsbildes gilt, weshalb es später mit seinem Namen versehen und in englischer Sprache als Hodgkin's disease (HD) bezeichnet wurde. Erst später wurde das typische Gewebebild der Erkrankung unter dem Mikroskop (Histologie) beschrieben und erst 1994 konnte eine Art der Blutzellen (B-Lymphozyt) als Ursprungszelle der Erkrankung

erkannt werden, weshalb man heute vom Hodgkin-Lymphom (HL) spricht. Die Ursache der Erkrankung konnte trotz intensiver Forschungsarbeiten auf diesem Gebiet bis heute leider nicht erkannt werden. Die Behandlung von Patienten mit HL richtet sich daher nicht gegen die Ursache, sondern – wie bei vielen anderen Krebserkrankungen auch – nur gegen die Tumorzellen selbst.

Bereits vor mehr als 50 Jahren gelang der Nachweis, dass eine hochdosierte und ausgedehnte Strahlentherapie die Mehrheit der Patienten mit einer Hodgkin'schen Erkrankung zu heilen vermag. Etwas später konnte gezeigt werden, dass auch eine intensive Behandlung mit mehreren Zellgiften (Zytostatika) selbst gegen fortgeschrittene Formen der Erkrankung häufig erfolgreich ist. Beide Therapieformen waren aber leider mit zahlreichen Nebenwirkungen und Spätfolgen verbunden, die besonders bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen inakzeptabel erschienen. So wurde der Versuch gestartet, mit einer kombinierten Behandlung in Form einer abgeschwächten Chemo- und Strahlentherapie sowohl die Heilungsaussichten zu verbessern als auch die Nebenwirkungen beider Methoden zu verringern. In Deutschland und Österreich startete 1978 die erste Behandlungsstudie dieser Art DAL-HD-78 (Studienleiter: Professor Dr. G. Schellong, Münster) unter dem Dach der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung und -behandlung im Kindesalter (DAL). Durch intensive Begleitforschung, Auswertung der Ergebnisse und Beratungen verschiedener Experten aus den beteiligten Fachdisziplinen, wie Pathologie, Kinderheilkunde, Strahlentherapie, Radiodiagnostik, Statistik und anderer Fächer, wurde die Diagnostik und Therapie im Rahmen von aufeinanderfolgenden Therapieoptimierungsstudien immer weiter entwickelt. Die im internationalen Vergleich besonders guten Ergebnisse führten zu einer Beteiligung weiterer Länder. Heute läuft bereits die 9. Therapieoptimierungsstudie als eine große multizentrische Studie, an der die Mehrheit der europäischen Länder teilnimmt (Euro-Net PHL C1, Studienleiter Professor Dr. D. Körholz, Halle). In den aufeinanderfolgenden Studien wurden sowohl die chirurgischen Maßnahmen als auch die Chemo- und Strahlentherapie fortlaufend verändert, mit dem Ziel, die von Anfang an guten Heilungserfolge beizubehalten, aber die Nebenwirkungen und Spätfolgen der Behandlung zu vermindern.

### PROJEKTFÖRDERUNG



Für das Forschungsprojekt **Spätfolgen nach Morbus Hodgkin** hat der Dachverband DLFH im Zeitraum von 1998 bis heute insgesamt Fördermittel in Höhe von 710.000 EUR bereitgestellt.

Bei allen Patienten erfolgte zur Diagnostik der Ausbreitung des Befalls im Bauchraum in den ersten Studien noch eine chirurgische Bauchöffnung und die Entfernung der Milz. Denn es gab damals noch keine Ultraschalluntersuchung, keine Computertomografie oder Magnetresonanztomografie zur Erkennung von Krankheitsherden im Bauchraum.

In der ersten Studie wurde erprobt, ob die Strahlentherapie in hoher oder reduzierter Dosis auch auf Nachbarregionen der befallenen Lymphknotenherde gerichtet werden musste, wie das bei alleiniger Strahlentherapie unumgänglich war. Die Dosis der Strahlentherapie auf die befallenen Regionen selbst wurde noch relativ hoch gewählt, um Rückfälle der Erkrankung zu vermeiden. In den folgenden Studien wurden die bestrahlten Regionen enger eingegrenzt und die Strahlendosis stufenweise vermindert. In der unter dem Dach der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) 1995 gestarteten Studie GPOH-HD 95 (Studienleiter: Dr. W. Dörffel, Berlin-Buch) wurde erstmals versucht, bei Patienten, deren Krankheitszeichen unter der Chemotherapie gänzlich verschwanden, auf die Strahlentherapie zu verzichten. In der aktuellen Studie Euro-Net PHL C1 kann mit einer speziellen diagnostischen Methode (Positronenemissionstomografie, abgekürzt PET) das Ansprechen auf die Chemotherapie noch besser beurteilt werden und somit schon bei etwa der Hälfte aller Patienten auf die Radiotherapie verzichtet werden.

Bei der Chemotherapie wurden schon in der ersten Studie neue Medikamentenkombinationen, OPPA und COPP genannt, erprobt, die eine besonders gute Wirkung auf die Hodgkin-Lymphome und weniger Nebenwirkungen versprachen. Als sich später durch begleitende Hormonuntersuchungen der Verdacht erhärtete, dass das Medikament Procarbazin bei vielen behandelten Knaben eine Unfruchtbarkeit (Sterilität) verursachen kann, wurde versucht, dieses aus dem Behandlungskonzept wegzulassen oder es durch ein anderes zu ersetzen. Auf diese Weise gelang es im Laufe der Jahre die Nebenwirkungen und Spätfolgen der Therapie immer weiter zu reduzieren.

Durch die Reduktion der Therapieintensität traten in zwei Studien, DAL-HD-85 und GPOH-HD-95, leider etwas vermehrt Rückfälle der Hodgkin-Lymphom-Erkrankung auf. Diese konnten aber mit einer nachfolgenden, intensiven Behandlung zumeist dauerhaft geheilt werden, sodass am Ende in allen Therapiestudien seit 1982 eine 10-Jahres-Heilungsrate von über 95% erzielt wurde.

## Die langzeitliche Erfassung des Erfolges und der unerwünschten Folgen der Behandlung im Rahmen der Therapieoptimierungsstudien

Dass die Erfassung der unerwünschten Folgen der Behandlung im Rahmen unserer Studien ebenso wichtig sein muss wie der Heilungserfolg, liegt auf der Hand; denn nur damit lässt sich überprüfen, ob wir auch in dieser Hinsicht das angestrebte Ziel der Therapieoptimierung erreicht haben. Das bedeutet, dass wir zu unseren ehemaligen Studienpatienten noch über Jahrzehnte Kontakt halten müssen, um in regelmäßigen Abständen zu erfragen, wie es ihnen gesundheitlich geht und ob sich Spätfolgen der Behandlung eingestellt haben. Denn viele, insbesondere strahlenbedingte Spätfolgen treten erst nach 15 und mehr Jahren in zunehmender Zahl auf.

In den beiden ersten HD-Studienzentren für Kinder und Jugendliche – in Münster und in Berlin-Buch – wurden die Patienten der abgeschlossenen Behandlungsstudien deshalb weiter nachver-

folgt. Der Status der Hodgkin-Lymphom-Erkrankung und die aufgetretenen Therapiefolgen wurden in regelmäßigen Abständen von 2 bis 3 Jahren von den behandelnden Kliniken, den betreuenden ambulanten Ärzten oder den ehemaligen Patienten selbst erfragt. In Münster erhielten wir von den ursprünglich 1.408 Erkrankten aus den Jahren 1978 bis 1995 bei der letzten Erhebung (2010/2011) nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 17,4

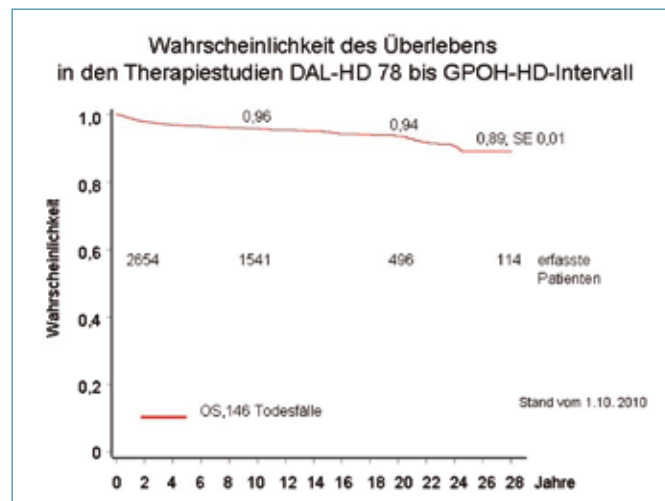


Abb.1: Überlebenswahrscheinlichkeit (Overall Survival = OS) bei den 2654 Patienten in den Therapieoptimierungsstudien DAL-HD 78 bis GPOH-HD-Intervall bis zu 28 Jahren nach der Erkrankung. Die Zahlen der erfassten Patienten (Mitte der Grafik) geben an, wie viele Patienten bis zu diesem Zeitpunkt nachbeobachtet werden konnten. SE = Standard Error (Standardfehler).

Jahren (Bereich 0,1 – 32,7 Jahre) in 75 Prozent verwertbare Auskünfte aus den letzten 6 Jahren. In Berlin-Buch konnten wir bis zum 1.10.2010 von 1246 ehemaligen Patienten aus den Jahren 1995 bis 2002 nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8,2 Jahren (Bereich 0,1 -14,8 Jahre) in 88 Prozent Auskünfte über ihr Befinden aus den letzten 6 Jahren einholen. Die daraus gewonnenen Erkenntnisse helfen uns, die Therapie neu erkrankter Kinder und Jugendlicher und die Langzeitnachsorge bereits behandelte Patienten weiter zu verbessern.

Die Kurve in Abbildung 1 stellt die statistisch berechnete Wahrscheinlichkeit für das Überleben (overall survival) bei der Gesamtheit der 2654 Patienten aus den Studien DAL-HD 78 bis HD-Intervall dar: Die Überlebensraten liegen bis zu einer Beobachtungszeit von 20 Jahren bei über 90 Prozent und sinken danach leicht auf 89 Prozent nach 28 Jahren ab. Dass von den insgesamt 2654 Patienten bis zu diesem Zeitpunkt nur 146 Patienten verstorben waren, wird auch im internationalen Vergleich als ein bemerkenswerter Erfolg unserer Bemühungen um eine Therapieoptimierung gewertet.

Ein Fortschreiten der Erkrankung unter Therapie (Progression) oder ein Rückfall der Erkrankung nach zunächst erfolgreicher Behandlung (Rezidiv) ereignete sich in unseren Behandlungsstudien bei insgesamt 296 von 2654 Patienten. Die meisten dieser Ereignisse traten in den ersten drei (zu 79 Prozent) bis fünf (zu 87 Prozent) Jahren nach Diagnose auf. Deshalb empfehlen wir planmäßige Untersuchungen mit radiologischen Methoden (Röntgen, Computertomografie und Magnetresonanztomografie) zur Rezidivfrüherkennung nur in den ersten drei Jahren. Später ergibt sich der Hinweis auf ein Rezidiv eher durch vom Patienten selbst beobachtete Symptome oder durch eine ärztliche Untersuchung als durch ein Raster bildgebender Untersuchungen in größeren Zeitabständen.

Auch Rezidive eines HL können in vielen Fällen noch erfolgreich behandelt werden. Eine Auswertung der Behandlung von 176 Patienten mit Progressen oder Rezidiven aus den Jahren 1986 bis 2003 im Rahmen unserer Studien ergab, dass von diesen Patienten nach 10 Jahren 75 Prozent überlebten und damit mehrheitlich geheilt waren.

## Im Folgenden wollen wir auf die wichtigsten Langzeitfolgen im Detail eingehen.

### Bedrohliche Infektionen nach Entfernung der Milz

Bei über 300 Patienten aus den Studien DAL-HD 78 bis DAL-HD 87 wurde die Milz entfernt. Das Fehlen der Milz führt in der Regel nicht zu einer subjektiven Beeinträchtigung des Wohlbefindens oder Einschränkungen der Leistungsfähigkeit. Aber es bewirkt eine Abwehrschwäche, die zu einer plötzlich auftretenden Allgemeininfektion (Sepsis) durch bestimmte kapseltragende Bakterien mit einem überfallartigen, stürmischen Verlauf und tödlichem Ausgang führen kann. Im internationalen medizinischen Sprachgebrauch wird diese bedrohliche Erkrankung als overwhelming post-splenectomy infection (OPSI) bezeichnet. In den ersten 3 bis 5 Jahren nach der Operation erhielten diese Patienten daher eine prophylaktische Dauertherapie mit Penicillin. Es kann aber auch noch viele Jahre später zu einem OPSI-Ereignis kommen. Bis zum Oktober 2010 erfuhren wir von 31 derartigen Ereignissen unter den ehemaligen HL-Patienten, denen die Milz entfernt worden war. 19 starben daran. Wir hatten deshalb vor einigen Jahren eine Broschüre an die ehemaligen Patienten geschickt, denen die Milz entfernt worden war, und sie über die Empfehlungen zur Verhütung und Behandlung bedrohlicher Infektionen bei milzlosen Patienten informiert: vor allem Schutzimpfungen gegen Pneumokokken, Haemophilus-influenzae-Bakterien und Meningokokken, Verzicht auf Rauchen und die unverzügliche antibiotische Behandlung bei Anzeichen einer Infektion, das heißt auch prophylaktische Mitnahme von Antibiotika auf Reisen, wo man unter Umständen nicht sofort einen Arzt aufsuchen kann. Auch hatten wir ihnen empfohlen, dass sie ihren behandelnden Arzt darüber aufklären sollten und stets einen Notfallausweis mit Informationen über ihre Milzlosigkeit und die erforderlichen Maßnahmen bei Auftreten von Fieber usw. bei sich führen sollten. Dennoch sind auch in den letzten Jahren noch Patienten an OPSI-Erkrankungen verstorben, und wir erfuhren von den behandelnden Ärzten, dass sie teilweise von den Patienten gar nicht über den milzlosen Zustand informiert worden waren.

Seit mehr als 20 Jahren können wir im Rahmen unserer Therapiestudien auf die Milzentfernung ganz verzichten.

### Lokale Wachstumsstörung

Beeinträchtigungen des Längenwachstums kommen nach der üblichen Behandlung von HL-Patienten nicht vor. Aber nach einer Bestrahlung im Kindesalter können sich lokale Wachstumsstörungen einzelner Knochen, Weichteilgewebe und Organe entwickeln, und zwar umso stärker ausgeprägt, je jünger das Kind zum Zeitpunkt der Bestrahlung war und je höher die Strahlendosis war. Solche Folgen sahen wir in früheren Jahren öfter nach hochdosierter Strahlentherapie im Halsbereich im jungen Alter. Typische Veränderungen waren dann später eine Verschmächting des Halses und der Schultern mit Verkürzung der Schlüsselbeine. Der-

artige Folgen lassen sich nur durch Physiotherapie und Muskelaufbautraining ein wenig bessern. Bei der heutigen Behandlung drohen solche Folgen aber nur noch sehr selten.

### Schilddrüsenerkrankungen

Nach einer HL-Erkrankung im Kindes- und Jugendalter gehören Erkrankungen der Schilddrüse nach Halsbestrahlung zu den häufigsten Langzeitfolgen, darunter in erster Linie eine Unterfunktion, aber auch andere Erkrankungen wie z.B. Überfunktionen, Schilddrüsenknoten und Schilddrüsenkarzinome.

Der Anteil der Patienten mit einer Schilddrüsenunterfunktion (Hypothyreose) nimmt über viele Jahre nach der Strahlentherapie zu. Verdächtige Symptome können sein: verminderte Leistungsfähigkeit, verstärkte Müdigkeit, Vergesslichkeit oder Kälteempfindlichkeit. Oft erkennt der medizinische Laie nicht, dass diese Symptome auf eine Schilddrüsenunterfunktion hindeuten. Bei Patienten mit einer Halsbestrahlung in einer Dosis von 30 bis unter 45 Gy wurde in amerikanischen Studien bei 30 Prozent der Patienten nach bis zu 20 Jahren eine Schilddrüsenunterfunktion nachgewiesen; bei einer Bestrahlungsdosis von 45 Gy oder höher sogar bei 50 Prozent. Dabei wurden aber auch so genannte subklinische oder latente Hypothyreosen einbezogen, also Patienten mit erhöhten Werten des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) der Hirnanhangsdrüse, aber normalen Schilddrüsenhormonwerten im Blut und fehlenden Krankheitszeichen einer Schilddrüsenunterfunktion. Denn ein erhöhter TSH-Wert gilt als Indiz für einen bestehenden oder drohenden Schilddrüsenhormonmangelzustand. Viele Ärzte verordnen in diesem Fall tägliche Schilddrüsenhormongaben, um das mögliche Defizit auszugleichen. Derartige grenzwertige Schilddrüsenunterfunktionszustände kommen aber auch bei gesunden Menschen vor, die nicht im Halsbereich bestrahlt wurden.

Dass die Bestrahlung in vielen Fällen ursächlich war für eine Schilddrüsenunterfunktion, zeigte sich bei der Auswertung unserer Erhebungen der Langzeitfolgen bei ehemaligen Patienten der Studien GPOH-HD 95 und GPOH-HD Intervall. Wie bereits erwähnt, wurde in diesen beiden Studien bei einem Teil der Patienten erstmals auf eine Bestrahlung ganz verzichtet. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8,2 Jahren wurde bei 251 von insgesamt 916 im Bereich der Schilddrüse bestrahlten Patienten aus diesen Studien, entsprechend 27,4 Prozent, eine subklinische oder manifeste Schilddrüsenunterfunktion festgestellt, dagegen nur bei 13 von 301, also bei 4,3 Prozent der Patienten ohne Radiotherapie in diesem Bereich.

Das Risiko für gutartige Schilddrüsenknoten nach einer Halsbestrahlung nimmt ebenfalls mit steigender Strahlendosis und längerer Beobachtungszeit nach der Hodgkin'schen Erkrankung zu; es ist größer für Frauen als für Männer.

Im Unterschied zu anderen strahlenbedingten Zweittumoren treten Schilddrüsenkarzinome nicht erst nach vielen, sondern oft auch schon nach wenigen Jahren auf. Dass die Strahlentherapie Ursache für die Entstehung von Schilddrüsenkrebs sein kann, zeigte sich auch wieder bei unseren Erhebungen. In der bereits erwähnten Patientengruppe der Studien GPOH-HD 95 und HD-Intervall wurden nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8,2 Jahren unter den 916 im Bereich der Schilddrüse bestrahlten Patienten bereits 10 Schilddrüsenkarzinome gemeldet, unter den 301 nicht bestrahlten Patienten hingegen bisher kein einziges.

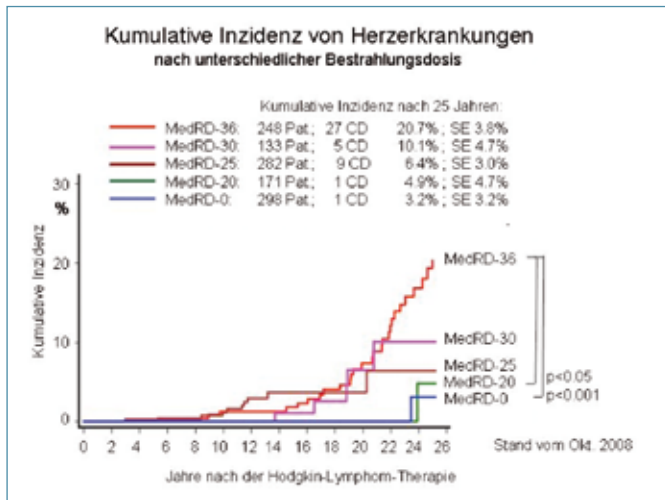


Abb.2: Zunahme der Anzahl von Herzerkrankungen (CD = Cardiac Diseases) im Verlauf von 25 Jahren nach Behandlung eines Hodgkin-Lymphoms im Rahmen der Therapiestudien DAL-HD 78 bis HD 90 in Abhängigkeit von den unterschiedlichen Radiotherapiedosen auf das Mediastinum (MedRD) von 0 bis über 36 Gy (Erläuterungen siehe im Text).

## Herzerkrankungen

Erkrankungen des Herzmuskels (Kardiomyopathien) können durch Zellgifte, insbesondere Zytostatika aus der Gruppe der Anthrazykline, z.B. Adriamycin, in höherer Dosis hervorgerufen werden und sich noch Jahrzehnte nach dieser Therapie erstmals bemerkbar machen. In unseren Hodgkinlymphom-Studien erhielten alle Patienten im Rahmen der Standardtherapie Adriamycin in relativ niedriger Gesamtdosis, sodass mit derartigen Kardiomyopathien nur bei Patienten mit einer intensiveren Zweitbehandlung wegen eines Rückfalls der HL-Erkrankung oder einer Zweittumorerkrankung gerechnet werden muss.

Nicht so selten werden hingegen nach Bestrahlung des Mediastinums (mittlerer Bereich des Brustkorbs, zwischen den beiden Lungenflügeln, wo sich Lymphknoten befinden und auch das Herz) Spätfolgen am Herzen wie Herzklappendefekte, Herzinfarkte, Herzrhythmusstörungen und Herzbeutelkrankungen beobachtet. Dass die Höhe der Strahlendosis dafür eine maßgebliche Rolle spielt, konnten wir im Rahmen unserer Langzeitfolgenanalysen erstmals nachweisen. Bei 50 von 1132 Überlebenden der ersten fünf Hodgkin-Lymphom-Studien, die nur eine Erstbehandlung, also keine zusätzliche Behandlung wegen eines Rückfalls oder Zweittumors erhalten hatten, wurden folgende Herzerkrankungen diagnostiziert: 33 Defekte der Herzklappen, je 14 Herzkranzgefäßerkrankungen und Herzmuskelerkrankungen und seltener auch Erregungsleitungsstörungen und Herzbeutelkrankungen. Da bei vielen Patienten nicht nur *eine* Herzerkrankung vorlag, ist die Summe der verschiedenen Diagnosen größer als die Patientenzahl. Nur 28 der 50 Patienten hatten bereits Symptome der Herzerkrankung verspürt, in erster Linie Atemnot oder Schmerzen im Brustkorb. Bei 6 Patienten war bereits ein operativer Klappenersatz erfolgt. Die mit der Beobachtungszeit ansteigende Kurve der Häufigkeit (kumulative Inzidenz) für alle kardialen Erkrankungen stieg ab etwa 10 Jahre nach der HL-Erkrankung zunächst langsam und ab 20 Jahre steiler an, ohne ein Plateau zu erreichen; nach 25 Jahren betrug die kumulative Inzidenz für alle Herzerkrankungen 14 Prozent und für Klappendefekte 9 Prozent. Bei einer Differenzierung nach der mediastinalen Bestrahlungsdosis sank die Häufigkeit für alle Herzerkrankungen nach 25 Jahren von 21 Prozent bei mit 33-50 Gy bestrahlten Patienten auf un-

ter 5 Prozent bei mit nur 20 Gy oder gar nicht mediastinal Bestrahlten. Wir empfehlen heute noch für alle Patienten mit einer mediastinalen Bestrahlung regelmäßige Echo-KG-Untersuchungen im Abstand von 2 bis 5 Jahren. Vielleicht kann diese Empfehlung aber für die ehemaligen Patienten gelockert werden, die mit nur 20 Gy im Bereich des Herzens bestrahlt wurden, wenn es sich auch bei weiteren Analysen bestätigt, dass bei dieser Strahlendosis kaum mit Herzschäden zu rechnen ist.

## Fruchtbarkeit (Schädigung der Keimdrüsen)

Schon in unseren ersten Behandlungsstudien zeigte sich, dass bei den männlichen Jugendlichen und jungen Erwachsenen hormonelle Veränderungen auftraten, die auf eine Störung der Spermienproduktion hindeuteten. Durch entsprechende Untersuchungen konnte das Medikament Procarbazin als vermutlicher Verursacher der Spermienbildungsstörung identifiziert werden. Procarbazin war in beiden Zytostatikakombinationen OPPA und COPP enthalten, die das Grundgerüst der Behandlung darstellten. Wie bereits erwähnt, wurde dieses Medikament deshalb schrittweise in weiteren Studien weggelassen oder durch andere Zellgifte ersetzt.

Bei der Erhebung der Langzeitfolgen der Überlebenden früherer Studien wurde auch nach leiblichen Kindern gefragt und die Zahl der Nachkommen mit dem Geburtenregister der Normalbevölkerung der Bundesrepublik Deutschland verglichen. In den ersten fünf 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 ohne einen Rückfall der Erkrankung und ohne Zweittumoren ist der Anteil der Mütter deutlich höher als der Anteil der Väter. Die Zahl der procarbazinehaltigen Chemotherapiezyklen ist bei den Frauen offenbar ohne Bedeutung für die Elternschaft, während bei den Männern mit der zunehmenden Zahl procarbazinehaltiger Zyklen die Wahrscheinlichkeit einer spontanen Vaterschaft geringer wird. Bei den Frauen liegt die Geburtenrate etwa gleich hoch wie in der Normalbevölkerung, bei den Männern ist die Rate der Elternschaft bisher deutlich geringer. Eine erfreuliche Botschaft unserer Erhebungen ist, dass die Kinder der ehemaligen Hodgkinpatienten gesund sind und bei ihnen also auch keine erhöhten Erkrankungs- oder Missbildungsrisiken bestehen.

## Sekundäre maligne Neubildungen (SMN)

Unter sekundären malignen Neubildungen versteht man bösartige Zweiterkrankungen im Gefolge einer behandelten Tumorerkrankung. Dabei handelt es sich um besonders gravierende Spätfolgen nach Behandlung eines Tumors im Kindes- und Jugendalter. Sie treten nach einem Hodgkin-Lymphom häufiger auf als nach allen anderen primären Neubildungen im Kindesalter.

In den ersten 15 Jahren nach einer HL-Erkrankung werden – außer Schilddrüsenkarzinomen – vorwiegend Leukämien und Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) beobachtet, das sind ebenfalls vom lymphatischen Gewebe ausgehende Tumoren, die aber nicht den Hodgkin-Lymphomen zuzuordnen sind. Etwa ab 10 bis 15 Jahre nach Therapie eines Hodgkin-Lymphoms treten dann zunehmend häufiger sekundäre „solide“ Tumoren auf, deren kumulative Inzidenzkurve mit den Jahren immer steiler ansteigt. (*Anmerkung der Redaktion: Die kumulative Inzidenz ist eine Maßzahl für das Risiko, bis zu einem definierten Alter zu erkranken, hier an einem sekundären Tumor*)

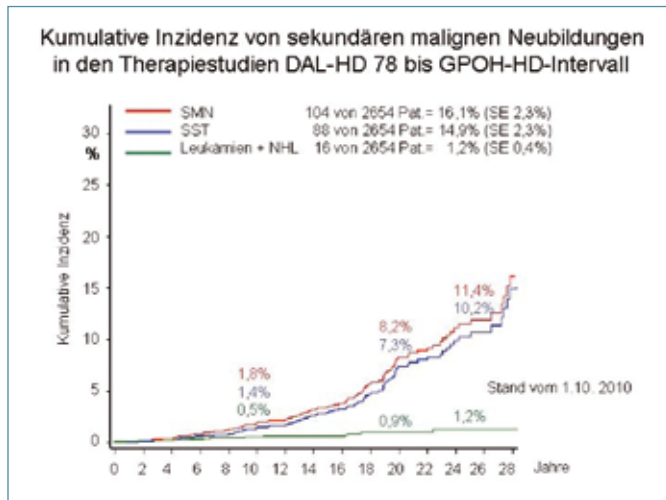


Abb.3: Zunahme der Häufigkeit von sekundären malignen Neubildungen (SMN), sekundären soliden Tumoren (SST) und von Leukämien und Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) im Verlauf von 28 Jahren nach Behandlung eines Hodgkin-Lymphoms bei den 2654 Patienten aus den Therapiestudien DAL-HD 78 bis GPOH-HD-Intervall.

Sekundäre Leukämien und Non-Hodgkin-Lymphome lassen sich überwiegend auf die Chemotherapie zurückführen. Ihre Häufigkeit ist in unseren Behandlungsstudien im Vergleich zu anderen internationalen Studien mit 1,2 Prozent sehr niedrig.

Sekundäre solide Tumoren werden in der Mehrzahl durch die Radiotherapie verursacht. Von den insgesamt 2654 Studienpatienten der ersten sieben Hodgkin-Lymphom-Studien von 1978 bis 2002 wurden bis zum 1. Oktober 2010 nach einer medianen Beobachtungszeit von 11,0 (0 bis 28) Jahren insgesamt 109 bösartige Zweiterkrankungen bei 104 Patienten gemeldet, darunter bei 16 Patienten Leukämien und NHL sowie bei 88 sekundäre solide Tumoren. Damit betrug die kumulative Häufigkeit für alle bösartigen Zweiterkrankungen nach 10 Jahren 1,8 Prozent, nach 20 Jahren 8,2 Prozent, nach 25 Jahren 11,4 Prozent, und nach 28 Jahren 16,1 Prozent, davon bei 1,2 Prozent Leukämien und NHL sowie bei 14,9 Prozent sekundäre solide Tumoren (Abb. 3). Aber nur 22 dieser Patienten verstarben, davon 20 an der bösartigen Zweiterkrankung. Unter den sekundären soliden Tumoren waren Schilddrüsenkarzinome (n=37) und Brustkrebserkrankungen (n=21) am häufigsten vertreten; seltener handelte es sich um Sarkome, Melanome, Dickdarmkarzinome und andere Tumoren. Bei 90 Prozent aller Patienten mit sekundären soliden Tumoren lag der Tumor im primär bestrahlten Bereich. Die beobachteten Inzidenzen sind denen anderer großer internationaler Studien zu sekundären soliden Tumoren nach kombinierter Radio-Chemo-Therapie vergleichbar.

Auch über eine besonders große Häufigkeit von sekundären Brustkrebserkrankungen bei Frauen nach Behandlung eines Hodgkin-Lymphoms im Kindes- oder Jugendalter wird in vielen vergleichbaren Studien berichtet. In der Patientenkohorte der ersten 5 Studien DAL-HD78 bis -HD 90 wurden bis zum 1. Oktober 2010 unter 409 Patientinnen, die im medianen Alter von 14 (11-18) Jahren im Brustbereich bestrahlt worden waren, bereits 21 sekundäre Brustkrebserkrankungen beobachtet. Davon waren 5 gleichzeitig oder zu verschiedenen Zeiten beidseitig aufgetreten, und 2 der Patientinnen sind daran verstorben. Die Abbildung 4 zeigt die kumulative Inzidenzkurve nach dem erreichten Lebensalter der Frauen; im Alter von 30 Jahren waren 1,3 Prozent der Frauen betroffen, im Alter von 35 Jahren 4,6 Prozent und mit 40 Jahren 11,8 Prozent der Frauen.

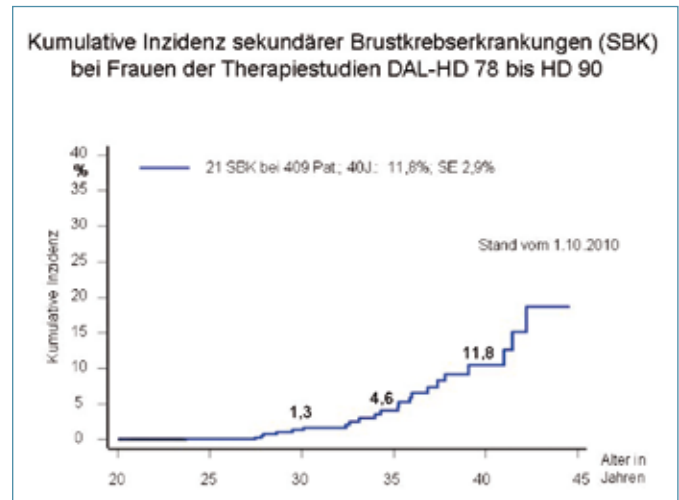


Abb.4: Zunahme der Häufigkeit von sekundären Brustkrebserkrankungen in Abhängigkeit vom erreichten Lebensalter bei 409 ehemaligen Patientinnen aus den Therapiestudien DAL-HD 78 bis HD 90 mit einer Bestrahlung im Brustbereich.

Frauen mit einer sekundären Brustkrebserkrankung nach HL-Erkrankungen im Kindes- oder Jugendalter erkranken somit ähnlich wie bei familiär erhöhtem Risiko für Brustkrebs (z.B. bei Trägerinnen der Erbmerkmale BRCA1 oder BRCA2) im Vergleich zur Normalbevölkerung bereits in einem relativ jungen Alter an Brustkrebs und haben auch ein erhöhtes Risiko für beidseitigen Befall. Wir bemühen uns deshalb intensiv darum, bei allen Patientinnen, die im Rahmen unserer HL-Studien im Bereich der Brust bestrahlt wurden, ab dem 25. Lebensjahr Brustkrebs-Früherkennungs-Untersuchungen zu organisieren, wie sie für Frauen mit genetischer Veranlagung bereits von den Krankenkassen finanziert werden. Denn früh erkannte und damit noch kleine Tumoren haben bei Brustkrebs meist eine sehr gute Heilungschance.

Bei den heute behandelten Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom wird das Risiko sekundärer Tumorerkrankungen deutlich abnehmen, in erster Linie durch die zunehmende Vermeidung einer Strahlentherapie, aber auch bei Bestrahlten, dank neuer Bestrahlungstechniken und verminderter Bestrahlungsdosen.

## Lebensqualität

Zur Erfassung der Lebensqualität nach einer HL-Erkrankung im Kindes- und Jugendalter haben wir vor einiger Zeit eine Erhebung bei über 1.000 ehemaligen Patienten mit einer Fragebogenaktion vornehmen können. Ohne hier 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 insgesamt erfolgreich integriert erschienen, z.B. in Bezug auf Ausbildungsstand und Erwerbstätigkeit. Bei einem Teil der Frauen erwies sich die emotionale Funktion etwas beeinträchtigt und bei beiden Geschlechtern wurde etwas häufiger als in der Kontrollgruppe über Symptome von Fatigue, einer Art von chronischem Erschöpfungszustand, berichtet. Auch diese Spätfolgen betrafen allerdings nur eine Minderheit der Langzeitüberlebenden.

## Fazit

Mit der Weiterentwicklung der Therapieoptimierungsstudien für Kinder und Jugendliche mit einem Hodgkin-Lymphom konnten einige Langzeitfolgen deutlich reduziert werden, aber dennoch dro-

hen viele Spätfolgen der Therapie noch immer einem nicht unbe-  
trächtlichen Anteil der geheilten ehemaligen Patienten. Deshalb  
ist für sie eine lebenslange ärztliche Betreuung mit einer jähr-  
lichen Kontrolluntersuchung ebenso zu empfehlen wie eine ge-  
sunde Lebensweise in Form einer ausgewogenen Ernährung, re-  
gelmäßiger körperlicher Aktivitäten und einem Verzicht auf Rau-  
chen. Darüber hinaus sollten sowohl die ehemaligen Patienten  
selbst als auch die sie betreuenden Ärzte die behandlungsbe-  
dingten Risiken kennen und in der individuellen Nachsorge be-  
rücksichtigen.

Die Erforschung der Ursachen für negative Langzeitfolgen nach  
einer Hodgkin-Lymphom-Erkrankung bleibt ein aktuelles Thema,  
um in Kenntnis dieser Zusammenhänge sowohl die Therapie von  
Hodgkin-Lymphomen bei Kindern und Jugendlichen als auch die  
Nachsorge der Langzeitüberlebenden weiter zu optimieren.

Abschließend möchten wir uns auch an dieser Stelle bei der  
Deutschen Leukämie-Forschungshilfe e.V. und der Deutschen Kin-  
derkrebsstiftung für die langjährige Unterstützung und Förderung  
unseres Forschungsprojektes zu Spätfolgen nach Behandlung  
eines Hodgkin-Lymphoms bei Kindern und Jugendlichen sehr  
herzlich bedanken.

**Kontakt:**

*Dr. med. Wolfgang Dörffel  
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
HELIOS-Klinikum Berlin-Buch  
Schwanebecker Chaussee 50, 13125 Berlin  
wolfgang.doerffel@helios-kliniken.de*

*Professor Dr. Günther Schellong  
Universitäts-Kinderklinik  
Pädiatrische Hämatologie/Onkologie  
Albert-Schweitzer-Strasse 33, 48129 Münster  
schellon@uni-muenster.de*