

Das klassische Hodgkin-Lymphom und das nodulär Lymphozyten-prädominante Hodgkin-Lymphom:

Standardtherapie, neue Empfehlungen und Ausblick

Ruth Scheuvens, Peter Borchmann

Deutsche Hodgkin Studiengruppe (DHSg), Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinikum Köln

Das Hodgkin-Lymphom (HL) ist eine maligne Erkrankung des lymphatischen Systems. Insbesondere junge Erwachsene sind betroffen. Das HL kann aber auch im höheren Lebensalter auftreten. Je nach initialer Stadieneinteilung und risikoadaptierter Stratifizierung basiert die Standardtherapie des HL derzeit noch auf Chemo- und Strahlentherapie. Durch diese stadien- und risikoadaptierte Therapie können heute über 90 % der Patienten langfristig geheilt werden [1–3]. Das HL stellt somit eine der am besten behandelbaren onkologischen Entitäten dar. Weniger gutes Ansprechen hingegen zeigt die Therapie von Patienten, die nach der konventionellen Radio- und Chemotherapie rezidivieren oder sogar einen refraktären Verlauf zeigen (r/r HL). Chemotherapie ist in diesen Fällen häufig nicht mehr ausreichend wirksam. Mit einer Rezidiv-Therapie können letztlich nur noch 50 % der Patienten eine komplette Remission (CR) für einen längeren Zeitraum erreichen [4, 5]. Nach erneutem Progress sind die Ansprechraten auf eine konventionelle Therapie gering und das Ansprechen ist meist nur von kurzer Dauer [6]. Neue Zulassungen für Immuntherapeutika bieten hier seit Kurzem weitere Therapieansätze mit potentiell kurativem Ansatz.

Einteilung

Das Hodgkin-Lymphom (HL) wird nach der WHO-Klassifikation unterteilt in das klassische Hodgkin-Lymphom (cHL) und das noduläre Lymphozyten-prädominante Hodgkin-Lymphom (NLPHL). Das NLPHL tritt in nur etwa 5–10 % aller HL-Fälle auf. Das cHL wird histologisch zudem in vier Subtypen unterteilt (► Abb. 1, S. 48). Der nodulär-sklerosierende Typ wird in 65 % der Fälle, der Mischtyp in 25 %, der lymphozytenreiche Subtyp in 4 % und der lymphozytenarme Subtyp in 1 % der Fälle diagnostiziert. Anders als bei der Unterscheidung zwischen cHL und NLPHL hat die histologische Unterteilung des cHL in seine Subtypen therapeutisch keine Konsequenz. Einen prognostischen Unterschied gibt es hinsichtlich des Wachstumsmusters beim NLPHL. Patienten mit NLPHL, deren Histologie ein typisches Wachstumsmuster zeigt, erhalten eine bessere Prognose als

solche, bei denen ein atypisches Wachstumsmuster nachgewiesen wurde [7].

Epidemiologie

Das cHL weist in Deutschland eine Inzidenz von zwei bis drei Neuerkrankungen auf 100.000 Personen pro Jahr auf. Mit einem Verhältnis von 3 : 2 sind Männer häufiger betroffen. Es stellt bei jungen Erwachsenen eine der häufigsten Krebserkrankungen dar. Das mediane Alter bei Erstdiagnose liegt bei 33 Jahren. Einen zweiten Peak der Häufigkeitsverteilung sieht man um das 65. Lebensjahr.

Das NLPHL hingegen weist eine Inzidenz von ein bis zwei Neuerkrankungen auf 1.000.000 Personen pro Jahr auf. Männer sind dreimal häufiger betroffen. Das mediane Alter bei Erstdiagnose liegt mit 39 Jahren über dem des cHL. Zwischen den beiden Entitäten ist außerdem ein

deutlicher Unterschied bezüglich des Stadiums bei Erstdiagnose zu verzeichnen. Während das cHL nur in 22 % der Fälle bereits im frühen Stadium festgestellt wird, sind es beim NLPHL 63 % aller Patienten, die in einem immer noch frühen Stadium diagnostiziert werden [8].

Pathologie

Pathognomonisch für das cHL sind die sogenannten Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen (H-RS-Zellen), die erstmals 1898 durch Carl Sternberg und 1902 durch Dorothy Reed beschrieben wurden. Sie machen jedoch nur 1 % des Tumors aus. Hauptsächlich finden sich bei der Untersuchung des Tumorfiltrates T- und B-Lymphozyten, Makrophagen und eosinophile Granulozyten. Sie bilden das sogenannte Microenvironment (ME). Den überwiegenden Anteil des ME bilden CD4-positive T-Zellen, die chemotaktisch in die befallenen Lymphknoten einwandern

**Areal:**

- a: - rechts cervikale + rechts infra-/supraclav./nuchale Lymphknoten
- b: - links cervikale + links infra-/supraclav./nuchale Lymphknoten
- c: - rechts/links hiläre + mediastinale Lymphknoten
- d: - rechts axilläre Lymphknoten
- e: - links axilläre Lymphknoten
- f: - obere abdominelle Lymphknoten (coeliakale Lymphknoten, Milzhilus, Leberhilus)
- g: - untere abdominelle Lymphknoten (paraaortale und mesenteriale Lymphknoten)
- h: - rechts iliakale Lymphknoten
- i: - links iliakale Lymphknoten
- k: - rechts inguinale + rechts femorale Lymphknoten
- l: - links inguinale + links femorale Lymphknoten

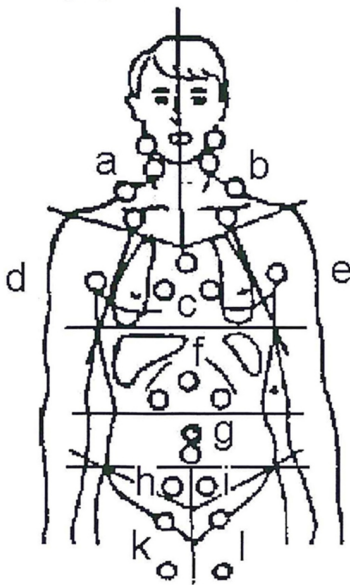
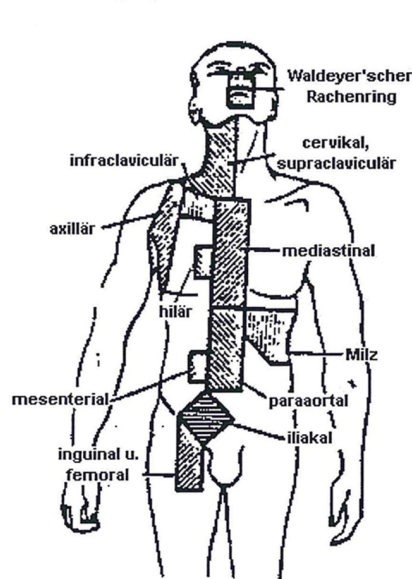
Regionen:**Lymphknoten-AREALE****Lymphknoten-REGIONEN**

Abb. 1: Definition der Lymphknoten-Areale und Lymphknoten-Regionen. CAVE: Die Definition von Lymphknoten-Arealen deckt sich nicht mit der Definition von Lymphknoten-Regionen nach Ann Arbor, sondern fasst z. T. mehrere Lymphknotenregionen zusammen. Dies ist bei der Bestimmung des Risikofaktors (≥ 3 Lymphknoten-Areale) unbedingt zu beachten.

und sich anschließend rosettenförmig um die Tumorzellen anordnen. Die Wechselwirkungen zwischen den Tumorzellen und dem ME sind noch nicht im Detail verstanden, scheinen aber ein essentieller Bestandteil der Pathogenese zu sein [9]. Beim NLPHL findet man histopathologisch sogenannte LP-Zellen, für die aufgrund ihres Erscheinungsbildes durch ihre lobulierten Kerne häufig das Synonym Popcorn-Zellen verwendet wird. Auch bezüglich der Expression bestimmter Oberflächen-

antigene unterscheidet sich das cHL vom NLPHL. Während das cHL hauptsächlich CD15 und CD30 exprimiert, zeigen die pathognomonischen LP-Zellen des NLPHL eine deutlich gesteigerte Expression von CD20 und CD79a.

Klinik

Die Patienten stellen sich meist aufgrund einer Lymphknotenschwellung vor. Häufigste Manifestationslokalisation ist zervikal. Die Lymphknotenschwellungen sind schmerz-

los und können zum Teil undulierend sein. Zusätzlich kann begleitend eine B-Symptomatik auftreten. B-Symptome umfassen Fieber, welches auch in Form von Pel-Ebstein-Fieber auftreten kann, Nachtschweiß mit Wechsel der Wäsche und/oder Gewichtsverlust, definiert als Abnahme von $> 10\%$ des Körpergewichts innerhalb der letzten sechs Monate. Charakteristisch sind für das HL außerdem das Auftreten eines Pruritus und des sog. Alkoholschmerzes. Ein Teil der Patienten beschreiben, dass sie nach dem Genuss von Alkohol Schmerzen in den auffälligen Lymphknoten empfinden. Uncharakteristische Laborveränderungen wie z. B. eine CRP-Erhöhung, eine Leukozytose mit führender Neutrophilie und/oder Eosinophilie sind häufig zu beobachten. Diese Parameter können jedoch nicht zur Diagnostik oder Verlaufskontrolle herangezogen werden. Eine BSG-Erhöhung hingegen stellt einen Risikofaktor im Rahmen der Risikostratifizierung des initialen Stagings dar.

Diagnostik

Die Diagnose des cHL als auch des NLPHL wird histologisch gestellt. Hierfür sollte eine Exstirpation eines ganzen Lymphknotens angestrebt werden. Das gewonnene Material mittels Feinnadelaspiration reicht häufig nicht zur Detektion der H-RS-Zellen aus, da diese nur ein geringes Aufkommen im Tumorfiltrat aufweisen. Bei Unsicherheiten sollte eine referenzpathologische Beurteilung angestrebt werden.

Die Stadieneinteilung des cHL und auch des NLPHL zur Bestimmung der Lymphomausbreitung und des Vorhandenseins von B-Symptomatik erfolgt anhand der Ann-Arbor-Klassifikation (► Abb. 2). Sie soll anhand der Anamnese, körperlichen Untersuchung und einer Kontrastmittelverstärkten CT-Aufnahme (ceCT) von



Hals, Thorax und Abdomen eruiert werden in Kombination mit einer 18F-Fluordesoxyglukose-Positronen-emissionstomographie-Untersuchung (FDG-PET). Eine Risikoklassifikation wird zusätzlich anhand vier definierter Risikofaktoren stratifiziert:

1. Dem Vorhandensein eines großen Mediastinaltumors, der im Röntgen-Thorax gemessen mindestens ein Drittel des Thorax-Durchmessers einnehmen muss.
2. Einem Extranodalbefall (E-Befall), der als ein lokalisierter Befall eines extralymphatischen Organs oder als Infiltration eines Lymphknotens in ein extralymphatisches Organ definiert ist.
3. Einer hohen Blutsenkungsgeschwindigkeit von 50 mm/h. Berichtet der Patient über B-Symptomatik wird eine BSG von 30 mm/h schon als Risikofaktor gewertet.
4. Einem Befall von drei oder mehr Lymphknotenarealen. Dabei ist zu beachten, dass die Lymphknotenareale nicht der Lymphknotenregionen aus der Ann-Arbor-Klassifikation entsprechen. Ein Areal umfasst teilweise mehrere Lymphknotenregionen (Vgl. ► Abb. 1).

Da eine adäquate Stadieneinteilung und Risikostratifizierung entscheidend für die Therapie ist, sollte das initiale Staging so präzise wie möglich erfolgen. Daher wird bereits vor Therapie eine PET/CT-Aufnahme zur genauen Bestimmung der Befallslokalisationen empfohlen [10, 11]. Der negativ-prädiktive Wert der PET/CT liegt bei 99 %. Positive Befunde sollten stets ein CT-morphologisches Korrelat aufweisen. Fragliche PET-positive Herde sollten klinisch abgeklärt und ggf. biopsiert werden. Bei Durchführung einer PET/CT-Aufnahme kann außerdem zunächst auf eine Knochenmarkspunktion (KMP) verzichtet werden [12]. Dem Patienten bliebe somit ein äußerst unangenehmer Eingriff

Risikofaktoren	Modifiziertes Ann-Arbor-Stadium			
	IA	IB, IIA	IIB	IIIA/B, IVA/B
Keine	NLPHL IA: 30 Gy IS-RT	Frühe Stadien: 2x ABVD + 20 Gy IS-RT		Fortgeschrittene Stadien: PET-2 adaptiert 4x oder 6x eBEACOPP + 30 Gy RT PET-positiver Reste > 60 Jahre: 6x A(B)VD + 30 Gy RT PET-positiver Reste
≥ 3 LK-Areale	Intermediäre Stadien: 2x eBEACOPP + 2x ABVD + 30 Gy IS-RT			
Hohe BSG				
EN-Befall	> 60 Jahre: 4x A(B)VD + 30 Gy IS-RT			
Großer Mediastinaltumor				

B: B-Symptome; NLPHL: Nodulär Lymphozyten-prädominantes HL; LK: Lymphknoten; BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit > 50 mm/h ohne, > 30 mm/h mit B-Symptomen; EN: Extranodal; Großer Mediastinaltumor: Tumor > 1/3 des Thoraxdurchmessers im Röntgenbild oder CT

Abb. 2: Einteilung nach Risikogruppen in der Erstlinientherapie des Hodgkin-Lymphoms.

erspart. Im Falle einer Knochenmarksbeteiligung stellt sich diese meist in Form fokaler Läsionen dar, die u. U. bei blinder Punktion verfehlt worden wären.

Vor Therapie sollten die Lungen- und Herzfunktion mittels DLCO, Herzecho und EKG ermittelt werden. Je nach Stadium bzw. Therapieintensität und Patientenwunsch sollte dieser in der Reproduktionsmedizin vorstellig werden. Hier können fertilitätsprotektive Maßnahmen, wie z. B. die Kryokonservierung von Spermien oder Ovargewebe, die ovarielle Stimulation mit Eizellentnahme und die Protektion durch GnRH-Analoga besprochen werden. Alle Staging-Untersuchungen einschließlich Anamnese, körperlicher Untersuchung, Labor, ceCT, RÖ-Thorax und PET/CT bzw. KMP sollten innerhalb von vier Wochen abgeschlossen sein. Bei unklarem extralymphatischem Organbefall sollen ergänzende Untersuchungen wie z. B. eine Sonographie oder eine MRT-Aufnahme durchgeführt werden.

Die Diagnostik und das Staging des NLPHL erfolgt analog zum cHL.

Therapie

Patienten mit cHL oder auch NLPHL sollten – wenn möglich – im Rahmen von klinischen Studien behandelt werden.

Standardtherapie für Patienten in frühen und intermediären Stadien ist weiterhin eine Kombination aus Chemo- mit anschließender konsolidierender Strahlentherapie. Frühe Stadien des cHL werden mit zwei Zyklen des ABVD-Schemas (Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) behandelt und es folgt eine Bestrahlung aller initial befallenen Lokalisationen mit insgesamt 20 Gy [1]. Intermediäre Stadien erhalten vier Zyklen Chemotherapie. Die GHSG empfiehlt gemäß der „hit hard and early“-Strategie zunächst zwei Zyklen des intensiveren eBEACOPP-Regimes (Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazine und Prednison), anschließend zwei Zyklen ABVD und zuletzt wird konsolidierend mit 30 Gy nachbestrahlt [2]. Ältere Patienten (> 60 Jahre) hingegen sollten lediglich mit zwei Zyklen ABVD und zwei Zyklen AVD sowie anschließender 30-Gy-Bestrahlung behandelt werden. Das intensivere Re-



gime eBEACOPP sollte bei Patienten, die älter als 60 Jahre sind hinsichtlich des Nutzen-Risiko-Profiles nicht mehr eingesetzt werden. Ebenso sollte Bleomycin bei älteren Patienten in nicht mehr als zwei Zyklen verabreicht werden, da mit einer erhöhten Lungentoxizität zu rechnen ist [13].

Für fortgeschrittene Stadien gibt es aktuell einen neuen Standard, der auf der Idee basiert, das Ansprechen im Verlauf als Parameter für die individuell erforderliche Therapieintensität zu verwenden. In der HD18-Studie für HL im fortgeschrittenen Stadium wurde eine PET/CT-Aufnahme nach zwei Zyklen eBEACOPP eingeführt. Patienten mit PET-negativem Befund (Deauville-Score < 4 definiert als Tracer-Uptake unterhalb des Uptakes der Leber) wurden zufällig auf zwei Arme verteilt. 504 Patienten erhielten 6–8 Zyklen eBEACOPP und 501 Patienten wurden im experimentellen Arm mit nur vier Zyklen eBEACOPP behandelt. Das 5-Jahresprogressionsfreie Überleben in den beiden Armen betrug 90,8 % und 92,2 %. Außerdem litten Patienten, die im Vergleich zum Standardarm mit 6–8 Zyklen eBEACOPP nur vier Zyklen eBEACOPP erhielten, unter zahlenmäßig weniger schweren Infektionen (15 % vs. 8 %) und weniger Organ-Toxizität (18 % vs. 8 %). Aufgrund gleich guter Wirksamkeit und deutlich verbessertem Nebenwirkungsprofil bei PET-2-negativem Befund und vier Zyklen eBEACOPP gilt als neuer Standard die PET-2-gesteuerte Therapie des HL im fortgeschrittenen Stadium. Patienten mit PET-2-positivem Befund werden weiterhin mit sechs Zyklen eBEACOPP therapiert. Ob eine Bestrahlung indiziert ist, wird im Abschluss-Staging bestimmt. In fortgeschrittenen Stadien werden nur PET-positive Restbefunde nachbestrahlt. Eine PET/CT-Aufnahme soll-

te mindestens dann durchgeführt werden, wenn Reste > 1,5 cm im ceCT nachzuweisen sind.

Das NLPHL wird prinzipiell analog dem cHL therapiert. Eine Ausnahme bildet das NLPHL im Stadium IA ohne Risikofaktoren. Bei Befall einer einzelnen Lymphknotenregion durch ein NLPHL kann diese ausschließlich mit 30 Gy bestrahlt werden [14, 15].

Das NLPHL zeigt generell ein weniger aggressives Wachstum und auch weniger Spätrezidive. Daher gilt es als prognostisch günstiger. Dennoch beobachtet man bei einem geringen Teil der NLPHL eine Transformation in ein aggressiveres B-NHL [16].

Second-line Therapie des cHL

Die Erstlinientherapie des HL ist sehr effektiv und mit den Konzepten der GHSG können etwa 90 % der Patienten dauerhaft geheilt werden [1, 2, 15, 17]. Dennoch kann das Lymphom bei einigen Patienten rezidivieren, ohne dass dies mittels etablierter klinischer Risikofaktoren vorhergesagt werden könnte. Die Standardtherapie im Rezidiv junger Patienten, die sich für eine Hochdosis-Chemotherapie (HDCT) mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (APBSCT) qualifizieren, besteht aus aggressiveren Salvage-Therapieschemata, wie bspw. zwei Zyklen des DHAP-Regimes (Dexamethason, Hochdosis-Ara-C, Cisplatin) mit anschließender BEAM-Hochdosis-Chemotherapie (BCNU, Etoposid, Cytarabin, Melphalan). Auch wenn mit dieser sehr intensiven Therapie ein potentiell kurativer Ansatz verfolgt wird [4, 5], können nur ca. 50 % aller Patienten dauerhaft geheilt werden [18].

Ziel einiger Studien war es, Hochrisiko-Patienten zu identifizieren, um in der Folge durch Therapieerweiterung ein besseres Outcome zu errei-

chen. Die AETHERA-Studie testete Brentuximab-Vedotin (BV) als Konsolidierung nach APBSCT [19]. Hochrisiko-Patienten wurden definiert als Patienten mit primär refraktärem HL, einem Frührezidiv (< 12 Monate nach Ende der Erstlinientherapie) oder Extranodalbefall im Rezidiv. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) zeigte einen signifikanten Vorteil für die Konsolidierungstherapie mit BV gegenüber Placebo (42,9 vs. 24,1 Monate). BV ist somit indiziert bei Hochrisiko-Patienten zur Konsolidierung nach einer HDCT mit APBSCT.

Bei Auftreten eines erneuten Rezidivs oder bei refraktärer Erkrankung galt die Prognose dieser Patienten bis vor wenigen Jahren als äußerst ungünstig.

Third-line Therapie des cHL

Brentuximab-Vedotin (BV) ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (AWK). Es besteht aus einem gegen CD30 gerichteten monoklonalen Immunglobulin, an welches das zytotoxische Monomethylauristatin E (MMAE) kovalent gebunden ist. Bindet das AWK an eine Tumorzelle, so wird es in die Zelle aufgenommen und MMAE kann nach proteolytischer Abspaltung vom Komplex gezielt seine Apoptose-induzierende Wirkung entfalten. Das Antigen CD30 wird insbesondere beim cHL überexprimiert [20] und macht somit eine Bindung von BV vorzugsweise an H-RS-Zellen möglich.

BV wurde in intensiv vorbehandelten Patienten mit einem Rezidiv nach HDCT getestet [21, 22]. In zwei Phase-II-Studien in r/r HL zeigten 34 % bzw. 33 % der Patienten eine CR und 40 % bzw. 38 % eine PR nach der Behandlung mit BV. Etwa 10 % dieser Patienten können langfristig geheilt werden. BV ist daher bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30-po-



sitivem HL nach einer APBSCT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien zugelassen, wenn eine APBSCT oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt.

Das Nebenwirkungsprofil von BV ist günstig. Dennoch stellen Neutropenien und periphere Neuropathien häufig beschriebene und klinisch relevante Nebenwirkungen dar [21].

BV wird in einer Dosierung von 1,8 mg/kg Körpergewicht alle drei Wochen für 16 Zyklen verabreicht.

Fourth-line Therapie des cHL

Tumorzellen können einen Immuncheckpoint-Signalweg nutzen, um der Elimination durch das eigene Immunsystem zu entkommen. Immuncheckpoint-Inhibitoren (z. B. anti-PD-1-Antikörper) verhindern durch Blockade von PD-1 auf T-Zellen die Bindung des Liganden PD-L1 der Tumorzellen, reaktivieren T-Zellen und ermöglichen somit erneut die T-Zell-vermittelte Zellyse der Tumorzellen.

Beim cHL exprimieren die H-RS-Zellen vermehrt PD-L1 auf ihrer Zelloberfläche. Diese Überexpression ist meist bedingt durch eine aberrante Amplifikation eines genetischen Abschnitts auf Chromosom 9p24.1 [23]. Darüber hinaus werden EBV-assoziierte Transkriptionsfaktoren als Ursache diskutiert [24].

Nivolumab

Nivolumab, ein anti-PD-1-Antikörper, wurde zunächst in der klinischen Phase-Ib-Studie CheckMate-039 getestet. Mit einer objektiven Ansprechrate (ORR) von 87 % zeigten 17 % der insgesamt 23 Patienten in dieser Studie eine komplette (CR) und 70 % eine partielle Remission (PR) [25]. In der Phase-II-Studie CheckMate-205 zeigten Patienten mit r/r HL nach einem Jahr ein PFS von 54,6 % und ein Gesamtüberle-

ben (OS) von 94,9 % [26]. Spätere Auswertungen zeigten unabhängig von einer BV-Vorbehandlung hohe Ansprechraten (ORR) in allen Kohorten: Die ORR lag bei 65 % in BV-naiven Patienten (Kohorte A), bei 68 % in Patienten, die mit BV nach APBSCT behandelt wurden (Kohorte B) und bei 73 % in Patienten mit BV-Therapie vor/nach APBSCT (Kohorte C). Eine CR zeigte sich bei 29 %, 13 % und 12 % der Patienten. Das mediane PFS für alle 3 Kohorten bei CR lag bei > 17 Monaten [27].

Nivolumab wurde im Mai 2016 von der Food and Drug Administration (FDA) und im Oktober 2016 von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency; EMA) für die Therapie von Patienten mit cHL, die einen Progress oder ein Rezidiv nach der Behandlung mit APBSCT und BV erlitten haben, zugelassen und wird mit 3 mg/kg alle zwei Wochen über einen Zeitraum von 60 Minuten infundiert.

In der CheckMate-205 wurden außerdem Daten zur Lebensqualität mithilfe von zwei Fragebögen „European Organisation of Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire – Core 30“ (EORTX-QLQ-C30) und „EuroQol Five Dimensions Questionnaire“ (EG-5D) erhoben. Patienten berichteten eine signifikante Verbesserung ihrer Symptomatik hinsichtlich Fatigue, Dyspnoe, Gewichtsverlust, körperlicher Funktion und Allgemeinzustand [28].

Pembrolizumab

In der klinischen Phase-Ib-Studie KEYNOTE-013 wurde Pembrolizumab, ebenfalls ein anti-PD-1-Antikörper, hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit geprüft. Eingeschlossen wurden Patienten mit r/r HL, die während oder nach einer BV-Therapie progredient waren. Keine Grad-4-Toxizitäten oder therapiebezoge-

nen Todesfälle wurden beobachtet. Mit einer ORR bei 65 % zeigten 16 % der Patienten eine CR und 48 % eine PR. Das PFS lag bei 69 % nach 24 und bei 46 % nach 52 Wochen [29]. In der Phase-II-Studie KEYNOTE-087 wurden Patienten nach APBSCT und BV (Kohorte 1), Patienten nach Salvagetherapie sowie BV, aber APBSCT-ungeeignet (Kohorte 2) und Patienten nach APBSCT ohne BV-Therapie (Kohorte 3) eingeschlossen. Die ORR lag bei 69 % mit einer CRR von 22,4 %. Das Therapieansprechen auf Pembrolizumab schien unabhängig von einer vorausgegangenen BV-Therapie zu sein. Es wurde auch kein Todesfall im Zusammenhang mit Pembrolizumab beschrieben [30]. Im Mai 2017 erhielt Pembrolizumab die EU-Zulassung für erwachsene Patienten mit r/r HL nach Versagen einer APBSCT und BV oder nach Versagen einer BV-Monotherapie, wenn der Patient nicht für eine APBSCT in Frage kommt. Das Medikament wird alle drei Wochen in einer Dosierung von 200 mg bis zum Progress oder dem Auftreten nicht zumutbarer Nebenwirkungen verabreicht.

Rezidivtherapie des NLPHL

Die Rezidivtherapie des NLPHL ist abhängig vom Auftreten (Früh- oder Spätrezidiv), Stadium und Anzahl des Rezidivs. Weitere zu berücksichtigende Faktoren sind Alter und Allgemeinzustand des Patienten, Vortherapien und Risikofaktoren wie u. a. BSG-, LDH-Erhöhung oder B-Symptomatik. Prinzipiell ist eine HDCT mit ASCT bei jungen und fitten Patienten analog des cHL indiziert. Da das NLPHL in der Regel jedoch eine geringere Tumormasse und eine geringere Wachstumsdynamik aufweist, ist im Einzelfall unklar, ob eine solch aggressive Therapie wirklich nötig ist. Eine *Combined Modality Therapy* (CMT) aus Rituximab und Chemotherapie (BR, R-CVP [31]) oder Bestrahlung sind je nach Situation auch möglich.



Ausblick

Die First-line-Therapie sowohl des cHL als auch des NLPHL, bestehend aus Chemotherapie-Schemata und ggf. konsolidierender Bestrahlung, zielt zwar auf die Kuration einer sonst letalen Tumorerkrankung ab, kann aber aufgrund der Intensität der Therapie zu relevanten Kurz- und Langzeit-Folgen führen. Hauptziel der laufenden Studien in der Firstline-Therapie ist es daher, die gute Wirksamkeit zu erhalten und die Nebenwirkungsrate zu senken.

Hinsichtlich des cHL wurden die neuen Immuntherapeutika aufgrund ihres besseren Nebenwirkungsprofils im Vergleich zur klassischen Chemotherapie, und ihrer in ersten Studien nachgewiesenen guten Wirksamkeit zur Behandlung des r/r HL zugelassen (Brentuximab Vedotin [BV] in 2012, Nivolumab in 2016 und Pembrolizumab in 2017). Vielversprechende Daten der Rezidivtherapien lassen auf neue Kombinationsmöglichkeiten auch für die Erst- und Zweitlinientherapie hoffen.

Die DHSG testet derzeit in der HD21-Studie (NCT02661503) BV in Kombination mit einem modifizierten Chemotherapie-Regime in der Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenen Stadien, die jünger als 60 Jahre sind. In dieser Studie wird die Standardtherapie (PET-2 gesteuert 4–6x eBEACOPP) mit dem Kombinationsschema BrECADD (BV, Etoposid, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Dacarbazin und Dexamethason) verglichen. In einer großen Phase-II-Studie wurde BrECADD bereits getestet und zeigte vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit [32]. Aufgrund der bekannten Nebenwirkungen von BV, z. B. der Entwicklung von Polyneuropathien und pulmonaler Toxizität, wurde in BrECADD auf Vincristin und Bleomycin verzichtet. Ziel der Studie ist es, die Nicht-Unterlegen-

heit der Wirksamkeit von BrECADD gegenüber eBEACOPP und außerdem ein insgesamt günstigeres Nebenwirkungsprofil durch weniger Hämato- und Organtoxizität von BrECADD zu zeigen.

Für Patienten, die älter als 60 Jahre sind, existiert derzeit keine Standardtherapie. Etablierte Schemata für junge und fitte Patienten, sind in diesem Kollektiv nicht (eBEACOPP) oder nur sehr eingeschränkt (ABVD) machbar. Demzufolge ist das Outcome dieser Patienten selbst in der Firstline relativ schlecht [33, 34]. In der B-CAP-Studie (NCT02191930) haben genau diese Patienten die Möglichkeit, mit BV behandelt zu werden. Im B-CAP-Arm erhalten sie eine Kombination aus BV und einem modifizierten CHOP-Regime (B-CAP; BV, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison). Patienten, die nicht Chemotherapie-fähig sind, haben die Möglichkeit im Rahmen der Studie eine BV-Monotherapie zu erhalten.

In der NIVAH- Studie (NCT03004833), eine Phase-II-Studie der DHSG, wird in der Erstlinientherapie für intermediäre Stadien Nivolumab in Kombination mit AVD getestet. Auch in dieser Studie wird aufgrund des erhöhten Risikos für Pneumonitiden bei einer Therapie mit Nivolumab auf Bleomycin verzichtet. Mithilfe verschiedener Behandlungsarme (simultane oder versetzte Gabe des Antikörpers Nivolumab und der Chemotherapie AVD) und intensiver Begleitforschung soll außerdem ein besseres Verständnis für den Wirkmechanismus geschaffen werden.

Nach einem Progress eines r/r HL unter Nivolumab könnte ein erneutes Ansprechen auf die Antikörpertherapie durch zusätzliche Bestrahlung erzielt werden. Die Rationale für dieses Konzept bildet der sog. Abscopal-Effekt: Die Bestrahlung

induziert den Zelltod der Tumorzellen und führt somit zur Freisetzung und Präsentation neuer Tumor-Antigene und entsprechender Angriffspunkte für zytotoxische T-Zellen. Die DHSG plant eine Studie für genau diese Patienten mit r/r HL nach bereits erfolgter Therapie mit BV und Nivolumab.

In der IRENO-Studie (NCT02626884) wird der Einsatz des oralen Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitors (BTK-Inhibitor) Ibrutinib getestet. Durch Wirkung auf den B-Zellrezeptor (CD79a), den LP-Zellen konsistent exprimieren, und folglich veränderter Ausschüttung Proliferations-relevanter Zytokine, beeinflusst Ibrutinib das Tumorwachstum. Die orale Therapie mit Ibrutinib zeigte bereits bei der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) und beim Mantelzelllymphom (MCL) vielversprechende Ergebnisse und wurde entsprechend für diese Indikationen zugelassen.

Ziel der Studie ist es, NLPHL-Patientin mit einem eher indolenten Verlauf und geringer Tumormasse, eine unnötig aggressive Therapie mit potentiell schweren Kurz- und Langzeit-Nebenwirkungen zu ersparen.

Zusammenfassung

Die Zulassungen neuer Agenzien haben die Therapieoptionen des r/r HL bereits revolutioniert. Inwiefern diese Wirkstoffe auch in anderen Settings einsetzbar sind, werden die aktuell laufenden Studien zeigen. Sie scheinen aber das Potential zu haben, die derzeitige Standardtherapie für HL-Patienten wesentlich zu verändern.

Literatur:

1. Behringer K, Goergen H, Hitz F, Zijlstra JM, Greil R, Markova J, et al. Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): an open-label, randomised, non-in-



- feriority trial. *Lancet* 2015; 385(9976): 1418–27
2. von Tresckow B, Plutschow A, Fuchs M, Klimm B, Markova J, Lohri A, et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD 14 trial. *J Clin Oncol* 2012; 30(9): 907–13
 3. Borchmann P, Goergen H, Kobe C, Lohri A, Greil R, Eichenauer DA, et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet* 2018; 390(10114): 2790–802
 4. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9323): 2065–71
 5. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, Moir D, Hancock B, McMillan A, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet* 1993; 341(8852): 1051–4
 6. Arai S, Fanale M, DeVos S, Engert A, Illidge T, Borchmann P, et al. Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant. *Leuk Lymphoma* 2013; 54(11): 2531–3
 7. Scheidt V, Hansmann ML, Schuhmacher B, Doring C, Hartmann S. Atypical variants of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma show low microvessel density and vessels of distention type. *Hum Pathol* 2017; 60: 129–36
 8. Nogova L, Reineke T, Brillant C, Sieniawski M, Rudiger T, Josting A, et al. Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26(3): 434–9
 9. Kuppers R. The biology of Hodgkin's lymphoma. *Nat Rev Cancer* 2009; 9(1): 15–27
 10. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Berthelsen AK, Keiding S, et al. Position emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2006; 91(4): 482–9
 11. Bednaruk-Mlynski E, Pienkowska J, Skorzak A, Malkowski B, Kulikowski W, Subocz E, et al. Comparison of positron emission tomography/computed tomography with classical contrast-enhanced computed tomography in the initial staging of Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2015; 56(2): 377–82
 12. Adams HJ, Kwee TC, de Keizer B, Fijnheer R, de Klerk JM, Littooij AS, et al. Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDG-PET/CT in detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow biopsy still necessary? *Ann Oncol* 2013
 13. Boll B, Gorgen H, Fuchs M, Plutschow A, Eich HT, Bargetzi MJ, et al. ABVD in older patients with early-stage Hodgkin lymphoma treated within the German Hodgkin Study Group HD10 and HD11 trials. *J Clin Oncol* 2013; 31(12): 1522–9
 14. Specht L, Yahalom J, Illidge T, Berthelsen AK, Constine LS, Eich HT, et al. Modern Radiation Therapy for Hodgkin Lymphoma: Field and Dose Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013
 15. Eichenauer DA, Plutschow A, Fuchs M, von Tresckow B, Boll B, Behringer K, et al. Long-Term Course of Patients With Stage IA Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma: A Report From the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2015; 33(26): 2857–62
 16. Fanale M. New insights into NPLHL transformation. *Blood* 2016; 127(16): 1946–7
 17. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379(9828): 1791–9
 18. Sasse S, Alram M, Muller H, Smardova L, Metzner B, Doehner H, et al. Prognostic relevance of DHAP dose-density in relapsed Hodgkin lymphoma: an analysis of the German Hodgkin-Study Group. *Leuk Lymphoma* 2016; 57(5): 1067–73
 19. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385(9980): 1853–62
 20. Engert A. CD30-positive malignant lymphomas: time for a change of management? *Haematologica* 2013; 98(8): 1165–8
 21. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30(18): 2183–9
 22. Gopal AK, Chen R, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2015; 125(8): 1236–43
 23. Green MR, Monti S, Rodig SJ, Juszczynski P, Currie T, O'Donnell E, et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood* 2010; 116(17): 3268–77

Alle Literaturstellen online einsehen unter medizin.mgo-fachverlage.de/onkologie

Korrespondenzadresse:

Dr. Ruth Maria Christine Scheuvens
Studienärztin der Deutschen Hodgkin
Studiengruppe (DHSG)
Assistenzärztin der Klinik I für Innere
Medizin
Universitätsklinikum Köln (AÖR)
Kerpener Str. 62
50937 Köln
ruth.scheuvens@uk-koeln.de

Prof. Dr. Peter Borchmann
Co-Chairman der Deutschen Hodgkin
Studiengruppe (DHSG)
Oberarzt der Klinik I für Innere Medizin
Universitätsklinikum Köln (AÖR)
Kerpener Str. 62
50937 Köln

Dr. Ruth Scheuvens



Prof. Dr.
Peter Borchmann

