

	ONKOLOGISCHES ZENTRUM BOCHUM HERNE	Interne Leitlinie Interne Leitlinie Hodgkin Lymphom	Abteilung/Bereich: OZ Bochum Herne AKA-Nr: gültig ab: 21.06.2024
		Internes Dokument	Vers: 2 Seite: 1 von 8

Interne Leitlinie Hodgkin Lymphom

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis

DEFINITION UND ALLGEMEINES	2
DIAGNOSE	2
GEWEBSPROBE.....	2
STAGING UND STADIENEINTEILUNG.....	2
LABORUNTERSUCHUNGEN.....	3
WEITERE UNTERSUCHUNGEN	3
PROGNOSTISCHE FAKTOREN (RISIKOGRUPPEN GEMÄß GHSG)	3
HÄMATOLOGISCHE TUMORKONFERENZ	4
THERAPIE	4
THERAPIESTRUKTUR.....	4
STADIENADAPTIERTE THERAPIE BEI ERSTDIAGNOSE FÜR PATIENTEN ZWISCHEN 18 UND 60 JAHREN	4
<i>Frühe Stadien</i>	5
<i>Intermediäre Stadien</i>	5
<i>Fortgeschrittene Stadien</i>	5
THERAPIE FÜR PATIENTEN > 60 JAHRE	6
THERAPIE DES NLP HL.....	6
PROGRESS / REFRAKTÄRITÄT / REZIDIV	7
VERLAUFSKONTROLLEN UND NACHSORGE	7
VERLAUFSKONTROLLEN	7
NACHSORGE	7
QUELLEN	8
VERSIONSHISTORIE	8

Definition und Allgemeines

Das Hodgkin Lymphom ist eine maligne Erkrankung des lymphatischen Systems, die vor allem Jugendliche und junge Erwachsene betrifft. In 95% liegt ein klassisches Hodgkin Lymphom vor; es findet sich nur eine geringe Anzahl von malignen Hodgkin-Reed-Sternberg Zellen, die von zahlreichen reaktiven Zellen umgeben sind.

Diagnose

Gewebsprobe

Die Diagnose erfolgt durch eine Lymphknotenbiopsie (wenn möglich ganzer Lymphknoten) mit Beurteilung durch einen Referenzpathologen

Histologische Klassifikation des Hodgkin Lymphoms nach der WHO-Klassifikation:

1. Nodulär-lymphozytenprädominantes Hodgkin Lymphom (NLPHL; Synonym LPHD, noduläres Paragranulom): 5% der Fälle
2. Klassisches Hodgkin Lymphom (cHL): 95% der Fälle
 - a. Nodulär-sklerosierender Typ
 - b. Mischtyp
 - c. Lymphozytenreicher Typ
 - d. Lymphozytenarmer Typ

Staging und Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung erfolgt gemäß Ann-Arbor-Klassifikation und erfordert

- Anamnese (B-Symptome?)
- Körperliche Untersuchung
- PET-CT
- CT mit Kontrastmittel von Hals, Thorax, Abdomen (falls ein PET-CT nicht verfügbar ist)
- Knochenmarkpunktion (Zytologie + Histologie); bei unauffälligem Befund hinsichtlich Skelettsystem und Knochenmark im PET-CT kann auf eine KMP verzichtet werden

Tabelle 1: Modifizierte Ann-Arbor-Klassifikation

Stadium I	Befall in einer Lymphknotenregion <u>oder</u> Vorliegen eines einzigen lokalisierten Befalls außerhalb des lymphatischen Systems
Stadium II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells <u>oder</u> lokalisierter Befall außerhalb des lymphatischen Systems und von Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells
Stadium III	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen bzw. von Organen außerhalb des lymphatischen Systems auf beiden Seiten des Zwerchfells
Stadium IV	Nicht lokalisierter, diffuser oder disseminierter Befall einer oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von lymphatischem Gewebe
Zusatz A	Es liegen keine B-Symptome vor
Zusatz B	Es liegen B-Symptome vor

Lymphatisches Gewebe: Lymphknoten, Milz, Thymus, Waldeyer'scher Rachenring, Blinddarm, Peyer-Plaques.

Laboruntersuchungen

- Blutbild mit Diff.BB
- Leber- und Nierenwerte
- Harnsäure
- Elektrolyte
- LDH
- Hepatitis- und HIV-Serologie von jedem Patienten vor Therapieeinleitung!
- Bei allen Frauen: β -HCG-Test

Weitere Untersuchungen

- Lungenfunktion
- EKG und Echokardiographie
- Vorstellung in der Reproduktionsmedizin (Fertilitätserhalt)

Prognostische Faktoren (Risikogruppen gemäß GHSG)

Vor Therapiefestlegung erfolgt eine Einteilung der Patienten in Gruppen nach Lymphomausbreitung und Risikofaktoren.

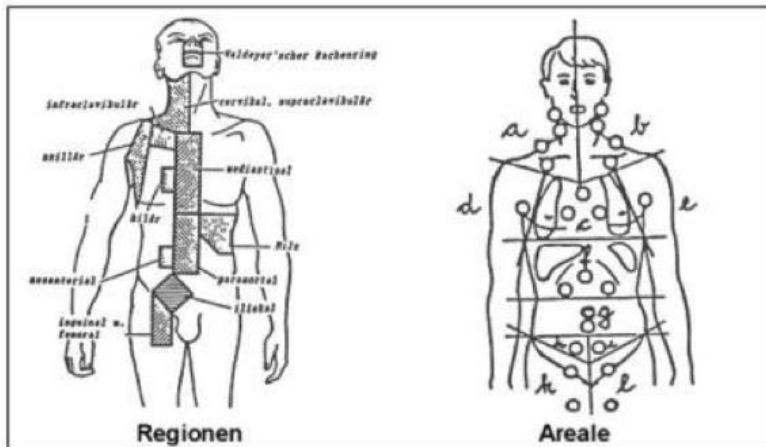
Abbildung 1: Risikogruppen – Einteilung der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSG)

		Stadium (Ann Arbor)			
		IA, IB, IIA	IIB	IIIA	IIIB, IVA, IVB
Risikofaktoren	keine	frühe Stadien		fortgeschrittene Stadien	
	≥ 3 befallene LK-Areale	Intermediäre Stadien			
	hohe BSG				
	großer Mediastinaltumor				
	extranodaler Befall				

Risikofaktoren gemäß GHSG sind:

- Befall von 3 oder mehr Lymphknotenarealen
- Hohe BSG
- Großer Mediastinaltumor ($\geq 1/3$ des Brustkorb-Querdurchmessers)
- Extranodaler Befall

Abbildung 2: Schematische Darstellung der Lymphknotenregionen (zur Ermittlung des Stadiums nach Ann Arbor) und Lymphknotenareale (zur Ermittlung von Risikofaktoren)



Hämatologische Tumorkonferenz

Nach erfolgter Diagnostik und Staging werden ALLE Patienten zeitnah in der hämatologischen Tumorkonferenz vorgestellt zur Festlegung der weiteren Therapie und des Therapieziels. Dabei wird auch ein möglicher Studieneinschluß geprüft.

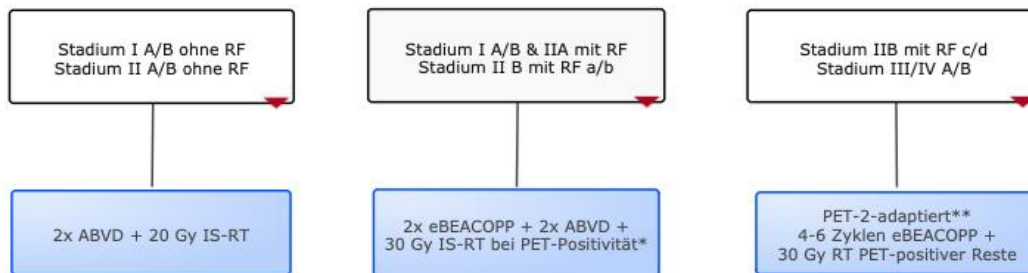
Therapie

Therapiestruktur

Durch eine stadienadaptierte Therapie können über 80% aller Patienten langfristig geheilt werden.

Stadienadaptierte Therapie bei Erstdiagnose für Patienten zwischen 18 und 60 Jahren

Abbildung 3: Algorithmus für die stadienadaptierte Therapie bei Erstdiagnose für Patienten zwischen 18 und 60 Jahren (nach Onkopedia)



Legende:

— kurative Therapie;

RF: Risikofaktoren

IS-RT: involved-site Radiotherapie

ABVD: Doxorubicin 25mg/m² d1/d15; Bleomycin 10mg/m² d1/d15; Vinblastin 6mg/m² d1/d15; DTC 375mg/m² d1/d15

BEACOPPesc: Cyclophosphamid 1250mg/m² d1; Doxorubicin 35mg/m² d1; Etoposid(-phosphat) 200mg/m² d1-3; Procarbazine 100mg/m² d1-7; Prednison 40mg/m² d1-14; Vincristin 1,4mg/m² (max 2mg) d8; Bleomycin 10mg/m² d8; peg. G-CSF 6mg d4

* PET-Positivität = DS ≥ 4

** 6 Zyklen nur bei PET-2-Positivität

Risikofaktoren:

a: ≥ 3 LK-Areale

b: hohe BSG

c: großer Mediastinaltumor (MT)

d: Extranodal-Befall (E-Befall)

Frühe Stadien

- Diese Patienten sollen eine Kombinationstherapie aus 2 Zyklen ABVD gefolgt von einer involved-Site Radiotherapie mit 20 Gy erhalten.

Intermediäre Stadien

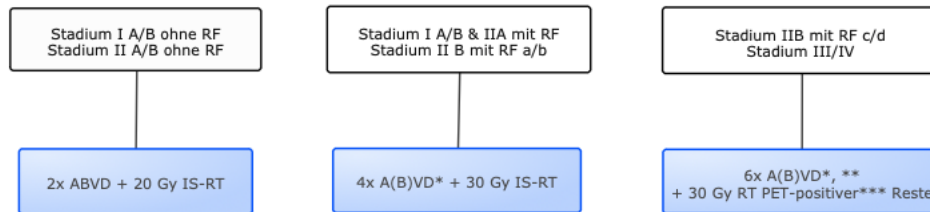
- Standard ist die Therapie mit 2 Zyklen BEACOPPeskaliert gefolgt von 2 Zyklen ABVD und Bestrahlung PET-positiver Restlymphome (30 Gy, involved site)

Fortgeschrittene Stadien

- Diese Patienten sollen mit 4-6 Zyklen BEACOPPeskaliert (Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbacin, Prednison) behandelt werden. Dabei erfolgt nach 2 Zyklen eine PET-CT; Patienten mit negativem PET erhalten insgesamt 4 Zyklen, Patienten mit positivem PET erhalten insgesamt 6 Zyklen und ggf. eine Bestrahlung PET-positiver Reste.
- Gemäß aktuellen Empfehlungen des Kompetenznetzes Maligne Lymphome ist eine Therapie mit 4-6 Zyklen BrECADD (Brentuximab Vedotin, Etoposid, Cyclophosphamid, Adriamycin, Dacarbazin, Dexamethason) einer Therapie mit 4-6 Zyklen BEACOPPeskaliert nicht unterlegen bei geringerer Toxizität und soll als neuer Standard angesehen werden (Jahrestagung DGHO 2023, P. Borchmann); aktuell ist dies in unserem Zentrum noch kein Standard.

Therapie für Patienten > 60 Jahre

Abbildung 4: Algorithmus für die stadienadaptierte Therapie bei Erstdiagnose für Patienten über 60 Jahren (nach Onkopedia)



Legende:

— kurative Therapie;

RF: Risikofaktoren

IS-RT: involved-site Radiotherapie

ABVD: Doxorubicin 25mg/m² d1/d15; Bleomycin 10mg/m² d1/d15; Vinblastin 6mg/m² d1/d15; DTC 375mg/m² d1/d15

BEACOPPesc: Cyclophosphamid 1250mg/m² d1; Doxorubicin 35mg/m² d1; Etoposid(-phosphat) 200mg/m² d1-3; Procarbazin 100mg/m² d1-7; Prednison 40mg/m² d1-14; Vincristin 1,4mg/m² (max 2mg) d8; Bleomycin 10mg/m² d8; peg. G-CSF 6mg d4

* 2 Zyklen ABVD, dann AVD.

** Zugelassen ist in dieser Indikation auch 6x BV-AVD, allerdings ohne PFS Vorteil in dieser Altersgruppe (Echelon-1 Studie)

*** DS ≥ 4

Risikofaktoren:

a: ≥ 3 LK-Areale

b: hohe BSG

c: großer Mediastinaltumor (MT)

d: Extranodal-Befall (E-Befall)

- Patienten über 60 Jahre sollten aufgrund der erhöhten Toxizität nicht mit BEACOPPeskaliert behandelt werden und erhalten stadienadaptiert 2, 4 bzw. 6 Zyklen A(B)VD, dabei aufgrund der Lungentoxizität maximal 2 Zyklen mit Bleomycin (sind weitere Zyklen erforderlich, sollte AVD verabreicht werden).
- Patienten in frühen und intermediären Stadien sollten in jedem Fall eine zusätzliche involved-Site Radiotherapie erhalten; bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien sollte eine lokale Bestrahlung PET-positiver residueller Lymphome erfolgen.
- Im Stadium IV ist alternativ zu A(B)VD die Kombination von Brentuximab Vedotin mit AVD möglich (in unserem Zentrum bislang kein Standard)

Therapie des NLPHL

- Patienten im lokalisierten Stadium (IA) ohne Risikofaktoren haben eine hervorragende Prognose und sollen mit alleiniger Strahlentherapie (30 Gy) behandelt werden.
- Alle anderen NLPHL Patienten sollten Stadien-adaptiert analog den Therapieempfehlungen für das klassische Hodgkin Lymphom behandelt werden.

 ONKOLOGISCHES ZENTRUM BOCHUM HERNE	Interne Leitlinie Interne Leitlinie Hodgkin Lymphom	Abteilung/Bereich: OZ Bochum Herne AKA-Nr: gültig ab: 21.06.2024 Vers: 2 Seite: 7 von 8
	Internes Dokument	

Progress / Refraktärität / Rezidiv

Auch im Rezidiv wird eine Heilung mittels Therapieintensivierung angestrebt. Es erfolgt eine erneute Vorstellung in der hämatologischen Tumorkonferenz, in der auch eine mögliche Behandlung im Rahmen einer Studie geprüft wird.

- Sofern möglich erfolgt eine Reinduktionstherapie mit DHAP oder ICE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer SZT.
- Patienten mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko sollen nach der ASZT eine Erhaltungstherapie mit Brentuximab Vedotin über ein Jahr erhalten (16 Gaben).
Risikofaktoren nach GHSG (mindestens 1):
 - Stadium IV im Rezidiv
 - Rezidiv ≤ 3 Monate nach Ende der Erstlinientherapie
 - ECOG ≥ 1
 - Bulky disease ≥ 5 cm
 - Schlechtes Ansprechen auf die Salvage Therapie ($< PR$)
- Bei einem Rezidiv nach Hochdosistherapie können die Pat. mit Brentuximab Vedotin behandelt werden; alternativ kann eine Therapie mit Pembrolizumab erfolgen (signifikant besseres PFS; nicht zugelassen).
- Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie geeignet sind, können mit Nivolumab, Pembrolizumab (nach Vortherapie mit BV) oder Brentuximab Vedotin behandelt werden (nach mindestens 2 Vortherapien).
- In palliativer Therapieintention kann eine lokale Bestrahlung oder eine Monotherapie z.B. mit Gemcitabin oder niedrig dosiertem Etoposid erfolgen.
- Bei Unklarheiten über die für einen individuellen Pat. beste Therapie erfolgt eine Therapieanfrage an die Deutsche Hodgkin Studienzentrale


Verlaufskontrollen und Nachsorge

Verlaufskontrollen

- In intermediären Stadien wird nach 2 Zyklen BEACOPPeskaliert und 2 Zyklen ABVD eine PET-CT veranlasst; nur Patienten mit einem Positiven PET (DS4) erhalten eine zusätzliche Bestrahlung (involve site).
- In fortgeschrittenen Stadien erfolgt nach zwei Zyklen BEACOPPeskaliert eine PET-CT, um die Anzahl der Chemotherapiezyklen festzulegen (2 weitere bei negativer PET, 4 weitere bei positiver PET). Am Ende der Chemotherapie erfolgt eine erneute PET-CT; nur Pat. mit positiver PET (DS4) erhalten eine Bestrahlung PET-positiver Reste
- Unter einer fortgesetzten Therapie mit PD1 Inhibitoren soll alle 3-6 Monate eine Bildgebung erfolgen (i.d.R. konventionelles CT)
- Alle anderen Patienten erhalten 6-8 Wochen nach Therapieende ein CT oder ggf. PET-CT zur abschließenden Festlegung der Response-Kategorie.

Nachsorge

Die Nachsorge dient der Unterstützung der Wiedereingliederung in den Alltag (Beruf, Familie, Gesellschaft), der Erkennung von Krankheitsrückfällen und Langzeitkomplikationen.

 ONKOLOGISCHES ZENTRUM BOCHUM HERNE	Interne Leitlinie Interne Leitlinie Hodgkin Lymphom	Abteilung/Bereich: OZ Bochum Herne AKA-Nr: gültig ab: 21.06.2024 Vers: 2 Seite: 8 von 8
	Internes Dokument	

Sie erfolgt in den ersten beiden Jahren nach Therapieende in vierteljährlichen, in den Jahren 3-5 in halbjährlichen und ab dem sechsten Jahr in jährlichen Abständen. Im Vordergrund stehen Anamnese, körperliche Untersuchung und Laboruntersuchungen; die routinemäßige Durchführung von CTs oder PET-CTs wird nicht empfohlen, außer wenn der klinische Befund Hinweis auf ein Rezidiv oder Spätkomplikationen gibt.

Quellen

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei Erwachsenen Patienten (Version 3.2 – Oktober 2022)

https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-0290LI_S3_Hodgkin-Lymphom_Erwachsene_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2022-10.pdf

Onkopedia Leitlinie Hodgkin Lymphom (Mai 2023)

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/hodgkin-lymphom/@@guideline/html/index.html>

Hodgkin Lymphom DGHO

<https://www.dgho.de/aktuelles/news/news/2023/download/eha-2023-hodgkin-2.pdf>

ESMO clinical practice guidelines Hodgkin Lymphoma (Mai 2018)

<https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-haematological-malignancies/hodgkin-lymphoma>

Versionshistorie

Erstellt von Annette Nolte, 05.11.23