

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Hallek

Non-Hodgkin-Lymphome nach Behandlung eines klassischen Hodgkin Lymphoms

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Leonard Jan Elger
aus München

promoviert am 10. Mai 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
Druckjahr 2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Professor Dr. med. P. Borchmann

2. Gutachter: Professor Dr. med. S. Schmitz

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr Dr. med. Dennis Eichenauer

Herr Dr. phil. Horst Müller

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz wurde in der German Hodgkin Study Group von Herrn Dr. Eichenauer zur Verfügung gestellt. Die Datensätze stammen aus der Datenbank der German Hodgkin Study Group. Diese wird gespeist durch Patientendaten von Patienten, welche im Rahmen von prospektiven klinischen Studien behandelt wurden. Im Anschluss an die Behandlung erfolgten regelmäßige Nachorgeuntersuchungen. Per standardisierten Untersuchungs- und Verlaufsbögen wurden die Ergebnisse der Nachsorge-Untersuchungen an die Zentrale der German Hodgkin Study Group gesendet. Zur Bestätigung, Prüfung und Vervollständigung der Datensätze jener Patienten, die im Verlauf ein Non-Hodgkin-Lymphom entwickelten, erfolgte durch mich selbst die Sichtung der betreffenden Patientenakten im Archiv der German Hodgkin Study Group. Der ursprünglich zur Verfügung gestellte Datensatz bestand aus pseudonymisierten Patientennamen, Name des Referenzzentrums, Studienzugehörigkeit und das Hodgkin Lymphom betreffende Daten. Durch mich ergänzt wurde der Subtyp des Non-Hodgkin-Lymphoms, das Datum der Erstdiagnose des Non-Hodgkin-Lymphoms, die Therapie des Non-Hodgkin-Lymphoms, mögliche Rezidive des Non-Hodgkin-Lymphoms (inkl. Subtyp) oder Hodgkin Lymphoms oder Auftreten eines anderen Malignoms, Datum und Therapie eines möglichen Non-Hodgkin-Lymphom/Hodgkin Lymphom-Rezidivs oder Rezidiv eines anderen Malignoms, letzter bekannter Nachverfolgungstag, sowie möglicher Todestag und -ursache.

Die statistische Auswertung der Datensätze wurde gemeinsam mit Herrn Dr. Horst Müller mit dem Programm SAS 9.4 durchgeführt. Das Signifikanzlevel wurde auf $P < 0,01$ gesetzt.

Die anschließende Interpretation der Daten und Verfassung dieser Arbeit wurde von mir selbst durchgeführt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 01.03.2022

Unterschrift:

L. J. Elger

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen Dank aussprechen. Ohne deren Mithilfe wäre die Anfertigung dieser Dissertationsschrift niemals zustande gekommen.

Mein Dank gilt insbesondere Herrn Prof. Dr. med. Andreas Engert, meinem Doktorvater, für die Überlassung des Promotionsthemas und Herrn Dr. med. Dennis Eichenauer für die ausgezeichnete Betreuung während der Arbeit.

Ganz besonders möchte ich auch meinen Eltern Barbara und Dieter danken, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglichten und immer mit Rat zur Seite standen. Ihnen widme ich diese Arbeit.

Meinen Eltern Barbara und Dieter

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	9
1. ZUSAMMENFASSUNG	10
2. EINLEITUNG	10
2.1 Übersicht Hodgkin Lymphom	12
2.2 Aktuelle Studienlage zu Sekundärmalignomen nach Hodgkin Lymphom	12
2.3 Übersicht Non-Hodgkin-Lymphome	14
2.4 Fragestellungen und Ziele der Arbeit	14
3. PATIENTEN UND METHODEN	16
3.1 Patienten	16
3.1.1. HD7-Studie	16
3.1.2. HD8-Studie	16
3.1.3. HD9-Studie	16
3.1.4. HD10-Studie	17
3.1.5. HD11-Studie	17
3.1.6. HD12-Studie	17
3.1.7. HD13-Studie	17
3.1.8. HD14-Studie	17
3.1.9. HD15-Studie	18
3.2 Methoden	18
4. ERGEBNISSE	20
4.1 Deskription der Patientenkollektive	20
4.2 Inzidenz der Non-Hodgkin-Lymphome oder Plasmazellmyelome	20

4.3	Geschlechter- und Altersverteilung der Patienten mit Hodgkin Lymphom	20
4.4	Stadienverteilung bei Diagnose des Hodgkin Lymphoms	21
4.5	Inzidenzen der Non-Hodgkin-Lymphome nach Studiengeneration	21
4.6	Zeitraum zwischen Hodgkin Lymphom und Non-Hodgkin-Lymphom	21
4.7	Alter der Patienten bei Erstdiagnose des Hodgkin Lymphoms	22
4.8	Alter der Patienten bei Erstdiagnose des Non-Hogkin-Lymphoms	22
4.9	Geschlechterverteilung der Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom	22
4.10	Risikofaktoren für die Entwicklung von Non-Hodgkin-Lymphomen	22
4.11	Therapie der Non-Hodgkin-Lymphome	23
4.12	Ereignisfreies Überleben nach Diagnose des Non-Hodgkin-Lymphoms	23
4.13	Gesamtüberleben nach Diagnose des Non-Hodgkin-Lymphoms	23
4.14	Todesfälle und -ursachen	24
5.	DISKUSSION	25
5.1	Deskription der Kohorten	25
5.2	Inzidenzen der Non-Hodgkin-Lymphome nach klassischem Hodgkin Lymphom	26
5.3	Zeitraum zwischen Hodgkin Lymphom und Non-Hodgkin-Lymphom	27
5.4	Geschlechterverteilung bei Non-Hodgkin-Lymphomen nach Hodgkin Lymphom	27
5.5	Risikofaktoren für die Entwicklung von Non-Hodgkin-Lymphomen	28
5.6	Therapie der Non-Hodgkin-Lymphome	28
5.7	Überlebensdaten (ereignisfreies Überleben/Gesamtüberleben)	28
5.8	Todesfälle und -ursachen	29
5.9	Fazit/Ausblick	29

6.	LITERATURVERZEICHNIS	31
7.	ANHANG	34
7.1	Abbildungsverzeichnis	34
7.2	Tabellenverzeichnis	35
8.	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	40

Abkürzungsverzeichnis

ABVD	Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin
B-NHL	B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
BEACOPP	Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednisolon
COPP	Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednisolon
EF-RT	<i>extended-field</i> -Bestrahlung
GHSG	<i>German Hodgkin Study Group</i>
Gy	Gray
HL	Hodgkin Lymphom
IF-RT	<i>involved-field</i> -Bestrahlung
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology an End Results program</i>
SIR	Standardisiertes Inzidenzverhältnis/ <i>standard incidence ratio</i>
T-NHL	T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom

Gendergerechte Sprache

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Ausdrücklich mitgemeint sind weibliche und andere Geschlechtsidentitäten.

1. Zusammenfassung

Hodgkin Lymphome gehören zu den selteneren Krebserkrankungen. Obwohl die altersstandardisierte Erkrankungsrate zuletzt angestiegen ist, geht die Sterberate zurück. Die aufgrund optimierter und stadienadaptierter Therapien immer bessere Prognose führt jedoch zu einer erhöhten Lebenszeitprävalenz von Sekundärmalignomen. Einen Teil dieser Sekundärmalignome stellt die sehr heterogene Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome und Plasmazellmyelome dar.

Die hier vorgelegte Arbeit soll ein besonderes Augenmerk auf Patienten legen, welche nach der stadienadaptierten Behandlung eines klassischen Hodgkin Lymphoms an einem Non-Hodgkin-Lymphom oder Plasmazellmyelom erkrankten. Insbesondere wird hierbei – aufgeteilt in drei Non-Hodgkin-Lymphom-Subgruppen (indolente B-Zell-Lymphome, aggressive B-Zell-Lymphome plus Plasmazellmyelome und T-Zell-Lymphome) – auf die Inzidenzen, Überlebenszeiten und mögliche Risikofaktoren eingegangen, außerdem erfolgt eine Beschreibung der durchgeführten Therapien und der Todesursachen.

Als Datengrundlage dient die Datenbank der *German Hodgkin Study Group*. Eingeschlossen wurden Patienten, die im Rahmen der Studien HD7 bis HD15 aufgrund eines klassischen Hodgkin Lymphoms behandelt wurden und während der Nachbeobachtung an einem Non-Hodgkin-Lymphom erkrankten. Informationen zum Non-Hodgkin-Lymphom (Diagnosedatum, Subtyp, Therapie, Rezidiv, weiteres Malignom) wurden händisch in den Patientenakten nachgesehen.

Von insgesamt 11.662 Patienten mit klassischem Hodgkin Lymphom erkrankten 179 an einem Non-Hodgkin-Lymphom oder Plasmazellmyelom, was einer Inzidenz von 1,5 % entspricht. Am häufigsten traten hierbei aggressive B-Zell-Lymphome auf, gefolgt von indolenten B-Zell-Lymphomen. Am seltensten wurden T-Zell-Lymphome beobachtet.

Neben dem Alter der Patienten konnte ein erhöhter Laktatdehydrogenase-Wert zum Zeitpunkt der Diagnose des klassischen Hodgkin Lymphoms als Risikofaktor identifiziert werden. Die meisten Patienten wurden nach der Diagnose des Non-Hodgkin-Lymphoms mit einer konventionellen Chemotherapie behandelt. Sowohl ereignisfreies Überleben als auch Gesamtüberleben unterschieden sich zwischen den einzelnen Subgruppen. Die schlechteste Prognose zeigte sich bei aggressiven B-Zell-Lymphomen, die beste bei indolenten B-Zell-Lymphomen. Insgesamt war die Prognose nach Erkrankung an einem sekundären Non-Hodgkin-Lymphom ungünstig. Die häufigste Todesursache war das Non-Hodgkin-Lymphom selbst.

Die erhobenen Daten spiegeln in etwa die Ergebnisse einer früheren Studie aus dem amerikanischen Raum wider. Verglichen mit einer Vorläuferstudie der *German Hodgkin Study*

Group ergab sich erfreulicherweise ein besseres Outcome bzw. gebesserte Überlebensdaten. Dies ist verbesserter Diagnostik- und Therapiemethoden zu verdanken. Aktuelle Vergleichsstudien aus dem deutschen bzw. europäischen Raum sind nicht bekannt.

Letztlich ist das Auftreten von Non-Hodgkin-Lymphomen oder Plasmazellmyelomen nach klassischem Hodgkin Lymphom zwar ein seltenes, jedoch schwerwiegendes Ereignis mit nach wie vor schlechter Prognose. Die fortgeführte Optimierung der initialen Diagnostik und Therapie verspricht jedoch auch hier für die Zukunft eine Verbesserung der Prognose.

2. Einleitung

2.1 Übersicht Hodgkin Lymphom

In Deutschland erkranken jährlich circa 2400 Personen an einem Hodgkin Lymphom ¹. Damit gehört das Hodgkin Lymphom mit einem Anteil von 0,5 % zu den selteneren Krebserkrankungen. Es lassen sich zwei Altersgipfel erkennen: Der erste Gipfel betrifft Patienten zwischen 15 und 29 Jahren. Hier macht das Hodgkin Lymphom 10 % aller Krebsneuerkrankungen aus. Der zweite Gipfel betrifft Patienten im Alter von 75 bis 84 Jahren. Insgesamt liegt das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnose bei 43 Jahren, wobei Frauen etwas früher erkranken (durchschnittlich mit 38 Jahren) als Männer (durchschnittlich mit 45 Jahren). Das Geschlechterverhältnis Männer : Frauen liegt bei 1,3 : 1 ².

Obwohl die altersstandardisierte Erkrankungsrate in den letzten 15 Jahren leicht angestiegen ist, geht die Sterberate zurück ². Im Jahr 2015 beispielsweise starben in Deutschland 300 Personen an einem Hodgkin Lymphom ¹. Durch Chemo- und Radiotherapie stieg das relative Fünfjahresüberleben seit Mitte des 20. Jahrhunderts an ² und liegt aktuell bei über 90 % ³. Diese insgesamt sehr gute Prognose und damit verbundene höhere Lebenszeit nach Hodgkin Lymphomen hat unter anderem zur Folge, dass die Patienten ein erhöhtes Lebenszeitrisko für Sekundärmalignome aufweisen.

2.2 Aktuelle Studienlage zu Sekundärmalignomen nach Hodgkin Lymphom

In diesem Zusammenhang wurden bei einer Datenerhebung des Robert Koch-Instituts aus dem Jahr 2016 insgesamt 18.423 Patienten, die an einem Hodgkin Lymphom erkrankten, untersucht. Der Zeitraum der Nachbeobachtung reichte von null Jahren bis 22 Jahren, wobei der mediane Beobachtungszeitraum bei 5,1 Jahren lag und etwa 21 % der Fälle mehr als 10 Jahre beobachtet wurden. Es zeigte sich, dass insgesamt 1.093 Patienten nach einem Hodgkin Lymphom an einer Sekundärneoplasie erkrankten. Verglichen mit der Wahrscheinlichkeit der Allgemeinbevölkerung an einem Primärmalignom zu erkranken, ergab sich damit für die Gruppe der Patienten mit Hodgkin Lymphom ein 2,1-fach erhöhtes Risiko eine weitere maligne Neoplasie zu entwickeln ⁴.

Ein Geschlechterunterschied ließ sich nicht erkennen. Jedoch zeigte sich, dass vor allem Patienten unter 30 Jahren ein deutlich höheres Risiko aufwiesen, ein Sekundärmalignom zu

entwickeln (Standardisiertes Inzidenzverhältnis/*standard incidence ratio* (SIR) bei Patienten unter 30 Jahren: 4,5; SIR bei Patienten von 60-74 Jahren: 1,7; SIR bei Patienten über 75 Jahren: 1,8). Neben einer Vielzahl an Tumorentitäten mit moderater Risikoerhöhung, zeigte sich bei den soliden Tumoren vor allem für Nieren-, (2,1-fach) Lungen-, (3-fach) und Schilddrüsentumoren (3,6-fach) ein erhöhtes Risiko. Eine deutlichere Risikoerhöhung lag für Leukämien vor. Für eine lymphatische Leukämie lag ein 5,2-fach erhöhtes Risiko (akute lymphatische Leukämie: 12,9-faches Risiko; chronische lymphatische Leukämie: 4,7-faches Risiko), für eine myeloische Leukämie ein 8,5-faches Risiko vor (akute myeloische Leukämie: 11,5-faches Risiko; chronische myeloische Leukämie: 2,6-faches Risiko). Das größte Risiko ergab sich für die Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome (14-faches Risiko). Insgesamt erkrankten 215 der 18.423 Patienten (entsprechend 1,2 %) mit der initialen Diagnose eines Hodgkin Lymphoms an einem Non-Hodgkin-Lymphom ⁴.

Eine ähnliche Studie aus den Niederlanden aus dem Jahr 2015 schloss 3905 Patienten (2207 männliche, 1698 weibliche) im Alter von 15 bis 50 Jahren ein. Diese lebten noch mindestens 5 Jahre nach Diagnose eines Hodgkin Lymphoms und wurden im Zeitraum von 1965 bis 2000 therapiert. Bei einem mittleren Beobachtungszeitraum von 19,1 Jahren, wobei 27,5 % der Patienten mehr als 25 Jahre beobachtet wurden, wurden insgesamt 1055 Sekundär malignome bei 908 Patienten diagnostiziert, was einem SIR zur holländischen Allgemeinbevölkerung von 4,6 entspricht. Auch nach 30 Jahren war das SIR mit 3,9 noch erhöht. Es zeigte sich, dass mit steigendem Alter auch die Wahrscheinlichkeit der Erkrankung an einem Non-Hodgkin-Lymphom zunahm ⁵.

Eine britische Studie aus dem Jahr 2011 zeigte, dass sich das relative Risiko für eine Sekundärneoplasie nach Therapie für ein Hodgkin Lymphom mit alleiniger Chemotherapie verdoppelte, nach Chemo- und Radiotherapie gar um das 3,9-fache erhöhte. Das Risiko an einem Non-Hodgkin-Lymphom zu erkranken war nach alleiniger Chemotherapie 11,5-fach im Vergleich zur allgemeinen britischen Population erhöht. Nach kombinierter Radio- und Chemotherapie belief sich das Risiko auf das 17,1-fache. In beiden Fällen wiesen Männer ein deutlich höheres Risiko auf als Frauen (nur Chemotherapie: 14,1-fach zu 5,1-fach; kombinierte Therapie: 20,4-fach zu 9,7-fach). Non-Hodgkin-Lymphome traten bei alleiniger Chemotherapie insbesondere fünf bis neun Jahre nach Therapie für das Hodgkin Lymphom auf. Bei der kombinierten Radio- und Chemotherapie konnte kein Zeitpunkt mit deutlich erhöhtem Risiko identifiziert werden, vielmehr war das Risiko beständig hoch und sank erst nach über 20 Jahren ab. Außerdem gab es Hinweise, dass bei steigender Kumulativdosis an Alkylanzien das Risiko für die Erkrankung an einem Non-Hodgkin-Lymphom zunahm ⁶.

Weitere Studien haben ebenfalls gezeigt, dass nach klassischen Hodgkin Lymphomen vermehrt Non-Hodgkin-Lymphome auftreten ⁷⁻⁹.

2.3 Übersicht Non-Hodgkin-Lymphome

Non-Hodgkin-Lymphome lassen sich in indolente, niedrig-maligne („low grade“) Non-Hodgkin-Lymphome sowie aggressive, hoch-maligne („high grade“) Non-Hodgkin-Lymphome einteilen. Während indolente Non-Hodgkin-Lymphome meist erst bei raschem Progress oder ausgeprägter Symptomatik behandelt werden, müssen aggressive Non-Hodgkin-Lymphome zügig therapiert werden. Dies erfolgt meist in kurativer Intention. Non-Hodgkin-Lymphome können zudem nach ihren Ursprungszellen – also in T- und B-Zell-Lymphome – unterteilt werden ¹⁰.

Es gibt verschiedene Faktoren, die zur Entstehung eines Non-Hodgkin-Lymphoms beitragen können. Im Rahmen eines zuvor behandelten Hodgkin Lymphoms sind die Spätfolgen einer Therapie mit Zytostatika sowie eine stattgehabte Radiotherapie von besonderer Bedeutung, da ein Großteil der Patienten in der Regel mindestens eine der beiden Therapieformen erhält ¹⁰. Analog zum Auftreten von Non-Hodgkin-Lymphomen nach klassischen Hodgkin Lymphomen wurde diese Assoziation beispielsweise für die Entwicklung von akuten myeloischen Leukämien und myelodysplastischen Syndromen nach Behandlung eines klassischen Hodgkin Lymphoms beschrieben ¹¹. Weiterhin gehören neben toxischen Substanzen wie Benzol, Xylol, Toluol oder Phytansäure auch Infektionen zu möglichen Faktoren, die eine Erkrankung an einem Non-Hodgkin-Lymphom begünstigen. Helicobacter pylori-Infektionen beispielsweise können zur Entstehung eines MALT-Lymphoms beitragen, Epstein-Barr-Virus-Infektionen sind mit dem Auftreten von Burkitt-Lymphomen assoziiert. Des Weiteren können angeborene (z.B. Wiskott-Aldrich-Syndrom, Chediak-Higashi-Syndrom) und erworbene Immundefekte (Folgen einer HIV-Infektion) oder Autoimmunerkrankungen das Auftreten von Non-Hodgkin-Lymphomen begünstigen ¹⁰.

2.4 Fragestellungen und Ziele der Arbeit

Es gibt – wie oben beschrieben – bereits einige Arbeiten zum Auftreten von Sekundärmalignomen nach klassischen Hodgkin Lymphomen sowie Arbeiten zur Inzidenz von Non-Hodgkin-Lymphomen allgemein. Analysen, welche ein besonderes Augenmerk auf Patienten legen, die nach klassischem Hodgkin Lymphom an einem Non-Hodgkin-Lymphom erkranken, sind rar. Insbesondere fehlen Daten zur Inzidenz von Non-Hodgkin-Lymphomen nach klassischen Hodgkin Lymphomen, welche mittels aktueller, stadiengerechter Erstlinientherapie behandelt wurden (*state-of-the-art*-Therapie). Diese Lücke soll in der

folgenden Arbeit mithilfe der Datenbank der *German Hodgkin Study Group* geschlossen werden. Es wird ein umfassender Blick auf die Charakteristika und den Verlauf von Patienten geworfen, welche nach einem stadiengerecht therapierten, klassischen Hodgkin Lymphom ein Non-Hodgkin-Lymphom entwickelt haben. Ein besonderes Augenmerk wird hierbei auf die Inzidenz, Überlebenszeit, Aufteilung in drei Non-Hodgkin-Lymphom-Subgruppen und mögliche Risikofaktoren gelegt. Außerdem erfolgt eine Betrachtung der durchgeführten Therapien und der Todesursachen.

3. Patienten und Methoden

3.1 Patienten

Alle in die Analyse eingeschlossenen Patienten hatten ein klassisches Hodgkin Lymphom und wurden im Rahmen der randomisierten Studien HD7 bis HD15 der *German Hodgkin Study Group* mittels stadiengerechter Erstlinientherapie behandelt.

3.1.1. HD7-Studie

Die HD7-Studie schloss zwischen Februar 1993 und März 1998 insgesamt 650 Patienten ein, welche sich in einem frühen Stadium befanden. Es wurden zwei Zyklen ABVD (Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) plus *extended-field*-Bestrahlung (EF-RT) ad 30 Gy und 10 Gy *involved-field*-Bestrahlung (IF-RT) mit alleiniger Strahlentherapie (30 Gy EF-RT und 10 Gy IF-RT) verglichen ¹².

3.1.2. HD8-Studie

Im selben Zeitraum wurden im Rahmen der HD8-Studie 1204 Patienten mit Hodgkin Lymphom in einem intermediären Stadium mit zwei Zyklen COPP/ABVD (Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednisolon / Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) entweder gefolgt von einer EF-RT mit 30 Gy oder einer IF-RT mit 30 Gy behandelt ¹³.

3.1.3. HD9-Studie

Im Rahmen der HD9-Studie wurden von Februar 1993 bis März 1998 1201 Patienten im fortgeschrittenen Stadium rekrutiert, es wurden vier Zyklen COPP/ABVD mit acht Zyklen BEACOPP (Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednisolon) in Basisdosis oder acht Zyklen BEACOPP in eskalierter Dosis verglichen. Residualtumoren wurden bestrahlt ¹⁴.

3.1.4. HD10-Studie

In die HD10-Studie (Mai 1998 bis Januar 2003) wurden 1370 Patienten mit frühem Hodgkin Lymphom eingeschlossen. Man stellte zwei Chemotherapien (vier Zyklen ABVD und zwei Zyklen ABVD) und folgend zwei verschiedene Strahlentherapien (30 Gy IF-RT und 20 Gy IF-RT) gegenüber ¹⁵.

3.1.5. HD11-Studie

Für die HD11-Studie wurden von Mai 1998 bis Januar 2003 insgesamt 1395 Patienten in einem intermediären Stadium rekrutiert. Vier Zyklen ABVD gefolgt von IF-RT ad 30 Gy, vier Zyklen ABVD gefolgt von IF-RT ad 20 Gy, vier Zyklen BEACOPP in Basisdosis gefolgt von IF-RT ad 30 Gy sowie vier Zyklen BEACOPP in Basisdosis gefolgt von IF-RT ad 20 Gy wurden miteinander verglichen ¹⁶.

3.1.6. HD12-Studie

Weitere 1670 Patienten mit einem fortgeschrittenen Stadium Hodgkin Lymphom wurden im Rahmen der HD12-Studie von Januar 1999 bis Januar 2003 behandelt. Die Patienten erhielten entweder acht Zyklen BEACOPP in eskalierter Dosis oder vier Zyklen BEACOPP in eskalierter Dosis und vier Zyklen BEACOPP in Basisdosis jeweils mit oder ohne anschließender Radiotherapie ¹⁷.

3.1.7. HD13-Studie

Die HD13-Studie (Januar 2003 bis September 2009) schloss insgesamt 1502 Patienten in frühen Stadien ein. Es wurde untersucht, ob Bleomycin, Dacarbazin oder beide Substanzen aus dem klassischen ABVD-Schema bei Gabe von zwei Zyklen Chemotherapie weggelassen werden können. Konsolidierend erfolgte eine IF-RT ad 30 Gy ¹⁸.

3.1.8. HD14-Studie

Von Januar 2003 bis Juli 2008 wurden im Rahmen der HD14-Studie 1528 Patienten im intermediären Stadium rekrutiert. Vier Zyklen ABVD gefolgt von IF-RT ad 30 Gy wurden mit zwei Zyklen BEACOPP in eskalierter Dosis gefolgt von zwei Zyklen ABVD und IF-RT ad 30 Gy verglichen ¹⁹.

3.1.9. HD15-Studie

Im selben Zeitraum wurden in die HD15-Studie insgesamt 2182 Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom eingeschlossen. Hierbei wurden die Therapiekonzepte „acht Zyklen BEACOPP in eskalierter Dosis“, „sechs Zyklen BEACOPP in eskalierter Dosis“ und „acht Zyklen BEACOPP in Basisdosis in zeitintensivierten 14-Tages-Intervallen“ verglichen. Anschließend erfolgte die Bestrahlung von allen PET-CT-positiven, über 2,5 cm großen Residuen²⁰.

Eine ausführliche Übersicht über die Einteilung der Patienten in die verschiedenen Studien sowie die Therapien findet sich in Tabelle 1 und Tabelle 2.

Nach Ende der Studientherapie hatten die Patienten regelmäßige Nachuntersuchungen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen wurden dokumentiert und an die Studienzentrale der *German Hodgkin Study Group* weitergeleitet.

3.2 Methoden

Primäre Intention der vorliegenden Arbeit war, Charakteristika und Verlauf von Patienten, die nach stadiengerechter Behandlung eines klassischen Hodgkin Lymphoms an einem Non-Hodgkin Lymphom erkrankten, zu beleuchten. Es wurden alle Patienten, die wegen eines klassischen Hodgkin Lymphoms im Rahmen der Studien HD7 bis HD15 behandelt wurden und die während der Nachbeobachtung ein Non-Hodgkin-Lymphom entwickelten, eingeschlossen. Informationen zum Hodgkin Lymphom wurden aus der Datenbank der *German Hodgkin Study Group* gezogen. Informationen zum Non-Hodgkin-Lymphom (Diagnosedatum, Subtyp, Therapie) wurden in den Patientenakten nachgesehen. Traten nach dem Non-Hodgkin-Lymphom ein weiteres Malignom oder ein Rezidiv des klassischen Hodgkin Lymphoms auf, so wurden Informationen hierzu ebenfalls erfasst.

Im Rahmen der Analyse wurden die Non-Hodgkin-Lymphome in drei Gruppen eingeteilt: indolente B-Zell-Lymphome, aggressive B-Zell-Lymphome (plus Plasmazellmyelome) und T-Zell-Lymphome.

Erhoben und verglichen wurden die kumulativen Inzidenzen (nach Kaplan-Meier-Schätzer, wobei hier ein Rezidiv des Hodgkin Lymphoms oder das Versterben des Patienten als konkurrierendes Risiko angesehen wurden) der jeweiligen Gruppen sowie die Parameter „ereignisfreies Überleben“ und „Gesamtüberleben“.

Weiterhin wurde das ereignisfreie Überleben (definiert als Zeit bis zu einem Non-Hodgkin-Lymphom-Rezidiv) und das Gesamtüberleben (definiert als Zeit bis zum Tod) nach Diagnose des Non-Hodgkin-Lymphoms analysiert und unter den Patientengruppen miteinander verglichen. Sowohl für das ereignisfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben wurden Hodgkin Lymphom-Rezidive oder das Auftreten anderer Malignome (außer Non-Hodgkin-Lymphome) als konkurrierende Risiken angesehen. Trat keines dieser Ereignisse auf, wurde zum Zeitpunkt der letzten Information zensiert.

Darüber hinaus erfolgte mittels Cox-Regressionanalyse eine Bewertung der potentiellen Risikofaktoren „Alter“, „Geschlecht“, „Laktatdehydrogenase-Spiegel“ (erhoben nur bei Patienten der Studien HD13 bis HD15) und „Stadium zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des klassischen Hodgkin Lymphoms“.

Außerdem wurde eine Auflistung sämtlicher durchgeführter Therapien der Sekundär malignome und Todesursachen vorgenommen.

Das Signifikanzlevel wurde auf $P < 0,01$ gesetzt. Die statistischen Analysen erfolgten mit dem Programm SAS 9.4.

3. Ergebnisse

4.1 Deskription der Patientenkollektive

In die Auswertung wurden insgesamt 11.662 Patienten eingeschlossen, die initial an einem klassischen Hodgkin Lymphom erkrankt waren und im Rahmen der Studien HD7 bis HD15 der *German Hodgkin Study Group* stadienadaptiert therapiert wurden. Aus den Studien HD7 bis HD9 wurden Daten von 2789 Patienten für diese Analyse berücksichtigt, 3940 Patienten aus den Studien HD10 bis HD12 und 4933 Patienten aus den Studien HD13 bis HD15. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 106 Monate (Interquartilsabstand (IQR): 73.9–141 Monate).

4.2 Inzidenz der Non-Hodgkin-Lymphome oder Plasmazellmyelome

179 der Patienten entwickelten im Verlauf der Nachbeobachtung ein Non-Hodgkin-Lymphom oder ein Plasmazellmyelom. Dies entspricht einem Anteil von 1,5 %. Indolente B-Zell-Lymphome wurden bei 35 Patienten diagnostiziert. Dies entspricht einem Anteil von 19,6 % aller Non-Hodgkin-Lymphome, bzw. 0,3 % der Gesamtheit der eingeschlossenen Patienten. Bei 106 Patienten kam es zu einem aggressiven B-Zell-Lymphom oder einem Plasmazellmyelom, entsprechend einem Anteil von 59,2 % bzw. 0,9 %. Bei weiteren 33 Patienten wurde ein T-Zell-Lymphom diagnostiziert. Dies entspricht einem Anteil von 18,4 % bzw. 0,3 %. Bei fünf Patienten konnte der Subtyp des Non-Hodgkin-Lymphoms nicht ermittelt werden (2,8 %).

4.3 Geschlechter- und Altersverteilung der Patienten mit Hodgkin Lymphom

55,7 % der Patienten mit Hodgkin Lymphom waren männlich, 44,3 % der Patienten weiblich. Die größte Altersgruppe zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des klassischen Hodgkin Lymphoms waren die 20- bis 29-Jährigen (31,1 %) sowie 30- bis 39-Jährigen (27,3 %). Der Anteil älterer Patienten war geringer (40-49 Jahre: 17,3 %; 50-59 Jahre: 10,6 %; ab 60 Jahre: 6,1 %). Sehr junge Patienten unter 20 machten ebenfalls nur einen geringen Anteil aus (7,6 %). Auch das Alter der Patienten, die im Verlauf ein Non-Hodgkin-Lymphom entwickelten, konnte für den Zeitpunkt der Erstdiagnose des initialen Hodgkin Lymphoms ermittelt werden. Es zeigte sich eine stetige Zunahme des prozentualen Anteils bis hin zur Gruppe der 50-59-jährigen. Die

Verteilung der Altersgruppen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des sekundären Non-Hodgkin-Lymphoms war wie folgt: <20 Jahre: 0,6 %; 20-29 Jahre: 5,0 %; 30-39 Jahre: 10,1 %; 40-49 Jahre: 22,3 %; 50-59 Jahre: 25,1 %; ab 60 Jahre: 36,9 %.

4.4 Stadienverteilung bei Diagnose des Hodgkin Lymphoms

25,9 % der Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des klassischen Hodgkin Lymphoms in einem frühen Stadium, 33,9 % der Patienten in einem intermediären Stadium und 40,2 % der Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium. Bei 18,4 % der Patienten lag ein großer Mediastinaltumor vor, bei 56,9 % der Patienten waren drei oder mehr Lymphknotenareale betroffen. Einen extranodalen Befall wiesen 12,2 % der Patienten auf, weitere 45 % der Patienten eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit.

4.5 Inzidenzen der Non-Hodgkin-Lymphome nach Studiengeneration

Weiterhin zeigte sich, dass die Inzidenz von Non-Hodgkin-Lymphomen bei Patienten, die in den früheren Studien HD7 bis HD9 behandelt wurden, im Vergleich zu den späteren Studien HD10 bis HD12 bzw. HD13 bis HD15 höher war. Der Inzidenzwert bezüglich aller Non-Hodgkin-Lymphome und Plasmazellmyelome für die früheste Studiengeneration (HD7 bis HD9) betrug 2,3 %, wobei sich besonders die Inzidenz der aggressiven B-Zell-Lymphome und Plasmazellmyelome im Vergleich zu den folgenden Studiengenerationen mit 1,7 % erhöht zeigte. Die Inzidenzwerte für die Studien HD10 bis HD12 sowie HD13 bis HD15 betrugen 1,3 % bzw. 1,2 % bezüglich aller Non-Hodgkin-Lymphome oder Plasmazellmyelome sowie 0,7 % bzw. 0,6 % für aggressive B-Zell-Lymphom oder Plasmazellmyelome, indolente B-Zell-Lymphome und T-Zell-Lymphome zeigten sich in allen Studiengruppen konstant mit 0,2 % bis 0,3 %.

Ein Vergleich bezüglich Patientencharakteristika (Studiengeneration, Geschlecht, Alter, Stadium und Risikofaktoren) zwischen Patienten mit sekundärem und ohne sekundäres Non-Hodgkin-Lymphom, sowie zwischen den Non-Hodgkin-Lymphom-Subtypen ist in Tabelle 3 aufgeführt.

4.6 Zeitraum zwischen Hodgkin Lymphom und Non-Hodgkin-Lymphom

Die mediane Zeitspanne zwischen Diagnose des klassischen Hodgkin Lymphoms und Erstdiagnose des Non-Hodgkin-Lymphoms betrug 44 Monate (IQR: 20-84 Monate).

4.7 Alter der Patienten bei Erstdiagnose des Hodgkin Lymphoms

Das mediane Alter der Patienten, welche im Verlauf der Nachbeobachtung ein Non-Hodgkin-Lymphom oder Plasmazellmyelom entwickelten, lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des klassischen Hodgkin Lymphoms bei 51 Jahren. Zwischen den drei Subtypen gab es diskrete Unterschiede. So lag das mediane Alter bei Patienten, die ein indolentes B-Zell-Lymphom entwickelten bei 54 Jahren. Das mediane Alter von Patienten, die ein aggressives B-Zell-Lymphom oder Plasmazellmyelom entwickelten, lag bei 48 Jahren, das mediane Alter von Patienten, die ein T-Zell-Lymphom entwickelten bei 50 Jahren.

4.8 Alter der Patienten bei Erstdiagnose des Non-Hodgkin-Lymphoms

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Non-Hodgkin-Lymphoms oder Plasmazellmyeloms lag das mediane Alter der Patienten bei 55 Jahren. Auch hier gab es Unterschiede zwischen den Subtypen. So betrug das mediane Alter bei Erstdiagnose eines indolenten B-Zell-Lymphoms 61 Jahre, das mediane Alter bei Erstdiagnose eines aggressiven B-Zell-Lymphoms oder Plasmazellmyeloms 53 Jahre, das mediane Alter bei Erstdiagnose eines T-Zell-Lymphoms 52 Jahre.

4.9 Geschlechterverteilung der Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom

112 der 179 Patienten, die ein Non-Hodgkin-Lymphom oder Plasmazellmyelom entwickelten, waren männlich. Dies entspricht einem Anteil von 62,6 %.

4.10 Risikofaktoren für die Entwicklung von Non-Hodgkin-Lymphomen

Alter bei Erstdiagnose des klassischen Hodgkin Lymphoms und ein erhöhter Laktatdehydrogenase-Wert zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des klassischen Hodgkin Lymphoms konnten als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung eines Non-Hodgkin-Lymphoms oder Plasmazellmyeloms nach stadienadaptierter Therapie des klassischen Hodgkin Lymphoms identifiziert werden. Die Analyse zeigte für den Risikofaktor „Alter bei Erstdiagnose des klassischen Hodgkin Lymphoms“ eine Hazard Ratio von 2,5 pro 10 Jahre Lebenszeit ($P < 0.0001$). Die Hazard Ratio für den Risikofaktor „erhöhter Laktatdehydrogenase-Wert bei Erstdiagnose des klassischen Hodgkin Lymphoms“ lag bei 1,1 pro 100 Einheiten/Liter

($P=0.0066$). Geschlecht und Stadium zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des klassischen Hodgkin Lymphoms waren keine Risikofaktoren ($P=0.96$).

4.11 Therapie der Non-Hodgkin-Lymphome

Die Non-Hodgkin-Lymphome und Plasmazellmyelome wurden mit verschiedenen Therapiestrategien behandelt. 88 von 179 Patienten (50.3 %) erhielten eine Chemotherapie, zum Teil in Kombination mit einem Anti-CD20-Antikörper und einer Bestrahlung. Einige Patienten erhielten eine Hochdosis-Chemotherapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation (37 von 179 Patienten; 20.7 %). Eine allogene Stammzelltherapie erhielten 11 der 179 Patienten. Dies entspricht einem Anteil von 6.1 %. Eine Übersicht befindet sich in Tabelle 4.

4.12 Ereignisfreies Überleben nach Diagnose des Non-Hodgkin-Lymphoms

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 23 Monaten (IQR: 6 bis 83 Monate) ab Erstdiagnose des Non-Hodgkin-Lymphoms oder Plasmazellmyeloms, lag das 3-Jahres ereignisfreie Überleben für alle Patienten bei 46,3 % (95 %-Konfidenzintervall: 38,4 % - 53,9 %), das 5-Jahres ereignisfreie Überleben bei 36,6 % (95 %-Konfidenzintervall: 28,6 % - 44,5 %). Patienten, die an einem indolenten B-Zell-Lymphom erkrankten, hatten ein 3-Jahres ereignisfreies Überleben von 85,3 % (95 %-Konfidenzintervall: 72,0 % - 98,7 %) und ein 5-Jahres ereignisfreies Überleben von 56,9 % (95 %-Konfidenzintervall: 36,1 % - 77,6 %). Patienten, die an einem aggressiven B-Zell-Lymphom oder Plasmazellmyelom erkrankten, hatten ein 3-Jahres ereignisfreies Überleben von 32,6 % (95 %-Konfidenzintervall: 23,0 % - 42,2 %) und ein 5-Jahres ereignisfreies Überleben von 28,5 % (95 %-Konfidenzintervall: 19,0 % - 37,9 %). An einem T-Zell-Lymphom erkrankte Patienten wiesen ein 3-Jahres ereignisfreies Überleben von 43,3 % (95 %-Konfidenzintervall: 25,6 % - 61,1 %) und ein 5-Jahres ereignisfreies Überleben von 36,7 % (95 %-Konfidenzintervall: 19,4 % - 53,9 %) auf. Eine graphische Darstellung befindet sich in Abbildung 1.

4.13 Gesamtüberleben nach Diagnose des Non-Hodgkin-Lymphoms

Neben dem ereignisfreien Überleben wurde auch das Gesamtüberleben untersucht. Die mediane Beobachtungszeit hinsichtlich des Gesamtüberlebens betrug 81 Monate (IQR: 38 bis 123 Monate). Der Anteil an Patienten, welche an einem Non-Hodgkin-Lymphom oder

Plasmazellmyelom erkrankten und weiterhin am Leben waren, lag nach 3 Jahren bei 54,2 % (95 %-Konfidenzintervall: 46,5 % bis 62,0 %), nach 5 Jahren bei 44,4 % (95 %-Konfidenzintervall: 36,3 % - 52,5 %). Patienten, welche an einem indolenten B-Zell-Lymphom erkrankten, wiesen ein 3-Jahres-Gesamtüberleben von 96,7 % (95 %-Konfidenzintervall: 90,2 % - 100,0 %) und ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 72,2 % (95 %-Konfidenzintervall: 53,8 % - 91,6 %) auf. Nach der Diagnose eines aggressiven B-Zell-Lymphoms oder Plasmazellmyeloms lag das 3-Jahres-Gesamtüberleben bei 41,3 % (95 %-Konfidenzintervall: 31,4 % - 51,3 %). Das 5-Jahres-Gesamtüberleben betrug bei dieser Gruppe 37,3 % (95 %-Konfidenzintervall: 27,3 % – 47,3 %). Patienten, bei welchen ein T-Zell-Lymphom diagnostiziert wurde, wiesen ein 3-Jahres-Gesamtüberleben von 46,7 % (95 %-Konfidenzintervall: 28,8 % - 64,5 %) und ein 5-Jahres Gesamtüberleben von 36,7 % (95 %-Konfidenzintervall: 19,4 % - 53,9 %) auf. Eine graphische Darstellung befindet sich in Abbildung 2.

4.14 Todesfälle und -ursachen

Während der Nachbeobachtungszeit starben 98 der 179 Patienten. Dies entspricht einem Anteil von 74,5 %. Bei 73 dieser Fälle wurde das Non-Hodgkin-Lymphom oder Plasmazellmyelom als Todesursache genannt. Weitere Todesursachen waren das klassische Hodgkin Lymphom, weitere hämatologische Neoplasien, solide Tumore sowie nicht-maligne Ursachen (Tabelle 5).

5. Diskussion

Insgesamt ist das Auftreten von Non-Hodgkin-Lymphomen nach stadienadaptiert behandeltem, klassischem Hodgkin Lymphom ein seltenes Ereignis, welches insbesondere ältere Patienten betrifft. Als weiterer Risikofaktor konnte eine erhöhte Laktatdehydrogenase zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des klassischen Hodgkin Lymphoms identifiziert werden. Am häufigsten traten aggressive B-Zell-Lymphome auf. Die meisten Patienten haben nach Diagnose des Non-Hodgkin-Lymphoms eine konventionelle Chemotherapie erhalten. Die häufigste Todesursache war das Non-Hodgkin-Lymphom selbst.

5.1 Deskription der Kohorten

Sowohl Geschlechter- als auch Altersverteilung der in dieser Analyse betrachteten Patienten entsprechen einer kürzlich durchgeführten, großen deutschen Studie. Diese berücksichtigte Daten aus dem deutschen Krebsregister von insgesamt 18.423 Patienten, die primär an einem Hodgkin Lymphom erkrankt waren. Dort zeigte sich ein Geschlechterverhältnis von 1,3:1 zu Gunsten der Männer, die Inzidenz im Bezug auf die Gesamtbevölkerung sank mit zunehmendem Alter ⁴. In der vorliegenden Analyse liegt der Wert mit 1,26:1 zu Gunsten der Männer, auch der prozentuale Anteil an den Fällen sinkt mit zunehmendem Alter. Da in dieser Analyse Patienten in frühem und mittlerem Stadium nur bis zu einem Alter von 75 Jahren, in fortgeschrittenem Stadium nur bis zu einem Alter von 60 Jahren eingeschlossen wurden, ist der vorbeschriebene 2. Gipfel an Neuerkrankungen eines Hodgkin Lymphoms im Alter von 75 – 84 Jahren ² in dieser Analyse möglicherweise nicht zu erkennen.

Auch in einer 26.826 Fälle von Hodgkin Lymphomen umfassenden Studie auf Grundlage von 1992 bis 2009 erhobenen Daten aus dem *Surveillance, Epidemiology and End Results program (SEER)* des amerikanischen nationalen Krebs-Instituts zeigte sich ein ähnliches Geschlechterverhältnis (1,18:1) ²¹.

In der *SEER*-Studie wurde zwischen lokalen (17,6 %), regionalen (36,9 %), fortgeschrittenen (31 %) und nicht bekannten (14,5 %) Stadien des Hodgkin Lymphoms unterschieden. Es gab damit nur leichte Unterschiede zu der prozentualen Verteilung in der vorliegenden Analyse (25,9 % der Patienten in frühem Stadium, 33,9 % in intermediärem Stadium, 40,2 % in fortgeschrittenem Stadium) ²¹.

5.2 Inzidenzen der Non-Hodgkin-Lymphome nach klassischem Hodgkin Lymphom

In der vorliegenden Analyse traten bei 179 von 11.841 Patienten sekundäre Non-Hodgkin-Lymphome oder Plasmazellmyelome nach einem stadiengerecht behandelten klassischen Hodgkin Lymphom auf, was einem Anteil von 1,5 % entspricht. In anderen Studien konnten mit Anteilen zwischen 0,8 % bis 2,7 % ähnliche Werte gezeigt werden (Baras, Dahm *et al.* 2017: 1,2 %; Xavier, Armeson *et al.* 2013: 1,3 %; Schaapveld, Aleman *et al.* 2015: 2,7 %; Schwerdlow, Higgins *et al.* 2011: 1,4 %; Dong, Hemminki *et al.* 2001: 0,8 %; Royle, Baade *et al.* 2011: 0,8 %). Mögliche Ursachen der abweichenden Zahlen stellen unter anderem die unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten, andere Ein- bzw. Ausschlusskriterien (beispielsweise Alterslimitationen) und fehlende Re-Biopsien bzw. Re-Evaluationen bei möglicherweise initialen Fehldiagnosen (bspw. Fehlklassifikation eines Hodgkin Lymphom-Rezidivs als Non-Hodgkin-Lymphom oder Fehldiagnose eines tatsächlichen Non-Hodgkin-Lymphoms als Hodgkin Lymphom) dar.

Die kumulative 10 Jahres-Inzidenz lag bei 1,5 %, in der bereits oben erwähnten *SEER*-Studie lag sie nur geringfügig niedriger bei 1,34 %²¹. Eine Vorgängerstudie der *German Hodgkin Study Group* aus dem Jahr 2001, welche 51 Fälle von sekundären Non-Hodgkin-Lymphomen nach klassischem Hodgkin Lymphom untersuchte, zeigte ebenfalls eine kumulative 8-Jahres-Inzidenz von 1,5 %²².

In der *SEER*- und der früheren *German Hodgkin Study Group*-Studie wurde ebenfalls eine Einteilung nach Non-Hodgkin-Lymphom-Subtypen vorgenommen. Es zeigte sich jeweils eine vergleichbare Verteilung (aktuelle *German Hodgkin Study Group*-Studie: 19,6 % indolente B-Zell-Lymphome, 59,2 % aggressive B-Zell-Lymphome und Plasmazellmyelome, 18,4 % T-Zell-Lymphome, 2,8 % unbekannt; *SEER*-Studie: 24,7 % indolente B-Zell-Lymphome, 55,6 % aggressive B-Zell-Lymphome, 14,7 % T-Zell-Lymphome, 5,0 % unbekannt; Frühere *German Hodgkin Study Group* -Studie: 5,9 % indolente B-Zell-Lymphome, 80,4 % aggressive B-Zell-Lymphome, 13,7 % T-Zell-Lymphome). Die etwas abweichenden Werte der früheren *German Hodgkin Study Group*-Analyse sind möglicherweise Ausdruck des kleineren Patientenkollektivs (frühere *German Hodgkin Study Group*-Studie 51 Patienten, *SEER*-Analyse: 259 Patienten, aktuelle *German Hodgkin Study Group*-Studie: 179 Patienten)^{21,22}. Wie bei *de novo* aufgetretenen Non-Hodgkin-Lymphomen, machen aggressive B-Zell-Lymphome damit den größten Anteil aus, gefolgt von indolenten B-Zell-Lymphomen. T-Zell-Lymphome stellen die seltensten sekundären Non-Hodgkin-Lymphome dar²³.

Im Jahr 2016 erkrankten in Deutschland 9830 Männer und 8540 Frauen an einem Non-Hodgkin-Lymphom, entsprechend einer Inzidenz von 24,2 (Männer) bzw. 20,5 (Frauen) pro 100.000 Einwohner. Wird diese Inzidenz, um einen vergleichbaren Zeitraum darzustellen,

hypothetisch mit der medianen Nachbeobachtungszeit (104 Monate bzw. 8,7 Jahre) der hier eingeschlossenen Patienten multipliziert, liegt die Inzidenz bei circa 389/100.000 Einwohner oder 0,4 %. Damit ist die Inzidenz von Non-Hodgkin-Lymphomen in der deutschen Allgemeinbevölkerung im selben Beobachtungszeitraum deutlich geringer als bei den in die vorgelegte Studie eingeschlossenen Patienten ¹. Grund hierfür sind unter anderem durch Radiatio und Chemotherapie erworbene genetische Veränderungen, die das Risiko für Sekundärmalignome erhöhen ²³. Weiterhin könnten vererbte genetische Faktoren, welche sowohl das Auftreten von klassischen Hodgkin Lymphomen als auch das Auftreten von Non-Hodgkin-Lymphomen begünstigen, eine Rolle spielen.

5.3 Zeitraum zwischen Hodgkin Lymphom und Non-Hodgkin-Lymphom

Der in der aktuellen Analyse im Median beobachtete Zeitraum von 44 Monaten zwischen initialer Hodgkin Lymphom-Diagnose und Diagnose des sekundären Non-Hodgkin-Lymphoms entspricht in etwa den Zeiträumen in den vergleichbaren Studien (*SEER*-Studie: 48 Monate; frühere *German Hodgkin Study Group*-Studie: Bei jeweils 26 % der Fälle weniger als 12 Monate, 12-24 Monate und 60-120 Monate, bei 19 % der Fälle 24-60 Monate, sowie bei 4 % der Fälle mehr als 120 Monate). Das gleiche gilt für das mediane Alter der Patienten, die im Verlauf ein Non-Hodgkin-Lymphom entwickelten. In der aktuellen Studie betrug das Alter bei Erstdiagnose des Hodgkin Lymphoms 51 Jahre, bei Erstdiagnose des sekundären Non-Hodgkin-Lymphoms 55 Jahre (*SEER*-Studie: 52 und 56 Jahre; frühere *German Hodgkin Study Group*-Studie: 47 Jahre und 49 Jahre) ^{21,22}.

5.4 Geschlechterverteilung bei Non-Hodgkin-Lymphomen nach Hodgkin Lymphom

In der aktuellen Analyse waren 62,6 % der Patienten mit sekundärem Non-Hodgkin-Lymphom männlich. Dies entspricht dem Anteil in der *SEER*-Studie von 62,2 % ²¹. Im Rahmen der früheren *German Hodgkin Study Group*-Studie ergab sich mit 80 % ein höherer Anteil männlicher Patienten, wobei die Ursache hierfür unklar ist ²². Für *de novo* Non-Hodgkin-Lymphome wird in der Literatur mit 1,5:1 (männlich:weiblich) eine im Vergleich zur hier vorliegenden Analyse ähnliche Geschlechterverteilung beschrieben ^{10,24}.

5.5 Risikofaktoren für die Entwicklung von Non-Hodgkin-Lymphomen

In der aktuellen Studie konnten ein erhöhter Laktatdehydrogenase-Wert und höheres Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des klassischen Hodgkin Lymphoms als Risikofaktoren für das Auftreten sekundärer Non-Hodgkin-Lymphome oder Plasmazellmyelome detektiert werden. Beide Risikofaktoren sind nicht modifizierbar. In der Vorläuferstudie der *German Hodgkin Study Group* zeigte sich bei 37 % der Patienten, die ein sekundäres Non-Hodgkin-Lymphom entwickelten, ein erhöhter Laktatdehydrogenase-Wert ²². Bei im Alter steigender Inzidenz von *de novo* Non-Hodgkin-Lymphomen ²⁵, war der Nachweis des Risikofaktors Alter für sekundäre Non-Hodgkin-Lymphome oder Plasmazellmyelome als zusätzlicher Faktor nicht unerwartet. Beide Risikofaktoren sind ebenfalls Teil des Internationalen Prognostischen Index, einem 1993 entwickelten klinischen Scoring-System zur Abschätzung der Prognose von Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen. Sie gehen bei Erhöhung mit einer verschlechterten Prognose einher ²⁶. Andere Risikofaktoren konnten nicht eruiert werden.

5.6 Therapie der Non-Hodgkin-Lymphome

Obwohl die Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation im Falle eines Lymphom-Rezidivs in der Regel die Standard-Therapie darstellt ^{27,28}, haben in dieser Analyse lediglich 20,7 % der Patienten eine solche Therapie erhalten. Der mit 50,3 % deutlich höhere Anteil an Patienten erhielt eine konventionelle Chemotherapie. Dies ist einerseits auf den hohen Anteil älterer Patienten, welche mutmaßlich für einen aggressiven Therapieansatz nicht mehr in Frage kamen, andererseits auf die hohe Zahl sekundärer indolenter B-Zell-Lymphome, welche oft nicht einer intensivierten Chemotherapie bedürfen, zurückzuführen ²⁹.

5.7 Überlebensdaten (ereignisfreies Überleben/Gesamtüberleben)

Die aktuelle Studie konnte zeigen, dass sowohl das ereignisfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben nach Diagnose eines sekundären Non-Hodgkin-Lymphoms oder Plasmazellmyeloms vom jeweiligen Subtyp abhängen. Insbesondere die Prognose von Patienten, welche sekundär an einem aggressiven B-Zell-Lymphom oder Plasmazellmyelom oder einem T-Zell-Lymphom erkrankten, ist schlecht. Verglichen mit der bereits beschriebenen früheren Auswertung der *German Hodgkin Study Group* aus dem Jahr 2001 ist das *outcome*

der gesamten Patientengruppe jedoch verbessert. Zeigte sich in der damaligen Studie ein 2-Jahres-Gesamtüberleben von 30 % sowie ein Ausbleiben von Therapieversagen nach zwei Jahren (*freedom from treatment failure*) in 24 % der Fälle ²², beträgt in der aktuellen Studie das 3-Jahres-Gesamtüberleben 54,2 %, das 3-Jahres ereignisfreie Überleben 46,3 %. Dies ist wahrscheinlich auf die in den vergangenen 20 Jahren verbesserten und zielgerichteten Therapieansätze, beispielsweise die vermehrte Nutzung von Anti-CD20-Antikörpern bei B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen, zurückzuführen ³⁰.

5.8 Todesfälle und -ursachen

Während der gesamten Nachbeobachtungszeit starb ein Großteil der Patienten. Die mit Abstand häufigste Todesursache stellte das sekundäre Non-Hodgkin-Lymphom oder Plasmazellmyelom selbst dar. Dies bestätigt die Ergebnisse der SEER-Studie bezüglich der häufigsten Todesursachen ²¹. Somit kann auch hierdurch aufgezeigt werden, dass es sich bei der Entwicklung eines sekundären Non-Hodgkin-Lymphoms oder Plasmazellmyelom um ein schwerwiegendes Ereignis handelt.

5.9 Fazit und Ausblick

Besonders hervorzuheben an dieser Auswertung ist das große Patientenkollektiv an Personen, die im Rahmen der randomisierten HD-Studien jeweils stadienadaptiert behandelt wurden. Aktuell ist dies die größte derartige Studie im deutschen bzw. europäischen Bereich. Limitationen bestehen darin, dass sich die Therapien nach bzw. aufgrund der jeweiligen Studien weiterentwickelt haben und daher keine Aussage über das Risiko für ein Non-Hodgkin-Lymphom nach klassischem Hodgkin Lymphom unter den aktuellen, teils PET-CT-adaptierten Therapien getroffen werden kann.

Non-Hodgkin-Lymphome nach stadienadaptiert behandeltem, klassischem Hodgkin Lymphom stellen ein seltenes, überwiegend ältere Patienten betreffendes Ereignis dar. Zwar erkranken etwas mehr Männer als Frauen, jedoch kann neben dem Risikofaktor „Alter“ lediglich ein zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Hodgkin Lymphoms erhöhter Laktatdehydrogenase-Wert als Risikofaktor ausgemacht werden, beide Risikofaktoren sind nicht modifizierbar. Insgesamt ist das *outcome* der Non-Hodgkin-Lymphome etwas besser als vor 20 Jahren, jedoch ist die Prognose weiterhin schlecht und abhängig vom Subtyp des Non-Hodgkin-Lymphoms. Entgegen der häufig indizierten Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation erhielten die meisten Patienten nur eine konventionelle Chemotherapie, was mutmaßlich dem oft schlechten Allgemeinzustand und hohen Alter

geschuldet war. Die meisten Patienten starben im Verlauf, die häufigste Todesursache stellte das sekundäre Non-Hodgkin-Lymphom dar.

Es bleibt interessant zu verfolgen, inwieweit sich verbesserte Therapieoptionen bei Hodgkin Lymphomen auf die Inzidenz und Prognose sekundär entstehender Malignome auswirken und ob die Inzidenz dieses bereits aktuell schon eher seltenen Ereignisses noch weiter verringert werden kann. Auch die weitere Fokussierung auf Referenzzentren und hochspezialisierte Diagnostikverfahren kann einen positiven Einfluss haben.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland. Zentrum für Krebsregisterdaten. http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?__blob=publicationFile (zuletzt abgerufen am 15.03.2020).
- 2 Hermann S, Kraywinkel K. Faktenblatt: Epidemiologie der Hodgkin-Lymphome in Deutschland. *Onkologe* 2018; **24**: 280–85. <https://doi.org/10.1007/s00761-018-0362-7>.
- 3 Bröckelmann PJ, Eichenauer DA, Jakob T, Follmann M, Engert A, Skoetz N. Hodgkin Lymphoma in Adults. *Dtsch Arztebl Int* 2018; **115**: 535–40. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0535>.
- 4 Baras N, Dahm S, Haberland J, et al. Subsequent malignancies among long-term survivors of Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma: a pooled analysis of German cancer registry data (1990-2012). *Br J Haematol* 2017; **177**: 226–42. <https://doi.org/10.1111/bjh.14530>.
- 5 Schaapveld M, Aleman BMP, van Eggermond AM, et al. Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2015; **373**: 2499–511. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505949>.
- 6 Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, et al. Second cancer risk after chemotherapy for Hodgkin's lymphoma: a collaborative British cohort study. *J Clin Oncol* 2011; **29**: 4096–104. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.34.8268>.
- 7 Dong C, Hemminki K. Second primary neoplasms among 53 159 haematolymphoproliferative malignancy patients in Sweden, 1958–1996: a search for common mechanisms. *Br J Cancer* 2001; **85**: 997–1005. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6691998>.
- 8 Dores GM, Metayer C, Curtis RE, et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. *J Clin Oncol* 2002; **20**: 3484–94. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.09.038>.
- 9 Royle JS, Baade P, Joske D, Fritschi L. Risk of second cancer after lymphohematopoietic neoplasm. *Int J Cancer* 2011; **129**: 910–19. <https://doi.org/10.1002/ijc.25706>.
- 10 Herold G. Innere Medizin 2019. De Gruyter, 2019.
- 11 Eichenauer DA, Thielen I, Haverkamp H, et al. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients with Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. *Blood* 2014; **123**: 1658–64. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-07-512657>.

- 12 Engert A, Franklin J, Eich HT, et al. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 3495–502. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.07.0482>.
- 13 Engert A, Schiller P, Josting A, et al. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003; **21**: 3601–08. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.03.023>.
- 14 Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003; **348**: 2386–95. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022473>.
- 15 Engert A, Plütschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010; **363**: 640–52. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1000067>.
- 16 Eich HT, Diehl V, Görge H, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 4199–206. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.29.8018>.
- 17 Borchmann P, Haverkamp H, Diehl V, et al. Eight cycles of escalated-dose BEACOPP compared with four cycles of escalated-dose BEACOPP followed by four cycles of baseline-dose BEACOPP with or without radiotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: final analysis of the HD12 trial of the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2011; **29**: 4234–42. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.9549>.
- 18 Behringer K, Goergen H, Hitz F, 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-inferiority trial. *The Lancet* 2015; **385**: 1418–27. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61469-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61469-0).
- 19 Tresckow B von, Plütschow A, Fuchs M, et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J Clin Oncol* 2012; **30**: 907–13. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.5807>.
- 20 Engert A, Haverkamp H, Kobe C, 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. *The Lancet* 2012; **379**: 1791–99. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61940-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61940-5).

- 21 Xavier AC, Armeson KE, Hill EG, Costa LJ. Risk and outcome of non-Hodgkin lymphoma among classical Hodgkin lymphoma survivors. *Cancer* 2013; **119**: 3385–92. <https://doi.org/10.1002/cncr.28194>.
- 22 Rueffer U, Josting A, Franklin J, et al. Non-Hodgkin's lymphoma after primary Hodgkin's disease in the German Hodgkin's Lymphoma Study Group: incidence, treatment, and prognosis. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 2026–32. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.7.2026>.
- 23 Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Padala SA, Barsouk A, Rawla P. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Med Sci (Basel)* 2021; **9**. <https://doi.org/10.3390/medsci9010005>.
- 24 Skrabek P, Turner D, Seftel M. Epidemiology of non-Hodgkin lymphoma. *Transfus Apher Sci* 2013; **49**: 133–38. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2013.07.014>.
- 25 Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland. Zentrum für Krebsregisterdaten. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile (zuletzt abgerufen am 15.03.2020).
- 26 A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; **329**: 987–94. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291402>.
- 27 Moskowitz AJ, Lunning MA, Horwitz SM. How I treat the peripheral T-cell lymphomas. *Blood* 2014; **123**: 2636–44. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-12-516245>.
- 28 Gisselbrecht C, van den Neste E. How I manage patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol* 2018; **182**: 633–43. <https://doi.org/10.1111/bjh.15412>.
- 29 Erlich T, Montoto S. Treating relapsed follicular lymphoma. *Expert Rev Hematol* 2018; **11**: 403–10. <https://doi.org/10.1080/17474086.2018.1453801>.
- 30 Klein C, Jamois C, Nielsen T. Anti-CD20 treatment for B-cell malignancies: current status and future directions. *Expert Opin Biol Ther* 2021; **21**: 161–81. <https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1822318>.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

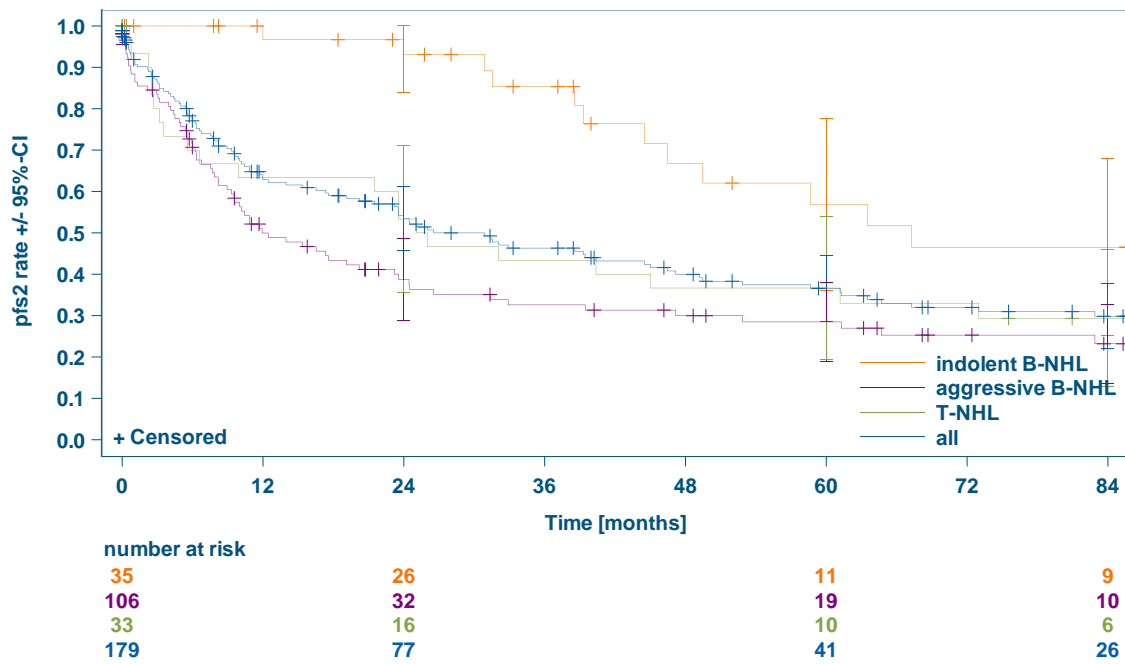


Abbildung 1: Ereignisfreies Überleben nach Non-Hodgkin-Lymphom

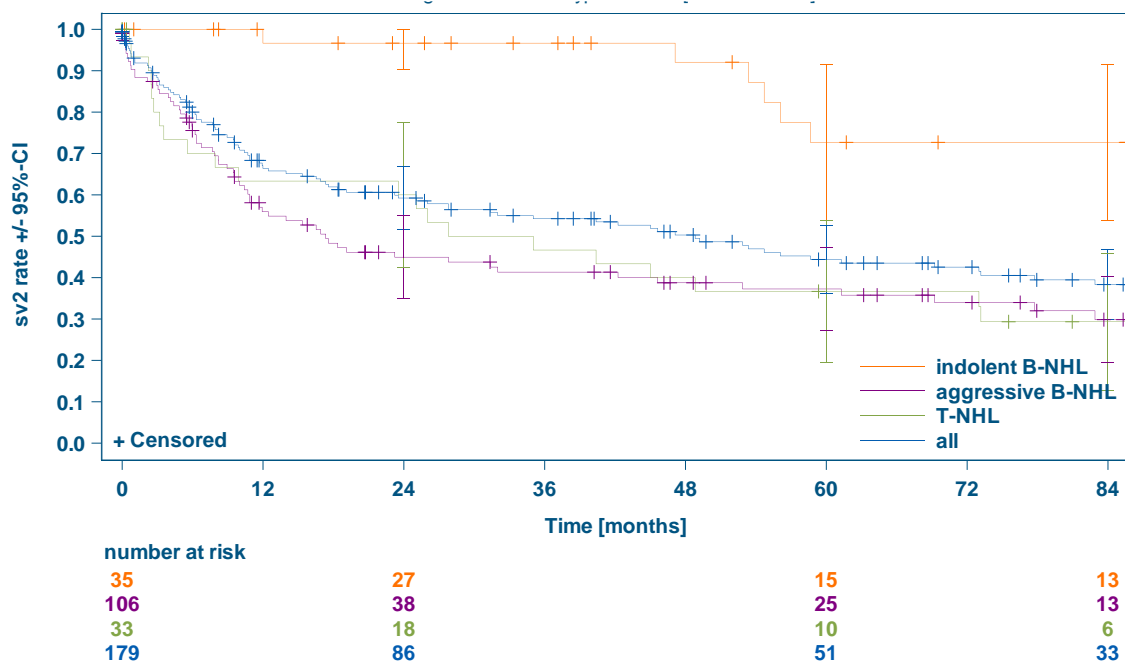


Abbildung 2: Gesamtüberleben nach Non-Hodgkin-Lymphom

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Studien HD7 - HD15: Einteilung in Stadien und Zeitraum der Erfassung

Studie	Zeitraum	Eingeschlossene Stadien des Hodgkin Lymphoms
HD7	1993 – 1998	IA – IIB ohne Risikofaktor
HD8	1993 – 1998	I – II mit Risikofaktor (A, B, C, D) IIIA ohne Risikofaktoren
HD9	1993 – 1998	IIB/IIIA mit Risikofaktor (A, B, C, D), IIIB, IV
HD10	1998 – 2003	I – II ohne Risikofaktor
HD11	1998 – 2003	IA – IIB mit Risikofaktor (A, B, D, E)
HD12	1999 – 2003	IIB mit Risikofaktor A oder B, III und IV
HD13	2003 – 2009	I – II ohne Risikofaktor
HD14	2003 – 2008	IA, IB, IIA mit Risikofaktor (A, B, D, E) IIB mit Risikofaktor D oder E
HD15	2003 – 2008	IIB mit Risikofaktor A oder B, III und IV
Risikofaktoren:		
A: große mediastinale Raumforderung B: extranodaler Befall C: starker Milzbefall		
D: hohe BSG E: mindestens drei betroffene Lymphknotenregionen		

Tabelle 2: Studien HD7 – HD15: Patientenzahl und verglichene Therapiekonzepte

Studie	Patientenzahl	verglichene Therapiekonzepte
HD7	650	2 x ABVD + 30 Gy EF + 10 Gy IF vs. alleinige Bestrahlung mit 30 Gy EF + 10 Gy IF
HD8	1204	2 x COPP/ABVD + 30 Gy EF vs. 2 x COPP/ABVD + 30 Gy IF
HD9	1201	4 x COPP/ABVD + 8 x BEACOPP in Basisdosis vs. 8 x BEACOPP in eskalierter Dosis jeweils außerdem Bestrahlung eines Residualtumors
HD10	1370	4 x ABVD vs. 2 x ABVD gefolgt von 30 Gy IF vs. 20 Gy IF
HD11	1395	4 x ABVD + 30 Gy IF vs. 4 x ABVD + 20 Gy IF vs. 4 x BEACOPP + 30 Gy IF vs. 4 x BEACOPP + 20 Gy IF
HD12	1670	8 x BEACOPP in eskalierter Dosis vs. 4 x BEACOPP in eskalierter Dosis + 4 x BEACOPP in Basisdosis jeweils mit oder ohne anschließende Bestrahlung
HD13	1502	2 x ABVD vs. 2 x ABV vs. 2 x AVD vs. 2 x AV jeweils anschließend Bestrahlung mit 30 Gy IF
HD14	1528	4 x ABVD + 30 Gy IF vs. 2 x BEACOPP in eskalierter Dosis + 2 x ABVD + 30 Gy IF
HD15	2182	8 x BEACOPP in eskalierter Dosis vs. 6 x BEACOPP in eskalierter Dosis vs. 8 x BEACOPP mit zeitintensivierten 14- Tages-Intervallen jeweils anschließend Bestrahlung aller Residualtumore über 2,5 cm

Tabelle 3: Patientencharakteristika der Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)

	ohne NHL (N= 11,662)		mit NHL (N=179)		Subtyp des NHL (N= 174) [#]					
					Indolentes B-NHL (N= 35)		Aggressives B-Zell NHL (N=106)		T- NHL (N= 33)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>German Hodgkin Study Group (GHSG) Studiengeneration</i>										
G3 (HD7-9)	2,789	23.9	67	37.4	8	22.9	49	46.2	7	21.2
G4 (HD10-12)	3,940	33.8	53	29.6	11	31.4	29	27.4	12	36.4
G5 (HD13-15)	4,933	42.3	59	33.0	16	45.7	28	26.4	14	42.4
Weiblich	5,171	44.3	67	37.4	15	42.9	40	37.7	10	30.3
Männlich	6,491	55.7	112	62.6	20	57.1	66	62.3	23	69.7
Alter bei Diagnose des 1. Hodgkin Lymphoms										
<20 Jahre	888	7.6	1	0.6			1	0.9		
20-29 Jahre	3,629	31.1	21	11.7	2	5.7	16	15.1	3	9.1
30-39 Jahre	3,179	27.3	24	13.4	5	14.3	15	14.2	3	9.1
40-49 Jahre	2,017	17.3	40	22.3	7	20.0	22	20.8	10	30.3
50-59 Jahre	1,241	10.6	58	32.4	14	40.0	33	31.1	10	30.3
>60 Jahre	708	6.1	35	19.6	7	20.0	19	17.9	7	21.2
Alter bei Diagnose des 1. NHL										
<20 Jahre			1	0.6			1	0.9		
20-29 Jahre			9	5.0	1	2.9	8	7.5		
30-39 Jahre			18	10.1	2	5.7	10	9.4	5	15.2
40-49 Jahre			40	22.3	4	11.4	25	23.6	10	30.3
50-59 Jahre			45	25.1	8	22.9	28	26.4	8	24.2
>60 Jahre			66	36.9	20	57.1	34	32.1	10	30.3

GHSG Stadium										
Früh	3,019	25.9	50	27.9	13	37.1	25	23.6	10	30.3
Intermediär	3,958	33.9	56	31.3	7	20.0	37	34.9	9	27.3
Fortgeschritten	4,685	40.2	73	40.8	15	42.9	44	41.5	14	42.4
Ann Arbor Stadium										
IA	1,133	9.7	26	14.5	8	22.9	11	10.4	6	18.2
IB	189	1.6	5	2.8	1	2.9	4	3.8		
IIA	4,433	38.0	48	26.8	9	25.7	29	27.4	8	24.2
IIB	1,942	16.7	31	17.3	2	5.7	22	20.8	5	15.2
IIIA	1,039	8.9	24	13.4	5	14.3	14	13.2	5	15.2
IIIB	1,293	11.1	29	16.2	7	20.0	16	15.1	6	18.2
IVA	454	3.9	6	3.4	2	5.7	3	2.8	1	3.0
IVB	1,173	10.1	10	5.6	1	2.9	7	6.6	2	6.1
Große mediastinale Tumormasse	2,157	18.6	15	8.4	2	5.7	12	11.4		
Drei oder mehr Lymphknotenregionen	6,634	57.0	92	51.7	20	57.1	52	49.5	19	57.6
Extranodaler Befall	1,421	12.2	16	9.0	5	14.3	10	9.5	1	3.0
Erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit	5,241	45.5	77	43.3	11	31.4	50	47.6	14	42.4
# der NHL Subtyp konnte bei fünf Patienten nicht eruiert werden										

Tabelle 4: Therapieansätze bzgl. des Non-Hodgkin-Lymphoms

Therapie	N (%)
Konventionelle Chemotherapie +/- Anti-CD20 Antikörper +/- Radiotherapie	88/179 (49.2 %)
Hochdosis Chemotherapie und autologe Stammzelltherapie	37/179 (20.7 %)
Andere Therapieansätze	23/179 (12.9 %)
Nicht NHL-gerichtete Therapien	17/179 (9.5 %)
Unbekannt	14/179 (7.8 %)
Allogene Stammzelltherapie (zuvor konventionelle Chemo oder Hochdosis Chemotherapie mit autologer Stammzelltherapie)	11/179 (6.1 %)

Tabelle 5: Todesursachen

Todesursachen	N (%)
Non-Hodgkin-Lymphom	73/98 (74.5 %)
dritte hämatologische Malignität	5/98 (5.1 %)
klassisches Hodgkin Lymphom	3/98 (3.1 %)
solider Tumor	2/98 (2.0 %)
Nicht-maligne Umstände	10/98 (10.2 %)
Unbekannt	5/98 (5.1 %)

8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Teilergebnisse dieser Arbeit wurden mit Einverständnis von Doktorvater, Betreuer und Erstautor am 24. Januar 2021 im Rahmen eines Reports unter dem Titel „*Non-Hodgkin lymphoma after treatment for classical Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group*“ im *British Journal of Haematology* (DOI: 10.1111/bjh.17327) vorabveröffentlicht.