

Aus der Abteilung Hämatologie und Onkologie
(Prof. Dr. med. L. Trümper)
im Zentrum Innere Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Inzidenz, Therapie und Therapieerfolg bei Lymphomen und Leukämieerkrankungen
in der Abteilung Hämatologie und Onkologie der Universitätsmedizin Göttingen
unter besonderer Berücksichtigung des Anteils von Studienpatienten
in den Jahren 2004-2009

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Johannes Eitle
aus
Freiburg im Breisgau

Göttingen 2013

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H.K. Kroemer

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. L. Trümper

2. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. A. Hille

Tag der mündlichen Prüfung: 11. September 2013

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	III
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	IV
TABELLENVERZEICHNIS	V
1 EINLEITUNG	1
1.1 Definition und Einteilung	1
1.1.1 Einteilung der Lymphome	1
1.1.2 Einteilung der Leukämien	2
1.2 Epidemiologie	3
1.2.1 Epidemiologie der Lymphome	3
1.2.2 Epidemiologie der Leukämien	4
1.3 Diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)	5
1.3.1 Symptomatik und Diagnostik	5
1.3.2 Stadieneinteilung und Prognose	7
1.3.3 Chemotherapie	10
1.3.4 Radiotherapie	16
1.3.5 Zukünftige Entwicklung in der Therapie des DLBCL	17
1.4 Zielsetzung	18
2 MATERIAL UND METHODEN	20
2.1 Patientenauswahl	20
2.2 Klinische Datenerhebung	20
2.2.1 Klassifikation	20
2.2.2 Remissionsstatus	21
2.2.3 Outcome	22
2.3 Statistische Datenerhebung	22
2.4 Methoden	23

2.5	Bearbeitung der Daten und statistische Auswertung	23
2.6	Patienteneinwilligung und Ethik	24
3	ERGEBNISSE	25
3.1	Gesamtergebnisse	25
3.1.1	Aggressive B- und T-Zell-Lymphome	26
3.1.2	Indolente B- und T-Zell-Lymphome	28
3.1.3	Hodgkin-Lymphom	30
3.1.4	Plasmozytome	31
3.1.5	Leukämien	32
3.2	Ergebnisse des DLBCL	33
3.2.1	Charakteristika des Patientenkollektivs	33
3.2.2	Studieneinschluss	37
3.2.3	Therapieergebnisse	42
3.2.4	Erstlinientherapie	45
3.2.5	Rezidiv-/Salvatherapie	54
4	DISKUSSION	58
4.1	Epidemiologie und Häufigkeit des Studieneinschlusses des Göttinger Patientenkollektivs	58
4.1.1	Aggressive B- und T-Zell-Lymphome	58
4.1.2	Indolente B- und T-Zell-Lymphome	60
4.1.3	Hodgkin-Lymphom	61
4.1.4	Plasmozytome	61
4.1.5	Leukämien	62
4.2	Das DLBCL-Patientenkollektiv	62
4.3	Klinische Ergebnisse der Göttinger DLBCL-Patienten im Vergleich mit Studien	65
4.3.1	Junge Patienten mit guter Prognose (aaIPI<2) und die MInT-Studie	65
4.3.2	Junge Patienten mit schlechter Prognose (aaIPI≥2) und die MegaCHOEP-Studie	69
4.3.3	Ältere Patienten und die RICOVER-60-Studie	72
4.4	Rezidivpatienten und die CORAL-Studie	74
5	ZUSAMMENFASSUNG	77
6	LITERATURVERZEICHNIS	80

Abkürzungsverzeichnis

AHuO	=	Abteilung für Hämatologie und Onkologie
CR	=	Complete remission
Cru	=	Complete remission unconfirmed
DE	=	Death
DSHNHL	=	Deutsche Studiengruppe für hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome
EFS	=	Event-free survival
G-CSF	=	Granulocyte-colony stimulating factor
HDT	=	Hochdosischemotherapie
n.d.	=	nicht dokumentiert
OAS	=	Overall survival
OPR	=	Overall response-rate
PD	=	Progressive disease
PET	=	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	=	Progression-free survival
PR	=	Partial remission
SD	=	Stable disease
SZT	=	Stammzelltransplantation
TTTF	=	time to treatment failure
UMG	=	Universitätsmedizin Göttingen

Abbildungsverzeichnis

Abb.1 Gesamtpatientenkollektiv	25
Abb.2 Alter bei Erstdiagnose getrennt nach Geschlecht; DLBCL	34
Abb.3 Relative Häufigkeit des Studieneinschlusses bei jungen und älteren Patienten einschließlich Angabe der Patientenanzahl in den Säulen	37
Abb.4 Vergleich Studieneinschlussquote bei Erstlinientherapie UMG vs. Extern	41
Abb.5 Remissionsrate [%] getrennt nach IPI	45
Abb.6 Remissionsstatus Zweitlinientherapie	56

Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Staging-Untersuchung DLBCL	6
Tab. 2	Klassifikation nach Ann Arbor.....	7
Tab. 3	Risikofaktoren für aggressive B- und T-Zell-Lymphome.....	8
Tab. 4	Internationaler Prognostischer Index (IPI)	8
Tab. 5	Kriterien für Remissionsgrad	21
Tab. 6	Übersicht Aggressive B- und T-Zell-Lymphome	27
Tab. 7	Übersicht Indolente B- und T-Zell-Lymphome	29
Tab. 8	Übersicht Hodgkin-Lymphom	30
Tab. 9	Übersicht Plasmozytom.....	31
Tab. 10	Übersicht Leukämien.....	32
Tab. 11	Alters- und Geschlechtsverteilung; DLBCL	33
Tab. 12	Ann Arbor bei Erstdiagnose; DLBCL	34
Tab. 13	Internationaler Prognostischer Index bei Erstdiagnose; DLBCL.....	35
Tab. 14	Altersadaptierter Internationaler Prognostischer Index bei Erstdiagnose; DLBCL.....	36
Tab. 15	Besondere Erscheinungsformen des DLBCL	36
Tab. 16	Studieneinschluss DLBCL	37
Tab. 17	Studieneinschluss Erstlinientherapie; DLBCL	38
Tab. 18	Studieneinschluss Erstlinientherapie an UMG; DLBCL	39
Tab. 19	Vergleich Studieneinschlussquote Erstlinientherapie UMG vs. Extern	40
Tab. 20	Studieneinschluss bei Rezidivtherapie; DLBCL.....	41
Tab. 21	Übersicht der Ausschlusskriterien bei der Auswertung der Therapieergebnisse.....	42
Tab. 22	Therapieerfolg nach IPI	44
Tab. 23	Therapieschema „junge Patienten mit guter Prognose“ (aaIPI<2).....	46
Tab. 24	Remissionsstatus „junge Patienten mit guter Prognose“ (aaIPI<2)	47
Tab. 25	Therapieschema „junge Patienten mit schlechter Prognose“ (aaIPI≥2).....	48
Tab. 26	Remissionsstatus „junge Patienten mit schlechter Prognose“ (aaIPI≥2)	49

Tab. 27	Therapieschema „ältere Patienten“	51
Tab. 28	Remissionsstatus „ältere Patienten“	53
Tab. 29	Therapieschema Rezidivtherapie	55
Tab. 30	Remissionsstatus Zweitlinientherapie.....	55
Tab. 31	Ann-Arbor-Stadium und aalPI „junger Patienten mit guter Prognose“ (aalPI<2) und junger Studienpatienten mit guter Prognose (aalPI<2) im Vergleich mit der MInT-Studie.....	67
Tab. 32	Therapieansprechen „junger Patienten mit guter Prognose“ (aalPI<2) und junger Studienpatienten mit guter Prognose (aalPI<2) im Vergleich mit der MInT-Studie	68
Tab. 33	Ann-Arbor-Stadium und aalPI „junger Patienten mit schlechter Prognose“ (aalPI≥2) und junger Studienpatienten mit schlechter Prognose (aalPI≥2) im Vergleich mit der Mega-CHOEP-Studie (8xR-CHOEP-14 Arm)	70
Tab. 34	Therapieansprechen „junger Patienten mit schlechter Prognose“ (aalPI≥2) und junger Studienpatienten mit schlechter Prognose (aalPI≥2) im Vergleich mit der Mega-CHOEP-Studie (8xR-CHOEP-14 Arm)	71
Tab. 35	Ann-Arbor-Stadium und IPI „älterer Patienten“ und älterer Studienpatienten im Vergleich mit der RICOVER-60-Studie (6xR-CHOP-14 Arm)	73
Tab. 36	Therapieansprechen „älterer Patienten“ und älterer Studienpatienten im Vergleich mit der RICOVER-60-Studie (6xR-CHOP-14 Arm)	74

1 Einleitung

1.1 Definition und Einteilung

Lymphome und Leukämien stellen Erkrankungen dar, deren Ursache eine maligne Entartung myeloischer oder lymphatischer Zellen ist. Es handelt sich dabei um klonale Tumorerkrankungen, das heißt, jede Tumorzelle stammt von einer einzelnen und maligne entarteten Vorläuferzelle ab, die aufgrund fehlender oder verminderter Regulation des Zellzyklus unkontrolliert proliferiert. Eine exakte Diagnosestellung und Einteilung in die heute gebräuchlichen Klassifikationen erfordert eine Untersuchung nach morphologischen, zytogenetischen und immunhistochemischen Kriterien.

1.1.1 Einteilung der Lymphome

Lymphome stellen eine heterogene Gruppe onkologischer Erkrankungen dar, die sich in Hinblick auf Epidemiologie, Aggressivität des Erkrankungsverlaufs, Lebenserwartung und geeignete Therapie sehr unterscheiden.

Der Versuch, diese vielfältige Gruppe neoplastischer Erkrankungen zu ordnen und einzuteilen, führte zu unterschiedlichen Klassifikationen.

Historisch bedingt unterscheidet man das Hodgkin-Lymphom, das erstmals 1832 von dem englischen Arzt Sir Thomas Hodgkin (1798-1866) als eigenständige Erkrankung beschrieben wurde, von den Non-Hodgkin-Lymphomen.

Die Einteilung der Non-Hodgkin-Lymphome war lange Zeit sehr unterschiedlich.

Die bis vor einigen Jahren im deutschsprachigen Raum verbreitete Einteilung der Non-Hodgkin-Lymphome nach der Kiel-Klassifikation stand dabei der vornehmlich in den USA gebräuchlichen „working formulation“ gegenüber.

Der Durchbruch zu einer international einheitlichen Lymphomklassifikation gelang 1994 mit der REAL-Klassifikation (Revised European American Lymphoma), die erstmals auch das Hodgkin-Lymphom mit einbezog. Auf Grundlage dieser REAL-Klassifikation wurde 2001 die Klassifikation der Welt-Gesundheits-Organisation (WHO-Klassifikation) publiziert, die die Lymphome zusätzlich zur Histologie auch

nach morphologischen, immunhistochemischen, zytogenetischen und molekular-genetischen Kriterien einteilt (Stein et al. 2007).

Basierend auf der WHO-Klassifikation erfolgt die Einordnung der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) anhand ihrer zellulären Herkunft aus der B-, T-, oder NK-Zellreihe und weiter nach dem Differenzierungsgrad in unreife (blastäre) oder reifzellige, ausdifferenzierte (periphere) lymphatische Neoplasien (Harris et al. 1999).

In der heute aktuellen WHO-Klassifikation von 2008, die auf der WHO-Klassifikation von 2001 aufbaut, konnten weitere neue Tumorentitäten definiert und präzisere Abgrenzungen für einzelne Entitäten gefunden werden (Jaffe 2009).

Das Hodgkin-Lymphom wird nach der WHO-Klassifikation in das klassische Hodgkin-Lymphom und das noduläre, lymphozyten-prädominante Paragranulom unterteilt, das etwa 2-3% der Hodgkin-Lymphome ausmacht (Zwick und Pfreundschuh 2008).

Diese Unterscheidung basiert auf dem unterschiedlichen Markerprofil der Lymphomzellen. Beim lymphozyten-prädominanten Paragranulom exprimieren histiozytisch-lymphozytische Zellen CD20-Antigen, während beim klassischen Hodgkin-Lymphom die Reed-Sternberg-Zellen CD30 und oft auch CD15-Antigen ausdrücken (Willenbrock et al. 2005).

Das klassische Hodgkin-Lymphom wird weiter in die vier Formen:

nodulär-sklerosierend, gemischtzellig, lymphozytenarm und lymphozytenreich unterteilt (Zwick und Pfreundschuh 2008).

1.1.2 Einteilung der Leukämien

Der Begriff Leukämie wurde durch Virchow geprägt, der eine „Weißblütigkeit“ (griech. Leukos=weiß) des Blutes beschrieb, die durch extrem hohe Leukozytenzahlen im peripheren Blut hervorgerufen wird.

Leukämien entstehen aufgrund einer unkontrollierten klonalen Vermehrung einer myeloischen oder lymphatischen Vorläuferzelle. Damit einhergehend kommt es zu einer Ausschwemmung dieser malignen Vorläuferzellen ins periphere Blut.

Klinisch werden die Leukämien in die Akute Myeloische Leukämie (AML), die Chronisch Myeloische Leukämie (CML) und die Akute Lymphatische Leukämie (ALL) eingeteilt.

Weiterhin gibt es die Chronisch Lymphatische Leukämie (CLL), deren Name jedoch etwas irreführend ist, da es sich nach Ätiologie, Histologie und klinischem Verlauf um ein niedrigmalignes NHL handelt.

Die B-CLL wird nach der WHO-Klassifikation den reifzelligen B-Zell-Lymphomen zugeordnet (Stein und Hiddemann 1999). Da es im Verlauf der CLL jedoch regelmäßig zur Ausschwemmung der entarteten Lymphomzellen ins periphere Blut kommt, trägt die CLL den Namenszusatz „Leukämie“.

1.2 Epidemiologie

1.2.1 Epidemiologie der Lymphome

Lymphome sind seltene maligne Erkrankungen.

Bezüglich der Inzidenz der Lymphome kann man in den letzten 30 Jahren eine unterschiedliche Entwicklung zwischen Hodgkin-Lymphom und NHL beobachten. Während die Inzidenz des Hodgkin-Lymphoms tendenziell abnimmt, verzeichnen nordamerikanische und europäische Krebsregister eine massive Zunahme der NHL-Inzidenz.

Daten des „Surveillance, Epidemiology, and End Results“-Programms (SEER) des US-amerikanischen „National Cancer Institute“ (NCI) belegen für die Vereinigten Staaten eine jährliche Zuwachsrate der NHL-Inzidenz von 3-4% in den 1970er- und 1980er-Jahren. Dies führte im Laufe dieser zwei Dekaden zu einer Verdoppelung der Inzidenz von NHL. In den 1990er-Jahren stabilisierten sich die Inzidenzraten, der jährliche Anstieg der Inzidenz von NHL lag jedoch immer noch bei zirka 1-2% (Müller et al. 2005). In den USA beträgt der Anteil der NHL unter den neudiagnostizierten Neoplasien inzwischen zirka 5% (Hennessy et al. 2004).

Die Ursachen dieser Entwicklung sind nicht genau geklärt, sie können nicht nur mit der veränderten Altersstruktur erklärt werden. Als weitere Ursachen für diese Entwicklung werden Umweltgifte, UV-Licht, Infektionen, wie zum Beispiel mit *Helicobacter pylori*, aber auch HIV und andere Immunerkrankungen vermutet (Lohri et al. 2002 a, Hennessy et al. 2004, Freund 2005).

Die höchste Inzidenz von NHL wird in den USA, Europa und Australien beobachtet, die niedrigste in Asien (Hennessy et al. 2004).

Für die USA und Europa wird die Häufigkeit des NHL mit einer Inzidenz von ca. 10/100.000 Einwohnern beschrieben, mit einem Überwiegen des männlichen Geschlechts von ca. 1,5:1.

Unter den NHL stellt das DLBCL mit einem Anteil von 30-35% den häufigsten Vertreter (Illidge und Tolan 2008), weshalb auf diese Lymphomentität im Folgenden noch genauer eingegangen werden soll.

Das NHL kann alle Altersgruppen betreffen, wobei mit zunehmendem Alter eine Zunahme der Prävalenz beobachtet wird. Die höchste Inzidenz wird in der Altersgruppe der 80- bis 90- jährigen Patienten beobachtet (Hennessy et al. 2004).

Im Gegensatz hierzu wird beim Hodgkin-Lymphom eine zweigipflige Altersverteilung mit einer Häufung um das 30. sowie um das 60. Lebensjahr beobachtet. Das Geschlechtsverhältnis wird mit einer Bevorzugung des männlichen Geschlechts von zirka 3:2 beschrieben. Die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen eines Hodgkin-Lymphoms beträgt ca. 3/100.000 Personen (Herold 2007).

1.2.2 Epidemiologie der Leukämien

Bei den Leukämien muss man die CML und die akuten Leukämien, AML und ALL von der CLL unterscheiden, die den indolenten NHL zugeordnet ist.

Die CML ist mit einer Inzidenz von 1-2/100.000 eine seltene Erkrankung. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung liegt zwischen 50 bis 60 Jahre.

Die Ätiologie der CML ist nicht vollständig geklärt. Das 1960 entdeckte Philadelphia-Chromosom, bei dem es sich um eine reziproke Translokation zwischen den langen Armen der Chromosomen 9 und 22, abgekürzt: $t(9;22)(q34;q11)$, handelt, kann in 90-95% der Fälle nachgewiesen werden. Durch diese Translokation entsteht ein pathologisches Fusionsgen, die BCR-ABL-Tyrosinkinase, die zu einer gesteigerten Phosphorylierung von BCR-ABL abhängigen Proteinen führt. Dies führt zu einer gestörten Proliferation, Differenzierung, Adhäsion und Apoptose der betroffenen Zellen (Gregor et al. 2004).

Als ätiologische Faktoren der akuten Leukämien sind unter anderem genetische Ursachen wie „Trisomie 21“, Strahlenexposition und chemische Noxen wie Benzol oder Zytostatika bekannt. Es besteht ein Häufigkeitsgipfel im Kindesalter mit einem

Überwiegen der ALL. Ein zweiter Häufigkeitsgipfel besteht im Alter mit Überwiegen der AML (Gleissner et al. 2008).

1.3 Diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)

Wie bereits erwähnt, stellt das DLBCL mit einem Anteil von 30-35% der NHL deren häufigsten Vertreter. Aufgrund dieser Häufigkeit und des aggressiven Verlaufs kommt dem DLBCL eine besondere Bedeutung zu, weshalb auch auf diese Entität genauer eingegangen werden soll.

Nach der WHO-Klassifikation gehört das DLBCL zu den reifzelligen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen. Es kann weiter in die histologisch unterscheidbaren Subtypen zentroblastisches, immunozytisches und großzelliges anaplastisches Lymphom eingeteilt werden (Tiemann und Trümper 2001).

Molekulargenetische Untersuchungen deuten auf weitere, bisher unbekannte, Subtypen des DLBCL mit unterschiedlichen Gen-Expressions-Mustern hin, die Einfluss auf den Therapieerfolg haben (Alizadeh et al. 2000).

Nach Veröffentlichung der WHO-Klassifikation 2001 wurde die Einführung weiterer morphologisch und klinisch unterscheidbarer Subtypen diskutiert, wie zum Beispiel das plasmoblastische Lymphom, das primäre ZNS-Lymphom und das gastrale DLBCL (Rosenwald et al. 2006). Von diesen wurden das plasmoblastische Lymphom und das primäre ZNS-Lymphom in die aktuelle WHO-Klassifikation von 2008 übernommen (Swerdlow et al. 2008).

Die Inzidenz des DLBCLs liegt in der Europäischen Union bei etwa 5-6/100.000 pro Jahr und steigt altersabhängig von 0,3/100.000 pro Jahr in der Altersgruppe der 35- bis 39-Jährigen auf 26,6/100.000 pro Jahr in der Altersgruppe der 84- bis 89-Jährigen (Tilly und Dreyling 2009).

Der Anteil des DLBCL an den NHL wird mit 30-35% angegeben (Tiemann und Trümper 2001, Illidge und Tolan 2008). Mit einem Anteil von zirka 90% der aggressiven NHL stellt es deren weitaus häufigsten Vertreter dar (Lohri et al. 2002b, Held et al. 2011).

1.3.1 Symptomatik und Diagnostik

Die Symptomatik des DLBCL ist unspezifisch. Die Patienten können unter anderem unter Abgeschlagenheit, Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, schmerzloser, aber

auch schmerzhafter Lymphknotenschwellung leiden. Leitsymptom ist jedoch oft eine schmerzlose Lymphknotenschwellung als Ursache der gesteigerten Proliferation der Lymphozyten (Neumann et al. 2007).

Aufgrund der unspezifischen Symptome sollten zur Diagnostik neben Anamnese und körperlicher Untersuchung weitere Schritte eingeleitet werden. Hierzu zählt insbesondere eine Biopsieentnahme des betroffenen Gewebes, die eine weitere histologische, molekulargenetische und immunhistochemische Untersuchung ermöglicht. Bei der immunhistochemischen Untersuchung ist die Überprüfung einer Expression der Oberflächenantigene CD45, CD20 und CD3 notwendig (Tilly und Dreyling 2009) und nach der Diagnosestellung eine „Staging“-Untersuchung zur Ausbreitungsdiagnostik. Hierzu werden Laboruntersuchungen, Bildgebung und eine Knochenmarkbiopsie durchgeführt.

Die zur Ausbreitungsdiagnostik notwendigen Untersuchungen sind in Tab. 1 dargestellt.

Procedere
Körperliche Untersuchung
Nachweis von B-Symptomen
Laboruntersuchungen: <ul style="list-style-type: none"> -Differentialblutbild -Leberwerte -Harnsäure -Kalzium -Serumproteinelektrophorese -Serum-β2-Mikroglobulin
Thorax-Röntgenaufnahme
Computertomographie von Abdomen, Becken und meistens auch des Thorax
Knochenmarkbiopsie
Lumbalpunktion bei positiver Knochenmarkbiopsie
Gallium-Szintigraphie oder Positronen-Emissionstomographie

Tab. 1 Staging-Untersuchung DLBCL; modifiziert nach Longo (2009, S. 865)

1.3.2 Stadieneinteilung und Prognose

Die Stadieneinteilung des DLBCL erfolgt seit 1971 nach der Ann-Arbor-Klassifikation (Rosenberg et al. 1971) (siehe Tab. 2), die nach dem amerikanischen Ort benannt wurde, in dem die Klassifikation verabschiedet wurde. Anhand des anatomischen Befallmusters erfolgt die Einteilung in vier Stadien.

Stadium	Lokalisation
I	Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I/N) oder Vorliegen eines einzigen extranodalen Herdes (I/E)
II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N) oder Vorliegen lokalisierter extranodaler Herde mit Befall eines oder mehrerer Lymphknoten auf einer Seite des Zwerchfells (II/E)
III	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III/N) oder Vorliegen lokalisierter extranodaler Herde mit Befall eines oder mehrerer Lymphknoten, so dass ein Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells vorliegt (III/E)
III1	Subphrenische Lokalisation, beschränkt auf Milz, Lymphknoten von Milzhilus, Bauchhöhle und/oder Portalvene
III2	Subphrenische Lokalisation, schließt neben den bei III1 befallenen Strukturen auch paraaortale, mesenteriale und/oder iliakale Lymphknoten ein
IV	Disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknoten. (Ein Befall des Knochenmarks oder eines extralymphatischen Organs gilt immer als Stadium IV)

Tab. 2 Klassifikation nach Ann Arbor (Rosenberg et al. 1971)

Zu den sogenannten „B-Symptomen“ zählen nicht erklärbares Fieber über 38,0°C, Nachtschweiß und nicht erklärbarer Gewichtsverlust von mehr als 10% des Körpergewichts innerhalb von sechs Monaten.

Liegt eines dieser „B“-Symptome vor, erhält das Tumorstadium den Zusatz „B“. Bei Fehlen einer „B“-Symptomatik wird ein „A“ angefügt. Zur genaueren Kategorisierung

erfolgen der Zusatz von „N“ bei Lymphknotenbefall, der Zusatz von „S“ bei Milzbefall und der Zusatz von „E“ bei extranodalem Befall (Carbone et al. 1971).

Um eine Risikoabschätzung zu ermöglichen, und um eine dem Risiko und der Prognose adaptierte Therapie zu erreichen, wurde nach geeigneten prognostischen Faktoren gesucht.

Im Rahmen des International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project konnten in einer retrospektiven Analyse fünf Risikofaktoren gefunden werden (siehe Tab. 3), die prätherapeutisch ermittelt werden sollten.

Der International Prognostic Factor-Index (IPI) basiert auf diesen Risikofaktoren und ermöglicht eine Einteilung der Patienten in vier prognostische Subgruppen (siehe Tab. 4) (Shipp et al. 1993).

Faktoren (jeweils 1 Punkt):	
a)	Alter > 60 Jahre
b)	Leistungsstatus (ECOG) ≥ 2 oder ≤ 70 (Karnofsky-Index)
c)	Ann-Arbor-Stadium > II
d)	Serum-LDH erhöht
e)	> 1 extranodale Manifestation

Tab. 3 Risikofaktoren für aggressive B- und T-Zell-Lymphome

Risikogruppe	Anzahl der Risikofaktoren	2-Jahres-Überlebensrate [%]	5-Jahres-Überlebensrate [%]
Niedriges Risiko	0-1	84	73
Niedrigintermediäres Risiko	2	66	51
Hochintermediäres Risiko	3	54	43
Hohes Risiko	4-5	34	26

Tab. 4 Internationaler Prognostischer Index (IPI); modifiziert nach Shipp et al. (1993, S. 992)

Erfolgte die Risikoanalyse getrennt nach Alter ≤ 60 und >60 Jahre (age-adjusted IPI), erwies sich bereits das Vorliegen eines einzigen Risikofaktors als prognostisch ungünstig.

In der Altersgruppe ≤ 60 Jahre sind lediglich die Serum-LDH-Erhöhung, der Allgemeinzustand und das Tumorstadium, nicht jedoch der Extranodalbefall von prognostischer Relevanz (Schmits et al. 2001). Aufgrund dieser unterschiedlichen Risikofaktorenrelevanz kann eine genauere Einteilung erfolgen.

Ziepert et al. (2010) konnten zeigen, dass der IPI auch im Zeitalter von Rituximab seine prognostische Bedeutung behält und somit weiterhin einen validen prognostischen Index darstellt.

Weiter konnte gezeigt werden, dass sich die Subtypen des DLBCL der WHO-Klassifikation hinsichtlich Prognose und Verlauf unterscheiden (Tiemann und Trümper 2001, Schmits et al. 2001).

So konnte in einer retrospektiven Analyse für die immunoblastische Variante eine signifikant schlechtere Prognose gezeigt werden (Engelhard et al. 1996).

Eine Zwischenauswertung der NHL-B-Studie zeigte bei DLBCL-Patienten mit immunoblastischem Subtyp bezüglich der Zeit bis zum Therapieversagen (TTTF) ein signifikant schlechteres Abschneiden gegenüber Patienten mit zentroblastischem Subtyp (Tiemann und Trümper 2001).

Aktuelle Untersuchungen zeigen des Weiteren, dass auch Unterschiede auf molekularer Ebene die Prognose beeinflussen. So ist die Anzahl der Bruchpunkte im MYC-Lokus von prognostischer Bedeutung (Held et al. 2011). Lossos et al. (2004) konnten zeigen, dass bestimmte genetische Expressionsmuster der Lymphomzellen ebenfalls von prognostischer Relevanz sind.

Eine optimal an den Patienten, die Tumorhistologie und das Genprofil des Lymphoms angepasste Therapie ist deshalb von großer Bedeutung.

Um eine weitere Optimierung und Anpassung der Therapie sowie eine weitere Prognoseverbesserung erreichen zu können, ist eine Therapie innerhalb von Therapieoptimierungsstudien anzustreben.

Die Deutsche Studiengruppe für hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL) unterteilt hinsichtlich der einzuschlagenden Therapiestrategie die DLBCL-Patienten in folgende Gruppen (Held et al. 2006):

- „junge Patienten mit guter Prognose“ (aaIPI=0,1),
 - sehr günstige Prognose (aaIPI=0, kein Bulk) und
 - weniger günstige Prognose (aaIPI=1 und/oder Bulk);
- „junge Patienten mit schlechter Prognose“ (aaIPI≥2);
- „ältere Patienten“ (>60 Jahre).

Unter Berücksichtigung sehr alter bzw. morbider Patienten wurde jüngst auch die Gruppe der sehr alten bzw. fragilen Patienten oder Patienten mit Organdysfunktionen eingeführt (Held et al. 2011).

1.3.3 Chemotherapie

Das DLBCL zeigt einen raschen progredienten Verlauf, der ohne Therapie innerhalb von Wochen oder Monaten tödlich endet. Aufgrund dieses ungünstigen Verlaufs und des guten Ansprechens auf Chemotherapie und Radiotherapie strebt man eine möglichst effektive Therapie mit kurativer Intention an.

Über 25 Jahre lang galt das 1976 eingeführte CHOP-21-Schema als Standardchemotherapie. Es handelt sich hierbei um eine Polychemotherapie, bestehend aus den Zytostaktika Cyclophosphamid, Doxorubicin (Hydroxyldaunorubicin) Vincristin (Oncovin), und Prednisolon, wovon sechs bis acht Zyklen in dreiwöchigem Abstand verabreicht werden. Mit diesem CHOP-21-Schema konnte bei zirka zwei Dritteln aller Patienten eine komplette Remission (CR) und bei zirka einem Drittel der Patienten eine langfristige Heilung erreicht werden.

Diese Ergebnisse veranlassten mehrere Arbeitsgruppen, das CHOP-Schema durch Modifikationen und/oder Therapieintensivierung auf Verbesserungen bezüglich eines zusätzlichen Therapieerfolgs zu prüfen (Schmits et al. 2001).

Eine große amerikanische Studie konnte jedoch zeigen, dass einige dieser sogenannten Dritt-Generations-Schemata (m-BACOD, ProMACE-CytaBOM sowie MACOP-B) weder in Bezug auf CR-Raten, noch in Bezug auf das Gesamtüberleben dem CHOP-Schema überlegen sind, und die Toxizität und die therapiebedingten Todesraten deutlich höher liegen als beim klassischen CHOP-Schema. Die therapiebedingte Todesrate des CHOP-Schemas lag bei 1% gegenüber 3% (ProMACE-CytaBOM), 5% (m-BACOD) und 6% (MACOP-B) (Fisher et al. 1993).

Durch die Einführung von G-CSF (Granulozyten-stimulierender-Faktor) und des monoklonalen CD20-Antikörpers Rituximab ergaben sich neue Therapieansätze.

In Therapieoptimierungsstudien konnten hiermit in den letzten Jahren deutliche Verbesserungen der Prognose erreicht werden. Das G-CSF ermöglicht eine Verkürzung der Therapieintervalle und eine Therapieintensivierung. Die Addition von Rituximab zum klassischen CHOP-Schema zeigt in allen therapeutischen Subgruppen ein verbessertes Ansprechen und ein verlängertes Überleben.

Sehn et al. (2005) konnten in einer kanadischen Studie, die das R-CHOP mit dem klassischen CHOP-Schema verglich, in allen Altersgruppen deutlich bessere Therapieerfolge bei den R-CHOP-Patienten feststellen.

Innerhalb der therapeutischen Gruppen nach der oben genannten Einteilung der DSHNHL in „junge Patienten mit guter Prognose“, „junge Patienten mit schlechter Prognose“ und „ältere Patienten“, zeigen sich unterschiedliche Therapieschemata als überlegen. Auf diese unterschiedlichen Therapieansätze soll im Folgenden eingegangen werden.

1.3.3.1 Junge Patienten mit guter Prognose (aalPI=0/1 mit/ohne bulk)

Im Rahmen der NHL-B1 Studie der DSHNHL konnte gezeigt werden, dass „junge Patienten mit guter Prognose“ (LDH normwertig) von einer Erweiterung des Therapieschemas um Etoposid, einem Topoisomerase-II-Hemmstoff, profitieren. Dieses CHOEP-Schema hatte höhere CR-Raten und 5-Jahres-Heilungsraten zur Folge als das herkömmliche CHOP-Schema.

Eine Intervallverkürzung von dreiwöchiger auf eine zweiwöchige Gabe verbesserte zusätzlich das Gesamtüberleben (Pfreundschuh et al. 2004 a).

Eine randomisierte Kontrollstudie der MabThera International Trial (MInT) Gruppe zeigte, dass junge DLBCL-Patienten mit guter Prognose von einer zusätzlichen Gabe des monoklonalen CD20-Antikörpers Rituximab zum herkömmlichen CHOP-Schema oder CHOEP-Schema profitieren. Die Gabe von Rituximab verbesserte insbesondere bei Patienten mit einem Tumorbulk die Prognose. Die Ergebnisse dieser Studie unterstreichen zusätzlich die Bedeutung eines „bulks“ als unabhängigen Risikofaktors.

Obwohl CHOEP-21 Vorteile im ereignisfreien Überleben gegenüber CHOP-21 zeigte, erwies sich in der MInT-Studie R-CHOEP-21 dem R-CHOP-21-Schema hingegen nicht überlegen (Pfreundschuh et al 2006).

In der UNFOLDER-Studie wird aktuell überprüft, ob sich die Ergebnisse in dieser Patientengruppe durch eine Intervallverkürzung von R-CHOP-21 auf R-CHOP-14 verbessern lassen.

Andere aktuell laufende Studien haben das Ziel, die therapieassoziierte Toxizität bei Patienten mit sehr günstiger Prognose (aaPI=0, kein Bulk) zu reduzieren. So überprüft die FLYER-Studie, ob vier Zyklen R-CHOP-21 plus die 2-malige Gabe von Rituximab einer Behandlung mit sechs Zyklen R-CHOP-21 hinsichtlich der Effektivität äquivalent sind (Gleissner et al. 2007).

1.3.3.2 Junge Patienten mit schlechter Prognose (aaPI \geq 2)

Die Situation in dieser Therapiegruppe stellt sich im Rahmen der Erstlinientherapie als nicht einheitlich dar.

Formal gilt das CHOP-21-Schema für dieses Patientenkollektiv nach wie vor als Standardtherapieschema. Durch die Ergebnisse der NHL-B1-Studie bietet sich jedoch auch CHOEP-14 an, für das eine gute Verträglichkeit und eine deutlich höhere Wirksamkeit gezeigt werden konnte.

Ähnliche Vorteile wie die Durchführung von sechs Zyklen CHOEP-14 weist das ACVBP-Schema der GELA (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte) auf (Tilly et al. 2000), das höher dosiert ist und in nur vier Kursen appliziert wird (Gleissner et al. 2007).

Eine dänische Studie konnte wiederum eine Überlegenheit des R-CHOEP-14-Schemas im Vergleich zum R-CHOP-14-Schema zeigen (Gang et al. 2012).

Aufgrund der relativ schlechten Therapieergebnisse dieser Gruppe nach klassischer Polychemotherapie und der Hoffnung, durch Hochdosischemotherapie (HDT) mit Stammzelltransplantation (SZT) bessere Remissionsraten erreichen zu können, wurden mehrere Studien initiiert, die diese Therapieform mit der klassischen Polychemotherapie vergleichen.

Die Ergebnisse hierzu waren jedoch widersprüchlich.

In den meisten randomisierten Studien, die sich mit dieser Fragestellung befassten, wurde kein relevanter Unterschied zwischen HDT mit SZT und konventionell dosierter Polychemotherapie beobachtet.

In einigen Studien zeigte sich ein Vorteil der HDT, in einer Studie jedoch sogar ein schlechteres Abschneiden der HDT gegenüber einer klassisch dosierten Polychemotherapie (Held et al. 2006, Gleissner et al. 2007).

Im Rahmen der Mega-CHOEP-Studie prüfte die DSHNHL ein dosiseskaliertes CHOEP-Schema mit darauffolgender wiederholter SZT.

Es konnte gezeigt werden, dass vier Kurse Mega-CHOEP sechs Kursen hinsichtlich des Gesamtüberlebens überlegen sind (Schmitz et al. 2006).

In einer Phase-III-Studie der DSHNHL wurde das R-Mega-CHOEP-Schema mit der nicht-myeloablativen Therapie von acht Zyklen R-CHOEP-14-Schema verglichen. Diese Studie verglich erstmals eine mit Rituximab kombinierte Polychemotherapie mit einer HDT und SZT innerhalb dieses Patientenkollektivs. In einer Interimsanalyse zeigte sich ein signifikant besseres Abschneiden des R-CHOEP-14 hinsichtlich des ereignisfreien Überlebens im Vergleich zu R-Mega-CHOEP.

Diese Ergebnisse führten zum vorzeitigen Abbruch der Studie (Schmitz et al. 2009, Schmitz et al. 2011).

Vor diesem Hintergrund bleibt eine HDT mit SZT im Rahmen der Erstlinientherapie experimentell und sollte Studien vorbehalten bleiben (Tilly und Dreyling 2009).

Zusammengefasst kann gesagt werden, dass es für dieses Patientenkollektiv bisher keine Standardtherapie gibt, alle Patienten sollten deshalb im Rahmen von Studien behandelt werden. Außerhalb von Studien ist eine Therapie mit acht Zyklen R-CHOEP-14 oder vier Zyklen ACVBP mit nachfolgender Konsolidierung akzeptiert. Der Stellenwert der HDT ist weiter umstritten (Gleissner et al. 2007).

1.3.3.3 Ältere Patienten (Alter>60 Jahre)

Mit der NHL-B2-Studie konnte gezeigt werden, dass ältere Patienten von einer Verkürzung des Therapieintervalls der CHOP-Gabe von drei (CHOP-21) auf zwei Wochen (CHOP-14) signifikant profitieren. Die zusätzliche Gabe von Etoposid (CHOEP) führte in dieser Gruppe zu keiner wesentlichen Besserung der Remission, jedoch zu einer erhöhten Toxizität. Hieraus wurde geschlossen, dass das CHOP-14-

Schema als Standardtherapieschema für über 60 Jahre alte Patienten mit aggressivem Lymphom angesehen werden sollte (Pfreundschuh et al. 2004 b).

Eine Studie der französischen „Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte“ (GELA) erbrachte den Beleg, dass die Addition des monoklonalen Antikörpers Rituximab zu CHOP die CR-Rate erhöht und das rezidivfreie sowie das Gesamt-Überleben verlängert, ohne dabei eine erhöhte, klinisch relevante Toxizität zu zeigen (Coiffier et al. 2002).

Die internationale RICOVER-60-Studie untersuchte den Effekt, den eine über sechs Zyklen R-CHOP hinausgehende zusätzliche R-CHOP-Gabe hat.

Diese Studie konnte zeigen, dass eine Erweiterung der Chemotherapie über sechs Zyklen R-CHOP-14 hinaus bei älteren Patienten (>60 Jahre) keinen zusätzlichen Nutzen bringt (Pfreundschuh et al. 2008), was deshalb so in die Therapieleitlinien übernommen wurde.

Als Standardtherapie kann somit die Gabe von sechs Zyklen R-CHOP angesehen werden, die bei dieser Patientengruppe aufgrund des potentiellen zusätzlichen therapeutischen Nutzens in zweiwöchigem Abstand als R-CHOP-14-Schema erfolgen sollte (Pfreundschuh et al. 2008).

Cunningham et al. (2011) konnten hingegen in einer Studie, die zeitintensiviertes R-CHOP-14 mit R-CHOP-21 verglich, keinen zusätzlichen Nutzen des R-CHOP-14 feststellen. Diese Studie rekrutierte Patienten aller Altersgruppen.

Speziell für die Gruppe der „älteren Patienten“ besteht hier also weiterer Klärungsbedarf.

Die OPTIMAL>60-Studie, die zukünftige Studie der DSHNHL, wird prüfen, ob eine optimierte Gabe von Rituximab die Therapieergebnisse bei älteren DLBCL-Patienten weiter verbessern kann (Held et al. 2011).

1.3.3.4 Rezidivtherapie

Da ein beträchtlicher Teil der Patienten nach Erstlinientherapie ein Rezidiv erleidet, kommt der Rezidivtherapie in der Therapie des DLBCL eine große Bedeutung zu.

Die PARMA-Studie konnte die Überlegenheit der HDT mit autologer SZT gegenüber der konventionellen Polychemotherapie bei rezidiviertem, chemotherapiesensiblen, aggressivem NHL hinsichtlich des Gesamtüberlebens und rezidivfreien Überlebens

zeigen. Von einer HDT mit autologer SZT profitieren insbesondere Patienten mit einem späten Rezidiv, das mehr als ein Jahr nach Erstdiagnose auftritt.

Patienten mit einem frühen Rezidiv nach Erstlinientherapie (<1 Jahr) haben jedoch eine ähnlich schlechte Prognose wie Patienten mit PD nach Erstlinientherapie (Philip et al. 1995). Aufbauend auf diesen Ergebnissen hat sich die HDT mit SZT beim spät rezidierten DLBCL fest etabliert.

Die CORAL-Studie untersuchte den Stellenwert einer platinhaltigen HDT (ICE vs. DHAP) mit nachfolgender autologer SZT.

Hinsichtlich des initialen Ansprechens konnte kein Unterschied zwischen den zwei Regimen festgestellt werden, jedoch erwiesen sich eine Vorbehandlung mit Rituximab und auch ein frühes Rezidiv (<1 Jahr) als unabhängige Risikofaktoren. So zeigt sich bei Rituximab-vorbehandelten Patienten mit einem frühen Rezidiv (<1 Jahr) eine Ansprechrate von lediglich 50% und ein 3-Jahres-„event-free survival“ (EFS) von 20%. Rituximab-vorbehandelte Patienten mit einem späten Rezidiv (>1 Jahr) erreichten hingegen eine Ansprechrate von 80% und das 3-Jahres-EFS lag zwischen 40-50% (Gisselbrecht et al. 2010). Dies unterstreicht die Bedeutung der Zeitspanne, die bis zum Auftreten eines Rezidivs vergeht.

Patienten mit einem Rezidiv nach erfolgter autologer SZT haben eine außerordentlich schlechte Prognose (Gleissner et al. 2007). Für jüngere Patienten dieser Gruppe wird im Rahmen der Allo-FBC-Studie die Bedeutung einer allogenen SZT nach FBC-Konditionierung geprüft.

El Gnaoui et al. (2007) stellten interessante Daten für ältere Patienten mit Rezidiv vor, die nicht für eine HDT geeignet waren, und mit einer Immunchemotherapie aus Rituximab, Gemcitabine und Oxaliplatin (R-GemOx) behandelt wurden. Hierbei konnte nach acht Zyklen R-GemOx bei 65% der Patienten eine komplette Remission erreicht werden. Diese Therapie wurde im Allgemeinen gut toleriert.

Andere Therapieansätze, die den Einsatz von neuen Substanzen wie Lenalidomid und Bendamustin vorsehen, stellen ebenfalls vielversprechende Therapieansätze dar (Gleissner et al. 2007).

1.3.4 Radiotherapie

Trotz der hohen Strahlensensibilität der Lymphomzellen ist der Stellenwert der Strahlentherapie in der Behandlung von hochmaligen Lymphomen unklar.

Die alleinige Radiotherapie sollte nicht mehr angewandt werden, da in einer Studie von Spicer et al. (2004) gezeigt werden konnte, dass die alleinige Radiotherapie einer kombinierten Radio-Chemotherapie selbst im frühen lokalisierten Stadium unterlegen ist. Infolge der Ergebnisse dieser Studie galt die kombinierte Radio-Chemotherapie lange als Standardtherapie bei lokalisiertem DLBCL.

Die 2005 veröffentlichte Studie der französischen Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adultes (GELA) konnte die Überlegenheit einer alleinigen, intensiven Polychemotherapie gegenüber der kombinierten Radio-Chemotherapie bei Patienten mit lokalisiertem Tumorstadium zeigen (Reyes et al. 2005).

Die alleinige Polychemotherapie mit voller Zyklanzahl ist deshalb der kombinierten Radio-Chemotherapie, bei der meist die Anzahl der Chemotherapiezyklen reduziert wird, vorzuziehen.

Eine konsolidierende Strahlentherapie nach vollständiger Chemotherapie ist eine weitere Therapieoption bei Patienten mit DLBCL. Jedoch hat die konsolidierende Radiotherapie bis heute keinen Vorteil hinsichtlich des Überlebens bei Patienten mit lokalisiertem Tumorstadium gezeigt (Illidge und Tolan 2008).

In der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium und hohem IPI erbrachten Avilés et al. (2004) Hinweise, dass die Radiotherapie als Konsolidierung nach Chemotherapie bei DLBCL das Gesamtüberleben und ereignisfreie Überleben verlängern kann.

Tilly und Dreyling (2009) hingegen sehen auch bei Patienten mit hohem IPI keinen bewiesenen Nutzen in einer konsolidierenden Radiotherapie.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist, dass die Rolle der Radiotherapie als Konsolidierung nach einer Immunchemotherapie mit Rituximab, das mittlerweile einen festen Bestandteil in der Therapie des DLBCL darstellt, bisher nicht ausreichend untersucht wurde (Pfreundschuh 2010, Illidge und Tolan 2008).

Der Nutzen und der Einsatz einer konsolidierenden Strahlentherapie in der Rituximab-Ära sind somit unklar und werden kontrovers diskutiert.

Die Studie von Avilés et al. (2004) und die Ergebnisse der NHL-B-Studie (Rübe et al. 2001) deuten jedoch einen Nutzen einer additiven Bestrahlung ursprünglicher Bulk-Regionen an.

Ebenso konnten Pfreundschuh et al. (2011) im Rahmen der MInT-Studie Hinweise für einen zusätzlichen positiven Effekt der konsolidierenden Strahlentherapie finden.

Auf den positiven Effekt einer konsolidierenden Strahlentherapie deuten auch die Ergebnisse einer italienischen Studie hin, in der die Patienten mit konsolidierender Strahlentherapie ein verbessertes „event-free survival“ aufwiesen (Marcheselli et al. 2011).

In einer amerikanischen Studie konnte bei Patienten mit fortgeschrittenem DLBCL bei zusätzlicher konsolidierender Strahlentherapie nach R-CHOP-Schema ein verbessertes „event-free survival“, jedoch keine Verbesserung des „overall survival“ festgestellt werden (Dorth et al. 2012).

Die Wirksamkeit einer Bestrahlung extranodaler Befälle ist durch prospektive Studien bisher nicht belegt.

Das Vorliegen von mehr als einem Extranodalbefall gilt laut IPI als unabhängiger Risikofaktor. In Studien der DSHNHL, in denen Extranodalbefall bestrahlt wurde, stellte ein solcher hingegen keinen Risikofaktor mehr dar (Schmits et al 2001).

Aufgrund der unklaren Datenlage sollte eine Radiotherapie deshalb nur nach volldosierter Chemotherapie und grundsätzlich nicht außerhalb von prospektiven Studien verabreicht werden (Schmits et al. 2001).

Zukünftiger Forschungsbedarf besteht in einer noch zielgenaueren Verabreichung der Strahlentherapie, um die unerwünschten Wirkungen derselben weiter zu minimieren (Campbell et al. 2010).

1.3.5 Zukünftige Entwicklung in der Therapie des DLBCL

Im Rezidiv stellt die HDT die Standardtherapie des DLBCL dar und scheint in dieser Situation die einzig kurative Therapie zu sein. Jedoch sind nicht alle Patienten für eine derart intensive Therapie geeignet.

Bei älteren Patienten nämlich, die die Mehrheit der DLBCL-Patienten stellen, kann die Toxizität einer HDT einen therapielimitierenden Faktor darstellen.

Auch für Rituximab-vorbehandelte Patienten mit frühem Rezidiv (<1 Jahr) sind die Therapieergebnisse der HDT enttäuschend (Gisselbrecht et al. 2010).

Des Weiteren ist das Risiko für Zweittumoren und weitere Rezidive erhöht und der therapeutische Erfolg bei Chemotherapie-refraktären, mehrfach vorbehandelten oder mehrfach rezidierten NHL gering.

Da Lymphome sehr strahlensensibel sind, stellt die Radio-Immuntherapie eine zukünftige adjuvante Therapieoption dar, um die Toxizität einer HDT mit SZT zu verringern (Gisselbrecht et al. 2009).

Mittlerweile sind zwei Radioimmunkonjugate (Zevalin® und Bexxar®) zur Behandlung indolenter NHL zugelassen. Die Therapie des DLBCL mit diesen Medikamenten ist derzeit noch „off-label-use“. Die Wirksamkeit dieser Medikamente sowie eine eventuelle Therapieoptimierung sollten im Rahmen weiterer Studien untersucht werden.

1.4 Zielsetzung

Anhand der Entwicklung der DLBCL-Therapie zeigt sich, dass mit Hilfe von Therapieoptimierungsstudien eine signifikante Verbesserung der Therapie und der Prognose lymphatischer Neoplasien möglich ist.

Die heute gültigen Therapiestandards haben eine vielversprechende Entwicklung durchgemacht, können jedoch noch nicht als komplett ausgereift angesehen werden. Insbesondere bei Patienten, die älter als 60 Jahre sind, einen höheren IPI aufweisen, oder bei denen es zu einem Rezidiv kommt, bedarf es einer weiteren Optimierung der Therapie.

Auch in der Therapie seltener Lymphomentitäten besteht noch Verbesserungsbedarf. Um Verbesserungen hinsichtlich der Verträglichkeit und des Ansprechens der Therapie sowie des Überlebens zu ermöglichen, bedarf es weiterer Studien zur Therapieoptimierung.

Die Kenntnis des „Ist“-Zustands bezüglich der Häufigkeit des Studieneinschlusses der jeweiligen Lymphomentitäten und der Therapie kann für die Planung und Konzipierung zukünftiger Studien wichtige Hinweise liefern. Weiterhin ist von Interesse, ob Studienpatienten im klinischen Alltag bessere Therapieergebnisse erreichen als Nichtstudienpatienten.

Aufgrund dieser Fragestellung soll in der vorliegenden Arbeit, anhand retrospektiv mit Hilfe eines elektronischen Arztbriefservers erfasster Patientendaten, die Häufigkeit der einzelnen Lymphom- und Leukämieentitäten und der Anteil von Studienpatienten ermittelt werden.

Innerhalb dieses Göttinger Lymphom- und Leukämiepatientenkollektivs soll ein besonderes Augenmerk auf die Häufigkeit des Studieneinschlusses gelegt werden.

Angesichts des häufigeren Auftretens der meisten Lymphome bei älteren Menschen, ist hier die Rate des Studieneinschlusses bei den „älteren Patienten“ (>60 Jahre) im Vergleich zur Gesamtrate der Studienpatienten der jeweiligen Entität von besonderem Interesse.

In Anbetracht der Häufigkeit, der klinischen Bedeutung und der besonderen Stellung der Abteilung für Hämatologie und Onkologie der UMG als Zentrum für die Therapie des DLBCL, soll ein besonderes Augenmerk auf das diffus-großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) gelegt werden.

Zur Beantwortung der Frage, ob die Erkenntnisse aus Therapieoptimierungsstudien und die hierbei erzielten Therapieerfolge in die klinische Praxis übertragbar sind, sollen für diese Lymphomentität die Therapieergebnisse des Göttinger Patientenkollektivs im Sinne einer Qualitätsmanagementmaßnahme mit den Ergebnissen wegweisender nationaler und internationaler Therapieoptimierungsstudien verglichen werden.

Um die Frage eventuell besserer Therapieergebnisse bei Studienpatienten im klinischen Alltag im Vergleich zu Nichtstudienpatienten zu klären, soll weiterhin ein Vergleich der erzielten Therapieergebnisse Göttinger Studien- und Nichtstudienpatienten vorgenommen werden.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenauswahl

Über die Behandlung und Therapie der Patienten der Abteilung für Hämatologie und Onkologie der UMG werden regelmäßig Arztbriefe verfasst und auf dem Server der Abteilung in elektronischen Patientenordnern abgespeichert.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden Arztbriefe sowie teilweise die Krankenakten der Patienten, die sich zwischen dem 01.08.2004 und 31.07.2009 in der Abteilung für Hämatologie und Onkologie der UMG in ambulanter und/oder stationärer Behandlung im Rahmen einer Erstlinien- und/oder Rezidivtherapie eines Lymphoms oder einer Leukämie befanden, und über deren Behandlung ein Arztbrief auf dem Arztbriefserver der Abteilung für Hämatologie und Onkologie der UMG abgelegt wurde, retrospektiv ausgewertet.

„Second-opinion“-Patienten wurden nicht in die Auswertung aufgenommen.

Um eine verfälschende Erniedrigung des Anteils von Studienpatienten zu vermeiden, wurden Patienten, die nicht im Beobachtungszeitraum therapiert wurden, in dieser Arbeit nicht berücksichtigt,

2.2 Klinische Datenerhebung

Die Erhebung der klinischen Daten erfolgte im Rahmen der ambulanten und/oder stationären Behandlung und Betreuung der Patienten. Diese klinischen Daten wurden in Arztbriefen und Patientenakten dokumentiert und retrospektiv mit Hilfe der Arztbrief und/oder Patientenakten ermittelt.

2.2.1 Klassifikation

Die Klassifikation der Hämatoblastosen erfolgte nach der von Jaffe et al. (2001) veröffentlichten WHO-Klassifikation für maligne Erkrankungen hämatopoetischer und lymphatischer Gewebe.

2.2.2 Remissionsstatus

Der Einsatz der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) unter Verwendung des Radiopharmakons Fluor-Desoxy-Glukose (FDG) im Rahmen des prätherapeutischen Stagings sowie zur Ermittlung des Remissionsstatus erfährt eine immer größere Bedeutung, so empfehlen Cheson et al. (2007) für die Bestimmung des Remissionsstatus nach Therapie bei DLBCL den Einsatz der FDG-PET.

Da dieses Verfahren in Deutschland aktuell noch nicht zugelassen ist, erfolgte die Bestimmung des Remissionsstatus mit Hilfe der Computer-Tomographie (CT) nach den alten von Cheson et al. 1999 definierten Kriterien (Tab. 5).

Remissionsgrad	Körperliche Untersuchung	Lymphknoten	Lymphknotenmasse	Knochenmark
CR	Normal	Normal	Normal	Normal
Cru	Normal	Normal	Normal	Unbestimmt
	Normal	Normal	>75% Abnahme	Normal oder unbestimmt
PR	Normal	Normal	Normal	Positiv
	Normal	>50% Abnahme	>50% Abnahme	Irrelevant
	Abnahme in Leber/Milz	>50% Abnahme	>50% Abnahme	Irrelevant
PD	Weitere Vergrößerung von Leber/Milz, neue Tumormanifestationen	Neu oder Zunahme	Neu oder Zunahme	Wiedererscheinen
Abkürzungen: CR= Complete Remission; Cru= Complete remission unconfirmed; PR= Partial Remission; PD= Progressive Disease				

Tab. 5 Kriterien für Remissionsgrad; modifiziert nach Cheson et al. (1999, S. 1248)

Als „stable disease“ (SD) wurde in der vorliegenden Arbeit ein Remissionsstatus definiert, der nach Cheson et al. (1999), die Kriterien einer PR nicht erreicht, jedoch auch nicht als PD angesehen werden kann.

Verstarb der Patient während der Therapie oder vor Ermittlung des Remissionsstatus, so wurde dies als „DE“ (death) erfasst. Ließ sich der Remissionsstatus retrospektiv nicht ermitteln, so wurde dies als „n.d.“ (nicht dokumentiert) erfasst.

2.2.3 Outcome

Um einen Vergleich der Göttinger Patienten mit den Studienpatienten zu ermöglichen, wurden neben dem Remissionsstatus das „progression-free survival“ (PFS), das „event-free survival“ (EFS) und das „overall survival“ (OAS) ermittelt. PFS, EFS und OAS wurden jeweils beginnend ab Therapiebeginn für den Zeitraum des medianen Follow-ups bestimmt.

Das PFS wurde als die Zeit, die bis zum Progress bzw. Rezidiv oder bis zum Eintreten des Todes jeglicher Ursache vergeht, definiert.

Das EFS wurde als die Zeit definiert, die nach Erreichen einer CR/Cru bis zum Auftreten eines Progresses, eines Rezidivs, eines Zweitmalignoms oder dem Eintreten des Todes jeglicher Ursache vergeht.

Das OAS wurde als die Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache definiert.

2.3 Statistische Datenerhebung

Für die statistische Datenerhebung wurde auf die abgespeicherten Arztbriefe auf dem Arztbriefserver der Abteilung für Hämatologie und Onkologie der UMG zugegriffen. Falls nicht alle erforderlichen Daten aus den Arztbriefen zu ermitteln waren oder falls die Briefe widersprüchliche Angaben enthielten, wurde die entsprechende Patientenakte aus dem Archiv der UMG angefordert und der dem Patienten entsprechende Datensatz nach Akteneinsicht vervollständigt.

Sichtung und Auswertung der Arztbriefe wurden in der Zeit zwischen Juli 2009 und Januar 2010 durchgeführt.

Des Weiteren wurden die mit Hilfe der Arztbriefe erfassten Daten mit den im Studienbüro hinterlegten Studienpatientenlisten abgeglichen, um sicherzustellen, dass alle im Rahmen von Studien behandelten Patienten als solche erfasst werden. Dieser Abgleich fand in der Zeit von Januar bis Juni 2010 statt.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein Patientenkollektiv von zirka 8000 Patienten nach oben genannten Kriterien überprüft. Die Anzahl der Patientenordner hat sich im Verlauf der Auswertung durch neu dazugekommene Ordner verändert. Die oben genannten Auswahlkriterien erfüllten die Datensätze von 1328 Patienten, die dann für die statistische Auswertung erfasst wurden.

2.4 Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie. Die Krankengeschichte des Patientenkollektivs wurde nach folgenden Gesichtspunkten ausgewertet:

- Diagnose und Tumorhistologie;
- Geburtsdatum und Geschlecht;
- Zeitpunkt der Diagnosestellung und Alter bei Erstdiagnose;
- Zeitpunkt der Erst-, Zweit- und Drittlinientherapie;
- Schema der Erst-, Zweit- und Drittlinientherapie;
- Remissionsstatus nach Erst-, Zweit-, Drittlinientherapie;
- „Time to next treatment“ (TTNT) nach Erst-, Zweit-, und Drittlinientherapie, als Zeitspanne in Monaten von Beginn einer Therapielinie bis zum Beginn der nachfolgenden Therapielinie;
- Behandlung im Rahmen einer Studie (ja/nein);
- Hochdosischemotherapie (ja/nein), autologe oder allogene SZT und Zeitpunkt der SZT;
- Zeitpunkt der letzten im Rahmen dieser Arbeit erfassten Untersuchung/Behandlung;
- Ggf. Todeszeitpunkt.

2.5 Bearbeitung der Daten und statistische Auswertung

Alle gewonnenen Daten wurden unter Berücksichtigung des Datenschutzes erfasst. Eine Identifizierung einzelner Patienten aufgrund der in dieser Arbeit veröffentlichten Daten ist nicht möglich.

Die Speicherung und die Verarbeitung der im Rahmen dieser Arbeit erfassten Daten erfolgten anonymisiert unter Verwendung der klinikumsinternen Patientenummer.

Die in dieser Arbeit vorgelegten Ergebnisse basieren auf Berechnungen, die mit Hilfe von „Microsoft Excel“ auf einem Windows-PC durchgeführt wurden.

2.6 Patienteneinwilligung und Ethik

Da es sich bei vorliegender Arbeit um eine retrospektive Auswertung bereits existierender Daten handelt, ist eine Auswertung im Rahmen der Datenschutzbestimmungen der UMG zulässig. Eine gesonderte Einwilligung der Patienten ist hierfür nicht notwendig.

Ein Votum der Ethik-Kommission ist bei einer retrospektiven Auswertung bereits existierender Daten entsprechend den Regeln der Ethik-Kommission der UMG nicht erforderlich.

3 Ergebnisse

3.1 Gesamtergebnisse

Als erstes werden die Epidemiologie und die Häufigkeit des Studieneinschlusses im Göttinger Lymphom- und Leukämiepatientenkollektiv untersucht.

Die Gliederung wurde anhand des klinischen Erscheinungsbilds in aggressive B-/T-Zell-Lymphome, indolente B-/T-Zell-Lymphome, Hodgkin-Lymphome, Plasmozytome und Leukämien vorgenommen.

Insgesamt wurden 375 Patienten mit aggressivem Non-Hodgkin-Lymphom, 354 Patienten mit indolentem Non-Hodgkin-Lymphom, 79 Patienten mit Hodgkin-Lymphom, 207 Patienten mit Plasmazellneoplasie und 279 Patienten mit Leukämie erfasst (Abb.1)

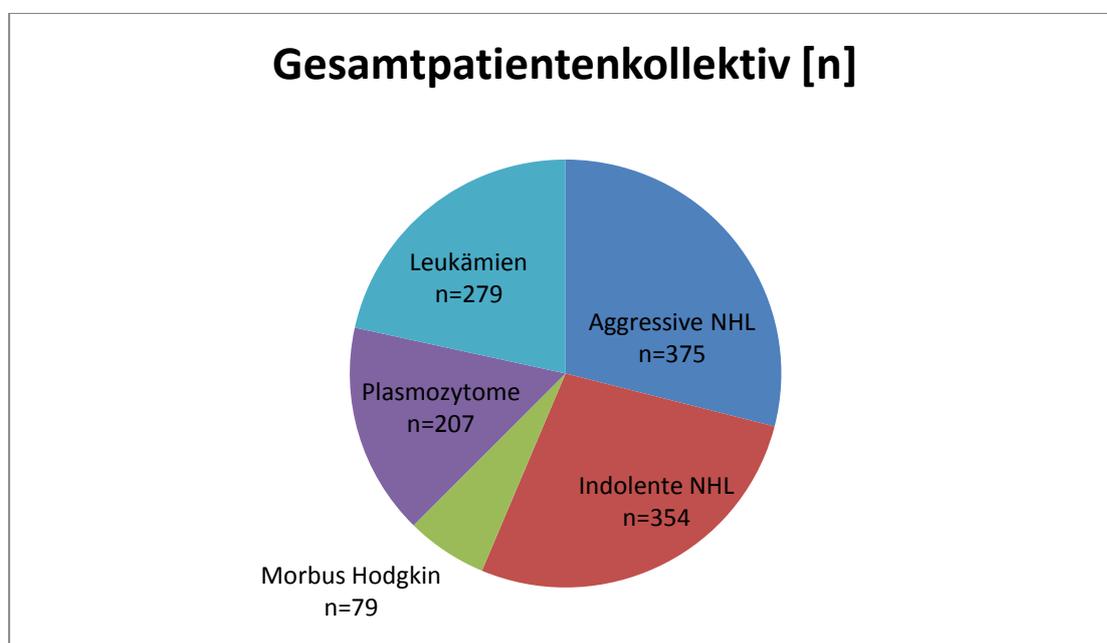


Abb.1 Gesamtpatientenkollektiv

Im Folgenden werden, getrennt nach Diagnose, die Anzahl der erfassten Patienten (n), das Geschlechtsverhältnis, das mediane Erkrankungsalter, der Anteil der Studienpatienten, der Anteil der älteren Patienten (bei Diagnosestellung älter als 60 Jahre) und der Anteil der in Studien eingeschlossenen älteren Patienten dargestellt.

3.1.1 Aggressive B- und T-Zell-Lymphome

Mit einer Anzahl von 232 Patienten ist das DLBCL der häufigste Vertreter der aggressiven B- und T-Zell-Lymphome.

25% der DLBCL-Patienten waren Studienpatienten.

Die „älteren Patienten“ stellen mit 55% den Großteil der Patienten. Unter diesen „älteren Patienten“ liegt der Anteil der Studienteilnehmer bei 17%.

Auch bei den anderen aggressiven B- und T-Zell-Lymphomen ist bei den „älteren Patienten“ der Anteil der Studienteilnehmer niedriger als im Gesamtkollektiv der Patienten.

Eine Ausnahme hiervon stellt lediglich das großzellig anaplastische T-Zell-Lymphom (anapl. TCL) dar. Hier war der Anteil der Studienteilnehmer unter den „älteren Patienten“ mit 25% etwas höher als unter Patienten dieser Lymphomentität insgesamt.

In Tab. 6 ist eine genaue Übersicht der Fallzahl, des Geschlechtsverhältnisses, der Studieneinschlussrate sowie des Anteils „älterer Patienten“ dargestellt.

Entität	Anzahl n	m:w	Alters- median [a]	Studien- Teilnehmer gesamt [%]	Anteil der über 60-jährigen Patienten[%]	Anteil der Patienten älter 60 Jahre, die in Studien einge- schlossen sind [%]
Diffuses großzelliges B-Zell- Lymphom	232	1:1	62,5	25	55	17
Intravaskuläres großzelliges Lymphom	1	0:1	76	0	100	0
MLBCL	10	1:4	33,5	20	20	0
Mantelzell- Lymphom	64	2,7:1	62	33	53	24
Burkitt-Lymphom	13	2,2:1	58	0	46	0
FL IIIB	3	2:1	63	0	100	0
Precursor-T- lymphoblastisches Lymphom	6	5:1	32,5	33	33	0
PLL	7	6:1	61	0	57	0
Primär kutanes großzelliges anapl. Lymphom	2	2:0	48	0	0	0
pTCL NOS	21	1,6:1	53	48	29	17
Extranodales NK/T- Zell-Lymphom vom nasalen Typ	2	2:0	46	0	0	0
Großzellig anaplastisches Lymphom	12	1:2	51	17	33	25
Blastisches NK- Zell-Lymphom	2	1:1	49	0	50	0
Abkürzungen: MLBCL= Mediastinal großzelliges B-Zell-Lymphom (des Thymus); PLL= T-Zell-Promyelozyten-Leukämie; pTCL NOS= Peripheres TCL, nicht weiter spezifiziert, FL=Follikuläres Lymphom						

Tab. 6 Übersicht Aggressive B- und T-Zell-Lymphome

3.1.2 Indolente B- und T-Zell-Lymphome

Das Follikuläre Lymphom (FL) I-IIIa ist mit einer Fallzahl von n=135 der häufigste Vertreter der indolenten Lymphome. 27% aller FL-Patienten konnten in eine Studie eingeschlossen werden.

Unter den Patienten, die über 60 Jahre alt sind und 36% der Patienten stellen, liegt der Anteil der Studienpatienten bei 24%. Auch bei dem anderen häufigen Vertreter der indolenten Lymphome, der Chronisch Lymphatischen Leukämie (CLL), ist der Anteil der Studienpatienten unter allen Patienten mit 7% ähnlich groß wie unter den „älteren Patienten“, bei denen der Anteil bei 9% liegt.

In Tab. 7 ist eine genaue Übersicht der Fallzahl, des Geschlechtsverhältnisses, der Studieneinschlussrate sowie des Anteil „älterer Patienten“ dargestellt.

Entität	Anzahl n	m:w	Alters- median [a]	Studienteilnehmer gesamt [%]	Anteil der über 60- jährigen Patienten[%]	Anteil der Patienten älter 60 Jahre, die in Studien eingeschlossen sind [%]
Chron. Lymphatische Leukämie	116	2,3:1	60,5	7	50	9
Lymphoplasmo- zytisches Lymphom	28	1,5:1	61	11	54	0
Marginalzonen- Lymphom der Milz	7	0,7:1	61	0	57	0
HZL	10	2,3:1	57,5	10	40	25
MALT-Lymphom	23	1:1,4	64	13	65	7
Nodales Marginalzonen-B- Zell-Lymphom	6	1:2	60	0	50	0
Folikuläres Lymphom I-IIIa	135	1:1	57	27	36	24
LGL	3	2:1	39	33	33	0
Mycosis fungoides	4	4:0	58,5	25	50	0
Sézary-Syndrom	1	1:0	67	0	100	0
Subkutanes Panniculitisartiges TCL	5	1,5:1	49	0	0	0
Angioimmuno- blastisches TCL	16	1,6:1	54	19	31	20
Abkürzungen: HZL= Haarzelleukämie; MALT-Lymphom= Extranodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom des Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebes; LGL= T-Zell-Leukämie der granulierten großen Lymphozyten, TCL=T-Zell-Lymphom						

Tab. 7 Übersicht Indolente B- und T-Zell-Lymphome

3.1.3 Hodgkin-Lymphom

3.1.3.1 Geschlechtsverhältnis und Alter

Entität	Anzahl n	m:w	Alters- median [a]	Studienteilnehmer gesamt [%]	Anteil der über 60-jährigen Patienten[%]	Anteil der Patienten älter 60 Jahre, die in Studien eingeschlossen sind [%]
Hodgkin Lymphom	79	1,9:1	38	43	23	0

Tab. 8 Übersicht Hodgkin-Lymphom

Die Diagnose eines Hodgkin-Lymphoms lag bei 79 Patienten vor. Die männlichen Patienten stellen bei einem Geschlechtsverhältnis von m:w=1,9:1 die Mehrzahl der Patienten. Der Altersmedian liegt bei 38 Jahren. 43% der Patienten konnten in Studien eingeschlossen werden. Über ein Fünftel der Patienten (23%) war älter als 60 Jahre. Es wurde jedoch keiner dieser älteren Patienten innerhalb einer Studie therapiert.

3.1.4 Plasmozytome

Plasmozytome gehören nach der WHO-Klassifikation zu den reifzelligen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen (Harris et al. 1999). Sie werden im Gegensatz zu den übrigen NHL nicht nach Ann Arbor, sondern nach Durie und Salmon (1975) oder nach dem International-Staging-System (Greipp et al. 2005) klassifiziert und eingeteilt. Aufgrund ihres unterschiedlichen klinischen Verhaltens und ihrer unterschiedlichen Klassifizierung werden sie in dieser Arbeit gesondert aufgeführt.

3.1.4.1 Geschlechtsverhältnis und Alter

Entität	Anzahl n	m:w	Alters- median [a]	Studienteilnehmer gesamt [%]	Anteil der über 60- jährigen Patienten[%]	Anteil der Patienten älter 60 Jahre, die in Studie eingeschlossen sind [%]
Multiples Myelom	200	1,9:1	60	34	50	9
Solitäres Plasmozytom des Knochens	7	1:6	67	0	57	0

Tab. 9 Übersicht Plasmozytom

Das Multiple Myelom (MM) ist mit einer Fallzahl von n=200 der weitaus häufigste Vertreter der Plasmozytome. Es konnten 34% aller MM-Patienten in eine Studie eingeschlossen werden. Unter den älteren Patienten, die über 60 Jahre alt sind und 50% der Patienten stellen, liegt der Anteil der Studienpatienten bei 9%.

Das Solitäre Plasmozytom des Knochens stellt mit sieben Patienten nur einen geringen Anteil der Plasmozytome. Der Altersmedian und der Anteil der über 60-jährigen Patienten sind vergleichbar mit denen des Multiplen Myeloms. Im Gegensatz zum Multiplen Myelom überwiegt hier mit 1:6 deutlich der Anteil der weiblichen Patienten.

3.1.5 Leukämien

3.1.5.1 Geschlechtsverhältnis und Alter

Entität		Anzahl n	m:w	Alters- Median [a]	Studien- teilnehmer gesamt [%]	Anteil der über 60-jährigen Patienten[%]	Anteil der Patienten älter 60 Jahre, die in Studie eingeschlossen sind [%]
AML		186	1:1	64	36	57	24
CML		44	3:1	50	39	27	33
ALL	B- ALL	41	1,4:1	44	51	27	27
	T- ALL	8	8:0	41,5	88	13	0

Tab. 10 Übersicht Leukämien

Eine AML wurde bei 186 Patienten diagnostiziert. Es zeigt sich ein ausgeglichenes Geschlechtsverhältnis. Der Altersmedian liegt bei 64 Jahren. Etwas mehr als ein Drittel (36%) der Patienten konnte in Studien eingeschlossen werden. Obwohl ein Großteil der Patienten älter als 60 Jahre war, konnten nur 24% dieser älteren Patienten in Therapieoptimierungsstudien eingeschlossen werden.

44 Patienten wurden aufgrund einer CML therapiert. Die Erkrankung betrifft bei einem Geschlechtsverhältnis von m:w = 3:1 deutlich mehr männliche Patienten. Der Anteil der Studienteilnehmer beträgt 39%. Der Anteil der älteren Patienten (>60 Jahre) beträgt 27%. Von diesen wurden 25% innerhalb von Studien therapiert.

Hinsichtlich der ALL zeigt sich zwischen der B- und T-ALL ein unterschiedliches Bild: 41 Patienten wurden mit einer B-ALL registriert, jedoch nur acht Patienten mit einer T-ALL. Während das Geschlechtsverhältnis der B-ALL mit m:w = 1,4:1 noch relativ ausgeglichen ist, zeigt die T-ALL ein ausschließlich männliches Patientenkollektiv.

Das mediane Erkrankungsalter liegt bei der B-ALL bei 44 Jahren, bei der T-ALL bei 41,5 Jahren.

Hinsichtlich des Anteils an Studienpatienten zeigt sich, dass 51% der B-ALL-Patienten und 88% der T-ALL-Patienten in Studien eingeschlossen werden konnten. Der Anteil der älteren Patienten beträgt 27% bei der B-ALL und 13% bei der T-ALL. Ein Studieneinschluss dieser älteren Patienten gelang bei 27% der älteren B-ALL-Patienten, jedoch bei keinem der älteren T-ALL-Patienten.

3.2 Ergebnisse des DLBCL

Im Folgenden soll das Kollektiv der insgesamt 232 DLBCL-Patienten, einer näheren Betrachtung unterzogen werden.

3.2.1 Charakteristika des Patientenkollektivs

3.2.1.1 Alter und Geschlecht

Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung ist das Patientenkollektiv, bestehend aus 232 Patienten, ausgeglichen mit 116 (50,0%) männlichen und 116 (50,0%) weiblichen Patienten.

Das mediane Alter bei Erstdiagnose liegt bei 62,5 Jahren. Die Altersspanne reicht von 18 Jahren bis 93 Jahre. Nur 14,2% (n=33) der Patienten waren 40 Jahre alt oder jünger. Die Altersgruppe zwischen 40 und 60 Jahren stellt einen Anteil von knapp einem Drittel (n=71; 30,6%). Der Großteil der Patienten war bei der Erstdiagnose älter als 60 Jahre (n= 128; 55,2%).

	Anzahl [n]	Anteil [%]
Patienten	232	100
♀	116	50,0
♂	116	50,0
Alter bei Erstdiagnose [a]		
≤30	12	5,2
31-40	21	9,1
41-50	22	9,5
51-60	49	21,1
61-70	66	28,4
71-80	45	19,4
>80	17	7,3

Tab. 11 Alters- und Geschlechtsverteilung; DLBCL

Betrachtet man die Altersgruppen jeweils getrennt nach Geschlecht, so zeigt sich, dass das weibliche Geschlecht bei den älteren Patienten (> 60 Jahre) häufiger vertreten ist. Das männliche Geschlecht dominiert hingegen bei den jungen Patienten. Eine Ausnahme stellt hier lediglich die Altersgruppe der 31- bis 40-jährigen Patienten dar, in der Frauen einen höheren Anteil haben.

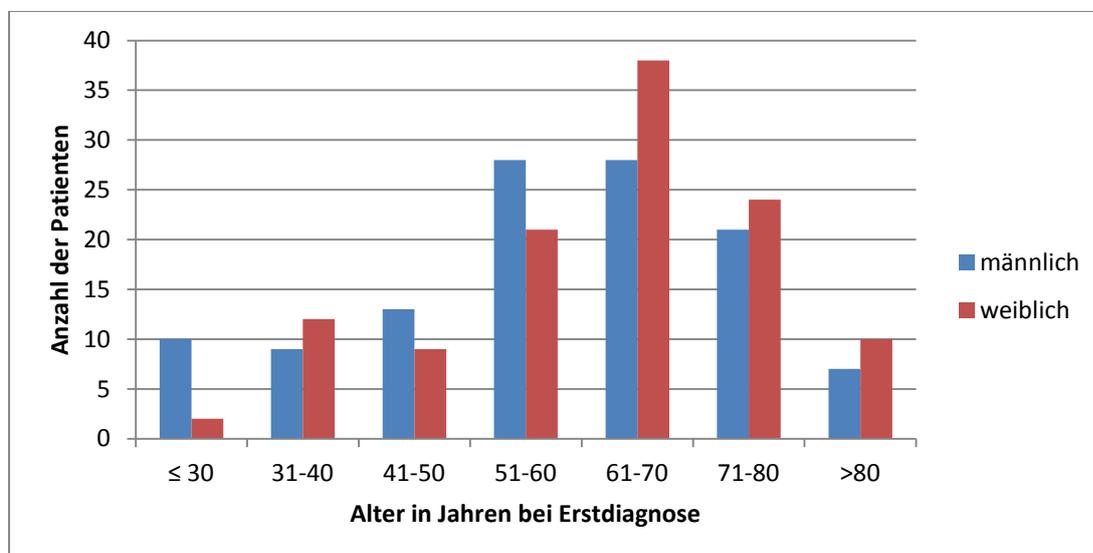


Abb.2 Alter bei Erstdiagnose getrennt nach Geschlecht; DLBCL

3.2.1.2 Tumorstadium des DLBCL bei Erstdiagnose

Tumorstadium		Anzahl [n]	Anteil [%]
Ann Arbor	I	54	23,3
	II	51	22,0
	III	40	17,2
	IV	72	31,0
	B	56	24,1
	E	67	28,9
	S	15	6,5
	n.d.	15	6,5

Tab. 12 Ann Arbor bei Erstdiagnose; DLBCL

Hier zeigt sich eine relativ ausgeglichene Verteilung.

Bei 54 Patienten (23,3%) lag bei der Diagnosestellung ein lokalisiertes Stadium I nach Ann Arbor vor. 51 Patienten (22,0%) zeigten ein auf eine Zwerchfellhälfte begrenztes Ann-Arbor-Stadium II. 40 Patienten (17,2%) wiesen bei der Diagnosestellung bereits Stadium III nach Ann Arbor auf. Bei knapp einem Drittel der Patienten (n=72; 31,0%) zeigte bei sich bei der Diagnosestellung bereits ein disseminiertes Stadium IV nach Ann Arbor. Eine B-Symptomatik lag bei zirka einem Viertel der Patienten (n=56; 24,1%) vor. Ein Extranodalbefall wurde bei 67 Patienten (28,9%), ein Milzbefall bei 15 Patienten (6,5%) festgestellt. In 15 Fällen (6,5%) konnte das Ann- Arbor-Stadium retrospektiv nicht ermittelt werden.

3.2.1.3 IPI bei Erstdiagnose

Internationaler Prognostischer Index	Anzahl [n]	Anteil [%]
IPI 0-1: niedriges Risiko	57	24,6
IPI 2: niedrigintermediäres Risiko	40	17,2
IPI 3: hochintermediäres Risiko	33	14,2
IPI 4-5: hohes Risiko	34	14,7
n.d.	68	29,3

Tab. 13 Internationaler Prognostischer Index bei Erstdiagnose; DLBCL

Bei knapp einem Viertel der Patienten (n=57; 24,6%) war bei der Diagnosestellung maximal ein Risikofaktor positiv (IPI 0-1). Ein niedrigintermediäres Risiko (IPI 2) bzw. hochintermediäres Risiko (IPI 3) lag bei 40 (17,2%) bzw. 33 Patienten (14,2%) vor. 34 Patienten (14,7%) zeigten bei der Diagnosestellung bereits vier oder fünf positive Risikofaktoren (IPI 4-5), was mit einer ungünstigen Prognose einhergeht.

Bei knapp einem Drittel der Patienten (n=68; 29,3%) konnte der IPI retrospektiv nicht ermittelt werden.

3.2.1.4 aalPI bei Erstdiagnose

Altersadaptierter Internationaler Prognostischer Index	Anzahl [n]	Anteil [%]
aalPI 0: sehr niedriges Risiko	19	18,3
aalPI 1: niedriges Risiko	18	17,3
aalPI 2: niedrigintermediäres Risiko	19	18,3
aalPI 3: hochintermediäres Risiko	6	5,8
n.d.	42	40,4

Tab. 14 Altersadaptierter Internationaler Prognostischer Index bei Erstdiagnose; DLBCL

Insgesamt waren 104 Patienten bei Erstdiagnose 60 Jahre alt oder jünger. Bei knapp einem Fünftel dieser Patienten (n=19; 18,3%) war zum Zeitpunkt der Diagnosestellung kein Risikofaktor positiv (aalPI 0). Ein niedriges Risiko (IPI 1) bzw. niedrigintermediäres Risiko (IPI 2) lag bei 18 (17,3%) bzw. 19 Patienten (18,3%) vor. Sechs Patienten (5,8%) zeigten bei Diagnosestellung bereits drei positive Risikofaktoren (aalPI 3), was mit einem hochintermediären Risiko einhergeht.

Bei etwa 40% der jungen Patienten (n=42; 40,4%) konnte der IPI bei Erstdiagnose retrospektiv nicht ermittelt werden.

3.2.1.5 Besondere Erscheinungsformen

Innerhalb des DLBCL-Patientenkollektivs (n=232) lag die Erkrankung bei 15 Patienten (6,5%) als primär-zerebrales DLBCL, bei vier Patienten (1,7%) als primär-kutanes DLBCL vor.

Bei 22 Patienten (9,5%) trat das DLBCL als sekundär aggressives Lymphom auf.

Besondere Erscheinungsform	Anzahl [n]	Anteil [%]
Primär zerebrales DLBCL	15	6,5
Primär kutanes DLBCL	4	1,7
Sekundäres DLBCL	22	9,5

Tab. 15 Besondere Erscheinungsformen des DLBCL

3.2.2 Studieneinschluss

Betrachtet man das gesamte Patientenkollektiv von $n=232$, ergibt sich ein Anteil von zirka einem Viertel Studienpatienten ($n=59$; 25,4%). Trennt man die Patienten nach ihrem Alter bei Erstdiagnose, so ergibt sich folgendes Bild (siehe Tab. 16):

		Anzahl [n]	Anteil [%]
Patienten ≤ 60 Jahre	Gesamt	104	100
	In Studie	37	35,6
	Nicht in Studie	67	64,4
Patienten > 60 Jahre	Gesamt	128	100
	In Studie	22	17,2
	Nicht in Studie	106	82,8

Tab. 16 Studieneinschluss DLBCL

Es zeigt sich somit unter den jungen Patienten mit 35,6% eine deutlich höhere Studieneinschlussquote als unter den über 60-jährigen Patienten mit 17,2%.

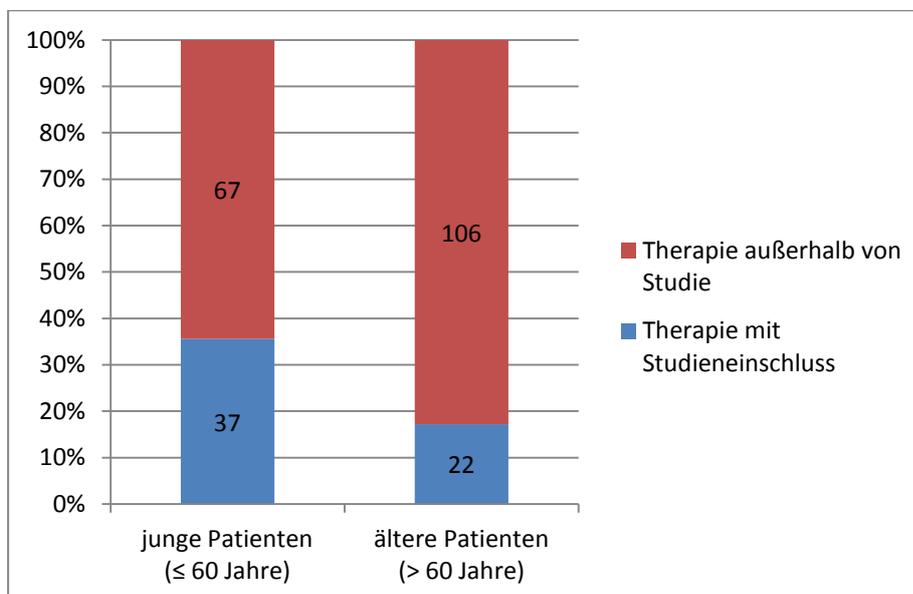


Abb.3 Relative Häufigkeit des Studieneinschlusses bei jungen und älteren Patienten einschließlich Angabe der Patientenanzahl in den Säulen

3.2.2.1 Studieneinschluss im Rahmen der Erstlinientherapie

Bei Betrachtung der Studieneinschlussquote der 232 DLBCL-Erstlinientherapiepatienten zeigt sich, dass 37 Patienten (15,9%) der insgesamt 232 Erstlinientherapiepatienten in eine Studie eingeschlossen werden konnten. Trennt man das Patientenkollektiv in junge und ältere Patienten, so ergibt sich folgendes Bild:

		Anzahl [n]	Anteil [%]
Erstlinientherapiepatienten	Gesamt	232	100
	In Studie	37	15,9
	Nicht in Studie	195	84,1
Erstlinientherapiepatienten ≤ 60 Jahre	Gesamt	104	100
	In Studie	19	18,3
	Nicht in Studie	85	81,7
Erstlinientherapiepatienten > 60 Jahre	Gesamt	128	100
	In Studie	18	14,1
	Nicht in Studie	110	85,9

Tab. 17 Studieneinschluss Erstlinientherapie; DLBCL

Somit zeigt sich unter den jungen Erstlinientherapiepatienten mit 18,3% eine etwas höhere Studieneinschlussquote als unter den älteren Erstlinientherapiepatienten mit 14,1%.

3.2.2.1.1 Studieneinschluss im Rahmen der Erstlinientherapie in der Abteilung Hämatologie und Onkologie der UMG

Ein großer Teil der DLBCL-Patienten wurde an der UMG lediglich im Rahmen einer Rezidivtherapie behandelt.

Nur 160 Patienten (69,0%) erhielten die vollständige Erstlinientherapie an der UMG. Betrachtet man diese Patienten, ergibt sich bezüglich des Studieneinschlusses bei Erstlinientherapie folgendes Bild:

		Anzahl [n]	Anteil [%]
Erstlinientherapiepatienten der UMG	Gesamt	160	100
	In Studie	34	21,3
	Nicht in Studie	126	78,8
Erstlinientherapiepatienten der UMG ≤ 60 Jahre	Gesamt	61	100
	In Studie	19	31,1
	Nicht in Studie	42	68,9
Erstlinientherapiepatienten der UMG > 60 Jahre	Gesamt	99	100
	In Studie	15	15,2
	Nicht in Studie	84	84,8

Tab. 18 Studieneinschluss Erstlinientherapie an UMG; DLBCL

Hier zeigt sich, dass auch an der UMG die Studieneinschlussquote der jungen Erstlinientherapiepatienten mit 31,1% deutlich über der Studieneinschlussquote der älteren Erstlinientherapiepatienten mit 15,2% lag.

3.2.2.1.2 Vergleich der Studieneinschlussquote der Erstlinientherapiepatienten der UMG mit Erstlinientherapiepatienten externer Einrichtungen

Der Vergleich der Studieneinschlussquote der Erstlinientherapiepatienten der UMG mit Erstlinientherapiepatienten externer Einrichtungen zeigt sowohl unter den jungen als auch unter den älteren Patienten eine höhere Studieneinschlussquote der UMG Patienten (Tab. 19).

		UMG [n] / [%]	Extern [n] / [%]
Erstlinientherapiepatienten	Gesamt	160/100	72/100
	In Studie	34/21,3	3/4,2
	Nicht in Studie	126/78,8	69/95,8
Erstlinientherapiepatienten ≤ 60 Jahre	Gesamt	61/100	43/100
	In Studie	19/31,1	0/0
	Nicht in Studie	42/68,9	43/100
Erstlinientherapiepatienten > 60 Jahre	Gesamt	99/100	29/100
	In Studie	15/15,2	3/10,3
	Nicht in Studie	84/84,8	26/89,7

Tab. 19 Vergleich Studieneinschlussquote Erstlinientherapie UMG vs. Extern

Insbesondere unter den jungen Patienten zeigt sich ein deutlicher Unterschied hinsichtlich der Studieneinschlussquote. So beträgt der Studienpatientenanteil unter den jungen Erstlinientherapiepatienten der UMG 31,1%, bei den externen Erstlinientherapiepatienten wurde hingegen kein Patient in eine Studie eingeschlossen.

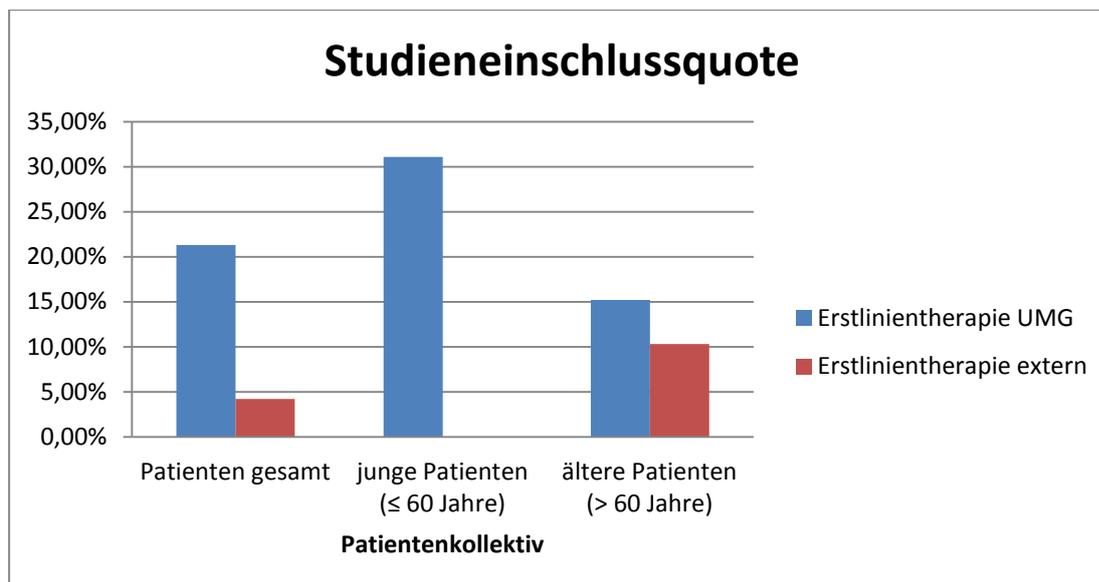


Abb.4 Vergleich Studieneinschlussquote bei Erstlinientherapie UMG vs. Extern

3.2.2.2 Studieneinschluss im Rahmen einer Rezidivtherapie

85 Patienten (36,6%) der DLBCL-Patienten (n=232) wurden im Rahmen einer Rezidivtherapie behandelt.

Betrachtet man die Häufigkeit des Studieneinschlusses im Rahmen einer Rezidivtherapie, zeigt sich, dass 22 Patienten (25,9%) in eine Studie eingeschlossen werden konnten. Trennt man das Patientenkollektiv der 85 Patienten mit Rezidivtherapie in junge und ältere Patienten, ergibt sich folgendes Bild:

		Anzahl [n]	Anteil [%]
Rezidivpatienten	Gesamt	85	100
	In Studie	22	25,9
	Nicht in Studie	63	74,1
Rezidivpatienten ≤ 60 Jahre	Gesamt	53	100
	In Studie	18	34,0
	Nicht in Studie	35	66,0
Rezidivpatienten > 60 Jahre	Gesamt	32	100
	In Studie	4	12,5
	Nicht in Studie	28	87,5

Tab. 20 Studieneinschluss bei Rezidivtherapie; DLBCL

Die Studieneinschlussquote der Rezidivpatienten zeigt, ähnlich wie bei den Erstlinientherapiepatienten, bei den jungen Patienten mit 34,0% einen höheren Anteil von Studienpatienten als bei den älteren Patienten mit einer Studieneinschlussquote von 12,5%.

3.2.3 Therapieergebnisse

Die Auswertung der Therapieergebnisse stützt sich auf die Auswertung der Therapieergebnisse von 132 Patienten der insgesamt 232 DLBCL-Patienten. Diejenigen Patienten, bei denen eine primär-zerebrale (n=15; 6,5%), eine primär-kutane Erscheinungsform (n=4; 1,7%) oder eine Manifestation als sekundär aggressives Lymphom (n=22; 9,5%) vorlag, wurden nicht berücksichtigt, da sich Klinik, Prognose und Therapie bei diesen Subentitäten unterscheiden (Gellrich et al. 2000, Deckert et al. 2011). Weitere Ausschlusskriterien waren der frühzeitige Wechsel in eine andere Therapieeinrichtung (n=21; 9,1%) oder das Ablehnen der weiteren Therapie, was einen Therapieabbruch zur Folge hatte (n=2; 0,9%). Bei 36 Patienten (15,5%) war der IPI retrospektiv aus der Dokumentation nicht zu ermitteln, was ebenfalls zu einem Ausschluss führte.

		Anzahl [n]	Anteil [%]
Gesamtkollektiv		232	100
Therapieerfolg ausgewertet		132	56,9
Nicht ausgewertet		100	43,1
Davon:	Primär-zerebrales DLBCL	15	6,5
	Primär-kutanes DLBCL	4	1,7
	Sekundäres DLBCL	22	9,5
	Einrichtungswechsel	21	9,1
	Therapieabbruch	2	0,9
	IPI unbekannt	36	15,5

Tab. 21 Übersicht der Ausschlusskriterien bei der Auswertung der Therapieergebnisse

3.2.3.1 Therapieerfolg der Erstlinientherapie in Abhängigkeit von IPI

Die Analyse der IPI-Risikofaktoren zeigt, dass bei 48 der Erstlinientherapiepatienten kein oder lediglich ein Risikofaktor vorlag (IPI 0-1). Bei diesen Patienten mit guter Prognose konnte eine CR/Cru-Rate von 83,3% erreicht werden. Die Rate an PD lag bei 4,2%. Keiner dieser Patienten verstarb während des Untersuchungszeitraums.

30 Patienten wiesen zwei IPI-Risikofaktoren auf und hatten somit ein niedrig-intermediäres Risiko. Die CR/Cru-Rate dieser Patienten lag bei 63,3 %, ein Patient (3,3%) wies einen therapierefraktären Verlauf (PD) auf. Keiner dieser Patienten verstarb während des Untersuchungszeitraums.

Bei 28 Patienten konnte das Vorliegen von drei IPI-Risikofaktoren bestätigt werden. Diese Patienten mit hoch-intermediärem Risiko erreichten in 78,6% der Fälle eine CR/Cru. In zwei Fällen (7,1%) war der Verlauf therapierefraktär. Ein Patient (3,6%) verstarb während des Untersuchungszeitraums.

Ein hohes Risiko mit Vorliegen von vier oder fünf IPI-Risikofaktoren konnte bei 26 Patienten nachgewiesen werden. Bei diesen Patienten konnte in 11 Fällen (42,3%) eine CR/Cru erzielt werden. Ein therapierefraktärer Verlauf (PD) lag in zwei Fällen (7,7%) vor. Drei Patienten (11,5%) verstarben während des Untersuchungszeitraums.

Tab. 22 zeigt eine ausführliche Darstellung der Remissionsraten, getrennt nach Risikogruppe.

Internationaler Prognostischer Index		Anzahl [n]	Anteil [%]
IPI 0-1: niedriges Risiko	Gesamt	48	100
	CR/Cru	40	83,3
	PR	5	10,4
	SD	0	0
	PD	2	4,2
	DE	0	0
	n.d.	1	2,1
IPI 2: niedrigintermediäres Risiko	Gesamt	30	100
	CR/Cru	19	63,3
	PR	10	33,3
	SD	0	0
	PD	1	3,3
	DE	0	0
IPI 3: hochintermediäres Risiko	Gesamt	28	100
	CR/Cru	22	78,6
	PR	2	7,1
	SD	0	0
	PD	2	7,1
	DE	1	3,6
	n.d.	1	3,6
IPI 4-5: hohes Risiko	Gesamt	26	100
	CR/Cru	11	42,3
	PR	8	30,8
	SD	2	7,7
	PD	2	7,7
	DE	3	11,5

Tab. 22 Therapieerfolg nach IPI

In Abb.5 sind die erreichten Ansprechraten, getrennt nach Risikogruppe, graphisch dargestellt.

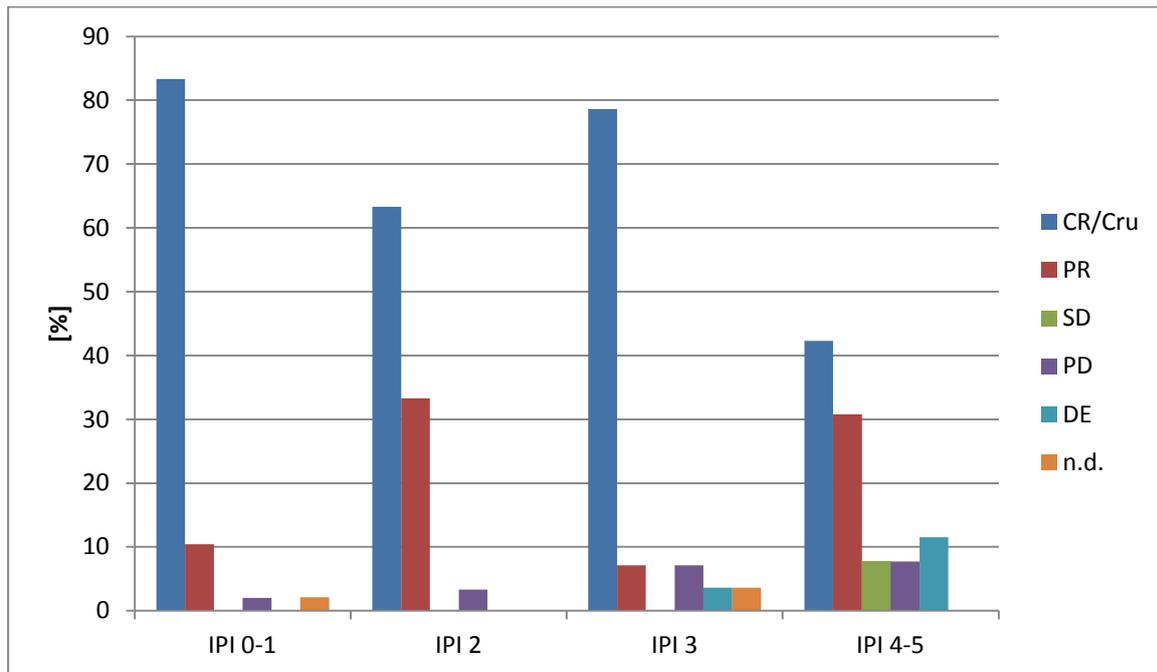


Abb.5 Remissionsrate [%] getrennt nach IPI

3.2.4 Erstlinientherapie

Für die Analyse der Erstlinientherapie wurden 120 Patientendaten ausgewertet.

In diese Analyse gingen nur die Daten von Patienten ein, die die komplette Erstlinientherapie in der Abteilung für Hämatologie und Onkologie der UMG erhalten haben.

Ausgeschlossen aus der Auswertung der Erstlinientherapie bei DLBCL wurden die Patienten, deren Erstlinientherapie vor August 2004 beendet war.

Zum Ausschluss aus der Erstlinientherapieanalyse führte das Vorliegen eines DLBCL als primär-zerebrale oder primär-kutane Erscheinungsform oder als sekundär aggressives Lymphom, da es sich hierbei um eigenständige Erkrankungsformen handelt.

3.2.4.1 Junge Patienten mit guter Prognose (aalPI<2)

Von den 120 ausgewerteten Erstlinientherapiepatienten konnten 29 Patienten der Gruppe der „jungen Patienten (Alter≤60Jahre) mit guter Prognose“ (aalPI<2) zugeordnet werden. Die Ergebnisse dieser 29 Patienten werden im Folgenden dargestellt.

3.2.4.1.1 Therapieschema

		Patientenanzahl [n] absolut / [%]	Studienpatienten [m] aus n absolut / [%]
Patienten		29/100	10/100
aalPI: 0		16/55,2	5/50,0
aalPI: 1		13/44,8	5/50,0
Therapieschema			
R-CHOP-14	5 Zyklen	1/3,4	0/0,0
	6 Zyklen	4/13,8	2/20,0
	8 Zyklen	1/3,4	1/10,0
R-CHOP-21	4 Zyklen	2/6,9	1/10,0
	6 Zyklen	13/44,8	3/30,0
R-CHOEP-14	8 Zyklen	3/10,3	2/20,0
R-CHOEP-21	6 Zyklen	4/13,8	1/10,0
CHOEP-14	6 Zyklen	1/3,4	0/0,0
Therapieerweiterung durch			
Intrathekale Prophylaxe		8/27,6	1/10,0
Radiotherapie		12/41,4	2/20,0

Tab. 23 Therapieschema „junge Patienten mit guter Prognose“ (aalPI<2)

Hinsichtlich des Vorliegens von Risikofaktoren, die als unabhängige Faktoren zum altersadaptierten IPI (aalPI) gehören, zeigte sich bei 16 Patienten (55,2%) das Fehlen von Risikofaktoren (aalPI=0). Bei 13 Patienten (44,8%) lag ein Risikofaktor (aalPI=1) vor.

Hinsichtlich der Erstlinientherapie zeigt sich die Bedeutung des CHOP-Schemas. Alle Patienten wurden nach einem CHOP- oder CHOP-ähnlichen CHOEP-Schema therapiert, welches zusätzlich Etoposid beinhaltet.

28 Patienten (96,6%) erhielten zusätzlich den monoklonalen Antikörper Rituximab als Immunchemotherapie. Lediglich ein Patient (3,4%) wurde ohne die Hinzunahme von Rituximab therapiert.

Eine Therapieintensivierung durch Intervallverkürzung wurde bei sechs Patienten (20,7%) durchgeführt.

19 Patienten (65,6%) wurden im 21-tägigen Intervall therapiert, wovon 13 Patienten (44,8%) die volle Anzahl von sechs Zyklen R-CHOP-21 verabreicht bekamen.

Eine um Etoposid erweiterte Therapie (R-CHOEP) erhielten acht Patienten (27,6%). Zusätzlich zur systemischen Immunchemotherapie erhielten acht Patienten (27,6%) eine intrathekale methotrexathaltige ZNS-Prophylaxe. 12 Patienten (41,4%) erhielten eine konsolidierende Radiotherapie.

3.2.4.1.2 Remissionsstatus

	Anzahl [n] absolut/[%]	Studienpatienten [m] aus n absolut/[%]
Gesamt	29/100	10/100
CR/Cru	24/82,8	9/90
PR	3/10,3	1/10
PD	2/6,9	0/0

Tab. 24 Remissionsstatus „junge Patienten mit guter Prognose“ (aalPI<2)

Bei 24 Patienten (82,8%) konnte eine CR/Cru erreicht werden. Drei Patienten (10,3%) zeigten eine PR. Eine PD im Sinne eines Progresses zeigte sich bei zwei Patienten (6,9%).

Innerhalb dieses Kollektivs erhielten zehn Patienten eine Erstlinientherapie im Rahmen einer Studie. Von diesen Studienpatienten konnte bei neun Patienten (90%) eine CR/Cru und bei einem Patienten (10%) eine PR erreicht werden.

3.2.4.1.3 Follow-up

Der Beobachtungszeitraum dieses Patientenkollektivs (Follow-up, d.h. der Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zur letzten Datenerfassung) lag im Median bei 25 Monaten und reichte von minimal sechs Monaten bis maximal 54 Monaten. Innerhalb dieses Beobachtungszeitraums zeigten 25 Patienten (86,2%) einen progressionsfreien Krankheitsverlauf. 23 Patienten (79,3%), die nach Erstlinientherapie eine CR/Cru

erreichten, zeigten im Follow-up keinen Hinweis auf einen Progress.

Drei Patienten (10,3%) wurden aufgrund eines Rezidivs oder eines Progresses in einem Zweitlinientherapie-Schema behandelt. Einer dieser Patienten (3,4%) verstarb 12 Monate nach Erstdiagnose therapieassoziiert nach autologer SZT. Zwei Patienten (6,9%) zeigten nach Erreichen einer PR einen stabilen Krankheitsverlauf.

Ein Patient (3,4%) entwickelte nach Erstlinientherapie eine B-CLL.

Hieraus ergibt sich für das mediane Follow-up von 25 Monaten ein „event-free survival“ (EFS) von 79,3% und ein „overall survival“ (OAS) von 96,6%.

3.2.4.2 Junge Patienten mit schlechter Prognose (aalPI \geq 2)

Von den 120 ausgewerteten Erstlinientherapiepatienten konnten 16 Patienten der Gruppe der „jungen Patienten mit schlechter Prognose“ (Alter \leq 60Jahre; aalPI \geq 2) zugeordnet werden. Die Ergebnisse dieser 16 Patienten werden im Folgenden dargestellt.

3.2.4.2.1 Therapieschema

		Patientenanzahl [n] absolut / [%]	Studienpatienten [m] aus n absolut / [%]
Patienten		16/100	7/100
aalPI: 2		13/81,3	7/100
aalPI: 3		3/18,8	0/0,0
Therapieschema			
R-CHOP-14	6 Zyklen	1/6,3	0/0,0
	8 Zyklen	1/6,3	0/0,0
R-CHOP-21	4 Zyklen	1/6,3	0/0,0
	6 Zyklen	3/18,8	1/14,3
R-CHOEP-14	8 Zyklen	6/37,5	4/57,1
HD mit autologer SZT		3/18,8	2/28,6
Kombi R-CHOP + R-CHOEP		1/6,3	0/0,0
Therapieerweiterung durch			
intrathekale Prophylaxe		1/6,3	0/0,0
Radiotherapie		2/12,5	2/28,6

Tab. 25 Therapieschema „junge Patienten mit schlechter Prognose“ (aalPI \geq 2)

Bei 13 Patienten (81,3%) liegen zwei Risikofaktoren (IPI=2) vor. Bei drei Patienten (18,8%) zeigt sich das Vorliegen von drei Risikofaktoren (IPI=3).

Hinsichtlich der Erstlinientherapie zeigt sich ein uneinheitliches Bild.

Das R-CHOP-Therapieschema erhielten sechs Patienten (37,5%). Zwei dieser Patienten erhielten dieses Schema als therapieintensiviertes Schema in 14-tägigem Intervall und vier Patienten das klassische R-CHOP-21-Schema in 21-tägigem Intervall.

Weitere sechs Patienten erhielten ein R-CHOP-ähnliches Therapieschema, das um Etoposid erweitert und ebenfalls in 14-tägigem Zyklus verabreicht wurde (R-CHOEP-14).

Drei Patienten (18,8%) erhielten im Rahmen der Erstlinientherapie eine HDT mit autologer SZT, ein Patient (6,3%) erhielt ein R-CHOP-ähnliches Schema, das Zyklen mit und ohne Etoposid beinhaltet.

Eine MTX-haltige intrathekale ZNS-Prophylaxe erhielt ein Patient (6,3%). Eine konsolidierende Strahlentherapie wurde bei zwei Patienten (12,5%) durchgeführt.

3.2.4.2.2 Remissionsstatus

	Anzahl [n] absolut[%]	Studienpatienten [m] aus n absolut[%]
Gesamt	16/100	7/100
CR/Cru	11/68,8	6/85,7
PR	4/25,0	1/14,3
n.d.	1/6,3	0/0

Tab. 26 Remissionsstatus „junge Patienten mit schlechter Prognose“ (aalPI≥2)

Bei gut zwei Dritteln der Patienten (n=11; 68,8%) konnte eine CR/CRu erreicht werden und bei vier Patienten (25,0%) ein Therapieerfolg im Sinne einer PR. Bei einem Patienten (6,3%) lag kein ausreichend dokumentierter Remissionsstatus vor.

Sieben Patienten dieses Kollektivs wurden im Rahmen der Erstlinientherapie in eine Studie eingeschlossen. 85,7% dieser Studienpatienten (m=6) erreichten eine CR/Cru, 14,3% (m=1) eine PR.

3.2.4.2.3 Follow-up

Das mediane Follow-up lag in diesem Patientenkollektiv bei 18 Monaten und reichte von vier bis zu 65 Monaten. Innerhalb dieses Zeitraums zeigten zehn Patienten (62,5%) einen progressionsfreien Verlauf. Sieben Patienten (43,8%), die nach Erstlinientherapie eine CR/Cru entwickelten, zeigten im Follow-up keine Anzeichen für ein Rezidiv. Bei sechs Patienten (37,5%) kam es zu einem therapiebedürftigen Progress. Ein Patient (6,3%) verstarb 14 Monate nach Erstdiagnose und am Tag 54 nach allogener SZT therapieassoziiert im Rahmen der Rezidivtherapie.

Somit ergibt sich für das mediane Follow-up von 18 Monaten ein EFS von 43,8%, ein „progression-free survival“ (PFS) von 62,5% und ein „overall survival“ OAS von 93,8%.

3.2.4.3 Ältere Patienten

Von den 120 ausgewerteten Erstlinientherapiepatienten konnten 75 Patienten der Gruppe der „älteren Patienten“ (Alter>60Jahre) zugeordnet werden. Die Ergebnisse dieser 75 älteren Patienten werden im Folgenden dargestellt.

3.2.4.3.1 Therapieschema

		Patientenanzahl [n] absolut / [%]	Studienpatienten [m] aus n absolut / [%]
Patienten		75/100	13/100
IPI: 1		20/26,7	7/53,8
IPI: 2		16/21,3	2/15,4
IPI: 3		16/21,3	1/7,7
IPI: 4		15/20,0	1/7,7
IPI: 5		8/10,7	2/15,4
Therapieschema			
R-CHOP-14	2 Zyklen	1/1,3	0/0
	3 Zyklen	6/8,0	0/0
	4 Zyklen	7/9,3	2/15,4
	5 Zyklen	2/2,7	0/0
	6 Zyklen	45/60,0	9/69,2
	8 Zyklen	3/4,0	2/15,4
R-CHOP-21	<6 Zyklen	1/1,3	0/0,0
	6 Zyklen	1/1,3	0/0,0
R-Benda		3/4,0	0/0,0
Frühzeitiger Tod bei Vorphasentherapie		1/1,3	0/0,0
CHOP-14		3/4,0	0/0,0
R-COP-14		4 Zyklen 1/1,3	0/0,0
Exzision		1/1,3	0/0,0
Therapieerweiterung durch			
Intrathekale Prophylaxe		16/21,3	1/7,7
Radiotherapie		24/32,0	7/53,8

Tab. 27 Therapieschema „ältere Patienten“

Hinsichtlich des IPI zeigt sich eine relativ gleichmäßige Verteilung. Per definitionem gibt es in der Altersgruppe der über 60-jährigen keinen Patienten mit IPI=0, da ein Alter größer als 60 Jahre einen eigenständigen Risikofaktor darstellt.

20 Patienten dieser Gruppe (26,7%) haben lediglich einen Risikofaktor (IPI=1). Jeweils 16 Patienten (21,3%) haben zwei (IPI=2) bzw. drei Risikofaktoren (IPI=3). 15 Patienten (20,0%) haben vier (IPI=4) und acht Patienten (10,7%) fünf Risikofaktoren (IPI=5).

Hinsichtlich der Therapie stellt in der Patientengruppe der „älteren Patienten“ die Erstlinientherapie nach CHOP-Schema den Therapiestandard dar.

70 von 75 Patienten (93,3%) wurden nach CHOP-Schema oder CHOP-ähnlichem Schema therapiert. 70 Patienten erhielten zusätzlich den monoklonalen Antikörper Rituximab, lediglich drei Patienten wurden nach CHOP-Schema ohne Rituximab therapiert. Grund für den Verzicht auf Rituximab war eine hohe Tumormasse und, damit einhergehend, die Befürchtung eines Rituximab-assoziierten Tumorlysesyndroms. In einem dieser Fälle kam es jedoch nach dem ersten Zyklus CHOP, trotz des Verzichtes auf Rituximab, zu einem Tumorlysesyndrom mit akutem Nierenversagen, das zum Tode führte.

Die Therapieintensivierung durch eine Verkürzung des Therapieintervalls hat sich an der Universitätsmedizin Göttingen etabliert.

64 Patienten erhielten eine Immunchemotherapie nach R-CHOP-Schema in 14-tägigem Zyklus, lediglich zwei Patienten wurden in 21-tägigem Zyklus therapiert.

Somit zeigt sich eine weitgehende Implementierung der NHL-B2 (Pfreundschuh et al. 2004 b) und der GELA-Studienergebnisse (Coiffier et al. 2002) im Rahmen der Erstlinientherapie.

Drei Patienten (4,0%) erhielten eine Immunchemotherapie nach R-Benda-Schema. Bei diesen Patienten lag das mediane Erkrankungsalter bei 83 Jahren.

Ein Patient (1,3%) verstarb bereits frühzeitig nach Beginn einer Vorphasentherapie mit Vincristin und Prednisolon. Die Todesursache war kardial bedingt.

Ein Patient mit kardialer Vorerkrankung wurde mit R-COP-14 therapiert.

Ein Patient (1,3%) wurde lediglich mittels chirurgischer Exzision und Radiatio therapiert. Aufgrund der Vorerkrankungen wurde in diesem Fall von einer Chemotherapie Abstand genommen.

Im Rahmen der Konsolidierung, der Prophylaxe oder zur Tumormassenreduktion wurden weitere therapieerweiternde Maßnahmen durchgeführt. So wurde bei 16 Patienten (21,3%) eine intrathekale ZNS-Prophylaxe mit MTX und bei 24 Patienten (32,0%) eine konsolidierende Strahlentherapie durchgeführt.

3.2.4.3.2 Remissionsstatus

	Anzahl [n] absolut/[%]	Studienpatienten [m] aus n absolut/[%]
Gesamt	75/100	13/100
CR/Cru	50/66,7	11/84,6
PR	16/21,3	2/15,4
SD	2/2,7	0/0
PD	3/4,0	0/0
DE	4/5,3	0/0

Tab. 28 Remissionsstatus „ältere Patienten“

Bei zwei Dritteln der Patienten (n=50; 66,7%) konnte eine CR/Cru erreicht werden und bei 16 Patienten (21,3%) immerhin eine PR. Bei zwei Patienten (2,7%) stellte sich eine SD ein. Bei drei Patienten (4,0%) zeigte sich eine PD und somit ein Fortschreiten der Erkrankung. Vier Patienten (5,3%) verstarben während der Therapie oder vor einem abschließenden Staging. Diese Todesursachen waren in einem Fall kardial bedingt, in zwei Fällen infektbedingt und in einem Fall therapieassoziiert. Hier kam es nach CHOP-Gabe zu einem Tumorlysesyndrom mit akutem Nierenversagen.

Aus diesem Patientenkollektiv konnten 13 Patienten in eine Studie eingeschlossen werden. Bei diesen konnte bei 11 Patienten (84,6%) eine CR/Cru und bei zwei Patienten (15,4%) eine PR erreicht werden.

3.2.4.4 Follow-up

Das mediane Follow-up lag in diesem Patientenkollektiv bei 14 Monaten und reichte von einem Monat bis zu 58 Monaten. Innerhalb dieses Zeitraums zeigten 56 Patienten (74,7%) einen progressionsfreien Verlauf (PFS). 41 Patienten (54,7%), die

nach Erstlinientherapie eine CR/Cru erreichten, zeigten im Follow-up keinen Hinweis auf einen Progress.

Ein behandlungsbedürftiges Rezidiv trat bei 13 Patienten (17,3%) auf. Insgesamt verstarben im Beobachtungszeitraum neun Patienten (12,0%), sechs Patienten (8,0%) nach Erstlinientherapie und drei Patienten (4,0%) nach einer folgenden Rezidivtherapie.

Die Todesursachen waren in zwei Fällen tumorbedingt, in zwei Fällen kardial bedingt und in zwei Fällen infektdbedingt. In einem Fall war der Tod therapieassoziiert. In zwei Fällen blieb die Todesursache ungeklärt.

Es ergibt sich bei einem medianen Follow-up von 14 Monaten ein PFS von 74,7%, ein EFS von 54,7% und ein OAS von 88%.

3.2.5 Rezidiv-/Salvagetherapie

85 Patienten, das entspricht 36,6% aller DLBCL-Patienten, wurden im Rahmen eines Rezidivs oder Progresses therapiert.

Für die Analyse der Rezidivtherapie wurden die Daten von 74 Patienten, das entspricht 87,1% der DLBCL-Rezidivpatienten, berücksichtigt. Rezidivpatienten mit primär-kutanem oder primär-zerebralem Erkrankungsbild des DLBCL wurden für die Rezidivtherapieanalyse nicht berücksichtigt. Die Zweitlinientherapie erfolgte nach einer medianen Zeit von 12 Monaten nach Erstdiagnose.

38 Patienten wurden im Rahmen einer Rezidivtherapie stammzelltransplantiert. Dies entspricht etwas mehr als der Hälfte (51,4%) der untersuchten DLBCL-Rezidivpatienten und 16,4% aller DLBCL-Patienten. Das Alter dieser Patienten lag zum Zeitpunkt der SZT im Median bei 56 Jahren. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der SZT 20 Jahre, der älteste Patient 70 Jahre alt.

Die Analyse der Rezidivtherapie wird im Folgenden dargestellt.

	Anzahl [n]	Anteil [%]
Patienten	74	100
Anzahl der Therapielinien		
2	38	51,4
3	22	29,7
4	7	9,4
>4	7	9,4
SZT in Rezidivtherapie		
Autologe SZT	20	27,0
Allogene SZT	11	14,9
Autologe und allogene SZT	7	9,5

Tab. 29 Therapieschema Rezidivtherapie

3.2.5.1 Remissionsstatus

Die Angaben des Remissionsstatus beziehen sich auf den Remissionsstatus nach Zweitlinientherapie.

	[n] absolut / [%]	Primär therapierefraktär [o] aus n absolut / [%]	Frührezidiv [p] aus n absolut / [%]	Spätrezidiv [q] aus n absolut / [%]
Gesamt	74 / 100	13 / 100	26 / 100	35 / 100
CR/Cru	27 / 36,5	0 / 0	6 / 23,1	21 / 60,0
PR	6 / 8,1	0 / 0	1 / 3,8	5 / 14,3
SD	5 / 6,8	3 / 23,1	0 / 0	2 / 5,8
PD	18 / 24,3	7 / 53,8	8 / 30,8	3 / 8,6
DE	5 / 6,8	1 / 7,7	4 / 15,4	0 / 0
n.d.	13 / 17,6	2 / 15,4	7 / 26,9	4 / 11,4
Patienten mit Zweitlinientherapie:[n]; Patienten mit Progress nach Erstlinientherapie:[o]; Patienten mit Frührezidiv (<1 Jahr nach Diagnose):[p]; Patienten mit Spätrezidiv (>1 Jahr nach Diagnose):[q]				

Tab. 30 Remissionsstatus Zweitlinientherapie

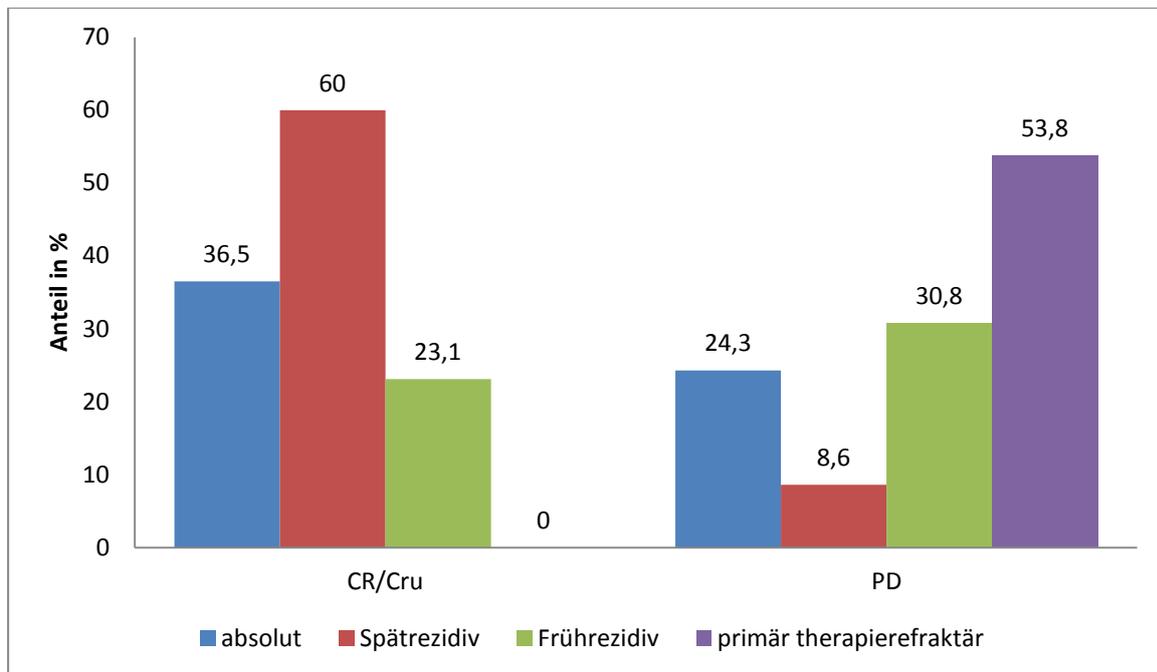


Abb.6 Remissionsstatus Zweitlinientherapie

Hinsichtlich des erreichten Therapieerfolgs im Rahmen der Zweitlinientherapie zeigt sich ein deutlich schlechteres Ergebnis im Vergleich zu den Ergebnissen der Erstlinientherapie. Eine CR/Cru konnte nur bei etwas mehr als einem Drittel der Patienten (n=27; 36,5%) erreicht werden. Der Anteil an PR ist mit sechs Patienten (8,1%) ebenfalls sehr gering. Bei fünf Patienten (6,8%) stellte sich eine SD ein. Bei einem Viertel der Patienten (n=18; 24,3%) zeigte sich die Erkrankung fortschreitend im Sinne einer PD. Der Anteil der Patienten, die vor Abschluss der Therapie verstarben, war mit fünf Patienten (6,8%) ebenfalls höher als bei denjenigen, die im Rahmen einer Erstlinientherapie behandelt wurden. Bei 13 Patienten (17,6%) war der Remissionsstatus nicht ausreichend dokumentiert.

Hinsichtlich des Therapieerfolges der Zweitlinientherapie zeigt sich die prognostische Bedeutung des Zeitraums, der zwischen Erstdiagnose und Auftreten des Rezidivs vergeht. Im Falle eines Progresses der Erkrankung nach Erstlinientherapie konnte in keinem Fall eine CR/Cru in der Zweitlinientherapie erreicht werden. Im Falle eines frühen Rezidivs (<1 Jahr) lag die CR/Cru-Rate bei lediglich 23,1%, bei Patienten mit spätem Rezidiv (>1 Jahr) dagegen bei 60,0%.

Auch die Wahrscheinlichkeit eines therapierefraktären Verlaufs in der Zweitlinientherapie sinkt mit der Zeit, die bis zum Rezidiv vergeht. So zeigten 53,8%

der Patienten, die bereits in der Erstlinientherapie therapierefraktär waren, auch in der Zweitlinientherapie einen Progress.

Patienten mit einem frühen Rezidiv (<1 Jahr) zeigten in 30,8% der Fälle in der Zweitlinientherapie eine PD. Bei Patienten mit spätem Rezidiv (>1 Jahr) wurde dagegen lediglich in 8,6% der Fälle nach einer Zweitlinientherapie ein Progress festgestellt.

3.2.5.2 Follow-up

Der mediane Beobachtungszeitraum (Follow-up) nach Beginn der Zweitlinientherapie lag bei sieben Monaten, mit einem Minimalwert von null Monaten und einem Maximalwert von 102 Monaten. Innerhalb dieser Zeit zeigten 38 Patienten (51,4%) einen progressionsfreien Verlauf. Bei 36 Patienten (48,6%) kam es zu einem therapiebedürftigen Progress. Insgesamt verstarben sechs Patienten (8,1%) im Beobachtungszeitraum. Die Todesfälle waren in drei Fällen (4,1%) therapieassoziiert nach allogener SZT, in zwei Fällen (2,7%) krankheitsbedingt und in einem Fall (1,4%) wurde aufgrund einer kardialen Vorerkrankung ein kardiales Ergebnis vermutet.

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden anhand von 1328 Patientendaten, die retrospektiv mit Hilfe eines elektronischen Arztbriefservers erfasst wurden, die Inzidenz der einzelnen Lymphom- und Leukämieentitäten sowie die Häufigkeit von Studieneinschlüssen in einem Zeitraum von fünf Jahren ermittelt.

Besonderes Augenmerk sollte auf den Anteil der Studienpatienten insgesamt im Vergleich zum Anteil der Studienpatienten unter den älteren Patienten gelegt werden.

In einem zweiten Teil sollten die Therapieergebnisse der DLBCL-Patienten mit den Ergebnissen ausgewählter Studien verglichen werden. Um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurde hierfür eine Einteilung der DLBCL-Patienten analog den Studien der DSHNHL in „junge Patienten mit guter Prognose“, „junge Patienten mit schlechter Prognose“, „ältere Patienten“ und „Rezidivpatienten“ vorgenommen.

Ziel der Arbeit soll ein Überblick über den „Ist“-Zustand der Patientenversorgung hinsichtlich der Therapie, des Therapieerfolgs sowie der Häufigkeit des Studieneinschlusses sein.

Des Weiteren soll im Sinne einer Qualitätsmanagementmaßnahme im Rahmen dieser Arbeit ein Vergleich der im klinischen Alltag an der UMG erzielten Therapieergebnisse mit den Therapieergebnissen wichtiger wegweisender Therapieoptimierungsstudien erfolgen.

4.1 Epidemiologie und Häufigkeit des Studieneinschlusses des Göttinger Patientenkollektivs

4.1.1 Aggressive B- und T-Zell-Lymphome

Wie in der Literatur beschrieben (vgl. Illidge und Tolan 2008), ist das DLBCL auch im Göttinger Kollektiv das häufigste Non-Hodgkin-Lymphom. Es stellt mit 232 Patienten (61,9%) den mit Abstand häufigsten Vertreter aggressiver Lymphome. Das mediane Erkrankungsalter liegt mit 62,5 Jahren etwas unter dem in der Literatur beschriebenen Alter von 64 Jahren (vgl. Tiemann und Trümper 2001). Eine

Erklärung hierfür ist unter anderem darin zu sehen, dass nur Patienten berücksichtigt wurden, die auch chemotherapeutisch behandelt wurden.

In der Behandlung einiger sehr alter und multimorbider DLBCL-Patienten wurde von einer aggressiven Chemotherapie Abstand genommen und ein rein supportives Vorgehen gewählt, weshalb diese Patienten nicht berücksichtigt wurden. Dies war bei drei Patienten mit einem medianen Alter von 84 Jahren bei der Erstdiagnose der Fall.

Eine Bevorzugung des männlichen Geschlechts konnte, bei einem exakt ausgeglichenen Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten nicht beobachtet werden. Hinsichtlich der Häufigkeit des Studieneinschlusses konnte bei 25% aller Patienten ein Studieneinschluss erreicht werden. In der Gruppe der „älteren Patienten“ (>60 Jahre), die mit 55% die Mehrheit der DLBCL-Patienten stellen, gelang jedoch nur in 17% der Fälle ein Studieneinschluss.

Auch bei dem zweithäufigsten Vertreter aus der Gruppe der aggressiven Lymphome, dem Mantelzelllymphom (MCL), zeigt sich hinsichtlich des Studieneinschlusses ein ähnliches Bild. Obwohl die über 60-Jährigen mit 53% die Mehrzahl der Patienten stellen, konnten nur 24% dieser älteren Patienten innerhalb einer Studie behandelt werden, wohingegen die Studieneinschlussquote der MCL-Patienten insgesamt mit 33% deutlich höher lag.

Ähnliches zeigt sich, bis auf eine Ausnahme, bei den anderen, selteneren aggressiven Lymphomentitäten. Der Anteil der Studienpatienten ist auch hier unter den älteren Patienten niedriger als unter den jungen Patienten.

Die Ausnahme hiervon stellt das anaplastische TCL dar. Hier gelang ein Studieneinschluss lediglich bei 17% aller Patienten, jedoch bei 25% der über 60-jährigen Patienten. Angesichts der niedrigen Patientenanzahl von 12 Patienten ist die Aussagekraft dieses Ergebnisses jedoch gering.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in der Gruppe der aggressiven Lymphome (n=375), die über 60-Jährigen die Mehrzahl der Patienten stellen (50,9%; n=191). Speziell bei diesen älteren Patienten gelingt ein Studieneinschluss jedoch deutlich seltener (16,8%; n=32) als bei den jungen Patienten (37,5%; n=69), obwohl zahlreiche Studien für die Rekrutierung älterer Patienten zur Verfügung stehen.

Ein Grund hierfür mag die seltenere Vorstellung älterer Patienten an einem Studienzentrum sein. Auch stellen die bei älteren Patienten häufigeren Vor- und Nebenerkrankungen oft Hindernisse bzw. Ausschlusskriterien für die Studienrekrutierung dar.

4.1.2 Indolente B- und T-Zell-Lymphome

Die häufigsten Entitäten dieser Gruppe sind das Follikuläre Lymphom (FL) Grad I-IIIa, gefolgt von der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL). Dies deckt sich mit Angaben in der Literatur (vgl. Hennessy et al. 2004).

Das mediane Erkrankungsalter der FL-Patienten liegt mit 57 Jahren etwas unter dem in der Literatur beschriebenen Alter von zirka 60 Jahren (vgl. Freedman 2011).

Jedoch liegt auch in diesem relativ jungen Patientenkollektiv der Anteil der über 60-jährigen Patienten bei 36%. Somit stellen die älteren Patienten immerhin ein gutes Drittel der FL-Patienten.

Bei der Betrachtung der Studieneinschlussquote zeigt sich mit 24% zu 27% ein relativ ausgeglichenes Verhältnis der Studieneinschlussquote der älteren Patienten im Vergleich zu den FL-Patienten aller Altersgruppen.

Auch bei der CLL mit einem medianen Erkrankungsalter von 60,5 Jahren erweisen sich die älteren Patienten mit einem Anteil von 50% als äußerst relevante Patientengruppe. Auch bei dieser Entität zeigt sich ein relativ ausgeglichenes Verhältnis der Studienpatienten insgesamt zu den älteren Studienpatienten (siehe Tab. 7).

Auch bei den übrigen indolenten Lymphomentitäten zeigt sich unter Berücksichtigung der teilweise geringen Fallzahlen ein relativ ausgeglichenes Verhältnis zwischen Studienpatienten insgesamt und älteren Studienpatienten.

Betrachtet man die Patienten mit einem indolenten Lymphom als ein Patientenkollektiv, zeigt sich, dass bei einer Fallzahl von 354 Patienten 57 Patienten (16,1%) in eine Studie eingeschlossen werden konnten.

Der Anteil der über 60-jährigen Patienten beträgt 44,4% (n=157). Von diesen Patienten wurden 20 Patienten (12,7%) innerhalb einer Studie therapiert. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in der Gruppe der indolenten Lymphome ein sehr ausgeglichenes Verhältnis hinsichtlich der Studieneinschlussquote unter den

älteren Patienten im Vergleich zu allen Patienten beobachtet werden konnte. Es lässt sich also nicht, wie bei den aggressiven Lymphomen, eine Diskrepanz hinsichtlich des Studienpatientenanteils beobachten.

4.1.3 Hodgkin-Lymphom

In Anbetracht der zweigipfligen Altersverteilung des Hodgkin-Lymphoms (HL) zeigt sich im untersuchten Patientenkollektiv ein relativ niedriger Altersmedian von 38 Jahren. Jedoch waren immerhin 23% der Patienten bei der Erstdiagnose älter als 60 Jahre. Auch hier zeigt sich eine deutliche Diskrepanz bezüglich der Häufigkeit des Studieneinschlusses. Während der Anteil der Studienpatienten unter allen HL-Patienten bei 43% lag, wurde keiner der älteren Patienten in ein Studienprotokoll eingeschlossen.

4.1.4 Plasmozytome

Das Multiple Myelom stellt mit 200 Patienten zirka 97% der Plasmozytome. Das mediane Erkrankungsalter der MM-Patienten liegt mit 60 Jahren deutlich unter den Werten von zirka 68 bis 70 Jahre, die in der Literatur beschrieben werden (vgl. Peest und Ganser 2007, Ludwig und Zojer 2010).

Jedoch liegt auch in diesem relativ jungen Patientenkollektiv der Anteil der über 60-jährigen Patienten bei immerhin 50%. Während 34% aller MM-Patienten innerhalb einer Studie therapiert wurden, lag der Anteil der Studienpatienten unter den älteren Patienten bei lediglich 9%.

Das Solitäre Plasmozytom des Knochens stellt mit sieben Patienten nur einen sehr geringen Anteil der Plasmozytome. Hier stellten die älteren Patienten mit 57% die Mehrheit der Patienten. Keiner der Patienten wurde im Rahmen einer Studie behandelt, somit lag der Studieneinschluss hier bei 0%. Aufgrund der geringen Fallzahl von nur sieben Patienten lässt sich hieraus jedoch keine valide Schlussfolgerung treffen.

Insgesamt lässt sich in der Gruppe der Plasmozytome, unter denen das Multiple Myelom fast 97% der Fälle ausmacht, bei den älteren Patienten eine deutlich geringere Studieneinschlussquote nachweisen, obwohl diese Patientengruppe ungefähr die Hälfte aller Patienten stellt.

4.1.5 Leukämien

Bei den Leukämien zeigt sich ein heterogenes Bild. Während die AML mit einem Altersmedian von 64 Jahren und einem Anteil von 57% über 60-Jähriger eher ältere Menschen betrifft, stellen die CML und die ALL häufig auch Erkrankungen jüngerer Menschen dar (vgl. Tab. 10). Jedoch ist auch hier der Anteil der Studienpatienten unter den älteren Patienten niedriger als unter den Patienten aller Altersgruppen insgesamt.

4.2 Das DLBCL-Patientenkollektiv

In der vorliegenden Arbeit sollen die Therapieergebnisse des Göttinger DLBCL-Patientenkollektivs, das zwischen August 2004 und Juli 2009 an der UMG therapiert wurde, mit den Ergebnissen wegweisender, zur Etablierung neuer Therapieleitlinien führender Studien verglichen werden.

Des Weiteren soll ein Vergleich der Therapieergebnisse der Göttinger Studien- und Nichtstudienpatienten durchgeführt werden.

Das Göttinger DLBCL-Kollektiv, das 232 Patienten umfasst, repräsentiert ein durchschnittliches Patientenkollektiv im klinischen Alltag.

Das hier vorliegende mediane Erkrankungsalter von 62,5 Jahren liegt nicht wesentlich unter dem medianen, in der Literatur genannten Erstdiagnosealter von 64 Jahren. Bei exakt ausgeglichenem Anteil weiblicher und männlicher Patienten kann eine Häufung des männlichen Geschlechts, wie sie im Allgemeinen beschrieben wird, hier nicht beobachtet werden.

Die Ann-Arbor-Stadien waren im untersuchten Patientenkollektiv sehr gleichmäßig verteilt. Bei 45,3% der Patienten wurde die Erkrankung in frühen Stadien I und II (I: 23,3%; II: 22,0%) diagnostiziert. Dies deckt sich mit Angaben aus der Literatur. Tiemann und Trümper (2001) geben den Anteil der frühen Stadien I und II mit ungefähr der Hälfte der Patienten an. Ein fortgeschrittenes Stadium (II:17,2%; IV:31,0%) lag bei 48,2% der Patienten vor.

Eine B-Symptomatik bestand bei 24,1% der Patienten.

Ein Extranodalbefall wurde bei 28,9% der Patienten festgestellt, was deutlich von den Angaben in der Literatur abweicht. So geben Tiemann und Trümper (2001) den Anteil der Patienten mit Extranodalbefall mit 50-70% an. Diese Angabe erscheint

jedoch sehr hoch, denn in einer Studie von López-Guillermo et al. (2005), die 382 Patienten mit DLBCL umfasste, lag der Anteil an Extranodalbefall mit 31% ebenfalls deutlich niedriger.

Ein Milzbefall lag bei 6,5% der Patienten vor.

Hinsichtlich der Abschätzung der Prognose ließ sich bei knapp einem Drittel der Patienten (n=68; 29,3%) retrospektiv kein IPI ermitteln, was auf den hohen Anteil an Patienten zurückzuführen ist, die lediglich im Rahmen einer Rezidivtherapie in der Abteilung für Hämatologie und Onkologie der UMG behandelt wurden.

Von 164 Patienten mit vorliegender Dokumentation der Risikofaktoren, hatten 97 Patienten (59,1%) ein niedriges (IPI<2) bis niedrig-intermediäres Risiko (IPI=2) und somit eine gute Prognose. Nach einer retrospektiven Analyse von Ziepert et al. (2010) liegt die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit dieser Patienten bei etwa 81-91%.

67 Patienten (40,9%) hatten ein hoch-intermediäres (IPI=3) oder hohes Risiko (IPI>3) und somit eine schlechte Prognose. Nach Ziepert et al. (2010) liegt die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit dieser Patienten bei lediglich etwa 59-65%.

Es zeigt sich, dass trotz des aggressiven Verlaufs und des raschen Fortschreitens der Erkrankung, ein Großteil (59,1%) der Patienten in einem frühen Erkrankungsstadium (IPI≤2) mit relativ guter Prognose diagnostiziert und einer Erstlinientherapie zugeführt werden konnte.

Bei 41 Patienten (17,7%) lag eine besondere Erkrankungsform vor, die die Vergleichbarkeit mit den restlichen Patienten einschränkte. Diese Patienten mit separater Entität wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Bei 15 dieser Patienten (6,5%) trat das Lymphom als primär-zerebrale Erscheinungsform auf, vier Patienten (1,7%) zeigten ein primär-kutan DLBCL und bei 22 Patienten (9,5%) trat das DLBCL sekundär nach indolentem Lymphom auf.

Bei der Analyse des Studieneinschlusses zeigte sich ein ähnliches Bild wie bei den anderen Lymphomentitäten. Während bei den jungen DLBCL-Patienten (≤60 Jahre) 35,6% der Patienten in eine Studie eingeschlossen werden konnten, lag der Anteil bei den älteren Patienten (>60 Jahre) bei lediglich 17,2%. Insgesamt konnten 25,4% aller DLBCL-Patienten in eine Studie eingeschlossen werden.

Hinsichtlich des Studieneinschlusses im Rahmen der Erstlinientherapie zeigte sich bei den jungen DLBCL-Erstlinientherapiepatienten der Abteilung Hämatologie und Onkologie der UMG mit 31,1% eine deutlich höhere Studieneinschlussrate als im Gesamtkollektiv der jungen DLBCL-Erstlinientherapiepatienten mit lediglich 18,3%. Die Gründe hierfür sind unklar.

Es kann vermutet werden, dass an einer universitären Einrichtung ein größeres Bewusstsein für die Notwendigkeit eines Studieneinschlusses besteht. Eine weitere Ursache mag sein, dass an einem DLBCL-Zentrum, wie der Abteilung Hämatologie und Onkologie der UMG, der Anteil an jungen Hochrisikopatienten größer ist, und es gerade bei diesen Hochrisikopatienten intensive Anstrengungen gibt, die Therapie durch eine hohe Studieneinschlussquote weiter zu verbessern.

Die Betrachtung der Remissionsraten nach Erstlinientherapie belegt die prognostische Relevanz des IPI. So lag die Overall response-rate (ORR) bei Patienten mit guter Prognose ($IPI \leq 2$) bei 94,9% (CR/Cru: 75,6%; PR: 19,2%).

Bei Patienten mit schlechter Prognose ($IPI > 2$) wurde dagegen lediglich eine ORR von 79,6% (CR/Cru: 61,1%; PR: 18,5%) erreicht. Dies deckt sich mit den Daten von Shipp et al. (1993), die bei Patienten mit guter Prognose ($IPI \leq 2$) eine CR-Rate von 78,3% und bei Patienten mit schlechter Prognose eine CR-Rate von 50,5% beobachteten.

Die Daten von Shipp et al. (1993) stammen aus der Vor-Rituximab-Zeit, weshalb in dem für diese Arbeit untersuchten und zu einem Großteil mit Rituximab behandelten Kollektiv der DLBCL-Erstlinientherapiepatienten, höhere CR/Cru-Raten zu erwarten sein sollten. Für Patienten mit schlechter Prognose lässt sich dieser Trend gut erkennen (61,1% vs. 50,5%).

Die Datenanalyse der Patienten mit guter Prognose zeigt eine CR/Cru-Rate von 75,6%, die somit etwas unter der von Shipp et al. (1993) beobachteten CR-Rate von 78,3% liegt. Eine Ursache hierfür kann die geringe Fallzahl ($n=132$) der Patienten in der Remissionsanalyse sein. Auch schlossen Shipp et al. andere aggressive Lymphome mit einem unterschiedlichen Therapieansprechen in ihre Studie mit ein.

Letztlich mögen auch die 1993 von Shipp et al. angewandten ungenaueren Screening-Methoden ursächlich sein. So kann z.B. die damals ungenauere CT-Auflösung bei der Ermittlung des Therapieansprechens zu erhöhten CR/Cru-Raten

beigetragen haben. Hinweis hierfür ist auch die relativ hohe CR-Rate von 83,7% die Shipp et al. (1993) bei „jungen Patienten mit guter Prognose“ beobachteten. Pfreundschuh et al. (2004) beobachteten mehr als zehn Jahre später für ein vergleichbares Patientenkollektiv in der NHL-B1-Studie für das CHOP-Schema lediglich eine CR-Rate von 79,4%.

Insgesamt lässt sich jedoch auch für das untersuchte Kollektiv der Göttinger DLBCL-Erstlinientherapiepatienten die prognostische Relevanz des IPI belegen.

Patienten mit guter Prognose ($IPI \leq 2$) hatten deutlich bessere Ansprechraten als Patienten mit schlechter Prognose ($IPI > 2$).

4.3 Klinische Ergebnisse der Göttinger DLBCL-Patienten im Vergleich mit Studien

Im Folgenden sollen nun die Therapieergebnisse des in der vorliegenden Arbeit untersuchten DLBCL-Patientenkollektivs mit den Ergebnissen zentraler klinischer Studien verglichen werden.

Wie bereits einleitend beschrieben, teilt die DSHNHL die DLBCL-Patienten in therapeutische Gruppen ein.

Um eine Vergleichbarkeit der Göttinger Therapieergebnisse mit den Studienergebnissen zu gewährleisten, wurden die Patienten analog der Einteilung der DSHNHL in Subgruppen gegliedert. Diese Subgruppen sind „junge Patienten mit guter Prognose“ ($aaIPI < 2$), „junge Patienten mit schlechter Prognose“ ($aaIPI \geq 2$), „ältere Patienten“ (> 60 Jahre) und „Rezidivpatienten“.

Zentrale klinische Studien, die zur Etablierung neuer Therapieleitlinien beigetragen haben waren vor allem die MInT-Studie, die Mega-CHOEP-Studie, die RICOVER-60-Studie und die CORAL-Studie.

Die Ergebnisse dieser Studien sollen im Folgenden mit den Therapieergebnissen der entsprechenden Subgruppe verglichen werden.

4.3.1 Junge Patienten mit guter Prognose ($aaIPI < 2$) und die MInT-Studie

Bei den Göttinger Patienten der Gruppe der „jungen Patienten mit guter Prognose“ ($aaIPI < 2$) zeigt sich ein besseres Therapieansprechen der Studienpatienten, obwohl diese ein etwas ungünstigeres Risikoprofil aufweisen. So liegt bei 50% der Göttinger

Studienpatienten ein Risikofaktor nach aalPI vor, was nach Shipp et al. (1993) bereits zu einer deutlichen Verschlechterung der Prognose führt.

Im Göttinger Nichtstudienpatientenkollektiv ist hingegen nur bei 44,8% der Patienten dieses ungünstigere Risikoprofil (aalPI=1) feststellbar.

Das Ann-Arbor-Stadium ist zwischen Studien- und Nichtstudienpatienten ähnlich verteilt.

In der Gruppe der „jungen Patienten mit guter Prognose“ (aalPI<2) lässt sich somit trotz des etwas ungünstigeren Risikoprofils ein besseres Abschneiden der Studienpatienten feststellen. Die Ursachen bleiben unklar und sollten einer genaueren Betrachtung unterzogen werden.

Die MInT-Studie rekrutierte 824 junge Patienten (18 bis 60 Jahre) mit guter Prognose (aalPI<2) und Ann-Arbor-Stadium II bis IV oder Stadium I mit bulk. In dieser Studie wurde der Effekt einer Erweiterung des herkömmlichen CHOP-Schemas um Rituximab untersucht. Lymphombulks und extranodale Lymphommanifestationen wurden in diesem Studienprotokoll bestrahlt.

Die Studie konnte belegen, dass die Addition von Rituximab zu sechs Zyklen CHOP die Ansprechraten erhöht und das Überleben verlängert. Dieses Erkenntnis fand daraufhin Eingang in die Therapieleitlinien für die Gruppe der „jungen Patienten mit guter Prognose“ (aalPI<2).

Das Göttinger Patientenkollektiv der „jungen Patienten mit guter Prognose“ (aalPI<2) ist mit den Patienten der MInT-Studie hinsichtlich des Alters der Patienten vergleichbar. So reicht die Altersverteilung der Göttinger Patienten von 18 bis 59 Jahre, der Median liegt bei 48 Jahren. Die Altersverteilung der Patienten in der MInT-Studie reichte von 35 bis 55 Jahre, mit einem medianen Alter von 47 Jahren.

Tab. 31 zeigt eine genaue Gegenüberstellung von Ann-Arbor-Stadium und aalPI.

		Junge Patienten mit guter Prognose n/[%]	Studienpatienten [m] aus n absolut/[%]	MInT- Studie R- CHOP-Arm p/[%]	MInT- Studie CHOP-Arm q/[%]
Gesamt		29/100	10/100	413/100	410/100
Ann-Arbor- Stadium	I	12/41,4	4/40	75/18	74/18
	II	8/27,6	3/30	225/55	223/55
	III	4/13,8	1/10	68/16	61/15
	IV	5/17,2	2/20	45/11	52/13
aalPI	0	16/55,2	5/50	174/42	178/43
	1	13/44,8	5/50	239/58	229/56

Tab. 31 Ann-Arbor-Stadium und aalPI „junger Patienten mit guter Prognose“ (aalPI<2) und junger Studienpatienten mit guter Prognose (aalPI<2) im Vergleich mit der MInT-Studie

Der Anteil der lokalisierten Stadien I und II nach Ann-Arbor ist im untersuchten Kollektiv der „jungen Patienten mit guter Prognose“ mit 69,0% (I: 41,4%; II: 27,6%) annähernd so hoch wie im R-CHOP- und CHOP-Arm der MInT-Studie mit jeweils 73% (I:18%; II:55%).

Jedoch war der Anteil der Patienten ohne Risikofaktor (aalPI=0) mit 55,2% im untersuchten Kollektiv deutlich höher als mit 42% im R-CHOP-Arm und mit 43% im CHOP-Arm der Studie.

Nach Shipp et al. (1993) führt bei jungen Patienten bereits das Vorliegen eines einzelnen Risikofaktors zu einer signifikanten Verschlechterung der Prognose, was ein etwas besseres Abschneiden der Göttinger Patienten erwarten ließe. Diese Patienten zeigen jedoch sehr ähnliche Remissionsraten wie die Patienten im R-CHOP-Arm der MInT-Studie. Sowohl die CR/Cru-Rate als auch die PD-Rate sind mit 82,8% bzw. 6,9% vergleichbar mit den im R-CHOP-Arm der MInT-Studie erreichten CR/Cru- bzw. PD-Raten von 86% und 4%.

Die Göttinger Gruppe der „jungen Patienten mit guter Prognose“, die in 28 von 29 Fällen mit einem Rituximab beinhaltenden R-CHO(E)P-Schema therapiert wurden, zeigen höhere Remissionsraten als die Patienten im CHOP-Arm der MInT-Studie. Dies weist auf den therapeutischen Effekt des Rituximab hin, der für diese

Patientengruppe auch von Pfreundschuh et al. (2006) in der MInT-Studie belegt werden konnte.

In Tab. 32 sind die Therapieergebnisse des untersuchten Patientenkollektivs und der MInT-Studie zusammenfassend dargestellt.

	Junge Patienten mit guter Prognose n/[%]	Studienpatienten [m] aus n absolut/[%]	MInT-Studie R-CHOP-Arm p/[%]	MInT-Studie CHOP-Arm q/[%]
DLBCL Gesamt	29/100	10/100	355/100	350/100
CR/Cru	24/82,8	9/90	304/86	239/68
PD	2/6,9	0/0	13/4	40/11

Tab. 32 Therapieansprechen „junger Patienten mit guter Prognose“ (aalPI<2) und junger Studienpatienten mit guter Prognose (aalPI<2) im Vergleich mit der MInT-Studie

Nach einem medianen Follow-up von 25 Monaten zeigte sich bei 86,2% der Patienten (n=25) ein progressionsfreier Verlauf.

Unter Berücksichtigung der drei Patienten, bei denen es zu einem Rezidiv kam, eines Todesfalles nach nachfolgender Rezidivtherapie und eines Patienten, der eine B-CLL entwickelte, ergeben sich somit für das mediane Follow-up von 25 Monaten ein Event-free survival (EFS) von 79,3% und ein Overall survival (OAS) von 96,6%.

Diese Ergebnisse sind vereinbar mit den Werten des R-CHOP-Arms der MInT-Studie. Hier beschreiben Pfreundschuh et al. (2006) für den R-CHOP-Studienarm ein 3-Jahres-EFS von 79% und ein OAS von 93%.

Wie einleitend schon beschrieben, nimmt das Risiko eines Rezidivs mit der Zeit ab der Erstdiagnose kontinuierlich ab, weshalb die meisten Rezidive in den ersten zwei Jahren auftreten. Im Studienarm der MInT-Studie und im untersuchten Kollektiv der „jungen Patienten mit guter Prognose“ zeigen sich, trotz des längeren Follow-ups im Studienarm, ähnliche EFS- und OAS-Raten.

4.3.2 Junge Patienten mit schlechter Prognose (aaIPI \geq 2) und die MegaCHOEP-Studie

Auch in der Göttinger Gruppe der „jungen Patienten mit schlechter Prognose“ (aaIPI \geq 2) zeigt sich ein besseres Therapieansprechen der Göttinger Studienpatienten.

So lag die CR/Cru-Rate der Studienpatienten bei sehr guten 85,6% und somit deutlich höher als in der Gesamtgruppe der „jungen Patienten mit schlechter Prognose“ (68,8%). Zu beachten ist hierbei jedoch das günstigere Risikoprofil der Studienpatienten, die zu 100% lediglich zwei Risikofaktoren nach aaIPI aufwiesen. Auch wurde unter den Göttinger Studienpatienten ein höherer Anteil mit dem in der Mega-CHOEP-Studie überlegenen 8xR-CHOEP-14-Schema therapiert.

Auf den Stellenwert der HDT mit SZT zur Therapie dieses Patientenkollektives wurde bereits einleitend eingegangen.

Die Mega-CHOEP-Studie verglich nun erstmals den Stellenwert einer Rituximab beinhaltenden HDT und SZT mit einer konventionellen Immunchemotherapie nach dem R-CHOEP-14-Schema.

Eine Interimsanalyse führte zum Abbruch der Phase-III-Studie, da der Studienarm mit acht Zyklen R-CHOEP-14 dem Mega-CHOEP-Ansatz im ereignisfreien Überleben signifikant überlegen war und auch ein Trend zu einem längeren progressionsfreien und Gesamtüberleben erkennbar war (Schmitz et al. 2011).

Für diese Interimsanalyse wurden die Daten von 216 Studienpatienten ausgewertet, wobei 91 Patienten in den überlegenen 8xR-CHOEP-14-Arm randomisiert waren.

Bei den Patienten dieses 8xR-CHOEP-14-Arms war in 86,8% der Fälle ein DLBCL histologisch nachgewiesen, in 13,2% der Fälle lag ein anderes aggressives B-Zell-Lymphom vor.

Der Altersmedian im R-CHOEP-14-Studienarm lag bei 51 Jahren, die Altersspanne reichte von 18 bis 60 Jahre.

In dem für den Vergleich mit der Mega-CHOEP-Studie untersuchten Kollektiv der „jungen Patienten mit schlechter Prognose“ (aaIPI \geq 2) lag der Altersmedian bei 50 Jahren, die Altersspanne reichte von 27 bis 60 Jahre. Somit liegt bei einem annähernd identischen Altersmedian eine weitestgehend vergleichbare Altersstruktur vor.

Hinsichtlich des Ann-Arbor-Stadiums lag im Göttinger Kollektiv der „jungen Patienten mit schlechter Prognose“ und den Patienten der Mega-CHOEP-Studie bei einem Großteil der Patienten eine Erkrankung im fortgeschrittenen Ann-Arbor-Stadium III oder IV vor.

Auch hinsichtlich der Prognose nach aalPI wurde bei einem Großteil der „jungen Patienten mit schlechter Prognose“ und den Patienten der Studie das Vorliegen von zwei Risikofaktoren bestätigt. Einschränkend zu erwähnen ist jedoch, dass die Aussagekraft der Ergebnisse im untersuchten Göttinger Kollektiv der „jungen Patienten mit schlechter Prognose“ mit einer Fallzahl von n=16 sehr begrenzt ist.

Tab. 33 zeigt eine genaue Gegenüberstellung des Ann-Arbor-Stadiums und des aalPI in beiden Kollektiven.

		Junge Patienten mit schlechter Prognose n/[%]	Studienpatienten [m] aus n absolut/[%]	Mega-CHOEP 8xR-CHOEP-14-Arm p/[%]
Gesamt		16/100	7/100	91/100
Ann-Arbor-Stadium	I und II	1/6,3	1/14,3	3/3,3
	III und IV	15/93,8	6/85,7	88/96,7
aalPI	2	13/81,3	7/100	64/70,3
	3	3/18,8	0/0	27/29,7

Tab. 33 Ann-Arbor-Stadium und aalPI „junger Patienten mit schlechter Prognose“ (aalPI \geq 2) und junger Studienpatienten mit schlechter Prognose (aalPI \geq 2) im Vergleich mit der Mega-CHOEP-Studie (8xR-CHOEP-14 Arm)

Die Analyse der Remissionsraten zeigt im Mega-CHOEP-Studienarm bessere Ergebnisse als im Göttinger Kollektiv der „jungen Patienten mit schlechter Prognose“. So lag die CR/Cru-Rate im Studienarm bei 79,1%, im Göttinger Kollektiv jedoch mit 68,8% deutlich darunter.

Im Gegensatz hierzu war jedoch die ORR im Göttinger Kollektiv der „jungen Patienten mit schlechter Prognose“ mit 93,8% deutlich höher als im Mega-CHOEP-Studienarm (ORR: 81,3%). Auch die PD-Rate war bei den Göttinger Patienten mit 0% deutlich besser als im Studienarm mit 13,2%.

Das Ergebnis einer höheren ORR und einer niedrigeren PD-Rate in der Göttinger Gruppe der „jungen Patienten mit schlechter Prognose“ im Vergleich zum Mega-CHOEP-Studienarm ist in Anbetracht des günstigeren Risikoprofils nach aalPI nachvollziehbar. So lagen bei 81,3% der Göttinger „jungen Patienten mit schlechter Prognose“ lediglich zwei Risikofaktoren vor. Im Mega-CHOEP-Studienarm war dies dagegen nur bei 70,3% der Patienten der Fall.

	Junge Patienten mit schlechter Prognose n[%]	Studienpatienten [m] aus n absolut[%]	Mega-CHOEP 8xR- CHOEP-14-Arm p[%]
Gesamt	16/100	7/100	91/100
CR/Cru	11/68,8	6/85,7	72/79,1
PR	4/25,0	1/14,3	2/2,2
PD	0/0	0/0	12/13,2
n.d.	1/6,3	0/0	3/3,3

Tab. 34 Therapieansprechen „junger Patienten mit schlechter Prognose“ (aalPI \geq 2) und junger Studienpatienten mit schlechter Prognose (aalPI \geq 2) im Vergleich mit der Mega-CHOEP-Studie (8xR-CHOEP-14 Arm)

Nach einem medianen Follow-up von 18 Monaten zeigten in der Göttinger Gruppe der „jungen Patienten mit schlechter Prognose“ zehn Patienten (62,5%) einen progressionsfreien Verlauf (PFS). Das EFS liegt bei 43,8%, das OAS von 93,8%. Diese Werte liegen deutlich unter den Ergebnissen der Patienten mit guter Prognose und unterstreichen somit die prognostische Relevanz des aalPI.

Im Vergleich der analysierten Daten mit den Ergebnissen im 8xR-CHOEP-14-Arm der Mega-CHOEP-Studie (3-Jahres-EFS: 71,0%; 3-Jahres-PFS: 76%; 3-Jahres-OAS: 83,8%) zeigt sich, trotz des deutlich kürzeren Follow-ups, ein niedrigeres EFS der Göttinger Patienten (43,8% vs. 71,0%). Dies ist aufgrund der deutlich geringeren CR/Cru-Rate (68,8% vs. 79,1%) nachvollziehbar, da bei der Ermittlung des EFS nur Patienten mit erreichter CR/Cru berücksichtigt werden.

Das PFS von 62,5% der Göttinger Patienten liegt zwischen den Werten von 71%, die im 8xR-CHOEP-14-Arm und den 56,7%, die im R-Mega-CHOEP-Arm erzielt wurden.

Jedoch ist auch hier der längere Beobachtungszeitraum der Studie zu berücksichtigen.

Das OAS von 93,8% der Göttinger Gruppe der „jungen Patienten mit schlechter Prognose“ liegt deutlich über den 83,3% (8xR-CHOEP-14) und 75,3% (R-Mega-CHOEP), die in der Studie beobachtet werden konnten. Auch hier ist ein Vergleich aufgrund des längeren Beobachtungszeitraums der Studie nur bedingt zulässig.

4.3.3 Ältere Patienten und die RICOVER-60-Studie

Die Analyse der Daten der „älteren Patienten“ zeigt ebenfalls ein besseres Therapieansprechen der Göttinger Studienpatienten unter den „älteren Patienten“.

So konnte bei den Studienpatienten eine CR/Cru-Rate von 84,6% erreicht werden. Im Gesamtkollektiv der „älteren Patienten“ lag die CR/Cru-Rate dagegen lediglich bei 66,7%. Bei diesem Vergleich ist jedoch das günstigere Risikoprofil der Göttinger Studienpatienten zu berücksichtigen, da bei einem Großteil (53,8%) lediglich ein Risikofaktor nach aalPI vorlag. Im Gesamtkollektiv der „älteren Patienten“ war dies dagegen nur bei 20,7% der Fall.

Auch der Anteil der Erkrankungen in einem frühen Stadium I und II nach Ann Arbor war bei den Göttinger Studienpatienten mit 69,2% höher. Im Gesamtkollektiv der „älteren Patienten“ war dies nur bei 52,0% der Patienten der Fall.

Wie bereits einleitend beschrieben, zeigte die RICOVER-60-Studie die besten Therapieergebnisse für eine 6 Zyklen R-CHOP-14 umfassende Immunchemotherapie. In diese Studie wurden 1222 Patienten eingeschlossen. Das Alter reichte von 61 bis 80 Jahre, der Altersmedian lag insgesamt bei 68 Jahren. Im R-CHOP-14-Arm lag der Altersmedian bei 69 Jahren.

Das für die vorliegende Arbeit untersuchte Kollektiv der „älteren Patienten“ liegt mit einem medianen Alter von 72 Jahren 3 bzw. 4 Jahre über dem medianen Alter der Patienten der RICOVER-60-Studie. Die Altersspanne reichte im untersuchten Kollektiv der „älteren Patienten“ von 61 bis 85 Jahre.

Tab. 35 zeigt eine genaue Gegenüberstellung des Ann-Arbor-Stadiums und des IPIs der „älteren Patienten“, der älteren Göttinger Studienpatienten und der Patienten aus dem 6xR-CHOP-14-Arm der RICOVER-60-Studie.

		Ältere Patienten n[%]	Studienpatienten [m] aus n absolut[%]	RICOVER-60 6xR- CHOP-14 Arm p[%]
Gesamt		75/100	13/100	306/100
Ann- Arbor- Stadium	I	20/26,7	5/38,5	68/22
	II	19/25,3	4/30,8	86/28
	III	16/21,3	2/15,4	85/28
	IV	20/26,7	2/15,4	67/22
IPI	1	20/26,7	7/53,8	94/31
	2	16/21,3	2/15,4	89/29
	3	16/21,3	1/7,7	78/25
	4 oder 5	23/30,7	3/23,1	45/15

Tab. 35 Ann-Arbor-Stadium und IPI „älterer Patienten“ und älterer Studienpatienten im Vergleich mit der RICOVER-60-Studie (6xR-CHOP-14 Arm)

Die Verteilung des Ann-Arbor-Stadiums ist im untersuchten Kollektiv der „älteren Patienten“ und dem 6xR-CHOP-14-Arm der RICOVER-60-Studie ähnlich.

Hinsichtlich des Vorliegens von Risikofaktoren zeigt sich ebenfalls ein recht ausgeglichenes Bild zwischen den „älteren Patienten“ und denen des Studienarms, deutliche Unterschiede bestehen nur beim Anteil der Hochrisikopatienten (IPI:4-5). Hier liegt der Anteil unter den „älteren Patienten“ mit 30,7% etwa doppelt so hoch wie im Studienarm mit 15%.

Dieser höhere Anteil an Hochrisikopatienten unter den Göttinger Patienten kann eine Ursache der etwas schlechteren CR/Cru-Rate im Vergleich mit den Patienten im RICOVER-60-Studienarm sein.

So lag die CR/Cru-Rate der Göttinger Gruppe der „älteren Patienten“ mit 66,7% deutlich unter der CR/Cru-Rate von 79%, welche im 6xR-CHOP-14-Arm der RICOVER-60-Studie erreicht wurde. Jedoch ist die ORR (CR/Cru und PR) von 88% der Göttinger Patienten mit der ORR von 83% im Studienkollektiv vergleichbar.

Auch die Rate der PD war im untersuchten Kollektiv der „älteren Patienten“ und im 6xR-CHOP-14-Arm der Studie ähnlich (4,0% vs. 7%).

In Tab. 36 sind die Therapieergebnisse der „älteren Patienten“ den älteren Göttinger Studienpatienten und dem 6xR-CHOP-14-Arm der RICOVER-60-Studie zusammenfassend gegenübergestellt.

	Ältere Patienten n[%]	Studienpatienten [m] aus n absolut[%]	RICOVER-60 6xR-CHOP-14 Arm p[%]	
Gesamt	75/100	13/100	306/100	
CR/Cru	55/66,7	11/84,6	242/79	238/78
				5/2 nach zusätzlicher Radiotherapie
PR	16/21,3	2/15,4	11/4	
PD	3/4,0	0/0	20/7	

Tab. 36 Therapieansprechen „älterer Patienten“ und älterer Studienpatienten im Vergleich mit der RICOVER-60-Studie (6xR-CHOP-14 Arm)

Die unter den Göttinger Patienten nach einem medianen Follow-up von 14 Monaten beobachteten EFS- (54,7%), PFS- (74,7%) und OAS-Raten (88,0%) sind, bedingt durch das deutlich kürzere Follow-up, nur eingeschränkt mit den Ergebnissen der RICOVER-60-Studie vergleichbar. Im 6xR-CHOP-14-Arm der Studie, der in der Studie die besten Ergebnisse erzielte, wurde eine 3-Jahres-EFS von 66,5% beobachtet. Das 3-Jahres-PFS lag bei 73,4%, das 3-Jahres-OAS bei 78,1%.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unter Berücksichtigung der relativ kurzen Nachbeobachtungszeit enttäuschende Therapieergebnisse im untersuchten Kollektiv der „älteren Patienten“, das den Großteil der DLBCL-Patienten stellt, zu beobachten sind. Hieraus kann ein Bedarf an einer weiteren Therapieoptimierung abgeleitet werden.

4.4 Rezidivpatienten und die CORAL-Studie

Im Fall eines Rezidivs zeigt sich die therapeutische Bedeutung der SZT.

Die Hälfte der Patienten (51,4%) wurde im Rahmen einer Rezidivtherapie stammzelltransplantiert. Ein Alter von 70 Jahren erwies sich im untersuchten Kollektiv der Rezidivpatienten als obere Altersgrenze für eine SZT. Die autologe SZT (27,0%) wurde häufiger angewendet als die allogene SZT (14,9%). 9,5% der Rezidivpatienten wurden kombiniert mit autologer und allogener SZT therapiert. Die Analyse der Anzahl der Therapielinien zeigt, dass die Mehrzahl der Patienten

(51,4%; n=38) nur eine einzige Rezidivtherapie durchlief. Nur 9,4% der Patienten wurden in mehr als vier Therapielinien behandelt.

Bei Betrachtung der Therapieergebnisse zeigt sich im Falle eines Rezidivs die Bedeutung der Zeitspanne, die ab Erstdiagnose bis zum Auftreten des Rezidivs vergeht. Dies deckt sich mit Angaben in der Literatur. So zeigten Philip et al. (1995), dass der wichtigste Prognosefaktor im Fall eines Rezidivs die vergangene Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs ist.

Gisselbrecht et al. (2010) stellten im Rahmen der CORAL-Studie erneut die Bedeutung des Faktors Zeit im Fall eines Rezidivs nach vorangegangener Rituximabtherapie fest. So konnte gezeigt werden, dass nach vorangegangener Rituximabtherapie bei einem frühen Rezidiv (<1 Jahr) die Prognose schlecht ist. Im Falle eines späten Rezidivs (>1 Jahr) ist die Prognose besser, und auch die vorangegangene Rituximabtherapie hat hierbei keinen Einfluss mehr auf die Prognose (Gisselbrecht et al 2010).

Die Abhängigkeit des Therapieergebnisses vom Faktor Zeit lässt sich im untersuchten Kollektiv der Rezidivpatienten nachvollziehen. So konnte im Falle eines therapierefraktären Verlaufs nach Erstlinientherapie in der Zweitlinientherapie bei keinem Patienten eine Remission beobachtet werden. Im Falle eines frühen Rezidivs bessert sich die ORR auf 26,9% (CR/Cru: 23,1%; PR: 3,8%), was dennoch einen niedrigen Wert darstellt. Im Falle eines späten Rezidivs (>1 Jahr) kann hingegen eine deutlich höhere ORR von 74,3% (CR/Cru: 60,06%; PR: 14,3%) beobachtet werden. Gisselbrecht et al. (2010) stellten jedoch insgesamt höhere Ansprechraten fest. Sie beschreiben im Falle eines frühen Rezidivs eine ORR von 46%, im späten Rezidiv von 88%.

Die Rate an therapierefraktären Verläufen nach Zweitlinientherapie verhält sich hierzu entgegengesetzt. Nach therapierefraktärem Verlauf in der Erstlinientherapie beträgt die PD-Rate nach Zweitlinientherapie 53,8% und fällt im Falle eines Frührezidivs auf 30,8%. Kommt es zu einem Spätrezidiv, liegt die PD-Rate lediglich noch bei 8,6%.

Im Follow-up nach Zweitlinientherapie zeigt sich eine hohe Rate an erneuten Rezidiven. So kam es in einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von sieben Monaten bei 48,6% der Rezidivpatienten zu einem weiteren therapiebedürftigen

Progress oder Rezidiv. 8,1% der Patienten (n=6) verstarben innerhalb des Follow-ups. Therapieassoziierte Todesfälle stellten hierbei die häufigste Todesursache (n=3).

5 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, die Inzidenz von Lymphom- und Leukämieerkrankungen in einem Zeitraum von fünf Jahren, sowie die Häufigkeit des Studieneinschlusses an der Abteilung für Hämatologie und Onkologie der UMG zu ermitteln.

Des Weiteren sollten anhand des häufigsten aggressiven NHL, dem DLBCL, eine Therapieanalyse und ein Vergleich der im klinischen Alltag erzielten Therapieergebnisse mit den Ergebnissen wichtiger Studien durchgeführt werden.

Die Analyse der Studieneinschlussrate zeigt ein Defizit bezüglich des Studieneinschlusses der Patienten, die älter als 60 Jahre sind und die bei den meisten Lymphomentitäten den Großteil der Patienten stellen.

Besonders bei den aggressiven Lymphomen und den Plasmazytomen zeigt sich bei den älteren Patienten eine deutlich niedrigere Studieneinschlussquote als im Gesamtpatientenkollektiv.

Die Datenanalyse der indolenten Lymphome ergibt, dass die Tendenz zu einer niedrigeren Studieneinschlussquote bei den älteren Patienten hier nicht so ausgeprägt ist.

Auch die Datenanalyse der Hodgkin-Lymphom-Patienten und der Leukämiepatienten zeigt, wie auch schon bei den aggressiven Lymphomen und den Plasmazytomen, eine geringere Studieneinschlussquote älterer Patienten. Mit Ausnahme der AML stellen hier die älteren Patienten jedoch nicht die Mehrzahl der Patienten.

Es sollte also für die zukünftige klinische Arbeit größte Aufmerksamkeit auf den Studieneinschluss älterer Patienten gelegt werden.

Im zweiten Teil der Arbeit sollte eine Analyse der Therapie und der Therapieergebnisse der Patienten mit DLBCL erfolgen.

Die Therapieergebnisse sollten mit wichtigen klinischen Studien, deren Ergebnisse Eingang in die Therapieleitlinien gefunden haben, verglichen werden. Hierbei sollten die Therapieansprechraten und das „Outcome“ des Göttinger DLBCL-Patientenkollektives, das den klinischen Alltag repräsentiert, mit den Studienergebnissen verglichen werden.

Das Göttinger DLBCL-Patientenkollektiv wurde hierzu analog der Einteilung der DSHNHL in die vier therapeutischen Gruppen „junge Patienten mit guter Prognose“ (aalPI<2), „junge Patienten mit schlechter Prognose“ (aalPI≥2), „ältere Patienten“ (>60 Jahre) und „Rezidivpatienten“ aufgeteilt.

In der Erstlinientherapiegruppe der „jungen Patienten mit guter Prognose“ (aalPI<2) zeigen sich die besten Remissionsraten und ein gutes „Outcome“. Die Ergebnisse sind mit den Beobachtungen der MInT-Studie vergleichbar.

In der Gruppe der „jungen Patienten mit schlechter Prognose“ (aalPI≥2) zeigen sich schlechtere Therapieergebnisse als bei den „jungen Patienten mit guter Prognose“. Die CR/Cru-Raten sind niedriger, die PD-Raten höher. Das EFS und das OAS sind ebenfalls niedriger. Dies bestätigt die Ergebnisse von Ziepert et al. (2010) hinsichtlich der prognostischen Relevanz der IPI-Risikofaktoren in der Rituximab-Ära.

Die Gruppe der „jungen Patienten mit schlechter Prognose“ wies im Vergleich mit den Patienten des 8xR-CHOEP-14-Arms der Mega-CHOEP-Studie ein günstigeres Risikoprofil nach IPI auf. Diese Göttinger Gruppe der „jungen Patienten mit schlechter Prognose“ erreichte eine höhere ORR. Auch die PD-Rate dieser Patienten war niedriger als im 8xR-CHOEP-14-Arm der Studie beobachtet wurde. Jedoch liegt die erreichte CR/Cru-Rate der Göttinger Patienten deutlich niedriger. Unter den Göttinger Patienten, die zur Gruppe der „jungen Patienten mit schlechter Prognose“ gehören, liegt der Anteil der Patienten, die mit dem in der Mega-CHOEP-Studie überlegenen Schema, das aus 8 Zyklen R-CHOEP-14 besteht, behandelt wurden, bei lediglich 37,5%. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Mega-CHOEP-Studie sollte somit zukünftig bei der Therapie dieser Patientengruppe auf eine maximale Ausweitung der konventionellen Therapie auf 8 Zyklen R-CHOEP-14 geachtet werden.

Die Gruppe der „älteren Patienten“ zeigte bei ähnlicher Verteilung von Risikofaktoren und Ann-Arbor-Stadien eine vergleichbare ORR und PD-Rate wie die Gruppe der Patienten im 6xR-CHOP-14-Arm der RICOVER-60-Studie. Die hohe Rate an CR/Cru, die im 6xR-CHOP-14-Arm der Studie beschrieben wurde, konnte im Göttinger Kollektiv der „älteren Patienten“ jedoch nicht beobachtet werden.

Für die Gruppe der Rezidivpatienten konnten die Beobachtungen der PARMA-Studie (Philip et al. 1995) bestätigt werden. Die Zeit, die bis zum Auftreten eines Rezidivs

vergeht, erwies sich auch bei den Göttinger Rezidivpatienten als bedeutender Prognosefaktor. Des Weiteren wurde in der Gruppe der Rezidivpatienten eine hohe Rate an erneuten Rezidiven nach Zweitlinientherapie beobachtet. Die Mortalität unter den Rezidivpatienten war sehr hoch. Als häufigste Todesursache erwiesen sich therapieassoziierte Todesfälle nach SZT.

Innerhalb der drei Erstlinientherapiegruppen, „junge Patienten mit guter Prognose“ ($aaIPi < 2$), „junge Patienten mit schlechter Prognose“ ($aaIPi \geq 2$) und „ältere Patienten“ (> 60 Jahre), weisen die Studienpatienten jeweils höhere Remissionsraten auf.

Zur weiteren Therapieoptimierung und zum Erreichen besserer Remissionsraten sollte somit auch weiterhin größte Aufmerksamkeit auf die Randomisierung der Patienten in neue klinische Therapieoptimierungsstudien gelegt werden.

6 Literaturverzeichnis

- Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, Boldrick JC, Sabet H, Tran T, Yu X et al. (2000): Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling; *Nature* 403, 503-511
- Alyea E, Weller E, Schlossmann R, Canning C, Mauch P, Ng A, Fisher D, Gribben J, Freeman A, Parikh B et al. (2003): Outcome after autologous and allogenic stem cell transplantation for patients with multiple myeloma: impact of graft-versus-myeloma effect; *Bone Marrow Transplant* 12, 1145-1151
- Avilés A, Fernández R, Pérez F, Nambo MJ, Neri N, Talavera A, Castaneda C, Gonzáles M, Cleto S (2004): Adjuvant radiotherapy in stage IV diffuse large cell lymphoma improve outcome; *Leuk Lymphoma* 45, 1385-1389
- Campbell BA, Connors JM, Gascoyne RD, Pickles T, Morris WJ, Sehn LH (2010): Limited-stage diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with abbreviated systemic therapy and consolidation radiotherapy: Involved field radiotherapy (IFRT) versus involved nodal radiotherapy (INRT≤5cm); *J Clin Oncol* 28, suppl; abstr 8009
- Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M (1971): Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification; *Cancer Res* 31, 1860-1861
- Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, Lister TA, Vose J, Grillo-Lopez A, Hagenbeek A et al. (1999): Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas; *J Clin Oncol* 17, 1244-1253
- Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, Coiffier B, Fisher RI, Hagenbeek A, Zucca E et al. (2007) Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma; *J Clin Oncol* 25, 579-586
- Coiffier B, Lepage E, Brière J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van den Neste E, Salles G, Gaulard P et al. (2002): CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma; *N Engl J Med* 346, 235-242

- Cunningham D, Smith P, Mouncey P, Qian W, Jack AS, Pocock C, Ardeschna K, Radford JA, Davies AJ, McMillan A et al. (2011): R-CHOP14 versus R-CHOP21: Results of a randomized phase III trial for the treatment of patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma; *J Clin Oncol* 29, no15_suppl; abstr 8000
- Deckert M, Engert A, Brück W, Ferreri AJM, Finke J, Illerhaus G, Klapper W, Korfel A, Küppers R, Maarouf M et al (2011): Modern concepts in the biology, diagnosis, differential diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma; *Leukemia advance online publication*, 5 August 2011; doi:10.1038/leu.2011.169
- Dorth JA, Prosnitz LR, Broadwater G, Diehl LF, Beaven AW, Coleman RE and Kelsey CR (2012): Impact of Consolidation Radiation Therapy in Stage III-IV Diffuse Large B-Cell Lymphoma with Negative Post-Chemotherapy Radiologic Imaging; *Int J Radiat Oncol Biol Phys advanced online publication*, 13 März 2012; doi:10.1016/j.ijrobp.2011.12.067
- Dreyling M, Schmidberger H, Hiddemann W (2006): Aktuelle Therapieoptionen des indolenten Lymphoms; *Onkologe* 12, 612-618
- Durie BG, Salmon SE (1975): A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival; *Cancer* 36, 842-854
- El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K, Jais JP, Rahmouni A, Copie-Bergmann C, Gaillard I, Diviné M, Tabah-Fisch I, Reyes F et al. (2007): Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy; *Ann Oncol* 18, 1363-1368
- Engelhard M, Brittinger G, Dornoff W, Engert A, Enne W, Gassmann W, Gerhartz HH, Hanauske A, Huhn D, Kingreen D et al. (1996): High grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas: Kiel classification is a significant prognostic factor; *Ann Oncol* 7; 27

- Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, Glick JH, Coltman CA jr, Miller TP (1993): Comparison of standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma; *N Engl J Med* 328, 1002-1006
- Freedman A (2011): Follicular lymphoma: 2011 update on diagnosis and management; *Am J Hematol* 86, 769-775
- Freund BA: Hochdosistherapie und Transplantation autologer Blutstammzellen bei Non-Hodgkin-Lymphomen mit ungünstiger Prognose. Med. Diss. München 2005
- Gang AO, Strøm C, Pedersen M, d'Amore F, Pedersen LM, Bukh A, Pedersen BB, Moeller MB, Mortensen LS, Gadeberg OV et al. (2012): R-CHOEP-14 improves overall survival in young high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma compared with R-CHOP-14. A population-based investigation from the Danish Lymphoma Group; *Ann Oncol* 23, 147-153
- Gellrich S, Muche JM, Audring H, Sterry W (2000): Kutane B-Zell-Lymphome; *Hautarzt* 51, 363-375
- Gisselbrecht C, Vose J, Nademanee A, Gianni AM, Nagler A (2009): Radioimmunotherapy for stem cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma: in pursuit for a complete response; *Oncologist* 14, 41-51
- Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, Bosly A, Ketterer N, Shpilberg O, Hagberg H et al. (2010): Salvage Regimens With Autologous Transplantation for Relapsed Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era; *J Clin Oncol* 28, 4184-4190
- Gleissner B, Zwick C, Pfreundschuh M (2007): Therapie großzelliger Lymphome; *Internist* 48, 389-395
- Gleissner B, Link H, Pfreundschuh M: Akute Leukämien; in: Taschenbuch Onkologie 2008/09; hrsg. v. Preiß J, Dornoff W, Hagmann F, Schmieder A; W. Zuckschwerdt Verlag, Germering/München 2008, 2-9
- Gregor M, Christen C, Gratwohl A, Tobler A, Wuillemin WA (2004): Chronische myeloische Leukämie (CML); *Schweiz Med Forum* 4, 165-172

- Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, Boccadoro M, Child JA, Avet-Loiseau H, Kyle RA et al. (2005): International Staging System for Multiple Myeloma; *J Clin Oncol* 23, 3412-3420
- Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA and Bloomfield CD (1999): World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting-Arlie House, Virginia, November 1997; *J Clin Oncol* 17, 3835-3849
- Held G, Schubert J, Rube C, Pfreundschuh M (2006): Fortschritte in der Behandlung der diffus-großzelligen Lymphome; *Onkologe* 12, 619-627
- Held G, Murawski N, Pfreundschuh M (2011): Therapiestrategien beim diffus großzelligen B-Zell-Lymphom; *Onkologe* 17, 789-798
- Hennesy BT, Hanrahan EO and Daly PO (2004): Non-Hodgkin lymphoma: an update; *Lancet Oncol* 5, 341-353
- Herold G: Hämatologie; in: Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung. 2007; hrsg. von Herold G; Gerd Herold Verlag; Köln 2007; 18-125
- Illidge T, Tolan S (2008): Current treatment approaches for diffuse large B-cell lymphoma; *Leuk Lymphoma* 49, 663-676
- Jaffe ES (2009): The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research; *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009; 523-531
- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW: World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon 2001
- Lohri A, Dellas S, Dirnhofer S, Herrmann R, Knecht H, Nitzsche E, Tichelli A (2002a): Die malignen Lymphome (Teil 1); *Schweiz Med Forum* 34, 773-780
- Lohri A, Dirnhofer S, Gregor M, Jost L, Herrmann R, Vögeli M, von Burg P (2002b): Die malignen Lymphome (2.Teil); *Schweiz Med Forum* 35, 803-809
- Longo DL: Neoplasien des lymphatischen Systems, in: *Harrisons Innere Medizin*. 17. Auflage. Deutsche Ausgabe. In Zusammenarbeit mit der Charité; hrsg. v. Dietel M, Suttrop N, Zeitz M, Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson DL; ABW Wissenschaftsverlag, Berlin 2009, 857-882

- López-Guillermo A, Colomo L, Jiménez M, Bosch F, Villamor N, Arenillas L, Muntanola A, Montoto S, Giné E, Colomer D et al. (2005): Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical and Biological Characterization and Outcome According to the Nodal or Extranodal Primary Origin; *J Clin Oncol* 23, 2797-2804
- Lossos IS, Czerwinski DK, Alizadeh AA, Wechser MA, Tibshirani R, Botstein D and Levy R (2004): Prediction of Survival in Diffuse Large-B-Cell Lymphoma Based on the Expression of Six Genes; *N Engl J Med* 350, 1828-1837
- Ludwig H, Zojer N (2010): Konventionelle Behandlung von Patienten mit multiplen Myelom; *Onkologe* 16, 274-281
- Marcheselli L, Marcheselli R, Bari A, Liardo EV, Morabito F, Baldini L, Brugiattelli M, Merli F, Di Renzo N, Sacchi S (2011): Radiation therapy improves treatment outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma; *Leuk Lymphoma* 52, 1867-1872
- Müller AMS, Ihorst G, Mertelsmann R, Engelhardt M (2005): Epidemiology of non-Hodgkin's Lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology; *Ann Oncol* 84, 1-12
- Neumann S, Jung W, Trümper L (2007): Diagnostik und Stadieneinteilung bei Non-Hodgkin-Lymphomen; *Internist* 48, 362-371
- Peest D, Ganser A (2007): Therapie des multiplen Myeloms. Indikationen und Möglichkeiten; *Internist* 48, 1343-1348
- Pfreundschuh M (2010): How I treat elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma; *Blood* 116; 5103-5110
- Pfreundschuh M, Tümpel L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rudolph C, Reiser M, Hossfeld DK, Metzner B, Hasenclever D et al. (2004 a): Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL; *Blood* 104, 626-633

- Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rube C, Rudolph C, Reiser M, Hossfeld DK, Eimermacher H et al. (2004 b): Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL; *Blood* 104, 634-641
- Pfreundschuh M, Trümper L, Österberg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, Ma D, Gill D, Walewski J, Zinzani PL et al. (2006): CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group; *Lancet Oncol* 7, 379-391
- Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, Schmits R, Mohren M, Lengfelder E, Reiser M, Nickenig C, Clemens M, Peter N (2008): six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+B-cell lymphomas; a randomized controlled trial (RICOVER-60); *Lancet Oncol* 9, 105-116
- Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, Österberg A, Trneny M, Shepherd L, Gill DS, Walewski J, Pettengell R, Jaeger U et al. (2011): CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomized study of the MabThera International Trial (MInT) Group; *Lancet Oncol* 12, 1013-1022
- Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, van der Lelie H, Bron D, Sonneveld P, Gisselbrecht C, Cahn JY, Harousseau JL et al. (1995): Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma; *N Engl J Med* 333, 1540-1545
- Reyes F, Lepage E, Ganem G, Molina TJ, Brice P, Coiffier B, Morel P, Ferme C, Bosly A, Lederlin P et al. (2005): ACVBP versus CHOP plus Radiotherapy for localized aggressive Lymphoma; *N Engl J Med* 352, 1197-1205
- Rosenberg SA, Boiron M, DeVita VT jr, Johnson RE, Lee BJ, Ultmann JE, Viamonte M jr (1971): Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Procedures; *Cancer Res* 31, 1862-1863

- Rosenwald A, Burek C, Ott G (2006): Maligne Non-Hodgkin-Lymphome der B-Zell-Reihe. Histologie und molekulare Pathologie; *Onkologe* 12, 603-611
- Rübe C, Nguyen TP, Klöss M, Loeffler M, Trümper L, Pfreundschuh M (2001): Consolidation radiotherapy to bulky disease in aggressive NHL. First results of the NHL B-94 trial of the DSHNHL; *Ann Oncol* 80, Suppl 3: B84-85
- Schmits R, Hartmann F, Beelen D, Pfreundschuh M (2001): Neue Standards in der Therapie aggressiver Lymphome; *Onkologe* 7, 998-1013
- Schmitz N, Kloess M, Reisser M, Berdel WE, Metzner B, Dorken B, Kneba M, Trümper L, Loeffler M, Pfreundschuh M et al. (2006): Four versus six courses of a dose-escalated Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisolone (CHOP) Regimen plus Etoposide (MegaCHOEP) and Autologous Stem Cell Transplantation; *Cancer* 106, 136-145
- Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, Haenel M, Borchmann P, Viardot A, Nickenig C, Bentz M, Peschel C, Trümper L et al. (2009): Aggressive Chemotherapy (CHOEP-14) and Rituximab or High-Dose Therapy (MegaCHOEP) and Rituximab for Young, High-Risk Patients with Aggressive B-Cell Lymphoma: Results of the MegaCHOEP Trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL); Zitiert nach Abstract des Vortrages gehalten 07.12.2009 auf: 51. Tagung der American Society of Hematology, New Orleans, LA, 5. Dezember bis 8. Dezember 2009, o.Verl.
- Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, Haenel M, Borchmann P, Schmidt C, Viardot A, Bentz M, Peter N, Ehninger G et al. (2011): Conventional chemoimmunotherapy (R-CHOEP-14) or high-dose therapy (R-Mega-CHOEP) for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: Final results of the randomized Mega-CHOEP trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL); *J Clin Oncol* 29, suppl; abstr 8002
- Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Klasa R, MacPherson N, O'Reilly S, Spinelli JJ, Sutherland J et al. (2005): Introduction of Combined CHOP Plus Rituximab Therapy Dramatically Improved Outcome of Diffuse Large B-Cell Lymphoma in British Columbia; *J Clin Oncol* 23, 5027-5033

- Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR, Armitage JO, Bonadonna G, Brittinger G, Cabanillas F, Canellos GP, Coiffier B, Connors JM et al. (1993): A predictive model for aggressive Non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project; *N Engl J Med* 329, 987-994
- Spicer J, Smith P, Maclennan K, Hoskin P, Hancock B, Linch D, Pettengell R (2004): Long-term follow-up of patients treated with radiotherapy alone for early-stage histologically aggressive non-Hodgkin's lymphoma; *Br J Cancer* 90, 1151-1155
- Stein H, Hiddemann W. (1999): Die neue WHO-Klassifikation der malignen Lymphome. Endlich eine weltweit akzeptierte Einteilung; *Dtsch Arztebl Ausgabe* 96: 3168-3176
- Stein H, Hummel M, Jöhrens K, Anagnostopoulos I (2007): Klassifikation und Pathogenese der malignen Lymphome; *Internist* 48, 351-361
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition. IARC Press, Lyon 2008
- Tiemann M, Trümper L (2001): Pathologie, Biologie und Klassifikation maligner non-Hodgkin-Lymphome. Klinische Implikationen; *Onkologe* 7, 940-959
- Tilly H, Dreyling M (2009): Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up; *Ann Oncol* 20, iv110-iv112
- Tilly H, Mounier N, Lederlin P, Brière J, Dupriez B, Sebban C, Bosly A, Biron P, Nouvel C, Herbrecht R et al. (2000): Randomized comparison of ACVBP and m-BACOD in the treatment of patients with low-risk aggressive lymphoma: The LNH87-1 study; *J Clin Oncol* 18, 1309-1315
- Trümper L: Aggressive B- und T-Zell-Lymphome; in: Taschenbuch Onkologie 2008/09; hrsg. v. Preiß J, Dornoff W, Hagmann F, Schmieder A; W. Zuckschwerdt Verlag, Germering/München 2008, 21-25
- Willenbrock K, Renné C, Bräuninger A, Hansmann ML (2005): Pathologie des Hodgkin-Lymphoms; *Onkologe* 11, 917-923

- Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M, Loeffler M (2010): Standard International Prognostic Index Remains a Valid Predictor of Outcome for Patients With Aggressive CD20₊-Cell Lymphoma in the Rituximab Era; *J Clin Oncol* 28, 2373-2380
- Zwick C, Pfreundschuh M: Hodgkin-Lymphom; in: Taschenbuch Onkologie 2008/09; hrsg. v. Preiß J, Dornoff W, Hagmann F, Schmieder A; W. Zuckschwerdt Verlag, Germering/München 2008, 50-56

Danksagung:

Danken möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Lorenz Trümper für das Überlassen des Themas und die Möglichkeit der Promotion in der Abteilung Hämatologie und Onkologie der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen.

Besonders danken möchte ich Frau Dr. Karin Hohloch für die gute Zusammenarbeit, die engagierte Unterstützung und die unzähligen Stunden, die sie mir mit Rat und Tat zur Seite stand.

Weiterhin danke ich Dr. Florian Zettl und den übrigen Mitarbeitern der Abteilung Hämatologie und Onkologie, die mir unterstützend zur Seite standen.

Für das Korrekturlesen dieser Arbeit möchte ich herzlich meiner Mutter Dr. Claudia Eitle und Wolfgang Flaig danken.