

Aus der II. Medizinischen Klinik
(Direktor: Prof. Dr. Dr. M. Kneba)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**BEHANDLUNGSERGEBNISSE BEI PATIENTEN MIT FOLLIKULÄREM
LYMPHOM - EINE RETROSPEKTIVE MONOZENTRISCHE AUSWERTUNG AUS
DER II. MEDIZINISCHEN KLINIK IN KIEL**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
THERESA KUHN
aus Oldenburg

Kiel 2010

1. Berichtstatter: Prof. Dr. Dr. Kneba, II. Medizinische Klinik der Universität Kiel

2. Berichtstatter: Prof. Dr. Gramatzki, II. Medizinische Klinik der Universität Kiel

Tag der mündlichen Prüfung: 26.11.2010

Zum Druck genehmigt, Kiel, den

gez.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. <i>Einleitung</i>	1
1.1 Das folliculäre Lymphom	1
1.2 Standards und Therapieansätze in der Primärtherapie	2
1.2.1 Induktionstherapie	2
1.2.2 Konsolidierung	5
1.2.3 Erhaltungstherapie	6
1.3 Ziel der Arbeit	6
2. <i>Material und Methoden</i>	8
2.1 Gegenstand der Untersuchung	8
2.2 Datenerfassung	8
2.3 Dokumentation und Auswertung	8
2.3.1 Stadieneinteilung nach Ann Arbor	9
2.3.2 Beurteilung des Allgemeinzustands	10
2.3.3 Zuordnung zu Prognosegruppen	10
2.3.4 Bestandteile der Chemotherapien	10
2.3.5 Remissionskriterien	11
2.3.6 Definition von progressionsfreiem- und Gesamtüberleben	11
2.4 Statistische Berechnungen	11
3. <i>Ergebnisse</i>	13
3.1 Ergebnisse des Gesamtpatientenkollektivs	13
3.1.1 Charakterisierung der Gesamtgruppe	13
3.1.1.1 Geschlechts- und Altersverteilung	13
3.1.1.2 Grading, Stadieneinteilung und Risikoprofil	13
3.1.1.3 Überblick über die Primärtherapien	15
3.1.2 Remissionsraten, progressionsfreies- und Gesamtüberleben des Gesamtpatientenkollektivs	17

3.2	Therapie der Patienten in limitierten Krankheitsstadien: Charakterisierung und Ergebnisse der strahlentherapeutisch behandelten Patientengruppe	17
3.3	Therapie der Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien	19
3.3.1	Ergebnisse der Gesamtgruppe der chemotherapeutisch behandelten Patienten	19
3.3.2	Risikoprofil in den fortgeschrittenen Stadien	20
3.3.3	Charakterisierung der Patientengruppen	22
3.3.3.1	Charakterisierung der CHOP-Patientengruppe	22
3.3.3.2	Charakterisierung der CHOEP-Patientengruppe	23
3.3.3.3	Charakterisierung der R-CHOP-Patientengruppe	23
3.3.4	Therapieergebnisse der Behandlungsschemata	24
3.3.4.1	Therapieansprechen	25
3.3.4.2	Progressionsfreies Überleben	25
3.3.4.3	Gesamtüberleben	26
3.3.4.4	Therapiebedingte Toxizität	28
3.3.5	Betrachtung der Patientengruppe mit hochmalignen Anteilen in der Primärhistologie	29
3.4	Evaluation der konsolidierenden Stammzelltransplantation	30
3.4.1	Charakterisierung der Transplantationsgruppe und Vergleich mit der Therapiegruppe ohne Transplantation	30
3.4.2	Progressionsfreies Überleben mit und ohne Transplantation	31
3.4.3	Gesamtüberleben	31
3.4.3.1	Gesamtüberleben mit und ohne Transplantation	31
3.4.3.2	Gesamtüberleben nach Induktion mit Rituximab mit und ohne nachfolgende Transplantation	32
4.	<i>Diskussion</i>	34
5.	<i>Zusammenfassung</i>	44
6.	<i>Anhang</i>	46
	Anhang 1: Abkürzungsverzeichnis	46
	Anhang 2: Dokumentationsbogen	47

Anhang 3: FLIPI-Figur zur Ermittlung der Anzahl befallener Lymphknotenregionen	50
7. <i>Literaturverzeichnis</i>	51
8. <i>Danksagung</i>	60
9. <i>Lebenslauf</i>	61

1. Einleitung

1.1 Das folliculäre Lymphom

Maligne Lymphome werden aufgrund morphologischer und klinischer Besonderheiten in Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome eingeteilt und in der WHO-Klassifikation nach Linienzugehörigkeit (B-, T-, NK-Zell-Lymphome) und Differenzierungsgrad gegliedert [Hiddemann et al. 2004, Swerdlow et al. 2008]. Das folliculäre Lymphom gehört zu den Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL), die von der B-Zell-Reihe ausgehen und macht etwa ein Drittel aller Lymphome aus [Swerdlow et al. 2008, Fridrik 2008]. Klinisch werden die Non-Hodgkin-Lymphome in die 3 Prognosegruppen „indolent“, „aggressiv“ und „sehr aggressiv“ eingeteilt [Hiddemann et al. 1996]. Das folliculäre Lymphom ist der häufigste Subtyp innerhalb der indolenten NHL, die generell einen langsam progredienten Krankheitsverlauf zeigen, mäßig auf Chemotherapie ansprechen und in der Regel nicht heilbar sind [Hiddemann et al. 1996, Armitage und Weisenburger 1998]. Aggressive und sehr aggressive Lymphome zeichnen sich durch raschere Krankheitsprogredienz aus mit kurzen Überlebenszeiten ohne Behandlung, aber guten Heilungschancen unter adäquater Therapie [Hiddemann et al. 1996]. Die Inzidenz des folliculären Lymphoms beträgt 1:20.000-25.000 pro Jahr in der westlichen Welt bei starker Zunahme in den letzten 3 Jahrzehnten, unter anderem wohl bedingt durch Umweltfaktoren [Morton et al. 2006, Grulich und Vajdic 2005, Morton et al. 2005]. Am häufigsten kommt das folliculäre Lymphom in der mittleren Altersstufe und bei älteren Personen vor [Armitage und Weisenburger 1998] und fällt in der Regel durch schmerzlose Lymphknotenvergrößerung auf [Hiddemann et al. 2004]. Die Diagnose wird durch Biopsie eines vergrößerten Lymphknotens gestellt und durch einen in der Lymphomdiagnostik erfahrenen Referenzpathologen bestätigt [Salles 2007, Gribben 2007]. Folliculäre Lymphome setzen sich aus Keimzentrums-Zentrozyten und -Zentroblasten zusammen und zeigen histologisch zumindest partiell folliculäre Wachstumsmuster [Vitolo et al. 2008, Lennert 1978]. Nach dem Anteil der Zentroblasten werden sie in 3 Malignitätsgrade eingeteilt, wovon Grad 3 weiter unterteilt ist in Grad 3a und 3b [Swerdlow et al. 2008]. Während die Malignitätsgrade 1 bis 3a als indolent gelten und mit den gleichen Therapieansätzen behandelt werden [Vitolo et al. 2008], unterscheidet sich Grad 3b in klinischem Verhalten und Therapieansprechen und wird wie ein diffus großzelliges B-Zell-Lymphom behandelt, das als aggressive B-NHL-Variante gilt [Ott et al. 2002]. Der Immunphänotyp kann zur Diagnosesicherung des folliculären Lymphoms beitragen: die Lymphomzellen exprimieren

Immunglobuline auf ihrer Oberfläche, darunter insbesondere IgM und IgG, und zeichnen sich durch ein spezifisches Muster an CD-Oberflächenmolekülen („cluster of differentiation“) aus [Anderson et al. 1984, Vitolo et al. 2008]. Zur Entstehung des folliculären Lymphoms trägt die Translokation t(14;18) bei, die sich bei etwa 90% der Patienten mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung nachweisen lässt und zur Überexpression des Apoptose-blockierenden Onkogens BCL-2 führt [Bende et al. 2007]. Trotz des generell indolenten Verlaufs folliculärer Lymphome kommt es mit einer Rate von etwa 3% pro Jahr zu einer histologisch und klinisch aggressiveren Transformation mit medianem Überleben von ungefähr einem Jahr [Montoto et al. 2007].

Die Prognose der Patienten mit indolentem NHL hat sich bei medianer Überlebenszeit von 8 bis 10 Jahren über Jahrzehnte kaum verändert [Horning 1993]. Neuere Überlebensdaten zeigen allerdings eine Verbesserung des Gesamtüberlebens in den letzten 25 Jahren, die insbesondere auf die Einführung des monoklonalen CD20-Antikörpers Rituximab, die sequentielle Gabe verschiedener effektiver Chemotherapien und eine verbesserte supportive Therapie zurückzuführen ist [Swenson et al. 2005, Liu et al. 2006].

1.2 Standards und Therapieansätze in der Primärtherapie

Die Therapie der folliculären Lymphome richtet sich nach Ausbreitungsstadium und prätherapeutisch definierten Risikofaktoren. Das Staging erfolgt nach der international gültigen Ann Arbor Klassifikation für maligne Lymphome [Carbone et al. 1971]. Für die Einteilung in Prognosegruppen wurde 2004 der „Follicular Lymphoma International Prognostic Index“ (FLIPI) eingeführt, der 3 gut getrennte prognostische Gruppen definiert [Solal-Céligny 2004]. Zu den Prognosekriterien des FLIPI zählen Alter, Ann Arbor Stadium, Anzahl der befallenen Lymphknotenregionen, Hämoglobin-Wert sowie LDH-Wert zum Diagnosezeitpunkt des folliculären Lymphoms.

1.2.1 Induktionstherapie

Nur 15 bis 20% der Patienten befinden sich bei Erstdiagnose in einem frühen Krankheitsstadium I oder II („limited disease“) [Hiddemann et al. 2004], wovon ein Teil mit Strahlentherapie kurativ behandelt werden kann [Mac Manus und Hoppe 1996, Wilder et al. 2001].

Die Mehrheit der Patienten hat bei Erstdiagnose ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium III oder IV („advanced disease“) und kann mit konventioneller Therapie nicht geheilt werden

[Hiddemann et al. 2007]. In fortgeschrittenen Krankheitsstadien werden asymptomatische Patienten noch nicht behandelt: diese sogenannte „Watch and Wait“-Strategie verlängert die therapiefreie Zeit und verhindert eine frühe Selektion therapieresistenter Tumorzellen ohne Überlebensnachteil für die Patienten [Horning und Rosenberg 1984, Ardeshtna et al. 2003]. Eine 3-armige Intergroup-Studie untersucht derzeit, ob durch eine Rituximab-Monotherapie +/- Erhaltungstherapie das Überleben beschwerdefreier Patienten verbessert werden kann [vgl. aktuelle Studie des „National Cancer Institute“ (NCI), USA: „Rituximab in Treating Patients With Newly Diagnosed Stage II, Stage III, or Stage IV Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma“, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00112931>].

Zu den Therapieindikationen in den fortgeschrittenen Stadien zählen B-Symptome, hämatopoietische Insuffizienz in Form von Anämie, Granulozytopenie oder Thrombozytopenie und eine rasche Progression von Lymphommanifestationen [Hiddemann et al. 2004]. Therapiestandard in der Primärbehandlung von Patienten in fortgeschrittenem, symptomatischem Krankheitsstadium, wie auch im Rezidiv, ist die Kombination aus dem monoklonalen CD20-Antikörper Rituximab mit einer Polychemotherapie (sog. „Immunchemotherapie“) [Buske et al. 2007, Schulz et al. 2007]. Die Einführung therapeutisch verfügbarer monoklonaler Antikörper hat in den letzten Jahren zu einer Revolution in der Behandlung von B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen geführt [Cheson und Leonard 2008]. Zahlreiche randomisierte Studien ermittelten Vorteile der Immunchemotherapie hinsichtlich Therapieansprechen, Krankheitskontrolle und zumeist auch im Gesamtüberleben im Vergleich zu alleiniger Behandlung mit Chemotherapie; so lagen die progressionsfreien Überlebensraten nach 3 Jahren nach Behandlung mit der Rituximab-Kombination durchschnittlich um 15 bis 30% höher [Hiddemann et al. 2005, Herold et al. 2007, Marcus et al. 2008, Salles et al. 2008, Forstpointner et al. 2004]. Eine Metaanalyse zum Vergleich Rituximab-haltiger Chemotherapie gegenüber alleiniger Chemotherapie untersuchte 2007 7 randomisierte Studien an insgesamt 1943 Patienten mit indolentem NHL oder Mantelzelllymphom (darunter 1480 mit folliculärem Lymphom) und ermittelte herausragende Ergebnisse: Patienten, die mit Rituximab + Chemotherapie behandelt wurden, zeigten höhere Gesamtansprechraten (relatives Risiko für ein Tumoransprechen 1,21; 95%-CI: 1,16-1,27), eine bessere Krankheitskontrolle (Hazard-Ratio für ein krankheitsbezogenes Ereignis 0,62; 95%-CI: 0,55-0,71) und ein längeres Gesamtüberleben (Hazard-Ratio für Sterblichkeit 0,65; 95%-CI: 0,54-0,78) im Vergleich zu Patienten, die mit alleiniger Chemotherapie behandelt wurden [Schulz et al. 2007].

Die Wirkungsweisen des CD20-Antikörpers sind zahlreich und beruhen unter anderem auf Antikörper-abhängiger und Komplement-vermittelter Zytotoxizität, Blockierung des Zellzyklus und Apoptose-Induktion [Reff et al. 1994, Shan et al. 2000]. Bei Behandlung mit Rituximab besteht im Vergleich zu alleiniger Chemotherapie ein höheres Risiko für Fieber oder Leukopenie, das aber nicht zu erhöhten Infektraten führt [Schulz et al. 2007].

Unklar ist derzeit noch, welche Chemotherapie in Kombination mit dem Antikörper die wirksamste ist [Bendandi 2008, Fridrik 2008]. Zu den am häufigsten verwendeten Therapien zählt das anthrazyklinhaltige Therapieschema R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison), das sich in Deutschland nach herausragenden Ergebnissen in Studien der „German Low-Grade Lymphoma Study Group“ (GLSG) etabliert hat [Fridrik 2008, Hiddemann et al. 2005]: eine randomisierte GLSG-Studie an 428 Patienten mit unbehandeltem follikulärem Lymphom in fortgeschrittenen Stadien ermittelte nach Therapie mit R-CHOP Gesamtansprechraten von 96% (90% nach CHOP), ein progressionsfreies Überleben nach 2 Jahren von 85% (65% nach CHOP) und 2-Jahres-Überlebensraten von 95% (90% nach CHOP) [Hiddemann et al. 2005]. Der Vergleich der GLSG-Studienergebnisse mit den Ermittlungen einer randomisierten Studie zum Vergleich der anthrazyklinfreien Therapien CVP (Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon) und R-CVP [Marcus et al. 2008] legt nahe, dass das anthrazyklinhaltige R-CHOP-Therapieschema dem R-CVP-Schema hinsichtlich Ansprechrate und Progressionsfreiheit überlegen ist. Bereits vor Einführung von Rituximab zeigten Untersuchungen einer retrospektiven italienischen Studie an 761 Patienten zur Rolle anthrazyklinhaltiger Chemotherapien gegenüber Therapieschemata ohne Anthrazykline überzeugende Vorteile zugunsten der anthrazyklinhaltigen Therapien hinsichtlich Gesamtansprechrate (92,5% vs 85,4%), rezidivfreiem 5-Jahres-Überleben (49% vs 34%) und 5-Jahres-Gesamtüberleben (80% vs 67%) [Rigacci et al. 2003]. Das CHOP-Schema galt vor Rituximab-Einführung deutschlandweit als Therapiestandard und wird weltweit als erste Wahl unter den anthrazyklinhaltigen Chemotherapieschemata angesehen [Czuczman et al. 2004, Ganti et al. 2006].

Weitere effektive Therapieschemata in Kombination mit Rituximab in der Erstbehandlung des follikulären Lymphoms sind neben dem CHOP- und CVP-Schema Fludarabin-haltige Schemata wie FCM (Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron) [Forstpointner et al. 2004, Montoto et al. 2008] und Mitoxantron-haltige Therapieschemata wie MCP (Mitoxantron, Chlorambucil, Prednisolon) [Herold et al. 2007].

Die amerikanische „Southwest Oncology Group“ (SWOG) untersucht derzeit in der SWOG S0016 Studie erstmals eine mögliche Alternative zum neuen Therapiestandard Rituximab im Vergleich der R-CHOP Therapie mit einer Therapiekombination aus CHOP und Tositumomab, einem an Iod 131 gebundenen CD20-Antikörper [vgl. aktuelle Studie des „National Cancer Institute“: „Combination Chemotherapy With Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Non-Hodgkin's Lymphoma“, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00006721>].

1.2.2 Konsolidierung

Trotz der hohen initialen Ansprechraten auf eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie erleiden fast alle Patienten ein Lymphomrezidiv [Buske et al. 2007]. Eine Konsolidierungstherapie im Anschluss an die Induktionsbehandlung hat daher zum Ziel, den Remissionsstatus zu stabilisieren, um eine möglichst lange krankheitsfreie Zeit zu erreichen. Zur Konsolidierung stehen verschiedene Therapiestrategien zur Verfügung.

Der Einsatz von sogenannten Radioimmunkonjugaten wie Tositumomab, das sind Antikörper, die an ein Radioisotop gebunden sind, gilt in der Konsolidierungstherapie als vielversprechend. Die Wirksamkeit der Radioimmuntherapie beruht neben den direkten Antikörper-vermittelten Effekten auf der Tötung von Nachbarzellen über die radioaktive Komponente [DeNardo et al. 1998]. Eine internationale Phase III-Studie zeigte kürzlich, dass die Konsolidierung mit Zevalin, einem an Yttrium-90 gebundenen CD20-Antikörper, nach initial erfolgreicher Induktionstherapie die Rate kompletter Remissionen erhöht und das progressionsfreie Überleben verlängert [Morschhauser et al. 2008].

Eine weitere Therapieoption zur Konsolidierung der erreichten Remissionen ist die autologe Blutstammzelltransplantation nach myeloablativer Hochdosistherapie. Die Stellung der konsolidierenden autologen Stammzelltransplantation in erster Remission ist jedoch noch unklar: 4 randomisierte Multicenter-Studien zeigten zum Teil Vorteile im progressionsfreien Überleben, aber nicht im Gesamtüberleben nach autologer Stammzelltransplantation [Lenz et al. 2004 a, Gyan et al. 2009, Sebban et al. 2006, Ladetto et al. 2008]. Der Stellenwert der autologen Stammzelltransplantation in erster Remission muss insbesondere vor dem Hintergrund der kürzlich etablierten Immunchemotherapie neu evaluiert werden [Buske et al. 2007] und wird derzeit beispielsweise in neuen Studienkonzepten der GLSG randomisiert geprüft. Bislang wird die autologe Blutstammzelltransplantation in erster Linie für Patienten mit hohem FLIPI-Risikoindex, therapierefraktäre Patienten und im Rezidiv als potente Therapieoption angesehen [Friedberg 2008].

1.2.3 Erhaltungstherapie

Die hohe Rezidivfreudigkeit des folliculären Lymphoms legt nahe, dass nach dem Ende der Induktionstherapie noch residuelle Lymphomzellen vorhanden sind, die im weiteren klinischen Verlauf zum Rezidiv führen. Die Erhaltungstherapie stellt neben der Konsolidierungstherapie einen weiteren wichtigen Therapieansatz zur Stabilisierung erreichter Remissionen dar und soll residuelle Lymphomzellen durch den Einsatz nebenwirkungsarmer Substanzen über einen längeren Zeitraum eliminieren.

Gegenstand zahlreicher Untersuchungen ist derzeit die Anwendung von Rituximab in der Erhaltungstherapie. Die Wirksamkeit der Rituximab-Erhaltung nach Remissionsinduktion in der Primärtherapie scheint von der Wahl der initialen Therapieform abzuhängen. Zwei randomisierte Studien ermittelten bereits Erfolge der Rituximab-Erhaltungstherapie nach initial alleiniger Chemo- bzw. alleiniger Immuntherapie ohne Toxizitätszunahme: so konnte gezeigt werden, dass die Rituximab-Erhaltung nach vorheriger Induktion mit dem CVP-Chemotherapieschema zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens führt [Hochster et al. 2009] und nach Induktion mit alleiniger Rituximab-Therapie zu einem längeren ereignisfreien Überleben [Ghielmini et al. 2004]. Der Nutzen der Rituximab-Erhaltung für Patienten, die auf eine initiale Immunchemotherapie ansprechen, ist noch unklar und wird derzeit in der PRIMA-Studie („Primary Rituximab and Maintenance“), einer weltweiten Phase III-Studie, überprüft [vgl. aktuelle Studie der „Groupe d’Etude des Lymphomes de l’Adulte“ (GELA): „Primary Rituximab and Maintenance“, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00140582>].

1.3 Ziel der Arbeit

Die zahlreichen Therapieansätze und klinischen Studien zur Behandlung des folliculären Lymphoms verdeutlichen die Suche nach Therapiestandards in den verschiedenen Erkrankungsstadien. Während sich seit Kurzem die Kombination aus Rituximab + Polychemotherapie in der Induktionstherapie wie auch im Rezidiv etabliert hat [Schulz et al. 2007], ist noch unklar, welches Chemotherapieschema kombiniert mit dem Antikörper am wirksamsten ist [Bendandi 2008, Fridrik 2008].

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, vor diesem Hintergrund die Therapien der letzten 20 Jahre in der II. Medizinischen Klinik der Universitätsklinik Kiel zu untersuchen und insbesondere die 3 Chemotherapieschemata CHOP, CHOEP und R-CHOP hinsichtlich ihrer Wirksamkeit in der Induktionstherapie zu vergleichen. Betrachtungsgrundlage bildete das anthrazyklinhaltige CHOP-Chemotherapieschema, das vor Rituximab-Einführung

deutschlandweit als Standard in der Therapie des folliculären Lymphoms galt. Angesichts der Wirksamkeit des potenten CHOP-Schemas galt der Evaluation des aggressiveren Therapieschemas CHOEP besonderes Interesse; das CHOEP-Schema beinhaltet zusätzlich zu den Komponenten des CHOP-Schemas das potente Zytostatikum Etoposid und wurde in den 90er Jahren in der II. Medizinischen Klinik in der Behandlung des folliculären Lymphoms eingesetzt. Daneben sollte der Erfolg der kürzlich etablierten Immunchemotherapie R-CHOP in der Behandlung von Patienten außerhalb klinischer Studien überprüft werden. Weiterer Untersuchungsgegenstand war die autologe Blutstammzelltransplantation nach Hochdosistherapie in erster Remission, die eine Form der Therapieintensivierung zur Stabilisierung erreichter Remissionen darstellt.

2. Material und Methoden

2.1 Gegenstand der Untersuchung

Die Untersuchung der in Kiel durchgeführten Therapien zur Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom erfolgte über eine retrospektive Analyse von Patientendaten. Hierfür wurden Patienten mit follikulärem Lymphom betrachtet, die in der II. Medizinischen Klinik der Universitätsklinik Kiel (UKSH) im Zeitraum zwischen 1982 und 2008 eine Ersttherapie oder/und Rezidivtherapien erhielten. Dabei handelte es sich nicht um ausgewählte Studienpatienten.

Der von der WHO-Klassifikation 2001 eingeführten Entität „Follikuläres Lymphom“ entspricht die Kategorie der centroblastisch/centrocytischen und der follikulären centroblastischen Lymphome der früheren Kiel-Klassifikation [Stansfeld et al. 1988, Jaffe et al. 2001]. Entsprechend wurden Patienten mit der Diagnose „Centroblastisch/Centrocytisches Lymphom“ in die Betrachtung eingeschlossen. Es erfolgte keine Selektion der Patienten nach Alter oder Krankheitsstadium. Einziges Ausschlusskriterium für die retrospektive Datenerhebung war das Vorliegen eines histologischen Grades 3b, das wie ein diffus großzelliges B-Zell-Lymphom verläuft [Ott et al. 2002].

2.2 Datenerfassung

Grundlage der Datenerfassung war die elektronische Patientendokumentation der Knochenmarkdatenbank der II. Medizinischen Klinik des UKSH im Städtischen Krankenhaus Kiel.

Die Erhebung der Patientendaten erfolgte über das Archiv der Poliklinik und über das stationäre Archiv des Städtischen Krankenhauses. Einige Daten konnten durch Informationen aus der Sektion für Stammzell- und Immuntherapie der II. Medizinischen Klinik und über die Abteilung Hämatologie-Onkologie der Asklepios Klinik St. Georg in Hamburg ergänzt werden. Weitere Informationen zum Krankheitsverlauf und zum aktuellen Status der Patienten, deren regelmäßige Nachsorge in der Poliklinik beendet war oder deren Verbleib unklar war, konnten über schriftliche Anfrage an rund 90 Hausärzte erlangt werden.

2.3 Dokumentation und Auswertung

Der Krankheitsverlauf jedes Patienten wurde zunächst in einem „Dokumentationsbogen“ erfasst: dieser enthielt Angaben zur Person, zur Histologie, zum Staging bei Erstdiagnose des

Lymphoms, zur Ersttherapie sowie zu Rezidiven und Folgetherapien und gegebenenfalls zum Tod des Patienten (siehe Anhang 2).

Die Diagnose des folliculären Lymphoms wurde durch einen lokalen Pathologen gestellt und in der Regel durch eines der nationalen Referenzzentren für Lymphomdiagnostik bestätigt, bei Erstdiagnose in Kiel durch das Lymphknotenregister unter Leitung von Prof. Dr. Parwaresch.

Zum Erststaging gehörten eine körperliche Untersuchung, eine Laboruntersuchung mit Differentialblutbild und biochemischem Profil, ein Thorax-Röntgenbild, die Abdomen-Sonographie, CT-Untersuchungen von Hals, Thorax und Abdomen sowie eine Knochenmarkpunktion [Lenz et al. 2004 a]. Molekulargenetische und durchflusszytometrische Untersuchungen, deren Vorhersagewert hinsichtlich einer Knochenmarkinfiltration noch unklar ist, wurden nicht berücksichtigt.

2.3.1 Stadieneinteilung nach Ann Arbor

Die Einteilung des folliculären Lymphoms in 4 Stadien erfolgte nach Ann Arbor. Diese aktuell gültige und international anerkannte Klassifikation dient der Stadieneinteilung für maligne Lymphome [Carbone et al. 1971]: das Stadium richtet sich nach der Zahl der befallenen Lymphknotenregionen oder extralymphatischen Organe/Gewebe und deren Lokalisation in Bezug auf das Zwerchfell. Als Stadium I ist der Befall einer einzigen Lymphknotenregion oder eines einzigen extralymphatischen Herdes definiert. Stadium II liegt bei Befall von 2 oder mehr Lymphknotenregionen oder bei lokalisiertem Befall extralymphatischer Organe/Gewebe und mindestens einer Lymphknotenregion vor, wenn die Manifestationen auf eine Zwerchfellseite beschränkt sind. Bei Lymphombefall auf beiden Seiten des Zwerchfells, der von lokalisiertem extralymphatischem Organ-/Gewebebefall begleitet sein kann, liegt Stadium III vor. Stadium IV bezeichnet den diffusen oder disseminierten Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe/Gewebe, wie z.B. das Knochenmark. Ein Befall der Milz wird durch den Buchstaben S gekennzeichnet, ein primär extralymphatischer Befall oder ein nodaler Befall mit lokalisiertem Übergang auf ein extralymphatisches Organ wird mit E kenntlich gemacht. Die Buchstaben A bzw. B kennzeichnen ein Fehlen bzw. Vorliegen von Allgemeinsymptomen. Als Allgemeinsymptome, sogenannte B-Symptome, definiert sind Fieber von $>38^{\circ}\text{C}$ und/oder Nachtschweiß und/oder Gewichtsverlust von mehr als 10% innerhalb der vergangenen 6 Monate.

2.3.2 Beurteilung des Allgemeinzustands

Der Allgemeinzustand der Patienten wurde entsprechend der Zubrod-ECOG-WHO-Skala folgendermaßen eingeschätzt [Oken et al. 1982, Hiddemann et al. 2004]:

- Grad 0: volle Aktivität, Ausübung der normalen Tätigkeit möglich
- Grad 1: eingeschränkte Aktivität, Ausübung von leichter Tätigkeit möglich
- Grad 2: Arbeitsunfähigkeit, Selbstversorgung möglich, keine dauerhafte Bettlägerigkeit
- Grad 3: starke Einschränkung der Selbstversorgung, zusätzliche Pflegebedürftigkeit, überwiegende Bettlägerigkeit
- Grad 4: Bettlägerigkeit, vollständige Pflegebedürftigkeit

2.3.3 Zuordnung zu Prognosegruppen

Für die Einteilung der Patienten in prognostische Gruppen zwecks genauere Charakterisierung und Vergleichbarkeit wurden die Parameter des „Follicular Lymphoma International Prognostic Index“ (FLIPI) registriert [Solal-Céligny et al. 2004]. Hierzu gehören das Alter des Patienten (> 60 vs ≤ 60), das Ann Arbor Stadium (III-IV vs I-II), der Hämoglobin-Wert (< 12 g/dl vs ≥ 12 g/dl), die Anzahl der befallenen Lymphknotenregionen (> 4 vs ≤ 4 : klinischer oder im CT nachgewiesener Befall einer Lymphknotenregion wird als 1 gezählt, bei beidseitigem Befall als 2) (siehe Anhang 3) und der LDH-Wert (über dem Normalwert vs normal und darunter, in der II. Medizinischen Klinik bis 240 U/l). Null und 1 dieser Risikofaktoren kennzeichnen das FLIPI-Stadium „low“, 2 Risikofaktoren entsprechen der mittleren Risikogruppe, FLIPI „intermediate“, während Patienten mit 3 und mehr ungünstigen Faktoren dem FLIPI-Stadium „high“ zugeordnet werden.

2.3.4 Bestandteile der Chemotherapien

Das CHOP-Chemotherapieschema bestand aus 750 mg/m² Cyclophosphamid i.v. an Tag 1, 50 mg/m² Doxorubicin i.v. an Tag 1, 1,4 mg/m² (maximal 2,0 mg absolut) Vincristin i.v. an Tag 1 und 100 mg/m² Prednison täglich per os an den Tagen 1 bis 5. Die Therapiezyklen wurden alle 3 Wochen wiederholt.

Patienten, die mit der CHOEP-Therapie behandelt wurden, erhielten zusätzlich zum oben dargestellten CHOP-Schema 100 mg/m² Etoposid i.v. an Tag 1.

Im R-CHOP-Therapieschema wurden am Tag vor Beginn der CHOP-Verabreichung 375 mg/m² Rituximab i.v. injiziert.

2.3.5 Remissionskriterien

Das Therapieergebnis nach Induktionstherapie stellte einen wichtigen Parameter in der Evaluation der verschiedenen Therapieschemata dar. Das Therapieansprechen wurde folgendermaßen definiert:

„CR“ (complete remission): vollständiges Fehlen von Krankheitszeichen für mindestens 4 Wochen

„PR“ (partial remission): mindestens 50% Rückbildung aller messbaren Lymphommanifestationen ohne Auftreten neuer Manifestationen für mindestens 4 Wochen

„MR“ (minimal response): Rückbildung aller messbaren Lymphommanifestationen um weniger als 50%

„SD“ (stable disease): keine Rückbildung der messbaren Lymphommanifestationen

„PD“ (progressive disease): Zunahme lymphomassoziierter Symptome, Auftreten neuer Lymphommanifestationen oder Volumenzunahme vorbestehender Lymphommanifestationen um mehr als 25%

Das Rezidiv wurde definiert als Auftreten der unter „PD“ bezeichneten Parameter bei Patienten in Remission.

2.3.6 Definition von progressionsfreiem- und Gesamtüberleben

Neben dem Vergleich im Therapieansprechen wurden die untersuchten Therapieschemata auch hinsichtlich des progressionsfreien- und des Gesamtüberlebens evaluiert. Das progressionsfreie Überleben (PFS = progression-free survival) wurde gemäß eines Expertenworkshop des „National Cancer Institute“ in den USA definiert als Zeitraum zwischen Beginn der Ersttherapie und Krankheitsprogress bzw. Rezidiv oder lymphombedingtem Tod [Cheson et al. 1999]. Die Gesamtüberlebenszeit (OS = overall survival) wurde empfehlungsgemäß festgelegt als Intervall zwischen Beginn der Ersttherapie und Tod jeglicher Ursache [Cheson et al. 1999].

2.4 Statistische Berechnungen

Die für die Arbeit notwendigen Daten wurden mit den Softwareprogrammen Word und Excel für Windows XP erfasst und ausgewertet. Die statistische Evaluation der Therapieergebnisse wurde mit dem χ^2 -Test durchgeführt. Die Darstellung des progressionsfreien- und des Gesamtüberlebens erfolgte nach der Kaplan-Meier Methode mit dem Programm Prism. Der statistische Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven wurde mit dem Log-Rank-Test bei einem

Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt. Zu den Überlebenszeiten wurde jeweils ein Wertebereich angegeben.

3. Ergebnisse

3.1 Ergebnisse des Gesamtpatientenkollektivs

3.1.1 Charakterisierung der Gesamtgruppe

3.1.1.1 Geschlechts- und Altersverteilung

Insgesamt wurden 252 Patienten untersucht, die zwischen 1982 und 2007 am folliculären Lymphom erkrankt sind. Es handelte sich um 128 Frauen und 124 Männer im Alter zwischen 18 und 77 Jahren bei Erstdiagnose. Wie Abbildung 1 zeigt, war die Altersverteilung zwischen Frauen und Männern vergleichbar mit Altersgipfel im 6. Lebensjahrzehnt:

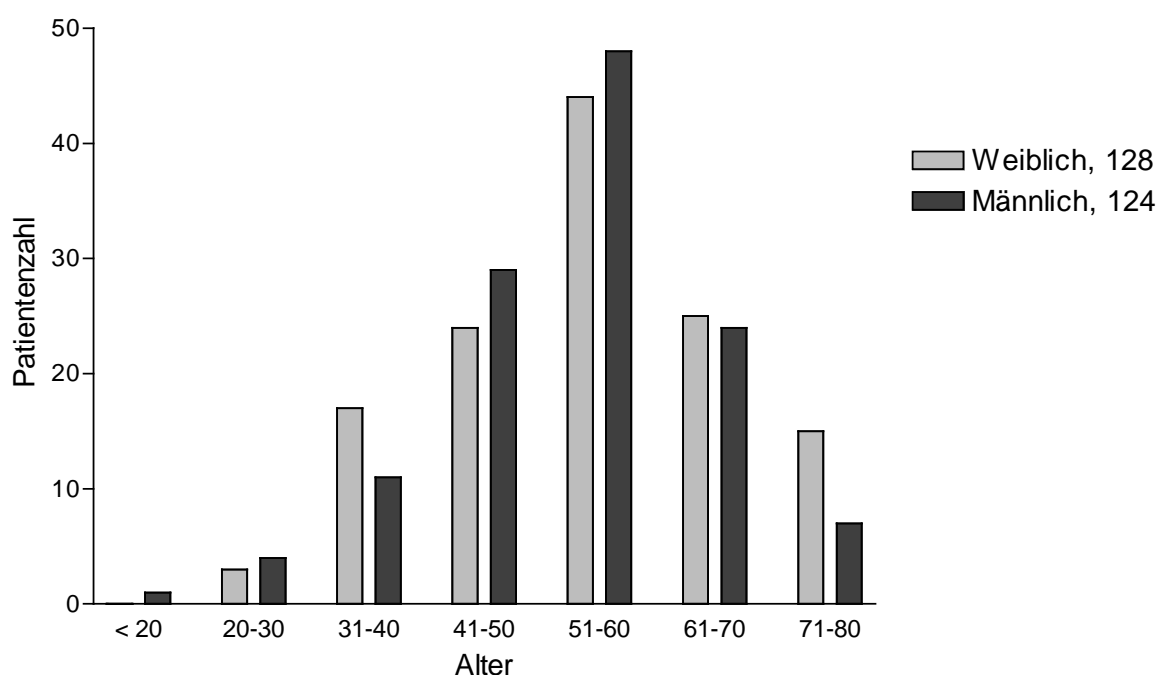


Abbildung 1: Altersverteilung bei Diagnose

3.1.1.2 Grading, Stadieneinteilung und Risikoprofil

Das histologische Grading bei Diagnose war bei 89 der 252 Patienten bekannt, wovon 68 Patienten ein folliculäres Lymphom Grad 1, 16 Patienten Grad 2 und 5 Patienten Grad 3a hatten. Von den 252 Patienten hatten 14 bei Erstdiagnose neben dem indolenten Non-Hodgkin-Lymphom Anteile eines hochmalignen Lymphoms in der Histologie.

Die Evaluation des Ausbreitungsstadiums nach Ann Arbor ergab eine Verteilung von 63 der 252 Patienten (25%) auf die Stadien I und II, während 189 Patienten (75%) ein

fortgeschrittenes Stadium III oder IV hatten. Von 241 Patienten mit Angaben über das Vorliegen von B-Symptomen hatten 59 Personen (24,5%) B-Symptome. Sechsfundfünfzig der 59 Patienten mit B-Symptomen befanden sich in einem Krankheitsstadium III oder IV. Bei 106 (43,8%) von 242 Patienten mit Angaben über das Vorliegen eines Knochenmarkbefalls zeigte das Knochenmark eine Lymphominfiltration.

Von 192 Patienten, für die der Risikoindex FLIPI ermittelt werden konnte, waren 64 (33,3%) in der FLIPI-Gruppe „low“, 78 (40,6%) hatten einen FLIPI „intermediate“ und 50 (26%) den Risikoindex „high“.

In Tabelle 1 sind die Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Erstdiagnose dargestellt.

Staging	Fehlende Angaben n	Anzahl n (%)
Frauen	--	128 (51)
Medianes Alter (Verteilung)	--	55 (18-77)
Alter > 60	--	71 (28)
Grading > 1	163	21 (24)
Histologisch hochmaligne Anteile	unbekannt	14 (6)
Ann Arbor Stadium III oder IV	--	189 (75)
B-Symptome	11	59 (25)
Tumorbulk *	59	73 (38)
Knochenmarkbefall	10	106 (44)
Milzbefall	41	60 (28)
Extranodaler Befall	20	75 (32)
LDH > 240 U/l	64	29 (15)
Hb < 12 g/dl	59	22 (11)
ECOG > 1 **	77	7 (4)
FLIPI low	60	64 (33)
FLIPI intermediate	60	78 (41)
FLIPI high	60	50 (26)

Tabelle 1: Patientencharakteristika der 252 untersuchten Patienten

* mediastinale Lymphome größer als 7,5 cm oder andere Lymphome größer als 5 cm im maximalen Durchmesser [Hiddemann et al. 2005]

** Eastern Cooperative Oncology Group [Oken et al. 1982, Hiddemann et al. 2004]

3.1.1.3 Überblick über die Primärtherapien

Von den 252 untersuchten Patienten erhielten 50 eine alleinige Strahlentherapie, darunter befanden sich 46 Patienten in einem Ann Arbor Stadium I oder II bei Erstdiagnose. Unter den

202 primär chemotherapeutisch behandelten Patienten hatten 185 ein Ann Arbor Stadium III oder IV. Insgesamt wurden 77 der 202 chemotherapeutisch behandelten Patienten zwischen 1984 und 2003 primär mit dem CHOP-Schema therapiert, 45 Patienten erhielten zwischen 1991 und 2000 in der II. Medizinischen Klinik des UKSH eine Chemotherapie nach dem CHOEP-Schema. Siebenundvierzig Patienten wurden seit 2000 in der Primärtherapie mit einer Kombinationstherapie aus CHOP und dem monoklonalen Antikörper Rituximab behandelt. Abbildung 2 zeigt, wann die Ersttherapien CHOP, CHOEP und R-CHOP gegeben wurden:

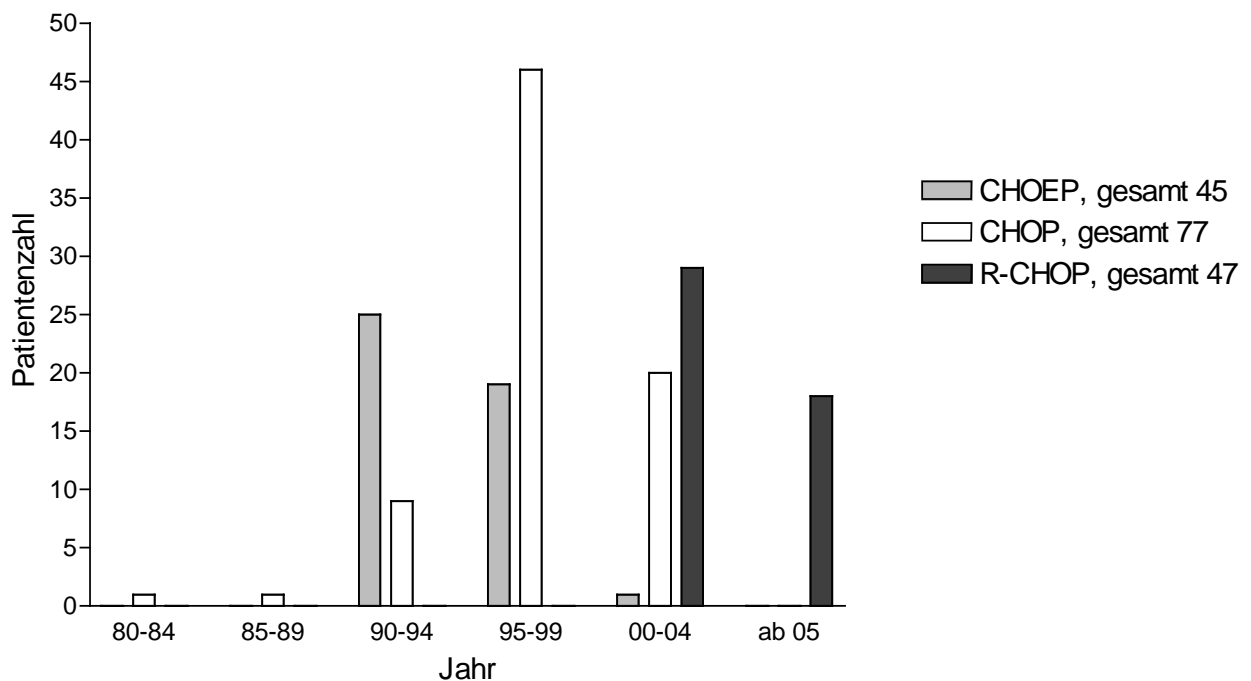


Abbildung 2: Chemotherapie-Protokolle bei Ersttherapie-Beginn

Dreizehn der übrigen 33 betrachteten Patienten erhielten weniger intensive zytoreduktive Therapieschemata wie eine Monotherapie mit Leukeran (n = 3), Leukeran und Prednisolon nach dem KNOSPE-Schema (n = 3) oder auch Cyclophosphamid-haltige Kombinationen ohne Anthrazykline (n = 7). Dreizehn Patienten wurden nach Protokollen mit Mitoxantron behandelt, 2 Patienten erhielten eine Fludarabin-haltige Chemotherapie, bei einem Patient wurde die Therapie mit einer Kombination aus CHOP und Bleomycin begonnen. Vier Patienten wurden primär mit einer Hochdosistherapie nach dem Dexa-BEAM-Protokoll behandelt, wovon 3 anschließend eine autologe Stammzelltransplantation erhielten.

3.1.2 Remissionsraten, progressionsfreies- und Gesamtüberleben des Gesamtpatientenkollektivs

Innerhalb der Gesamtgruppe der 252 Patienten war für 236 Patienten das Therapieansprechen auf die Primärtherapie zu ermitteln: 218 der 236 Patienten (92,4%) zeigten ein klinisches Ansprechen (ORR = overall response rate: CR oder PR) auf die Induktionstherapie, wobei 102 der 236 Patienten (43,2%) eine komplette Remission erreichten und 134 (56,8%) eine partielle Remission. Sieben Patienten (3%) sprachen minimal auf die Therapie an, 5 Patienten (2,1%) zeigten kein Ansprechen und 6 Patienten (2,5%) hatten unter Therapie einen Krankheitsprogress.

Das mediane progressionsfreie Überleben der Gesamtgruppe betrug 45,7 Monate (Wertebereich 1-196,8), das Gesamtüberleben der 252 Patienten betrug im Median 211 Monate (Wertebereich 1-283,1). Abbildung 3 zeigt die beiden Überlebenskurven:

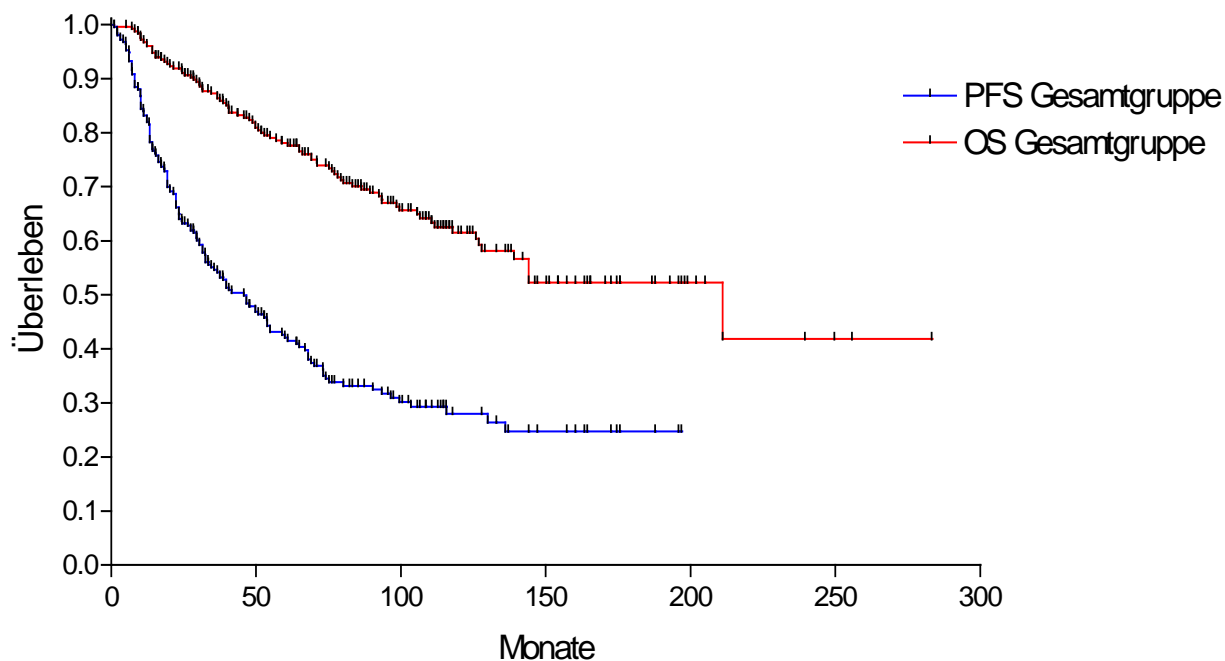


Abbildung 3: Progressionsfreies- (PFS) und Gesamtüberleben (OS) aller 252 Patienten

3.2 Therapie der Patienten in limitierten Krankheitsstadien: Charakterisierung und Ergebnisse der strahlentherapeutisch behandelten Patientengruppe

In den Ann Arbor Stadien I und II gilt die potentiell kurative Strahlentherapie als Therapie der Wahl. Im untersuchten Patientenkollektiv wurden 46 von 63 Patienten in begrenzten Erkrankungsstadien primär strahlentherapeutisch behandelt.

Insgesamt erhielten 50 Patienten eine reine Strahlentherapie, darunter 28 Patienten im Krankheitsstadium I, 18 Patienten im Stadium II und 4 Patienten im Stadium III. Von 38 Patienten mit Informationen zum FLIPI hatten 36 einen niedrigen Risikoindex und 2 Patienten einen mittleren Risikoindex. Im Median wurden die Patienten mit 36 Gy pro Strahlengebiet behandelt (Wertebereich 18-45). In 48 Fällen lag Auskunft über das bestrahlte Gebiet vor: 5 Patienten (10,4%) wurden total nodal bestrahlt, 37 Patienten (77,1%) erhielten eine Extended-field-Bestrahlung, die benachbarte Lymphknoten miteinschloss, bei 6 Patienten (12,5%) wurden nur die primär befallenen Regionen involved-field bestrahlt.

Das Ergebnis der Strahlentherapie konnte bei 42 Personen erhoben werden, wovon 40 Patienten eine komplette Remission erreichten und 2 eine partielle Remission.

Die strahlentherapeutisch behandelten Patienten lebten im Median 53,8 Monate ohne Krankheitsprogress (Wertebereich 3,1-172,5), nach 10 Jahren hatten 22,8% der Patienten noch keinen Krankheitsprogress.

Das mediane Gesamtüberleben nach Radiotherapie wurde nicht erreicht, das 10-Jahres-Überleben lag bei 79,1% (Wertebereich 24,4-255,7 Mon.). Abbildung 4 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien- und des Gesamtüberlebens der primär strahlentherapeutisch behandelten Patienten:

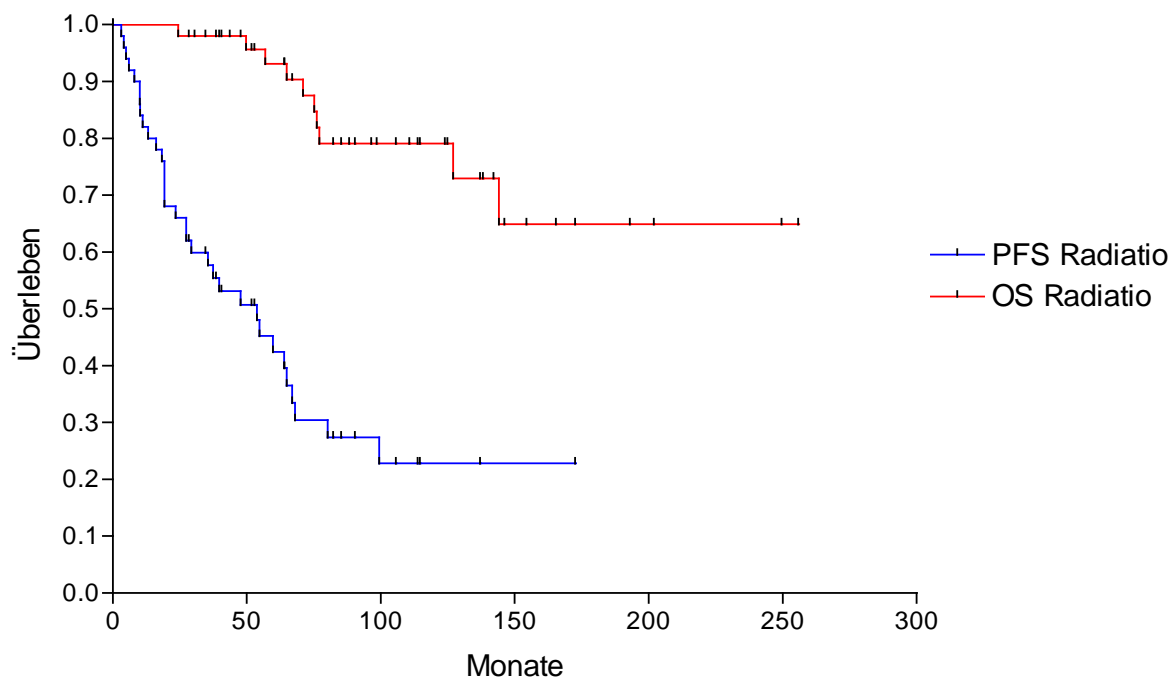


Abbildung 4: Progressionsfreies- (PFS) und Gesamtüberleben (OS) der strahlentherapeutisch behandelten Patienten

3.3 Therapie der Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien

Patienten in den fortgeschrittenen Ann Arbor Stadien III und IV bei Erstdiagnose können mit konventionellen Therapieansätzen bislang nicht geheilt werden, zeigen aber gute Ansprechraten auf Behandlung mit Chemotherapie. In der vorliegenden Untersuchung wurde der Großteil der Patienten in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien (n = 185) chemotherapeutisch behandelt, nur 4 Patienten wurden primär bestrahlt.

3.3.1 Ergebnisse der Gesamtgruppe der chemotherapeutisch behandelten Patienten

Insgesamt wurden 202 Patienten primär chemotherapeutisch behandelt, darunter 17 Patienten in begrenzten Krankheitsstadien und 185 in fortgeschrittenen Stadien. Für 194 Patienten konnte das Ansprechen auf die Primärtherapie ermittelt werden, wovon 62 (32%) eine komplette Remission erreichten, 114 (58,8%) eine partielle Remission und 7 (3,6%) ein minimales Therapieansprechen. In 5 Fällen (2,6%) konnte die Chemotherapie nicht zu einer Verbesserung des Krankheitsstatus führen, 6 Patienten (3,1%) hatten unter Therapie einen Krankheitsprogress.

Das mediane progressionsfreie Überleben des primär chemotherapeutisch behandelten Patientenkollektivs betrug 41,6 Monate (Wertebereich 1-196,8), das mediane Gesamtüberleben lag bei 144,1 Monaten (Wertebereich 1-283,1); die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 5 dargestellt.

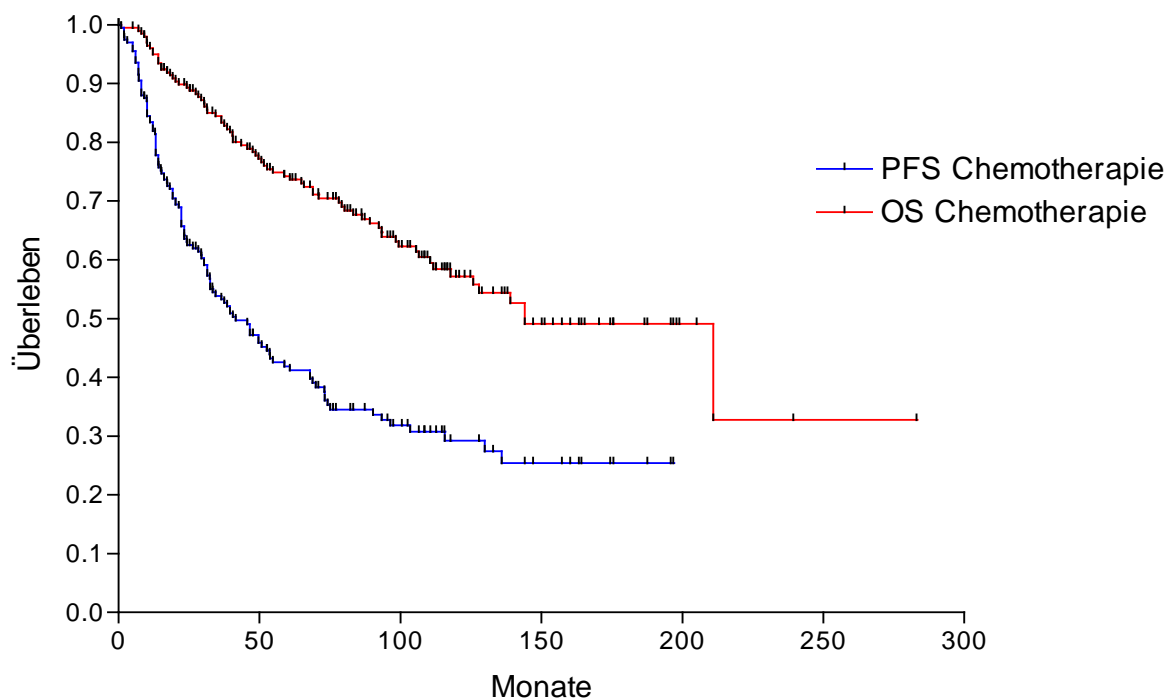


Abbildung 5: Progressionsfreies- (PFS) und Gesamtüberleben (OS) der primär chemotherapeutisch behandelten Patienten

3.3.2 Risikoprofil in den fortgeschrittenen Stadien

Der „Follicular Lymphoma International Prognostic Index“ FLIPI gilt als robuster Risikoindex für Patienten mit follikulärem Lymphom. Für 141 der 189 Patienten in fortgeschrittenen Stadien konnte ein FLIPI-Risikoindex ermittelt werden: 17 Patienten gehörten der Gruppe „low“ an, 75 Patienten der Gruppe „intermediate“ und 49 Patienten der Hochrisikogruppe.

Hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den 3 Risikogruppen, wie Abbildung 6 zeigt ($P = 0,11$). Die Patienten mit niedrigem Risikoindex lebten im Median 49,7 Monate ohne Krankheitsprogress (Wertebereich 2,1-187,7), die Patienten der mittleren Risikogruppe 73 Monate (Wertebereich 2-196,8) und die Patienten der Hochrisikogruppe 32,5 Monate (Wertebereich 1-157,3).

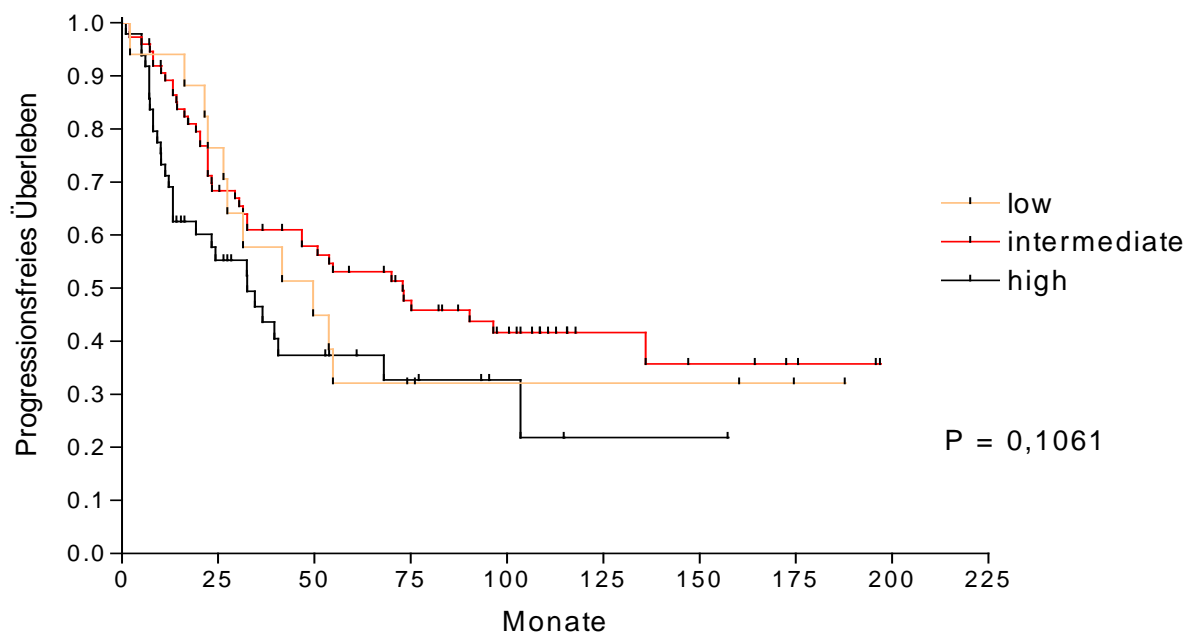


Abbildung 6: Vergleich des progressionsfreien Überlebens der 3 Risikogruppen in fortgeschrittenen Ann Arbor Stadien

Die vergleichende Betrachtung des Gesamtüberlebens in den 3 Gruppen zeigte einen signifikanten Unterschied ($P = 0,028$); die Überlebenskurven sind in Abbildung 7 dargestellt. Das mediane Gesamtüberleben war in der FLIPI-Risikogruppe „high“ mit 127,9 Monaten (Wertebereich 1-157,3) signifikant kürzer im Vergleich zur mittleren Risikogruppe mit 211 Monaten (Wertebereich 7,1-211) und zur FLIPI-Gruppe „low“, in der es noch nicht erreicht wurde (Wertebereich 26,4-187,7).

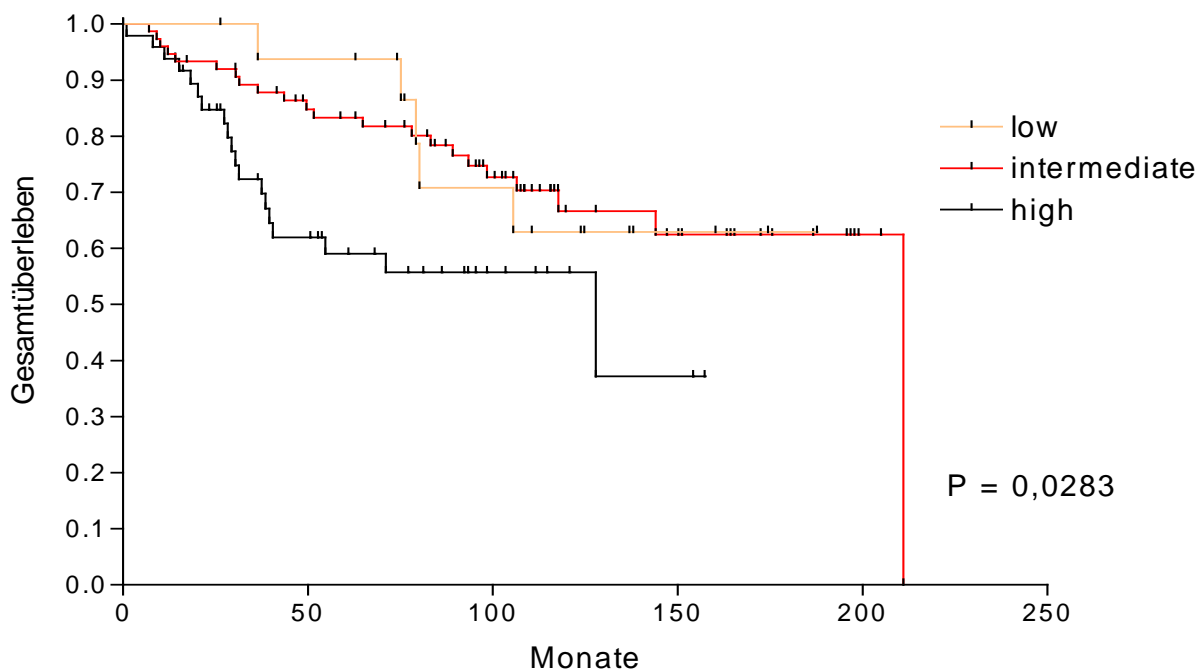


Abbildung 7: Vergleich des Gesamtüberlebens der 3 Risikogruppen in fortgeschrittenen Ann Arbor Stadien

3.3.3 Charakterisierung der Patientengruppen

3.3.3.1 Charakterisierung der CHOP-Patientengruppe

In der vorliegenden Untersuchung wurden 76 Patienten, die im Zeitraum zwischen 1984 und 2003 eine Ersttherapie mit CHOP erhielten, ausgewertet. Diese Gruppe setzte sich zusammen aus 5 Patienten (6,6%) im Ann Arbor Stadium II vor Therapiebeginn, 22 Patienten (29%) im Stadium III und 49 Patienten (64,5%) im Stadium IV (vgl. Tab. 2). Von 57 Patienten, deren FLIPI bekannt war, hatten 10 Patienten (17,5%) einen FLIPI „low“, 31 Patienten (54,4%) FLIPI „intermediate“ und 16 Patienten (28,1%) einen hohen Risikoscore.

Die Patienten der CHOP-Therapiegruppe erhielten im Median 6 Zyklen Chemotherapie, im Einzelnen wurden die Patienten mit 2 bis 9 CHOP-Zyklen behandelt.

Neun Patienten wurden im Anschluss an die Chemotherapie konsolidierend bestrahlt, bei 35 Patienten wurde nach der CHOP-Therapie eine konsolidierende autologe Stammzelltransplantation durchgeführt. Dreizehn Patienten wurden im Anschluss mit einer weiteren Therapie wie Dexa-BEAM, CHEP, HOAP-Bleo, KNOSPE, Interferon-Erhaltung und Rituximab behandelt.

3.3.3.2 Charakterisierung der CHOEP-Patientengruppe

Die Gruppe der Patienten, die eine Ersttherapie mit CHOEP erhielten, war deutlich kleiner als die CHOP-Patientengruppe: es konnten 45 Patienten untersucht werden, die im Zeitraum zwischen 1991 und 2000 mit CHOEP behandelt wurden. Vier Patienten (8,9%) dieser Gruppe befanden sich in einem Krankheitsstadium II bei Erstdiagnose, 16 Patienten (35,5%) hatten Stadium III und 25 (55,5%) Stadium IV (vgl. Tab. 2). Von den 35 Patienten, für die ein FLIPI-Score errechnet werden konnte, hatten 8 (22,9%) einen niedrigen Risikoindex, 20 (57,1%) gehörten der FLIPI-Gruppe „intermediate“ an und 7 (20%) der Gruppe „high“.

Die Anzahl der CHOEP-Zyklen variierte zwischen 2 und 7 Zyklen, im Median erhielten die Patienten 6 Chemotherapiezyklen.

Vierundzwanzig Patienten wurden nach der Chemotherapie konsolidierend bestrahlt. Sechs Patienten erhielten eine konsolidierende autologe und ein Patient eine konsolidierende allogene Stammzelltransplantation im Anschluss an die CHOEP-Therapie. Fünf weitere Patienten wurden im Anschluss an die CHOEP-Chemotherapie mit einer zusätzlichen Therapie behandelt, darunter Dexamethason-BEAM und Interferon-Erhaltung.

3.3.3.3 Charakterisierung der R-CHOP-Patientengruppe

Die Kombinationstherapie aus dem monoklonalen Antikörper Rituximab mit dem CHOP-Schema wurde seit 2000 in der Therapie des folliculären Lymphoms in der II. Medizinischen Klinik des UKSH Kiel angewendet. Es wurden 46 Patienten, die R-CHOP in der Ersttherapie erhielten, ausgewertet. In der Gruppe der 46 R-CHOP-Patienten hatte ein Patient (2,2%) Krankheitsstadium I, 6 Patienten (13%) hatten Stadium II, 17 Patienten (37%) befanden sich im Stadium III und 22 (47,8%) im Stadium IV (vgl. Tab.2). Der FLIPI konnte bei 42 Patienten ermittelt werden, von denen 7 Patienten (16,7%) einen niedrigen FLIPI hatten, 17 Patienten (40,5%) gehörten der mittleren Risikogruppe an und 18 Patienten (42,9%) der Hochrisikogruppe.

Die Patienten wurden im Median mit 6 Zyklen nach dem R-CHOP-Schema behandelt, darunter im Einzelnen mit 2 bis 8 Zyklen.

Im Rahmen einer Konsolidierungstherapie wurden 4 Patienten im Anschluss an die Chemotherapie bestrahlt und 6 Patienten autolog stammzelltransplantiert. Neun Patienten erhielten eine Erhaltungstherapie mit Interferon, ein Patient wurde mit einer Rituximab-Erhaltung behandelt.

3.3.4 Therapieergebnisse der Behandlungsschemata

Die 3 Chemotherapie-Protokolle CHOP, CHOEP und R-CHOP wurden hinsichtlich ihrer Wirksamkeit in Remissionsraten, progressionsfreiem- und Gesamtüberleben miteinander verglichen. Tabelle 2 zeigt zusammenfassend die klinischen Patientencharakteristika und die Therapieergebnisse der 3 Behandlungsschemata:

Patientencharakteristika/ Therapieergebnisse	CHOP n (%)	CHOEP n (%)	R-CHOP n (%)
Frauen	34 (45)	23 (51)	15 (33)
Medianes Alter (Verteilung)	51 (27-74)	54 (29-73)	58 (24-73)
Histologisch hochmaligne Anteile	3 (4)	6 (13)	3 (7)
Ann Arbor Stadium III oder IV	71 (93)	41 (91)	39 (85)
FLIPI low (n unbekannt)	10 (18) (19)	8 (23) (10)	7 (17) (4)
FLIPI intermediate (n unbekannt)	31 (54) (19)	20 (57) (10)	17 (41) (4)
FLIPI high (n unbekannt)	16 (28) (19)	7 (20) (10)	18 (43) (4)
PR + CR (n unbekannt)	67 (91,8) (3)	41 (93,2) (1)	44 (95,6) (0)
CR (n unbekannt)	20 (27,4) (3)	14 (31,8) (1)	15 (32,6) (0)
Medianes PFS in Mon. (Wertebereich)	30,4 (2-175,6)	52,7 (2-196,8)	nicht erreicht (2-97,4)
Medianes OS in Mon. (Wertebereich)	nicht erreicht (9,1-186,7)	144,1 (7,1-205)	nicht erreicht (5,1-97,4)

Tabelle 2: Vergleich der Behandlungsschemata CHOP, CHOEP und R-CHOP

3.3.4.1 Therapieansprechen

Das Gesamtansprechen nach Chemotherapie unterschied sich nicht zwischen den 3 Therapiegruppen ($P = 1,0$). In der R-CHOP-Gruppe ($n = 46$) war die Gesamtansprechrates mit 95,6% am größten, dahinter lagen die Raten der CHOEP-Gruppe ($n = 44$) mit 93,2% und der CHOP-Gruppe ($n = 73$) mit 91,8%. Auch hinsichtlich des Anteils kompletter Remissionen unterschieden sich die 3 Therapiegruppen nicht ($P = 1,0$): die „CR“-Rate betrug unter den R-CHOP-Patienten 32,6%, nach CHOEP 31,8% und nach einer CHOP-Chemotherapie 27,4%. Bei einem Patient der CHOEP-Gruppe und bei je 2 Patienten der CHOP- und R-CHOP-Gruppe kam es unter Therapie zum Krankheitsprogress.

3.3.4.2 Progressionsfreies Überleben

Der Vergleich des progressionsfreien Überlebens nach CHOP, CHOEP und R-CHOP zeigte nach medianer Beobachtungszeit von 81,2 Monaten keinen signifikanten Unterschied zwischen den 3 Gruppen ($P = 0,09$), wobei sich ein Trend zu besseren Krankheitsverläufen in der R-CHOP-Patientengruppe abzeichnete, wie in Abbildung 8 dargestellt. Im direkten statistischen Vergleich des progressionsfreien Überlebens zwischen R-CHOP- und CHOP-Kollektiv zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der Rituximab-Kombination ($P = 0,02$). Das mediane progressionsfreie Überleben wurde nach R-CHOP noch nicht erreicht (Wertebereich 2-97,4 Mon.), betrug in der Gruppe der CHOEP-Patienten 52,7 Monate (Wertebereich 2-196,8) und in der CHOP-Gruppe 30,4 Monate (Wertebereich 2-175,6).

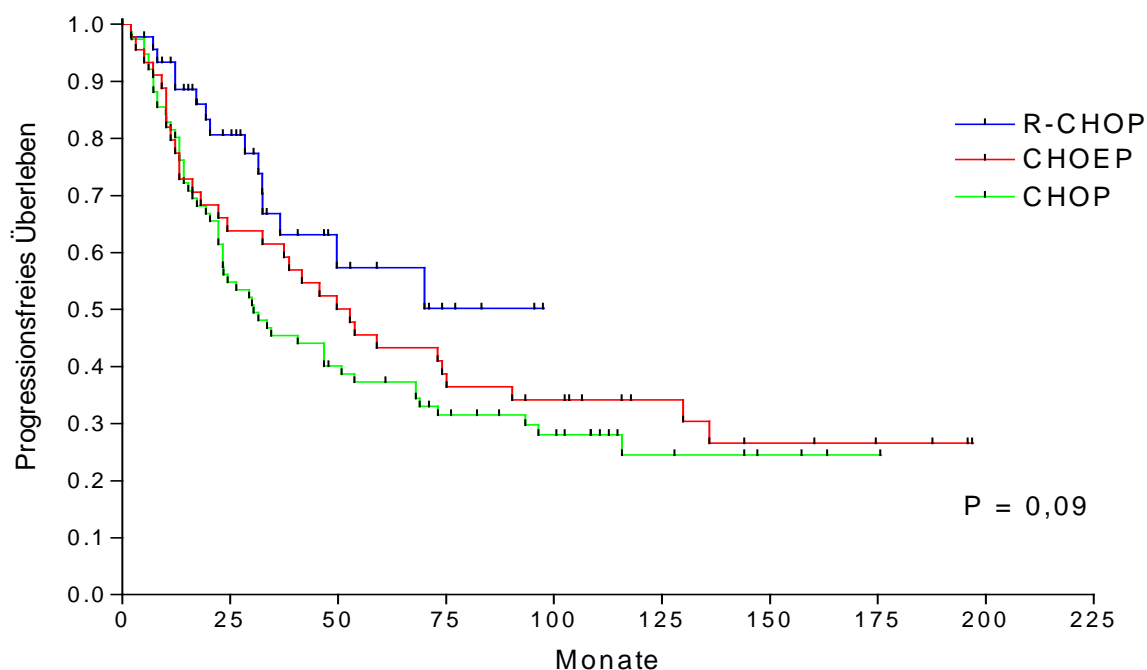


Abbildung 8: Progressionsfreies Überleben nach CHOP, CHOEP und R-CHOP

Nur nach CHOEP-Therapie zeigte sich ein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben zwischen den 3 prognostischen FLIPI-Untergruppen ($P = 0,015$), wie in Abbildung 9 dargestellt: in der FLIPI-Gruppe „low“ lag das mediane progressionsfreie Überleben bei 123,3 Monaten, während es in der Gruppe „intermediate“ 75,1 Monate und in der Gruppe „high“ 10,2 Monate betrug. Innerhalb der CHOP-Gruppe zeigte sich eine deutliche Tendenz zu einem kürzeren progressionsfreien Überleben der Hochrisikogruppe, die im Median 16,3 Monate ohne Krankheitsprogress lebte, verglichen mit 42,6 Monaten in der Gruppe mit niedrigem und 50,8 Monaten in der Gruppe mit mittlerem Risikoscore ($P = 0,09$). Nach R-CHOP-Therapie wurde das mediane progressionsfreie Überleben in den Gruppen mit niedrigem und mittlerem Risikoscore noch nicht erreicht und lag in der Hochrisikogruppe bei 49,7 Monaten ($P = 0,29$).

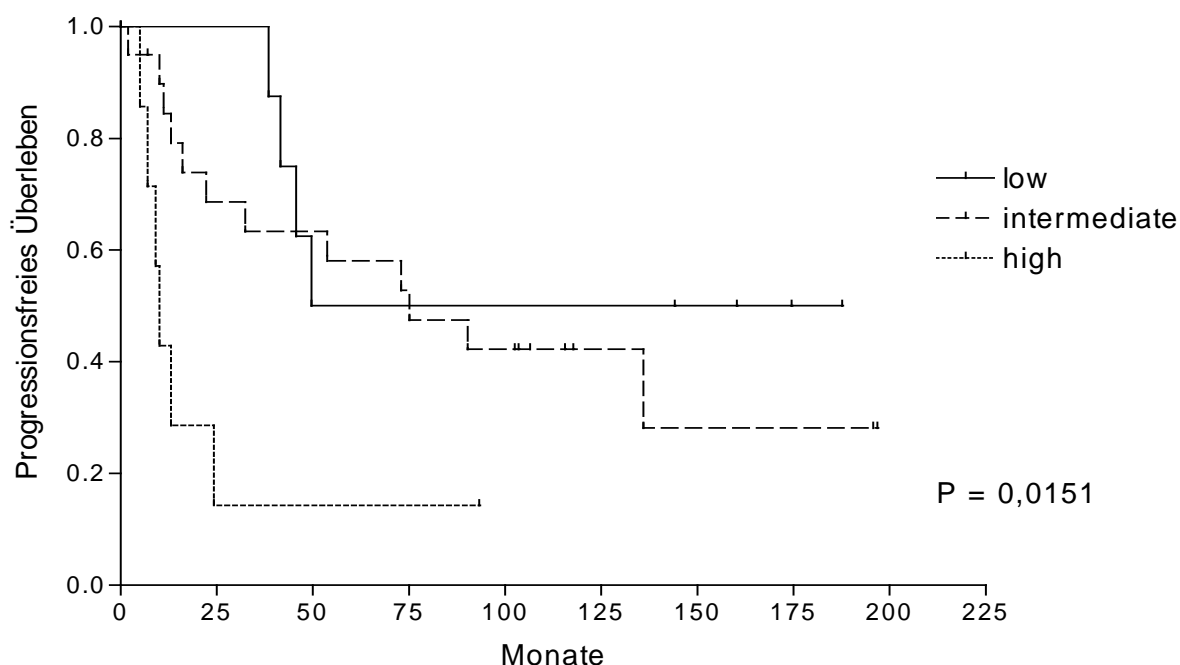


Abbildung 9: Progressionsfreies Überleben der 3 Risikogruppen nach CHOEP-Therapie

3.3.4.3 Gesamtüberleben

CHOP-, CHOEP- und R-CHOP-Gruppe unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich des Gesamtüberlebens ($P = 0,81$), wie die Kaplan-Meier-Kurven in Abbildung 10 zeigen. Auch im direkten statistischen Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen CHOP- und R-CHOP-Patientengruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($P = 0,66$). Die mediane Gesamtüberlebenszeit der CHOEP-Patienten lag bei 144,1 Monaten (Wertebereich 7,1-205) und wurde nach CHOP- (Wertebereich 9,1-186,7 Mon.) und R-CHOP-Therapie (Wertebereich 5,1-97,4 Mon.) noch nicht erreicht.

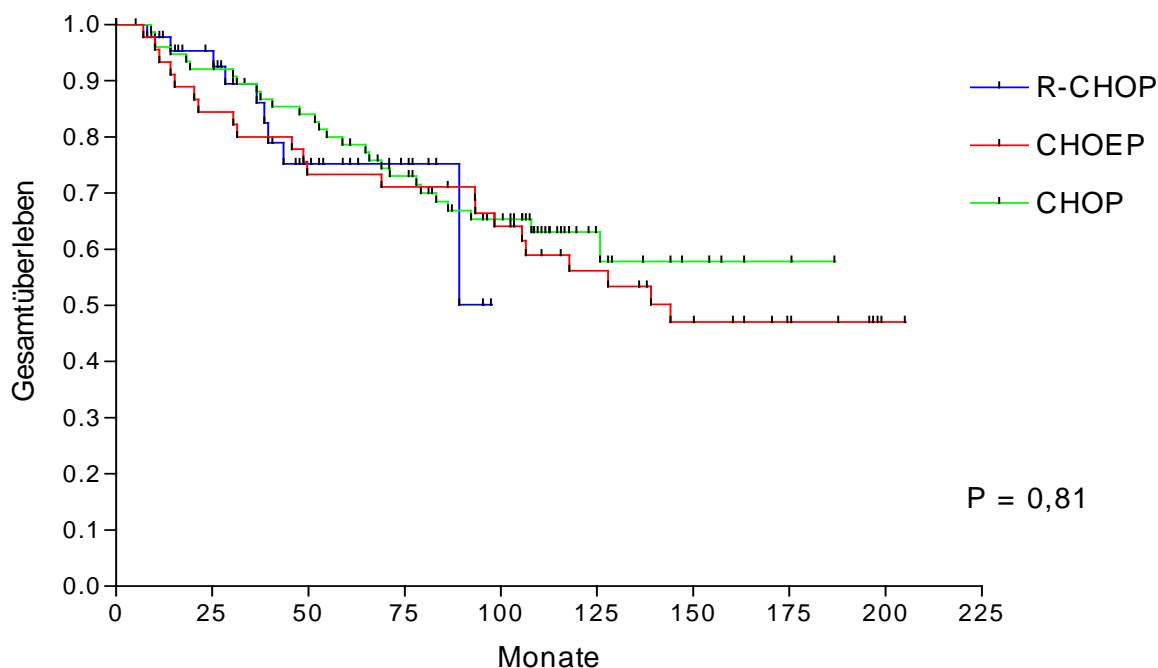


Abbildung 10: Gesamtüberleben nach CHOP, CHOEP und R-CHOP

Wie für das progressionsfreie Überleben zeigte sich auch im Gesamtüberleben nur innerhalb der CHOEP-Therapiegruppe ein signifikanter Unterschied zwischen den 3 FLIPI-Risikogruppen ($P = 0,040$): das mediane Gesamtüberleben wurde in der niedrigen und mittleren Risikogruppe noch nicht erreicht und lag in der Hochrisikogruppe bei 21,4 Monaten, wie in Abbildung 11 dargestellt. Die Betrachtung der prognostischen Untergruppen der mit CHOP-Therapie behandelten Patienten ließ einen tendentiell schlechteren Krankheitsverlauf der Hochrisikopatienten im Vergleich zu den beiden anderen FLIPI-Gruppen erkennen ($P = 0,25$). Innerhalb der R-CHOP-Gruppe fiel der günstige Krankheitsverlauf der Untergruppe mit niedrigem Risikoindex auf, in der kein Todesfall zu verzeichnen war ($P = 0,48$).

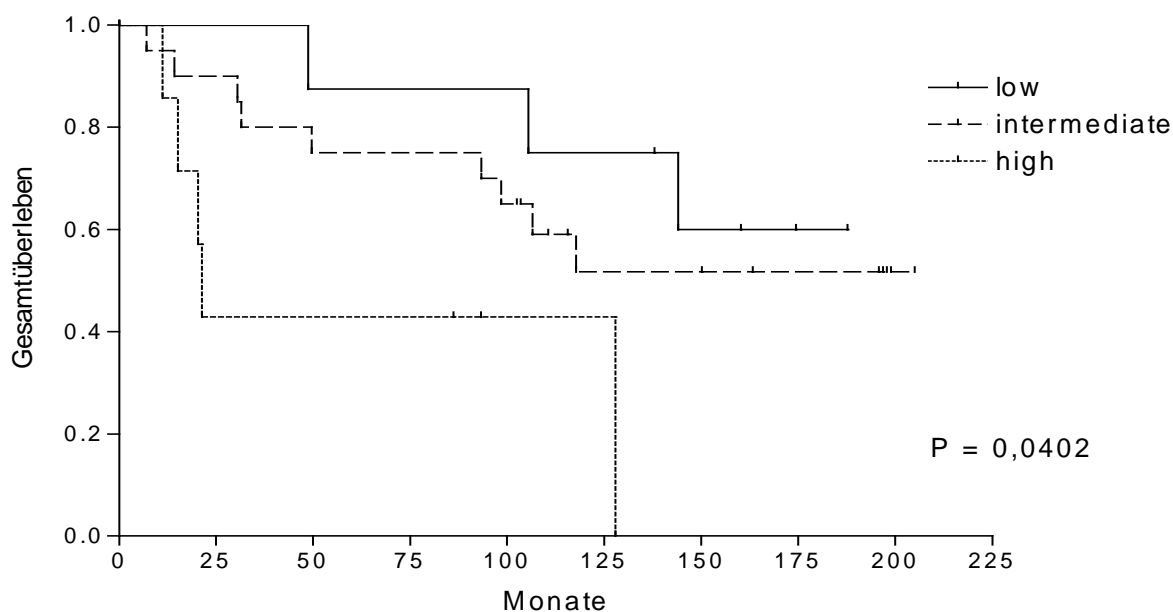


Abbildung 11: Gesamtüberleben der 3 Risikogruppen nach CHOEP-Therapie

3.3.4.4 Therapiebedingte Toxizität

Zur therapiebedingten Toxizität nach CHOP, CHOEP und R-CHOP konnten nur wenige Hinweise in den teils sehr alten Akten gefunden werden, so dass kein aussagekräftiger Vergleich möglich ist. Hauptkomplikationen waren zytopeniebedingt und beruhten insbesondere auf Infekten bei Leukopenie. Leukopenie oder Infektkomplikationen waren bei je 5 Patienten nach CHOP- und CHOEP-Therapie und bei 10 Patienten unter R-CHOP dokumentiert. Drei Patienten der CHOEP-Gruppe bekamen eine Anämie, 2 Patienten wurden unter R-CHOP thrombopen. Neben zytopeniebedingten Komplikationen waren in den 3 Therapiegruppen häufig Vincristin-bedingte Polyneuropathien dokumentiert. Darüber hinaus traten in allen 3 Gruppen unspezifische Verschlechterungen des Allgemeinzustandes auf. Weitere nennenswerte Einzelkomplikationen waren Belastungsdyspnoe nach CHOP und CHOEP, Hepatotoxizität und prärenales Nierenversagen unter CHOP, kortikosteroidinduzierter Diabetes und Verschlechterung von Herzinsuffizienz nach CHOEP, sowie Gedächtnisbeeinträchtigung, Myokardinfarkt, Präkollaps und Zytokinrelease-Syndrom unter Therapie mit R-CHOP. Je ein Patient, der primär mit CHOP bzw. CHOEP therapiert wurde, entwickelte im Krankheitsverlauf ein myelodysplastisches Syndrom, ein weiterer Patient, der R-CHOP in der Ersttherapie erhielt, erkrankte an einer sekundären akuten myeloischen Leukämie. In den 3 zuletzt genannten Fällen war jedoch unklar, ob die Primärtherapien für die Knochenmarktoxizität verantwortlich waren.

3.3.5 Betrachtung der Patientengruppe mit hochmalignen Anteilen in der Primärhistologie

Etwa 40% der folliculären Lymphome transformieren im Verlauf der Erkrankung in ein hochmalignes Lymphom, das sich in der Regel durch Aggressivität und schlechtes Therapieansprechen auszeichnet.

In der vorliegenden Arbeit zeigten sich bei 14 der insgesamt 252 Patienten bei Erstdiagnose simultan hochmaligne Anteile in der Histologie. Zwei der 14 Patienten (14,3%) erreichten nach Induktionstherapie eine komplette Remission, 10 (71,4%) eine partielle Remission, ein Patient zeigte ein minimales Therapieansprechen und bei einem Patient kam es unter Therapie zum Krankheitsprogress. Damit unterschieden sich die 14 Patienten im Vergleich zur übrigen Patientengruppe in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien ($n = 177$) nicht signifikant in Gesamtansprechrates ($P = 0,97$) und im Anteil kompletter Remissionen ($P = 0,77$).

Ebenso konnte weder hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens ($P = 0,65$), noch hinsichtlich des Gesamtüberlebens ($P = 0,055$) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Patientengruppe mit histologisch hochmalignen Anteilen und der Gesamtgruppe der Patienten in fortgeschrittenen Stadien festgestellt werden. Im Hinblick auf das Gesamtüberleben zeigte sich jedoch ein deutlicher Trend zu kürzeren Überlebenszeiten in der Gruppe der 14 Patienten, wie in Abbildung 12 dargestellt. Das mediane Überleben dieser Gruppe betrug 78,1 Monate (Wertebereich 1-205) und lag in der Vergleichsgruppe bei 211 Monaten (Wertebereich 7,1-283,1).

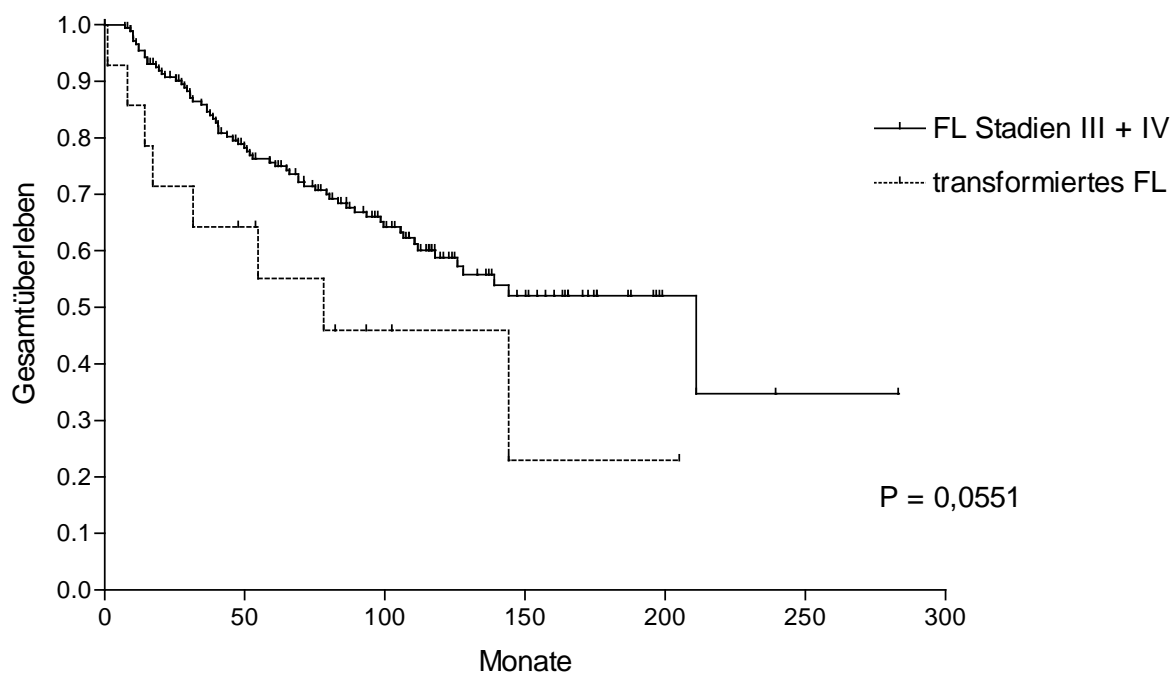


Abbildung 12: Gesamtüberleben der Gruppe mit histologisch hochmalignen Anteilen (transformiertes FL) und der Patientengruppe in fortgeschrittenen Stadien

3.4 Evaluation der konsolidierenden Stammzelltransplantation

3.4.1 Charakterisierung der Transplantationsgruppe und Vergleich mit der Therapiegruppe ohne Transplantation

Ein vielversprechender Ansatz zur Stabilisierung einer Remission nach erfolgreicher Induktionstherapie ist die myeloablative Therapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation (ASCT). In der vorliegenden Untersuchung erhielten 52 der 202 primär chemotherapeutisch behandelten Lymphompatienten im Anschluss eine Hochdosis-Radiochemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzellretransfusion.

Die Konditionierungsbehandlung vor Transplantation war in 49 Fällen bekannt, wovon 34 Patienten mit Ganzkörperbestrahlung und Cyclophosphamid (TBI/CY) behandelt wurden, ein Patient mit Ganzkörperbestrahlung und Endoxan, 2 Personen mit Busulfan und Cyclophosphamid und 12 mit Hochdosis-BEAM (BCNU, Etoposid, Cytarabin, Melphalan).

Von den 47 Patienten, deren Therapieergebnis nach Transplantation zu erheben war, erreichten 44 Patienten (93,6%) eine komplette und 3 Patienten (6,4%) eine partielle Remission.

Die Vergleichsgruppe der Patienten, die nicht transplantiert wurden, bestand aus den 149 übrigen primär chemotherapeutisch behandelten Patienten, ein allogen transplantiertes Patient wurde aus der Betrachtung gelassen.

3.4.2 Progressionsfreies Überleben mit und ohne Transplantation

Der Vergleich der Transplantationsgruppe (n = 52) mit der Gruppe der nicht-transplantierten Patienten (n = 149) zeigte nach medianer Beobachtungszeit von 79,2 Monaten einen hoch-signifikanten Unterschied im progressionsfreien Überleben ($P < 0,0001$), den die Kaplan-Meier-Kurven in Abbildung 13 darstellen. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug in der Transplantationsgruppe 136 Monate (Wertebereich 2-196,8), während es in der Gruppe der nicht-transplantierten Patienten bei 32,5 Monaten lag (Wertebereich 1-195,8).

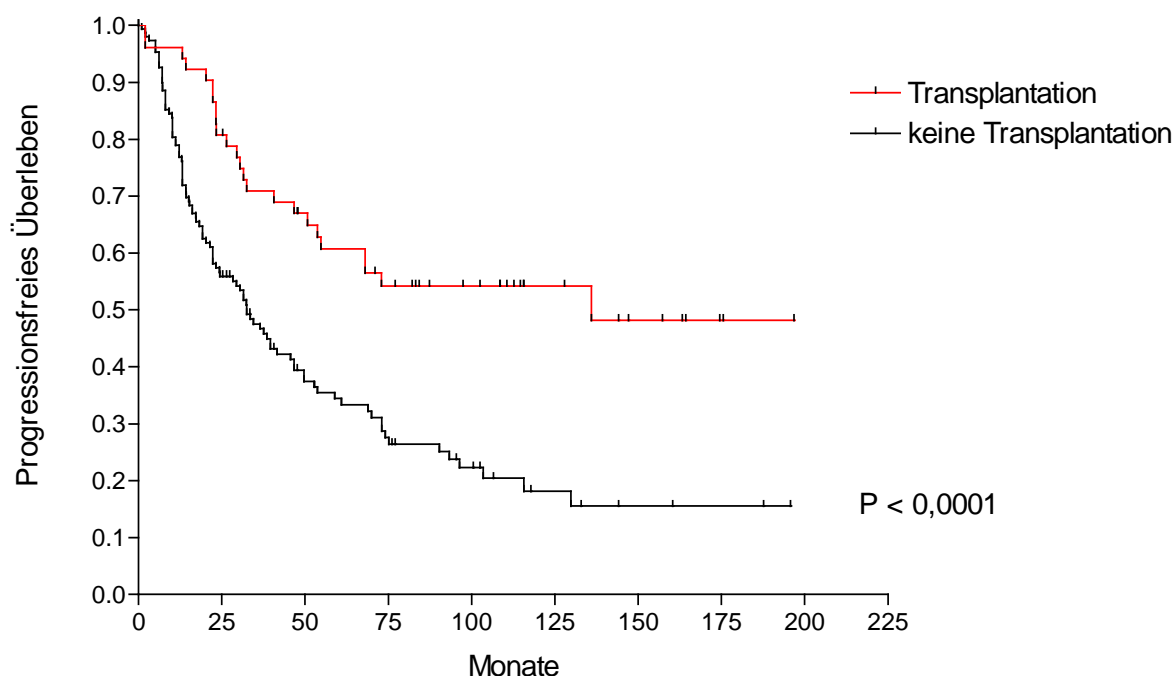


Abbildung 13: Progressionsfreies Überleben der Transplantationsgruppe und der Vergleichsgruppe ohne Transplantation

3.4.3 Gesamtüberleben

3.4.3.1 Gesamtüberleben mit und ohne Transplantation

Der Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen der Transplantationsgruppe und den nicht-transplantierten Patienten zeigte, wie für das progressionsfreie Überleben, einen statistisch hoch-signifikanten Unterschied ($P < 0,0001$). Wie in Abbildung 14 zu sehen ist, wurde das

mediane Gesamtüberleben in der Transplantationsgruppe noch nicht erreicht (Wertebereich 9,1-196,8 Mon.) und betrug in der Vergleichsgruppe ohne Transplantation 110,5 Monate (Wertebereich 1-283,1).

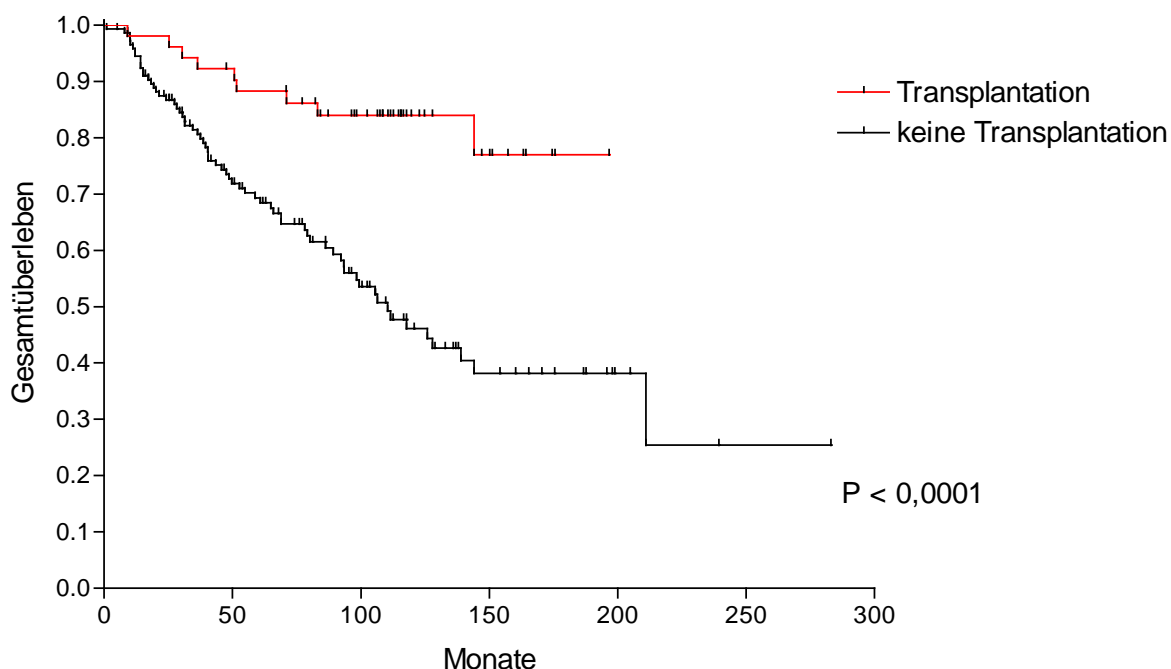


Abbildung 14: Gesamtüberleben der Transplantationsgruppe und der Vergleichsgruppe ohne Transplantation

3.4.3.2 Gesamtüberleben nach Induktion mit Rituximab mit und ohne nachfolgende Transplantation

Die Betrachtung der Patientengruppe, die Rituximab in Kombination mit CHOP in der Ersttherapie erhalten hat, zeigte im Vergleich der nachfolgend transplantierten ($n = 6$) mit den nicht-transplantierten Patienten ($n = 40$) hinsichtlich des Gesamtüberlebens keinen signifikanten Unterschied ($P = 0,5$), wie Abbildung 15 darstellt. Dabei muss beachtet werden, dass die Gruppe der transplantierten Patienten mit nur 6 Personen sehr klein war. Das mediane Gesamtüberleben wurde in der Transplantationsgruppe noch nicht erreicht (Wertebereich 25,3-97,4 Mon.) und lag nach R-CHOP ohne nachfolgende Transplantation bei 89,2 Monaten (Wertebereich 5,1-95,4).

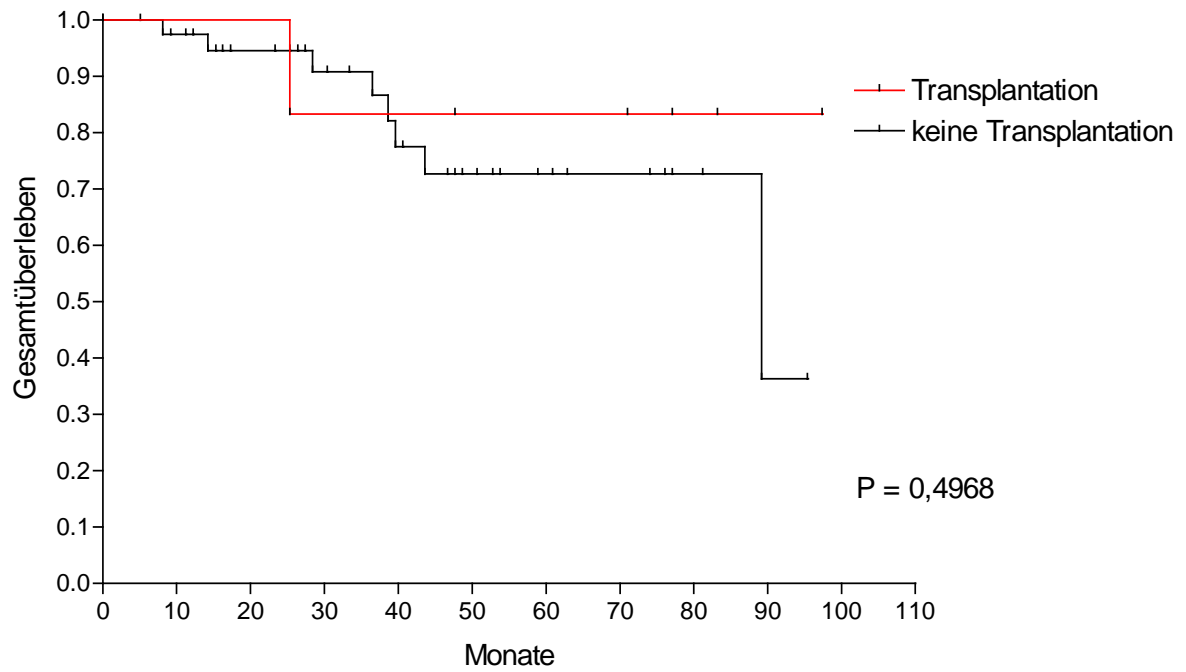


Abbildung 15: Gesamtüberleben nach Rituximab-Induktion mit und ohne nachfolgende Transplantation

4. Diskussion

Die vorliegende retrospektive Arbeit untersuchte die therapeutischen Entwicklungen der letzten 20 Jahre in der Primärtherapie des follikulären Lymphoms anhand des Patientenkollektivs der II. Medizinischen Klinik der Universitätsklinik Kiel. Ziel dieser Arbeit war es, verschiedene Therapieansätze in der Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom zu untersuchen, die außerhalb eines klinischen Studienprotokolls behandelt wurden. Prospektive klinische Studien, die ein untersuchtes Patientenkollektiv anhand der Einschlusskriterien relativ genau definieren, erlauben häufig nicht den Einschluss von Patienten mit Komorbiditäten. Deshalb sollten mit der vorliegenden Untersuchung Wirkung und Toxizität einzelner Therapieprotokolle in der klinischen Praxis geprüft werden und insbesondere die Praktikierbarkeit intensiverer Therapieschemata wie das CHOEP-Protokoll und die autologe Stammzelltransplantation untersucht werden. Grundlage der Datenerfassung für diese Arbeit war das Patientenarchiv der II. Medizinischen Klinik in Kiel, die seit mehr als 30 Jahren das größte Schwerpunktzentrum in der Behandlung maligner Lymphome in Schleswig-Holstein darstellt.

Das untersuchte Patientenkollektiv der II. Medizinischen Klinik war epidemiologisch repräsentativ für das follikuläre Lymphom (vgl. Tab. 1). Vergleichbar mit Literaturdaten lag der Erkrankungsgipfel der Patientengruppe im 6. Lebensjahrzehnt, der Großteil der Patienten befand sich bei Erstdiagnose in den Stadien III und IV und es zeigte sich eine ausgeglichene Verteilung auf die 3 FLIPI-Gruppen [Armitage und Weisenburger 1998, Hiddemann et al. 2007, Solal-Céligny et al. 2004].

Das mediane Gesamtüberleben unterschied sich hingegen von den Angaben in der Literatur: während in der Literatur seit den 70er Jahren Überlebenszeiten von 8 bis 10 Jahren angegeben werden [Horning 1993, Hiddemann et al. 1997], wurde in dem untersuchten Patientenkollektiv ein medianes Überleben von 17,6 Jahren ermittelt. Dieses deutlich längere Gesamtüberleben kann unter anderem mit den langen Überlebenszeiten nach autologer Blutstammzelltransplantation zusammenhängen, die bei einem Fünftel des Patientenkollektivs durchgeführt wurde. Darüber hinaus hat sich die supportive Therapie in den letzten Jahren deutlich verbessert [Swenson et al. 2005] und wohl auch zu einem längeren Überleben bei Einsatz intensiverer Therapien beigetragen.

In den frühen Erkrankungsstadien I und II gilt die potentiell kurative Strahlentherapie als Therapiestandard [Buske et al. 2007]. Eine der größten Studien über das folliculäre Lymphom in frühen Stadien untersuchte retrospektiv 177 Patienten der Stanford-Universität, die zwischen 1961 und 1994 involved-field, extended-field oder total nodal mit Strahlendosen zwischen 35 und 50 Gy bestrahlt wurden und ermittelte rezidivfreie- und Gesamtüberlebensraten von jeweils 44% und 64% nach 10 Jahren und von je 37% und 35% nach 20 Jahren [Mac Manus und Hoppe 1996]. Progressionsfreie Überlebensraten von mindestens 40% nach 10 Jahren wurden unter anderem von einer retrospektiven Studie an 58 Patienten des Royal Marsden Hospital, London, und von einer retrospektiven amerikanischen Studie an 80 Patienten der Universität Texas bestätigt [Pendlebury et al. 1995, Wilder et al. 2001]. Die Patientengruppe, die in der II. Medizinischen Klinik strahlentherapeutisch behandelt wurde, zeigte im Gegensatz zu den zitierten Studien eine deutlich schlechtere Krankheitskontrolle mit einer progressionsfreien Überlebensrate von nur 23% nach 10 Jahren (vgl. Abb. 4). Das 10-jährige Gesamtüberleben von 79,1% entsprach hingegen den Literaturdaten von 60 bis 80% (vgl. Abb. 4) [Pendlebury et al. 1995, Mac Manus und Hoppe 1996, Wilder et al. 2001]. Die Unterschiede im progressionsfreien Überleben zwischen dem untersuchten Patientenkollektiv und den Literaturangaben könnten mit dem stärker selektierten Kollektiv und einer genaueren Stadieneinteilung im Rahmen klinischer Studienprotokolle zusammenhängen; in der II. Medizinischen Klinik wurden in die Therapieentscheidung für eine reine Strahlenbehandlung möglicherweise auch Komorbiditäten der Patienten miteinbezogen.

Derzeit besteht international kein Konsens über die erforderliche Ausdehnung der Bestrahlungsregionen, weil potentielle Heilungschancen durch Großfeldbestrahlungen zugleich mit erhöhter Toxizität verbunden sind [Stuschke et al. 1997]. Während die Leitlinien der „Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie“ (DGHO) die Involved-field- oder auch Extended-field-Bestrahlung empfehlen, wird in den Leitlinien des amerikanischen „National Comprehensive Cancer Network“ (NCCN) primär nur eine Involved-field-Bestrahlung empfohlen [Witzens-Harig und Herfarth 2009]. Da die Ergebnisse der reinen Strahlentherapie in frühen Stadien bislang insgesamt unbefriedigend blieben, wird in der MIR-Studie („Mabthera Involved-field Radiotherapy-Trial“), einer Phase II-Studie der GLSG und der „Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie“ (ARO), gerade die Kombination einer Involved-field-Bestrahlung mit dem CD20-Antikörper Rituximab bei Patienten in frühen Erkrankungsstadien untersucht [vgl. aktuelle Studie der GLSG und ARO: „Rituximab and Involved Field Radiotherapy in Early Stage Follicular Lymphoma (MIR)“,

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00509184>]. Hintergrund dieses neuen Therapiekonzeptes bilden Erkenntnisse, dass der Antikörper eine mikroskopische Resterkrankung therapieren kann, die möglicherweise außerhalb des Strahlengebietes vorliegt [Forstpointner et al. 2006, Hirt et al. 2008].

Der 2004 im Rahmen einer retrospektiven Studie an 4167 Patienten ermittelte Risikoindex FLIPI gilt als verlässlicher Prognoseindex und ist auch übertragbar auf Patienten, die mit Rituximab behandelt werden [Solal-Céligny et al. 2004, Buske et al. 2006]. Vergleichbar mit den Ergebnissen der zitierten Studie zeigten sich in der vorliegenden Arbeit für Patienten in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen den 3 Prognosegruppen ($P = 0,028$) (vgl. Abb. 7): in der FLIPI-Risikogruppe „low“ wurde das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht, in der Risikogruppe „intermediate“ betrug es 211 Monate und in der Risikogruppe „high“ 127,9 Monate. Während sich in der vorliegenden Untersuchung die Hochrisikogruppe im Gesamtüberleben deutlich von den beiden anderen Gruppen abhob, zeigte sich kein Unterschied zwischen den Patientengruppen mit niedrigem und mittlerem Risiko. Dieser Befund könnte mit den Postremissionstherapien zusammenhängen, die in diesem Patientenkollektiv durchgeführt wurden und den FLIPI möglicherweise in der Gruppenzuordnung „low“ und „intermediate“ beeinträchtigten. Ähnliche Befunde wurden im Rahmen einer GLSG-Studie an 362 Patienten mit follikulärem Lymphom in fortgeschrittenen Stadien nach Behandlung mit R-CHOP ermittelt [Buske et al. 2006]: in der GLSG-Studie zeigte die Hochrisikogruppe innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 2 Jahren ein deutlich kürzeres Therapieansprechen (2-Jahres time-to-treatment failure TTF 67%) gegenüber den Gruppen mit niedrigem und mittlerem Risikoindex mit jeweils vergleichbaren Krankheitsverläufen (2-Jahres TTF 92% bei niedrigem Risikoindex bzw. 90% bei mittlerem Risikoindex).

Besonderes Interesse der vorliegenden Untersuchung galt der vergleichenden Betrachtung der 3 anthrazyklinhaltigen Chemotherapien CHOP, CHOEP und R-CHOP, die hinsichtlich Therapieansprechen, progressionsfreiem- und Gesamtüberleben verglichen wurden. Die CHOEP-Therapie, die in den 90er Jahren in der II. Medizinischen Klinik des UKSH Kiel eingesetzt wurde, unterschied sich von dem etablierten CHOP-Regime durch die zusätzliche zytostatische Komponente Etoposid und stellte damit ein intensiveres Therapieschema dar. Die kürzlich etablierte Immunchemotherapie R-CHOP wurde seit 2000 in der Behandlung des follikulären Lymphoms in der II. Medizinischen Klinik angewendet.

Zwischen den 3 Therapiegruppen konnten weder in Gesamtansprechrate ($P = 1,0$) oder im Anteil kompletter Remissionen ($P = 1,0$), noch im progressionsfreien- ($P = 0,09$) und Gesamtüberleben ($P = 0,81$) statistisch signifikante Unterschiede ermittelt werden.

Die Gesamtansprechraten der untersuchten Patientengruppen (CHOP 91,8%, CHOEP 93,2%, R-CHOP 95,6%) waren vergleichbar mit den Ergebnissen der GLSG-Studie an 428 Patienten mit folliculärem Lymphom, die im randomisierten Vergleich die Induktionstherapien R-CHOP und CHOP untersuchte und ein Therapieansprechen von 96% nach Behandlung mit R-CHOP und 90% nach CHOP ermittelte ($P = 0,011$) [Hiddemann et al. 2005]. Die Anteile kompletter Remissionen (CHOP 27,4%, CHOEP 31,8%, R-CHOP 32,6%) lagen in der vorliegenden Arbeit allerdings deutlich höher im Vergleich zu den Ergebnissen der zitierten Studie, in der 20% der R-CHOP-Gruppe und 17% nach CHOP den Status „CR“ erreichten. Dabei ist die strenge Definition der Remissionskriterien in der GLSG-Studie zu berücksichtigen: als „komplette Remission“ wurde die Eliminierung sämtlicher Lymphommanifestationen einschließlich des Knochenmarks für mindestens 4 Wochen definiert; Patienten, bei denen keine Knochenmarkpunktion durchgeführt wurde, wurden bereits der „PR“-Gruppe zugeordnet.

Drei weitere randomisierte Studien, die Rituximab in Kombination mit CVP (Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon) [Marcus et al. 2008], MCP (Mitoxantron, Chlorambucil, Prednisolon) [Herold et al. 2007] und CHVP+I (Cyclophosphamid, Adriamycin, Etoposid, Prednisolon, Interferon) [Salles et al. 2008] gegenüber alleiniger Chemotherapie in der Primärtherapie untersuchten, ermittelten signifikante Unterschiede im Therapieansprechen zugunsten der Rituximab-Kombination (ORR R-CVP vs CVP 81% vs 57%, $P < 0,0001$; ORR R-MCP vs MCP 92% vs 75%, $P = 0,0009$; CR + CR unconfirmed nach 18 Mon. R-CHVP+I vs CHVP+I 67% vs 50%, $P = 0,001$).

Neben der Bedeutung der Rituximab-Komponente in der Induktionstherapie des folliculären Lymphoms hinsichtlich des Therapieansprechens ist auch die hohe Wirksamkeit der anthrazyklinhaltigen Chemotherapieschemata beachtenswert: die überragenden Gesamtansprechraten von mindestens 90% in der GLSG-Studie und in der vorliegenden Untersuchung übertrafen deutlich die Ansprechraten anthrazyklinfreier Therapieprotokolle (vgl. CVP, MCP).

Hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens zeigte sich in der vorliegenden Arbeit nach medianer Beobachtungszeit von 81 Monaten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den 3 untersuchten Patientengruppen CHOP, CHOEP und R-CHOP, allerdings zeichnete sich ein Trend zugunsten besserer Krankheitsverläufe in der R-CHOP-

Patientengruppe ab (medianes PFS CHOP: 30,4 Mon., medianes PFS CHOEP: 52,7 Mon., medianes PFS R-CHOP: nicht erreicht) (vgl. Abb. 8). Im direkten Vergleich der beiden Therapiearme CHOP und R-CHOP zeigte sich hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens ein signifikanter Unterschied zugunsten der Rituximab-Kombination ($P = 0,02$). Diese Beobachtung steht in Übereinstimmung mit sämtlichen großen randomisierten Studien zum Vergleich von Immunchemotherapie mit alleiniger Chemotherapie. In der oben zitierten GLSG-Studie zum Vergleich von R-CHOP und CHOP schnitt die Gruppe der R-CHOP-Patienten hinsichtlich der Dauer des Therapieansprechens nach medianer Beobachtung von 18 Monaten signifikant besser im Vergleich zur CHOP-Gruppe ab ($P < 0,001$) [Hiddemann et al. 2005]; die Studie zur Evaluation der Therapiekombination aus Rituximab und CVP zeigte nach medianem Follow-up von 53 Monaten ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben der R-CVP-Patienten gegenüber dem Behandlungsarm ohne Rituximab ($P < 0,0001$) [Marcus et al. 2008] und die „Ostdeutsche Studiengruppe für Hämatologie und Onkologie“ OSHO ermittelte im Vergleich von R-MCP mit MCP nach medianer Beobachtungszeit von 47 Monaten einen signifikanten Unterschied im progressionsfreien und ereignisfreien Überleben zugunsten der R-MCP-Gruppe (je $P < 0,0001$) [Herold et al. 2007]. Auch in der französischen Studie der „Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte“ und der „Groupe Ouest-Est des Leucémies et des Autres Maladies du Sang“ (GELA und GOELAMS) zum Vergleich von R-CHVP+I und CHVP+I zeigten sich signifikante Unterschiede im ereignisfreien Überleben nach 5 Jahren ($P = 0,001$) [Salles et al. 2008].

Während die Hinzunahme von Etoposid in ein anthrazyklinhaltiges Therapieschema wie CHOP bei aggressiven Lymphomen vor allem bei jüngeren Patienten mit guter Prognose zu einem längeren krankheitsfreien Überleben geführt hat [Pfreundschuh et al. 2004], zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung keine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens durch das intensive Chemotherapieschema CHOEP. In der Literatur gibt es keine vergleichbaren Studien zur Wirksamkeit des CHOEP-Regimes in der Behandlung des folliculären Lymphoms, es wurden aber zum Teil andere aggressive Chemotherapieschemata untersucht. Zwei Studien, die die Wirksamkeit der aggressiven Therapieschemata ProMACE-CytaBOM (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Etoposid, Prednison, Vincristin, Bleomycin, Cytosin Arabinosid, Methotrexat, Leucovorin) und ProMACE-MOPP (Prednison, Methotrexat, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Etoposid, Mechlorethamin, Vincristin, Procarbazin) untersuchten, zeigten im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Arbeit beachtliche Verlängerungen im krankheitsfreien Überleben mit zunehmender Therapieintensität [Baldini et al. 1997, Young et al. 1988]: die italienische Pilotstudie an 39

Patienten in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien zum therapeutischen Nutzen von ProMACE-CytaBOM ermittelte nach medianem Follow-up von 49 Monaten eine krankheitsfreie Überlebensrate von 60%, das amerikanische „National Cancer Institute“ zeigte in einer Studie an 104 Patienten zum Vergleich der „Watch and Wait“-Strategie mit einer aggressiven Therapie aus dem ProMACE-MOPP-Schema + Ganzkörperbestrahlung für den ProMACE-MOPP-Therapiearm ein krankheitsfreies Überleben von 51% nach 4 Jahren. Beide Studien konnten aber keine Verbesserung im Gesamtüberleben durch den Einsatz der intensiven Therapieschemata feststellen. Für das Patientenkollektiv der II. Medizinischen Klinik wurde ebenfalls kein Überlebensvorteil nach CHOEP-Therapie ermittelt.

Bei der Evaluation aggressiver Therapieschemata kommt der Betrachtung der Toxizität entscheidende Bedeutung zu: zu den schwerwiegendsten Komplikationen nach Etoposid-Verabreichung zählt die dosisabhängige Knochenmarksuppression [Joel et al. 1994]. In der untersuchten CHOEP-Patientengruppe traten wenige Fälle von Neutropenie und Anämie auf; im Vergleich mit dem CHOP- und R-CHOP-Schema konnte keine erhöhte Toxizität festgestellt werden. Die Ermittlungen der vorliegenden Arbeit zeigen damit, dass sich in dem untersuchten Patientenkollektiv durch die Hinzunahme von Etoposid zum CHOP-Regime bei vergleichbarer Toxizität kein Vorteil erzielen ließ. Die Therapien mit den aggressiven Therapieprotokollen ProMACE-CytaBOM und ProMACE-MOPP waren mit beachtlicher Toxizität verbunden (u.a. ein Todesfall durch Sepsis in Neutropenie nach ProMACE-CytaBOM), so dass sich bei fehlendem Überlebensvorteil der Einsatz entsprechender aggressiver Therapieschemata in der Behandlung des folliculären Lymphoms nicht etablieren konnte [Baldini et al. 1997, Young et al. 1988].

Drei der 4 oben angeführten Studien zum Vergleich einer Rituximab-Chemotherapie-Kombination mit alleiniger Chemotherapie zeigten neben den Verbesserungen hinsichtlich Ansprechrate und Krankheitskontrolle einen Überlebensvorteil nach Immunchemotherapie. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen konnten in der vorliegenden Untersuchung keine Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen den 3 Therapiegruppen CHOP, CHOEP und R-CHOP ermittelt werden (medianes OS CHOEP: 144,1 Mon., medianes OS CHOP und R-CHOP: nicht erreicht) (vgl. Abb. 10). Es zeigte sich auch im direkten Vergleich zwischen CHOP- und R-CHOP-Patientengruppe hinsichtlich des Gesamtüberlebens kein signifikanter Unterschied ($P = 0,66$). Demgegenüber ermittelte die GLSG-Studie 3 Jahre nach Therapiebeginn ein signifikant längeres Überleben der R-CHOP-Gruppe im Vergleich zu den CHOP-Patienten ($P = 0,016$) [Hiddemann et al. 2005], das Gesamtüberleben der R-CVP-Gruppe unterschied sich nach 4 Jahren signifikant gegenüber der Patientengruppe ohne

Rituximab in der Induktionsherapie ($P = 0,029$) [Marcus et al. 2008] und auch der Vergleich von R-MCP mit MCP zeigte nach 4 Jahren einen signifikanten Unterschied im Überleben ($P = 0,0096$) [Herold et al. 2007]. Wie eingangs erwähnt, bestätigte kürzlich eine Cochrane-Metaanalyse von 7 randomisierten Studien zum Vergleich von Rituximab + Chemotherapie gegenüber alleiniger Chemotherapie für Patienten mit indolentem- oder Mantelzelllymphom die Überlegenheit der Rituximab-Kombination hinsichtlich Gesamtansprechrates, Krankheitskontrolle und Gesamtüberleben [Schulz et al. 2007], so dass dieses Therapiekonzept als neuer Therapiestandard gilt [Buske et al. 2007]. In der vorliegenden Untersuchung könnte die fehlende Überlegenheit der R-CHOP-Kombination gegenüber dem CHOP-Therapieschema hinsichtlich des Gesamtüberlebens mit den relativ kleinen Gruppengrößen zusammenhängen (R-CHOP: 46 Patienten, CHOP: 76 Patienten). Zudem ist anzunehmen, dass fortschrittliche Konsolidierungs- und Rezidivtherapien auch zu verlängerten Überlebenszeiten in der CHOP-Gruppe geführt haben.

In etwa 3% pro Jahr kommt es zu einer histologischen Transformation des indolenten Non-Hodgkin-Lymphoms in ein aggressives Lymphom [Montoto et al. 2007]. Transformierte Lymphome zeigen gewöhnlich ein aggressives Verhalten mit sehr schlechter Prognose [Gallagher et al. 1986]. Bei 14 Patienten des untersuchten Patientenkollektivs fanden sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zugleich histologisch sekundär hochmaligne Anteile. Diese Patientengruppe unterschied sich hinsichtlich Therapieansprechen (Gesamtansprechrates: $P = 0,97$) und progressionsfreiem Überleben ($P = 0,65$) nicht von den übrigen Patienten in fortgeschrittenen Stadien. Im Gesamtüberleben zeigte die Gruppe der transformierten Patienten jedoch eine deutliche Tendenz zu kürzeren Überlebenszeiten ($P = 0,055$; medianes OS transformiertes FL: 78,1 Mon., medianes OS FL Stad. III + IV: 211 Mon.) (vgl. Abb. 12). Diese Beobachtung wird durch Ergebnisse einer britischen Studie über die klinische Bedeutung einer Transformation gestützt, die ein medianes Überleben von 1,2 Jahren nach Transformation ermittelte [Montoto et al. 2007]. Zur Verbesserung der Prognose von Patienten mit sekundär transformiertem follikulärem Lymphom wird daher eine Therapiestrategie in Anlehnung an Protokolle für aggressive Lymphome empfohlen, zu denen unter anderem die autologe Stammzelltransplantation für jüngere Patienten, die allogene Stammzelltransplantation in refraktären Fällen sowie die neu entwickelte Radioimmuntherapie zählen [Vitolo et al. 2008]. Möglicherweise könnte eine aggressive Therapie auch das Überleben der Patienten mit simultan hochmalignen Anteilen in der Primärhistologie verbessern.

Der Stellenwert der autologen Stammzelltransplantation in der Therapie des folliculären Lymphoms wird aufgrund hoher Therapieeffizienz bei zugleich beträchtlicher Toxizität kontrovers diskutiert. In der II. Medizinischen Klinik des UKSH Kiel wurden im Anschluss an die Induktionstherapie 52 Patienten nach myeloablativer Therapie autolog stammzelltransplantiert. Im untersuchten Patientenkollektiv wurden mit Raten von 93,6% kompletter Remissionen und 6,4% partieller Remissionen nach ASCT bessere Ergebnisse ermittelt als in einer entsprechenden GLSG-Studie an 307 Patienten zum Vergleich der autologen Stammzelltransplantation mit einer Interferon-Erhaltung nach Induktion mit CHOP bzw. MCP [Lenz et al. 2004 a]: in der GLSG-Studie erreichten nach Stammzellmobilisierung und myeloablativer Therapie mit Dexamethason-BEAM und TBI/CY („total body irradiation“ + Cyclophosphamid) 52,1% der transplantierten Patienten eine komplette und 45,8% eine partielle Remission. Die Unterschiede im Therapieansprechen zwischen dem untersuchten Patientenkollektiv der II. Medizinischen Klinik und den Studienpatienten der GLSG sind einerseits auf die strengeren Remissionskriterien der GLSG-Studie zurückzuführen, in der Patienten mit unbestätigter kompletter Remission nach ASCT (CRu) der Gruppe „PR“ zugeordnet wurden [Lenz et al. 2004 a]. Außerdem handelte es sich bei dem Patientenkollektiv der II. Medizinischen Klinik wohl um eine Auswahl besonders geeigneter Patienten für eine autologe Stammzelltransplantation.

In der vorliegenden Arbeit konnte nach medianer Beobachtungszeit von 79 Monaten (6,6 Jahren) auch ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben der Transplantationsgruppe im Vergleich zur Gruppe der nicht-transplantierten Patienten ermittelt werden ($P < 0,0001$) (vgl. Abb. 13). Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit den Untersuchungen der entsprechenden GLSG-Studie, die ebenfalls einen signifikanten Unterschied im progressionsfreien Überleben nach 5 Jahren zugunsten der Transplantationsgruppe ermittelte ($P < 0,0001$) [Lenz et al. 2004 a]. Auch eine Studie der GOELAMS zeigte nach 9 Jahren ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben für eine Gruppe von transplantierten Patienten nach VCAP-Induktion (Cyclophosphamid, Hochdosis-Doxorubicin, Prednison, Vincristin) verglichen mit dem Therapieregime CHVP-I (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Teniposid, Prednison, Interferon) ($P = 0,004$) [Gyan et al. 2009]. Im Gegensatz zu den angeführten Studien der GLSG und der GOELAMS stellte die Studiengruppe GELA nach 7,5 Jahren keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des ereignisfreien Überlebens zwischen einer Gruppe von Patienten, die nach CHOP-Induktion transplantiert wurden, und einer mit CHVP-I behandelten Patientengruppe fest [Sebban et al. 2006].

Während keine der 3 genannten, großen randomisierten Studien zur autologen Stammzelltransplantation einen Überlebensvorteil zugunsten der transplantierten Patienten zeigen konnte, wurde in der vorliegenden monozentrischen Untersuchung auch ein signifikant längeres Gesamtüberleben für die Transplantationsgruppe ermittelt ($P < 0,0001$) (vgl. Abb. 14). Die herausragenden Therapieergebnisse hinsichtlich Therapieansprechen, progressionsfreiem- und Gesamtüberleben könnten mit einer Auswahl besonders geeigneter Patienten für eine Stammzelltransplantation zusammenhängen. Außerdem ist zu beachten, dass der Großteil der nicht-transplantierten Patienten (55%) - im Gegensatz zu den Vergleichsgruppen in den angeführten Studien - keine weitere Konsolidierungs- oder Erhaltungstherapie erhalten hat und deshalb einen schlechteren Krankheitsverlauf zeigen könnte.

In der GLSG-Studie konnten 5 Jahre nach Stammzelltransplantation noch keine Angaben zum Gesamtüberleben gemacht werden, die beiden französischen Studien zeigten nach medianem Follow-up von 7,5 bzw. 9 Jahren keinen signifikanten Unterschied im Vergleich der Transplantationsgruppe mit den nicht-transplantierten Patienten [Lenz et al. 2004 a, Gyan et al. 2009, Sebban et al. 2006].

Da die zitierten Studien zur autologen Stammzelltransplantation in erster Remission vor der Etablierung der Immunchemotherapie durchgeführt wurden, müssen sie vor diesem Hintergrund neu geprüft werden [Buske et al. 2007]. Erste Ergebnisse der italienischen Studiengruppe „Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo“ (GITMO) zeigen auch nach einer Rituximab-haltigen Induktionstherapie einen Vorteil der autologen Stammzelltransplantation hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens: im Vergleich einer Patientengruppe, die nach Hochdosis-Sequenzchemotherapie mit Rituximab stammzelltransplantiert wurde, mit einer Gruppe, die lediglich sequentiell mit CHOP und Rituximab behandelt wurde, zeigten sich deutlich höhere ereignisfreie Überlebensraten nach 4 Jahren zugunsten der Transplantationsgruppe (4-year EFS 61% vs 28%, $P < 0,001$), während sich kein Unterschied im Gesamtüberleben der beiden Gruppen fand [Ladetto et al. 2008]. Entsprechende Ergebnisse wurden auch in der vorliegenden Untersuchung ermittelt (vgl. Abb. 15), sind aber aufgrund der kleinen Anzahl von nur 6 Patienten in der Transplantationsgruppe nicht aussagekräftig. Es bleibt abzuwarten, ob die transplantierten Patienten der GITMO-Studie nach längerem Follow-up einen Überlebensvorteil gegenüber der Vergleichsgruppe erzielen werden.

Der Stellenwert der autologen Stammzelltransplantation in der Behandlung des folliculären Lymphoms ist nicht nur wegen der bislang fehlenden Evidenz für ein verbessertes

Gesamtüberleben umstritten, sondern auch aufgrund der beachtlichen Toxizität dieser Therapieform: als langfristige Nebenwirkungen können nach autologer Stammzelltransplantation mit Ganzkörperbestrahlung sekundäre Myelodysplasien und akute myeloische Leukämien auftreten [Lenz et al. 2004 b, Howe et al. 2003]. In der GOELAMS-Studie zeigte sich aufgrund hoher Inzidenz sekundärer Neoplasien nach Transplantation trotz verlängertem progressionsfreien Überleben der transplantierten Patienten kein Vorteil im Gesamtüberleben [Gyan et al. 2009].

Derzeit wird die autologe Stammzelltransplantation bei fehlendem Überlebensvorteil gegenüber Rituximab-Induktion und angesichts erhöhter Inzidenzen sekundärer hämatologischer Neoplasien nicht in erster Remission empfohlen [Lenz et al. 2004 b, Gyan et al. 2009, Ladetto et al. 2008].

Ein aktuelles Studienprotokoll der GLSG (sog. Ri-CHOP-Studie) untersucht gerade den Einsatz der autologen Stammzelltransplantation im Rahmen eines umfassenden Therapiekonzeptes bestehend aus initialer Immunchemotherapie, gefolgt von konsolidierender myeloablativer Therapie mit autologer Stammzelltransplantation und abschließender Rituximaberhaltungstherapie. Damit soll das krankheitsfreie Überleben der Patienten weiter verbessert werden und ein mögliches kuratives Potential dieser Kombination aus wirksamen Therapiebausteinen geprüft werden [vgl. aktuelle Ri-CHOP-Studie der GLSG, Buske et al. 2007].

5. Zusammenfassung

Das folliculäre Lymphom gehört zu den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen und kann bislang in fortgeschrittenen Stadien nicht geheilt werden. Die Einführung des monoklonalen Antikörpers Rituximab in die Behandlung des folliculären Lymphoms markierte eine therapeutische Revolution, wobei kein Konsens hinsichtlich des wirksamsten Chemotherapieschemas in Kombination mit dem Antikörper besteht. Ziel der vorliegenden retrospektiven Arbeit war es, vor diesem Hintergrund die therapeutischen Entwicklungen der letzten 20 Jahre in der II. Medizinischen Klinik der Universitätsklinik Kiel zu untersuchen. Dabei sollte das deutschlandweit etablierte Therapieregime CHOP einerseits mit der intensiveren Chemotherapievariante CHOEP (CHOP + Etoposid), andererseits mit der Rituximab-Kombination R-CHOP verglichen werden. Weiterer Untersuchungsgegenstand war die autologe Blutstammzelltransplantation nach Hochdosistherapie, die eine Form der Therapieintensivierung nach erreichter Remission darstellt.

Evaluationskriterien für den Vergleich der 3 Chemotherapieschemata und für die Untersuchung der autologen Stammzelltransplantation waren Therapieansprechen, progressionsfreies- und Gesamtüberleben. Grundlage der Datenerfassung war die elektronische Patientendokumentation der Knochenmarkdatenbank der II. Medizinischen Klinik.

In der vorliegenden Untersuchung konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den 3 Therapieschemata CHOP, CHOEP und R-CHOP hinsichtlich Therapieansprechen ($P = 1,0$), progressionsfreiem- ($P = 0,09$) und Gesamtüberleben ($P = 0,81$) ermittelt werden. Der direkte Vergleich des Therapieschemas R-CHOP mit dem CHOP-Schema zeigte jedoch in Übereinstimmung mit Studien einen signifikanten Unterschied im progressionsfreien Überleben zugunsten der Immunchemotherapie ($P = 0,02$); entgegen Literaturdaten konnte kein Überlebensvorteil nach R-CHOP-Therapie ermittelt werden ($P = 0,66$), wobei die kleinen Gruppengrößen (CHOP: $n = 76$; R-CHOP: $n = 46$) und der Einsatz fortschrittlicher Konsolidierungs- und Rezidivtherapien zu berücksichtigen sind. Durch Hinzunahme von Etoposid zum CHOP-Regime ließ sich bei vergleichbarer Toxizität kein Vorteil gegenüber den beiden anderen Therapieschemata erzielen.

Der Vergleich der autologen Stammzelltransplantation in erster Remission mit konventioneller Therapie ohne myeloablative Behandlung zeigte hoch-signifikante Vorteile im progressionsfreien- ($P < 0,0001$) und Gesamtüberleben ($P < 0,0001$) zugunsten der

Transplantationsgruppe. Mehrere randomisierte Studien ermittelten ähnliche Ergebnisse hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens, aber keine Studie konnte bislang entsprechende Unterschiede im Gesamtüberleben zeigen; in der vorliegenden Untersuchung könnte der deutliche Überlebensvorteil mit der Auswahl besonders geeigneter Patienten für die Stammzelltransplantation zusammenhängen.

Die lange mediane Überlebenszeit des untersuchten Gesamtpatientenkollektivs von 17,6 Jahren ist wohl in erster Linie auf die Erfolge der autologen Stammzelltransplantation in Verbindung mit wirksamer supportiver Therapie zurückzuführen.

Diese retrospektive Untersuchung des Patientenguts der II. Medizinischen Klinik konnte die Überlegenheit der Immunchemotherapie gegenüber alleiniger Chemotherapie in der klinischen Praxis bestätigen und damit die Bedeutung der Rituximab-Therapie außerhalb von Studienprotokollen zeigen. Die Untersuchungsergebnisse des intensiven CHOEP-Therapieschemas legen nahe, dass aggressive Chemotherapieschemata möglicherweise keinen weiteren therapeutischen Vorteil in der Behandlung des follikulären Lymphoms erbringen. Die überragenden Ergebnisse der autologen Stammzelltransplantation in erster Remission schließlich zeigen, dass diese Therapieform für ausgewählte Patienten zu einem langen progressionsfreien- und Gesamtüberleben führen kann.

6. Anhang

Anhang 1: Abkürzungsverzeichnis

ASCT	autologe Stammzelltransplantation
CB/CC	zentroblastisch/zentrozytisches Lymphom
CR	complete remission
CRu	unconfirmed complete remission
EFS	event-free survival
FL	follikuläres Lymphom
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
MR	minimal response
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
ORR	overall response rate (CR + PR)
OS	overall survival
PD	progressive disease
PFS	progression-free survival
PR	partial remission
SD	stable disease
TTF	time-to-treatment failure

Anhang 2:

**Dokumentationsbogen zur Erfassung von Patienten mit Follikulärem
Lymphom aus dem Städtischen Krankenhaus Kiel**

Name:

Geschlecht: () w () m

Geburtsdatum:

Diagnose

Datum:

Pathologie

Herkunft: mit E.-Nr.(lokal):

Referenzhistologie: mit E.-Nr.:

Klassifikation

() Kiel Klassifikation (CB/CC) () WHO Klassifikation (FL)

Grad (1-3b): ()

Klinisches Stadium (I-IV): ()

Anzahl der befallenen Lymphknotenregionen: ()

Lokalisation:

Anzahl extranodaler Manifestationen: ()

Lokalisation:

Bulky-Disease: () ja () nein

B-Symptome: () ja () nein

KM Befall: () ja () nein

Milz Befall: () ja () nein

ECOG-Status (0-4): () () keine Angabe

LDH:

Hb:

Therapie

Beginn:

Primärtherapie:

Chemotherapie: von bis

Protokoll:

.....

Anzahl der Zyklen: ()

Ansprechen: () CR () PR () MR

() SD () PD

Strahlentherapie: von bis

Dosis:

Lokalisation:

Ansprechen: () CR () PR () MR

() SD () PD

Datum des 1. Rezidivs:/Therapieintensivierung:

Klinik:

Rezidivtherapie: von bis

Therapieform:

.....

Datum des 2. Rezidivs:

Klinik:

Rezidivtherapie: von bis

Therapieform:

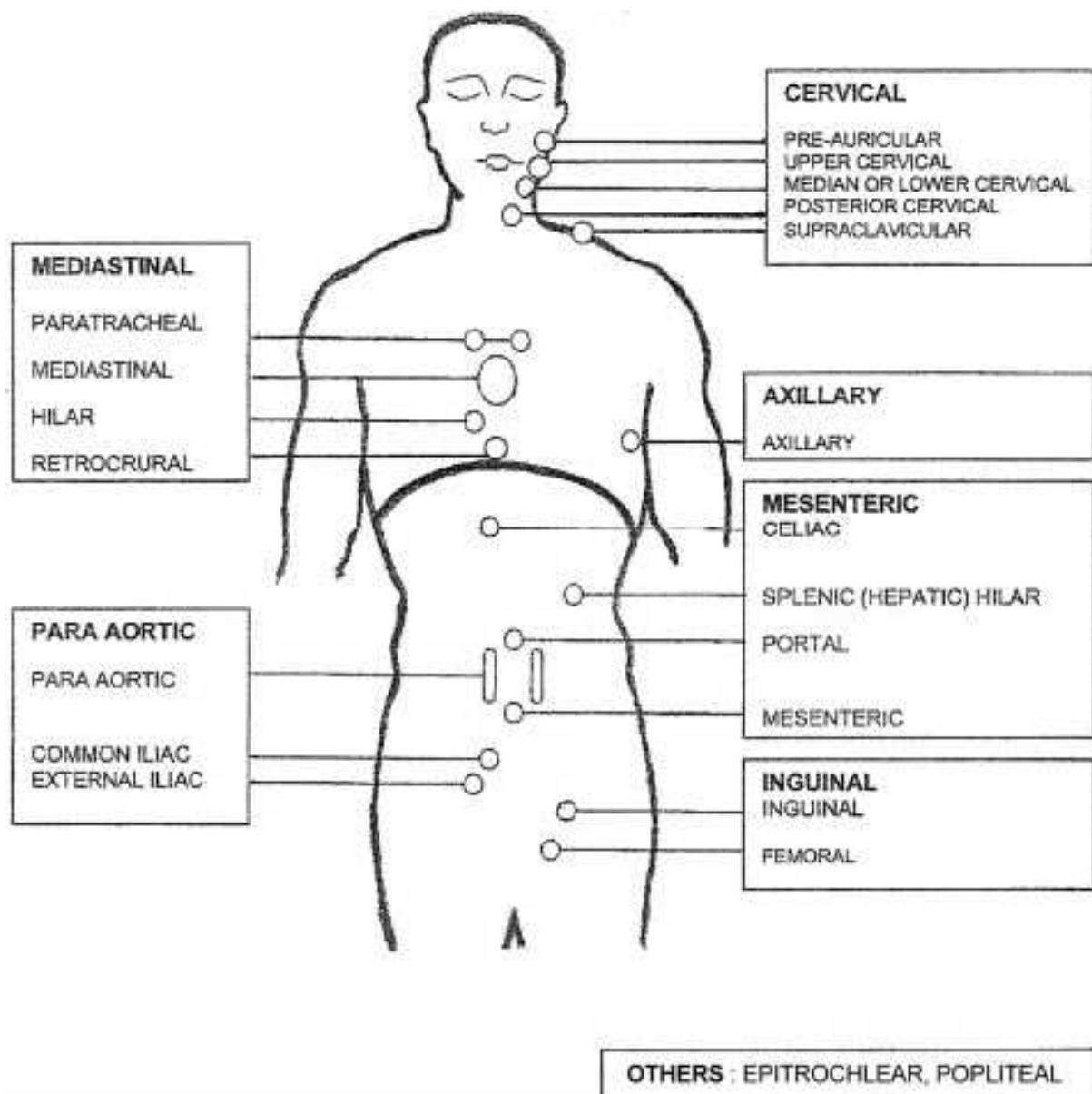
.....

.....

.....

.....

Anhang 3: FLIPI-Figur zur Ermittlung der Anzahl befallener Lymphknotenregionen:
jedes Rechteck entspricht einer Lymphknotenregion und wird als 1 gezählt, bei
beidseitigem Befall als 2 [Solal-Céligny et al. 2004]



7. Literaturverzeichnis

- **Anderson KC**, Bates MP, Slaughenhaupt BL, Pinkus GS, Schlossman SF, Nadler LM. Expression of human B cell-associated antigens on leukemias and lymphomas: a model of human B cell differentiation. *Blood*. **1984** Juni ;63(6):1424-1433.
- **Ardeshna KM**, Smith P, Norton A, Hancock BW, Hoskin PJ, MacLennan KA, Marcus RE, Jelliffe A, Vaughan G, Hudson, Linch DC. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. **2003** Aug 16;362(9383):516-22.
- **Armitage JO**, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol*. **1998** Aug ;16(8):2780-95.
- **Baldini L**, Guffanti A, Gobbi P, Colombi M, Federico M, Avanzini P, Cavanna L, Pieresca C, Silingardi V, Maiolo AT. A pilot study on the use of the ProMACE-CytaBOM regimen as a first-line treatment of advanced follicular non-Hodgkin's lymphoma. Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi. *Cancer*. **1997** März 15;79(6):1234-1240.
- **Bendandi M**. Aiming at a curative strategy for follicular lymphoma. *CA Cancer J Clin*. **2008** Sep/Okt;58(5):305-17.
- **Bende RJ**, Smit LA, van Noesel CJM. Molecular pathways in follicular lymphoma. *Leukemia*. **2007** Jan ;21(1):18-29.
- **Buske C**, Hoster E, Dreyling M, Hasford J, Unterhalt M, Hiddemann W. The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates high-risk from intermediate- or low-risk patients with advanced-stage follicular lymphoma treated front-line with rituximab and the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome. *Blood*. **2006** Sep 1;108(5):1504-8.
- **Buske C**, Unterhalt M, Hiddeman W. Therapie des follikulären Lymphoms. *Der Internist*. **2007** Apr 30;48(4):372-381.
- **Carbone PP**, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res*. **1971** Nov; 31(11):1860-1.

- **Cheson BD**, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, Lister TA, Vose J, Grillo-López A, Hagenbeek A, Cabanillas F, Klippensten D, Hiddemann W, Castellino R, Harris NL, Armitage JO, Carter W, Hoppe R, Canellos GP. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol.* **1999** Apr ;17(4):1244.
- **Cheson BD**, Leonard JP. Monoclonal antibody therapy for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* **2008** Aug 7;359(6):613-26.
- **Czuczman MS**, Weaver R, Alkuzweny B, Berlfein J, Grillo-López AJ. Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9-year follow-up. *J Clin Oncol.* **2004** Dez 1;22(23):4711-6.
- **DeNardo GL**, DeNardo SJ, Goldstein DS, Kroger LA, Lamborn KR, Levy NB, McGahan JP, Salako Q, Shen S, Lewis JP. Maximum-tolerated dose, toxicity, and efficacy of (131)I-Lym-1 antibody for fractionated radioimmunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* **1998** Okt ;16(10):3246-56.
- **Forstpointner R**, Dreyling M, Repp R, Hermann S, Hanel A, Metzner B, Pott C, Hartmann F, Rothmann F, Rohrberg R, Bock H, Wandt H, Unterhalt M, Hiddemann W. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood.* **2004** Nov 15;104(10):3064-3071.
- **Forstpointner R**, Unterhalt M, Dreyling M, Böck H, Repp R, Wandt H, Pott C, Seymour JF, Metzner B, Hänel A, Lehmann T, Hartmann F, Einsele H, Hiddemann W. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood.* **2006** Dez 15;108(13):4003-4008.
- **Fridrik MA**. Malignant lymphoma in adults. *Dtsch Med Wochenschr.* **2008** Okt; 133(41):2109-14.
- **Friedberg JW**. Treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma: the old and the new. *Semin Hematol.* **2008** Juli ;45(3 Suppl 2):S2-6.

- **Gallagher CJ**, Gregory WM, Jones AE, Stansfeld AG, Richards MA, Dhaliwal HS, Malpas JS, Lister TA. Follicular lymphoma: prognostic factors for response and survival. *J Clin Oncol.* **1986** Okt ;4(10):1470-80.
- **Ganti AK**, Weisenburger DD, Smith LM, Hans CP, Bociek RG, Bierman PJ, Vose JM, Armitage JO. Patients with grade 3 follicular lymphoma have prolonged relapse-free survival following anthracycline-based chemotherapy: the Nebraska Lymphoma Study Group Experience. *Ann Oncol.* **2006** Juni ;17(6):920-7.
- **Ghesquieres H**, Berger F, Felman P, et al. Clinicopathologic characteristics and outcome of diffuse large B-cell lymphomas presenting with an associated low-grade component at diagnosis. *J Clin Oncol.* **2006**;24:5234
- **Ghielmini M**, Schmitz SH, Cogliatti SB, Pichert G, Hummerjohann J, Waltzer U, Fey MF, Betticher DC, Martinelli G, Peccatori F, Hess U, Zucca E, Stupp R, Kovacsovic T, Helg C, Lohri A, Bargetzi M, Vorobiof D, Cerny T. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood.* **2004** Juni 15;103(12):4416-23.
- **Gribben JG**. How I treat indolent lymphoma. *Blood.* **2007** Juni 1;109(11):4617-26.
- **Grulich AE**, Vajdic CM. The epidemiology of non-Hodgkin lymphoma. *Pathology.* **2005** Dez ;37(6):409-19.
- **Gyan E**, Foussard C, Bertrand P, Michenet P, Le Gouill S, Berthou C, Maisonneuve H, Delwail V, Gressin R, Quittet P, Vilque J, Desablens B, Jaubert J, Ramée J, Arakelyan N, Thyss A, Moluçon-Chabrot C, Delépine R, Milpied N, Colombat P, Deconinck E. High-dose therapy followed by autologous purged stem cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by the GOELAMS with final results after a median follow-up of 9 years. *Blood.* **2009** Jan 29;113(5):995-1001.
- **Herold M**, Haas A, Srock S, Nesper S, Al-Ali KH, Neubauer A, Dölken G, Naumann R, Knauf W, Freund M, Rohrberg R, Höffken K, Franke A, Ittel T, Kettner E, Haak U, Mey U, Klinkenstein C, Assmann M, von Grünhagen U. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study. *J Clin Oncol.* **2007** Mai 20;25(15):1986-92.

- **Hiddemann W**, Longo DL, Coiffier B, Fisher RI, Cabanillas F, Cavalli F, Nadler LM, De Vita VT, Lister TA, Armitage JO. Lymphoma classification--the gap between biology and clinical management is closing. *Blood*. **1996** Dez 1;88(11):4085-4089.
- **Hiddemann W**, Unterhalt M, Buske C, Sack H. Treatment of follicular follicle centre lymphomas: current status and future perspectives. *J Intern Med Suppl*. **1997** ;74055-62.
- **Hiddemann W**, Dreyling M, Stein H. Lymphome: Neue Erkenntnisse und Therapiestrategien. 1. Aufl. Thieme, Stuttgart; **2004**.
- **Hiddemann W**, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R, Reiser M, Metzner B, Harder H, Hegewisch-Becker S, Fischer T, Kropff M, Reis H, Freund M, Wörmann B, Fuchs R, Planker M, Schimke J, Eimermacher H, Trümper L, Aldaoud A, Parwaresch R, Unterhalt M. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. **2005** Dez 1;106(12):3725-32.
- **Hiddemann W**, Buske C, Dreyling M, Weigert O, Lenz G, Unterhalt M. Current management of follicular lymphomas. *Br J Haematol*. **2007** Jan ;136(2):191-202.
- **Hirt C**, Schüler F, Kiefer T, Schwenke C, Haas A, Niederwieser D, Nesper S, Assmann M, Srock S, Rohrberg R, Dachselt K, Leithäuser M, Rabkin CS, Herold M, Dölken G. Rapid and sustained clearance of circulating lymphoma cells after chemotherapy plus rituximab: clinical significance of quantitative t(14;18) PCR monitoring in advanced stage follicular lymphoma patients. *Br. J. Haematol*. **2008** Mai ;141(5):631-640.
- **Hochster H**, Weller E, Gascoyne RD, Habermann TM, Gordon LI, Ryan T, Zhang L, Colocci N, Frankel S, Horning SJ. Maintenance rituximab after cyclophosphamide, vincristine, and prednisone prolongs progression-free survival in advanced indolent lymphoma: results of the randomized phase III ECOG1496 Study. *J. Clin. Oncol*. **2009** Apr 1;27(10):1607-1614.
- **Horning SJ**. Natural history of and therapy for the indolent non-Hodgkin's lymphomas. *Semin Oncol*. **1993** Okt ;20(5 Suppl 5):75-88.
- **Horning SJ**, Rosenberg SA. The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *N Engl J Med*. **1984** Dez 6;311(23):1471-5.

- **Howe R**, Micallef INM, Inwards DJ, Ansell SM, Dewald GW, Dispenzieri A, Gastineau DA, Gertz MA, Geyer SM, Hanson CA, Lacy MQ, Tefferi A, Litzow MR. Secondary myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia are significant complications following autologous stem cell transplantation for lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* **2003** Aug ;32(3):317-324.
- **Jaffe ES**, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. Pathology and Genetics of tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. In: World Health Organization of Tumours. Lyon: IARC Press; **2001**.
- **Joel SP**, Shah R, Slevin ML. Etoposide dosage and pharmacodynamics. *Cancer Chemother Pharmacol.* **1994** ;34 SupplS69-75.
- **Ladetto M**, De Marco F, Benedetti F, Vitolo U, Patti C, Rambaldi A, Pulsoni A, Musso M, Liberati AM, Olivieri A, Gallamini A, Pogliani E, Scalabrini DR, Callea V, Di Raimondo F, Pavone V, Tucci A, Cortelazzo S, Levis A, Boccadoro M, Majolino I, Pileri A, Gianni AM, Passera R, Corradini P, Tarella C. Prospective, multicenter randomized GITMO/III trial comparing intensive (R-HDS) versus conventional (CHOP-R) chemoimmunotherapy in high-risk follicular lymphoma at diagnosis: the superior disease control of R-HDS does not translate into an overall survival advantage. *Blood.* **2008** Apr 15;111(8):4004-13.
- **Lennert K**. Malignant lymphomas: other than Hodgkin's disease: histology, cytology, ultrastructure, immunology. Berlin: Springer-Verlag Book; **1978**.
- **Lenz G**, Dreyling M, Schiegnitz E, Forstpointner R, Wandt H, Freund M, Hess G, Truemper L, Diehl V, Kropff M, Kneba M, Schmitz N, Metzner B, Pfirrmann M, Unterhalt M, Hiddemann W. Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood.* **2004 a** Nov 1;104(9):2667-74.
- **Lenz G**, Dreyling M, Schiegnitz E, Haferlach T, Hasford J, Unterhalt M, Hiddemann W. Moderate increase of secondary hematologic malignancies after myeloablative radiochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in patients with indolent lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol.* **2004 b** Dez 15;22(24):4926-33.
- **Liu Q**, Fayad L, Cabanillas F, Hagemeister FB, Ayers GD, Hess M, Romaguera J, Rodriguez MA, Tsimberidou AM, Verstovsek S, Younes A, Pro B, Lee M, Ayala A, McLaughlin P. Improvement of overall and failure-free survival in stage IV follicular

- lymphoma: 25 years of treatment experience at The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. *J Clin Oncol.* **2006** Apr 1;24(10):1582-9.
- **Mac Manus MP**, Hoppe RT. Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol.* **1996** Apr ;14(4):1282-90.
 - **Marcus R**, Imrie K, Solal-Celigny P, Catalano JV, Dmoszynska A, Raposo JC, Offner FC, Gomez-Codina J, Belch A, Cunningham D, Wassner-Fritsch E, Stein G. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* **2008** Okt 1;26(28):4579-86.
 - **Montoto S**, Davies AJ, Matthews J, Calaminici M, Norton AJ, Amess J, Vinnicombe S, Waters R, Rohatiner AZS, Lister TA. Risk and clinical implications of transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* **2007** Juni 10;25(17):2426-33.
 - **Montoto S**, Moreno C, Domingo-Doménech E, Estany C, Oriol A, Altés A, Besalduch J, Pedro C, Gardella S, Escoda L, Asensio A, Vivancos P, Galán P, de Sevilla AF, Ribera JM, Briones J, Colomer D, Campo E, Montserrat E, López-Guillermo A. High clinical and molecular response rates with fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone in previously untreated patients with advanced stage follicular lymphoma. *Haematologica.* **2008** Feb ;93(2):207-14.
 - **Morschhauser F**, Radford J, Van Hoof A, Vitolo U, Soubeyran P, Tilly H, Huijgens PC, Kolstad A, d'Amore F, Gonzalez Diaz M, Petrini M, Sebban C, Zinzani PL, van Oers MHJ, van Putten W, Bischof-Delaloye A, Rohatiner A, Salles G, Kuhlmann J, Hagenbeek A. Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* **2008** Nov 10;26(32):5156-64.
 - **Morton LM**, Hartge P, Holford TR, Holly EA, Chiu BCH, Vineis P, Stagnaró E, Willett EV, Franceschi S, La Vecchia C, Hughes AM, Cozen W, Davis S, Severson RK, Bernstein L, Mayne ST, Dee FR, Cerhan JR, Zheng T. Cigarette smoking and risk of non-Hodgkin lymphoma: a pooled analysis from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (interlymph). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **2005** Apr ;14(4):925-33.

- **Morton LM**, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*. **2006** Jan 1;107(1):265-76.
- **Oken MM**, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am. J. Clin. Oncol.* **1982** Dez ;5(6):649-655.
- **Ott G**, Katzenberger T, Lohr A, Kindelberger S, Rüdiger T, Wilhelm M, Kalla J, Rosenwald A, Müller JG, Ott MM, Müller-Hermelink HK. Cytomorphologic, immunohistochemical, and cytogenetic profiles of follicular lymphoma: 2 types of follicular lymphoma grade 3. *Blood*. **2002** Mai 15;99(10):3806-12.
- **Pendlebury S**, el Awadi M, Ashley S, Brada M, Horwich A. Radiotherapy results in early stage low grade nodal non-Hodgkin's lymphoma. *Radiother Oncol.* **1995** Sep; 36(3):167-71.
- **Pfreundschuh M**, Trümper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rudolph C, Reiser M, Hossfeld DK, Metzner B, Hasenclever D, Schmitz N, Glass B, Rube C, Loeffler M. 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*. **2004** Aug 1;104(3):626-33.
- **Reff ME**, Carner K, Chambers KS, Chinn PC, Leonard JE, Raab R, Newman RA, Hanna N, Anderson DR. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood*. **1994** Jan 15;83(2):435-45.
- **Rigacci L**, Federico M, Martelli M, Zinzani PL, Cavanna L, Bellesi G, Merli F, Alterini R, Petrucci MT, Tani M, Liberati AM, Vitolo U, Pavone V, Cuneo A, Chisesib T, Brugiattelli M. The role of anthracyclines in combination chemotherapy for the treatment of follicular lymphoma: retrospective study of the Intergruppo Italiano Linfomi on 761 cases. *Leuk Lymphoma*. **2003** Nov ;44(11):1911-7.
- **Salles GA**. Clinical features, prognosis and treatment of follicular lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. **2007** ;2007:216-25.
- **Salles G**, Mounier N, de Guibert S, Morschhauser F, Doyen C, Rossi J, Haioun C, Brice P, Mahé B, Bouabdallah R, Audhuy B, Ferme C, Dartigeas C, Feugier P, Sebban C, Xerri L, Foussard C. Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: results of the GELA-GOELAMS FL2000 study. *Blood*. **2008** Dez 15;112(13):4824-31.

- **Schulz H**, Bohlius JF, Trelle S, Skoetz N, Reiser M, Kober T, Schwarzer G, Herold M, Dreyling M, Hallek M, Engert A. Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* **2007** Mai 2;99(9):706-14.
- **Sebban C**, Mounier N, Brousse N, et al. Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma : the GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* **2006**;108:2540.
- **Shan D**, Ledbetter JA, Press OW. Signaling events involved in anti-CD20-induced apoptosis of malignant human B cells. *Cancer Immunol Immunother.* **2000** März; 48(12):673-83.
- **Solal-Céligny P**, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, Au WY, Bellei M, Brice P, Caballero D, Coiffier B, Conde-Garcia E, Doyen C, Federico M, Fisher RI, Garcia-Conde JF, Guglielmi C, Hagenbeek A, Haioun C, LeBlanc M, Lister AT, Lopez-Guillermo A, McLaughlin P, Milpied N, Morel P, Mounier N, Proctor SJ, Rohatiner A, Smith P, Soubeyran P, Tilly H, Vitolo U, Zinzani P, Zucca E, Montserrat E. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood.* **2004** Sep 1; 104(5):1258-65.
- **Stansfeld AG**, Diebold J, Noel H, Kapanci Y, Rilke F, Kelényi G, Sundstrom C, Lennert K, van Unnik JA, Mioduszewska O. Updated Kiel classification for lymphomas. *Lancet.* **1988** Feb 6;1(8580):292-293.
- **Stuschke M**, Hoederath A, Sack H, Pötter R, Müller RP, Schulz U, Karstens J, Makoski HB. Extended field and total central lymphatic radiotherapy in the treatment of early stage lymph node centroblastic-centrocytic lymphomas: results of a prospective multicenter study. *Study Group NHL-frühe Stadien. Cancer.* **1997** Dez 15;80(12):2273-2284.
- **Swenson WT**, Wooldridge JE, Lynch CF, Forman-Hoffman VL, Chrischilles E, Link BK. Improved survival of follicular lymphoma patients in the United States. *J Clin Oncol.* **2005** Aug 1;23(22):5019-26.
- **Swerdlow SH**, Campo E, Harris NL, et al. (Eds). World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC Press, Lyon **2008**.

- **Vitolo U**, Ferreri AJM, Montoto S. Follicular lymphomas. *Crit Rev Oncol Hematol*. **2008** Juni ;66(3):248-61.
- **Wilder RB**, Jones D, Tucker SL, Fuller LM, Ha CS, McLaughlin P, Hess MA, Cabanillas F, Cox JD. Long-term results with radiotherapy for Stage I-II follicular lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. **2001** Dez 1;51(5):1219-27.
- **Witzens-Harig M**, Herfarth K. Use of multimodal treatment for early-stage follicular lymphoma. *Dtsch. Med. Wochenschr*. **2009** Sep ;134(39):1953-1955.
- **Young RC**, Longo DL, Glatstein E, Ihde DC, Jaffe ES, DeVita VT. The treatment of indolent lymphomas: watchful waiting v aggressive combined modality treatment. *Semin. Hematol*. **1988** Apr ;25(2 Suppl 2):11-16.

8. Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei allen Personen bedanken, die mich bei der Entstehung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Frau Dr. Pott aus der II. Medizinischen Klinik der Universitätsklinik Kiel, die mich bei der Entstehung und Abfassung dieser Arbeit wesentlich begleitet hat und mit ihrer Erfahrung in der Thematik und im wissenschaftlichen Arbeiten geleitet hat.

Daneben gilt mein großer Dank den Archiv-Mitarbeitern im Städtischen Krankenhaus, Herrn Fröhlich und Herrn Rohwedder, die mir freundlich und hilfsbereit Akten und Mikrofilme herausgesucht haben.

In gleicher Weise möchte ich mich bei den Sekretärinnen Frau Mathes und Frau Hencke (Poliklinik II. Medizinische Klinik) sowie bei Frau Rosburg (Sekretariat Prof. Kneba) bedanken, die mir bei der Aktensuche behilflich waren und Auskunft zum unklaren Verbleib von Krankengeschichten gegeben haben.

Ich möchte mich auch bei Frau Dr. Nickelsen an der Asklepios Klinik St. Georg in Hamburg bedanken, die mir Einblick in die dortigen Patientenakten ermöglicht hat.

Schließlich gilt mein Dank der Leiterin des Studiensekretariats der II. Medizinischen Klinik, Frau Richert, die die Antwortfaxe der Hausärzte entgegengenommen hat.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Theresa Kuhn
Geburtsdatum und -ort: 09.07.1984 in Oldenburg (Oldbg.)

Schulische Ausbildung

1990 – 1994: Grundschule in Bad Kissingen
1994 – 2003: Jack-Steinberger Gymnasium in Bad Kissingen

Medizinische Ausbildung

Beginn Herbst 2003: Medizinstudium an der Christian-Albrechts-Universität in Kiel,
Physikum im Sommer 2005

Wintersemester 2006/07: Medizinstudium in Amiens/Frankreich

Februar 2006: Famulatur in einer gastroenterologischen Praxis in Kiel
März 2006: Famulatur in Innerer Medizin (Gastroenterologie) im St. Elisabeth Krankenhaus in Bad Kissingen

August 2006: Famulatur in einer allgemeinmedizinischen Praxis in Bad Kissingen

August 2007: Famulatur in Innerer Medizin (Kardiologie) im St. Elisabeth Krankenhaus in Bad Kissingen

September 2007: Famulatur in einer dermatologischen Praxis in Kiel
März 2008: Famulatur in einer orthopädischen Praxis in Kiel
Oktober 2008: Famulatur in Pädiatrie im Krankenhaus Rendsburg

Februar bis Mai 2009: PJ in Innerer Medizin im Krankenhaus von Siders/Schweiz
Juni bis Oktober 2009: PJ in Chirurgie im Städtischen Krankenhaus in Kiel
Oktober bis Dezember 2009: PJ in Anästhesie an der Universitätsklinik Kiel