

Aus der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin
des Helios-Klinikums Berlin Buch

DISSERTATION

Retrospektive Analyse der Effektivität und Toxizität
unterschiedlicher Chemotherapie-Regimes zur
Behandlung mediastinaler B-Zell-Lymphome

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Katja Mors

aus Zwickau

Datum der Promotion: 01.03.2019

Vorwort

Zitate

Die medizinhistorischen Informationen, welche in dieser Arbeit genutzt wurden entstammen dem großartigen Buch „Der König aller Krankheiten, Krebs - eine Biografie“ von Siddhartha Mukherjee, in Deutschland erschienen 2012, verlegt durch den Dumont Buchverlag. Alle sinngemäßen Zitate wurden nach bestem Wissen und Gewissen kenntlich gemacht und im Publikationsverzeichnis aufgeführt. Soweit zugänglich wurde die im Buch zitierte Originalliteratur hinzugezogen.

Autoplagiate

Die vorläufigen Ergebnisse dieser retrospektiven Analyse, insbesondere die Analyse des Gesamtüberlebens, wurden 2016 als e-abstract bereits auf dem EHA-Kongress in Kopenhagen veröffentlicht. Im Rahmen der Dissertation wurde die Datenbank noch ergänzt. Die ausführliche Analyse des Einflusses prognostischer Faktoren erfolgte erst im Rahmen dieser Arbeit.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Einführung	1
1.1.1	Epidemiologie und Ätiologie.....	1
1.1.2	Klinik und Paraklinik	2
1.1.3	Diagnostik.....	3
1.1.4	Histologie	4
1.1.5	Tumorstadien.....	6
1.2	Prognose.....	9
1.2.1	IPI-Score.....	9
1.2.2	„bulky disease“	10
1.2.3	Risikogruppen.....	10
1.2.4	Proliferationsindex	11
1.2.5	Genexpression und Translokationen	11
1.2.6	Metabolische Aktivität im PET/CT.....	12
1.3	Therapie	12
1.3.1	Medizinhistorischer Rückblick.....	12
1.3.2	CHOP	15
1.3.3	Rituximab	16
1.3.4	Standardtherapie diffus großzelliger B-Zell-Lymphome	17
1.3.5	Komplexere Protokolle.....	18
1.3.6	Besonderheiten in der Therapie des PMBCL.....	18
1.3.7	Strahlentherapie	20
1.3.8	Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation	20
1.3.9	Chirurgie.....	20
2	Fragestellung	21
3	Methodik	22
3.1	Datenerfassung.....	22
3.2	Patientenkontaktierung	23
3.3	Analyse	23
4	Ergebnisse	25
4.1	Patientencharakteristika	25
4.2	Analyse des Gesamtüberlebens	36

4.2.1	Häufigkeiten	36
4.2.2	Gesamtüberleben des gesamten Patientenkollektivs	37
4.2.3	Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom der Therapie	39
4.2.4	Einfluss prognostischer Faktoren	42
4.3	Interferenzen zwischen prognostischen Faktoren	50
4.3.1	Genderspezifische Unterschiede.....	50
4.3.2	Korrelationen zwischen TumorgroÙe, LDH und Proliferationsindex	53
4.4	Cox-Regression.....	53
4.5	Weitere Korrelationen.....	54
4.6	Zweitneoplasien	56
5	Diskussion	58
5.1	Gesamtüberleben und Therapie	58
5.1.1	R-B-ALL	58
5.1.2	DA-R-EPOCH	59
5.2	Prognostische Faktoren.....	60
5.2.1	TumorgroÙe	60
5.2.2	Proliferationsindex	60
5.2.3	LDH.....	60
5.2.4	Korrelation.....	61
5.3	Weitere Korrelationen.....	61
5.4	Aktuelle Datenlage zum Einfluss des Geschlechts.....	61
5.5	Prognostischer Wert des PET-CT.....	62
5.6	Zweitneoplasien	62
5.7	Schlussfolgerung.....	63
6	Literaturverzeichnis.....	65
Anhang		
	Eidesstattliche Erklärung.....	75
	Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	76
	Lebenslauf	77
	Publikationen	79
	Danksagung	80

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen

Abbildung 1: CT Thorax - Primär mediastinales B-Zell-Lymphom sowie beidseitige Pleuraergüsse ⁹	3
Abbildung 2: Sklerosierung/Kompartimentalisierung beim PMBCL ¹⁴	5
Abbildung 3: Therapieempfehlung DLCBL der DGHO ²¹	17
Abbildung 4: Boxplot Altersverteilung nach Histologie.....	28
Abbildung 5: Balkendiagramm Geschlechtsverteilung.....	29
Abbildung 6: Balkendiagramm Tumorstadium.....	29
Abbildung 7: Balkendiagramm Ergusshäufigkeiten.....	30
Abbildung 8: Balkendiagramm ECOG-Performance-Status.....	31
Abbildung 9: Boxplot LDH in den Subgruppen nach Histologie	31
Abbildung 10: Histogramm und Normalverteilungskurve LDH (Subgruppe PMBCL)	32
Abbildung 11: Balkendiagramm IPI-Score	33
Abbildung 12: Boxplot Tumorgröße (in cm) in den Subgruppen nach Histologie.....	33
Abbildung 13: Histogramm und Normalverteilungskurve Tumorgröße (in cm) (Subgruppe PMBCL).....	34
Abbildung 14: Balkendiagramm Risiko-Stratifizierung.....	35
Abbildung 15: Boxplot Proliferationsindex KI-76 in den Subgruppen nach Histologie	35
Abbildung 16: Kreisdiagramm Therapiehäufigkeiten (Subgruppe PMBCL)	37
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben aller Patienten	38
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Histologie	39
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Chemotherapie (alle Patienten)	40
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben R-CHOP vs. R-B-ALL (Subgruppe PMBCL).....	40
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für Patienten mit und ohne konsolidierender Bestrahlung (Subgruppe PMBCL)	41
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben on Abhängigkeit vom IPI-Score	42
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit von der Risiko-Stratifizierung ..	43

Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve "bulky disease" vs. "non-bulky-disease" (Subgruppe PMBCL)	44
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve LDH < 480U/l vs. > 480U/l (Subgruppe PMBCL)	45
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve Proliferationsindex KI-67$\leq 75\%$ vs. >75% (Subgruppe PMBCL).....	46
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve Ergüsse vorhanden vs. nicht vorhanden (Subgruppe PMBCL)	47
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve extranodale Manifestationen vorhanden vs. nicht vorhanden (Subgruppe PMBCL).....	48
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve B-Symptomatik vorhanden vs. nicht-vorhanden (Subgruppe PMBCL).....	48
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve weiblich vs. männlich (Subgruppe PMBCL)	49
Abbildung 31: Boxplot Tumorgröße (in cm) weiblich (female) vs. männlich (male) (Subgruppe PMBCL).....	50
Abbildung 32: Boxplot Proliferationsindex in den Subgruppen weiblich (female) und männlich (male) (Subgruppe PMBCL)	51
Abbildung 33: Boxplot LDH in den Subgruppen weiblich (female) und männlich (male) (Subgruppe PMBCL).....	52
Abbildung 34: Boxplot Tumorgröße/Ergüsse (Subgruppe PMBCL).....	55
Abbildung 35: Boxplot LDH/B-Symptomatik (Subgruppe PMBCL).....	56

Tabellen

Tabelle 1: Differentialdiagnose mediastinaler Raumforderungen.....	4
Tabelle 2: Ann-Arbor-Klassifikation, alt ²¹	7
Tabelle 3: revidierte Ann-Arbor-Klassifikation nach Lugano 2011 ²²	8
Tabelle 4: Faktoren für die Berechnung des IPI-Scores.....	9
Tabelle 5: Risiko-Stratifizierung nach IPI-Score bzw. aaIPI-Score.....	9
Tabelle 6: Prognose für Ereignisfreies Überleben und Gesamtüberleben nach Risiko-Stratifizierung	10
Tabelle 7: 3-Jahres-Ereignisfreies Überleben und -Gesamtüberleben für CHOP mit und ohne Rituximab (kumulativ alle Patienten) ³¹	11
Tabelle 8: Patientencharakteristika, (Angaben in Klammer in Prozent)	25
Tabelle 9: Kreuztabelle Chemotherapie/Histologie	36
Tabelle 10: Kreuztabelle Strahlentherapie/Chemotherapie	37

Tabelle 11: Häufigkeit unerwünschter Ereignisse in den Subgruppen nach Histologie	38
Tabelle 12: Kreuztabelle: Therapieregime /Häufigkeit Endpunkte (Progress,Rezidiv, Tod nach Zweitneoplasie)).....	39
Tabelle 13: Kreuztabelle mediastinale Bestrahlung/Chemotherapie (Subgruppe PMBCL)	41
Tabelle 14: Kreuztabelle Ereignis/Risikogruppen (Subgruppe PMBCL), Angabe in Klammern in Prozent.....	43
Tabelle 15: Kreuztabelle Tumorgröße/Chemotherapie (Subgruppe PMBCL).....	45
Tabelle 16: Kreuztabelle LDH und Chemotherapie	46
Tabelle 17: Kreuztabelle KI-67/Chemotherapie (Subgruppe PMBCL)	47
Tabelle 18: Kreuztabelle Geschlecht/Chemotherapie	49
Tabelle 19: Kreuztabelle Geschlecht/Tumorgröße.....	51
Tabelle 20: Kreuztabelle Geschlecht/Proliferationsindex KI-67.....	52
Tabelle 21: Kreuztabelle Geschlecht/LDH (Subgruppe PMBCL)	53
Tabelle 22: Korrelationstabelle Risikofaktoren.....	53
Tabelle 23: Multivariable Cox-Regression.....	54
Tabelle 24: Kreuztabelle Ergüsse/Tumorbulk (Subgruppe PMBCL)	54
Tabelle 25: Kreuztabelle B-Symptomatik/LDH.....	55
Tabelle 26: Anzahl Zweitneoplasien	56
Tabelle 27: Kreuztabelle Chemotherapie/Zweitneoplasie.....	57
Tabelle 28: Häufigkeit Zweitmalignome/1000 Patientenjahre.....	57

Abkürzungsverzeichnis

AML	Akute Myeloische Leukämie
ACVBP	Therapieprotokoll für Non-Hodgkin-Lymphome
B-ALL	Blocktherapieprotokoll für Non-Hodgkin-Lymphome
BCL-2/6	<i>B-cell-Lymphoma-2/6</i> , Gen bzw. Proteinfamilie, Regulatoren der Apoptose
BEACOPPesk	BEACOPP eskaliert, Therapieprotokoll für Hodgkin-Lymphome
BEAM	Hochdosis-Therapieprotokoll
CD	<i>Cluster of Differentiation</i> , Kürzel in der Bezeichnung von Oberflächenantigenen
cHL	Klassisches Hodgkinlymphom
CHOP	Therapieprotokoll für Non-Hodgkin-Lymphome (Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednisolon)
CHOEP	Therapieprotokoll für Non-Hodgkin-Lymphome (Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Etoposid/Prednisolon)
CMV	Cytomegalie-Virus
CrP	<i>C-related Peptide</i>
CT	Computertomographie
DA-R- EPOCH	Dosisadjustiertes R-EPOCH, Therapieprotokoll für das PMBCL (Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Etoposid/Prednisolon)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DLBCL	<i>Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i> , Desoxyribonukleinsäure
DSHNHL	Deutsche Studiengruppe für hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EFS	<i>Event-Free Survival</i> : Ereignisfreies Überleben
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
GMALL	<i>German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia</i> : Deutsche Studiengruppe für ALL
IFRT	<i>Involved Field Radiotherapy</i>

IPI	<i>International Prognostic Index</i>
LDH	Lactatdehydrogenase
MDS	Myelodysplastische Syndrome
MPNST	Maligner Peripherer Nervenscheidentumor
MRT	Magnetresonanztomographie
MYC	Gen, Transkriptionsfaktor
OS	<i>Overall Survival</i> : Gesamtüberleben
PET	Positronenemissionstomographie
PMBCL	<i>Primary Mediastinal B-Cell-Lymphoma</i>
R-	Rituximab
R-CHOP	Therapieprotokoll für Non-Hodgkin-Lymphome
R-CHOEP	Therapieprotokoll für Non-Hodgkin-Lymphome
R-DHAP	Rezidiv-Therapieprotokoll für Non-Hodgkin-Lymphome (Dexamethason/Hochdosis-Ara-C=Cytarabin/Cisplatin)
R-GDP	Rezidiv-Therapieprotokoll für Non-Hodgkin-Lymphome (Gemcitabin/Dexamethason/Cisplatin)
R-B-ALL	Therapieprotokoll für Non-Hodgkin-Lymphome
R-ICE	Rezidiv-Therapieprotokoll für Non-Hodgkin-Lymphome (Ifosfamid/Carboplatin/Etoposid)
SCCHN	<i>Squamous Cell Cancer of Head and Neck</i> : Plattenepithelkarzinom des Hals-Nasen-Ohren-Traktes
VZV	Varizella-Zoster-Virus
WHO	<i>World Health Organisation</i>
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abstract

Retrospektive Analyse der Effektivität und Toxizität unterschiedlicher Chemotherapie-Regimes zur Behandlung mediastinaler B-Zell-Lymphome.

Hintergrund: Primär mediastinale B-Zell-Lymphome (PMBCL) machen ca. 2-3% der adulten Non-Hodgkin-Lymphome aus. Die Erkrankung entsteht aus thymischen reifen B-Lymphozyten im vorderen Mediastinum und ist durch ein lokal hoch-aggressives Wachstum gekennzeichnet. Bis heute gibt es keine klare Empfehlung zur optimalen Therapie des PMBCL.

Ziele: Wir analysierten in einer retrospektiven longitudinalen Analyse die Daten von Patienten mit PMBCL und anderen hochmalignen mediastinalem B-NHL mit dem Ziel, das Outcome in Anhängigkeit vom verabreichten Therapieregime zu vergleichen und Risikofaktoren zu identifizieren.

Methode: Zwischen 1996 und 2016 wurden 84 Patienten zum Zeitpunkt des Therapiebeginns registriert und Daten zu Demografie, Histologie, klinische und laborchemische Parameter, Therapie, Therapieansprechen und das Follow-up erfasst. Wir analysierten das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom therapeutischen Regime und untersuchten die prognostische Bedeutung von IPI-Score, Perikard- und Pleuraergüssen, extranodalen Manifestationen, Proliferationsindex, LDH, Geschlecht, Tumorgröße und B-Symptomatik. Die Überlebensanalysen wurden mittels Kaplan-Meier-Kurven dargestellt und mittels Long-rank-Test verifiziert.

Ergebnisse: Es wurden 46 weibliche und 38 männliche Patienten registriert, davon 68 der Patienten mit PMBCL. 18 Patienten wurden mit der intensiven Blocktherapie ohne Rituximab (B-ALL), 22 Patienten mit Rituximab (R-B-ALL) behandelt, R-CHOP und R-DA-EPOCH wurde bei 17 Patienten bzw. 4 Patienten angewandt, weitere 4 Patienten erhielten CHOP ohne Rituximab oder R-ACVBP. Die Kaplan-Meier-Analysen zeigten keinen Unterschied in der 5-Jahres-Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit zwischen R-CHOP und R-B-ALL (88,9% bzw. 92,3%, $p=0,97$). Die Analyse des prognostischen Einflusses verschiedener Parameter identifizierte in unserem Kollektiv einen KI-67 kleiner 75% (74,0% bzw. 100%, $p=0,02$), in der Cox-Regression ließ sich dies jedoch nicht signifikant bestätigen.

Schlussfolgerung: Die geringe Patientenzahl und ausgeprägte Inhomogenität unseres Kollektivs lassen keine signifikante Aussage zu. Im Hinblick auf aktuelle Publikationen unterstützen unsere Daten jedoch die Vermutung, dass intensive Therapien wie die R-B-

ALL-Blocktherapie nicht notwendigerweise die Überlebensraten erhöhen und dass der Proliferationsindex Ki-67 von prognostischer Bedeutung sein könnte. Angesichts der Daten von Dunleavy et al. und Shah et al. gewinnt die Therapie mit DA-R-EPOCH zunehmend an Bedeutung. Wir schlussfolgern, dass für Patienten mit PMBCL die Rolle von prognostischen Parametern wie IPI, Tumorgröße und LDH sowie Proliferationsindex in einer multizentrischen, randomisierten Studie zum Vergleich von DA-R-EPOCH vs. R-CHOP überprüft werden sollte.

Retrospective Analysis of Effectiveness and Toxicity of Different Chemotherapy Regimens in the Treatment of Mediastinal B-cell- Lymphoma.

Background: The primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL) accounts for approximately 2-3% of adult B-NHL. The tumour arises from thymic mature B-lymphocytes in the anterior mediastinum and is characterized by locally highly aggressive growth. Until now the optimal treatment of PMBCL remains to be defined.

Aims: In a longitudinal retrospective study we analysed data from patients with PMBCL and other high-grade B-NHL of the frontal mediastinum to compare the outcome according to different treatment regimens and to identify risk factors.

Methods: Between 1996 and 2016 84 adult patients were registered at the time of treatment start and data on demographics, histology, clinical features and laboratory parameters as well as therapeutic regimen, response and follow-up were collected. We analysed overall survival depending on the therapeutic regimen and examined the prognostic impact of IPI-score, pericardial and pleural effusions, extranodal lesions, proliferation index, LDH, gender, tumour size and B-symptoms. Survival analyses were performed with the Kaplan-Meier method and verified by long-rank test.

Results: 46 female and 38 male patients were registered, 68 of them with a diagnosis of PMBCL. 18 pts. were treated according to an intensive B-ALL protocol without Rituximab (B-ALL) and 22 patients with Rituximab (R-B-ALL), respectively. R-CHOP and R-DA-EPOCH was administered in 17 pts. and 4 pts., respectively. 4 pts. received either CHOP without Rituximab or R-ACVBP. The Kaplan-Meier analyses showed no differences in the 5-year overall survival between R-CHOP and R-B-ALL (88,9% and 92,3%, respectively, $p=0,97$). The analysis of the prognostic value of different parameters identified a low KI-67 expression of less than 75% as a significant discriminator with an OS of 74,0% vs. 100% ($p=0,02$), respectively, although this was not confirmed significantly in the Cox regression multivariate analysis.

Conclusion: Due to the small number of patients and the inhomogeneity of our patient population no significant results can be assigned. But with regard to current publications, our data support the suggestion that intensified regimens like R-B-ALL block therapy do not necessarily increase survival rates and that the proliferation index Ki-67 might be of prognostic importance. In view of the data by Dunleavy et al. and Shah et al. the therapy with DA-R-EPOCH is gaining more importance. We conclude that for patients with PMBCL the role of prognostic parameters like IPI, tumour-size and LDH, as well as the proliferation index should be reviewed in a multicentre randomized trial comparing DA-R-EPOCH vs. R-CHOP.

1 Einleitung

1.1 Einführung

Das primär mediastinale B-Zell-Lymphom (PMBCL) wurde erstmals in den 1980er Jahren als eigene histopathologische Entität beschrieben.^{1,2} Zunächst als Subtyp des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) klassifiziert, fand es 1994 in der *Revised European American Lymphoma Classification* (REAL) bzw. 1998 in der *New WHO Lymphoma Classification* Eingang als eigenständige Entität innerhalb der Lymphomerkrankungen.³

Das PMBCL betrifft das vordere Mediastinum, wo es aus thymischen B-Vorläuferzellen entsteht. Charakteristisch bei Diagnosestellung sind große, lokal infiltrierende Tumormanifestationen, sogenannte Bulks. Extranodale Manifestationen und B-Symptomatik treten selten auf. Die Ausbreitung erfolgt per continuitatem in lokoregionäre Lymphknoten und Organe (Perikard, Pleura, Lunge).

Die Erkrankung verläuft unbehandelt tödlich und bedarf einer komplexen immunochemotherapeutischen sowie ggf. strahlentherapeutischen Behandlung. Aufgrund der geringen Inzidenz des PMBCL gibt es keine durch randomisierte Studien ausreichend gesicherte Datenlage zur Therapie. Mehrere Chemotherapieregimes, in Verbindung mit dem CD20-Antikörper Rituximab, sind verfügbar.⁴ Es besteht jedoch keine einheitliche therapeutische Leitlinie.

1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Epidemiologie

PMBCL sind eine seltene Entität innerhalb der Non-Hodgkin-Lymphome. Sie machen ca. 2 bis 3% der adulten Non-Hodgkin-Lymphome aus.⁴ Deren Inzidenz beträgt in der westlichen Welt ungefähr 15-20 Neuerkrankungen / 100.000 Einwohner.⁵ Somit errechnet sich für PMBCL eine Inzidenz von ca. 0,5/ 100.000.

Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 30 und 40 Jahren, Frauen sind mit einem Verhältnis von 2:1 häufiger betroffen als Männer.^{4,6}

Ätiologie

Während DLBCL in den Keimzentren von Lymphknoten entstehen und somit ubiquitär in allen Körperregionen entstehen können, ist der Ursprungsort der PMBCL residuales Thymusgewebe im vorderen Mediastinum.⁴

Bei DLBCL werden als prädisponierende Faktoren eine Exposition zu kanzerogenen Substanzen sowie angeborene und erworbene Immundefekte diskutiert.⁵ Auch ein Zusammenhang mit onkogenen Viren wie z.B. dem Epstein-Barr-Virus (EBV), dem Humanen Herpesvirus 8 (HHV8), dem Hepatitis-C-Virus (HCV) sowie dem *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) ist für einige Subtypen beschrieben.⁵

Die Ätiologie des PMBCL ist ungeklärt.

1.1.2 Klinik und Paraklinik

Symptome

Das PMBCL ist gekennzeichnet durch ein sehr aggressives und lokal infiltrierendes Wachstum. Erstsymptome sind Luftnot, Husten, Thoraxschmerz und obere Einflusstauung,⁴ bedingt durch Kompression von Luftwegen oder großen Gefäßen. Bei Fortschreiten der Erkrankung kommt es zu einer Infiltration von Pleura, Perikard, und Lunge. Die Angaben zur Häufigkeit von Pleura- oder Perikard-Ergüssen reichen von 30 bis zu 50% der Patienten.^{4,6}

Eine subdiaphragmale Lymphknotenbeteiligung kommt nicht vor und dient differentialdiagnostisch der Abgrenzung zum DLBCL mit mediastinaler Beteiligung.

B-Symptomatik tritt nur bei ca. 20% bis 50% der Betroffenen auf.^{4,6}

Paraklinik

Wichtigster Laborparameter ist die Lactatdehydrogenase (LDH). Bei 70 bis 80% der Patienten sind initial erhöhte LDH-Werte vorhanden.⁴ Die pathologische Erhöhung der LDH geht in die Berechnung des IPI-Score (*International Prognostic Index*) ein und ist ein wichtiger prognostischer Faktor für das DLBCL.⁷ Sie zeigt zusammen mit der Harnsäure den Zellumsatz an und ist somit indirekter Indikator für die Tumoraktivität. Des Weiteren finden sich unspezifisch erhöhte Entzündungsparameter wie CrP und Blutsenkung. Erhöhte beta-2-Microglobulin-Spiegel sind im Gegensatz zu anderen lymphatischen Erkrankungen nicht typisch.⁸

1.1.3 Diagnostik

Neben der körperlichen Untersuchung und der Labordiagnostik sind eine Punktion der Raumforderung mit histologischer, immunhistochemischer bzw. durchflusszytometrischer Aufarbeitung, eine Bildgebung mittels Ganzkörper-CT oder PET/CT und (zur differentialdiagnostischen Abgrenzung) eine Knochenmarkpunktion obligat.

Zum Routine-Eingangslabor gehören neben Blutbild mit Differentialblutbild, Leber- und Nierenwerte, LDH und Harnsäure. Ergänzend ist vor Therapiebeginn eine serologische Diagnostik für CMV, EBV, VZV, Hepatitis B/C und Toxoplasmose erforderlich, da durch die Therapie eine Virus-Reaktivierung induziert werden kann.

Bildgebung

Die Computertomografie ermöglicht eine Detektion sämtlicher Raumforderungen und ist für die Festlegung des Tumorstadiums und für die Beurteilung des Therapieansprechens wichtigstes bildgebendes Instrument.



Abbildung 1: CT Thorax - Primär mediastinales B-Zell-Lymphom sowie beidseitige Pleuraergüsse⁹

Problematisch ist im weiteren Verlauf eine Beurteilung residualer intrathorakaler Strukturen, so dass sich das PET/CT dem CT überlegen gezeigt hat, da hier parallel eine

Beurteilung der Stoffwechselaktivität möglich ist.¹⁰⁻¹² Damit scheint die Differenzierung aktiver Tumorreste von inaktivem Thymusgewebe möglich. Die thorakale MRT spielt eine untergeordnete Rolle zur Abklärung bei komplex-infiltrierenden Tumormassen.

Knochenmarkpunktion

Zur initialen Diagnostik gehören ebenfalls eine Knochenmarkpunktion mit Aspiration zur zytologischen Untersuchung sowie Beckenstanzbiopsie zur histologischen Aufarbeitung. Da im Gegensatz zur anderen B-Zell-Lymphomen der Knochenmarksbefall als sehr selten beschrieben ist,¹³ wird die Notwendigkeit dieser Untersuchung in der Fachliteratur kritisch diskutiert. Sie kann bei diagnostischer Unklarheit jedoch ggf. zur Abgrenzung gegenüber anderen Entitäten dienen.

Umfeld-Diagnostik

Zur Klärung des kardiopulmonalen Risikos sind EKG, Echokardiografie und Lungenfunktionstest zu Therapiebeginn und regelmäßig im Verlauf durchzuführen.

1.1.4 Histologie

Im Bereich des vorderen Mediastinums ist eine Vielzahl an benignen oder malignen raumfordernden Prozessen möglich.

Tabelle 1: Differentialdiagnose mediastinaler Raumforderungen

Benigne mediastinale Raumforderungen	Maligne mediastinale Raumforderungen
Thymom	Hodgkin-Lymphom
Lipom	Non-Hodgkin-Lymphome (DLBCL, PMBCL, Greyzone-Lymphom)
Hämangiom	Keimzelltumoren
Lymphangiom	Sarkom
Fibrom	MPNST
Ganglioneurom	Neuroblastom oder Ganglioneuroblastom (bei Kindern)
Schwannom	Schilddrüsenkarzinom
	Thymuskarzinom

Auch bei bildgebend klar erfüllten Malignitätskriterien ist daher vor Beginn einer Therapie eine Gewebeentnahme zwingend erforderlich.

Die Gewebegewinnung sollte vorzugsweise minimalinvasiv (mediastinoskopisch bzw. thorakoskopisch) erfolgen, da bei Feinnadelbiopsien häufig zu wenig oder nicht repräsentatives Material gewonnen wird.⁶

Aufgrund der häufig nicht einfachen Abgrenzung zu anderen B-Zell-Lymphomen bzw. zum klassischen Hodgkin-Lymphom ist eine Beurteilung durch einen Referenzpathologen anzustreben.

Zytomorphologie

Rein zytomorphologisch unterscheidet sich das PMBCL nicht vom DLBCL, man findet ein breites interindividuelles Erscheinungsbild, intraindividuell ist der Tumor überwiegend monomorph. Ein häufiges Merkmal ist die Sklerosierung bzw. Kompartimentalisierung, welche jedoch innerhalb eines Tumors stark variieren kann. Dies macht wie das ebenfalls auftretende Vorkommen von Riesenzellen eine Abgrenzung zum klassischen Hodgkin-Lymphom teilweise schwierig.

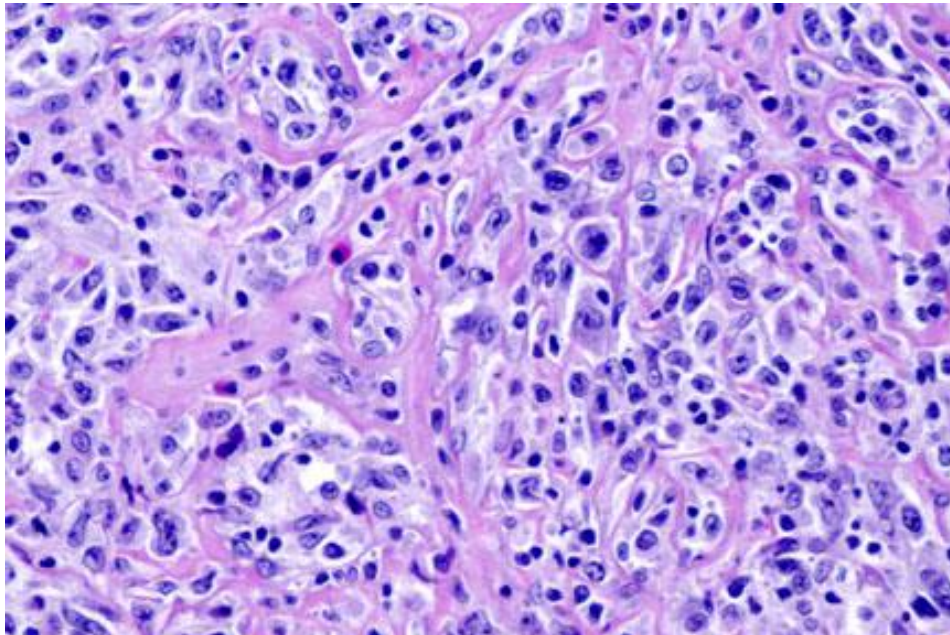


Abbildung 2: Sklerosierung/Kompartimentalisierung beim PMBCL¹⁴

Lymphome mit den Merkmalen beider Entitäten (PMBCL und cHL) werden als *Grey-zone-* bzw. Grauzonenlymphom bezeichnet und in der WHO-Klassifikation als eigenständige Entität identifiziert.^{4,15,16}

Immunphänotypisierung

Eine Abgrenzung zum klassischen Hodgkin-Lymphom oder DLBCL ist durch eine zusätzliche Immunphänotypisierung zu erreichen. Neben den linienspezifischen B-Zell-Oberflächenantigenen CD19, CD20 und CD22 finden sich das Immunglobulin-assoziierte Molekül CD79a, inkonstant CD23, CD45, CD11c und MUM1 sowie - verglichen mit dem cHL - eine eher schwache Koexpression von CD30.^{15,16}

Ein Defekt in der Expression der HLA-Klasse-I und -II-Moleküle wurde als ungünstiger Prognosefaktor beschrieben.¹⁶

Proliferationsindex KI-67

Obligat ist die Bestimmung des Proliferationsindex, welcher die Wachstumsgeschwindigkeit der Tumorerkrankung widerspiegelt. Hierfür wird die Expression von KI-67 genutzt, einem Protein, das in ruhenden Zellen im Zellkern vorhanden ist und sich während der mitotischen Aktivität mittels immunhistochemischer Anfärbung, z.B. mit dem Antigen MIB-1, nachweisen lässt. Hier zeichnet sich das PMBCL durch eine meist sehr hohe proliferative Aktivität aus.¹⁶

Zytogenetik

Mutationen und genetische Aberrationen wie zum Beispiel BCL2 sowie MYC, welche eine prognostische Relevanz bei DLBCL haben,^{17,18} sind Gegenstand der Forschung und sollen hier nur kurz eine Erwähnung finden.

Insgesamt ist die molekulare Signatur des PMBCL dem klassischen Hodgkin-Lymphom näher als dem DLBCL.¹⁹

1.1.5 Tumorstadien

Das über die letzten Jahrzehnte gängige Staging-System der PMBCL ist analog der Ann Arbor-Klassifikation der Hodgkin-Lymphome und bezieht sich auf die Anzahl der betroffenen Regionen, der Lagebeziehung zum Zwerchfell und dem Vorhandensein von B-Symptomatik sowie extranodalem Befall.²⁰

Tabelle 2: Ann-Arbor-Klassifikation, alt²¹

Stadium	Definition
I	Nodaler Befall in einer einzigen Lymphknotenregion
IE	Vorliegen eines einzigen extralymphatisch lokalisierten Herdes
II	Befall mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells
IIIE	Vorliegen eines einzigen extralymphatisch lokalisierten Herdes und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells
III	Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells
IIIE	Vorliegen eines einzigen extralymphatisch lokalisierten Herdes und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells
IV	Diffuser Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe (mehrere lokale Manifestationen in einer extranodalen Lokalisation sowie eine Beteiligung der Leber und/oder des Knochenmarks gelten als diffuser Befall)
S	Splen (Befall der Milz, gilt nicht als extranodale Manifestation)
Suffix A	Keine der unter B definierten Allgemeinsymptome
Suffix B	Eines oder mehrere der folgenden drei Allgemeinsymptome: <ul style="list-style-type: none"> - Nicht anderweitig erklärbares Fieber über 38° C - Nicht anderweitig erklärbarer Nachtschweiß mit Wäschewechsel - Nicht anderweitig erklärbarer Gewichtsverlust von mehr als 10 % des Körpergewichtes innerhalb von 6 Monaten

2011 wurden in Lugano für Non-Hodgkin-Lymphome Änderungen dieser Klassifikation beschlossen, welche die prognostische sowie therapeutische Konsequenz berücksichtigen. So wurde das Suffix A oder B gestrichen (Beibehalt lediglich für Hodgkin-Lymphome). Des Weiteren spielt die Benennung extranodaler Manifestationen nur für die Stadien I oder II (*limited disease*) eine Rolle.²²

Tabelle 3: revidierte Ann-Arbor-Klassifikation nach Lugano 2011²²

Stadium	Lymphknotenstatus	Extranodal-Status
I	Ein LK oder eine zusammenhängende Lymphknoten-Gruppe	Einzelne extranodale Läsion ohne weitere Lymphknoten
II	Zwei oder mehr Lymphknoten auf einer Seite des Zwerchfells	Zusätzlich kontinuierliches extranodales Wachstum
II bulky	Vorhandensein eines Tumorbulks	entfällt
III	Lymphknoten-Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells oder Befall einer Seite mit zusätzlichem Milzbefall	entfällt
IV	Diffuser, diskontinuierlicher Befall extralymphatischen Gewebes	entfällt

Bei ca. 80% der Patienten wird die Erstdiagnose im Stadium I und II gestellt,⁴ häufig werden Tumormassen von bereits mehr als 10cm Durchmesser gefunden, dem Stadium „II bulky“ der revidierten Ann Arbor Klassifikation entsprechend. Eher selten sind Erstdiagnosen in fortgeschrittenen Stadien (mit extrathorakalen Manifestationen) und dem Befall extranodaler Organe. Erst im Rahmen einer Progression oder eines Rezidives findet man einen Befall anderer Organe wie Leber, Nieren, Nebennieren oder ZNS. Eine Knochenmarkbeteiligung ist beim PMBCL ebenfalls nur selten zu finden.¹³ Die Stadien-Einteilung ist wichtig für die Berechnung des IPI-Score,²² der jedoch bei PMBCL in der Therapieentscheidung derzeit keine Rolle spielt.

„bulky disease“

Als Tumorbulk werden in der Literatur thorakale Raumforderungen von mehr als einem Drittel des Thorax-Durchmessers, oder mehr als 10cm für das PMBCL und für Hodgkin-Lymphome bzw. je nach verwendeter Literatur von mehr als 6cm bzw. 7,5cm für das DLBCL bezeichnet.^{22,23}

1.2 Prognose

Für die Risiko-Stratifizierung hochmaligner B-NHL werden der Internationale Prognostische Index (IPI-Score) sowie das Vorhandensein eines Tumorbulks herangezogen.

1.2.1 IPI-Score

Der IPI-Score wurde bereits in der Prä-Rituximab-Ära als Instrument zur Abschätzung der Prognose maligner Lymphome entwickelt. In seine Berechnung fließen das Patientenalter, der Allgemeinzustand mittels ECOG-Performance-Status, der LDH-Wert bei Therapiebeginn, das Tumorstadium nach Ann-Arbor sowie der Befall extranodaler Organe ein.²⁴

Seine Aussagekraft in der Rituximab-Ära wurde an einer Kohorte von über 1000 Patienten überprüft.²⁵

Tabelle 4: Faktoren für die Berechnung des IPI-Scores

Merkmal	0 Punkte	1 Punkt
Alter	< 60 Jahre	> 60 Jahre
Allgemeinzustand	ECOG 0 bis 1	ECOG 2-4
Extranodaler Befall	Max. 1 Lokalisation	> 1 Lokalisation
LDH	nicht pathologisch erhöht	pathologisch erhöht
Ann-Arbor-Stadium	I oder II	III oder IV

Entsprechend der genannten Merkmale ergibt sich ein IPI-Score zwischen 0 und 5 Punkten, welchem vier Risikogruppen zugeteilt wurden:

Tabelle 5: Risiko-Stratifizierung nach IPI-Score bzw. aaIPI-Score

IPI-Score	Risikogruppe	aaIPI
0-1	niedriges Risiko	0
2	niedrig-intermediäres Risiko	1
3	hoch-intermediäres Risiko	2
4-5	hohes Risiko	3

Die Literatur verwendet für Patienten unter 60 Jahre parallel einen auf die Faktoren Allgemeinzustand, Ann-Arbor-Stadium und LDH reduzierten Score (altersjustierter IPI-Score = aaIPI), wobei den möglichen Punktzahlen von 0 bis 3 die oben beschriebenen Risikogruppen zugeordnet sind.

1.2.2 „bulky disease“

Das Vorhandensein eines Tumorbulks stellt beim DLBCL einen vom IPI-Score unabhängigen prognostischen Parameter dar.^{23,26} Dementsprechend unterscheidet sich bei Patienten mit niedrigem aaIPI bzw. IPI-Score die Therapieempfehlung bei Vorliegen eines Tumorbulks.

Die prognostische Relevanz der Tumorgröße beim PMBCL wird in Übersichtsarbeiten zwar benannt,⁴ bei weiterer Recherche wurde hierzu nur eine kleine Studie von Lazzarino et al. gefunden, die dies bestätigt.²⁷

1.2.3 Risikogruppen

Die DSHNHL unterteilt anhand von Alter, IPI bzw. aaIPI und Bulk altersadaptiert folgende Risikogruppen für das DLBCL:

Tabelle 6: Prognose für Ereignisfreies Überleben und Gesamtüberleben nach Risiko-Stratifizierung

Alter	aaIPI bzw. IPI	Einstufung	EFS/OS (3Y)
18-60 Jahre	aaIPI 0 , kein Bulk	Sehr gute Prognose	90/95% ²⁸
	aaIPI 1 oder -aaIPI 0 mit Bulk	Intermediäre Prognose	75/90% ²⁸
	aaIPI 2 oder 3	Ungünstige Prognose	91/91% ^{29 *}
61-80 Jahre	IPI 0 oder 1, kein Bulk	Günstige Prognose	--/ 89% ³⁰
	IPI > 2 oder Bulk	Ungünstige Prognose	--

* Für aaIPI 2

Anmerkung: Patienten über 80 Jahre bzw. sehr fragile Patienten werden nochmals als eigenständige Gruppe mit gesondertem therapeutischem Ansatz gesehen.

Eine Auswertung von Patientendaten der *Mabthera International Trial Group* zeigte für die Patienten mit PMBCL unter Hinzunahme von Rituximab ähnliche Überlebensraten wie beim DLBCL.³¹

Tabelle 7: 3-Jahres-Ereignisfreies Überleben und -Gesamtüberleben für CHOP mit und ohne Rituximab (kumulativ alle Patienten)³¹

	CHOP	R-CHOP
EFS PMBCL	52%	78%
OS PMBCL	78%	88%
EFS DLBCL	62%	81%
OS DLBCL	85%	93%

Aufgrund der Patientenzahlen waren die Unterschiede im Gesamtüberleben jeweils nicht signifikant. Bei der identischen Überlebenschance muss berücksichtigt werden, dass die Patientengruppe mit PMBCL jünger ist und die Erkrankung seltener in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert wird.

In der deutschen Studie von Fietz et al. ist für Patienten, welche mit dem B-ALL-Protokoll ohne Rituximab therapiert wurden, ein Gesamtüberleben von 80% angegeben.³² Beim Vergleich der Studien sind sehr unterschiedliche Nachbeobachtungszeiten zu finden, insgesamt scheint ein 3-Jahres-Gesamtüberleben zur Beurteilung ausreichend, da nahezu alle Rezidive innerhalb eines Zeitraumes von zwei Jahren auftraten.⁶

1.2.4 Proliferationsindex

Eine prognostische Bedeutung hat möglicherweise die Höhe des Proliferationsindex KI-67. Die Analyse des 3-Jahres-Gesamtüberlebens durch Broyne et al. zeigte für einen KI-67 Index von 70% einen guten Grenzwert für Patienten mit DLBCL. (75% versus 56%, $p=0,015$). Die Diskriminierung der Kaplan-Meier-Kurven fiel in den Subgruppen der Patienten mit niedrigem IPI-Score und mit „bulky disease“ sogar noch höher aus.³³

Eine weitere, jedoch schon ältere Publikation benennt einen Grenzwert von 80% für aggressive Non-Hodgkin-Lymphome und gibt hier eine Hazard Ratio von 5,9 an.³⁴

1.2.5 Genexpression und Translokationen

Die beim DLBCL prognostische Bedeutung kombinierter Translokationen von MYC und BCL2 bzw. BCL6 (sog. „Double-Hit-Lymphoma“) scheint beim PMBCL keine Relevanz zu haben. In der Literatur findet sich, wie oben erwähnt, als ungünstiger Prognosemarker der HLA-Klasse-II-Verlust.¹⁶

1.2.6 Metabolische Aktivität im PET/CT

Neuere Studien belegen, dass eine Prognose-Abschätzung über funktionelle Parameter wie SUVmax (*Maximum Standardizes Uptake Value*), MTV (*Metabolic Tumor Volume*) und TLG (*Total Lesion Glycolysis*) des 18-FDG-PET möglich ist.^{10,11} In der klinischen Praxis findet dies bis dato noch keine Anwendung. In aktuellen Studien wird ein Interims-PET-CT jedoch bereits als Werkzeug zur Therapiesteuerung eingesetzt (z.B. PETAL, GAINED).

1.3 Therapie

Die Diagnose eines PMBCL erfordert eine Behandlung mittels Immunochemotherapie, ggf. gefolgt von einer konsolidierenden Bestrahlung. Die Therapie erfolgt in kurativer Intention, soweit keine Einschränkungen etwa durch ein hohes Patientenalter, Komorbiditäten oder andere Umstände bestehen.

Da die Behandlung der PMBCL historisch eng mit der Therapie der DLBCL verknüpft ist, soll ein Gesamtüberblick über die Entwicklung der Therapie der DLBCL gegeben werden. Die folgenden medizinhistorischen Informationen entstammen dem Buch „Der König aller Krankheiten, Krebs - eine Biografie“ von Siddhartha Mukherjee.

1.3.1 Medizinhistorischer Rückblick

Stickstofflost

Der Einsatz von Zytostatika gegen Leukämien und Lymphome ist der Ursprung der Chemotherapie überhaupt. Das erstmals 1917 während des erste Weltkriegs als chemisches Kampfgas eingesetzte Schwefellost (Senfgas) zeigte bei an überlebenden Soldaten durchgeführten Blutuntersuchungen eine langanhaltende Hämatotoxizität, das Knochenmark war schwer geschädigt.^{35,36}

Diese nach ihren Beschreibern als Krumbhaar-Effekt bezeichnete Entdeckung geriet jedoch zunächst in Vergessenheit. Erst eine Katastrophe mehr als 25 Jahre später brachte die antiproliferative Wirkung der Lose erneut in den Fokus von Wissenschaftlern: am 2. Dezember 1943 explodierte in der süditalienischen Hafenstadt Bari während eines Bombardements der amerikanische Frachter *John Harvey*, 70 Tonnen Senfgas wurden

freigesetzt, ca. eintausend Menschen starben. Wieder wurde bei den Überlebenden eine schwere Knochenmarkschädigung gefunden.³⁷

An der Yale University erhielten Louis S. Goodman und Alfred Gilman den Auftrag, die toxische Wirkung der Loste intensiver zu erforschen. Die beiden Wissenschaftler fokussierten sich auf den Krumbhaar-Effekt und testeten in Tierversuchen die Wirkung einer intravenösen Injektion. Die hämatotoxische Wirkung blieb, aber es zeigten sich keine schweren ätzenden dermatologischen Veränderungen, denn der Hautkontakt blieb aus.³⁸ Beide arbeiteten im Verlauf mit dem weniger toxischen Stickstofflost (Mechlorethamin). 1946 wurden die Ergebnisse der Stickstofflost-Therapie von 67 Patienten mit Leukämie oder Lymphomen publiziert, sie zeigten erstmals - wenn auch nur vorübergehend - eine Remission.³⁹

Antifolate

Im gleichen Jahr führte Sidney Farber am Bostoner Kinderkrankenhaus erstmals einen Therapieversuch mit Folsäure bei an Leukämie erkrankten Kindern durch, nachdem in den 1920er Jahren die Rolle von Vitamin B12 und Folsäure in der Blutbildung durch George Minot und Lucy Wills erforscht worden war.⁴⁰ Die Folsäure zeigte eine katastrophale Wirkung, der Krankheitsverlauf wurde beschleunigt. Dies führte jedoch zur Idee, Antimetabolite zu verwenden. 1948 konnte Farber erste ALL-Remissionen mit Aminopterin, einem Folsäureantagonisten publizieren.^{40,41}

6-Mercaptopurin

Seit 1944 suchten der Biochemiker George Hitchings und seine Assistentin Gertrude Elion nach chemischen Substanzen, die in der Lage sind, Bakterienwachstum durch eine Hemmung der DNA-Synthese zu beeinflussen. Damals schon bekannt war, dass Purine Bausteine der DNA sind. Elion stellte systematisch verschiedenste Purin-Derivate her, um sie in Tierversuchen zu testen. Anfang der 50er Jahre begann eine Versuchsreihe mit 6-Mercaptopurin an ALL-kranken Kindern. Wieder konnte eine kurzzeitige Remission erreicht werden.^{37,42}

Cyclophosphamid

In den Folgejahren wurde die Wirksamkeit verschiedenster Lost-Derivate untersucht, 1956 gelang die Entwicklung des zugleich wirksamen als auch besser verträglichen Cyclophosphamid. Die Substanz selbst ist nicht zytostatisch wirksam, wird jedoch zu 4-OH-Cyclophosphamid und Phosphoramidmustard metabolisiert, welches v.a. zu DNA-

Vernetzungen führt (sog. Crosslinks). Die geringere Knochenmarktoxizität beruht auf den weiteren Metabolisierungsprozessen, bei denen Aldehyddehydrogenasen, die in hämatopoetischen Stammzellen in erhöhter Konzentration vorhanden sind, eine Rolle spielten.^{43,44}

Systematische Forschung

Während dieser Zeit beginnt die systematische Forschung zur Therapie der akuten Leukämie, ab 1955 untersuchten Emil Frei und Emil Freireich am National Cancer Institute systematisch verschiedene Kombinationen der oben genannten Wirkstoffe.⁴⁵⁻⁴⁷ 1956 wurde erstmals eine maligne Erkrankung, ein Chorionkarzinom, durch Chemotherapie geheilt.⁴⁸ Der entscheidende Meilenstein war hierbei die Erkenntnis, dass die Therapie fortgeführt werden muss, auch wenn die Erkrankung nicht mehr sichtbar oder messbar ist.

In den 1960er Jahren gewann die Erforschung der Zytostatika-Therapie maligner hämatologischer Erkrankungen rasant an Tempo, während die Therapie solider Tumoren noch vorrangig operativ und strahlentherapeutisch bestimmt war. Systematisch wurden verschiedene Wirkstoffkombinationen (sog. *First-Generation-Regimes*) zur Therapie von Leukämien und hochmaligen Lymphome untersucht.

1961 publizierte wiederum Freireich eine erste Studie mit der Vierfachkombination VAMP (Vincristin, Amethopterin = Methotrexat, 6-Mercaptopurin und Prednison), in welcher sich anhaltende Remissionen bei ALL zeigten. Im Verlauf bekamen jedoch fast alle behandelten Patienten ein ZNS-Rezidiv.⁴⁹

Von 1969 an behandelte ein Kollegium um Donald Pinkel und Rhomes J. A. Aur Kinder mit ALL erstmal mit einer den heutigen Protokollen vergleichbaren hochkomplexen Therapie, welche neben der intravenösen auch eine intrathekale Applikation beinhaltete. Diese „totale Therapie“ war nicht unumstritten, auch Farbers Team äußerte heftige Kritik an der aggressiven Vorgehensweise.⁴⁰ In den 70er Jahren publizierten Aur et al. die ersten anhaltenden Heilungen an ALL erkrankter Kinder.^{50,51}

Lymphome

Das histopathologische Verständnis einer Lymphomerkkrankung lässt sich zunächst für Hodgkin-Lymphome nachverfolgen. 1832 von T. Hodgkin erstmals beschrieben, 1898 durch den Pathologen Carl Sternberg weiter erforscht, lassen sich die Anfänge der Therapie ebenfalls in die 1950er und 1960 Jahre datieren. Henry Kaplan ist hier als

Wegbereiter der Klassifizierung und der strahlentherapeutischen Behandlung zu nennen.⁵²

1964 veröffentlichte DeVita die Ergebnisse der MOPP-Studie, einer Chemotherapie mit Vincristin, Stickstofflost bzw. Cyclophosphamid, Procarbazin und Prednison, mit welcher bei Hodgkin-Patienten Ansprechraten von 80% und Heilungsraten von 50% erreicht wurden.⁵³

DLCBL

In einer 1975 ebenfalls von DeVita publizierten kleinen single-arm-Studie wurden bei Patienten mit DLBCL (damals als diffus-histiozytisch klassifiziert) mit ebendieser Kombination MOPP Ansprechraten von ca. 40% und eine Heilungsrate von etwas über 30% erreicht.⁵⁴

1.3.2 CHOP

Während der nachfolgenden Jahre wurde daraus das CHOP-Schema entwickelt. Eine weitere Eskalation der Therapie mit Hinzunahme von zum Beispiel Methotrexat, Bleomycin oder Cytarabin zeigte sich nicht überlegen. Verschiedene intensiviertere Kombinationen wie zum Beispiel COMLA (Cyclophosphamid, Vincristin, Methotrexat, Leukovorin, Cytarabin), BACOP (Bleomycin, Doxorubicin (Adriamycin), Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison), MACOP-B (Methotrexat/Leucovorin, Doxorubicin (Adriamycin), Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison und Bleomycin) sowie m-BACOD bzw. M-BACOD (Methotrexat/Leucovorin, Bleomycin, Doxorubicin (Adriamycin), Cyclophosphamid, Vincristin und Dexamethason), sogenannte *Second-* und *Third-Generation-Regimes*, zeigten auch für fortgeschrittene Stadien lediglich eine Zunahme der Toxizität, jedoch keine Verbesserung des Gesamtüberlebens.^{55,56}

CHOP setze sich als beste verfügbare Therapie durch. Mit dieser Therapie konnten Heilungsraten (OS) von etwas über 50% bis 65% erreicht werden.⁵⁷

Primär mediastinales B-Zell-Lymphom

In der Subgruppe der PMBCL zeigte sich die Ansprechraten von CHOP jedoch deutlich schlechter,^{27,57,58} in Anbetracht des jungen Patientenalters eine unbefriedigende Situation, so dass hier die *Second-* bzw. *Third-Generation-Regimes* im Fokus des Interesses blieben. Die publizierten Studien sind aufgrund kleiner Fallzahlen oft von eingeschränkter Aussagekraft, die Daten zum Gesamtüberleben variieren enorm,⁵⁹⁻⁶¹ Größere

randomisierte Studien fehlen. Ein besseres Outcome durch die Kombination intensiver Chemotherapie und konsolidierender Bestrahlung schien jedoch wahrscheinlich.⁶²

Mit dem Erfolg komplexer Therapieregimes unter Verwendung von intrathekalem Methotrexat bei der ALL (Blocktherapie der GMALL) etablierte sich diese Therapie auch zur Behandlung einiger hochaggressiver Lymphomerkrankungen, wie zum Beispiel des Burkitt-Lymphoms und des anaplastischen B-Zell-Lymphoms. In Hinblick auf damit erreichte Erfolge geriet die Therapie auch für die Behandlung des PMBCL in den Fokus.

1.3.3 Rituximab

Ein Durchbruch gelang mit der Entwicklung des monoklonalen Anti-CD20-Antikörpers Rituximab durch Lee Nadler am Dana-Farber-Institute, welches 1997 zunächst durch die FDA, im Folgejahr auch in der EU, zur Behandlung maligner hämatologischer Erkrankungen zugelassen wurde.

Rituximab ist ein chimärer monoklonaler Antikörper, welcher an das Oberflächen-Antigen CD20 bindet. Voraussetzung für die Anwendung ist also die Expression von CD20 auf Tumorzellen. CD20 wird auf B-Zell-Vorläufern und reifen B-Lymphozyten exprimiert und verschwindet bei der Ausreifung zur antikörperbildenden Plasmazelle. CD20 ist typischerweise auf Zellen von Non-Hodgkin-Lymphome und bei chronischer B-Zell-Leukämie zu finden.

Die Bindung von Rituximab an eine CD20-tragende Zelle führt über mehrere Mechanismen zu einer Aktivierung einer Immunreaktion und somit zum Untergang der Zelle. Neben der Induktion einer Komplement-vermittelten Lyse vermittelt Rituximab eine antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität. Zudem scheint Rituximab bei einigen B-NHL-Zelllinien direkt Apoptose zu induzieren und die Empfindlichkeit primär resistenter humaner Lymphom-Zelllinien gegenüber zytotoxische Substanzen wie zum Beispiel Doxorubicin zu erhöhen.

Mit Hinzunahme von Rituximab zu den etablierten Therapien konnte eine eindeutige Verbesserung des Therapieansprechens bei diffus großzelligen B-Zell-Lymphomen erreicht werden. Die Überlebensraten stiegen signifikant an.⁶³⁻⁶⁵

Rituximab gilt als Vorreiter der modernen, d.h. zielgerichteten Krebstherapie. Weitere Anwendungsgebiete sind Autoimmunerkrankungen.

1.3.4 Standardtherapie diffus großzelliger B-Zell-Lymphome

International etablierter Standard in der Therapie des DLBCL ist eine Immunochemotherapie mit sechs bis acht Zyklen CHOP in Kombination mit 8 Zyklen Rituximab.^{63–65} Langzeitstudien konnten auch für ältere Patienten eine eindeutige Überlegenheit ohne Zunahme an Toxizität gegenüber CHOP allein belegen.^{66,67}

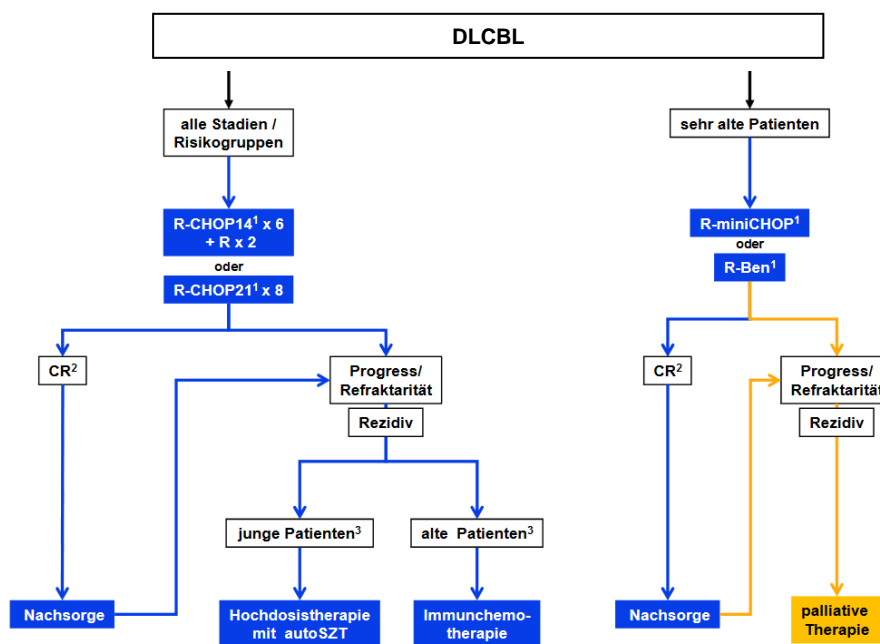


Abbildung 3: Therapieempfehlung DLCBL der DGHO²¹

Legende:

1 Therapie: Ben - Bendamustin, CHOP – Cyclophosphamid / Doxorubicin / Vincristin / Prednison, CHOP14 – Wiederholung der Chemotherapie alle 14 Tage, CHOP21 – Wiederholung alle 21 Tage, miniCHOP – dosireduziertes CHOP, R – Rituximab;

2 CR – komplette Remission

3 junge Patienten – Patienten unterhalb 60-70 Jahren, alte Patienten – Patienten oberhalb 60-70 Jahren

R-CHOEP/R-DA-EPOCH

Die Hinzunahme von Etoposid in der Prä-Rituximab-Ära führte bei jungen Patienten mit hochmalignen Lymphomen, aber mit niedrigem IPI-Score zu einer Verbesserung des Überlebens. Bei älteren Patienten ließ sich keine Überlegenheit nachweisen.⁶⁸

Im Verlauf prüfte die DSHNHL in einer kleinen Kohorte junger Patienten mit hochaggressiven Lymphomen zunächst auf Verträglichkeit einer Therapie mit dosisesskaliertem CHOEP.⁶⁹

Nach Einführung des Rituximab konnte eine retrospektive Studie einen deutlichen Vorteil von R-CHOEP-14 gegenüber R-CHOP-14 für junge „*High-Risk*“-Patienten zeigen, wobei das 4-Jahres-Gesamtüberleben bei 75% versus 62%, das 4-Jahres-Ereignisfreie Überleben bei 70% vs. 58% lag.⁷⁰

Die DSHNHL verglich in der Mega-CHOEP-Studie für junge Patienten mit hohem Risikoprofil (aaIPI 2-3) die Therapie 8xR-CHOEP-14 versus Mega-CHOEP plus autologe Stammzelltransplantation. Es zeigte sich ein klarer Vorteil für die R-CHOEP-14-Gruppe, wobei für Patienten mit aaIPI 2 bereits ein drei-Jahres-OS von 91% erreicht wurde, für Patienten mit aaIPI 3 besteht weiterer Verbesserungsbedarf.²⁹

Eine Phase-II-Studie für R-DA-EPOCH zeigte bei einem Patientenkollektiv mit DLBCL in höherem Tumorstadium ein eventfreies Überleben von 91%, 90%, 67%, und 47%, bzw. ein Gesamtüberleben von 100%, 90%, 74% und 37%, für die IPI-Scores 1, 2, 3 und 4/5 IPI.⁷¹ Aufgrund der Komplexität des Studiendesigns war die Aussagekraft der Studie jedoch unklar.

1.3.5 Komplexere Protokolle

Studien zeigten vor der Rituximab-Ära für ACVBP eine Verbesserung des Gesamtüberlebens junger Patienten mit DLBCL in frühem Lymphomstadium,⁷² sowie bei älteren Patienten mit höherem Risikoprofil.⁷³

Mit Einführung des Rituximab hatte dieses vergleichsweise toxischere Protokoll an Bedeutung verloren, die französische Group d'Etude des Lymphomes de l'Adulte zeigte jedoch unter Verwendung von R-ACVBP eine Verbesserung von Ansprechen und Überleben,⁷⁴ wobei sich der R-ACVBP-Arm ohne Bestrahlung ebenbürtig dem 6xR-CHOP-21-Arm mit Bestrahlung zeigte.

Die ESMO Leitlinien benennen R-ACVBP ohne Bestrahlung als Alternative zu 6xR-CHOP-21 mit Bestrahlung für junge Patienten mit intermediärem Risiko (aaIPI 0 + Bulk oder aaIPI 1).⁷⁵

Zur Behandlung von hochaggressiven Entitäten wie des Burkitt-Lymphoms sind ACVBP oder das B-ALL-Protokoll Standard.

1.3.6 Besonderheiten in der Therapie des PMBCL

Als Subtyp des DLBCL klassifiziert, war das therapeutische Vorgehen beim PMBCL zunächst identisch. Studien mit CHOP zeigten jedoch ein vergleichsweise schlechteres Outcome.⁵⁷ Zwar war auch hier unter Hinzunahme von Rituximab eine Verbesserung zur

erreichen, dennoch blieb für die Behandlung der meist jungen Patienten mit hohem Risikoprofil wie beim PMBCL eine Therapieeskalation im Fokus der Forschung.⁷⁶

R-DA-EPOCH

Unter Berufung auf die Daten zu CHOEP und R-CHOEP bleibt auch die Hinzunahme von Etoposid weiter interessant. In einer 2013 von Dunleavy et al. publizierten Phase-2-Studie wurden für das modifizierte R-DA-EPOCH-Schema gute Remissionsraten bei Patienten mit PMBCL erreicht.⁷⁷ Der Unterschied zum CHOEP-Protokoll liegt in der Applikationsart der Substanzen Etoposid, Vincristin und Doxorubicin (Dauerinfusion statt Kurzinfusion) sowie in der nach Thrombozyten-Nadir und Granulozyten-Nadir gesteuerten Dosissteigerung. In der genannten Studie wurden bei akzeptabler Hämatotoxizität und geringer Rate an septischen Komplikationen und bei Verzicht auf eine konsolidierende Bestrahlung Überlebensraten von über 90% erreicht.

B-ALL-Protokoll

Für das PMBCL steht zudem das auch für andere hoch-aggressive B-NHL (z.B. Burkitt-Lymphom, anaplastisches Lymphom) etablierte B-ALL-Protokoll zur Verfügung. Eine in Deutschland durchgeführte prospektive, nichtrandomisierte Studie (CHOP vs. B-ALL-Protokoll) zeigte bei erhöhter Hämatotoxizität eine Verbesserung der Remissionsraten sowie des EFS und OS, die Studie wurde jedoch durch die Zulassung von Rituximab überlagert, welche die weitere Rekrutierung erschwerte. Eine weitere Single-Arm-Studie zeigte ebenfalls sehr gute Ansprechraten von 90% und 2-Jahres-OS-Raten von 82%³². Ungefähr zeitgleich wurde eine retrospektive Analyse des Sloan-Kettering Cancer Center publiziert, in der die Therapie mit dem NHL-15-Protokoll (eine dosisintensive sequentielle Therapie mit Doxorubicin, Cyclophosphamid und Vincristin) einer Therapie mit CHOP bzw. anderen Doxorubicin-basierten Therapien in EF sowie OS deutlich überlegen war.⁷⁸

Aufgrund der deutlichen Verbesserung der Überlebensraten nach Einführung von Rituximab rückte die Therapie mit dem B-ALL-Protokoll wieder in den Hintergrund. Randomisierte Studien zum Vergleich von R-B-ALL und R-CHOP fehlen, in der Praxis werden aber beide Regimes verwendet.

In den Leitlinien der ESMO und der ASCO werden R-CHOP, R-MACOP-B oder dosisintensive Protokolle wie NHL-15 (ähnlich dem deutschen B-ALL-Protokoll) mit konsolidierender Radiotherapie abhängig von den Erfahrungen des Behandlungszentrums gleichwertig empfohlen. Der Stellenwert von DA-R-EPOCH ist noch nicht validiert.^{79,80}

1.3.7 Strahlentherapie

Eine generelle konsolidierende Bestrahlung von DLCBL wird nach aktueller Datenlage nicht empfohlen. Die konsolidierende Strahlentherapie ist jedoch Bestandteil bei bestimmten Risikokonstellationen, vor allem bei „bulky disease“. Bei mediastinalen Manifestationen, welche in der Regel bei Erstdiagnose bereits als „bulky disease“ zu werten sind, ist der Stellenwert einer konsolidierenden Strahlentherapie des Mediastinums unstrittig.^{81–83} Diese Vorgehensweise hat sich auch für das PMBCL etabliert, spezielle Daten liegen dazu nicht vor. In der Recherche konnte lediglich eine kleine 1999 publizierte Studie gefunden werden, welche einen Nutzen durch die zusätzliche Strahlentherapie vermuten lässt.⁸⁴

In einer randomisierten Phase-III-Studie der International Extranodal Lymphoma Study Group wird aktuell geprüft, inwiefern bei PET-negativem mediastinalem Residuum auf eine konsolidierende Bestrahlung verzichtet werden kann.⁸⁵

Im Falle einer oberen Einflusstauung kann eine notfallmäßige Strahlentherapie auch am Beginn der Therapie erforderlich sein, bei nicht unmittelbarer letaler Bedrohung ist jedoch zunächst eine histologische Sicherung durchzuführen.

1.3.8 Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation

Die Hochdosis-Chemotherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation ist sowohl beim DLBCL als auch beim PMBCL Bestandteil der Rezidiv-Therapie. Hierbei erfolgt zunächst eine Salvage-Therapie mit R-ICE, R-DHAP oder GDP mit anschließender Stammzelltransplantation. Eine autologe Stammzell-Transplantation nach Hochdosis-BEAM ist hierbei für junge Patienten nach mindestens 12-monatiger Remission durch die DGHO empfohlener Standard,⁸⁶ eine allogene Transplantation nur bei therapierefraktärer Erkrankung. Eine Hochdosistherapie im Rahmen der Erstlinientherapie zeigte sich in mehreren Studien unterlegen.^{29,87}

1.3.9 Chirurgie

Die operative Therapie hat keinen Stellenwert, aufgrund der Symptomatik oder bei unklarer Diagnose steht ein operatives Debulking jedoch hin und wieder am Beginn der Therapie. Auch wurde im Beobachtungszeitraum in unserem Patientenkollektiv bei einem Patienten im Rahmen einer Einzelfallentscheidung ein operatives Debulking nach Chemotherapie durchgeführt.

2 Fragestellung

Wie oben dargelegt, wurde durch die Einführung von Rituximab in der Therapie der hochmalignen B-NHL ein Wendepunkt markiert. Eine Kombination mit R-CHOP machte die Verwendung komplexer und toxischer Protokolle für viele Patienten überflüssig.

Für die Subgruppe des PMBCL scheint noch immer keine abschließende Antwort möglich zu sein, zumal vor dem Hintergrund, hier ein besonders junges Patientenkollektiv zu haben, eine aggressivere Vorgehensweise berechtigt scheint, wenn hierdurch eine Steigerung des Gesamtüberlebens erreichbar wäre. Dennoch muss auch gerade für diese Patienten die Aufmerksamkeit auf das Risiko von therapiebedingten Folgeerkrankungen gerichtet werden

Ziel dieser Arbeit ist es, einen Beitrag zur Klärung der Frage zu leisten, ob eine aggressive komplexe Therapie in Kombination mit Rituximab noch erforderlich ist und um prognostische Faktoren zu identifizieren.

Es wurde insbesondere nach Unterschieden im Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom angewandten Therapieregime gesucht. Weiterhin wurde analysiert, ob Aussagen zur Prognose und zum Ansprechen in Abhängigkeit vom IPI-Score oder anderen Faktoren getroffen werden können.

Ein sekundäres Ziel war zudem die Detektion von Spätfolgen nach Radiochemotherapie.

Die diskutierten Fragen sind:

1. Ist die Standardtherapie mit R-CHOP (oder alternativ mit R-DA-EPOCH) in Bezug auf das Gesamtüberleben dem komplexen Protokoll mit R-B-ALL unterlegen?
2. Welche prognostischen Parameter lassen sich identifizieren?
3. Lässt sich eine Aussage zur Häufigkeit von Zweitmalignomen treffen?

3 Methodik

3.1 Datenerfassung

Es erfolgte eine retrospektive Erfassung aller Patienten die zwischen 1996 und 2016 in den zwei hämatologischen Kliniken, Campus Benjamin Franklin, Charité Universitätsmedizin Berlin und in der Robert-Rössle-Klinik/Helios-Klinikum Berlin Buch mit PMBCL oder mediastinal lokalisiertem DLBCL oder Greyzone-Lymphom behandelt wurden. Die Studie wurde zugelassen durch das Ethik-Komitee der Charité.

Folgende Daten wurden aus den vorliegenden Akten erfasst:

- Alter und Geschlecht
- Diagnosezeitpunkt
- Histologie incl. KI-67, wobei der überwiegende Teil durch Prof. Harald Stein bzw. Prof. Ioannis Anagnostopoulos referenzpathologisch bestätigt wurde.
- Initiales Tumorstadium, Tumorbulkgröße, Vorhandensein von Pleura- oder Perikard-Erguss, Lokalisation extranodaler Manifestationen
- ECOG-Performance-Status zum Zeitpunkt der Diagnose
- LDH zum Zeitpunkt der Diagnose
- Verabreichte Therapie sowie Anzahl der Zyklen
- erfolgte Radiotherapie
- Remissionsstatus nach 3 bzw. 6 Therapiezyklen bzw. nach Radiatio
- Langzeit-Follow-Up mit Registrierung der Endpunkte Rezidiv, Progress oder Tod sowie Zweitmalignom

Hierfür wurde sowohl im Helios-Klinikum Berlin Buch als auch im Klinikum Benjamin-Franklin mit den im SAP erfassten Daten gearbeitet. Teilweise mussten aber auch archivierte Akten angefordert werden. Für das Langzeit-Follow-up dienten vorwiegend die Daten der bis einschließlich 2016 im Hause angebundenen oder nachweislich verstorbenen Patienten.

Der IPI-Score sowie die Risikogruppe wurde anhand der vorliegenden Daten errechnet. Alle für die Fragestellung relevanten Daten wurden in einer ACCESS-Datenbank gesammelt.

3.2 Patientenkontaktierung

Sofern eine Kontaktadresse ermittelbar war, wurde an Patienten, welche bereits aus der Nachsorge entlassen waren, eine nach GCP-Richtlinien erarbeitete Teilnahmeerklärung mit Erläuterung zur durchgeführten Datenanalyse und Fragebogen versandt. Lediglich zwei der 14 angeschriebenen Patienten gaben eine Rückantwort.

Für 27 Patienten konnte kein Kontakt über Adresse oder Hausarzt mehr etabliert werden. Für 8 Patienten ist aufgrund der erst innerhalb der letzten drei Jahre erfolgten Diagnose und Therapie noch kein Langzeit-Follow-up möglich.

3.3 Analyse

Die Daten wurden zunächst in einer ACCESS-Datenbank gesammelt und anschließend in das Statistik-Programm SPSS V25 (Version 25 für Microsoft Windows) bzw. in das Freeware-Programm PSPP überführt. Wir analysierten zunächst die Patientencharakteristika für das Gesamtpatientenkollektiv sowie für die einzelnen histologischen Entitäten.

Deskriptive Datenanalyse

Deskriptive Daten wurden tabellarisch mittels absoluter und relativer Häufigkeit sowie für metrische Daten mit arithmetischem Mittelwert, Standardabweichung und Median dargestellt. Zur Veranschaulichung der Ergebnisse wurden für metrische Daten Boxplots und Histogramme, für kategoriale Daten Kreis- oder Balkendiagramme erstellt.

Kaplan-Meyer-Überlebenskurven

Für die Erstellung der Überlebenstabellen und Kaplan-Meier-Kurven wurde SPSS V25 genutzt. Neben der OS-Analyse in Abhängigkeit von der applizierten Chemotherapie wurde das Gesamtüberleben auch im Hinblick auf die etablierten Prognosefaktoren untersucht. Überlebenszeiten wurden mittels Log-Rank-Test ermittelt.

Für die Analyse zur Identifizierung von Prognosefaktoren wurden metrische Daten wie Tumorgroße, LDH und KI-67 in dichotome Werte überführt. Der angewendete Grenzwert hierfür wurde entweder den üblichen Literaturangaben entnommen oder anhand der Verteilung in unserem Patientenkollektiv definiert.

So nutzten wir zur Analyse des Einflusses der Tumorgröße den auch allgemein anerkannten Grenzwert von 10cm.

Für die LDH und den Proliferationsindex definierten wir Werte, die eine bessere Einteilung in zwei ähnlich große Patientengruppen erlauben.

Chi-Quadrat-Test

Um für die identifizierten Prognoseparameter eine Ungleichverteilung in den Therapiesubgruppen des Patientenkollektivs zu erfassen, wurde der Chi-Quadrat-Test genutzt.

Fisher-Yates-Test

Da aufgrund der kleinen Fallzahl in Subgruppen der Chi-Quadrat-Test nicht immer anwendbar war, nutzten wir nach Überführung in dichotome Werte auch den Fisher-Yates-Test (Fisher's Exact Test). Zur Berechnung von Signifikanzwerten nach Fisher-Yates wurde auch www.vassarstats.net genutzt.

Cox-Regression

Nach Identifizierung der in unserer Kohorte prognostisch relevantesten Faktoren führten wir mittels SPSS eine multiple Regressionsanalyse nach Cox durch, um den Zusammenhang zwischen den potentiellen Prognosefaktoren und dem Gesamtüberleben zu ermitteln.

Die Patientencharakteristika und alle relevanten Ergebnisse sind im Folgenden tabellarisch bzw. grafisch dargestellt.

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

In der nachfolgenden Tabelle sind sämtliche Patientencharakteristika des Patientenkollektivs dargestellt, zum einen für das Gesamtkollektiv, zum anderen aufgeschlüsselt nach den vorliegenden histologischen Entitäten PMBCL, DLBCL und Greyzone-Lymphom. Insgesamt wurden Datensätze von 84 Patienten erfasst.

Die Angaben sind jeweils als Absolut-Wert und als Prozentangabe zu entnehmen.

Tabelle 8: Patientencharakteristika, (Angaben in Klammer in Prozent)

Charakteristika	Gesamt n=84	DLBCL n=12	PMBCL n=68	Greyzone n=4
Alter				
Median (in Jahren)	34,7	51,1	31,6	32,1
Range	14,1-73,4	24,7-72,1	14,1-73,4	28,9-42,3
> 60	7 (8,3)	3 (25,0)	4 (5,9)	0
< 60	77 (91,7)	9 (75,0)	64 (94,1)	4 (100)
Geschlecht				
Männlich	38 (45,2)	9 (75,0)	29 (42,6)	0
Weiblich	46 (54,8)	3 (25,0)	39 (57,4)	4 (100)
Tumorstadium				
I	15 (17,9)	1 (8,3)	14 (20,6)	0
II	40 (47,6)	4 (33,3)	34 (50,0)	2 (50,0)
III	4 (4,8)	4 (33,3)	0	0
IV	21 (25)	3 (25,0)	17 (25,0)	1 (25,0)
Keine Angabe	4 (4,8)	0	3 (4,4)	1 (25,0)
B-Symptomatik				
A	32 (38,1)	5 (41,7)	26 (38,2)	1 (25,0)
B	38 (45,2)	5 (41,7)	31 (45,6)	2 (50,0)
Keine Angabe	14 (16,7)	2 (16,6)	11 (16,2)	1 (25,0)

Charakteristika	Gesamt n=84	DLBCL n=12	PMBCL n=68	Greyzone n=4
Extranodale Manifestationen				
1 Lokalisation, davon	10 (11,9)	1 (8,3)	9 (13,2)	0
Leber oder V.a. Leber	2		2	
Pankreas	2		2	
Pulmo oder V.a. Pulmo	4		4	
Sternum	1		1	
Nebenniere	1	1		
> 1 Lokalisation, davon:	11 (13,1)	2 (16,7)	8 (11,8)	1 (25,0)
Thoraxwand und Pulmo	1		1	
Leber und Milz	1	1		
Pulmo disseminiert	3		3	
HEP, PUL, OSS, REN, OTH	1		1	
Lunge, KM, Glaskörper und Retina	1		1	
Magen und V.a. Leber	1		1	
Nieren, Psoas, Ovarien	1		1	
Haut und V.a. Milz	1			1
Milz und KM	1	1		
Keine	56 (66,7)	8 (66,7)	46 (67,6)	2 (50,0)
Keine Angabe	7 (8,3)	1 (8,3)	5 (7,4)	1 (25,0)
Auftreten von Ergüssen				
Perikard	11 (13,1)	0	11 (16,2)	0
Pleura	23 (27,4)	5 (41,7)	16 (23,5)	2 (50,0)
Pleura und Perikard	15 (17,9)	1 (8,3)	14 (20,6)	0
Kein Erguss oder keine Angabe	35 (41,7)	6 (50)	27 (39,7)	2 (50,0)
ECOG-Performance-Status				
0	37 (44,0)	4 (33,3)	32 (47,1)	1 (25)
1	34 (40,5)	7 (58,3)	25 (36,8)	2 (50)
1 bis 2	2 (2,4)	0	2 (2,9)	0
2	3 (3,6)	0	3 (4,4)	0
Keine Angabe	8 (9,5)	1 (8,3)	6 (8,8)	1 (25)

Charakteristika	Gesamt n=84	DLBCL n=12	PMBCL n=68	Greyzone n=4
LDH				
Mittelwert in U/l	499	383	538	285
Range in U/l	94-1804	254-620	169-1804	94-655
< 2fache Norm (<480U/l)	46 (54,8)	10 (83,3)	33 (48,5)	3 (75,0)
> 2fache Norm (≥480U/l)	28 (33,3)	2 (16,7)	25 (36,8)	1 (25,0)
Keine Angabe	10 (11,9)	0	10 (14,7)	0
IPI-Score				
0	5 (6,0)	0	3 (4,4)	2 (50,0)
1	45 (53,6)	3 (25,0)	42 (61,8)	0
2	15 (17,9)	6 (50,0)	9 (13,2)	0
3	12 (14,3)	2 (16,7)	9 (13,2)	1 (25,0)
4	3 (3,6)	1 (8,3)	2 (2,9)	0
Keine Angabe möglich	4 (4,8)	0	3 (4,4)	1 (25,0)
Tumorgröße				
Range in cm	3-20	3-16	3-20	
< 10cm	27 (32,1)	6 (50,0)	21 (30,9)	0
≥ 10cm („bulky disease“)	35 (41,7)	4 (33,3)	31 (45,6)	0
Keine Angabe	22 (26,2)	2 (16,7)	16 (23,5)	4 (100)
Risiko-Stratifizierung nach DSHNHL				
sehr gute Prognose	5 (6,0)	0	3 (4,4)	2 (50)
intermediäre Prognose	45 (53,6)	4 (33,3)	41 (60,0)	0
ungünstige Prognose	20 (23,8)	7 (58,3)	12 (17,6)	1 (25)
Keine Stratifizierung möglich	14 (16,7)	1 (8,3)	12 (17,6)	1 (25)
KI-67				
≤ 75%	23 (27,4)	4 (33,3)	18 (26,5)	0
> 75%	25 (29,8)	5 (41,7)	20 (29,4)	1 (25,0)
Keine Angabe	36 (42,9)	3 (25,0)	30 (44,1)	3 (75,0)

Histologie

Innerhalb der 84 registrierten Patienten mit mediastinalen hochmalignen B-Zell-Lymphomen befinden sich 68 Patienten mit der Diagnose eines PMBCL, 12 Patienten mit der Diagnose eines DLBCL sowie 4 Patienten mit einem Greyzone-Lymphom.

Alter

Das mediane Alter bei Erstdiagnose lag in der Subgruppe der PMBCL-Patienten bei 31,6 (14,1-73,4) Jahren und damit deutlich unter dem medianen Alter der DLBCL-Patienten. Bezüglich der Altersverteilung entspricht unser Patientenkollektiv somit den in der Literatur beschriebenen Charakteristika^{4,6,77}.

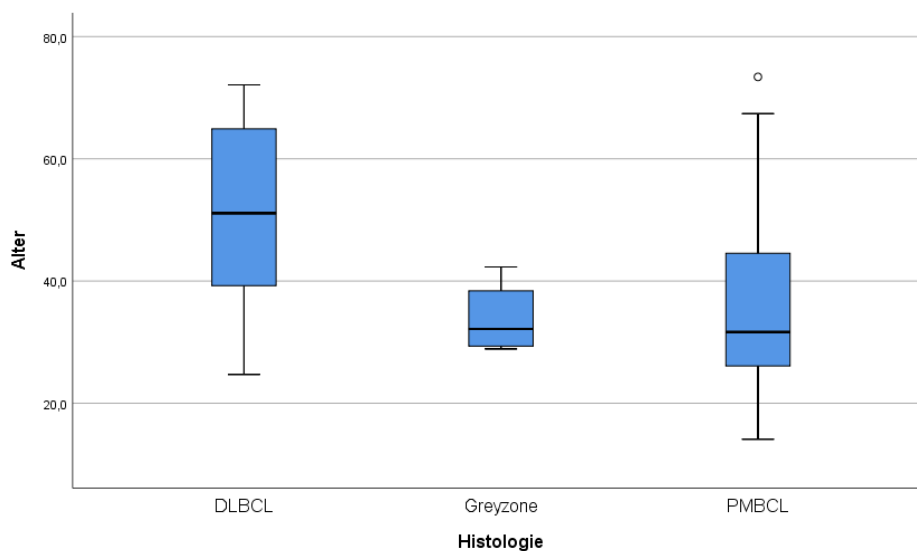


Abbildung 4: Boxplot Altersverteilung nach Histologie

Geschlecht

Die Geschlechterverteilung im Gesamtkollektiv zeigt eine geringe Häufung des weiblichen Geschlechts. Für die Subgruppe der Patienten mit PMBCL besteht mit 39 weiblichen und 29 männlichen Patienten ein Verhältnis von 1,3:1. Damit liegt der Frauenanteil zwar unter den publizierten 2:1,^{4,6} entspricht aber den Patientencharakteristika der hier schon genannten Publikation von Dunleavy et al., in welcher ein Frauenanteil zwischen 55 und 60% angegeben wird.⁷⁷

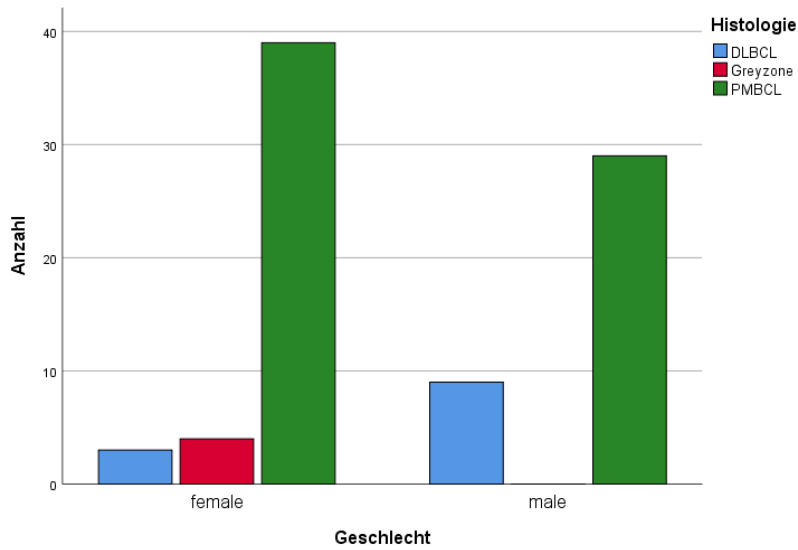


Abbildung 5: Balkendiagramm Geschlechtsverteilung

Tumorstadium

Ca. zwei Drittel der Patienten unseres Kollektivs befanden sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im Stadium I und II nach Ann Arbor, ein Drittel in den fortgeschrittenen Stadien III und IV.

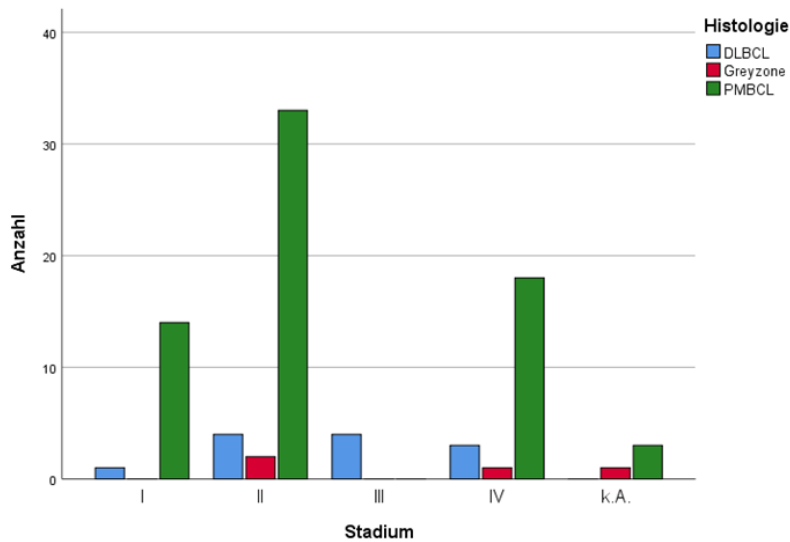


Abbildung 6: Balkendiagramm Tumorstadium

B-Symptomatik

Unter den PMBCL-Patienten zeigte sich mit 45,6% mit Vorhandensein von B-Symptomatik keine relevante Abweichung im Vergleich zu den Angaben in der Literatur.⁶

Ergusshäufigkeit

Mehr als die Hälfte aller Patienten wiesen bei Diagnosestellung Pleura und/oder Perikard-Ergüsse auf, wobei Ergüsse in der Gruppe der PMBCL-Patienten etwas häufiger, und Perikard-Ergüsse fast ausschließlich in dieser Patientengruppe auftraten. Dies entspricht ebenfalls den publizierten Häufigkeiten^{4,6}

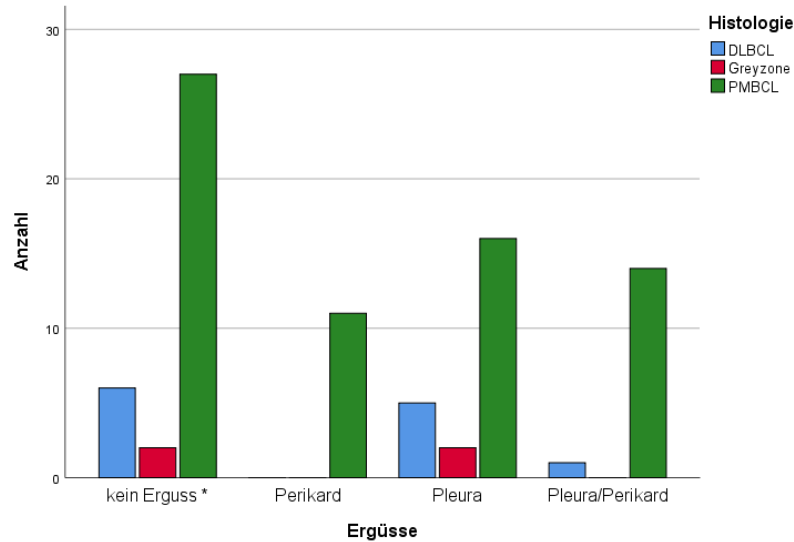


Abbildung 7: Balkendiagramm Ergusshäufigkeiten

* oder keine Angabe

ECOG-Status

Wie erwartet befand sich der überwiegende Anteil der PMBCL-Patienten im ECOG-Performance- Status 0 oder 1.

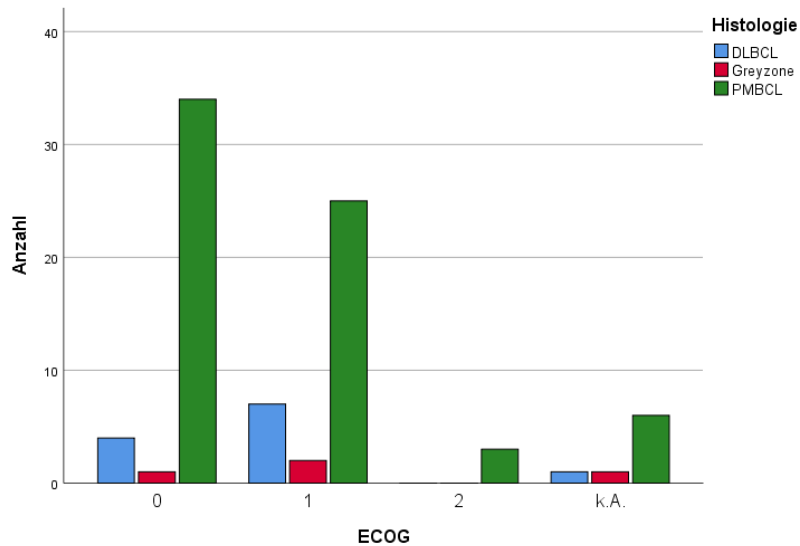


Abbildung 8: Balkendiagramm ECOG-Performance-Status

LDH

In der Subgruppe der PMBCL-Patienten waren insgesamt höhere LDH-Werte zu finden.

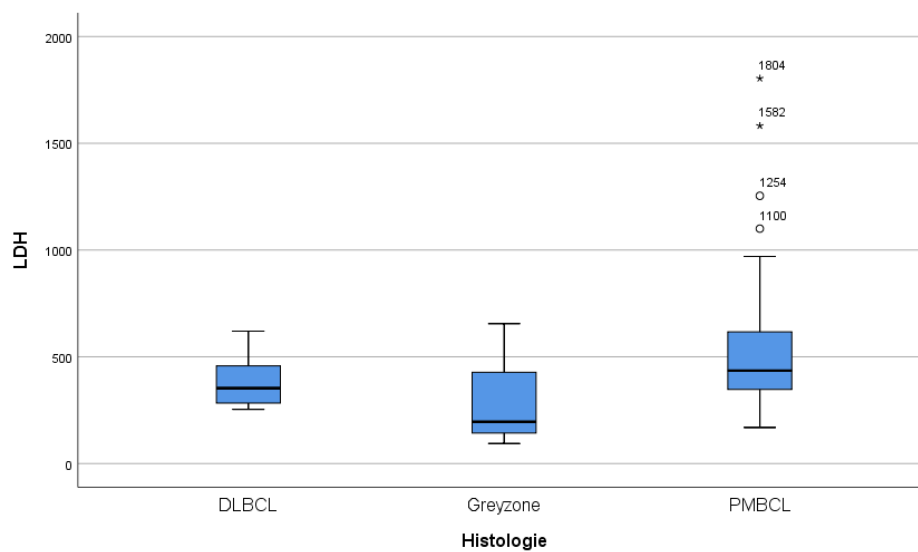


Abbildung 9: Boxplot LDH in den Subgruppen nach Histologie

Nur ein geringer Anteil dieser Patienten wies eine normale LDH auf, der Mittelwert lag bei 538kU/l, der Medianwert bei 435kU/l (Range 207-1804kU/L).

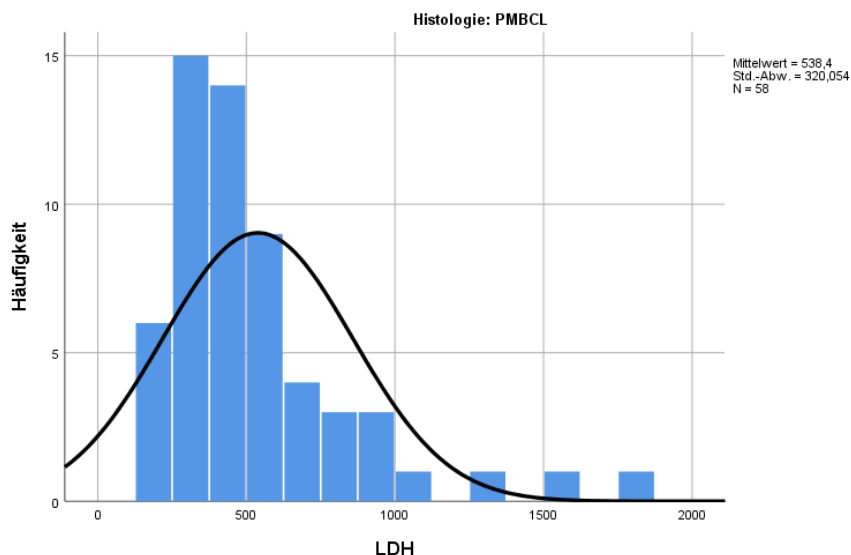


Abbildung 10: Histogramm und Normalverteilungskurve LDH (Subgruppe PMBCL)

Wir definierten daher - entgegen der üblichen Unterscheidung von Patienten mit normaler und erhöhter LDH - zur Untersuchung der prognostischen Aussagekraft zwei Bereiche:

1. Werte bis 2xerhöhter LDH über dem Normbereich $< 480\text{U/l}$ (1)
2. Werte oberhalb des 2xerhöhten oberen Normbereiches $\geq 480\text{U/l}$ (2)

Für 58 der PMBCL-Patienten war ein LDH-Wert bei Erstdiagnose dokumentiert. Von diesen wiesen 25 Patienten (43,1%) eine nur moderat erhöhte LDH und 33 Patienten (56,9%) eine deutlich erhöhte LDH ($\geq 2x$ Normwert) auf.

IPI-Score

Aufgrund der Unvollständigkeit einiger Datensätze, insbesondere des Fehlens eines Ausgangswertes der LDH, war die exakte Berechnung des IPI nicht für alle Patienten möglich.

In unserem Kollektiv waren Patienten mit IPI-Scores zwischen 0 und 4 vertreten. Der überwiegende Anteil unserer PMBCL-Patienten wies einen IPI-Score von 1 auf.

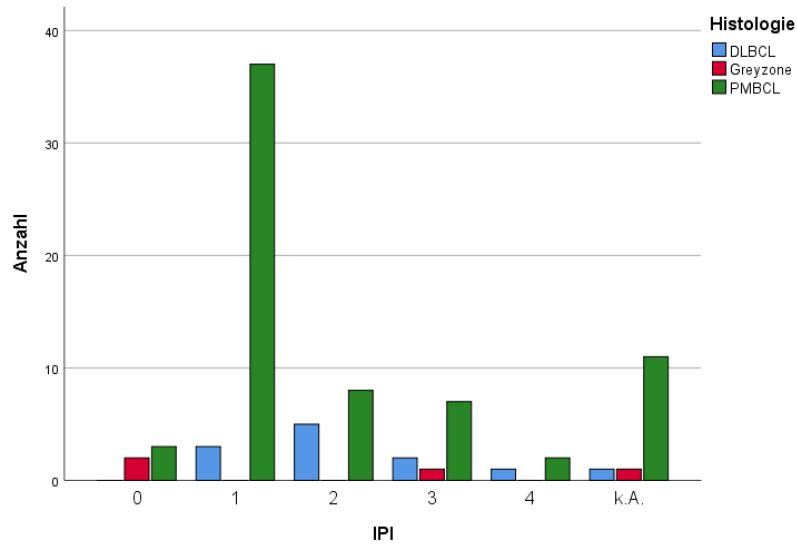


Abbildung 11 Balkendiagramm IPI-Score

Tumorgröße

Bei einem insgesamt hohen Anteil an Datensätzen ohne die entsprechende Größenangabe zeigte sich in der Gruppe der PMBCL-Patienten im Vergleich zu den Patienten mit einem DLBCL ein höherer Anteil an Patienten mit „bulky disease“ (Tumorgröße ≥ 10 cm).

Für die Subgruppe der Patienten mit PMBCL zeigt sich eine im Mittel größere mediastinale Tumormasse, mit einem Median bei 10cm. Dieser Wert wurde entsprechend der Literatur auch als Grenzwert für die Beurteilung als Prognosefaktor verwendet.²⁶

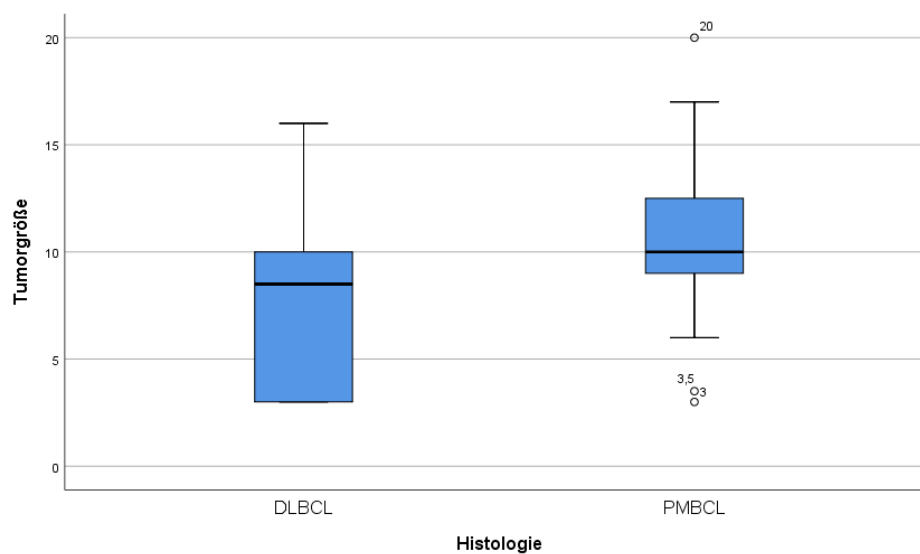


Abbildung 12: Boxplot Tumorgröße (in cm) in den Subgruppen nach Histologie

Innerhalb der Subgruppe der PMBCL-Patienten ist die Werte-Verteilung wie folgt.

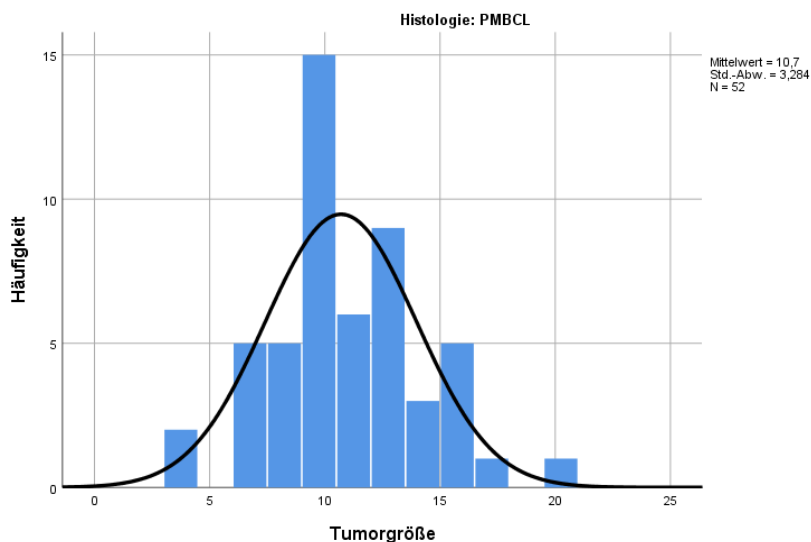


Abbildung 13: Histogramm und Normalverteilungskurve Tumorgröße (in cm) (Subgruppe PMBCL)

Risiko-Stratifizierung

Wir verwendeten für die Stratifizierung in die drei Risikogruppen „sehr gute Prognose“, „intermediäre Prognose“ und „ungünstige Prognose“ die Empfehlungen der DSHNHL unter Berücksichtigung von IPI-Score und des Vorhandenseins eines Tumorbulks.

Für einige Patienten war zwar der IPI-Score nicht eindeutig zu berechnen, es konnte bei 0 oder 1 und Vorhandensein eines Bulks dennoch eine Stratifizierung vorgenommen werden. Der überwiegende Anteil der Patienten mit PMBCL unseres Kollektivs ist der Risikogruppe „intermediäre Prognose“ zuzuordnen.

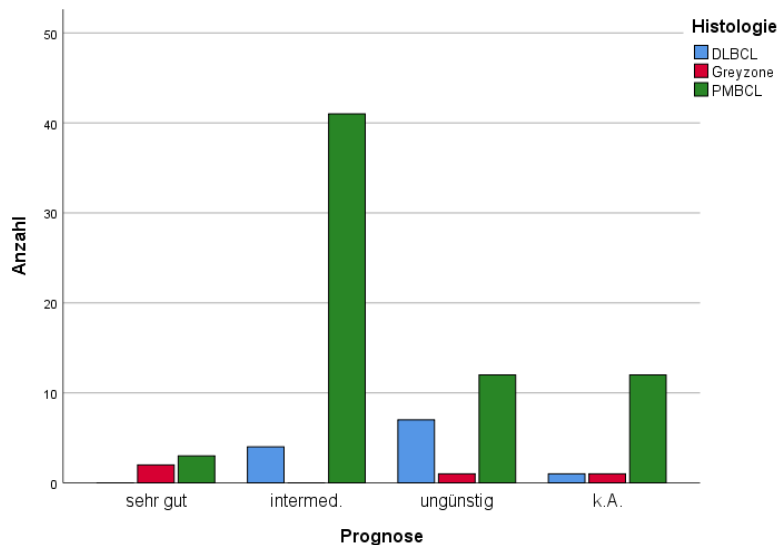


Abbildung 14: Balkendiagramm Risiko-Stratifizierung

Proliferationsindex KI-67

Der durchschnittliche Proliferationsindex für alle Patienten unserer Datenbank lag bei etwas über 70%, für die Gruppe der PMBCL-Patienten bei 75%.

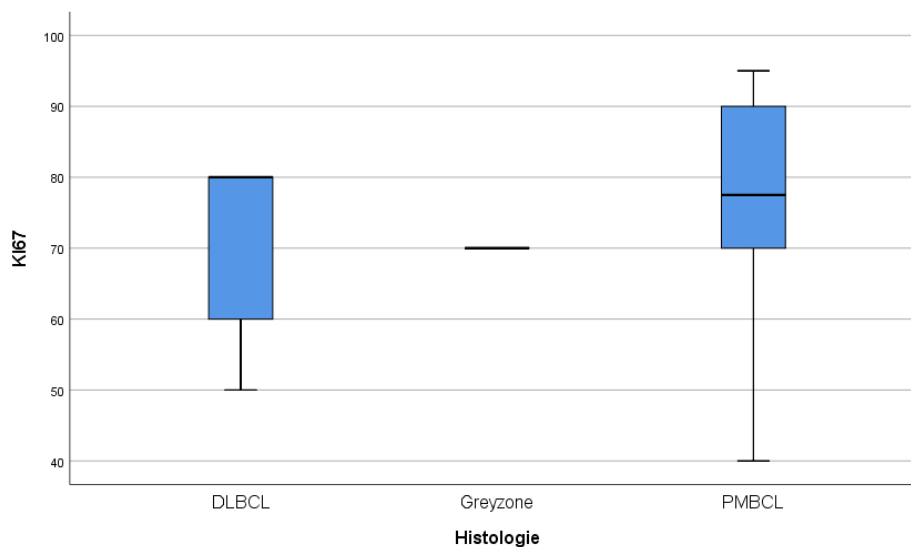


Abbildung 15: Boxplot Proliferationsindex KI-76 in den Subgruppen nach Histologie

Es zeigt sich im Boxplot, dass der überwiegende Teil unserer Patienten, bei insgesamt breiter Streuung, Proliferationsindizes zwischen 70 und 90% aufweist. Wir nutzten für die Analyse der prognostischen Bedeutung entsprechend der publizierten Daten einen Grenzwert von 75%.

4.2 Analyse des Gesamtüberlebens

Nachfolgend werden zunächst die Häufigkeit der verabreichten Chemotherapie - Regime, konsolidierenden Bestrahlungen und Ereignisse (Events) dargestellt, anschließend werden verschiedene Überlebensanalysen in Abhängigkeit von Histologie, Therapie und Risikofaktoren erstellt.

4.2.1 Häufigkeiten

Therapie

In den vorliegenden SAP-Datensätzen und archivierten Patientenakten war für nahezu alle Patienten die verabreichte Erstlinientherapie (Art und Anzahl der Therapiezyklen) dokumentiert und konnte somit für die vorliegende Analyse erfasst werden.

Tabelle 9: Kreuztabelle Chemotherapie/Histologie

Chemotherapie/Histologie	Gesamt	DLCBL	PMBCL	Greyzone
B-ALL	18 (21,4)	0	18 (26,5)	0
CHOP	3 (3,6)	0	3 (4,4)	0
R-ACVBP	1 (1,2)	0	1 (1,5)	0
R-B-ALL	24 (28,6)	2 (16,7)	22 (32,5)	0
R-CHOP	23 (27,4)	5 (41,6)	17 (25,0)	1 (25,0)
R-DA-EPOCH	11(13,1)	5 (41,6)	4 (5,9)	2 (50,0)
Keine Angabe	4 (4,8)	0	3 (4,4)	1 (25,0)

In der Prä-Rituximab-Ära zeigte sich in unserem Patientenkollektiv eine überwiegende Anwendung der Block-Chemotherapie nach dem B-ALL-Protokoll. Nach Einführung von Rituximab wurde ca. die Hälfte der PMBCL-Patienten nach dem intensiven B-ALL-Protokoll (R-B-ALL), die andere Hälfte mit dem klassischen R-CHOP bzw. R-DA-EPOCH, behandelt.

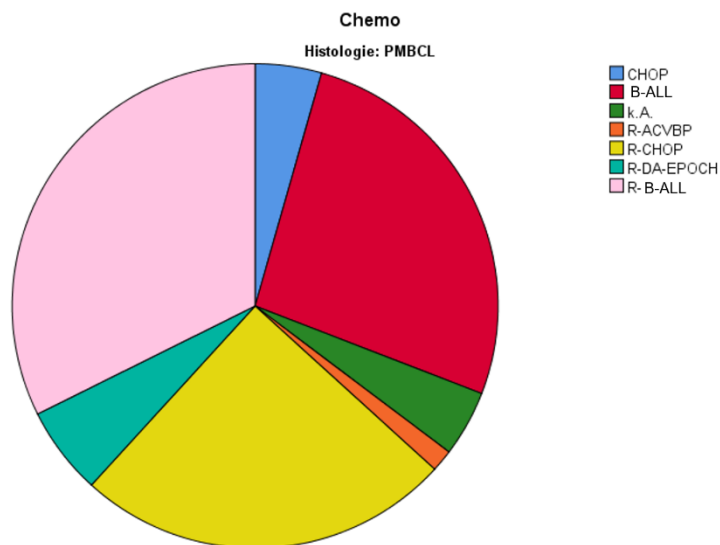


Abbildung 16: Kreisdiagramm Therapiehäufigkeiten (Subgruppe PMBCL)

Konsolidierende Strahlentherapie

Tabelle 10: Kreuztabelle Strahlentherapie/Chemotherapie

Strahlentherapie/Histologie	Gesamt	DLCBL	PMBCL	Greyzone
Mediastinal	41 (48,8)	4 (33,3)	36 (52,9)	1 (25,0)
Andere Regionen	3 (3,6)	2 (16,7)	1 (1,5)	0
Keine	17 (20,2)	5 (41,7)	10 (14,7)	2 (50,0)
Keine Angabe oder laufende Therapie zum Zeitpunkt des Follow-UP	23 (27,4)	1 (8,3)	21 (30,9)	1 (25,0)

36 der 68 PMBCL-Patienten erhielt nach Abschluss der Chemotherapie eine konsolidierende IFRT mit Dosen zwischen 36Gy und 40Gy. Für einen Teil der Patienten war zum Zeitpunkt der Datenanalyse die Therapie noch nicht vollständig abgeschlossen.

4.2.2 Gesamtüberleben des gesamten Patientenkollektivs

In der Analyse aller Patienten unseres Kollektivs lag das 5-Jahres-Gesamtüberleben bei 89,0% und entspricht damit den publizierten Daten der DSHNHL für die DLBCL-Risikogruppe „intermediär“ (IPI 0-1 mit Bulk) mit 90% und denen der *Mabthera International Trial Group* für die Subgruppe PMBCL mit 88%.^{28,31}

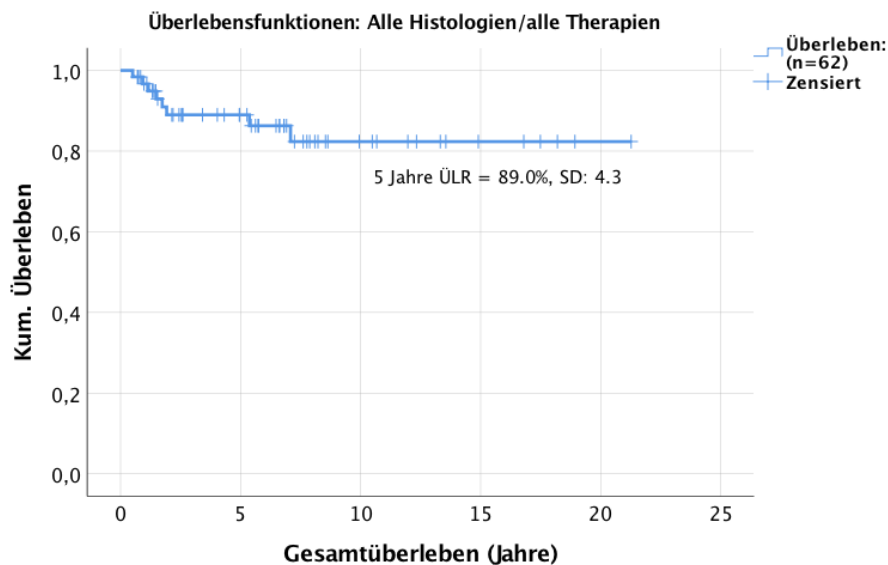


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben aller Patienten

Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Histologie

Tabelle 11: Häufigkeit unerwünschter Ereignisse in den Subgruppen nach Histologie

Ereignis/Histologie	Gesamt n (%)	DLCBL n (%)	PMBCL n (%)	Greyzone n (%)
Progress unter Erstlinie	5 (6,0)	2 (16,7)	2 (2,9)	1 (25,0)
Rezidiv	16 (19,0)	0	16 (23,5)	0
Tod anderer Ursache	1 (1,2)	0	1 (1,4)	0
Kein	62 (73,8)	10 (83,3)	49 (72,1)	3 (75,0)

Während sich bei den Patienten mit DLBCL häufiger primär-therapierefraktäre Erkrankungen zeigten, traten in der PMBCL-Gruppe häufiger Rezidive auf.

Im Vergleich zu den anderen histologischen Entitäten zeigt sich in unserem Kollektiv jedoch kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben.

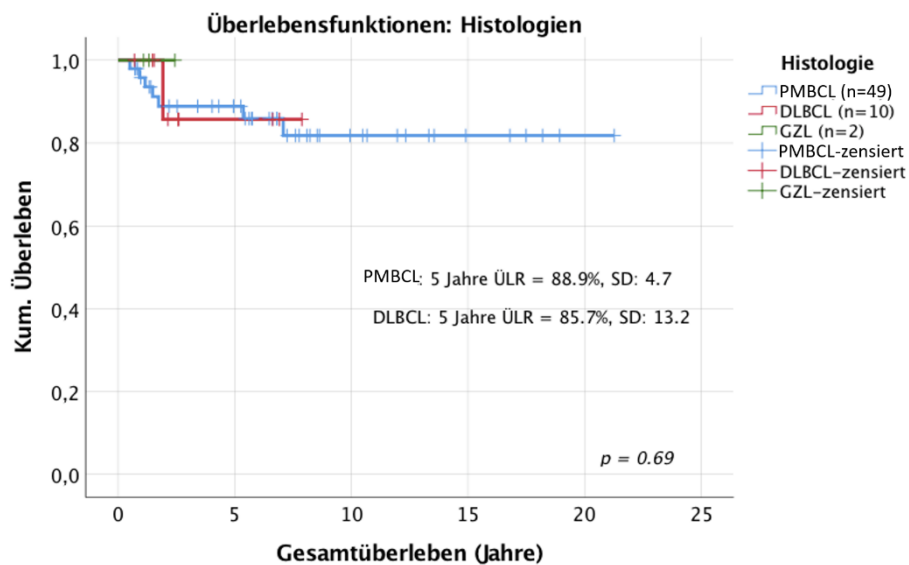


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Histologie

Zur Frage 1: Ist die Standardtherapie mit R-CHOP (oder alternativ mit R-DA-EPOCH) in Bezug auf das Gesamtüberleben dem komplexen R-B-ALL-Protokoll unterlegen?

4.2.3 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom der Therapie

In der nachfolgenden Tabelle (Tab.12) sind die Endpunkte Progress unter Erstlinientherapie, Rezidiv und Tod nach Zweitneoplasie in absoluten Zahlen, jeweils für die einzelnen Therapiegruppen aufgeführt.

Tabelle 12: Kreuztabelle: Therapieregime /Häufigkeit Endpunkte (Progress,Rezidiv, Tod nach Zweitneoplasie))

Ereignis/Chemotherapie	R-ACVBP	B-ALL	R-B-ALL	R-CHOP	R-DA-EPOCH
	n	n	n	n	n
Progress unter Erstlinie	1	1	1		2
Rezidiv		6	3	5	1
Tod nach Zweitneoplasie		1			

Wir analysierten zunächst das Gesamtüberleben der Patienten in Abhängigkeit von der applizierten Therapie (Abb.19).

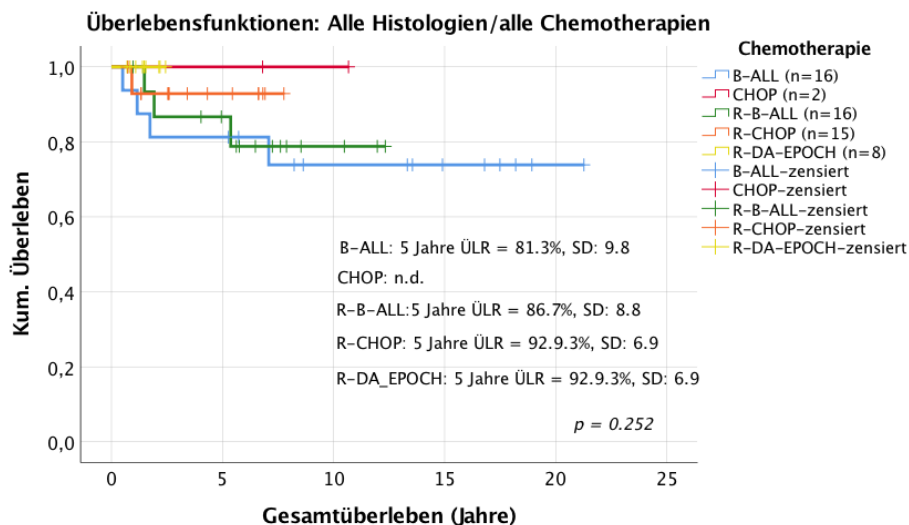


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Chemotherapie (alle Patienten)

Für die Subgruppe der Patienten, welche in der Prä-Rituximab-Ära nach dem B-ALL-Protokoll therapiert wurden, zeigt sich hier die niedrigste Überlebenswahrscheinlichkeit mit 81,3%. Für die Patienten, welche R-CHOP oder eine Therapie nach dem R-B-ALL-Protokoll erhalten hatten, zeigte sich in unserem Kollektiv kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben.

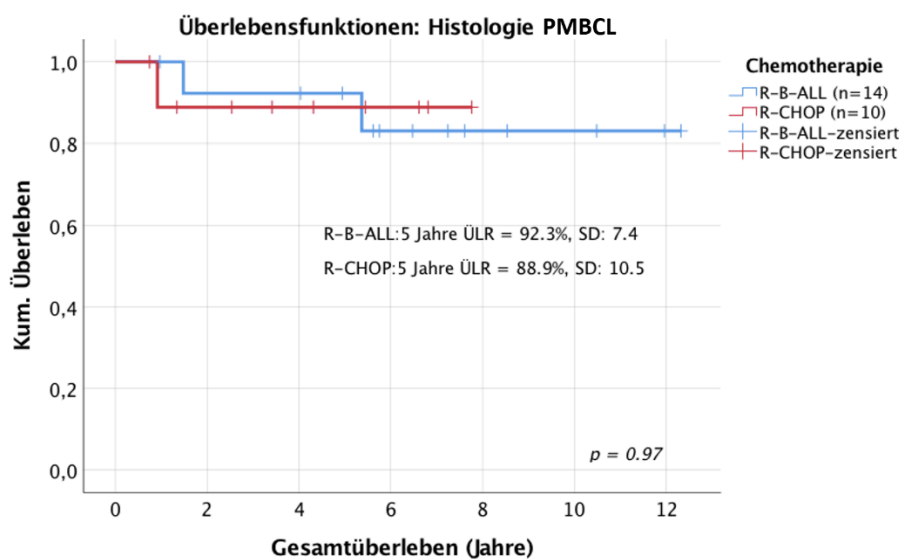


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben R-CHOP vs. R-B-ALL (Subgruppe PMBCL)

Bestrahlung

Um eine Verzerrung der Ergebnisse durch die Strahlentherapie auszuschließen, erstellten wir für die PMBCL- Patienten eine Kreuztabelle Radiotherapie/Chemotherapie. Hier war für die Patienten, die mit R-B-ALL behandelt wurden ersichtlich, dass alle dieser Patienten eine konsolidierende Mediastinal-Bestrahlung erhielten, während 4 der R-CHOP-Patienten nicht bestrahlt wurden. In der nachfolgenden Tabelle sind alle Patienten ausgenommen, die zum Zeitpunkt der Datenanalyse noch keine Bestrahlung erhalten hatten.

Tabelle 13: Kreuztabelle mediastinale Bestrahlung/Chemotherapie (Subgruppe PMBCL)

Mediastinale Bestrahlung/Chemotherapie	Gesamt	R-B-ALL	R-CHOP
Ja	20	13	7
Nein	4	0	4
	24	13	11

zweiseitige Signifikanz nach Fisher-Yates =0,03

Mittels Fisher-Yates zeigte sich hier eine signifikante Ungleichverteilung. Daher wurde für die Gruppe der Patienten mit PMBCL eine Überlebenszeitanalyse auch in Bezug auf die Bestrahlung durchgeführt, in welcher sich aber kein Unterscheid zeigte.

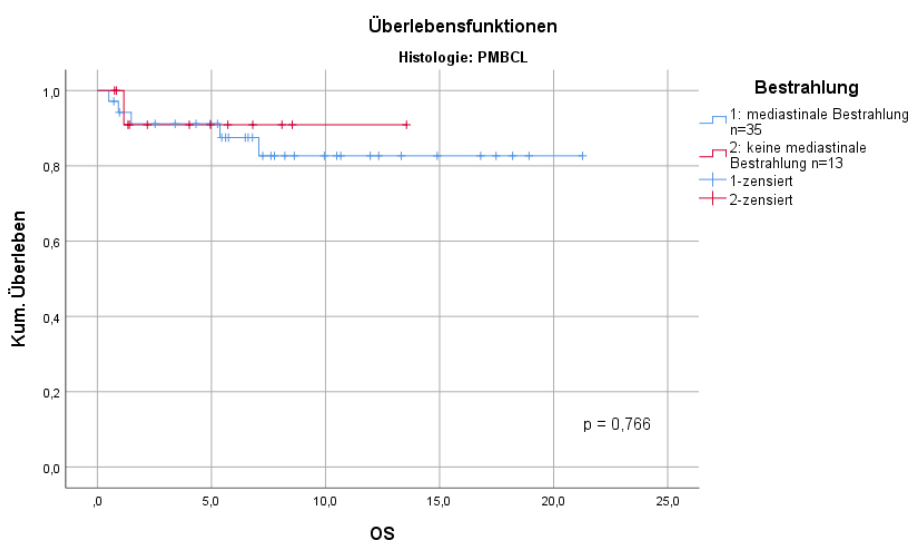


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für Patienten mit und ohne konsolidierender Bestrahlung (Subgruppe PMBCL)

4.2.4 Einfluss prognostischer Faktoren

IPI-Score

Aus den Patientencharakteristika ist ersichtlich, dass dem überwiegenden Teil der Patienten aufgrund ihres jungen Alters und guten Allgemeinzustandes sowie aufgrund der eher selten auftretenden Tumorstadien 3 und 4 ein IPI-Score von 0-2 zuzuordnen ist. Wir analysierten trotz der bereits aufgezeigten Probleme mit der Wertigkeit des IPI-Scores innerhalb unseres Kollektivs die Unterschiede im Gesamtüberleben.

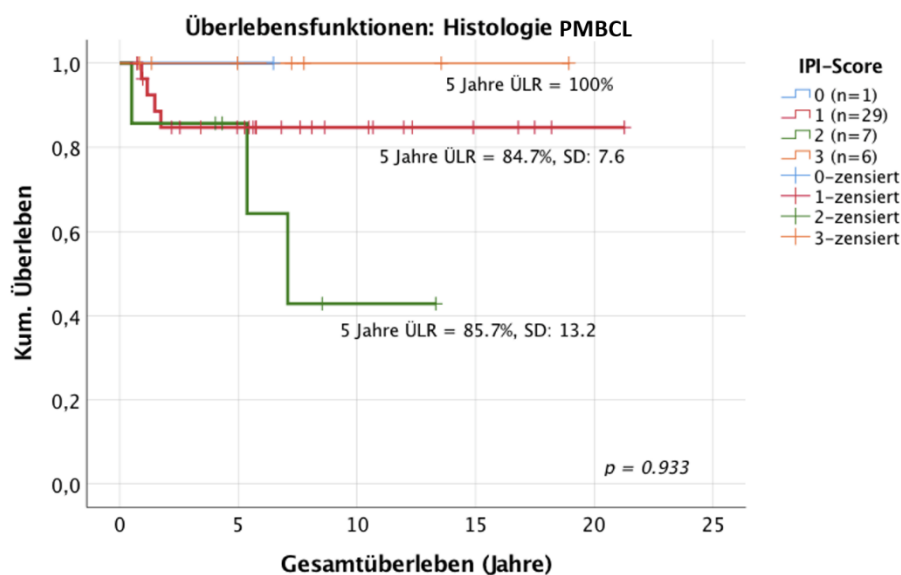


Abbildung 22. Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben on Abhängigkeit vom IPI-Score

Die Subgruppe mit IPI 2 zeigte im 5-Jahres-Gesamtüberleben keinen Unterschied zur Subgruppe mit IPI 1. Die Subgruppe mit IPI 3 zeigt in unserem Kollektiv sogar ein Gesamtüberleben von 100%, die Unterschiede sind nicht signifikant.

Risiko-Stratifizierung

Wir analysierten zunächst die Häufigkeit der definierten Endpunkte in den einzelnen Risikogruppen. Wenn auch nicht signifikant, so zeigte sich hier eine Häufung der Ereignisse und Todesfälle in den Risikogruppen „intermediäre Prognose“ und „ungünstige Prognose“.

Tabelle 14: Kreuztabelle Ereignis/Risikogruppen (Subgruppe PMBCL), Angabe in Klammern in Prozent

Risikogruppe	Gesamt	Kein Ereignis	Rezidiv, Progress oder Tod	Tod
Sehr gut	3	3	0	0
intermediär	41	29	12 (29,3)	6 (14,6)
ungünstig	12	8	4 (33,3)	3 (25%)
Keine Angabe.	12	9	3 (25%)	2 (16,7)
Gesamt	68	49	19 (27,8)	11 (16,2)

Chi-Quadrat (für Ereignis) = 1,42 (p=0,70)/Chi-Quadrat (für Tod) = 1,29 (p=0,73)

In der Kaplan-Meier-Analyse zeigt sich für die drei Patienten der Risikogruppe „sehr gute Prognose“ eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 100%, ein signifikanter Unterschied zwischen den anderen Risikogruppen besteht nicht.

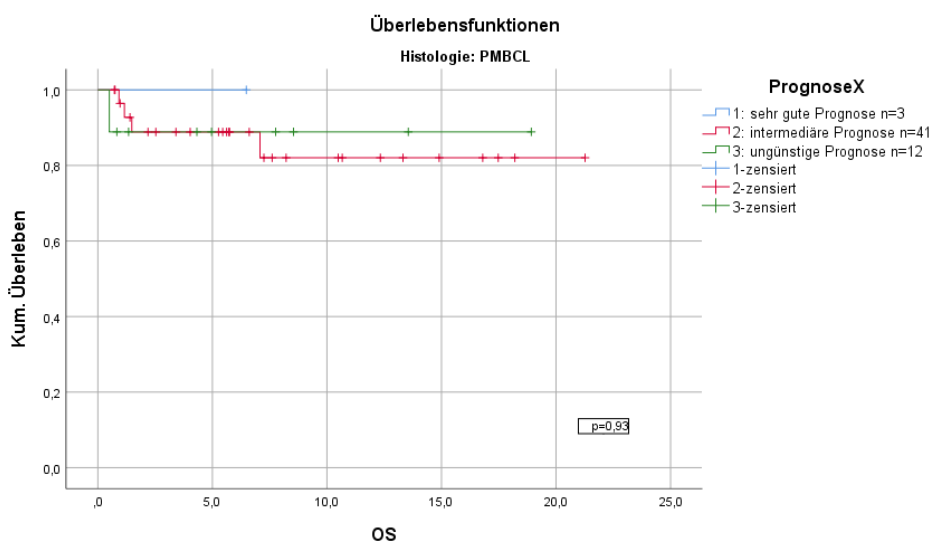


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit von der Risiko-Stratifizierung

Zur Frage 2: Welche prognostischen Parameter lassen sich identifizieren?

Somit war die Frage naheliegend, ob sich für die Subgruppe der Patienten mit PMBCL andere prognostisch aussagekräftige Risikofaktoren identifizieren lassen, welche im klinischen Alltag unkompliziert anwendbar sind. Wir untersuchten hierfür das Vorhandensein einer „bulky disease“, die Eingangs-LDH, den Proliferationsindex KI-67, das Auftreten von Ergüssen sowie von extranodalen Manifestationen und das Geschlecht. Für den jeweiligen Parameter wurden bei erkennbarem Einfluss auf das Gesamtüberleben jeweils die Verteilung auf die Therapiearme R-CHOP und R-B-ALL untersucht.

„bulky disease“

Entsprechend der publizierten Daten zum Einfluss der Tumorbulkgröße lässt sich auch in unserem Patientenkollektiv ein Unterschied im 5-Jahres-OS zwischen Patienten mit oder ohne Tumorbulk vermuten, dieser ist mit $p=0,258$ jedoch nicht signifikant.

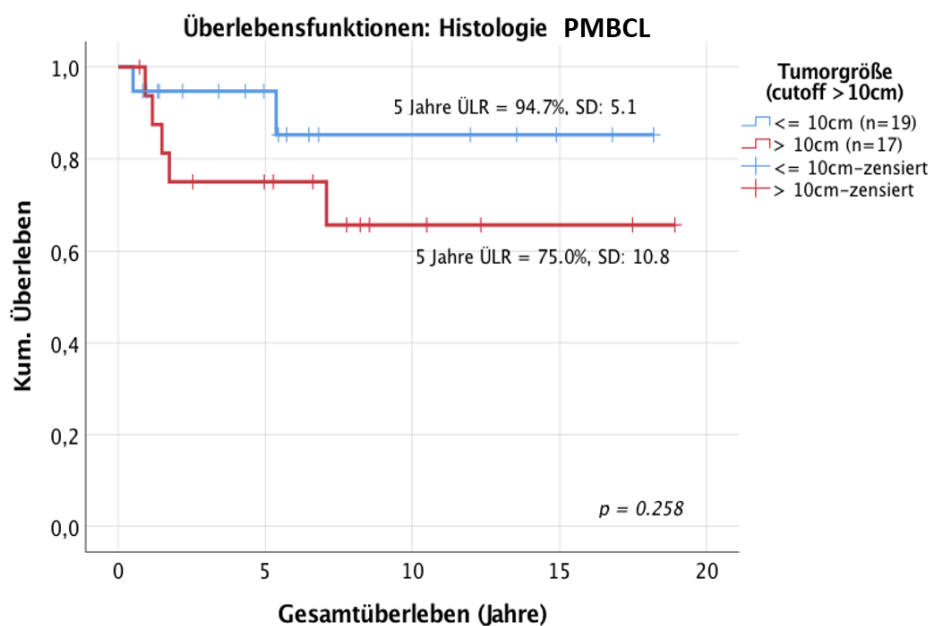


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve "bulky disease" vs. "non-bulky-disease" (Subgruppe PMBCL)

Wir analysierten mittels Kreuztabelle und Fisher-Yates-Test die Verteilung der Patienten mit „bulky disease“ in den Therapiesubgruppen. Hier war kein Unterschied zu finden.

Tabelle 15: Kreuztabelle TumorgroÙe/Chemotherapie (Subgruppe PMBCL)

TumorgroÙe/Chemotherapie	Gesamt	R-B-ALL	R-CHOP
< 10cm	14	8	6
>= 10cm	18	9	9
	34	17	17

Chi² = 0,16, p=0,69

LDH

Für die LDH wurde eine Stratifizierung in eine Gruppe mit nur moderat (bis 2fach) und eine Gruppe mit deutlich (mehr als 2fach) erhöhtem LDH-Ausganglevel vorgenommen. Die Unterschiede in der Überlebenswahrscheinlichkeit für unser Kollektiv sind mit p=0,228 nicht signifikant.

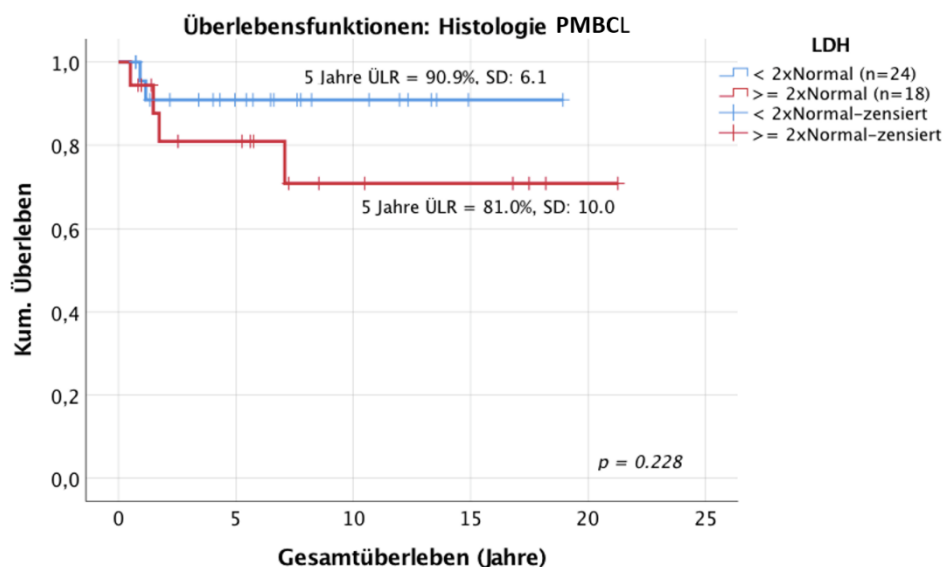


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve LDH < 480U/l vs. > 480U/l (Subgruppe PMBCL)

Wir untersuchten mittels Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Test, inwiefern die Verteilung der LDH-Subgruppen und des Therapieregimes voneinander unabhängig sind.

Es ist zu beachten, dass weniger Patienten mit deutlicher erhöhter LDH mit R-CHOP therapiert wurden und hier somit in unserem Kollektiv eine Ungleichverteilung besteht.

Tabelle 16: Kreuztabelle LDH und Chemotherapie

LDH/Chemotherapie	Gesamt	R-B-ALL	R-CHOP
< 480U/l	21	10	11
>= 480U/l	14	10	4
	35	20	15

Chi² 1,94, p=0,16

KI67 (MiB1)

Bei der Stratifizierung nach dem Proliferationsindex der Erkrankung findet sich in unserem Kollektiv ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten mit einem Proliferationsindex von > 75%.

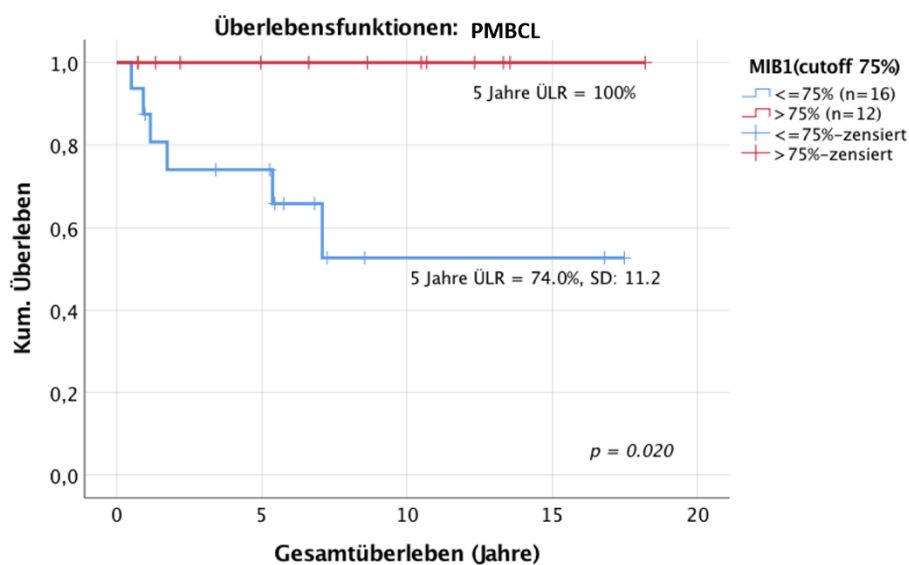


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve Proliferationsindex KI-67 ≤ 75% vs. > 75% (Subgruppe PMBCL)

Auch hier untersuchten wir auf eine Ungleichverteilung in den einzelnen Therapiesubgruppen. Eine solche ist auszuschließen.

Tabelle 17: Kreuztabelle KI-67/Chemotherapie (Subgruppe PMBCL)

KI-67/Chemotherapie	Gesamt	R-B-ALL	R-CHOP
$\leq 75\%$	10	5	5
$> 75\%$	11	5	6
	35	20	15

Zweiseitige Signifikanz nach Fisher-Yates = 1

Ergüsse, Extranodale Manifestationen und B-Symptomatik

Für das Vorhandensein von Ergüssen und von extranodalen Manifestationen ist kein Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit nachweisbar. Bezüglich des Vorhandenseins von B-Symptomatik besteht in unserem Kollektiv ein nicht signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben.

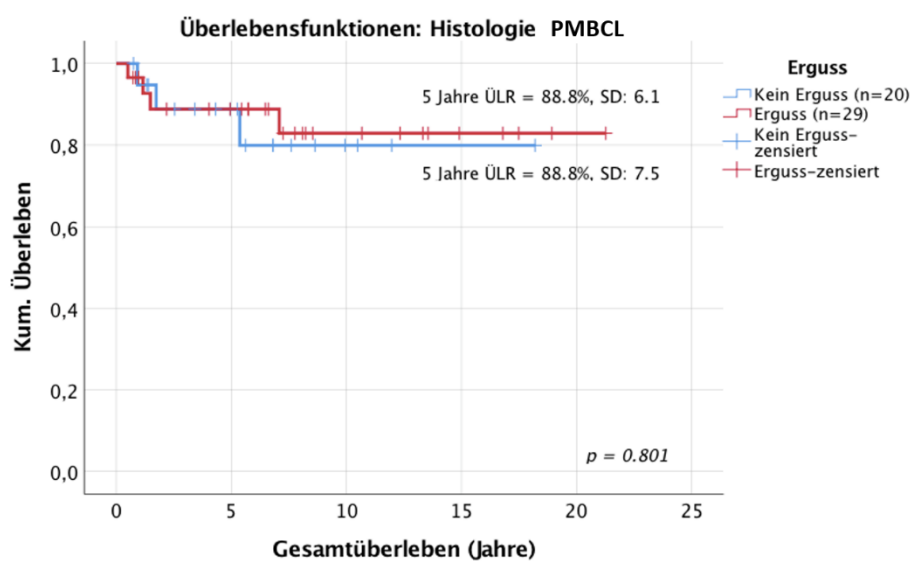


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve Ergüsse vorhanden vs. nicht vorhanden (Subgruppe PMBCL)

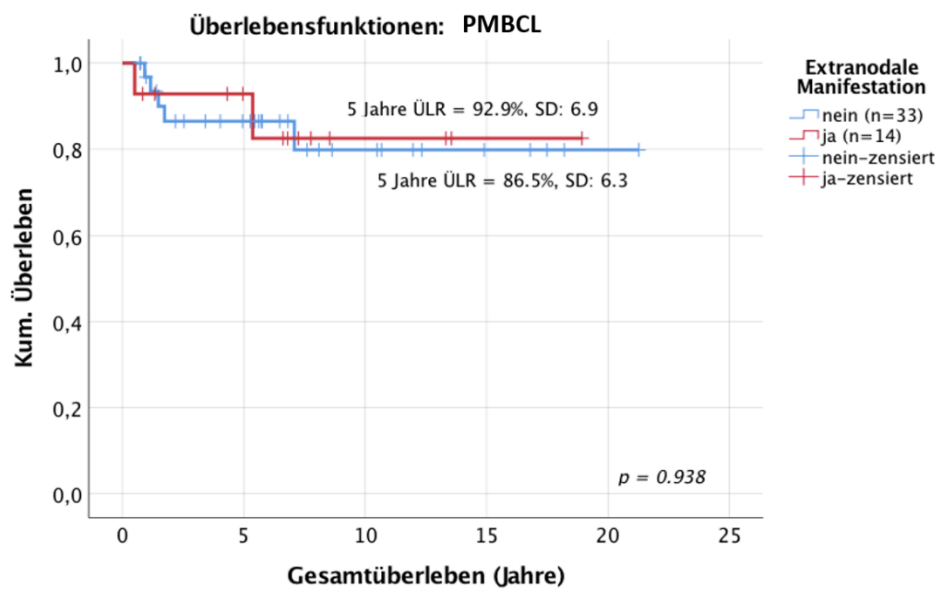


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve extranodale Manifestationen vorhanden vs. nicht vorhanden (Subgruppe PMBCL)

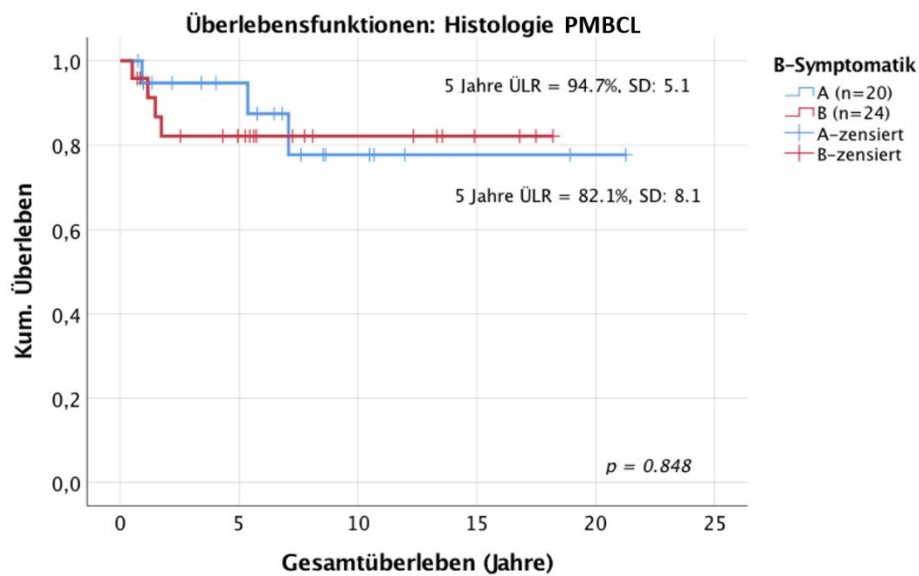


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve B-Symptomatik vorhanden vs. nicht-vorhanden (Subgruppe PMBCL)

Geschlecht

Das Geschlecht hatte in unserem Kollektiv keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

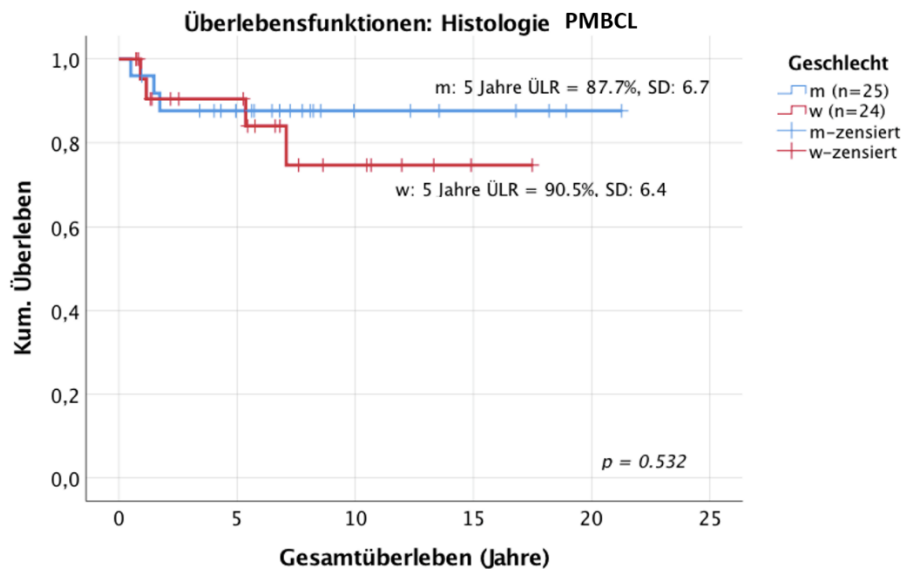


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve weiblich vs. männlich (Subgruppe PMBCL)

Wir erstellten eine Kreuztabelle zur Verteilung der Geschlechter in beiden Therapiesubgruppen. Es fällt auf eine Ungleichverteilung zugunsten des weiblichen Geschlechts innerhalb der R-CHOP-Subgruppe auf, diese ist jedoch nicht signifikant.

Tabelle 18: Kreuztabelle Geschlecht/Chemotherapie

Geschlecht/Chemotherapie	Gesamt	R-B-ALL	R-CHOP
Weiblich	23	11	12
männlich	16	11	5
	39	22	17

(Chi² 1,68/p= 0,20)

Fazit

In den hier durchgeführten Analysen erwiesen sich der Proliferationsindex KI-67 und - jedoch nicht signifikant - das Vorhandensein einer „bulky disease“ sowie eine mehr als

zweifach erhöhte LDH bei Erstdiagnose als prognostisch bedeutende, prätherapeutische Risikofaktoren für Patienten mit mediastinalen B-Zell Lymphomen.

4.3 Interferenzen zwischen prognostischen Faktoren

Wir untersuchten auf mögliche Zusammenhänge zwischen den einzelnen Prognosefaktoren.

4.3.1 Genderspezifische Unterschiede

Tumorgröße und Geschlecht

Wir analysierten die Verteilung der Tumorgröße in den Subgruppen der weiblichen und männlichen PMBCL-Patienten. Unter den männlichen Patienten scheint die initiale Tumorgröße in unserem Patientenkollektiv etwas höher zu sein, der Medianwert ist mit 10cm bzw. 9,75cm für beide Geschlechter fast gleich, der Mittelwert mit 10,5 und 11,0cm ebenfalls.

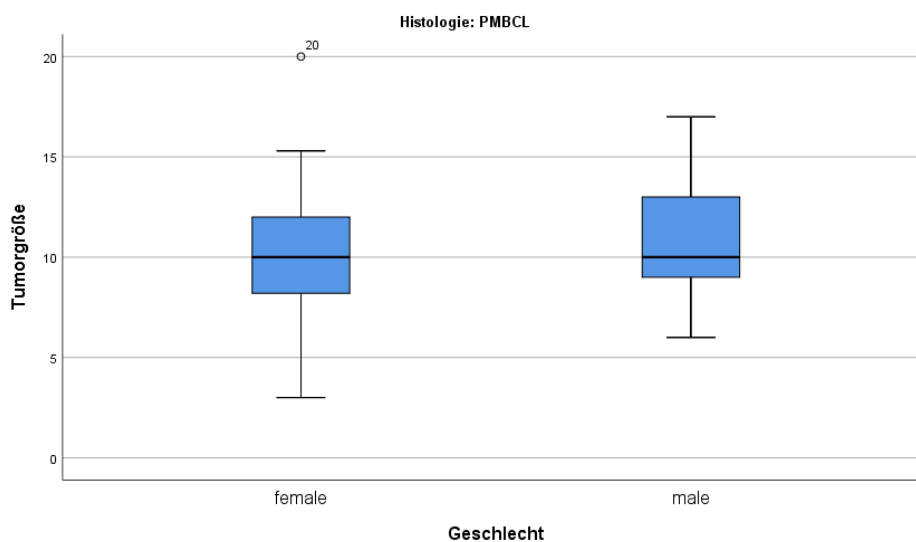


Abbildung 31: Boxplot Tumorgröße (in cm) weiblich (female) vs. männlich (male) (Subgruppe PMBCL)

Eine Ungleichverteilung der Patienten mit und ohne Tumorbulk ist jedoch nicht nachweisbar.

Tabelle 19: Kreuztabelle Geschlecht/Tumorgröße

Geschlecht/Tumorgröße	Gesamt	< 10cm	>= 10cm
Weiblich	31	11	20
männlich	21	9	12
	52	20	32

$\chi^2 = 0,29$, $p=0,59$

KI67 und Geschlecht

Betrachtet man die Ausprägung des Proliferationsfaktors KI-67 innerhalb unseres Patientenkollektivs, ist hier unter den weiblichen Patienten ein höherer Medianwert (80% vs. 70%) und ein gering höherer Mittelwert (76% vs. 73%) zu finden.

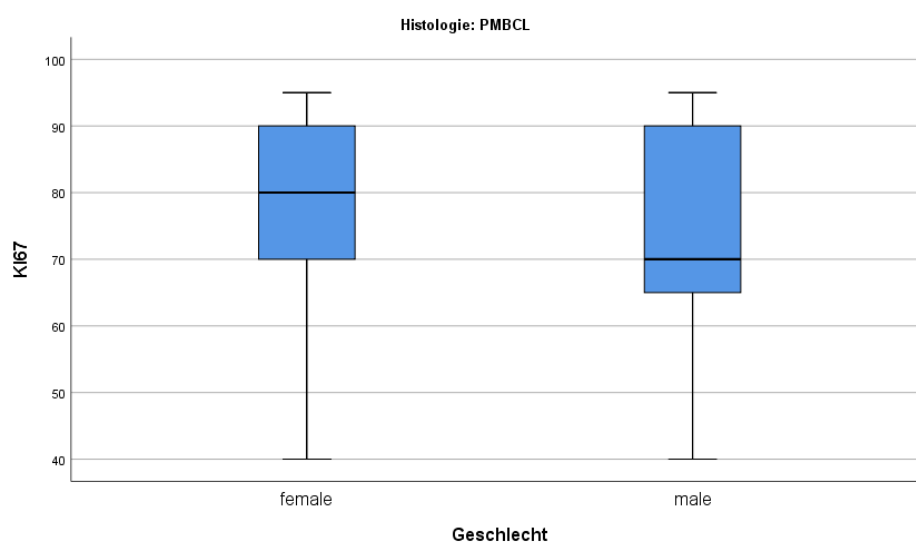


Abbildung 32: Boxplot Proliferationsindex in den Subgruppen weiblich (female) und männlich (male) (Subgruppe PMBCL)

Mittels Kreuztabelle zeigte sich eine nicht signifikante Ungleichverteilung mit einer Häufung eines Proliferationsindex von $> 75\%$ unter den weiblichen Patienten.

Tabelle 20: Kreuztabelle Geschlecht/Proliferationsindex KI-67

Geschlecht/Ki-67	Gesamt	< 75%	$\geq 75\%$
Weiblich	25	8	17
männlich	13	7	6
	38	15	23

$\text{Chi}^2 = 1,7, p=0,19$

LDH und Geschlecht

Für die LDH sind unter den männlichen Patienten etwas höhere Werte zu finden.

So liegt der Mittelwerte bzw. der Median für männliche Patienten in der Subgruppe PMBCL bei 606U/l bzw. 462U/l, für weibliche Patienten lediglich bei 491U/l bzw. 401U/l.

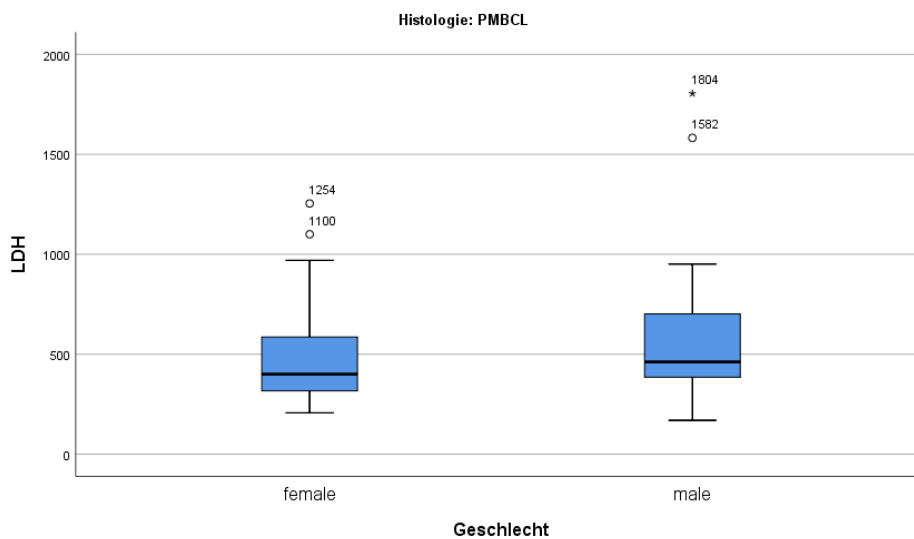


Abbildung 33: Boxplot LDH in den Subgruppen weiblich (female) und männlich (male) (Subgruppe PMBCL)

Eine relevante Ungleichverteilung ist mittels Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Test jedoch auszuschließen.

Tabelle 21: Kreuztabelle Geschlecht/LDH (Subgruppe PMBCL)

Geschlecht	Gesamt	< 480U/l	>= 480U/l
Weiblich	34	20	14
männlich	24	13	11
	58	33	25

Chi² = 1,24, p=0,72

4.3.2 Korrelationen zwischen Tumorgröße, LDH und Proliferationsindex

Es stellte sich für uns die Frage nach möglichen Zusammenhängen zwischen der Tumorgröße, dem Proliferationsindex und der LDH.

Wir analysierten die einzelnen Korrelationen (jeweils Korrelation und zweiseitige Signifikanz nach Pearson). Es zeigt sich eine signifikante positive Korrelation zwischen der LDH und der Tumorgröße

Tabelle 22: Korrelationstabelle Risikofaktoren

	KI-67	Tumorgröße	LDH
KI-67	1 (---)	-0,09 (p=0,629)	-0,2 (p=0,258)
Tumorgröße	-0,09 (p=0,629)	1 (---)	0,33 (p=0,022)
LDH	-0,2 (p=0,258)	0,33 (p=0,022)	1 (---)

4.4 Cox-Regression

In der multivariablen Cox-Regressionsanalyse für die Parameter, Geschlecht, Proliferationsindex, Tumorgröße, Alter und mediastinale Radiatio zeigt sich für Patienten die einen Proliferationsindex von >75% aufweisen mit einer Hazard Ratio (HR) von 0.969 ein geringeres Sterberisiko als für Patienten mit einem Proliferationsindex von <75%.

Hingegen haben männliche Patienten und Patienten mit einer Tumorgöße von >10cm („bulky disease“) mit einer HR von 2.396 bzw. 1.880 ein höheres Sterberisiko als weibliche Patienten und Patienten ohne „bulky disease“.

Ebenso erscheint die mediastinale Radiatio das Sterberisiko eher zu erhöhen, wohingegen das Alter mit einer HR von 1.021 keinen wesentlichen Einfluss auf das Sterberisiko zu haben scheint.

Tabelle 23: Multivariable Cox-Regression

Parameter	HR	95% Konfidenz-Intervall		p
		Untere	Obere	
Geschlecht (männlich)	2,396	0,148	38,909	0,539
KI-67 (> 75%)	0,969	0,903	1,039	0,376
Tumorgöße (> 10cm)	1,880	0,185	19,053	0,67
Alter	1,021	0,936	1,115	0,636
Mediastinale Radiatio	1,557	0,144	16,871	0,716

4.5 Weitere Korrelationen

Ergüsse und Tumorgöße

Wir untersuchten in unserem Kollektiv zudem auf einen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Ergüssen und eines Tumorbulks. Hier darf ein Zusammenhang vermutet werden, mit $\text{Chi}^2 = 3,76$ wird das Signifikanzniveau von $P=0,05$ nur knapp verfehlt.

Tabelle 24: Kreuztabelle Ergüsse/Tumorbulk (Subgruppe PMBCL)

Ergüsse/Tumorbulk	Gesamt	< 10cm	>= 10cm
Nicht vorhanden	20	11	9
vorhanden	32	9	23
	51	20	31

$\text{Chi}^2 3,76, p=0,052$

Berechnet man die Verteilung für alle Patienten unseres Kollektivs, erhält man mit $p=0,004$ sogar einen sehr signifikanten Wert.

Wir stellten zudem mittels Boxplot die Verteilung der Ergüsse in Abhängigkeit von der Tumorgöße dar, hier ist das alleinige oder zusätzliche Auftreten eines Perikard-Ergusses mit einem größeren medianen Tumordurchmesser vergesellschaftet.

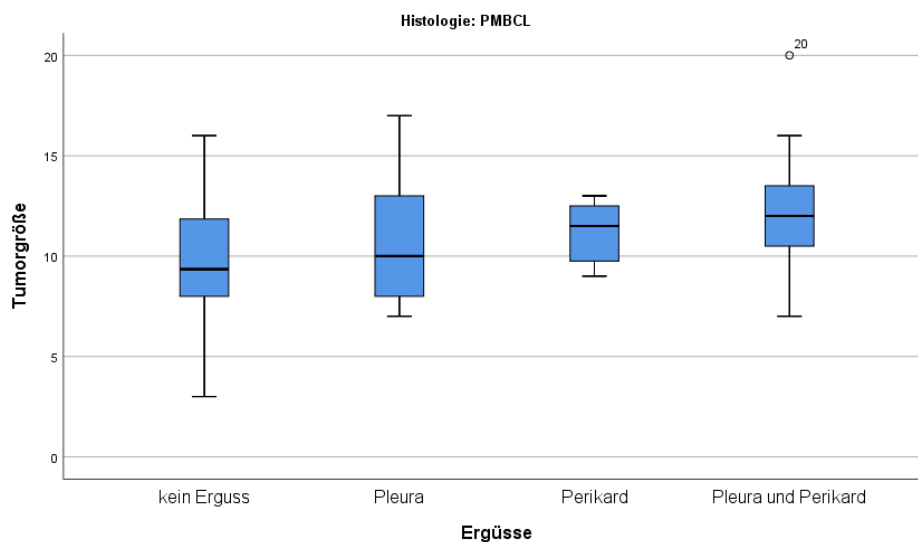


Abbildung 34: Boxplot Tumorgöße/Ergüsse (Subgruppe PMBCL)

B-Symptomatik und LDH

Des Weiteren zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der LDH und dem Vorhandensein von B-Symptomatik.

Tabelle 25: Kreuztabelle B-Symptomatik/LDH

B-Symptomatik	Gesamt	< 480U/l	>= 10cm
Nicht vorhanden (A)	22	16	6
Vorhanden (B)	28	13	15
	50	29	21

Chi² 3,50, $p=0,015$

Auch der Mittelwert ist in der Gruppe mit B-Symptomatik mit 591U/l gegenüber 467U/l deutlich höher. Dies spiegelt sich auch im Boxplot wieder.

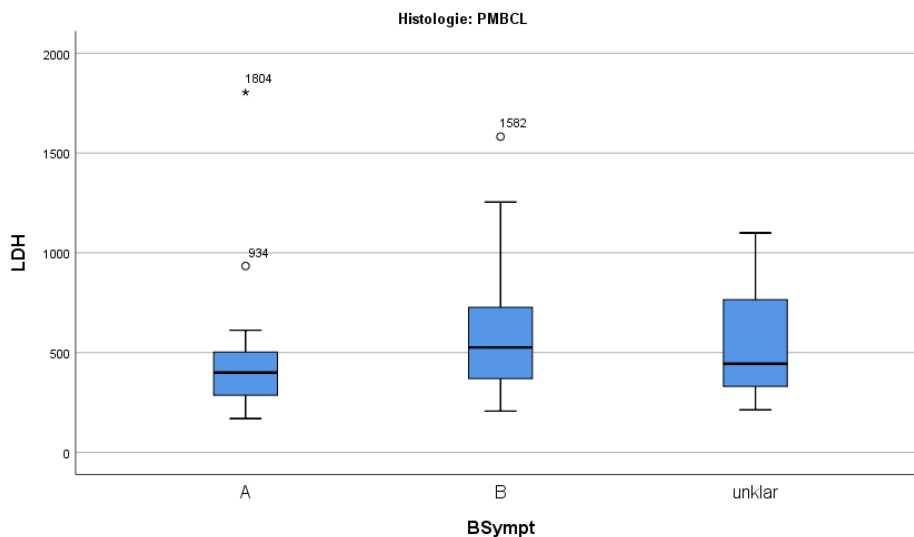


Abbildung 35: Boxplot LDH/B-Symptomatik (Subgruppe PMBCL)

4.6 Zweitneoplasien

Zur Frage 3: Lässt sich eine Aussage zur Häufigkeit von Zweitmalignomen treffen?

Zweitneoplasien traten in unserem Kollektiv bei 6 Patienten auf.

Tabelle 26: Anzahl Zweitneoplasien

Zweitneoplasien	Gesamt n=84	DLBCL n=12	PMBCL n=68	Greyzone n=4
erfasst	6 / 7,1%	2 / 16,7%	4 / 5,9%	0
keine	78 / 92,9%	10 / 83,3%	64 / 94,1%	4 / 100%

Die beobachteten Fälle traten im Einzelnen nach folgender vorangegangener Therapie auf:

Tabelle 27: Kreuztabelle Chemotherapie/Zweitneoplasie

Zweitneoplasien	R-ACVBP	B-ALL	R-B-ALL	R-CHOP	R-DA-EPOCH
Gesamt	1	2	2	1	0
B-CLL			1		
Basaliom			1	1	
Kolonkarzinom		1			
Pankreaskarzinom (+)		1			
Schilddrüsenkarzinom *	1				

* Die Diagnose des Schilddrüsenkarzinoms wurde nur 6 Monate nach der Diagnose des PMBCL gestellt, eine Assoziation mit der Therapie scheint hier nicht wahrscheinlich.

Zum Vergleich errechneten wir die Zahl der Patientenjahre für den gesamten Beobachtungszeitraum sowie den Quotienten aus der Anzahl der Zweitmalignome und dem Beobachtungszeitraum. Hierfür wurden die Patienten in zwei große Therapiegruppen (CHOP-like +/- Rituximab und B-ALL +/- Rituximab) unterteilt.

Tabelle 28: Häufigkeit Zweitmalignome/1000 Patientenjahre

	B-ALL, R-B-ALL	CHOP, R-CHOP, R-DA-EPOCH
Beobachtete Patientenjahre	225,7	62,5
Anzahl der Zweitmalignome	4	1
Zweitmalignome/1000 Patientenjahre	17,7	16,0

Auch wenn aufgrund der sehr kleinen Zahlen hier keine statistisch signifikante Aussage möglich ist, bleibt zu vermuten, dass sich zwischen den Therapiegruppen kein Unterschied in der Häufung von Zweitmalignomen feststellen lässt.

5 Diskussion

5.1 Gesamtüberleben und Therapie

Zur Frage 1: Ist die Standardtherapie mit R-CHOP (oder alternativ mit R-DA-EPOCH) in Bezug auf das Gesamtüberleben dem komplexen Protokoll mit R-B-ALL unterlegen?

Unsere Auswertung zeigte keine Verbesserung des 5-Jahres-Gesamtüberleben für Patienten, die eine intensive Therapie nach dem R-B-ALL-Protokoll erhielten. Das Ergebnis ist jedoch nicht signifikant. Die Hauptprobleme liegen - neben der geringen Patientenzahl - in der Inhomogenität des Kollektivs und in den unvollständigen Datensätzen.

Wir versuchten Ungleichverteilungen prognostisch relevanter Faktoren innerhalb der Therapiegruppen zumindest zu detektieren.

Für die Risikofaktoren KI-67 und Tumorgröße wurde keine Ungleichverteilung in den Therapiearmen gefunden. Es fand sich jedoch eine Häufung von Patienten mit nur moderat erhöhter LDH in der R-CHOP-Therapiegruppe. Eine deutlich erhöhte LDH war in unserem Kollektiv mit einer (jedoch nicht signifikant) niedrigeren 5-Jahres-Überlebenschance vergesellschaftet.

In der Subgruppe der PMBCL-Patienten, die R-CHOP erhielten, waren signifikant mehr Patienten nicht konsolidierend bestrahlt worden, so dass auch hier möglicherweise eine Verzerrung der Ergebnisse vorliegt, in diesem Fall jedoch aber zu Ungunsten von R-CHOP.

Die aufgezeigten Ergebnisse können somit die Frage nach der optimalen Therapie des Primär-mediastinalen B-Zell-Lymphoms nicht beantworten.

5.1.1 R-B-ALL

Bezugnehmend auf die Frage nach dem Stellenwert der intensiven Regimes möchte ich an dieser Stelle auf die auf dem DGHO-Kongress 2017 vorgestellten Langzeitdaten der PETAL-Studie verweisen. In der genannten Studie wurde untersucht, ob durch eine Therapieintensivierung bei Patienten mit therapierefraktärem (nach zwei Zyklen PET-positivem) aggressivem B-NHL eine Verbesserung der Remissionsraten erreicht werden kann.

Patienten erhielten nach 2 Zyklen (R)-CHOP eine PET-CT-Bildgebung. War in dieser Bildgebung ein gutes Ansprechen, d.h. eine deutliche Regredienz der metabolischen Aktivität festzustellen, erhielten die Patienten entweder weitere 4 Zyklen R-CHOP oder alternativ 4 Zyklen R-CHOP und 2 Extragaben Rituximab, entsprechend der derzeit empfohlenen Standardtherapie 6xR-CHOP+2R. Patienten, welche nach zwei Therapiezyklen weiterhin einen PET-positiven Befund aufwiesen (12,5% der eingeschlossenen Patienten) wurden randomisiert in eine Standard-Gruppe mit weiteren 6 Zyklen R-CHOP (n=52) und in eine experimentelle Gruppe (n=56). In dieser erhielten die Patienten 6 Therapieblöcke analog dem B-ALL-Protokoll.

Neben den insbesondere für PMBCL-Patienten statistisch signifikanten Unterschieden im EFS zwischen den PET-positiven und den PET-negativen Patienten wurden Ergebnisse der Therapieeskalation vorgestellt. So lag das 2-Jahres-EFS für Patienten unter Standardtherapie bei 31,6% (95% CI, 19,3-44,6), und für Patienten, welche intensiviert therapiert wurden, bei 42% (95% CI, 28,2-52,2).⁸⁸

Bei nicht signifikantem Vorteil müssen die Ergebnisse als Hinweis auf eine Nichtüberlegenheit der intensiven Protokolle interpretiert werden. Eher ist bei Therapieversagen von primär therapierefraktären Lymphomen auszugehen. Hier müssen weitere Studien und Forschungen zur Art der Therapie bei refraktärer und frührezidivierter Erkrankung erfolgen.

5.1.2 DA-R-EPOCH

Leider war in unserem Kollektiv insbesondere für die mit DA-R-EPOCH behandelten Patienten die Fallzahl zu gering und das Follow-up zu kurz, um diesbezüglich eine Aussage treffen zu können. Seit der Veröffentlichung der Ergebnisse für DA-R-EPOCH durch Dunleavy 2013 ist die Zahl der damit behandelten Patienten allerdings gestiegen.⁷⁷ In der erst kürzlich publizierten Arbeit von Shah et al. wurde eine retrospektive multizentrische Analyse von insgesamt 132 Patienten mit PMBCL vorgestellt. Hiervon erhielten 56 Patienten R-CHOP, 76 Patienten wurden mit DA-R-EPOCH behandelt. Während 59% der mit R-CHOP behandelten Patienten eine konsolidierende mediastinale Bestrahlung erhielten, wurden nur noch 13% der mit DA-R-EPOCH behandelten Patienten nachbestrahlt. Es zeigte sich für DA-R-EPOCH eine höhere Rate an Komplettremissionen, jedoch eine höhere unmittelbar therapieassoziierte Toxizität. Das 2-Jahres-OS war in beiden Subgruppen gleich (91% für DA-R-EPOCH, 89% für R-CHOP).⁸⁹

5.2 Prognostische Faktoren

Zur Frage 2: Welche prognostischen Parameter lassen sich identifizieren?

Da uns eine Risiko-Stratifizierung nach dem üblichen IPI-Score für PMBCL-Patienten ungeeignet erschien, untersuchten wir das Gesamtüberleben in Bezug auf andere Ausgangsfaktoren und identifizierten in unserem Kollektiv einen niedrigen Proliferationsindex (kleiner/gleich 75%) als prognostisch ungünstigen Faktor.

5.2.1 Tumorgroße

Das Vorhandensein der „bulky disease“ beim DLBCL ist bereits durch die Literatur als Risikofaktor beschrieben.^{23,26} In unserem Kollektiv wurde das Signifikanzniveau verfehlt, jedoch lässt sich prinzipiell eine Differenzierung nachweisen. Bei höherer Patientenzahl wäre das Signifikanzniveau vermutlich erreicht worden.

5.2.2 Proliferationsindex

Überraschend zeigte sich in der Kaplan-Meier-Analyse in unserem Kollektiv ein hoher Proliferationsindex als prognostisch günstiger Faktor. Wir diskutierten eine möglicherweise gesteigerte Vulnerabilität der Lymphome bei hoher Proliferationsrate, die Angaben in der Literatur sind hierzu jedoch entgegengesetzt.³³ In der Cox-Regression konnte das zunächst signifikante Ergebnis nicht bestätigt werden. Eine Verifizierung der Ergebnisse in einem größeren Patientenkollektiv wäre wünschenswert.

5.2.3 LDH

Dass eine erhöhte LDH für Patienten mit DLBCL prognostisch relevant ist, spiegelt sich in der Berücksichtigung der LDH bei der Berechnung des IPI-Scores wieder.

In unserem Kollektiv war der prognostische Wert der LDH allerdings nicht statistisch signifikant. Möglicherweise ist hier die Definition eines anderen Grenzwertes sinnvoll, da fast alle Patienten erhöhte Werte aufweisen. Hier bedarf es wohl ebenfalls der Auswertung eines größeren Patientenkollektivs. Wie vorab dargestellt korreliert die LDH in unserem Kollektiv mit der Tumorgroße, LDH und Tumorbulk stellen in somit keine unabhängigen prognostischen Parameter dar.

5.2.4 Korrelation

Die Korrelation von Tumorgröße und LDH scheint pathophysiologisch naheliegend, überraschend ist aus unserer Sicht die fehlende Korrelation zwischen LDH und KI-67, die LDH als messbarer Wert spiegelt die Proliferation nicht gut wider. Der gegensätzliche Einfluss auf das Gesamtüberleben in unserem Kollektiv spricht ebenfalls dafür. Grund hierfür ist möglicherweise, dass neben der Proliferationsrate erstrangig die Tumorgröße Einfluss auf die LDH hat.

5.3 Weitere Korrelationen

Bei der Untersuchung weiterer Korrelationen fiel ein Zusammenhang zwischen Tumorgröße und dem Vorhandensein von Ergüssen auf, was pathophysiologisch naheliegend erscheint, da größere Tumormassen wahrscheinlich mit einer höheren Rate an lokal-infiltrierenden Prozessen einhergehen.

Des Weiteren zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten deutlich erhöhter LDH-Werte und von B-Symptomatik. Auch dies ist nach unserer Einschätzung pathophysiologisch erklärbar, da B-Symptomatik Ausdruck einer (tumorbedingten) Stoffwechselaktivierung ist.

5.4 Aktuelle Datenlage zum Einfluss des Geschlechts

Im Rahmen der Literaturstudien konnten hierzu nur wenige Aussagen gefunden werden, wir möchten jedoch auf eine Arbeit der DSHNHL-Studiengruppe zu verweisen. Hierfür wurden u.a. Patientendaten der RICOVER-Studie, der MInT-Studie und der MegaCHOEP-Studie auf den Einfluss des Geschlechts untersucht. Es zeigt sich dort eine Hazard-Ratio von 1-1,5 im OS. Jedoch nur für die RICOVER-Studie, in der Patienten > 60 Jahre therapiert wurden, ist die HR von 1,5 im OS signifikant (95% Konfidenzintervall 1,1-1,2, $p=0,01$). Auch für unser Kollektiv zeigt sich eine erhöhte Hazard Ratio, jedoch statistisch ebenfalls nicht signifikant. Bei der Analyse der Verteilung der prognostisch relevanten Faktoren stellten wir unter den weiblichen Patienten einen im Median höheren Proliferationsindex und niedrigere LDH-Ausgangswerte auf, so dass hier für unsere weiblichen Patienten ein günstigeres Risikoprofil bestand.

Zudem fällt auf, dass R-CHOP unter den weiblichen Patienten häufiger appliziert wurde, hier ist wiederum eine Verzerrung der Aussagekraft zur Gleichwertigkeit von R-CHOP möglich. Die Cox-Regression erbrachte keine signifikanten Werte.

5.5 Prognostischer Wert des PET-CT

Währenddessen rückt die Therapiesteuerung hochmaligner Lymphome durch PET-CT-Bildgebung weiter in den Fokus der Forschung. Es fällt auf das hier, sowohl für das Hodgkin-Lymphom als auch für hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome, das Augenmerk zunehmend auf die Reduktion der Toxizität gerichtet wird. So wurden auf dem DGHO-Kongress 2017 die Daten der HD18-Studie der German Hodgkin Study Group vorgestellt. Die Ergebnisse zeigen, dass eine Reduktion der Therapiezyklen von sechs auf vier Zyklen BEACOPPesk. bei Patienten mit negativem PET-CT nach dem 2. Therapiezyklus ohne Nachteil in Bezug auf das ereignisfreie und das Gesamtüberleben möglich ist.⁸⁸

Auch für das DLBCL wird aktuell der Wert eines PET-CT für die Therapiesteuerung diskutiert. 2013 wurde durch Martelli et al. eine retrospektive Datenanalyse vorgestellt, in welcher das PET-CT als Tool für die Vorhersage von therapierefraktären Erkrankungen genutzt wurde. Innerhalb des Patientenkollektivs wurden 26 Patienten mit PMBCL identifiziert, welche standardisiert mit R-CHOP behandelt wurden. 19 (73%) Patienten erhielten eine konsolidierende IFRT. 22 (85%) der Patienten erhielten eine Interims-PET-CT nach 2 oder 4 Therapiezyklen.

Für Patienten mit positivem Interims-PET-CT zeigte sich ein Gesamtüberleben von 68% versus 100% für Patienten mit negativem Interims-PET-CT. Es zeigte sich hier zwar ein hoher negativ prädiktiver Wert, jedoch ein niedriger positiv prädiktiver Wert.⁹⁰

5.6 Zweitneoplasien

Zur Frage 3: Lässt sich eine Aussage zur Häufigkeit von Zweitmalignomen treffen?

In der Literatur finden sich Angaben zur unmittelbaren therapieassoziierten Toxizität, zur Häufigkeit von Zweitneoplasien ist aufgrund des notwendigen Langzeit-Follow-up nur wenig publiziert.

Ein 2011 publizierter Review-Artikel von Ng et al. benennt ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Zweitmalignomen, insbesondere für MDS/AML, Urothelkarzinome der Harnblase, Karzinome von Lunge und GI-Trakt, SCCHN, Schilddrüsenkarzinome, Malignem Melanom und andere Karzinome der Haut sowie Mesotheliome⁹¹ und verweist auf eine Studie von Mudie et al.. Hier wird ein relatives Risiko von 1,3 (95% Konfidenzintervall 1,1-1,6) bzw. eine Rate von 15,4/10.000 Patientenjahre angegeben.⁹² Des Weiteren verweist Ng auf die 2006 publizierten Daten des National Cancer Institute 2006, welche das Relative Risiko mit 1,14 (p=0,1) und eine Rate von 19/10.000 Patientenjahre angeben.

Als Substanzen, deren Applikation mit einem erhöhten Risiko einhergehen, führt Ng Cyclophosphamid und Anthrazykline auf. Die Studien von Mudie et al. gibt explizit für Therapien wie CHOP und ACVBP ein signifikant erhöhtes Risiko mit RR-Raten zwischen 1,1 und 2,4 für solide Zweitmalignome von Lunge und Gastrointestinaltrakt an. Für die Radiotherapie wird ein erhöhtes Risiko für Zweitmalignome von Lunge und Harnblase beschrieben. Für die Entwicklung eines MDS bzw. einer AML wird eher eine Chemotherapie als eine Radiotherapie als Risikofaktor aufgeführt, Ausnahme ist eine Einbeziehung des Knochenmarkes in die Bestrahlung.

Die Zweitmalignom-Raten von 16 bzw. 17,7/1.000 Patientenjahren in unserem Kollektiv liegen deutlich über denen der genannten Studien. Aufgrund der im Vergleich sehr kleinen Fallzahl ist keine weitere Aussage möglich, eine mögliche Ursache ist das vergleichsweise junge Patientenalter in unserer Kohorte.

5.7 Schlussfolgerung

Die Auswertung der Daten unseres Kollektivs kann die Frage nach der optimalen Therapie nicht beantworten. Hierfür war unser Patientenkollektiv zu klein und bezüglich der verabreichten Therapie zu inhomogen. Leider war es in dieser retrospektiven Analyse über einen Zeitraum von 20 Jahren auch nicht möglich, für jeden Patienten alle Daten zu erheben, so dass die Auswertung oft nur für kleine Subgruppen möglich war.

Kongruent mit den aktuellen Forschungsergebnissen scheint aber durch die „klassische“ intensive Therapie nach dem R-B-ALL-Protokoll keine Verbesserung der Gesamtüberlebensraten gegenüber R-CHOP erreichbar zu sein. Eher ist von einem Anteil an primär therapieresistenten Erkrankungen auszugehen. Vielversprechend sind aktuelle

Ergebnisse zur Therapie mit DA-R-EPOCH, für die ohne konsolidierende mediastinale Bestrahlung gleich gute Überlebensraten erreicht werden wie für R-CHOP mit anschließender adjuvanter Radiatio. Hier wäre eine multizentrische randomisierte Studie wünschenswert.

Bezüglich der Prognosefaktoren scheint der für das DLBCL etablierte IPI Score eher weniger geeignet. Weitere Analysen sind erforderlich, um den Stellenwert der LDH und der Tumorgröße zu verifizieren und ggf. neue Grenzwerte zu etablieren. Bezüglich der Aussagen des Proliferationsindex bedarf es ebenfalls größerer Analysen.

Interessant bleibt der Nutzen eines PET-CT zur Therapiesteuerung, z.B. zur Entscheidung, ob eine konsolidierende Radiatio erforderlich ist.

Hier steht aber, wie z.B. auch für das Non-Hodgkin-Lymphom, eher die Reduktion der Toxizität und nicht die Steigerung der Überlebensraten im Fokus. Für den kleinen Teil therapierefraktärer Patienten wird die aktuelle Forschung zu Checkpoint-Inhibitoren und zur Car-T-cell-Therapie möglicherweise neue Therapieansätze ermöglichen.

6 Literaturverzeichnis

1. Möller P, Lämmler B, Eberlein-Gonska M, Feichter GE, Hofmann WJ, Schmitteckert H, Otto HF. Primary mediastinal clear cell lymphoma of B-cell type. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1986;409(1):79-92.
2. Levitt LJ, Aisenberg AC, Harris NL, Linggood RM, Poppema S. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the mediastinum. *Cancer*. 1982;50:2486-2492.
3. Stein H, Hiddemann W. [The new WHO classification of malignant lymphoma. After 'REAL' a further step on the road to a worldwide consensus] Die neue WHO-Klassifikation der malignen Lymphome. *Dt Ärztebl*. 1999;96(2):B2550-B2557.
4. Martelli M, Ferreri AJM, Johnson P. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;68:256-263.
5. Martelli M, Ferreri AJM, Agostinelli C, Di Rocco A, Pfreundschuh M, Pileri SA. Diffuse large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;87(2):146-171.
6. Freedman AS, Aster JC, Friedberg JW. (accessed april 4, 2016 to <http://uptodate.helios-zentralbibliothek.de/contents/primary-mediastinal-large-b-cell-lymphoma>)
7. Ferraris AM, Giuntini P, Gaetani GF. Serum lactic dehydrogenase as a prognostic tool for non-Hodgkin lymphomas. *Blood*. 1979;54(4):928-932.
8. Lazzarino M, Orlandi E, Astori C, Paulli M, Magrini U, Bernasconi C. A low serum beta-2-microglobulin level despite bulky tumor is a characteristic feature of primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma: implications for a serologic staging (letter). *Eur J Haematol*. 1996;57:331-333.
9. Radiopedia. CT PMBCL. (accessed May 5, 2018 to <https://radiopaedia.org/articles/primary-mediastinal-large-b-cell-lymphoma>)
10. Martelli M, Ceriani L, Zucca E, Zinzani PL, Ferreri JM, Vitolo U, Stelitano C, Brusamolino E, Cabras MG, Rigacci L, Balzarotti M, Salvi F, Montoto S, Lopez-Guillermo A, Finolezzi E, Pileri SA, Davies A, Cavalli F, Giovanella L, Johnson P. [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Predicts Survival After Chemoimmunotherapy for Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: Results of the International Extranodal Lymphoma Study Group IELSG-26 Study. *J Clin Oncol*. 2014:1-9.
11. Ceriani L, Martelli M, Zinzani PL, Ferreri AJM, Botto B, Stelitano C, Gotti M, Cabras MG, Rigacci L, Gargantini L, Merli F, Pinotti G, Mannina D, Luminari S, Stathis A, Russo E, Cavalli F, Giovanella L, Johnson PWM, Zucca, Emanuele. Utility of baseline 18FDG-PET/CT functional parameters in defining prognosis of primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma. *Blood*. 2015;126(8):950-956.

12. Vassilakopoulos TP, Pangalis G a, Chatziioannou S, Papageorgiou S, Angelopoulou MK, Galani Z, Kourti G, Prassopoulos V, Leonidopoulou T, Terpos E, Dimopoulou MN, Sachanas S, Kalpadakis C, Konstantinidou P, Boutsis D, Stefanoudaki E, Kyriazopoulou L, Siakantaris MP, Kyrtsionis M-C, Variami E, Kotsianidis I, Symeonidis A, Michali E, Katodritou E, Kokkini G, Tsatalas C, Papadaki H, Dimopoulos M-A, Sotiropoulos V, Pappa V, Karmiris T, Meletis J, Apostolidis J, Datsiris I, Panayiotidis P, Konstantopoulos K, Roussou P, Rondogianni P. PET/CT in primary mediastinal large B-cell lymphoma responding to rituximab-CHOP: An analysis of 106 patients regarding prognostic significance and implications for subsequent radiotherapy. *Leukemia*. 2015;(May):1-5.
13. Cazals-Hatem D, Lepage E, Brice P, Ferrant a, d'Agay MF, Baumelou E, Brière J, Blanc M, Gaulard P, Biron P, Schlaifer D, Diebold J, Audouin J. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. A clinicopathologic study of 141 cases compared with 916 nonmediastinal large B-cell lymphomas, a GELA ('Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte') study. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(7):877-888.
14. Jersey U of N. Sklerosierung. (accessed May 4, 2018 to http://pleiad.umdj.edu/~dweiss/diffuse_large/graphics/mediast_lymphoma_med.jpg)
15. Barth TF, Leithäuser F, Joos S, Bentz M, Möller P. Mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma: where do we stand? *Lancet Oncol*. 2002;3(4):229-234.
16. Barth TFE, Möller P. [Mediastinal large B-cell lymphoma]. *Pathologe*. 2007;28(1):36-40.
17. Horn H, Ziepert M, Becher C, Barth TFE, Bernd HW, Feller AC, Klapper W, Hummel M, Stein H, Hansmann ML, Schmelter C, Möller P, Cogliatti S, Pfreundschuh M, Schmitz N, Trümper L, Siebert R, Loeffler M, Rosenwald A, Ott G, German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. MYC status in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2013;121(12):2253-2263.
18. Green TM, Young KH, Visco C, Xu-Monette ZY, Orazi A, Go RS, Nielsen O, Gadeberg O V., Mourits-Andersen T, Frederiksen M, Pedersen LM, Moeller MB. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol*. 2012;30(28):3460-3467. doi:10.1200/JCO.2011.41.4342
19. Savage KJ, Monti S, Kutok JL, Cattoretti G, Neuberg D, De Leval L, Kurtin P, Dal Cin P, Ladd C, Feuerhake F, Aguiar RCT, Li S, Salles G, Berger F, Jing W, Pinkus GS, Habermann T, Dalla-Favera R, Harris NL, Aster JC, Golub TR, Shipp M. The molecular signature of mediastinal large B-cell lymphoma differs from that of other diffuse large B-cell lymphomas and shares features with classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2003;102(12):3871-3879.
20. Armitage JO. The changing classification of non-Hodgkin's lymphomas. *CA Cancer J Clin*. 1997;47(6):323-325.

21. Ulrich Dührsen, Michael A. Fridrik NS. Onkopedia Leitlinie DLBCL. (accessed april 5, 2016 to <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@view/html/index.html#IDOEHMAC>)
22. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: The lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059-3067.
23. Song MK, Chung JS, Sung-Yong O, Lee GW, Kim SG, Seol YM, Shin HJ, Choi YJ, Cho GJ, Shin DH, Yun EY. Clinical impact of bulky mass in the patient with primary extranodal diffuse large B cell lymphoma treated with R-CHOP therapy. *Ann Hematol.* 2010;89(10):985-991.
24. Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR, Bonadonna G, Brittinger G, Cabanillas F, Canellhos GP. A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Eng J Med.* Vol 329.; 1993(14):987-994
25. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M, Loeffler M. Standard International Prognostic Index remains a Valid Predictor of Outcome for Patients With Aggressive CD20+ B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era. *J Clin Oncol.* 2010;28(14):2373-2380.
26. Pfreundschuh M, Ho AD, Cavallin-Stahl E, Wolf M, Pettengell R, Vasova I, Belch A, Walewski J, Zinzani PL, Mingrone W, Kvaloy S, Shpilberg O, Jaeger U, Hansen M, Corrado C, Scheliga A, Loeffler M, Kuhnt E. Prognostic significance of maximum tumour (bulk) diameter in young patients with good-prognosis diffuse large b-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: an exploratory analysis of the MabThera International Trial Group . *Lancet Oncol.* 2008;9:435-444.
27. Lazzarino M, Orlandi E, Paulli M, Sträter J, Klersy C, Gianelli U, Gargantini L, Rousset MT, Gambacorta M, Marra E, Lavabre-Bertrand T, Magrini U, Manegold C, Bernasconi C, Möller P. Treatment outcome and prognostic factors for primary mediastinal (thymic) B-cell lymphoma: a multicenter study of 106 patients. *J Clin Oncol.* 1997;15(4):1646-1653.
28. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, Österborg A, Trneny M, Shepherd L, Gill DS, Walewski J, Pettengell R, Jaeger U, Zinzani PL, Shpilberg O, Kvaloy S, de Nully Brown P, Stahel R, Milpied N, Lopez-Guillermo A, Poeschel V, Grass S, Loeffler M, Murawski N. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2011;12(11):1013-1022.

29. Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, Haenel M, Borchmann P, Schmidt C, Viardot A, Bentz M, Peter N, Ehninger G, Doelken G, Ruebe C, Truemper L, Rosenwald A, Pfreundschuh M, Loeffler M, Glass B. Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: An open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1). *Lancet Oncol.* 2012;13(12):1250-1259.
30. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, Schmits R, Mohren M, Lengfelder E, Reiser M, Nickenig C, Clemens M, Peter N, Bokemeyer C, Eimermacher H, Ho A, Hoffmann M, Mertelsmann R, Trümper L, Balleisen L, Liersch R, Metzner B, Hartmann F, Glass B, Poeschel V, Schmitz N, Ruebe C, Feller AC, Loeffler M. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol.* 2008;9(2):105-116.
31. Rieger M, Österborg A, Pettengell R, White D, Gill D, Walewski J, Kuhnt E, Loeffler M, Pfreundschuh M, Ho AD. Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: Results of the Mabthera International Trial Group study. *Ann Oncol.* 2011;22(3):664-670.
32. Fietz T, Knauf WU, Hänel M, Franke A, Freund M, Thiel E. Treatment of Primary Mediastinal Large B Cell Lymphoma with an Alternating Chemotherapy Regimen Based on High-Dose Methotrexate. *Ann Hematol.* Vol 88.; 2009: May;88(5):433-439
33. Broyde A, Boycov O, Strenov Y, Okon E, Shpilberg O, Bairey O. Role and prognostic significance of the Ki-67 index in non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Hematol.* 2009 Jun;84(6):338-43.
34. Miller TP, Grogan TM, Dahlberg S, Spier CM, Braziel RM, Banks PM, Foucar K, Kjeldsberg CR, Levy N, Nathwani BN. Prognostic significance of the Ki-67-associated proliferative antigen in aggressive non-Hodgkin's lymphomas: a prospective Southwest Oncology Group trial. *Blood.* 1994: Mar 15;83(6):1460-6
35. Mukherjee S. *Der König Aller Krankheiten, Krebs - Eine Biografie.* DuMont Buchverlag Köln; 2012. 129-130p.
36. Krumbhaar EB, Krumbhaar HD. The Blood and Bone Marrow in Yelloe Cross Gas (Mustard Gas) Poisoning. *J Med Res.* 1919;40(3):497-508.3.
37. Mukherjee S. *Der König Aller Krankheiten, Krebs - Eine Biografie.* DuMont Buchverlag Köln; 2012. 133-137p.
38. Mukherjee S. *Der König Aller Krankheiten, Krebs - Eine Biografie.* DuMont Buchverlag Köln; 2012. 135p.
39. Goodman LS, Wintrobe MM. Nitrogen mustard therapy; use of methyl-bis (beta-chloroethyl) amine hydrochloride and tris (beta-chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders. *J Am Med Assoc.* 1946;132:126-132.

40. Mukherjee S. *Der König Aller Krankheiten, Krebs - Eine Biografie*. DuMont Buchverlag Köln; 2012. 52-57p.
41. FARBER S, DIAMOND LK. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid. *N Engl J Med*. 1948;238(23):787-793.
42. Burchenal JH, Murphy ML, Ellison RR, Sykes MP, Tan TC, Leone LA, Karnofsky DA, Craver LF Dargeon HW, Rhoads CP. Clinical Evaluation of a New Antimetabolite, 6-Mercaptopurine, in the Treatment of Leukemie and Allied Diseases. *Blood*. 1953;8(11):965-999.
43. Cyclophosphamid (accessed April 6, 2018 to <https://de.wikipedia.org/wiki/Cyclophosphamid>)
44. Lemmer B, Brune K. *Pharmakotherapie*. Springer Verlag, Tiergartenstrasse 17, D-69121; 2001. 167-168p.
45. Frei E, Holland JF, Schneiderman MA, Pinkel D, Selkirk G, Freireich EJ, Silver RT, Gold GL, Regelson W. A Comparative Study of Two Regimens of Combination Chemotherapy in Acute Leukemia. *Blood*. 1958;13(12):1126-1148.
46. Frei E, Freireich EJ, Gehan E, Pinkel D, Holland JF, Selawry O, Haurani F, Spurr CL, Hayes DM, James GW, Rothberg H, Sodee DB, Rundles RW, Schroeder LR, Hoogstraten B, Wolman IJ, Traggis DG, Cooper T, Gendel BR, Ebaugh F, Taylor R. Studies of Sequential and Combination Antimetabolite Therapy in Acute Leukemia: 6-Mercaptopurine and Methotrexate. *Blood*. 1961;18(4):431-454.
47. Mukherjee S. *Der König Der Krankheiten, Krebs - Eine Biografie*. DuMont Buchverlag Köln; 2012. 181-184p.
48. Hertz R, Bergenstal DM, Lipsett MB, Price EB, Hilbish TF. Chemotherapy of choriocarcinoma and related trophoblastic tumors in women. *JAMA (Chicago, Ill)*. 1958;168:845-854.
49. Mukherjee S. *Der König Aller Krankheiten, Krebs- Eine Biografie*. DuMont Buchverlag Köln; 2012. 197-202p.
50. Aur RJ, Simone J V, Verzosa MS, Hustu HO, Barker LF, Pinkel DP, Rivera G, Dahl G V, Wood A, Stagner S, Mason C. Childhood acute lymphocytic leukemia: study VIII. *Cancer*. 1978;42(5):2123-2134.
51. Aur RJ, Simone J, Hustu HO, Walters T, Borella L, Pratt C, Pinkel D. Central Nervous System Therapy and Combination Chemotherapy of Childhood Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 1971;37(3):272-281.
52. Kaplan H. The radical radiotherapy of regionally localized Hodgkin's disease. *Radiology*. 1962;78:553-561.
53. Devita VT, Serpick AA, Carbone PP. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med*. 1970;73(6):881-895.

54. Devita V, Canellos G, Chabner B, Schein P, Hubbard S, Young R. Advanced Diffuse Histiocytic Lymphoma, a Potentially Curable Disease. Results With Combination Chemotherapy. *Lancet*. 1975;305(7901):248-250.
55. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, Glick JH, Coltman CA, Miller TP. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993;328(14):1002-1006.
56. Gordon LI, Harrington D, Andersen J, Colgan J, Glick J, Neiman R, Mann R, Resnick GD, Barcos M, Gottlieb A. Comparison of a second-generation combination chemotherapeutic regimen (m-BACOD) with a standard regimen (CHOP) for advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1992;327(19):1342-1349.
57. Jacobson JO, Aisenberg AC, Lamarre L, Willett CG, Linggood RM, Miketic LM, Harris NL. Mediastinal large cell lymphoma. An uncommon subset of adult lymphoma curable with combined modality therapy. *Cancer*. 1988;62:1893-1898.
58. Todeschini G, Ambrosetti A, Meneghini V, Pizzolo G, Menestrina F, Chilosi M, Benedetti F, Veneri D, Getto GL, Perona G. Mediastinal large-B-cell lymphoma with sclerosis: A clinical study of 21 patients. *J Clin Oncol*. 1990;8(5):804-808.
59. Todeschini G, Secchi S, Morra E, Vitolo U, Orlandi E, Pasini F, Gallo E, Ambrosetti a, Tecchio C, Tarella C, Gabbas a, Gallamini a, Gargantini L, Pizzuti M, Fioritoni G, Gottin L, Rossi G, Lazzarino M, Menestrina F, Paulli M, Palestro M, Cabras MG, Di Vito F, Pizzolo G. Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLBCL): long-term results from a retrospective multicentre Italian experience in 138 patients treated with CHOP or MACOP-B/VACOP-B. *Br J Cancer*. 2004;90(2):372-376.
60. Bertini M, Orsucci L, Vitolo U, Levis A, Todeschini G, Meneghini V, Novero D, Tarella C, Gallo E, Luxi G. Stage II large B-cell lymphoma with sclerosis treated with MACOP-B. *Ann Oncol*. 1991;2(10):733-737.
61. Falini B, Venturi S, Martelli M, Santucci a, Pileri S, Pescarmona E, Giovannini M, Mazza P, Martelli MF, Pasqualucci L. Mediastinal large B-cell lymphoma: clinical and immunohistological findings in 18 patients treated with different third-generation regimens. *Br J Haematol*. 1995;89(4):780-789.
62. Zinzani PL, Martelli M, Magagnoli M, Pescarmona E, Scaramucci L, Palombi F, Bendandi M, Martelli MP, Ascani S, Orcioni GF, Pileri S a, Mandelli F, Tura S. Treatment and clinical management of primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: MACOP-B regimen and mediastinal radiotherapy monitored by (67)Gallium scan in 50 patients. *Blood*. 1999;94(10):3289-3293.
63. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van Den Neste E, Salles G, Gaulard P, Reyes F, Lederlin P, Gisselbrecht C. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346(4):235-242.

64. Pfreundschuh M, Trümper L, Österborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, Ma D, Gill D, Walewski J, Zinzani PL, Stahel R, Kvaloy S, Shpilberg O, Jaeger U, Hansen M, Lehtinen T, Lopez-Guillermo A, Corrado C, Scheliga A, Milpied N, Mendila M, Rashford M, Kuhnt E, Loeffler M. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2006;7(5):379-391.
65. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, Gascoyne RD, Cassileth PA, Cohn JB, Dakhil SR, Woda B, Fisher RI, Peterson BA, Horning SJ. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(19):3121-3127.
66. Tilly H, Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepeu G, Plantier I, Castaigne S, Lefort S, Marit G, Macro M, Sebban C, Fe C, Belhadj K, Bordessoule D. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood.* 2010;116(12):2040-2045.
67. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Fermé C, Christian B, Lepage E, Tilly H, Morschhauser F, Gaulard P, Salles G, Bosly A, Gisselbrecht C, Reyes F, Coiffier B. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol.* 2005;23(18):4117-4126.
68. Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rube C, Rudolph C, Reiser M, Hossfeld DK, Eimermacher H, Hasenclever D, Schmitz N, Loeffler M. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: Results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood.* 2004;104(3):634-641.
69. Trümper L, Zwick C, Ziepert M, Hohloch K, Schmits R, Mohren M, Liersch R, Bentz M, Graeven U, Wruck U, Hoffmann M, Metzner B, Hasenclever D, Loeffler M, Pfreundschuh M. Dose-escalated CHOEP for the treatment of young patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: I. A randomized dose escalation and feasibility study with bi- and tri-weekly regimens. *Ann Oncol.* 2008;19(3):538-544.
70. Gang AO, Stroem C, Pedersen M, D'Amore F, Pedersen LM, Bukh A, Pedersen B, Moeller MB, Mortensen LS, Gadeberg O V., Ingeberg S, Mourits-Andersen T, Pulczynski S, Nully Brown P. R-choep-14 improves overall survival in young high-risk patients with diffuse large b-cell lymphoma compared with r-chop-14. a population-based investigation from the danish lymphoma group. *Ann Oncol.* 2012;23(1):147-153.

71. Wilson WH, Dunleavy K, Pittaluga S, Hegde U, Grant N, Steinberg SM, Raffeld M, Gutierrez M, Chabner BA, Staudt L, Jaffe ES, Janik JE. Phase II study of dose-adjusted EPOCH and rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of germinal center and post-germinal center biomarkers. *J Clin Oncol*. 2008;26(16):2717-2724.
72. Reyes F, Lepage E, Ganem G, Molina TJ, Brice P, Coiffier B, Morel P, Ferme C, Bosly A, Lederlin P, Laurent G, Tilly H. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med*. 2005;352(12):1197-1205.
73. Tilly H, Lepage E, Coiffier B, Blanc M, Herbrecht R, Bosly A, Attal M, Fillet G, Guettier C, Molina TJ, Gisselbrecht C, Reyes F. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2003;102(13):4284-4289.
74. Récher C, Coiffier B, Haioun C, Molina TJ, Fermé C, Casasnovas O, Thiéblemont C, Bosly A, Laurent G, Morschhauser F, Ghesquières H, Jardin F, Bologna S, Fruchart C, Corront B, Gabarre J, Bonnet C, Janvier M, Canioni D, Jais J-P, Salles G, Tilly H. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378(9806):1858-1867.
75. Ghielmini M, Vitolo U, Kimby E, Montoto S, Walewski J, Pfreundschuh M, Federico M, Hoskin P, McNamara C, Caligaris-Cappio F, Stilgenbauer S, Marcus R, Trneny M, Dreger P, Montserrat E, Dreyling M. ESMO guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), Follicular Lymphoma (FL) and Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Ann Oncol*. 2013;24(3):561-576.
76. Johnson PWM, Davies AJ. Primary mediastinal B-cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008:349-358.
77. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, Advani R, Chen CC, Hessler J, Steinberg SM, Grant C, Wright G, Varma G, Staudt LM, Jaffe ES, Wilson WH. Dose-Adjusted EPOCH-Rituximab Therapy in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;368(15):1408-1416.
78. Hamlin PA, Portlock CS, Straus DJ, Noy A, Singer A, Horwitz SM, Oconnor OA, Yahalom J, Zelenetz AD, Moskowitz CH. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: Optimal therapy and prognostic factor analysis in 141 consecutive patients treated at memorial Sloan Kettering from 1980 to 1999. *Br J Haematol*. 2005;130(5):691-699.
79. Hamlin, Paul A. (Memorial Sloan Kettering Cancer Center; Weill Cornell Medical College, New York N. ASCO guideline PMBCL. (accessed January 17, 2018 to <http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2014.55.2810>)
80. U. Vitolo, J. F. Seymour, M. Martelli, G. Illerhaus, T. Illidge, E. Zucca EC and ML. ESMO Guideline PMBCL. (accessed January 17, 2018 to <http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Extranodal-Diffuse-Large-B-Cell-Lymphoma-and-Primary-Mediastinal-B-Cell-Lymphoma>)

81. Bonnet C, Fillet G, Mounier N, Ganem G, Molina TJ, Thiéblemont C, Fermé C, Quesnel B, Martin C, Gisselbrecht C, Tilly H, Reyes F. CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: A study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*. 2007;25(7):787-792.
82. Held G, Murawski N, Ziepert M, Fleckenstein J, Pöschel V, Zwick C, Bittenbring J, Hänel M, Wilhelm S, Schubert J, Schmitz N, Löffler M, Rübe C, Pfreundschuh M. Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2014;32(11):1112-1118.
83. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, Adelstein DJ, Spier CM, Grogan TM, LeBlanc M, Carlin S, Chase E, Fisher RI. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1998;339(1):21-26.
84. Bieri S, Roggero E, Zucca E, Bertoni F, Pianca S, Sanna P, Pedrinis E, Bernier J, Cavalli F. Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLCL): The need for prospective controlled clinical trials. *Leuk Lymphoma*. 1999;35(1-2):139-146.
85. IELSG37: A Randomized, Open-label, Multicentre, Two-arm Phase III Comparative Study Assessing the Role of Involved Mediastinal Radiotherapy After Rituximab Containing Chemotherapy Regimens to Patients With Newly Diagnosed Primary Mediastinal Large B-Cell. (accessed May 18, 2018 to <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01599559>)
86. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Gill DS, Linch DC, Trneny M, Bosly A, Ketterer N, Shpilberg O, Hagberg H, Ma D, Brière J, Moskowitz CH, Schmitz N. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010;28(27):4184-4190.
87. Stiff PJ, Unger JM, Cook JR, Constine LS, Couban S, Stewart D a, Shea TC, Porcu P, Winter JN, Kahl BS, Miller TP, Tubbs RR, Marcellus D, Friedberg JW, Barton KP, Mills GM, LeBlanc M, Rimsza LM, Forman SJ, Fisher RI. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1681-1690.
88. PETAL-Studie DGHO-Jahrestagung 2017 (accessed March 20, 2018 to <https://www.esanum.de/backend/media/documents/2017/10/4/a396fc6a-9320-4612-a164-70c5a79ea3fc/Best-Abstracts-der-Jahrestagung-2017.pdf>)
89. Shah NN, Szabo A, Huntington SF, Epperla N, Reddy N, Ganguly S, Vose J, Obiozor C, Faruqi F, Kovach AE, Costa LJ, Xaiver AC, Okal R, Kanate AS, Ghosh N, Kharfan-Dabaja MA, Strelec L, Hamadani M, Fenske TS, Calzada O, Cohen JB, Chavez J, Svoboda J. R-CHOP versus dose-adjusted R-EPOCH in frontline management of primary mediastinal B-cell lymphoma: a multi-centre analysis. *Br J Haematol*. 2018.

90. Martelli M, Ceriani L, Zucca E, Zinzani P, Ferreri A, Vitolo U, Stelitano C, Brusamolino E, Cabras M, Rigacci L, Balzarotti M, Salvi F, Montoto S, Lopez-Guillermo, Finolezzi E, Pileri S, Davies A, Cavalli F, Giovanella L, Johnson PW. [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival after chemoimmunotherapy for primary mediastinal large B-cell lymphoma: results of the International Extranodal Lymphoma Study Group IELSG-26 Study. *J Clin Oncol*. 2014;32(17):1769-1775.
91. Ng AK, LaCasce A, Travis LB. Long-term complications of lymphoma and its treatment. *J Clin Oncol*. 2011;29(14):1885-1892.
92. Mudie NY, Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, Qiao Z, Hancock BW, Hoskin PJ, Linch DC. Risk of second malignancy after non-Hodgkin's lymphoma: A British cohort study. *J Clin Oncol*. 2006;24(10):1568-1574.

Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Katja Mors, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Retrospektive Analyse der Effektivität und Toxizität unterschiedlicher Chemotherapie-Regimes zur Behandlung mediastinaler B-Zell-Lymphome“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts“ (URM) des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Katja Mors hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

e-abstract EHA-Kongress Kopenhagen, 2016: *Clinical characteristics and outcome of patients with primary mediastinal large b-cell lymphoma treated with intensive short-pulse chemotherapy, chop or da-epoch. A retrospective observational study*

K. Mors¹, S. Döring², L. Fischer⁵, S. Fuhrmann¹, C. Gerecke¹, H. Stein³, I. Anagnostopoulos⁴, W.-D. Ludwig¹, A. Pezzutto², Ratei R.¹

¹Hematology, Oncology and Tumor Immunology, HELIOS Clinic Berlin-Buch, Germany, ²Charité University Medicine Berlin Campus Benjamin Franklin, Berlin, Germany, ³Pathodiagnostik Berlin, Berlin, Germany, ⁴Institute for Pathology, Charité, Medical University Berlin, Germany, ⁵Zentrum für Onkologie und Urologie, Rostock, Germany)

Beitrag: Vorstellung der vorläufigen Ergebnisse der Analyse, gemeinsam mit meinem Doktorvater PD Dr. med. Richard Ratei, Recherche und Pflege der Datenbank.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationen

05/2016 e-abstract EHA-Kongress Kopenhagen: *Clinical characteristics and outcome of patients with Primary mediastinal large B-cell lymphoma treated with intensive short-pulse chemotherapy, chop or da-epoch. A retrospective observational study.*

Berlin, 21.06.2018 _____

Danksagung

Danke

Ich möchte mich zuerst bei meinen Kindern Felix, Emma und Janne bedanken, die über die vergangenen Monate zu viele Dinge ohne mich erlebt und dies mit Gelassenheit und Nachsicht ertragen haben.

Natürlich möchte ich mich besonders bei meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Richard Ratei, und meinem Kollegen Dr. med. Stephan Fuhrmann bedanken. Beide haben mir diese Arbeit ermöglicht und geduldig für alle Fragen und Probleme zur Seite gestanden.

Des Weiteren geht ein großer Dank an meine Freundin Frau Beatrice Höfer, welche mich in den vergangenen Jahren mit endloser Geduld begleitet hat, sowie an Herrn Dr.-Ing. André Bergmann, der mir mit Humor und der ein oder anderen Flasche Wein zu Seite stand.

Dank geht auch an meine Eltern Ursula und Stefan Uhlig für die Unterstützung in Sachen „was ist denn ein Chi-Quadrat-Test“ und ähnliche Fragen, fürs Korrekturlesen und Kinderhüten.

Ich danke Herrn Dr. med. Dr. rer. nat. H. J. Reimann für seine Herzlichkeit und seinen Optimismus, Frau Prof. Dr. med. Rauchfuß für ihre Bereitschaft, mir in einer schwierigen Situation zur Seite zu stehen und Herrn Prof. Dr. med. M. Strowski für eine große Portion Rückenwind.

Danke auch an Herrn PD Dr. rer. medic. Thomas Reinhold für die guten Tipps in Sachen statistische Notfallhilfe.

Ich danke all denen, die mir auf meinem Weg hierher Mut zugesprochen haben und dafür gesorgt haben, dass ich diese Arbeit begonnen und beendet habe, und dass ich mir überhaupt meinen Lebenstraum erfüllt habe und Ärztin geworden bin.