

Aus der Klinik für Hämatologie Onkologie und Tumorbioogie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Transformation and additional malignancies are leading risk
factors for an adverse course of disease in marginal zone
lymphoma

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Albrecht Meyer

aus Göttingen

Datum der Promotion: 11.12.2015

Inhalt

Abstract (Deutsch).....	1
Abstract (English)	2
Eidesstattliche Versicherung	3
Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen.....	3
Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of KnowledgeSM)	6
Transformation and additional malignancies are leading risk factors for an adverse course of disease in marginal zone lymphoma	7
Supplementary Data	13
Tables	13
Figures.....	21
Curriculum Vitae	23
Publikationsliste	25
Dank an.....	26

Abstract (Deutsch)

Hintergrund: Beim Marginalzonenlymphom (MZL) handelt es sich um ein Non-Hodgkin-Lymphom, das extranodal, nodal oder in der Milz auftreten kann.

Wenngleich das MZL allgemein als eine indolente Erkrankung gilt, nimmt es bei einem erheblichen prozentualen Anteil der Patienten einen ungünstigen Verlauf.

Ziel dieser retrospektiven Analyse war es, Prädiktoren für ein reduziertes Gesamtüberleben (OS) oder, umgekehrt, für ein längeres OS zu identifizieren.

Patienten und Methoden: Es wurden hundertsiebenundneunzig MZL-Patienten analysiert. Neben der Untersuchung von bereits veröffentlichten Risikofaktoren erfolgte auch eine Evaluierung von Begleiterkrankungen bei Diagnose sowie der Transformation in aggressivere Lymphome und des Auftretens weiterer maligner Erkrankungen.

Ergebnisse: In einer multivariaten Analyse zeigen wir, dass neben den bekannten Risikofaktoren, d. h. einem Lebensalter von über 60 Jahren und einem erhöhten Serumspiegel der Laktatdehydrogenase (LDH), eine Transformation in aggressive Lymphome sowie weitere maligne Erkrankungen unabhängig von der Lokalisation des MZL wichtige unabhängige Risikofaktoren für ein verkürztes OS sind. Auffällig war, dass in der Patientengruppe, in der keine erhöhten LDH-Werte, keine Transformation und/oder weitere maligne Erkrankungen auftraten, nur einer von 63 Patienten während der Nachbeobachtung verstarb, während es in der Risikogruppe 37 von 87 Patienten waren (HR = 22,8; 95%-Konfidenzintervall 3,1–167,0; $p = 0,002$).

Schlussfolgerungen: Unsere Analyse zeigt neue Risikofaktoren auf und rechtfertigt eine kontinuierliche Nachbeobachtung zur frühzeitigen Feststellung einer Transformation und weiterer maligner Erkrankungen.

Schlüsselwörter: Marginalzonenlymphom, Risikofaktoren, Transformation, weitere maligne Erkrankungen.

Abstract (English)

Background: Marginal zone lymphoma (MZL) is a non-Hodgkin lymphoma that occurs as extra nodal, nodal, or splenic. While MZL is generally considered an indolent disease, a substantial percentage of patients follow an unfavorable course. The objective of this retrospective analysis was to identify predictors for a reduced overall survival (OS), or conversely an increased OS.

Patients and methods: One hundred and ninety-seven MZL patients were analyzed. Apart from assessing previously published risk factors, concomitant morbidity at diagnosis, transformation into aggressive lymphoma, and occurrence of additional malignancies were evaluated.

Results: Next to the known risk factors, i.e. above 60 years of age and elevated serum lactate dehydrogenase (LDH), we demonstrate that transformation into aggressive lymphoma, as well as additional malignancies, are important independent risk factors for a shortened OS in a multivariate analysis, irrespective of the MZL localization. Impressively, in the group of patients lacking LDH elevation, transformation, and/or additional malignancies, only 1 of 63 patients died during follow-up compared with 37 of 87 patients in the high-risk group (HR = 22.8; 95% confidence interval 3.1–167.0; P = 0.002).

Conclusions: Our analysis proposes novel risk factors and warrants for a continuous follow-up to detect the occurrence of transformation and additional malignancies early on.

Key words: marginal zone lymphoma, risk factors, transformation, additional malignancies

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Albrecht Meyer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Transformation and additional malignancies are leading risk factors for an adverse course of disease in marginal zone lymphoma“ 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 Betreuer, 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 etwaigen erfolgten Publikationen

Albrecht Meyer hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation 1: A. H. Meyer¹, A. Stroux², K. Lerch¹, J. Eucker³, J. Eitle⁴, K. Hohloch⁴, M. Andrzejak¹, K. Possinger³, B. Dörken¹, A. Pezzutto¹ & C. W. Scholz^{1,5*}

¹Department of Hematology, Oncology and Tumor Immunology; ²Institute of Medical Biometrics and Clinical Epidemiology; ³Department of Oncology and Hematology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ⁴Department of Hematology and Oncology, Georg-August Universität Göttingen, Göttingen; ⁵Department of Hematology and Oncology, Vivantes Klinikum Am Urban, Berlin, Germany.

Titel: Transformation and additional malignancies are leading risk factors for an adverse course of disease in marginal zone lymphoma, Annals of Oncology, 2013.

Beitrag im Einzelnen: Erstautor, Erhebung der Daten (Multizenterstudie), Programmierung einer Datenbank, Auswertung und Analyse, Schreiben des Artikels.

Ausführliche Anteilserklärung

Erhebung der Daten (Multizenterstudie):

Im Zuge der Promotion war es zunächst mein Ziel eine excelbasierte Datenbank von an einem Lymphom erkrankten Patienten zu erstellen. Bei den insgesamt 990 Patienten handelte es sich um solche, die in einem festgelegten Zeitraum erkrankt und an einem der drei Campi der Charité (Charité Campus Virchow Klinikum, Charité Campus Mitte und Charité Campus Benjamin Franklin) behandelt wurden oder werden.

Folgende Patienten-Informationen wurden (unter anderem) pseudonymisiert gespeichert: Geburtsdatum, Geschlecht, Entität, Stadium bei Erstdiagnose, Erstdiagnosedatum, Erstlinientherapieschema und –ansprechen, Rezidivdatum, Zweitlinientherapieschema und –ansprechen, Rezidivdatum, Drittlinientherapie und –ansprechen (Primärdatensatz gern auf Anfrage).

Aus dieser Datenbank wurden diejenigen Patienten ausgewählt, welche an einem MZL (nodal, extranodal oder splenisch) erkrankt waren. Die Datenerhebung wurde bei diesen u.a. um folgende Parameter erweitert: Patientenalter, Lokalisation, Autoimmunerkrankungen, chronische Entzündungen oder Infektionen bei Erstdiagnose, histologischer Befund bei Erstdiagnose u.a. mit Blastenananteil und Proliferationsrate, Transformationszeitpunkt mit histologischem Befund sowie Erkrankungen an Zweitmalignomen. Zusätzlich wurden folgende Parameter zum Erstdiagnosezeitpunkt sowie zum Zeitpunkt eines jeden Rezidivs erhoben: Nebendiagnosen, laborchemische Parameter (LDH, Hämoglobin, Leukozyten, Kreatinin, Albumin, Beta-2-Mikroglobulin, Blutsenkungsgeschwindigkeit), Risiko-Scores (ECOG, FLIPI, IPI und MIPI und CIRS), B-Symptomatik, Knochenmarkbefall, Therapieart, -zeitpunkt und -ende mit Ansprechen .

Auf Grund der geringen Zahlen von an MZL erkrankten Patienten und um die Aussagekraft der Ergebnisse zu erhöhen wurde in einem zweiten Durchlauf Kontakt zu anderen Universitätskliniken und Schwerpunktpraxen (Universitätsklinikum der Georg-August-Universität Göttingen, Schwerpunktpraxen aus Göttingen und Hannover) aufgenommen. Die Datenerhebung an allen genannten Zentren erfolgte erst nach Aufsetzen eines Ethikvotums und Bestätigung durch den Ethikbeauftragten. Alle notwendigen Aktivitäten zur Akquise und Datensammlung, sowohl in Berlin als auch in Göttingen und Hannover, wurden durch mich persönlich koordiniert und durchgeführt und umfassten folgende Tätigkeiten: Suche der Patientendaten, Sichtung der Patientendaten und histologischen Befunde elektronisch und/oder im Original (Ambulanz-, Stations- und Archivakten, Rücksprache mit den entsprechenden Abteilungen für Pathologie, Rücksprache mit den niedergelassenen Kollegen und Hausärzten), Eingabe der Daten und Melderegisterabfragen.

Programmierung einer Datenbank:

Auf Grund des großen Datenvolumens beschlossen wir eine eigene Datenbank zu programmieren. Grundlage hierfür war das Programm Microsoft Access. Die Programmierung und Weiterentwicklung dauerte insgesamt 5 Jahre und erfolgte unter meiner Anleitung und Zusammenarbeit mit der Studienzentrale der Charité, Campus Virchow Klinikum. Durch die fertiggestellte softwarebasierte Datenbank war es möglich, die oben stehenden Daten übersichtlich und vereinfacht über eine Eingabemaske einzugeben. Zudem kann und soll die Datenbank nicht nur für MZL-Patienten sondern zukünftig für alle Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphom Patienten im Sinne einer Lymphom Datenbank fungieren.

Die Erhebung von Daten zu einer weiteren retrospektiven Studie zu transformierten follikulären Lymphomen und diffusen großzelligen Lymphomen im ersten Rezidiv erfolgte ebenfalls bereits mit Hilfe dieser Datenbank (submitted, s.u. und Publikationsliste; Primärdatensatz und Datenbank gern auf Anfrage).

Auswertung und Analyse:

Ziel der Dissertationsarbeit war es, Prädiktoren für ein reduziertes Gesamtüberleben (OS) oder, umgekehrt, für ein längeres OS zu identifizieren. Hierbei wurden bereits bekannte Risikofaktoren geprüft und der Versuch unternommen neue Risikofaktoren zu identifizieren. Gleiches galt für das progressionsfreie Überleben. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe des

Programms SPSS 20.0. Die Auswertung bzw. Durchführung multivariater und zeitabhängiger Analysen von transformierten, bzw. an einem Zweitmalignom erkrankten Patienten führte ich selbständig durch. Hierfür war das Studium des Programms und Belegen eines Kurses am Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité notwendig und hilfreich (Teilnahmebestätigung gern auf Anfrage).

Schreiben des Artikels:

Das Verfassen des Artikels nahm ich eigenständig vor. Eine kontinuierliche Weiterentwicklung erfolgte durch die Supervision und Kritik meines betreuenden Doktorvaters. Bis zur finalen Version bedurfte es wiederholter Aktualisierungen des Primärdatensatzes und erneuten statistischen Auswertungen.

Weitere Publikationen:

Eine zweite retrospektive Studie mit dem Titel *Impact of prior treatment on outcome of transformed follicular lymphoma and relapsed de novo diffuse large B cell lymphoma: a retrospective multicentre analysis* ist eingereicht bei Annals of Hematology. Grundlage für die Eingabe der hierfür verwendeten Daten war die von mir erstellte Datenbank. Zudem war ich (Analog zu den oben genannten Punkten) an folgenden Aufgaben der Publikation beteiligt: Eingabe der Daten, Erstellen einer SPSS-Datei und Auswertung, Schreiben des Artikels.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of KnowledgeSM)

ISI Web of KnowledgeSM

Journal Citation Reports[®]

WELCOME HELP MARKED LIST

2012 JCR Science Edition

Journal Summary List

[Journal Title Changes](#)

Journals from: **subject categories ONCOLOGY** [VIEW CATEGORY SUMMARY LIST](#)

Sorted by: Impact Factor [SORT AGAIN](#)

Journals 1 - 20 (of 197)

[1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10]

Page 1 of 10

MARK ALL UPDATE MARKED LIST

Ranking is based on your journal and sort selections.

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title (linked to journal information)	ISSN	JCR Data i						Eigenfactor [®] Metrics j	
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	Eigenfactor [®] Score	Article Influence [®] Score
<input checked="" type="checkbox"/>	1	CA-CANCER J CLIN	0007-9235	13722	153.459	88.550	27.040	25	3.3	0.05136	29.408
<input checked="" type="checkbox"/>	2	NAT REV CANCER	1474-175X	32628	35.000	39.361	6.333	69	6.3	0.11323	17.475
<input checked="" type="checkbox"/>	3	LANCET ONCOL	1470-2045	17005	25.117	21.856	6.536	153	3.7	0.07768	8.521
<input checked="" type="checkbox"/>	4	CANCER CELL	1535-6108	22200	24.755	27.059	4.465	114	5.4	0.10820	14.017
<input checked="" type="checkbox"/>	5	J CLIN ONCOL	0732-183X	128679	18.038	17.255	4.836	597	5.5	0.39817	5.899
<input checked="" type="checkbox"/>	6	NAT REV CLIN ONCOL	1759-4774	2768	15.031	14.931	2.600	60	2.2	0.01826	6.010
<input checked="" type="checkbox"/>	7	JNCI-J NATL CANCER I	0027-8874	37424	14.336	14.794	3.677	124	9.8	0.07686	6.425
<input checked="" type="checkbox"/>	8	LEUKEMIA	0887-6924	18259	10.164	8.692	2.401	242	5.6	0.05977	3.198
<input checked="" type="checkbox"/>	9	CANCER DISCOV	2159-8274	639	10.143	10.143	2.972	71	1.3	0.00453	6.173
<input checked="" type="checkbox"/>	10	BBA-REV CANCER	0304-419X	3334	9.033	10.118	1.750	60	5.1	0.01132	3.467
<input checked="" type="checkbox"/>	11	CANCER RES	0008-5472	143522	8.650	8.576	1.539	625	8.0	0.30265	3.074
<input checked="" type="checkbox"/>	12	CLIN CANCER RES	1078-0432	65704	7.837	7.827	1.814	665	5.8	0.19858	2.678
<input checked="" type="checkbox"/>	13	CANCER METAST REV	0167-7659	5016	7.787	10.088	0.853	68	5.9	0.01499	3.447
<input checked="" type="checkbox"/>	14	STEM CELLS	1066-5099	18253	7.701	8.368	1.297	269	5.0	0.06738	2.734
<input checked="" type="checkbox"/>	15	J PATHOL	0022-3417	14468	7.585	6.928	2.376	173	7.4	0.03448	2.419
<input checked="" type="checkbox"/>	16	J MAMMARY GLAND BIOL	1083-3021	2120	7.524	5.838	1.200	25	7.3	0.00526	1.955
<input checked="" type="checkbox"/>	17	SEMIN CANCER BIOL	1044-579X	4299	7.436	7.107	2.226	53	6.7	0.01088	2.575
<input checked="" type="checkbox"/>	18	ANN ONCOL	0923-7534	22805	7.384	6.473	1.214	541	5.0	0.07205	2.091
<input checked="" type="checkbox"/>	19	ONCOGENE	0950-9232	60526	7.357	7.180	2.218	458	7.7	0.14406	2.759
<input checked="" type="checkbox"/>	20	MOL ONCOL	1574-7891	1193	6.701	6.379	0.917	60	2.9	0.00729	2.360

MARK ALL UPDATE MARKED LIST

Journals 1 - 20 (of 197)

[1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10]

Page 1 of 10

Transformation and additional malignancies are leading risk factors for an adverse course of disease in marginal zone lymphoma Transformation

<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdt507>

Supplementary Data

Tables

<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdt507>

Figures

<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdt507>

CURRICULUM VITAE

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

Publikationsliste

Meyer, A. H., Stroux, A., Lerch, K., Eucker, J., Eitle, J., Hohloch, K., Andrzejak, M., Possinger, K., Dörken, B., Pezzutto, A., & Scholz, C. W. (2013, impact factor 7.384): Transformation and additional malignancies are leading risk factors for an adverse course of disease in marginal zone lymphoma. In: *Annals of Oncology* 25 (1), S. 210–215. doi: 10.1093/annonc/mdt507.

Lerch, K., A. H. Meyer, A.H., Stroux, A., Hirt, C., Keller, U., Viardot, A., Marks, R., Anagnostopoulos, I., Pezzutto, A. & Scholz, C. W. (submitted at *Annals of Hematology*, Impact factor 2.866): Impact of prior treatment on outcome of transformed follicular lymphoma and relapsed de novo diffuse large B cell lymphoma: a retrospective multicentre analysis, Abstract below.

Dank an...

Mein größter Dank gilt meinem Doktorvater, Priv. Doz. Dr. med. Christian Scholz, der nicht nur Ideengeber, sondern auch Mentor, Kollege und persönlicher Ratgeber zu jeder Tageszeit war und ist. Seine Betreuung und Kritik hat nicht nur diese Dissertation, sondern auch meinen beruflichen Werdegang maßgeblich positiv beeinflusst.

Martin Andrzejak für die unermüdlichen Korrekturen beim Projekt Datenbank, für seine Ruhe und Geduld und das fachliche Know-How.

Meine Familie. Meinen Geschwistern, insbesondere meiner Schwester, für Ihre mentale und fachliche Unterstützung ohne die ich verzweifelt wäre. Meinen Eltern für die uneingeschränkte Unterstützung und die Gewissheit alles schaffen zu können. Ein Glück, dass ich Euch habe!

Dich, Dorlito, dafür, dass Du zu mir hältst.

Margrit Stodder und das Team der Studienzentrale im CVK für Kurzgespräche zwischen Tür und Angel.

Herrn Dr. med. Bernd Gaede, Dr. med. Andreas Ammon, Dr. med. Michael Metz und Dr. med. Dirk Meyer sowie Frau Dr. med. Karin Hohloch und Herrn Prof. Dr. med. Lorenz Trümper für die unkomplizierte und freundschaftliche Zusammenarbeit.

Meinen ehemaligen Mitbewohner, Sebastian Herberger, für die unvergessliche Zeit in der Mediziner-WG mit regem Austausch.