

Aus dem Institut für Pathologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Klinik plasmoblastischer und immunoblastischer
Lymphome-
Eine retrospektive klinische Recherche von 113 Fällen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Michael Ludwig

aus Neustrelitz

Gutachter: 1. Prof. Dr. Dr. h. c. H. Stein
 2. Prof. Dr. med. G. Maschmeyer
 3. Priv.-Doz. Dr. med. F. Theissig

Datum der Promotion: 09.09.2011

Inhaltsverzeichnis

1) Einleitung.....	5
1.1) Plasmoblastisches Lymphom als Subtyp des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms.....	5
1.2) Die Klassifikation der diffusen großzelligen B-Zell-Lymphome in der historischen Entwicklung.....	6
1.3) Ableitung der Fragestellung.....	11
2) Material und Methoden.....	12
2.1) Studiendesign.....	12
2.2) Einschlusskriterien.....	12
2.2.1) Pathodiagnostische Kriterien.....	14
2.3) Beobachtungszeitraum.....	17
2.4) Untersuchte Endpunkte.....	17
2.5) Datenerhebung und Datenverarbeitung.....	19
2.6) Statistische Auswertung.....	21
3) Ergebnisse.....	22
3.1) Klinische Charakteristika des Patientenguts vor Therapie.....	22
3.1.1) Alter bei Erstdiagnose.....	24
3.1.2) Tumorstaging bei Erstdiagnose.....	25
3.1.3) Risikostratifizierung nach dem International Prognostic Index (IPI).....	27
3.1.4) Lokalisation des Primärtumors.....	29
3.1.5) Zeitliche Verteilung der Erstdiagnosen.....	30
3.2) Primärtherapie.....	30
3.3) Overall Survival bei plasmoblastischen Lymphomen.....	32
3.3.1) Ann-Arbor-Staging und Overall Survival bei PBL.....	32
3.3.2) HIV-Status und Overall Survival bei PBL.....	33
3.3.3) International Prognostic Index (IPI) und Overall Survival bei PBL.....	34
3.3.4) Risikofaktoren des IPI und Overall Survival bei PBL.....	35
3.4) Overall Survival bei immunoblastischen Lymphomen.....	37
3.4.1) Ann-Arbor-Staging und Overall Survival bei IBL.....	37

3.4.2) International Prognostic Index (IPI) und Overall Survival bei IBL.....	38
3.4.3) Risikofaktoren des IPI und Overall Survival bei IBL.....	39
3.5) Vergleich der Ergebnisse von PBL und IBL.....	40
3.5.1) Vergleich PBL und IBL hinsichtlich Overall Survival.....	40
3.5.2) Vergleich PBL und IBL hinsichtlich der sekundären Endpunkte.....	42
3.5.2.1) Progression-free Survival (PFS) bei PBL und IBL.....	42
3.5.2.2) Event-free Survival (DFS) bei PBL und IBL.....	43
4) Diskussion.....	45
4.1) Darstellung und Bewertung der erhaltenen Ergebnisse.....	45
4.2) Diskussion der Vergleichbarkeit der Patientenkollektive.....	46
4.2.1) Unterschiede hinsichtlich des HIV-Status.....	47
4.2.2) Unterschiede hinsichtlich Tumorausbreitung und Risikofaktoren.....	48
4.2.3) Unterschiede hinsichtlich Therapie und Nachsorge.....	48
4.2.4) Unterschiede hinsichtlich der Diagnosezeitpunkte.....	49
4.3) Vergleich mit anderen Studien.....	50
4.3.1) Vergleich mit Studien zu plasmoblastischen Lymphomen.....	50
4.3.2) Vergleich mit Studien zu immunoblastischen Lymphomen.....	53
4.3.3) Vergleich mit Studien zur Molekulargenetik der diffusen großzelligen B-Zell-Lymphome.....	55
4.4) Schlussfolgerungen.....	59
5) Zusammenfassung.....	60
6) Literaturverzeichnis.....	61
7) Danksagung.....	68
8) Selbstständigkeitserklärung.....	69

1) Einleitung und Fragestellung

1.1) Plasmoblastisches Lymphom als Subtyp des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms

Das plasmoblastische Lymphom wurde 1997 erstmals von der Berliner Arbeitsgruppe Stein beschrieben [1]. Die Beschreibung umfasste 16 Fälle von Tumoren, die bei HIV-positiven Patienten in der Mundhöhle aufgetreten waren. Diese erwiesen sich morphologisch als diffus wachsende, großzellige Tumoren mit einem sehr hohen Proliferationsindex, die der immunoblastischen Variante des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) zytologisch auffallend ähnlich sahen, aber sich mit den gängigen B-Zellmarkern nicht anfärben ließen. Diese Tumoren zeigten aber eine Anfärbung bei Anwendung von Plasmazell-reaktiven Antikörpern und eine intensive zytoplasmatische Anfärbung bei Anwendung von Antikörpern gegen Immunglobulin-Schwer- und/oder Leichtketten und konnten somit in Verbindung mit der immunoblastischen Morphologie einem frühen Differenzierungsstadium der Plasmazellreihe zugeordnet werden. Entsprechend dieses Befundes bezeichneten die Erstbeschreiber diese Tumoren als plasmoblastische Lymphome (PBL). PBL wurden in der Erstbeschreibung insbesondere mit einer Lokalisation in der Mundhöhle und einem positiven HIV-Infektionsstatus in Verbindung gebracht. Nachfolgende Fallbeschreibungen folgten zunächst dieser Definition [2-8]. Es wurden dann aber zunehmend PBL-Fälle publiziert, die extraoral auftraten [9-15] oder eine HIV-Assoziation vermissen ließen [16-18]. Aufgrund dieser Beobachtungen entstand die Schlussfolgerung, die Definition der PBL nicht mehr auf den Manifestationsort Mundhöhle und/oder das Vorliegen einer Immundefizienz einzugrenzen [13,19,20]. In der aktuell gültigen Fassung der WHO-Klassifikation hämatopoetischer und lymphatischer Neoplasien von 2008 wurden die PBL entsprechend diesen Erkenntnissen als ein eigenständiger Subtyp des DLBCL anerkannt [22].

Bisher durchgeführte retrospektive Untersuchungen von klinischen Verläufen haben gezeigt, dass plasmoblastische Lymphome mit einer ungünstigen Prognose einhergehen. Allerdings wurden die Verläufe der PBL-Patienten bisher keinem direktem Vergleich mit anderen morphologischen Varianten des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms, insbesondere dem immunoblastischen Lymphom, unterworfen. Dabei erscheinen die immunoblastischen Lymphome unter den Varianten und Subtypen der diffusen großzelligen B-Zell-Lymphome aufgrund ähnlicher Morphologie und ungünstiger Prognose die Kategorie darzustellen, die am ehesten mit plasmoblastischen Lymphomen zu vergleichen ist.

Auch erfolgte in den bisherigen Studien kaum eine direkte Gegenüberstellung der Verläufe von PBL mit und ohne HIV-Infektion. Es ist das Ziel meiner Arbeit, diese Wissenslücke zu schließen. Deshalb habe ich in der vorliegenden Arbeit die klinischen Eigenschaften plasmoblastischer Lymphome und immunoblastischer Lymphome zusammengetragen und verglichen.

Die Diskussion um die Klassifikation lymphatischer Neoplasien wird ständig durch neue Untersuchungen bereichert, dies gilt auch und insbesondere für die diffusen großzelligen B-Zell-Lymphome, die eine besonders heterogene Gruppe darstellen [23,24]. In den letzten Jahren stehen sich vor allem zwei Denkweisen beziehungsweise Konzepte gegenüber. Das eine Konzept stützt sich vornehmlich auf morphologische und immunhistochemische Merkmale. Das andere Konzept basiert auf rein molekularen Merkmalen. Beide Ansätze sind mit Problemen verbunden. Bezüglich der morphologischen und immunhistologischen Typisierung wird die mangelnde Vorhersehbarkeit der Prognose und des therapeutischen Ansprechens beklagt. Beim molekulargenetischen Konzept besteht die wesentliche Problematik darin, dass für die Typisierung Frischmaterial zur Verfügung stehen muss, während die im klinischen Alltag gewonnenen Gewebeproben in der Regel sofort in Formalin fixiert und im Pathologie-Labor zur weiteren Bearbeitung in Paraffin eingebettet werden. Diese formalinfixierten Proben sind also für die histologische und immunhistochemische Diagnostik nutzbar, molekulargenetische Untersuchungen sind nicht mehr oder nur sehr eingeschränkt möglich. Außerdem steht die sehr aufwändige molekulargenetische Diagnostik ausschließlich größeren Zentren zur Verfügung und ist sehr teuer. Von den Klinikern wird darüber hinaus der Nutzen einer obligaten Subtypisierung der DLBCL im klinischen Alltag vor dem Hintergrund schlechter Reproduzierbarkeit und bisher fehlender therapeutischer Konsequenz immer wieder kontrovers diskutiert.

Um daher die Relevanz der vorliegenden Studie richtig einordnen zu können, soll zunächst auf die Entwicklung der Klassifikation innerhalb der DLBCL eingegangen werden.

1.2) Die Klassifikation der diffusen großzelligen B-Zell-Lymphome in der historischen Entwicklung

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom ist mit circa 30 bis 40 Prozent das am häufigsten vorkommende Non-Hodgkin-Lymphom in der westlichen Welt [21,25]. Es macht insgesamt über 20 Prozent aller lymphatischen Neoplasien aus [26]. Jedoch handelt es sich beim diffusen

großzelligen B-Zell-Lymphom um eine heterogene Gruppe hochmaligner lymphatischer Neoplasien, die erst 1994 in der REAL- Klassifikation erstmals zu einer Lymphomkategorie zusammengefasst wurden [23].

In der bis dahin in Europa verwendeten, 1988 und 1992 jeweils in verschiedenen Überarbeitungen erschienenen Kiel-Klassifikation waren das diffuse centroblastische, das B-immunoblastische und das großzellige anaplastische B-Zell-Lymphom als jeweils weitgehend eigenständige Entitäten unterschieden worden [27,28]. LENNERT et al. legten dieser Einteilung vor allem lichtmikroskopisch erkennbare zytologische und histologische sowie zum Teil auch immunphänotypische Merkmale unter der Vorstellung zugrunde, dass jede dieser Entitäten einem physiologischen Korrelat einer bestimmten Differentiationsstufe der B- Zelllinie entspricht.

Die fast 20 Jahre nach der Kiel-Klassifikation in den USA etablierte Working Formulation (WF) teilte die Lymphome im Gegensatz zur Kiel-Klassifikation stärker nach klinischen Gesichtspunkten ein. Sie war 1982 auf der Grundlage einer vom amerikanischen „National Cancer Institut“ geförderten Studie über die Therapieergebnisse bei Lymphomen in den siebziger Jahren veröffentlicht worden, um zwischen den bei amerikanischen Pathologen und Klinikern gebräuchlichen Terminologien und Klassifikationen zu vermitteln [30]. Auch die WF differenzierte zwischen verschiedenen Malignitätsgraden, sie unterschied aber nicht nur zwei, sondern drei prognostische Risikogruppen: die „low grade“-, die „intermediate grade“ und die „high grade“-Lymphome. In der WF wurden zwei Typen großzelliger Lymphome unterschieden: das diffuse großzellige Lymphom und das immunoblastische B-Zell-Lymphom, wobei ersteres der Gruppe der „intermediate grade“- und letzteres der Gruppe der „high grade“-Lymphome zugeordnet wurde. In der WF erfolgte aber keine Unterscheidung zwischen B- und T-Zell-Lymphomen. Das verdeutlicht, dass die WF weniger einen wissenschaftlichen als vielmehr einen vermittelnden Ansatz hatte und im Grundsatz nur eine modifizierte Version der alten Rappaport'schen Klassifikation darstellte.

Beide Klassifikationssysteme, das heißt die Kiel-Klassifikation und die Working Formulation, waren aufgrund ihrer sehr unterschiedlichen Konzeption nicht vereinbar. Die Konsequenz war unter anderem, dass Therapieergebnisse klinischer Studien aus den Ländern, in denen die WF angewendet wurde (vornehmlich Nordamerika) nicht mit Behandlungsergebnissen, die unter Anwendung der Kiel-Klassifikation erhoben wurden (vornehmlich der deutschsprachige Raum Europas), verglichen werden konnten [31]. Außerdem führte der rasante wissenschaftliche Fortschritt nach 1982 zur Identifikation weiterer Lymphomentitäten, die sich nicht in die aktualisierbare WF einordnen ließen, als Beispiele seien das anaplastische großzellige

Lymphom, das Mantelzell- Lymphom, das MALT- Lymphom und das primär mediastinale großzellige B- Zell- Lymphom genannt [32]. Neue immunhistologische und molekulargenetische Erkenntnisse und Methoden erweiterten ständig das Wissen um physiologische und pathogenetische Zusammenhänge innerhalb des Immunsystems. Dieses Wissen konnte aufgrund neuer und verbesserter Methoden auf die Charakterisierung von Lymphomerkkrankungen angewendet werden.

Vor diesem Hintergrund entschloss sich ein 1990 als „International Lymphoma Study Group“ (ILSG) konstituiertes Expertengremium bestehend aus 19 Hämatopathologen der USA und Europas, eine neue Lymphomklassifikation unter gleichberechtigter Anwendung

- morphologischer,
- immunhistologischer,
- genetischer und
- klinischer Merkmale

zu schaffen. Diese neue Klassifikation wurde im Ergebniss einer 1993 stattgefundenen Tagung in Berlin erstellt und 1994 unter der Bezeichnung „Revised European- American Lymphoma Classification“, kurz R.E.A.L.-Klassifikation, veröffentlicht [23]. Nach dem Willen der Autoren sollte so ein Konsens über die Einteilung lymphatischer Neoplasien hergestellt werden, um alle bis dato bekannten Entitäten im klinischen Alltag mit den vorhandenen morphologischen, immunologischen und genetischen Untersuchungstechniken reproduzierbar zu diagnostizieren [23]. Dabei wurde die in der Kiel-Klassifikation begonnene Unterteilung der Lymphome in B- und T-Zell-Abkömmlinge konsequent fortgeführt. Allerdings zeigte sich, dass nicht für jeden Lymphomtyp eine physiologische Zellart des Immunsystems identifizierbar war. Die in der Kiel-Klassifikation aufgeführten Entitäten *diffuses centroblastisches*, *B-immunoblastisches* und *anaplastisches großzelliges B-Zell Lymphom* wurden zu den diffusen großzelligen B-Zell-Lymphomen (DLBCL) zusammengefasst, als klinischer Subtyp wurde das primär mediastinale (thymische) B-Zell-Lymphom als Neuheit in die Einteilung mit aufgenommen. Diese Zusammenfassung zu einer Kategorie schien der ILSG sinnvoll, da eine eigens durchgeführte Studie die geringe diagnostische Reproduzierbarkeit der verschiedenen morphologischen Subtypen innerhalb der Expertengruppe aufzeigte und sich außerdem keine Alternativen zur einheitlichen Therapie boten. Zudem lagen noch keine gesicherten Erkenntnisse über Unterschiede in Klinik und Prognose vor. Allerdings wiesen die Autoren darauf hin, dass weitere Studien angestrebt werden sollten, um eine bessere Unterscheidung klinisch relevanter Untergruppen zu ermöglichen. Die durch die REAL- Klassifikation neu eingebrachten immunologischen und genetischen Diagnosekriterien, sowie die klaren, auf breitem Konsens

basierenden Definitionen erhöhten die Diagnosesicherheit bei Non-Hodgkin-Lymphomen erheblich.

Das ergab eine 1997 veröffentlichte retrospektive klinische Evaluation der in der REAL-Klassifikation aufgeführten Entitäten [33]. Ein wesentlicher Unterschied der REAL-Klassifikation zu Kiel-Klassifikation und WF bestand darin, dass auf ein entitätenübergreifendes Grading der Malignität verzichtet wurde [29]. Stattdessen sollte nur noch innerhalb einer Entität ein Grading stattfinden und das anzuwendende Grading sollte die Besonderheiten der Entitäten berücksichtigen [31].

Bei den Klinikern wurde seit 1993 zusätzlich ein weiteres Modell zur Einteilung von Risikogruppen bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen benutzt: der „International Prognostic Index“, kurz IPI [34]. Dieser entstand auf der Basis einer breit angelegten Analyse der als Risikofaktoren vermuteten klinischen Ausgangscharakteristika der Patienten. Der IPI setzt sich aus fünf klinischen Parametern zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines Lymphoms zusammen, für die eine unabhängige signifikante prognostische Relevanz nachgewiesen wurde. Der so gebildete IPI-Score ermöglicht innerhalb einer Entität eine differenziertere prognostische Aussage.

Die 1997 erstmals vorgestellte [24] und 2001 in ihrer endgültigen Fassung veröffentlichte „WHO classification of neoplastic diseases of the haematopoietic and lymphoid tissues“ [21] war unter der Vorstellung entstanden, den in der REAL-Klassifikation erstmals gefundenen internationalen Konsens durch Einbeziehung eines größeren Kreises internationaler Experten auf dem Gebiet der Lymphom- und Leukämieerkrankungen zu implementieren und eine breite Akzeptanz und Klinikern und Pathologen zu erreichen. Dazu wurden die Prinzipien der REAL-Klassifikation weiter verfolgt [31,35]. Morphologische, immunphänotypische, molekulargenetische und klinische Eigenschaften wurden ohne hierarchische Gewichtung zur Definition der verschiedenen Entitäten herangezogen. Es war das erklärte Ziel, „Entitäten zu definieren, die von Pathologen erkannt werden können und klinische Relevanz besitzen“ [24]. Für die diffusen großzelligen B-Zell-Lymphome wurden als morphologische Varianten das centroblastische Lymphom, das immunoblastische Lymphom, das anaplastische großzellige B-Zell-Lymphom, das T-Zell- bzw. histiozytenreiche Lymphom und das plasmoblastische Lymphom unterschieden. In dieser Klassifikation fand sich also erstmals das plasmoblastische Lymphom als prognostische Variante der DLBCL, es wurde zu diesem Zeitpunkt jedoch noch als HIV-assoziiertes hochmalignes Lymphom der Mundhöhle definiert. Jedoch war es vor allem die Ansicht der Kliniker, dass die pathomorphologische Subklassifikation der DLBCL aufgrund unzuverlässiger pathologischer und biologischer Kriterien sowie mangelnder Therapiealternativen zu diesem Zeitpunkt klinisch nicht relevant sei.

Es wurde dennoch angeregt, die einzelnen Subtypen pathologisch klar zu definieren, um in zukünftigen klinischen Studien die Relevanz einer solchen Differenzierung weiter zu prüfen. Die aktuelle Fassung der WHO-Klassifikation maligner Lymphome von 2008 folgte der vorbestehenden Subklassifikation weitgehend, das plasmoblastische Lymphom wurde jedoch jetzt als eigene Entität anerkannt, außerdem wurde die Definition erweitert und nicht mehr nur auf den Manifestationsort Mundhöhle oder HIV-assoziiertes Auftreten beschränkt [22]. Einen neuen Trend in der Klassifikation diffus großzelliger B-Zell-Lymphome begründeten ALIZADEH et al. [36] im Jahr 2000 mit einer Studie, in der auf der Basis eines Transkriptionsprofils zwei unterschiedliche, prognostisch relevante Subtypen identifiziert wurden: die „Germinal Center B-Cell (GCB)-like“ mit pathogenetischen Eigenschaften von Keimzentrumzellen und die „Activated B-Cell (ABC)-like“ mit genetischen Merkmalen der Aktivierung peripherer B-Zellen. ROSENWALD et al. [37] formulierten 2002 auf der Basis erweiterter Transkriptionsprofile und einer größeren Fallzahl ein Gen-Modell zur Vorhersage des Gesamtüberlebens nach Chemotherapie, es wurden aufgrund unterschiedlicher Genexpression 3 Risikogruppen identifiziert, die „GCB-like“, die „ABC-like“ sowie als Zusammenschluss aller nicht in diese beiden Gruppen klassifizierbaren Fälle eine als „type 3“-benannte Risikogruppe. Diese 3 Subgruppen waren mit einem signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben verbunden, wobei die GCB-like DLBCL am besten auf Chemotherapie ansprachen. Diese und folgende Studien [38-40] begründeten eine neue, molekulargenetische Klassifikation der diffusen großzelligen B-Zell-Lymphome.

Sicher werden molekulargenetische Untersuchungen wachsende Bedeutung in der Erforschung der Pathogenese neoplastischer Erkrankungen erlangen, zudem können sie möglicherweise neue Angriffspunkte zukünftiger Therapien identifizieren [41,42].

Wie bereits in Abschnitt 1.1 dargestellt, machen die nötigen Untersuchungsvoraussetzungen (teure apparative Grundlagen, Frischmaterial als Untersuchungsgut) den breitflächigen Einsatz im klinischen Alltag kaum möglich. Daher wurde in der Folgezeit versucht, die Einteilung in die zunächst molekulargenetisch definierten Risikogruppen anhand des Nachweises immunhistochemischer Marker vorzunehmen. Das am weitesten verbreitete Verfahren dieser Art ist der HANS-Algorithmus [77], bei dem durch Kombination dreier immunhistochemischer Marker die Einteilung der DLBCL in die prognostischen Risikogruppen „GCB“ und „non-GCB“ vorgenommen wird. OTT et al. konnten jedoch in einer prospektiven Studie an einer größeren Fallzahl den prognostischen Wert des HANS-Algorithmus nicht bestätigen [78].

1.3) Ableitung der Fragestellung

Während die morphologischen und immunhistochemischen Eigenschaften plasmoblastischer und immunoblastischer Lymphome weitgehend erforscht sind und zur eigenständigen Auflistung in der WHO-Klassifikation lymphatischer Neoplasien [22] geführt haben, bleibt es weiterhin umstritten, ob die Subklassifikation innerhalb der diffusen großzelligen B-Zell-Lymphome von klinischem Interesse ist, die einzelnen Subtypen werden bis heute oftmals von Klinikern nicht als verschiedene Entitäten wahrgenommen [43]. Wesentliche Ursache ist - neben der oben dargestellten Konkurrenz verschiedener Herangehensweisen - die weiterhin nicht eindeutige Datenlage hinsichtlich der Unterschiede in der Prognose unter der bisher einheitlichen Therapie. Die Polychemotherapie nach dem R-CHOP-Schema ist für die CD20-positiven DLBCL derzeit empfohlene Therapie nach deutschen und europäischen Leitlinien [44,45]. Damit können mehr als 60 Prozent der Patienten in eine langfristige Remission überführt oder gar geheilt werden, die übrigen Patienten jedoch sterben in der Mehrzahl an ihrer Erkrankung [41]. Ziel zahlreicher Studien zum Thema Subklassifikation der DLBCL ist es, Risikogruppen zu identifizieren, die unter bisherigen Therapien mit einer ungünstigen Prognose verbunden sind. Diese Patienten könnten von neuen, experimentellen Therapieansätzen profitieren, während die Patienten, die sehr gut auf die bisherige Therapie ansprechen, bei aggressiverer Therapie unnötig einer höheren Toxizität ausgesetzt würden [46].

Es war die Aufgabe dieser Studie, die Frage zu untersuchen, ob sich plasmoblastische und immunoblastische Lymphome in Klinik und Prognose unterscheiden. Anlass für diese Untersuchung war die klinische Erfahrung in Einzelfällen, die auf eine besonders ungünstige Prognose plasmoblastischer Lymphomen hindeutete. Eine Bestätigung dieser klinischen Erfahrung auf der Grundlage einer möglichst großen Fallzahl wäre somit ein Beitrag zur Bewertung des Nutzens einer immunhistologisch basierten Subtypisierung der DLBCL.

2) Material und Methoden

2.1) Studiendesign

Diese Studie ist eine retrospektive Untersuchung des Krankheitsverlaufs plasmoblastischer und immunoblastischer Lymphome auf der Basis der in dem Zeitraum von 1987 bis 2003 in der Abteilung Pathologie der Charité Berlin, Campus Benjamin Franklin, diagnostizierten und archivierten Fälle. Mittels katamnestischer Recherche wurden die klinischen Daten der ermittelten Patienten ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose eines diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms des jeweiligen Subtyps erhoben. Beide Patientenkollektive wurden hinsichtlich des primären Endpunktes Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) untersucht, sekundäre Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben (Progression-free Survival, PFS) und das ereignisfreie Überleben (Event-free Survival, EFS). Die Beobachtung begann ab Erstdiagnose und dauerte maximal 60 Monate, als Ende der Recherche wurde der Januar 2004 festgelegt.

Die Datenerhebung umfasste zunächst eine möglichst komplette Recherche der Krankengeschichte in Form aller zur Kenntnis gelangten Epikrisen und Akten. Daraufhin erfolgte eine standardisierte Reduktion der Informationsmenge auf die für die Studie wichtigen klinischen Daten bei Erstdiagnose und im weiteren Krankheitsverlauf anhand eines einheitlichen Datenerfassungsbogens.

Die statistische Auswertung der Ergebnisse bezüglich der untersuchten Endpunkte wurde mit Hilfe des Kaplan-Meier-Verfahrens durchgeführt, die so errechneten Überlebenskurven wurden mittels log-rank-Test bei einem Signifikanzniveau von 5 Prozent verglichen.

2.2) Einschlusskriterien

Folgende Voraussetzungen mussten zum Einschluss in die Studie erfüllt sein:

- pathohistologische Diagnose eines diffusen großzelligen B- Zell- Lymphoms vom
 - plasmoblastischen Typ (PBL)
 - immunoblastischen Typ (IBL)
- Verfügbarkeit weiteren Probenmaterials zur histologischen Aufarbeitung
- Erstdiagnose einer neoplastischen Erkrankung

Ausgangspunkt der Studie bildeten die in dem Zeitraum von 1987 bis 2003 in der Abteilung Pathologie der Charité Berlin Campus Benjamin Franklin als plasmoblastische beziehungsweise als immunoblastische Lymphome diagnostizierten Fälle.

In der Funktion als „Konsultationszentrum und Referenzzentrum für Lymphknoten- und Hämatopathologie“ wurden hier eingesandte Gewebeproben aus dem gesamten Bundesgebiet untersucht und begutachtet.

Ausgehend von den vorhandenen archivierten Gewebeschnitten und den zugehörigen pathohistologischen Befunden erstellten wir zunächst eine Liste der verfügbaren Fälle aus dem oben genannten Zeitraum. Diese wurden von Frau Dr.med. Dallenbach, Fachärztin für Pathologie, erneut durchgesehen und hinsichtlich der Diagnose überprüft. Dabei wurden nur die Fälle in die Studie aufgenommen, bei denen im Rahmen der diagnostischen Reevaluation die Diagnose eines plasmoblastischen oder immunoblastischen Lymphoms bestätigt worden war. Auf die pathohistologische Diagnostik soll im folgenden Abschnitt 2.2.1 genauer eingegangen werden.

Als weitere Voraussetzung musste noch genügend in Paraffin eingebettetes Probenmaterial zur nochmaligen Diagnosesicherung und für weitergehende immunhistologische Untersuchungen vorhanden sein. Fälle mit der Diagnose eines Lymphoms wurden zumeist von auswärtigen Instituten und Abteilungen für Pathologie mit der Bitte um Referenzbegutachtung überstellt. Dabei lag es im Ermessen des Einsenders und der Menge des insgesamt nach Exzision zur Verfügung stehenden Materials, wie viel Probenmaterial eingesandt wurde. Somit musste die Überprüfung der vorhandenen Probenmenge für diese und damit in Verbindung stehende weitere Studien als notwendiges Kriterium dienen.

Schließlich war das Vorliegen einer primären Neoplasie Voraussetzung für den Einschluss in die Studie. Wurde vor Beginn oder während der Recherche bekannt, dass vor beziehungsweise bei Erstdiagnose des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms andere Tumorerkrankungen bestanden, so führte dies automatisch zum Ausschluss aus der Studie.

Die Fälle, in denen diese Kriterien erfüllt wurden, wurden zunächst in die Studie aufgenommen. Die Fälle wurden nahezu ohne Kenntnis klinischer Daten der Patienten ausgewählt, lediglich die Angaben auf den Anforderungen zur pathohistologischen Untersuchung waren somit bekannt. Es war nun also die Aufgabe, an diese Daten durch Kontaktaufnahme mit allen in die Behandlung involvierten Einrichtungen zu gelangen. Dazu musste zunächst durch Kontaktaufnahme mit den behandelnden Hausärzten das Einverständnis der Patienten oder nach dem Tode das Einverständnis der Angehörigen eingeholt werden. Die Verfügbarkeit klinischer Daten führte als weiteres Kriterium zu einer nochmaligen Reduzierung des Patientenkollektivs dieser Studie.

2.2.1) Pathodiagnostische Kriterien

Der Subtypisierung wurden nach histologischer und immunhistochemischer Diagnostik die Kriterien der WHO-Klassifikation von 2001 [21] zugrunde gelegt. Wie bereits erläutert, war diese Diagnostik nicht Bestandteil meiner Arbeit. Die histologischen Eigenschaften der untersuchten Lymphome sollen hier daher nur in kurzer Form dargestellt werden.

Diffuse großzellige B-Zell-Lymphome zeigen ein diffuses, die normale Architektur des Lymphknotens oder des extranodalen Gewebes zerstörendes Wachstum. Das Tumorgewebe enthält große, tumorös transformierte B-Blasten unterschiedlicher Morphologie mit zahlreichen Mitosefiguren. Immunhistochemisch lassen sich B-Zell-typische Antigene wie CD19, CD20 und CD79a nachweisen. Es kann ein großes Spektrum verschiedener Zelltypen dargestellt werden, die Subtypisierung erfolgt im Wesentlichen über den dominanten Zellphänotyp.

Immunoblasten präsentieren sich als große, blastäre Zellen (siehe Abbildung 2.1). Diese besitzen einen großen Zellkern mit einem hellen Kernchromatin und einem prominenten, zentral im Kern gelegenen Nukleolus. Das Zytoplasma ist gewöhnlich relativ breit und intensiv basophil.

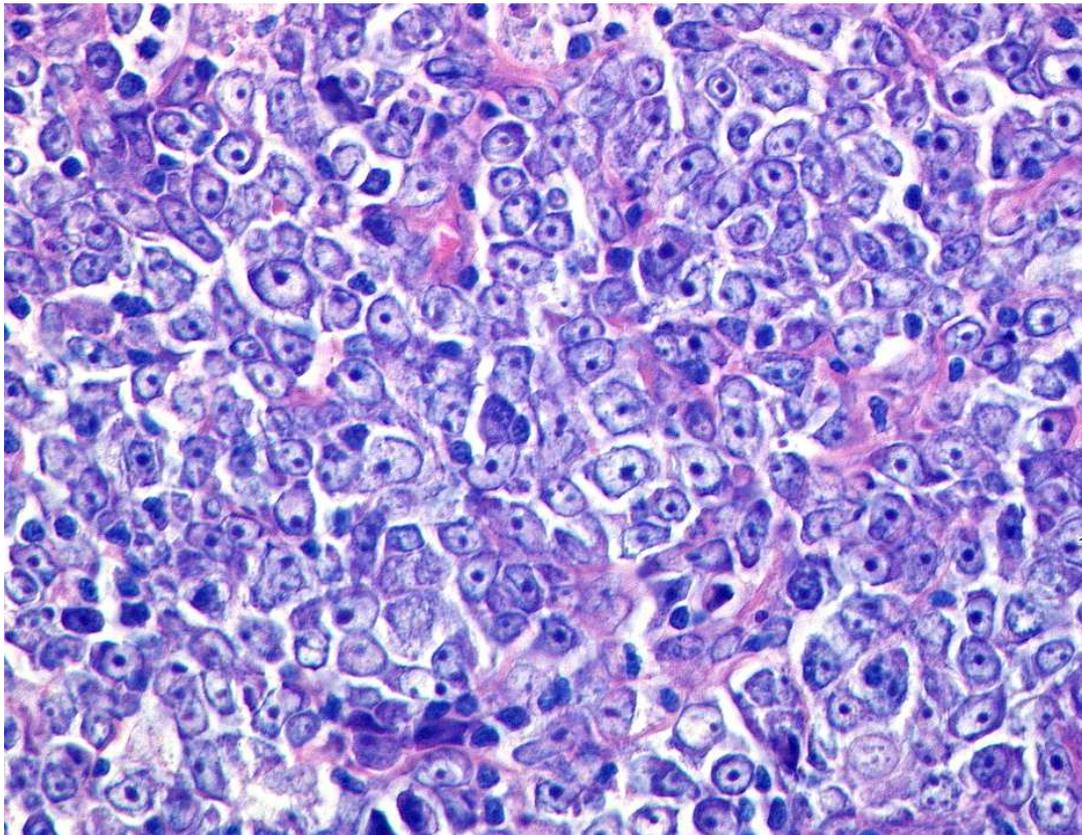


Abb. 2.1: Immunoblastisches Lymphom, Giemsa-Färbung

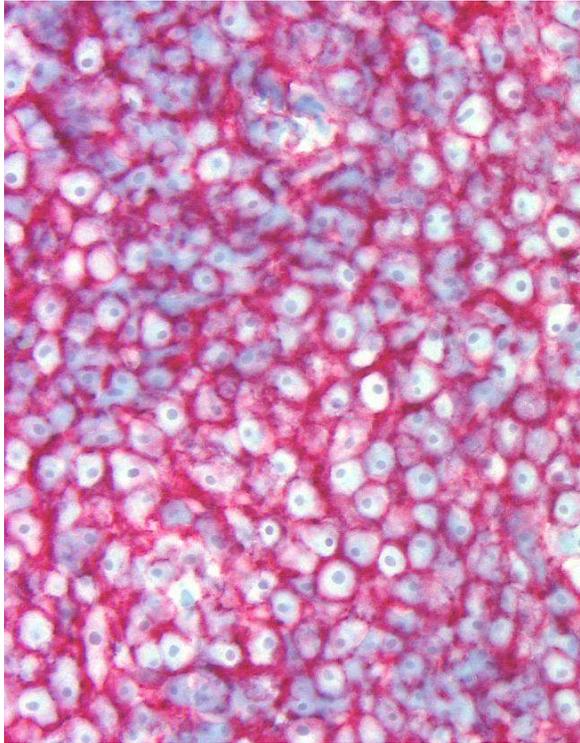


Abb. 2.2: IBL, CD 20, IH-Färbung

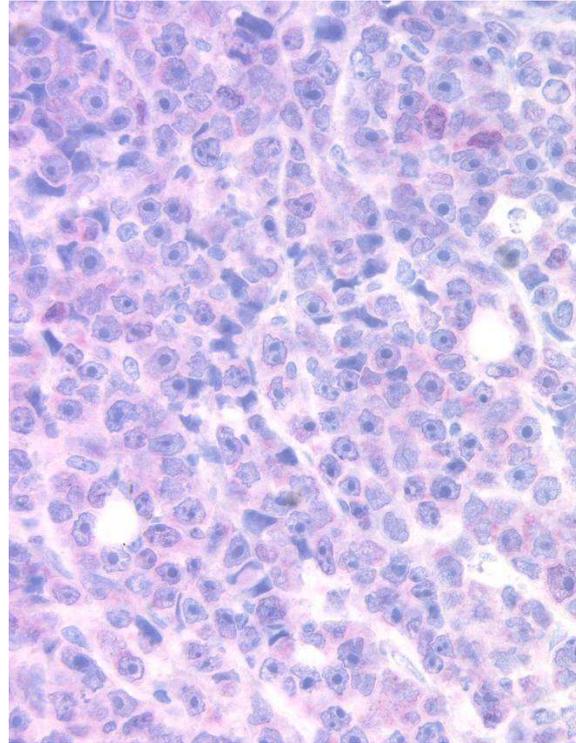


Abb. 2.3: IBL, MUM-1, IH-Färbung

Während Immunoblasten auch in anderen DLBCL-Subtypen vorkommen, müssen sie zur Diagnosestellung eines immunoblastischen Lymphoms ca. 90% der Tumorzellen ausmachen, daneben können auch bis zu 10% Zellen mit der Morphologie centroblastischer Zellen vorkommen. Immunhistochemisch lassen sich B-Zell-Marker wie CD 19 und CD 20 meist nachweisen (siehe Abb. 2.2), MUM-1 ist häufig negativ (Abb. 2.3), kann jedoch auch positiv sein. Der immunhistochemische Nachweis des Antigens Ki-67 ermittelt eine hohe Wachstumsfraktion von bis zu 90%.

Diagnostisch stellt insbesondere das plasmoblastische Lymphom eine Herausforderung dar, da es histologisch zunächst wie ein undifferenziertes Karzinom imponieren kann und sich mit vielen der gängigen B-Zell-Marker kaum anfärben lässt [1,5,47]. Plasmoblastische Lymphome zeigen in der histologischen Untersuchung ein eher kohäsives Wachstum mit zahlreichen Mitosen und Apoptosen, die Wachstumsfraktion, nachgewiesen mittels Ki-67-Index, beträgt fast durchgängig mehr als 90%. Es stellen sich vorwiegend plasmoblastische und immunoblastische und zum Teil einige plasmozytische Zellen dar. Plasmoblasten sind morphologisch kaum von Immunoblasten zu unterscheiden, sie imponieren als große Zellen mit teils exzentrischen, großen runden Zellkernen mit aufgelockertem Chromatin und einem oder mehreren Nukleoli, sowie breitem Zytoplasmasaum (Abbildung 2.4).

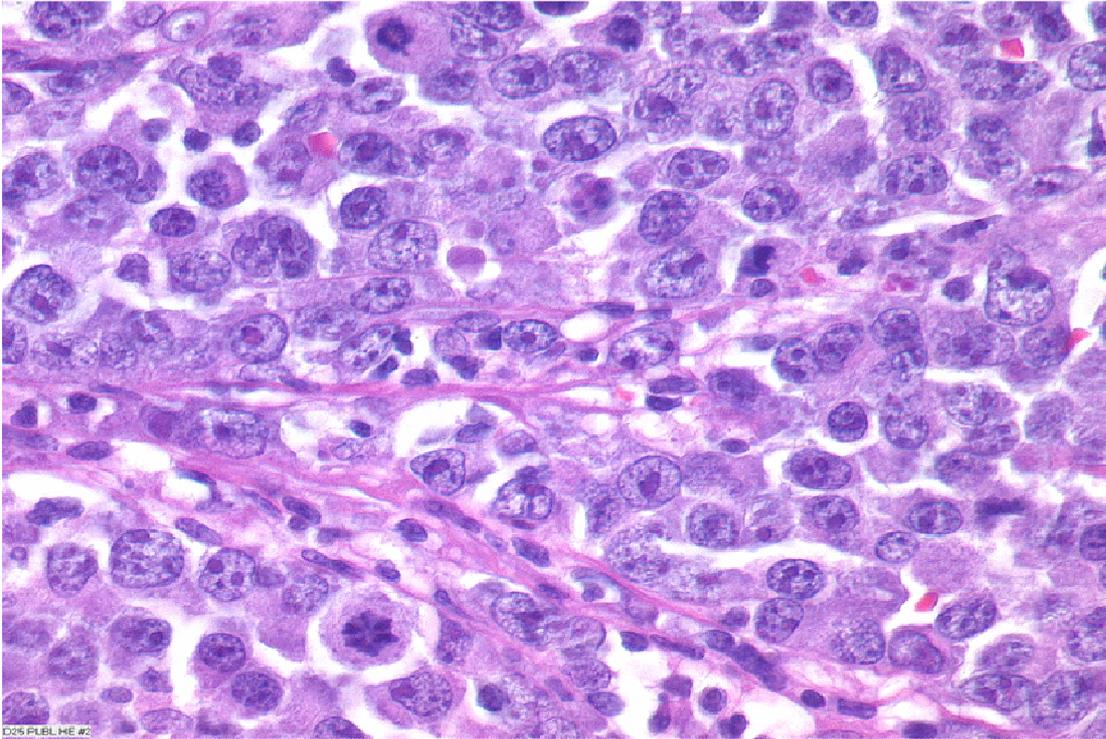


Abb. 2.4: Plasmoblastisches Lymphom, HE-Färbung

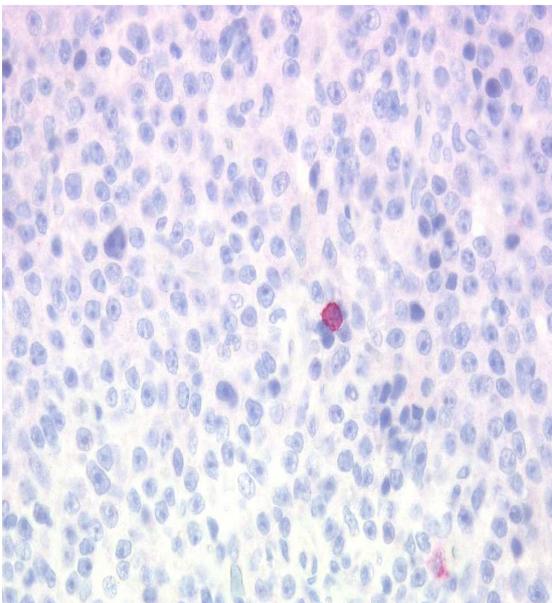


Abb. 2.5: PBL, CD 20, IH-Färbung

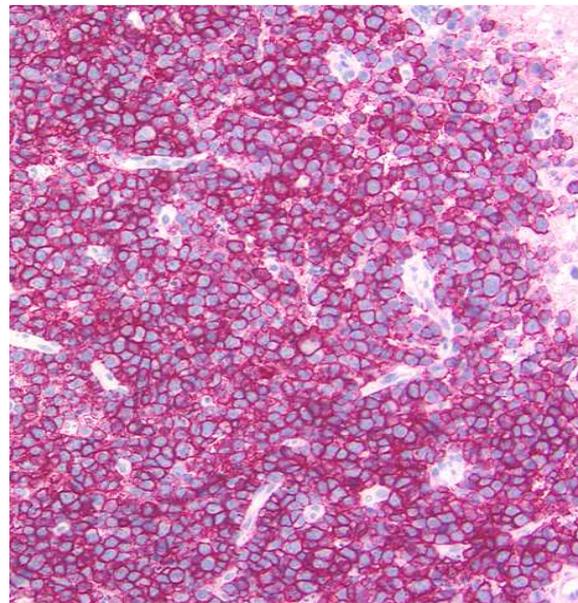


Abb. 2.6: PBL, CD 138, IH-Färbung

In der immunhistochemischen Darstellung exprimieren diese Zellen allerdings kaum B-Zell-Marker wie CD20 (siehe Abbildung 2.5), stattdessen lassen sich plasmazell-typische Antigene wie MUM-1, vs38c und CD138 nachweisen (siehe Abbildung 2.6). Monotypisch im Zytoplasma exprimierte Immunglobulin-Ketten können in vielen Fällen als Zeichen der Plasmazelldifferenzierung dargestellt werden.

2.3) Beobachtungszeitraum

Startpunkt der Beobachtung stellte für diese Studie der Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung dar. Endpunkt der katamnestischen Recherche war der Tod des Patienten. Entfielen Patienten vor Ende des Beobachtungszeitraumes aus der Beobachtung, ohne einen Endpunkt erreicht zu haben, so wurden die Daten als zensiert behandelt. Für die untersuchten Patienten ergab sich eine große Varianz der Beobachtungszeiträume, in Abhängigkeit davon, wie lange die Krankengeschichte der lebenden Patienten anhand der Akten noch nachverfolgt werden konnte. Außerdem waren die zu erwartenden Beobachtungszeiträume zu Studienbeginn schon sehr unterschiedlich, da die Erstdiagnosen aus dem Zeitraum von 1987 bis 2003 stammten und die Recherche wie bereits erwähnt einheitlich im Januar 2004 endete. Die Beurteilung von Kaplan-Meier-Kurven und den dazugehörigen Überlebenswahrscheinlichkeiten ist umso problematischer, je höher der Anteil zensierter Daten ist, da sich durch die zensierten Daten Standardabweichung und Konfidenzintervall zu den berechneten Überlebenswahrscheinlichkeiten vergrößern. Da die Beobachtungszeiträume der zensierten Daten in dieser Studie mehrheitlich über fünf Jahren lagen und das Fünf-Jahres-Überleben eine standardisierte Größe in onkologischen Studien darstellt, wurde die Beobachtung der zensierten Daten einheitlich auf den Zeitraum von maximal 60 Monaten beschränkt.

2.4) Untersuchte Endpunkte

Zur Auswertung klinischer Daten bezüglich der Prognose von Erkrankungen mussten zunächst Endpunkte definiert werden, um individuelle Krankheitsverläufe zu objektivieren und eine Vergleichbarkeit innerhalb des untersuchten Patientenguts zu erreichen. Dabei gibt es eine Vielzahl möglicher Endpunkte, die sich sowohl bezüglich ihrer Aussagekraft (Validität) als auch hinsichtlich ihrer Objektivität und Reliabilität unterscheiden. In diesem Zusammenhang ist eine Unterscheidung in „harte“ und „weiche“ Endpunkte gebräuchlich. Dabei sind harte Endpunkte möglichst klar definiert, untersucherunabhängig und für jeden Patienten gut zu reproduzieren. Bei den weicheren Endpunkten ist dies nur eingeschränkt der Fall, methodenabhängig kann es hier durch den gegebenen Interpretationsspielraum zu Unschärfen oder systematischen Fehlern in der Datenauswertung bezüglich der Endpunkte kommen. Obwohl daher möglichst harte Endpunkte klar zu favorisieren sind, kann es methodisch notwendig sein, weichere Endpunkte zu verwenden, um die Aussagekraft der gewonnenen Ergebnisse zu erhöhen [49]. Entsprechend den 1999 ausgesprochenen Empfehlungen eines von der „American society of clinical oncology“ initiierten Expertengremiums zur Vereinheitlichung der Ergebnisauswertung

klinischer Studien zu Non-Hodgkin-Lymphomen [49] wurden die gewonnenen Daten bezüglich der in der nachfolgenden Tabelle aufgeführten Endpunkte Overall Survival, Progression-free Survival und Event-free Survival untersucht.

Kriterium	Patienten- gut	Start der Beobachtung	Endpunkt
Overall Survival (OS, Gesamtüberleben)	Alle Patienten	Eintritt in Studie	Tod jeglicher Ursache
Progression-free Survival (PFS, progressionsfreies Überleben)	Alle Patienten	Eintritt in Studie	Tumorprogression, Tod an NHL
Event-free Survival (EFS, ereignisfreies Überleben)	CR, CRu, PR	Eintritt in Studie	Tumorrezidiv, Tod jeglicher Ursache

Tabelle 2.1: Definitionen der Endpunkte klinischer Studien über NHL, nach [49]

Primärer Endpunkt dieser Studie war das Overall Survival (Gesamtüberleben) als der „härteste“ der in Tabelle 2.1 aufgeführten Endpunkte, da Zeitpunkt der Erstdiagnose und Zeitpunkt des Todes in der Regel auf den Tag genau zu bestimmen sind, eine Differenzierung der Todesursache war nicht nötig. Die Auswertung bezüglich dieses Endpunktes war für alle Patienten in der Studie möglich.

Als sekundäre Endpunkte wurden das Progression-free Survival und das Event-free Survival gewählt.

Das Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben) konnte für alle Studienpatienten bestimmt werden, Beginn der Beobachtung war auch hier der Eintritt in die Studie, also der Zeitpunkt der Erstdiagnose. Allerdings war der Endpunkt „Tumorprogression“ deutlich unschärfer zu bestimmen, da die Feststellung der Krankheitsprogression von der angewendeten Diagnostik (CT, MRT, PET) und den zeitlichen Staging-Intervallen abhing und somit weniger objektiv und nicht eindeutig datierbar war. Auch die andere Möglichkeit des Erreichens des Endpunktes durch den tumorbedingten Tod war wenig objektiv, da dazu ein per se multifaktorielles Geschehen retrospektiv kausal eindeutig allein mit dem Faktor Tumorerkrankung in Verbindung gebracht werden musste.

Das Event-free Survival (ereignisfreies Überleben) war definiert als die Zeit zwischen Studieneintritt und dem Eintreffen eines Elementes einer vorher definierten Ereignismenge.

Es wurde, oben genannten Empfehlungen [49] folgend, in dieser Studie nur auf die Patienten angewandt, bei denen eine komplette oder partielle Remission erreicht wurde, Endpunkt war dabei „Progression des Tumorleidens“ oder „Tod des Patienten“. Das Event-free Survival war somit ein relativ „härterer“ Endpunkt als das Progression-free Survival, da eine Unterscheidung hinsichtlich der Todesursache nicht nötig war. Beginn der Beobachtung stellte hierbei jedoch der Zeitpunkt der Feststellung einer Remission dar, dieser war zum Teil untersucherabhängig. Die Zeiträume wurden in Monaten angegeben, wobei ein angefangener Monat als voller Monat gewertet wurde, somit betrug das Gesamtüberleben für jeden Patienten mindestens einen Monat.

2.5) Datenerhebung und Datenverarbeitung

Zur Erhebung der erforderlichen klinischen Daten war es zunächst erforderlich, den individuellen Krankheitsverlauf jedes einzelnen Patienten nachzuvollziehen. Dazu wurde eine katamnestische Einzelfallrecherche betrieben.

Ausgehend von dem auf dem jeweiligen pathologischen Befund unserer Einrichtung genannten Einsender wurden die in die Behandlung involvierten Ärzte und Kliniken ermittelt und über die Studie benachrichtigt. Es war zunächst vordringliches Ziel, den betreuenden Hausarzt oder den behandelnden Onkologen zu ermitteln. Über diesen Kontakt wurde zunächst angestrebt, das Einverständnis des Patienten oder dessen Angehörigen zur Erhebung der Daten für diese Studie einzuholen. War dies nicht möglich, so wurden die niedergelassenen Ärzte oder Kliniken in einem Schreiben über diese Studie informiert und insbesondere auf die anonymisierte Datenverarbeitung hingewiesen. Dabei wurde um Einsendung relevanter Arztbriefe und Befunde gebeten. Die erhaltenen Daten führten in den meisten Fällen zur Ermittlung weiterer behandelnder Stellen, so dass die Recherche in gleicher Weise bei allen zur Kenntnis gelangten Ärzten und den Archiven und Abteilungen der Kliniken fortgesetzt werden musste. Die betreffenden Akten wurden entweder vor Ort in den Archiven oder Kliniken eingesehen oder auf schriftliche Anfrage postalisch oder per Fax zugesandt.

Im Verlauf der Durchführung dieser Studie zeigte sich allerdings zunehmend, dass klinische Daten insbesondere im Falle der sehr lange zurückliegenden Fälle nicht mehr zugänglich waren. So machten Umzüge oder Arztwechsel der Patienten in vielen Fällen eine weitergehende katamnestische Recherche unmöglich. Es war zunächst nötig, jeden Fall individuell nach zu verfolgen und aus allen verfügbaren Daten eine komplexe Krankengeschichte zu rekonstruieren. Insgesamt war es daher vor allem der Hilfsbereitschaft und dem Entgegenkommen aller

aufgesuchten und kontaktierten Kliniken und Praxen bundesweit zu danken, dass diese erhebliche Datenmenge in einer konsistenten Form gesammelt werden konnte.

Im nächsten Schritt war es dann ebenso wichtig, diese Komplexität individueller Krankheitsverläufe mittels eines standardisierten Datenerhebungsbogens wieder auf eine Form zu reduzieren, die eine Vergleichbarkeit und eine weitere statistische Verarbeitung ermöglichte. Die in der Recherche gesammelten Daten wurden fallbezogen in einen vor Beginn der Datenerhebung angefertigten standardisierten anonymisierten Datenerfassungsbogen eingetragen. Dieser Erfassungsbogen enthielt die in Tabelle 2.2 aufgeführten Informationen.

Eingangsnummer Pathologie	
Allgemeine klinische Daten	HIV-Status, Geschlecht
Daten für IPI-Score	Alter, Staging nach Ann-Arbor, extranodale Manifestationen, Allgemeinzustand, Lactatdehydrogenase im Serum
Weitere klinische Daten zur Tumorerkrankung	Primärlokalisierung, Knochenmarksbefall, B-Symptomatik, Serumgradient
Verlauf	Datum der Erstdiagnose, Initialtherapie, Therapieansprechen, Rezidiv, Rezidivtherapie
Status bei Ende der Dokumentation	Patient lebend/ verstorben, Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Dokumentationsende

Tabelle 2.2: Informationen auf dem anonymisierten Datenerfassungsblatt

Ein Zusammenhang zwischen den gesammelten katamnestischen Daten und den daraus erstellten Erfassungsbögen konnte nun nur noch über die jeweilige Eingangsnummer unseres Pathologischen Institutes hergestellt werden.

Diese Erfassungsbögen bildeten die Grundlage einer Gesamtdaten-Tabelle aller erhobenen klinischen Daten angeordnet nach der Fallnummer, die den Ausgangspunkt aller statistischen Analysen der erhobenen Daten des Patientenkollektivs darstellte.

2.6) Statistische Auswertung

Bei den untersuchten Patientenkollektiven handelte es sich um unverbundene Stichproben. Für die statistische Analyse hinsichtlich möglicher Unterschiede wurden verschiedene Testverfahren verwandt. Für kategorielle Daten, wie bei den Risikofaktoren vor Therapiebeginn, wurde nach Erstellung der zugehörigen Häufigkeitstabellen der Chi-Quadrat-Test benutzt, bei kleinen Fallzahlen erfolgte eine Überprüfung mittels Fisher's-Exakt-Test. Nicht normalverteilte intervallskalierte Daten wie die Altersverteilung wurden mittels Boxplot dargestellt, ein Vergleich erfolgte mittels t-test für unverbundene Stichproben. Bei mehr als zwei Stichproben kam der Kruskal-Wallis-Test und die Varianzanalyse zur Anwendung.

Zur Analyse bezüglich des Erreichens der Endpunkte innerhalb des Beobachtungszeitraumes wurde das Kaplan-Meier-Verfahren benutzt. Dieses Verfahren ermöglichte die Analyse von Datensätzen, die zensierte Daten enthalten, und war Grundlage der Erstellung von Kaplan-Meier-Kurven für Überlebenswahrscheinlichkeiten. Der Vergleich der berechneten Kaplan-Meier-Kurven erfolgte mittels Logrank-Test und Chi-Quadrat-Test. Zur besseren Beurteilung der dargestellten Kaplan-Meier-Kurven wurden unter der jeweiligen Abbildung in einer Tabelle die Größe der untersuchten Stichproben, das 95%-Konfidenzintervall für einen definierten Punkt (2-Jahres-Überleben) und die mediane Beobachtungszeit bis zum Erreichen des jeweiligen Endpunktes mit angegeben.

Bei sämtlichen Testverfahren galten als signifikant im Sinne der Negation der Nullhypothese errechnete p-Werte kleiner 0,05.

Für die statistischen Berechnungen und Testverfahren wurde das Statistikprogramm MedCalc[®], Version 7.4.4.1 verwandt, dieses wurde mir dankenswerterweise von der belgischen Firma MedCalc Software auf Anfrage in einer zeitlimitierten Version zur Verfügung gestellt.

3) Ergebnisse

3.1) Klinische Charakteristika des Patientenguts vor Therapie

Aufgrund der Studienvoraussetzungen bestand zunächst bis auf Name, Alter und Geschlecht der Patienten keine Kenntnis über klinische Daten des untersuchten Kollektivs.

In der Recherche wurden die in der jeweiligen Stichprobe vorhandenen klinischen Charakteristika und Risikofaktoren bei Erstdiagnose ermittelt. Dazu wurden das Patientenalter, der HIV- Status, das Vorkommen extranodaler Manifestationen des Lymphoms, eine histologisch nachgewiesene Infiltration des Knochenmarks, ein mittels Serumelektrophorese nachgewiesener M-Gradient als Zeichen einer Gammopathie sowie das Auftreten einer B-Symptomatik ermittelt. Bezüglich der Risikofaktoren des International Prognostik Index (IPI) [34] war zusätzlich die Erfassung des Stagings nach der Ann-Arbor-Klassifikation, des klinischen Allgemeinzustands des Patienten, sowie der laborchemisch bestimmte Wert der Lactatdehydrogenase im Serum nötig. Nicht in jedem klinischen Fall waren katamnestisch alle notwendigen Daten zu erheben, begründet lag dies vorrangig in der großen Varianz hinsichtlich Durchführung und der Dokumentation der Primärdiagnostik. Daher wurden in Tabelle 3.1 die relativen Häufigkeiten der bestimmten Risikofaktoren angegeben, dazu finden sich in Klammern gesetzt die entsprechenden Prozentangaben.

Risikofaktor	PBL	IBL	p (Signifikanz)
Patientenzahl	48	65	
Geschlecht m:w	35:13	33:32	0,03
Alter, median	49	64	0,0002
HIV positiv	24/48 (50%)	2/65 (3%)	<0,0001
primär extranodal	36/42 (86%)	28/53 (53%)	0,002
B-Symptomatik	23/47 (49%)	23/64 (36%)	0,24
KM-Befall	0/39 (0%)	4/57 (7%)	0,24
Serumgradient	2/43 (5%)	2/60 (3%)	0,86
IPI-Faktoren			
Alter >60 Jahre	14/48 (29%)	43/65 (66%)	0,0002
Stadium III / IV	15/46 (33%)	30/65 (46%)	0,22
extranodal >1	16/46 (35%)	21/65 (32%)	0,95
WHO-AZ >2	15/48 (31%)	18/63 (29%)	0,92
LDH erhöht	17/35 (49%)	29/54 (54%)	0,80

Tabelle 3.1: Risikofaktorenverteilung bei Erstdiagnose für PBL und IBL

Signifikante Unterschiede zwischen den untersuchten PBL und IBL bestanden nach Tabelle 3.1 für das Geschlecht, das Patientenalter, das HIV-assoziierte Auftreten und extranodale

Manifestationen. Für die Risikofaktoren des IPI ergaben sich außer bei dem Patientenalter keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung zwischen beiden Patientenkollektiven.

Bei den PBL waren signifikant häufiger Männer betroffen (73% bei den PBL, 51% bei den IBL, $p=0,03$). Auf die hochsignifikanten Unterschiede in der Altersverteilung soll im Abschnitt 3.1.1 nochmals genauer eingegangen werden. Die untersuchten plasmoblastischen Lymphome traten signifikant häufiger extranodal auf (86% bei den PBL, 53% bei den IBL, $p=0,002$).

Als wesentlichster hochsignifikanter Unterschied zeigte sich jedoch, dass plasmoblastische Lymphome im Gegensatz zu immunoblastischen Lymphomen häufig bei HIV-Patienten auftreten (50% bei den PBL, 3% bei den IBL, $p<0,0001$).

Dem Umstand, dass das plasmoblastische Lymphom bei den Patienten dieser Studie zu 50 Prozent HIV-assoziiert auftrat, wurde Rechnung getragen, indem die klinischen Charakteristika HIV-positiver und HIV-negativer Patienten in der nachfolgenden Tabelle auch getrennt voneinander aufgeführt wurden. Auch in den nachfolgenden Abschnitten wurde dieser Umstand bei der Darstellung der Ergebnisse beider Patientenkollektive besonders berücksichtigt.

Risikofaktoren	PBL, HIV-pos.	PBL, HIV-neg.	p (Signifikanz)
Patientenzahl	24	24	
Geschlecht m:w	20:4	15:9	0,19
Alter, median	38	66	<0,0001
primär extranodal	17/20 (85%)	19/22 (86%)	0,75
B-Symptomatik	12/24 (50%)	11/23 (48%)	0,89
KM-Befall	0/22 (0%)	0/17 (0%)	0,52
Serumgradient	1/23 (4%)	1/20 (5%)	0,53
IPI-Faktoren			
Alter >60 Jahre	1/24 (4%)	13/24 (54%)	0,0005
Stadium III / IV	9/23 (39%)	6/23 (26%)	0,53
extranodal >1	8/23 (35%)	8/23 (35%)	0,76
WHO-AZ >2	6/24 (25%)	9/24 (38%)	0,53
LDH erhöht	9/18 (50%)	8/17 (47%)	0,87

Tabelle 3.2: Risikofaktorenverteilung bei Erstdiagnose für PBL, Vergleich der HIV-positiven und HIV-negativen Patienten

Tabelle 3.2 stellt dar, dass HIV-positive PBL-Patienten hochsignifikant jünger waren (medianes Alter bei den HIV-positiven Patienten 38 Jahre, bei den HIV-negativen Patienten 66 Jahre, $p<0,0001$). Ebenfalls waren bei den HIV-positiven Patienten häufiger Männer betroffen, dieser Unterschied war jedoch bei den geringen Fallzahlen nicht signifikant. In den untersuchten Merkmalen Knochenmarksbefall, Serumgradient, extranodales Auftreten und B-Symptomatik,

sowie für die Risikofaktoren des International Prognostic Index ließen sich ansonsten keine signifikanten Unterschiede zwischen HIV-positiven und -negativen Patienten nachweisen. Ein Teil der in Tabelle 3.1 und 3.2 aufgeführten Risikofaktoren sind keine Nominaldaten, ihre Verteilung in den Stichproben soll daher ausführlicher dargestellt werden. Dies sind die Altersverteilung, die Stadienverteilung (nach Ann-Arbor-Staging) sowie die Risikostratifizierung nach dem International Prognostic Index.

3.1.1) Alter bei Erstdiagnose

Die Unterschiede bezüglich der Altersmedianwerte wurden bereits in Tabelle 3.1 und 3.2 dargestellt. Die folgende Abbildung zeigt die Altersstruktur der Patientenkollektive bei Erstdiagnose in Form eines Boxplots.

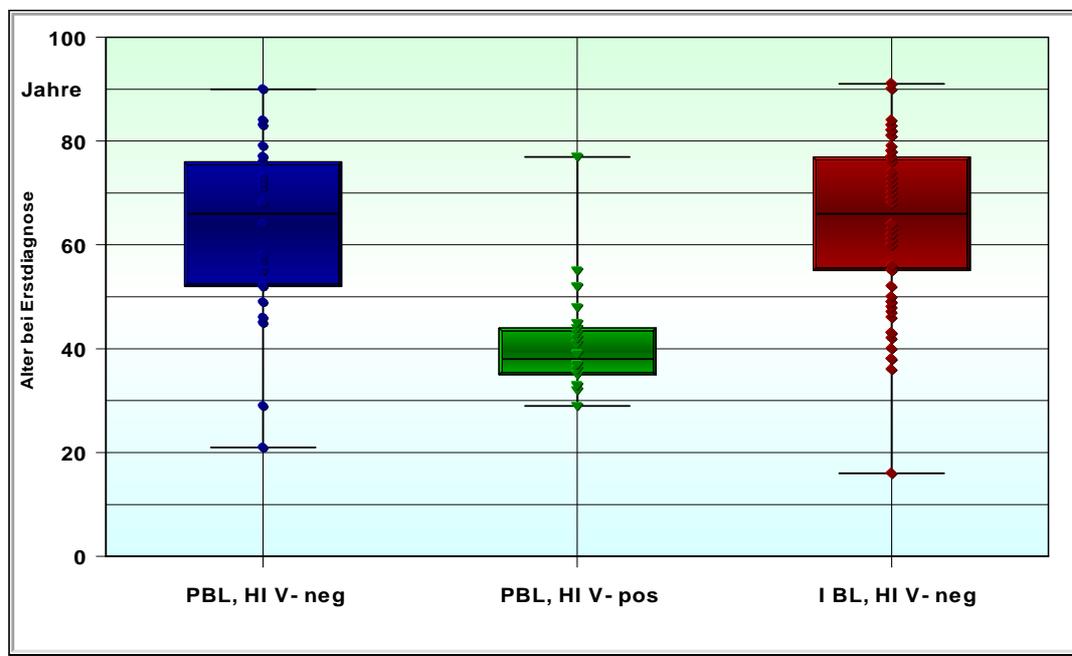


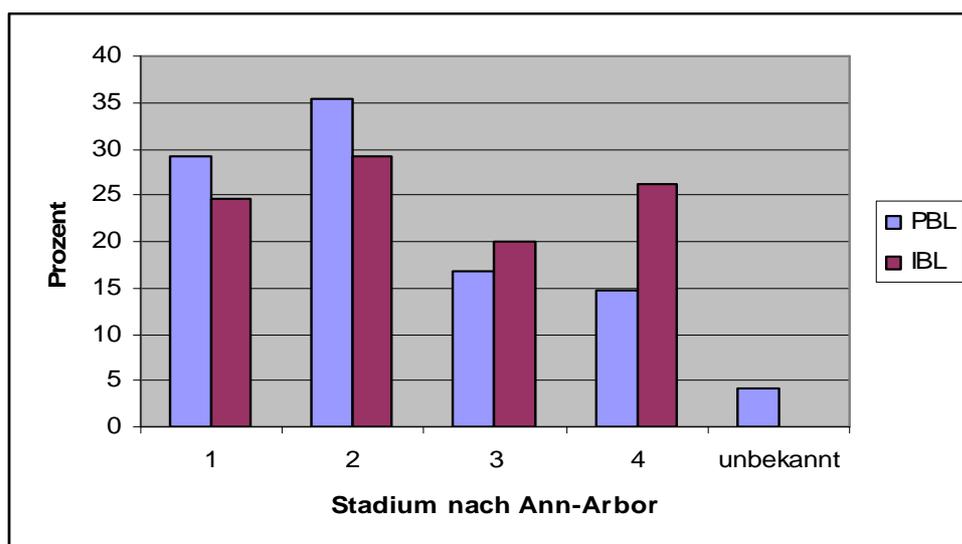
Abb. 3.1: Patientenalter bei Erstdiagnose für die verschiedenen Kollektive:
PBL, HIV-negativ (n=24), PBL, HIV-positiv (n=24) und
IBL, HIV- negativ (n=63)

Wie Abbildung 3.1 darstellt, wiesen die HIV-negativen Patientenkollektive plasmoblastischer und immunoblastischer Lymphome eine ähnliche Altersstruktur mit fast gleichem medianem Alter und nahezu kongruenter Verteilung der Quartile auf (Medianwerte: PBL- Patienten 66 Jahre, IBL-Patienten 64 Jahre, $p=0,57$). Dagegen waren die HIV-positiven PBL-Patienten bei Diagnosestellung deutlich jünger (medianes Alter 38 Jahre, $p<0001$). Die zwei HIV-positiven IBL-Patienten waren bei Erstdiagnose 35 und 43 Jahre alt, aufgrund der geringen Fallzahl wurden sie in dieser statistischen Analyse nicht berücksichtigt.

3.1.2) Tumorstaging bei Erstdiagnose

Das Tumorstaging stellt ein Instrument zur objektiven, reproduzierbaren Beschreibung der Tumorausbreitung bei Erstdiagnose dar, neben dem TNM-System für solide Tumoren existieren für Hämoblastosen eigene Klassifikationen. Das Staging diffuser großzelliger B-Zell-Lymphome erfolgt nach der Ann-Arbor-Klassifikation, die ursprünglich zur Stadieneinteilung für Hodgkin-Lymphome entwickelt wurde [50]. Aufgrund der Unterschiede in der Art des Tumorwachstums und der Ausbreitung zwischen Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen zeigt diese Klassifikation allerdings nur eingeschränkten Nutzen bei der Identifikation prognostischer Risikogruppen für hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome [51]. Allerdings konnte nur mit Hilfe der erhobenen Daten zum Tumorstaging untersucht werden, inwiefern die Patientenkollektive hinsichtlich der Tumorausbreitung vor Therapiebeginn vergleichbar waren.

Die folgende Abbildung illustriert die Ergebnisse des Tumorstagings für die untersuchten Patienten bei Erstdiagnose.



Patientenzahlen:

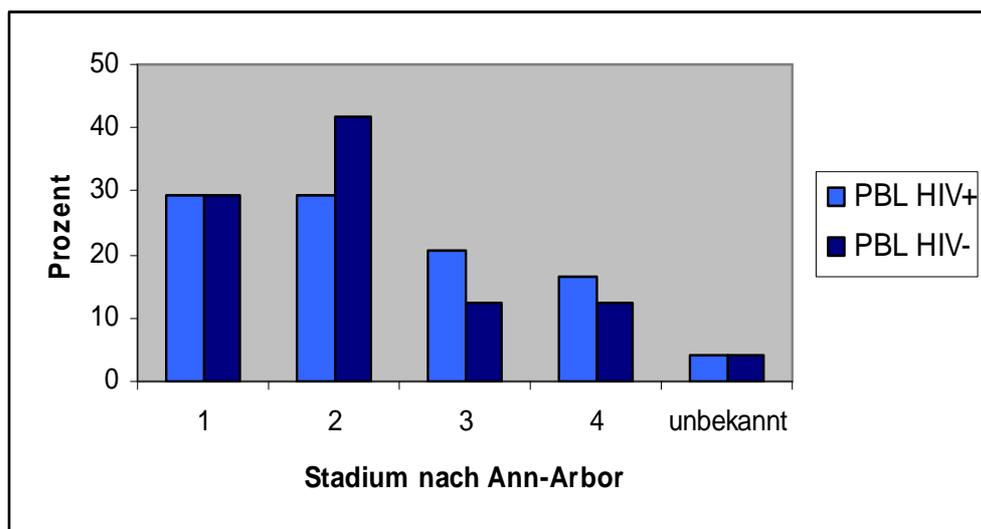
Stadium	I	II	III	IV	unbekannt	gesamt
PBL	14	17	8	7	2	48
IBL	16	19	13	17	-	65

Abb. 3.2: Darstellung der Tumorstaging nach Ann-Arbor bei Erstdiagnose für PBL und IBL

Die dargestellten Unterschiede im Tumorausbreitungsstadium nach Ann-Arbor-Klassifikation sind nicht signifikant ($p=0,27$), allenfalls lässt sich eine Tendenz beobachten, daß die PBL häufiger bereits in den frühen Ausbreitungsstadien diagnostiziert wurden.

Insgesamt erfolgte die Tumor-Erstdiagnose bei beiden Patientenkollektiven in mehr als der Hälfte der Fälle bereits in den frühen Tumorstadien I und II nach Ann-Arbor (PBL: 31 Fälle, 64,6%, IBL: 35 Fälle, 53,8%). Nur in 2 Fällen wurde ein Tumorstaging bei Erstdiagnose nicht dokumentiert.

Weiterhin sollte betrachtet werden, ob der HIV-Status bei den untersuchten Patienten mit plasmoblastischen Lymphomen Einfluss auf das Ausbreitungsstadium bei Erstdiagnose hat.



Patientenzahlen:

Stadium	I	II	III	IV	unbekannt	gesamt
PBL, HIV-positiv	7	7	5	4	1	24
PBL, HIV-negativ	7	10	3	3	1	24

Abb. 3.3: PBL, Stadienverteilung nach Ann-Arbor-Staging bei Erstdiagnose in Abhängigkeit vom HIV-Status

Bei der Differenzierung zwischen HIV-positiven und HIV-negativen Patienten mit plasmoblastischen Lymphomen bestanden für die beiden zahlenmäßig gleich großen Kollektive (jeweils n=24) keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Stadienverteilung nach Ann-Arbor ($p=0,88$).

Insgesamt ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Tumorausbreitung bei Erstdiagnose zwischen den den untersuchten plasmoblastischen und immunoblastischen Lymphomen. Bei den plasmoblastischen Lymphomen zeigte sich kein signifikanter Einfluss des HIV-Status auf die Tumorstadienverteilung.

3.1.3 Risikostratifizierung nach dem International Prognostic Index (IPI)

Um die verschiedenen bekannten klinischen Risikofaktoren bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen zu einem Modell zusammenzufassen, partizipierten Anfang der achtziger Jahre 16 Institutionen aus den USA, Canada und Europa im Rahmen des „International Non-Hodgkin’s Lymphoma Prognostic Factors Project“ an einer Studie, in der über 2000 Patienten mit aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen hinsichtlich klinischer Risikofaktoren vor Beginn der Primärtherapie untersucht wurden. Basierend auf den Studienergebnissen wurde der „International Prognostic Index“ (IPI) etabliert, der für hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome eine Einteilung in verschiedene Risikogruppen ermöglicht [34].

Der IPI –Score besteht aus 5 Risikofaktoren, deren Auftreten entspricht jeweils einem Punktwert von 1, die Summe zwischen 0 und 5 Punkten wird als IPI-Score angegeben. Die so erhaltenen Score-Werte dienen der Einteilung in Risikogruppen. Die folgende Abbildung soll diese Einordnung nochmals illustrieren.

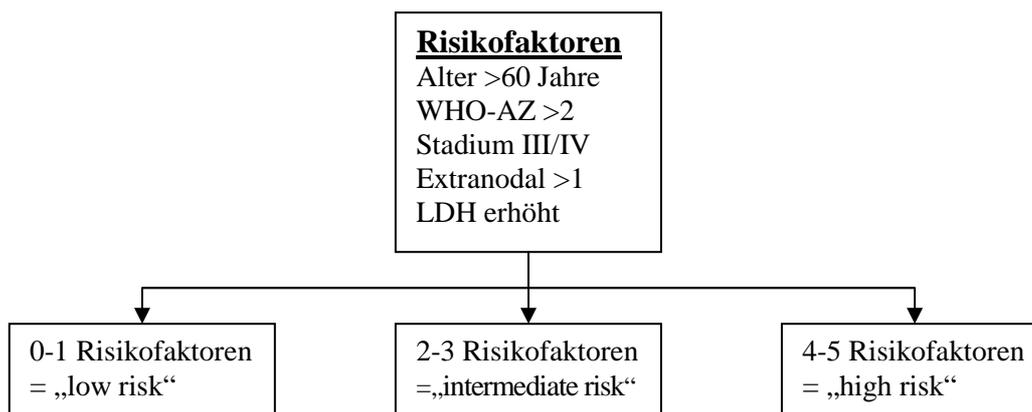


Abb. 3.4: Risikostratifizierung nach dem International Prognostic Index (IPI) [34]

Die erhobenen Daten bezüglich der im IPI-Score enthaltenen Risikofaktoren wurden ausgewertet und mit jeweils einem Punkt bewertet, aus der Summation der vorhandenen Risikofaktoren wurde für jeden Fall der IPI-Score errechnet. Anhand der so gewonnenen Score-Werte wurde die Einteilung in die Risikogruppen entsprechend Abbildung 3.4 vorgenommen. Dabei wurden drei prognostische Risikogruppen gebildet: „low risk“ (niedriges Risiko), „intermediate risk“ (mittleres Risiko) und „high risk“ (hohes Risiko). Anhand der bereits in Tabelle 3.1 zusammengefasst aufgeführten Daten ergaben sich damit nach Risikoscoring für die untersuchten Patienten die in der nachfolgenden Tabelle aufgeführten Ergebnisse.

Lymphom-Subtyp	gesamt	Risikogruppen nach IPI-Score			Signifikanz
		low risk (IPI-Score 0-1)	intermediate risk (IPI-Score 2-3)	high risk (IPI-Score 4-5)	
IBL	55	18	26	11	p = 0,09
PBL	40	22	12	6	
HIV- positiv	19	10	5	4	p = 0,58
HIV- negativ	21	12	7	2	

Tabelle 3.3: Einteilung in die Risikogruppen nach IPI für PBL und IBL

Die Unterschiede zwischen plasmoblastischen und immunoblastischen Lymphomen hinsichtlich der Aufteilung in die nach IPI definierten Risikogruppen waren nicht signifikant. Jedoch war ein Trend erkennbar, dass plasmoblastische Lymphome häufiger mit einem niedrigeren Risiko nach IPI eingestuft wurden. Zwischen HIV-positiven und HIV-negativen PBL-Patienten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Die in der obenstehenden Tabelle aufgeführten Werte wurden zur besseren Anschauung nochmals in einem Balkendiagramm illustriert.

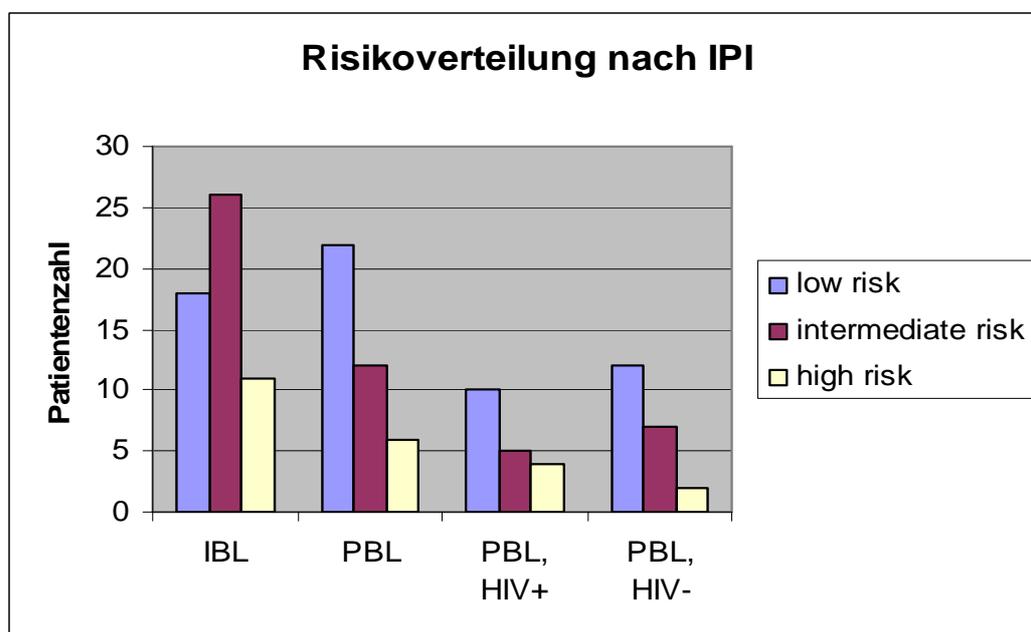


Abb. 3.5: Einteilung in die Risikogruppen nach dem IPI für PBL und IBL

3.1.4) Lokalisation des Primärtumors

Die folgende Tabelle stellt die erhobenen Daten bezüglich der Primärmanifestation der untersuchten Lymphome dar.

Primärlokalisierung	PBL	IBL
nodal	6	25
extranodal	36	28
Mundhöhle	11	5
Tonsillen	1	6
Nase, NNH	4	1
Gastrointestinaltrakt	14	5
Haut	1	2
andere	5	9
unbekannt	6	12
gesamt	48	65

Tabelle 3.4: Lokalisation der Primärtumore für PBL und IBL (NNH= Nasennebenhöhlen)

Auffällig war zunächst, dass sich die untersuchten IBL deutlich häufiger nodal manifestierten als die untersuchten PBL (IBL 38,5%, PBL 12,5%, $p=0,005$).

Plasmoblastische Lymphome traten im untersuchten Patientengut zwar oft im Bereich der Mundhöhle und des Nasen-Rachen-Raumes auf, allerdings fand sich fast genauso häufig ein Primärtumor im Bereich des Gastrointestinaltraktes, die Ergebnisse zeigten hierbei, dass ein Befall sämtlicher Lokalisationen von Oesophagus bis Rektum möglich ist.

Nicht einzeln aufgeführt wurden in Tabelle 3.4 die selteneren Primärlokalisierungen. So fanden sich bei den untersuchten PBL zwei Primärtumoren im Bereich der Pleura und jeweils ein Fall einer Primärmanifestation in Meningen, Glandula parotis und in der Thoraxwand.

Bei den untersuchten IBL traten jeweils zwei Primärtumore im Bereich des Uterus und des Retroperitoneums auf, jeweils einmalig ließen sich Primärtumore in Milz, Mediastinum, Hoden, Blase/ Prostata und im Bereich des Weichteilgewebes über der Scapula nachweisen.

Der relativ hohe Anteil unbekannter Lokalisation des Primarius erklärte sich dadurch, dass bei Erstdiagnose teilweise bereits ein so fortgeschrittenes Stadium vorlag, dass keine Rückschlüsse auf den Primärtumor gezogen werden konnten.

3.1.5) Zeitliche Verteilung der Erstdiagnosen

Die präsentierten Fälle wurden im Zeitraum zwischen 1987 und 2003 diagnostiziert und archiviert. In der folgenden Abbildung wurde die Verteilung der Zeitpunkte der Erstdiagnosen in diesem Zeitraum für die beiden untersuchten Patientenkollektive in Form eines Boxplots dargestellt.

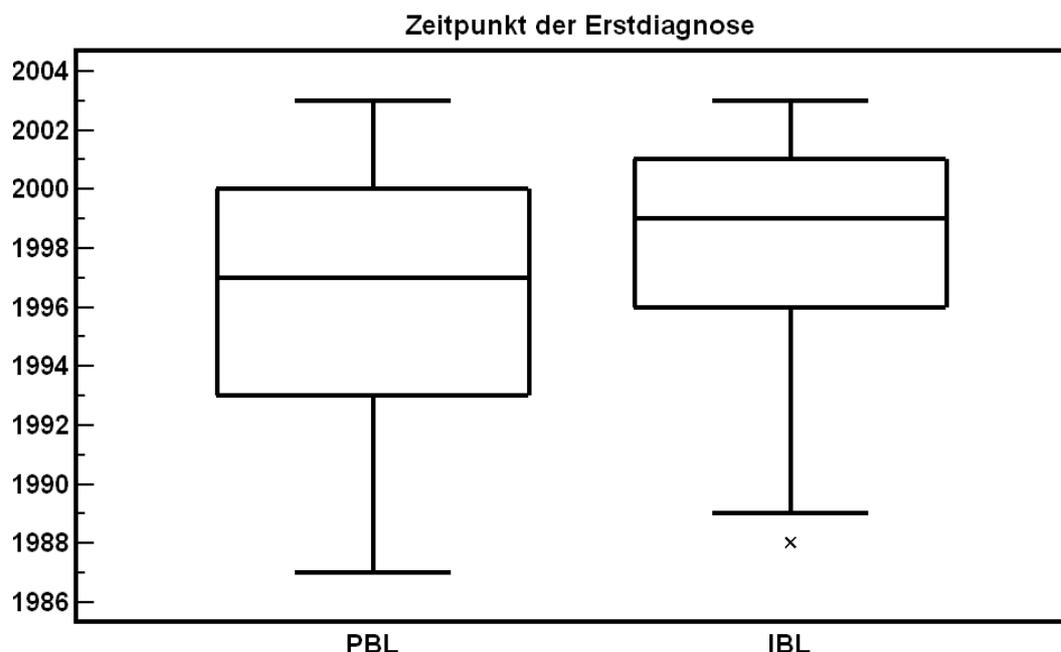


Abb. 3.6: Zeitliche Verteilung der Erstdiagnosen für die untersuchten PBL und IBL ($p=0,17$)

Die Medianwerte der Zeitpunkte der Erstdiagnosen lagen für die plasmoblastischen Lymphome (PBL) bei 1997, für die immunoblastischen Lymphome (IBL) bei 1999. Die Unterschiede zwischen beiden dargestellten Verteilungen waren nicht signifikant (Kruskal-Wallis-Test für zwei unverbundenen Stichproben, $p=0,17$).

3.2) Primärtherapie

Um die nachfolgenden Ergebnisse beurteilen zu können, war es zunächst wichtig zu betrachten, ob beide Patientenkollektive vergleichbare Therapien erhalten haben.

Standardtherapie der DLBCL ist seit Jahrzehnten stadienunabhängig die antrazyklinhaltige Polychemotherapie nach dem CHOP-Schema [52], eine Verbesserung der Prognose durch aggressivere Schemata konnte nicht nachgewiesen werden [53]. Zusätzlich hat die Erweiterung der Therapie um den monoklonalen CD20-Antikörper Rituximab zu einer signifikanten Verbesserung der Prognose geführt [54-56].

Daher wäre nach heutigem Stand 6-8 Zyklen Polychemotherapie nach dem CHOP-Schema, bei CD20-positiven Lymphomen kombiniert mit der Gabe von Rituximab leitliniengerecht, allerdings müssen multiple patientenabhängige Faktoren wie Alter und Risikoprofil bei der individuellen Therapiewahl mit betrachtet werden [44,45].

In der folgenden Tabelle wurden die erhobenen Daten bezüglich der erhaltenen Primärtherapie in zusammengefasster Form dargestellt.

	PBL (n=48)		IBL (n=65)	
Early death	6		3	
Therapie erhalten	42	100%	62	100%
CHOP	20	47,6%	36	58,1%
CHOP+RT	14	33,3%	19	30,6%
R-CHOP	0	0%	1	1,6%
Andere PC	0	0%	3	4,8%
RT	7	16,7%	2	3,2%
Operation	1	2,4%	1	1,6%

Tabelle 3.5: Zusammenfassung der durchgeführten Primärtherapien für PBL und IBL (CHOP=Chemotherapie nach dem CHOP-Schema, RT= Radiotherapie, R- = Kombination mit Rituximab, PC= Polychemotherapie)

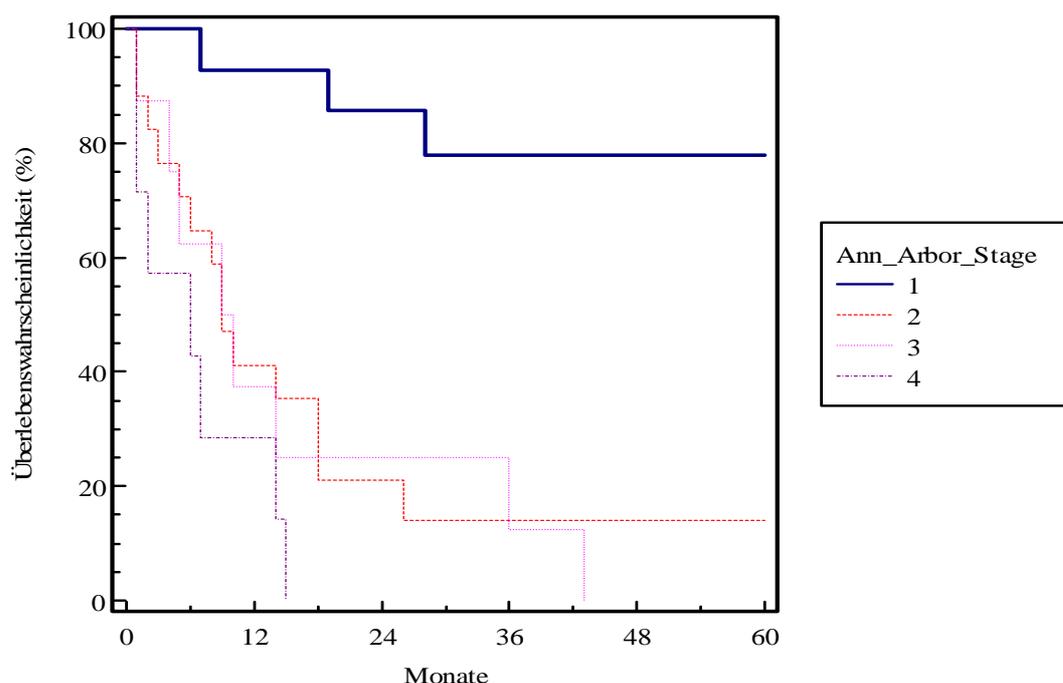
Aufgrund frühzeitigen Versterbens vor Therapiebeginn konnte bei 6 PBL-Patienten und 3 IBL-Patienten keine adäquate Therapie durchgeführt werden. 34 PBL-Patienten (80,9%) und 55 IBL-Patienten (90,3%), erhielten im Rahmen der Primärtherapie eine anthrazyklinhaltige Polychemotherapie nach dem CHOP-Schema ($p=0,28$). Bei den in der Tabelle unter anderen Polychemotherapien aufgelisteten Fällen (3 Fälle bei IBL) handelte es sich um Therapien nach dem B-ALL-, dem B-NHL 90-Protokoll bzw. der BCNU-Gabe. Mittels primärer Strahlentherapie wurden 16,7% der plasmoblastischen Lymphome ($n=7$) und 3,2% der immunoblastischen Lymphome ($n=2$) behandelt, es handelte sich dabei ausschließlich um die Behandlung lokalisierter Stadien (Stadium I/II nach Ann-Arbor) in kurativer Absicht. In beiden Kollektiven war jeweils in einem Falle die R0-Resektion die alleinige Primärtherapie. Die Unterschiede in der Primärtherapie zwischen beiden Patientenkollektiven waren insgesamt nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test mittels Mehrfeldertafel, $p=0,13$), die dargestellten Unterschiede begründeten sich mit der in einzelnen Fällen erfolgten Lokaltherapie in kurativer Absicht bei Erstdiagnose im Tumorstadium I oder II nach Ann-Arbor.

3.3) Ergebnisse für das Overall Survival bei PBL

Im Folgenden soll das Verhalten plasmoblastischer Lymphome bezüglich des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) dargestellt werden, dem primären Endpunkt der Studie. Zunächst erfolgt die Darstellung des Zusammenhanges zwischen Staging nach der Ann-Arbor-Klassifikation und Overall Survival. In den nachfolgenden Abschnitten soll dann der Einfluss des HIV-Status und der Risikoeinordnung nach IPI auf das Overall Survival der untersuchten PBL-Patienten dargestellt werden. Anschließend erfolgt eine detaillierte Darstellung der einzelnen Risikofaktoren des IPI hinsichtlich des Overall Survival für die plasmoblastischen Lymphome.

3.3.1) Ann-Arbor-Staging und Overall Survival bei PBL

Die folgende Abbildung stellt die Gesamtüberlebenschancen im Beobachtungszeitraum in Abhängigkeit vom Tumorstaging nach der Ann-Arbor-Klassifikation bei Erstdiagnose für die untersuchten plasmoblastischen Lymphome dar.



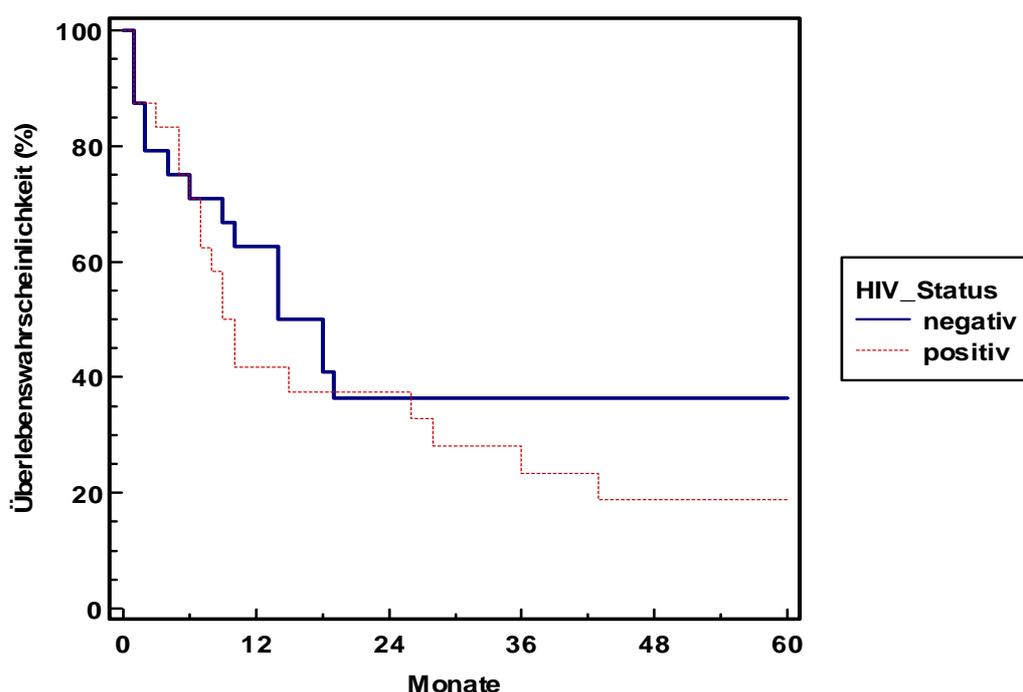
Stadium	Patientenzahl	2-Jahres-Überleben [95% CI]	Medianes OS in Monaten
1	14	86% [67-100%]	>60
2	17	21% [0-42%]	9
3	8	25% [0-56%]	9,5
4	7	0%	6

Abb. 3.7: Ann- Arbor- Staging und Overall Survival bei PBL (p=0,0001)

In der Abbildung 3.7 ist eine sehr günstige Prognose hinsichtlich für die PBL im Stadium I nach Ann-Arbor zu erkennen, hier lag die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei 86%, das mediane Overall Survival lag über dem Beobachtungszeitraum von 60 Monaten. Im Stadium II war die Prognose bereits deutlich schlechter, hier betrug die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit nur noch 21%, das mediane Overall Survival lag bei 9 Monaten. Eine sehr ungünstige Prognose zeigte sich auch für die fortgeschrittenen Tumorstadien III und IV nach Ann-Arbor, es verstarben alle Patienten im Beobachtungszeitraum. Für das Stadium III ließ sich noch eine 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 25% bestimmen, im Stadium IV waren bereits nach 15 Monaten alle Patienten verstorben.

3.3.2) HIV-Status und Overall Survival bei PBL

Zur Untersuchung der Frage, ob der HIV-Status der PBL-Patienten Einfluss auf das Gesamtüberleben (Overall Survival) hatte, wurden in der folgenden Abbildung HIV-positive und HIV-negative PBL-Patienten hinsichtlich dieses primären Endpunktes verglichen.



HIV-Status	Patientenzahl	2-Jahres-Überleben [95% CI]	Medianes OS in Monaten
positiv	24	37,5% [17,7- 57,3%]	9,5
negativ	24	36,4% [16,4- 56,4%]	16

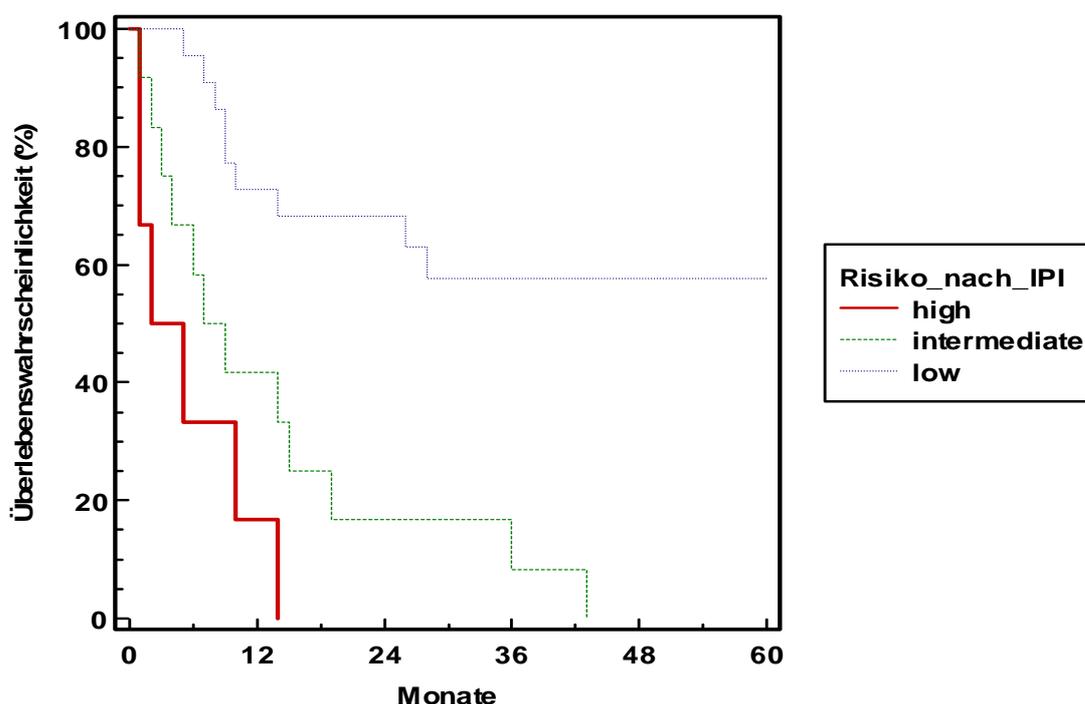
Abb. 3.8: HIV-Status und Overall Survival bei PBL (p=0,34)

Beide Patientenkollektive waren gleich groß, die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug für die HIV-positiven PBL-Patienten 37,5% und für die HIV-negativen Patienten 36,4%, bei nahezu kongruenten Konfidenzintervallen. Das mediane Overall Survival ließ sich bei den HIV-positiven Patienten mit 9,5 Monaten und bei den HIV-negativen Patienten mit 16 Monaten bestimmen.

Insgesamt zeigte sich, wie in Abbildung 3.8 dargestellt, kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des primären Endpunktes Overall Survival zwischen den untersuchten HIV-positiven und HIV-negativen PBL-Patienten ($p=0,34$).

3.3.3) International Prognostic Index (IPI) und Overall Survival bei PBL

Die untersuchten PBL-Patienten wurden wie in Abschnitt 3.1.3 erläutert nach erreichtem IPI-Score in die 3 Risikogruppen „low-risk“, „intermediate risk“ und „high risk“ eingeteilt. Die folgende Abbildung stellt die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit im Beobachtungszeitraum bei den PBL für die drei Risikogruppen dar.



Risikogruppen nach IPI	Patientenzahl	2-Jahres-Überleben [95% CI]	Medianes OS in Monaten
low	22	68% [48- 88%]	> 60
intermediate	12	17% [0- 38%]	8
high	6	0%	3,5

Abb. 3.9: IPI- Score und Overall Survival bei PBL ($p<0.0001$)

Patienten mit einem niedrigen Risikoprofil („low risk“) nach IPI hatten eine 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 68%, das mediane Overall Survival lag über 60 Monaten. In der Gruppe mittleren Risikos („intermediate risk“) zeigte sich bereits eine deutlich schlechtere Prognose, alle Patienten verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraums (60 Monate), doch einzelne prolongierte Verläufe bei einer 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 17% und einem medianen Overall Survival von 8 Monaten beobachtet werden. Die Hochrisikogruppe („high risk“) der untersuchten PBL war mit einem medianen Überleben von 3,5 Monaten und einem maximalen Overall Survival von 14 Monaten mit einer bemerkenswert schlechten Prognose verbunden.

Diese in Abbildung 3.9 dargestellten Ergebnisse belegen, dass der IPI-Score auch auf die untersuchten plasmoblastische Lymphome anwendbar war und eine gute Risikostratifizierung mit hochsignifikanten Unterschieden in der Prognose hinsichtlich des Overall Survival ermöglichte.

3.3.4) Risikofaktoren des IPI und Overall Survival bei PBL

Wie in Abschnitt 3.1.3 dargestellt, ist der IPI aus fünf Risikofaktoren zusammengestellt, die jeweils mit einem Punkt in den Score eingehen. Der prognostische Wert der einzelnen Risikofaktoren für die untersuchten PBL soll nun ebenfalls dargestellt werden.

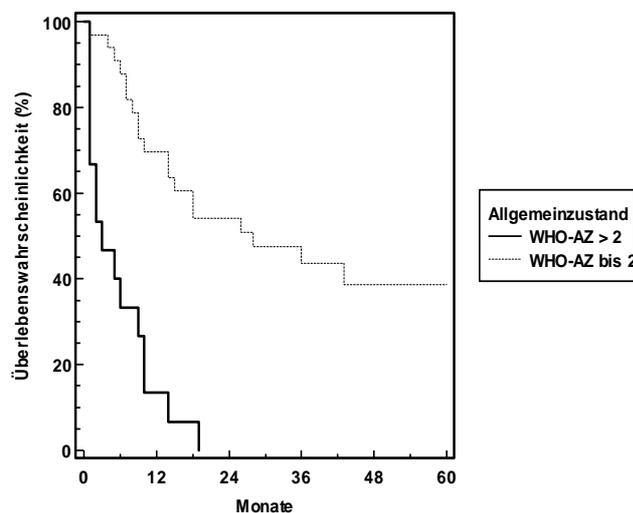


Abb. 3.10: PBL, AZ und OS ($p < 0,0001$)

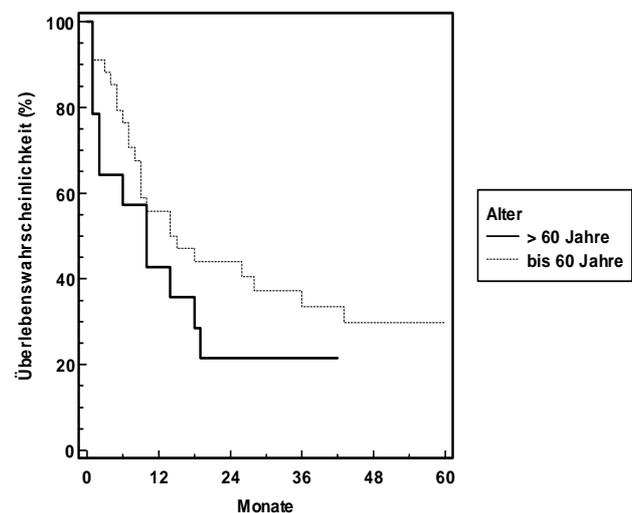
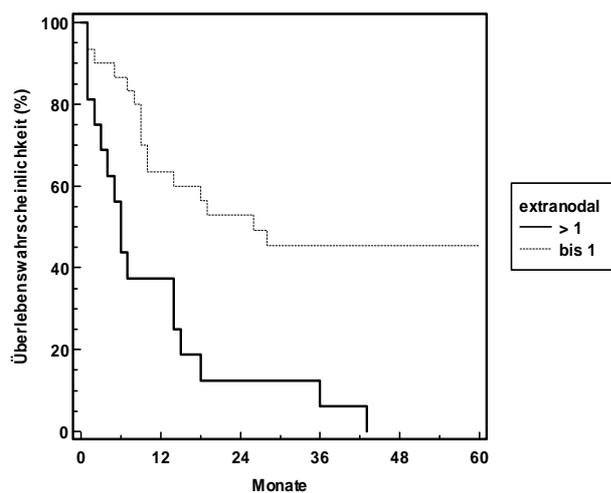
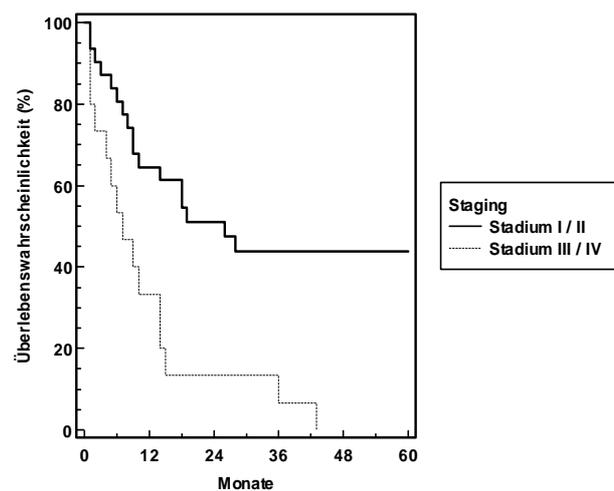
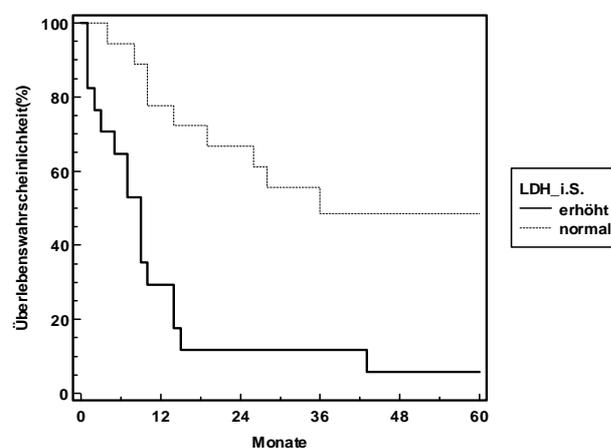


Abb. 3.11: PBL, Alter und OS ($p = 0,26$)

Abb. 3.12: PBL, extranodal und OS ($p=0,0003$)Abb. 3.13: PBL, Staging und OS ($p=0,0007$)Abb. 3.14: PBL, LDH i.S. und OS ($p=0,0003$)

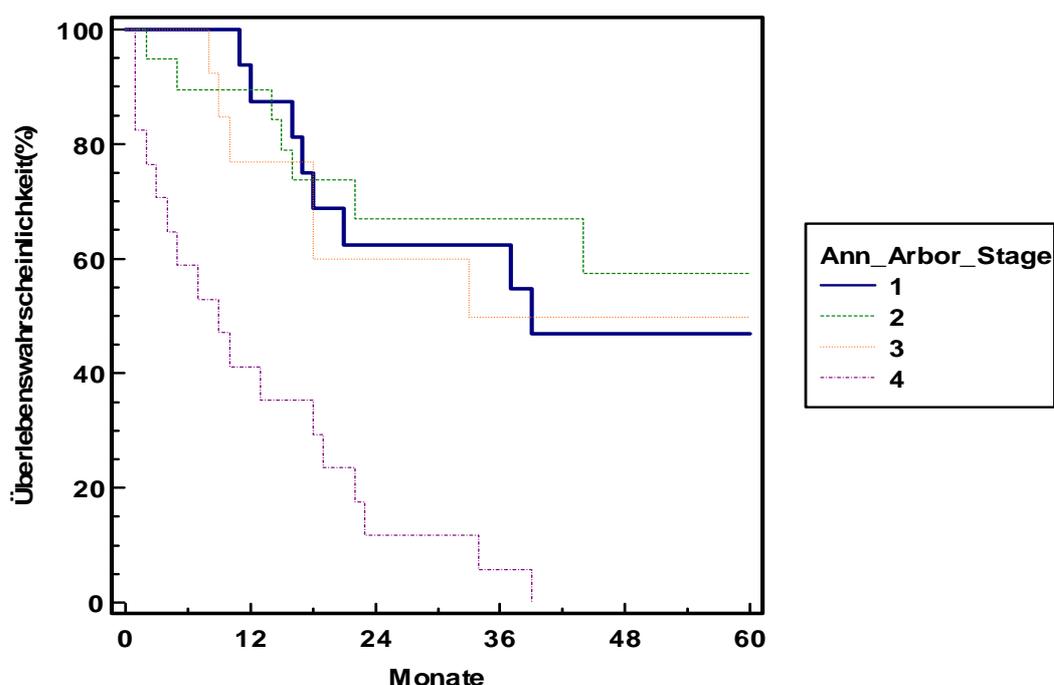
Für das Patientenalter als unabhängigen Risikofaktor ergibt sich kein signifikanter Unterschied im Overall Survival. Dies erklärt sich durch die im Abschnitt 3.1.1 dargestellte Altersstruktur: die untersuchten HIV-Patienten erkrankten in deutlich jüngem Alter an PBL, ihre Prognose war allerdings mit der Prognose HIV-negativer Patienten vergleichbar, wie bereits in Abbildung 3.8 dargestellt.

Für die restlichen Faktoren des International Prognostic Index zeigte sich auch bei unabhängiger Betrachtung der einzelnen Parameter eine gute Risikostratifizierung mit ausnahmslos hochsignifikanten Unterschieden im Overall Survival.

3.4) Ergebnisse für das Overall Survival bei IBL

3.4.1) Ann-Arbor-Staging und Overall Survival bei IBL

Die folgende Grafik bildet die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit für die immunoblastischen Lymphome in Abhängigkeit vom Tumorstaging nach der Ann-Arbor-Klassifikation bei Erstdiagnose ab.



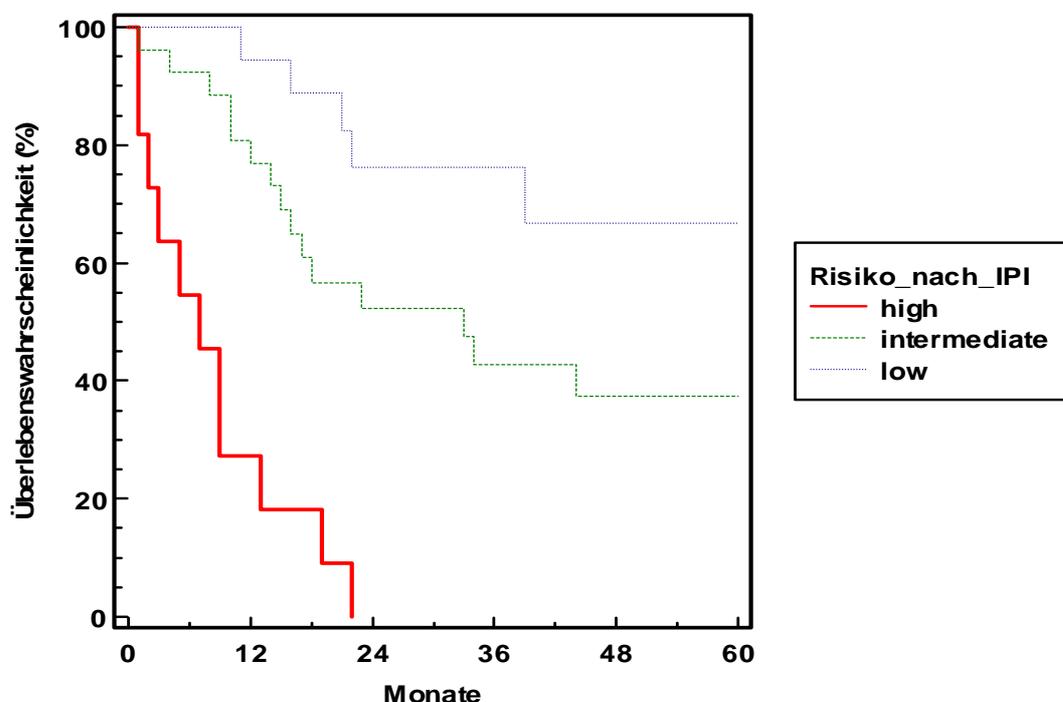
Stadium	Patientenzahl	2-Jahres-Überleben [95% CI]	Medianes OS in Monaten
1	16	63% [39-87%]	39
2	19	67% [45-89%]	>60
3	13	60% [32-88%]	33
4	17	12% [0-28%]	9

Abb. 3.15: Ann-Arbor-Staging und Overall Survival bei IBL ($p < 0,0001$)

Im Gegensatz zu den vorher betrachteten plasmoblastischen Lymphomen bestanden hier zwischen den Tumorstadien I-III nur geringe Unterschiede im Overall Survival, bei einer 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 60-67%. Lediglich das Stadium IV war mit einer deutlich höheren Mortalität verbunden, hier verstarben alle Patienten im Beobachtungszeitraum, die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug nur 12%.

3.4.2) International Prognostic Index (IPI) und Overall Survival bei IBL

Die folgende Darstellung zeigt die Gesamtüberlebenschancen für die untersuchten immunoblastischen Lymphome in Abhängigkeit von der Einteilung in die Risikogruppen nach dem International Prognostic Index (IPI).



Risikogruppen nach IPI	Patientenzahl	2-Jahres-Überleben [95% CI]	Medianes OS in Monaten
low	18	76% [55- 97%]	> 60
intermediate	26	52% [32-72%]	33
high	11	0%	7

Abb. 3.16: IPI- Score und Overall Survival bei IBL ($p < 0,0001$)

Wie in Abbildung 3.16 dargestellt, konnte auch für die untersuchten immunoblastischen Lymphome mittels des IPI eine signifikante Risikostratifizierung bezüglich des Overall Survival vorgenommen werden. In der Gruppe der Patienten mit einem niedrigen Risiko nach IPI („low risk“) betrug die 2-Jahres-Überlebens-wahrscheinlichkeit 76%, das mediane Overall Survival lag dabei außerhalb des Untersuchungs-zeitraumes von fünf Jahren. Für die Patienten mit mittlerem Risiko („intermediate risk“) lag die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei 52%, das mediane Overall Survival betrug 33 Monate. Für die Hochrisikopatienten („high risk“) betrug das mediane Overall Survival nur noch 7 Monate, innerhalb der ersten 2 Jahre nach Erstdiagnose verstarben alle beobachteten Patienten.

3.4.3) Risikofaktoren des IPI und Overall Survival bei IBL

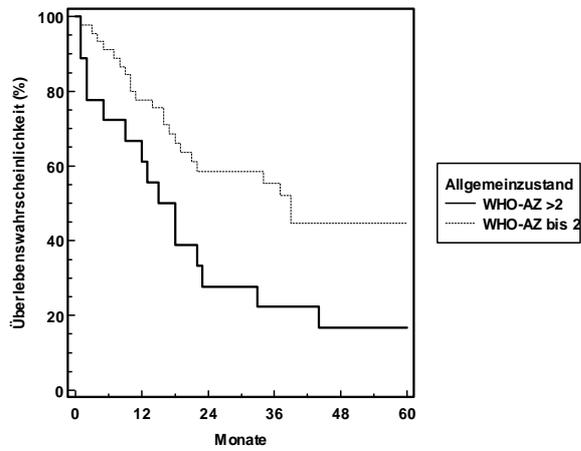


Abb. 3.17: IBL, AZ nach WHO und OS ($p=0,02$)

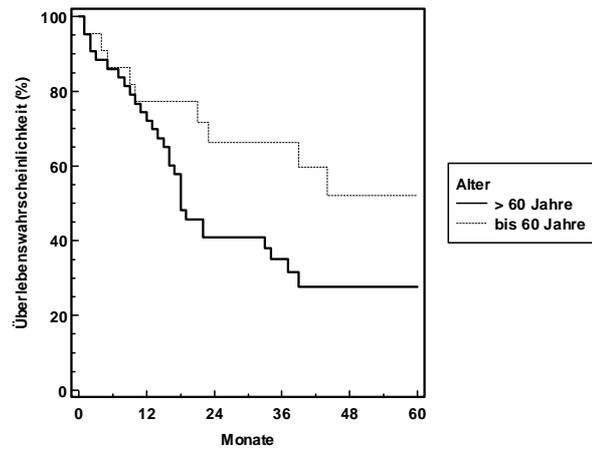


Abb. 3.18: IBL, Alter und OS ($p=0,05$)

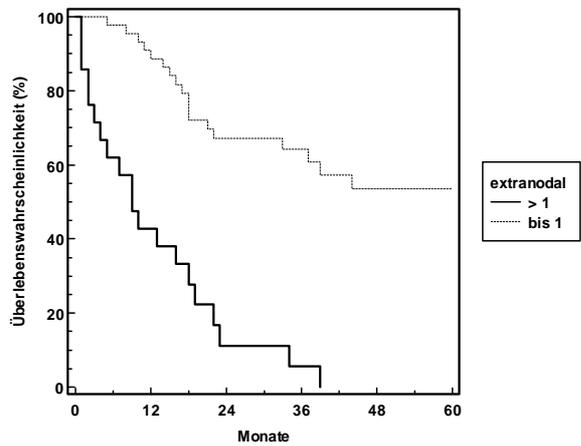


Abb. 3.19: IBL, extranodal und OS ($p<0,0001$)

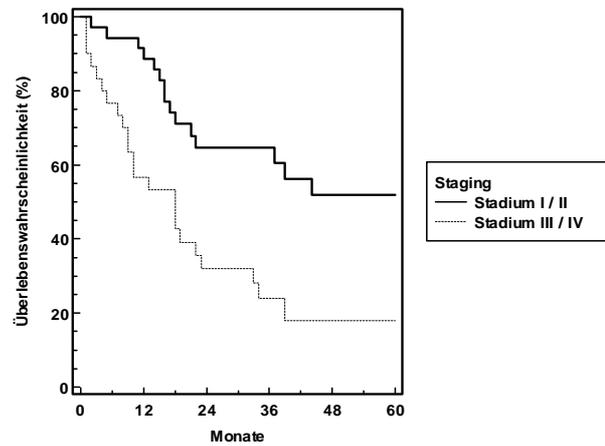


Abb. 3.20: IBL, Staging und OS ($p=0,001$)

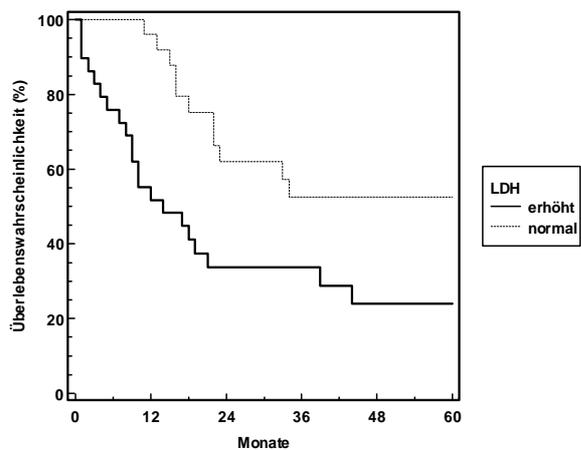


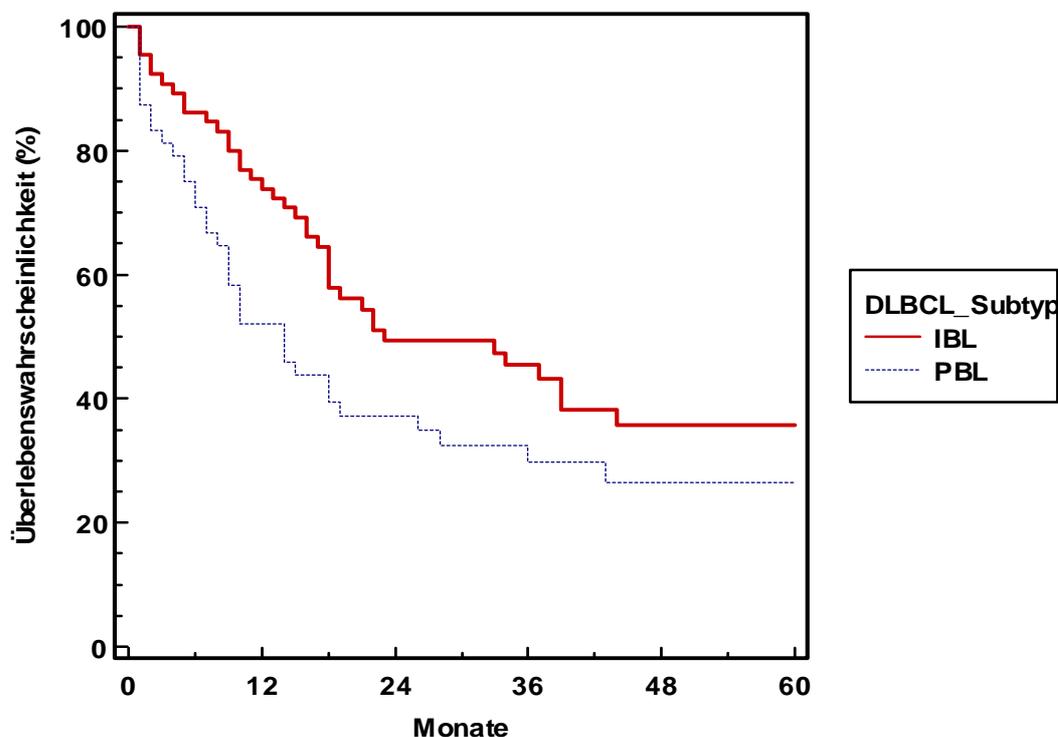
Abb. 3.21: IBL, LDH i.S. und OS ($p=0,008$)

In der Einzelanalyse zeigten sich für alle Risikofaktoren des IPI signifikante Unterschiede hinsichtlich des Overall Survival bei den untersuchten immunoblastischen Lymphomen.

3.5) Vergleich der Ergebnisse von PBL und IBL

3.5.1) Vergleich PBL und IBL hinsichtlich Overall Survival

Die folgende Abbildung vergleicht zunächst die Auswertung beider gesamter Patientenkollektive hinsichtlich des primären Endpunktes Overall Survival (Gesamtüberleben).



Subtyp	Patientenzahl	2-Jahres-Überleben [95% CI]	Medianes OS in Monaten
PBL	48	37% [23- 51%]	14
IBL	65	49% [37- 62%]	23

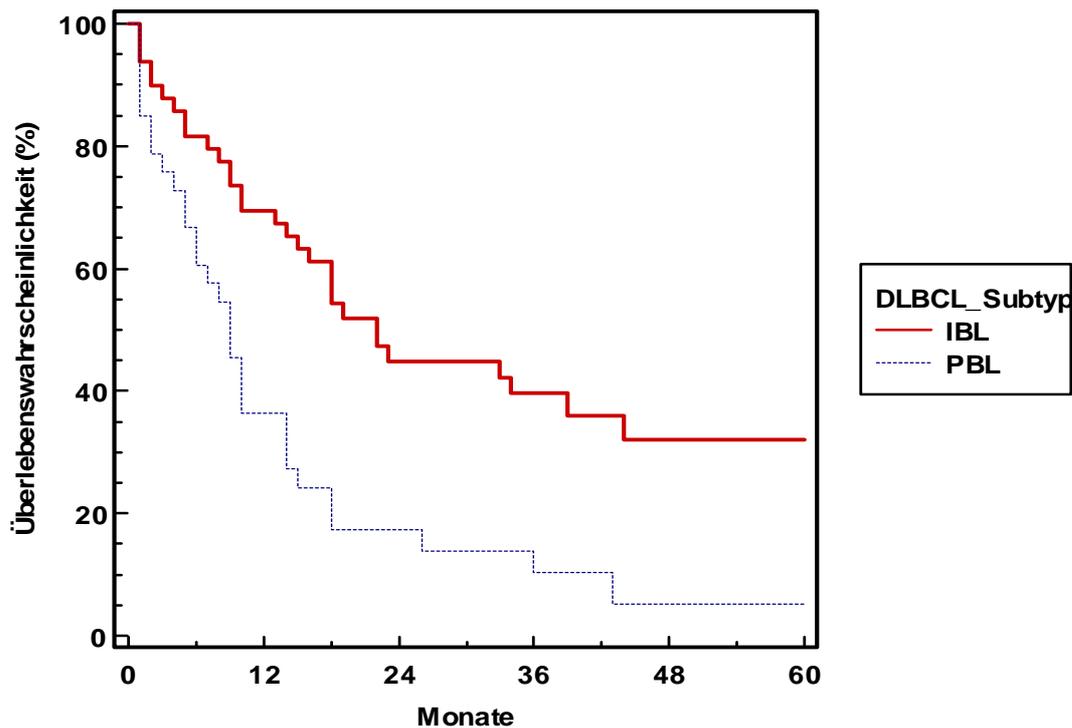
Abb. 3.22: Vergleich PBL und IBL hinsichtlich Overall Survival ($p=0,06$)

Zwischen PBL und IBL bestand also hinsichtlich des Overall Survival nur ein grenzwertig signifikanter Unterschied, das mediane Overall Survival betrug bei den PBL 14 Monate und bei den IBL 23 Monate. Die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug bei den PBL 37% und bei den IBL 49%, bei teilweiser Überschneidung der 95%-Konfidenzintervalle.

Wirft man jedoch einen Blick auf die vorangegangenen Ergebnisdarstellungen in Abschnitt 2.1, dann wird ersichtlich, dass insbesondere die PBL-Patienten im Stadium I nach Ann-Arbor eine überdurchschnittlich gute Prognose aufzeigten, im Gegensatz zum klinischen Verhalten in den fortgeschrittenen Stadien. Da im lokalisierten Tumorstadium I in Einzelfällen auch Lokaltherapien wie die Strahlentherapie, die chirurgische Tumorexzision oder die Kombination

beider Therapiemassnahmen eine stabile Komplettremission bewirken können, war hier die Varianz angewandter Primärtherapien besonders hoch.

Daher erschien es sinnvoll, in einer weiteren Darstellung gesondert die Tumorstadien II- IV zu betrachten. In diesen Stadien waren die Tumoren bereits weiter ausgebreitet, eine kurative Therapie war für beide untersuchten Lymphomentitäten daher nur noch mit systemischer Chemotherapie möglich.



Subtyp	Patientenzahl	2-Jahres-Überleben [95% CI]	Medianes OS in Monaten
PBL	33	17% [4- 31%]	9
IBL	49	45% [30- 60%]	22

Abb. 3.23: Vergleich PBL-IBL hinsichtlich Overall Survival bei bestehender Metastasierung, d.h. Stadium II-IV nach Ann-Arbor ($p=0,0003$)

Bei der Betrachtung der nicht lokalisierten Tumorstadien beider Lymphome ergab sich ein hochsignifikanter Unterschied im Overall Survival zwischen beiden Patientenkollektiven. Die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag dabei für die PBL bei 17%, für die IBL dagegen bei 45%, die Konfidenzintervalle überschneiden sich kaum. Der Unterschied zwischen beiden Kollektiven äußerte sich ebenso im medianen Overall Survival, dies lag bei den PBL bei nur 9 Monaten, bei den IBL bei 22 Monaten.

3.5.2) Vergleich von PBL und IBL hinsichtlich der sekundären Endpunkte

Als sekundäre Endpunkte wurden für diese Studie das „Progression-free Survival“ und das „Event-free Survival“ gewählt. Eine Definition dieser Endpunkte wurde bereits im Abschnitt 2.4 vorgenommen. In den folgenden Abschnitten werden die erhobenen Ergebnisse für beide untersuchten Lymphomentitäten vergleichend dargestellt.

3.5.2.1) Progression-free Survival bei PBL und IBL

Das Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben, PFS) war für alle Patienten definiert als Zeitraum von Eintritt in die Studie bis zum Nachweis einer erneuten Tumorprogression nach Primärtherapie oder Tod des Patienten aufgrund des Tumorleidens [49]. Dieser Endpunkt ist deutlich „weicher“ als das Overall Survival, wie in Kapitel 2.4 ausführlich erläutert. In den folgenden Abbildungen sollen PBL und IBL hinsichtlich dieses sekundären Endpunktes miteinander verglichen werden. Es erfolgt dabei wiederum die Darstellung über alle Tumorstadien (Abb. 3.24 a) und gesondert für die Ausbreitungsstadien II-IV (Abb.3.24 b).

Abbildung 3.24 a)

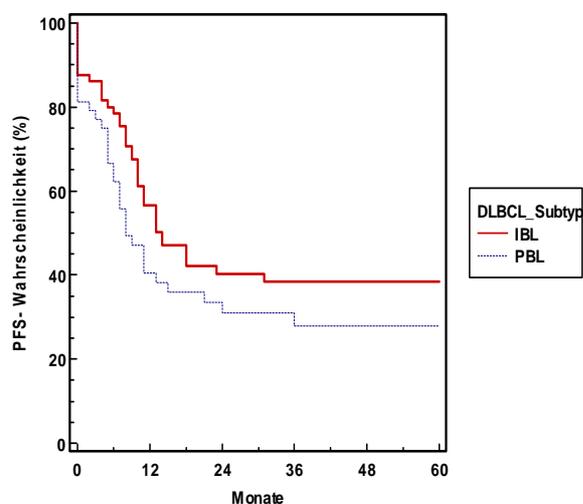
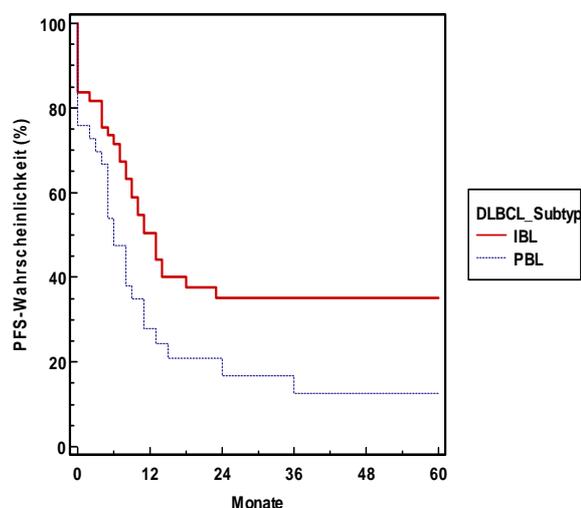


Abbildung 3.24 b)



Subtyp	Patientenzahl	2-Jahres-PFS [95% CI]	Medianes PFS in Monaten
<i>Alle Stadien (Abb. a)</i>			
PBL	48	33% [19-48%]	11
IBL	65	42% [29-55%]	14
<i>Stadium II-IV (Abb. b)</i>			
PBL	33	19% [4-33%]	6
IBL	49	37% [23-52%]	13

Abb. 3.24: Vergleich PBL-IBL hinsichtlich Progression-free Survival für
a) alle Tumorstadien (p=0,16) und
b) für die Stadien II-IV nach Ann-Arbor (p=0,02)

Für den sekundären Endpunkt des Progression-free Survival zeigte sich über alle Tumorstadien betrachtet kein signifikanter Unterschied zwischen PBL und IBL, die Wahrscheinlichkeit für das 2-Jahres-PFS beträgt 42% für die IBL und 33% für die PBL bei weitgehender Überschneidung der 95%-Konfidenzintervalle.

Bei der Betrachtung der nicht lokalisierten Stadien war der Unterschied dagegen signifikant, die 2-Jahres-progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit betrug hier 37% für die IBL und 19% für die PBL. Die niedrigen Fallzahlen führten jedoch auch hier zu sehr großen, sich teils überschneidenden Konfidenzintervallen.

3.5.2.2) Event-free Survival bei PBL und IBL

Als zweiter sekundärer Endpunkt wurde entsprechend internationalen Empfehlungen das Event-free Survival (ereignisfreies Überleben, EFS) gewählt. Dieses war beschränkt auf Patienten mit erreichter partieller Remission oder Komplettremission und definiert als der Zeitraum von Studieneintritt (Erstdiagnose des Lymphoms) bis zum Auftreten erneuten Tumorwachstums oder Tod jeglicher Ursache [49].

Da beim Event-free Survival nur die Patienten betrachtet wurden, die unter der Primärtherapie eine partielle oder komplette Remission erreicht hatten, war es zunächst von Interesse, wieviele Patienten überhaupt ein derartiges Ansprechen auf die Primärtherapie gezeigt hatten.

Daher soll die folgende Tabelle eine Zusammenfassung der Ansprechraten innerhalb des untersuchten Patientenguts für beide Lymphomentitäten geben.

Therapieansprechen	PBL		IBL	
	absolut	relativ	absolut	relativ
Komplette Remission (CR)	23	47,9 %	40	61,5 %
Partielle Remission (PR)	16	33,3 %	17	26,2 %
Kein Ansprechen (NR)	2	4,2 %	3	4,6 %
Early Death (ED)	7	14,6 %	5	7,7 %
gesamt	48	100 %	65	100 %

Tabelle 3.6: Therapieansprechen für PBL und IBL

Wie in Tabelle 3.6 dargestellt, wurde für die PBL in 81,2% und für die IBL in 87,7% der untersuchten Fälle durch die Primärtherapie einer partielle oder komplette Remission erreicht. Doch wie lange hält diese Remission an?

Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurde das Event-free Survival bestimmt, also die Zeit von Erstdiagnose bis zu einem Rezidiv beziehungsweise dem Tod des Patienten. Auch für diesen Endpunkt soll eine gegenüberstellende Betrachtung für lokalisierte und generalisierte Tumorstadien erfolgen.

Abbildung 3.25 a)

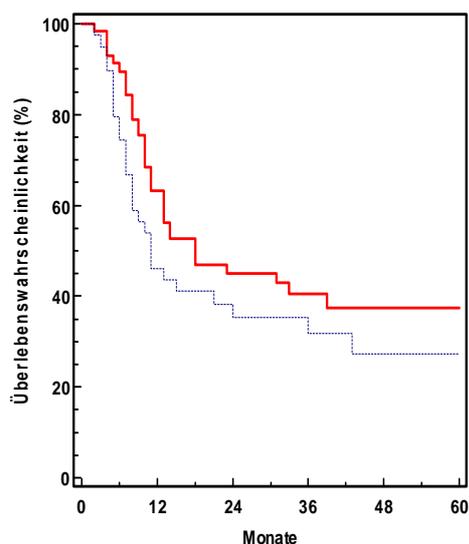
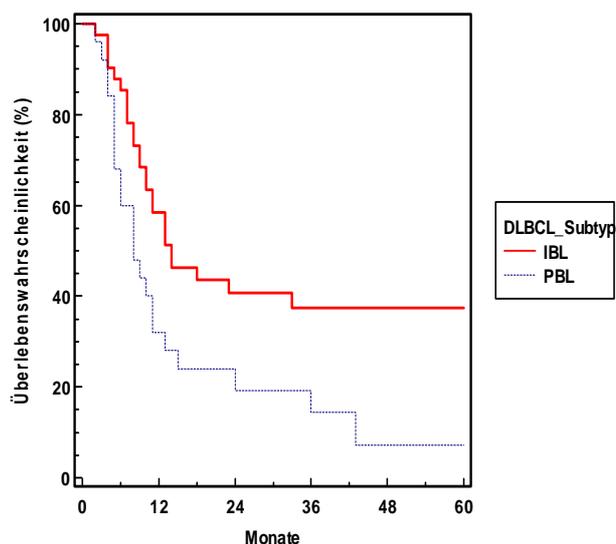


Abbildung 3.25 b)



Subtyp	Patientenzahl	2-Jahres-EFS [95% CI]	Medianes EFS in Monaten
<i>Alle Stadien (Abb. a)</i>			
PBL	39	35% [20-50%]	11
IBL	57	45% [32-58%]	18
<i>Stadium II-IV (Abb. b)</i>			
PBL	25	19% [3-35%]	8
IBL	41	41% [25-56%]	14

Abbildung 3.25: Vergleich PBL-IBL hinsichtlich Event-free Survival für
 a) alle Tumorstadien ($p=0,18$) und
 b) für die Stadien II-IV nach Ann-Arbor ($p=0,01$)

Es zeigten sich also hinsichtlich des Event-free Survival bei der Betrachtung über alle Tumorstadien keine signifikanten Unterschiede zwischen plasmoblastischen und immunoblastischen Lymphomen, die 95%-Konfidenzintervalle für das 2-Jahres-EFS überschneiden sich fast vollständig.

Bei der Betrachtung der Tumorstadien II-IV nach Ann-Arbor war der Unterschied dagegen signifikant, das 2-Jahres-EFS betrug hier 41% für die IBL und 19% für die PBL bei teilweiser Überschneidung der Konfidenzintervalle.

4) Diskussion

4.1) Darstellung und Bewertung der erhaltenen Ergebnisse

Insgesamt konnten nach erneuter pathohistologischer Diagnosesicherung, Überprüfung des Probenmaterials und retrospektiver katamnestischer Datenerhebung 48 plasmoblastische und 65 immunoblastische Lymphome in die Datenanalyse eingeschlossen werden. Die vorliegende Untersuchung analysiert damit die nach eigener Recherche größte bisher publizierte Fallzahl plasmoblastischer Lymphome in einer Studie [19,20].

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die plasmoblastischen Lymphome gegenüber den immunoblastischen Lymphomen mit einer schlechteren Prognose verbunden sind. Bezogen auf den primären Endpunkt Overall Survival (Gesamtüberleben) waren bei der Betrachtung über alle Tumorstadien die Unterschiede zwischen plasmoblastischen Lymphomen (PBL) und immunoblastischen Lymphomen (IBL) nur grenzwertig signifikant ($p=0,06$). Das mediane Gesamtüberleben betrug 14 Monate für die PBL und 23 Monate für die IBL. Für die sekundären Endpunkte Progression-free Survival und Event-free Survival zeigte sich bei den kleinen Fallzahlen kein signifikanter Unterschied bei ebenfalls deutlich erkennbarem Trend zu einer schlechteren Prognose für die PBL (PFS: $p=0,16$, EFS: $p=0,18$).

Doch die Betrachtung aller Tumorstadien beider Lymphome enthielt einen Faktor, der Anlass zu einer Fehlinterpretation der Ergebnisse sein könnte. Im lokalisierten Tumorstadium I nach Ann-Arbor konnte durch eine wirksame Lokalthherapie, insbesondere durch die Strahlentherapie, eine stabile Komplettremission erreicht werden. Dabei war die Wirksamkeit der Strahlentherapie bei diesen hochmalignen Lymphomen mit einer großen Wachstumsfraktion besonders hoch. So konnte bei den plasmoblastischen Lymphomen eine deutlich bessere Prognose für das Tumorstadium I im Vergleich zu den Stadien II-IV nachgewiesen werden (siehe Abbildung 3.7).. Bei den immunoblastischen Lymphomen im Tumorstadium I wurde die Strahlentherapie nur zweimal angewandt. Für die IBL zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Prognose zwischen Tumorstadium I nach Ann-Arbor und den Tumorstadien II und III, nur Stadium IV war mit einem signifikant schlechteren Überleben verbunden, siehe dazu Abbildung 3.15. Diese Unterschiede in der Behandlung und Prognose lokalisierter Stadien führen bei Betrachtung aller Stadien zu einer Verzerrung der Ergebnisse, da hierdurch die deutlich schlechtere Prognose der plasmoblastischen Lymphome in höheren Stadien maskiert wird. Daher wurden zur besseren Vergleichbarkeit beider Entitäten nochmals gesondert nur die Stadien II-IV nach Ann-Arbor verglichen. In diesen Stadien bestand bereits eine nicht nur lokale Tumorausbreitung, als einzige Therapie mit kurativem Ansatz stand für beide Lymphome hier nur die systemische

antrazyklinhaltige Chemotherapie zur Verfügung [44,45]. Bei dieser Betrachtung zeigte sich für die PBL im Vergleich zu den IBL ein hochsignifikant schlechteres Overall Survival ($p=0,0003$). Auch für die sekundären Endpunkte Progression-free Survival und Event-free Survival bestätigte sich ein signifikant schlechteres „Outcome“ für die PBL (PFS: $p=0,02$, EFS: $p=0,01$).

Insgesamt waren also die plasmoblastischen Lymphome gegenüber immunoblastischen Lymphomen, insbesondere in den nicht lokalisierten Tumorstadien, mit einer deutlich schlechteren Prognose hinsichtlich des Gesamtüberlebens, sowie des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des ereignisfreien Überlebens (EFS) verbunden.

Weiterhin wurden wichtige klinische Eigenschaften beider Lymphomentitäten dargestellt.

Plasmoblastische Lymphome traten häufig HIV-assoziiert auf (50 Prozent der untersuchten PBL-Patienten waren HIV-positiv), bei immunoblastischen Lymphomen wurde dagegen eine HIV-assoziierte Erkrankung nur in 2 Fällen beobachtet ($p<0,0001$).

Bei den HIV-positiven PBL-Patienten erfolgte die Erstdiagnose des Lymphoms häufig schon in deutlich jüngerem Lebensalter (siehe Abbildung 3.1), ansonsten konnten bei den untersuchten plasmoblastischen Lymphomen hinsichtlich Klinik und Prognose keine signifikanten Unterschiede zwischen HIV-positiven und HIV-negativen Patienten nachgewiesen werden.

Plasmoblastische Lymphome traten primär noch häufiger als immunoblastische Lymphome extranodal auf ($p=0,002$). Bevorzugte Primärlokalisationen waren dabei, wie in Abschnitt 3.1.4 dargestellt, mucosaassoziiert in Respirations- und Gastrointestinaltrakt zu finden.

Der International Prognostic Index (IPI) stellte sich für beide Lymphomentitäten, zusätzlich zur pathohistologischen Differenzierung, als geeignetes Instrument zur Unterscheidung klinischer Risikogruppen dar. Für sämtliche Faktoren des IPI konnten bei beiden Kollektiven signifikante Unterschiede hinsichtlich des Gesamtüberlebens aufgezeigt werden.

4.2) Diskussion der Vergleichbarkeit der Patientenkollektive

Zur Beurteilung der dargestellten Ergebnisse war eine entscheidende Fragestellung, ob beide Stichproben überhaupt miteinander vergleichbar waren. Eine Bildung von sogenannten „matched pairs“ war aufgrund der Studienvoraussetzungen, wie in Abschnitt 2.1 erläutert, wegen der Unkenntnis vieler klinischer Daten nicht möglich.

Stattdessen handelte es sich bei den beiden Patientenkollektiven um unverbundene Stichproben mit einer zufälligen Verteilung klinischer Risikofaktoren. Zur Beurteilung der Vergleichbarkeit beider Stichproben wurden daher zunächst die klinischen Daten bei Erstdiagnose vor Beginn der Therapie betrachtet.

4.2.1) Unterschiede hinsichtlich des HIV-Status

Der wesentlichste Unterschied bei der Betrachtung beider Kollektive war zunächst, dass die Hälfte der untersuchten plasmoblastischen Lymphome HIV-assoziiert auftraten, während diese Assoziation bei den Patienten mit immunoblastischen Lymphomen nur zweimal beobachtet wurde. Eine HIV-Infektion erhöht das Risiko des Auftretens lymphoproliferativer Erkrankungen [20], auch wenn seit Einführung der „highly active antiretroviral therapy“ (HAART) deren Inzidenz deutlich zurückgegangen ist [58,59]. Diffuse großzellige B-Zell-Lymphome stellen dabei eine AIDS-definierende maligne Erkrankung dar [20,60].

Vor Beginn der Studie war nicht abzuschätzen, ob und inwiefern sich die Prognose der PBL zwischen HIV-positiven und- negativen Patienten unterscheidet. Einerseits kann bei den AIDS-Patienten die Komorbidität die Prognose des Lymphoms negativ beeinflussen. Die Immunabwehr im Sinne einer „host“-Reaktion gegen die Tumorzellen kann vermindert sein. Auch Interaktionen zwischen antiretroviraler Therapie und Tumorthherapie, einhergehend mit erhöhter Toxizität, wären möglich [58,61]. Diese Faktoren würden eine schlechtere Prognose der HIV-positiven Patienten begründen. Andererseits waren die untersuchten HIV-positiven Patienten deutlich jünger als die HIV-negativen. Das hohe Lebensalter, unterschiedlich definiert als Lebensalter größer 60-70 Jahre, wird in zahlreichen Studien als Risikofaktor hinsichtlich der Prognose von Non-Hodgkin-Lymphomen beschrieben [46,62,63]. Dies wäre also ein Argument für eine schlechtere Prognose bei den HIV-negativen PBL-Patienten.

Daher wurden die PBL-Patienten in dieser Studie auch gesondert nach HIV-Status hinsichtlich des Overall Survival untersucht, die Resultate wurden in Abschnitt 3.3.2 dargestellt. Es zeigte sich dabei kein signifikanter Unterschied zwischen HIV-positiven und HIV-negativen Patienten (Abbildung 3.8, $p=0,34$).

Diese Ergebnisse werden auch von neueren Studien zu HIV-assoziierten Non-Hodgkin-Lymphomen untermauert. Diese belegen, dass Therapieverbesserungen und insbesondere die Einführung der „highly active anti-retroviral therapy“ (HAART) zu einer starken Verbesserung der Prognose für die hochmalignen NHL geführt haben, die nun mit der Prognose HIV-negativer Patienten vergleichbar ist [61,64-67].

4.2.2) Unterschiede hinsichtlich Tumorausbreitung und Risikofaktoren

Zur Beurteilung der Vergleichbarkeit der Ergebnisse der untersuchten plasmoblastischen und immunoblastischen Lymphome soll ebenfalls betrachtet werden, ob zwischen beiden Gruppen Unterschiede bezüglich der Tumorausbreitung bei Erstdiagnose und der Risikoverteilung nach dem International Prognostic Index (IPI) bestanden.

Hinsichtlich der Verteilung nach Tumorstadien waren die Unterschiede zwischen beiden Kollektiven nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,28$). Bei den IPI-Risikogruppen zeigte sich eine Verteilung, die mit einem niedrigerem Risiko für die PBL verbunden war, dieser Unterschied war grenzwertig signifikant ($p=0,09$). In Abschnitt 3.3.3 wurde für die plasmoblastischen Lymphome und analog in Abschnitt 3.4.2 für die immunoblastischen Lymphome der Einfluss des IPI-Scores auf die Prognose der untersuchten Lymphome nachgewiesen. Dabei besteht eine Übereinstimmung der eigenen Ergebnisse mit der auch für andere hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome nachgewiesenen Korrelation zwischen IPI-Score und Prognose [34]. Daher könnte für die eigenen Ergebnisse angenommen werden, dass die unterschiedliche Verteilung der Risikogruppen nach dem International Prognostic Index (IPI) wie oben dargestellt bei dem Vergleich beider Lymphome zu relativ verbesserten Überlebenszeiten für die plasmoblastischen Lymphome führten. Dies würde in der Folgerung bedeuten, dass bei Gleichverteilung der Riskogruppen nach IPI die Prognose plasmoblastischer Lymphome in Relation zu den immunoblastischen Lymphomen eher noch ungünstiger als dargestellt sein könnte.

4.2.3) Unterschiede hinsichtlich Therapie und Nachsorge

Während bisher die Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven vor Beginn der Primärtherapie betrachtet wurden, sollen nun auch mögliche Unterschiede in Therapie und Nachsorge diskutiert werden. So erhielten die Patienten aufgrund der Vielzahl involvierter behandelnder Einrichtungen keine einheitliche Primärtherapie. Einerseits wurden 80,9% der PBL-Patienten und 90,3% der IBL-Patienten mit einer Primärtherapie behandelt, die eine Chemotherapie nach dem CHOP-Schema beinhaltete. Andererseits wurde bei 16,7% der PBL aufgrund eines lokalisierten Tumorstadiums als Primärtherapie eine lokale Bestrahlung angewandt, diese Primärtherapie erhielten nur 3,2% der IBL-Patienten. Dieser Tatsache wurde durch die gesonderte Betrachtung der fortgeschrittenen Tumorstadien Rechnung getragen, in denen die Polychemotherapie derzeit der einzige kurative Ansatz ist.

Weiterhin führt die katamnestische Betrachtung der Behandlungsergebnisse zahlreicher verschiedener Einrichtungen zu einem durch unsystematische Fehler beeinflussten Ergebnis,

hervorgerufen durch Unterschiede in der Supportivtherapie oder der Dokumentation. Ein ähnliches Problem bei der Beurteilung der gewonnenen Ergebnisse wird ebenfalls hauptsächlich durch die Vielzahl behandelnder Einrichtungen hervorgerufen. Nach der Primärtherapie muss eine geeignete Nachsorge mit definierten Staging-Untersuchungen erfolgen. Die angewandten Nachsorgeschemata unterschieden sich jedoch zwischen den einzelnen Einrichtungen sowie regional und waren zusätzlich der zeitlichen Veränderung unterworfen. Ausmaß und Ergebnis der Staging-Untersuchungen sind abhängig von der behandelnden Einrichtung, dem Untersucher und den apparativen Grundlagen [68]. Anfällig für diesen Beobachtungsfehler sind insbesondere „weichere“ Endpunkte (siehe Abschnitt 2.4), dagegen wird der gewählte primäre Endpunkt Overall Survival davon nicht beeinflusst, da der Tod des Patienten unabhängig von den genannten klinischen Staging-Untersuchungen eindeutig datierbar ist.

4.2.4) Unterschiede hinsichtlich der Diagnosezeitpunkte

Die Unterschiede in der Verteilung der Zeitpunkte der Erstdiagnosen, wie in Abbildung 3.6 in Abschnitt 3.1.5 in Form eines Boxplots dargestellt, sind nicht signifikant ($p=0,17$), wobei sich ein Trend zu späteren Erstdiagnosen für die immunoblastischen Lymphome zeigt. Die Medianwerte für das Jahr der Erstdiagnose lagen für die untersuchten Patienten bei 1997 für die plasmoblastischen Lymphome und 1999 für die immunoblastischen Lymphome.

FISHER et al. [53] verglichen in einer 1993 publizierten Studie verschiedene Chemotherapie-schemata in der Behandlung diffuser großzelliger B-Zell-Lymphome. Sie wiesen dabei auf die mit dem medizinischen Fortschritt einhergehende Verbesserung der Prognose hochmaligner Non-Hodgkin-Lymphome als wichtige Einflussgröße bei „historischen Vergleichen“ hin. Demzufolge verbessert sich die Prognose einer malignen Erkrankung auch bei gleichbleibender Tumorthherapie durch die stetigen Verbesserungen in der medizinischen Versorgung und der Supportivtherapie.

Für die eigenen Ergebnisse ist aufgrund der nur geringfügig unterschiedlichen Verteilungen der Erstdiagnosezeitpunkte anzunehmen, dass diese „Störgröße“ keinen erheblichen Einfluss auf die Unterschiede bezüglich der Endpunkte zwischen beiden Lymphomentitäten hatte.

4.3) Vergleich mit anderen Studien

Die Diskussion der Ergebnisse dieser Studie in Relation zu anderen Studien wird im Folgenden in drei Abschnitte gegliedert. Zunächst werden dabei die eigenen Ergebnisse mit bereits publizierten Studien zu plasmoblastischen Lymphomen verglichen, nachfolgend erfolgt ein Vergleich mit den existierenden Studien zu immunoblastischen Lymphomen. Beiden Abschnitten liegt dabei die Subklassifikation auf morphologischer und immunhistochemischer Basis zugrunde. In einem dritten Abschnitt sollen dann die eigenen Ergebnisse im Zusammenhang mit den Studien auf der Basis einer molekulargenetischen Subklassifikation der DLBCL diskutiert werden.

Um bei der Bewertung der Unterschiede zu anderen publizierten Studien die durch „historische Vergleiche“ erzeugten möglichen Verzerrungen zu beachten, werden in den folgenden Betrachtungen für die aufgeführten Studien auch die Rekrutierungszeiträume mit angegeben.

4.3.1 Vergleich mit Studien zu plasmoblastischen Lymphomen

Seit der Erstbeschreibung des plasmoblastischen Lymphoms im Jahr 1997 durch DELECLUSE et al. [1] wurden nur wenige Studien zur klinischen Prognose plasmoblastischer Lymphome (PBL) mit einer statistisch auswertbaren Fallzahl publiziert. Die Mehrzahl der Publikationen präsentierte sich dagegen als Fallstudien mit weniger als fünf beobachteten Patienten. Diese Fallstudien gaben in der Mehrzahl Hinweis auf eine ausgesprochen schlechte Prognose plasmoblastischer Lymphome. In vielen Arbeiten wurde darauf hingewiesen, dass das klinische Erscheinungsbild und die histologische Morphologie der PBL zunächst ein undifferenziertes Karzinom vortäuschen können, erst der immunhistochemische Nachweis entsprechender Plasmazellmarker oder intrazytoplasmatischer Immunglobuline war in diesen Fällen richtungsweisend [1,8,69,70]. Einige Studien beschreiben eine große pathomorphologische Heterogenität innerhalb der untersuchten Fälle, dabei erscheint insbesondere die Abgrenzung zu undifferenzierten Plasmozytomen als pathodiagnostisch ausgesprochen schwierig [47,48,69,71]. Eine Übersichtsarbeit von RAFANIELLO RAVIELE et al. [19] fasst dabei die publizierten Fallstudien und Daten zu plasmoblastischen Lymphomen tabellarisch zusammen. Die für einen Vergleich mit den eigenen beobachteten Überlebenszeiten nutzbaren Daten der unterschiedlichen Studien mit Fallzahlen über 10 Patienten werden in der folgenden Tabelle kurz zusammengefasst.

Studie	Fallzahl PBL	Medianes OS in Monaten	Weitere Daten zum Überleben, beobachtete Endpunkte
Eigene Studie	n= 48	14	2-Jahres-OS: 37 % 5-Jahres-OS: 27 %
Delecluse et al. [1]	n= 11	6	9 Pat. verstorben (1-16 Monate), 2 Pat. lebend (8, 18 Monate)
Simonitsch-Klupp et al. [72]	n= 15	14	2-Jahres-OS: 0 %
Teruya-Feldstein et al. [69]	n= 12	nicht erreicht	4/12 Patienten in Beobachtungszeit (median 15 Monate) verstorben
Gaidano et al. [2]	n= 10	17	7 Pat. verstorben (1-28 Monate), 3 Pat. lebend (26-54 Monate)
Colomo et al. [71]	n= 19	8	12 Pat. verstorben (1-28 Monate), 7 Pat. lebend (4-40 Monate)
Dong et al. [15]	n= 11	7	alle 11 Patienten nach 34 Monaten verstorben

Tabelle 4.1: Vergleich der eigenen Ergebnisse mit anderen Studien zu PBL
(OS: Overall Survival, Gesamtüberleben)

In der Erstbeschreibung des plasmoblastischen Lymphoms im Jahre 1997 beschrieben DELECLUSE et al. [1] eine Sammlung von insgesamt 16 Fällen eines neuartigen, HIV-assoziierten Lymphoms der Mundhöhle. In 11 Fällen konnten Daten zum Overall Survival gesammelt werden, bei einer maximalen Beobachtungszeit von 18 Monaten. In diesem Zeitraum verstarben 9 von 11 Patienten, das mediane Overall Survival betrug 6 Monate.

SIMONITSCH et al. [72] untersuchten retrospektiv 66 DLBCL aus der Zeit von 1991-2000, davon wurden 15 Fälle als „diffuse großzellige B-Zell-Lymphome mit plasmoblastisch/plasmocytischen Merkmalen“ diagnostiziert. Diese Patienten zeigten eine zu den in der eigenen Studie untersuchten Fällen vergleichbar schlechte Prognose. So ist das mediane Overall Survival mit 14 Monaten identisch, allerdings verstarben alle 15 beobachteten Patienten innerhalb der ersten 2 Jahre. Auffällig bei der immunhistochemischen Analyse der beschriebenen Fälle ist der überwiegend positive Nachweis von CD20 (14 von 15 Fällen), der Nachweis von bcl-2 in mindestens 50% der Tumorzellen, die im Vergleich mit den eigenen Fällen niedrige Wachstumsfraktion (median 70%, insgesamt von 60-90%) und der intrazytoplasmatische Nachweis von IgM in 14 von 15 Fällen.

Diese immunhistochemischen Ergebnisse lassen vermuten, dass bei den untersuchten Fällen mehrere verschiedene pathomorphologische Entitäten zusammengefasst wurden. Diese Vermutung äußerten auch die Autoren der Publikation in der Diskussion ihrer Ergebnisse. TERUYA-FELDSTEIN et al. [69] untersuchten retrospektiv 12 Fälle aus dem Zeitraum von 2001-2003, es wurden dabei im Rahmen des Primärstaging ausschließlich Tumore in den Tumorstadien I (3 Patienten) und IV (9 Patienten) nach Ann-Arbor beobachtet. Alle Patienten waren männlich, bei 50 Prozent der Patienten bestand eine nachgewiesene HIV-Infektion. Insgesamt verstarben 4 der 12 Patienten im jeweiligen Beobachtungszeitraum, bei einem medianen „follow-up“ von 15 Monaten. Für die HIV-negativen Patienten zeigte sich ein medianes Overall Survival von 12 Monaten, bei den HIV-positiven Patienten verstarb ein Patient nach 4 Monaten, 5 Patienten zeigten bei Beobachtungsende keine Krankheitszeichen (medianes „follow-up“ 22 Monate).

GAIDANO et al. [2] untersuchten 2002 histologisch und molekulargenetisch 12 Fälle HIV-assoziiertes plasmoblastisches Lymphome, in 10 Fällen wurden dabei auch klinische Daten gesammelt. Alle Patienten erhielten im Rahmen der Primärtherapie eine antrazyklinhaltige Polychemotherapie, es ergab sich ein medianes Gesamtüberleben von 17 Monaten, in 2 Fällen konnten auch stabile Komplettremissionen von über 50 Monaten nachgewiesen werden. In der Beschreibung der molekulargenetischen Entstehung plasmoblastischer Lymphome wiesen die Autoren auf Unterschiede hinsichtlich des Nachweises somatischer Immunglobulin-Hypermutationen hin. Da diese Hypermutationen als Zeichen der stattgehabten Antigenstimulation im Keimzentrum gewertet werden, schlussfolgerten die Autoren, dass plasmoblastische Lymphome möglicherweise nicht nur aus Post-Keimzentrums-Zellen, sondern auch aus Präkeimzentrumszellen entstehen, die in Richtung in kurzlebige Plasmazellen/Plasmoblasten differenziert sind.

COLOMO et al. [71] beschrieben 2004 plasmoblastische Lymphome als heterogene Gruppe verschiedener Entitäten. Nach erneuter pathohistologischer Diagnostik an 50 archivierten DLBCL mit Negativität für CD20/CD79a unterschieden sie 3 Entitäten plasmoblastischer Lymphome: „PBL of oral mucosa type“ entsprechend der Erstbeschreibung durch DELECLUSE et al. [1], PBL mit plasmozytischer Differenzierung und sekundäre PBL bei primären Plasmazytomen. Für den Vergleich zu den Ergebnissen anderer Studien können nur die Ergebnisse für primäre plasmoblastische Lymphome verwandt werden, da dies bei der eigenen Studie wie auch bei allen anderen Studien ein Einschlusskriterium darstellte. Für die somit zu betrachtenden 39 Fälle konnten in 19 Fällen klinische Daten zum Verlauf gesammelt werden, diese Daten sind in der Publikation aufgelistet. Nach eigener statistischer Auswertung ergibt sich

aus diesen publizierten Daten ein medianes Gesamtüberleben von 8 Monaten, zwischen den Fällen mit rein immunoblastischer/ plasmoblastischer Morphologie (n=10) und der zweiten Gruppe mit teilweise Nachweis kleinerer, differenzierterer Zellen ähnlich reifen Plasmazyten (n=9) wurde kein Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens nachgewiesen (p=0,91), nur für jeweils einen Patienten wurde ein Überleben über 24 Monate beobachtet.

DONG et al. [15] untersuchten retrospektiv 13 Fälle von HIV-assoziierten plasmoblastischen Lymphomen, in 11 Fällen konnten dabei klinische Daten zum Überleben gesammelt werden. Es ergab sich ein medianes Überleben von 7 Monaten, nach 34 Monaten waren alle 11 Patienten verstorben.

Die Ergebnisse der dargestellten Studien zeigen insgesamt konsistent mit den eigenen Ergebnissen eine ausgesprochen schlechte Prognose für die plasmoblastischen Lymphome. Dabei werden die Ergebnisse der dargestellten bisherigen Publikationen zum klinischen Verlauf der PBL nun anhand einer deutlich größeren Fallzahl bestätigt.

4.3.2 Vergleich mit Studien zu immunoblastischen Lymphomen

Während verschiedene Studien den Subtyp „immunoblastisches Lymphom“ als signifikanten Risikofaktor für DLBCL bezüglich Overall Survival beziehungsweise Disease-free Survival identifizierten [43,57,78], konnte in anderen Studien kein signifikanter prognostischer Unterschied zwischen immunoblastischen und anderen diffusen großzelligen B-Zell-Lymphomen nachgewiesen werden [74,75]. Zunächst werden die publizierten Daten zum Overall Survival immunoblastischer Lymphome tabellarisch zusammengefasst.

Studie	Fallzahl IBL	Medianes OS in Monaten	Daten zu Gesamtüberleben (OS) in Prozent
Eigene Studie	n= 65	23	2-Jahres-OS: 49 5-Jahres-OS: 36
Ott et al. [78]	n= 70	>24 Monate	2-Jahres-OS: >50, <60
Engelhard et al. [57]	n= 33	16	2-Jahres-OS: 24
Salar et al. [74]	n= 25	k.A.	2-Jahres-OS: 45
De Paepe et al. [43]	n= 8	41	5-Jahres-OS: 44

Tabelle 4.2: Vergleich der eigenen Ergebnisse mit anderen Studien zu IBL (OS: Overall Survival/ Gesamtüberleben, k.A.: keine Angabe)

OTT et al. [78] untersuchten 2010 im Rahmen der klinischen, prospektiven Studie „RICOVER-60“ der Deutschen Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL) das Overall Survival und Event-free Survival an insgesamt 949 Patienten, die randomisiert mit Polychemotherapie nach CHOP-14-Schema mit oder ohne 8 Zyklen Rituximab behandelt wurden. Nach morphologischen Kriterien wurden dabei 70 Fälle als immunoblastische Lymphome und 516 Fälle als centroblastische Lymphome diagnostiziert. In 506 Fällen stand weiteres Probenmaterial zur Verfügung, hier wurde nach immunohistochemischer Diagnostik der HANS-Algorithmus [77] benutzt, um die untersuchten Lymphome zusätzlich in die Risikogruppen „GCB“ und „non-GCB“ zu klassifizieren. Sowohl Overall Survival als auch Event-free Survival waren bei den immunoblastischen Lymphomen gegenüber den centroblastischen Lymphomen signifikant verringert (OS: $p=0,004$, EFS: $p=0,013$), die Unterschiede waren besonders in dem mit Rituximab behandelten Studienarm hochsignifikant. Dagegen konnten zwischen den mittels HANS-Algorithmus differenzierten Risikogruppen unabhängig von der Therapie keine prognostischen Unterschiede hinsichtlich des Overall Survival festgestellt werden ($p=0,514$).

In dieser aktuellen, prospektiven Studie konnten die immunoblastischen Lymphome als prognostisch ungünstige Risikogruppe innerhalb der diffusen großzelligen B-Zell-Lymphome identifiziert werden. Das Overall Survival ist gegenüber den eigenen IBL-Daten verbessert, dies kann maßgeblich auf die Verbesserung der Therapie durch die zusätzliche Gabe von Rituximab bei einem Teil der Studienpatienten zurückzuführen sein, weiterhin könnte dies auch in der Verbesserung der Supportivtherapie begründet liegen.

ENGELHARD et al. [57] publizierten bereits 1997 die Ergebnisse einer randomisierten prospektiven Studie an insgesamt 219 DLBCL (Erstdiagnosen zwischen 1986 und 1989), davon wurden 33 Fälle als immunoblastische Lymphome identifiziert. Hervorgehoben werden muss dabei, dass nur Lymphome der Tumorstadien II-IV nach Ann-Arbor in die Studie eingeschlossen wurden. Das 2-Jahres-Überleben ist mit 24% dementsprechend schlecht. Zum Vergleich mit den eigenen Ergebnissen müssen daher die in Abbildung 3.22 im Abschnitt 3.5.1 dargestellten Ergebnisse für die Tumorstadien II-IV herangezogen werden. Das mediane Overall Survival bei den zu betrachtenden 49 IBL mit Tumorstadien II-IV beträgt in der eigenen Studie 22 Monate und ist damit deutlich besser als in der Studie von ENGELHARD et al., auch für das 2-Jahres-Überleben zeigt sich mit 45% in der eigenen Studie ein deutlich besseres Ergebnis.

SALAR et al. [74] beschrieben 105 DLBCL mit Erstdiagnosen zwischen 1993 und 1996, davon wurden 25 als immunoblastische Lymphome klassifiziert. Für die immunoblastischen Lymphome zeigte sich ein 2-Jahres-Überleben von 45%, dieses war gegenüber den untersuchten

80 centroblastischen Lymphomen mit einem 2-Jahres- Überleben von 49% nicht signifikant verringert.

DE PAEPE et al. [43] untersuchten retrospektiv 153 Fälle, die zwischen 1990 und 2003 als DLBCL diagnostiziert wurden, dabei wurden 8 Fälle als immunoblastische Lymphome klassifiziert. Für die IBL zeigte sich ein medianes Overall Survival von 41 Monaten und ein 5-Jahres-Überleben von 44%, die Unterschiede zum Gesamtkollektiv der betrachteten DLBCL im Overall Survival (medianes OS: 115 Monate, 5-Jahres-OSR: 62%) waren jedoch nicht signifikant ($p=0,26$), lediglich für das zusätzlich betrachtete Disease-free Survival war für die IBL hochsignifikant verringert ($p=0,001$).

DIEBOLD et al. [75] fanden in einer retrospektiven Kohortenanalyse von 444 DLBCL aus dem Jahr 1996 keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich 5-Jahres-Overall Survival und 5-Jahres-Failure-free Survival zwischen centroblastischen und immunoblastischen Lymphomen, allerdings wurde in dieser Studie das Vorkommen von Immunoblasten bei den untersuchten DLBCL als unabhängiger Risikofaktor mit signifikanten Unterschieden im Overall Survival identifiziert. Das 5-Jahres-Überleben für DLBCL ohne immunoblastische Zellen betrug dabei 51% gegenüber 44% für die DLBCL, bei denen Immunoblasten nachgewiesen wurden.

Auch KWAK et al. [73] konnten bei einer retrospektiven Analyse von 85 Fällen mit DLBCL, darunter 19 IBL, aus dem Zeitraum von 1975 bis 1986 keine signifikanten Unterschiede im Overall Survival zwischen den Subtypen feststellen.

Wie in Tabelle 4.2 zusammengefasst dargestellt, sind die eigenen Ergebnisse zum Gesamtüberleben immunoblastischer Lymphome mit den bisherigen Publikationen vergleichbar. Die dargestellten Daten unterstützen die Annahme dieser Studie, dass die immunoblastischen Lymphome aufgrund ihrer schlechten Prognose innerhalb der DLBCL eine geeignete Vergleichsgruppe zur Untersuchung der plasmoblastischen Lymphome darstellen.

4.3.3) Vergleich mit Studien zur Molekulargenetik diffuser großzelliger B-Zell-Lymphome

Um die eigenen Ergebnisse zur Prognose plasmoblastischer und immunoblastischer Lymphome einordnen zu können, ist auch der Vergleich mit den Ergebnissen anderer Studien nötig, die molekulargenetische Untersuchungen zur Grundlage einer völlig anderen Klassifikation diffuser großzelliger B-Zell-Lymphome nehmen.

Einen Überblick über die publizierten Ergebnisse hinsichtlich des Gesamtüberlebens in den nachfolgend vorgestellten Studien gibt Tabelle 4.3.

Studie	Fallzahlen Risikogruppen	Medianes OS	5-Jahres-OS in Prozent
Eigene Studie	IBL: 65 PBL: 48	IBL: 23 Monate PBL: 14 Monate	IBL: 36 PBL: 27
Alizadeh et al. [36]	GCB: 19 ABC: 21	keine Angabe	GCB: 76 ABC: 16
Rosenwald et al. [37]	GCB: 115 ABC: 73	keine Angabe	GCB: 60 ABC: 35
Colomo et al. [76]	GC(CD10+): 24 GC(CD10-) : 30 postGC : 60	keine Angabe	GC (CD10+): 43 GC (CD10-) : 57 postGC : 40
Hans et al. [77]	GCB: 64 non-GCB: 88	GCB: >10 Jahre Non-GCB: < 2 Jahre	GCB: 76 Non-GCB: 34

Tabelle 4.3: Vergleich der eigenen Ergebnisse mit molekulargenetischen Studien (OS: Overall Survival, Gesamtüberleben)

In einer im Jahr 2000 von ALIZADEH et al. [36] veröffentlichte Studie zur Klassifikation diffuser großzelliger B-Zell-Lymphome wurden auf der Basis von Genexpressionsprofilen grundsätzlich zwei Risikogruppen identifiziert: die „Germinal Center B-Cell (GCB)-like“-Lymphome mit pathogenetischen Eigenschaften von Keimzentrumzellen, die „Activated B-Cell (ABC)-like“ mit Merkmalen der Aktivierung peripherer B-Zellen nach Kontakt mit dem Keimzentrum. Zwischen diesen beiden Gruppen konnten für insgesamt 40 untersuchte DLBCL signifikante Unterschiede im 5-Jahres-Overall Survival festgestellt werden, dieses betrug für die „GCB-like“-Gruppe 76% und für die „ABC-like“-Gruppe 16% ($p=0,01$). Jedoch wurde von den Autoren hervorgehoben, dass innerhalb beider Risikogruppen eine große Heterogenität hinsichtlich der nachgewiesenen Genexpression sowie des klinischen Verlaufs bestand. Es konnte keine Korrelation zwischen molekulargenetisch und histologisch definierten Subtypen nachgewiesen werden.

2002 publizierten ROSENWALD et al. [37] eine große Studie über „den Nutzen molekulargenetischer Untersuchungen für die Prognoseabschätzung nach primärer Chemotherapie bei diffusen großzelligen B-Zell-Lymphomen“. Es wurde Probenmaterial von 240 DLBCL-Patienten molekulargenetisch untersucht und mit den Ergebnissen der retrospektiven klinischen Recherche korreliert. Dabei formulierten die Autoren ein Gen-Modell zur Vorhersage des Overall Survival nach Chemotherapie, es wurden aufgrund unterschiedlicher

Genexpression 3 Risikogruppen identifiziert: die bereits bei ALIZADEH et al. [36] beschriebenen „GCB-like“ und „ABC-like“ sowie als Zusammenschluss aller nicht in diese beiden Gruppen klassifizierbaren Fälle eine als „type 3“-benannte Risikogruppe. Prognostisch zeigt sich für die „GCB-like“-Gruppe ein hochsignifikant besseres 5-Jahres- Overall Survival als für die „ABC-like“-Gruppe („GCB-like“ 60 Prozent, „ABC-like“ 35 Prozent, „type 3“ 39 Prozent, $p < 0,001$). Während schon die Namensgebung der beiden Risikogruppen „Germinal Center B-Cell-like“ und „Activated B-Cell-like“ auf die postulierte Korrelation zu den entsprechenden Differenzierungsstadien der B-Zellen im Gesunden hinweist, steht für die „type-3“ kein klar definiertes Korrelat zur Verfügung. In dieser Studie findet sich ebenfalls ein Versuch, die neuen molekulargenetischen Ergebnisse zu einer parallel erfolgten immunhistochemischen Klassifizierung ins Verhältnis zu setzen. Die dazu aufgeführten Ergebnisse weisen auf eine geringe Korrelation beider Ansätze hin, so findet sich ein relativ großer Anteil der centroblastischen Lymphome nicht nur bei den keimzentrumsähnlichen „GCB-like“, sondern auch bei den „ABC-like“ und „type-3“. Für immunoblastische und plasmoblastische Lymphome findet sich eine Einordnung in alle 3 molekulargenetischen Subtypen, lediglich eine relative Tendenz zur Zuordnung zu „ABC-like“ und „type-3“ lässt sich aus den dargestellten Ergebnissen erkennen. Weiterhin zeigt sich allen 3 molekulargenetischen definierten Risikogruppen ein relativ hoher Anteil immunhistologisch nicht klassifizierter Fälle (insgesamt 15 Prozent).

Die Studien von ALIZADEH et al. und ROSENWALD et al. legten die Grundlage für alle später erschienenen Arbeiten zur Risikoklassifikation der DLBCL auf der Basis molekulargenetischer Untersuchungen.

2003 versuchten COLOMO et al. [76] unter Verwendung des Nachweises von bcl-6 und CD10 als Keimzentrumsmarker, sowie MUM1 und CD138 als Marker der B-Zell-Aktivierung, eine Unterteilung in die molekulargenetisch identifizierten Risikogruppen an 128 Patienten mittels Immunhistochemie nachzuvollziehen. Sie teilten dabei die Gruppe der keimzentrumsartigen DLBCL („GCB-like“) in CD10-positive und CD10-negative „GC“-Lymphome, als dritte Kategorie werden die „postGC“ als Äquivalent zu aktivierten B-Zellen nach Keimzentrumskontakt beschrieben. Zwischen diesen drei immunhistochemisch definierten Gruppen fanden sich keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben.

HANS et al. [77] veröffentlichten 2004 einen Algorithmus auf der Basis des Nachweises immunhistochemischer Marker zur Klassifikation diffus großzelliger B-Zell-Lymphome in zwei Risikogruppen: die „GCB“ und die „non-GCB“. Dabei führte der Nachweis der Keimzentrumsmarker CD10 und bcl-6 bei gleichzeitiger Negativität für MUM1 zur Einstufung

in die „GCB“-Gruppe, bei Negativität für bcl-6 beziehungsweise Nachweis von MUM-1 erfolgte die Einstufung als „non-GCB“. Ziel dieser später als „Hans-Algorithmus“ bezeichneten Klassifikation auf immunhistochemischer Basis war es, die ursprünglich molekulargenetisch definierten Risikogruppen nun für den klinischen Alltag nutzbar zu machen. Der Vergleich mit auf der Basis eines cDNA-Mikroarrays gewonnenen molekulargenetischen Daten zeigt allerdings in 22 Fällen eine Dissonanz der Klassifikationen, diese Patienten wurden immunhistochemisch als „non-GCB“ und molekulargenetisch als „GCB“ klassifiziert. Da sich diese Fälle prognostisch vergleichsweise ungünstig verhielten, nahmen die Autoren eher die Zugehörigkeit zur „non-GCB“-Gruppe an. Es wurde in diesem Zusammenhang diskutiert, ob es bei molekulargenetischen Untersuchungen durch das Vorhandensein „normalen“ Lymphknotengewebes im Probenmaterial zu einer fälschlichen Einstufung in die „GCB“-Gruppe kommen kann. Die Autoren sehen hier einen Vorteil der immunhistochemischen Untersuchung, da die Anfärbung der Tumorzellen und des Umgebungsgewebes differenziert werden kann. Der HANS-Algorithmus fand in der Folgezeit immer weitere Verbreitung in der klinischen Diagnostik, obwohl der prognostische Wert der so klassifizierten Risikogruppen weiter kontrovers diskutiert wurde. Wie bereits in Abschnitt 4.3.2 dargestellt, konnten OTT et al. [78] in einer großen prospektiven, randomisierten Studie keine relevanten prognostischen Unterschiede zwischen den Risikogruppen „GCB“ und non-GCB“ feststellen.

Zusammengefasst zeigt sich zunächst im Vergleich mit den ebenfalls in Tabelle 4.3 aufgeführten eigenen Ergebnissen, dass das Overall Survival der untersuchten immunoblastischen Lymphome vergleichbar mit den publizierten Überlebensdaten für den molekulargenetisch definierten „Activated B-Cell-like“-Typ diffuser großzelliger B-Zell-Lymphome ist. Dagegen hatten die untersuchten plasmoblastischen Lymphome der eigenen Studie eine deutlich schlechtere Prognose. Möglicherweise bildet die bisherige molekulargenetische basierte Einteilung noch nicht das gesamte Spektrum vorhandener Entitäten innerhalb der diffusen großzelligen B-Zell-Lymphome ab. Immunhistochemische Untersuchungen wie die vorgestellte Studie könnten bei der Identifikation weiterer Risikogruppen einen wichtigen Beitrag leisten.

4.4) Schlussfolgerungen

Die untersuchten plasmoblastischen zeigten ein großes Spektrum an nodalen oder extranodalen Primärlokalisationen, dabei traten plasmoblastische Lymphome häufig extranodal und schleimhautassoziiert in Atemwegen oder Verdauungstrakt auf.

Trotz niedriger Inzidenz könnte die Kenntnis dieser hochmalignen Erkrankung insbesondere bei undifferenziert erscheinenden, großzelligen Tumoren in die differentialdiagnostischen Überlegungen mit eingehen. Erst die Diagnosefindung ist in diesen Fällen der Schlüssel zu einer zielgerichteten Therapie.

Plasmoblastische Lymphome treten deutlich häufiger als immunoblastische Lymphome HIV-assoziiert auf, allerdings ist auch eine Erkrankung ohne Immundefizienz möglich. Die HIV-Infektion stellte dabei für die untersuchten PBL-Fälle keinen zusätzlichen Risikofaktor hinsichtlich des Gesamtüberlebens dar.

Mit dem plasmoblastischen Lymphom wird ein Subtyp diffus großzelliger B-Zell-Lymphome identifiziert, der von der bisherigen leitliniengerechten Polychemotherapie ausgesprochen wenig profitiert. Dabei ist die Prognose ebenfalls deutlich ungünstiger als die der auf Basis molekulargenetischer Untersuchungen klassifizierten „Activated B-Cell-like“-Lymphome.

Während die Einführung des monoklonalen CD20-Antikörpers Rituximab in der Therapie der DLBCL kann die Prognose immunoblastischer Lymphome verbessern kann, ist dies für die plasmoblastischen Lymphome kaum zu erwarten, da sie das Antigen CD20 in der Regel nicht exprimieren [1,19-22].

Die Diagnose eines plasmoblastischen Lymphoms im Rahmen der morphologisch und immunhistochemisch basierten Subtypisierung diffuser großzelliger B-Zell-Lymphome könnte daher bei Klinikern zu einer differenzierteren Aufklärung des Patienten hinsichtlich Verlauf und Prognose der Erkrankung und gegebenenfalls zum Einschluss in klinische Studien mit experimentellen, aggressiveren Therapieansätzen führen.

5) Zusammenfassung

Hintergrund: Das plasmoblastische Lymphom (PBL) wurde erstmals 1997 von der Berliner Arbeitsgruppe STEIN beschrieben und 2008 als eigenständiger Subtyp der diffusen großzelligen B-Zell-Lymphome (DLBCL) in die WHO-Klassifikation aufgenommen. Bisherige Studien beschrieben eine schlechte Prognose für die PBL, diese Ergebnisse wurden jedoch bisher noch nicht an einer größeren Fallzahl validiert. Auch ein direkter Vergleich zum immunoblastischen Lymphom (IBL), einem ebenfalls mit ungünstiger Prognose assoziierten Subtyp der DLBCL, wurde bisher noch nie vorgenommen.

Methoden: In einer retrospektiven Studie wurden daher für 48 PBL und 65 IBL durch katamnestische Recherche klinische Daten und Überlebenszeiten ermittelt. Mittels des Kaplan-Meier-Verfahrens erfolgte die statische Auswertung für die Endpunkte Overall Survival (OS), Progression-free Survival (PFS) und Event-free Survival (EFS)

Ergebnisse: PBL traten deutlich häufiger HIV-assoziiert auf als IBL ($p < 0,0001$). Die HIV-Patienten waren signifikant jünger, ansonsten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich klinischer Risikofaktoren zwischen HIV-positiven und -negativen Patienten. Die HIV-Infektion war für die untersuchten PBL kein signifikanter Risikofaktor hinsichtlich des Overall Survival.

Zwischen PBL und IBL wurden für Primärstaging und die Risikofaktoren des International Prognostic Index (IPI) wurden keine signifikanten Unterschiede beobachtet. Weiterhin bestanden hinsichtlich der zeitlichen Verteilung der Erstdiagnosen und der erhaltenen Primärtherapien keine signifikanten Unterschiede.

Über alle Tumorstadien wurde für das Overall Survival wurde eine schlechtere Prognose der PBL nachgewiesen (2-Jahres-OS: PBL 37%, IBL 49%, $p=0,06$), die Unterschiede im PFS und EFS waren nicht signifikant. Bemerkenswert war die gute Prognose noch lokalisierter PBL mit einem 2-Jahres-OS von 86% unter uneinheitlicher Primärtherapie. Bei den weiter ausgebreiteten Tumoren (Stadium II-IV nach Ann- Arbor) zeigte sich eine hochsignifikant schlechtere Prognose für die PBL hinsichtlich Overall Survival (2-Jahres-OS: PBL 17%, IBL 45%, $p=0,0003$), sowie signifikante Unterschiede in PFS ($p=0,02$) und EFS ($p=0,01$).

Schlussfolgerung: Mit dem plasmoblastischen Lymphom wird somit ein Subtyp diffuser großzelliger B-Zell-Lymphome identifiziert, der von der bisherigen leitliniengerechten Therapie ausgesprochen wenig profitiert. Daher müssen neue Therapieansätze für die PBL entwickelt werden, deren Ergebnisse dann in prospektiven klinischen Studien untersucht werden sollten.

6) Literaturverzeichnis

- 1 Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, Dallenbach F, et al. Plasmablastic Lymphomas of the Oral Cavity: A New Entity Associated with the Human Immunodeficiency Virus Infection. *Blood* 1997;89(4):1413-20.
- 2 Gaidano G, Cerri M, Capello D, et al. Molecular histogenesis of plasmablastic lymphoma of the oral cavity. *Br J Haematol* 2002;119(3):622-8.
- 3 Lester R, Li C, Phillips P, et al. Improved Outcome of Human Immuno-deficiency Virus-Associated Plasmablastic Lymphoma of the Oral Cavity in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy: A report of two cases. *Leuk Lymphoma* 2004;45(9):1881-5.
- 4 Cioc AM, Allen C, Kalmar JR, Suster S, Baiocchi R, Nuovo GJ. Oral plasmablastic lymphomas in AIDS patients are associated with human herpesvirus 8. *Am J Surg Pathol* 2004;28(1):41-6.
- 5 Carbone A, Gaidano G, Gloghini A, Ferlito A, Rinaldo A, Stein H. AIDS-related plasmablastic lymphomas of the oral cavity and jaws: a diagnostic dilemma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999;108(1):95-9.
- 6 Brown RS, Campbell C, Lishman SC, Spittle MF, Miller RF. Plasmablastic lymphoma: a new subcategory of human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1998;10(5):327-9.
- 7 Porter SR, Diz Dios P, Kumar N, Stock C, Barrett AW, Scully C. Oral plasmablastic lymphoma in previously undiagnosed HIV disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;87(6):730-4.
- 8 Flaitz CM, Nichols CM, Walling DM, Hicks MJ. Plasmablastic lymphoma: an HIV-associated entity with primary oral manifestations. *Oral Oncol* 2002;38(1):96-102.
- 9 Jordan LB, Lessels AM, Goodlad JR. Plasmablastic lymphoma arising at a cutaneous site. *Histopathology* 2005;46(1):113-5.
- 10 Schichman SA, McClure R, Schaefer RF, Mehta P. HIV and plasmablastic lymphoma manifesting in sinus, testicles and bones: A further expansion of the disease spectrum. *Am J Hematol* 2004;77(3):291-5.
- 11 Chetty R, Hlatswayo N, Muc R, Sabaratnam R, Gatter K. Plasmablastic lymphoma in HIV+ patients: an expanding spectrum. *Histopathology* 2003;42(6):605-9.
- 12 Vega F, Lin P, Medeiros LJ. Extranodal lymphomas of the head and neck. *Ann Diagn Pathol* 2005;9(6):340-50.
- 13 Tavora F, Gonzalez-Cuyar LF, Sun CC, Burke A, Zhao XF. Extra-oral plasmablastic lymphoma: report of a case and review of literature. *Hum Pathol* 2006;37(9): 1233-6.
- 14 Dales JP, Harket A, Bagnères D, et al. Plasmablastic lymphoma in a patient with HIV infection: an unusual case located in the skin. *Ann Pathol* 2005;25(1):45-9.

- 15 Dong HY, Scadden DT, de Leval L, Tang Z, Isaacson PG, Harris NL. Plasmablastic lymphoma in HIV-positive patients: an aggressive Epstein-Barr virus-associated extramedullary plasmacytic neoplasm. *Am J Surg Pathol* 2005;29(12):1633-41.
- 16 Scheper MA, Nikitakis NG, Fernandes R, et al. Oral plasmablastic lymphoma in an HIV-negative patient: A case report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;100(2):198-206.
- 17 Lin F, Zhang K, Quiery AT Jr, Prichard J, Schuerch C. Plasmablastic lymphoma of the cervical lymph nodes in a human immunodeficiency virus-negative patient: a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128(5):581-4.
- 18 Folk GS, Abbondanzo SL, Childers EL, Foss RD. Plasmablastic lymphoma: a clinicopathologic correlation. *Ann Diagn Pathol* 2006;10(1):8-12.
- 19 Rafaniello Raviere P, Pruneri G, Maiorano E. Plasmablastic lymphoma: a review. *Oral Dis* 2009;15(1):38-45.
- 20 Castillo J, Pantanowitz L, Dezube BJ. HIV-associated plasmablastic lymphoma: Lessons learned from 112 published cases. *Am J Hematol* 2008;83(10):804-9.
- 21 Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (Eds.) World Health Organisation Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press: Lyon 2001.
- 22 Swerdlow S, Campo E, Harris NL et al. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press: Lyon 2008.
- 23 Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: A Proposal From the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84(5):1361-92.
- 24 Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. The World Health Organisation classification of neoplastic diseases of the haematopoietic and lymphoid tissues:report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. *Histopathology* 2000;36(1):69-86.
- 25 Coiffier B. Diffuse large cell lymphoma. *Curr Opin Oncol*. 2001;13(5):325-34.
- 26 Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States,1992-2001. *Blood* 2006; 107(1):265-76.
- 27 Gerard-Marchant R, Hamlin I, Lennert K, Rilke F, Stansfeld A, van Unnik J. Classification of non-Hodgkin's lymphomas (Letter to the Editor). *Lancet* 1974;2: 406-8.
- 28 Lennert K, Stein H, Kaiserling E. Cytological and functional criteria for the classification of malignant lymphomata. *Br J Cancer Suppl* 1975;2:29-43.

- 29 Uppenkamp M, Feller AC. Classification of Malignant Lymphoma. *Onkologie* 2002;25:563-70.
- 30 The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas. Summary and description of a Working Formulation for clinical usage. *Cancer* 1982;49(10):2112-35.
- 31 Stein H. Die neue WHO Klassifikation der malignen Lymphome. *Pathologe* 2000; 21, 101-5.
- 32 Armitage J. Drug Therapy: Treatment Of Non-Hodgkin's Lymphoma. *N England J Med* 1993;328:1023-30.
- 33 The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A Clinical Evaluation of the International Lymphoma Study Group Classification of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood* 1997;89(11):3909-18.
- 34 The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 1993;329(14):987-94.
- 35 Cogliatti SB, Schmid U. Who is WHO and what was REAL? *Swiss Med Wkly* 2002;132: 607-617.
- 36 Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000;403(6769):503-11.
- 37 Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al. Lymphoma/Leukemia Molecular Profiling Project. The Use of Molecular Profiling to Predict Survival after Chemotherapy for Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346(25):1937-47.
- 38 Wright G, Tan B, Rosenwald A, Hurt EH, Wiestner A, Staudt LM. A gene expression-based method to diagnose clinically distinct subgroups of diffuse large B cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(17):9991-6.
- 39 Bea S, Zettl A, Wright G, et al. Lymphoma/Leukemia Molecular Profiling Project. Diffuse large B-cell lymphoma subgroups have distinct genetic profiles that influence tumor biology and improve gene-expression-based survival prediction. *Blood* 2005;106(9):3183-90.
- 40 Leich E, Hartmann EM, Burek C, Ott G, Rosenwald A. Diagnostic and prognostic significance of gene expression profiling in lymphomas. *APMIS* 2007;115(10):1135-46.
- 41 Shipp MA. Molecular Signatures Define New Rational Treatment Targets in Large B-Cell Lymphomas. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007:265-9.
- 42 Lossos IS, Jones CD, Warnke R, et al. Expression of a single gene, BCL-6, strongly predicts survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2001;98(4):945-51.

- 43 De Paepe P, Achten R, Verhoef G, et al. Large Cleaved and Immunoblastic Lymphoma May Represent Two Distinct Clinicopathologic Entities Within the Group of Diffuse Large B-cell Lymphomas. *J Clin Oncol* 2005;23(28):7060-8.
- 44 Schmits R, Schmitz N, Pfreundschuh M; German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group. The best treatment for diffuse large B-cell lymphoma: a German perspective. *Oncology (Williston Park)*;19(4 Suppl 1):16-25.
- 45 Tilly H, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008;19 Suppl 2:ii67-9.
- 46 Shipp MA. Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: who has "high-risk" disease? *Blood* 1994;83(5):1165-73.
- 47 Pantanowitz L, Dezube BJ. Editorial comment: Plasmablastic lymphoma- A diagnostic and therapeutic puzzle. *AIDS Read* 2007;17(9):448-9.
- 48 Vega F, Chang CC, Medeiros LJ, et al. Plasmablastic lymphomas and plasmablastic plasma cell myelomas have nearly identical immunophenotypic profiles. *Mod Pathol* 2005;18(6):806-15.
- 49 Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. *J Clin Oncol* 1999;17(4):1244.
- 50 Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971;31(11):1860-1.
- 51 Rosenberg SA. Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Treat Rep* 1977 Sep;61(6):1023-7.
- 52 McKelvey EM, Gottlieb JA, Wilson HE, et al. Hydroxydaunomycin (Adriamycin) combination chemotherapy in malignant lymphoma. *Cancer* 1976;38(4):1484-93.
- 53 Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, et al. Comparison Of A Standard Regimen (CHOP) With Three Intensive Chemotherapy Regimens For Advanced Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 1993;328(14):1002-6.
- 54 Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, et al. Introduction of Combined CHOP Plus Rituximab Therapy Dramatically Improved Outcome of Diffuse Large B-Cell Lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol* 2005;23(22):5027-33.
- 55 Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24(19):3121-7.
- 56 Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, et al. 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):379-91.

- 57 Engelhard M, Brittinger G, Huhn D, et al. Subclassification of Diffuse Large B-Cell Lymphomas According to the Kiel Classification: Distinction of Centroblastic and Immunoblastic Lymphomas Is a Significant Risk Factor. *Blood* 1997;89(7):2291-7.
- 58 Kirk O, Pedersen C, Cozzi-Lepri A, et al. Non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2001;98(12):3406-12.
- 59 Behler CM, Kaplan LD. Advances in the management of HIV-related non-Hodgkin lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2006;18(5):437-43.
- 60 National Center for Infectious Diseases Division of HIV/AIDS: Castro KG, Ward JW, Slutsker L, et al. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. *MMWR Recomm Rep* 1992;41(RR-17):1-19.
- 61 Palmieri C, Treibel T, Large O, Bower M. AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma in the first decade of highly active antiretroviral therapy. *QJM* 2006;99(12):811-26.
- 62 Maartense E, Kluin-Nelemans HC, le Cessie S, Kluin PM, Snijder S, Noordijk EM. Different Age Limits for Elderly Patients with Indolent and Aggressive NHL and the Role of Relative Survival with Increasing Age. *Cancer* 2000;89(12):2667-76.
- 63 The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Effect of age on the characteristics and clinical behavior of non-Hodgkin's lymphoma patients. *Ann Oncol* 1997; 8(10):973-8.
- 64 Mounier N, Spina M, Gisselbrecht C. Modern management of non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients. *Br J Haematol* 2007;136(5):685-98.
- 65 Miralles P, Berenguer J, Ribera JM, et al. Prognosis of AIDS-related systemic non-Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy and highly active antiretroviral therapy depends exclusively on tumor-related factors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44(2):167-73.
- 66 Antinori A, Cingolani A, Alba L, et al. Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001 Aug 17;15(12):1483-91.
- 67 Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, et al. Influence of highly active antiretroviral therapy on response to treatment and survival in patients with acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphoma treated with cyclophosphamide, hydroxyl-doxorubicin, vincristine and prednisone. *Br J Haematol* 2001;112(4):909-15.
- 68 Sakamoto J, Teramukai S. Data handling in cancer clinical trials-how we can minimize potential biases. *Jpn J Clin Oncol* 2002;32(1):1-2.
- 69 Teruya-Feldstein J, Chiao E, Filippa DA, et al. CD20-negative large-cell lymphoma with plasmablastic features: a clinically heterogenous spectrum in both HIV-positive and -negative patients. *Ann Oncol* 2004;15(11):1673-9.

- 70 Lin O, Gerhard R, Zerbini MC, Teruya-Feldstein J. Cytologic features of plasmablastic lymphoma. *Cancer* 2005;105(3):139-44.
- 71 Colomo L, Loong F, Rives S, et al. Diffuse large B-cell lymphomas with plasmablastic differentiation represent a heterogeneous group of disease entities. *Am J Surg Pathol* 2004;28(6):736-47.
- 72 Simonitsch-Klupp I, Hauser I, Ott G, et al. Diffuse Large B-cell Lymphomas with Plasmablastic/Plasmacytoid Features Are Associated with TP53 Deletions and Poor Clinical Outcome. *Leukemia*. 2004;18(1):146-55.
- 73 Kwak LW, Wilson M, Weiss LM, et al. Clinical significance of morphologic subdivision in diffuse large cell lymphoma. *Cancer* 1991;68(9):1988-93.
- 74 Salar A, Fernández de Sevilla A, Romagosa V, et al. Diffuse large B-cell lymphoma: is morphologic subdivision useful in clinical management? *Eur J Haematol*. 1998; 60(3):202-8.
- 75 Diebold J, Anderson JR, Armitage JO, et al. Diffuse large B-cell lymphoma: a clinicopathologic analysis of 444 cases classified according to the updated Kiel classification. *Leuk Lymphoma* 2002;43(1):97-104.
- 76 Colomo L, López-Guillermo A, Perales M, et al. Clinical impact of the differentiation profile assessed by immunophenotyping in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2003;101(1):78-84.
- 77 Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004;103(1):275-82.
- 78 Ott G, Ziepert M, Klapper W et al. Immunoblastic morphology but not the immunohistochemical GCB/non-GCB classifier predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma in the RICOVER-60 trial of the DSHNHL, *Blood* 2010, accepted

7) Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Harald Stein, Direktor des Instituts für Pathologie der Charité Berlin Campus Benjamin Franklin, danke ich für die Anleitung zur Konzeption dieser Studie, für die Betreuung und schließlich für die Durchsicht und Korrektur der Dissertationsschrift.

Frau Dr. med. Friederike Dallenbach, Institut für Pathologie der Charité Campus Benjamin Franklin, danke ich für die diagnostische Reevaluation der Gewebeschnitte der untersuchten Fälle.

Herrn PD Dr. rer. nat. Dr. med. Werner Hopfenmüller vom Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité Berlin, danke ich für die Beratung zu den angewandten statistischen Verfahren.

Schließlich danke ich meiner Familie für die stetige Motivation und Geduld.

8) Selbstständigkeitserklärung

Ich, Michael Ludwig, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Die Klinik plasmoblastischer und immunoblastischer Lymphome- Eine retrospektive klinische Recherche von 113 Fällen“

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den 29.06.2011, Michael Ludwig.