

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
Tumorimmunologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Erstlinientherapie mit R-CHOP oder R-Bendamustin bei Patienten mit
Follikulärem Lymphom Grad 3A – eine multizentrische retrospektive
Analyse

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Maria Pouyiourou
aus Nikosia, Zypern

Datum der Promotion: 03.12.2021

Vorwort

Aus den Ergebnissen dieser Arbeit ist nachfolgende Publikation hervorgegangen:

Pouyiourou M, Meyer A, Stroux A, Viardot A, La Rosée P, Maschmeyer G, Kämpfe D, Kahl C, Vucinic V, Monecke A, Hirt C, Weber T, Meissner J, Witzens-Harig M, Böttcher S, Schmalenberg H, Marks R, Prange-Krex G, Kroschinsky F, Hauf E, Keller U, Koch K, Klapper W, Herold M, Scholz CW. First-line treatment with R-CHOP or rituximab-bendamustine in patients with follicular lymphoma grade 3A—results of a retrospective analysis. *Ann Hematol.* 2020

Tabellen und Abbildungen aus der Originalpublikation wurden nach Zustimmung des Verlags zum Zweck dieser Dissertation überarbeitet und als solche gekennzeichnet.

Für die Nutzung bereits publizierter Abbildungen anderer Autoren wurde eine Nutzungsgenehmigung vom jeweiligen Verlag eingeholt.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	3
Tabellenverzeichnis.....	6
Abbildungsverzeichnis.....	7
Abkürzungsverzeichnis.....	8
Abstract.....	10
1. Einleitung.....	12
1.1. Follikuläres Lymphom – Grundlagen.....	12
1.1.1. Definition und Subtypen.....	12
1.1.2. Epidemiologie und Ätiologie.....	13
1.1.3. Klinik.....	14
1.1.4. Histologie.....	15
1.2. Klassifikation von Follikulären Lymphomen.....	16
1.2.1. Stadieneinteilung.....	16
1.2.2. Grading.....	18
1.2.3. Zytogenetische und Molekulargenetische Befunde.....	19
1.3. Diagnostik.....	19
1.3.1. Bildgebende Verfahren.....	19
1.3.2. Remissionskontrolle.....	19
1.3.3. Diagnosesicherung.....	23
1.4. Prognose von follikulären Lymphomen.....	24
1.5. Prognostische Faktoren.....	24
1.5.1. Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI).....	24
1.5.2. Grad.....	26
1.6. Therapie follikulärer Lymphome.....	27
1.6.1. Grundlagen.....	27
1.6.2. Strahlentherapie in lokalisierten Stadien.....	28
1.6.3. Fortgeschrittene Stadien.....	29
1.6.4. Therapieindikationen.....	29
1.6.5. Chemotherapie.....	30
1.6.6. Immuntherapie.....	32
1.6.7. Radioimmuntherapie.....	33
1.6.8. Therapie follikulärer Lymphome im Grad 3A.....	33
1.7. Fragestellung, Zielsetzung der Arbeit.....	36
2. Patienten und Methoden.....	37
2.1. Patientenauswahl und Einschlusskriterien.....	37

2.2.	Histologie.....	37
2.3.	Staging und Remissionskontrolle	38
2.4.	Therapie und Nachsorge	38
2.5.	Statistik.....	38
2.5.1.	Grundlagen.....	38
2.5.2.	Durchführung.....	39
2.6.	Datenschutz und Votum der Ethikkommission	40
3.	Ergebnisse	41
3.1.	Grad 3A und 1-2-3A.....	41
3.1.1.	Patientencharakteristika	41
3.1.2.	Histologie	42
3.1.3.	Verteilung der Patienten auf die Behandlungsarme	43
3.1.4.	Therapie und Nachbeobachtung.....	43
3.1.5.	Transformation und zusätzliche Malignome	44
3.1.6.	Todesursachen.....	44
3.1.7.	Therapieansprechen und Überlebensraten	45
3.1.8.	Uni- und Multivariatanalyse.....	46
3.1.9.	Rezidivrate und progressionsfreies Überleben.....	47
3.2.	Grad 1-2	49
4.	Diskussion	55
4.1.	Vorbetrachtungen	55
4.2.	Therapie von folliculären Lymphomen Grad 3A mit R-CHOP oder R-Bendamustin	56
4.3.	Schlussfolgerungen und Ausblick.....	58
5.	Literaturverzeichnis.....	60
6.	Eidesstattliche Erklärung	75
7.	Anteilerklärung an erfolgten Publikationen.....	76
8.	Lebenslauf.....	78
9.	Publikationsliste	79
10.	Danksagung	80

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Häufige klinische Symptome bei Erstdiagnose (adaptiert nach [8]).....	14
Tabelle 2:	Stadieneinteilung primär nodaler Lymphome (adaptiert nach [10])	16
Tabelle 3:	Kriterien für den Lymphombefall einer Lokalisation	
	nach Lugano [11]	17
Tabelle 4:	Stadieneinteilung nach Lugano [11].....	18
Tabelle 5:	Gradeinteilung folliculärer Lymphome nach der	
	WHO-Klassifikation [2].....	18
Tabelle 6:	Remissionsbeurteilung nach Lugano [11].....	20
Tabelle 7:	Bestimmung des FLIPI [27]	25
Tabelle 8:	Prognostische Bedeutung der FLIPI – Risikogruppe [27,28] (adaptiert nach [4]).....	25
Tabelle 9:	Demographische und klinische Charakteristika (adaptiert nach [1])	41
Tabelle 10:	Immunhistochemie und FISH-Untersuchungen (adaptiert nach [1])	42
Tabelle 11:	Therapie und Nachbeobachtung (adaptiert nach [1])	43
Tabelle 12:	Zusätzliche Malignome (adaptiert nach [1])	45
Tabelle 13:	Multivariatanalyse bezüglich des Gesamtüberlebens für Grad 3A und 1-2-3A (adaptiert nach [1]).....	47
Tabelle 14:	Demographische und klinische Charakteristika der Grad 1-2 - Gruppe (adaptiert nach [1]).....	49
Tabelle 15:	Therapie und Nachbeobachtung in der Grad 1-2 - Gruppe (adaptiert nach [1])	50
Tabelle 16:	Zusätzliche Malignome in der Grad 1-2 – Kohorte	
	(adaptiert nach [1]).....	53

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 (aus [7]):	Modelle der klonalen Evolution, die zu einer Transformation führen.....	14
Abbildung 2 (aus [2]):	Follikuläres Lymphom	15
Abbildung 3 (adaptiert aus [2]):	Follikuläres Lymphom Grad 3A.	16
Abbildung 4 (aus [37]):	Progressionsfreies Überleben für die Subgruppe .. follikulärer Lymphome in der StiL-Studie.....	31
Abbildung 5 (aus [41]):	Gesamtüberleben für Patienten mit follikulärem Lymphom Grad 3A in der Arbeit für Shustik und ... Mitarbeitern.....	34
Abbildung 6 (aus [78]):	Progressionsfreies Überleben für R-B versus R-CHOP bei Patienten mit Grad 3A in der Arbeit von Mondello und Mitarbeitern.....	35
Abbildung 7 (aus [78]):	Gesamtüberleben für R-B versus R-CHOP bei Patienten mit Grad 3A in der Arbeit von Mondello und Mitarbeitern	35
Abbildung 8:	Gesamtüberleben der Patienten mit Grad 3A oder 1-2-3A unter R-CHOP versus R-B.....	46
Abbildung 9:	Gesamtüberleben unter R-CHOP versus R-B in der Grad 3A – Gruppe	47
Abbildung 10:	Progressionsfreies Überleben unter R-CHOP versus R-B.....	48
Abbildung 11:	Zeit bis zur nächsten Therapie nach R-CHOP versus R-B.....	48
Abbildung 12:	Gesamtüberleben unter R-CHOP versus R-B in der Grad 1-2 – Kohorte.....	50
Abbildung 13:	Progressionsfreies Überleben nach R-CHOP versus R-B in der Grad 1-2 - Kohorte.....	52
Abbildung 14:	Progressionsfreies Überleben nach R-CHOP..... versus R-B in der Subgruppe der Grad 1-2 – Kohorte, die eine Rituximab-Erhaltungstherapie erhalten hat	52
Abbildung 15:	Zeit bis zur nächsten Therapie in der Grad 1-2 - Kohorte	53

Abkürzungsverzeichnis

18F-FDG-PET/CT	¹⁸ F-Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie / Computertomographie
ARID1A	AT-rich interactive domain-containing protein 1A
BCL2	B-cell-Lymphoma 2
BCL6	B-cell-Lymphoma 6
CARD11	Caspase recruitment domain-containing protein 11
CD	Cluster of differentiation
CDKN2A	Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon
CR	Complete remission, komplette Remission
CREBBP	cAMP-response element-binding protein
CVP	Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon
DOR	Duration of response
ECOG	Eastern cooperative oncology group
EP300	E1A-associated protein p300
ESMO	European society for medical oncology
EZH2	Enhancer of zeste homolog 2
FISH	Fluorescence in situ hybridization, Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FL	Follikuläres Lymphom
FLIPI	Follicular lymphoma international prognostic index
FOXO1	Forkhead box protein O1
GELF	Groupe d' Etude des Lymphomes Folliculaires
IFRT	Involved-field radiotherapy
Ig	Immunglobulin
IRF4	Interferon regulatory factor 4

ISRT	Involved-site radiotherapy
KMT2D	Histone-lysine N-methyltransferase 2D
LDi	longest transverse diameter of a lesion, längster Querdurchmesser einer Läsion
LDRT	Low-dose radiotherapy
MEF2B	Myocyte enhancer binding factor 2B
MYC	Myelocytomatose – Onkogen
NoRSP	kein Ansprechen, nicht als PD oder SD klassifiziert
OS	Overall survival, Gesamtüberleben
PFS	Progression-free survival, progressionsfreies Überleben
PPD	cross product of the LDi and perpendicular diameter, Kreuzprodukt von LDi und senkrechten Durchmessern
PR	Partial remission, partielle Remission
R	Rituximab
R-B	Rituximab-Bendamustin
R-CHOP	Rituximab-CHOP
RRAGC	Ras-related GTP binding C
RSP	Response, Ansprechen
SD	Stable disease, stabile Erkrankungssituation
SDi	shortest axis perpendicular to LDi, kürzeste Achse senkrecht zu LDi
SPD	sum of the product of the perpendicular diameters for multiple lesions, Summe des Produkts der senkrechten Durchmesser
SUV	Standardized uptake value
TNFRSF14	Tumor necrosis factor receptor superfamily member 14
TP53	Tumor protein P53
TTNT	Time to next therapy, Zeit bis zur nächsten Therapie
WHO	World health organisation, Weltgesundheitsorganisation

Abstract

Der nachfolgende Text basiert auf dem Abstract der Arbeit „First-line treatment with R-CHOP or rituximab-bendamustine in patients with follicular lymphoma grade 3A – results of a retrospective analysis“ [1] (<https://doi.org/10.1007/s00277-020-04171-7>). Übersetzung durch die Autorin.

Background: Follicular lymphoma is one of the most common B-cell malignancies. It can be histologically subdivided into grades 1-2, 3A and 3B depending on the frequency of centroblasts and the presence of centrocytes in neoplastic follicles. While grade 1-2 follicular lymphoma is considered an indolent disease and is usually treated with rituximab or obinutuzumab plus bendamustine or CHOP, grade 3B is considered an aggressive disease and is treated with R-CHOP. Grade 3A, on the other side, is similar to grade 1-2 in terms of immunohistochemistry and cytogenetics and frequently coexists with grade 1-2 (grade 1-2-3A) in one biopsy specimen. However, it resembles grade 3B in terms of gene expression profile and often follows a more aggressive clinical course. There is little data regarding first-line treatment of grade 3A and it therefore remains elusive, whether it should be treated as an aggressive or an indolent disease.

Patients and methods: We conducted a retrospective analysis of a cohort of patients with grade 3A follicular lymphoma treated with either R-CHOP or R-Bendamustine in clinics and outpatient departments across Germany. 95 Patients with grade 3A as well as 203 patients with grade 1-2 follicular lymphoma were analysed.

Results: Within the studied population of patients with grade 3A or 1-2-3A, higher response rates (95% versus 76%) and longer overall survival (OS) (3-year OS 89% versus 73%, $P=0,008$) were reported under R-CHOP compared to R-Bendamustine. Regarding progression-free survival (PFS), a trend was noted in favour of R-CHOP, though not statistically significant. Multivariate analysis revealed transformation into aggressive lymphoma and not reaching a complete or partial response as statistically significant risk factors for inferior OS. In grade 1-2 R-Bendamustine significantly prolonged 3-year PFS (79% versus 47%, $P<0,01$), while there was no significant difference regarding OS between the studied regimens.

Conclusions: Our study indicates a survival benefit for R-CHOP as compared to R-B in grade 3A and 1-2-3A follicular lymphoma. Since we report the results of a retrospective analysis, prospective clinical trials are essential in order to confirm our data.

Hintergrund: Follikuläre Lymphome (FL) gehören zu den häufigsten B-Zell-Neoplasien. Abhängig vom Zentroblasten-Anteil in den neoplastischen Follikeln werden folliculäre Lymphome histologisch in FL Grad 1-2, 3A und 3B unterteilt. Basierend auf Studiendaten werden FL 1-2, die als indolente Erkrankungen gelten, meist mit Rituximab (R) oder Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin (B) oder CHOP behandelt. Grad 3B, dagegen, gilt als aggressive Entität und wird standardmäßig mit R-CHOP behandelt. Bezüglich der Therapie der Subgruppe von Patienten mit FL 3A liegen nur begrenzt Daten vor. Einerseits zeigt FL Grad 3A immunhistochemisch sowie in Hinsicht auf zytogenetische Merkmale große Ähnlichkeiten mit Grad 1-2 und tritt häufig gleichzeitig mit Grad 1-2 in einem Biopsat auf (FL 1-2-3A). Andererseits finden sich zwischen Grad 3A und 3B viele Gemeinsamkeiten auf Ebene der Genexpressionsanalyse. Auch die klinischen Verläufe von Patienten mit Grad 3A ähneln oft denen von Patienten mit aggressiven Lymphomen. Bezüglich der optimalen Erstlinientherapie der Subgruppe von Patienten mit Grad 3A liegen nur begrenzt Daten vor.

Patienten und Methoden: Wir führten eine retrospektive Analyse einer Patientenkohorte mit FL Grad 3A, die entweder mit R-CHOP oder mit R-Bendamustin als Erstlinientherapie in verschiedenen deutschen Zentren behandelt wurden. Es wurden 95 Patienten mit Grad 3A und 203 Patienten mit Grad 1-2 untersucht.

Ergebnisse: Innerhalb der untersuchten Population von Patienten mit FL Grad 3A und 1-2-3A führte R-CHOP zu einer höheren Ansprechrate (95% versus 76%) und längerem Gesamtüberleben (overall survival, OS) (3-Jahres-Überleben 89% versus 73%, $P=0,008$) im Vergleich zu R-B. Im progressionsfreien Überleben (progression-free survival, PFS) zeigte sich ein statistisch nicht signifikanter Unterschied zugunsten der Therapie mit R-CHOP. Die Multivariatanalyse identifizierte die Transformation in ein aggressives Lymphom sowie das Nichterreichen einer kompletten oder partiellen Remission als statistisch signifikante Risikofaktoren für ein kürzeres Gesamtüberleben. Bei Patienten mit FL1-2 führte R-B zu einem höheren 3-Jahres-PFS als R-CHOP (79% versus 47%, $P<0,01$). Im OS zeigte sich in dieser Population kein statistisch signifikanter Unterschied.

Schlussfolgerungen: Mit den durch den retrospektiven Charakter unserer Analyse bedingten Einschränkungen zeigen unsere Ergebnisse einen Vorteil für eine Erstlinientherapie mit R-CHOP im Vergleich zu R-B bei Patienten mit FL3A oder FL1-2-3A. Zur Bestätigung dieser Ergebnisse sind Daten aus prospektiven klinischen Studien erforderlich.

1. Einleitung

1.1. Follikuläres Lymphom – Grundlagen

1.1.1. Definition und Subtypen

Das follikuläre Lymphom stellt eine heterogene klinikopathologische Entität dar. Nach WHO wird es als eine reife B-Zell-Neoplasie, bestehend aus Keimzentrums-B-Zellen, definiert. Diese sind in einem follikulären Muster angeordnet. Typischerweise bestehen die malignen Infiltrate aus Zentrozyten und Zentroblasten (großen transformierten Zellen) [2].

Abhängig vom Anteil der Zentroblasten in einem neoplastischen Follikel unterteilt man follikuläre Lymphome in drei Grade: Grad 1-2, Grad 3A und Grad 3B. Während des natürlichen Krankheitsverlaufs wird oft eine Progression im histologischen Grad beobachtet.

Neben dem primär nodalen follikulären Lymphom, das für die große Mehrheit der Erkrankungsmanifestationen zuständig ist, und mit dem sich diese Arbeit befasst, sind folgende Varianten beschrieben:

- In situ follikuläre Neoplasie: Infiltration des Keimzentrums eines reaktiven Lymphknotens durch klonale B-Zellen, die die BCL2-Translokation aufweisen. Diese findet sich in ca. 2% aller reaktiver Lymphknoten. Das Progressionsrisiko in ein manifestes follikuläres Lymphom ist sehr niedrig ($\leq 5\%$).
- Follikuläres Lymphom vom Duodenal-Typ: Infiltration der Mukosa und Submukosa des Duodenums durch neoplastische Follikel, bestehend fast ausschließlich aus Zentroblasten mit Nachweis der t(14;18) – Translokation. Die Prognose ist gut und das Progressionsrisiko in ein nodales follikuläres Lymphom beträgt $< 10\%$.
- Testikuläres follikuläres Lymphom: biologisch heterogene Entität ohne Nachweis einer BCL2-Translokation. Sie findet sich häufig bei Kindern und weist einen hohen Malignitätsgrad auf. Auch hier ist die Prognose günstig.
- Diffuse Variante des follikulären Lymphoms: diffuses Wachstumsmuster in Abwesenheit der t(14;18) – Translokation. Die Variante manifestiert sich hauptsächlich in der Inguinalregion. Als typische, aber nicht spezifische genetische Aberration lässt sich die 1p36 – Deletion nachweisen.
- Pädiatrisches follikuläres Lymphom: Hauptsächlich im Kindesalter auftretende, lokal begrenzte, nodale Variante mit Nachweis großer expansiver hochproliferativer Follikel mit prominenten blastoiden Follikelzentrumszellen. Immunhistochemisch zeigt sich eine BCL6-Positivität bei schwacher bis nicht nachweisbarer BCL2-Expression. Es lassen sich keine BCL2-, BCL6-, IRF4- oder Ig - Rearrangements und keine BCL2-Amplifikation nachweisen.

1.1.2. Epidemiologie und Ätiologie

Mit einer Inzidenz von 4 pro 100.000 Personen pro Jahr sind folliculäre Lymphome nach dem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom und der chronischen lymphatischen Leukämie die häufigsten B-Zell-Lymphome. Sie machen ca. 30% aller Non-Hodgkin-Lymphome aus und betreffen fast ausschließlich das Erwachsenenalter mit einem mittleren Erkrankungsalter zwischen 60 und 70 Jahren [3,4]. Frauen sind etwas häufiger als Männer betroffen (53% bzw. 47%).

Die Genese von folliculären Lymphomen ist in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle unklar. Auf Basis epidemiologischer Daten werden Rauchen (auch Passivrauchen) sowie eine Benzol- oder Pestizid-Exposition als Risikofaktoren hervorgehoben, wobei eine berufliche Benzol- oder Pestizid-Belastung in Deutschland als Berufskrankheit anerkannt wird.

Als erster Schritt in der onkogenetischen Kaskade folliculärer Lymphome findet sich eine balancierte Translokation zwischen dem Immunglobulin-Schwerketten-Gen auf Chromosom 14 und dem B-cell-lymphoma 2 – Gen (BCL2) auf Chromosom 18 (Translokation t(14;18)). Diese führt zu einer Überexpression des intakten BCL2-Proteins und Hemmung der Apoptose. Es wird postuliert, dass die Translokation bereits in einem frühen Stadium der B-Zell-Entwicklung (Pro-B-Zellen) im Knochenmark entsteht. Die betroffenen B-Zellen kolonisieren im Anschluss lymphatisches Gewebe und sind in der Keimzentrumsreaktion nach Antigenkontakt beteiligt, wo sie durch die t(14;18) - Translokation einen Überlebensvorteil gegenüber anderer B-Zellen aufweisen. Dadurch können diese Klone länger überleben, in lymphatischen Geweben akkumulieren und sich zu Gedächtniszellen entwickeln. In vielen reaktiven Lymphknoten finden sich bereits klonale BCL2-positive Keimzentrums-B-Zellen, die prämaligener Natur sind und ein folliculäres Lymphom hervorbringen können. Dies entsteht dadurch, dass klonale Zellen im Verlauf weitere Keimzentrumsreaktionen erfahren und sekundäre genetische Alterationen erwerben [5,6].

BCL2-Translokationen sind in 85% aller folliculärer Lymphome nachweisbar. Sie sind allerdings nicht spezifisch für das folliculäre Lymphom, sondern treten auch bei weiteren B-Zell-Neoplasien, sowie bei Gesunden auf. Ihre Prävalenz nimmt mit zunehmendem Lebensalter zu.

Pro Jahr kommt es bei ca. 1-3% aller folliculären Lymphome zu einer Transformation in ein aggressives B-Zell-Lymphom (Abbildung 1). Die klonale Evolution der Erkrankung beruht auf der Entwicklung von Merkmalen, die unter Selektionsdruck, beispielsweise durch Therapie, einen Wachstumsvorteil bieten. Die Transformation kann sowohl durch direkte klonale Evolution des dominanten Lymphomklons als auch durch indirekte Evolution der gemeinsamen Vorläuferzelle entstehen. Der aggressiven Transformation liegen erworbene Veränderungen in Genen der Zell-Zyklus-Regulation und in DNA-Reparaturgenen zugrunde [7].

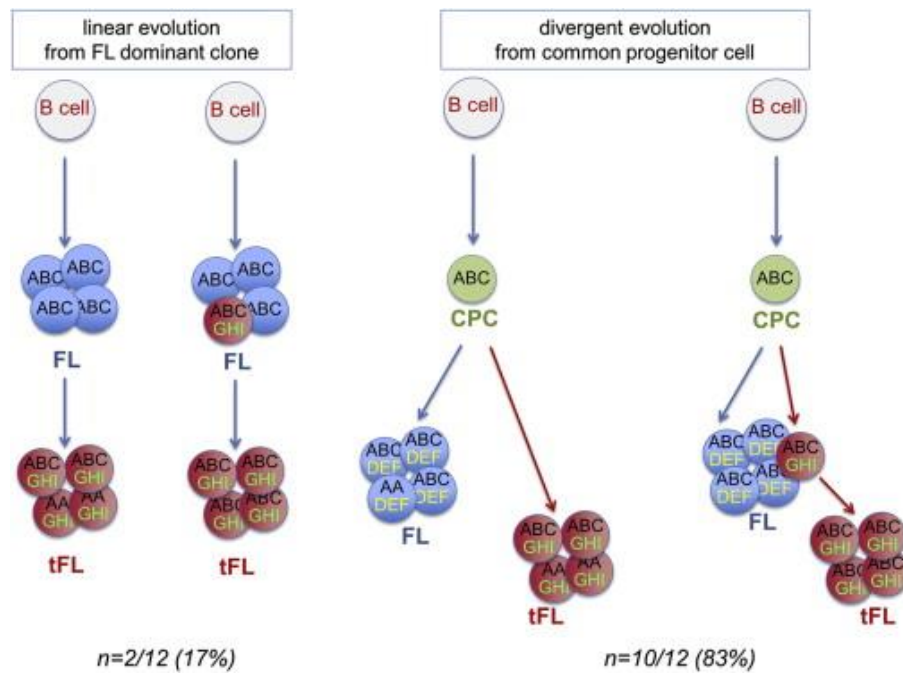


Abbildung 1 (aus [7]): Modelle der klonalen Evolution, die zu einer Transformation führen. Das transformierte follikuläre Lymphom entsteht im linearen Modell (links) direkt aus dem dominanten Lymphomklon durch Erwerb zusätzlicher Mutationen. Im divergenten Modell (rechts) entsteht der transformierte Klon direkt aus der gemeinsamen Vorläuferzelle durch unabhängigen Erwerb separater Mutationen. ABC gemeinsame Mutationen im FL- und im transformierten Klon; DEF spezifische Mutationen des dominierenden FL-Klons; GHI spezifische Mutationen des transformierten Klons; FL follikuläres Lymphom; tFL transformiertes follikuläres Lymphom; CPC gemeinsame Vorläuferzelle (common mutated precursor cell).

1.1.3. Klinik

Der natürliche Verlauf der Erkrankung ist langsam-progredient. Entsprechend bleiben viele Patienten lange asymptomatisch. Patienten mit follikulären Lymphomen präsentieren sich typischerweise initial mit schmerzlosen Lymphknotenschwellungen [8]. Jeder zweite bis jeder dritte Patient leidet an Leistungsminderung und Müdigkeit, während eine B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) ungefähr bei jedem vierten Patienten vorkommt. Die häufigsten klinischen Symptome sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Häufige klinische Symptome bei Erstdiagnose (adaptiert nach [8])

Symptom	Häufigkeit
Schmerzlose Lymphadenopathie	51%
Leistungsminderung	38%
Müdigkeit	34%
Nachtschweiß	24%
Gewichtsverlust	19%
Fieber	8%

Ein Extranodalbefall wird in ca. 20% der Fälle zum Zeitpunkt der Erstdiagnose beobachtet [9]. Es handelt sich in der großen Mehrzahl der Fälle um lokal begrenzte Manifestationen (Stadium I in ca. 62% der Fälle). Am häufigsten betroffen ist dabei der Kopf-Hals-Bereich (42%), der Gastrointestinaltrakt (ca. 15%) und die Haut (ca. 11%). Ausschließlich extranodale Präsentationen treten eher selten auf.

Eine Knochenmarksbeteiligung findet sich in 40-70% der Fälle und kann abhängig vom Infiltrationsgrad zu einer hämatopoetischen Insuffizienz und entsprechenden laborchemischen Zeichen wie Leukopenie, Thrombozytopenie und/oder Anämie führen.

1.1.4. Histologie

In der Histologie lässt sich in den meisten Fällen ein folliculäres Muster erkennen [2]. Die neoplastischen Follikel sind unscharf begrenzt und haben eine kaum erkennbare Mantelzone. Zentroblasten und Zentrozyten erscheinen zufällig verteilt. Die malignen Zellen exprimieren B-Zell-typische Antigene (CD19, CD20, CD22, CD79a), und für gewöhnlich Immunglobuline. In den meisten Fällen sind die Lymphomzellen positiv für BCL2, BCL6 und CD10 in der Abwesenheit einer CD5- und CD43-Expression. Die BCL2-Überexpression findet sich in 85-90% der Fälle bei Grad 1-2, aber nur selten beim Grad 3. Neben den malignen Zellen lassen sich folliculäre dendritische Zellen, folliculäre T-Zellen und Histozyten nachweisen. Der Proliferationsindex Ki-67 korreliert meistens mit dem histologischen Grad und beträgt bei Grad 1-2 < 20%, während bei den meisten Fällen von Grad 3 die Proliferationsaktivität > 20% beträgt.



Abbildung 2 (aus [2]): Follikuläres Lymphom. Die Follikel liegen dicht nebeneinander, die Mantelzone fehlt.

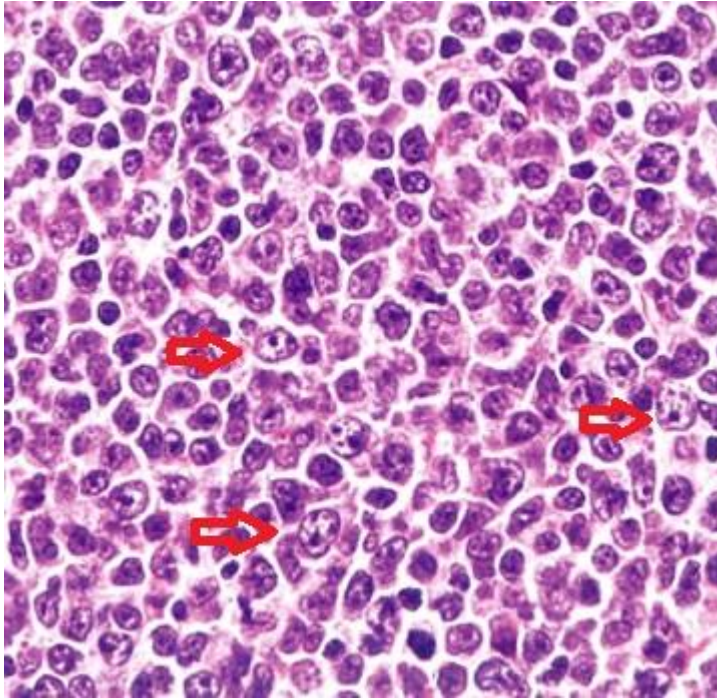


Abbildung 3 (adaptiert aus [2]): Follikuläres Lymphom Grad 3A. Es finden sich sowohl Zentroblasten als auch Zentrozyten, wobei in jedem Hauptgesichtsfeld mehr als 15 Zentroblasten zu sehen sind (exemplarisch mit Pfeil markiert).

1.2. Klassifikation von Follikulären Lymphomen

1.2.1. Stadieneinteilung

Über die letzten Jahrzehnte bot die Ann Arbor – Stadieneinteilung die Grundlage des anatomischen bildgebungsbasierten Stagings und wurde der Patientenselektion und der Ergebnismitteldarstellung zahlreicher prospektiver klinischer Studien zugrunde gelegt [10]. Sie sieht eine Einteilung in vier Stadien vor (Tabelle 2). Das Stadium wird durch den Zusatz „A“ beim Fehlen oder „B“ beim Vorliegen von B-Symptomen, sowie durch „E“ bei Extranodalbefall, „N“ bei Nodalbefall und „S“ bei Milzbeteiligung ergänzt.

Tabelle 2: Stadieneinteilung primär nodaler Lymphome (adaptiert nach [10])

Stadium	Befall
I	Eine Lymphknotenregion oder ein einziger, lokalisierter extranodaler Herd
II	Mehrere Lymphknotenregionen oder ein extranodaler Herd und eine oder mehrere Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells
III	Nodaler oder extranodaler Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells
IV	Disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne nodale Beteiligung

Eine Weiterentwicklung der Ann-Arbor-Klassifikation stellt die Lugano-Klassifikation dar, die insbesondere bei Vorliegen PET/CT-basierter Bildgebung zur Anwendung kommt [11]. Hier wird ein möglicher Lymphombefall nach klinischen, laborchemischen, computer- oder magneterezonanztomographischen und nuklearmedizinischen Kriterien definiert (Tabelle 3). Die Stadieneinteilung nach Lugano ist in Tabelle 4 dargestellt.

Neben der bildgebenden Stadieneinteilung erfolgt standardmäßig eine Knochenmarksbiopsie zur Untersuchung einer Knochenmarksinfiltration. Die PET/CT-Untersuchung kann aufgrund geringer Sensitivität beim follikulären Lymphom die Knochenmarksbiopsie nicht ersetzen.

Tabelle 3: Kriterien für den Lymphombefall einer Lokalisation nach Lugano [11]

Lokalisation	Klinische Kriterien	FDG-Avidität	Untersuchung	Positiver Befund
Lymph-Knoten	Tastbar vergrößert	FDG-avid Nicht avid	PET/CT CT	FDG-Anreicherung Lymphknoten-Vergrößerung
Milz	Tastbar vergrößert	FDG-avid Nicht avid	PET/CT CT	Diffuse Anreicherung, einzelne Läsion, miliare Läsionen, Knoten >13 cm vertikaler Durchmesser, einzelne Läsion, Knoten
Leber	Tastbar vergrößert	FDG-avid Nicht avid	PET/CT CT	Diffuse Anreicherung, einzelne Läsion Knoten
Zentrales Nerven-System	Klinische Symptome		CT MRT Untersuchung des Liquor cerebrospinalis	Raumforderung(en) Raumforderungen, meningeale Infiltration Zytologie, Durchflusszytometrie
Anderes (Haut, Lunge, GI-Trakt, Knochen, Knochenmark etc.)	Klinische Symptome abhängig von der Lokalisation		PET/CT und/oder Biopsie	Histologischer Nachweis

Tabelle 4: Stadieneinteilung nach Lugano [11]

Stadium	Befall	Extranodalstatus
Lokalisiert		
I	Ein Lymphknoten oder eine Gruppe benachbarter Lymphknoten	Einzelne extranodale Läsion ohne Lymphknotenbeteiligung
II	Mindestens zwei Lymphknotengruppen auf einer Seite des Zwerchfells	Lymphknotenbeteiligung entsprechend Stadium I-II mit lokal begrenzter <i>per continuitatem</i> extranodaler Ausbreitung
Fortgeschritten		
III	Lymphknoten auf beiden Seiten des Zwerchfells oder Lymphknoten proximal des Zwerchfells und zusätzliche Milzbeteiligung	Nicht zutreffend
IV	Zusätzlicher extralymphatischer Befall (<i>per continuitatem</i> Ausbreitung ausgenommen)	Nicht zutreffend

1.2.2. Grading

Das Grading von Lymphknotenbiopsaten follikulärer Lymphome erfolgt nach der aktuellen WHO-Klassifikation und sieht die Einteilung in vier Malignitätsgrade abhängig von der durchschnittlichen Zahl der Zentroblasten in jedem Hauptgesichtsfeld (*high power field*) vor [2]. Während die Grade 1, 2 und 3A durch das Vorhandensein von Zentroblasten und Zentrozyten gekennzeichnet sind, bestehen die Lymphominfiltrate bei Grad 3B ausschließlich aus Zentroblasten (Tabelle 5).

Tabelle 5: Gradeinteilung follikulärer Lymphome nach der WHO-Klassifikation [2]

Grad	Zentroblasten in jedem Hauptgesichtsfeld
1-2	1-15
3A	>15, Zentrozyten vorhanden
3B	>15, keine Zentrozyten nachweisbar

1.2.3. Zytogenetische und Molekulargenetische Befunde

Neben der typischen Translokation t(14;18)(q32;q21) zwischen dem Immunglobulin-Schwerketten-Gen und dem BCL2-Gen, finden sich in manchen Fällen ein Verlust von 1p, 6q, 10q oder 17p, oder Zugewinne in Chromosom 1, 6p, 7, 8, 12q, X und 18q [2]. Auf molekulargenetischer Ebene lassen sich Mutationen in den TNFRSF14-, EZH2-, CREBBP-, KMT2D- und RRAGC-Genen nachweisen. Im Verlauf der Erkrankung findet eine genetische Evolution statt, die zur Entwicklung multipler Subklone führt. Die Anzahl zusätzlicher Aberrationen steigt mit dem histologischen Grad an und führt zu einem höheren Transformationsrisiko. Die Transformation wird oft durch Inaktivierung von TP53 und CDKN2A und Aktivierung von MYC getrieben [2,7].

1.3. Diagnostik

1.3.1. Bildgebende Verfahren

Für die Stadieneinteilung und Remissionskontrolle wird eine Computertomographie von Hals, Thorax und Abdomen, gegebenenfalls ergänzt durch weitere Untersuchungen, falls klinisch befallene Regionen im CT-Staging nicht ausreichend abgebildet werden, empfohlen.

Nuklearmedizinische Verfahren, wie die Positronen-Emissionstomographie in Kombination mit der konventionellen Computertomographie (PET/CT) werden von der aktuellen ESMO-Leitlinie insbesondere bei limitierten Stadien empfohlen [12]. Als Tracer kommt standardmäßig ¹⁸F-Fluordesoxyglucose (FDG) zum Einsatz, da mehr als 90% aller follikulärer Lymphome dies anreichern. Grundlage für die Empfehlung bietet die Erkenntnis, dass PET/CT die Genauigkeit der Stadieneinteilung im Vergleich zum CT verbessert [13–15]. So führt das PET/CT in einem erheblichen Anteil der untersuchten Fälle zu einer Höherstufung des Erkrankungsstadiums. Dies ist insbesondere bei limitierten Stadien relevant, wo eine Strahlentherapie in kurativer Intention in Frage kommt. Hier sollte das limitierte Stadium vor potenziell kurativer Behandlung mittels FDG-PET/CT bestätigt werden. Ähnlich kann bei Verdacht auf eine Transformation in ein aggressives Lymphom basierend auf der Stoffwechselaktivität einzelner Läsionen (standardized uptake value, SUV) eine geeignete Biopsiestelle zur Bestätigung der Transformation identifiziert werden. Mittels des SUV – Wertes wird die regionale FDG-Konzentration und somit der Glucosestoffwechsel von Gewebe quantifiziert. Dabei handelt es sich um das Verhältnis der Aktivitätskonzentration zur injizierten Tracer-Aktivität. Aggressive FDG-avide Lymphome erreichen regional höhere SUV – Werte und können dadurch in vielen Fällen mittels FDG-PET/CT von indolenten Lymphomen unterschieden werden.

1.3.2. Remissionskontrolle

Die Remissionskontrolle erfolgt bildgebungsbasiert nach Abschluss der Therapie. Interimdiagnostik wird bei Verdacht auf einen Erkrankungsprogress durchgeführt. Für die Remissionsbeurteilung kommen die Lugano-Kriterien zur Anwendung, wodurch das

Therapieansprechen entsprechend einer kompletten (complete remission, CR) oder partiellen Remission (partial remission, PR), einer stabilen Erkrankungssituation (stable disease, SD) oder einer progredienten Erkrankung (progressive disease, PD) klassifiziert wird (Tabelle 6). Der PET/CT-basierten Remissionsbeurteilung wurde die *5-point scale* (5PS) zugrundegelegt, die die FDG-Aufnahme einer initial befallenen Region in Verhältnis zur Anreicherung des mediastinalen Blutpools und der Leber wie folgt setzt [16]:

- 1: keine Anreicherung
- 2: Anreicherung \leq Mediastinum
- 3: Anreicherung $>$ Mediastinum aber \leq Leber
- 4: Anreicherung moderat über dem Leberniveau
- 5: Anreicherung deutlich über dem Leberniveau und/oder neue Läsionen
- X: Neue FDG-Aufnahmen, die keinen Lymphombefall darstellen

Patienten, die eine inadäquate Remission erreichen (partielle Remission oder schlechter) und eine Therapieindikation aufweisen sollten rechtzeitig einer Salvage-Therapie zugeführt werden.

Tabelle 6: Remissionsbeurteilung nach Lugano [11]

Remissions-Status	Lokalisation	PET/CT-basierte Beurteilung	CT-basierte Beurteilung
Komplette Remission	Lymphknoten und extralymphatische Manifestationen	Komplette metabolische Remission (Score 1, 2 oder 3 nach 5PS)	Komplette radiologische Remission (Lymphknoten auf $\leq 1,5$ cm LDi größenrückläufig, keine extralymphatischen Herde)
	Nichtmessbare Läsion	Nicht zutreffend	fehlend
	Organvergrößerung	Nicht zutreffend	Größenrückläufig auf normale Größe
	Neue Läsionen	Keine	Keine
	Knochenmark	Keine FDG-Anreicherung	Morphologisch normal, Biopsie ohne Hinweis auf Lymphominfiltration
Partielle Remission	Lymphknoten und extralymphatische Manifestationen	Partielle metabolische Remission (Score 4-5 nach 5PS mit abnehmender	Partielle Remission ($\geq 50\%$ Abnahme des SPD von mindestens 6 Zielläsionen, falls

		Anreicherung im Vergleich zur Ausgangsbildgebung)	nicht messbar werden die Abmessungen 5 mm x 5 mm festgelegt, falls nicht mehr sichtbar 0 x 0 mm, falls Lymphknoten > 5mm x 5 mm aber kleiner als normal werden die tatsächlich gemessenen Abmessungen verwendet)
	Nichtmessbare Läsion	Nicht zutreffend	Fehlend oder größenrückläufig
	Organvergrößerung	Nicht zutreffend	Milz mindestens 50% größenrückläufig
	Neue Läsionen	Keine	Keine
	Knochenmark	Keine Änderung im Vergleich zur Ausgangsbildgebung	Nicht zutreffend
Stabile Erkrankung oder kein Ansprechen	Lymphknoten und extranodale Läsionen	Kein metabolisches Ansprechen (Score 4-5 nach 5PS ohne signifikanter Befundänderung im Vergleich zur Ausgangsbildgebung)	Stabile Erkrankung (< 50% Abnahme des SPD von bis zu 6 Zielläsionen, keine Kriterien für Progress erfüllt)
	Nichtmessbare Läsion	Nicht zutreffend	Keine Größenzunahme entsprechend Progress
	Organvergrößerung	Nicht zutreffend	Keine Größenzunahme entsprechend Progress
	Neue Läsionen	Keine	Keine
	Knochenmark	Keine Änderung im Vergleich zur Ausgangsbildgebung	Nicht zutreffend
Progrediente Erkrankung	Lymphknoten	Metabolischer Progress (Score 4-5 nach 5PS mit zunehmender Aufnahme im Vergleich zur Ausgangsbildgebung)	Radiologischer Progress (PPD Progression)

	Extranodalläsionen	Neue FDG-avide Läsionen passend zu Lymphombefall	Eine Läsion mit LDi > 1,5cm und Größenzunahme um $\geq 50\%$ im Vergleich zum PPD-Nadir und Zunahme in LDi oder SDi im Vergleich zum Nadir um 0,5 cm für Läsionen ≤ 2 cm oder 1 cm für Läsionen > 2 cm. Bei Splenomegalie gilt eine Größenzunahme um > 50% der vorbekannten Milzvergrößerung oder eine Größenzunahme um mindestens 2 cm, falls keine Splenomegalie vorbekannt (neue oder wiederkehrende Splenomegalie)
	Nichtmessbare Läsion	keine	Neuauftreten oder eindeutige Größenzunahme vorbekannter nichtmessbarer Läsionen
	Neue Läsionen	Neue FDG-avide Läsionen passend zu Lymphombefall. Histologische Sicherung erwägen	Erneute Größenzunahme ehemals größenrückläufiger Läsionen, neuer Lymphknoten > 1,5 cm, neue Extranodalläsion > 1 cm messend oder neue Läsion passend zu Lymphombefall
	Knochenmark	Neue oder wiederkehrende FDG-avide Läsionen	Neuer oder wiederkehrender Befall

LDi longest transverse diameter of a lesion, längster Querdurchmesser einer Läsion; SPD sum of the product of the perpendicular diameters for multiple lesions, Summe des Produkts der senkrechten Durchmesser; PPD cross product of the LDi and perpendicular diameter, Kreuzprodukt von LDi und senkrechten Durchmessern; SDi shortest axis perpendicular to LDi, kürzeste Achse senkrecht zu LDi

1.3.3. Diagnosesicherung

Für die Diagnosesicherung wird eine Exzisionsbiopsie empfohlen [4,12]. Stanzbiopsische Verfahren werden nur im Fall schwer zugänglicher Lymphommanifestationen (z.B. retroperitoneale Lymphknotenkonglomerate) empfohlen, während Aspirationsbiopsien für die Diagnosestellung ungeeignet sind. Insbesondere vor dem Hintergrund der Heterogenität des histologischen Grades follikulärer Lymphome sollte stets ausreichend repräsentatives Material gewonnen werden.

Die Immunhistochemie sollte B-Zell- (CD20, CD79a) und Keimzentrumsmarker (CD10, BCL6) beinhalten. Die Untersuchung auf typische Translokationen, beispielsweise auf Brüche in BCL2, BCL6 oder MYC wird nur bei konkretem Verdacht auf einen speziellen klinisch-pathologischen oder genetischen Subtyp empfohlen [4].

Die Diagnosestellung und insbesondere die histologische Gradeinteilung stellt eine diagnostische Herausforderung dar und erfordert langjährige Erfahrung in der hämatopathologischen Diagnostik. Zahlreiche Analysen deuten auf eine niedrige Übereinstimmung zwischen verschiedenen Untersuchern bezüglich der Gradeinteilung follikulärer Lymphome hin [17–23].

Die Problematik ist im Bereich der Lymphomdiagnostik bekannt und in Detail untersucht. So untersuchte eine im Jahr 2003 publizierte Analyse die Auswirkungen einer zentralen Referenzpathologie auf die Therapieentscheidung für alle neudiagnostizierten Lymphome. Hier führte die Mitbeurteilung durch eine spezialisierte Hämatopathologie zu einer Änderung der Diagnose in 17% aller Lymphomfälle. Die Revisionen waren zum größten Teil auf die Subtypisierung des diagnostizierten Lymphoms bezogen und führten in 44% der Fälle zu einer Änderung der Behandlungsstrategie [17]. Auch aktuellere Daten konnten eine Korrektur der Diagnose in einen anderen Lymphomsubtyp bei jedem zwanzigsten Patienten, der referenzpathologisch untersucht wurde, nachweisen [18]. Aggressive B-Zell-Lymphome (diffus großzellige B-Zell-Lymphome) und follikuläre Lymphome im Grad 1-2 hatten mit 95% die höchste Untersucherübereinstimmung, während sich bei follikulären Lymphomen im Grad 3 die Diagnosen verschiedener Untersucher sehr häufig unterschieden. Auch hier führte eine Diagnosekorrektur in 81% der Fälle zu einer Anpassung des Behandlungsplans. Eine größere Studie aus Frankreich lieferte ähnliche Ergebnisse [19]: in 19,7% der Fälle führte die referenzpathologische Mitbeurteilung zu einer Änderung der Diagnose. Die häufigsten Diskrepanzen waren Fehlklassifikationen des Lymphomsubtyps, insbesondere im Bereich der B-Zell-Lymphome, gefolgt von Fehleinteilung des histologischen Grades follikulärer Lymphome (2,8% aller Diskrepanzen) und Diskrepanzen bezüglich des Subtyps diffuser großzelliger B-Zell-Lymphome.

Follikuläre Lymphome gehörten in allen Analysen zu den am häufigsten fehldiagnostizierten Entitäten [20,22]. Die Häufigkeit diagnostischer Diskrepanzen war signifikant höher bei Proben, die aus nichtakademischen Zentren stammten (15,8%) im Vergleich zu Proben aus akademischen Zentren (8,5%, $P = 0,022$), was die Bedeutung langjähriger Erfahrung in der Diagnostik seltener Entitäten unterstreicht [22].

Die Gradeinteilung follikulärer Lymphome unterliegt ebenfalls großer Untersuchervariabilität. Hier wird eine Diskrepanzhäufigkeit von ca. 40% berichtet [21,23]. Dies mag einerseits an der Natur der Erkrankung, andererseits an den Limitationen der Methodik und nicht zuletzt des menschlichen Auges begründet liegen. Aktuelle Fallserien weisen auf die häufige Koexistenz von Grad 1-2 und Grad 3A in einem Biopsat hin, sodass in solchen Fällen eine definitive Aussage über den Lymphomgrad stark erschwert ist [24]. Dies unterstreicht die Wichtigkeit einer ausreichend großen Probebiopsie, damit für die histologische Beurteilung ein möglichst großes Biopsat zur Verfügung steht. Gleichzeitig lässt sich dadurch ein enger pathophysiologischer Zusammenhang zwischen Grad 1-2 und Grad 3A erahnen, während Grad 3B selten neben einem niedrigeren Grad nachgewiesen wird und somit als unabhängige Subentität verstanden wird.

Nach WHO-Definition erfolgt die Gradeinteilung abhängig vom „Anteil großer Zellen (Zentroblasten)“. Allerdings erweist sich dies in der täglichen Praxis schwierig, da auch Zentrozyten im Biopsat oft sehr groß erscheinen können und die zwei- bis dreifache Größe normaler Lymphozyten erreichen können. Dies erschwert die objektive Gradeinteilung erheblich, da unterschiedliche Untersucher die großen Zentrozyten unterschiedlich werten und somit unterschiedliche Grade diagnostizieren können [25].

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die histopathologische Diagnostik follikulärer Lymphome eine der herausforderndsten Aufgaben des spezialisierten Hämatopathologen darstellt. Vor diesem Hintergrund empfehlen nationale und internationale Leitlinien eine referenzpathologische Mitbeurteilung entsprechender Probebiopsien durch ein spezialisiertes Zentrum, insbesondere im Fall von Grad 3 [4,12].

1.4. Prognose von follikulären Lymphomen

Registerdaten ergeben für Deutschland eine Überlebensrate von 77,5% 5 Jahre nach Diagnosestellung [26]. Die Überlebensrate sinkt mit zunehmendem Patientenalter (64,3% für über 75jährige Patienten) und ist günstiger für Frauen (78,3%) im Vergleich zu Männern (76,5%). Insgesamt zeigt sich die 5-Jahres-Überlebensrate in Deutschland über die letzten Jahre zunehmend.

1.5. Prognostische Faktoren

1.5.1. Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)

Zur Abschätzung der Prognose von Patienten mit neudiagnostiziertem follikulärem Lymphom wurde der „Follicular lymphoma International Prognostic Index“ (FLIPI)

entwickelt [27]. Dieser beinhaltet die Ermittlung einer Risikogruppe anhand klinischer und biologischer Faktoren (Tabelle 7) und ermöglicht eine Abschätzung des Gesamtüberlebens und progressionsfreien Überlebens im Vergleich zu anderen Patienten mit follikulärem Lymphom. Die Risikogruppe wird bestimmt, indem ein Punkt für jeden erfüllten Risikofaktor vergeben wird und die Summe aller Risikofaktoren berechnet wird. Ein niedriges Risiko entspricht 0 bis 1 Punkt, ein intermediäres Risiko 2 Punkten und ein hohes Risiko 3 bis 5 Punkten.

Die bislang größte Studie über die Bedeutung des FLIPI lieferte Prognosedaten für die gängigsten Therapieschemata (Tabelle 8) sowie für die therapiefreie Beobachtung [28].

Tabelle 7: Bestimmung des FLIPI [27]

Parameter	Risikofaktor
Alter	≥ 60 Jahre
Serum-LDH	Erhöht
Hämoglobinkonzentration	< 12,0 g/dl
Ann Arbor - Stadium	III oder IV
Anzahl befallener Lymphknotenregionen	> 4

Tabelle 8: Prognostische Bedeutung der FLIPI – Risikogruppe [27,28] (adaptiert nach [4])

Risikogruppe	Therapie mit R-CHOP		Therapie mit R-CHOP oder R-CVP oder R-FCM mit oder ohne Rituximab-Erhaltungstherapie	
	5-Jahres-OS	5-Jahres-PFS	5-Jahres-OS	5-Jahres-PFS
Niedrig	Ca. 95%	Ca. 79%	Ca. 93%	Ca. 68%
Intermediär	Ca. 93%	Ca. 62%	Ca. 93%	Ca. 58%
Hoch	Ca. 79%	Ca. 51%	Ca. 83%	Ca. 44%

Weitere klinische Prognosescores wie der FLIPI-2 oder der PRIMA-PI sind im Vergleich zum FLIPI weniger untersucht und erfahren bisher wenig Anwendung in der klinischen Praxis [29,30].

Klinisch-genetisch-basierte Prognosescores wie der m7-FLIPI-Score, der Mutationen verschiedener Gene (EZH2, ARID1A, MEF2B, EP300, FOXO1, CREBBP, and CARD11) mit dem FLIPI und dem ECOG-Performance-Status kombiniert, wurden in großen Patientenkohorten validiert und ermöglichen die Identifizierung von Patienten mit einem höheren Risiko für Therapieversagen [31]. Allerdings wurde der m7-FLIPI-Score für Patienten, die eine Therapie mit R-CHOP erhalten haben, entwickelt und hat sich nicht für eine Therapie mit Rituximab- oder Obinutuzumab-Bendamustin bestätigt [32].

Ein Erkrankungsprogress innerhalb der ersten zwei Jahre nach Abschluss der Erstlinientherapie (POD24, progression of disease) konnte als Prädiktor für ein kürzeres Gesamtüberleben identifiziert werden und war auch in der GALLIUM-Studie, in der die Kombination Obinutuzumab-Chemotherapie mit Rituximab-Chemotherapie verglichen wurde, mit einer schlechteren Prognose assoziiert [33–35]. Allerdings handelte es sich hierbei um eine geringe Fallzahl. Das Überleben der Patientenkohorte, die die Kriterien

für POD24 erfüllte, war nach dem Erkrankungsprogress in den beiden Behandlungsarmen ähnlich.

1.5.2. Grad

Die prognostische Relevanz der Gradeinteilung wird weiterhin diskutiert. Grad 1 und 2 werden allgemein als indolente Erkrankungen, die sich prognostisch kaum voneinander unterscheiden, verstanden, und werden nach der Revision der WHO – Klassifikation im Jahr 2008 unter Grad 1-2 zusammengefasst. Der natürliche Verlauf der Erkrankung ist chronisch-rezidivierend. Unter konventioneller Therapie sind folliculäre Lymphome im Grad 1-2 nicht heilbar, in seltenen Fällen kann allerdings eine allogene Stammzelltransplantation zur Heilung führen. Der seltene Grad 3B wird dagegen als separate aggressive Entität betrachtet und analog zum diffus großzelligen B-Zell-Lymphom in kurativer Intention behandelt [36].

Die Situation stellt sich bei Grad 3A deutlich komplexer dar. Während viele internationale Gruppen Grad 3A wie ein indolentes Lymphom behandeln und die davon betroffenen Patienten in klinische Studien für indolente Lymphome einschließen, plädieren viele Experten für eine Behandlung analog zu aggressiven B-Zell-Lymphomen. Über die letzten Jahrzehnte wurden Patienten mit Grad 3A aus den großen prospektiven Studien für folliculäre Lymphome (beispielsweise StiL-, PRIMA-, BRIGHT-Studie) ausgeschlossen [37–39]. Erst seit der Durchführung der GALLIUM-Studie ist eine Grad 3A – Histologie in prospektiven Studien für folliculäre Lymphome erlaubt [35].

Retrospektive Analysen von großen Patientenkohorten, die zum größten Teil Rituximab-freie Therapieschemata erhalten haben, zeigten ähnliche Gesamtüberlebensraten zwischen Grad 1-2 und Grad 3A mit einem medianen Gesamtüberleben von 12,4 bzw. 12,2 Jahren unter vergleichbaren Therapien [40]. Hier erhielten 14% der Patienten Rituximab-haltige Induktionstherapien, während die Chemotherapieprotokolle gleichmäßig auf anthrazyklinhaltige Schemata und Alkylanzien-Monotherapien verteilt waren. In den entsprechenden Überlebenskurven wurde kein Plateau beobachtet, sodass man indolente, unheilbare Erkrankungen vermutet hat. Auch der Einsatz von Anthrazyklinen in der Erstlinientherapie von Patienten mit Grad 1-2 oder 3A erbrachte keinen statistisch signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zu anthrazyklinfreien Therapieschemata. Patienten mit Grad 3B hatten dagegen ein medianes Gesamtüberleben von nur 4,4 Jahren. Alle Todesfälle in dieser Patientenkohorte wurden in den ersten 5 Jahren nach Diagnosestellung verzeichnet, während eine Anthrazyklinbehandlung zu einem signifikanten Überlebensvorteil führte. Nach dem 5. Jahr konnte analog zu aggressiven Lymphomen ein Plateau in der Überlebenskurve beobachtet werden.

Im Gegensatz dazu konnte eine retrospektive Analyse aus Kanada ähnliche Überlebensdaten für Grad 3A und 3B liefern [41]. Hier wurden 161 Patienten bezüglich einer anthrazyklinhaltigen versus einer anthrazyklinfreien Chemotherapie analysiert. Ungefähr ein Drittel der Patienten erhielt Rituximab in der Induktionstherapie. Zentraler Vorteil der Arbeit war eine referenzpathologische Untersuchung aller Biopsien zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. So wurden alle eingeschlossenen Fälle nach strikten

Kriterien der aktuellen WHO-Klassifikation als Grad 3A oder 3B klassifiziert. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 45 Monaten konnte kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben oder erkrankungsspezifischen Überleben zwischen Grad 3A und 3B beobachtet werden. In der Grad 3A - Kohorte führte eine anthrazyklinhaltige Therapie zu keinem statistisch signifikanten Überlebensvorteil.

Ähnliche Ergebnisse lieferte eine retrospektive Analyse aus dem Jahr 2004 [42]. 45 Patienten, die mit unterschiedlichen anthrazyklinhaltigen bzw. -freien Schemata ohne Rituximab behandelt wurden, wurden retrospektiv analysiert. Auch hier fand sich kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Grad 3A und 3B nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren. Die Univariatanalyse ergab keine Hinweise auf einen Einfluss von anthrazyklinhaltigen Therapieschemata auf das Gesamtüberleben.

Dies wird auch durch die Ergebnisse einer retrospektiven Analyse von 255 Patienten aus Japan unterstützt, in der die 6- und 10-Jahres-Gesamtüberlebensrate sowohl bei Grad 3A als auch bei Grad 3B 100% betrug [43]. Hier erhielten alle eingeschlossenen Patienten Rituximab. In der Grad 3 - Kohorte wurden keine Lymphom-assoziierten Todesfälle während der Nachbeobachtungszeit registriert.

In klinisch – pathologischen Datenanalysen werden große Ähnlichkeiten zwischen Grad 3A und Grad 3B berichtet [24]. Hier findet sich kein signifikanter Unterschied bezüglich PFS und OS zwischen Grad 3A und 3B. Im Gegensatz zu Grad 1-2 zeigt sich ein Plateau in der Überlebenskurve für Grad 3A nach dem 6. Jahr ohne spätere Ereignisse, sodass eine große Ähnlichkeit zu den Überlebensdaten bei Grad 3B beobachtet wird.

In einer größeren retrospektiven Auswertung aus dem Jahr 2005 hatten Patienten mit Grad 3A und Grad 3B ein ähnliches Gesamtüberleben nach anthrazyklinhaltiger Chemotherapie [44]. Die eingeschlossenen Patienten wurden mit unterschiedlichen anthrazyklinhaltigen Schemata behandelt, erhielten allerdings kein Rituximab. Hier identifizierte die Multivariatanalyse den Grad als signifikanten prognostischen Faktor bezüglich des Gesamtüberlebens. Patienten mit Grad 3 hatten im Vergleich zu Patienten mit Grad 1-2 ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben. Die Gesamtüberlebenskurven für Grad 3A und 3B zeigten ein Plateau ab dem 14. Jahr nach Diagnosestellung.

1.6. Therapie folliculärer Lymphome

1.6.1. Grundlagen

Die Therapie folliculärer Lymphome richtet sich hauptsächlich nach dem Erkrankungsstadium. In lokalisierten Stadien (Stadium I-II nach Ann-Arbor) bietet eine Involved-Field-Bestrahlung einen potenziell kurativen Therapieansatz. Fortgeschrittene Stadien werden grundsätzlich nach Ausschluss einer Therapieindikation einer „watch and wait“ Strategie zugeführt. Eine systemische Therapie wird bei Patienten mit hoher Lymphomlast eingeleitet, eine Richtschnur ist hierbei das Vorliegen von einem oder mehreren GELF-Kriterien (Groupe d' Etude des Lymphomes Folliculaires). Die systemische Therapie besteht in der Regel aus einem Anti-CD20-Antikörper in

Kombination mit Chemotherapie, wobei chemotherapiefreie Schemata zunehmend im Rahmen klinischer Studien getestet werden.

1.6.2. Strahlentherapie in lokalisierten Stadien

Patienten mit lokal begrenzten Erkrankungsstadien können mittels Strahlentherapie-basierter Verfahren in kurativem Ansatz behandelt werden. In dieser Konstellation führt eine Radiotherapie zu einem signifikant verlängerten Gesamtüberleben und erkrankungsspezifischen Überleben im Vergleich zu bestrahlungsfreien Alternativen [45,46]. Auf dieser Grundlage bot die Radiotherapie für viele Jahre die Basis der Behandlung follikulärer Lymphome im lokalisierten Stadium. Allerdings wurden mit zunehmender klinischer Erfahrung zwei Nachteile solcher Ansätze klar: die früher praktizierte extended field Bestrahlung führte zu erheblichen Toxizitäten, sodass basierend auf aktuellen Daten eine involved-field Bestrahlung (IFRT) beziehungsweise eine involved-site Bestrahlung (ISRT) zum Standard geworden ist. Der zweite Nachteil besteht darin, dass vermehrt Rezidive außerhalb des Bestrahlungsfeldes beobachtet wurden. Dies mag in den Limitationen der konventionellen Ausbreitungsdiagnostik begründet liegen, die möglicherweise ein niedrigeres Erkrankungsstadium als tatsächlich vorhanden vermuten lässt. Aus diesem Grund wird empfohlen, dass alle Patienten im Stadium I oder limitierten Stadium II vor einer potenziell kurativen Bestrahlung eine Ausbreitungsdiagnostik mittels PET/CT erhalten. In vielen Fällen kommt es hierbei zu einer Heraufstufung des Stadiums. Deshalb konzentrierte sich die klinische Forschung über die letzten Jahre auf die Kombination einer Strahlentherapie mit einer systemischen Therapie.

In einer randomisiert-kontrollierten Studie wurde eine involved-field Radiotherapie gefolgt von einer systemischen Therapie mit Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon (CVP), beziehungsweise Rituximab-CVP (R-CVP) mit der alleinigen Radiotherapie verglichen [47]. Dort konnte durch die Addition der systemischen Therapie das progressionsfreie Überleben signifikant verlängert werden (HR 0,57; 95% CI 0,34 – 0,95; P=0,033), wobei die Hinzunahme von Rituximab in die systemische Therapie das progressionsfreie Überleben noch weiter verlängerte. Im Gesamtüberleben konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen beobachtet werden. Diese Ergebnisse werden auch durch die Auswertung der LymphoCare Register Studie unterstützt, die ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben für Patienten, die mittels Rituximab-Chemotherapie oder mittels kombiniert systemischer und Strahlentherapie behandelt wurden, im Vergleich zu Radiotherapie allein zeigen konnte [48].

Die Effektivität von Anti-CD20-Antikörpern als einzige systemische Komponente in Kombination mit IFRT ist Gegenstand mehrerer Studien. Die deutsche MIR-Studie konnte ähnliche Ansprech- und Überlebensdaten für die IFRT (30 oder 40 Gy) in Kombination mit 8 Zyklen Rituximab im historischen Vergleich mit alleiniger Bestrahlung bei vergleichsweise günstigem Nebenwirkungsprofil zeigen und bietet somit eine belastbare Datengrundlage für eine chemotherapiefreie Behandlungsstrategie [49,50]. Die Daten bezüglich des progressionsfreien Überlebens sind mit den bereits erwähnten Ergebnissen der Kombinationstherapie aus IFRT und Chemoimmuntherapie

vergleichbar, sodass in Hinblick auf das Toxizitätsprofil Rituximab als alleinige systemische Komponente empfohlen wird [4,47].

Die optimale Bestrahlungsdosis bleibt umstritten. Eine reduzierte Dosis mit 24 Gy konnte in einer randomisiert-kontrollierten Studie für indolente Lymphome ähnliche Effektivität im Vergleich zur Bestrahlung mit 40-45 Gy zeigen [51]. Die FoRT-Studie, die eine Dosis von 2 x 2 Gy (Low-Dose-Radiotherapie, LDRT) mit der Standard-Dosis von 12 x 2 Gy verglichen hat, ergab eine Unterlegenheit der LDRT bezüglich des 5-Jahres-progressionsfreien Überlebens (HR 3,46; 95% CI 2,25–5,33; P<0,0001) bei vergleichbar hohen Ansprechraten in der Subgruppe folliculärer und Marginalzonenlymphomen. Im palliativen Setting erwies sich die lokale Kontrolle als ausreichend [52]. Auf dieser Basis empfiehlt die aktuelle ESMO-Leitlinie eine Bestrahlungsdosis von 24-30 Gy für kurativ intendierte Bestrahlung, während das 2 x 2 Gy - Schema zwecks lokaler Kontrolle in speziellen Situationen zur Anwendung kommen sollte. Die deutsche Leitlinie, die sich auf die Ergebnisse der MIR-Studie stützt, empfiehlt andererseits eine Bestrahlung mit 30 bzw. 40 Gy, idealerweise kombiniert mit 8 Gaben Rituximab [4].

1.6.3. Fortgeschrittene Stadien

Mehrere prospektive klinische Studien und eine Metaanalyse konnten signifikant verbesserte Ansprechraten, Gesamtüberlebensraten und progressionsfreie Überlebensraten durch die Hinzunahme von Rituximab zu den gängigsten Chemotherapie-Schemata nachweisen, und haben damit die Grundlage der systemischen Therapie für fortgeschrittene Stadien definiert [53–57]. Die Therapieauswahl sollte sich nach klinischen Risikofaktoren, Symptomlast und Patientenpräferenz (lange Remission oder bessere Lebensqualität) richten.

Eine Monotherapie mit Rituximab kann bei Patienten mit stark reduziertem Allgemeinzustand erwogen werden [58]. Als weitere chemotherapiefreie Alternative steht das R² – Schema zur Verfügung, in dem Rituximab mit dem Immunmodulator Lenalidomid kombiniert wird [59]. Dieses ist jedoch aktuell in Europa nicht zugelassen.

1.6.4. Therapieindikationen

Die Therapieindikationen für die fortgeschrittenen Stadien wurden durch die französische Studiengruppe Ende des zwanzigsten Jahrhunderts definiert [60]. Grundlage hierfür bot die Erkenntnis, dass ein abwartendes Procedere bis zur signifikanten klinischen Erkrankungsprogression das Gesamtüberleben nicht verschlechtert und gleichzeitig therapieassoziierte Toxizitäten erspart. Als Zeichen therapiepflichtiger Erkrankungsaktivität wurden folgende Kriterien definiert:

- Lymphknoten- oder Extranodalbefall > 7 cm
- Mindestens 3 nodale Manifestationen mit jeweils > 3 cm
- B-Symptomatik oder symptomatische Lymphommanifestationen oder rasche Lymphomprogression
- Kompressionssyndrom durch Lymphomwachstum

- Signifikante Splenomegalie
- Maligner Pleuraerguss oder Aszites
- Hämatopoetische Insuffizienz

Das Vorliegen eines therapiebedürftigen Erkrankungsprogresses sollte bei Erstdiagnose und in regelmäßigen Abständen evaluiert werden, um eine Therapieindikation rechtzeitig erkennen zu können. Die Verlaufskontrollen sollten klinisch und laborchemisch (mindestens Blutbild, LDH) erfolgen. Bildgebende Diagnostik kommt bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer Therapieindikation oder einer Transformation in ein aggressives Lymphom zum Einsatz.

1.6.5. Chemotherapie

Die gängigsten Chemotherapieschemata in der Erstlinientherapie sind Bendamustin, CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon) und CVP (Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon). Insgesamt werden 6 Therapiezyklen verabreicht.

In Kombination mit dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab wird CHOP üblicherweise nach folgendem Schema verabreicht [61]:

Rituximab	375 mg/m ²	Tag 1
Cyclophosphamid	750 mg/m ²	Tag 1
Doxorubicin	50 mg/m ²	Tag 1
Vincristin	1,4 mg/m ² *	Tag 1
Prednisolon	100mg absolut	Tag 1-5

Wiederholung an Tag 22.

* Maximale Dosis 2 mg absolut.

Das Rituximab-Bendamustin – Schema erfolgt wie folgt [62]:

Rituximab	375 mg/m ²	Tag 1
Bendamustin	90 mg/m ² *	Tag 1

Wiederholung an Tag 22.

* Dosisreduktion bei schlechter Verträglichkeit oder gebrechlichen Patienten möglich.

Prospektiv randomisierte Studien haben sich in der Vergangenheit mit dem Vergleich zwischen Bendamustin und CHOP bei indolenten B-Zell-Lymphomen befasst.

Die StiL-Studie schloss 549 Patienten mit indolenten und Mantelzelllymphomen im fortgeschrittenen Stadium ein, die dann im Verhältnis 1:1 zwischen 6 Zyklen Rituximab-Bendamustin (R-B) und Rituximab-CHOP (R-CHOP) randomisiert wurden [37]. Unter den eingeschlossenen Patienten befanden sich 279 Patienten mit follikulärem Lymphom, die gleichmäßig auf die Behandlungsarme verteilt waren. Es erfolgte keine Auswertung

bezüglich der Grade unter follikulären Lymphomen, follikuläre Lymphome mit einem Grad 3A waren jedoch von einer Teilnahme ausgeschlossen. Die erste Auswertung der Studie ergab ein signifikant verlängertes medianes progressionsfreies Überleben unter R-B im Vergleich zu R-CHOP (69,5 versus 31,2 Monate, HR 0,58, 85% CI 0,44-0,74, $P < 0,0001$). In der Histologie-abhängigen Subgruppenanalyse konnte der Effekt auch für die follikuläre Lymphome gezeigt werden (Abbildung 4). Hier wurde das mediane PFS unter R-B nicht erreicht und lag auf 40,9 Monaten unter R-CHOP (HR 0,61, 95% CI 0,42-0,87, $P = 0,0072$). R-B war insgesamt besser verträglich und führte signifikant seltener zu Alopezie, Knochenmarkstoxizität, Infektionen, peripherer Neuropathie und Stomatitis, wies aber eine signifikant höhere Rate an Hautreaktionen im Vergleich zu R-CHOP auf. Die Langzeitauswertung der Studie bezüglich der Subpopulation von indolenten Lymphomen (Mantelzelllymphome ausgenommen) konnte einen Vorteil bezüglich der Zeit bis zur nächsten Therapie (time to next treatment, TTNT) zugunsten R-B zeigen (HR 0,52, 95% CI 0,38 – 0,69, $P < 0,001$), während sich das Gesamtüberleben zwischen den zwei Behandlungsarmen nicht signifikant unterschied (HR 0,82, 95% CI 0,58 – 1,15, $P = 0,249$) [63]. In der R-B - Gruppe wurden 36 und in der R-CHOP – Gruppe 39 Sekundärmalignome beobachtet.

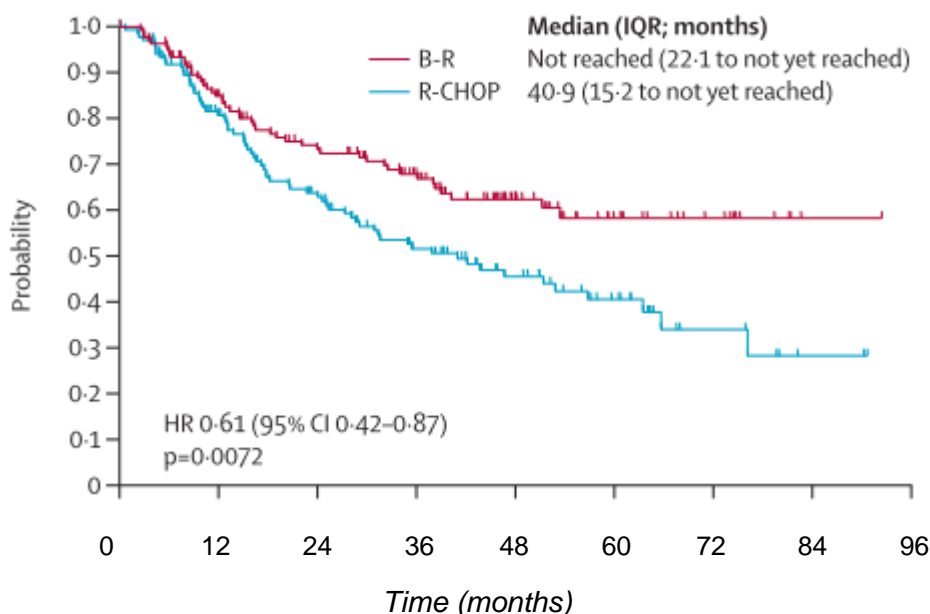


Abbildung 4 (aus [37]): Progressionsfreies Überleben für die Subgruppe follikulärer Lymphome in der StiL-Studie

Die BRIGHT – Studie befasste sich mit dem Vergleich zwischen R-CHOP oder R-CVP und R-B bei indolenten Lymphomen und Mantelzelllymphomen [39]. 447 Patienten wurden zwischen einer Standardtherapie mit R-CHOP oder R-CVP und einer Therapie mit R-B randomisiert. 314 Patienten mit follikulärem Lymphom Grad 1-2 wurden in die Studie eingeschlossen, während Patienten mit Grad 3A in der Studie nicht repräsentiert waren. Das Therapieansprechen war der primäre Studienendpunkt und wurde durch ein zentrales verblindetes unabhängiges Komitee beurteilt. R-B führte zu einer signifikant höheren Ansprechrates (97% vs. 91%, $P = 0,0102$) und einer höheren CR-Rate im

Vergleich zu R-CHOP oder R-CVP (31% vs. 25%, $P = 0,1269$). In der Subgruppe folliculärer Lymphome konnte R-B die Nicht-Unterlegenheitsgrenze bezüglich CR-Rate nicht erreichen ($P = 0,0569$). Das Nebenwirkungsprofil unterschied sich zwischen den Behandlungsarmen. So waren Erbrechen und Hypersensitivitätsreaktionen in der R-B – Gruppe signifikant häufiger, während R-CHOP bzw. R-CVP zu signifikant höheren Raten an peripherer Polyneuropathie und Alopezie führten. Die Häufigkeit infektiöser Komplikationen war ähnlich in beiden Behandlungsarmen. Die Langzeitauswertung der BRIGT-Studie lieferte Überlebensdaten für die untersuchte Population und analysierte zusätzliche Subgruppen hinsichtlich einer Rituximab-Erhaltungstherapie [64]. R-B führte zu einem signifikant verlängerten progressionsfreien Überleben nach 5 Jahren (65,5% vs. 55,8%, HR 0,61, 95% CI 0,45 – 0,85; $P = 0,0025$), was sich sowohl in der Subpopulation mit als auch in der Gruppe ohne Rituximab-Erhaltungstherapie nachweisen ließ. Dieser Trend war in der Subgruppe indolenter Lymphome ebenfalls nachweisbar, wenn auch abgeschwächt (HR 0,70; 95% CI 0,49 – 1,01, $P = 0,00582$). Das ereignisfreie Überleben (event-free survival, EFS) und die Dauer des Ansprechens (duration of response, DOR) zeigten ebenfalls einen signifikanten Überlebensvorteil zugunsten von R-B. Im Gesamtüberleben konnte kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet werden (HR 1,15; 95% CI 0,72 – 1,84; $P = 0,5461$).

In der GALLIUM-Studie wurde die Kombination Obinutuzumab-Chemotherapie mit Rituximab-Chemotherapie beim folliculären Lymphom verglichen [35]. Die große Patientenzahl von 1202 eingeschlossenen Patienten erlaubte unter anderem eine ausführliche Analyse bezüglich der Chemotherapieschemata, die innerhalb der Studie gegeben wurden [65]. In die Studie wurden Patienten mit folliculärem Lymphom Grad 1-2 oder 3A eingeschlossen. In der Subgruppenanalyse war das progressionsfreie Überleben nach 3 Jahren 81% unter R-B und 77% unter R-CHOP. Drei Jahre nach Therapiebeginn hatten 80% der Patienten, die mit R-B behandelt wurden und 85% der Patienten, die R-CHOP erhalten haben, noch keine Zweitlinientherapie erhalten.

Zusammengefasst fanden sich in allen drei Studien ähnliche Toxizitätsprofile der untersuchten Therapieregime. CHOP führte signifikant häufiger zu schweren Neutropenien und Infektionen in der Neutropenie, während unter Bendamustin die Zahl CD4-/CD8- positiver T-Lymphozyten auch nach Abschluss der Therapie erniedrigt war und auch im mittelfristigen Verlauf mit Infektkomplikationen assoziiert war [65].

CVP war in mehreren Studien im Vergleich zu CHOP weniger wirksam und führte zu kürzerem progressionsfreiem Überleben, und wird daher für die Erstlinientherapie in Deutschland nachrangig empfohlen [66,67].

1.6.6. Immuntherapie

Anti-CD20-Antikörper sind fester Bestandteil der Therapie folliculärer Lymphome. Rituximab war der erste Antikörper, der im Jahr 1997 durch die amerikanische Food and Drug Administration und 1998 durch die Europäische Arzneimittelagentur zur Behandlung maligner Erkrankungen zugelassen wurde. Es handelt sich um einen monoklonalen Antikörper, der gegen das B-Zell-spezifische Antigen CD20 gerichtet ist [66]. Er bindet mit hoher Affinität an CD20 und entfaltet zytotoxische Effekte durch

Komplement-vermittelte und zelluläre Zytotoxizität. In B-Zell-Lymphom-Zelllinien konnten außerdem eine Hemmung der Proliferation und Apoptoseinduktion beobachtet werden [67,68]. So führt Rituximab zu einer Depletion der CD20-positiven Tumorzellen und der normalen B-Lymphozyten im peripheren Blut und im Knochenmark, die auch mehrere Monate nach Abschluss der Therapie anhalten kann.

Die Wirksamkeit von Rituximab in Kombination mit den gängigsten Chemotherapieschemata in der Induktionstherapie konnte durch mehrere Studien eindeutig belegt werden [53–56]. In der Postinduktionstherapie führte eine Rituximab-Erhaltungstherapie für 2 Jahre zu einem anhaltenden Überlebensvorteil im Sinne eines signifikant verlängerten progressionsfreien Überlebens sowohl bei Rituximab-naiven als auch bei Rituximab-vorbehandelten Patienten [38,69–71]. Ein Gesamtüberlebensvorteil wurde jedoch bei Anwendung in der Erstlinientherapie nicht gezeigt.

Die GALLIUM-Studie untersuchte die Wirksamkeit des neueren Anti-CD20-Antikörpers Obinutuzumab im Vergleich zu Rituximab bei Patienten mit follikulärem Lymphom [35]. Obinutuzumab weist eine geringere Komplement-vermittelte Zytotoxizität aber eine stärkere zelluläre Zytotoxizität als Rituximab auf und führte in der GALLIUM-Studie zu einem signifikant verlängerten progressionsfreien Überleben und signifikant verlängerter Zeit bis zur nächsten Therapie, allerdings ohne signifikanten Effekt auf das Gesamtüberleben [72]. Auf dieser Basis wird Obinutuzumab als gleichwertige Alternative zu Rituximab in der Induktions- und Erhaltungstherapie empfohlen. Für Ofatumumab, dagegen, konnte noch keine Überlegenheit gegenüber Rituximab gezeigt werden, weshalb es aktuell nicht in der Primärtherapie empfohlen wird [73].

1.6.7. Radioimmuntherapie

Für die Postinduktionstherapie steht Yttrium-90-Ibritumomab-Tiuxetan, ein Immunkonjugat, bestehend aus dem Anti-CD20-Antikörper Ibritumomab und dem β -Strahler ^{90}Y Yttrium, ebenfalls zur Verfügung. Yttrium-90-Ibritumomab-Tiuxetan führte gegenüber keiner weiteren Therapie nach Erreichen einer Remission durch die Induktionstherapie zu einem signifikant verlängerten progressionsfreien Überleben [74,75]. Im Vergleich zu einer zweijährigen Rituximab-Erhaltungstherapie war allerdings das progressionsfreie Überleben unter Radioimmuntherapie mit Yttrium-90-Ibritumomab-Tiuxetan signifikant kürzer als unter Rituximab bei vergleichbarem Gesamtüberleben [76].

1.6.8. Therapie follikulärer Lymphome im Grad 3A

Für die Therapie der Untergruppe follikulärer Lymphome Grad 3A liegen begrenzt Daten vor. Dies liegt zum Teil daran, dass Patienten mit Grad 3A in großen Studien entweder nicht eingeschlossen wurden oder dass keine Subgruppenauswertung für den seltenen Grad 3A erfolgte. Hauptsächlich stellt sich die Frage, ob eine Anthrazyklin-haltige Chemotherapie, beispielsweise mit CHOP, einen Überlebensvorteil im Vergleich zu anthrazyklinfreien Schemata, beispielsweise Bendamustin, erbringt. Ältere Analysen konnten keine eindeutige Antwort liefern.

Chau und Mitarbeiter analysierten retrospektiv eine Population von 231 Patienten mit follikulären Lymphomen und befassten sich in der Subgruppenanalyse mit dem Effekt einer anthrazyklinhaltigen Therapie beim Grad 3 [77]. Anthrazyklinhaltige und -freie Therapieschemata waren gleichmäßig vertreten, wobei die Behandlungsprotokolle innerhalb der untersuchten Population sehr heterogen waren. Rituximab wurde nur in drei Fällen gegeben. Die Analyse ergab keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben oder im Therapieversagen-freien Überleben zwischen anthrazyklinhaltigen und anthrazyklinfreien Schemata. Allerdings wurden in der Anthrazyklin - Gruppe keine Erkrankungsrezidive nach dem 5. Nachbeobachtungsjahr gemeldet. Unter den Patienten mit Grad 3A fanden sich ähnliche Rezidivraten mit und ohne Anthrazyklinbehandlung.

In einer weiteren retrospektiven Analyse von 139 Patienten mit Grad 3A konnte kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben ($P = 0,33$) und erkrankungsspezifischen Überleben ($P = 0,83$) zwischen anthrazyklinhaltiger und anthrazyklinfreier Behandlung nachgewiesen werden [41]. Ungefähr ein Drittel der Gesamtkohorte hatte eine Rituximabhaltige Induktionstherapie. Die 3-Jahres-Überlebensrate lag für die Anthrazyklingruppe knapp über 80% und für die anthrazyklinfreie Gruppe bei ca. 79% (Abbildung 5).

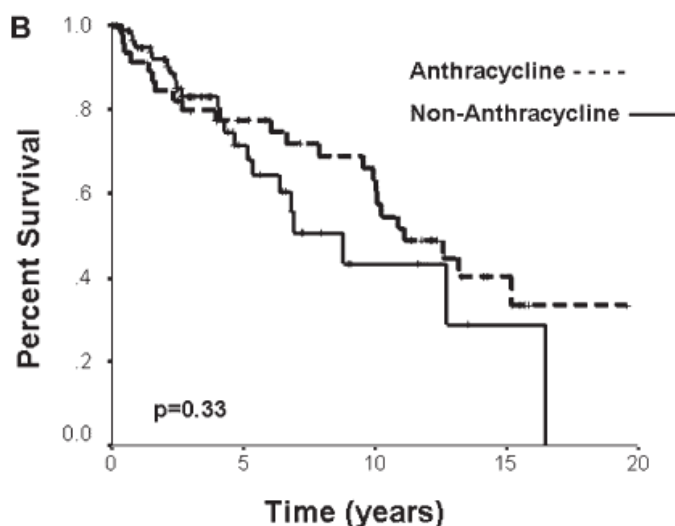


Abbildung 5 (aus [41]): Gesamtüberleben für Patienten mit follikulärem Lymphom Grad 3A in der Arbeit für Shustik und Mitarbeitern

Bezüglich des Vergleichs zwischen R-CHOP und R-B bei Grad 3A existieren nur Daten aus einer retrospektiven Analyse [78]. Dort wurden 101 Patienten aus einer älteren Kohorte zusammen mit weiteren 31 Patienten hinsichtlich ihrer Überlebensdaten und der therapieassoziierten Toxizitäten analysiert. Die eingeschlossenen Patienten, die histologisch ausschließlich Grad 3A ohne gleichzeitigen Nachweis von Grad 1-2 aufwiesen, wurden mit maximal 6 Zyklen R-CHOP oder R-B behandelt, hatten allerdings keine Rituximab-Erhaltungstherapie. Patienten in der R-B – Gruppe waren signifikant älter (medianes Alter 63 gegen 57 Jahre, $P < 0,001$) und wiesen signifikant häufiger eine Knochenmarksbeteiligung oder einen hohen Proliferationsindex Ki67 auf. 62 Patienten wurden mit R-B und 70 Patienten mit R-CHOP behandelt, nachdem sich eine

Behandlungsindikation in Anlehnung an die GELF-Kriterien ergeben hat. Die Gesamtansprechrate unterschied sich in den beiden Gruppen nicht signifikant (97% für R-B und 96% für R-CHOP). Bezüglich der Toxizitätsprofile konnte in der R-CHOP – Gruppe eine signifikant höhere Rate an hämatologischen Toxizitäten, Infektkomplika­tionen, Alopezie, peripherer Neuropathie und erythematösen Hautreaktionen beobachtet werden. Dies führte zu Dosisreduktionen bei 12% der Patienten unter R-CHOP und 1% der Patienten unter R-B ($P = 0,004$). Langzeittoxizitäten im Sinne von Sekundär­malignomen waren in der R-B – Gruppe signifikant seltener (3% gegen 13%, $P = 0,04$).

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von ca. 15 Jahren wurde ein signifikant verlängertes medianes progressionsfreies Überleben im R-B – Arm beobachtet (15 gegen 11,7 Jahre, $P = 0,03$, Abbildung 6). Das 3-Jahres-progressionsfreie Überleben lag bei ca. 85% für R-B und ca. 80% für R-CHOP. Das mediane Gesamtüberleben wurde in beiden Gruppen nicht erreicht und zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ($P = 0,8$). Nach 3 Jahren Nachbeobachtungszeit lag die Gesamtüberlebensrate für beide Behandlungsarme bei $> 95\%$ (Abbildung 7).

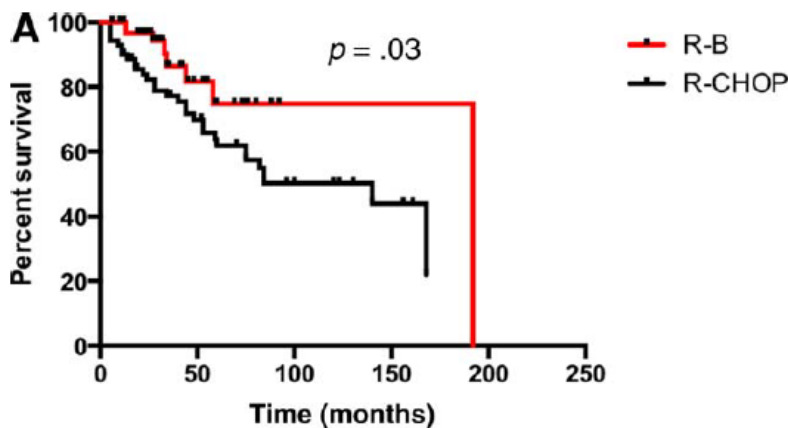


Abbildung 6 (aus [78]): Progressionsfreies Überleben für R-B versus R-CHOP bei Patienten mit Grad 3A in der Arbeit von Mondello und Mitarbeitern

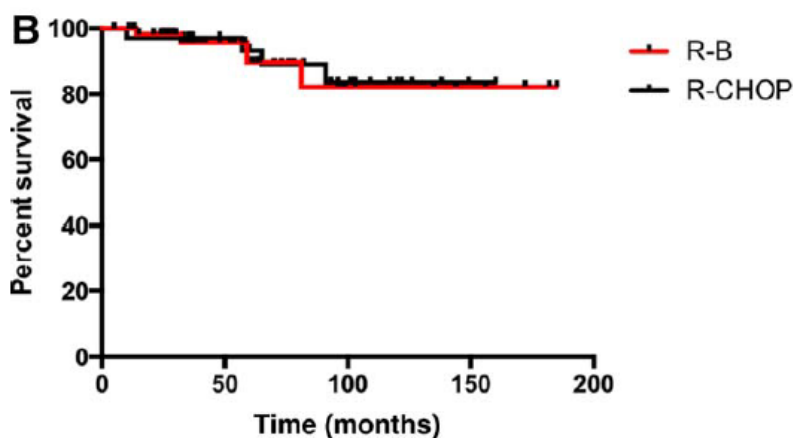


Abbildung 7 (aus [78]): Gesamtüberleben für R-B versus R-CHOP bei Patienten mit Grad 3A in der Arbeit von Mondello und Mitarbeitern

1.7. Fragestellung, Zielsetzung der Arbeit

Follikuläre Lymphome Grad 3A sind eine seltene Subgruppe, die ca. 10% dieser Lymphomentität ausmachen. Leider existieren für diese Untergruppe keine eindeutigen Behandlungsleitlinien. Für Patienten mit follikulärem Lymphom in fortgeschrittenen Stadien wird allgemein eine systemische Chemoimmuntherapie mit Rituximab oder Obinutuzumab in Kombination mit CHOP oder Bendamustin als Erstlinien-Induktionstherapie empfohlen. Die meisten prospektiv-randomisierten Studien, die sich mit dem Vergleich zwischen den beiden Therapieregimen befassen, zeigten einen Vorteil hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens für R-B, während im Gesamtüberleben keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden konnten. Allerdings schlossen besagte Studien hauptsächlich Patienten mit Grad 1-2 ein. Patienten mit Grad 3A wurden entweder gänzlich ausgeschlossen oder in kleinen Zahlen repräsentiert, sodass die Studienergebnisse nur bedingt auf diese Patientengruppe übertragbar sind. Die einzige Analyse, die sich mit dieser Patientenpopulation befasst hat, ergab ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben unter R-B bei ähnlichem Gesamtüberleben im Vergleich zu R-CHOP [78]. Allerdings handelt es sich hierbei um eine retrospektive Analyse einer früher publizierten Patientenkohorte, die keine Rituximab-Erhaltungstherapie erhalten hat und somit vom aktuellen Behandlungsstandard abweicht.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung, und der bisher dünnen Evidenz bezüglich der Auswahl der Erstlinientherapie in der Fachliteratur ist in der vorliegenden Dissertation eine retrospektive Auswertung von Patienten, die zwischen 2001 und 2017 in verschiedenen deutschen Zentren mit R-CHOP oder R-B behandelt wurden, vorgesehen. Die retrospektive Datenerhebung hat die deskriptive Beschreibung von Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, Grading, Stadium, klinische Prognosefaktoren, Anzahl der Therapiezyklen, Erhaltungstherapie) und eine Auswertung bezüglich des Therapieansprechens, des Gesamt- und progressionsfreien Überlebens, sowie der Zeit bis zur nächsten Therapie und der Todesursachen zum Ziel, wobei die ermittelten Ergebnisse anhand bereits publizierter Daten diskutiert bzw. mit dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand in Bezug gesetzt werden sollen.

2. Patienten und Methoden

2.1. Patientenauswahl und Einschlusskriterien

Es wurden erwachsene Patienten mit behandlungsbedürftigem follikulärem Lymphom Grad 3A, die zwischen 2001 und 2017 in den hämatologischen Abteilungen folgender Zentren eine Kombinationstherapie mit R-CHOP oder R-Bendamustin erhalten haben, identifiziert und in die retrospektive Analyse eingeschlossen:

Charité – Universitätsmedizin Berlin, Helios Klinikum Erfurt, Klinikum Ernst von Bergmann Potsdam, Klinikum Magdeburg, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Onkologische Praxis Lüdenscheid, Onkopraxis Dresden, Städtisches Klinikum Dresden, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Universitätsklinikum Freiburg, Universitätsklinikum Greifswald, Universitätsklinikum Halle (Saale), Universitätsklinikum Heidelberg, Universitätsklinikum Jena, Universitätsklinikum Leipzig, Universitätsklinikum Ulm, Universitätsmedizin Rostock, Vivantes Klinikum Am Urban, Berlin.

Die Voraussetzungen für einen Einschluss in die retrospektive Auswertung waren ein histologisch nach aktueller WHO-Klassifikation nachgewiesenes follikuläres Lymphom im Grad 3A, sowie eine Erstlinientherapie mit R-CHOP oder R-B. Patienten mit Koexistenz von Grad 1-2 und 3A in einer Probebiopsie wurden in die Grad 3A – Gruppe eingeschlossen und als Grad 1-2-3A bezeichnet, um diese häufige Konstellation zu unterstreichen.

Patienten mit Nachweis eines Grad 3B oder eines DLBCL in der Tumorbiopsie wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

Als Vergleichsgruppe diente eine Patientenkohorte mit Grad 1-2, die die gleichen Ein- und Ausschlusskriterien wie die Hauptkohorte erfüllte. Die Patienten der Vergleichskohorte wurden per Zufallsprinzip aus den Datenbanken der teilnehmenden Abteilungen ausgewählt.

2.2. Histologie

Für die Diagnosestellung wurde Tumormaterial mittels chirurgischer oder stanzbiptischer Verfahren gewonnen. Die initiale histologische Beurteilung erfolgte im pathologischen Institut der behandelnden Klinik, und ein großer Anteil der Diagnosen wurde durch spezialisierte Zentren für Hämatopathologie, beispielsweise referenzpathologische Institute oder universitäre Einrichtungen bestätigt. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde eine zentrale referenzpathologische Mitbeurteilung aller diagnostischen Proben durch die Abteilung für Hämatopathologie des Universitätsklinikums Schleswig - Holstein in Kiel angeboten. Die Untersuchungen wurden durch Frau Dr. Karoline Koch und Herrn Prof. Dr. Wolfram Klapper durchgeführt und die Ergebnisse an das einsendende Zentrum berichtet und in anonymisierter Form in die Dokumentationsdatenbank der retrospektiven Analyse eingepflegt. Patienten, die nach referenzpathologischer Beurteilung die Diagnose eines follikulären Lymphoms Grad

1-2 oder Grad 3B oder eines DLBCL erhalten haben, wurden in der Folge aus der Datenanalyse ausgeschlossen oder der Vergleichskohorte zugeführt.

2.3. Staging und Remissionskontrolle

Bildgebende Verfahren zum Zweck des Stagings und der Remissionskontrolle wurden nach lokalen Leitlinien durchgeführt. Verlaufsuntersuchungen zur Remissionskontrolle erfolgten mittels CT, MRT oder PET/CT. Das Therapieansprechen wurde als komplette Remission (CR), partielle Remission (PR), Krankheitsprogress (PD) oder stabile Erkrankungssituation (SD) bewertet. Bei Patienten, die ein Therapieansprechen erreicht haben, welches aber weder als CR noch als PR spezifiziert wurde, wurde das Therapieansprechen als RSP (response, Therapieansprechen) festgelegt.

2.4. Therapie und Nachsorge

Die Patienten wurden standardmäßig mit 6 Zyklen R-CHOP oder R-B behandelt. Dosis- und Zyklusadjustierungen erfolgten im Fall therapielimitierender Toxizitäten nach Einschätzung des behandelnden Arztes. Hämatopoetische Wachstumsfaktoren (G-CSF) wurden nach lokalen Leitlinien appliziert.

Nachsorgeuntersuchungen wurden klinisch und laborchemisch nach nationalen Standards durchgeführt. Bildgebende Verfahren kamen standardmäßig beim Vorliegen von Zeichen behandlungsbedürftiger Krankheitsaktivität zum Einsatz. Im Fall von Rezidiven erfolgten erneute histologische Evaluationen, um eine Transformation in ein aggressives Lymphom auszuschließen, nach Ermessen des behandelnden Arztes.

2.5. Statistik

2.5.1. Grundlagen

Die Überlebenszeitdaten in biologischen Systemen werden mittels der Ereigniszeitanalyse berechnet bzw. geschätzt. Die Ereigniszeitanalyse (auch Survival-Analyse genannt) ist eine statistische Methode, mit der die Zeit bis zu einem bestimmten Ereignis („*time to event*“) zwischen zwei oder mehreren Gruppen verglichen wird. Beim Ereignis kann es sich um einen beliebigen Endpunkt handeln, beispielsweise Erkrankungsprogression, Rezidiv, Heilung, Tod oder Eintreten einer definierten Komplikation. So lässt sich mittels der Ereigniszeitanalyse der Einfluss prognostischer Faktoren oder einer medizinischen Behandlung auf den Ereigniszeitpunkt schätzen. Die gängigsten Beispiele für eine solche Analyse sind die Kaplan-Meier-Methode oder die Cox-Regression.

Bei dem Verfahren nach Kaplan und Meier handelt es sich um einen nichtparametrischen Test der Überlebensfunktion im Rahmen der Ereigniszeitanalyse. Mittels der Kaplan-Meier-Methode kann die Wahrscheinlichkeit berechnet werden, mit der bei einem Probanden ein definiertes Ereignis innerhalb des Beobachtungszeitraums nicht eintritt.

Die zu Grunde liegenden Daten können insbesondere bei Analysen im Rahmen von klinischen Studien rechts-zensiert sein, da der Datensatz hinsichtlich der Nachbeobachtung bei einigen Patienten unvollständig sein kann bzw. bei einigen Patienten die definierten Ereignisse im vorgegebenen Zeitraum nicht eingetroffen sind.

Eine zentrale Größe der Ereigniszeitanalyse ist die Hazardrate (HR). Die Hazardrate ist ein Maß für die Ereignishäufigkeit zu einem bestimmten Zeitpunkt, geschätzt als Anzahl der Ereignisse bezogen auf die Personenzzeit unter Beobachtung. Mit der Hazardrate lässt sich die Wahrscheinlichkeit ermitteln, dass zu einem definierten Zeitpunkt ein bestimmtes Ereignis (z.B. Tod eines Patienten, Krankheitsprogress) eintritt. Die Hazardrate entspricht dem Verhältnis der Hazardraten zweier Gruppen, wobei Unterschiede zwischen beiden Gruppen nur bei Werten $HR < 1$ oder > 1 (mit jeweils entsprechenden Signifikanzniveaus) bestehen.

Um die Überlebenszeiten statistisch miteinander zu vergleichen bzw. Signifikanzniveaus zu berechnen, wird bei Vergleichen von Überlebenszeitdaten als Standardverfahren meist der Log-rank-Test angewandt. Der Log-rank-Test ist ebenfalls ein nichtparametrischer Test und insbesondere für diejenigen Analysen geeignet, bei denen die Daten rechts-zensiert sind. Der Log-rank-Test untersucht, ob die Überlebenszeiten in zwei definierten Gruppen gleich lang sind, wobei nicht nur ein bestimmter Zeitpunkt, sondern der gesamte Beobachtungszeitraum berücksichtigt wird.

2.5.2. Durchführung

Die statistischen Berechnungen sowie die Erstellung der Abbildungen erfolgten unter Zuhilfenahme der SPSS-Software (Version 25.0; IBM SPSS Statistics). Als primärer Endpunkt wurde das Gesamtüberleben (overall survival, OS) definiert. Der entsprechende Zeitraum wurde zwischen Beginn der Erstlinientherapie und Tod berechnet. Sekundäre Endpunkte waren die Gesamtansprechrate (overall response rate, ORR), das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS), definiert als der Zeitraum zwischen Beginn der Erstlinientherapie und Tod oder Feststellung eines Rezidivs oder eines Progresses, und die Zeit bis zur nächsten Therapie (time to next treatment, TTNT), definiert als der Zeitraum zwischen Beginn der Erstlinientherapie und Beginn der Zweitlinientherapie oder Tod. Das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben und die Zeit bis zur nächsten Therapie wurden mittels des Verfahrens von Kaplan und Meier geschätzt. Die überlebenden Patienten wurden zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung (Follow-Up) zensiert (Endpunkt für die lebenden Patienten). Die Todesursache wurde durch Sichtung der Krankenakten bestimmt.

Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden nach der Life Table - Methode ermittelt. Überlebenskurven wurden nach Kaplan und Meier visualisiert und die Unterschiede zwischen den Überlebenskurven mittels Log-rank-Test berechnet. Um mögliche Einflussfaktoren zu identifizieren, wurden Uni- und Multivariatanalysen durchgeführt. Der Effekt von Variablen auf das Überleben wurde mittels des Cox-Modells (proportional hazards model) berechnet. Als Signifikanzniveau wurde $P < 0,05$ für alle Untersuchungen festgelegt.

2.6. Datenschutz und Votum der Ethikkommission

Die notwendigen klinischen und biologischen Parameter zum Erstdiagnosezeitpunkt sowie die Daten bezüglich Therapie, Progress und Überleben wurden den elektronischen Patientenakten der teilnehmenden Institute entnommen und in anonymisierter Form dokumentiert.

Da es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Analyse von Patientendaten handelt, wurde keine zusätzliche Einverständniserklärung der Patienten erhoben. Die Namen der Patienten und alle anderen vertraulichen Informationen unterlagen bzw. unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und den Bestimmungen des Bundesdatenschutzgesetzes. Dritte erhielten keinen Einblick in die Unterlagen. Patientendaten wurden in pseudonymisierter Form erfasst und analysiert. Geburtsdaten wurden als 5-Jahres-Intervalle dokumentiert, um eine Identifizierung der Patienten zu vermeiden (beispielsweise 1950-1954 für einen im Jahr 1952 geborenen Patienten).

Für die retrospektive Datenanalyse wurde das Votum der Ethikkommission der Berliner Ärztekammer eingeholt, die keine Bedenken äußerte. Die Arbeit wurde gemäß den Grundsätzen guter wissenschaftlicher Praxis und der „Deklaration von Helsinki“ durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1. Grad 3A und 1-2-3A

3.1.1. Patientencharakteristika

Im Zeitraum zwischen 2001 und 2017 wurden insgesamt 95 Patienten mit follikulärem Lymphom Grad 3A mit einer Kombinationstherapie nach dem R-CHOP oder dem R-B – Schema in den teilnehmenden Zentren behandelt. Darüber hinaus wurden 21 Patienten identifiziert, die aufgrund unvollständiger Therapiedaten aus der Analyse ausgeschlossen werden mussten. Bei 6 zusätzlichen Patienten wurde die Diagnose bzw. das Grading auf Basis der zentralen Referenzpathologie im Rahmen dieser Analyse revidiert. Diese Patienten wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

Von den 95 Patienten waren 50 männlich (entsprechend 52,6%) und 45 (47,4%) weiblich. 57 Patienten (60%) waren älter als 60 Jahre zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. 70 Patienten (73,7%) hatten zum Erstdiagnosezeitpunkt ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium (Stadium III oder IV nach Ann Arbor). In Tabelle 9 sind alle relevanten Patientencharakteristika aller in der Analyse berücksichtigten Patienten in einer Gesamtübersicht zusammengefasst.

Tabelle 9: Demographische und klinische Charakteristika (adaptiert nach [1])

Faktor	Fallzahl	Beschreibung	Grad 3A oder 1-2-3A		
			R-CHOP	R-B	P
Histologie	N=95	Grad 3A	43	23	0,369
		Grad 1-2-3A	16	13	
Alter	N=95	≤ 60 Jahre	27	11	0,195
		> 60 Jahre	32	25	
Geschlecht	N=95	Weiblich	30	15	0,406
		männlich	29	21	
Hämoglobinkonzentration	N=69	≤ 12 mg/dl	14	11	0,806
		> 12 mg/dl	26	18	
LDH-Konzentration	N=69	≤ 240 U/l	20	13	1,000
		> 240 U/l	22	14	
β2-Mikroglobulin-Konzentration	N=33	≤ 2.5 mg/l	11	3	1,000
		> 2.5 mg/l	14	5	
Ann Arbor Stadium	N=89	I	4	2	0,314
		II	6	7	
		III	23	8	
		IV	23	16	
FLIPI	N=75	0	1	1	0,435
		1	11	2	
		2	16	12	
		3	12	7	
		4	5	5	
		5	1	2	

ECOG	N=43	0	15	11	0,354
		1	4	7	
		2	2	4	
		3	0	0	
		4	0	0	
Extranodalbefall	N=89	≤ 1	47	30	1,000
		> 1	7	5	

N Anzahl der Patienten, für die die entsprechenden Daten verfügbar waren

3.1.2. Histologie

66 Fälle wurden als Grad 3A klassifiziert, während 29 Fälle als Grad 1-2-3A eingeordnet wurden. Die Gradeinteilung wurde in 70 von 79 Fällen (89%) durch ein spezialisiertes hämatopathologisches Institut bestätigt. In 10 Fällen wurden die Proben durch die zentrale Referenzhistologie mitbeurteilt und die Diagnose bestätigt. Die Ergebnisse der immunhistochemischen und FISH – Analysen sind in Tabelle 10 dargestellt. 79% der Patienten hatten eine CD10- und 86% eine BCL6-positive Immunhistochemie. Ein BCL2-Rearrangement wurde in 5 von 8 untersuchten Fällen beobachtet, während ein zusätzliches MYC-Rearrangement in einem Fall nachweisbar war.

Tabelle 10: Immunhistochemie und FISH-Untersuchungen (adaptiert nach [1])

Faktor		Beschreibung	R-CHOP	R-B
Biopsieort	N=77	Lymphknoten, Exzisionsbiopsie	31	18
		Lymphknoten, Stanzbiopsie	4	3
		Anderes	13	8
Immunhistochemie				
CD10	N=72	Positiv	35	22
		Negativ	9	6
BCL2	N=70	Positiv	38	22
		Negativ	6	4
BCL6	N=47	Positiv	26	21
		Negativ	0	0
Ki67 (%)	N=67	0-49%	20	8
		50-74%	22	15
		75-100%	1	1
FISH				
BCL2-Bruch	N=8	Ja	1	4
		Nein	2	1
BCL6-Bruch	N=7	Ja	2	3
		Nein	1	1
MYC-Bruch	N=5	Ja	0	1
		Nein	1	3

3.1.3. Verteilung der Patienten auf die Behandlungsarme

59 Patienten wurden mit R-CHOP und 36 Patienten mit R-B behandelt. Die klinischen Merkmale waren gleichmäßig auf die beiden Behandlungsarme verteilt, insbesondere fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsaufteilung (Tabelle 9). Patienten mit Grad 3A und 1-2-3A waren gleichmäßig in den beiden Behandlungsgruppen vertreten ($P = 0,369$).

3.1.4. Therapie und Nachbeobachtung

Der mediane Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Einleitung einer systemischen Therapie betrug in beiden Gruppen einen Monat (Spannweite 0–291 Monate; $P = 0,57$). Zwei Patienten erhielten Radiotherapie bei lokalisierter Erkrankung vor Beginn der systemischen Therapie. Die Chemoimmuntherapie wurde für mediane 6 Zyklen verabreicht (Spannweite für R-CHOP 3–8, für R-B 2–6 Zyklen). 52% aller Patienten erhielten eine Erhaltungstherapie nach Abschluss der Induktionstherapie, die bei der Mehrheit der Patienten aus Rituximab bestand (48% der Patienten nach Chemoimmuntherapie mit R-CHOP und 52% nach R-B, Tabelle 11). Diese wurde für eine mediane Dauer von 8 Zyklen nach R-CHOP (Spannweite 2-12 Zyklen) bzw. 5 Zyklen nach R-B (Spannweite 1-12 Zyklen, $P = 0,014$) appliziert.

Die mediane Nachbeobachtungszeit, definiert als der Zeitraum zwischen Beginn der Erstlinientherapie und letztem Patientenkontakt war 56 Monate (Spannweite 0-192 Monate).

Tabelle 11: Therapie und Nachbeobachtung (adaptiert nach [1])

Faktor		Beschreibung	Grad 3A oder 1-2-3A	
			R-CHOP	R-B
Vorausgegangene Radiotherapie	N=95	Ja	2	0
		Nein	57	36
Ansprechen auf Erstlinientherapie	N=92	CR	33	11
		PR	15	13
		RSP	7	2
		SD	2	0
		PD	1	8
		No RSP	0	0
Erhaltungstherapie	N=85	Rituximab	25	17
		90Yttrium Ibritumomab tiuxetan	0	0
		Rituximab + 90Yttrium Ibritumomab tiuxetan	2	0

		Interferon	0	0
		Anti-CD19 AB + 90Yttrium Ibritumomab tiuxetan	0	0
		Keine Erhaltungstherapie	25	16
Nachbeobachtung	N=86	Klinisch	34	26
		Bildgebend	18	8
Rezidiv	N=94	Ja	32	18
		Nein	27	17
Transformation	N=93	Ja	7	8
		Nein	51	27
Zusätzliches Malignom	N=93	Ja	2	6
		Nein	56	29

RSP Ansprechen (response), definiert als ein Therapieansprechen, welches aber weder als CR noch als PR spezifiziert wurde

No RSP kein Ansprechen, nicht als PD oder SD klassifiziert

3.1.5. Transformation und zusätzliche Malignome

Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von Transformationen in ein aggressives Lymphom zwischen der R-CHOP und der R-B-Kohorte festgestellt werden (12 bzw. 23%, $P = 0,244$). Zusätzliche Malignome, die vor, gleichzeitig oder nach Beginn der Lymphomtherapie diagnostiziert wurden, waren signifikant seltener in der R-CHOP – Gruppe (2 Fälle) im Vergleich zu der R-B-Gruppe (6 Fälle, $P = 0,049$, Tabelle 11). In 7 Fällen waren die klinischen Verlaufsdaten bezüglich des zweiten Malignoms verfügbar. Bei 6 der 7 Patienten wurde das zusätzliche Malignom vor oder gleichzeitig mit der Erstdiagnose des folliculären Lymphoms festgestellt. Im siebten Fall wurde ein malignes Melanom nach Behandlung mit R-B diagnostiziert. Eine Übersicht über die zusätzliche Malignome gibt Tabelle 12.

3.1.6. Todesursachen

Bei 14 von 20 Fällen waren die Todesursachen eruierbar. Vier Patienten mit zusätzlichen Malignomen sind während der Nachbeobachtungszeit verstorben. In drei Fällen war die Todesursache lymphombedingt, während ein Patient nach erfolgter Therapie mit R-B am zusätzlichen Malignom verstarb. In der R-CHOP – Gruppe fanden sich 3 lymphombedingte und 2 infektionsbedingte Todesfälle, im Vergleich zu 7 lymphombedingten, einem infektionsbedingten und einem Todesfall durch ein zusätzliches Malignom in der R-B – Gruppe.

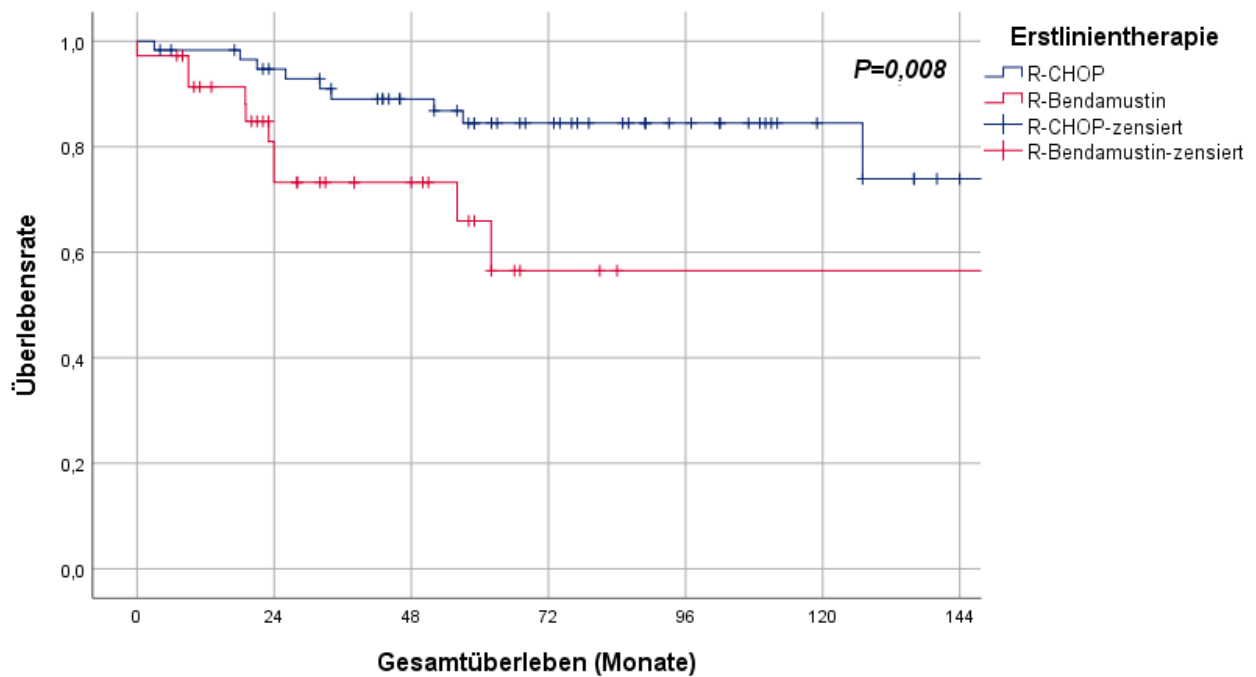
Tabelle 12: Zusätzliche Malignome (adaptiert nach [1])

Faktor		Beschreibung	Grad 3A oder 1-2-3A	
			R-CHOP	R-B
Zusätzliches Malignom	N=8	Mammakarzinom	0	1
		Prostatakarzinom	0	2
		Bronchialkarzinom	0	1
		Kolorektales Karzinom	1	0
		Gastrointestinaler Stromatumor	0	0
		Multiples Myelom	0	0
		Hodgkin - Lymphom	0	1
		Myelodysplastisches Syndrom	0	0
		Composite Lymphom	0	0
		Grauzonenlymphom	0	0
		Basaliom	0	0
		Malignes Melanom	0	1
		Schilddrüsen-Karzinom	0	0
		Blasenkarzinom	0	0
Nierenzellkarzinom	1	0		
Diagnose des zusätzlichen Malignoms	N=7	Vor FL	1	3
		Gleichzeitig mit FL	1	1
		Nach FL	0	1
Todesursache	N=4	Lymphom	0	3
		Zusätzliches Malignom	0	1

3.1.7. Therapieansprechen und Überlebensraten

Die Gesamtansprechrates war signifikant höher nach R-CHOP (95%, n=55) im Vergleich zu R-B (76%, n=26, P = 0,003, Tabelle 11). R-CHOP führte zu einem signifikant verlängerten Gesamtüberleben (OS) im Vergleich zu R-B (P = 0,008; Abbildung 8). Die 3-Jahres-Überlebensrate lag bei 89 bzw. 73%. Die mediane Überlebenszeit in der R-CHOP-Gruppe wurde nicht erreicht (mediane Nachbeobachtungszeit 67 Monate) und betrug 148 Monate in der R-B – Kohorte.

Der Überlebensvorteil unter R-CHOP konnte bei Patienten mit einem reinen Grad 3A ohne gleichzeitiges Vorliegen von Grad 1-2 ebenfalls nachgewiesen werden (P = 0,017, Abbildung 9). In dieser Population wurden 3-Jahres-Überlebensraten von 87% unter R-CHOP bzw. 73% unter R-B erreicht. Der Median wurde unter R-CHOP nicht erreicht nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 63 Monaten und lag auf 148 Monate unter R-B.



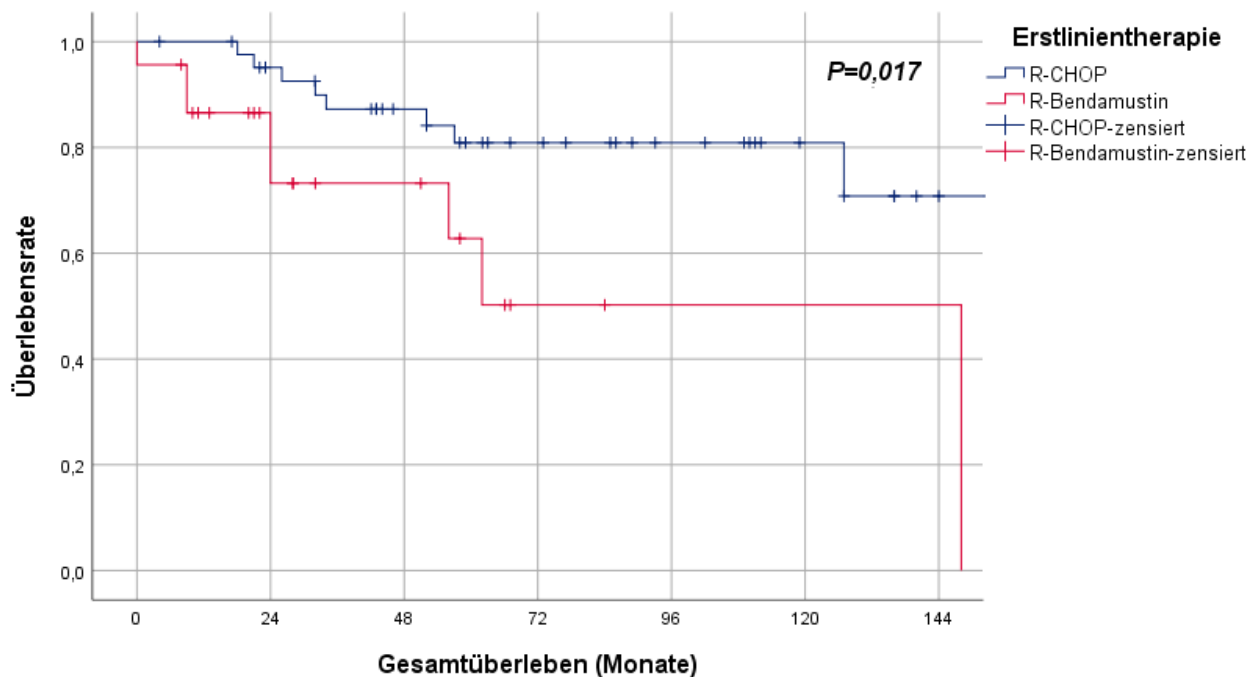
Patienten unter Risiko

R-CHOP	59	51	40	28	17	8	2
R-B	36	19	13	3	1	1	1

Abbildung 8: Gesamtüberleben der Patienten mit Grad 3A oder 1-2-3A unter R-CHOP versus R-B

3.1.8. Uni- und Multivariatanalyse

Die Univariateanalyse identifizierte die Art der Erstlinientherapie ($P < 0,01$), das Nicht-Erreichen einer kompletten oder partiellen Remission ($P < 0,01$), die Transformation in ein aggressives Lymphom ($P < 0,01$) und die Erkrankung an einem zusätzlichen Malignom ($P = 0,01$) als unabhängige Risikofaktoren für ein schlechteres Gesamtüberleben. In der Cox-Regressionsanalyse wurden die Art der Erstlinientherapie (HR 3,183, 95% CI 1,296–7,816; $P = 0,012$), die Transformation in ein aggressives Lymphom (HR= 0,228; 95% CI 0,087–0,598; $P = 0,003$) und das Nichterreichen einer kompletten oder partiellen Remission (HR 10,023; 95% CI 3,431–29,275; $P < 0,01$) als Risikofaktoren für schlechteres Gesamtüberleben identifiziert, während der Effekt des zusätzlichen Malignoms keine statistische Signifikanz erreichte (HR 0,447; 95% CI 0,141–1,428; $P = 0,175$; Tabelle 13).



Patienten unter Risiko		Gesamtüberleben (Monate)						
		0	24	48	72	96	120	144
R-CHOP	43	37	28	19	14	8	2	
R-B	23	11	8	2	1	1	1	

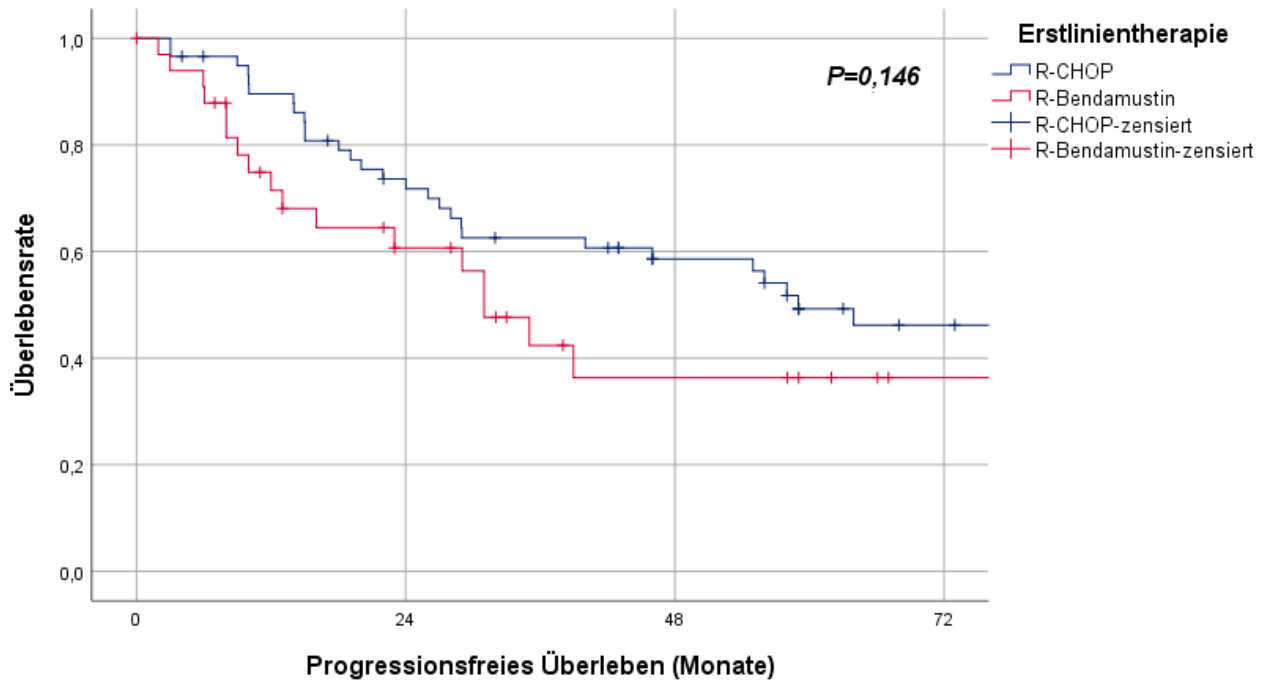
Abbildung 9: Gesamtüberleben unter R-CHOP versus R-B in der Gruppe mit reiner Grad 3A - Histologie

Tabelle 13: Multivariatanalyse bezüglich des Gesamtüberlebens für Grad 3A und 1-2-3A (adaptiert nach [1])

	P	Hazard Ratio (HR)	95% Konfidenzintervall (CI)	
			Untere Grenze	Obere Grenze
Transformation	0,003	0,228	0,087	0,598
Zusätzliches Malignom	0,175	0,447	0,141	1,428
R-CHOP/R-B	0,012	3,183	1,296	7,816

3.1.9. Rezidivrate und progressionsfreies Überleben

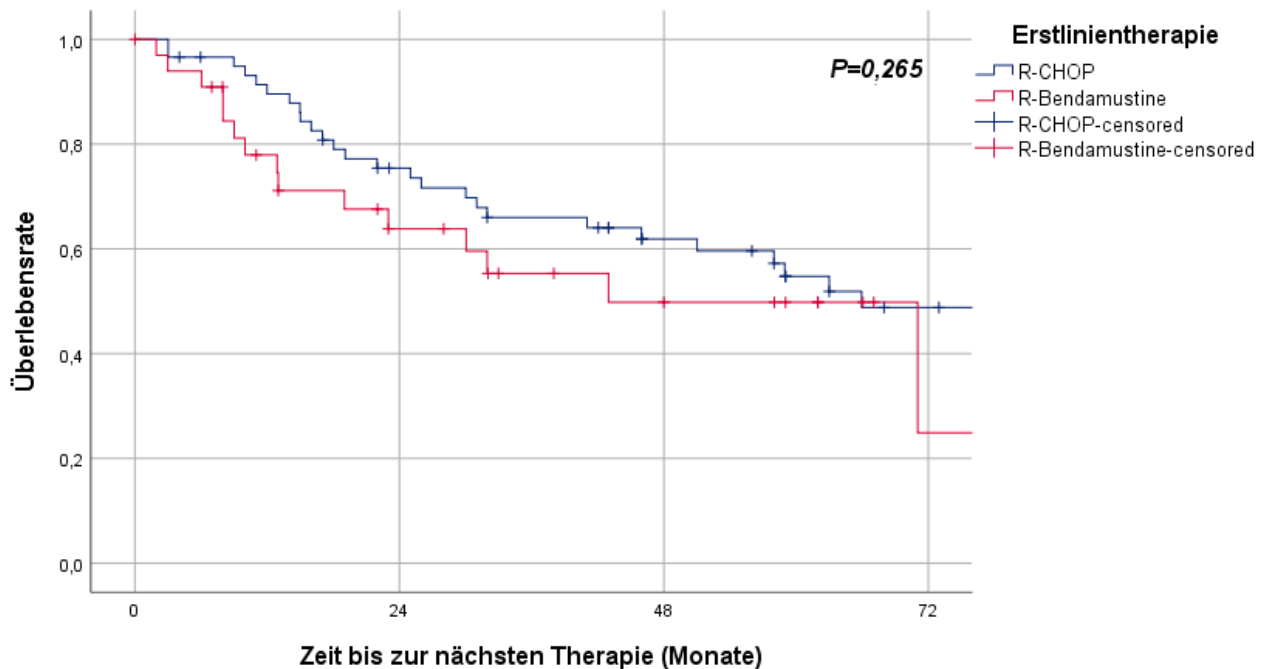
Die Rezidivrate betrug 54% (32 Patienten) nach R-CHOP bzw. 51% (18 Patienten) nach Behandlung mit R-B (P = 0,83). Der Unterschied im PFS zwischen R-CHOP und R-B konnte keine statistische Signifikanz erreichen. Das 3-Jahres-progressionsfreie Überleben war 63% für R-CHOP und 42% für R-B (P = 0,146; Abbildung 10), während das mediane PFS bei 59 bzw. 31 Monaten lag. Eine Zweitlinientherapie kam bei 30 Patienten (51%) nach R-CHOP bzw. 16 Patienten (46%) nach R-B zum Einsatz und bestand in der großen Mehrheit der Fälle in einer Chemoimmuntherapie.



Patienten unter Risiko

R-CHOP	59	40	26	14
R-B	34	15	6	1

Abbildung 10: Progressionsfreies Überleben unter R-CHOP versus R-B



Patienten unter Risiko

R-CHOP	59	40	27	15
R-B	34	16	8	1

Abbildung 11: Zeit bis zur nächsten Therapie nach R-CHOP versus R-B

Bezüglich der Zeit bis zur nächsten Therapie (TTNT) konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den zwei Therapiegruppen festgestellt werden (P = 0,265; Abbildung 11). Die mediane TTNT lag bei 66 bzw. 43 Monaten.

3.2. Grad 1-2

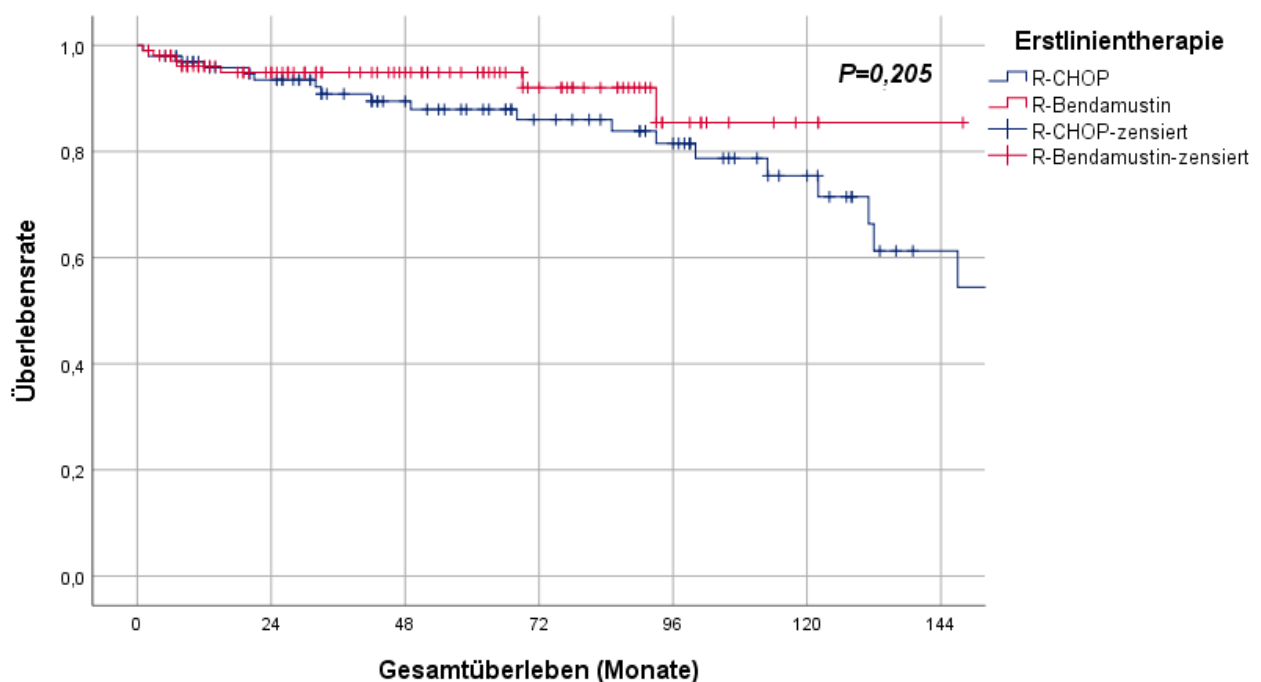
203 Patienten mit Grad 1-2 wurden in die Analyse eingeschlossen und dienten als Vergleichskohorte. In dieser Gruppe wurden 98 Patienten mit R-CHOP und 105 mit R-B behandelt. Demographische und klinische Charakteristika waren gleichmäßig in den zwei Behandlungsgruppen verteilt (Tabelle 14). 19 Patienten hatten vor Einleitung der systemischen Therapie eine Radiotherapie aufgrund lokalisierter Erkrankung erhalten.

Tabelle 14: Demographische und klinische Charakteristika der Grad 1-2 - Gruppe (adaptiert nach [1])

Faktor		Beschreibung	Grad 1-2		
			R-CHOP	R-B	P
Alter	N=203	≤ 60 Jahre	50	47	0,401
		> 60 Jahre	48	58	
Geschlecht	N=203	Weiblich	48	55	0,674
		Männlich	50	50	
Hämoglobinkonzentration	N=118	≤ 12 mg/dl	15	15	0,292
		> 12 mg/dl	34	54	
LDH-Konzentration	N=117	≤ 240 U/l	26	35	1,000
		> 240 U/l	24	32	
β2-Mikroglobulin-Konzentration	N=57	≤ 2.5 mg/l	10	19	0,424
		> 2.5 mg/l	13	15	
Ann Arbor Stadium	N=198	I	4	3	0,339
		II	7	15	
		III	23	28	
		IV	61	57	
FLIPI	N=149	0	2	3	0,242
		1	28	24	
		2	20	20	
		3	19	13	
		4	4	13	
		5	2	1	
ECOG	N=64	0	19	21	0,584
		1	11	7	
		2	3	2	
		3	1	0	
		4	0	0	
Extranodalbefall	N=182	≤ 1	68	86	0,680
		> 1	14	14	

Die Behandlungsdauer betrug im Median 6 Zyklen (Spannweite 1–8 Zyklen für beide Therapiegruppen). Eine Rituximab-Erhaltungstherapie kam nach Behandlung mit R-B signifikant häufiger (75% versus 34%; $P < 0,01$) und für mehrere Zyklen (Median 12 versus 8 Zyklen; $P = 0,228$) zum Einsatz im Vergleich zu R-CHOP (Tabelle 15).

Die Gesamtansprechrates war 91% nach R-CHOP und 89% nach R-B (Tabelle 15). Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben beobachtet ($P = 0,205$, Abbildung 12). Das mediane Gesamtüberleben wurde in keiner der Behandlungsgruppen erreicht nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 66 Monaten nach R-CHOP und 47 Monaten nach R-B. 3-Jahres-Überlebensraten waren 91% und 95%. Bei Patienten, die eine Rituximab-Erhaltung erhalten haben, war das Gesamtüberleben in beiden Therapiearmen ähnlich ($P = 0,778$).



Patienten unter Risiko

R-CHOP	98	80	58	44	34	21	9
R-B	105	75	51	30	12	3	1

Abbildung 12: Gesamtüberleben unter R-CHOP versus R-B in der Grad 1-2 – Kohorte

Tabelle 15: Therapie und Nachbeobachtung in der Grad 1-2 - Gruppe (adaptiert nach [1])

Faktor		Beschreibung	Grad 1-2	
			R-CHOP	R-B
Vorausgegangene Radiotherapie	N=202	Ja	12	7
		Nein	85	98
Ansprechen auf Erstlinientherapie	N=195	CR	38	46

		PR	42	32
		RSP	7	10
		SD	4	4
		PD	4	6
		No RSP	1	1
Erhaltungstherapie	<i>N</i> =199	Rituximab	33	77
		90Yttrium Ibritumomab tiuxetan	0	4
		Rituximab + 90Yttrium Ibritumomab tiuxetan	3	0
		Interferon	10	0
		Anti-CD19 Antikörper + 90Yttrium Ibritumomab tiuxetan	0	1
		Keine Erhaltungstherapie	50	21
Nachbeobachtung	<i>N</i> =187	Klinisch	66	78
		Bildgebend	20	23
Rezidiv	<i>N</i> =203	Ja	67	24
		Nein	31	81
Transformation	<i>N</i> =201	Ja	15	9
		Nein	83	94
Zusätzliches Malignom	<i>N</i> =202	Ja	15	12
		Nein	83	92

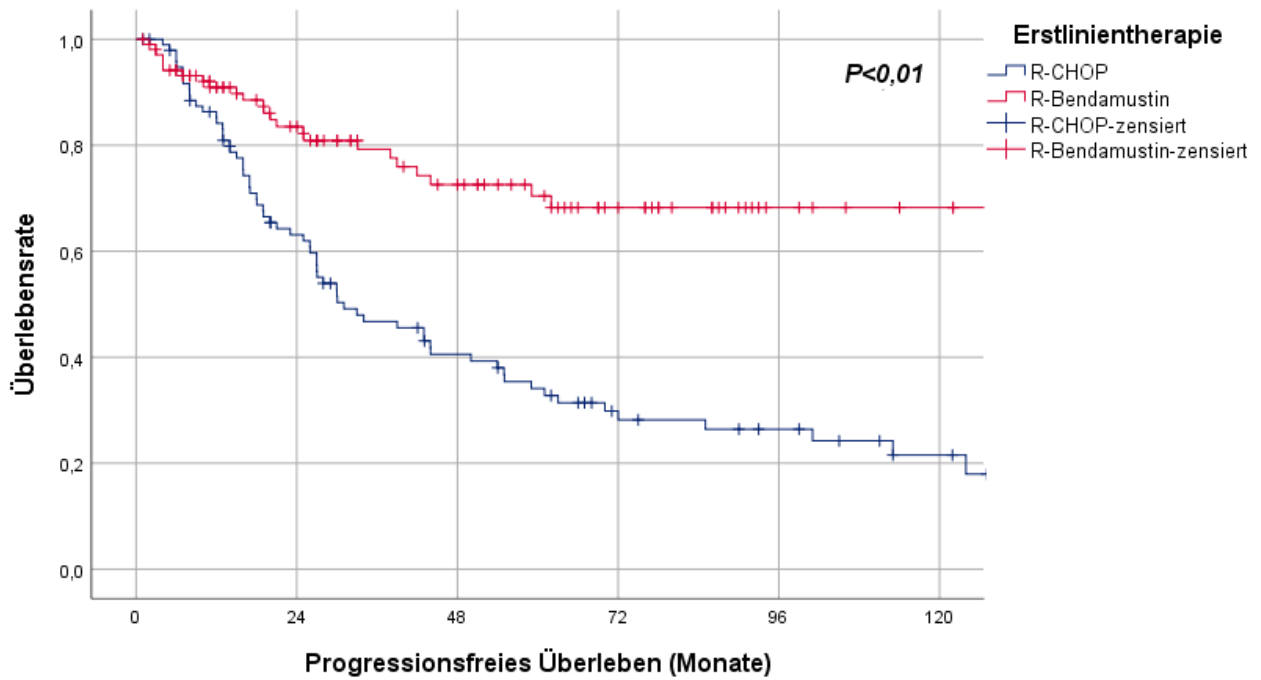
No RSP kein Ansprechen, nicht als PD oder SD klassifiziert

Während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 64 Monaten wurden 91 Rezidive nach Behandlung mit R-CHOP (68%) und 24 (23%) nach R-B dokumentiert ($P < 0,01$). 85 Patienten erhielten daraufhin eine Rezidivtherapie.

Im Gegensatz zu den Gesamtüberlebensdaten wurden unter R-B signifikant längere progressionsfreie Überlebenszeiten im Vergleich zu R-CHOP erreicht ($P < 0,01$, Abbildung 13). Das 3-Jahres-PFS lag auf 47% nach R-CHOP verglichen mit 79% nach R-B, während das mediane PFS nach R-CHOP 31 Monate betrug und nach R-B nicht erreicht wurde. Die Rituximab-Erhaltungstherapie verschmälerte den Unterschied zwischen den beiden PFS-Kurven ($P = 0,002$, Abbildung 14). In dieser Gruppe waren die 3-Jahres-PFS-Raten 62% nach R-CHOP und 88% nach R-B.

R-B in der Erstlinientherapie führte zu einer signifikant längeren Zeit bis zur nächsten Therapie ($P < 0,01$, Abbildung 15). Die mediane Zeit bis zur nächsten Therapie betrug 34 Monate nach R-CHOP und wurde nicht erreicht nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 32 Monaten nach R-B.

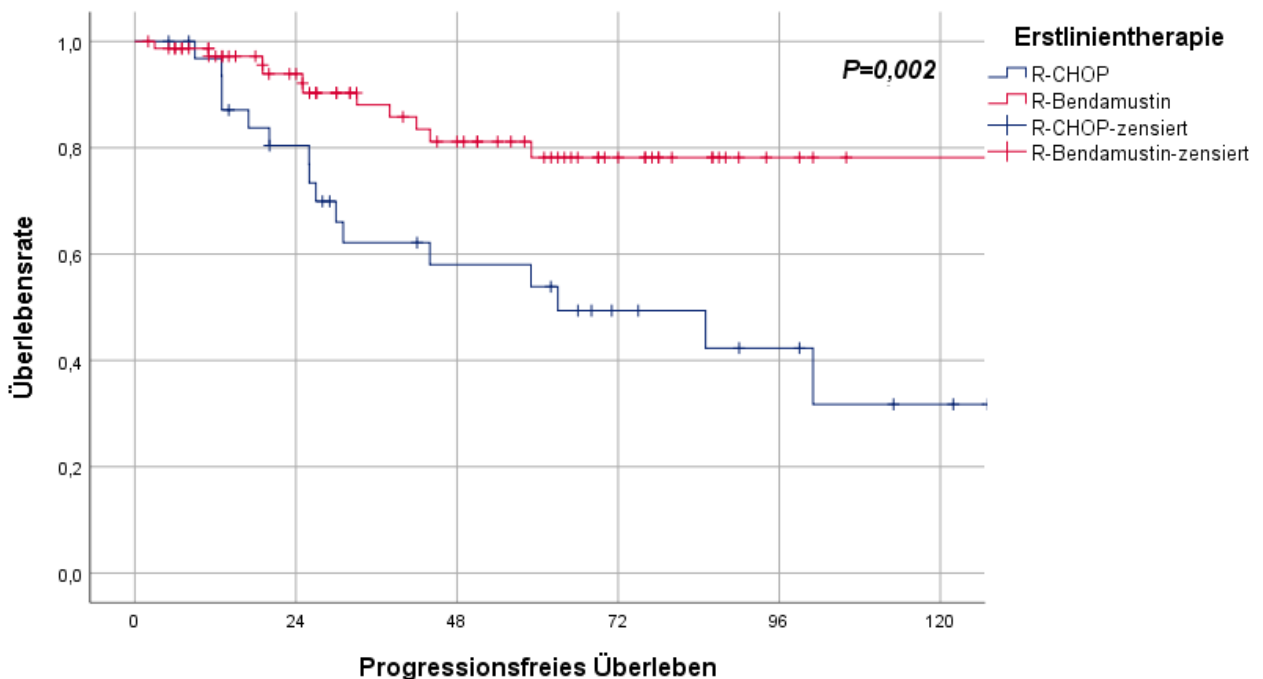
Transformationen und zusätzliche Malignome traten mit ähnlicher Häufigkeit in beiden Behandlungsgruppen auf. Die zusätzlichen Malignome sind in Tabelle 16 aufgelistet.



Patienten unter Risiko

R-CHOP	98	55	32	18	13	7
R-B	105	65	41	23	7	3

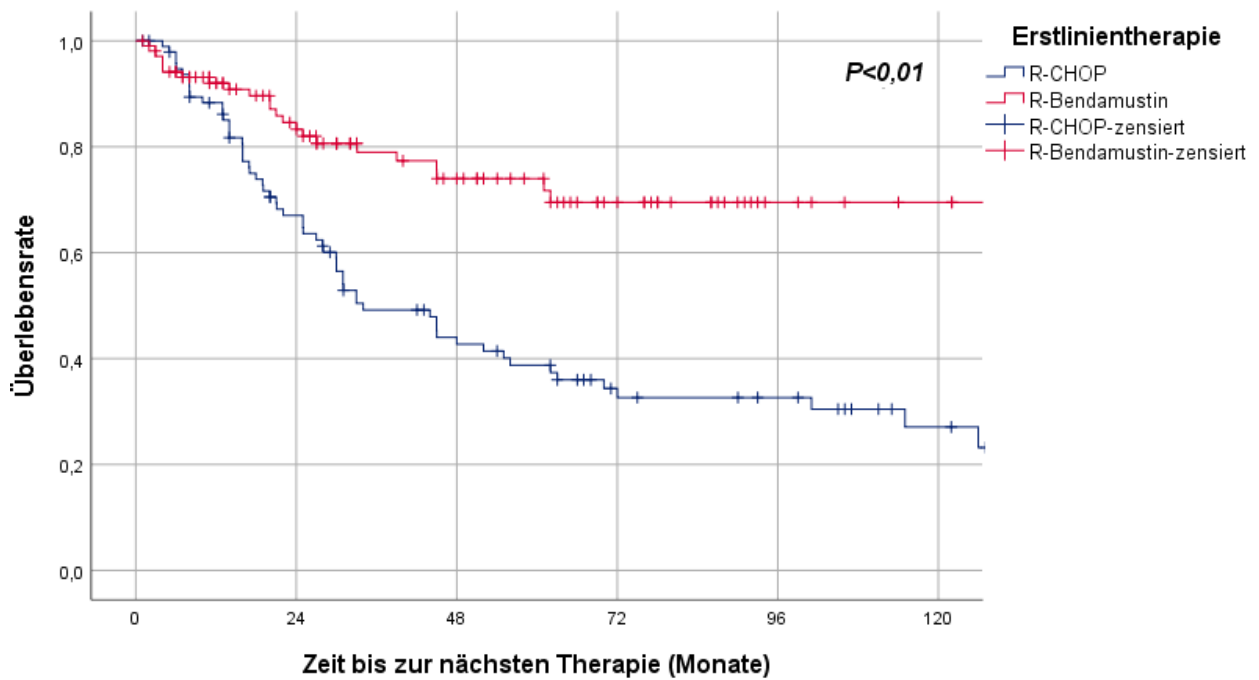
Abbildung 13: Progressionsfreies Überleben nach R-CHOP versus R-B in der Grad 1-2 – Kohorte



Patienten unter Risiko

R-CHOP	33	23	14	8	5	2
R-B	77	54	33	17	4	1

Abbildung 14: Progressionsfreies Überleben nach R-CHOP versus R-B in der Subgruppe der Grad 1-2 – Kohorte, die eine Rituximab-Erhaltungstherapie erhalten hat



Patienten unter Risiko						
R-CHOP	97	58	33	20	16	8
R-B	105	66	41	23	7	3

Abbildung 15: Zeit bis zur nächsten Therapie in der Grad 1-2 – Kohorte

Tabelle 16: Zusätzliche Malignome in der Grad 1-2 – Kohorte (adaptiert nach [1])

Faktor		Beschreibung	Grad 1-2	
			R-CHOP	R-B
Zusätzliches Malignom	N=27	Mammakarzinom	1	6
		Prostatakarzinom	1	2
		Bronchialkarzinom	3	0
		Kolorektales Karzinom	0	1
		Gastrointestinaler Stromatumor	1	0
		Multiples myelom	1	0
		Hodgkin -Lymphom	0	0
		Myelodysplastisches Syndrom	2	0
		Composite lymphoma	1	0
		Grauzonenlymphom	0	1
		Basaliom	3	2
		Malignes Melanom	0	0
		Schilddrüsenkarzinom	1	0
		Blasenkarzinom	1	0
		Nierenzellkarzinom	0	0

Diagnose des zusätzlichen Malignoms	<i>N</i> =26	Vor FL	3	6
		Gleichzeitig mit FL	2	0
		Nach FL	10	5
Todesursache	<i>N</i> =8	Lymphom	1	1
		Zusätzliches Malignom	6	0

4. Diskussion

4.1. Vorbetrachtungen

Das folliculäre Lymphom gehört zu den häufigsten indolenten Lymphomen. Abhängig von der durchschnittlichen Zahl der Zentroblasten in jedem Hauptgesichtsfeld in 40-facher Vergrößerung werden folliculäre Lymphome in drei Grade unterteilt (Grad 1-2, 3A und 3B). Auf immunhistochemischer Ebene zeigt Grad 3A große Ähnlichkeiten zu Grad 1-2 [79]. Zudem konnte in kürzlich publizierten Studien gezeigt werden, dass Grad 3A und Grad 1-2 oft in einer Probebiopsie gefunden werden, während der seltenere Grad 3B sehr selten gleichzeitig mit einem niedrigeren Grad nachgewiesen wird [24]. Aktuelle Genexpressionsstudien, dagegen, weisen auf eine enge Beziehung zwischen Grad 3A und Grad 3B hin [80]. Da die Diagnose und die Bestimmung des Grads histopathologische Herausforderungen darstellen und gleichzeitig die Therapieentscheidung direkt beeinflussen, sollten die entsprechenden Probebiopsien durch spezialisierte erfahrene Hämatopathologen mitbeurteilt werden.

Folliculäre Lymphome weisen insgesamt eine gute Prognose mit langem progressionsfreien und Gesamtüberleben nach Chemoimmuntherapie auf. Verschiedene prognostische Faktoren, wie ein hoher FLIPI, eine Erkrankungsprogression innerhalb von 24 Monaten nach Therapie (POD24) oder eine Transformation in ein aggressives Lymphom beeinflussen die Prognose negativ. Außerdem scheint der histologische Grad eine prognostische Bedeutung zu haben [31,81].

Die am besten untersuchten Chemotherapieschemata in der Behandlung folliculärer Lymphome sind CHOP und Bendamustin, jeweils in Kombination mit dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab oder Obinutuzumab. Patienten mit Grad 1-2 und einer hohen Tumorlast erhalten entweder R-CHOP oder R-B. In dieser Patientengruppe erzielten die beiden Therapieschemata ähnliche Gesamtüberlebensraten [37,39]. Der seltene Grad 3B, andererseits, wird analog zum diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom in der Regel mit R-CHOP behandelt [82–84].

Die optimale Erstlinientherapie für Patienten mit folliculärem Lymphom Grad 3A bleibt dagegen noch unklar. Obwohl sich zahlreiche klinische Studien mit der Therapie folliculärer Lymphome befassen, existieren bis heute keine Ergebnisse aus prospektiven Studien über die Behandlung von Patienten mit Grad 3A. Dies liegt zum einen daran, dass Patienten mit Grad 3A aus vielen Studien ausgeschlossen werden, und zum anderen daran, dass innerhalb der Studien, die solche Patienten einschließen, aufgrund der geringen Fallzahl keine separate Auswertung für Grad 3A erfolgt. Viele Experten betrachten den Grad 3A als ein indolentes Lymphom und behandeln ihn analog zu Grad 1-2 [4]. In der Folge wurden in der Vergangenheit nur wenige Patienten mit Grad 3A innerhalb von prospektiven Studien für indolente Lymphome behandelt. Demgegenüber konnte in retrospektiven Analysen gezeigt werden, dass Patienten mit Grad 3A, ähnlich zu Patienten mit aggressiven Lymphomen, von einer anthrazyklinhaltigen Therapie profitieren. Es bleibt also unklar, ob der Grad 3A analog zu Grad 1-2 wie ein indolentes oder analog zu Grad 3B wie ein aggressives Lymphom behandelt werden sollte.

Die aktuelle ESMO-Leitlinie für folliculäre Lymphome empfiehlt eine Behandlung mit R-CHOP oder R-B, wenn die Hauptziele der Behandlung in einer kompletten Remission und einem langen progressionsfreien Überleben bestehen (Empfehlungsgrad IB) [12]. Eine anthrazyklinhaltige Therapie, beispielsweise mit R-CHOP, wird insbesondere bei Vorliegen einer aggressiven Histologie (Grad 3B) oder klinischer Zeichen einer Transformation empfohlen. Bezüglich des Grads 3A existiert keine separate Empfehlung. Die deutsche Leitlinie geht allgemein von einer vergleichbaren Wirksamkeit der beiden Therapieprotokolle, R-CHOP und R-B, bei folliculären Lymphomen aus und empfiehlt eine individuelle Therapieentscheidung nach Evaluation der Nebenwirkungsprofile und der Risikofaktoren des einzelnen Patienten [4]. Bezüglich des Grads 3A wird auf Basis retrospektiver Datensätze und in der Abwesenheit einer richtungsweisenden Datengrundlage eine Behandlung analog zum Grad 1-2 empfohlen (konsensbasierte Empfehlung).

4.2. Therapie von folliculären Lymphomen Grad 3A mit R-CHOP oder R-Bendamustin

In der jüngeren Vergangenheit haben sich bereits mehrere Arbeitsgruppen mit der Frage der optimalen Behandlung von Patienten mit Grad 3A beschäftigt. In der vorliegenden retrospektiven Analyse wurden Ergebnisse bezüglich des Gesamtüberlebens, der Ansprechraten, des progressionsfreien Überlebens und der Zeit bis zur nächsten Therapie generiert. Dafür wurden 95 Patienten mit Grad 3A und eine Vergleichskohorte bestehend aus 203 Patienten mit Grad 1-2 untersucht.

Das Gesamtüberleben für Patienten mit Grad 3A war signifikant länger unter R-CHOP im Vergleich zu R-B. Es wurden 3-Jahres-Überlebensraten von 89% versus 73% erreicht. In der Analyse von Mondello und Mitarbeitern, dagegen, lag die 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate auf über 90% für beide Behandlungsarme [78]. Darüber hinaus wurde unter R-B ein signifikant längeres medianes progressionsfreies Überleben im Vergleich zu R-CHOP beobachtet ($P = 0,03$), welches mit 15 bzw. 11,7 Jahren beträchtlich länger als das Ergebnis der vorliegenden Analyse war. Zwischen den beiden Arbeiten lassen sich zwei grundlegende methodische Unterschiede feststellen: die Gruppe um Mondello schloss ausschließlich Fälle von folliculären Lymphomen mit reinem Grad 3A in ihre Analyse ein und hat Patienten mit einem gleichzeitigen Nachweis von Grad 1-2 (Grad 1-2-3A) nicht untersucht. Diese stellten in der vorliegenden Analyse ungefähr ein Drittel der untersuchten Population und somit einen nicht zu vernachlässigenden Anteil der Patienten mit folliculärem Lymphom Grad 3A dar. Darüber hinaus konnte in klinikopathologischen Analysen bereits gezeigt werden, dass Patienten mit einer Grad 1-2 – Komponente, die mit R-CHOP behandelt wurden, ein kürzeres progressionsfreies Überleben im Vergleich zu Patienten mit einer reinen Grad 3A – Histologie hatten [24]. Somit scheint die Grad 1-2 – Komponente das progressionsfreie Überleben stark zu beeinflussen. Außerdem stammten die meisten untersuchten Patienten in der Arbeit von Mondello und Mitarbeitern aus einer früheren Kohorte und hatten keine Rituximab-Erhaltungstherapie erhalten. Diese ist seit mehreren Jahren fester Bestandteil der Postinduktionstherapie beim folliculären Lymphom und wurde bei ungefähr der Hälfte der Patienten in der vorliegenden Analyse gegeben.

In einer weiteren retrospektiven Untersuchung, die anthrazyklinhaltige Schemata mit R-Bendamustin und mit R-CVP verglichen hat, wurden 2- bzw. 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten von 92% bzw. 82% unter R-CHOP und 86% bzw. 74% unter R-B berichtet [85]. Die Überlebensunterschiede konnten keine statistische Signifikanz erreichen. Die progressionsfreien Überlebensraten nach 2 Jahren waren 68% für anthrazyklinhaltige Schemata und 70% für R-B. Ungefähr 40% der eingeschlossenen Patienten erhielten eine Rituximab-Erhaltungstherapie, während ein histologisch gleichzeitiger Nachweis von Grad 1-2 und Grad 3A erlaubt war. Bei einer ähnlichen Untersuchungspopulation wie in der vorliegenden Analyse, waren die vergleichenden Überlebensdaten zwischen R-CHOP bzw. R-CHOP-ähnliche Schemata mit R-B in den beiden Analysen ähnlich.

Die teilweise auseinanderweichenden Ergebnisse der Untersuchungen, die sich mit dem Vergleich zwischen R-CHOP und R-B beim folliculären Lymphom Grad 3A befassen, könnten an der Zusammensetzung der jeweils untersuchten Population liegen. Klinische und biologische Faktoren, wie der Nachweis einer Grad 1-2 – Komponente oder die Gabe einer Rituximab-Erhaltungstherapie könnten die Ergebnisse beeinflussen. Gleichzeitig lässt die Natur der Erkrankung eine starke Heterogenität sowohl in Hinsicht auf histologische und molekularbiologische Gesichtspunkte als auch in Bezug auf das Therapieansprechen und das Überleben vermuten. Die genauen Einflussfaktoren sind nur teilweise verstanden und sind Gegenstand aktueller Forschung. Neuere Daten assoziieren beispielsweise das Vorliegen einer EZH2-Mutation mit einem besseren Ansprechen auf eine Therapie mit CHOP oder CVP [32]. In dieser Analyse, die innerhalb der Population der GALLIUM-Studie durchgeführt wurde, wiesen Patienten, die mit R-CHOP behandelt wurden, ein längeres progressionsfreies Überleben auf, wenn sie eine Mutation im EZH2-Gen aufwiesen. Für Patienten, die Obinutuzumab-CHOP erhielten, galt dies in geringerem Maße auch. Bei Patienten, die Rituximab- oder Obinutuzumab-Bendamustin erhielten, hatte das Vorliegen einer EZH2-Mutation keinen Einfluss auf das progressionsfreie Überleben. Die Fallzahlen dieser retrospektiven, nicht geplanten Analyse sind jedoch sehr klein und daher lässt sich hieraus keine Handlungsanweisung ableiten. Es wurden jedoch ähnliche Ergebnisse für Patienten der PRIMA-Studie gezeigt, die eine EZH2-Mutation hatten [86]. In dieser Studie erhielten die meisten Patienten R-CHOP.

Neben der Art der Erstlinientherapie wurden in der Multivariatanalyse der vorliegenden Arbeit die Transformation in ein aggressives Lymphom und das Nichterreichen einer kompletten oder partiellen Remission als unabhängige Risikofaktoren für schlechteres Gesamtüberleben identifiziert. Während die Ansprechrate nach R-CHOP signifikant höher war im Vergleich zu R-B, waren die Transformationsraten ähnlich in den beiden Behandlungsarmen. Verglichen mit früher publizierten Kohorten, die jährliche Transformationsraten zwischen 1 und 3% berichten, lagen hier die jährlichen Raten auf 2,6% nach R-CHOP und 5% nach R-B [87–89]. Auffällig in der Univariatanalyse war der signifikante Einfluss eines zusätzlichen Malignoms auf das Gesamtüberleben. Zusätzliche Malignome traten häufiger in der R-B - als in der R-CHOP – Kohorte auf (6 versus 2 Fälle), wurden aber nur in einem Fall als Todesursache angegeben.

In der Grad 1-2 – Population lag die 3 Jahres - Gesamtüberlebensrate auf 91% nach R-CHOP und 95% nach R-B, und war somit vergleichbar mit den Ergebnissen der BRIGHT-

Studie, die 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten von 85% nach R-CHOP/R-CVP und 82% nach R-B berichtete, sowie mit den 10-Jahres-Gesamtüberlebensraten der StiL-Studie, die auf 66% bzw. 71% lagen [63,64]. Auch die Daten bezüglich des progressionsfreien Überlebens in dieser Population sind im Einklang mit den Daten der zwei großen prospektiven Studien: R-B führte zu einem signifikant längeren progressionsfreien Überleben sowohl in der Gesamtkohorte der Patienten mit Grad 1-2 (47% nach R-CHOP und 79% nach R-B) als auch in der Subgruppe, die eine Rituximab-Erhaltungstherapie erhalten hat (62% nach R-CHOP und 82% nach R-B). Die StiL-Studie hatte 3-Jahres-PFS-Raten von ungefähr 52% nach R-CHOP und 70% nach R-B ohne Rituximab-Erhaltung ergeben, während die Rate in der Langzeitauswertung der BRIGHT-Studie auf 78% nach R-CHOP/R-CVP und 85% nach R-B lag.

In der vorliegenden Arbeit war der positive Effekt der Behandlung mit R-B auf das progressionsfreie Überleben deutlicher als in den beiden erwähnten prospektiven Studien. Dies wäre möglicherweise durch die ungleichmäßige Verteilung der Rituximab-Erhaltungstherapie auf die zwei Therapiearme zu erklären. Patienten dieser Kohorte, die mit R-B behandelt wurden, wurden signifikant häufiger einer Rituximab-Erhaltungstherapie zugeführt als Patienten, die mit R-CHOP behandelt wurden (33 versus 77 Fälle, $P < 0,01$). Diese wurde außerdem für durchschnittlich mehr Zyklen nach R-B als nach R-CHOP gegeben (Median 12 versus 8 Zyklen; $P = 0,228$).

Die Limitationen der Arbeit beruhen insbesondere auf dem retrospektiven Charakter der Untersuchung. Manche Patienten fielen vorzeitig aus der Nachbeobachtung, sodass Nachuntersuchungsdaten nicht mehr erhebbare waren. Obwohl eine zentrale referenzpathologische Mitbeurteilung im Rahmen der Untersuchung allen teilnehmenden Zentren angeboten wurde, fand diese nur bei einem kleinen Teil der eingeschlossenen Patienten statt.

4.3. Schlussfolgerungen und Ausblick

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass R-CHOP ein aktives Erstlinienregime für Patienten mit behandlungsbedürftigem follikulärem Lymphom Grad 3A darstellt, was in der hier vorliegenden, retrospektiven Analyse das Gesamtüberleben im Vergleich zu R-B signifikant verlängert hat. Die hier präsentierten Ergebnisse stehen größtenteils im Einklang mit bereits publizierten Berichten und stellen eine Erweiterung der Datenlage dar. Die Ergebnisse der vorliegenden retrospektiven Auswertung würden idealerweise im Rahmen prospektiver klinischer Studien bestätigt werden.

Ungeachtet der Aktivität der etablierten Therapieprotokolle hat sich die Prognose für Patienten mit follikulären Lymphomen über die letzten Jahre nicht wesentlich verbessert. Insbesondere Patienten mit einem Erkrankungsprogress oder Rezidiv innerhalb von 24 Monaten nach Chemoimmuntherapie (POD24) stellen eine besondere Herausforderung dar. Die Toxizitätsprofile der bekannten chemotherapiebasierten Therapieschemata unterscheiden sich, führen allerdings oft zu Therapieunterbrechungen, Dosisreduktionen oder Therapieumstellungen.

Eine Möglichkeit, die Wirksamkeit bekannter Therapien zu erhöhen ist, die Patienten zu identifizieren, die maximal von der jeweiligen Therapie profitieren. Bei immer mehr Entitäten konzentriert sich die klinische Forschung darauf, prädiktive Faktoren festzustellen, die das Therapieansprechen vorhersagen können. Hierbei kann es sich um klinische sowie biologische Faktoren, wie die Assoziation zwischen Therapieeffekt und Signalwegen oder molekularen Netzwerken, oder um Genotyp-Phänotyp-Verbindungen, handeln. Diesbezüglich wurden bereits klinische Studien konzipiert, die das Therapieansprechen auf verschiedene in Frage kommende Chemotherapeutika *ex-vivo* untersuchen und darauf basierend eine Therapieempfehlung abgeben sollen (NCT03488641) [90]. Die ersten Ergebnisse werden mit Spannung erwartet.

Mutationsspezifische, zielgerichtete Therapien haben bei zahlreichen malignen Erkrankungen bereits Eingang in die tägliche klinische Praxis gefunden. Der Einsatz chemotherapiefreier Protokolle in der Erstlinientherapie follikulärer Lymphome würde neue Möglichkeiten in der Behandlung älterer oder multimorbider Patienten, die für eine Intensivtherapie nicht geeignet sind, eröffnen. Neben dem R² – Schema, was bereits überzeugende Ergebnisse zeigte, wird aktuell in einer prospektiven Studie die Kombination des Phosphoinositid 3 - Kinase – Inhibitors Copanlisib mit Obinutuzumab (EudraCT 2018-004038-13) untersucht. Auch der Einsatz von bispezifischen Antikörpern in der Rezidivsituation wird aktuell intensiv in Phase I/II – Studien untersucht und zeigt erste erfolgsversprechende Ergebnisse [91].

Es ist davon auszugehen, dass die Behandlung von follikulären Lymphomen und die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen in den kommenden Jahren deutliche Veränderungen durchmachen werden. Mit wachsender Kenntnis der zugrunde liegenden molekularen Ereignisse und Mechanismen, welche die Entstehung und das Wachstum von follikulären Lymphomen bedingen, sowie das Therapieansprechen beeinflussen, wird es voraussichtlich möglich sein spezifischere und somit individualisierte Therapieansätze zu entwickeln.

Eine Kombination aller oben genannten Maßnahmen eröffnet die Perspektive, die Therapietoxizität zu verringern und die Prognose von Patienten mit follikulären Lymphomen signifikant zu verbessern.

5. Literaturverzeichnis

1. Pouyiourou M, Meyer A, Stroux A, Viardot A, La Rosée P, Maschmeyer G, Kämpfe D, Kahl C, Vucinic V, Monecke A, Hirt C, Weber T, Meissner J, Witzens-Harig M, Böttcher S, Schmalenberg H, Marks R, Prange-Krex G, Kroschinsky F, Hauf E, Keller U, Koch K, Klapper W, Herold M, Scholz CW. First-line treatment with R-CHOP or rituximab-bendamustine in patients with follicular lymphoma grade 3A—results of a retrospective analysis. *Ann Hematol.* 2020;99:2821–9.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman J. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France. World Heal Organ Classification Tumours Haematop Lymphoid Tissue. 2017;
3. Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, Advani RH, Bartlett NL, Caimi PF, Chang JE, Chavez JC, Christian B, Fayad LE, Glenn MJ, Habermann TM, Harris NL, Hernandez-Ilizaliturri F, Kaminski MS, Kelsey CR, Khan N, Krivacic S, LaCasce AS, Mehta A, Nademanee A, Rabinovitch R, Reddy N, Reid E, Roberts KB, Smith SD, Snyder ED, Swinnen LJ, Vose JM, Dwyer MA, Sundar H. B-cell lymphomas, version 3.2019: Featured updates to the NCCN Guidelines. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw.* 2019;17(6):650–61.
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem folliculären Lymphom, Langversion 0.1 (Konsultationsfassung), 2019, AWMF-Registernummer: 018/03. 2019;(August):1–180.
5. Kridel R, Sehn LH, Gascoyne RD. Pathogenesis of follicular lymphoma. *J Clin Invest.* 2012;122(10):3424–31.
6. Küppers R, Stevenson FK. Critical influences on the pathogenesis of follicular lymphoma. *Blood.* 2018;131(21):2297–306.
7. Pasqualucci L, Khiabani H, Fangazio M, Vasishtha M, Messina M, Holmes AB, Ouilllette P, Trifonov V, Rossi D, Tabbò F, Ponzoni M, Chadburn A, Murty V V., Bhagat G, Gaidano G, Inghirami G, Malek SN, Rabadan R, Dalla-Favera R. Genetics of Follicular Lymphoma Transformation. *Cell Rep.* 2014;6(1):130–40.
8. Schmidt C, Fingerle-rowson G, Boehme A, Fischer R, Gonnermann M, Höhler T, Kellermann L, Nusch A, Pönisch W, Dreyling M, Schmidt C, Fingerle-rowson G, Boehme A, Brendel K, Fischer R, Gonnermann M, Höhler T, Kegel T, Kellermann

- L, Schmidt C, Fingerle-rowson G, Boehme A, Brendel K, Fischer R. Changes in the diagnosis and treatment of patients with low grade lymphoma in Germany : years 2006 – 2009. *Leuk Lymphoma*. 2015;56:694–702.
9. Kukreti V, Petersen P, Pintilie M, Tsang R, Crump M, Gospodarowicz M. Extranodal Follicular Lymphoma - a Retrospective Review and Comparison with Localized Nodal Follicular Lymphoma. *Blood* [Internet]. 2004 Nov 16;104(11):1375. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood.V104.11.1375.1375>
 10. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Procedures. *Cancer Res*. 1971;31(11):1860–1.
 11. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: The lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059–67.
 12. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Ladetto M, Tonino SH, Herfarth K, Seymour JF, Jerkeman M. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2021 Mar 27];32(3):298–308. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.008>
 13. Cheson BD. Role of functional imaging in the management of lymphoma. *J Clin Oncol*. 2011;29(14):1844–54.
 14. Wirth A, Foo M, Seymour JF, MacManus MP, Hicks RJ. Impact of [18F] Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography on Staging and Management of Early-Stage Follicular Non-Hodgkin Lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71(1):213–9.
 15. Le Dortz L, De Guibert S, Bayat S, Devillers A, Houot R, Rolland Y, Cuggia M, Le Jeune F, Bahri H, Barge ML, Lamy T, Garin E. Diagnostic and prognostic impact of 18F-FDG PET/CT in follicular lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(12):2307–14.
 16. Barrington SF, George Mikhaeel N, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, Schwartz LH, Zucca E, Fisher RI, Trotman J, Hoekstra OS, Hicks RJ, O MJ, Hustinx R, Biggi A, Cheson BD, Mikhaeel G, Thomas S, San Giovanni O, MacCallum P. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas

- Imaging Working Group. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014;32:3048–58. Available from: www.jco.org
17. Lester JF, Dojcinov SD, Attanoos RL, O'Brien CJ, Maughan TS, Toy ET, Poynton CH. The clinical impact of expert pathological review on lymphoma management: A regional experience. *Br J Haematol*. 2003;123(3):463–8.
 18. LaCasce AS, Kho ME, Friedberg JW, Niland JC, Abel GA, Rodriguez MA, Czuczman MS, Millenson MM, Zelenetz AD, Weeks JC. Comparison of referring and final pathology for patients with non-Hodgkin's lymphoma in the national comprehensive cancer network. *J Clin Oncol*. 2008;26(31):5107–12.
 19. Laurent C, Baron M, Amara N, Haioun C, Dandoit M, Maynadié M, Parrens M, Vergier B, Copie-Bergman C, Fabiani B, Traverse-Glehen A, Brousse N, Copin MC, Tas P, Petrella T, Rousselet MC, Brière J, Charlotte F, Chassagne-Clement C, Rousset T, Xerri L, Moreau A, Martin A, Damotte D, Dartigues P, Soubeyran I, Peoch M, Dechelotte P, Michiels JF, De Mascarel A, Berger F, Bossard C, Arbion F, Quintin-Roué I, Picquenot JM, Patey M, Fabre B, Sevestre H, Le Naoures C, Chenard-Neu MP, Bastien C, Thiebault S, Martin L, Delage M, Filleron T, Salles G, Molina TJ, Delsol G, Brousset P, Gaulard P. Impact of expert pathologic review of lymphoma diagnosis: Study of patients from the French Lymphopath network. *J Clin Oncol*. 2017;35(18):2008–17.
 20. Proctor IE, McNamara C, Rodriguez-Justo M, Isaacson PG, Ramsay A. Importance of expert central review in the diagnosis of lymphoid malignancies in a regional cancer network. *J Clin Oncol*. 2011;29(11):1431–5.
 21. Gurcan M, Lozanski G, Pennell M, Shana'ah A, Zhao W, Gewirtz A, Racke F, Hsi E, Simpson S, Mosse C, Alam S, Swierczynski S, Hasserjian R. Inter-reader variability in follicular lymphoma grading: Conventional and digital reading. *J Pathol Inform*. 2013;4(1):30.
 22. Bowen JM, Perry AM, Laurini JA, Smith LM, Klinetobe K, Bast M, Vose JM, Aoun P, Fu K, Greiner TC, Chan WC, Armitage JO, Weisenburger DD. Lymphoma diagnosis at an academic centre: Rate of revision and impact on patient care. *Br J Haematol*. 2014;166(2):202–8.
 23. Metter GE, Nathwani BN, Burke JS, Winberg CD, Mann RB, Barcos M, Kjeldsberg CR, Whitcomb CC, Dixon DO, Miller TP. Morphological subclassification of follicular lymphoma: Variability of diagnoses among hematopathologists, a collaborative study between the Repository Center and Pathology Panel for Lymphoma Clinical

- Studies. *J Clin Oncol*. 1985;3(1):25–38.
24. Koch K, Hoster E, Ziepert M, Unterhalt M, Ott G, Rosenwald A, Hansmann ML, Bernd W, Stein H, Pöschel V, Dreyling M, Trümper L, Löffler M, Schmitz N, Hiddemann W, Pfreundschuh M, Klapper W. Clinical, pathological and genetic features of follicular lymphoma grade 3A: A joint analysis of the German low-grade and high-grade lymphoma study groups GLSG and DSHNHL. *Ann Oncol*. 2016;27(7):1323–9.
 25. Piccaluga PP, Pileri SA, Agostinelli C, Klapper W, Lennert K. Follicular lymphoma: Still Six characters in search of an author? *Leuk Lymphoma*. 2011;52(9):1655–67.
 26. Pulte D, Jansen L, Gondos A, Emrich K, Holleczer B, Katalinic A, Brenner H. Survival of patients with non-Hodgkin lymphoma in Germany in the early 21st century. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2013 May [cited 2021 Mar 7];54(5):979–85. Available from:
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/10428194.2012.734616>
 27. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, Au WY, Bellei M, Brice P, Caballero D, Coiffier B, Conde-Garcia E, Doyen C, Federico M, Fisher RI, Garcia-Conde JF, Guglielmi C, Hagenbeek A, Haïoun C, LeBlanc M, Lister AT, Lopez-Guillermo A, McLaughlin P, Milpied N, Morel P, Mounier N, Proctor SJ, Rohatiner A, Smith P, Soubeyran P, Tilly H, Vitolo U, Zinzani PL, Zucca E, Montserrat E. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 2004;104(5):1258–65.
 28. Nooka AK, Nabhan C, Zhou X, Taylor MD, Byrtek M, Miller TP, Friedberg JW, Zelenetz AD, Link BK, Cerhan JR, Dillon H, Sinha R, Shenoy PJ, Levy D, Dawson K, Hirata JH, Flowers CR. Examination of the follicular lymphoma international prognostic index (FLIPI) in the national lymphocare study (NLCS): A prospective US patient cohort treated predominantly in community practices. *Ann Oncol* [Internet]. 2013;24(2):441–8. Available from:
<https://doi.org/10.1093/annonc/mds429>
 29. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U, Pro B, Pileri S, Pulsoni A, Soubeyran P, Cortelazzo S, Martinelli G, Martelli M, Rigacci L, Arcaini L, Di Raimondo F, Merli F, Sabbatini E, McLaughlin P, Solal-Céligny P. Follicular lymphoma international prognostic index 2: A new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol*. 2009;27(27):4555–62.

30. Bachy E, Maurer MJ, Habermann TM, Gelas-Dore B, Maucourt-Boulch D, Estell JA, Van den Neste E, Bouabdallah R, Gyan E, Feldman AL, Bargay J, Delmer A, Slager SL, da Silva MG, Fitoussi O, Belada D, Maisonneuve H, Intragumtornchai T, Ansell SM, Lamy T, Dartigues P, Link BK, Seymour JF, Cerhan JR, Salles G. A simplified scoring system in de novo follicular lymphoma treated initially with immunochemotherapy. *Blood* [Internet]. 2018;132(1):49–58. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/132/1/49/1406502/blood816405.pdf>
31. Pastore A, Jurinovic V, Kridel R, Hoster E, Staiger AM, Szczepanowski M, Pott C, Kopp N, Murakami M, Horn H, Leich E, Moccia AA, Mottok A, Sunkavalli A, Van Hummelen P, Ducar M, Ennishi D, Shulha HP, Hother C, Connors JM, Sehn LH, Dreyling M, Neuberg D, Möller P, Feller AC, Hansmann ML, Stein H, Rosenwald A, Ott G, Klapper W, Unterhalt M, Hiddemann W, Gascoyne RD, Weinstock DM, Weigert O. Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: A retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry. *Lancet Oncol*. 2015;16(9):1111–22.
32. Jurinovic V, Passerini V, Oestergaard MZ, Knapp A, Mundt K, Araf S, Richter J, Fitzgibbon J, Klapper W, Marcus RE, Davies A, Herold M, Hiddemann W, Unterhalt M, Hoster E, Weigert O. Evaluation of the m7-FLIPI in Patients with Follicular Lymphoma Treated within the Gallium Trial: EZH2 mutation Status May be a Predictive Marker for Differential Efficacy of Chemotherapy. *Blood*. 2019;134 (Suppl(122)).
33. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR, Hainsworth JD, Maurer MJ, Cerhan JR, Link BK, Zelenetz AD, Friedberg JW, Fried-Berg JW, York M, Byrtek KL, Dawson S, San F-C, Zhou ; Xiaolei, Health R, Cannon S, Institute R, Clinic M, Rochester M;, Wilmot JP. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2015;33:2516–22. Available from: www.jco.org
www.jco.org. Author contributions are
34. Launonen A, Hiddemann W, Duenzinger U, Fingerle-Rowson G, Nielsen T, Marcus R. Early Disease Progression Predicts Poorer Survival in Patients with Follicular Lymphoma (FL) in the GALLIUM Study. *Blood* [Internet]. 2017 Dec 7;130(Supplement 1):1490. Available from:

https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.1490.1490

35. Marcus R, Davies A, Ando K, Klapper W, Opat S, Owen C, Phillips E, Sangha R, Schlag R, Seymour JF, Townsend W, Trněný M, Wenger M, Fingerle-Rowson G, Rufibach K, Moore T, Herold M, Hiddemann W. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1331–44.
36. Horn H, Schmelter C, Leich E, Salaverria I, Katzenberger T, Ott MM, Kalla J, Romero M, Siebert R, Rosenwald A, Ott G. Follicular lymphoma grade 3B is a distinct neoplasm according to cytogenetic and immunohistochemical profiles. *Haematologica* [Internet]. 2011 Sep 1 [cited 2021 Mar 27];96(9):1327–34. Available from: <https://haematologica.org/article/view/6070>
37. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, Von Grünhagen U, Losem C, Kofahl-Krause D, Heil G, Welslau M, Balsler C, Kaiser U, Weidmann E, Dürk H, Ballo H, Stauch M, Roller F, Barth J, Hoelzer D, Hinke A, Brugger W. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: An open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* [Internet]. 2013 Apr 6 [cited 2021 Mar 6];381(9873):1203–10. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61763-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61763-2)
38. Salles G, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, Feugier P, Bouabdallah R, Catalano JV, Brice P, Caballero D, Haioun C, Pedersen LM, Delmer A, Simpson D, Leppa S, Soubeyran P, Hagenbeek A, Casasnovas O, Intragumtornchai T, Fermé C, Da Silva MG, Sebban C, Lister A, Estell JA, Milone G, Sonet A, Mendila M, Coiffier B, Tilly H. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): A phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9759):42–51.
39. Flinn IW, Van Der Jagt R, Kahl BS, Wood P, Hawkins TE, MacDonald D, Hertzberg M, Kwan YL, Simpson D, Craig M, Kolibaba K, Issa S, Clementi R, Hallman DM, Munteanu M, Chen L, Burke JM. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: The BRIGHT study. *Blood*. 2014;123(19):2944–52.
40. Wahlin BE, Yri OE, Kimby E, Holte H, Delabie J, Smeland EB, Sundström C, Christensson B, Sander B. Clinical significance of the WHO grades of follicular lymphoma in a population-based cohort of 505 patients with long follow-up times.

- Br J Haematol. 2012;156(2):225–33.
41. Shustik J, Quinn M, Connors JM, Gascoyne RD, Skinnider B, Sehn LH. Follicular non-Hodgkin lymphoma grades 3A and 3B have a similar outcome and appear incurable with anthracycline-based therapy. *Ann Oncol*. 2011;22(5):1164–9.
 42. Hsi ED, Mirza I, Lozanski G, Hill J, Pohlman B, Karafa MT, Coupland R. A clinicopathologic evaluation of follicular lymphoma grade 3A versus grade 3B reveals no survival differences. *Arch Pathol Lab Med*. 2004;128(8):863–8.
 43. Maeshima AM, Taniguchi H, Nomoto J, Miyamoto KI, Fukuhara S, Munakata W, Maruyama D, Kim SW, Watanabe T, Kobayashi Y, Tobinai K, Tsuda H. Prognostic implications of histologic grade and intensity of Bcl-2 expression in follicular lymphomas undergoing rituximab-containing therapy. *Hum Pathol* [Internet]. 2013 Nov 1 [cited 2021 Feb 13];44(11):2529–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2013.06.013>
 44. Ganti AK, Weisenburger DD, Smith LM, Hans CP, Bociek RG, Bierman PJ, Vose JM, Armitage JO. Patients with grade 3 follicular lymphoma have prolonged relapse-free survival following anthracycline-based chemotherapy: The Nebraska Lymphoma Study Group Experience. *Ann Oncol*. 2006;17(6):920–7.
 45. Pugh TJ, Ballonoff A, Newman F, Rabinovitch R. Improved survival in patients with early stage low-grade follicular lymphoma treated with radiation: A surveillance, epidemiology, and end results database analysis. *Cancer* [Internet]. 2010;116(16):3843–51. Available from: www.interscience.wiley.com
 46. Mac Manus MP, Hoppe RT. Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol*. 1996 Sep 21;14(4):1282–90.
 47. MacManus M, Fisher R, Roos D, O'Brien P, MacAnn A, Davis S, Tsang R, Christie D, McClure B, Joseph D, Jayamohan J, Seymour JF. Randomized trial of systemic therapy after involved-field radiotherapy in patients with early-stage follicular Lymphoma: TROG 99.03. In: *Journal of Clinical Oncology*. 2018. p. 2918–25.
 48. Friedberg JW, Byrtek M, Link BK, Flowers C, Taylor M, Hainsworth J, Cerhan JR, Zelenetz AD, Hirata J, Miller TP, of Rochester U, Sloan-Kettering Cancer Center M, York N, San Fran-cisco S. Effectiveness of First-Line Management Strategies for Stage I Follicular Lymphoma: Analysis of the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012;30:3368–75. Available from: www.jco.org
 49. Herfarth K, Borchmann P, Schnaidt S, Hohloch K, Budach V, Engelhard M, Viardot

- A, Engenhart-Cabillic R, Keller U, Reinartz G, Eich H-T, Witzens-Harig M, Hess CF, Dörken B, Dürig J, Wiegel T. Rituximab With Involved Field Irradiation for Early-stage Nodal Follicular Lymphoma Results of the MIR Study. Wolfgang Hiddemann [Internet]. 2018;18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/HS9.000000000000160>.
50. Witzens-Harig M, Hensel M, Unterhalt M, Herfarth K. Treatment of limited stage follicular lymphoma with Rituximab immunotherapy and involved field radiotherapy in a prospective multicenter Phase II trial-MIR trial. *BMC Cancer*. 2011;11:2–7.
 51. Lowry L, Smith P, Qian W, Falk S, Benstead K, Illidge T, Linch D, Robinson M, Jack A, Hoskin P. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma : A randomised phase III trial. *Radiother Oncol*. 2011;100:86–92.
 52. Hoskin P, Popova B, Schofield O, Brammer C, Robinson M, Brunt AM, Madhavan K, Illidge T, Gallop-Evans E, Syndikus I, Clifton-Hadley L, Kirkwood AA. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for follicular and marginal zone lymphoma (FoRT): long-term follow-up of a multicentre, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2021 Mar 6];22(3):332–40. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1470204520306860/fulltext>
 53. Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J, Solal-Celigny P, Offner F, Walewski J, Raposo J, Jack A, Smith P. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* [Internet]. 2005 Feb 15 [cited 2021 Mar 6];105(4):1417–23. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/105/4/1417/1706471/zh800405001417.pdf>
 54. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R, Reiser M, Metzner B, Harder H, Hegewisch-Becker S, Fischer T, Kropff M, Reis HE, Freund M, Wörmann B, Fuchs R, Planker M, Schimke J, Eimermacher H, Trümper L, Aldaoud A, Parwaresch R, Unterhalt M. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: Results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2005 Dec 1;106(12):3725–32.
 55. Herold M, Haas A, Srock S, Nesper S, Al-Ali KH, Neubauer A, Dölken G, Naumann R, Knauf W, Freund M, Rohrberg R, Höffken K, Franke A, Ittel T, Kettner E, Haak

- U, Mey U, Klinkenstein C, Aßmann M, Von Grünhagen U. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: An East German study group hematology and oncology study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2007 May 20 [cited 2021 Mar 6];25(15):1986–92. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2006.06.4618>
56. Bachy E, Houot R, Morschhauser F, Sonet A, Brice P, Belhadj K, Cartron G, Audhuy B, Fermé C, Feugier P, Sebban C, Delwail V, Maisonneuve H, Le Gouill S, Lefort S, Brousse N, Foussard C, Salles G. Long-term follow up of the FL2000 study comparing CHVP-interferon to CHVP-interferon plus rituximab in follicular lymphoma. *Haematologica* [Internet]. 2013 Jul 1 [cited 2021 Mar 6];98(7):1107–14. Available from: <https://haematologica.org/article/view/6721>
 57. Schulz H, Bohlius JF, Trelle S, Skoetz N, Reiser M, Kober T, Schwarzer G, Herold M, Dreyling M, Hallek M, Engert A. Immunochemotherapy With Rituximab and Overall Survival in Patients With Indolent or Mantle Cell Lymphoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2007 May 2 [cited 2021 Mar 6];99(9):706–14. Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/djk152>
 58. Ardeshtna KM, Qian W, Smith P, Braganca N, Lowry L, Patrick P, Warden J, Stevens L, Pocock CFE, Miall F, Cunningham D, Davies J, Jack A, Stephens R, Walewski J, Ferhanoglu B, Bradstock K, Linch DC. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: An open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Apr 1;15(4):424–35.
 59. Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P, Bouabdallah R, Tilly H, Palomba ML, Fruchart C, Libby EN, Casasnovas R-O, Flinn IW, Haioun C, Maisonneuve H, Ysebaert L, Bartlett NL, Bouabdallah K, Brice P, Ribrag V, Daguindau N, Le Gouill S, Pica GM, Martin Garcia-Sancho A, López-Guillermo A, Larouche J-F, Ando K, Gomes da Silva M, André M, Zachée P, Sehn LH, Tobinai K, Cartron G, Liu D, Wang J, Xerri L, Salles GA. Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Sep 5;379(10):934–47. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805104>
 60. Brice P, Bastion Y, Lepage E, Brousse N, Haioun C, Moreau P, Straetmans N, Tilly H, Tabah I, Solal-Céligny P. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas

- between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: A randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *J Clin Oncol*. 1997;15:1110–7.
61. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, Glick JH, Coltman CA, Miller TP. Comparison of a Standard Regimen (CHOP) with Three Intensive Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* [Internet]. 1993 Apr 8 [cited 2021 Mar 7];328(14):1002–6. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199304083281404>
 62. Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, Welslau M, Hecker R, Kofahl-Krause D, Josten KM, Dürk H, Rost A, Neise M, Von Grünhagen U, Chow KU, Hansmann ML, Hoelzer D, Mitrou PS. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2005 May 20 [cited 2021 Mar 7];23(15):3383–9. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.08.100>
 63. Rummel MJ, Maschmeyer G, Ganser A, Heider A, von Gruenhagen U, Losem C, Heil G, Welslau M, Balsler C, Kaiser U, Weidmann E, Dürk HA, Ballo H, Stauch M, Blau W, Burchardt A, Barth J, Kauff F, Brugger W. Bendamustine plus rituximab (B-R) versus CHOP plus rituximab (CHOP-R) as first-line treatment in patients with indolent lymphomas: Nine-year updated results from the StiL NHL1 study. *J Clin Oncol*. 2017;35(15_suppl):7501–7501.
 64. Flinn IW, Van Der Jagt R, Kahl B, Wood P, Hawkins T, MacDonald D, Simpson D, Kolibaba K, Issa S, Chang J, Trotman J, Hallman D, Chen L, Burke JM. First-line treatment of patients with indolent non-hodgkin lymphoma or mantle-cell lymphoma with bendamustine plus rituximab versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-year follow-up study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2019;37(12):984–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.18.00605>
 65. Hiddemann W, Barbui AM, Canales MA, Cannell PK, Collins GP, Dürig J, Forstpointner R, Herold M, Hertzberg M, Klanova M, Radford J, Seymour JF, Tobinai K, Trotman J, Burciu A, Fingerle-Rowson G, Wolbers M, Nielsen T, Marcus RE. Immunochemotherapy with obinutuzumab or rituximab for previously untreated follicular lymphoma in the GALLIUM study: Influence of chemotherapy on efficacy and safety. *J Clin Oncol*. 2018;36(23):2395–404.
 66. Reff ME, Carner K, Chambers KS, Chinn PC, Leonard JE, Raab R, Newman RA,

- Hanna N, Anderson DR. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood*. 1994 Jan 15;83(2):435–45.
67. Maloney D, Smith B, Appelbaum F. The anti-tumor effect of monoclonal anti-CD20 antibody therapy includes direct anti-proliferative activity and induction of apoptosis in CD20 positive non-Hodgkin's lymphoma cell lines. *Blood*. 1996;88:637a.
 68. Maloney DG, Smith B, Rose A. Rituximab: Mechanism of action and resistance. In: *Seminars in Oncology*. 2002. p. 2–9.
 69. Van Oers MHJ, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, Gascoyne RD, Jack A, Van't Veer M, Vranovsky A, Holte H, Van Glabbeke M, Teodorovic I, Rozewicz C, Hagenbeek A. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: Results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood*. 2006;108(10):3295–301.
 70. Van Oers MHJ, Van Glabbeke M, Giurgea L, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, Vant Veer M, Vranovsky A, Holte H, Hagenbeek A. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-hodgkin's lymphoma: Long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol*. 2010;28(17):2853–8.
 71. Salles GA, Seymour JF, Feugier P, Offner F, Lopez-Guillermo A, Belada D, Xerri L, Bouabdallah R, Catalano J, Brice P, Haioun C, Martín A, Pedersen LM, Delmer AJ, Simpson D, Leppa S, Soubeyran P, Casasnovas R-O, Intragumtornchai T, Ribrag V, Silva MG, Nicolas-Virelizier E, Lister T, Estell J, Milone G, Sonet A, Assemat J, Zeuner H, Coiffier B, Tilly H. Long Term Follow-up of the PRIMA Study: Half of Patients Receiving Rituximab Maintenance Remain Progression Free at 10 Years. *Blood* [Internet]. 2017;130(Supplement 1):486. Available from: https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.486.486
 72. Townsend W, Buske C, Cartron G, Cunningham D, Dyer MJS, Gribben JG, Zhang Z, Rufibach K, Nielsen T, Herold M, Hiddemann W, Marcus R. Comparison of efficacy and safety with obinutuzumab plus chemotherapy versus rituximab plus chemotherapy in patients with previously untreated follicular lymphoma: Updated results from the phase III Gallium Study. *J Clin Oncol*. 2020 May 20;38(15_suppl):8023–8023.
 73. Maloney DG, Ogura M, Fukuhara N, Davis J, Lasher J, Izquierdo M, Banerjee H, Tobinai K. A phase 3 randomized study (HOMER) of ofatumumab vs rituximab in

- iNHL relapsed after rituximab-containing therapy. *Blood Adv* [Internet]. 2020 Aug 25 [cited 2021 Mar 7];4(16):3886–93.
Available from:<http://ashpublications.org/bloodadvances/article-pdf/4/16/3886/1756157/advancesadv2020001942.pdf>
74. Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, Botto B, Rohatiner AZS, Salles G, Soubeyran P, Tilly H, Bischof-Delaloye A, Van Putten WLJ, Kylastra JW, Hagenbeek A. 90Yttrium-ibritumomab tiuxetan consolidation of first remission in advanced-stage follicular non-hodgkin lymphoma: Updated results after a median follow-up of 7.3 years from the international, randomized, phase III first-line indolent trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2021 Mar 7];31(16):1977–83. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2012.45.6400>
 75. Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, Vitolo U, Soubeyran P, Tilly H, Huijgens PC, Kolstad A, D'Amore F, Diaz MG, Petrini M, Sebban C, Zinzani PL, Van Oers MHJ, Van Putten W, Bischof-Delaloye A, Rohatiner A, Salles G, Kuhlmann J, Hagenbeek A. Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008 Nov 10 [cited 2021 Mar 7];26(32):5156–64.
Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2008.17.2015>
 76. Lopez-Guillermo A, Canales MA, Dlouhy I, Briones J, Caballero D, Sancho JM, Vilchez SM, Moraleda JM, Terol MJ, Salar A, Palomera L, Gardella S, Jarque I, Ferrer S, Bargay J, Lopez A, Panizo C, Muntanola A, Montalban C, Conde E, Hernandez M, Soler A, Marin J, Marco JG, Deben G, Tomas JF. A Randomized Phase II Study Comparing Consolidation With a Single Dose Of 90y Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®) (Z) Vs. Maintenance With Rituximab (R) For Two Years In Patients With Newly Diagnosed Follicular Lymphoma (FL) Responding To R-CHOP. Preliminary Results At 36 Months From Randomization. *Blood*. 2013 Nov 15;122(21):369–369.
 77. Chau I, Jones R, Cunningham D, Wotherspoon A, Maisey N, Norman AR, Jain P, Bishop L, Horwich A, Catovsky D. Outcome of follicular lymphoma grade 3: Is anthracycline necessary as front-line therapy? *Br J Cancer*. 2003;89(1):36–42.
 78. Mondello P, Steiner N, Willenbacher W, Cerchione C, Nappi D, Mauro E, Ferrero S, Cuzzocrea S, Mian M. Bendamustine plus Rituximab Versus R-CHOP as First-Line Treatment for Patients with Follicular Lymphoma Grade 3A: Evidence from a

- Multicenter, Retrospective Study. *Oncologist*. 2018;23(4):454–60.
79. Ott G, Katzenberger T, Lohr A, Kindelberger S, Rüdiger T, Wilhelm M, Kalla J, Rosenwald A, Müller JG, Michaela Ott M, Müller-Hermelink HK. Cytomorphologic, immunohistochemical, and cytogenetic profiles of follicular lymphoma: 2 types of follicular lymphoma grade 3. *Blood*. 2002;99(10):3806–12.
80. Horn H, Kohler C, Witzig R, Kreuz M, Leich E, Klapper W, Hummel M, Loeffler M, Trümper L, Spang R, Rosenwald A, Ott G. Gene expression profiling reveals a close relationship between follicular lymphoma grade 3A and 3B, but distinct profiles of follicular lymphoma grade 1 and 2. *Haematologica*. 2018;103(7):1182–90.
81. Casulo C. Risk stratification in follicular lymphoma. Vol. 31, *Best Practice and Research: Clinical Haematology*. Bailliere Tindall Ltd; 2018. p. 15–22.
82. Roisman A, Castellano G, Navarro A, Gonzalez-Farre B, Pérez-Galan P, Esteve-Codina A, Dabad M, Heath S, Gut M, Bosio M, Bellot P, Salembier P, Oliveras A, Slavutsky I, Magnano L, Horn H, Rosenwald A, Ott G, Aymerich M, López-Guillermo A, Jares P, Martín-Subero JI, Campo E, Hernández L. Differential expression of long non-coding RNAs are related to proliferation and histological diversity in follicular lymphomas. *Br J Haematol*. 2019;184(3):373–83.
83. Ladetto M, De Marco F, Benedetti F, Vitolo U, Parti C, Rambaldi A, Pulsoni A, Musso M, Liberati AM, Olivieri A, Gallamini A, Pogliani E, Scalabrini DR, Callea V, Raimondo F Di, Pavone V, Tucci A, Cortelazzo S, Levis A, Boccadoro M, Majolino I, Pileri A, Gianni AM, Passera R, Corradini P, Tarella C. Prospective, multicenter randomized GITMO/IIL trial comparing intensive (R-HDS) versus conventional (CHOP-R) chemoimmunotherapy in high-risk follicular lymphoma at diagnosis: The superior disease control of R-HDS does not translate into an overall survival. *Blood* [Internet]. 2008 Apr 15 [cited 2021 Mar 27];111(111):4004–13. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/111/8/4004/1301496/zh800808004004.pdf>
84. Fisher RL, LeBlanc M, Press OW, Maloney DG, Unger JM, Miller TP. New treatment options have changed the survival of patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2005 [cited 2021 Mar 27];23(33):8447–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16230674/>
85. Shah NN, Szabo A, Saba R, Strelec L, Kodali D, Vaughn JL, Esan O, Yang DT, Mato AR, Kanate AS, Olteanu H, Hamadani M, Fenske TS, Kenkre VP, Svoboda

- J, Cashen AF, Epperla N. Multicenter Analysis of Advanced Stage Grade 3A Follicular Lymphoma Outcomes by Frontline Treatment Regimen. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk* [Internet]. 2019;19(2):95–102. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clml.2018.11.010>
86. Huet S, Xerri L, Tesson B, Mareschal S, Taix S, Mescam-Mancini L, Sohier E, Carrère M, Lazarovici J, Casasnovas O, Tonon L, Boyault S, Hayette S, Haioun C, Fabiani B, Viari A, Jardin F, Salles G. EZH2 alterations in follicular lymphoma: Biological and clinical correlations. *Blood Cancer J* [Internet]. 2017 Apr 21 [cited 2021 Mar 30];7(4):555. Available from: <http://software>.
87. Steen CB, Leich E, Myklebust JH, Lockmer S, Wise JF, Wahlin BE, Østenstad B, Liestøl K, Kimby E, Rosenwald A, Smeland EB, Holte H, Lingjærde OC, Brodtkorb M. A clinico-molecular predictor identifies follicular lymphoma patients at risk of early transformation after first-line immunotherapy. *Haematologica*. 2019;104(10):E460–4.
88. Montoto S, Davies AJ, Matthews J, Calaminici M, Norton AJ, Amess J, Vinnicombe S, Waters R, Rohatiner AZS, Lister TA. Risk and clinical implications of transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(17):2426–33.
89. Sarkozy C, Trneny M, Xerri L, Wickham N, Feugier P, Leppa S, Brice P, Soubeyran P, Da Silva MG, Mounier C, Offner F, Dupuis J, Caballero D, Canioni D, Paula M, Delarue R, Zachee P, Seymour J, Salles G, Tilly H. Risk factors and outcomes for patients with follicular lymphoma who had histologic transformation after response to first-line immunochemotherapy in the PRIMA trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(22):2575–82.
90. Liebers N, Bruch P-M, Gambietz A, Giles H, Lu J, Knoll M, Kolb C, Dreger P, Mueller-Tidow C, Huber W, Benner A, Zenz T, Dietrich S. Ex-Vivo Drug Response Profiling for Tailoring Treatment in Hematologic Malignancies: The Prospective Non-Interventional SMART-Trial. *Blood*. 2019 Nov 13;134(Supplement_1):376–376.
91. Assouline SE, Kim WS, Sehn LH, Schuster SJ, Cheah CY, Nastoupil LJ, Shadman M, Yoon S-S, Matasar MJ, Diefenbach C, Gregory GP, Bartlett NL, Wei MC, Doral MY, Yin S, Negricea R, Li C-C, Penuel EM, Huang H, Budde LE. Mosunetuzumab Shows Promising Efficacy in Patients with Multiply Relapsed Follicular Lymphoma: Updated Clinical Experience from a Phase I Dose-Escalation Trial. *Blood*. 2020

Nov 5;136(Supplement 1):42-4.

6. Eidesstattliche Erklärung

Ich, Maria Pouyiourou, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Erstlinientherapie mit R-CHOP oder R-Bendamustin bei Patienten mit Follikulärem Lymphom Grad 3A – eine multizentrische retrospektive Analyse“ („First-line treatment with R-CHOP or rituximab-bendamustine in patients with follicular lymphoma grade 3A – results of a retrospective analysis“) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum und Unterschrift

7. Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Maria Pouyiourou hatte folgenden Anteil an folgender Publikation:

Pouyiourou M, Meyer A, Stroux A, Viardot A, La Rosée P, Maschmeyer G, Kämpfe D, Kahl C, Vucinic V, Monecke A, Hirt C, Weber T, Meissner J, Witzens-Harig M, Böttcher S, Schmalenberg H, Marks R, Prange-Krex G, Kroschinsky F, Hauf E, Keller U, Koch K, Klapper W, Herold M, Scholz CW. First-line treatment with R-CHOP or rituximab-bendamustine in patients with follicular lymphoma grade 3A — results of a retrospective analysis. Ann Hematol. 2020

Beitrag im Einzelnen:

Ich, Maria Pouyiourou, dokumentierte die Daten aus folgenden teilnehmenden Zentren: Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinikum Ernst von Bergmann Potsdam, Onkologische Praxis Lüdenscheid, Onkopraxis Dresden, Städtisches Klinikum Dresden, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Universitätsklinikum Heidelberg, Universitätsklinikum Leipzig, Vivantes Klinikum Am Urban, Berlin.

Hierbei wurden die Primärdaten in Form anonymisierter Arztbriefe und anonymisierter histologischer Befunde von jedem teilnehmenden Zentrum zur Verfügung gestellt und die relevanten Daten wurden von mir herausgesucht und in die Untersuchungs-Datenbank eingegeben.

Die Daten aus folgenden Zentren wurden in Form von pseudonymisierten Excel-Tabellen zur Verfügung gestellt und wurden im Anschluss von mir bearbeitet und für die statistische Analyse vorbereitet:

Helios Klinikum Erfurt, Klinikum Magdeburg, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Universitätsklinikum Freiburg, Universitätsklinikum Greifswald, Universitätsklinikum Halle (Saale), Universitätsklinikum Jena, Universitätsklinikum Ulm, Universitätsmedizin Rostock.

Ich bearbeitete und analysierte die Daten, führte die statistische Auswertung durch, erstellte alle Abbildungen und Tabellen und schrieb den ersten Entwurf des Manuskriptes. Nach Bearbeitung des Manuskriptes durch die Koautoren erstellte ich unter Berücksichtigung aller Änderungsvorschläge die finale Version des Manuskriptes.

Aus meiner statistischen Auswertung im Rahmen der Publikation sind die Tabellen 9 – 16 und die Abbildungen 8 - 15 dieser Monografie entstanden.

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

8. Lebenslauf

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

9. Publikationsliste

Aus den Ergebnissen dieser Arbeit ist nachfolgende Publikation hervorgegangen:

Pouyiourou M, Meyer A, Stroux A, Viardot A, La Rosée P, Maschmeyer G, Kämpfe D, Kahl C, Vucinic V, Monecke A, Hirt C, Weber T, Meissner J, Witzens-Harig M, Böttcher S, Schmalenberg H, Marks R, Prange-Krex G, Kroschinsky F, Hauf E, Keller U, Koch K, Klapper W, Herold M, Scholz CW. First-line treatment with R-CHOP or rituximab-bendamustine in patients with follicular lymphoma grade 3A—results of a retrospective analysis. *Ann Hematol.* 2020

10. Danksagung

Meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. Christian Scholz, danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, die durchgehende Betreuung sowie die Unterstützung bei der Datenauswertung und der Verfassung der damit verbundenen Publikation. Außerdem möchte ich mich bei ihm für die konstruktiven Vorschläge sowie die Korrektur dieser Dissertation bedanken.

Mein besonderer Dank gilt auch folgenden Kolleginnen und Kollegen, die sich an der Datenerhebung und der Publikation der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit beteiligt haben:

Frau Berit Riemer, Frau Dr. Astrid Monecke, Frau Dr. Christine Sogalla, Frau Dr. Elke Hauf, Frau Dr. Julia Marquardt, Frau Dr. Julia Meissner, Frau Susann Schilling, Herrn Dr. Albrecht Meyer, Herrn Dr. Dietrich Kämpfe, Herrn Dr. Jakob Hammersen, Herrn Dr. Harald Schmalenberg, Herrn Dr. Vladan Vucinic, Herrn Dr. Thomas Weber, Herrn PD Dr. Carsten Hirt, Herrn PD Dr. med. habil. Christoph Kahl, Herrn PD Dr. med. habil. Mathias Hänel, Herrn PD Dr. Sebastian Böttcher, Herrn PD Dr. Reinhard Marks, Herrn Prof. Dr. Andreas Viardot, Herrn Prof. Dr. med. Frank Kroschinsky, Herrn Prof. Dr. med. Georg Maschmeyer, Herrn Prof. Dr. med. Mathias Witzens-Harig, Herrn Prof. Dr. Michael Herold, Herrn Prof. Dr. Paul La Rosée, Herrn Prof. Dr. Ulrich Keller, Frau Dr. Gabriele Prange-Krex.

Außerdem schulde ich Frau Dipl.-Math. Andrea Stroux für die vielfältigen Ratschläge während der Durchführung der Statistik und die Unterstützung während der Auswertung der Ergebnisse dieser Dissertation besonderen Dank.

Mein besonderer Dank gilt auch Frau Lisa Jasmin Müller, Frau Jennifer Gruber, Herrn Dr. Maximilian Feszler und Herrn Constantin Ody für die kritische Durchsicht dieser Dissertation.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie für die liebevolle Unterstützung und Aufmunterung danken, die mich beim Verfassen dieser Dissertation und darüber hinaus auch mein ganzes Studium hindurch stets begleitet haben.