

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III

Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Dr. Michael von Bergwelt

Follikuläre Lymphome – Therapierealität an der Medizinischen Klinik III im Klinikum der Universität München (LMU Klinikum)

Eine retrospektive Untersuchung zur Diagnostik und Therapie follikulärer Lymphome
im Zeitraum 1997 – 2016

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Bernadette Kirchsteiger

aus Ried im Innkreis

2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Martin Dreyling
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. Fuat Oduncu, MA, EMB, MBA

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Christian Schmidt

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung: 01.02.2024

Meiner Familie in Liebe und Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Definition und Epidemiologie	1
1.2	Histologie und Grading	2
1.3	Klinische Stadieneinteilung	4
1.4	Klinische Präsentation und Diagnostik.....	5
1.4.1	Histologische Diagnosesicherung	5
1.4.2	Bildgebende Verfahren	6
1.5	Prognostische Faktoren und Risikogruppen	6
1.6	ECOG-Performance Status	8
1.7	Therapeutische Möglichkeiten	8
1.7.1	Therapie der lokalisierten Stadien I und II.....	8
1.7.2	Therapie der fortgeschrittenen Stadien III und IV.....	9
1.7.3	Therapie im Rezidiv	10
1.7.4	Neue therapeutische Perspektiven	11
2	Ziel der Arbeit	13
3	Material und Methoden	14
3.1	Material.....	14
3.2	Terminologie.....	15
3.2.1	Remissionsgrade	15
3.2.2	Klinische Endpunkte.....	15
3.3	Statistische Methoden.....	16
3.3.1	Deskriptive Statistik.....	16
3.3.2	Induktive Statistik	17
3.4	Leitliniengerechter Vergleich des Diagnostik- und Therapiestandards	17
4	Ergebnisse	17
4.1	Patientencharakteristika.....	17

4.2	Stadieneinteilung	18
4.3	ECOG-Performance Status und Risikofaktoren	19
4.4	Prognostische Faktoren	20
4.5	Diagnostik	21
4.5.1	Histologische Diagnosesicherung und Staging	22
4.5.2	Befallsmuster bei Erstdiagnose	25
4.5.3	Bildgebende Diagnostik bei Erstdiagnose	25
4.6	Therapie – Erstlinie	26
4.6.1	Postinduktionstherapie (Erhaltungstherapie)	31
4.6.2	Therapieansprechen	32
4.7	Diagnostik in der Nachsorge	34
4.8	Zeit bis zum Rezidiv nach Erstlinientherapie	35
4.9	Zeit bis zum Rezidiv nach Erstlinientherapie	36
4.10	Rezidivtherapie im ersten Rezidiv	36
4.10.1	Therapieansprechen im ersten Rezidiv	39
4.11	Rezidivtherapie im zweiten Rezidiv	41
4.11.1	Therapieansprechen im zweiten Rezidiv	43
4.12	Drittes und höheres Rezidiv	44
5	Diskussion	45
6	Zusammenfassung	57
7	Abbildungsverzeichnis	59
8	Tabellenverzeichnis	61
9	Eidesstattliche Erklärung	62
10	Danksagung	63
11	Literaturverzeichnis	64

Abkürzungsverzeichnis

Auto-PBSCT	Autologe Stammzelltransplantation
BCL2	B cell lymphoma 2 Gen
B-NHL	B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
CAR-T	chimärer Antigenrezeptor-T-Zellen
CR	Complete remission
CT	Computertomographie
ECOG	Eastern Co-operative Oncology Group
FL	Follikuläres Lymphom
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GELF	Groupe d'Etudes des Lymphomes Folliculaires
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IF	Involved Field
LDH	Laktat-Dehydrogenase
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
n	Number
OS	Overall survival
PD	Progressive disease
PFS	Progression-free survival
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie
PR	Partial remission
SD	Stable disease
TNI	Total-nodale Bestrahlung
TLI	Total-lymphatische Bestrahlung (TLI)
WHO	Welt-Gesundheitsorganisation

1 Einleitung

1.1 Definition und Epidemiologie

Maligne Lymphome sind bösartige Erkrankungen des lymphatischen Systems. Der britische Arzt und pathologische Anatom Sir Thomas Hodgkin beschrieb 1832 erstmals die Erkrankung einer Lymphogranulomatose. Er veröffentlichte seine Erkenntnisse unter dem Titel „*On some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen*“ im Royal Society Journal und legte somit den Grundstein zur Unterscheidung zweier großer Gruppen, den Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) [1]. Als Non-Hodgkin-Lymphome gelten alle malignen Erkrankungen des lymphatischen Systems, die kein Hodgkin-Lymphom sind. Hierzu zählen u.a. das diffus-großzellige Lymphom (DLBCL), das folliculäre Lymphom (FL), die chronisch-lymphatische Leukämie (CLL), das Mantelzelllymphom (MCL) sowie das multiple Myelom (MM). Insgesamt unterscheidet die aktualisierte Klassifikation der Welt-Gesundheitsorganisation (WHO) über 80 Subtypen von malignen Lymphomen [2, 3]. Non-Hodgkin-Lymphome sind allgemein „die fünfthäufigste maligne Erkrankung nach Lungen-, Brust-, Dickdarm- und Prostatakrebs“ in den Vereinigten Staaten [4-6]. Ähnlich ist die Situation in Deutschland (Abbildung 1). Jährlich erkranken in Deutschland etwa 8540 Frauen und 9830 Männer an einem Non-Hodgkin-Lymphom, das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 60 Jahren [7, 8]. Inzidenz und Mortalität steigen in Westeuropa und den USA seit Jahrzehnten kontinuierlich, die Gründe für diesen Anstieg bleiben jedoch weitgehend unklar [9-13]. Als risikoe erhöhende Einflussfaktoren werden u.a. genetische Faktoren, berufliche Benzolbelastung, Nikotinabusus sowie ein erhöhter BMI im (jungen) Erwachsenenalter diskutiert [14-18].

In dieser Arbeit wird der Fokus auf das folliculäre Lymphom (FL) gelegt. Mit 20 – 24 % ist es der zweithäufigste Subtyp unter den Non-Hodgkin-Lymphomen. Eine Herausforderung ist die klinische und genetische Heterogenität der Erkrankung, welche eine frühzeitige Diagnosestellung schwierig macht, sodass die Erstdiagnose vielfach erst in den fortgeschrittenen Stadien III und IV erfolgt. Nur etwa 15-25 % der FL werden in den frühen Stadien I und II erstdiagnostiziert und können damit einer kurativen Therapie zugeführt werden [19]. Der Therapieansatz in den fortgeschrittenen Stadien ist, trotz einer Vielzahl therapeutischer Möglichkeiten, palliativ. Zwar kann durch den standardmäßigen Einsatz aggressiver Polychemotherapien häufig

Einleitung

eine Remission in Form einer kompletten (CR) oder partiellen Remission (PR) erreicht werden, jedoch ist diese oftmals nicht langanhaltend, sodass bei 50-70% im Verlauf ein Rezidiv verzeichnet wird [20, 21]. Das mediane Gesamtüberleben beträgt aktuell 20 Jahre nach Erstdiagnose [22].

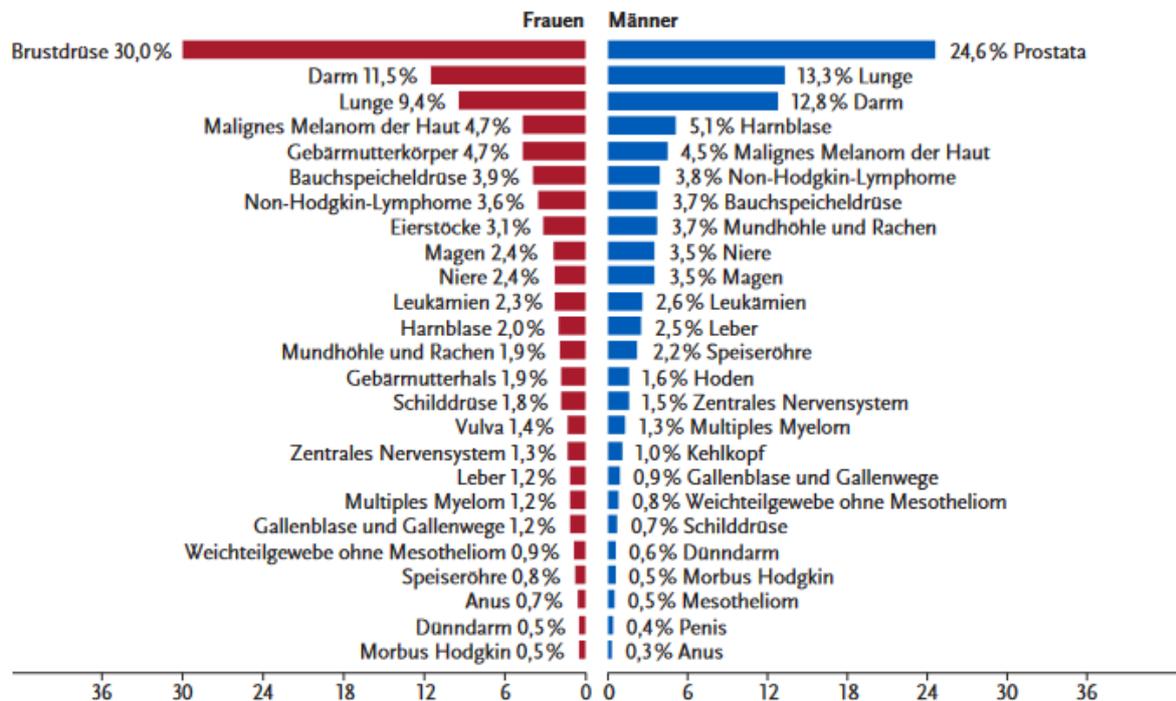


Abbildung 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2018 (GEKID, 13. Ausgabe, S. 24)

1.2 Histologie und Grading

Im Allgemeinen werden Non-Hodgkin Lymphome, je nach betroffener Zellreihe, in Lymphome der B-Zell-Reihe und Lymphome der T-Zell-Reihe unterteilt sowie nach dem klinischem Verlauf in langsam wachsend (indolent, niedrigmaligne) und schnell wachsend (aggressiv, hochmaligne) [23]. Das FL zählt zur Gruppe der indolenten B-Zell-Non-Hodgkin Lymphome (B-NHL).

Histologisch zeichnen sich FL durch ein noduläres (follikuläres) Wachstumsmuster von Zentroblasten und Zentrozyten aus. In manchen Fällen kann das Wachstum auch diffus sein. Das neoplastische Wachstum führt zu einer vollständigen Auflösung der Lymphknotenarchitektur und des subkapsulären Randsinus des Lymphknotens und kann sich auch außerhalb der Kapsel erstrecken (Abbildung 2). Die Mantelzone fehlt meist. Insgesamt kommt es zu einer Vergrößerung der Lymphknoten.

Einleitung

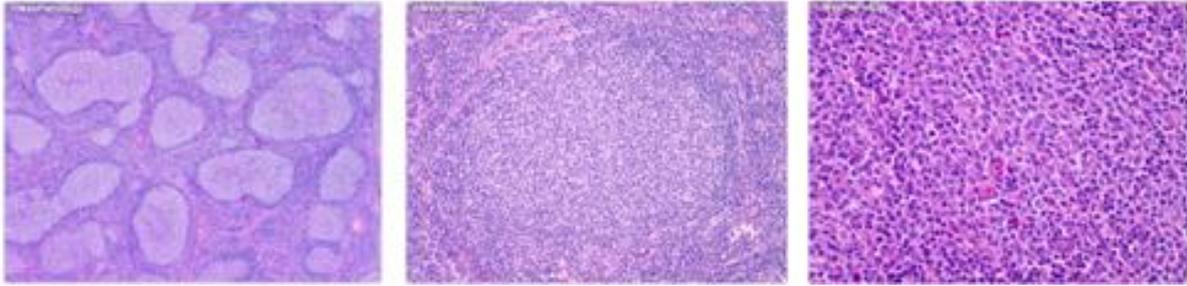


Abbildung 2: Histopathologie des Follikulären Lymphoms [24]

Entsprechend dem Blastenanteil pro Gesichtsfeld und dem Wachstumsmuster werden FL nach aktueller WHO-Klassifikation in drei Grade eingeteilt (Tabelle 1) [3]. Je geringer der Zentroblastenanteil und je deutlicher erhalten die Lymphfollikel, desto niedrig maligner das FL. Je höher der Anteil entarteter Zentroblasten, desto aggressiver ist der klinische Verlauf des FL. Grad 3B wird aufgrund des schnellen und aggressiven Wachstums wie ein diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom behandelt und wird nicht mehr zu den indolenten Non-Hodgkin Lymphomen gezählt.

Gradeinteilung (Grading)	Anzahl der Zentroblasten pro Hauptgesichtsfeld (high power field, HPF)
Grad 1	0-5 Zentroblasten pro Gesichtsfeld
Grad 2	6-15 Zentroblasten pro Gesichtsfeld
Grad 3A	>15 Zentroblasten pro Gesichtsfeld
Grad 3B	ausschließlich Zentroblasten

Tabelle 1: Grading des follikulären Lymphoms nach WHO-Klassifikation 2008 [2]

Immunhistochemisch sind FL stark positiv für die B-Zell-assoziierten Antigene CD19, CD20, CD22, CD79a und CD10 und im Gegensatz zum Marginalzonen- und Mantelzelllymphom negativ für CD5 und CD43 [24]. Charakteristisch ist auch die deutliche Expression der Oberflächenimmunglobuline IgM ⁺ /⁻, IgD > IgG > IgA [25]. Genetisch sind FL charakterisiert durch die reziproke Translokation t(14;18)(q32;q21), welche in circa 85% der Fälle zu finden ist [13, 14]. Hierdurch gerät das antiapoptotische B cell lymphoma 2 – Gen (BCL2) unter den aktivierenden Einfluss des Enhancers des Immunglobulinschwerkettengens (IGH). Dies führt zur Überexpression von BCL2 und damit zu verlängertem Zellüberleben bzw. unkontrollierter Zellproliferation im Keimzentrum des Lymphfollikels [26-28]. Bedeutend für die Genese und teilweise auch die Prognose des FL sind auch in-/aktivierende Mutationen von Chromatin-modifizierenden Genen (KTM2D, CREBBP, EP300 und EZH2) [29].

1.3 Klinische Stadieneinteilung

Zur Bestimmung des Krankheitsstadiums ist bei malignen Lymphomen seit den 1960er Jahren international die Ann-Arbor-Klassifikation etabliert [30]. Abhängig von der Anzahl der befallenen Lymphknotenregionen, der Lokalisation der befallenen Lymphknoten ober-/unterhalb des Zwerchfells sowie der Ausbreitung der Lymphomerkrankung werden vier Stadien unterschieden (I-IV) (Tabelle 2). Die Stadien werden durch Zusatzbuchstaben ergänzt. Der Buchstabe „B“ kennzeichnet das Vorhandensein einer B-Symptomatik (Fieber $>38^{\circ}\text{C}$ und/oder Nachtschweiß und/oder Gewichtsverlust $>10\%$ des Körpergewichts innerhalb von sechs Monaten). Verursacht werden diese Allgemeinsymptome durch einen erhöhten Zellumsatz sowie Zytokinfreisetzung aufgrund der klonalen Expansion lymphatischer Zellen [31]. Die Abwesenheit der B-Symptomatik wird durch den Buchstaben „A“ gekennzeichnet. Der Befall des sogenannten „extranodalen bzw. extralymphatischen Gewebes“ wird durch ein „E“ beschrieben. Dieses ist im Vergleich zu den Lymphknoten seltener befallen [24]. Zum extranodalen Gewebe zählen u.a. Thymus, Waldeyer-Rachenring, Appendix vermiformis und die Peyer-Plaques im Dünndarm. Der Buchstabe „S“ kennzeichnet einen Milzbefall. Die Zuteilung in definierte Krankheitsstadien ist wichtig für die Therapieplanung und die Prognose von Patienten mit FL.

Stadium	Ausbreitung des Lymphoms
Stadium I	Befall einer einzigen Lymphknotenregion
Stadium II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf derselben Seite des Zwerchfells
Stadium III	Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells
Stadium IV	Befall von Organen außerhalb des lymphatischen Systems
A	Keine B-Symptomatik
B	Vorliegen einer B-Symptomatik (Fieber $> 38^{\circ}\text{C}$ und/oder Nachtschweiß und/oder Gewichtsverlust $> 10\%$ des KG < 6 Mon.)
E	Befall des extranodalen bzw. extralymphatischen Gewebes
S	Milzbefall

Tabelle 2: Stadieneinteilung nach Ann-Arbor- Klassifikation [30]

1.4 Klinische Präsentation und Diagnostik

Die initiale Diagnostik dient sowohl der Diagnosestellung als auch der Festlegung des Krankheitsstadiums (Staging). Grundsätzlich können FL alle Organsysteme betreffen und abhängig von der Lokalisation des Befalls verschiedene Beschwerden hervorrufen. Wie einleitend erwähnt, präsentieren sich FL klinisch oftmals inapparent, weshalb die initiale Diagnosestellung schwierig ist und vielfach erst in den fortgeschrittenen Stadien III und IV erfolgt. Häufig suchen Patienten aufgrund unspezifischer Symptomatik einen Arzt auf, die diesen zu weiterer Diagnostik veranlasst. Die Patienten präsentieren sich oftmals mit einer (schmerzlosen) Lymphadenopathie, die über Jahre hinweg bestehen kann und bei etwas mehr als 50 % der Patienten auftritt [32]. Weniger als ein Viertel der Patienten beklagt eine B-Symptomatik mit Fieber und/oder Nachtschweiß und/oder Gewichtsverlust [32]. 50 - 60% der Patienten weisen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits eine Knochenmarkinfiltration auf [33]. Je nach betroffener Zellreihe kann es zu Abgeschlagenheit, vermehrter Blutungs- oder Infektneigung kommen [31]. Möglich sind auch weitere Laborwertveränderungen, wie eine Erhöhung der Blutkörperkungsgeschwindigkeit (BSG) oder der Laktat-Dehydrogenase (LDH) [24].

1.4.1 Histologische Diagnosesicherung

Zur Sicherung der initialen Diagnose des FL ist eine Lymphknotenexstirpation mit anschließender histologischer Untersuchung erforderlich [34]. Alternativ kann die Diagnosestellung auch anhand einer Core-Biopsie eines Lymphknotens erfolgen, jedoch ist das Lymphknotenexzidat einer Stanzbiopsie aufgrund höherer diagnostischer Präzision vorzuziehen [35]. Die Biopsieentnahme erfolgt meist aus gut zugänglichen, peripher vergrößerten Lymphknoten. Eine alleinige zytologische Diagnostik mittels Feinnadelaspiration hat sich als unzureichend herausgestellt [36]. Zusätzlich sollte eine immunhistochemische Untersuchung der Gewebebiopsie zur genaueren Charakterisierung des FL erfolgen. Die Analyse des gewonnenen Materials sowie das anschließende Grading sollte von einem erfahrenen Hämatopathologen mit Expertise in der Lymphomdiagnostik vorgenommen werden [37]. Dies ist insbesondere im Hinblick auf die Unterscheidung zwischen Grad 3A und 3B und damit für die Wahl des Therapieregimes von Bedeutung sowie zur Abgrenzung spezieller Subgruppen des FL [38]. Bei unklarem histologischen bzw. immunhistochemischen Befund können ergänzend zytogenetische Untersuchungen durchgeführt werden.

Nach erfolgter histologischer Diagnosestellung sollte bei Verdacht auf eine Knochenmarkinfiltration und zur Festlegung des Krankheitsstadiums (Staging) eine Knochenmarkpunktion aus dem Beckenkamm (sog. Beckenkammstanze) erfolgen. Hierbei wird ein kleiner Knochenmarkzylinder ausgestanzt (Knochenmarkhistologie) und zusätzlich mit einer Spritze etwas Knochenmark abgesaugt (Aspirationszytologie).

1.4.2 Bildgebende Verfahren

Die Wahl des Therapieregimes ist entscheidend vom Ausbreitungsstadium des FL abhängig. Das Ausmaß des Befalls wird durch radiologische Verfahren ermittelt. Als bildgebendes Verfahren kommt vorrangig ein CT von Hals/Thorax/Abdomen mit Kontrastmittel zum Einsatz [39]. Ggf. werden zusätzlich eine Sonographie sowie eine Röntgen-Thorax-Aufnahme in zwei Ebenen durchgeführt. Eine PET/MRT kommt nicht standardmäßig zum Einsatz, kann jedoch limitierte Stadien (I und II) zuverlässig verifizieren, die einer kurativ intendierten Strahlentherapie zugeführt werden sollen [40]. Eine Kostenübernahme durch die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) ist für die PET-Untersuchung allerdings nicht gesichert. Invasive Staging-Untersuchungen wie die Lymphangiographie oder die explorative Laparoskopie wurden zugunsten bildgebender Verfahren verlassen. Nach Abschluss der Untersuchungen erfolgt die Zuteilung zum jeweiligen Krankheitsstadium nach Ann-Arbor-Klassifikation und damit die Auswahl des Therapieregimes.

1.5 Prognostische Faktoren und Risikogruppen

Die klinische und genetische Heterogenität des follikulären Lymphoms lässt nur ungenaue Prognosen hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) zu. Zur besseren Einschätzung wurden in der Vergangenheit mehrere Modelle entwickelt [41].

Das erste Instrument zur Risikoabschätzung war der International prognostic index (IPI) [42]. Er wurde initial für aggressive Non-Hodgkin-Lymphome entwickelt und beinhaltet folgende Risikofaktoren: Alter > 60 Jahre, ECOG-Performance Status, Ann-Arbor Stadium, Serum-LDH Erhöhung und extranodaler Befall bei Patienten > 60 Jahre [43]. Eine Weiterentwicklung und Spezialisierung des IPI auf das FL ist der Follicular lymphoma international prognostic index (FLIPI, FLIPI-1). Dieser wurde noch vor dem standardmäßigen Einsatz einer Rituximab-Chemotherapie validiert und ermöglicht eine Risikostratifizierung anhand von 5 Risikofaktoren: > 4 befallene Lymphknotenregionen, LDH-Erhöhung über den Normwert (>240 U/l), Alter > 60 Jah-

Einleitung

re, Stadium III oder IV und Hämoglobin < 12 mg/dl [44]. Später wurde er um den FLIPI-2 erweitert, der den standardmäßigen Einsatz von Rituximab berücksichtigt. Der FLIPI-2 beinhaltet folgende Risikofaktoren: Alter > 60 Jahre, erhöhtes β 2-Mikroglobulin, Hämoglobin < 12 mg/dl, Durchmesser des größten befallenen Lymphknotens \geq 6cm und Knochenmarkinfiltration [45]. Fortschreitende Erkenntnisse über die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen beim FL und deren Einfluss auf die Prognose führten jüngst zur Entwicklung des m7-FLIPI. Dieser berücksichtigt erstmals die klinische und genetische Variabilität des FL und ist bestrebt, jene Untergruppe mit dem höchsten Risiko eines Therapieversagens zuverlässig zu identifizieren. „Generell sind Genmutationen als prädiktive Biomarker bei molekular zielgerichteten Therapien besonders vielversprechend.“ [46]. Der m7-FLIPI beinhaltet folgende Faktoren: 7 Genmutationen (EZH2, ARID1A, MEF2B, EP300, FOXO1, CREBBP und CARD11), den FLIPI und den ECOG-Performance-Status [47]. Die Anzahl vorhandener Risikofaktoren definiert die Zuordnung zur jeweiligen Risikogruppe und liefert damit einen Anhaltspunkt für das jeweilige Rezidivrisiko (Tabelle 3). Aufgrund fehlender, konkreter prädiktiver Faktoren sollte laut aktuellem Wissensstand dennoch keiner der genannten klinischen Prognoseindizes zur Therapiesteuerung eingesetzt werden [48].

Risikogruppen (Rezidivrisiko)	Anzahl Risiko-faktoren	5-Jahres- Gesamtüberlebens-rate (%)	10-Jahres- Gesamtüberlebensrate (%)
FLIPI			
Niedrig	0-1	91	71
Mittel	2	78	51
Hoch	3-5	53	36
Risikogruppen (Rezidivrisiko)	Anzahl Risiko-faktoren	3-Jahres- Gesamtüberlebensrate (%)	5-Jahres- Gesamtüberlebensrate (%)
FLIPI-2			
Niedrig	0	91	80
Mittel	1-2	69	51
Hoch	3-5	51	19

Risikogruppen (Rezidivrisiko)	Anzahl Risiko-faktoren	5-Jahres-FFS (%)	5-Jahres- Gesamtüberlebensrate (%)
m7-FLIPI			
Niedrig		68-77	
Hoch		22-38	84-89

Tabelle 3: Risikogruppen nach Anzahl vorhandener Risikofaktoren [44, 49]

1.6 ECOG-Performance Status

Die Tatsache, dass FL gehäuft in höherem Lebensalter auftreten, macht die Notwendigkeit einer objektiven Einschätzung des Allgemeinzustandes und damit die Fähigkeit, eine chemotherapeutische Behandlung zu tolerieren, vor Therapiebeginn deutlich. Hierzu wird der Karnofsky-Index bzw. der Index der Eastern Co-operative of Oncology Group (ECOG) herangezogen [50, 51]. Diese numerischen Bewertungssysteme ermöglichen eine Erfassung des Gesamtzustandes des Patienten hinsichtlich seiner Leistungsfähigkeit im Alltag, seiner Pflegebedürftigkeit und standardisieren den schwer fassbaren Begriff der Lebensqualität. Der Karnofsky-Index und der ECOG-Performance Status sind darüber hinaus von großer Relevanz für die Therapieplanung und besitzen eine hohe prognostische Wertigkeit. Langzeitüberleben, Therapieansprechen, Lebensqualität und Komorbiditäten korrelieren statistisch signifikant mit den beiden Prognose-Indizes [52-56].

1.7 Therapeutische Möglichkeiten

Ohne Behandlung hat das FL eine schlechte Prognose, jedoch sind sowohl die klinische als auch die genetische Variabilität des FL eine therapeutische Herausforderung. Während die frühen Stadien I und II als potenziell kurativ angesehen werden, ist das Behandlungskonzept in den fortgeschrittenen Stadien III und IV, trotz einer Vielzahl therapeutischer Möglichkeiten, palliativ.

1.7.1 Therapie der lokalisierten Stadien I und II

In den lokalisierten Stadien I und II kommt seit Jahrzehnten eine Strahlentherapie in kurativer Intention zum Einsatz. Die Strahlentherapie sollte möglichst zügig begonnen werden, um eine potenzielle Heilungschance nicht durch Abwarten zu gefährden [57, 58]. Aufgrund der Tatsache, dass FL eine generalisierte Erkrankung des lymphatischen Systems darstellen, wurden über viele Jahre Großfeldtechniken wie die Ex-

tended-Field-Bestrahlung, die total-nodale Bestrahlung (TNI) oder die total-lymphatische Bestrahlung (TLI) empfohlen [59]. Dieser Ansatz wurde aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen wieder verlassen, sodass man heutzutage bei lokalem Befall zu einer lokalen Bestrahlung („Involved-Field“) übergeht [60]. Bis Mitte der 1990er wurde die Kombination aus IF-Bestrahlung und Chemotherapie (z.B. COP/CHOP-Bleomycin) diskutiert, jedoch schien eine zusätzliche Chemotherapie keinen weiteren Vorteil zu erbringen [61]. Die Kombination des chimären, monoklonalen anti-CD20 Antikörpers Rituximab mit einer IF-Bestrahlung konnte die Nebenwirkungen der Strahlentherapie nochmals deutlich verringern und zeigt ähnliche Ergebnisse in Bezug auf PFS und OS wie die frühere Extended-Field-Bestrahlung [62]. Bei asymptomatischen Patienten mit eingeschränkter Lebenserwartung ist auch eine Watch-and-wait-Strategie vertretbar [63]. Die GAZAI-Studie, eine prospektive, multi-zentrische Phase-II-Studie prüft aktuell die Effektivität von Obinutuzumab, ein humanisierter monoklonaler antiCD20-Antikörper der dritten Generation, in Kombination mit einer niedrig dosierten Bestrahlung der befallenen Lymphknoten.

1.7.2 Therapie der fortgeschrittenen Stadien III und IV

Therapeutisches Ziel in den fortgeschrittenen Stadien III und IV ist eine möglichst lange Krankheitsfreiheit (PFS/DFS) und gegebenenfalls auch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) bei gleichzeitig hoher Lebensqualität und vertretbaren Nebenwirkungen. Im Gegensatz zu den lokalisierten Stadien bestimmt in den fortgeschrittenen Stadien neben der klinischen Präsentation des Patienten (Alter, körperliche Verfassung) auch die Tumorlast gemäß GELF-Kriterien die Indikation zur Therapie [64].

Bei Patienten ohne Symptome und geringer Tumorlast wird bis zum Progress der Erkrankung oder dem Eintreten eindeutiger Symptome (B-Symptomatik, hämatopoetische Insuffizienz, große verdrängende Lymphommassen) eine abwartende Watch-and-wait-Strategie verfolgt. Diese abwartende Haltung hinsichtlich des Beginns einer zytoreduktiven Chemotherapie hat sich insbesondere bei älteren Patienten nach dem 70. Lebensjahr als vorteilhaft in Bezug auf die Lebensqualität erwiesen [65, 66]. Gegenüber einer frühzeitigen Systemtherapie (z.B. mit Leukeran®, Rituximab) konnte kein Nachteil im Gesamtüberleben (OS) nachgewiesen werden [67] [68].

Einleitung

Die Standarderstlinientherapie bei Patienten mit Symptomen und hoher Tumorlast unterlag über die Jahre einem stetigen Wandel. Alkylantien wie Chlorambucil (Leukeran®) wahlweise in Kombination mit Prednisolon („Knospe“-Schema) galten seit den 1970er Jahren als therapeutische Standardoption für das FL, insbesondere für ältere Patienten in reduziertem Allgemeinzustand. Später wurden anthrazyklinbasierte Chemotherapieprotokolle wie COP/CHOP (Cyclophosphamid, Adriamycin, Vincristin und Prednison), PmM (Prednimustin, Mitoxantron) oder MCP (Mitoxantron, Cyclophosphamid, Prednison) eingesetzt [69, 70]. Daneben kamen Fludarabin-haltige Kombinationen (FC, FCM) zum Einsatz [71, 72].

Immunbiologische Therapieansätze führten zu einem Paradigmenwechsel in der Therapie des FL. Zuerst wurde der nicht Lymphom-spezifische Immunbotenstoff Interferon-alpha eingesetzt [73]. Der nachfolgende chimäre, monoklonale anti-CD20 Antikörper Rituximab zeichnete sich sowohl durch seine hohe Anti-Lymphom Aktivität als auch seine niedrige therapieassoziierte Toxizität aus. In Kombination mit den bekannten Chemotherapien (R-CHOP-, R-CVP-, R-MCP-, R-CHVP-, R-FCM-Schema) führte Rituximab zu einem signifikanten Anstieg der Ansprechraten, des PFS sowie des OS und gilt bis heute als Standardtherapie des FL [74-79]. Daneben wird Rituximab in der Erhaltungstherapie und off-label als Monotherapie bei älteren Patienten eingesetzt [80, 81].

Neben Rituximab wird seit 2017 Obinutuzumab eingesetzt [82, 83]. Aktueller Standard ist neben dem Einsatz von R-CHOP und R-CVP auch die Kombination aus Rituximab/Obinutuzumab und dem besser verträglichen Bendamustin [84, 85]. Fludarabin-haltige Regimes werden in der Erstlinientherapie aufgrund ihrer Nebenwirkungen seit 2013 nicht mehr standardmäßig eingesetzt [86].

1.7.3 Therapie im Rezidiv

Nach initialer zytoreduktiver Chemotherapie treten Rezidive meist an den früher befallenen Lymphknotenregionen auf. Wurde als Erstlinienbehandlung eine Radiatio durchgeführt, so sind Rezidive außerhalb des Bestrahlungsfeldes häufig [87]. Wie in den fortgeschrittenen Stadien sind die Therapieempfehlungen im Rezidiv sehr kontrovers und zusätzlich von einer Vielzahl von Faktoren abhängig (vorangegangene Therapie, Zeitpunkt des Rezidivs, Allgemeinzustand des Patienten, etc.).

Im späten Rezidiv (> 24 Monate) nach initialer Immunochemotherapie kann prinzipiell dieselbe Immunochemotherapie eingesetzt werden, die schon in der Erstlinienthera-

pie Anwendung fand [88]. Bei Rituximab-resistenten Patienten (Rezidiv < 6 Monate) konnte die Kombination von Obinutuzumab und Bendamustin (G-Bendamustin) im Vergleich zur Bendamustin-Monotherapie gute Ergebnisse erzielen [89]. Zu Obinutuzumab-refraktären Patienten liegen zum jetzigen Zeitpunkt noch keine Erfahrungswerte vor.

Im frühen Rezidiv (< 24 Monate) ist eine Therapie mit z.B. Bendamustin nach CHOP (oder umgekehrt) zu empfehlen. Ebenso denkbar sind Therapieregimes, die Fludarabin, Platinsalze oder andere Alkylantien beinhalten [90]. In potenziell kurativer Intention kommt die myeloablative Radiochemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation (ASZT) zum Einsatz, insbesondere bei jüngeren Patienten [91-93]. Als einzig gesicherte kurative Therapieoption gilt die allogene Stammzelltransplantation [94-96]. Für ältere Patienten, die aufgrund zahlreicher Komorbiditäten für eine Immunochemotherapie nicht in Frage kommen, stehen mit der Radioimmuntherapie oder einer Rituximab-Monotherapie zwei nebenwirkungsarme Behandlungsoptionen zur Verfügung [97, 98].

1.7.4 Neue therapeutische Perspektiven

Das Potenzial monoklonaler Antikörper wurde in zahlreichen Studien weiter erforscht. Aufgrund der Radiosensitivität des FL ist die Kopplung monoklonaler Antikörper (Tositumomab [^{131}I]/Bexxar® oder Ibritumomab [^{90}Y]/Zevalin®) an Radioisotope (Iod, Technetium, Yttrium oder Rhenium) in Form einer sog. Radioimmuntherapie ein erfolgversprechender Ansatz, insbesondere im Rezidiv zur Konsolidierung nach Chemotherapie-Induktion [99]. Erforscht wurde auch die Kopplung monoklonaler Antikörper an eine Toxinkomponente (Immuntoxin) sowie die Immunisierung von Patienten gegen die Idiotypen der Immunglobuline auf der Lymphomzelloberfläche (Autovakzination) [100, 101].

Daneben führte ein verbessertes Verständnis auf molekularer Ebene zur Entwicklung neuer, zielgerichteter Therapieansätze mit dem Ziel, die Nebenwirkungsrate bei vergleichbar hoher Anti-Lymphom-Wirkung zu senken. Neue, voll-humanisierte Antikörper sind Veltuzumab (hA20), Ofatumumab (HuMax-CD20) und Galiximab [102-104].

Vielversprechend zeigten sich auch das DNA-„Antisense“-Molekül Oblimersen oder der reversible Proteasom-Inhibitor Bortezomib [105]. Ein weiterer Ansatz ist der mTOR-Inhibitor Temsirolimus [106]. Im zweiten oder höheren Rezidiv ist eine Monotherapie mit dem PI3K-delta-Inhibitor Idelalisib (CAL-101, GS-1101) zugelassen

Einleitung

[107]. Die ReBeL-Studie, eine randomisierte Phase I/II Studie, prüft aktuell den Einsatz von Lenalidomid und Rituximab mit oder ohne Bendamustin in Patienten mit rezidiviertem FL.

Eine Alternative zu Idelalisib ist die Kombination von Rituximab mit dem Immunmodulator Lenalidomid (off-label) als chemotherapiefreie Behandlungsoption [108].

Weitere Alternativen sind die PI3K-Inhibitoren Copanlisib und Duvelisib, für die eine Zulassung in Europa derzeit noch aussteht [109]. Die Alternative C Studie, eine prospektive, multizentrische Phase II Studie des LMU Klinikums, analysiert aktuell die Kombination von Copanlisib mit Obinutuzumab bei Patienten mit zuvor unbehandeltem FL und hoher Tumorlast.

Der Einsatz des Tyrosinkinase-Inhibitors Ibrutinib sowie des Checkpoint-Inhibitors Pembrolizumab ist derzeit noch umstritten [110, 111]. Die Phase-I-Studie SAKK 35/15 prüft aktuell die Wirksamkeit einer Kombination von Venetoclax, einem hoch-sensitiven BCL2-Inhibitor, mit dem antiCD20-Antikörper Obinutuzumab.

Große Hoffnung, speziell für Patienten mit frühem Relaps, Relaps nach autologer Stammzelltransplantation oder transformiertem follikulärem Lymphom (TFL), liegt aktuell auf der CAR-T-Zell-Therapie, einer innovativen Kombination aus Immun-, Zell- und Gentherapie. Zwei dieser chimären Antigenrezeptor-T-Zellen und Gegenstand aktueller Forschung sind Tisagenlecleucel (CTL019) und Axicabtagen-Ciloleucel (KTE-C19) [112-114]. Die CHARLY-Studie, eine Phase II Studie, untersucht darüber hinaus den Stellenwert von Cyclophosphamid nach Haplo-identer Stammzelltransplantation für rezidierte/refraktäre Non-Hodgkin Lymphome.

Ein weiterer Ansatz ist der bispezifische, T-Zell-rekrutierende CD20/CD3-Antikörper Mosunetuzumab mit vielversprechender Wirksamkeit und akzeptabler Verträglichkeit, selbst bei stark vorbehandelten Patienten mit FL [115, 116]. Zu den neuartigen Wirkstoffen zählen auch Tazemetostat, ein EZH2-Inhibitor, und Tafasitamab (MOR208), ein humanisierter, Fc-modifizierter, zytolytischer, gegen CD19 gerichteter monoklonaler Antikörper [117, 118].

2 Ziel der Arbeit

Die Tatsache, dass für die Behandlung des FL bis in die 1990er Jahre, national wie international, kein einheitlicher Klassifikations- und Behandlungsstandard zur Verfügung stand, führte zu einer jahrelangen Stagnation in der Therapie und der Prognose von Patienten mit FL. Die weltweit steigende Inzidenz des FL verdeutlichte jedoch die Notwendigkeit einer standardisierten Vorgehensweise. Als aktueller Standard in der Therapie des FL in Deutschland gilt die erst kürzlich veröffentlichte „S3-Leitlinie Follikuläres Lymphom“ der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) [40].

Ein verbessertes Verständnis auf molekularer Ebene führte darüber hinaus in den letzten Jahrzehnten zur Entwicklung einer Vielzahl neuer therapeutischer Strategien. Die Modifikation bestehender Immunchemotherapien, die allogene Stammzelltransplantation sowie neue zielgerichtete Therapieansätze mit u.a. PI3K-Inhibitoren sind nur einige vielversprechende Beispiele.

Die folgende Arbeit untersucht den Einsatz der verschiedenen Therapiekonzepte im Zeitraum von 1997 bis 2016 an der Medizinischen Klinik und Poliklinik III des LMU Klinikums. Ziel dieser Arbeit ist es, anhand einer retrospektiven Analyse von Patientendaten den Diagnostik- und Therapiestandard des Klinikums und dessen Änderungen über 20 Jahre im Verlauf zu erfassen und anschließend in Bezug auf den leitliniengerechten Einsatz kritisch zu bewerten.

3 Material und Methoden

3.1 Material

Zielgruppe der vorliegenden Arbeit waren 223 Patienten mit einem FL, die in der Medizinischen Klinik und Poliklinik III des LMU Klinikums im Zeitraum vom 01.01.1997 bis 31.12.2016 mit einem FL vorstellig wurden.

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv und unizentrisch. Als Tag der Erstdiagnose wurde das Eingangsdatum der histologischen Diagnosesicherung durch eine LK-Stanzbiopsie bzw. eine LK-Exstirpation definiert. Diagnostik, eingesetzte Therapie-schemata, Stagings sowie der weitere Krankheitsverlauf wurden ausschließlich anhand der elektronisch vorliegenden Patientendatensätze erfasst. Es wurden weder weiterbehandelnde Ärzte noch die Patienten selbst kontaktiert. Konnten auf diese Weise die entsprechenden Patientendaten nicht vollständig oder aussagekräftig erfasst werden, so wurden die Patienten aufgrund unzureichender Dokumentation aus der Erhebung ausgeschlossen.

Die Daten stammen ausschließlich aus bestehenden, elektronisch gespeicherten Patientenakten der Medizinischen Klinik und Poliklinik III des LMU Klinikums. Die Daten wurden für die weitere Auswertung in eine eigens für dieses Projekt programmierte MS-Access-Datenbank übertragen. Die Zustimmung zur Verarbeitung der patientenbezogenen Daten ist Bestandteil der Patientenunterlagen des Klinikums und wurde von den Patienten im Rahmen des Behandlungsvertrages abgefragt. Für jeden Patienten wurden folgende Daten erfasst:

- Patientenstammdaten (Patienten-ID, Nachname, Vorname, Diagnose, Datum der Erstdiagnose, Geburtsdatum, Todesdatum)
- Laborwerte und Performance Status bei ED (ECOG, LDH, Hb, Wbc)
- Histologische Daten (Histologie-Datum, Histologische Diagnose, Ki-67)
- Lymphomdetails bei ED (Stadium, E-Befall ja/nein, Anzahl befallener nodaler Regionen)
- Details zur Therapie (Vorphasetherapie ja/nein, Therapieart, Regime, Studieneinschluss ja/nein, Therapiestart/-Ende, Salvage-Therapie ja/nein)
- Details zum Staging (Datum, Staging-Modalität, Ergebnis)

3.2 Terminologie

3.2.1 Remissionsgrade

Das Ansprechverhalten auf die Therapie wurde jeweils im Rahmen eines Zwischen- und eines Abschlusstagings erfasst. Als Grundlage für die Dokumentation wurden die Remissionsgrade nach Miller et. al. herangezogen (Tabelle 4) [119].

Remissionsgrad	Definition
CR (Complete remission)	Komplette Rückbildung aller messbaren Tumorparameter für die Dauer von mindestens vier Wochen.
PR (Partial remission)	Tumorrückbildung $\geq 50\%$ für die Dauer von mindestens vier Wochen.
SD (Stable disease)	Tumorrückbildung $< 50\%$ und Tumorwachstum $< 25\%$
PD (Progressive disease)	Tumorwachstum $\geq 25\%$ oder Auftreten neuer Tumorherde.

Tabelle 4: Remissionsgrade nach Miller et. al. [119]

3.2.2 Klinische Endpunkte

Es wurden folgende patientenrelevante Parameter erfasst:

Progression-free survival (PFS)

Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist definiert als die Zeitspanne ab Randomisierung in eine klinische Studie bzw. dem Beginn einer Chemotherapie und dem Fortschreiten der Erkrankung bzw. dem Todesdatum des Patienten, unabhängig von der Todesursache [120]. Die Ermittlung des PFS ermöglicht eine Aussage über Wirksamkeit und Nutzen einer (neuen) Therapie. Als Standardendpunkt für die Erstlinien-therapie des FL erfordert das progressionsfreie Überleben (PFS) jedoch eine lange Nachbeobachtungszeit (medianes PFS, > 7 Jahre) [121].

Overall survival (OS)

Das Gesamtüberleben (OS) ist definiert als die Zeitspanne ab Studienbeginn bis zum Tod des Patienten, unabhängig von der Todesursache [122]. Je länger das OS, desto mehr Zeit können Patienten mit FL mit Familie und Freunden verbringen. Damit ist das OS ein indirekter Parameter für die Lebensqualität. Der Parameter spielt für das FL bei einem medianen Gesamtüberleben von 20 Jahren nur eine untergeordnete Rolle und wird an dieser Stelle nur der Vollständigkeit halber angeführt.

Overall Response Rate (ORR)

Die Overall Response Rate (ORR) ist definiert als der Anteil an Patienten, die teilweise (PR) oder vollständig (CR) auf eine Therapie ansprechen [123]. Sie schließt eine stabile Erkrankung (SD) nicht ein und ist somit ein direktes Maß für die tumorizide Wirkung eines Arzneimittels.

CR-30 Rate

Die CR-30 Rate ist definiert als der Anteil der Patienten, die nach 30 Monaten Nachbeobachtungszeitraum nachwievor in vollständiger Remission (CR) sind. CR30 ist somit ein Surrogatendpunkt für das PFS in Studien zur Erstlinienbehandlung von FL. Die Verwendung dieses Endpunkts kann die Entwicklung von Therapien beschleunigen, um neue Therapien zu entwickeln, Jahre bevor die PFS-Ergebnisse ausgereift sind [121].

3.3 Statistische Methoden

In der vorliegenden Arbeit wurden die Therapieverläufe von 223 Patienten mit FL dokumentiert, bei denen in einem vordefinierten Zeitraum (Kohorte 1: 01.01.1997 bis 31.12.2006, Kohorte 2: 01.01.2007 bis 31.12.2016) eine Therapieentscheidung (Neue Therapie, Watch and Wait, Einleitung einer Salvage Therapie, Behandlungsabbruch) getroffen wurde. Wurde in Kohorte 1 im Verlauf ein Rezidiv verzeichnet, das in den Zeitraum von Kohorte 2 fiel, so wurden die Patienten zusammen mit Kohorte 2 ausgewertet. Gemäß dieser Vorgehensweise entfielen auf Kohorte 1 100 Patienten (n= 100, 100 %) und auf Kohorte 2 entfielen 123 Patienten (n=123, 100 %).

3.3.1 Deskriptive Statistik

Die Beschreibung und Auswertung der erhobenen Patientendaten erfolgte in Form von Tabellen und Graphiken, insbesondere Balken- und Tortendiagrammen. Dies galt für folgende Variablen:

- Kategoriale Variablen, d.h. Merkmale mit einer begrenzten Anzahl an Ausprägungen (z.B. Geschlecht männlich/weiblich, Stadium nach Ann-Arbor Klassifikation, FLIPI-Perfomance-Status, Therapieregimes, etc.)
- Kontinuierliche Variablen, d.h. Merkmale mit sehr vielen Ausprägungen (z.B. Alter bei ED, etc.)

3.3.2 Induktive Statistik

Als Grundlage des induktiven Ergebnisteils der vorliegenden Arbeit diente die Tabellenkalkulationssoftware Microsoft Office Excel und die Datenbanksoftware Microsoft Office Access.

Für den Vergleich der Endpunkte bzgl. Progressionsfreiem Überleben (PFS) wurde eine Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier durchgeführt. Unterschiede in den Ergebnissen waren ab einem p-Wert $< 0,05$ als signifikant zu betrachten.

3.4 Leitliniengerechter Vergleich des Diagnostik- und Therapiestandards

Für den anschließenden, kritischen Vergleich des klinikinternen Diagnostik- und Therapiestandards mit den aktuell gültigen Leitlinien wurden sog. Standard Operating Procedures, kurz SOP, des LMU Klinikums herangezogen. Der Vergleich wurde mit der jeweils gültigen SOP-Version der Jahre 2007 bis 2016 durchgeführt.

4 Ergebnisse

Allgemeine Bemerkung: Geringfügige Abweichungen in der Darstellung einzelner Prozentangaben resultieren aus Rundungsdifferenzen.

4.1 Patientencharakteristika

In die Erhebung eingeschlossen wurden nach den oben beschriebenen Kriterien insgesamt 223 Patienten ($n= 223$) mit FL. Davon waren $n=110$ Patienten weiblich ($n=110, 49\%$) und 113 Patienten männlich ($n=113, 51\%$). Das Geschlechterverhältnis zeigte sich damit nahezu ausgeglichen. Mehr als zwei Drittel der Patienten waren bei Erstdiagnose mindestens 60 Jahre alt. Der Mittelwert lag bei 57,7 Jahre. Das Alter bei Erstdiagnose im Median betrug 60,0 Jahre. Der jüngste Patient war männlich und bei Erstdiagnose 18,0 Jahre alt, der älteste Patient war ebenfalls männlich und 84,0 Jahre alt. Der geschlechtsabhängige Altersunterschied bei Erstdiagnose betrug:

- Frauen: (Mittel \pm STD) 57,3J \pm 13,4J
- Männer: (Mittel \pm STD) 58,0J \pm 12,5J
- Gesamt: (Mittel \pm STD) 57,7J \pm 12,9J

Ergebnisse

Die Altersverteilung eingeteilt nach Altersgruppen ist in Abbildung 3 dargestellt. Hierbei zeigt sich, dass über die Hälfte der Patienten ≥ 60 Jahre alt waren und nur knapp ein Viertel der Patienten jünger als 50,0 Jahre alt waren.

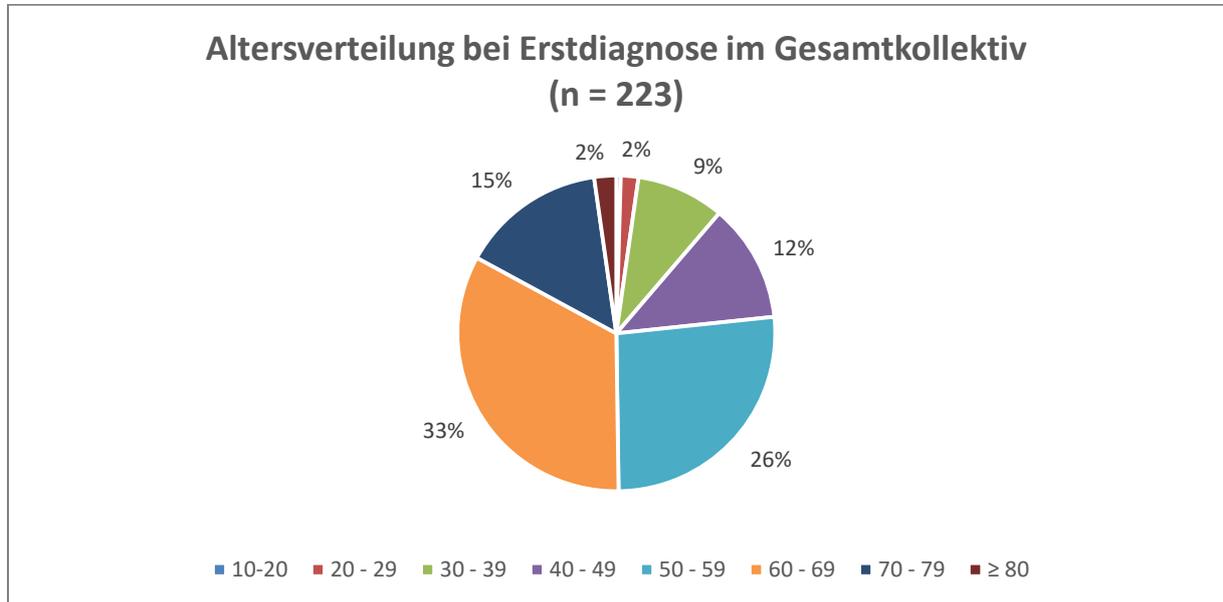


Abbildung 3: Altersverteilung bei Erstdiagnose in Prozent im Gesamtkollektiv

4.2 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung erfolgte nach der Ann-Arbor-Klassifikation. Die Patientenkohorte dieser Erhebung zeigte eine heterogene Verteilung, wobei die Mehrzahl der eingeschlossenen Patienten in den fortgeschrittenen Stadien III (n=65, 29 %) und IV (n=92, 41 %) mit einem FL erstdiagnostiziert wurde (Abbildung 4).

Ergebnisse

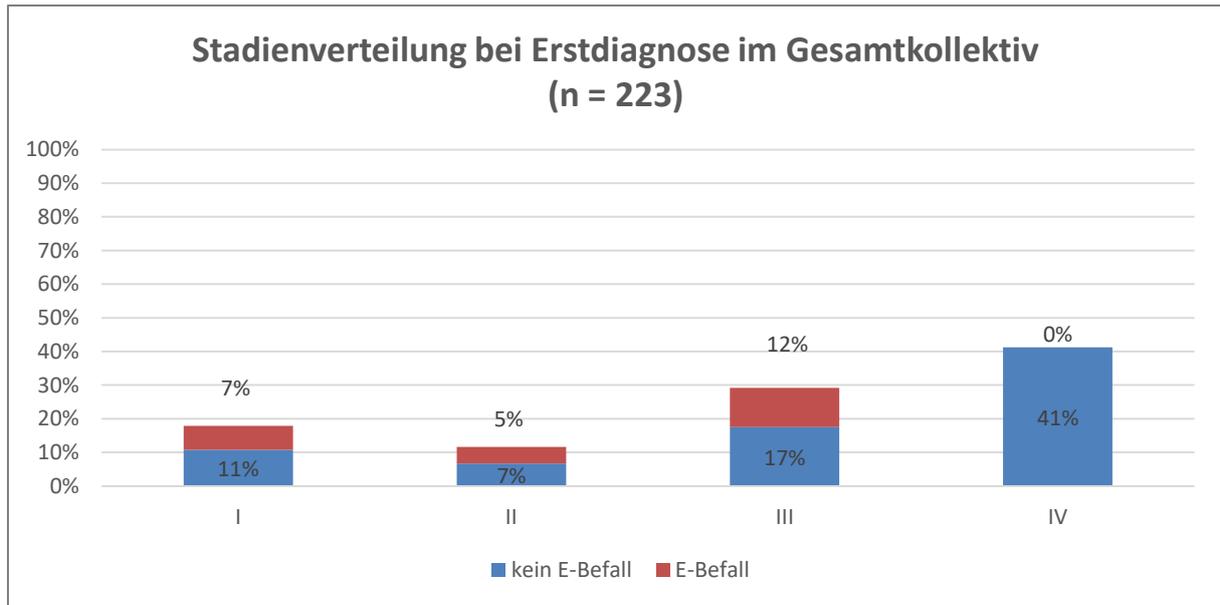


Abbildung 4: Stadienverteilung bei Erstdiagnose in Prozent im Gesamtkollektiv

4.3 ECOG-Performance Status und Risikofaktoren

Der ECOG Performance Status bei Erstdiagnose wurde bei fast drei Viertel (n=194, 69 %) der eingeschlossenen Patienten nicht dokumentiert bzw. nur deskriptiv erfasst. Die dokumentierten Patienten wiesen einen ECOG von 0 (n=25, 86 %) oder 1 (n=4, 14 %) auf. Dies entspricht einer uneingeschränkten bzw. leicht eingeschränkten körperlichen Leistungsfähigkeit (Abbildung 5).

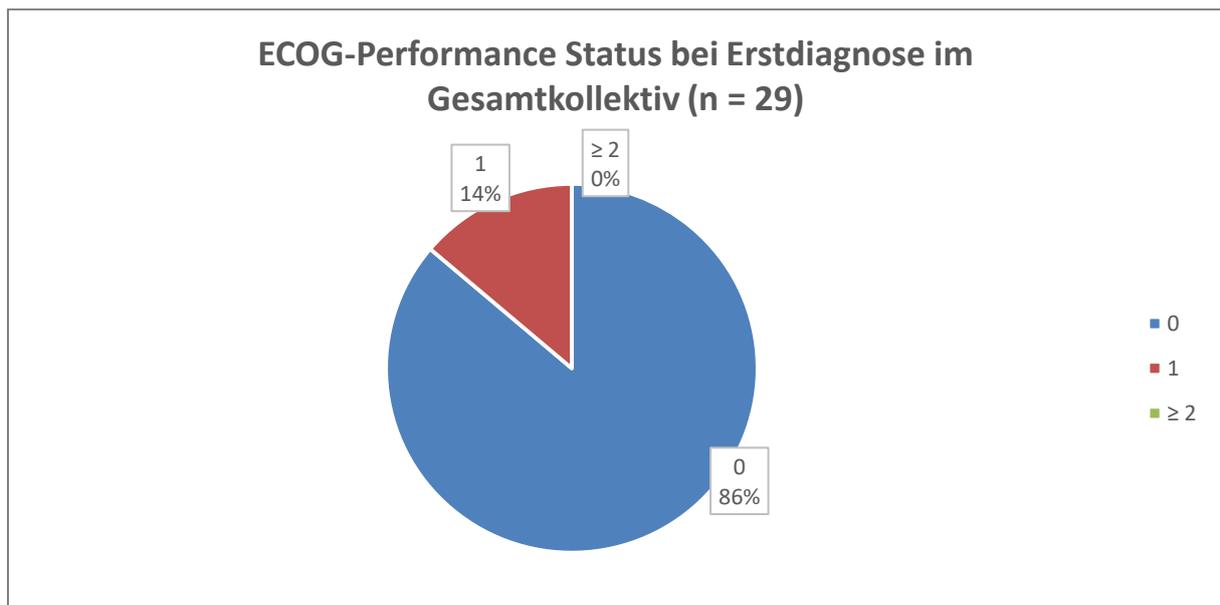


Abbildung 5: ECOG-Performance Status bei Erstdiagnose im Gesamtkollektiv

4.4 Prognostische Faktoren

Die zur Berechnung des FLIPI-1 benötigten Kriterien wurden bei Therapiebeginn für jeden Patienten erfasst. Bei 157 Patienten (n=157, 70 %) lag bei Erstdiagnose bereits ein Stadium III oder IV vor. 101 Patienten (n=101, 45 %) waren älter als 60 Jahre. Bei 59 Patienten (n=59, 43 %) war eine LDH > 240 U/l gemessen worden und 22 Patienten (n=22, 15 %) wiesen einen Hb-Wert < 12mg/dl auf (Abbildung 6).

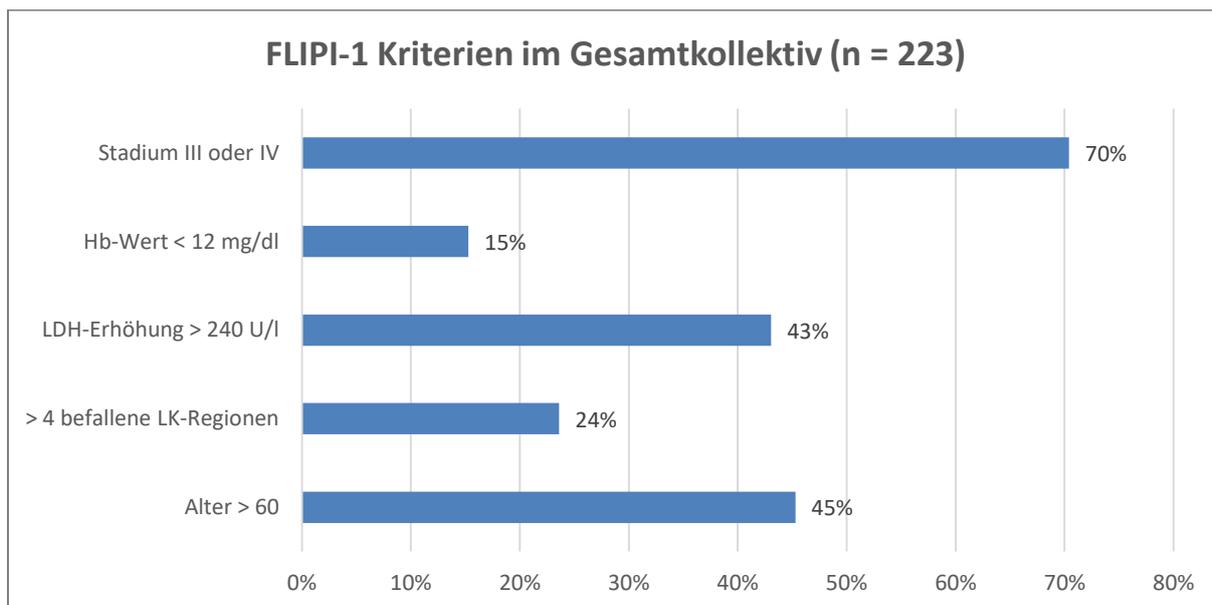


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der FLIPI-1 Kriterien im Gesamtkollektiv

Anhand der Anzahl vorhandener Risikofaktoren erfolgte die Zuteilung der Patienten zur jeweiligen Risikogruppe. Für 56 Patienten (n=56, 42 %) wurde ein mittleres Risiko ermittelt, 57 Patienten (n=57, 43 %) wiesen ein hohes Risiko auf. Bei 91 Patienten (n=91, 41 %) konnte aufgrund fehlender Angaben keine Risikoberechnung erfolgen (Abbildung 7).

Ergebnisse

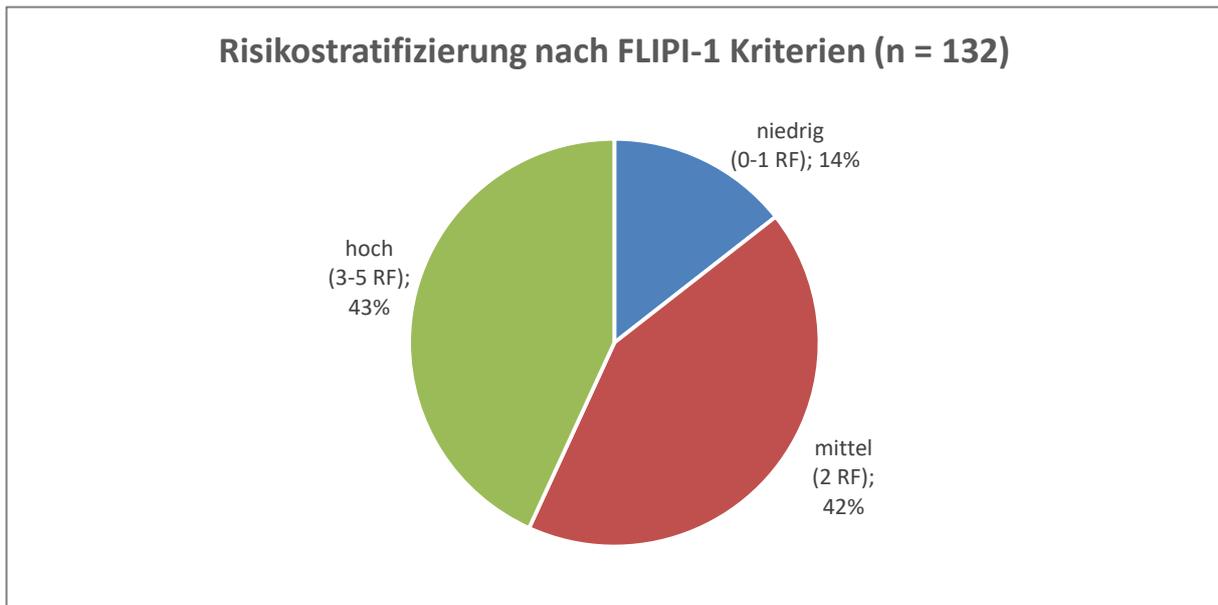


Abbildung 7: Risikostratifizierung nach FLIPI-1 Kriterien

4.5 Diagnostik

Als Grund ärztlicher Konsultation fand sich in unserem Patientenkollektiv bei 62 Patienten (n=62, 28%) eine Lymphadenopathie. 32 Patienten (n=32, 14 %) klagten über Schmerzen. Gewichtsverlust, Nachtschweiß sowie Leistungsminderung waren weitere häufige Symptome. 41 Patienten (n=41, 18 %) waren bei Erstdiagnose beschwerdefrei (Abbildung 8).

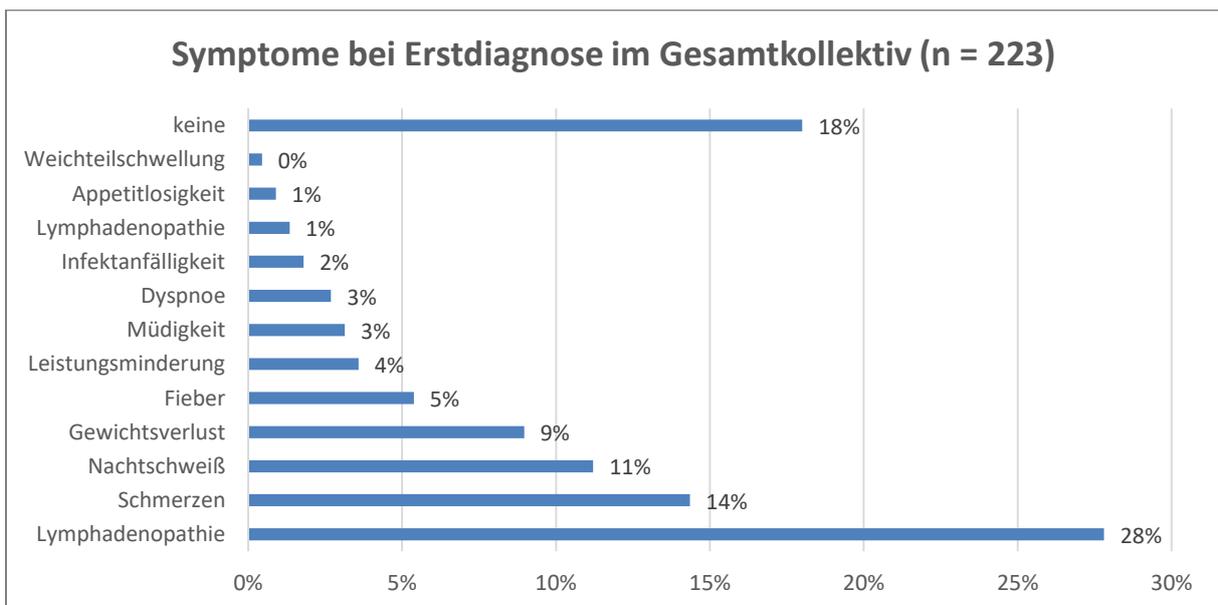


Abbildung 8: Symptome bei Erstdiagnose im Gesamtkollektiv

4.5.1 Histologische Diagnosesicherung und Staging

In Kohorte 1 wurde bei unserem Patientenkollektiv bei je 18 Patienten (n=18, 36 %) eine Gewebebiopsie bzw. eine LK-Exstirpation durchgeführt. Bei 50 Patienten (n=50, 50 %) lagen keine Daten zur initialen histologischen Diagnosesicherung vor (Abbildung 9).

In Kohorte 2 erhielten 38 Patienten (n=37, 34 %) eine Gewebebiopsie. Bei 35 Patienten (n=35, 32 %) wurde eine LK-Exstirpation bzw. bei 24 Patienten (n=24, 22 %) eine LK-Stanzbiopsie durchgeführt (Abbildung 10).

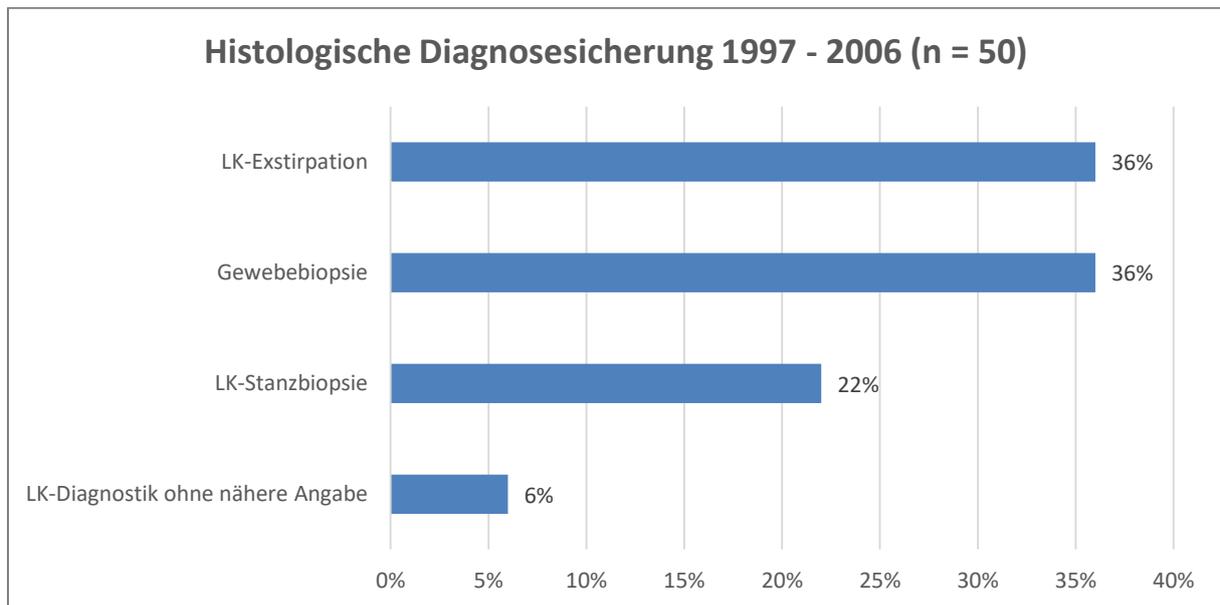


Abbildung 9: Arten der histologischen Diagnosesicherung 1997 - 2006

Ergebnisse

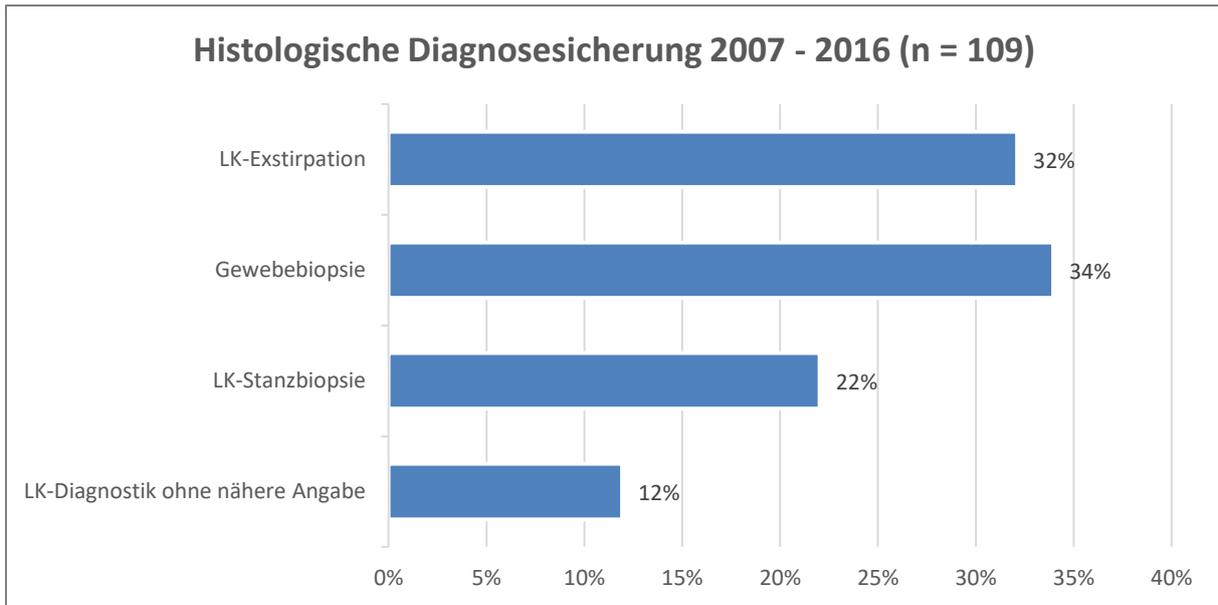


Abbildung 10: Arten der histologischen Diagnosesicherung 2007 – 2016

Zur Komplettierung der Staginguntersuchung wurde in Kohorte 1 bei 40 Patienten (n=40, 40 %) eine Knochenmarkpunktion durchgeführt. Bei 60 Patienten (n=60, 60 %) lagen hierzu keine Daten vor (Abbildung 11).

In Kohorte 2 wurde bei 88 Patienten (n=88, 72 %) eine Knochenmarkpunktion durchgeführt. 3 Patienten (n=3, 2 %) lehnten die Untersuchung ab. Bei 29 Patienten (n=29, 24 %) lagen keine Angaben zur Durchführung einer Knochenmarkpunktion vor (Abbildung 12).

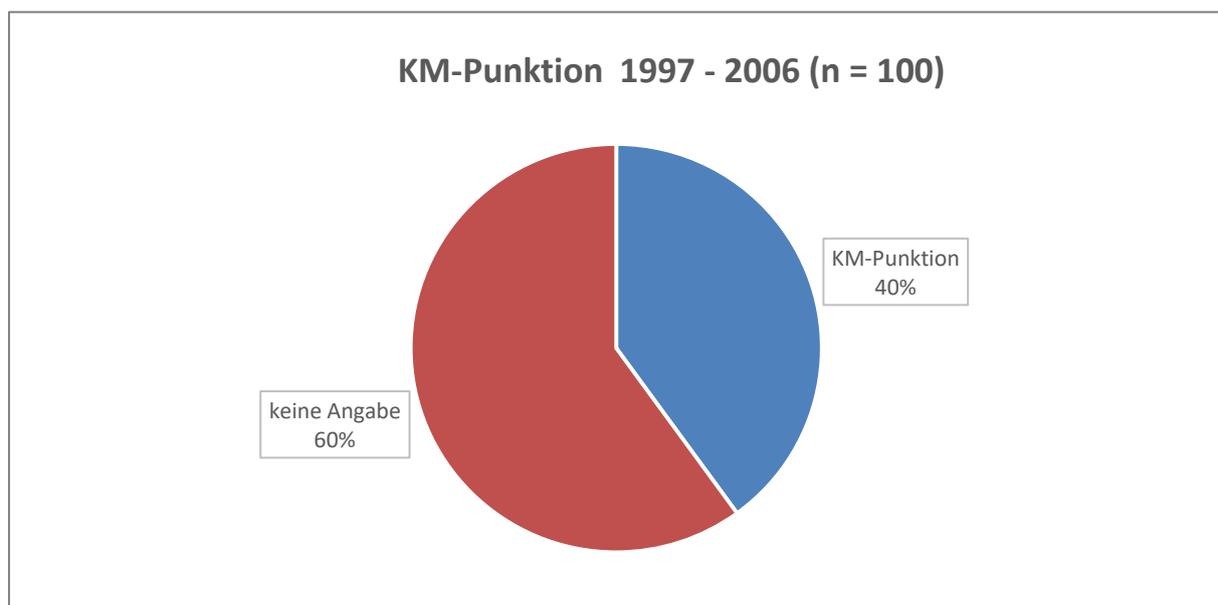


Abbildung 11: Knochenmarkpunktion zur Stadieneinteilung 1997 – 2006

Ergebnisse

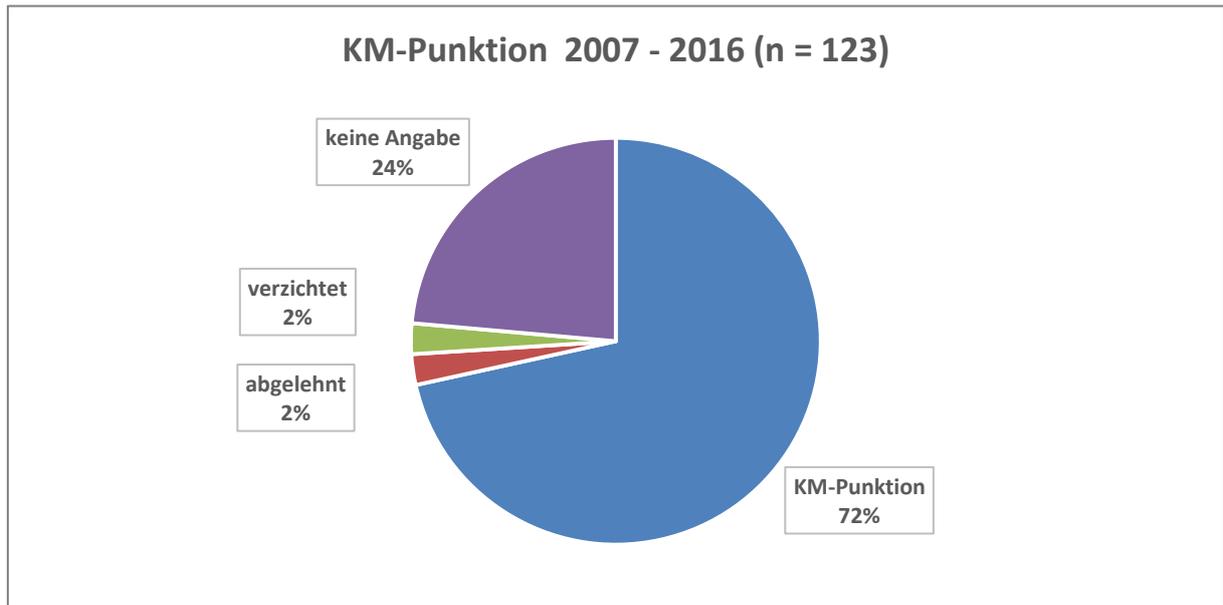


Abbildung 12: Knochenmarkpunktion zur Stadieneinteilung 2007 – 2016

4.5.2 Befallsmuster bei Erstdiagnose

Von insgesamt 223 (n=223) Patienten im Gesamtkollektiv wiesen 204 Patienten (n=204) ein extranodales Befallsmuster auf. Bei 61 Patienten (n=61, 30 %) war bei Erstdiagnose bereits das Knochenmark befallen und 42 Patienten (n=42, 21 %) wiesen einen Milzbefall auf. Bei 10 Patienten (n=10, 5 %) war die Haut befallen. Sonstige Befallslokalisationen waren beispielsweise das Weichteilgewebe, die Glandula parotis/submandibularis oder das Pankreas (Abbildung 13).

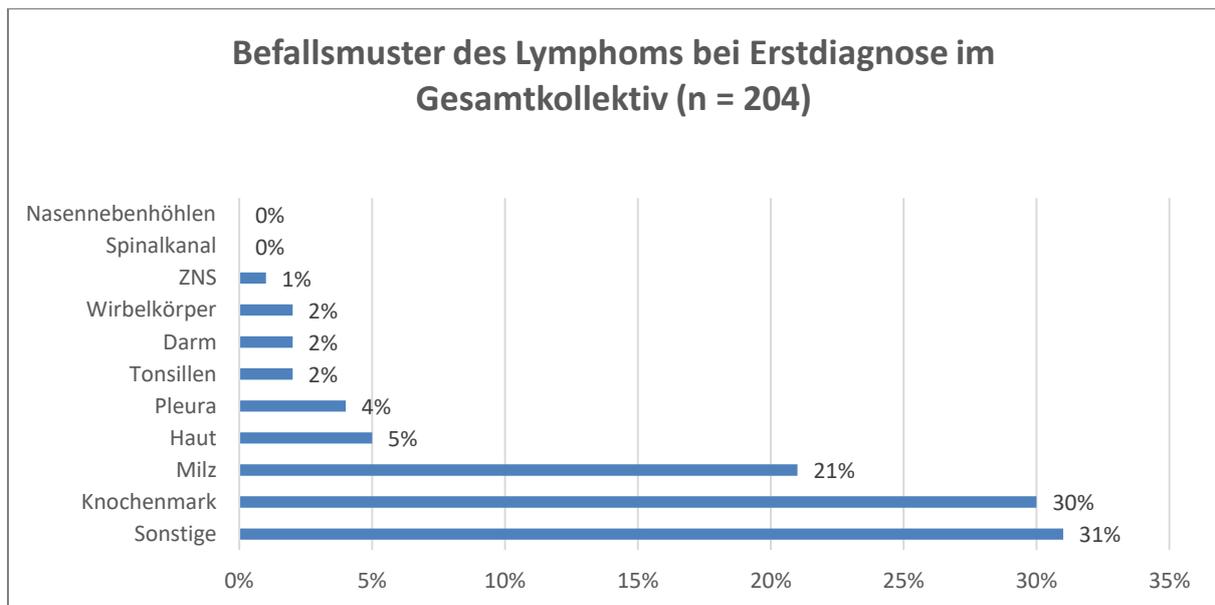


Abbildung 13: Befallsmuster des Lymphoms bei Erstdiagnose im Gesamtkollektiv

4.5.3 Bildgebende Diagnostik bei Erstdiagnose

Allgemeine Bemerkung: Aufgrund von Einsatz mehrerer Untersuchungsmethoden pro Patient sind Gesamtergebnisse > 100 % möglich.

In Kohorte 1 kam zur initialen Ausbreitungsdiagnostik bei 64 Patienten (n=64, 64 %) eine CT zum Einsatz. Ein PET-CT fand bei 4 Patienten (n=4, 4 %) Anwendung und eine Sonographie wurde bei 24 Patienten (n=24, 24 %) durchgeführt (Abbildung 14).

In Kohorte 2 wurde bei 88 Patienten (n=88, 72 %) eine CT durchgeführt. Ein PET-CT kam bei 14 Patienten (n=14, 11 %) zum Einsatz und eine Sonographie wurde bei 39 Patienten (n=39, 32 %) durchgeführt (Abbildung 15).

Ergebnisse

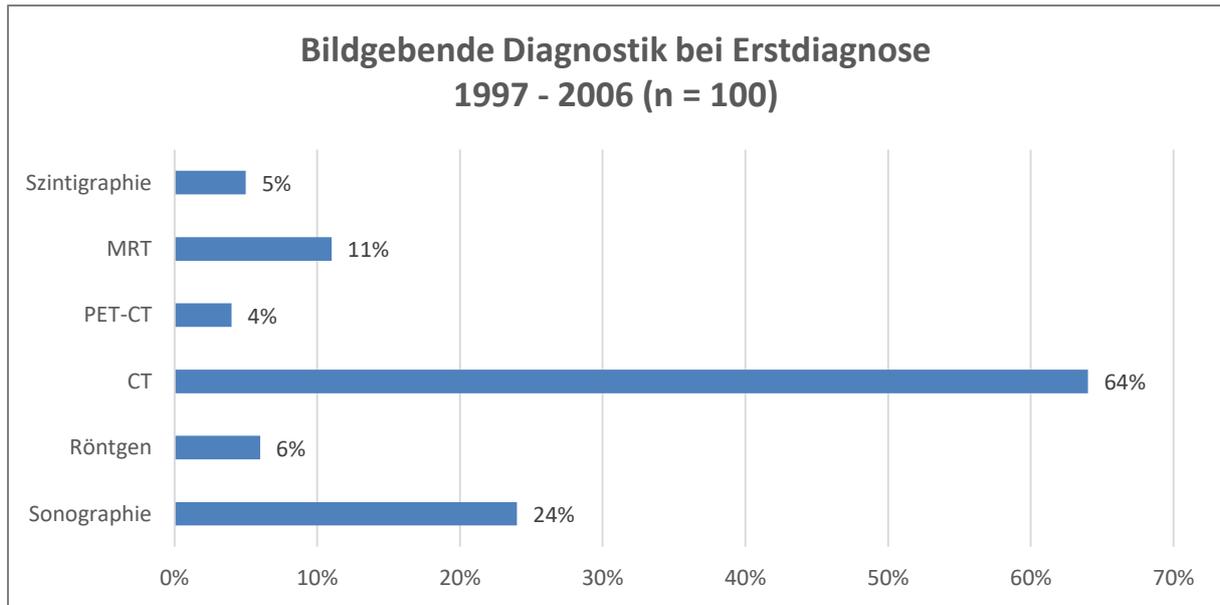


Abbildung 14: Bildgebende Diagnostik bei Erstdiagnose 1997 – 2006

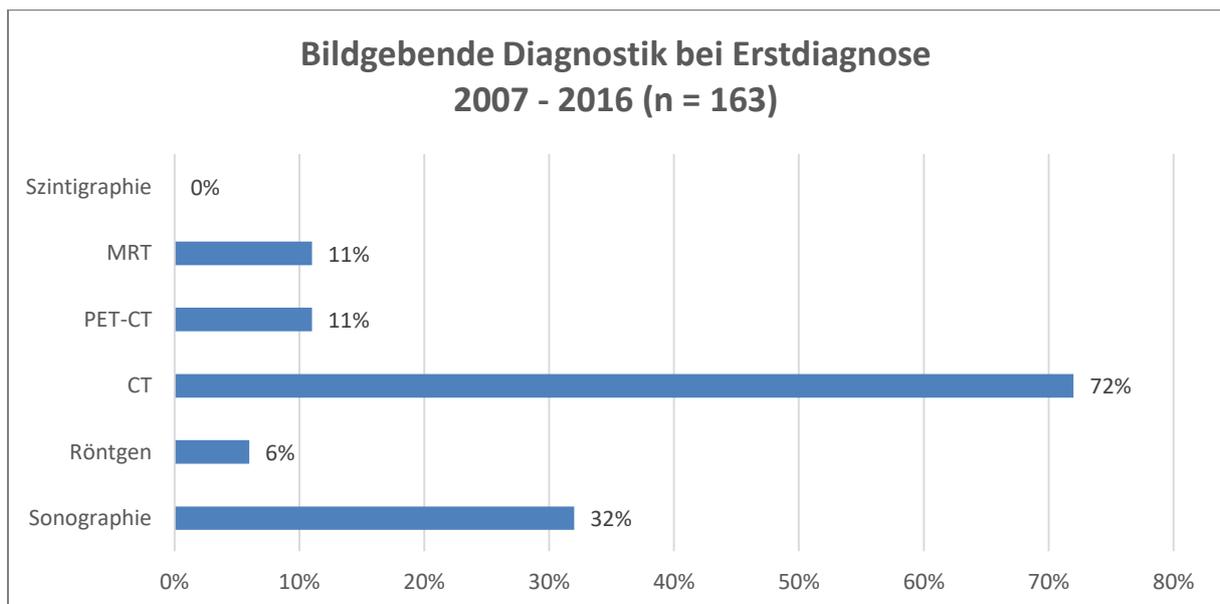


Abbildung 15: Bildgebende Diagnostik bei Erstdiagnose 2007 – 2016

4.6 Therapie – Erstlinie

In Kohorte 1 wurden 94 Patienten von 100 Patienten (n= 94, 94%) einer initialen Therapie zugeführt. Bei 6 Patienten (n=6, 6 %) wurde die Watch-and-wait Strategie verfolgt (Abbildung 16).

24 Patienten (n=24, 24 %) wurden innerhalb von Studien behandelt.

Die Zeit bis zum Therapiestart betrug in Kohorte 1 im Median 28 Tage.

Ergebnisse

In Kohorte 2 wurden bei 118 Patienten von 123 Patienten (n=118, 96 %) eine Therapie eingeleitet. Die Watch-and wait Strategie wurde bei 5 Patienten (n=5, 4 %) angewendet (Abbildung 17).

31 Patienten (n=31, 25 %) wurden innerhalb von Studien behandelt.

Die Zeit bis zum Therapiestart betrug in Kohorte 2 im Median 63 Tage.

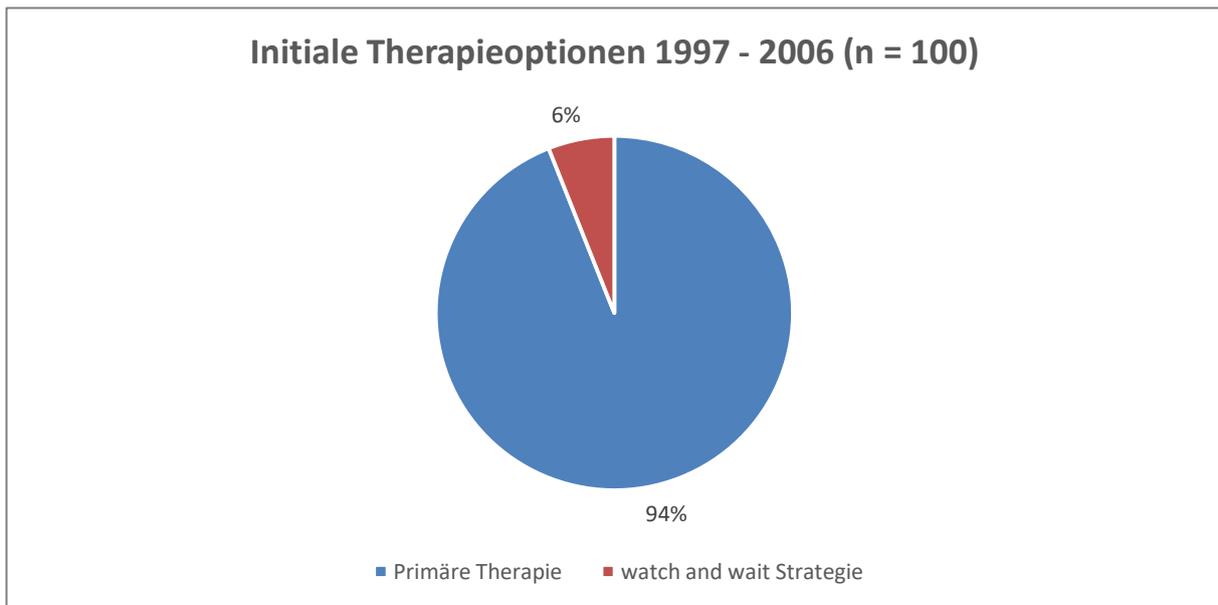


Abbildung 16: Therapieoptionen in der Erstlinientherapie 1997 – 2006

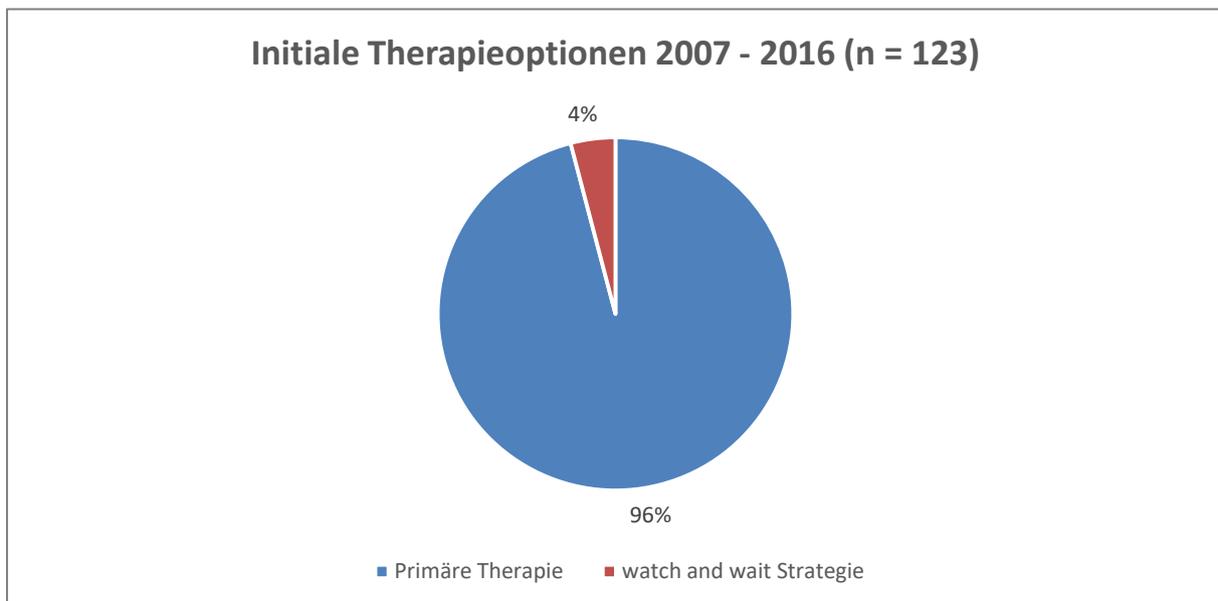


Abbildung 17: Therapieoptionen in der Erstlinientherapie 1997 – 2006

Ergebnisse

In Kohorte 1 erhielten 38 Patienten (n=38, 38%) eine kombinierte Immunochemotherapie als Erstlinientherapie und 35 Patienten (n=35, 35 %) wurden mit einer alleinigen Chemotherapie behandelt. Bei 12 Patienten (n=12, 12 %) wurde eine Radiatio durchgeführt (Abbildung 18).

In Kohorte 2 erhielten 78 Patienten (n=78, 63 %) eine kombinierte Immunochemotherapie und 2 Patienten (n=2, 2 %) erhielten eine alleinigen Chemotherapie. Bei 18 Patienten (n=18, 15 %) wurde eine Radiatio durchgeführt und 5 Patienten (n=5, 3 %) erhielten eine Antikörper-Monotherapie (Abbildung 19).

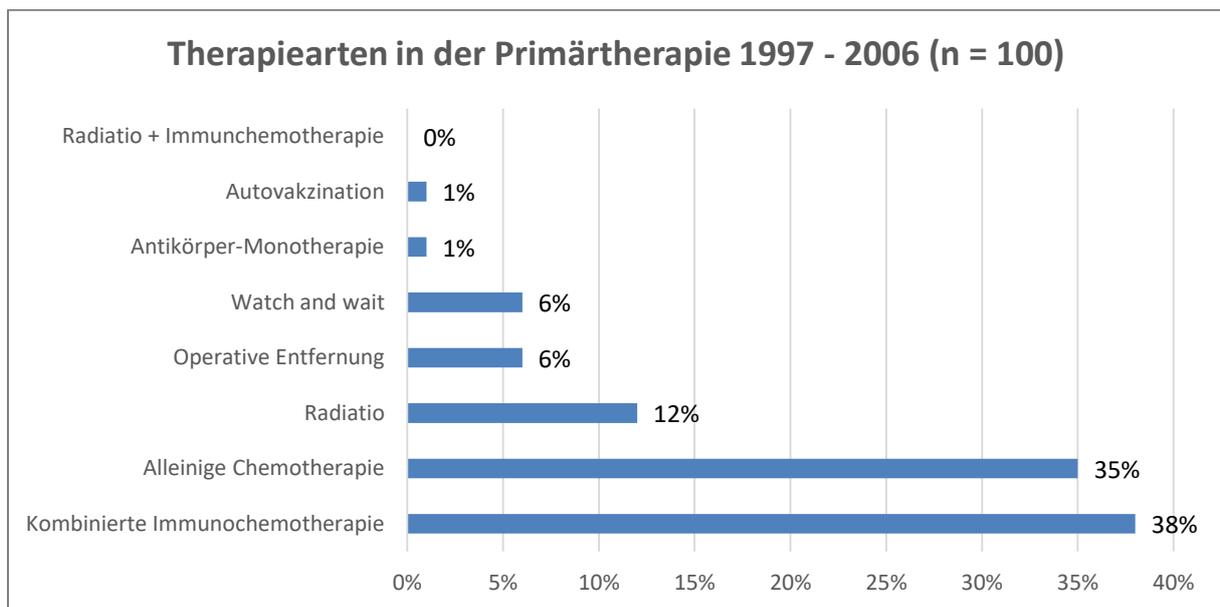


Abbildung 18: Therapiearten in der Erstlinientherapie 1997 – 2006

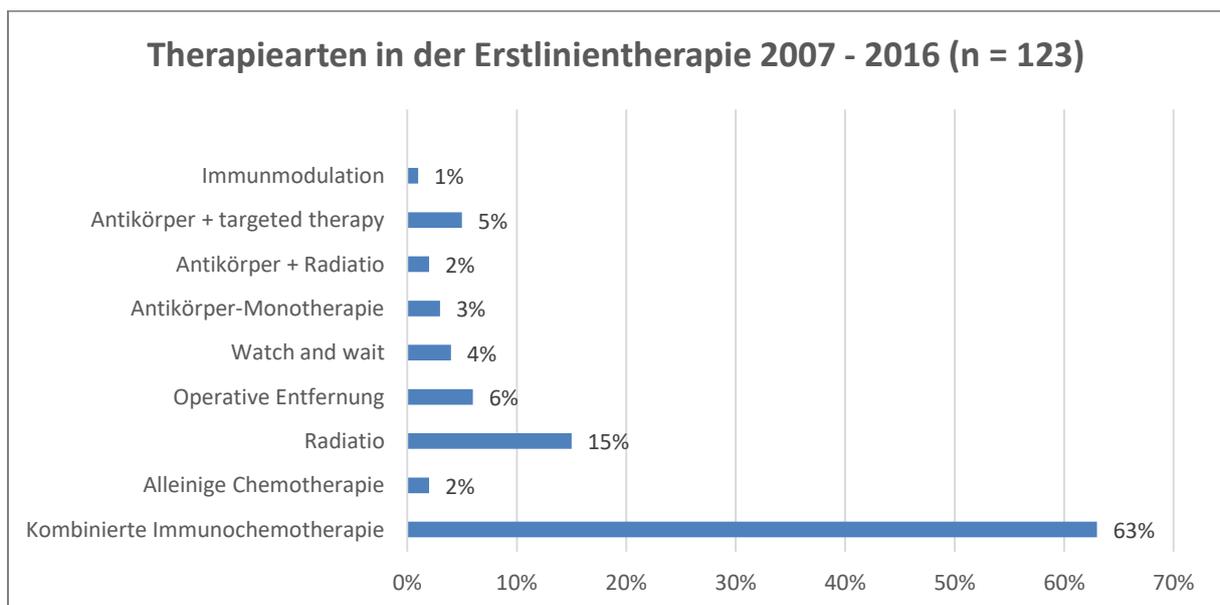


Abbildung 19: Therapiearten in der Erstlinientherapie 2007 – 2016

Ergebnisse

Im Gesamtkollektiv wurden 116 Patienten (n=116, 52 %) mit einer Immunochemotherapie behandelt, wovon sich die meisten im Stadium III (n=39, 34 %) oder Stadium IV (n=62, 53 %) der Erkrankung befanden. Die potenziell kurative Strahlentherapie wurde am häufigsten im Stadium I (n=18, 60 %) und seltener im Stadium II oder III eingesetzt (n=6, 20 %). Neuere therapeutische Therapieansätze wie die Immunmodulation bzw. die Autovakzination kamen eher in den fortgeschrittenen Stadien III oder IV zum Einsatz (Abbildung 20).

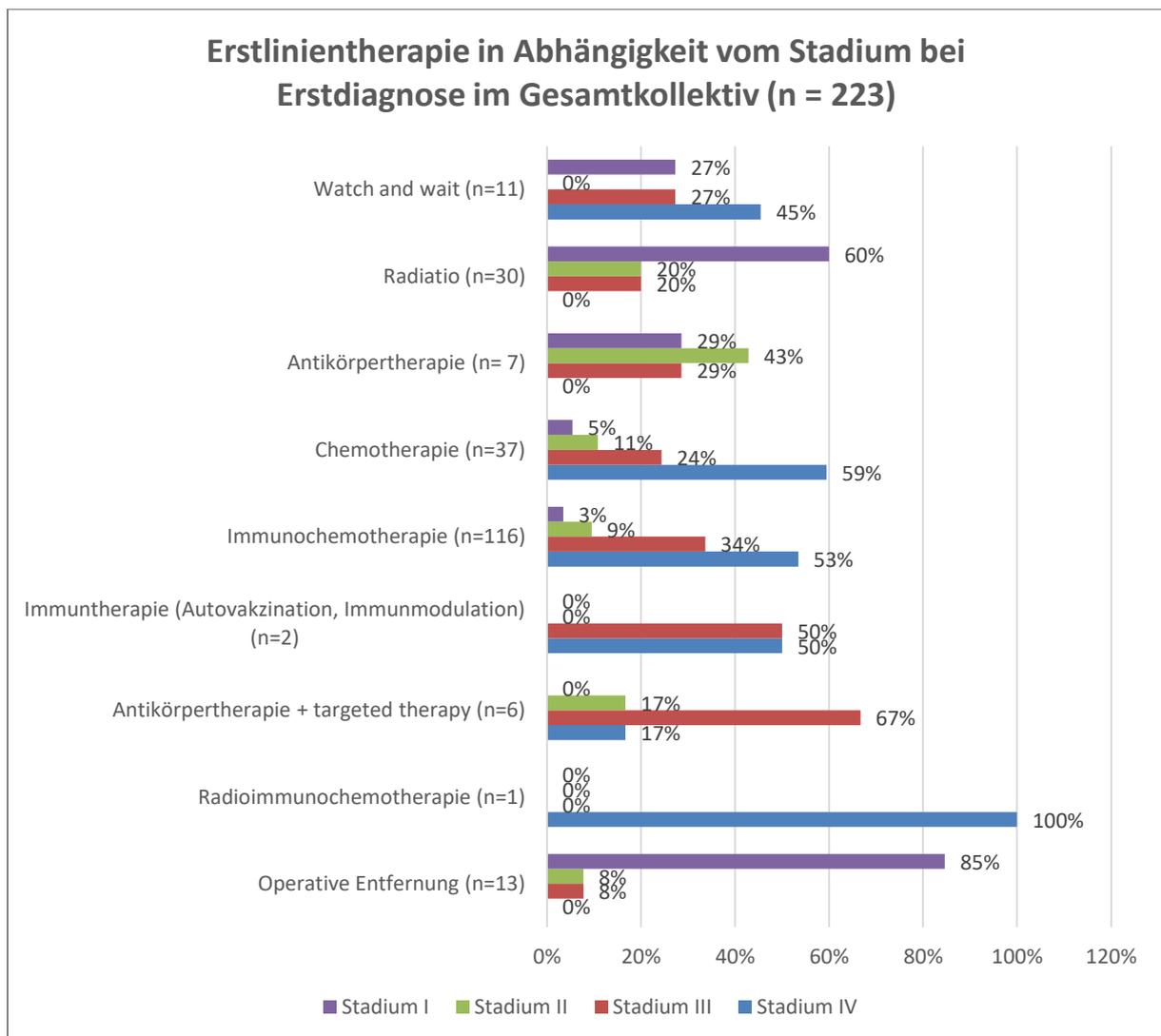


Abbildung 20: Erstlinientherapie in Abhängigkeit vom Stadium im Gesamtkollektiv

In Kohorte 1 erhielten insgesamt 76 Patienten eine Systemtherapie. Am häufigsten wurde das Chemotherapieprotokoll R-CHOP (n=36, 47 %) eingesetzt, gefolgt von CHOP (n=24, 32%) und CHOEP (n=4, 5 %). COP und MCP wurden in 3 % der Fälle

Ergebnisse

(n=2) eingesetzt. Weitere Schemata waren R-FCM, CHVP-Interferon und Monotherapien mit Rituximab oder Cyclophosphamid (Abbildung 21).

In Kohorte 2 wurden 93 Patienten einer Systemtherapie zugeführt, wovon 92 Patienten auswertbar waren. Dabei waren R-CHOP bzw. R-mini CHOP immer noch die häufigsten Chemotherapieprotokolle (n=47, 51 %), gefolgt von R-Bendamustin (n=20, 22 %) und G-CHOP (n=7, 8 %). Andere Schemata wurden seltener eingesetzt (Abbildung 22).

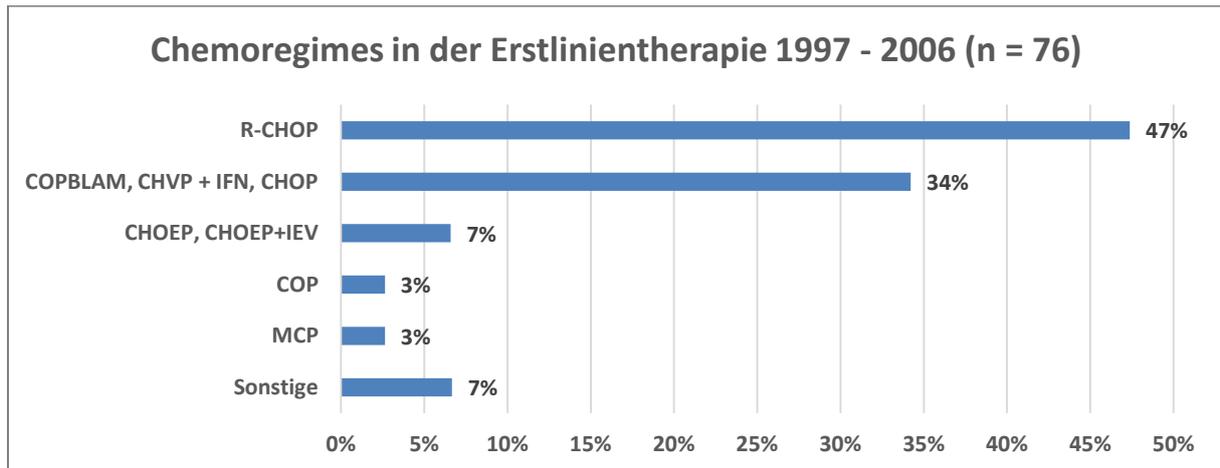


Abbildung 21: Chemoregimes in der Erstlinientherapie 1997 – 2006

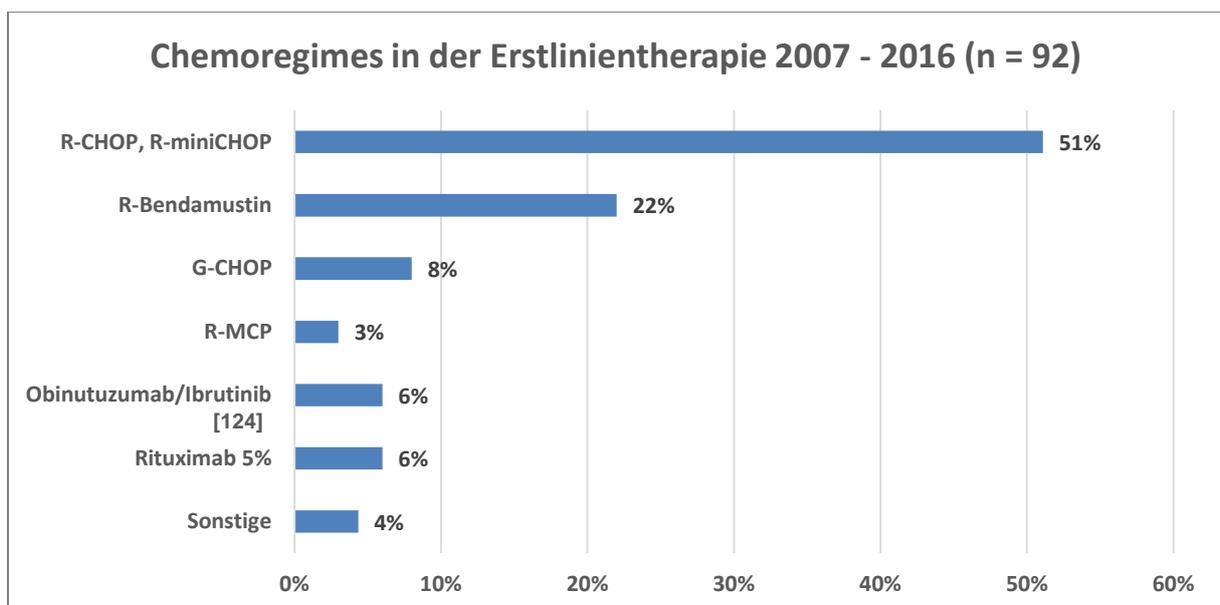


Abbildung 22: Chemoregimes in der Erstlinientherapie 2007 – 2016

4.6.1 Postinduktionstherapie (Erhaltungstherapie)

In Kohorte 1 wurde bei 43 Patienten (n= 43, 43 %) eine Postinduktionstherapie durchgeführt, wovon 6 Patienten (n=6, 14 %) innerhalb klinischer Studien behandelt wurde. In 63 % der Fälle (n=27) wurde Interferon in der Erhaltungstherapie eingesetzt, gefolgt von Radiatio (n=6, 14 %) und der autologen Stammzelltransplantation (n=6, 14 %) (Abbildung 23).

In Kohorte 2 wurde bei 63 Patienten (n=63, 51 %) eine Postinduktionstherapie durchgeführt, wovon 8 Patienten (n=8, 13 %) innerhalb klinischer Studien behandelt wurde. Bei 46 Patienten (n=46, 73 %) kam Rituximab zum Einsatz. Interferon spielte in der Erhaltungstherapie der Jahre 2007-2016 keine Rolle mehr (Abbildung 24).

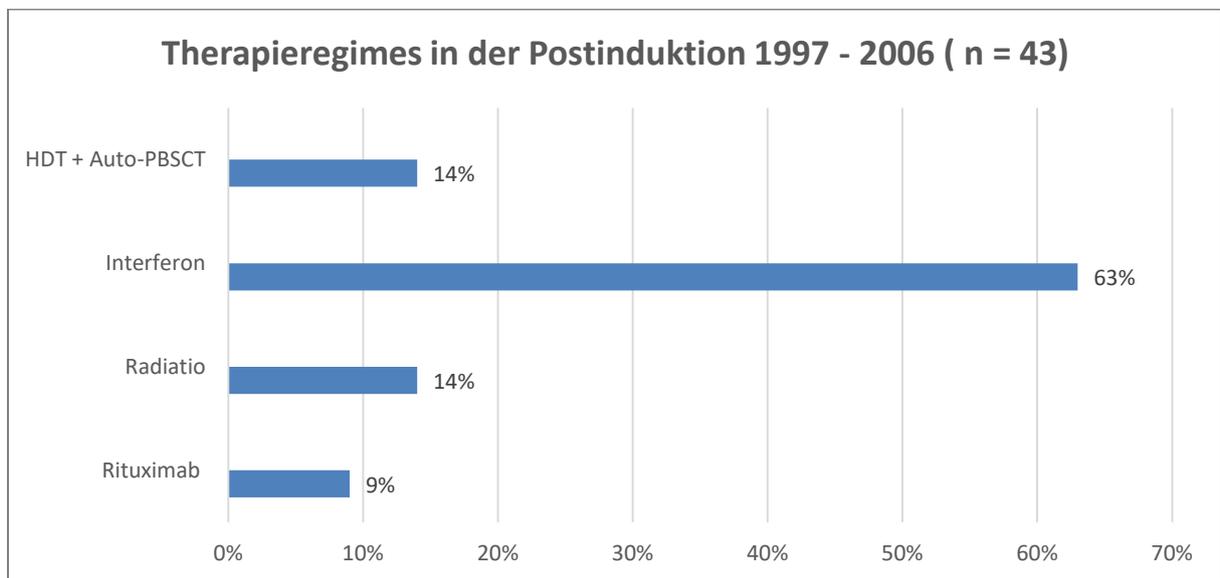


Abbildung 23: Therapieregimes in der Postinduktion 1997 – 2006

Ergebnisse

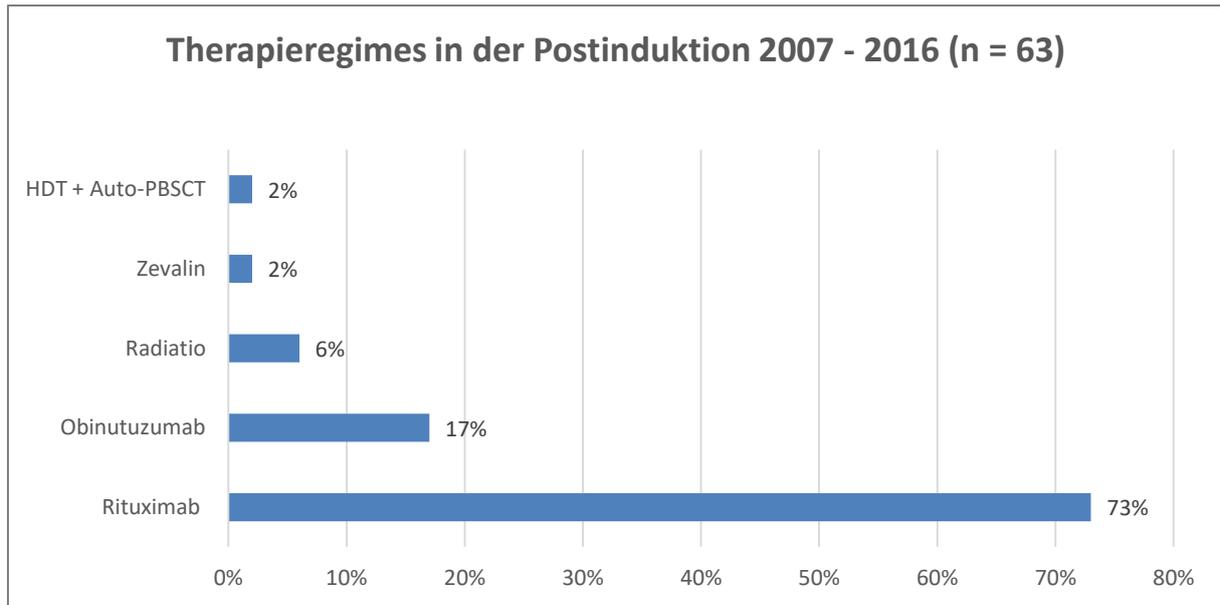


Abbildung 24: Therapieregimes in der Postinduktion 2007 - 2016

4.6.2 Therapieansprechen

Bezüglich des Therapieansprechens waren insgesamt 193 Patienten von 223 Patienten (n=193, 87 %) auswertbar. Im Rahmen der Erstlinientherapie konnte bei 154 Patienten (n=154, 80 %) ein Therapieansprechen in Form einer CR, PR oder MR erreicht werden. Bei 34 Patienten (n=34, 18 %) kam es zu einem Progress (PD) des Lymphoms unter Therapie. Bei 30 Patienten (n=30, 13 %) lagen keine Angaben zum Therapieansprechen unter Erstlinientherapie vor (Abbildung 25).

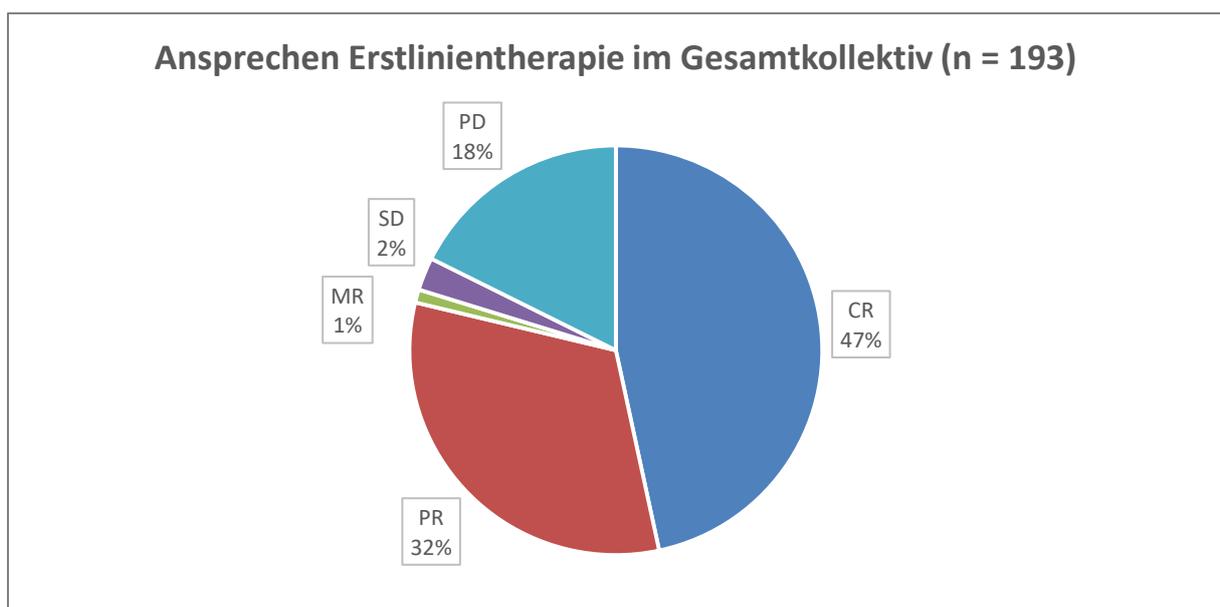


Abbildung 25: Ansprechen in der Erstlinientherapie im Gesamtkollektiv

Ergebnisse

Nachfolgend ist das Therapieansprechen in der Erstlinientherapie aufgeschlüsselt in Kohorte 1 und Kohorte 2 dargestellt (Abbildung 26).

Von den Patienten in Kohorte 1, die im Rahmen der Erstlinientherapie eine CR erreichten (n=43, 49 %), wurde bei 2 Patienten (n=2, 5 %) ein Todesereignis im Erhebungszeitraum verzeichnet.

In Kohorte 2 war dies bei keinem Patienten (n=0, 0 %) mit CR der Fall. Die CR-30 Rate in Kohorte 1 betrug 91 % (n=39) bzw. 77 % (n=36) in Kohorte 2.

Das 1-Jahres PFS in Kohorte 1 betrug 80 % bzw. 85 % in Kohorte 2.

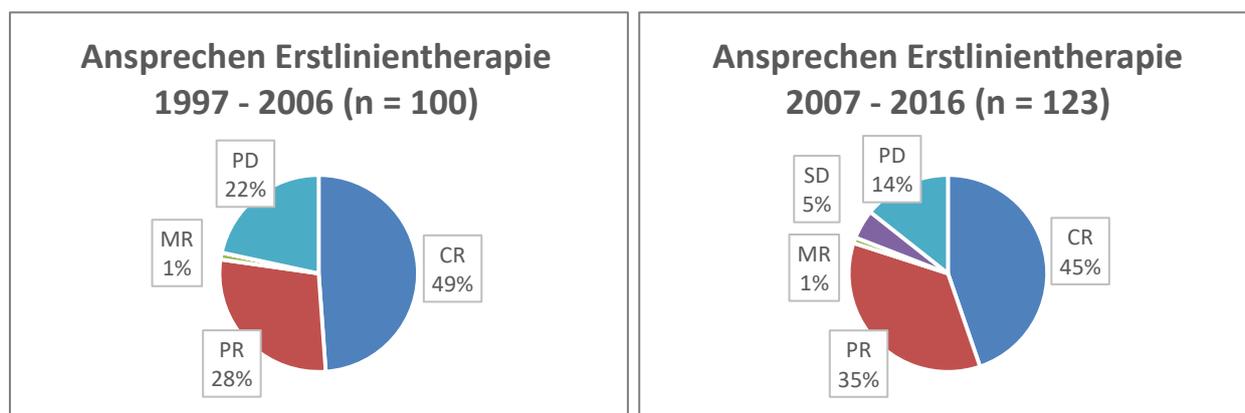


Abbildung 26: Ansprechen in der Erstlinientherapie 1997 - 2006 bzw. 2007 - 2016

Die ORR (Overall response) nach Einsatz einer Rituximab/Obinutuzumab-haltigen Erstlinientherapie bzw. ohne Einsatz von Rituximab/Obinutuzumab ist nachfolgend für beide Kohorten dargestellt (Abbildung 27).

In Kohorte 1 erhielten 38 Patienten (n=38, 50 %) eine Rituximab-haltige Systemtherapie. Darunter wurde eine ORR von 74% erreicht. Ohne Einsatz von Rituximab lag die ORR in Kohorte 1 bei 66%.

In Kohorte 2 wurde kein Patient ohne eine kombinierte Systemtherapie (Rituximab, Obinutuzumab) behandelt. 78 Patienten (n=78, 85%) erhielten eine Rituximab-haltige Systemtherapie, worunter eine ORR von 76% erreicht wurde. Nach Einsatz einer Obinutuzumab-haltigen Systemtherapie konnte eine ORR von 92 % verzeichnet werden.

Ergebnisse

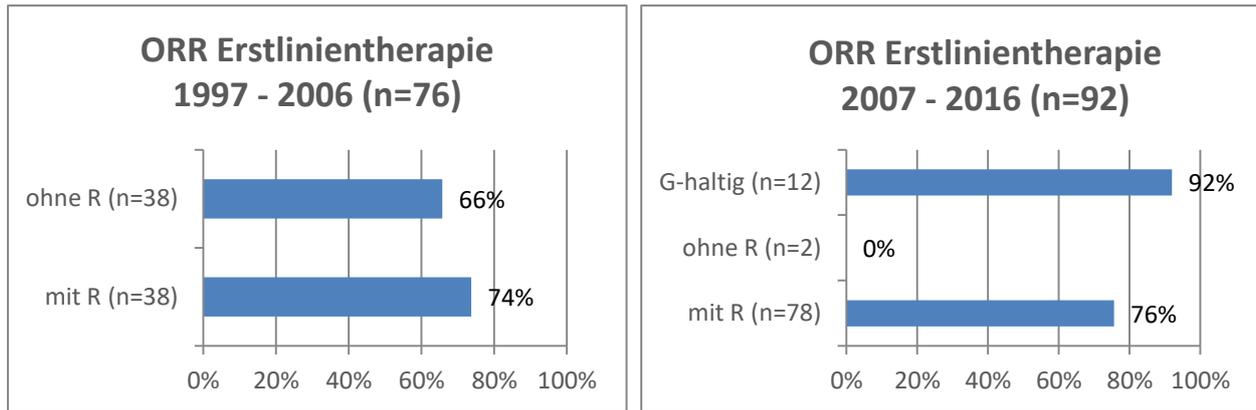


Abbildung 27: Ansprechen in der Erstlinientherapie 1997 - 2006 bzw. 2007 – 2016 mit/ohne Einsatz von Rituximab/Obinutuzumab

4.7 Diagnostik in der Nachsorge

Allgemeine Bemerkung: Aufgrund von Einsatz mehrerer Untersuchungsmethoden pro Patient sind Gesamtergebnisse > 100 % möglich.

In Kohorte 1 wurde am häufigsten das CT als Untersuchungsmethode in der Nachsorge eingesetzt (89 % der Fälle) und in 56 % der Fälle kam die Sonographie zum Einsatz. Das PET/CT wurde mit 13 % weniger häufiger angewendet (Abbildung 28).

In Kohorte 2 wurden die Patienten am häufigsten sonographisch nachuntersucht (63 % der Fälle). In 53 % der Fälle kam die CT-Untersuchung zum Einsatz und die PET/CT Untersuchung wurde in 16 % der Fälle eingesetzt (Abbildung 29).

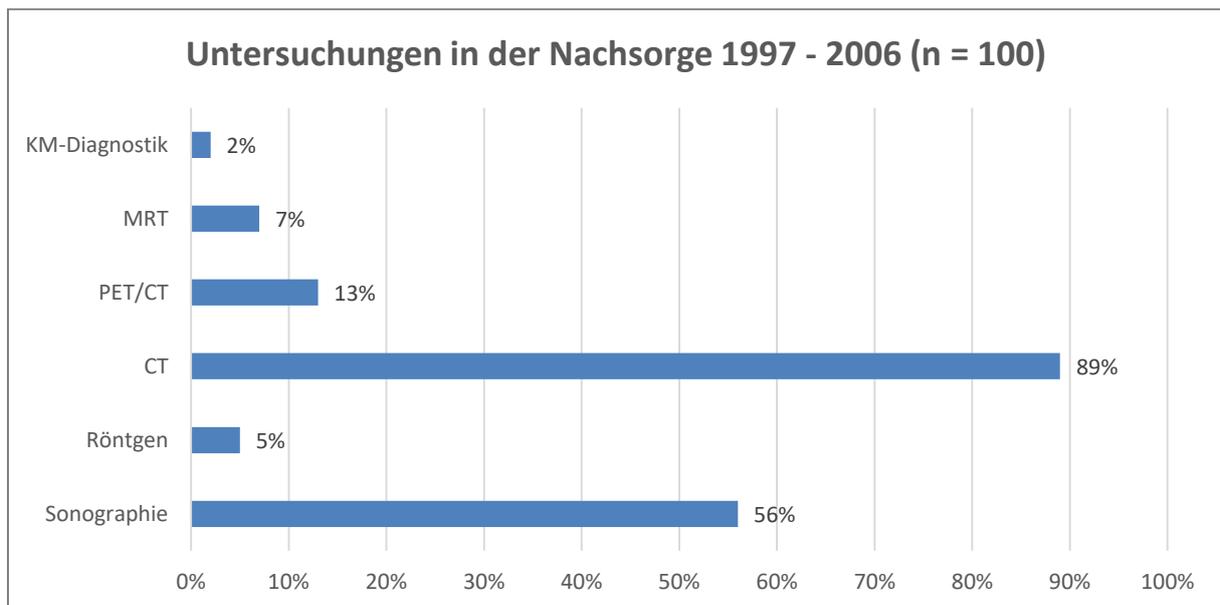


Abbildung 28: Diagnostik in der Nachsorge 1997 – 2006

Ergebnisse

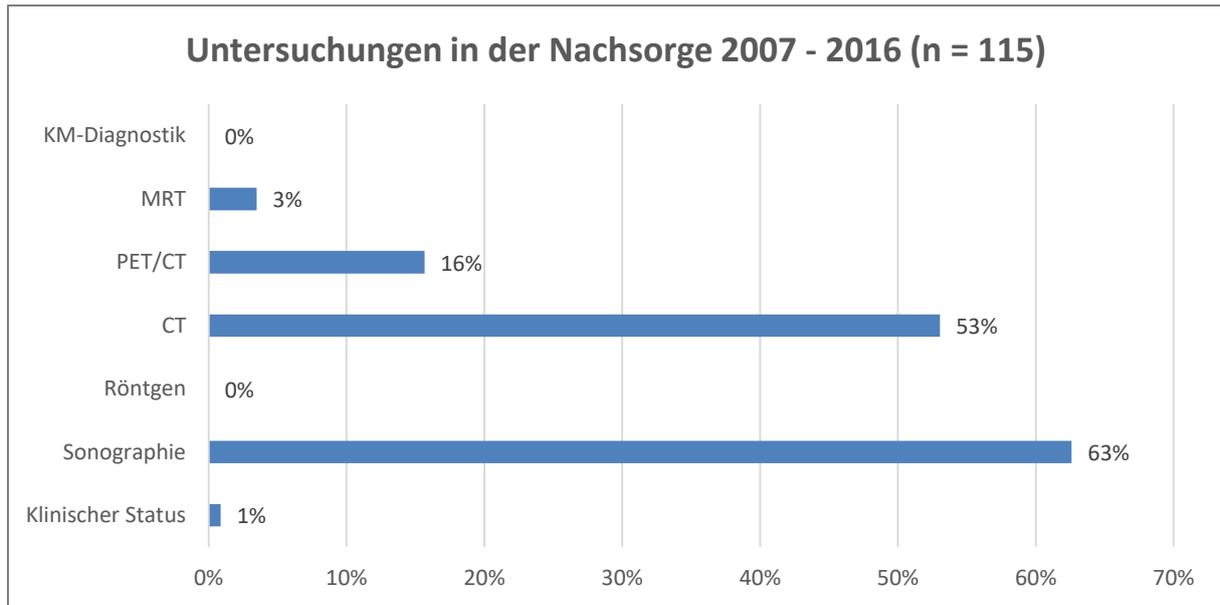


Abbildung 29: Diagnostik in der Nachsorge 2007 – 2016

4.8 Zeit bis zum Rezidiv nach Erstlinientherapie

Im Gesamtkollektiv wurde im Beobachtungszeitraum bei 86 von 223 Patienten (n=86, 39 %) im Verlauf ein erstes Rezidiv verzeichnet.

Die Zeit bis zum Rezidiv (PFS) nach Erstlinientherapie dauerte in Kohorte 1 im Median 15,5 Monate (n=46) und in Kohorte 2 im Median 20,5 Monate (n=40) (Abbildung 30). Der p-Wert beträgt 0,275.

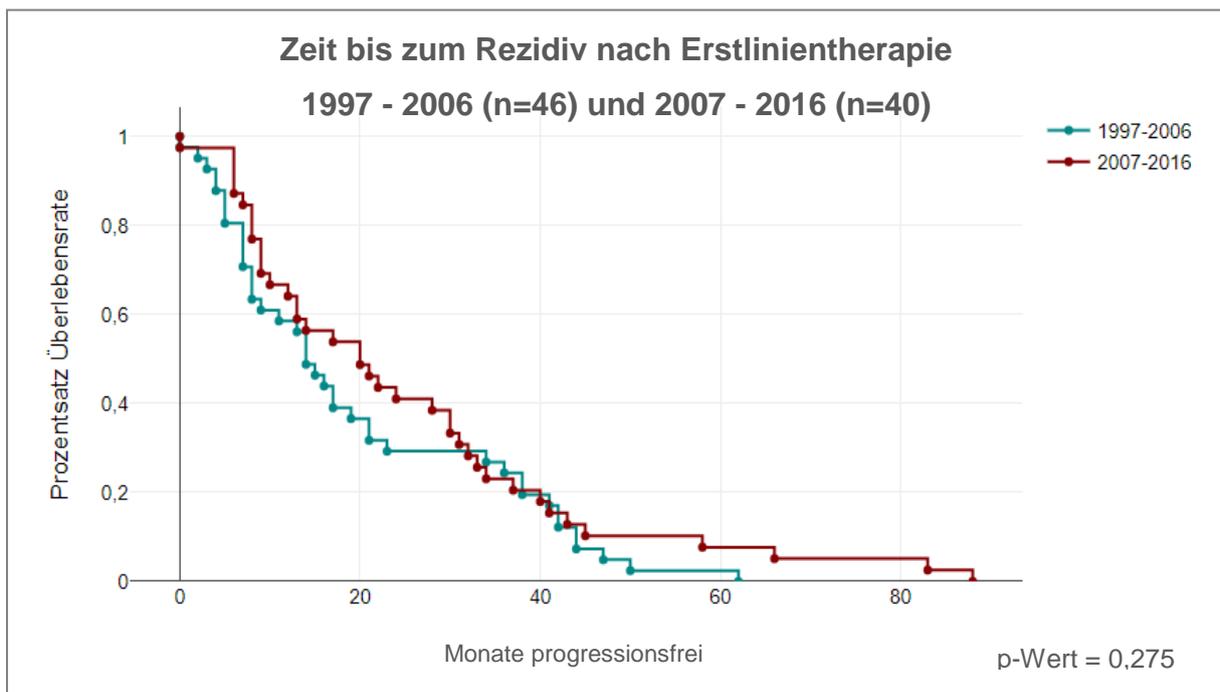


Abbildung 30: Zeit bis zum Rezidiv nach Erstlinientherapie

4.9 Zeit bis zum Rezidiv nach Erstlinientherapie

Von den Patienten mit Rezidiv (n=86) wurden 67 Patienten mit einer Immunochemotherapie bzw. einer Chemotherapie behandelt. Die Zeit bis zum Rezidiv (PFS) nach Rituximab-haltiger Immunochemotherapie dauerte im Median 22,5 Monate (n=43) und im Median 21 Monate nach Chemotherapie (Abbildung 31). Der p-Wert beträgt 0,661.

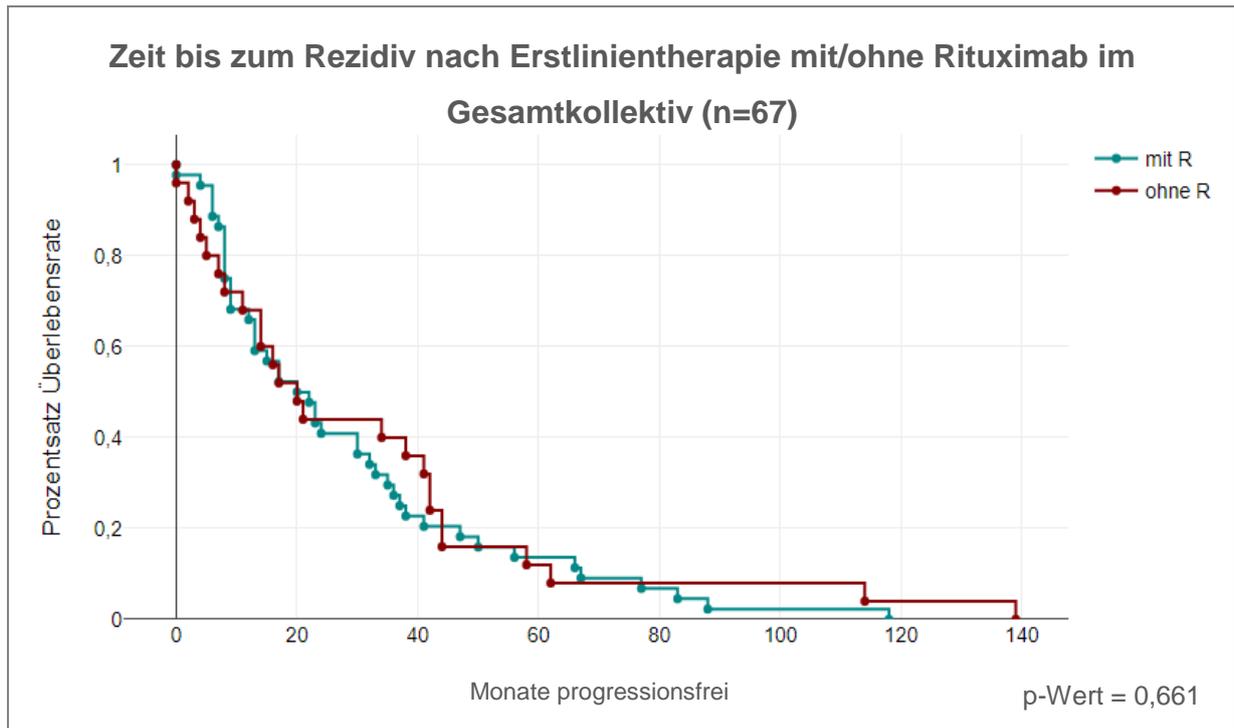


Abbildung 31: Zeit bis zum Rezidiv nach Erstlinientherapie in Abhängigkeit von Rituximab

4.10 Rezidivtherapie im ersten Rezidiv

Von den 34 Patienten (n=34) mit Rezidiv in Kohorte 1 waren 30 Patienten (n= 30) bezüglich der Therapieart auswertbar. 2 Patienten (n=2, 7 %) wurden innerhalb von Studien behandelt. Bei 15 Patienten (n=15, 50 %) wurde erneut eine kombinierte Immunochemotherapie eingesetzt und bei 12 Patienten (n=12, 40 %) kam eine alleinige Chemotherapie zum Einsatz (Abbildung 32).

Ergebnisse

Von den 52 Patienten (n=52) mit Rezidiv in Kohorte 2 waren 49 Patienten (n=49) bezüglich der Therapieart auswertbar. 7 Patienten (n=7, 14 %) wurden innerhalb von Studien behandelt. Bei 37 Patienten (n=37, 76 %) kam erneut eine kombinierte Immunochemotherapie zum Einsatz, gefolgt von einer Immunmodulation in 12 % der Fälle (n=6) (Abbildung 33).

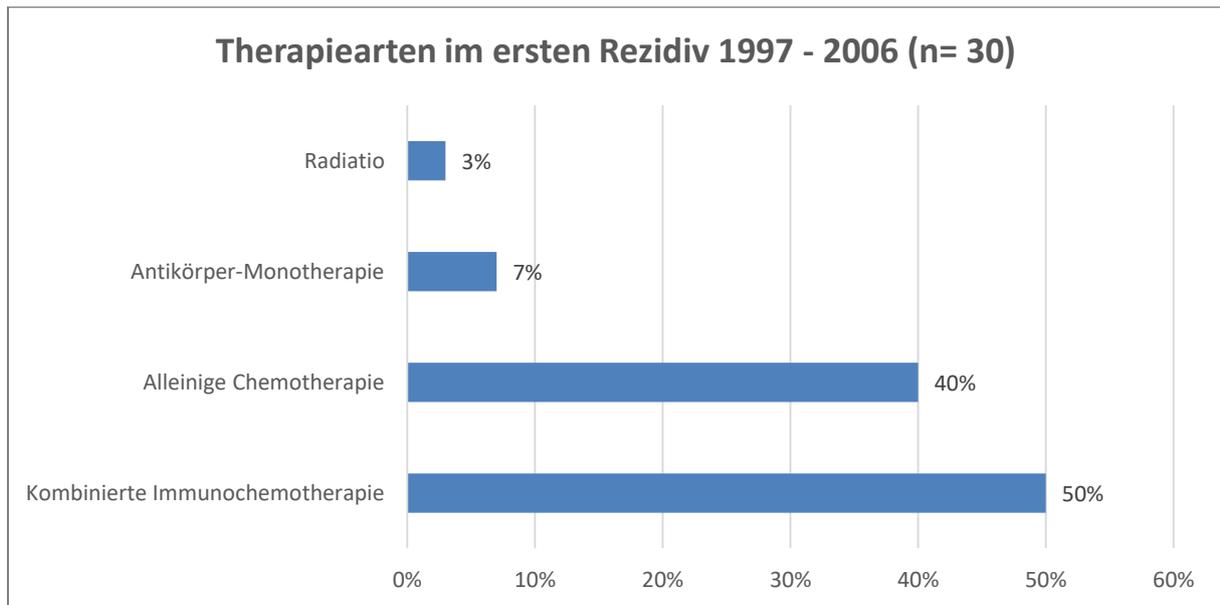


Abbildung 32: Therapiearten im ersten Rezidiv 1997 – 2006

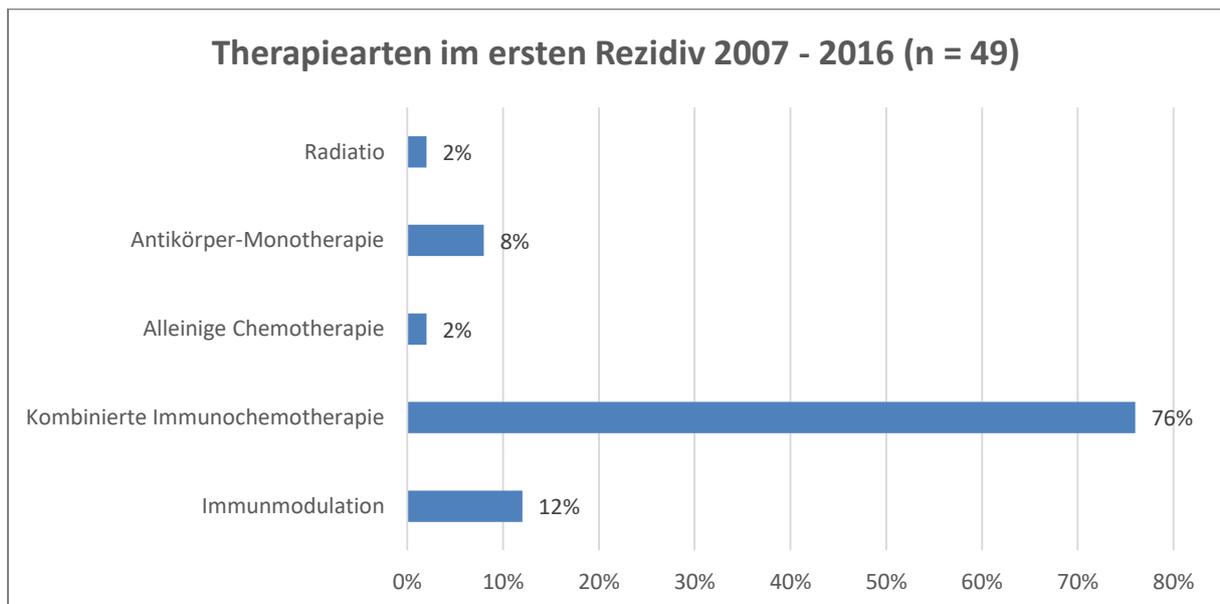


Abbildung 33: Therapiearten im ersten Rezidiv 2007 – 2016

Ergebnisse

Von den 34 Patienten (n=34) mit Rezidiv in Kohorte 1 waren 30 Patienten (n= 30) bezüglich des Therapieregimes auswertbar. 7 Patienten (n=7, 23 %) wurden mit R-DHAP behandelt und 4 Patienten (n=4, 13 %) erhielten R-FCM. Weitere eingesetzte Schemata waren CHOP, COP/COPBLAM und IEV (Abbildung 34).

Von den 52 Patienten (n=52) mit Rezidiv in Kohorte 2 waren 44 Patienten (n=44) bezüglich des Therapieregimes auswertbar. Davon wurden 13 Patienten (n=13, 30 %) mit R-DHAP therapiert. 11 Patienten (n=11, 25 %) erhielten R-Bendamustin und bei 10 Patienten (n=10, 23 %) wurde R-CHOP eingesetzt (Abbildung 35).

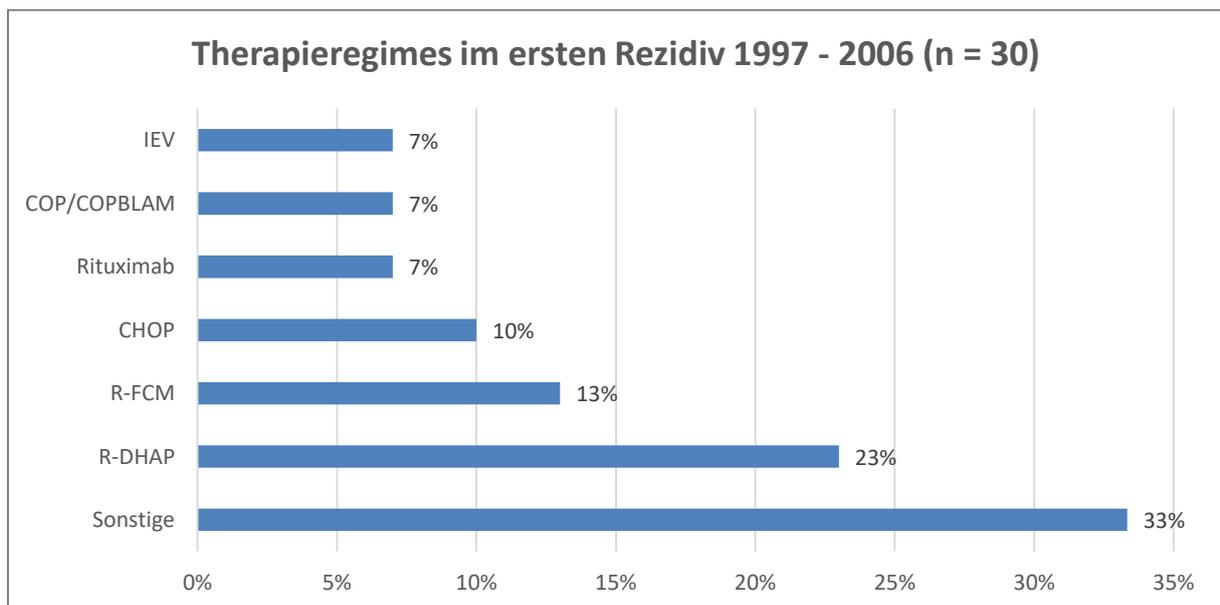


Abbildung 34: Therapieregimes im ersten Rezidiv 1997 – 2006

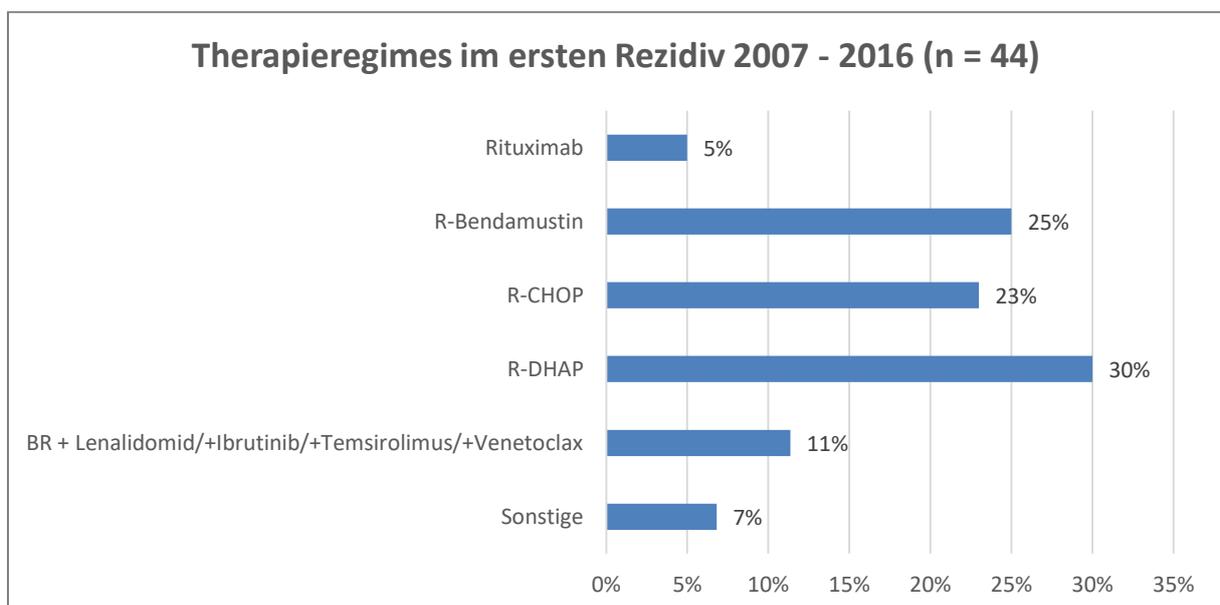


Abbildung 35: Therapieregimes im ersten Rezidiv 2007 – 2016

Ergebnisse

4.10.1 Therapieansprechen im ersten Rezidiv

Im Rahmen der ersten Rezidivtherapie konnte bei 55 Patienten (n=55, 68 %) ein erneutes Therapieansprechen in Form einer CR, PR oder MR erreicht werden. Bei 23 Patienten (n=23, 28 %) kam es zu einem erneuten Progress des Lymphoms unter Therapie. Die Ansprechraten im Gesamtkollektiv sind in Abbildung 36 dargestellt.

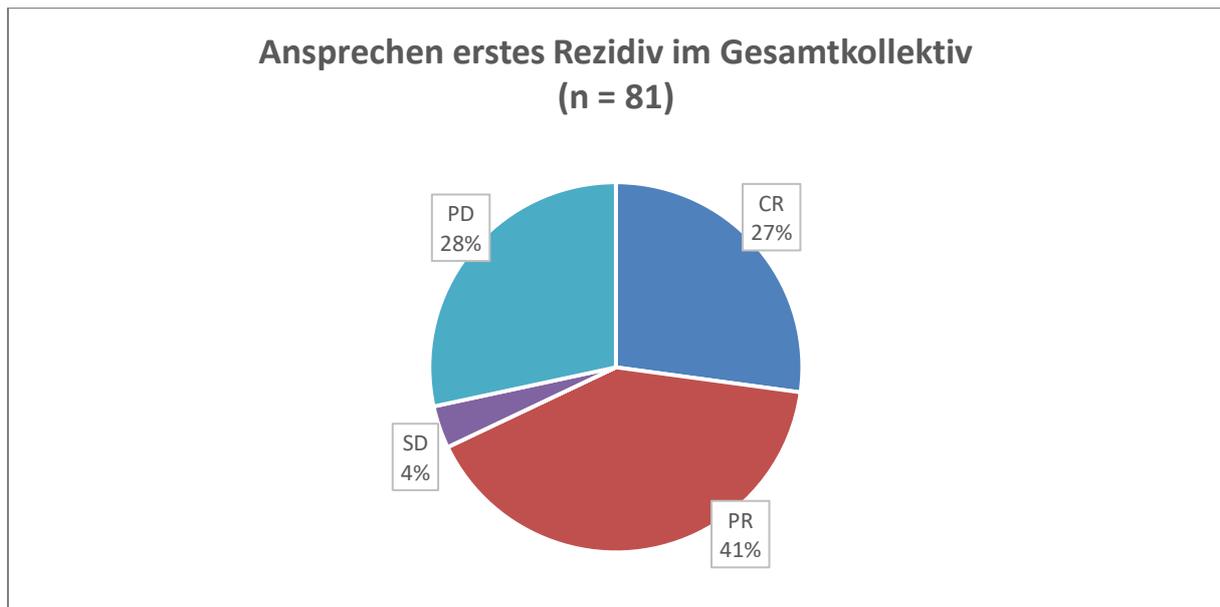


Abbildung 36: Ansprechen erstes Rezidiv im Gesamtkollektiv

Das Therapieansprechen in der ersten Rezidivtherapie aufgeschlüsselt in Kohorte 1 und Kohorte 2 ist nachfolgend dargestellt (Abbildung 37).



Abbildung 37: Ansprechen erstes Rezidiv 1997 - 2006 bzw. 2007 - 2016

Ergebnisse

Im ersten Rezidiv wurden 75 Patienten (n=75) mit einer Systemtherapie behandelt. Die ORR (Overall response) nach Einsatz einer Rituximab/Obinutuzumab-haltigen Rezidivtherapie bzw. ohne Einsatz von Rituximab/Obinutuzumab ist nachfolgend für beide Kohorten dargestellt (Abbildung 38).

In Kohorte 1 erhielten 19 Patienten (n=19, 61 %) eine Rituximab-haltige Systemtherapie. Darunter wurde eine ORR von 63% (n=12) erreicht. Ohne Einsatz von Rituximab lag die ORR in Kohorte 1 bei 75% (n=9).

In Kohorte 2 wurde kein Patient ohne eine kombinierte Systemtherapie (Rituximab, Obinutuzumab) behandelt. 44 Patienten (n=44, 100%) erhielten eine Rituximab-haltige Systemtherapie, worunter eine ORR von 64% (n=28) erreicht wurde.

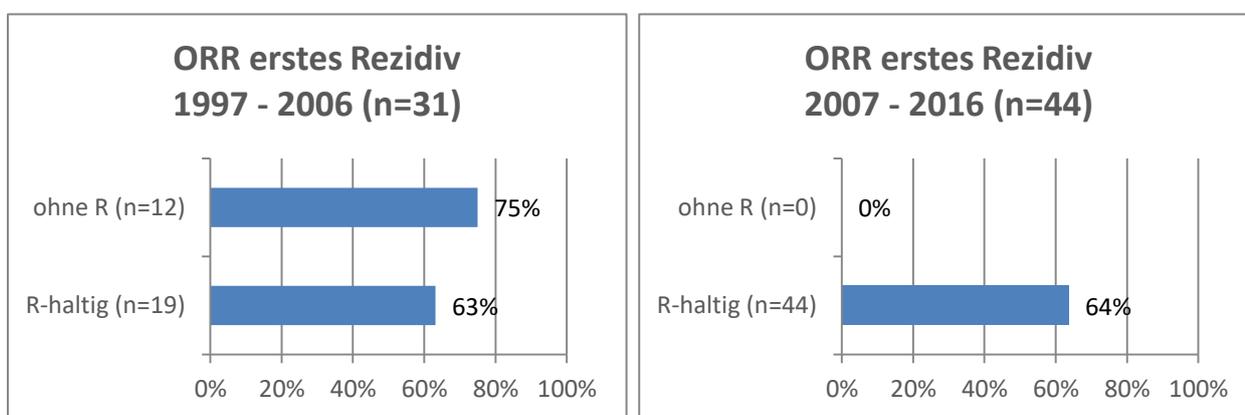


Abbildung 38: Ansprechen im ersten Rezidiv 1997 - 2006 bzw. 2007 – 2016 mit/ohne Einsatz von Rituximab

Nachfolgend ist die ORR im ersten Rezidiv im Gesamtkollektiv abhängig des Einsatzes von Rituximab in der Erstlinientherapie und im Rezidiv dargestellt (Abbildung 39).

Im R-naiven Patientenkollektiv konnte nach erstmaliger Applikation einer Rituximab-haltigen Chemotherapie im ersten Rezidiv eine ORR von 70% erreicht werden. Nach wiederholtem Einsatz von Rituximab, sowohl in der Erstlinientherapie als auch im Rezidiv, wurde eine ORR von 64 % erreicht.

Ergebnisse

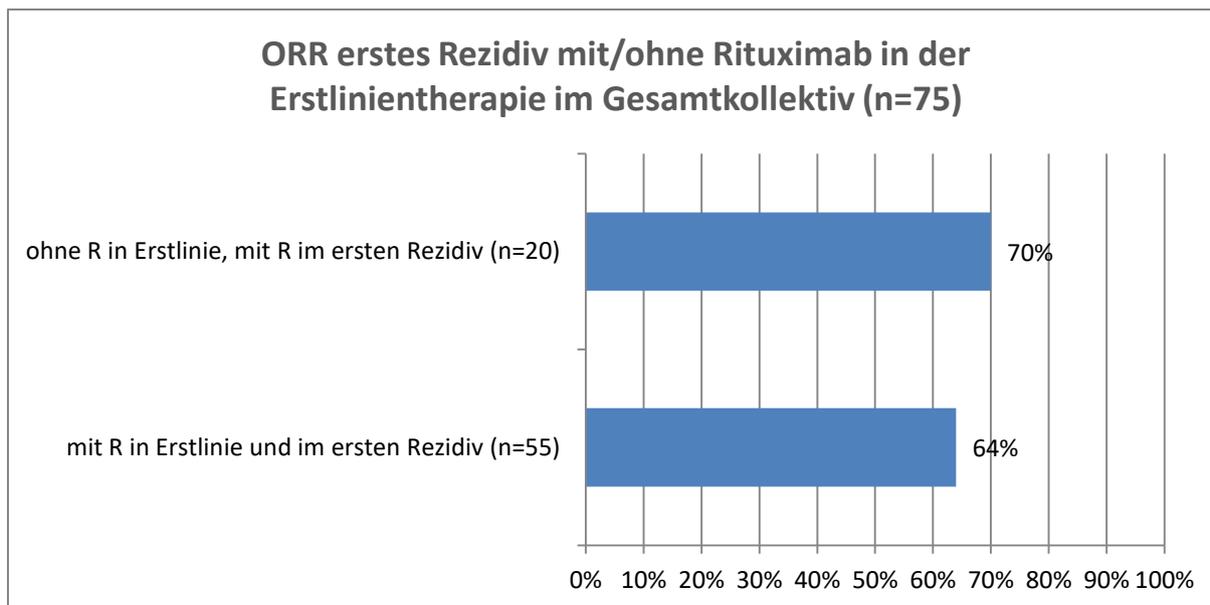


Abbildung 39: Ansprechen im ersten Rezidiv 1997 - 2006 bzw. 2007 – 2016 mit/ohne Einsatz von Rituximab in der Erstlinientherapie

4.11 Rezidivtherapie im zweiten Rezidiv

Im Gesamtkollektiv wurde im Beobachtungszeitraum bei 37 von 223 Patienten (n=37, 17 %) im Verlauf ein zweites Rezidiv verzeichnet.

Von den 11 Patienten (n=11) mit einem zweiten Rezidiv in Kohorte 1 wurde kein Patient mehr innerhalb von Studien behandelt. Bei 6 Patienten (n=6, 55 %) wurde erneut eine kombinierte Immunochemotherapie eingesetzt und bei 2 Patienten (n=2, 18 %) wurde eine alleinige Chemotherapie oder eine Radiatio eingesetzt (Abbildung 40).

Von den 26 Patienten (n=26) mit einem zweiten Rezidiv in Kohorte 2 waren 24 Patienten (n=24) auswertbar und 2 Patienten (n=2, 8 %) wurden innerhalb von Studien behandelt. Bei 16 Patienten (n=16, 67 %) kam erneut eine kombinierte Immunochemotherapie zum Einsatz. Andere Schemata wurden seltener eingesetzt (Abbildung 41).

Ergebnisse

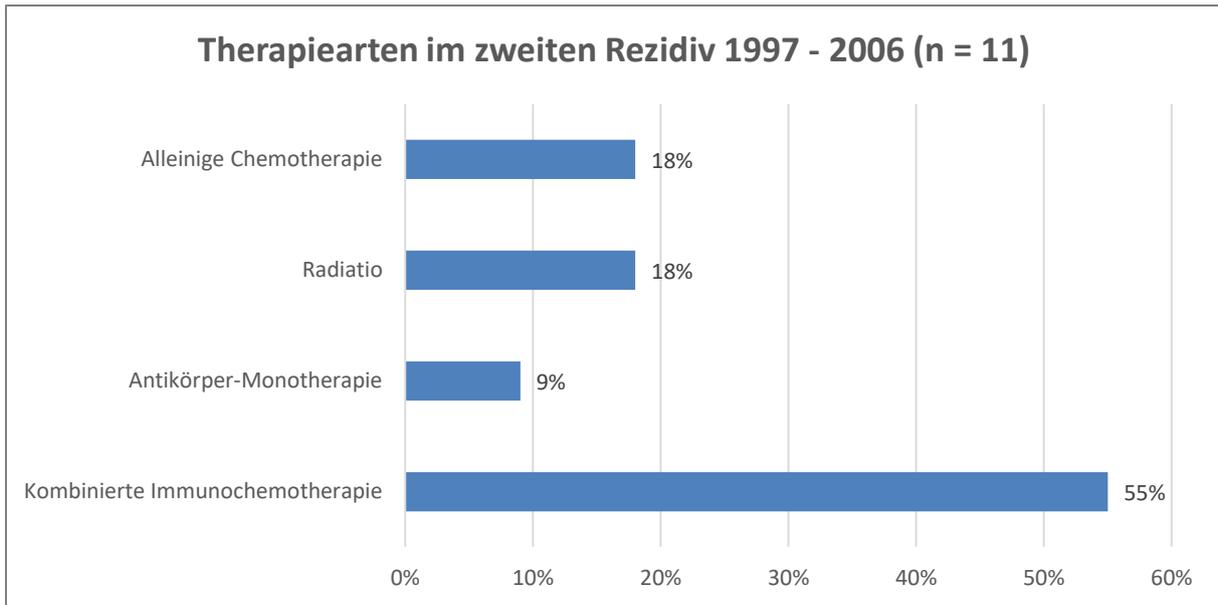


Abbildung 40: Therapiearten im zweiten Rezidiv 1997 – 2006

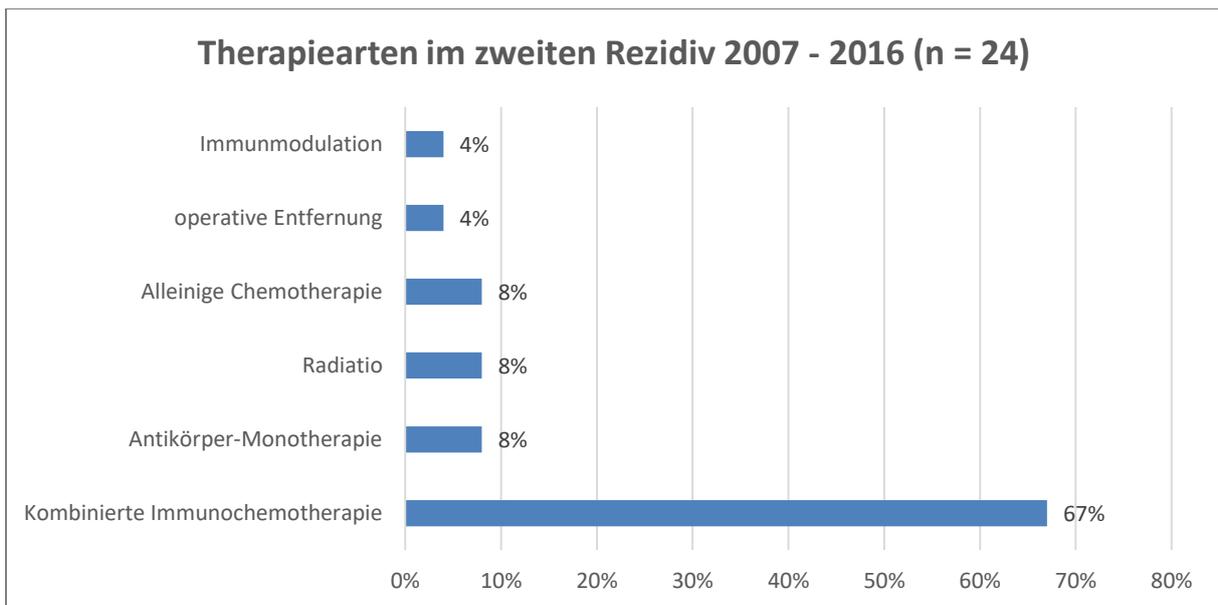


Abbildung 41: Therapiearten im zweiten Rezidiv 2007 – 2016

In Kohorte 1 wurde im zweiten Rezidiv am häufigsten das Schema R-FCM eingesetzt (n=3, 33 %). Andere Kombinationen kamen seltener zum Einsatz (Abbildung 42).

In Kohorte 2 kam am häufigsten das Schema R-DHAP zum Einsatz (n=5, 24 %). Häufige Kombinationen waren auch R-Bendamustin, R-CHOP oder die Rituximab-Monotherapie (Abbildung 43).

Ergebnisse

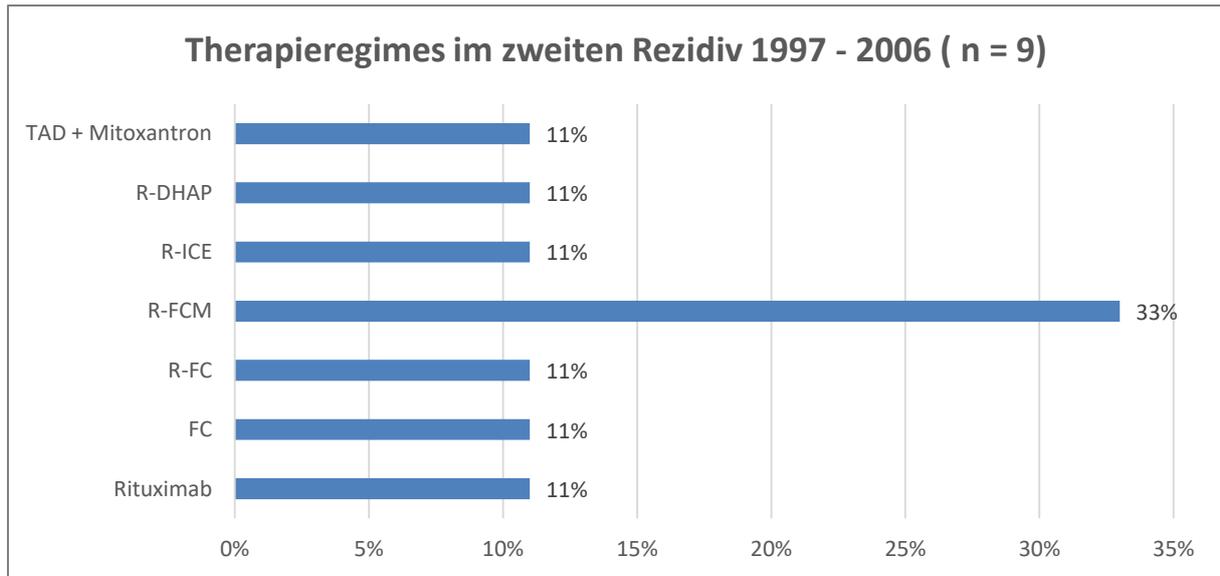


Abbildung 42: Therapieregimes im zweiten Rezidiv 1997 – 2006

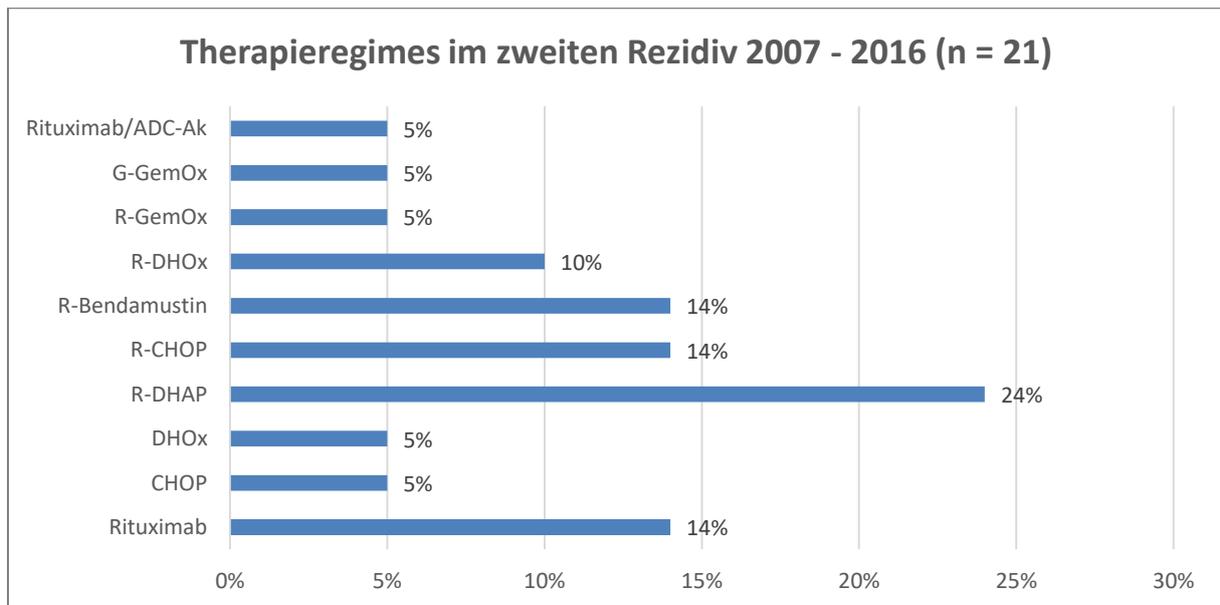


Abbildung 43: Therapieregimes im zweiten Rezidiv 2007 – 2016

4.11.1 Therapieansprechen im zweiten Rezidiv

Im Gesamtkollektiv erhielten 37 Patienten (n=37) eine Therapie im zweiten Rezidiv. Davon entfielen 11 Patienten (n=11) auf Kohorte 1 und 26 Patienten (n=26) auf Kohorte 2. 32 Patienten (n=32) waren bezüglich des Therapieansprechens auswertbar.

Im Rahmen der zweiten Rezidivtherapie konnte im Gesamtkollektiv bei 18 Patienten (n=18, 56 %) ein Therapieansprechen in Form einer CR, PR oder MR erreicht werden. Bei 12 Patienten (n=12, 38 %) kam es zu einem weiteren Progress des Lym-

Ergebnisse

phoms unter Therapie. Das Therapieansprechen im zweiten Rezidiv im Gesamtkollektiv ist in Abbildung 44 dargestellt.

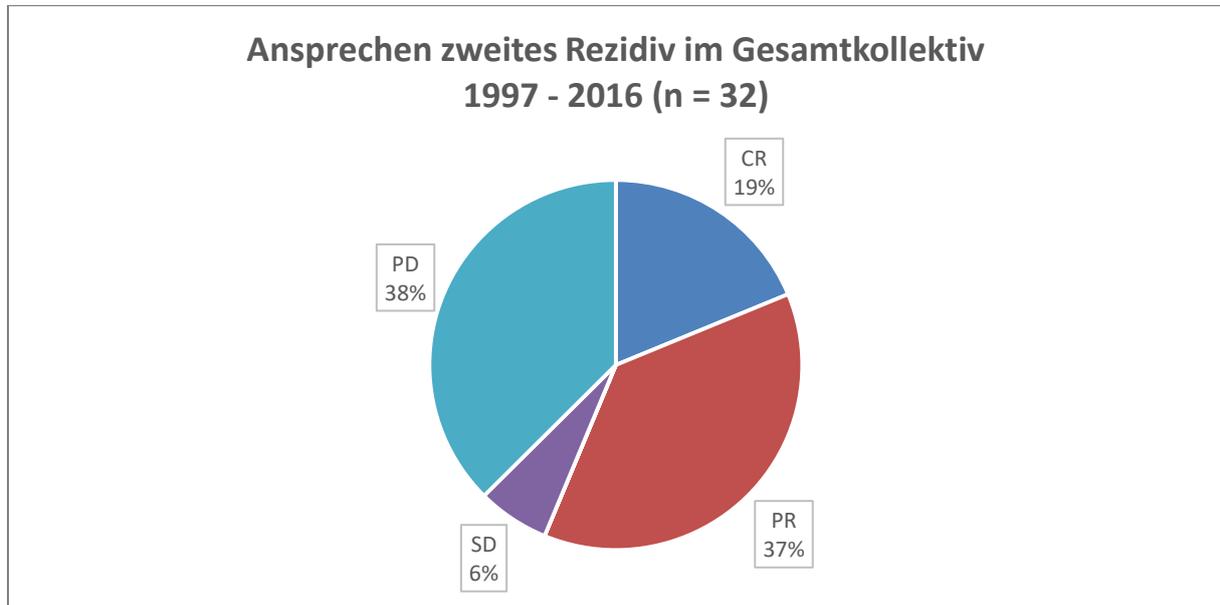


Abbildung 44: Ansprechen zweites Rezidiv Gesamtkollektiv

Das Therapieansprechen in der zweiten Rezidivtherapie aufgeschlüsselt nach den beiden Therapiezeiträumen ist nachfolgend dargestellt (Abbildung 45).

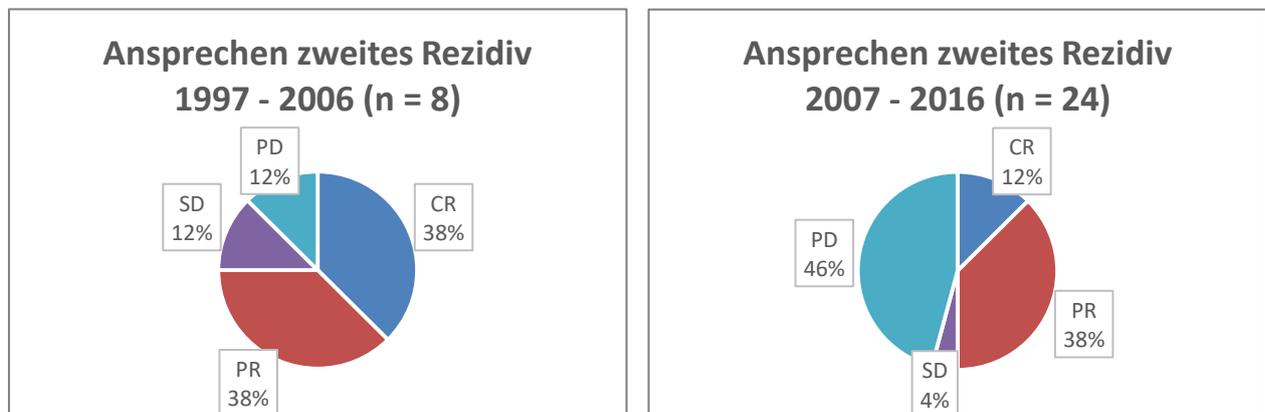


Abbildung 45: Ansprechen zweites Rezidiv 1997 – 2006 bzw. 2007 - 2016

4.12 Drittes und höheres Rezidiv

Im Gesamtkollektiv kam es bei 11 % (n=24) zu einem dritten Rezidiv bzw. bei 7 % (n=15) wurde ein viertes Rezidiv verzeichnet. Kein Patient wurde im Rahmen dieser Rezidivtherapien mehr in klinischen Studien behandelt. Die Art der Therapie sowie das Ansprechen im dritten oder höheren Rezidiv waren nicht mehr Teil dieser Erhebung.

5 Diskussion

Das folliculäre Lymphom ist der zweithäufigste Subtyp unter den Non-Hodgkin-Lymphom in Westeuropa nach dem diffus-großzelligen Lymphom (DLBCL) mit individuell sehr unterschiedlichem Krankheitsverlauf. Mit dem Einsatz zielgerichteter Therapiestrategien gelang es zwar, die Prognose dieser Erkrankung signifikant zu verbessern, jedoch können Patienten in fortgeschrittenem Stadium nur noch einer palliativen Therapie zugeführt werden.

In dieser Arbeit wurden die eingesetzten Diagnostik- und Therapieschemata an der Medizinischen Poliklinik III des LMU Klinikums retrospektiv untersucht, mit dem Ziel, eine Übersicht über die verwendeten Optionen zu geben und mit dem gültigen Diagnostik- und Therapiestandard zu vergleichen.

Methodik

In dieser Arbeit wurden retrospektiv 223 Patienten analysiert, die in der Medizinischen Klinik und Poliklinik III im LMU Klinikum der Universität München zwischen dem 01.01.1997 und dem 31.12.2016 aufgrund eines folliculären Lymphoms behandelt wurden. Somit arbeitet diese Erhebung mit bereits vorhandenen Daten, auf deren Qualität kein Einfluss mehr genommen werden konnte. Aus den gewonnenen Ergebnissen konnten somit ausschließlich Hypothesen generiert werden. Mögliche Kausalzusammenhänge konnten nicht endgültig nachgewiesen werden [125]. Zusätzlich birgt die Auswertung alten Datenmaterials das Risiko des sog. „Confoundings“. Darunter versteht man Störfaktoren (z.B. schwerwiegende Begleiterkrankungen), die das Endergebnis einer Studie beeinflussen, in alten Unterlagen jedoch oft unzureichend dokumentiert sind oder sogar ganz fehlen [125]. In dieser retrospektiven Analyse betraf dies insbesondere Unvollständigkeiten hinsichtlich der Anamnese (B-Symptomatik, Begleiterkrankungen, etc.) oder mögliche Dokumentationsfehler in Arztbriefen im Rahmen der Patientenbetreuung (FLIPI, Stadium bei ED, teilweise dosisreduzierte Therapieschemata, Unstimmigkeiten in der Dokumentation des Therapieansprechens, etc.). Dies führte im weiteren Verlauf möglicherweise zur falschen Einschätzung der Schwere der Erkrankung und hatte eventuell auch Einfluss auf die Wahl des Therapieschemas.

Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv in der vorliegenden Arbeit zeigte ein durchschnittliches Alter bei Erstdiagnose von 57,7 Jahren. In der Literatur wird von einem durchschnittlichen Erkrankungsalter zwischen dem 60. und 65. Lebensjahr gesprochen [8]. Ein ähnliches Ergebnis zeigen andere große klinische Studien (siehe Tabelle 5).

Der mittlere BMI-Wert bei Erstdiagnose betrug 26,00 kg/m² und lag damit im präadipösen Bereich. Das Ergebnis stützt die Annahme, dass ein erhöhter BMI im Auftreten von Non-Hodgkin-Lymphomen eine mögliche Rolle spielt [18]. Dass FL häufig erst in den fortgeschrittenen Stadien III und IV erstdiagnostiziert werden, bestätigte sich auch in unserer Arbeit. Die Tatsache, dass diese Erhebung jedoch die Versorgungsrealität eines Universitätsklinikums abbildet, lässt darüber hinaus Spielraum für die Hypothese, dass universitäre Einrichtungen in der Realität tendenziell mit schwerwiegenderen Krankheitsfällen konfrontiert werden als beispielsweise externe hämato-onkologische Praxen. Außerdem liegt die Vermutung nahe, dass ältere Patienten eher die heimatnahe Versorgung durch einen niedergelassenen Onkologen bevorzugen als an ein spezialisiertes Zentrum zu fahren, was die tendenziell jüngere Kohorte erklären könnte.

Einige Parameter waren aufgrund unzureichender Dokumentationsqualität im klinischen Alltag nicht zuverlässig zu erheben. Zum ECOG-Performance Status sowie zur Art der histologischen Diagnosesicherung in Kohorte 1 können mangels Daten in unserer Erhebung keine bzw. nur eingeschränkte Aussagen getroffen werden. Diese Daten wurden in den Arztbriefen entweder nicht oder nur deskriptiv erfasst und verdeutlichen die Notwendigkeit einer Standardisierung in der Dokumentation der klinischen Regelversorgung, zum Beispiel durch die Einführung eines Stufenplans zur Qualitätssicherung in der klinischen Regeldokumentation.

	Daten dieser Erhebung	Friedberg et. al. 2009 [126]	Hiddemann et. al. 2005 [74] R-CHOP vs. CHOP	Rummel et. al. 2013 [85] R-Benda vs. R-CHOP
Age median	57,7	61	56	60
ECOG-Status > 1 [%]	n/a	n/a	8	n/a
LDH increased [%]	43	66	23	38/33
Stage III/IV [%]	68	66	100	96/97
B-symptoms [%]	22	n/a	39	38/29
ORR [%]	80	n/a	96/90	93/91

Tabelle 5: Vergleich des Patientenkollektivs mit den Kollektiven großer Studien

Auffällig war, dass nur knapp ein Viertel der Patienten (24 % in Kohorte 1 bzw. 25 % in Kohorte 2) im Rahmen der Erstlinientherapie in klinischen Studien behandelt wurden, trotz der Tatsache, dass die vorliegende Erhebung die Therapierealität in einem Universitätsklinikum abbildet. Verglichen mit den Ergebnissen einer retrospektiven, bevölkerungsbasierten Untersuchung zur Diagnostik und Therapie indolenter Lymphome in Deutschland, bei der nur 8 % der Patienten innerhalb klinischer Studien behandelt wurden, ist der Anteil der Studienteilnehmer dieser Erhebung dennoch relativ hoch [127]. Die zögerliche Rekrutierung in Studien legt den Schluss nahe, dass viele großangelegte Studien ein nicht unerhebliches Risiko für verzerrte Ergebnisse aufweisen. Strikte Ein- und Ausschlusskriterien bei der Rekrutierung von Studienteilnehmern führen oft zu einer verzerrten Stichprobe, sog. „Selection Bias“. Dies bedeutet, dass die Aufteilung der Teilnehmer in klinischen Studien häufig nicht rein zufällig erfolgt, sondern durch relevante Eigenschaften der Studienteilnehmer beeinflusst wird (z.B. Lebensalter, Art und Schwere der Begleiterkrankungen, etc.). In unserer Erhebung hingegen wurden alle Patienten zwischen dem 20. und 88. Lebensjahr eingeschlossen, ohne Berücksichtigung relevanter Begleiterkrankungen. Diese Methode ist analog zur Vorgehensweise in Registerstudien, die zunehmend für den Erkenntnisgewinn in der Gesundheitsversorgung genutzt werden [128]. Im Unterschied zu randomisierten kontrollierten Studien (RCTs), sind Registerstudien durch einen vollständigen und unselektierten Patienteneinschluss mit möglichst langen Beobachtungszeiträumen gekennzeichnet. Hieraus lassen sich einerseits Erkenntnisse über Therapieeffekte im klinischen „Alltag“ gewinnen, welcher überwiegend hochbetagte, multimorbide Patienten beinhaltet, die in vielen klinischen Studien unbeachtet

bleiben. Andererseits können Erkenntnisse aus Registerstudien dazu genutzt werden, neue wissenschaftliche Hypothesen für nachfolgende klinische Studien zu generieren. Ein vielversprechender Ansatz ist die Kombination beider Studiendesigns, um deren jeweilige Vorteile zu bündeln und deren Schwächen zu kompensieren [129]. An dieser Stelle sei beispielsweise das „Deutsche Register für Marginalzonenlymphome und Follikuläre Lymphome“ erwähnt, welches einen entscheidenden Beitrag zur Verbesserung der Datenlage beider Lymphomentitäten leisten soll und damit der Versorgungs- und Qualitätssicherung dient [130].

Die GABe2016-Studie, eine prospektive, randomisierte multizentrische Phase-III-Studie, prüfte kürzlich beispielsweise die mögliche Überlegenheit einer Obinutuzumab-Monotherapie gegenüber der Kombination Obinutuzumab/Bendamustin bei Patienten mit eingeschränktem Allgemeinzustand, die für eine Standard-Immunochemotherapie nicht in Frage kommen. Die Studie musste jedoch wegen schlechter Rekrutierung vorzeitig beendet werden, was die Schwierigkeit, ältere und vorerkrankte Patienten in klinischen Studien abzubilden, verdeutlicht. Ergänzende Studien mit Fokus auf die ältere, multimorbide Population mit FL werden also zukünftig nötig sein, um bestehende Erkenntnisse weiter kritisch hinterfragen zu können.

Diagnostik und Vergleich mit aktuellem Standard gemäß SOP

Die Tatsache, dass FL in den meisten Fällen erst spät erstdiagnostiziert werden, lässt sich am ehesten auf die relativ unspezifische Symptomatik der Erkrankung zurückführen. Vordergründig ist meist eine schmerzlose Lymphknotenschwellung, welche auch in unserem Patientenkollektiv als häufigster Grund ärztlicher Konsultation dokumentiert war [131]. Die histologische Sicherung der Diagnose sowie die exakte Erfassung des Ausbreitungsgrades des FL sind unabdingbar für die Zuweisung zur jeweiligen Therapie. Die histologische Diagnose kann am zuverlässigsten anhand einer Lymphknotenexstirpation gestellt werden, bei unzugänglichen Lymphknoten genügt eine Lymphknoten-Stanzbiopsie. Eine rein zytologische Diagnostik mittels Feinnadelaspiration ist aufgrund der immunologischen und molekulargenetischen Heterogenität des FL und der möglichen Notwendigkeit weiterer gezielter Untersuchungen nicht ausreichend und entspricht daher nicht mehr dem aktuellen Standard [90].

Diskussion

Noch immer spielt die histologische Diagnosesicherung mittels Lymphknotenexstirpation eine wichtige Rolle (36 % in Kohorte 1 bzw. 32 % in Kohorte 2). Auch die Lymphknoten-Stanzbiopsie hat nachwievor einen gleichhohen Stellenwert (22 % sowohl in Kohorte 1 als auch in Kohorte 2).

Die Knochenmarkstanzbiopsie ist neben der Knochenmarkaspiration ein invasives Verfahren, das zur Feststellung eines Knochenmarkbefalls durchgeführt werden sollte [90]. Obwohl die Untersuchung obligat für die Festlegung des Krankheitsstadiums ist, wurde diese in Kohorte 1 nur in 40 % der Fälle durchgeführt. Dieser Wert verbesserte sich in Kohorte 2 nur auf 72 % der Fälle. In jeweils 3 % der Fälle in Kohorte 2 wurde auf diesen Teil der Diagnostik mangels therapeutischer Konsequenz verzichtet und ein ebenso hoher Prozentsatz lehnte die Untersuchung ab. Allerdings ist hier einschränkend zu bemerken, dass bei 60 % in Kohorte 1 bzw. bei 24 % in Kohorte 2 mangels Dokumentation keine verlässlichen Aussage getroffen werden kann, ob eine Knochenmarkpunktion durchgeführt wurde. Die genannte Veränderung im Laufe der Untersuchung kann hier also auch rein durch eine erweiterte Dokumentation bedingt sein. Die fehlenden Datensätze sind also einerseits durch mangelnde Dokumentation erklärbar, andererseits wurde die Diagnose häufig außerhalb der Klinik gestellt, sodass sich die Patienten nur zur Durchführung der Therapie in der Uniklinik vorstellten. Die Daten der Erhebung zur histologischen Diagnosesicherung decken sich mit dem klinikinternen Standard gemäß SOP und spiegeln die Tatsache wider, dass der individuelle Patientenwunsch nicht nur in der Wahl der Therapie eine große Rolle spielt, sondern wichtiger Teil des gesamten Prozederes ist.

Bildgebende Verfahren dienen der Ausbreitungsdiagnostik und der genauen Stadienzuteilung. Früherer Standard waren vorrangig kostengünstige Verfahren wie die Röntgen-Thorax Untersuchung in 2 Ebenen sowie die Sonographie von Hals und Abdomen. Nur bei unzureichender Beurteilbarkeit kamen Thorax-CT bzw. Abdomen-CT zum Einsatz [57]. Klinikinterner Standard laut SOP 2007 war die Durchführung einer Röntgen-Thorax Untersuchung, einer Sonographie von Hals/Abdomen sowie die Durchführung einer CT Untersuchung von Hals, Thorax, Abdomen und Becken. Eine MRT-Untersuchung kam nur bei besonderen Lokalisationen des FL zum Einsatz. Aktueller leitliniengerechter Standard ist die Durchführung einer CT von Hals/Thorax/Abdomen wenn möglich, gegebenenfalls wird ergänzend eine Sonographie sowie eine Röntgen-Thorax Untersuchung in 2 Ebenen durchgeführt [40]. Für den Einsatz einer PET/CT in der Initialdiagnostik gab es lange Zeit keine eindeutige

Diskussion

Empfehlung und bis 2007 wurde die Untersuchung aufgrund mangelnder Datenlage nur innerhalb von Studien empfohlen [132]. Klinikintern spielte die PET/CT Untersuchung bis 2010 eine untergeordnete Rolle und wurde anschließend nur in den lokalisierten Stadien I und II empfohlen. Luminari et. al. zeigten 2013, dass der Einsatz einer PET/CT in bis zu 32 % der Fälle zur Erkennung zusätzlicher Läsionen führte, was eine neue Stadienzuteilung zur Folge hatte [133]. In aktuellen Leitlinien wird eine PET/CT nachwievor für Patienten empfohlen, die einer kurativ intendierten Strahlentherapie zugeführt werden sollen, um die lokalisierten Stadien I und II zu verifizieren [40]. Laut Meignan et. al. korreliert die metabolische Aktivität der Tumormasse jedoch statistisch signifikant mit PFS und OS und würde somit eine weitere Validierung als Biomarker für die Entwicklung von Erstlinien-PET-adaptierten Ansätzen bei FL rechtfertigen [134]. Aktuell ist eine PET/CT nicht Gegenstand des Leistungskataloges der gesetzlichen Krankenversicherung, somit ist eine Kostenübernahme durch die GKV nicht gesichert [40].

Trotz oben genannter Empfehlungen wurden in unserem Patientenkollektiv sowohl in Kohorte 1 als auch in Kohorte 2 auffällig wenig Sonographien und Röntgen-Thorax Untersuchungen durchgeführt. Bemerkenswert ist, dass in beiden Kohorten die CT-Untersuchung den größten Stellenwert einnimmt. Die Daten unterstreichen den allgemeinen Trend zu mehr Schnittbildgebung. Zwar konnte im Laufe der letzten Jahre durch den Einsatz moderner CT-Techniken eine Verbesserung der Bildqualität bei gleichzeitig sinkender Strahlendosis erzielt werden, zum Schutz vor einem inflationären Einsatz dieser strahlenbelastenden Untersuchung ist jedoch eine strenge Indikationsstellung nachwievor von grundlegender Bedeutung [135]. An dieser Stelle sei auf die Sonographie als strahlungsfreie und vielfach unterschätzte Untersuchungsmodalität hingewiesen. Bei entsprechender Qualifikation des Untersuchers kann auch diese Methode verlässliche Ergebnisse liefern. Als Standard eines jeden onkologischen Stagings ist die Sonographie zudem in der Lage, die Indikation zur aufwändigeren Untersuchungen zu relativieren, beispielsweise wenn ein metastasiertes Tumorleiden bereits in der sonographischen Untersuchung offensichtlich ist [136].

Die Unsicherheit in Bezug auf den Einsatz finanziell aufwändiger Untersuchungen wie PET/CT oder MRT spiegelt sich auch in unserem Patientenkollektiv wider. Sowohl PET/CT als auch MRT fanden trotz universitärem Zentrum deutlich seltener Anwendung als die CT-Untersuchung. Ein anderer Erklärungsansatz für den geringen Einsatz von PET/CT- und MRT-Untersuchungen ist die Tatsache, dass die

PET/CT Untersuchung laut klinikinternem Standard nur in den lokalisierten Stadien I und II zum Einsatz kam und sich das Patientenkollektiv dieser Erhebung bei Erstdiagnose bereits größtenteils in den fortgeschrittenen Stadien III und IV befand. Ebenso lässt sich der geringe Einsatz der MRT Untersuchung dadurch erklären, dass in unserem Patientenkollektiv nur wenige Fälle einen Befall besonderer extranodaler Lokalisationen aufwiesen, in denen die Durchführung einer MRT-Untersuchung indiziert ist. Nur insgesamt 4 % der Patienten (n=12) mit extranodalem Befallsmuster wiesen einen Befall von Nasennebenhöhlen, Spinalkanal, Wirbelkörper oder Tonsillen auf.

Diskussion der Erstlinientherapie und Vergleich mit aktuellem Standard

Die klinische und genetische Variabilität des FL sind eine therapeutische Herausforderung. Bis heute kann eine Kuration mittels Strahlentherapie nur in den lokalisierten Stadien I und II angestrebt werden. Retrospektive Studien haben gezeigt, dass durch den alleinigen Einsatz einer Strahlentherapie ein PFS von 50 % nach 5 Jahren bzw. 60 % nach 10 Jahren erreicht werden kann [137]. Dennoch kommt es oftmals zu Rezidiven außerhalb des Bestrahlungsfeldes, sodass mehrere Studien den zusätzlichen Einsatz einer systemischen Therapie zur Strahlentherapie prüften. Auch die Ausdehnung des Bestrahlungsfeldes war in der Vergangenheit Gegenstand zahlreicher Forschungen. Klinikintern war diesbezüglich kein eindeutiger Standard etabliert, sodass die Entscheidung zwischen Involved-Field-Bestrahlung und Extended-Field-Bestrahlung in früheren Jahren in Abhängigkeit von der befallenen Region sowie des Allgemeinzustandes des Patienten getroffen wurde. Später wurde, analog aktueller Studienerkenntnisse, in der Regel die Involved-Field-Bestrahlung eingesetzt [87]. Derzeitiger Standard ist die Kombination einer Strahlentherapie mit dem monoklonalen Anti-CD20 Antikörper Rituximab (*off-label use*). Zugelassen ist Rituximab derzeit jedoch nur in Kombination mit einer Chemotherapie bei Patienten in fortgeschrittenem Stadium, die zuvor keine Therapie erhielten sowie zur Erhaltungstherapie nach initialer Chemotherapie. Der Einsatz einer systemischen Chemotherapie wird aufgrund von Nebenwirkungen zurzeit abgelehnt [138, 139]. Ziel gegenwärtiger Forschung ist es, die Bestrahlungsdosis und damit die Nebenwirkungen der Strahlentherapie weiter zu reduzieren und zeitgleich eine größtmögliche Effektivität der Strahlentherapie zu erreichen.

Diskussion

Die Diagnose eines FL in den frühen Stadien I und II wurde in unserem Patientenkollektiv in 30 % der Fälle gestellt und damit etwas häufiger als in der Literatur angegeben (15 – 25 %) [19]. Jedoch wurden deutlich weniger Patienten einer potenziell kurativen Strahlentherapie zugeführt (56 % in den Stadien I und II im Gesamtkollektiv). Die Gründe für den seltenen Einsatz der Strahlentherapie bleiben unklar, stimmen jedoch weitgehend mit den Ergebnissen von Friedberg et. al. 2009 überein, bei der nur circa 24 % der Patienten in Stadium I einer potenziell kurativen Strahlentherapie zugeführt wurden [126]. Der Einsatz von Involved-Field bzw. Extended-Field-Bestrahlung war nicht Teil dieser Erhebung.

Der Therapieansatz in den fortgeschrittenen Stadien III und IV ist palliativ und besteht u.a. aus einer zytoreduktiven Chemotherapie, deren Beginn bis zum Auftreten therapiebedürftiger Symptome (B-Symptomatik, hämatopoetische Insuffizienz, große Lymphommassen) hinausgezögert werden kann (Watch-and-wait Strategie), ohne dass ein Nachteil im OS nachgewiesen wurde [67, 68]. Bemerkenswert ist, dass die Watch-and-wait Strategie in unserem Patientenkollektiv nur in 5 % der Fälle (6 % in Kohorte 1 bzw. 4 % in Kohorte 2) verfolgt wurde, obwohl sich die Mehrzahl der Patienten bei Erstdiagnose in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befand. Ein möglicher Erklärungsansatz ist, dass die abwartende Haltung und die damit verbundenen ärztlichen Kontrolluntersuchungen eine hohe psychische Belastung für den Patienten bedeuten und damit auf geringe Akzeptanz treffen. Zudem ist es denkbar, dass mit dem Patienten ein abwartendes Procedere vereinbart wurde, ohne dies in der ärztlichen Dokumentation explizit als „Watch-and-wait Strategie“ aufzuführen, sodass diese Patienten in der retrospektiven Datenerhebung nicht erfasst wurden.

Die Empfehlungen bezüglich Kombination und Dosierung der systemischen Therapieoptionen unterlagen über die Jahrzehnte einem stetigen Wandel. Mit der Entwicklung des chimären, monoklonalen Anti-CD20 Antikörpers Rituximab war ein Meilenstein in der Entwicklung des FL erreicht, sodass in Kombination mit gängigen Chemotherapieschemata (CHOP, CVP, MCP, CHVP FCM, etc.) erstmals ein signifikanter Anstieg der Ansprechraten, des PFS und OS verzeichnet werden konnte [74-79]. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde die Immunochemotherapie fortan als Standard in der Therapie des FL definiert. Rummel et. al. belegten, neben zahlreichen anderen Studien, die Wirksamkeit von Bendamustin in Kombination mit Rituximab bei gleichzeitig guter Verträglichkeit, sodass Bendamustin-haltige Regimes

Diskussion

zunehmend in der Erstlinientherapie als Alternativschema zu R-CHOP eingesetzt wurden und insbesondere bei „medically non fit“ Patienten Anwendung fanden [84, 85]. Daneben wird, aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse der GALLIUM-Studie, zunehmend der humanisierte, anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab eingesetzt [140].

Diese oben genannten Erkenntnisse spiegeln sich auch in unserem Patientenkollektiv wider. Es ist ersichtlich, dass in Kohorte 1, neben der kombinierten Immunochemotherapie (38 % der Fälle), auch alleinige Chemotherapieschemata häufig Anwendung fanden (CHOP/CHOEP, COP, MCP). In Kohorte 2 spielt die alleinige Chemotherapie praktisch keine Rolle mehr und wurde vollständig durch die kombinierte Immunochemotherapie ersetzt. Die Daten unserer Erhebung zeigen auch, dass Bendamustin im Zeitraum von 1997 bis 2006 keine Anwendung fand. Erst in Kohorte 2 wurde es in Kombination mit Rituximab in 22 % der Fälle eingesetzt. Obinutuzumab kam in Kombination mit dem CHOP-Schema (G-CHOP) deutlich seltener zur Anwendung (8% der Fälle). Im Hinblick auf das durchschnittliche Erkrankungsalter unseres Patientenkollektivs sowie das fortgeschrittene Stadium erscheint es darüber hinaus bemerkenswert, dass der Anteil der relativ nebenwirkungsarmen Antikörper-Monotherapie sowohl in Kohorte 1 (1 % der Fälle) als auch in Kohorte 2 (6 % der Fälle) vernachlässigbar gering ausfällt. Wie oben bereits erwähnt, werden weitere Studien analog der GABe2016-Studie erforderlich sein, die sich der Gruppe der medically non-fit Patienten widmen.

Zahlreiche Studien belegten den Nutzen einer Erhaltungstherapie im Anschluss an die zytoreduktive (Immuno-)Chemotherapie in Bezug auf ein verlängertes progressionsfreies Überleben. Diese wurde anfangs mit dem unspezifischen Immunmodulator Interferon-alpha durchgeführt [141]. Klinikintern wurde Interferon-alpha zwar als mögliche Therapieoption diskutiert, wurde jedoch aufgrund schwerer Nebenwirkungen nicht generell empfohlen. Aktueller Standard ist die Erhaltungstherapie mit Rituximab oder Obinutuzumab [80, 82]. Eine konsolidierende, myeloablative Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation soll aufgrund ihrer Invasivität weiterhin vorwiegend jüngeren Patienten vorbehalten bleiben [94]. Die allogene Stammzelltransplantation stellt nachwievor den einzig kurativen Therapieansatz beim FL dar [95, 96].

Diskussion

Diese Erkenntnisse können auch in unserem Patientenkollektiv nachgewiesen werden. In Kohorte 1 wurde in 43 % der Fälle eine Postinduktionstherapie durchgeführt, wobei die Interferon-alpha Erhaltungstherapie trotz der hohen Nebenwirkungsrate am häufigsten zum Einsatz kam (63 % der Fälle). Bei 14 % der Patienten in Kohorte 1 bestand die Postinduktionstherapie aus einer Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation. In Kohorte 2 wurde am häufigsten eine Erhaltungstherapie mit Rituximab durchgeführt (73 % der Fälle), analog der Empfehlungen von Salles G. et. al. 2011 [80]. Eine Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab fand in Kohorte 2 in 17 % der Fälle Anwendung. Einer autologen Stammzelltransplantation wurden nur 2 % der Patienten zugeführt und eine allogene Stammzelltransplantation kam gar nicht zum Einsatz. Im Hinblick auf das fortgeschrittene Alter der Patienten dieses Kollektivs ist der geringe Einsatz der autologen und allogenen Stammzelltransplantation nachvollziehbar.

Ansprechraten

Durch die Therapie des FL kann zwar in vielen Fällen eine Remission in Form einer Vollremission (CR) oder partiellen Remission (PR) erreicht werden, jedoch sind diese Ergebnisse häufig weder langanhaltend, noch können residuelle Lymphommassen vollständig beseitigt werden [142]. In unserem Patientenkollektiv konnte im Rahmen der Erstlinientherapie im auswertbaren Gesamtkollektiv eine Gesamtansprechraten (ORR) in Form einer CR, PR oder MR von 80 % (78 % in Kohorte 1 bzw. 81 % in Kohorte 2) erreicht werden, was akzeptabel ist. Hiddemann et. al. berichteten hingegen von einer Gesamtansprechraten von 93 % (96 % unter R-CHOP bzw. 90 % unter CHOP) [74]. Auch in der GALLIUM-Studie wurde von einer höheren Gesamtansprechraten von 88,5 % nach Obinutuzumab-haltiger Chemotherapie bzw. 86,9 % nach Rituximab-haltiger Chemotherapie berichtet [140]. Ursache für die niedrigeren Ansprechraten in unserer Erhebung sind im Zusammenhang mit den deutlich unterschiedlichen klinischen Charakteristika der behandelten Patientenkollektive zu sehen. Die Patienten wurden unabhängig von ihren Begleiterkrankungen in unsere Untersuchung eingeschlossen und hatten deshalb mutmaßlich einen schlechteren Performance-Status als die Kollektive der großen retrospektiven Studien. Das deckt sich mit publizierten Daten, die belegen, dass Patientenkollektive in klinischen Studien oft signifikant von den „real-world-Kollektiven“ abweichen [143].

Diskussion

Auffällig ist, dass die ORR nach Einsatz einer Rituximab-haltigen Erstlinientherapie in Kollektiv 1 höher ausfällt (ORR 74% mit Rituximab vs. ORR 66% ohne Rituximab). In Kollektiv 2 war der Einsatz einer Rituximab- bzw. Obinutuzumab-haltigen Erstlinientherapie bereits Standard, hier wurde eine ORR von 76% nach Rituximab-haltiger Erstlinientherapie bzw. eine ORR von 92% nach Obinutuzumab-haltiger Erstlinientherapie erreicht.

Im ersten Rezidiv sank die Gesamtansprechrates im Gesamtkollektiv auf 68 %. Bemerkenswert ist, dass die Gesamtansprechrates im ersten Rezidiv in Kohorte 2 mit 65 % deutlich geringer war als in Kohorte 1 (73 %). Hinsichtlich der ORR fällt auf, dass in Kohorte 1 nach Einsatz eines Rituximab-haltigen Therapieregimes ein niedrigeres Ansprechen erreicht wurde (ORR 63%) als ohne Hinzunahme von Rituximab (ORR 75%). In Kohorte 2 kamen ausschließlich Rituximab-haltige Therapieschemata zur Anwendung, nach Einsatz einer Rituximab-haltigen Therapie lag die ORR in Kohorte 2 bei 64%. Dies ist wahrscheinlich der Tatsache geschuldet, dass die Patienten in Kohorte 2 bereits während der Erstlinientherapie mit dem chimären, monoklonalen anti-CD20 Antikörper Rituximab behandelt wurden, während dieser bei Patienten in Kohorte 1 erstmals im Rezidiv eingesetzt wurde. Wurde Rituximab bereits während der Erstlinientherapie eingesetzt, so lag die ORR bei 64% im Gesamtkollektiv. Wurde Rituximab erstmals im Rezidiv eingesetzt, lag die ORR bei 70%. Ähnliche Ergebnisse lieferte die PRIMA-Studie. Hierbei erreichten Patienten nach erneuter Rituximab-haltiger Immunochemotherapie zwar eine deutlich niedrigere Gesamtansprechrates als in der Erstlinientherapie, jedoch lag diese immer noch bei 81 % [144]. Da bei relativ wenigen Patienten ein zweites und höheres Rezidiv verzeichnet wurde und hierbei fast ausschließlich Rituximab-/Obinutuzumab-haltige Therapieschemata zur Anwendung kamen, konnte bzgl. der ORR keine valide Aussage mehr getroffen werden.

Klinisch bedeutsam ist neben den Ansprechrates auch die Dauer der Progressionsfreiheit (PFS). Die Ermittlung des PFS ermöglicht eine frühzeitige Aussage über Wirksamkeit und Nutzen einer (neuen) Therapie und wird im Rahmen klinischer Studien häufig als primärer Endpunkt gewählt. In unserem Kollektiv wurde für Kohorte 1 im Median ein PFS von 15,5 Monaten berechnet, in Kohorte 2 lag das PFS bei 20,5 Monaten. Durch den zusätzlichen Einsatz von Rituximab im Rahmen der Erstlinientherapie kann eine Verlängerung des PFS erreicht werden. Diese Ergebnisse lassen sich auch aus den Daten dieser Erhebung ableiten, allerdings sind die Ergebnisse der vorliegenden Erhebung mit einem p-Wert = 0,661 als statistisch nicht signifikant

einzuordnen. Dies könnte der geringen Fallzahl im Vergleich zu größeren Studien geschuldet sein. Die Zeit bis zum Auftreten des ersten Rezidivs nach Einsatz einer Rituximab-haltigen Chemotherapie betrug in dieser Erhebung im Median 22,5 Monate vs. 21 Monate ohne Rituximab-haltige Chemotherapie. Auch größere Studien liefern ähnliche Ergebnisse [74]. Diese eher ernüchternden Daten verdeutlichen jedoch einmal mehr die Schwierigkeit, aufgrund der klinischen und genetischen Heterogenität des FL eine langanhaltende Remission zu erzielen.

Objektivierbare Parameter (wie PFS und OS) haben sich über die Jahre bedauerlicherweise dennoch nur unwesentlich verbessert, trotz des Einsatzes modernster, zielgerichteter Therapieverfahren, deren Entwicklung mitunter viele Jahre dauerte und mit großen Hoffnungen verbunden war. Zukünftig wird also weiterer, intensiver Forschungseinsatz nötig sein, um zufriedenstellende Langzeitergebnisse erzielen zu können.

Rezidivtherapie

Die Therapieempfehlungen im Rezidiv unterlagen, ebenso wie jene in den fortgeschrittenen Stadien, einem stetigen Wandel. Grundsätzlich kann bei einem späten Rezidiv dieselbe Therapie eingesetzt werden, die schon in der Erstlinientherapie Anwendung fand [88]. Im frühen bzw. höheren Rezidiv rücken neben der autologen Stammzelltransplantation auch neue therapeutische Ansätze, wie sie im Kapitel 1.7.4 besprochen wurden, zunehmend in den Fokus. Die konkrete Therapieentscheidung ist jedoch individuell zu treffen in Abhängigkeit von einer Vielzahl von Faktoren (Zeitpunkt des Rezidivs, Alter des Patienten, Komorbiditäten, Patientenwunsch, etc.).

Zur Therapie im ersten Rezidiv in Kohorte 1 wurden vorwiegend die Immunochemotherapie sowie die alleinige Chemotherapie eingesetzt. Das Fehlen eines konkreten therapeutischen Standards wird auch in unserem Patientenkollektiv deutlich. Am häufigsten wurde das R-DHAP Schema eingesetzt, sodass mit einer ähnlich hohen Rate an durchgeführten autologen Stammzelltransplantationen zu rechnen ist. Auch die Schemata R-FCM und CHOP fanden oft Anwendung. Der hohe Stellenwert der kombinierten Immunochemotherapie im ersten Rezidiv bestätigte sich auch in Kohorte 2. Am häufigsten wurden die Schemata R-DHAP, R-CHOP und R-Bendamustin eingesetzt. Kombiniert mit R-Bendamustin fanden auch neue therapeutische Ansätze Anwendung (Lenalidomid, Ibrutinib, Venetoclax, Temsirolimus).

Zusammenfassung

Im höheren Rezidiv ist sowohl in Kohorte 1 als auch in Kohorte 2 keine klare Präferenz bzgl. des gewählten Therapieschemas erkennbar, sodass weitere Phase-III-Studien nötig sein werden, um das FL im höheren Rezidiv adäquat behandeln zu können.

Darüber hinaus wurde im Gesamtkollektiv bei 11 % ein drittes Rezidiv bzw. bei 7 % ein viertes Rezidiv verzeichnet, wobei die eingesetzten Therapieschemata nicht mehr Teil der Erhebung waren. Die Daten bestätigen den in vielen Fällen oft langjährigen Verlauf des FL mit häufigen Rezidiven.

6 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, anhand einer retrospektiven Datenanalyse einen Überblick über die in der medizinischen Klinik und Poliklinik III des LMU Klinikums verwendeten Diagnostik- und Therapieoptionen des FL im Zeitraum von 1997 bis 2016 zu geben. In die Erhebung eingeschlossen werden konnten insgesamt 223 Patienten mit der Diagnose FL, welche in Hinblick auf das Erkrankungsalter und das fortgeschrittene Stadium bei Erstdiagnose ähnliche Ergebnisse zeigte, wie die Daten großer klinischer Phase-III-Studien. Dennoch wurden nur wenige Patienten innerhalb klinischer Studien behandelt, sodass zukünftig weitere Studien nötig sein werden, die sich speziell der älteren, multimorbiden Population mit FL widmen.

Die Analyse der Daten zeigte, dass bei der Diagnostik des FL kostenintensivere Verfahren wie beispielsweise die PET/CT Untersuchung eher zurückhaltend eingesetzt wurden, trotz der Tatsache, dass laut aktuellen Studien die metabolische Aktivität der Tumormasse statistisch signifikant mit dem PFS und dem OS korreliert. Ob eine Kostenübernahme durch die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) in Zukunft gesichert sein wird, bleibt abzuwarten.

30% der Patienten wurden in den lokalisierten Stadien I und II mit einem FL erstdiagnostiziert. Entsprechend den Leitlinien ist mit einem ebenso hohen Prozentsatz an durchgeführten Strahlentherapien zu rechnen. Allerdings wurde die kurative Strahlentherapie nur in etwas über der Hälfte der dafür in Frage kommenden Patienten auch wirklich eingesetzt, was sich mit den publizierten Daten anderer Erhebungen deckt. Trotz des uneinheitlichen Behandlungsstandards des fortgeschrittenen FL bis in die 1990er Jahre war in unserem Patientenkollektiv eine deutliche Verschiebung von der alleinigen Chemotherapie hin zu einer kombinierten Immunochemotherapie zu verzeichnen, was für die leitliniengerechte Umsetzung aktueller Therapiestan-

Zusammenfassung

dards im LMU Klinikum spricht. Gleiches gilt für den Einsatz neuer zielgerichteter Therapieansätze wie beispielsweise Idelalisib, Venetoclax oder Temsirolimus sowie den zunehmenden Einsatz der autologen Stammzelltransplantation im Rezidiv.

Die Ansprechraten in der Erstlinientherapie im Gesamtkollektiv lagen bei 80 % mit einer Rate an kompletten Remissionen (CR) von 49 % in Kohorte 1 (1997 – 2006) bzw. 45 % in Kohorte 2 (2007 – 2016). Im ersten Rezidiv lag die Gesamtansprechrate im Gesamtkollektiv nur noch bei 68 %. Die etwas niedrigeren Ansprechraten in unserem Patientenkollektiv, verglichen mit den publizierten Daten großer Studien, sind zum einen durch eine uneingeschränkte Patientenrekrutierung in Hinblick auf Alter und Begleiterkrankungen erklärbar. Zum anderen spielt auch der wiederholte Einsatz Rituximab-haltiger Chemotherapieschemata eine nicht unwesentliche Rolle.

Die Ansprechraten unseres Patientenkollektivs sind jedoch trotz der eben erwähnten Einschränkungen relativ gut.

Es lässt sich zusammenfassend festhalten, dass eine Verbesserung der Prognose von Patienten mit FL entscheidend von der Entwicklung weiterer neuer zielgerichteter Therapeutika und deren zeitnahen systematischen Anwendung im klinischen Alltag abhängt. Die kürzlich veröffentlichte S3 Leitlinie „Follikuläres Lymphom“ leistet hierzu einen wertvollen Beitrag, die es im Rahmen weiterer retrospektiver Registerstudien, ähnlich der vorliegenden Erhebung, zu prüfen gilt.

Darüber hinaus wird zukünftig weiterer, intensiver Forschungseinsatz nötig sein, um zufriedenstellende Langzeitergebnisse erzielen zu können und die Prognose von Patienten mit FL, im Gegensatz zum aktuellen Stand, zu verbessern.

7 Abbildungsverzeichnis

Nummer und Kurztitel	Seite
Abbildung 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2018 (GEKID, 13. Ausgabe, S. 24).....	2
Abbildung 2: Histopathologie des Follikulären Lymphoms [24].....	3
Abbildung 3: Altersverteilung bei Erstdiagnose in Prozent im Gesamtkollektiv	18
Abbildung 4: Stadienverteilung bei Erstdiagnose in Prozent im Gesamtkollektiv	19
Abbildung 5: ECOG-Performance Status bei Erstdiagnose im Gesamtkollektiv	19
Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der FLIPI-1 Kriterien im Gesamtkollektiv	20
Abbildung 8: Symptome bei Erstdiagnose im Gesamtkollektiv	21
Abbildung 7: Risikostratifizierung nach FLIPI-1 Kriterien	21
Abbildung 9: Arten der histologischen Diagnosesicherung 1997 - 2006.....	22
Abbildung 10: Arten der histologischen Diagnosesicherung 2007 – 2016.....	23
Abbildung 11: Knochenmarkpunktion zur Stadieneinteilung 1997 – 2006.....	23
Abbildung 12: Knochenmarkpunktion zur Stadieneinteilung 2007 – 2016.....	24
Abbildung 13: Befallsmuster des Lymphoms bei Erstdiagnose im Gesamtkollektiv .	25
Abbildung 14: Bildgebende Diagnostik bei Erstdiagnose 1997 – 2006.....	26
Abbildung 15: Bildgebende Diagnostik bei Erstdiagnose 2007 – 2016.....	26
Abbildung 16: Therapieoptionen in der Erstlinientherapie 1997 – 2006	27
Abbildung 17: Therapieoptionen in der Erstlinientherapie 1997 – 2006	27
Abbildung 18: Therapiearten in der Erstlinientherapie 1997 – 2006.....	28
Abbildung 19: Therapiearten in der Erstlinientherapie 2007 – 2016.....	28
Abbildung 20: Erstlinientherapie in Abhängigkeit vom Stadium im Gesamtkollektiv .	29
Abbildung 21: Chemoregimes in der Erstlinientherapie 1997 – 2006	30
Abbildung 22: Chemoregimes in der Erstlinientherapie 2007 – 2016 Obi/lbru [124]	30
Abbildung 23: Therapieregimes in der Postinduktion 1997 – 2006.....	31

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 24: Therapieregimes in der Postinduktion 2007 - 2016	32
Abbildung 25: Ansprechen in der Erstlinientherapie im Gesamtkollektiv	32
Abbildung 26: Ansprechen in der Erstlinientherapie 1997 - 2006 bzw. 2007 - 2016.	33
Abbildung 28: Diagnostik in der Nachsorge 1997 – 2006.....	34
Abbildung 27: Ansprechen in der Erstlinientherapie 1997 - 2006 bzw. 2007 – 2016 mit/ohne Einsatz von Rituximab/Obinutuzumab	34
Abbildung 29: Diagnostik in der Nachsorge 2007 – 2016.....	35
Abbildung 30: Zeit bis zum Rezidiv nach Erstlinientherapie	35
Abbildung 31: Zeit bis zum Rezidiv nach Erstlinientherapie in Abhängigkeit von Rituximab.....	36
Abbildung 32: Therapiearten im ersten Rezidiv 1997 – 2006	37
Abbildung 33: Therapiearten im ersten Rezidiv 2007 – 2016	37
Abbildung 34: Therapieregimes im ersten Rezidiv 1997 – 2006.....	38
Abbildung 35: Therapieregimes im ersten Rezidiv 2007 – 2016.....	38
Abbildung 36: Ansprechen erstes Rezidiv im Gesamtkollektiv	39
Abbildung 37: Ansprechen erstes Rezidiv 1997 - 2006 bzw. 2007 - 2016.....	39
Abbildung 38: Ansprechen im ersten Rezidiv 1997 - 2006 bzw. 2007 – 2016 mit/ohne Einsatz von Rituximab.....	40
Abbildung 39: Ansprechen im ersten Rezidiv 1997 - 2006 bzw. 2007 – 2016 mit/ohne Einsatz von Rituximab in der Erstlinientherapie.....	41
Abbildung 40: Therapiearten im zweiten Rezidiv 1997 – 2006.....	42
Abbildung 41: Therapiearten im zweiten Rezidiv 2007 – 2016.....	42
Abbildung 42: Therapieregimes im zweiten Rezidiv 1997 – 2006	43
Abbildung 43: Therapieregimes im zweiten Rezidiv 2007 – 2016	43
Abbildung 44: Ansprechen zweites Rezidiv Gesamtkollektiv	44
Abbildung 45: Ansprechen zweites Rezidiv 1997 – 2006 bzw. 2007 - 2016.....	44

8 Tabellenverzeichnis

Nummer und Kurztitel	Seite
Tabelle 1: Grading des folliculären Lymphoms nach WHO-Klassifikation 2008 [2]	3
Tabelle 2: Stadieneinteilung nach Ann-Arbor- Klassifikation [30]	4
Tabelle 3: Risikogruppen nach Anzahl vorhandener Risikofaktoren [44, 49].....	8
Tabelle 4: Remissionsgrade nach Miller et. al. [119]	15
Tabelle 5: Vergleich des Patientenkollektivs mit den Kollektiven großer Studien	47

9 Eidesstattliche Erklärung

Ich, Bernadette Kirchsteiger, geboren am 16.12.1992 in 4910 Ried im Innkreis, Österreich, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

„Follikuläre Lymphome – Therapierealität an der Medizinischen Klinik III
im Klinikum der Universität München (LMU Klinikum) -
Eine retrospektive Untersuchung zur Diagnostik und Therapie
follikulärer Lymphome im Zeitraum 2007 – 2016“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 09.02.2024

Bernadette Kirchsteiger

Ort, Datum

Unterschrift

10 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Michael von Bergwelt, Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik III des LMU Klinikums, danke ich herzlich für die Möglichkeit der Entstehung dieser Dissertation in seiner Klinik.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Martin Dreyling, für die Überlassung des Themas.

Ebenfalls möchte ich mich bei meinem Betreuer, Herrn Dr. Christian Schmidt, für die Zusammenarbeit und die Bereitstellung der Patientendaten sowie die endlose Geduld bei den Korrekturlesungen bedanken.

Bei meiner Familie und meinem Partner möchte ich mich für die liebevolle Unterstützung und Motivation während der Verfassung der Dissertation bedanken.

11 Literaturverzeichnis

1. Thomas Hodgkin, *On some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen*. Med Chir Trans, 1832. **17**: p. 68-114.
2. Swerdlow SH Campo E, H.N., et al. (Hrsg.), *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC Press, 2008. **2**(4).
3. Swerdlow, S.H., et al., *The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms*. Blood, 2016. **127**(20): p. 2375-2390.
4. Noone AM, H.N., Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/, based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2018.
5. Anderson, J.R., et al., *Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: Distributions of the major subtypes differ by geographic locations*. Annals of Oncology, 1998. **9**(7): p. 717-720.
6. Dreyling M. und Hiddemann W. (2005): Epidemiologie. In: Hiddemann W., D.M.u.S.H.H.L.N.E.u.T.T.V.
7. Krebsregisterdaten, R.K.I.-Z.f., *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 - Epidemiologie von Krebsdaten*.
8. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2017*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2017. **67**(1): p. 7-30.
9. Chiu, B.C.H. and D.D. Weisenburger, *An Update of the Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma*. Clinical Lymphoma, 2003. **4**(3): p. 161-168.
10. Klapper, W., *Pathobiology and diagnosis of follicular lymphoma*. Seminars in Diagnostic Pathology, 2011. **28**(2): p. 146-160.
11. Katzenberger, T., et al., *A distinctive subtype of t(14;18)-negative nodal follicular non-Hodgkin lymphoma characterized by a predominantly diffuse growth pattern and deletions in the chromosomal region 1p36*. Blood, 2009. **113**(5): p. 1053-1061.
12. Krebsregisterdaten, R.K.I.-Z.f., *Krebs in Deutschland für 2013/14*. 2017. **2017**(11).
13. Zelenetz, A., et al., *Enhanced detection of the t(14;18) translocation in malignant lymphoma using pulsed-field gel electrophoresis*. Blood, 1991. **78**(6): p. 1552-1560.
14. Weiss, L.M., et al., *Molecular Analysis of the T(14;18) Chromosomal Translocation in Malignant Lymphomas*. New England Journal of Medicine, 1987. **317**(19): p. 1185-1189.
15. Bassig, B.A., et al., *Occupational Exposure to Benzene and Non-Hodgkin Lymphoma in a Population-Based Cohort: The Shanghai Women's Health Study*. Environ Health Perspect, 2015. **123**(10): p. 971-7.
16. Morton, L.M., et al., *Cigarette smoking and risk of non-Hodgkin lymphoma: a pooled analysis from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (interlymph)*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005. **14**(4): p. 925-33.
17. Linet, M.S., et al., *Medical History, Lifestyle, Family History, and Occupational Risk Factors for Follicular Lymphoma: The InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project*. JNCI Monographs, 2014. **2014**(48): p. 26-40.
18. Yang, T.O., et al., *Body size in early life and risk of lymphoid malignancies and histological subtypes in adulthood*. International Journal of Cancer, 2016. **139**(1): p. 42-49.
19. Hiddemann, W. and B.D. Cheson, *How we manage follicular lymphoma*. Leukemia, 2014. **28**: p. 1388.
20. Hiddemann, W., M. Dreyling, and M. Unterhalt, *Aktuelle Entwicklungen in der Therapie folliculärer Keimzentrumslymphome*. Der Onkologe, 2001. **7**(9): p. 969-981.
21. Buske, C., et al., *Monoklonale Antikörper in der Therapie maligner Lymphome*. Der Internist, 1998. **39**(12): p. 1205-1214.
22. Tan, D., et al., *Improvements in observed and relative survival in follicular grade 1-2 lymphoma during 4 decades: the Stanford University experience*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2013. **122**(6): p. 981-987.
23. Jaffe, E.S., *Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. 2001, Lyon: IARC Press. 351 S. :.
24. Freedman, A., *Follicular lymphoma: 2015 update on diagnosis and management*. American Journal of Hematology, 2015. **90**(12): p. 1171-1178.
25. München, T. and M. Dreyling, *Maligne Lymphome: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 2015: W. Zuckschwerdt Verlag.
26. McDonnell, T.J., et al., *bcl-2-Immunoglobulin transgenic mice demonstrate extended B cell survival and follicular lymphoproliferation*. Cell, 1989. **57**(1): p. 79-88.
27. McDonnell, T.J. and S.J. Korsmeyer, *Progression from lymphoid hyperplasia to high-grade malignant lymphoma in mice transgenic for the t(14;18)*. Nature, 1991. **349**: p. 254.
28. Sungalee, S., et al., *Germinal center reentries of BCL2-overexpressing B cells drive follicular lymphoma progression*. J Clin Invest, 2014. **124**(12): p. 5337-51.
29. Green, M.R., et al., *Mutations in early follicular lymphoma progenitors are associated with suppressed antigen presentation*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2015. **112**(10): p. E1116-E1125.
30. Carbone, P.P., et al., *Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification*. Cancer res, 1971. **31**(11): p. 1860-1861.

Literaturverzeichnis

31. Berger, D.P., Engelhardt, R. & Mertelsmann, R., (2006). Das Rote Buch: Hämatologie and ü.u.e.A. und Internistische Onkologie 3., Ecomed.
32. Schmidt, C., et al., *Changes in the diagnosis and treatment of patients with low grade lymphoma in Germany: years 2006-2009*. Leuk Lymphoma, 2015. **56**(3): p. 694-702.
33. Salles, G.A., *Clinical Features, Prognosis and Treatment of Follicular Lymphoma*. ASH Education Program Book, 2007. **2007**(1): p. 216-225.
34. Hiddemann, W., M. Dreyling, and R. Stahel, *Minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of newly diagnosed follicular lymphoma*. Annals of Oncology, 2005. **16**: p. i56-i57.
35. Johl, A., et al., *Core needle biopsies and surgical excision biopsies in the diagnosis of lymphoma-experience at the Lymph Node Registry Kiel*. Ann Hematol, 2016. **95**(8): p. 1281-6.
36. Dreyling, M., et al., *Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology, 2016. **27**(suppl_5): p. v83-v90.
37. Gribben, J.G., *How I treat indolent lymphoma*. Blood, 2007. **109**(11): p. 4617-4626.
38. Laurent, C., et al., *Impact of Expert Pathologic Review of Lymphoma Diagnosis: Study of Patients From the French Lymphopath Network*. Journal of Clinical Oncology, 2017. **35**(18): p. 2008-2017.
39. Cheson, B.D., et al., *Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2014. **32**(27): p. 3059-3068.
40. *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom, Langversion 1.0, 2020, AWMF-Registernummer: 018/0330L, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/follikulaeres-lymphom/> (abgerufen am: 03.09.2020)*
41. Nooka, A.K., et al., *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*. Annals of Oncology, 2012. **24**(2): p. 441-448.
42. López-Guillermo, A., et al., *Applicability of the International Index for aggressive lymphomas to patients with low-grade lymphoma*. Journal of Clinical Oncology, 1994. **12**(7): p. 1343-1348.
43. *A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma*. N Engl J Med, 1993. **329**(14): p. 987-94.
44. Solal-Celigny, P., et al., *Follicular lymphoma international prognostic index*. Blood, 2004.
45. Federico, M., et al., *Follicular Lymphoma International Prognostic Index 2: A New Prognostic Index for Follicular Lymphoma Developed by the International Follicular Lymphoma Prognostic Factor Project*. Journal of Clinical Oncology, 2009. **27**(27): p. 4555-4562.
46. München, T. and M. Dreyling, *Maligne Lymphome: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 2019: W. Zuckschwerdt Verlag.
47. Pastore, A., et al., *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): p. 1111-1122.
48. Casulo, C.J.H., the American Society of Hematology Education Program Book, *Prognostic factors in follicular lymphoma: new tools to personalize risk*. 2016. **2016**(1): p. 269-276.
49. Casulo, C., *Prognostic factors in follicular lymphoma: new tools to personalize risk*. Hematology. American Society of Hematology. Education Program, 2016. **2016**(1): p. 269-276.
50. Karnofsky, D.A., et al., *The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma*. 1948. **1**(4): p. 634-656.
51. Oken, M.M., et al., *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group*. 1982. **5**(6): p. 649-656.
52. Blagden, S.P., et al., *Performance status score: do patients and their oncologists agree?* British journal of cancer, 2003. **89**(6): p. 1022-1027.
53. Albain, K.S., et al., *Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience*. Journal of Clinical Oncology, 1991. **9**(9): p. 1618-1626.
54. Sengeløv, L., et al., *Predictive factors of response to cisplatin-based chemotherapy and the relation of response to survival in patients with metastatic urothelial cancer*. Cancer chemotherapy and pharmacology, 2000. **46**(5): p. 357-364.
55. Finkelstein, D.M., et al., *A pilot study of the Functional Living Index-Cancer (FLIC) Scale for the assessment of quality of life for metastatic lung cancer patients. An Eastern Cooperative Oncology Group study*. American journal of clinical oncology, 1988. **11**(6): p. 630-633.
56. Firat, S., R.W. Byhardt, and E. Gore, *Comorbidity and Karnofsky performance score are independent prognostic factors in stage III non-small-cell lung cancer: an institutional analysis of patients treated on four RTOG studies*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2002. **54**(2): p. 357-364.
57. Hiddemann, W. and M. Unterhalt, *Stand und Perspektiven in der Therapie follikulärer Keimzentrumslymphome: Zentroblastisch-zentrozytische Lymphome*. Dtsch Arztebl International, 1998. **95**(50): p. 3209-.
58. McLaughlin, P., et al., *Stage I-II follicular lymphoma: Treatment results for 76 patients*. Cancer, 1986. **58**(8): p. 1596-1602.
59. Hiddemann, W. and M. Unterhalt, *Current status and future perspectives in the treatment of low-grade non-Hodgkin's lymphomas*. Blood reviews, 1994. **8**(4): p. 225-233.
60. Manus, M.P.M. and R.T. Hoppe, *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*. Journal of Clinical Oncology, 1996. **14**(4): p. 1282-1290.

Literaturverzeichnis

61. Seymour, J., et al., *High rate of prolonged remissions following combined modality therapy for patients with localized low-grade lymphoma*. Annals of oncology, 1996. **7**(2): p. 157-163.
62. Herfarth, K., et al., *Rituximab With Involved Field Irradiation for Early-stage Nodal Follicular Lymphoma: Results of the MIR Study*. HemaSphere, 2018. **2**(6): p. e160-e160.
63. Advani, R., S.A. Rosenberg, and S.J. Horning, *Stage I and II Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma: Long-Term Follow-Up of No Initial Therapy*. Journal of Clinical Oncology, 2004. **22**(8): p. 1454-1459.
64. Brice, P., et al., *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*. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Journal of Clinical Oncology, 1997. **15**(3): p. 1110-1117.
65. Solal-Celigny, P., et al., *Watchful waiting in low-tumor burden follicular lymphoma in the rituximab era: results of an F2-study database*. J Clin Oncol, 2012. **30**(31): p. 3848-53.
66. Ardeschna, K.M., et al., *Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial*. The Lancet, 2003. **362**(9383): p. 516-522.
67. Nastoupil, L.J., et al., *Outcomes following watchful waiting for stage II-IV follicular lymphoma patients in the modern era*. Br J Haematol, 2016. **172**(5): p. 724-34.
68. Ardeschna, K.M., et al., *Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial*. The Lancet Oncology, 2014. **15**(4): p. 424-435.
69. Unterhalt, M., et al., *Prednimustine, mitoxantrone (PmM) vs cyclophosphamide, vincristine, prednisone (COP) for the treatment of advanced low-grade non-Hodgkin's lymphoma*. German Low-Grade Lymphoma Study Group. Leukemia, 1996. **10**(5): p. 836-843.
70. Nickenig, C., et al., *CHOP Improves Response Rates but Not Overall Survival in Follicular and Mantle Cell Lymphoma (MCL)- Results of a Randomized Trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG)*. Blood, 2004. **104**(11): p. 611-611.
71. Hagenbeek, A., et al., *Phase III intergroup study of fludarabine phosphate compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone chemotherapy in newly diagnosed patients with stage III and IV low-grade malignant Non-Hodgkin's lymphoma*. J Clin Oncol, 2006. **24**(10): p. 1590-6.
72. Webb, A., et al., *BCL-2 antisense therapy in patients with non-Hodgkin lymphoma*. The Lancet, 1997. **349**(9059): p. 1137-1141.
73. Unterhalt, M., et al. *Prognostic determinants for long term outcome of low grade follicular lymphomas after cytoreductive chemotherapy and interferon alpha maintenance. Results of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG)*. in *Blood*. 1997. WB SAUNDERS CO INDEPENDENCE SQUARE WEST CURTIS CENTER, STE 300, PHILADELPHIA
74. Hiddemann, W., et al., *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. **106**(12): p. 3725-32.
75. Buske, C., et al., *Front-Line Combined Immuno-Chemotherapy (R-CHOP) Significantly Improves the Time to Treatment Failure and Overall Survival in Elderly Patients with Advanced Stage Follicular Lymphoma-Results of a Prospective Randomized Trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG)*. 2006, American Society of Hematology.
76. Marcus, R., et al., *CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma*. Blood, 2005. **105**(4): p. 1417-1423.
77. Herold, M., et al., *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*. Journal of Clinical Oncology, 2007. **25**(15): p. 1986-1992.
78. Foussard, C., et al., *Update of the FL2000 randomized trial combining rituximab to CHVP-Interferon in follicular lymphoma (FL) patients (pts)*. Journal of Clinical Oncology, 2006. **24**(18_suppl): p. 7508-7508.
79. Salles, G., et al., *Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: results of the GELA-GOELAMS FL2000 study*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2008. **112**(13): p. 4824-4831.
80. Salles, G., et al., *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*. The Lancet, 2011. **377**(9759): p. 42-51.
81. Colombat, P., et al., *Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation*. Blood, 2001. **97**(1): p. 101-106.
82. Hoffmann-La Roche, A., *Study of Obinutuzumab (RO5072759) Plus Chemotherapy in Comparison With MabThera/Rituxan (Rituximab) Plus Chemotherapy Followed by GA101 or MabThera/Rituxan Maintenance in Patients With Untreated Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (GALLIUM)*, ClinicalTrials.gov, Apr. 2, 2014.
83. Federico, M., et al., *Rituximab and the risk of transformation of follicular lymphoma: a retrospective pooled analysis*. Lancet Haematol, 2018. **5**(8): p. e359-e367.
84. Rummel, M.J., et al., *Bendamustine Plus Rituximab Is Superior in Respect of Progression Free Survival and CR Rate When Compared to CHOP Plus Rituximab as First-Line Treatment of Patients with*

Literaturverzeichnis

- Advanced Follicular, Indolent, and Mantle Cell Lymphomas: Final Results of a Randomized Phase III Study of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany).* Blood, 2009. **114**(22): p. 405-405.
85. Rummel, M.J., et al., *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.* The Lancet, 2013. **381**(9873): p. 1203-1210.
86. Federico, M., et al., *R-CVP Versus R-CHOP Versus R-FM for the Initial Treatment of Patients With Advanced-Stage Follicular Lymphoma: Results of the FOLL05 Trial Conducted by the Fondazione Italiana Linfomi.* Journal of Clinical Oncology, 2013. **31**(12): p. 1506-1513.
87. Mac Manus, M.P. and R.T. Hoppe, *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. **14**(4): p. 1282-90.
88. Sarkozy C, T.M., Xerri L, Wickham N, Feugier P, Leppa S, et al. 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;34:2575–82.
89. Sehn, L.H., et al., *Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial.* The Lancet Oncology, 2016. **17**(8): p. 1081-1093.
90. Dreyling, M., et al., *Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Ann Oncol, 2016. **27**(suppl 5): p. v83-v90.
91. Hiddemann, W., M. Unterhalt, and H. Sack, *AKTUELLER STAND IN DER THERAPIE VON FOLLIKULAREN KEIMZENTRUMSLYMPHOMEN UNDMANTELZELL-LYMPHOMEN.* Der Internist, 1997. **38**(2): p. 122-134.
92. Hiddemann, W. and M. Unterhalt, *Stand und Perspektiven in der Therapie follikulärer Keimzentrumslymphome: Zentroblastisch-zentrozytische Lymphome.* DEUTSCHES ARZTEBLATT-KOLN-, 1998. **95**: p. 2260-2266.
93. Lenz, G., et al., *Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group.* Blood, 2004. **104**(9): p. 2667-2674.
94. Montoto, S., et al., *Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party.* Haematologica, 2013. **98**(7): p. 1014-1021.
95. Heinzlmann, F., et al., *Allogeneic hematopoietic cell transplantation as curative therapy for non-transformed follicular lymphomas.* Bone marrow transplantation, 2016. **51**(5): p. 654-662.
96. Hamadani, M. and M.M. Horowitz, *Allogeneic transplantation for follicular lymphoma: Does one size fit all?* Journal of oncology practice, 2017. **13**(12): p. 798-806.
97. Witzig, T.E., et al., *Treatment With Ibritumomab Tiuxetan Radioimmunotherapy in Patients With Rituximab-Refractory Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma.* Journal of Clinical Oncology, 2002. **20**(15): p. 3262-3269.
98. Tobinai, K., et al., *Rituximab monotherapy with eight weekly infusions for relapsed or refractory patients with indolent B cell non-Hodgkin lymphoma mostly pretreated with rituximab: A multicenter phase II study.* Cancer science, 2011. **102**(9): p. 1698-1705.
99. Radford, J., A. Van Hoof, and U. Vitolo. *Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin) consolidation of first remission in advanced-stage follicular non-Hodgkin's lymphoma: update results after a median follow-up of 66.2 months from the international, randomized, phase III First-Line Indolent Trial (FIT) in 414 patients.* in Abstract presented at: 53rd ASH Annual Meeting and Exposition. 2011.
100. Engert, A., et al., *[Immunotherapy strategies in lymphoma].* Internist (Berl), 1997. **38**(2): p. 150-6.
101. Veelken, H. and F. Osterroth, *Vaccination strategies in the treatment of lymphomas.* Oncology, 2002. **62**(3): p. 187-200.
102. Morschhauser, F., et al., *Humanized anti-CD20 antibody, veltuzumab, in refractory/recurrent non-Hodgkin's lymphoma: phase I/II results.* J Clin Oncol, 2007.
103. Hagenbeek, A., et al., *First clinical use of ofatumumab, a novel fully human anti-CD20 monoclonal antibody in relapsed or refractory follicular lymphoma: results of a phase 1/2 trial.* Blood, 2008. **111**(12): p. 5486-5495.
104. Leonard, J., et al., *A phase I/II study of galiximab (an anti-CD80 monoclonal antibody) in combination with rituximab for relapsed or refractory, follicular lymphoma.* Annals of oncology, 2007. **18**(7): p. 1216-1223.
105. O'Connor, O.A., et al., *Phase II clinical experience with the novel proteasome inhibitor bortezomib in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma and mantle cell lymphoma.* Journal of Clinical Oncology, 2004. **23**(4): p. 676-684.
106. Smith, S.M., et al., *Temsirolimus has activity in non-mantle cell non-Hodgkin's lymphoma subtypes: the University of Chicago Phase II Consortium.* Journal of Clinical Oncology, 2010. **28**(31): p. 4740.
107. Gopal, A.K., et al., *PI3K δ Inhibition by Idelalisib in Patients with Relapsed Indolent Lymphoma.* New England Journal of Medicine, 2014. **370**(11): p. 1008-1018.
108. Leonard, J.P., et al., *AUGMENT: a phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma.* Journal of Clinical Oncology, 2019. **37**(14): p. 1188-+.
109. Dreyling, M., et al., *Phase II study of copanlisib, a PI3K inhibitor, in relapsed or refractory, indolent or aggressive lymphoma.* Annals of Oncology, 2017. **28**(9): p. 2169-2178.

Literaturverzeichnis

110. Gopal, A.K., et al., *Ibrutinib as treatment for patients with relapsed/refractory follicular lymphoma: results from the open-label, multicenter, phase II DAWN study*. J Clin Oncol, 2018. **36**(23): p. 2405-2412.
111. Nastoupil, L.J., et al., *Response rates with pembrolizumab in combination with rituximab in patients with relapsed follicular lymphoma: Interim results of an on open-label, phase II study*. Journal of Clinical Oncology, 2017. **35**(15_suppl): p. 7519-7519.
112. Dickinson, M., et al., *ELARA: A phase II, single-arm, multicenter, open-label trial investigating the efficacy and safety of tisagenlecleucel in adult patients with refractory/relapsed follicular lymphoma (r/r FL)*. Journal of Clinical Oncology, 2019. **37**(15_suppl): p. TPS7573-TPS7573.
113. Neelapu, S.S., et al., *Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma*. New England Journal of Medicine, 2017. **377**(26): p. 2531-2544.
114. Fowler, N.H., et al., *Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial*. Nat Med, 2022. **28**(2): p. 325-332.
115. Schuster, S.J., et al., *Mosunetuzumab Induces Complete Remissions in Poor Prognosis Non-Hodgkin Lymphoma Patients, Including Those Who Are Resistant to or Relapsing After Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR-T) Therapies, and Is Active in Treatment through Multiple Lines*. Blood, 2019. **134**(Supplement_1): p. 6-6.
116. Budde, L.E., et al., *Mosunetuzumab Monotherapy Is an Effective and Well-Tolerated Treatment Option for Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Follicular Lymphoma (FL) Who Have Received ≥ 2 Prior Lines of Therapy: Pivotal Results from a Phase I/II Study*. Blood, 2021. **138**: p. 127.
117. Morschhauser, F., et al., *Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial*. The Lancet Oncology, 2020. **21**(11): p. 1433-1442.
118. Jurczak, W., et al., *A phase IIa, open-label, multicenter study of single-agent tafasitamab (MOR208), an Fc-optimized anti-CD19 antibody, in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma: long-term follow-up, final analysis*. Blood, 2019. **134**: p. 4078.
119. Miller, A., et al., *Reporting results of cancer treatment*. cancer, 1981. **47**(1): p. 207-214.
120. Gutman, S.I., et al., *Progression-free survival: what does it mean for psychological well-being or quality of life?* 2013.
121. Shi, Q., et al., *Thirty-Month Complete Response as a Surrogate End Point in First-Line Follicular Lymphoma Therapy: An Individual Patient-Level Analysis of Multiple Randomized Trials*. J Clin Oncol, 2017. **35**(5): p. 552-560.
122. Institute., N.D.o.C.T.N.C.
123. Villaruz, L.C. and M.A. Socinski, *The clinical viewpoint: definitions, limitations of RECIST, practical considerations of measurement*. Clin Cancer Res, 2013. **19**(10): p. 2629-36.
124. Stathis, A., et al., *SAKK 35/15: a phase 1 trial of obinutuzumab in combination with venetoclax in patients with previously untreated follicular lymphoma*. Blood Adv, 2022. **6**(13): p. 3911-3920.
125. Sessler, D.I. and P.B. Imrey, *Clinical Research Methodology 1: Study Designs and Methodologic Sources of Error*. Anesthesia & Analgesia, 2015. **121**(4): p. 1034-1042.
126. Friedberg, J.W., et al., *Follicular lymphoma in the United States: first report of the national LymphoCare study*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2009. **27**(8): p. 1202-1208.
127. Schmidt, C., *Therapierealität in Deutschland-Indolente Lymphome*. 2011, Imu.
128. (Porzolt, F., Geier, J.: „Vorteile und Limitationen von Registern und Klinischen Studien in der Versorgungsforschung“; in: "Monitor Versorgungsforschung" (MVF) 06/13, S. 33-37.)
129. Pocock, S.J., *The combination of randomized and historical controls in clinical trials*. Journal of chronic diseases, 1976. **29**(3): p. 175-188.
130. <https://www.german-lymphoma-alliance.de/box.php?action=box.boilerplate.detail&site=register&boilerplatePk=18F5491F-5021-BECF-1DBF-3F85713659DE>.
131. Dreyling, M., *Aktuelle klinische Aspekte des follikulären Lymphoms*. Therapeutische Umschau, 2010. **67**(10): p. 511-516.
132. Smith, S.D., M. Redman, and K. Dunleavy, *FDG PET-CT in follicular lymphoma: a case-based evidence review*. Blood, 2015. **125**(7): p. 1078-1082.
133. Luminari, S., et al., *The use of FDG-PET in the initial staging of 142 patients with follicular lymphoma: a retrospective study from the FOLL05 randomized trial of the Fondazione Italiana Linfomi*. Ann Oncol, 2013. **24**(8): p. 2108-12.
134. Meignan, M., et al., *Baseline Metabolic Tumor Volume Predicts Outcome in High-Tumor-Burden Follicular Lymphoma: A Pooled Analysis of Three Multicenter Studies*. Journal of Clinical Oncology, 2016. **34**(30): p. 3618-3626.
135. Schegerer, A.A., et al., *Current CT practice in Germany: Results and implications of a nationwide survey*. European Journal of Radiology, 2017. **90**: p. 114-128.
136. Strahlenschutzkommission, S., *Orientierungshilfe für bildgebende Untersuchungen, Bonn 2011*.
137. Mac Manus, M.P. and R.T. Hoppe, *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*. Journal of Clinical Oncology, 1996. **14**(4): p. 1282-1290.
138. Herfarth, K., et al., *Rituximab with involved field irradiation for early-stage nodal follicular lymphoma: Results of the MIR study*. HemaSphere, 2018. **2**(6).
139. Friedberg, J.W., et al., *Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study*. J Clin Oncol, 2012. **30**(27): p. 3368-75.

Literaturverzeichnis

140. Marcus, R., et al., *Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma*. N Engl J Med, 2017. **377**(14): p. 1331-1344.
141. Rohatiner, A.Z., et al., *Meta-analysis to evaluate the role of interferon in follicular lymphoma*. J Clin Oncol, 2005. **23**(10): p. 2215-23.
142. Murtha AD, K.S., Hoppe RT, et al. Long-term follow-up of patients with stage III follicular lymphoma treated with primary radiotherapy at Stanford University. International Journal of Oncology, Biology and Physics 2001; 49: 3-15.
143. Friedberg, J.W., et al., *Follicular lymphoma in the United States: first report of the national LymphoCare study*. J Clin Oncol, 2009. **27**(8): p. 1202-8.
144. Sarkozy, C., et al., *Risk factors and outcomes for patients with follicular lymphoma who had histologic transformation after response to first-line immunochemotherapy in the PRIMA trial*. Journal of Clinical Oncology, 2016. **34**(22): p. 2575-2582.