

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III Goßhadern
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. W. Hiddemann

**Hochdosistherapie und Transplantation autologer
Blutstammzellen bei Non-Hodgkin-Lymphomen
mit ungünstiger Prognose**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Beate Anna Freund

aus

Hamburg

2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. E. Hiller

Mitberichterstatter: Prof. Dr. B. Emmerich

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 3.3.2005

Inhalt

1	Einführung	1
1.1	Epidemiologie und Ätiologie	
1.2	Pathohistologie und Molekularbiologie	
1.3	Klassifikation	
1.4	Symptome	
1.5	Diagnostik	
1.6	Stadieneinteilung	
1.7	Risikofaktoren	
1.8	Therapie der Non-Hodgkin-Lymphome	
1.8.1	Therapieoptionen	
1.8.2	Therapie indolenter NHL	
1.8.3	Therapie aggressiver NHL	
2	Fragestellung der Arbeit	16
3	Material und Methoden	17
3.1	Beschreibung des Patientenkollektivs	
3.2	Histologie	
3.3	Internationaler Prognostischer Index	
3.4	Alters- und Geschlechtsverteilung	
3.4.1	Alter	
3.4.2	Geschlecht	

3.5	Indikationsstellung	
3.6	Hochdosistherapie	
3.7	Statistische Methoden	
4	Ergebnisse	24
4.1	Rezidivhäufigkeit und Überleben	
4.2	klinische WHO-Eingruppierung	
4.3	Internationaler Prognostischer Index	
4.3.1	LDH	
4.3.2	Patientenalter	
4.4	Therapieschemata	
4.5	Indikation zur Hochdosistherapie	
4.6	Ansprechen vor Hochdosistherapie	
5	Diskussion	40
6	Zusammenfassung	51
	Literaturverzeichnis	53
	Fremdwörter- und Abkürzungsverzeichnis	57
	Lebenslauf	62

1

Einführung

Maligne Lymphome sind bösartige Neubildungen des lymphatischen Gewebes. Es handelt sich bei ihnen um eine klonale Tumorerkrankung, d.h. sie geht von grundsätzlich einer einzigen entarteten Vorläuferzelle aus, die sich unkontrolliert teilt und typischerweise zu einer zunehmenden Lymphknotenschwellung (Lymphom) führt. Eine Lymphomerkkrankung kann sich aber auch primär als Leukämie oder durch einen Befall nicht-lymphatischer Organe manifestieren. Nach ihrer feingeweblichen Struktur werden die malignen Lymphome unterschieden in Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome sowie nach der Lokalisation in primär nodale bzw. extranodale Lymphome. Die Non-Hodgkin-Lymphome werden des Weiteren unterteilt in die häufigeren Lymphome der B-Zellreihe (90%) und die selteneren (10%) T- bzw. NK-Zell-Lymphome.

1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Non-Hodgkin-Lymphome treten in jedem Lebensalter auf. Im Gegensatz zum Morbus Hodgkin, der eine doppelgipflige Altersverteilung zeigt, nimmt die Häufigkeit der Non-Hodgkin-Lymphome mit höherem Alter kontinuierlich zu. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 60 Jahren. Non-Hodgkin-Lymphome machen nur etwa 2,5% der Krebsneuerkrankungen aus, liegen aber nach den Karzinomen der Brustdrüse, Prostata, Lunge und Kolons an fünfter Stelle der bösartigen Erkrankungen. Ihre Inzidenz ist in den letzten 30 Jahren massiv angestiegen und liegt derzeit in Deutschland bei etwa 11 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner/Jahr. Der Morbus Hodgkin ist von diesem Anstieg nicht betroffen. Die Ursachen der rasanten Zunahme der NHL-Erkrankungen sind unklar, scheinen aber

altersassoziiert zu sein. Altersbedingte Prozesse, wie das auch bei Gesunden im Alter häufigere Auftreten von chromosomalen Translokationen, z.B. im bcl-2 Gen könnten hierbei einen Einfluss haben. Allerdings lässt sich der Inzidenzanstieg von 4,2 % pro Jahr (Cartwright) nicht allein durch die Verschiebung der Altersstruktur und die HIV-assoziierten Lymphome erklären. Trotz der Verdopplung der Inzidenz in den letzten 30 Jahren ist die Mortalitätsrate im selben Zeitraum „nur“ um etwa 45% angestiegen, d.h. die relative Mortalität gesunken. Diese Verbesserung betrifft vor allem die Gruppe der unter 65-Jährigen. Die Ätiologie der Non-Hodgkin-Lymphome ist weitgehend unklar. Infektionen, angeborene oder erworbene Immundefekte und Umwelttoxene scheinen eine Rolle zu spielen. Unter den Infektionen ist das Epstein-Barr-Virus von wesentlicher Bedeutung für die Entstehung des endemischen Burkitt-Lymphoms bei afrikanischen Kindern, das Auftreten peripherer T-Zell-Lymphome wird in engem Zusammenhang mit einer HTLV-1 Infektion gesehen. Die kausale Bedeutung von *Helicobacter pylori* an der Entstehung eines MALT-Lymphoms des Magens ist gesichert. Eine Behandlung mit Antibiotika und Säureblockade kann bei diesem Subtyp in frühen Stadien zu lang anhaltenden Remissionen führen. Ob eine Infektion mit HCV in Zusammenhang mit der Erkrankung an einem Non-Hodgkin-Lymphom steht wird derzeit diskutiert.

Des Weiteren begünstigen angeborene und erworbene immunologische Erkrankungen das Entstehen eines Non-Hodgkin-Lymphoms. Autoimmunerkrankungen und genetische Immundefekte führen zu einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines Non-Hodgkin-Lymphoms. Erworbene Immundefekte, wie z.B. eine HIV-Infektion, aber auch eine medikamentöse Immunsuppression (z.B. nach Organtransplantation) lassen das Erkrankungsrisiko ebenfalls deutlich steigen. Unter den Umwelttoxinen scheint der Einfluss von Pestiziden gesichert. Ob organische Lösungsmittel und UV-Strahlen eine Rolle in der Entstehung der Non-Hodgkin-Lymphome spielen, wird geprüft.

1.2 Pathohistologie und Molekularbiologie

Die verschiedenen Lymphomentitäten lassen sich der B- und T-Zelllinie zuordnen. Sie entstehen aus unterschiedlichen Populationen des Lymphfollikels und den benachbarten Strukturen. So bleibt der strukturelle Lymphknotenbefund mit Beurteilung der Zytomorphologie Grundlage der Lymphomdiagnostik. Erweitert wird sie inzwischen standardmäßig durch immunhistochemische Untersuchungen, die auf der Verwendung

monoklonaler Antikörper basieren. Mit diesen können Zelloberflächenantigene nachgewiesen werden, anhand derer die pathologische Zellpopulation von gesunden Zellen unterschieden und eindeutig einer Zelllinie (B- oder T-Zell-Reihe) zugeordnet werden kann. Entsprechend der Antigenexpression kann weiterhin das Differenzierungsstadium des malignen Klon angegeben werden. Nach der WHO-Klassifikation wird innerhalb der NHL unterschieden zwischen peripheren, reifzelligen Lymphomen und Vorläuferneoplasien, die den akuten Leukämien bzw. lymphoblastischen Lymphomen der Kiel-Klassifikation entsprechen.

Mittels molekulargenetischer Untersuchungen (Southern Blot, PCR, FISH) kann die Klonalität lymphatischer Populationen sowie charakteristische zytogenetische Aberrationen nachgewiesen werden. Der Nachweis einer zytogenetischen Aberration kann sich bei der Diagnosestellung als hilfreich und in der Nachsorge als sehr sensitiver Marker für eine minimale Resterkrankung oder ein Rezidiv erweisen.

1.3 Klassifikation

Die Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome besteht aus einer Vielzahl von Entitäten, die sich hinsichtlich Tumorbiologie und Krankheitsverlauf zum Teil stark unterscheiden. Der Wunsch und die Notwendigkeit einer Strukturierung dieser morphologisch und biologisch vielfältigen Gruppe führten zu international uneinheitlichen Klassifikationen (Rappaport 1966, Lukes & Collins 1974, Kiel-Klassifikation 1974/1988, Working Formulation 1982). Die neue WHO-Klassifikation als Fortsetzung der REAL-Klassifikation (Revised European and American Lymphoma, 1994) definiert die unterschiedlichen Lymphomtypen unter morphologischen, immunphänotypischen, zytogenetischen und molekulargenetischen Gesichtspunkten und ordnet sie nach ihrer Reifungsstufe der B- bzw. T-Zellreihe zu. Eine Unterscheidung niedrig- und hochmaligner Lymphome wird nach der WHO-Klassifikation nicht mehr vorgenommen. Mit der WHO-Klassifikation als Ausgangspunkt wurde die „klinische Eingruppierung der WHO-Entitäten“ (vgl. Tabelle 1) entwickelt. Diese versucht, die anerkannte REAL- bzw. WHO-Klassifikation, die sich ausschließlich auf die histologische Gliederung beziehen in eine klinisch brauchbare Einteilung zu übersetzen. Nach der klinischen Eingruppierung der WHO-Entitäten (Hiddemann *et al.*, 1996) werden drei Kategorien definiert:

- I. Indolente Lymphome (low risk)
- II. Aggressive Lymphome (intermediate risk)
- III. Sehr aggressive Lymphome (high risk)

Tab. 1: Klinische Eingruppierung der NHL nach der WHO-Klassifikation

B-Zell- Ursprung	I. Indolente NHL (low risk)	II. Aggressive NHL (intermediate risk)	III. Sehr aggressive NHL (high risk)
	Chronische lymphozytische Leukämie / lymphozytisches Lymphom	Prolymphozytenleukämie ¹	Vorläuferzell B-lymphoblastisches Lymphom / Leukämie
	Lymphoplasmozytisches Lymphom / Immunozytom / M. Waldenström	Plasmozytom / Multiples Myelom	Burkitt-Lymphom / akute B-Zell Leukämie
	Haarzell-Leukämie	Mantelzell-Lymphom	Plasmazell-Leukämie
	Splenisches Marginalzonenlymphom	Follikelzentrums-Lymphom (follikulär, Grad III)	
	Marginalzonen-Lymphom	Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom	
	Extranodales (MALT-B-Zell Lymphom) Nodal (monozytoid)	Primäres mediastinales (thymisches) B-großzelliges Lymphom	
	Follikelzentrums-Lymphom (follikulär, Grad I)	Hochmalignes B-Zell Lymphom, Burkitt-ähnlich	
	Follikelzentrumslymphom (follikulär, Grad II)		

T-Zell- Ursprung	I. Indolente NHL (low risk)	II. Aggressive NHL (intermediate risk)	III. Sehr aggressive NHL (high risk)
	Leukämie großer granulärer Lymphozyten, vom T- und NK- Zell Typ	Prolymphozytenleukämie ¹	Vorläuferzell T-lymphoblastisches Lymphom / Leukämie
	Mycosis fungoides Sézary Syndrom	Peripheres T-Zell Lymphom, nicht spezifiziert ¹	Adultes T-Zell Lymphom / Leukämie
	"smoldering" und chronische adulte T-Zell Leukämie / Lymphom (HTLV+) ¹	Angioimmunoblastisches Lymphom ¹	
		Angiozentrisches Lymphom ¹	
		Intestinales T-Zell Lymphom ¹	
		Anaplastisches großzelliges Lymphom	

¹ Provisorische klinische Eingruppierung

1.4 Symptome

Hauptsymptom eines malignen Lymphoms ist üblicherweise die schmerzlose Vergrößerung eines oder mehrerer Lymphknoten. Plötzlich auftretende und an Größe rasch zunehmende Lymphknotenschwellungen sind hochverdächtig auf das Vorliegen eines aggressiven malignen Lymphoms. Indolente Lymphome hingegen können durchaus erst durch die Symptome eines Knochenmarkbefalls mit folgender Anämie und Thrombozytopenie, durch eine Autoimmunhämolyse bei Paraproteinproduktion oder durch abdominelle Symptome bei massiver Leber- oder Milzvergrößerung auffallen. Allgemeinsymptome (B-Symptome) wie Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust als typische Anzeichen eines malignen Lymphoms treten bei den Non-Hodgkin-Lymphomen seltener auf als beim Morbus Hodgkin.

Physiologisch kommt es im Rahmen der Immunantwort bei bakteriellen und viralen Infekten zu einer Lymphadenopathie. Bei rasch wachsenden oder persistierenden Lymphknotenvergrößerungen muss differentialdiagnostisch ein malignes Lymphom bzw. die Infiltration des Lymphknotens durch andere maligne Zellen ausgeschlossen werden. Dies sollte nach Möglichkeit immer durch eine komplette Exstirpation und nicht nur durch eine Punktion des verdächtigen Lymphknotens erfolgen.

1.5 Diagnostik

Die Diagnose eines malignen Lymphoms wird zytomorphologisch im Rahmen der histologischen Untersuchung des verdächtigen Lymphknotens gestellt. Zur weiteren Differenzierung sollten zusätzlich immunhistochemische und ggf. auch molekulargenetische Untersuchungen am gewonnenen Material erfolgen.

Nach der Diagnose erfolgt ein komplettes „Staging“ des Patienten. Eine ausführliche Anamnese, klinische Untersuchung mit Palpation aller Lymphknotenregionen (incl. Ellenbeuge und Kniekehle) und Inspektion der Haut sollte schon im Rahmen der Abklärung erfolgt sein. Das „Staging“ dient der Bestimmung des genauen Ausbreitungsstadiums der Erkrankung und damit der Festlegung des therapeutischen Vorgehens. Neben einer Knochenmarkpunktion und Biopsie in Jamshidi-Technik zum Ausschluss eines Knochenmarkbefalls sollte initial eine ausführliche bildgebende Diagnostik erfolgen, die zum einen das Ausbreitungsstadium der Erkrankung erkennen lässt, zum anderen im Verlauf der Therapie zum Vergleich herangezogen werden kann. Daher sollten beim Ausgangsstaging

zumindest eine CT des Thorax und Abdomens sowie eine Sonographie der Halslymphknoten und des kompletten Abdomens erfolgen. Bei klinischem Verdacht auf einen Befall des ZNS durch das maligne Lymphom sowie bei Erstdiagnose der meisten sehr aggressiven Lymphome sollte eine diagnostische Liquorpunktion (evtl. mit intrathekaler Chemotherapiegabe) erfolgen.

Zu den obligaten Laboruntersuchungen gehören Blutbild mit Differentialblutbild, Thrombozyten, Leberwerte, Kreatinin, Harnsäure, LDH, β_2 -Mikroglobulin, Bestimmung der Immunglobuline (quantitativ) und gegebenenfalls Immunelektrophorese und Immundefixation. Gerinnungsstatus, Urinstatus, Hämolyseparameter und ein Coombstest sollten ebenso durchgeführt werden.

1.6 Stadieneinteilung

Die Ergebnisse der oben aufgeführten Untersuchungen sind hochrelevant für Therapie und Prognose der Erkrankung.

Die international angewandte Ann Arbor Klassifikation (vgl. Tabelle 2), die ursprünglich für die Hodgkin Lymphome entwickelt worden war (Rosenberg 1971), teilt die Non Hodgkin Lymphome in vier Stadien ein. Knochenmark- und diffuser Organbefall sind automatisch Stadium IV. Die Stadien I – IV erhalten den Zusatz B, wenn Allgemeinsymptome vorliegen, den Zusatz A, wenn diese fehlen, sowie den Zusatz E, wenn ein extranodaler Befall (z.B. Haut, Leber etc.) vorliegt.

Als Allgemeinsymptome (B-Symptome) sind definiert:

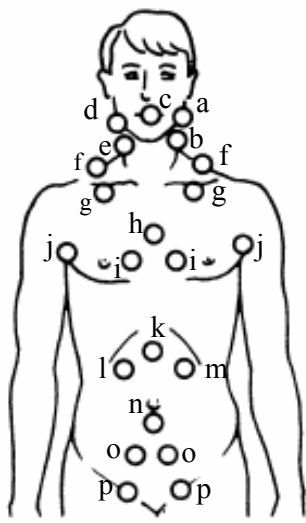
- nicht erklärbares Fieber $> 38^\circ$ über mindestens eine Woche
- nicht erklärter Nachtschweiß
- nicht erklärter Gewichtsverlust $\geq 10\%$ des Körpergewichts innerhalb von 6 Monaten

Tab. 2: Stadieneinteilung maligner Lymphome nach Ann Arbor

Stadium I	Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I/N) oder Vorliegen eines einzigen extranodal lokalisierten Herdes (I/E)
Stadium II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N) oder Vorliegen lokalisierter extranodaler Herde und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/E)
Stadium III	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III/N) oder Befall von lokalisierten extranodalen Herden und Lymphknotenbefall, so dass ein Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells vorliegt (III/E oder III/E)
Stadium III ₁	Subphrenische Lokalisation, beschränkt auf Milz, zöliakale und/oder portale Lymphknoten allein oder gemeinsam
Stadium III ₂	Subphrenische Lokalisation mit Beteiligung tiefer paraaortaler, mesenterialer und iliakaler Lymphknoten allein oder gemeinsam
Stadium IV	Disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer* Organe (Leber, Gehirn, Knochenmark, Knochen, Haut etc.) mit oder ohne Befall von Lymphknoten

* Zum lymphatischen Gewebe gehören neben den Lymphknoten auch: Milz, Thymus, Appendix und Waldeyer'scher Rachenring (Tonsille!)

Lymphknotenregionen



- | | |
|-----------------------------|----------------|
| a) hochzervikal/nuchal | i) Lungenhilus |
| b) zervikal | j) axillär |
| c) Waldeyerscher Rachenring | k) zöliakal |
| d) submandibulär | l) Leberhilus |
| e) Halsmitte | m) Milzhilus |
| f) supraclavikulär | n) paraaortal |
| g) infraclavikulär | o) iliakal |
| h) mediastinal | p) inguinal |

Abb. 1

aus:
Manual Maligne Lymphome
Tumorzentrum München

1.7 Risikofaktoren

Aufgrund der Erfahrung, dass das Vorhandensein gewisser Faktoren die Prognose negativ beeinflusst, wurde versucht Risikogruppen zu definieren, um bestimmte Patienten unterschiedlichen Therapien zuführen zu können. In diesem Kontext ist die derzeit gebräuchlichste Risikoeinstufung, der sog. Internationale Prognostische Index (Shipp-Index) aus einer Metaanalyse von 3273 Patienten aus 16 Studien entwickelt worden (Shipp *et al.*, 1993). Dabei zeigte sich, dass die Parameter Alter über 60 Jahre, über den Normwert erhöhte LDH, Stadium > II, mehr als eine extranodale Manifestation und reduzierter Allgemeinzustand (ECOG > 1, Karnofsky < 80 %) mit einer signifikant schlechteren Prognose assoziiert sind. Nach diesem internationalen prognostischen Index wird das Vorhandensein eines jeden der folgenden Risikofaktoren mit jeweils einem Punkt gewertet:

- Alter > 60 Jahre
- Stadium III/IV
- > 1 extranodaler Befall
- Schlechter Allgemeinzustand (ECOG \geq 2 bzw. Karnofsky < 80%)
- LDH (> oberer Normalwert)

In den altersadaptierten IPI (aaIPI) für Patienten unter 60 Jahren gehen lediglich Stadium, LDH und Allgemeinzustand ein.

Nach dem Internationalen Prognostischen Index (IPI) resultiert folgende Risikoeinstufung:

Risiko	Risikofaktoren (n)	Komplette Remission	5-Jahres-Überlebensrate
niedrig	0 oder 1	87%	73%
niedrig-intermediär	2	67%	50%
hoch-intermediär	3	55%	43%
hoch	4 oder 5	44%	26%

Nach diesem Index gilt das Vorhandensein von zwei und mehr Extranodalbefällen als prognostisch ungünstig, wobei - anders als in deutschsprachigen Ländern üblich - der Knochenmarkbefall nicht nur als Stadium IV sondern auch als Extranodalbefall gezählt wurde. Dieses Modell wurde von vielen Gruppen bestätigt, z.B. bei Patienten, die mit Doxorubicin, Endoxan, Vindesin und Bleomycin (ACVB) behandelt wurden (Mournier *et al.*, 1998).

1.8 Therapie der Non-Hodgkin-Lymphome

1.8.1 Therapieoptionen

Unter den Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) werden alle bösartigen Erkrankungen des lymphatischen Systems außer den Hodgkin-Lymphomen zusammengefasst. Bezüglich ihres Krankheitsverlaufs unterscheiden sich diese sehr heterogenen Erkrankungen ebenso wie in ihrem feingeweblichen Aufbau. Histologische Entität und Grading (Aggressivität) des Lymphoms, Ann Arbor Stadium, Alter und Allgemeinzustand des Patienten beeinflussen die Wahl der Behandlung. Um ein optimales Ergebnis zu erreichen, werden häufig mehrere Therapieformen in Kombination eingesetzt.

Watch and wait

Bei sehr langsam wachsenden, unheilbaren Lymphomen – grundsätzlich handelt es sich um indolente Lymphome höherer Stadien – muss die Erkrankung nicht umgehend behandelt werden. Solange keine Beschwerden durch große verdrängende Lymphommassen, durch Allgemeinsymptome oder durch eine hämatopoetische Insuffizienz aufgrund einer zunehmenden Knochenmarkinfiltration vorhanden sind, reicht eine engmaschige Beobachtung des Krankheitsverlaufs aus. Durch die abwartende Haltung entsteht den Patienten weder ein Nachteil im Sinne eines kürzeren Gesamtüberlebens, noch haben sie an therapiebedingten Nebenwirkungen zu leiden.

Strahlentherapie

Die Bestrahlung maligner Lymphome erfolgt durch hochdosierte Röntgenstrahlen oder andere hochenergetische Strahlen. Die Bestrahlung der Lymphome führt zu Schäden in der DNA der Tumorzellen und damit zu deren Absterben. Begrenzte Stadien einiger Lymphom-Subtypen können auf diese Weise kurativ behandelt werden. In anderen Fällen wird die Bestrahlung primär zur Verkleinerung großer Tumormassen eingesetzt oder im Anschluss an eine Chemotherapie durchgeführt. Die Bestrahlungsdosis ist durch das im Bestrahlungsfeld liegende gesunde Gewebe begrenzt. So reagieren z.B. ZNS (Rückenmark!) und Lungen sehr sensibel auf ionisierende Strahlen. Das Überschreiten einer bestimmten Grenzdosis führt bei diesen Organen zu irreversiblen, manchmal lebensbedrohlichen Schäden.

Chemotherapie

Der Einsatz von Zytostatika ist mit der Bestrahlung die Basis in der Lymphomtherapie. Als systemische Therapie wird die Chemotherapie sowohl in fortgeschrittenen Stadien (III+IV), bei rasch wachsenden, aggressiven Lymphomen auch in begrenzten Stadien (I+II) eingesetzt.

Die Therapieschemata bestehen meistens aus einer Kombination mehrerer Zytostatika unterschiedlichen Wirkungsprinzips, die über einen oder mehrere Tage verabreicht werden. Die Therapie wird mehrfach nach jeweils 3 bis 4 Wochen wiederholt. Die Wahl der Schemata hängt entscheidend von der Entität des Lymphoms, Stadium, Risikofaktoren sowie Alter und Allgemeinzustand des Patienten ab. Ein rezidiviertes, chemotherapeutisch vorbehandeltes Lymphom wird grundsätzlich mit einer anderen Zytostatikakombination behandelt als in der Primärtherapie.

Eine Standardchemotherapie für alle Formen der Non-Hodgkin-Lymphome existiert nicht, in vielen Fällen aber hat sich das 1976 entwickelte CHOP-Schema (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) anderen Schemata gegenüber als überlegen erwiesen. Eingesetzt in der Primärtherapie fortgeschrittener Stadien indolenter Lymphome führt es zu Gesamtremissionsraten von 87%. 3 Zyklen CHOP mit einer Bestrahlung kombiniert führen in der Therapie lokalisierter Stadien aggressiver Lymphome zu 5-Jahres-Überlebensraten von 82% (Miller *et al.*, 1998).

Generalisierte Stadien aggressiver Lymphome werden standardmäßig nach dem CHOP-Schema behandelt. Die durch Hinzufügung weiterer Medikamente unter der Vorstellung einer Dosisintensivierung entwickelten Regime zeigten in klinischen Studien keine Verbesserung des Überlebens bei zum Teil deutlich erhöhter Toxizität. Die Langzeitremissionsraten liegen bei diesen Protokollen ebenfalls nur bei 30-40% (Fisher *et al.*, 1993).

Zytokintherapie

Durch die Gabe von Interferonen, vor allem Interferon α (IFN- α) soll eine effektive, körpereigene Immunantwort gegen das Lymphom induziert werden. In zahlreichen Studien konnte die Wirksamkeit von Interferon α nachgewiesen werden. Es wird sowohl in Kombination mit einer Chemotherapie als auch alleiniges Medikament in der Erhaltungstherapie bei minimaler Resterkrankung eingesetzt. Die Nebenwirkungen in Form von Granulozytopenie, Thrombozytopenie, Grippe-symptomatik und depressiver Reaktion können ein Absetzen der Therapie erforderlich machen.

Antikörpertherapie

Die Einführung der monoklonalen Antikörper, vor allem anti-CD20 (Rituximab) hat die Therapiemöglichkeiten der Non-Hodgkin-Lymphome deutlich erweitert. CD 20 wird auf über 90% der B-Zell-Lymphome exprimiert. Der Antikörper Rituximab wirkt auf diese Zellen über Komplementaktivierung, direkte zelluläre Zytotoxizität und induziert deren Apoptose. Als Monotherapie eingesetzt konnte anti-CD20 bei rezidivierten indolenten Lymphomen ein Ansprechen in 48% der Fälle erreichen. In einer Studie der Deutschen Studiengruppe niedrigmaligner Lymphome konnte eine alleinige Chemotherapie nach dem FCM-Schema in dieser Situation Ansprechraten von 58% und CR-Raten von 13% erreichen. Durch die zusätzliche Rituximabgabe konnte die Ansprechraten auf 83% und die CR-Rate auf 35% gesteigert werden (Forstpointner *et al.*, 2002). In der Rezidivsituation follikulärer Lymphome gilt diese kombinierte Therapie derzeit als Standard. In der Primärtherapie kann allein durch die Chemotherapie nach dem CHOP-Schema eine CR- und PR-Rate von 87% erreicht werden. Die zusätzliche Gabe von anti-CD20 führt zu nahezu 100% iger CR und PR. Darüber hinaus kann die Remissionsdauer aber zusätzlich noch deutlich verlängert werden (Hiddemann *et al.*, 2003).

Radioimmuntherapie

Das Prinzip der Radioimmuntherapie basiert auf der Kopplung eines radioaktiven Isotops (Jod 131 oder Yttrium 90) an einen monoklonalen Antikörper. Auf diese Weise kann eine gezielte Antikörper-vermittelte Lymphombestrahlung durchgeführt werden. Diese Therapieform wird bisher noch nicht standardmäßig eingesetzt und wird derzeit noch geprüft.

Hochdosistherapie

Bei zahlreichen bösartigen Erkrankungen konnte in vitro und im Tiermodell eine direkte Beziehung zwischen Dosierung der Chemotherapeutika (insbesondere der alkylierenden Substanzen) und deren Wirkung gezeigt werden. Konventionelle Chemotherapien sind jedoch grundsätzlich durch die Myelotoxizität der angewendeten Substanzen in ihrer Dosierung nach oben hin begrenzt. Eine darüber hinausgehende Dosierung führt zu lang anhaltenden Panzytopenien bis hin zur Zerstörung des hämatopoetischen Systems. Schäden anderer Organe treten bei den meisten Chemotherapeutika erst bei noch deutlich höheren Dosen auf. Die Hochdosischemotherapie basiert auf dem Prinzip, dass eine möglichst hohe Dosis ohne Rücksicht auf die Myelotoxizität verabreicht wird. Der Zerstörung des hämatopoetischen Systems wird durch die anschließende Gabe körpereigener (autologer) Blutstammzellen

begegnet. Vor der Hochdosistherapie wird eine remissionsinduzierende bzw. zytoreduktive Chemotherapie durchgeführt. In der sich anschließenden Regenerationsphase des Knochenmarks kann durch die Gabe von Wachstumsfaktoren die Ausschwemmung hämatopoetischer Stammzellen in das periphere Blut verstärkt werden, wo sie mittels Leukapherese gewonnen und anschließend bis zur späteren Verwendung eingefroren werden können. In seltenen Fällen gelingt die Mobilisierung hämatopoetischer Stammzellen ins periphere Blut nicht, was eine operative Entnahme von autologem Knochenmark erfordert. Die Hochdosischemotherapie selbst besteht aus der alternierenden Gabe weniger, nicht kreuzresistenter Zytostatika, deren Dosierung lediglich durch die Organtoxizität begrenzt ist und zur Zerstörung des Knochenmarks führt. In der Lymphombehandlung kommen verschiedene Hochdosis-Therapieschemata zum Einsatz, die sich durch die verwendeten Substanzen bzw. die Durchführung einer Ganzkörperbestrahlung unterscheiden. Im Anschluss an die Hochdosistherapie werden die autologen Stammzellen infundiert und deren Wachstum durch die Gabe von G-CSF (Granulozyten Kolonie Stimulierenden Faktor) beschleunigt, d.h. die Zeit der Leukozytopenie verkürzt. Der Zeitpunkt der Stammzellreinfusion liegt möglichst kurz nach Ende der Hochdosistherapie, sobald deren zytotoxische Wirkung abgeklungen ist, damit die den Patienten gefährdende Phase der Panzytopenie/Agranulozytose möglichst rasch überwunden wird.

1.8.2 Therapie indolenter NHL

Indolente Non-Hodgkin Lymphome in den begrenzten Stadien I und II sind durch eine Bestrahlung durchaus heilbar, werden aber aufgrund ihres oft jahrelangen nicht-aggressiven Verlaufs überwiegend in den fortgeschrittenen Stadien III und IV diagnostiziert, wenn eine Heilung durch Bestrahlung grundsätzlich nicht mehr möglich ist. Zum anderen ist das Ansprechen eines indolenten Lymphoms auf eine Chemotherapie vielfach unbefriedigend, da diese sich langsam teilenden Zellen auch weniger empfindlich auf Zytostatika reagieren. Aus diesem Grund hat die Therapie des indolenten Lymphoms im Stadium III oder IV bisher rein palliativen Charakter und wird prinzipiell nur eingesetzt, um den Krankheitsverlauf zu verlangsamen, Symptome zu mildern und Komplikationen vorzubeugen. Aufgrund dieser unbefriedigenden Situation wurde nach weiteren Therapieoptionen gesucht, um anhaltende Langzeitremissionen zu erzielen. In diesem Zusammenhang prüften mehrere Studien die dosisintensivierte Konsolidierung mittels Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation. So konnte in einer monozentrischen Studie (Horning *et al.*, 2001)

nach Durchführung einer hochdosierten Radiochemotherapie und autologer Stammzelltransplantation eine 10-Jahres-Überlebensrate von 86% erreicht werden. Apostolidis et al. (1999) konnte keine Verbesserung des Langzeitüberlebens, jedoch ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben nachweisen. Der Vergleich der GLSG-Studiengruppe (Lenz *et al.*, 2004) von konsolidierender Hochdosistherapie nach CHOP versus Interferon-alpha-Erhaltungstherapie zeigte ebenfalls eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Intervalls, der Einfluss auf das Langzeitüberleben kann aber aufgrund der beschränkten Beobachtungszeit aber noch nicht beurteilt werden. Die Durchführung einer Hochdosistherapie bei indolenten Non-Hodgkin Lymphomen ist bisher keine Standardbehandlung und bleibt weiterhin Gegenstand von Studien.

1.8.3 Therapie aggressiver NHL

Aggressive Non-Hodgkin Lymphome zeichnen sich durch einen schnellen Krankheitsverlauf aus und führen unbehandelt rasch zum Tod des Patienten. Eine Heilung ist nur durch eine frühzeitig begonnene Chemotherapie erreichbar. Die aggressiven Lymphome sprechen besser auf eine Chemotherapie an, als die indolenten Lymphome und können so auch noch in fortgeschrittenen Stadien effektiv behandelt werden. Durch eine konventionelle Polychemotherapie kann bei aggressiven Non-Hodgkin Lymphomen in etwa der Hälfte der Fälle (Fisher *et al.*, 1993) eine Langzeitremission erreicht werden. Um die Heilungschancen aggressiver Lymphome mit Risikofaktoren zu verbessern, wurden in den vergangenen 20 Jahren unterschiedliche Therapieschemata entwickelt und angewendet. In randomisierten Studien (Fisher *et al.*, 1993) war jedoch keines davon dem Standard-CHOP eindeutig überlegen. Die meisten dieser Schemata waren jedoch vor dem Einsatz von G-CSF oder Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation entwickelt worden. Die Möglichkeit einer Hochdosistherapie schien bei diesen Lymphomen aufgrund der hohen Chemosensitivität gleichzeitig aber auch hohen Rezidivrate und Mortalität - etwa 70% der Patienten versterben innerhalb von 10 Jahren (Fisher, 1994) - ein viel versprechender Ansatz für bessere Langzeitergebnisse zu sein. Erste retrospektive und prospektive nicht-kontrollierte Studien (Freedman *et al.*, 1990; Philip *et al.*, 1987; Gulati *et al.*, 1988) in der Therapie aggressiver Lymphome ließen vermuten, dass Patienten mit einem Rezidiv oder verzögertem Ansprechen auf die Initialtherapie von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation profitieren könnten. Für chemosensible, erste Rezidive aggressiver Lymphome konnte dies in der multizentrischen und randomisierten Parma-Studie (Philip *et*

al., 1995) gezeigt werden. Im Vergleich einer konventionellen Rezidivtherapie nach dem DHAP-Schema mit einer BEAC-Hochdosistherapie (Carmustin, Etoposid, Cytarabin und Cyclophosphamid) und anschließender autologer Stammzelltransplantation war in dieser Studie die Hochdosistherapie der Salvage-Therapie mit einer krankheitsfreien 5-Jahres-Überlebensrate von 46% vs. 12% und einer 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 53% vs. 32% deutlich überlegen.

In Anbetracht dieser Ergebnisse haben mehrere Phase-2 Studien (Cortelazzo *et al.*, 1999; Freedman *et al.*, 1990; Gulati *et al.*, 1988; Nademanee *et al.*, 1992; Pettengell *et al.*, 1996; Sierra *et al.*, 1993) den primären Einsatz der HD+PBSZT (first-line) bei aggressiven Lymphomen untersucht und ließen einen Vorteil einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Hochrisiko-Patienten (nach IPI) vermuten. Die mit CHOP erreichten Resultate sind bei diesen Patienten schlecht (Shipp *et al.*, 1993). Daher wurde die Dosisescalation der Initialtherapie als eine Möglichkeit gesehen, das Therapiergebnis bei Patienten mit aggressivem NHL und Risikofaktoren zu verbessern. Schließlich konnten randomisierte Phase 3 Studien nachweisen, dass eine HD mit PBSZT als Konsolidierungstherapie (Haioun *et al.*, 1997; Santini *et al.*, 1998) oder Initialtherapie (Gianni *et al.*, 1997) das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben bei Hochrisiko-Patienten unter 60 Jahren verbessert. Für Patienten mit hoch-intermediärem Risiko (IPI) konnte Milpied *et al.* (2004) in einer randomisierten Studie die Überlegenheit einer Hochdosistherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation gegenüber der konventionellen CHOP-Therapie nachweisen. Die krankheitsfreie Überlebensrate lag nach 5 Jahren in der CHOP-Gruppe bei 28% und in der Hochdosisgruppe bei 56%. Dementsprechend günstiger war mit 74% die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate für die hochdosistherapierten Patienten vs. 44% für die CHOP-therapierten Patienten.

Für Patienten, die durch die Initialtherapie keine komplette Remission erreichen, bringt die Durchführung einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation keinen Vorteil gegenüber einer konventionellen Chemotherapie. Verdonck *et al.* (1995) konnte bei Patienten mit partieller Remission nach 3 Zyklen CHOP keinen signifikanten Nutzen einer Hochdosistherapie gegenüber weiteren 5 Zyklen CHOP nachweisen. Vier Jahre nach Hochdosistherapie betrug die Gesamtüberlebensrate 56% und die krankheitsfreie Überlebensrate 41%, während diese Zahlen zum gleichen Zeitpunkt für die Patienten der CHOP-Gruppe bei 85% und 53% lagen. Eine italienische Gruppe (Martelli *et al.*, 1996) randomisierte 51 Patienten mit klinisch partieller Remission nach 2/3 einer konventionellen Chemotherapie zwischen einer BEAC-Hochdosistherapie und einer konventionellen

Chemotherapie nach dem DHAP-Schema. Die Raten des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens wiesen nach fast 5 Jahren (55 Monate) keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf. Angesichts der bisherigen Studienergebnisse ist die Hochdosistherapie nur in der Behandlung rezidivierter aggressiver Non-Hodgkin-Lymphome fest etabliert und sollte nach den Kriterien der EBMT und der Konsensusgruppe bei Patienten unter 60 Jahren mit dem ersten Rezidiv eines aggressiven Lymphoms durchgeführt werden. (Philip *et al.*, 1995; Sweetenham *et al.*, 1994; Chenson *et al.*, 1999)

2

Fragestellung

In der Medizinischen Klinik III am Klinikum Großhadern der Universität München wurde zwischen Juli 1998 bis April 2003 bei 60 Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom eine Hochdosistherapie mit nachfolgender Transplantation autologer Stammzellen durchgeführt. Ihr Einsatz gilt bei jüngeren Patienten mit chemosensiblen erstem Rezidiv eines aggressiven Lymphoms inzwischen als Standard, für andere Situationen ist die Bedeutung einer Hochdosistherapie aber noch nicht vollständig geklärt und wird in Studien geprüft. Der überwiegende Teil des in dieser Arbeit vorgestellten Patientenkollektivs qualifizierte aufgrund der Fortgeschrittenheit der Erkrankung oder anderer ungünstiger Voraussetzungen nicht für eine Hochdosistherapie im Rahmen solcher Studien. Die Hochdosistherapie wurde in diesen Fällen außerhalb einer Studie durchgeführt, wenn für jeden einzelnen dieser Patienten die Therapiemöglichkeiten im Rahmen eines onkologischen Konsils geprüft worden waren und die Hochdosistherapie für die erfolgversprechendste Therapieoption angesehen wurde.

Ziel dieser Arbeit war es, einen Gesamtüberblick über die Resultate dieser außerhalb von Studien hochdosistherapierten Patienten zu erlangen, sie zu analysieren und den Ergebnissen anderer Studien gegenüberzustellen. Die in diesem Zeitraum im Rahmen der „GLSG-Studie für niedrigmaligne Lymphome“ behandelten Patienten wurden in die Analyse einbezogen.

3

Material und Methoden

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Im Zeitraum zwischen Juli 1998 und April 2003 wurde bei 60 Patienten aufgrund der Erkrankung an einem Non-Hodgkin-Lymphom in der Medizinischen Klinik III des Klinikums Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München eine Hochdosistherapie mit anschließender autologer Stammzellgabe durchgeführt. Annähernd alle Patienten waren im Rahmen vorangegangener Chemotherapie mit einem CHOP-like Regime behandelt worden. Auf den B-Zell-Antikörper Rituximab wird nicht eingegangen, da er zu dieser Zeit nur in Einzelfällen und noch nicht routinemäßig eingesetzt wurde.

Die Hochdosistherapie wurde bei 28 Patienten im Anschluss an eine Standardtherapie als Konsolidierungstherapie zur Sicherung bzw. Verbesserung des erreichten Therapieergebnisses durchgeführt. In dieser Gruppe finden sich 11 Patienten mit der Erstdiagnose eines indolenten Lymphoms, die im Rahmen eines GLSG-Studienprotokolls für niedrigmaligne Lymphome im Anschluss an eine Behandlung mit CHOP eine konsolidierende Hochdosistherapie erhielten. Diese wurde im Rahmen der Studie mit einer konventionellen Interferon-Erhaltungstherapie verglichen.

Bei zwei weiteren Patienten mit indolentem Lymphom sowie 16 Patienten, die an einem aggressiven Lymphom litten, wurde die Hochdosistherapie als Konsolidierungstherapie außerhalb einer Studie durchgeführt. Ein Frührezidiv, d.h. das erste Rezidiv ihrer Erkrankung innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der Initialtherapie oder ein unbefriedigendes Ansprechen auf die Primärtherapie führte bei 10 weiteren Patienten zur Indikation einer Hochdosistherapie mit anschließender autologer Stammzellgabe. Die dritte Gruppe besteht aus 14 Patienten, die nach einer Standardbehandlung das erste Rezidiv ihrer Erkrankung

entwickelt hatten. Die Rezidive dieser Gruppe traten zwischen 10 und 40 Monaten nach Ende der Initialtherapie auf. Frührezidive sind in dieser Gruppe nicht eingeschlossen.

8 weitere Patienten, die die Hochdosistherapie erhielten hatten zu diesem Zeitpunkt schon mehrfache Rezidive (≥ 2) erlitten. Die Hochdosistherapie bestand aus einer Kombination von Ganzkörperbestrahlung und hochdosierter Cyclophosphamidgabe (n=19) oder aus einer Polychemotherapie nach dem BEAM- (n=25) oder dem CVB-Schema (n=16). Im Rahmen der anschließenden autologen Stammzellgabe erhielten 56 Patienten periphere autologe Blutstammzellen, die zu einem früheren Zeitpunkt gesammelt worden waren. 4 Patienten erhielten autolog entnommenes Knochenmark. Die Nachbeobachtungszeit der Patienten betrug durchschnittlich 26 Monate (Median 24,5 Monate).

3.2 Histologie

Nach der WHO-Einteilung werden bei den Non-Hodgkin Lymphomen zwischen etwa 40 verschiedenen Typen unterschieden. Im untersuchten Patientenkollektiv sind davon 16 Entitäten vertreten. Da sich die verschiedenen Typen der Non-Hodgkin Lymphome hinsichtlich Tumorbiologie und Krankheitsverlauf zum Teil stark unterscheiden, wurde die Einteilung nach der klinischen Eingruppierung der WHO-Entitäten vorgenommen.

Im untersuchten Patientenkollektiv gehören nach dieser Einteilung 15 Patienten der Gruppe mit indolentem Lymphom an. Die Gruppe der aggressiven Lymphome besteht aus 44 Patienten einschließlich einiger aggressiv transformierter folliculärer Lymphome. Eine Patientin mit einem Burkitt-Lymphom (sehr aggressives Lymphom) wird in die Gruppe der aggressiven Lymphome einbezogen.

3.3 Internationaler prognostischer Index

Alle Patienten mit aggressivem Lymphom (n=45) wurden hinsichtlich des Internationalen Prognostischen Index analysiert, wobei der ursprüngliche, nicht alterskorrigierte IPI verwendet wurde. Da die in den Patientenakten vorliegenden Angaben zum Allgemeinzustand keine objektive Einteilung nach EOCG- oder Karnofsky-Index zuließen, wurde dieser Risikofaktor in unserem Kollektiv nicht berücksichtigt und ging in den hier verwendeten IPI nicht ein. Unter Berücksichtigung der Risikofaktoren „Alter“, „Stadium“, „LDH“ und „extranodale Lokalisation“ wiesen 23 Patienten einen prognostischen Index von über 2 und 22 Patienten einen niedrigeren prognostischen Index auf.

3.4 Alters- und Geschlechtsverteilung

3.4.1. Alter

Insgesamt wurde bei 60 Patienten im Alter von 24 bis 65 Jahren aufgrund eines Non-Hodgkin Lymphoms eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzellgabe durchgeführt; das Durchschnittsalter lag bei 49,8 Jahren mit einem Median von 54 Jahren. 34 Patienten waren älter als 50 Jahre, 24 Patienten 50 Jahre alt oder jünger.

Das Durchschnittsalter in der Gruppe der indolenten Lymphome liegt bei 46,7 Jahren (Median 49 Jahre), das in der Gruppe der aggressiven Lymphome bei 51,1 Jahren (Median 54,5 Jahre). Die Patienten, bei denen primär eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzellgabe durchgeführt wurde, waren etwa genauso alt (49,9 Jahre Mittelwert / Median 54,5 Jahre) wie die Patienten, bei denen eine Hochdosistherapie aufgrund eines ungenügenden Ansprechens auf die Primärtherapie, eines Frührezidivs, des ersten oder mehrfacher Rezidive (sekundär) durchgeführt wurde (49,6 Jahre Mittelwert / 51 Jahre Median).

Das Durchschnittsalter der Patienten, die als Hochdosistherapie eine Ganzkörperbestrahlung und hochdosiert Cyclophosphamid erhalten hatten (50,0 Jahre Mittelwert / 55 Jahre Median) unterschied sich nicht von dem der Patienten, die nach dem BEAM-Schema (50,5 Jahre Mittelwert / 54 Jahre Median) behandelt worden waren. Die Patienten, die das CVB- Schema erhalten hatten, waren mit durchschnittlich 48,2 Jahren (48 Jahre Median) etwas jünger als die übrigen. Dies erklärt sich dadurch, dass in letzter Zeit vermehrt auch ältere Patienten hochdosistherapiert werden, zugleich aber das CVB-Schema durch das BEAM-Schema abgelöst wurde und in der untersuchten Patientengruppe zuletzt 2001 Anwendung fand.

3.4.2. Geschlecht

Die Geschlechtsverteilung ergab bei Betrachtung des Gesamtkollektivs ein Verhältnis von 35 männlichen zu 25 weiblichen Patienten, so dass mit 58,3% ein leichtes Überwiegen des männlichen Geschlechts gegenüber 41,6% des weiblichen Geschlechts beobachtet werden kann.

Während in der Gruppe der indolenten Lymphome (n=15) ein ausgewogenes Geschlechterverhältnis auftrat, zeigte sich in der Gruppe der aggressiven Lymphome ein

Überwiegen des männlichen Geschlechts mit 27 M: 17 W, so dass die insgesamt vorliegende männliche Dominanz hauptsächlich durch die aggressiven Lymphome bedingt wird.

In der Gruppe der primär hochdosistherapierten Patienten (n=28) überwiegt mit einem Verhältnis von 18 M: 10 W das männliche Geschlecht. Betrachtet man die sekundär hochdosistherapierten Patienten (n=32), so ist dieses Verhältnis mit 17 M: 15 W etwa ausgeglichen.

3.5 Indikationsstellung

Das erste Rezidiv eines aggressiven Lymphoms, das nach den Kriterien der EBMT und der Konsensusgruppe die anerkannte Indikation zur Durchführung einer Hochdosistherapie ist, war im vorliegenden Patientenkollektiv in 12 Fällen vertreten. In dieser Gruppe fand sich eine 65-jährige Patientin, die aufgrund ihres körperlich exzellenten Zustands ebenfalls hochdosistherapiert wurde.

In der Gruppe der aggressiven Lymphome wurde bei 16 Patienten die Hochdosistherapie als Konsolidierungstherapie zur Sicherung bzw. Verbesserung des durch die Initialtherapie erreichten Resultats durchgeführt. Die Entscheidung wurde aufgrund der klinischen Gesamtkonstellation gefällt. Allein 10 dieser Patienten zeigten initial ≥ 2 extranodale Manifestationen. Als Initialtherapie hatten alle Patienten mehrere (im Durchschnitt 6) Zyklen eines CHOP-like Regimes erhalten.

In derselben Gruppe waren unbefriedigendes Ansprechen (n=1) oder Progression der Erkrankung unter der Primärtherapie (n=4) ebenso wie das Auftreten eines Frührezidivs innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der Primärtherapie (n=4) in weiteren 9 Fällen die Indikation für die Hochdosistherapie. In dieser Untergruppe findet sich eine Patientin mit Progression eines Burkitt-Lymphoms unter Primärtherapie.

In 8 Fällen mit fortgeschrittenem, schon mehrfach rezidiertem (≥ 2 . Rezidiv) und z.T. therapierefraktärem aggressiven Lymphom wurde die Indikation klinisch gestellt, da die Hochdosistherapie die einzige sinnvolle Möglichkeit zu sein schien, um ein längeres krankheitsfreies Intervall zu erreichen.

Die Indikationen der hochdosistherapierten indolenten Lymphome (n=15) verteilten sich wie folgt (vgl. Tabelle 2): 12 Patienten erhielten die Hochdosistherapie als Konsolidierung nach initialer Standardtherapie (CHOP). 11 dieser Patienten wurden im Rahmen des o.g. GLSG-Studienprotokolls für indolente Lymphome behandelt. Da es sich bei diesen Lymphomen um

eine eher chronische Erkrankung handelt, die mit einer konventionellen Therapie kaum heilbar ist, wurde ein junger Patient nach demselben Protokoll außerhalb der Studie behandelt. 2 Patienten mit follikulärem Lymphom Grad II, die das erste Rezidiv der Erkrankung entwickelt hatten erhielten eine Hochdosistherapie aufgrund ihres jungen Alters (38 und 43 Jahre) und in der Hoffnung eine längere Remissionsdauer zu erzielen. Eine 49-jährige Patientin entwickelte nach Abschluss der Behandlung ein Frührezidiv ihres follikulären Lymphoms Grad II und wurde ebenfalls in der Hoffnung auf eine längere Remissionsdauer hochdosistherapiert.

Tab. 2: **Indikationen zur Hochdosistherapie**

Indikation zur Hochdosistherapie	Indolente Lymphome (n=15)	Aggressive Lymphome mit 1 Burkitt-Lymphom (n=45)	$\Sigma =$
Konsolidierungstherapie	n = 12	n = 16	n = 28
1. Rezidiv	n = 2	n = 12	n = 14
unbefr. Ansprechen	-	n = 1	n = 1
Progression unter Therapie	-	n = 4	n = 4
Frührezidiv	n = 1	n = 4	n = 5
mehrfaches Rezidiv	-	n = 8	n = 8
	n = 15	n = 45	n = 60

3.6 Hochdosistherapie

Im beobachteten Patientenkollektiv fanden folgende Hochdosisschemata Anwendung:

19 Patienten erhielten insgesamt 12 Gy Ganzkörperbestrahlung und Cyclophosphamid (Endoxan). Von diesen litten 11 Patienten an einem indolenten, 8 an einem aggressiven Lymphom. Nach dem CVB-Schema wurden 16 Patienten, davon 3 mit indolentem und 13 mit aggressivem Lymphom behandelt. Das BEAM-Schema fand fast ausschließlich bei aggressiven Lymphomen (n=23) Anwendung. Ein Burkitt-Lymphom und eine Patientin mit Frührezidiv eines indolenten Lymphoms wurden ebenfalls nach diesem Schema behandelt (Vgl. Tabelle 3 und Tabelle 4).

Tab. 3

T B I / C Y		B E A M		C V B	
TBI je 4 Gy	d 1 - 3	BCNU (Carmustin) 300mg/m ²	d 1	Cyclophosphamid 1,5 g/m ²	d 1 - 4
Cyclophosphamid 60mg/kg KG/d	d 4 + 5	Etoposid 100mg/m ² /12h	d 2 - 5	VP16 (Etoposid) 125 mg/m ²	d 1 - 4
		AraC (Cytarabin) 200mg/m ² /12h	d 1 - 5	BCNU (Carmustsin) 300 mg/m ²	d 1
		Melphalan 140 mg/m ²	d 6		
PBSZ-Reinfusion	d 6	PBSZ-Reinfusion	d 8	PBSZ-Reinfusion	d 6

Als Transplantat erhielten 56 Patienten autologe Blutstammzellen, 4 Patienten autologes Knochenmark aufgrund magelhafter Mobilisierung hämatopoetischer Stammzellen.

Die mittlere Dauer der Agranulozytose (Granulozyten < 0,5 G/l) lag bei 11,7 Tagen, der Median bei 9 Tagen. G-CSF erhielten die Patienten im Mittel über 13 Tage (Median 11 Tage).

Tab. 4

	T B I / C Y		B E A M		C V B		Σ =
Indikation	indolente	aggressive	indolente	aggressive	indolente	aggressive	
Konsolidierung	11	5		5	1	6	28
1. Rezidiv				8	2	4	14
unbefr. Anspr.						1	1
Progress unter Therapie		2		2 (davon 1 Burkitt)			4
Frührez.			1	3		1	5
≥ 2. Rez.		1		6		1	8
Σ =	11	8	1	24	3	13	60

3.7 Statistische Methoden

Die Überlebenszeit der untersuchten Patienten bildet das Hauptzielkriterium dieser Arbeit. Gemessen wird sie vom Zeitpunkt der autologen Stammzellgabe (Ausgangszeitpunkt) bis zum Tod des Patienten (Endzeitpunkt) bzw. bis zum Austritt aus der Beobachtungseinheit aus anderen Gründen. Als Nebenzielkriterium ist die Dauer des krankheitsfreien Überlebens, d.h. der Zeitraum vom Transplantationszeitpunkt bis zum Auftreten eines Lymphomrezidivs (Endzeitpunkt Rezidiv) definiert.

Die Schätzung der Überlebensrate bzw. krankheitsfreien Überlebensrate, d.h. die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient vom Transplantationszeitpunkt ($t = 0$) mindestens bis zum Zeitpunkt t überlebt bzw. kein Rezidiv erlitten hat, erfolgt durch die Methode von Kaplan und Meier (1958). Bei der Analyse möglicher prognostischer Faktoren, die die Überlebenszeit beeinflussen, werden die Überlebenskurven zweier Gruppen miteinander verglichen. Zur Beantwortung der Frage, ob sich die Kurven signifikant unterscheiden, wird der Log-Rank-Tests herangezogen (Lawless, 1982). Auf diese Weise kann der Einfluss eines einzigen Faktors auf die jeweilige Überlebenszeit im Sinne einer univariaten Analyse geprüft werden. Im Falle mehrerer Untergruppen wird auf die statistische Analyse aufgrund der sehr kleinen Fallzahl verzichtet und die Daten vorgelegt.

Die in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse basieren auf Berechnungen, die mit den Programmen Excel[®] und SPSS[®] auf einem Standard-PC durchgeführt wurden.

4

Ergebnisse

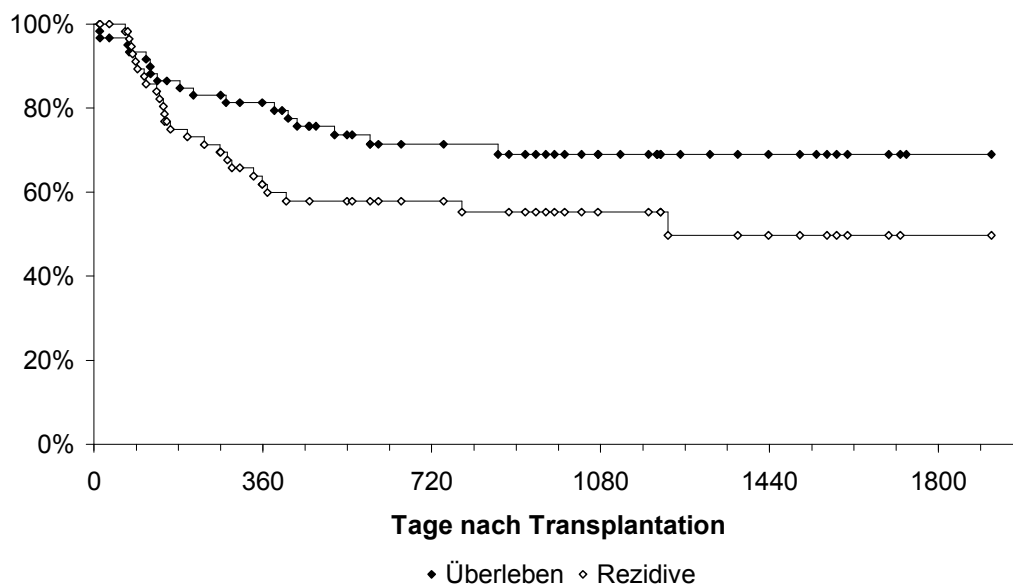
4.1 Rezidivhäufigkeit und Überleben

25 der 60 Patienten erlitten innerhalb des Beobachtungszeitraums ein Rezidiv, wobei 22/25 (88%) der Rezidive im ersten Jahr nach Hochdosistherapie auftraten. Die Rezidive der restlichen 3 Fälle (ein indolentes und zwei aggressive Lymphome) traten 13,6 Monate, 26,1 Monate und 40,8 Monate nach Hochdosistherapie auf. Das nach Kaplan-Meier geschätzte progressionsfreie Überleben lag für das Gesamtkollektiv 1 Jahr nach Hochdosistherapie bei 59,9% und fällt nach 2 ½ Jahren auf 55,2% ab. 3 ½ Jahre nach Ende der Hochdosistherapie sinkt die Wahrscheinlichkeit einer Remission für das beobachtete Kollektiv auf 49,7%, wobei zu diesem Zeitpunkt noch 10 (rezidivfreie) Patienten unter Beobachtung standen. (Vgl. Abb.2) Innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraums sind 19 der 60 Patienten verstorben:

3 Patienten verstarben an einer Infektion im Rahmen der Hochdosistherapie, davon ein Patient am Tag 12 nach Stammzellgabe an einer Pilzpneumonie, ein Patient am Tag 13 nach Stammzellgabe an einer bakteriellen Sepsis und ein weiterer am Tag 72 nach Stammzellgabe an einer nicht beherrschbaren, rezidivierenden systemischen HSV-Infektion mit zerebraler Beteiligung. An Infektionen verstarben des Weiteren 5 Monate nach Hochdosistherapie ein Patient, bei dem zu einem früheren Zeitpunkt eine Splenektomie durchgeführt worden war, sowie 18 Monate nach Hochdosistherapie ein Patient im Rahmen einer allogenen Knochenmarktransplantation, die aufgrund eines erneuten Rezidivs durchgeführt wurde. Ein anderer Patient verstarb 3 ¼ Jahre nach der Therapie an einem Karzinom, ohne dass es in dieser Zeit zu einem Rezidiv des Lymphoms gekommen war. Da weder das Lymphom, noch dessen Therapie direkt mit dem Tod dieses Patienten in Zusammenhang standen, wird dieser in der Berechnung der Überlebenskurven nicht berücksichtigt und definiert lediglich den

Endpunkt der Beobachtungsdauer. Dasselbe gilt für den oben erwähnten splenektomierten Patienten, der 5 Monate nach der Hochdosistherapie an einer Sepsis verstarb. Die übrigen 13 Todesfälle sind alle auf die fortschreitende Lymphomerkkrankung zurückzuführen. Die nach Kaplan-Meier geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit (Vgl. Abb.2) beträgt Ein Jahr nach Hochdosistherapie 81,3% und bleibt nach knapp 2 ½ Jahren bei 69% stabil.

Abb. 2 **Überleben und Rezidive nach Hochdosistherapie**



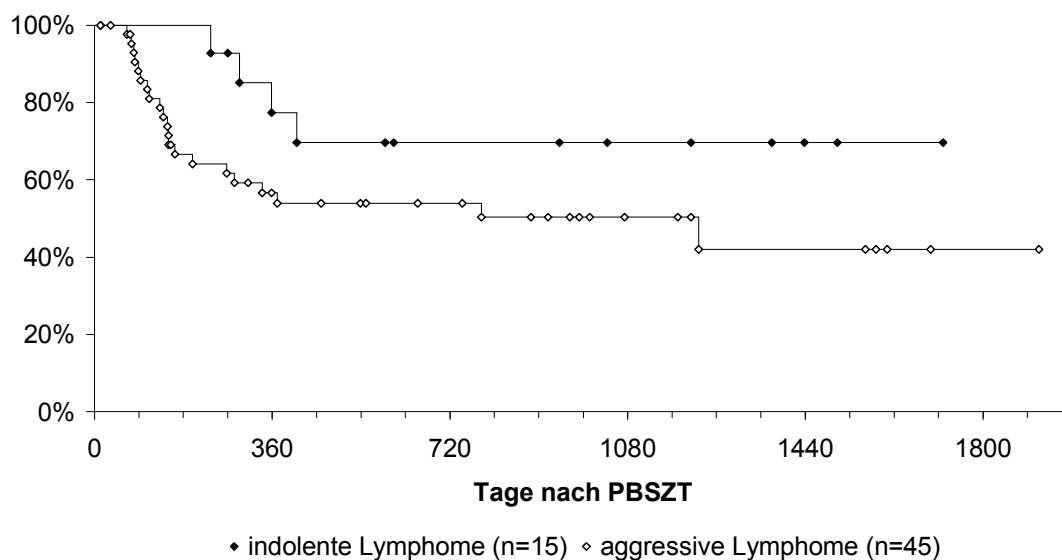
4.2 Klinische WHO-Eingruppierung

Hinsichtlich der Rezidive traten in der Gruppe der aggressiven Lymphome (n=45) von insgesamt 21 Rezidiven 66,7% (n=14) innerhalb der ersten 6 Monate, über 90% (n=19; 90,4%) innerhalb des ersten Jahres nach Hochdosistherapie auf. Nur zwei Patienten dieser Gruppe erlitten nach 26 Monaten (T-zellreiches B-NHL) bzw. 40 Monaten (CB-Lymphom) ein Spätrezidiv ihrer Erkrankung. Die Remissionsrate liegt nach einem Jahr bei 53,9% und nach 2 ½ Jahren bei 50,3%. (Vgl. Abb.3)

Die Rezidive (n=4) in der Gruppe der indolenten Lymphome (n=15) werden innerhalb der ersten 14 Monate nach Hochdosistherapie beobachtet, und lassen die Wahrscheinlichkeit eines rezidivfreien Überlebens auf 69,6% fallen. (Vgl. Abb.3) Zuvor war bei zwei dieser Patienten die Hochdosistherapie als Konsolidierung nach Abschluss einer konventionellen Chemotherapie (CHOP) durchgeführt worden. Die beiden weiteren Rezidive dieser Gruppe

erlitten die Patientinnen, die die Hochdosistherapie nach einem Frührezidiv bzw. nach dem ersten Rezidiv erhalten hatten. Die übrigen Patienten (n=11) blieben bis zum Ende des Beobachtungszeitraums rezidivfrei.

Abb. 3 **Rezidive nach PBSZT in Abhängigkeit der klinischen WHO-Eingruppierung**



In Hinblick auf das Gesamtüberleben nach Hochdosistherapie traten in der Gruppe der aggressiven Lymphome innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraums 18 Todesfälle auf, wovon drei auf Infektionen entfallen: 1 Patient verstarb im Rahmen der Hochdosistherapie noch in der Zytopenie an einer Pilzsepsis, ein weiterer 2 ½ Monate nach Hochdosistherapie an einer rezidivierenden Virusinfektion und ein weiterer 5 Monate nach Hochdosistherapie an einer bakteriellen Sepsis. Bei diesem Patienten war bei Erstdiagnose des Lymphoms 1999 eine Splenektomie durchgeführt worden. Ein weiterer Patient verstarb 39 Monate nach der Hochdosistherapie an einem soliden Tumor, ohne dass ein Rezidiv des Lymphoms aufgetreten war. Die übrigen Todesfälle (n=14) waren jeweils auf die Grunderkrankung zurückzuführen, wobei sich in dieser Gruppe auch ein Patient findet, bei dem aufgrund eines erneuten Rezidivs seiner Erkrankung eine allogene Knochenmarktransplantation durchgeführt wurde, in deren Rahmen er an einer infektiösen Komplikation verstarb. Die Überlebensrate für die aggressiven Lymphome liegt nach einem Jahr bei 77,1% und stabilisiert sich nach 2 ½ Jahren bei 60,3%. (Vgl. Abb.5) Zu diesem Zeitpunkt sind noch 17 Patienten dieser Gruppe unter Beobachtung. In der Gruppe der indolenten Lymphome (n=15) trat innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraums ein Todesfall auf, der auf eine bakterielle Sepsis im

Rahmen der Hochdosistherapie zurückzuführen war. Die Überlebensrate liegt für die übrigen Patienten nach diesem Zeitpunkt bei 93,3%. (Vgl. Abb.4) Die mittlere Überlebenszeit beträgt für die indolenten Lymphome 53,5 Monate (95% Konfidenzintervall: 46,3; 60,7) und 42,6 Monate (95% Konfidenzintervall: 34,3; 50,8) für die aggressiven Lymphome ($p=0,04$).

Abb. 4

Gesamtüberleben indolenter Lymphome nach PBSZT

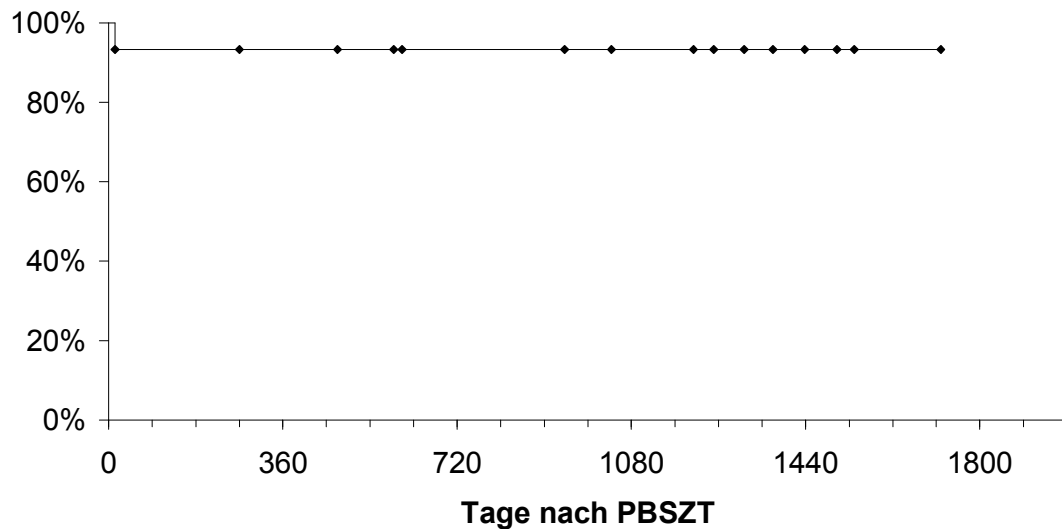
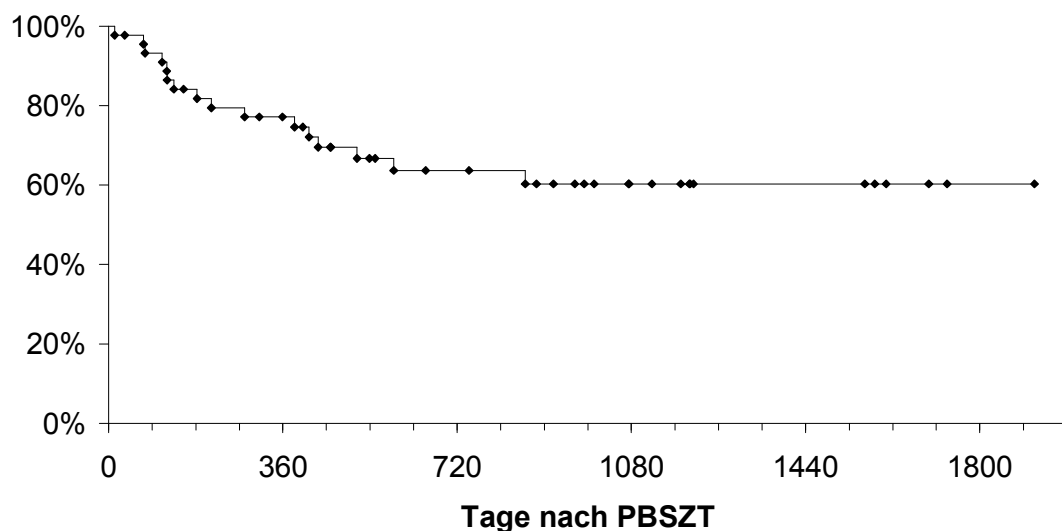


Abb. 5

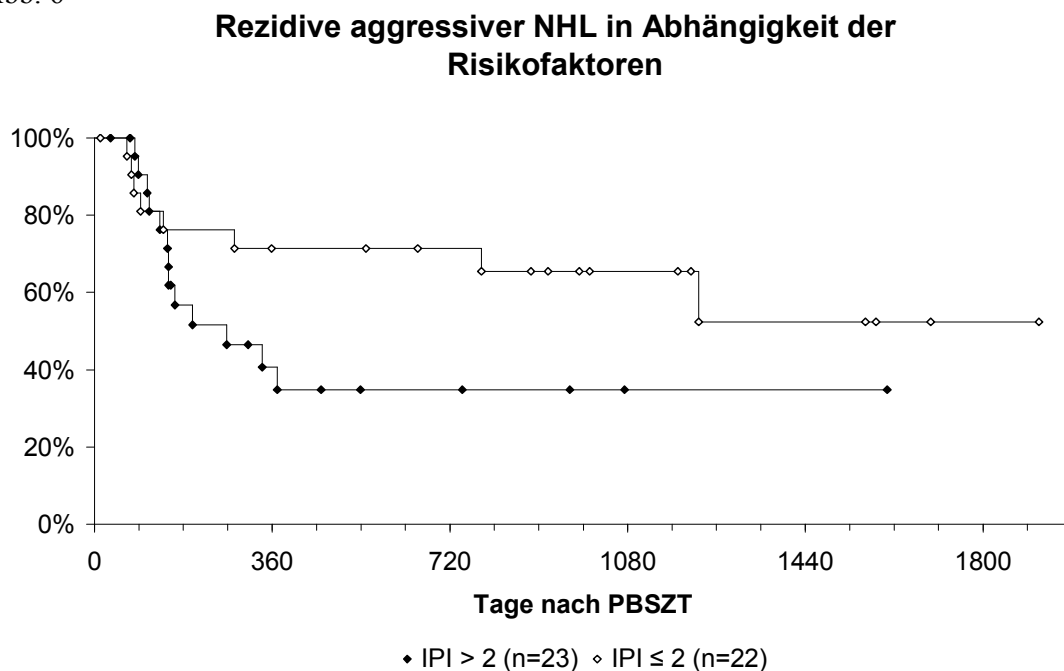
Gesamtüberleben aggressiver Lymphome nach PBSZT



4.3 Internationaler Prognostischer Index

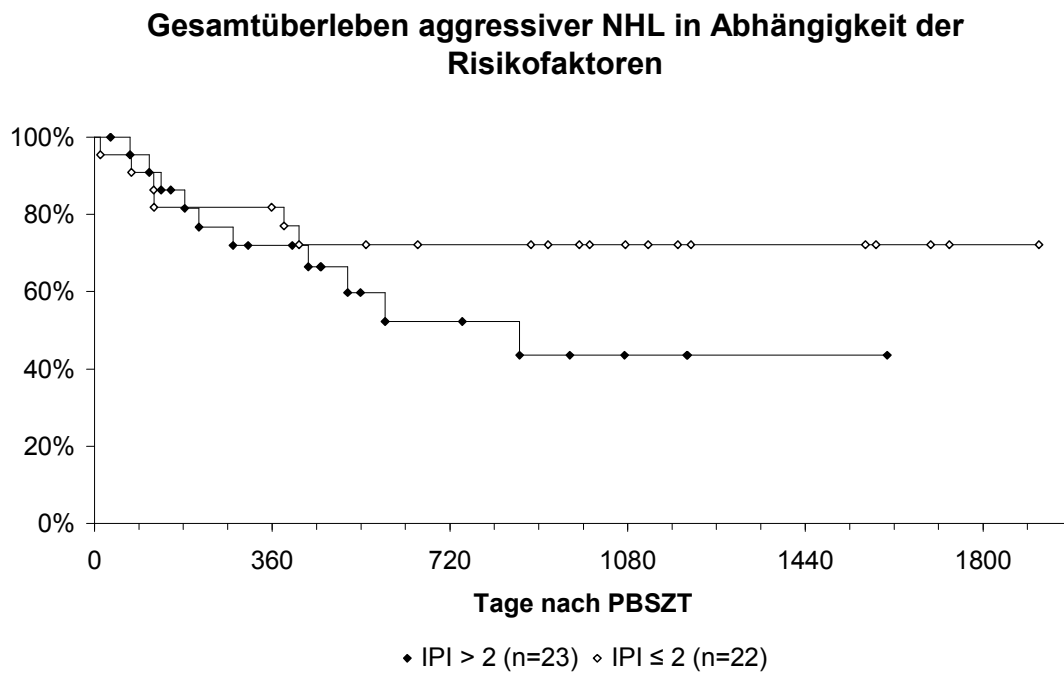
Für die aggressiven Lymphome sind nach dem „Internationalen Prognostischen Index“ (IPI) mehrere Risikofaktoren definiert worden. Analysiert man die Daten des beobachteten Patientenkollektivs hinsichtlich dieser Risikofaktoren (Einschränkung siehe Material und Methoden), so lassen sich bei den aggressiven Lymphomen folgende Beobachtungen machen: In der Gruppe mit bis zu zwei Risikofaktoren (n=22) traten 6 der 8 Rezidive (75%) innerhalb des ersten Jahres, davon 5 innerhalb der ersten 6 Monate nach Hochdosistherapie auf. Die nach Kaplan-Meier geschätzte Remissionsrate liegt für diese Patienten nach einem Jahr bei 71,4% und bei 65,5% nach 2 ½ Jahren. (Vgl. Abb.6) Durch ein Spätrezidiv nach über 40 Monaten fällt sie nach ca. 3 ½ Jahren nochmals ab, zu diesem Zeitpunkt sind noch 5 Patienten unter Beobachtung. Die Remissionsrate der Patienten mit mehr als zwei Risikofaktoren (n=23) fällt durch das Auftreten aller Rezidive (n=13) im ersten Jahr nach Hochdosistherapie innerhalb dieses Zeitraums rasch auf 34,8%. Nach dieser Zeit tritt in dieser Gruppe kein Rückfall mehr auf und die Remissionsrate bleibt im weiteren Verlauf konstant. (Vgl. Abb.6) Die mittlere krankheitsfreie Überlebenszeit beträgt für die Patienten mit bis zu 2 Risikofaktoren 39,6 Monate (95% Konfidenzintervall: 27,6; 51,6) und 22,6 Monate (95% Konfidenzintervall: 12,5; 32,8) für die Patienten mit mehr als 2 Risikofaktoren (p= 0,15).

Abb. 6



Die Überlebenskurven der Patienten mit aggressivem Lymphom verhalten sich entsprechend, mit einer nach Kaplan-Meier geschätzten 2 ½-Jahres-Überlebensrate von 72,2% für die Patienten mit bis zu zwei Risikofaktoren und einer von 43,6% für die Patienten mit mehr als zwei Risikofaktoren. (Vgl. Abb.7) In beiden Gruppen ist jeweils ein Todesfall auf infektiöse Komplikationen im Rahmen der Hochdosistherapie zurückzuführen. Die mittlere Überlebenszeit beträgt für die Patienten mit bis zu 2 Risikofaktoren 47,8 Monate (95% Konfidenzintervall: 36,9; 58,7) und 30,8 Monate (95% Konfidenzintervall: 20,9; 40,7) für die Patienten mit mehr als 2 Risikofaktoren ($p= 0,20$).

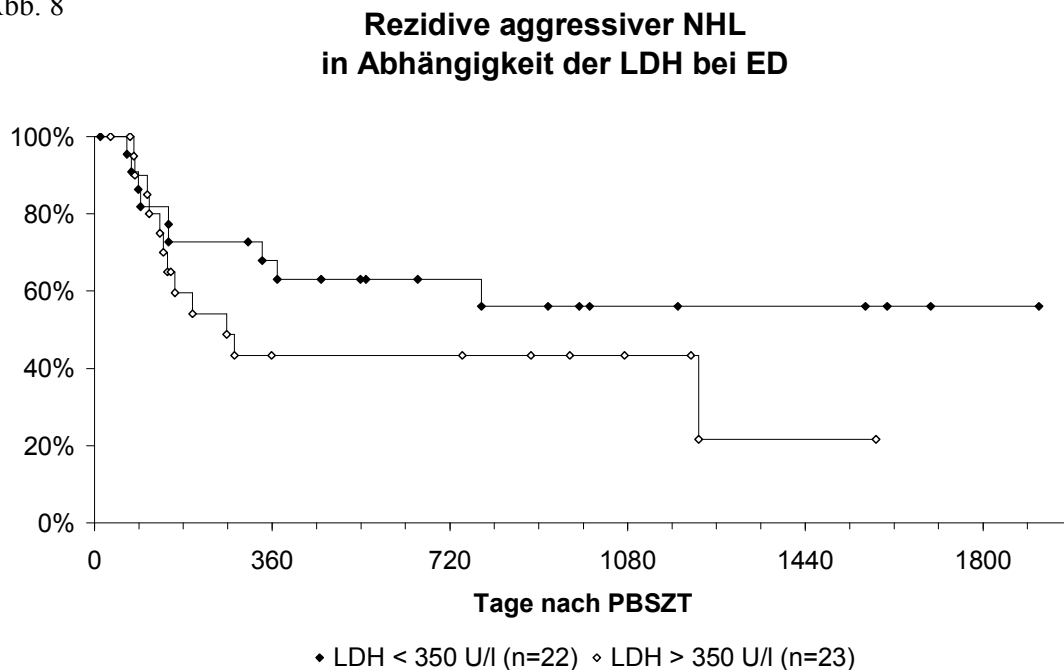
Abb. 7



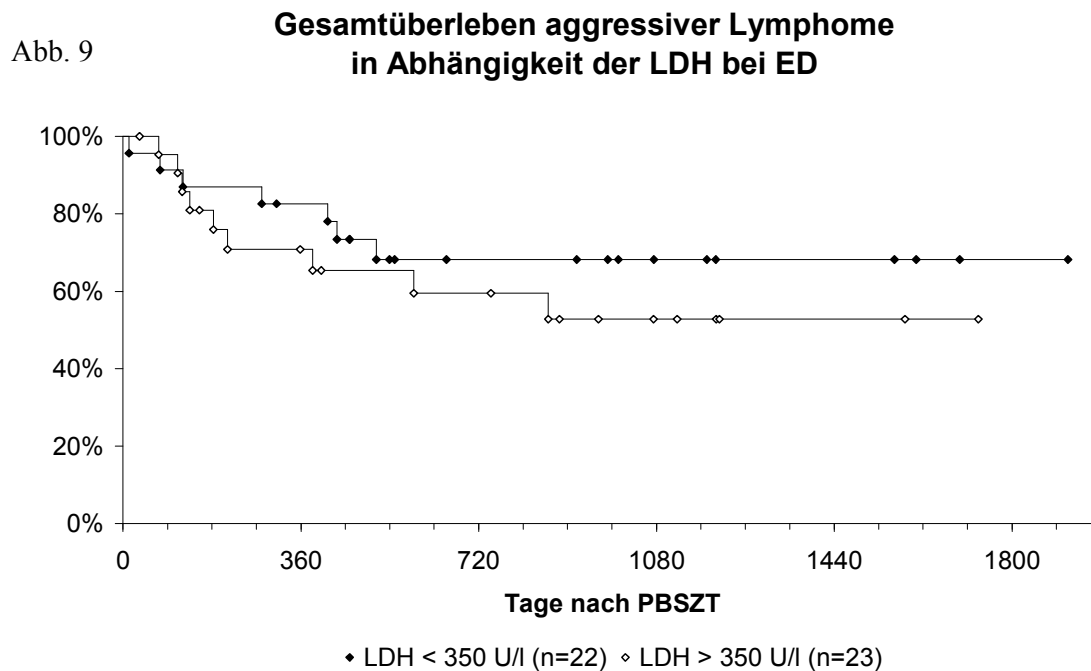
4.3.1 LDH

23 der Patienten mit aggressivem Lymphom (n=45) hatten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine Serum-LDH von über 350 U/l (normal bis 240 U/l), bei 22 Patienten lag dieser Wert zum Diagnosezeitpunkt darunter. Ein Jahr nach Hochdosistherapie liegt die Remissionsrate für Patienten mit einer LDH bis 350 U/l bei 63% und bei 43% für die Patienten mit einer initialen LDH von über 350 U/l. (Vgl. Abb.8) Nach 2 ½ Jahren beträgt diese Rate 56% bzw. 43%. Die mittlere krankheitsfreie Überlebenszeit beträgt 39,6 Monate für die Patienten mit einer Serum-LDH unter 350 U/l (95% Konfidenzintervall: 27,6; 51,7) und 23,3 Monate (95% Konfidenzintervall: 13,3; 33,2) wenn die LDH darüber lag (p= 0,19).

Abb. 8



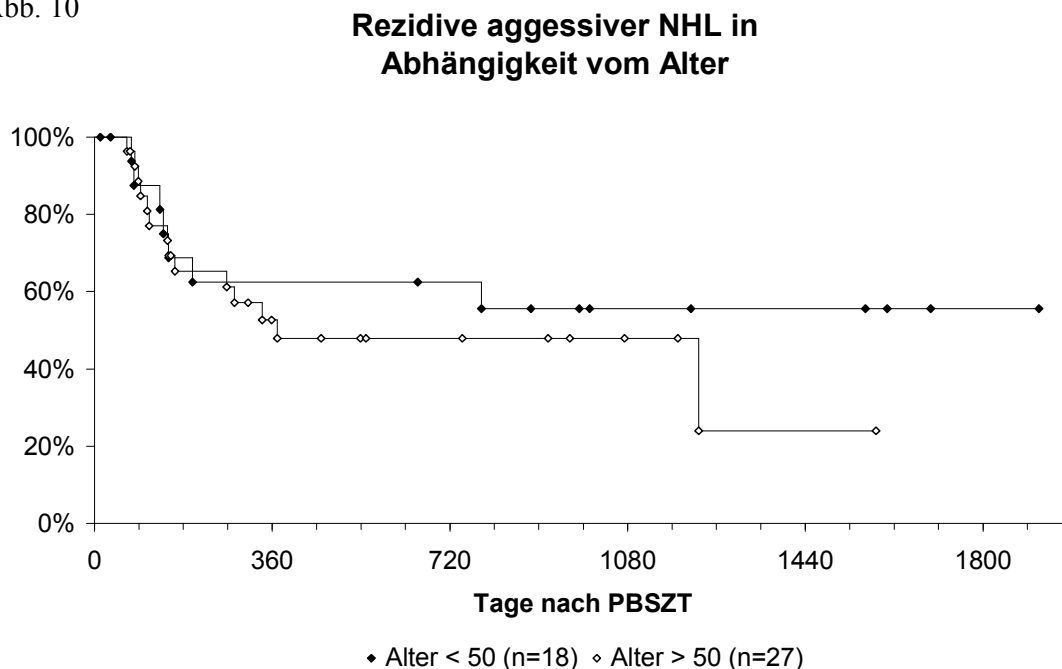
Zwischen Überlebensrate und LDH-Erhöhung sind die Unterschiede in diesem Kollektiv geringer. (Vgl. Abb.9) Für die Patienten mit einer initialen Serum-LDH unter 350 U/l beträgt die geschätzte Überlebensrate ein Jahr nach Hochdosistherapie 82,6% und 68,2% nach 2 ½ Jahren. Für die Patienten des Kollektivs mit einer Serum-LDH über 350 U/l liegt sie etwas niedriger bei 70,8% nach einem Jahr und 52,8% nach 2 ½ Jahren. Die mittlere Überlebenszeit beträgt für die Patienten mit einer Serum-LDH bis 350 U/l 46,4 Monate (95% Konfidenzintervall: 35,6; 57,1) und 35,6 Monate (95% Konfidenzintervall: 24,8; 46,5) für die Patienten mit einer höheren Serum-LDH ($p= 0,37$).



4.3.2 Patientenalter

Die Patienten mit aggressivem Lymphom wurden in eine Gruppe der unter 50-Jährigen und eine der über 50-Jährigen eingeordnet. In der jüngeren Gruppe (n=18) fällt die nach Kaplan-Meier geschätzte Remissionsrate innerhalb des ersten Jahres auf 62,5%, bei den über 50-Jährigen (n=27) auf 47,9%. (Vgl. Abb.10) Für die übrige Beobachtungszeit bleiben beide Kurven auf diesem Niveau. Ein Spätrezidiv in der Gruppe der über 50-jährigen Patienten lässt die Kurve nach ca. 3 ¼ Jahren abfallen, wobei zu diesem Zeitpunkt allerdings nur noch 2 Patienten dieser Gruppe beobachtet werden.

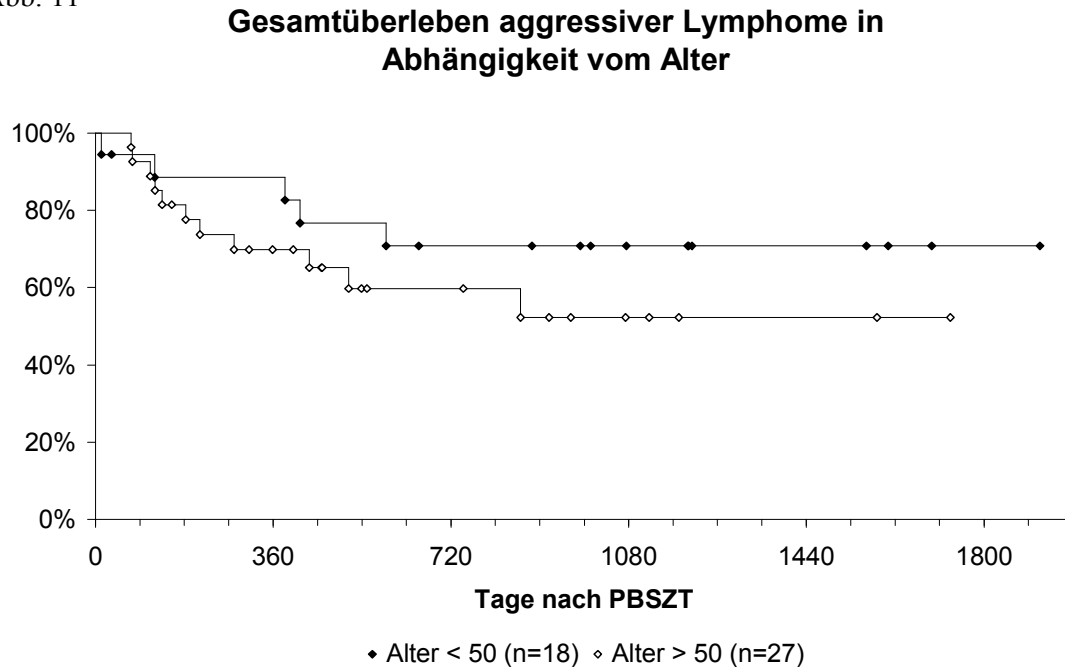
Abb. 10



Hinsichtlich des Überlebens nach durchgeführter Hochdosistherapie liegen die Zahlen für das jüngere Patientenkollektiv tendenziell etwas günstiger, als für die über 50-Jährigen. Zwei der sechs Todesfälle in der Gruppe der unter 50-Jährigen waren auf infektiöse Komplikationen im Rahmen der Leukopenie unmittelbar nach Hochdosistherapie zurückzuführen. Die übrigen vier Todesfälle entfielen auf das Fortschreiten der Lymphomerkrankung. Nach einem Jahr liegt die Überlebensrate dieser Gruppe bei 88,9%, nach 2 ½ Jahren bei 70,8%. (Vgl. Abb.11) Bei den über 50-Jährigen war von den insgesamt 16 Todesfällen einer auf eine rezidivierende Virusinfektion zurückzuführen, alle übrigen auf Rezidive und das Fortschreiten der Lymphomerkrankung. Nach einem Jahr beträgt die Überlebensrate dieser Gruppe 69,8%,

nach 2 ½ Jahren 52,3%. Über die gesamte weitere Beobachtungszeit ändert sich die Überlebensrate in beiden Altersgruppen nicht mehr. (Vgl. Abb.11)

Abb. 11



4.4 Therapieschemata

Betrachtet man die drei bei der Hochdosistherapie zur Anwendung kommenden Schemata in Hinsicht auf die Rezidivraten lassen sich folgende Beobachtungen machen:

Die Patienten, die Ganzkörperbestrahlung und Cyclophosphamid erhalten haben (n=19), haben eine nach Kaplan-Meier geschätzte Wahrscheinlichkeit von 70,9% nach einem Jahr noch rezidivfrei zu sein. Diese Zahl ist jedoch mit Vorbehalt zu interpretieren, da bei 11 von 19 Patienten die Diagnose eines indolenten Lymphoms gestellt wurde. Betrachtet man aus dieser Gruppe nur die aggressiven Lymphome (n=8), liegt diese Wahrscheinlichkeit bei 60%. Das Patientenkollektiv, das das CVB-Schema (n=16) als Konditionierungstherapie erhalten hat, hat nach einem Jahr eine nach Kaplan-Meier geschätzte Wahrscheinlichkeit von 75% und nach 2 ½ Jahren von 62,5% rezidivfrei zu sein. Betrachtet man auch hier nur die aggressiven Lymphome (n=13), so liegt die Wahrscheinlichkeit der Rezidivfreiheit für diese Gruppe nach einem Jahr bei 69,2%, nach 2 ½ Jahren bei 61,5%. Demgegenüber haben die nach dem BEAM-Schema behandelten Patienten (n=25; 24 davon aggressive NHL) nur eine

Wahrscheinlichkeit von 38,6% nach einem Jahr kein Rezidiv erlitten zu haben. Im Verlauf ändert sich diese Zahl nicht mehr. (Vgl. Abb.12 und Abb.13)

Abb.12

Einfluss der Therapieschemata auf das rezidivfreie Überleben aggressiver und indolenter Lymphome

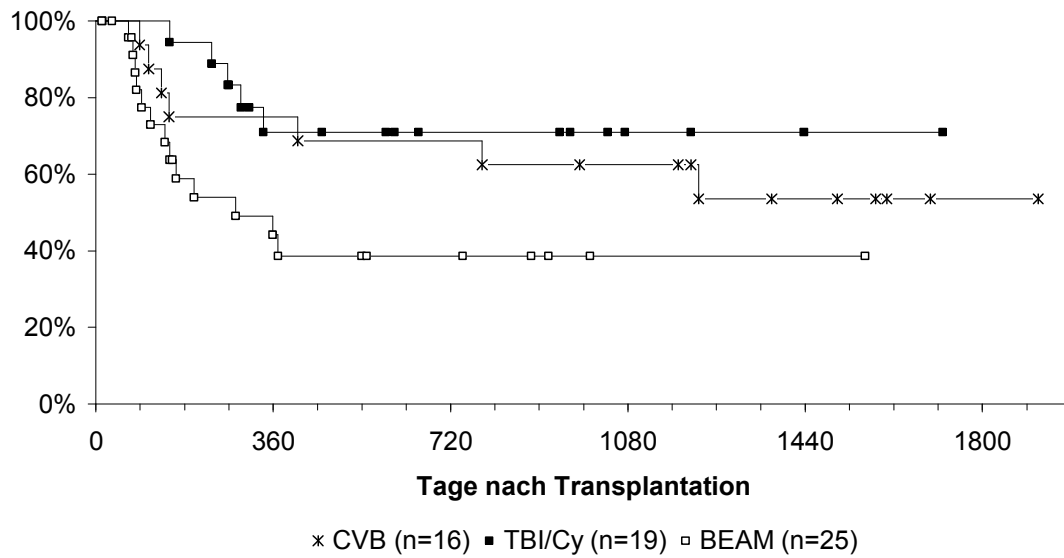
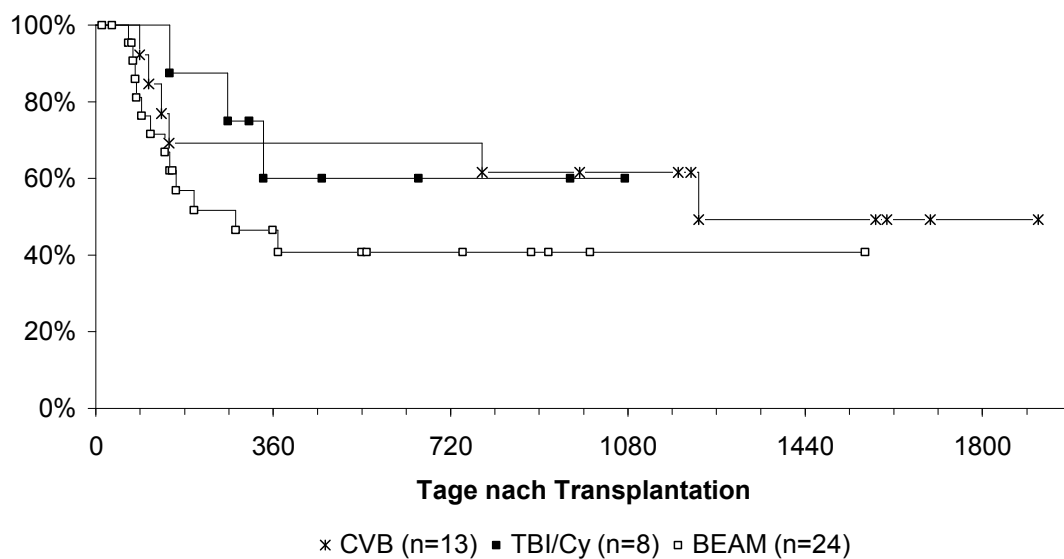


Abb. 13

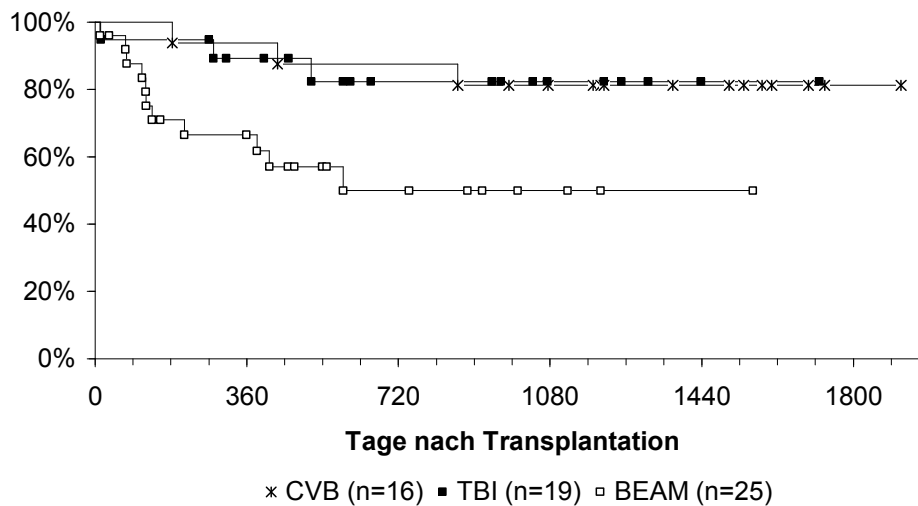
Einfluss der Therapieschemata auf das rezidivfreie Überleben aggressiver Lymphome



Die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit liegt für Patienten, die Ganzkörperbestrahlung und Cyclophosphamid bzw. CVB erhalten haben nach einem Jahr bei 89,2% bzw. 93,8% und fällt über den weiteren Beobachtungszeitraum auf 82,3% bzw. 81,3% ab. (Vgl. Abb.14) Zum gleichen Zeitpunkt liegt sie für die nach dem BEAM-Schema behandelten Patienten bei 66,5%. In dieser Gruppe verstarben im ersten halben Jahr nach Hochdosistherapie 5 Patienten an einem Rezidiv (ausnahmslos hochmaligne B-NHL) und 2 Patienten an einer Sepsis im Rahmen der Therapie.

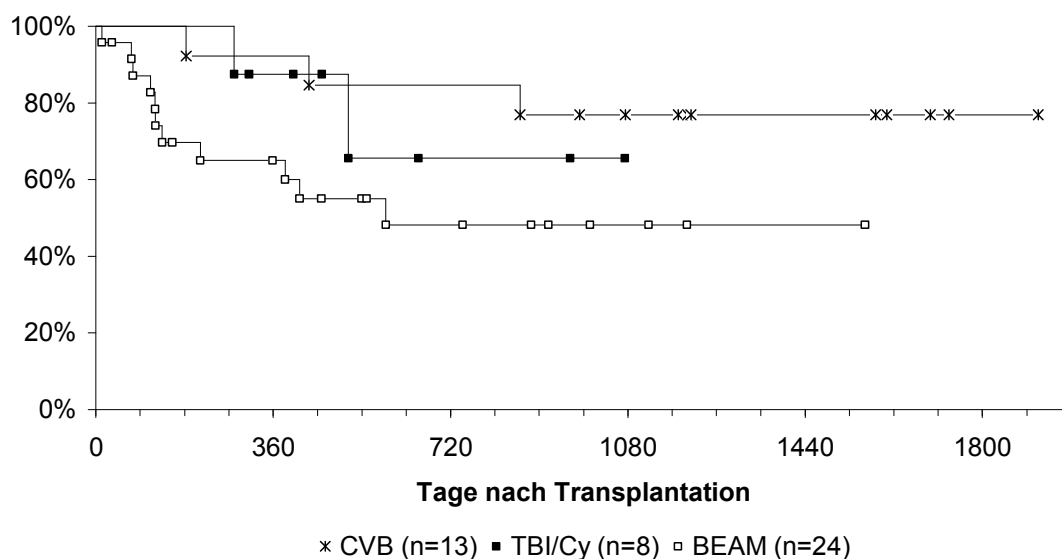
Abb. 14

Einfluss der Therapieschemata auf das Gesamtüberleben aggressiver und indolenter Lymphome



Für die aggressiven Lymphome liegt die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit 1 bzw. 2 ½ Jahre nach Hochdosistherapie nach dem CVB-Schema bei 92,3% bzw. 76,9%, nach dem BEAM-Schema bei 65,1% bzw. 48,2% und bei Ganzkörperbestrahlung und Cyclophosphamid bei 87,5% bzw. 65,6%. (Vgl. Abb.15)

Abb. 15 **Einfluss der Therapieschemata auf das Gesamtüberleben aggressiver Lymphome**



4.5 Indikation zur Hochdosistherapie

Je nach Indikation, die zur Hochdosistherapie geführt hatte, unterscheiden sich die rezidivfreien Überlebensraten der verschiedenen Gruppen. (Vgl. Abb.16) Die Patienten, die die Hochdosistherapie im Sinne einer Konsolidierungstherapie (n=17) erhielten, haben eine geschätzte Wahrscheinlichkeit von 74,5% nach einem Jahr noch rezidivfrei zu sein. Nach 2 ½ Jahren liegt diese Wahrscheinlichkeit bei 65,2%. Die Patienten, bei denen die Hochdosistherapie aufgrund des ersten Rezidivs ihrer Erkrankung (n=14) durchgeführt wurde, sind mit einer Wahrscheinlichkeit von 65,6% nach einem und 54,7% nach 2 ½ Jahren rezidivfrei. Nach knapp 3 ½ Jahren fällt sie auf 41% ab. Wenn die Hochdosistherapie aufgrund eines Frührezidivs oder einer refraktären Erkrankung durchgeführt wurde (n=10), war die Prognose der Patienten dieser Subgruppe deutlich schlechter. Sämtliche Rezidive dieser Gruppe traten innerhalb des ersten Jahres auf und ließen die Wahrscheinlichkeit der Patienten, nach dieser Zeit noch rezidivfrei zu sein auf 40% sinken. Von den 5 Patienten, die aufgrund einer Tumorprogression unter Initialtherapie oder eines ungenügenden Ansprechens hochdosistherapiert wurden erlitt nur ein Patient ein Rezidiv. Die übrigen waren 15, 22, 39 und 52 Monate nach Hochdosistherapie noch rezidivfrei.

Die schlechteste Prognose hatten die Patienten, die vor der Hochdosistherapie schon mehrfach Rezidive (≥ 2) erlitten hatten (n=8). Die Rezidive traten alle innerhalb der ersten 9 Monate nach Hochdosistherapie auf. Nach dieser Zeit waren nur noch 2 (25%) der Patienten in Remission, diese hielt allerdings bis zum Stichtag an. Von den 11 Patienten, die im Rahmen der Studie für niedrigmaligne Lymphome behandelt wurden, erlitten 2 innerhalb des ersten Jahres ein Rezidiv. Die geschätzte Wahrscheinlichkeit nach dieser Zeit in Remission zu sein, betrug für diese Gruppe 78,8%.

Bezüglich des Überlebens besteht nach 2 ½ Jahren kein Unterschied zwischen den „konsolidierend“ hochdosistherapierten Patienten und denen, die nach dem ersten Rezidiv diese Behandlung erhalten haben (76% versus 75%). Die Überlebenschancen für die Patienten aus der Gruppe der schlecht ansprechenden Lymphome „NC/Progression/Frührezidiv“ und der Patienten mit multiplen Rezidiven (≥ 2 .Rezidiv) liegt erwartungsgemäß mit 46,7% bzw. 31,3% deutlich niedriger. In der Gruppe der Studienpatienten verstarb ein Patient im Rahmen der Therapie an einer bakteriellen Sepsis. Die Überlebenschancen liegen für diese Gruppe über den gesamten Beobachtungszeitraum bei 90,9%. (Vgl. Abb.17)

Abb. 16

Rezidivfreies Überleben aggressiver und indolenter Lymphome in Abhängigkeit der Indikation

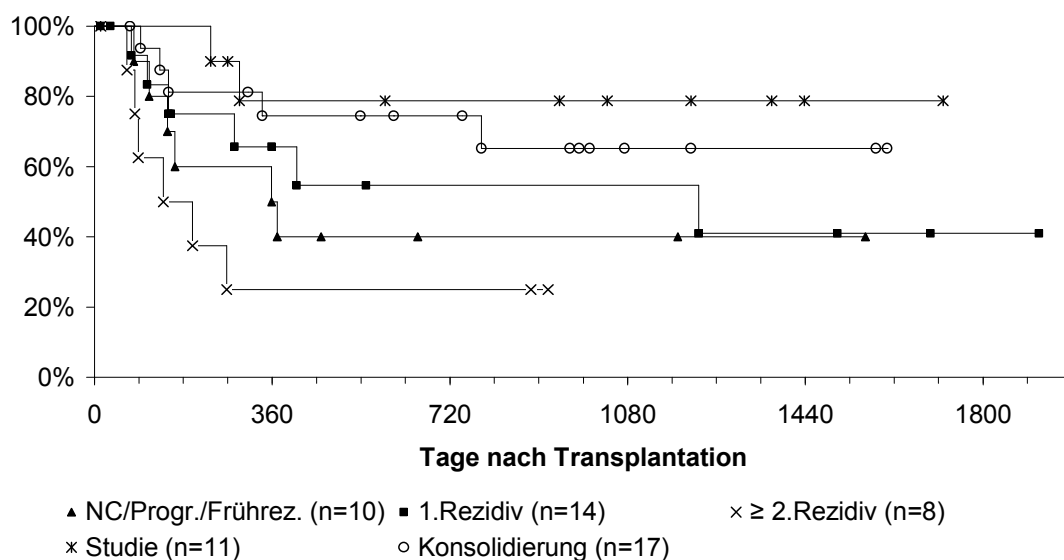
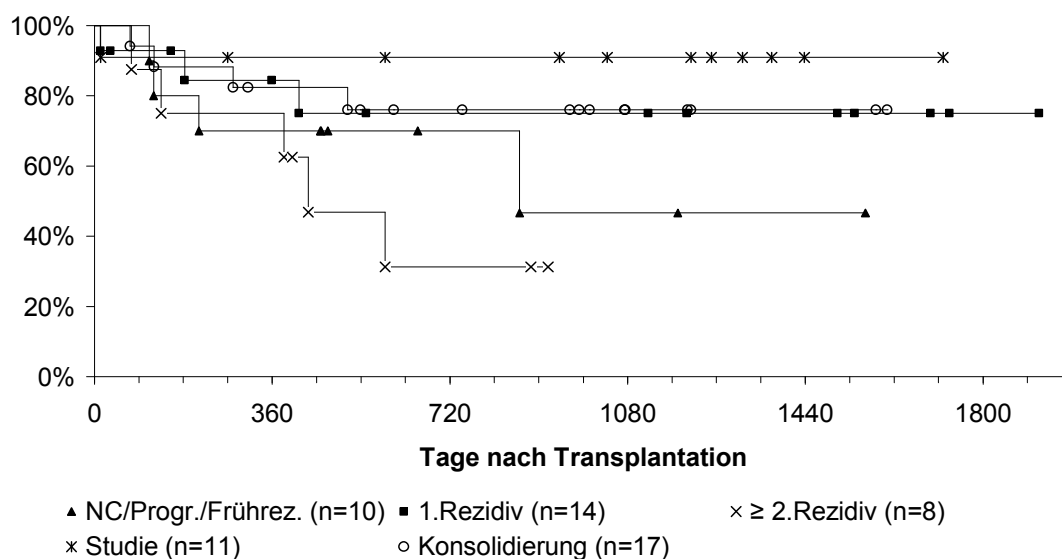


Abb. 17 **Gesamtüberleben aggressiver und indolenter Lymphome in Abhängigkeit der Indikation**



4.6 Ansprechen vor Hochdosistherapie

Durch die der Hochdosistherapie unmittelbar vorangehende Chemotherapie (meist DHAP oder DexaBEAM) konnte bei 18 Patienten eine komplette (CR) und bei 38 Patienten eine partielle Remission (PR) erreicht werden. Bei 4 Patienten zeigte das Lymphom ein nur geringes oder kein Ansprechen (NC) auf die remissionsinduzierende Therapie. Es handelte sich hierbei ausschließlich um aggressive Lymphome. Zwar konnte durch die Hochdosistherapie bei 3 dieser Patienten eine partielle Remission erreicht werden, innerhalb von 9 Monaten hatten jedoch alle ein erneutes Rezidiv entwickelt.

Bezüglich der Rezidivrate unterscheiden sich die beiden Gruppen kaum. (Vgl. Abb.18) In beiden Gruppen treten die meisten Rezidive im ersten Jahr nach Hochdosistherapie auf. Nach 2 ½ Jahren liegt die geschätzte Wahrscheinlichkeit einer Remission in der Gruppe der „CR-Patienten“ bei 57,4%, die der „PR-Patienten“ bei 61%. Auch in Hinblick auf das Überleben gibt es zwischen der „CR-Gruppe“ und der „PR-Gruppe“ keine Unterschiede. (Vgl. Abb.19) Die Überlebenswahrscheinlichkeit fällt innerhalb der ersten 2 Jahre auf 76,4% bzw. 71,6% und bleibt über die gesamte weitere Beobachtungszeit auf diesem Niveau stabil. Von den vier Patienten ohne Ansprechen auf die remissionsinduzierende Therapie (NC) verstarben drei innerhalb des Beobachtungszeitraums an ihrer Erkrankung.

Abb. 18

Rezidive aggressiver und indolenter Lymphome in Abhängigkeit vom Ansprechen vor Hochdosistherapie

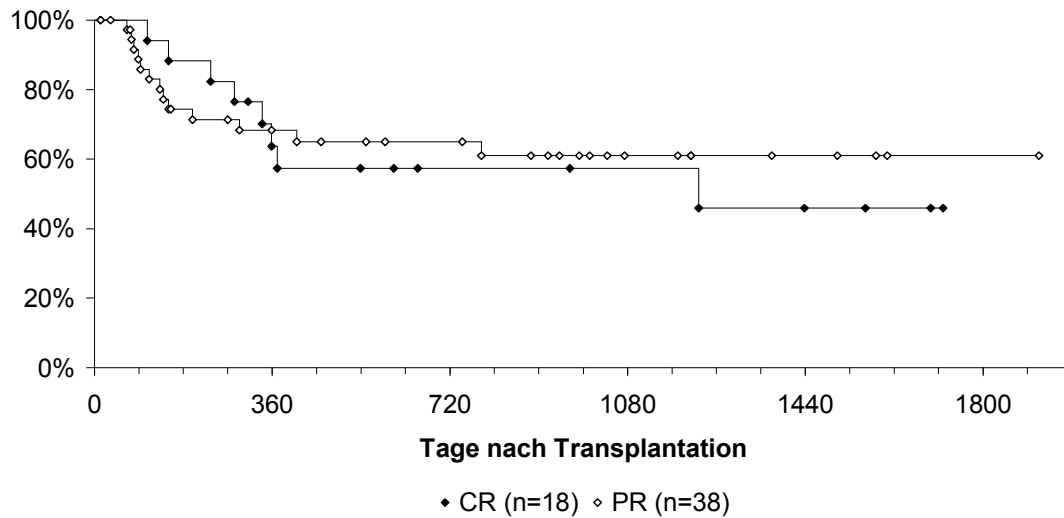
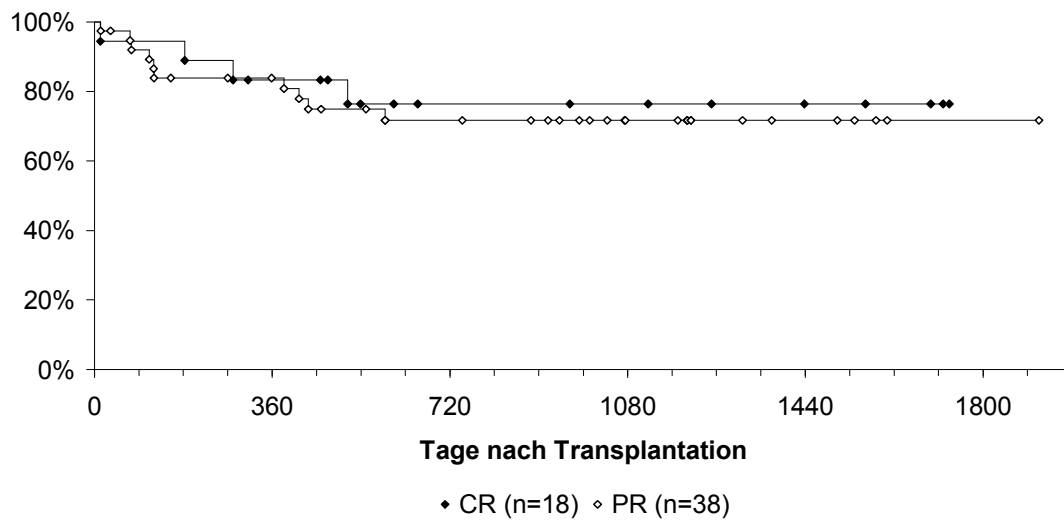


Abb. 19

Gesamtüberleben aggressiver und indolenter Lymphome in Abhängigkeit vom Ansprechen vor Hochdosistherapie



5

Diskussion

Zur Frage des Stellenwerts der Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation in der Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen sind in den letzten Jahren zahlreiche Studien durchgeführt worden. Seit den Ergebnissen von Philip *et al.* (1995) gilt ihr Einsatz bei jüngeren Patienten mit chemosensiblen erstem Rezidiv eines aggressiven Lymphoms inzwischen als Standard. Für andere Situationen ist die Bedeutung einer Hochdosistherapie noch nicht vollständig geklärt. Dies gilt vor allem für den Einsatz im Rahmen der Primärtherapie bei aggressiven Lymphomen sowie generell in der Therapie indolenter Lymphome. Demzufolge kommt die Hochdosistherapie außerhalb von Studien bisher nur für die oben genannten Patienten in Frage. Im Einzelfall erscheint sie bisweilen als sinnvollste Möglichkeit der Behandlung. In unserer Klinik wurde in diesen Fällen das Procedere innerhalb eines hämatologisch-onkologischen Konsils beschlossen. Um einen Gesamtüberblick über die Resultate der so zwischen Juli 1998 und April 2003 außerhalb von Studien hochdosistherapierten Patienten zu erlangen, wurden deren Daten ausgewertet und in dieser Arbeit vorgestellt. Ergänzend werden die Ergebnisse der in diesem Zeitraum im Rahmen der „GLSG-Studie für niedrigmaligne Lymphome“ behandelten Patienten angeführt. Folglich stellt die in dieser Arbeit retrospektiv untersuchte Patientengruppe ein extrem heterogenes Kollektiv dar. Die Kollektive der meisten Studien sind äußerst selektioniert, intensiv vorbehandelte Patienten werden häufig ausgeschlossen. Ein Vergleich des hier vorgestellten Kollektivs mit anderen Arbeiten wird zusätzlich dadurch erschwert, als dass sich die Patienten dieses Kollektivs nicht nur hinsichtlich des histologischen Subtyps, Risikofaktoren und Hochdosistherapieschemata unterscheiden, sondern vor allem auch in Bezug auf die Indikation, die zur Hochdosistherapie führte. Nachdem es sich überdies um ein relativ kleines Kollektiv handelt, können die Ergebnisse allenfalls Tendenzen angeben. Diese Einschränkung muss im Vergleich mit den Resultaten anderer Arbeiten beachtet werden.

Indolente Lymphome

Gegenüber den aggressiven Lymphomen traten die Rezidive bei den Patienten mit indolentem Lymphom deutlich später auf. Die Rate des progressionsfreien Überlebens betrug nach einem Jahr 77% und nach 2 ½ Jahren 70%. Die Überlebensrate für die Patienten mit indolentem Lymphom lag nach diesem Ereignis für den kompletten Zeitraum bei 93%, nachdem ein Patient im Rahmen der Hochdosistherapie an einer Sepsis verstarb. Während der gesamten Beobachtungszeit war jedoch kein Patient an der Grunderkrankung verstorben. Diese Beobachtungen entsprechen dem typischen Verlauf indolenter Lymphome. Sie zeichnen sich durch regelhaft auftretende Rezidive und ihren langsamen, oft jahrelangen Verlauf aus. Die langen Zeitskalen erschweren aber Studien auf diesem Gebiet. Horning *et al.* (2001) konnte in einer monozentrischen Studie nach hochdosierter Radiochemotherapie und autologer Stammzelltransplantation eine 10-Jahres-Überlebensrate von 86% erreichen, aber auch mit konventioneller Therapie allein sind Krankheitsverläufe von über 10 Jahren bei dieser Erkrankung nicht ungewöhnlich. Apostolidis *et al.* (1999) konnte durch eine Hochdosistherapie bei Patienten mit rezidiviertem follikulärem Lymphom keine Verbesserung des Gesamtüberlebens, jedoch ein verlängertes progressionsfreies Überleben nachweisen. Ein Vergleich der GLSG-Studiengruppe (Lenz *et al.*, 2004) von konsolidierender Hochdosistherapie nach CHOP versus Interferon-alpha-Erhaltungstherapie zeigte ebenfalls eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Intervalls, der Einfluss auf das Gesamtüberleben kann aber aufgrund der beschränkten Beobachtungszeit noch nicht beurteilt werden. Eine Hochdosistherapie allein zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens erscheint nicht sinnvoll bei einer Erkrankung, die lange keine Beschwerden hervorruft und häufig mit einer ambulant durchführbaren Chemotherapie behandelbar ist. Die bisherigen Erfahrungen in der Therapie indolenter Lymphome lassen vermuten, dass diese Krankheit auch durch eine Hochdosistherapie mit autologer Transplantation nicht heilbar sein wird. Der Nutzen einer Hochdosistherapie muss gegenüber den nicht unerheblichen Risiken und Kosten abgewogen werden. Die Bedeutung dieser Therapie in der Behandlung indolenter Lymphome zu ermitteln, bleibt somit weiterhin Gegenstand von Studien.

Aggressive Lymphome

In der Gruppe der aggressiven Lymphome fällt der frühe Zeitpunkt der Rezidive nach Hochdosistherapie auf. Im gesamten Beobachtungszeitraum erlitten in dieser Gruppe 21 Patienten ein Rezidiv, davon traten 2/3 innerhalb des ersten halben Jahres und über 90% innerhalb des ersten Jahres nach Hochdosistherapie auf. Das frühe Auftreten der Rezidive spiegelt die Aggressivität der Erkrankung wider. Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine Studie der Deutschen Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin Lymphome (Kaiser *et al.*, 2002). Patienten mit neu diagnostiziertem aggressivem Lymphom erhielten eine Hochdosistherapie, wenn durch die verkürzte Vortherapie (3 Zyklen CHOEP) mindestens eine partielle Remission erreicht werden konnte. Die Rezidive nach der Hochdosistherapie und autologen Transplantation traten ebenfalls innerhalb weniger Monate auf. Nach 3 Jahren lag in dieser Studie das progressionsfreie Überleben bei 59% und das Gesamtüberleben bei 62%. Trotz der unterschiedlichen Indikationsstellung und Heterogenität des hier vorgestellten Kollektivs erreichten die Patienten mit aggressivem Lymphom 2 ½ Jahre nach autologer Transplantation vergleichbare Resultate bezüglich rezidivfreiem Überleben und Gesamtüberleben (etwa 50% bzw. 60%). Guglielmi *et al.* (1998) konnte in einer retrospektiven Analyse der Parma-Studie die prognostische Bedeutung der Zeitspanne bis zum Auftreten eines Rezidivs nachweisen. Die Prognose der Patienten war signifikant schlechter, wenn das erste Rezidiv innerhalb eines Jahres nach Erstdiagnose des aggressiven Lymphoms auftrat. Diese Folgerung kann jedoch nicht vorbehaltlos auf die Situation nach Hochdosistherapie übertragen werden.

Risikofaktoren

Internationaler prognostischer Index

Der wichtigste Anhaltspunkt für die Prognose ist das Erreichen einer kompletten Remission. Diese Information ist aber zum Zeitpunkt der Therapieplanung noch nicht bekannt. Seit den Ergebnissen einer internationalen Studie (Shipp *et al.*, 1993) mit 2031 Patienten ist es möglich, mittels des Internationalen Prognostischen Index (IPI) schon zum Diagnosezeitpunkt die Patienten mit voraussichtlich schlechtem Ansprechen auf die Initialtherapie und hohem Rezidivrisiko zu ermitteln. Nach Einteilung der aggressiven Lymphome unseres Kollektivs entsprechend des IPI (Einschränkung siehe Material und Methoden) fallen Unterschiede zwischen den Untergruppen auf. Die Patienten mit mehr als zwei Risikofaktoren zum

Zeitpunkt der Erstdiagnose erreichten eine tendenziell schlechtere progressionsfreie Überlebensrate als die übrigen Patienten ($p= 0,15$; nicht signifikant). Ein Jahr nach Hochdosistherapie liegt die geschätzte progressionsfreie Überlebensrate in der Gruppe mit maximal 2 Risikofaktoren bei 71%, in der Gruppe mit mehr als 2 Risikofaktoren bei 35%. Pettengell *et al.* (1996) erreichte in einer Studie ähnliche Resultate. Er führte bei Patienten mit neu diagnostiziertem, nicht vorbehandeltem aggressivem Lymphom mit hoch-intermediärem und hohem Risiko (nach IPI) eine verkürzte Induktionstherapie und eine anschließende Konsolidierung mittels Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation durch. Nach 2 Jahren betrug das krankheitsfreie Überleben für die Patienten mit 2 Risikofaktoren 73% und 50%, wenn 3 Risikofaktoren vorlagen. Die 2 Jahres-Überlebensrate gibt er für das gesamte Kollektiv mit 64% an. Diese liegt für die hier analysierte Gruppe der aggressiven Lymphome nach 2 ½ Jahren bei 60%. Zu diesem Zeitpunkt leben noch 72% der Patienten mit maximal 2 Risikofaktoren, aber nur noch 43%, wenn mehr Risikofaktoren vorlagen ($p= 0,20$; nicht signifikant). Der Vergleich dieser Ergebnisse ist allerdings durch die Heterogenität unseres Kollektivs eingeschränkt. Ein Drittel unserer Patienten hatte die Hochdosistherapie zwar ebenfalls als Konsolidierungstherapie erhalten; im Gegensatz zu der Studie von Pettengell *et al.* war der Hochdosistherapie aber grundsätzlich eine komplette Initialtherapie vorausgegangen. Bei allen anderen Patienten des Kollektivs lagen jedoch ein Rezidiv oder eine unter Behandlung progressive Erkrankung vor. Der Einfluss des IPI auf die Therapieergebnisse bei aggressiven Lymphomen konnte auch in einer randomisierten Studie der GELA (Haioun *et al.*, 1994) demonstriert werden. Patienten mit aggressivem Lymphom in erster kompletter Remission erhielten entweder eine konventionelle Konsolidierungstherapie oder eine konsolidierende Hochdosistherapie. Zunächst bestand zwischen den Ergebnissen der beiden Therapiearme kein signifikanter Unterschied. Dieser wurde erst offenbar, nachdem eine retrospektive Analyse hinsichtlich des IPI durchgeführt wurde. Danach wurden krankheitsfreies Überleben (Haioun *et al.*, 1997) und Gesamtüberlebensrate (Haioun *et al.*, 2000) nur bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko durch die Hochdosistherapie signifikant verbessert. Im Kollektiv dieser Studie befanden sich allerdings ausschließlich Patienten in erster kompletter Remission und keine Patienten mit fortgeschrittenem, rezidiviertem oder refraktärem Lymphom. Trotz der Heterogenität unseres Patientenkollektivs kann übereinstimmend mit den Ergebnissen der Literatur gezeigt werden, dass die Patienten mit einem höheren IPI-Risikoprofil eine schlechtere Prognose nach Hochdosistherapie aufweisen, als diejenigen mit weniger Risikofaktoren.

Laktatdehydrogenase

Einer der prognosebestimmenden Risikofaktoren ist nach dem Internationalen Prognostischen Index die Erhöhung der LDH. Um eine Hochrisikogruppe zu definieren, reicht dieser allein aber nicht aus (Fisher, 2002). Im hier beschriebenen Kollektiv wiesen mehr als die Hälfte der Patienten mit aggressivem Lymphom eine Serum-LDH von über 350 U/l auf. Für diese beträgt das progressionsfreie Überleben 2 ½ Jahre nach Hochdosistherapie 43%, die übrigen Patienten erreichen eine progressionsfreie Überlebensrate von 56% ($p= 0,19$; nicht signifikant). Verschiedene Studien konnten die Erhöhung der Serum-LDH als prognostischen Faktor bestätigen. Der Vergleich wird jedoch durch unterschiedliche „cut-off“ Werte erschwert. In einer Arbeit von Sierra *et al.* (1993) werden die Ergebnisse hochdosistherapierter Patienten in erster Remission eines aggressiven Lymphoms vorgestellt. Die LDH zum Diagnosezeitpunkt war der einzige unabhängige prognostische Faktor, wobei der ausschlaggebende Wert bei 600 U/l lag. Verdonck *et al.* verglich bei Patienten mit einer partiellen Remission nach 3 Zyklen nach dem CHOP-Schema die Fortführung der konventionellen Therapie mit einer Hochdosistherapie und anschließender autologer Stammzelltransplantation. Ein negativer prädiktiver Faktor für das Gesamtüberleben war in dieser Studie eine LDH von über 750 U/l. Philip *et al.* (1987) transplantierte Patienten mit refraktärem oder rezidiertem aggressivem Lymphom. Die Information zur Höhe der Serum-LDH lag nur für 39 Patienten vor. Von diesen hatten 26 eine maximal 2-fach über die Norm erhöhte Serum-LDH und bei 13 Patienten lag der Wert darüber. Am Ende der Beobachtungszeit lebten aus der ersten Gruppe noch 10 Patienten, in der Gruppe mit mehr als 2-fach über die Norm erhöhter Serum-LDH waren alle Patienten verstorben. Milpied *et al.* (2004) und Guglielmi *et al.* (1998) wandten die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Patienten als initiale Therapie bzw. im Rezidiv an. Sie bestätigen die prognostische Bedeutung einer erhöhten Serum-LDH, ohne allerdings deren „cut-off“ Wert innerhalb ihrer Studien anzugeben. Die Erhöhung der Serum-LDH hat nach diesen Arbeiten einen Einfluss auf die Prognose, wobei das Ausmaß der Erhöhung von Bedeutung zu sein scheint. Dies ist nachvollziehbar, nachdem die Höhe der Serum-LDH auf die Aktivität der Erkrankung hinweist und in Beziehung zur Tumorlast steht.

Alter

Als weiterer Prognosefaktor gilt das Alter des Patienten bei Erstdiagnose. Wird das Lymphom in einem höheren Alter diagnostiziert, so ist die Prognose des Patienten schlechter als bei jüngeren Patienten (Shipp *et al.*, 1993). Im hier analysierten Patientenkollektiv ließ sich kein

Unterschied zwischen der Altersgruppe der bis 50-jährigen und der über 50-jährigen Patienten erkennen, wobei die Altersgrenze gemäß des IPI jedoch bei 60 Jahren liegt. Andere Gruppen, die eine Hochdosistherapie bei refraktären oder rezidierten Non-Hodgkin Lymphomen durchführten kommen zu ähnlichen Ergebnissen. So stellt Nademanee *et al.* (1994) in einer Arbeit mit 71 Patienten neben der Anzahl der Vortherapien keinen weiteren prognostischen Faktor für das krankheitsfreie Überleben fest. Mills *et al.* (1995) konnte in einer Studie mit 107 Patienten weder das Alter zum Diagnosezeitpunkt, noch das zum Transplantationszeitpunkt als relevanten Faktor für das progressionsfreie Überleben ermitteln. Es ist zu anzunehmen, dass die in den IPI eingehenden Risikofaktoren sich bezüglich ihrer Relevanz unterscheiden, aber es sind sehr große Kollektive erforderlich, um den Einfluss weniger bedeutender Faktoren auf die Prognose nachzuweisen.

Indikationen zur Hochdosistherapie

Erstes Rezidiv

Die Aussicht auf eine Langzeitremission ist für Patienten mit einem rezidierten aggressiven Lymphom sehr schlecht und kann durch eine konventionelle Chemotherapie nur in etwa 5-10% der Fälle erreicht werden (Cabanillas, 1991). Die Überlegenheit der Hochdosistherapie gegenüber einer konventionellen Rezidivtherapie konnte in der Parma-Studie (Philip *et al.*, 1987) bei Patienten mit chemosensiblen Rezidiv eines aggressiven Lymphoms gezeigt werden. Fünf Jahre nach der jeweiligen Rezidivtherapie lagen das progressionsfreie Überleben bei 46% bzw. 12% und das Gesamtüberleben bei 53% bzw. 32%. Seit diesen Ergebnissen gilt die Hochdosistherapie für Patienten unter 60 Jahren mit chemosensiblen erstem Rezidiv eines aggressiven Lymphoms als Therapie der Wahl. Bei den entsprechenden Patienten unseres Kollektivs (12 aggressive und 2 indolente NHL) lagen 3 Jahre nach Hochdosistherapie die Rate des progressionsfreien Überlebens bei 55% und die des Gesamtüberlebens bei 75%. Die positiven Ergebnisse der Parma-Studie sind nicht zuletzt auf deren extrem strenge Einschlusskriterien und den Ausschluss von Patienten mit Knochenmarkbefall zurückzuführen. Die unbefriedigenden Resultate bei den Patienten unseres Kollektivs mit mehrfachem Rezidiv vor Durchführung der Hochdosistherapie sind vermutlich auf die Entwicklung einer Chemoresistenz zurückzuführen. Diese ist ein entscheidender Faktor für das Therapieversagen bei Non-Hodgkin Lymphomen (Pettengell *et al.*, 1996). Eine Heilung ist demnach wahrscheinlicher, wenn die wirkungsvollste Therapie

frühzeitig eingesetzt wird, bevor sich eine Chemoresistenz entwickelt hat und bevor die kumulative therapiebedingte Toxizität zu Organschäden geführt hat.

Refraktäre Erkrankung / Frührezidiv

Die ungünstigen Resultate (PFS 40% nach 1 Jahr) der Subgruppe mit unbefriedigendem oder fehlendem Ansprechen auf die Initialtherapie bzw. einem Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach Ende der Therapie sind im hier vorgestellten Kollektiv vor allem auf die Patienten mit einem Frührezidiv der Erkrankung zurückzuführen. Sie erlitten alle nach der Hochdosistherapie ein erneutes Rezidiv. Diesen Einfluss des Intervalls vom Ende der Induktionstherapie bis zum Auftreten des ersten Rezidivs konnte Guglielmi *et al.* (1998) in einer Arbeit nachweisen. 188 Patienten mit rezidiviertem aggressivem Lymphom wurden zunächst mit einem konventionellen Rezidivschema (DHAP) behandelt und die darauf ansprechenden Patienten anschließend zwischen Fortführung der konventionellen Therapie und einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation randomisiert. Das Intervall bis zum Auftreten des ersten Rezidivs hatte unabhängig vom Ansprechen oder dem Therapiearm einen signifikanten Einfluss auf die Überlebensrate. Patienten, deren erstes Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach Erstdiagnose aufgetreten war erlitten zu ca. 90% innerhalb eines Jahres nach der Rezidiv-/ Hochdosistherapie einen erneuten Rückfall. Wenn das erste Rezidiv später aufgetreten war, wies nach derselben Zeit nur etwa die Hälfte der Patienten eine Progression der Erkrankung auf. Nach diesen Resultaten haben Patienten mit einem Frührezidiv und Patienten mit einer primär refraktären Erkrankung trotz Hochdosistherapie eine ähnlich schlechte Prognose. Philip *et al.* (1987) analysierte in einer Multicenterstudie 100 Patienten mit aggressivem Lymphom, die aufgrund eines Rezidivs oder einer auf die Initialtherapie refraktären Erkrankung eine Hochdosistherapie erhalten hatten. Kein Patient der „refraktären“ Gruppe war 3 Jahre nach Hochdosistherapie noch krankheitsfrei. Die krankheitsfreie Überlebensrate für Patienten, die durch die initiale Chemotherapie keine Remission erreichen ist ähnlich schlecht und wird in keiner veröffentlichten Arbeit mit mehr als 5% nach 2 Jahren angegeben (Coiffier *et al.*, 1986; Goldstone, 1985; Anderson *et al.*, 1984; Fisher *et al.*, 1983). In unserem Kollektiv trat nach Hochdosistherapie der 5 „refraktären“ Patienten (NC oder Progression unter Initialtherapie) lediglich ein Rezidiv auf. Die Beobachtungszeit betrug zwischen 1 ¼ und 4 ¼ Jahren. Dieses Ergebnis stimmt nicht mit dem Resultat der oben genannten Arbeit überein und ist unter anderem möglicherweise auf die Unterschiede bezüglich der Lymphomentitäten zurückzuführen. In der Untergruppe unseres Kollektivs befanden sich ein Burkitt-Lymphom und ein AILD, welche von der oben genannten Studie

(Philip *et al.*, 1987) ausgeschlossen waren. Außerdem hatten alle 4 später rezidivfreien Patienten durch die der Hochdosistherapie vorausgehende Chemotherapie mindestens eine partielle Remission erreicht. Darin besteht ein deutlicher Unterschied zu dem von Philip analysierten Kollektiv. Die Lymphome seiner Patienten waren zwar auch alle auf die initiale Therapie refraktär, aber auch zum Zeitpunkt der Hochdosistherapie lag eine progressive Erkrankung vor. Es bleibt zu diskutieren, ob eine der Hochdosistherapie vorausgehende Chemotherapie in dieser Situation die Erfolgsrate erhöht hätte.

Erste Remission

Eine Dosisescalation der Initialtherapie kann das Therapieergebnis bei Patienten mit aggressivem NHL und Risikofaktoren verbessern (Armitage, 1993). Durch eine konventionelle Polychemotherapie erreichen nur etwa 20% der Risikopatienten eine Langzeitremission (Coiffier, 2003). Unter der Vorstellung durch eine Hochdosistherapie in der ersten Remission die Therapieergebnisse dieser Patienten weiter zu verbessern wurden zahlreiche Studien durchgeführt (Haioun *et al.*, 2000; Haioun *et al.*, 1997; Haioun *et al.*, 1994; Sierra *et al.*, 1993; Nademanee *et al.*, 1992). In unserem Kollektiv hatten 17 Patienten in erster kompletter oder partieller Remission eine konsolidierende Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation erhalten. Die krankheitsfreie Überlebensrate betrug nach einem Jahr knapp 75%, nach 2 ½ Jahren 65%. Mehr als 2 IPI-Risikofaktoren lagen in dieser Untergruppe bei 14 der 16 aggressiven Lymphome vor. Nademanee *et al.* (1992) erreicht durch eine Hochdosistherapie bei 20 Patienten mit Risikofaktoren in erster CR eine ähnliche krankheitsfreie Überlebensrate von 84% nach 13 Monaten. Sierra *et al.* (1993) gibt diese in seiner Arbeit nach 8 Jahren mit 77% an, wobei in beiden Studien die Patienten hinsichtlich des IPI noch nicht aufgeschlüsselt sind. Nachdem sich die Subgruppen in ihrer Prognose deutlich unterscheiden, wird dies seit der Einführung des IPI obligatorisch durchgeführt. Der Vorteil für die Hochdosistherapie bei Patienten mit hoch-intermediärem und hohem Risiko in erster CR konnte in einer randomisierten GELA-Studie (Haioun *et al.*, 2000; Haioun *et al.*, 1997) mit 236 Patienten bewiesen werden, nachdem das Kollektiv hinsichtlich des IPI gegliedert worden war. Pettengell *et al.* (1996) und Cortelazzo *et al.* (1999) verglichen jeweils eine konventionelle Chemotherapie mit einer Hochdosistherapie nach verkürzter konventioneller Therapie und konnten für Hochrisikopatienten eine signifikant bessere krankheitsfreie Überlebensrate nachweisen. Diese lag nach 3 Jahren in der Studie von Cortelazzo *et al.* bei 58%, in der von Pettengell *et al.* nach 2 Jahren bei 50% für die Subgruppe mit 3 Risikofaktoren. Gisselbrecht *et al.* (2002) randomisierte im Rahmen einer

Studie zwischen einer konventionellen Chemotherapie mit sequentieller Konsolidierung und einer Hochdosistherapie nach 3 dosisintensivierten Zyklen Chemotherapie. Die konventionelle Therapie war dem Hochdosistherapiearm in dieser Studie deutlich überlegen, was mit der zu geringen Dosisintensität und vorzeitigen Durchführung der Hochdosistherapie begründet wird. Für Patienten mit hohem Risiko (nach IPI) kann eine Hochdosistherapie nach den Ergebnissen dieser Studien die Rate des krankheitsfreien Überlebens signifikant verlängern. Eine Verbesserung der Gesamtüberlebensrate konnte bisher in der GELA-Studie (Haioun *et al.*, 2000) nach einer Beobachtungszeit von 8 Jahren nachgewiesen werden. Bei der Rate des Gesamtüberlebens ist zu berücksichtigen, dass die rezidierten Patienten grundsätzlich alle eine Salvage-Therapie erhalten und sich somit der Einfluss der Hochdosistherapie auf das Gesamtüberleben erst nach längeren Beobachtungszeiten zeigt.

Initiale Hochdosistherapie

Eine französische Studiengruppe (Milpied *et al.*, 2004) prüfte die Wirksamkeit einer Erstlinien-Hochdosistherapie bei Patienten mit niedrig bis hoch-intermediärem Risiko. Sie konnte für die Patienten des Hochdosisarms mit hoch-intermediärem Risiko eine signifikant bessere 5-Jahres-Überlebensrate und für alle hochdosistherapierten Patienten einen Vorteil hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens nachweisen. Allerdings kann bei aggressiven Lymphomen mit niedrigem Risiko auch durch eine konventionelle Therapie in mehr als der Hälfte der Fälle eine Langzeitremission erzielt werden (Armitage, 1993). Eine deutsche Gruppe (Bertz *et al.*, 2004) kam ebenfalls zu dem Schluss, dass eine Hochdosistherapie nach verkürzter Vortherapie gegenüber einer konventionellen Chemotherapie überlegen sei. Das Kollektiv (33 Patienten) war insofern selektioniert, als dass ein Drittel der Patienten nur einen IPI-Risikofaktor aufwies und die Patienten im Gegensatz zu der französischen Studie durch die Vortherapie mindestens eine partielle Remission erreicht haben mussten. Zudem befanden sich knapp die Hälfte der Patienten in den lokalisierten Stadien I und II.

Die genannten Studien kommen hinsichtlich der Bedeutung der Erstlinien-Hochdosistherapie in der Behandlung von Patienten mit niedrigem und niedrig-intermediärem Risiko zu keinem einheitlichen Schluss. Dies mag zum Teil an der Patientenselektion und dem unterschiedlichen Studiendesign liegen. Auch der Vergleich der übrigen Studien, die eine konsolidierende Hochdosistherapie nach verkürzter konventioneller Chemotherapie (Bertz *et al.*, 2004; Cortelazzo *et al.*, 1999; Pettengell *et al.*, 1996) bzw. in erster kompletter Remission (Santini *et al.*, 1998; Haioun *et al.*, 1994; Sierra *et al.*, 1993; Nademanee *et al.*, 1992) durchführten ist dadurch eingeschränkt, dass die Patienten bezüglich des Ansprechens auf die

Vortherapie selektioniert wurden. Bei den aggressiven Lymphomen unseres Kollektivs besteht hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens zwischen den Patienten mit kompletter und den Patienten mit partieller Remission vor Durchführung der Hochdosistherapie kein Unterschied. Der histologische Nachweis einer Tumoraktivität in residualen Lymphknoten wurde aber nur in wenigen Fällen durchgeführt. Es ist demnach wahrscheinlich, dass einige der in partieller Remission transplantierten Patienten sich in kompletter Remission befanden und die residualen Lymphome nicht aktiver Erkrankung sondern vielmehr fibrotischem Gewebe entsprachen. Ein weiteres Problem im Vergleich der Studien besteht darin, dass das „Ansprechen“ eines Lymphoms von den verschiedenen Gruppen unterschiedlich definiert wird. Hier sollte eine einheitliche Nomenklatur verwendet werden, wie z.B. die im Rahmen eines internationalen Workshops (Cheson *et al.*, 1999) vorgeschlagene.

Konditionierungsschemata

Hinsichtlich der verwendeten Konditionierungsschemata zeigt sich in unserem Kollektiv bezüglich der Gesamtüberlebensrate eine Tendenz zugunsten des CVB-Schemas gegenüber dem BEAM-Schema. In Hinsicht auf die Rate des rezidivfreien Überlebens unterscheiden sich CVB- und BEAM-Schema nicht. Die Patienten, die als Konditionierungstherapie eine Ganzkörperbestrahlung und Cyclophosphamid erhalten haben, erreichen etwa dieselbe rezidivfreie Überlebensrate wie die CVB-Gruppe. Beim Vergleich der verschiedenen Konditionierungsschemata darf bei der Beurteilung der antitumoralen Wirkung nicht die therapieassoziierte Toxizität und Mortalität übersehen werden. Diese ist bei den Schemata mit Ganzkörperbestrahlung höher als bei reinen Chemotherapieschemata (Berglund *et al.*, 2000; Gianni *et al.*, 1997; Philip *et al.*, 1987). Milpied *et al.* (1998) konnte bei Patienten mit Mantelzell-Lymphom signifikant bessere Ergebnisse erzielen, wenn die Patienten im Rahmen der Konditionierungstherapie eine Ganzkörperbestrahlung erhalten hatten. Eine spanische Studie (Caballero *et al.*, 2003) mit 452 diffus-großzelligen Lymphomen kommt zu einem anderen Ergebnis. Sie konnte zeigen, dass eine Polychemotherapie nach dem CVB-, BEAM-, oder BEAC-Schema (BEAM-ähnlich) der Konditionierung mit Ganzkörperbestrahlung und Cyclophosphamid hinsichtlich rezidivfreiem und Gesamtüberleben signifikant überlegen war. Dieser scheinbare Widerspruch kann unter anderem durch die unterschiedlichen Lymphomentitäten bedingt sein. Eine kalifornische Gruppe (Wang *et al.*, 2004) verglich bei

Non-Hodgkin und Hodgkin-Lymphomen retrospektiv eine Konditionierungstherapie nach dem CVB-Schema mit dem BEAM-Schema. Beide Schemata führten zu einem guten Ansprechen, wobei die Gesamtüberlebensrate der BEAM-Gruppe tendenziell besser war.

Die relativ schlechten Resultate für die BEAM-Gruppe unseres Kollektivs lassen sich durch die unterschiedliche Größe und die Unausgewogenheit der 3 Gruppen erklären. Das Kollektiv der BEAM-therapierten Patienten besteht zum überwiegenden Teil (79%) aus Patienten mit rezidivierter oder unter Therapie progressiver Erkrankung, d.h. aus Patienten mit schlechter Prognose. In den beiden anderen Gruppen (CVB, TBI/Cy) wurde die Hochdosistherapie in mehr als der Hälfte der Fälle zur Konsolidierung nach Initialtherapie eingesetzt.

Nachdem die Überlegenheit der Hochdosistherapie gegenüber einer konventionellen Rezidivtherapie bei chemosensiblen Rezidiv eines aggressiven Lymphoms gezeigt werden konnte (Philip *et al.*, 1987) und eindeutige Hinweise bestehen, dass Patienten mit hoch-intermediärem und hohem Risiko in erster CR von einer Hochdosistherapie profitieren (Haioun *et al.*, 2000; Cortelazzo *et al.*, 1999; Haioun *et al.*, 1997; Pettengell *et al.*, 1996), sollten nun Studien zur Frage nach dem optimalen Konditionierungsschema bei diesen Indikationen veranlasst werden. Zudem müssen künftige Studienkonzepte die Ergebnisse von Coiffier *et al.* (2002) berücksichtigen. Er konnte zeigen, dass bei älteren Patienten der Zusatz des B-Zell-Antikörpers Rituximab die Resultate der konventionellen Chemotherapie (CHOP) signifikant verbessert. Inzwischen wird diese Therapie bei den meisten aggressiven NHL standardmäßig angewendet. Auch die Resultate von Pfreundschuh *et al.* (2004), der zum einen durch die Verkürzung des Intervalls zwischen zwei CHOP-Zyklen, zum anderen durch die Hinzufügung von Etoposid bei jungen Patienten die Rate des rezidivfreien Überlebens verbessern konnte, sollten bei der Entwicklung neuer Studien einbezogen werden.

6

Zusammenfassung

Im Zeitraum von Juli 1998 bis April 2003 wurde in der Medizinischen Klinik III am Klinikum Großhadern der Universität München bei 60 Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom eine Hochdosistherapie mit nachfolgender Transplantation autologer Stammzellen durchgeführt. Der überwiegende Teil dieser Patienten qualifizierte aufgrund der Fortgeschrittenheit der Erkrankung, der Lymphomentität oder anderer ungünstiger Voraussetzungen nicht für eine Hochdosistherapie im Rahmen einer Studie. Um einen Gesamtüberblick über die Resultate dieser außerhalb von Studien hochdosistherapierten Patienten zu erlangen, wurden in der vorliegenden Arbeit die Ergebnisse beschrieben, analysiert und im Vergleich zu den in der Literatur darlegten Resultaten diskutiert. Das Kollektiv wurde nach der klinischen WHO-Klassifikation in aggressive und indolente Lymphome gegliedert und die Therapieergebnisse hinsichtlich Indikation, IPI-Risikofaktoren und Konditionierungsschemata analysiert.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Gruppe der aggressiven Lymphome trotz Heterogenität und negativer Selektion nach einer Hochdosistherapie vergleichbare Resultate erreicht, wie in der Literatur vorgestellte, gut selektionierte Kollektive. Die Hälfte der Patienten mit aggressivem Lymphom war auch 2 ½ Jahre nach der Hochdosistherapie noch rezidivfrei, die Überlebensrate lag zum gleichen Zeitpunkt bei 60%. Des Weiteren konnte ein Einfluss des IPI auf die Prognose der Erkrankung beobachtet werden, wobei bemerkenswert ist, dass der bei Patienten mit fortgeschrittener und mehrfach rezidivierter Erkrankung herangezogene IPI vom Erstdiagnosezeitpunkt einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf nach aufgetretenem Rezidiv zeigt. Ein niedriger IPI ging sowohl mit einer höheren Remissionsrate (66% vs. 35% nach 2 ½ Jahren), als auch einer besseren Gesamtüberlebensrate einher (72% vs. 44% nach 2 ½ Jahren).

Eine offensichtliche Bedeutung für die Prognose hat nach den Ergebnissen dieser Arbeit der Rezidivzeitpunkt. Die Resultate einer Hochdosistherapie bei Frührezidiven sind auch in diesem Kollektiv extrem enttäuschend. Demzufolge kann allgemeine Empfehlung, bei Patienten unter 60 Jahren mit dem ersten Rezidiv eines aggressiven Lymphoms eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation durchzuführen, für Frührezidive nur eingeschränkt gelten.

Literaturverzeichnis

Anderson KC, Skarin AT, Rosenthal DS, MacIntyre JM, Pinkus GS, Case DC Jr, Leonard RC, Canellos GP. Combination chemotherapy for advanced non-Hodgkin's lymphomas other than diffuse histiocytic or undifferentiated histologies. *Cancer Treat Rep* 1984 Nov;68(11):1343-50.

Apostolidis J, Foran JM, Johnson PW, Norton A, Amess J, Matthews J, Bradburn M, Lister TA, Rohatiner AZ. Patterns of outcome following recurrence after myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 1999 Jan;17(1):216-21.

Armitage JO. Treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993 Apr 8;328(14):1023-30.

Berglund A, Enblad G, Carlson K, Glimelius B, Hagberg H. Long-term follow-up of autologous stem-cell transplantation for follicular and transformed follicular lymphoma. *Eur J Haematol*. 2000 Jul;65(1):17-22.

Bertz H, Zeiser R, Lange W, Fetscher S, Waller CF, Finke J. Long-term follow-up after high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation for high-grade B-cell lymphoma suggests an improved outcome for high-risk patients with respect to the age-adjusted International Prognostic Index. *Ann Oncol*. 2004 Sep;15(9):1419-24.

Caballero MD, Perez-Simon JA, Iriondo A, Lahuerta JJ, Sierra J, Marin J, Gandarillas M, Arranz R, Zuazu J, Rubio V, Fernandez de Sevilla A, Carreras E, Garcia-Conde J, Garcia-Larana J, Grande C, Sureda A, Vidal MJ, Rifon J, Perez-Equiza C, Varela R, Moraleda JM, Garcia Ruiz JC, Albo C, Cabrera R, San Miguel JF, Conde E. High-dose therapy in diffuse large cell lymphoma: results and prognostic factors in 452 patients from the GEL-TAMO Spanish Cooperative Group. *Ann Oncol*. 2003 Jan;14(1):140-51.

Cabanillas F. Experience with salvage regimens at M.D. Anderson Hospital. *Ann Oncol*. 1991 Jan;2 Suppl 1:31-2.

Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, Lister TA, Vose J, Grillo-Lopez A, Hagenbeek A, Cabanillas F, Klippensten D, Hiddemann W, Castellino R, Harris NL, Armitage JO, Carter W, Hoppe R, Canellos GP. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol*. 1999 Apr;17(4):1244-1253.

Coiffier B. Treatment of aggressive lymphomas, disseminated cases. ASCO Educational Book, Spring: 606-611, 2003

Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van Den Neste E, Salles G, Gaulard P, Reyes F, Lederlin P, Gisselbrecht C. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002 Jan 24;346(4):235-42.

Coiffier B, Bryon PA, Berger F, Archimbaud E, Ffrench M, Extra JM, Guyotat D, Fiere D, Gentilhomme O, Magaud JP, et al. Intensive and sequential combination chemotherapy for aggressive malignant lymphomas (protocol LNH-80). *J Clin Oncol*. 1986 Feb;4(2):147-53.

Cortelazzo S, Rossi A, Bellavita P, Oldani E, Viero P, Buelli M, Rambaldi A, Barbui T. Clinical outcome after autologous transplantation in non-Hodgkin's lymphoma patients with high international prognostic index (IPI). *Ann Oncol*. 1999 Apr;10(4):427-32

Fisher RI. Autologous stem-cell transplantation as a component of initial treatment for poor-risk patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: resolved issues versus remaining opportunity. *J Clin Oncol*. 2002 Nov 15;20(22):4411-2.

Fisher RI. Treatment of aggressive non-Hodgkin' lymphomas. Lessons from the past 10 years. *Cancer*. 1994 Nov 1;74(9 Suppl):2657-61

Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, Glick JH, Coltman CA Jr, Miller TP. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993 Apr 8;328(14):1002-6.

Fisher RI, DeVita VT Jr, Hubbard SM, Longo DL, Wesley R, Chabner BA, Young RC. Diffuse aggressive lymphomas: increased survival after alternating flexible sequences of proMACE and MOPP chemotherapy. *Ann Intern Med.* 1983 Mar;98(3):304-9.

Forstpointner R, Hanel A, Repp R, Hermann S, Metzner B, Pott C, Hartmann F, Rothmann F, Bock HP, Wandt H, Unterhalt M, Hiddemann W. Increased response rate with rituximab in relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas -- results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group] *Dtsch Med Wochenschr.* 2002 Oct 25;127(43):2253-8.

Freedman AS, Takvorian T, Anderson KC, Mauch P, Rabinowe SN, Blake K, Yeap B, Soiffer R, Coral F, Heflin L, et al. Autologous bone marrow transplantation in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: very low treatment-related mortality in 100 patients in sensitive relapse. *J Clin Oncol.* 1990 May;8(5):784-91.

Gianni AM, Bregni M, Siena S, Brambilla C, Di Nicola M, Lombardi F, Gandola L, Tarella C, Pileri A, Ravnani F, Valagussa P, Bonadonna G. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation compared with MACOP-B in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 1997 May 1;336(18):1290-7.

Gisselbrecht C, Lepage E, Molina T, Quesnel B, Fillet G, Lederlin P, Coiffier B, Tilly H, Gabarre J, Guilmin F, Hermine O, Reyes F; Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Shortened first-line high-dose chemotherapy for patients with poor-prognosis aggressive lymphoma. *J Clin Oncol.* 2002 May 15;20(10):2472-9.

Goldstone AH: ABMT for non-Hodgkin's lymphoma: the preliminary experience, in Dicke KA, Spitzer G, Zander AS (eds): *Autologous bone marrow transplantation: Proceeding of the First International Symposium.* Huston, University of Texas, M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute, 1985, pp 67-74.

Guglielmi C, Gomez F, Philip T, Hagenbeek A, Martelli M, Sebban C, Milpied N, Bron D, Cahn JY, Somers R, Sonneveld P, Gisselbrecht C, Van Der Lelie H, Chauvin F. Time to relapse has prognostic value in patients with aggressive lymphoma enrolled onto the Parma trial. *J Clin Oncol.* 1998 Oct;16(10):3264-9.

Gulati SC, Shank B, Black P, Yopp J, Koziner B, Straus D, Filippa D, Kempin S, Castro-Malaspina H, Cunningham I, et al. Autologous bone marrow transplantation for patients with poor-prognosis lymphoma. *J Clin Oncol.* 1988 Aug;6(8):1303-13.

Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, Salles G, Coiffier B, Brice P, Bosly A, Morel P, Nouvel C, Tilly H, Lederlin P, Sebban C, Briere J, Gaulard P, Reyes F. Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final analysis of the prospective LNH87-2 protocol--a groupe d'Etude des lymphomes de l'Adulte study. *J Clin Oncol.* 2000 Aug;18(16):3025-30.

Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, Bastion Y, Coiffier B, Brice P, Bosly A, Dupriez B, Nouvel C, Tilly H, Lederlin P, Biron P, Briere J, Gaulard P, Reyes F. Benefit of autologous bone marrow transplantation over sequential chemotherapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: updated results of the prospective study LNH87-2. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol.* 1997 Mar;15(3):1131-7.

Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, Coiffier B, Bosly A, Tilly H, Morel P, Nouvel C, Herbrecht R, D'Agay MF, et al. Comparison of autologous bone marrow transplantation with sequential chemotherapy for intermediate-grade and high-grade non-Hodgkin's lymphoma in first complete remission: a study of 464 patients. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol.* 1994 Dec;12(12):2543-51.

Hiddemann W, Dreyling M, Forstpointner R, Kneba M, Wörmann B et al. Combined immuno-chemotherapy (R-CHOP) significantly improves time to treatment failure in first-line therapy of follicular lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German low-grade lymphoma study group, (GLSG) [abstract]. *Blood.* 2003;102: 104a. Abstract 352.

- Hiddemann W, Longo DL, Coiffier B, Fisher RI, Cabanillas F, Cavalli F, Nadler LM, De Vita VT, Lister TA, Armitage JO. Lymphoma classification--the gap between biology and clinical management is closing. *Blood*. 1996 Dec 1;88(11):4085-9.
- Horning SJ, Negrin RS, Hoppe RT, Rosenberg SA, Chao NJ, Long GD, Brown BW, Blume KG. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma in first complete or partial remission: results of a phase II clinical trial. *Blood*. 2001 Jan 15;97(2):404-9.
- Kaiser U, Uebelacker I, Abel U, Birkmann J, Trumper L, Schmalenberg H, Karakas T, Metzner B, Hossfeld DK, Bischoff HG, Franke A, Reiser M, Muller P, Mantovani L, Grundeis M, Rothmann F, von Seydewitz CU, Mesters RM, Steinhauer EU, Krahl D, Schumacher K, Kneba M, Baudis M, Schmitz N, Pfab R, Koppler H, Parwaresch R, Pfreundschuh M, Havemann K. Randomized study to evaluate the use of high-dose therapy as part of primary treatment for "aggressive" lymphoma. *J Clin Oncol*. 2002 Nov 15;20(22):4413-9.
- Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, Forstpointner R, Wandt H, Freund M, Hess G, Truemper L, Diehl V, Kropff M, Kneba M, Schmitz N, Metzner B, Pfirrmann M, Unterhalt M, Hiddemann W. 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 (GLSG). *Blood*. 2004 Nov 1;104(9):2667-74.
- Martelli M, Vignetti M, Zinzani PL, Gherlinzoni F, Meloni G, Fiacchini M, De Sanctis V, Papa G, Martelli MF, Calabresi F, Tura S, Mandelli F. High-dose chemotherapy followed by autologous bone marrow transplantation versus dexamethasone, cisplatin, and cytarabine in aggressive non-Hodgkin's lymphoma with partial response to front-line chemotherapy: a prospective randomized italian multicenter study. *J Clin Oncol*. 1996 Feb;14(2):534-42.
- Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, Adelstein DJ, Spier CM, Grogan TM, LeBlanc M, Carlin S, Chase E, Fisher RI. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1998 Jul 2;339(1):21-6.
- Mills W, Chopra R, McMillan A, Pearce R, Linch DC, Goldstone AH. BEAM chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 1995 Mar;13(3):588-95.
- Milpied N, Deconinck E, Gaillard F, Delwail V, Foussard C, Berthou C, Gressin R, Lucas V, Colombat P, Harousseau JL; Groupe Ouest-Est des Leucemies et des Autres Maladies du Sang. Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. *N Engl J Med*. 2004 Mar 25;350(13):1287-95.
- Milpied N, Gaillard F, Moreau P, Mahe B, Souchet J, Rapp MJ, Bulabois CE, Morineau N, Harousseau JL. High-dose therapy with stem cell transplantation for mantle cell lymphoma: results and prognostic factors, a single center experience. *Bone Marrow Transplant*. 1998 Oct;22(7):645-50.
- Mounier N, Morel P, Haioun C, Coiffier B, Tilly H, Chatelain C, Lederlin P, Thyss A, Herbrecht R, Gisselbrecht C, Lepage E. A multivariate analysis of the survival of patients with aggressive lymphoma: variations in the predictive value of prognostic factors during the course of the disease. *Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Cancer*. 1998 May 15;82(10):1952-62.
- Nademanee A, Sniecinski I, Schmidt GM, Dagens AC, O'Donnell MR, Snyder DS, Parker PM, Stein AS, Smith EP, Molina A, et al. High-dose therapy followed by autologous peripheral-blood stem-cell transplantation for patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma using unprimed and granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral-blood stem cells. *J Clin Oncol*. 1994 Oct;12(10):2176-86.
- Nademanee A, Schmidt GM, O'Donnell MR, Snyder DS, Parker PA, Stein A, Smith E, Lipsett JA, Sniecinski I, Margolin K, et al. High-dose chemoradiotherapy followed by autologous bone marrow

transplantation as consolidation therapy during first complete remission in adult patients with poor-risk aggressive lymphoma: a pilot study. *Blood*. 1992 Sep 1;80(5):1130-4.

Pettengell R, Radford JA, Morgenstern GR, Scarffe JH, Harris M, Woll PJ, Deakin DP, Ryder D, Wilkinson PM, Crowther D. Survival benefit from high-dose therapy with autologous blood progenitor-cell transplantation in poor-prognosis non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 1996 Feb;14(2):586-92.

Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, Sonneveld P, Gisselbrecht C, Cahn JY, Harousseau JL, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1995 Dec 7;333(23):1540-5.

Philip T, Armitage JO, Spitzer G, Chauvin F, Jagannath S, Cahn JY, Colombat P, Goldstone AH, Gorin NC, Flesh M, et al. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate-grade or high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1987 Jun 11;316(24):1493-8.

Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rudolph C, Reiser M, Hossfeld DK, Metzner B, Hasenclever D, Schmitz N, Glass B, Rube C, Loeffler M; German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood*. 2004 Aug 1;104(3):626-33.

Rosenberg SA, Boiron M, DeVita VT Jr, Johnson RE, Lee BJ, Ultmann JE, Viamonte M Jr. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Procedures. *Cancer Res*. 1971 Nov;31(11):1862-3.

Santini G, Salvagno L, Leoni P, Chisesi T, De Souza C, Sertoli MR, Rubagotti A, Congiu AM, Centurioni R, Olivieri A, Tedeschi L, Vespignani M, Nati S, Soracco M, Porcellini A, Contu A, Guarnaccia C, Pescosta N, Majolino I, Spriano M, Vimercati R, Rossi E, Zambaldi G, Mangoni L, Rizzoli V, et al. VACOP-B versus VACOP-B plus autologous bone marrow transplantation for advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma: results of a prospective randomized trial by the non-Hodgkin's Lymphoma Cooperative Study Group. *J Clin Oncol*. 1998 Aug;16(8):2796-802.

Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR, Armitage JO, Bonadonna G et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med*. 1993 Sep 30;329(14):987-94.

Sierra J, Conde E, Montserrat E. Autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma in first remission. *Blood*. 1993 Apr 1;81(7):1968-9.

Sweetenham JW, Pearce R, Philip T, Proctor SJ, Mandelli F, Colombat P, Goldstone AH. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation for intermediate and high grade non-Hodgkin's lymphoma in patients aged 55 years and over: results from the European Group for Bone Marrow Transplantation. The EBMT Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant*. 1994 Dec;14(6):981-7.

Verdonck LF, van Putten WL, Hagenbeek A, Schouten HC, Sonneveld P, van Imhoff GW, Kluijn-Nelemans HC, Raemaekers JM, van Oers RH, Haak HL, et al. Comparison of CHOP chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for slowly responding patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1995 Apr 20;332(16):1045-51.

Wang EH, Chen YA, Corringham S, Bashey A, Holman P, Ball ED, Carrier E. High-dose CEB vs BEAM with autologous stem cell transplant in lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2004 Oct;34(7):581-7.

Abkürzungs- und Fremdwörterverzeichnis

aaIPI	altersadaptierter Internationaler Prognostischer Index
ACVB-Schema	Chemotherapie mit Adriamycin, Endoxan, Vindesin, Bleomycin
AraC	Cytarabin (Zytostatikum)
BCNU	Carmustin (Zytostatikum)
BEAC-Schema	Chemotherapie mit BCNU, Etoposid, AraC, Cyclophosphamid
BEAM-Schema	Chemotherapie mit BCNU, Etoposid, AraC, Melphalan
B-Zellen	Lymphozyten, vom Bursa-Äquivalent abhängig
CHOP-Schema	Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Adriamycin, Vincristin, Prednison
CHOP-like Regime	<i>engl.</i> für: CHOP-ähnliche Therapie
CR	<i>engl.</i> : complete remission = komplette Remission
CT	Computertomographie, Röntgenuntersuchung in Schnittbildtechnik
Cut-off Wert	<i>engl.</i> für: Grenzwert
CVB-Schema	Chemotherapie mit Carmustin, Etoposid, BCNU
Cy, Cyclophosphamid	Cyclophosphamid = Endoxan (Zytostatikum)
d	<i>engl.</i> : day = Tag
DexaBEAM-Schema	Chemotherapie mit Dexamethason, BCNU, Etoposid, AraC, Melphalan
DHAP-Schema	Chemotherapie mit Cisplatin, AraC, Dexamethason
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
EBV	Epstein-Barr-Virus
EFS	<i>engl.</i> : Event-free Survival
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
Event-free Survival	<i>engl.</i> : Ereignisfreies Überleben; Ereignis = Tod oder Progression
FACS	Fluorescence-Activated Cell Sorting
FCM	Chemotherapie mit Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron
First-line Therapie	<i>engl.</i> : Erstlinientherapie
FISH	Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung
G/l	Giga pro Liter (Mengeneinheit)
G-CSF	Granulozyten Kolonie Stimulierender Faktor
GLSG	German Low Grade Lymphoma Study Group
Gy	<i>engl.</i> : Gray = angewendete Strahlungsdosis bei der Bestrahlung
HCV	Hepatitis C Virus
HD	Hochdosistherapie
High risk	<i>engl.</i> : hohes Risiko

HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HSV	Herpes Simplex Virus
HTLV	humane T-Zell-lymphotrope Viren
IFN- α	Interferon-alpha
Intermediate risk	<i>engl.</i> : mittleres Risiko
IPI	Internationaler Prognostischer Index
KM	Knochenmark
KMT	Knochenmarktransplantation
LDH	Laktat-Dehydrogenase
Low risk	<i>engl.</i> : niedriges Risiko
MALT-Lymphom	Mucosa-Associated Lymphoid Tissue-Lymphom
MHD	Morbus Hodgkin
n	Anzahl
NC	<i>engl.</i> : no change = ohne Änderung
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
NK-Zellen	natürliche Killerzellen
OS	<i>engl.</i> : Overall Survival = Gesamtüberlebensrate
Overall Survival	<i>engl.</i> : Gesamtüberlebensrate
PBSZ, PBSZT	periphere Blutstammzellen, periphere Blustammzelltransplantation
PCR	Polymerase-Ketten-Reaktion
PFS	<i>engl.</i> : Progression-free Survival = progressionsfreie Überlebensrate
PR	partielle Remission
Progression-free Survival	progressionsfreie Überlebensrate
REAL-Klassifikation	<i>engl.</i> : Revised European and American Lymphoma Klassifikation
Rituximab	Anti-CD 20, monoklonaler B-Zell Antikörper
Salvage-Therapie	<i>engl.</i> : bei einem Rückfall der Erkrankung eingesetztes Therapieschema
Staging	<i>engl.</i> : Untersuchung zur Festlegung des Stadiums (bei Tumoren)
TBI	<i>engl.</i> : total body irradiation = Ganzkörperbestrahlung
Translokation	Verlagerung eines Chromosomenteils in ein anderes Chromosom
T-Zellen	Leukozyten, vom Thymus abhängig
U/l	<i>engl.</i> : units per liter = Einheiten pro Liter
VP 16	Etoposid (Zytostatikum)
watch and wait	<i>engl.</i> : abwartendes Verhalten
WHO	World Health Organisation
ZNS	zentrales Nervensystem

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen meinen Dank aussprechen, die durch ihre Unterstützung zu dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Prof. Dr. E. Hiller verdanke ich die interessante Themenstellung. Für die engagierte Betreuung meiner Arbeit möchte ich ihm in besonderer Weise danken. Er stand mir stets mit kompetenter Hilfe zur Seite und gab mir die Freiheit, eigene Vorstellungen realisieren zu können.

Mein Dank gilt auch Dr. C. Schmid für die geduldige Beratung bei der statistischen Aufarbeitung der Daten.

Bei den Kollegen der Abteilung für Stammzelltransplantation möchte ich mich herzlich für die nützlichen Ratschläge, konstruktiven Diskussionen und die freundschaftliche Zusammenarbeit bedanken.

Lebenslauf

Beate Freund, geb. Ott
15 rue de Ferland
77133 Féricy
Frankreich

Persönliche Daten

Familienstand: verheiratet
Staatsangehörigkeit: deutsch
Geburtsdatum: 23. April 1969
Geburtsort: Hamburg
Eltern: PD Dr. Norbert und Helga Ott

Schulbildung

1975	Einschulung Rochester/Minnesota, USA
1975 - 1977	Grundschule, Ulm/Donau
1977 - 1978	Grundschule, Siegen
1978 - 1980	Fürst-Johann Moritz Gymnasium, Siegen
1980 – 6 / 1988	Städtisches Gymnasium, Meschede

Studium

11 / 1988 – 4 / 1995	Ludwig-Maximilians-Universität München Studiengang Humanmedizin
4 / 1995	3. Staatsexamen

Beruflicher Werdegang

6 / 1995 – 11 / 1996	Ärztin im Praktikum, Medizinische Klinik III / Klinikum Großhadern
1 / 1997 – 9 / 2003	Assistenzärztin, Medizinische Klinik III / Klinikum Großhadern
seit 10 / 2003	Auslandsaufenthalt, Doktorarbeit