

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Medizinische Klinik und Poliklinik A  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang E. Berdel

---

Ergebnisse der alternierenden Gabe von COP-Blam/IMVP 16 bei  
hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen.  
Prospektive, unselektive, nicht randomisierte Pilotstudie  
von 1990-1993

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der

Medizinischen Fakultät der  
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Schwager, Heidrun

aus

Unna

2005

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Heribert Jürgens

1. Berichterstatter: Prof. Dr. R. Mesters
2. Berichterstatter: Prof. Dr. M. Hausberg

Tag der mündlichen Prüfung: 19.12.2005

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Medizinische Klinik und Poliklinik A  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang E. Berdel  
Referent: Prof. Dr. R. Mesters  
Koreferent: Prof. Dr. M. Hausberg

### **Zusammenfassung**

Ergebnisse der alternierenden Gabe von COP-Blam/IMVP 16 bei  
hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen.  
Prospektive, unselektive, nicht randomisierte Pilotstudie  
von 1990-1993  
Schwager, Heidrun

Das hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphom ( NHL ) ist eine Tumorerkrankung, die nicht selten auch bei jüngeren Patienten zum Tode führt. Wegen der Vielzahl der Behandlungsmöglichkeiten wird die Therapie immer wieder diskutiert. Ein eindeutig überlegenes Therapieschema war zum Beginn der Studie nicht bekannt. Dieses war Anlass, die vorliegende Studie durchzuführen und kritisch mit den Daten der Literatur zu vergleichen. Nach über 25 Jahren ohne wirklichen Fortschritt in der Therapie des NHL haben sich neue, vielversprechende Therapien erst in den letzten Jahren ergeben . Zum einen der CD20- Antikörper Rituximab und die Hinzunahme des Etoposids zum CHOP-Protokoll mit veränderten Therapieintervallen. Ob diese Ansätze zu verbesserten Heilungschancen der Patienten führen, werden nachfolgende Studien zeigen.

In der vorliegenden Studie wurden 33 Patienten mit hochmalignem NHL mit COPBLAM/IMVP 16 alternierend therapiert. Bei 26 Patienten lag ein B-Zell-Lymphom, bei sieben Patienten ein T-Zell-Lymphom vor. Die therapierten Patienten befanden sich im Stadium II – IV der Ann-Arbor-Klassifikation. Bei einem Großteil der Patienten konnte nach der Shipp-Klassifikation ein hohes und sehr hohes Risiko verifiziert werden. Nach Therapieabschluss befanden sich in der Gruppe mit B-Zell-Lymphom 84,6% in einer kompletten Remission ( CR ); 3,8% der Patienten hatten eine partielle Remission ( PR ); bei 3,8% der Patienten kam es zur Progression ( PRO ) und 3,8% der Patienten verstarben, bei einem Patienten ( 3,8% ) war eine Responsebeurteilung nicht möglich. Nach Therapieabschluss befanden sich in der Gruppe mit T-Zell-Lymphom 72 % in einer kompletten Remission ( CR ); 14% der Patienten hatten eine partielle Remission ( PR ) und bei 14% der Patienten kam es zur Progression ( PRO ). Zum letzten Staging im Februar 2003 waren in der Gruppe mit B-Zell-Lymphom 36% der Patienten in CR, 36% der Patienten waren an den Tumorfolgen verstorben, 12% der Patienten an nicht tumorbedingter Ursache und 16% der Patienten waren nicht zu beurteilen ( lost to follow up ). In der Gruppe mit T-Zell-Lymphom waren zu diesem Zeitpunkt ( 2/2003 ) 28,6% der Patienten weiterhin in kompletter Remission, 71,4 % dieser Gruppe sind verstorben.

Vergleichbare Studien mit ebenso langen Beobachtungszeiten sind in der Literatur nicht zu finden. Vergleichbar sind die 5-Jahres-Überlebensraten. Die Überlegenheit der Therapie mit ProMACE-CytaBOM, MACOP-B und m-BACOD wurde durch Studien widerlegt und CHOP als die beste Therapieform beschrieben ( 45 ). Die Therapieergebnisse des Goldstandards vor der Rituximab-Ära, nämlich der CHOP-Therapie sind durchaus mit der untersuchten Studie vergleichbar.

Als eine wirkliche Alternative konnte sich das in unserer Studie eingesetzte Therapieschema nicht durchsetzen, da leider kontrollierte Studien mit ausreichenden Patientenzahlen nicht durchgeführt wurden.

Tag der mündlichen Prüfung: 19.12.2005

Meinen Eltern

## **Inhaltsverzeichnis**

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. Einleitung.....</b>                                      | <b>1</b>  |
| <b>2. Allgemeine Daten zu Lymphomen .....</b>                  | <b>2</b>  |
| <b>2.1. Historische Entwicklung .....</b>                      | <b>2</b>  |
| <b>2.2. Epidemiologie .....</b>                                | <b>4</b>  |
| <b>2.3. Inzidenz.....</b>                                      | <b>4</b>  |
| 2.3.1. Inzidenz B-Zell -Lymphom und T -Zell -Lymphom .....     | 5         |
| 2.3.2. Inzidenz Hochmaligner und niedrigmaligner Lymphome..... | 5         |
| <b>2.4. Altersverteilung.....</b>                              | <b>6</b>  |
| <b>2.5. Geschlechtsverteilung.....</b>                         | <b>7</b>  |
| <b>2.6. Ätiologie .....</b>                                    | <b>8</b>  |
| 2.6.1. Viren .....   | 8         |
| 2.6.2. Bakterien.....  | 9         |
| 2.6.3. Chromosomale Aberration.....                            | 9         |
| 2.6.4. Immunsuppression und Autoimmunerkrankung .....          | 10        |
| 2.6.5. Chemische Noxen.....                                    | 10        |
| 2.6.6. Zweitneoplasien .....                                   | 10        |
| <b>2.7. Pathogenese .....</b>                                  | <b>11</b> |
| <b>2.8. Diagnostik .....</b>                                   | <b>19</b> |
| <b>2.9. Klinik .....</b>                                       | <b>21</b> |
| <b>2.10. Prognostische Faktoren.....</b>                       | <b>23</b> |
| <b>3. Histologische Klassifikation.....</b>                    | <b>26</b> |
| <b>3.1. Kiel-Klassifikation .....</b>                          | <b>26</b> |
| <b>3.2. Ältere Klassifikation.....</b>                         | <b>28</b> |
| <b>3.3. Working Formulation .....</b>                          | <b>29</b> |
| <b>3.4. R. E. A. L. Klassifikation .....</b>                   | <b>31</b> |
| <b>3.5. Neue WHO - Klassifikation .....</b>                    | <b>32</b> |
| <b>4. Stadien – Einteilung.....</b>                            | <b>35</b> |
| <b>4.1. Ann-Arbor-Klassifikation.....</b>                      | <b>35</b> |
| <b>4.2. Modifikation nach Musshoff.....</b>                    | <b>35</b> |
| <b>4.3. Kriterien der B-Symptomatik .....</b>                  | <b>38</b> |
| <b>5. Therapie.....</b>  | <b>39</b> |
| <b>5.1. Therapie bei hochmaligner Non-Hodgkin-Lymphom.....</b> | <b>39</b> |
| <b>5.2. Studien zu Lymphomen.....</b>                          | <b>40</b> |

|            |   |            |
|------------|---|------------|
| <b>6.</b>  | <b>Material und Methoden.....</b>                   | <b>47</b>  |
| 6.1.       | Fragestellung COP- BLAM/IMVP- 16 alternierend ..... | 47         |
| 6.2.       | Studiendesign .....                                 | 49         |
| 6.3.       | Zytostatikaprotokoll .....                          | 51         |
| 6.4.       | Eingangskriterien .....                             | 52         |
| 6.5.       | Ausschlußkriterien .....                            | 52         |
| 6.6.       | Staging.....  | 53         |
| 6.6.1.     | Eingangsstaging .....                               | 53         |
| 6.6.2.     | Orientierendes Staging.....                         | 54         |
| 6.6.3.     | Zwischenstaging und Abschlußstaging .....           | 54         |
| 6.6.4.     | Verlaufsuntersuchungen .....                        | 55         |
| 6.7.       | Dosisadaptation.....                                | 56         |
| 6.8.       | ZNS-Befall .....                                    | 56         |
| 6.9.       | Strahlentherapie.....                               | 57         |
| 6.10.      | Definition des Therapieerfolges.....                | 57         |
| 6.11.      | Bemessung des allgemeinen Leistungszustand.....     | 58         |
| 6.12.      | Angewandte statistische Methoden .....              | 59         |
| <b>7.</b>  | <b>Ergebnisse.....</b>                              | <b>60</b>  |
| 7.1.       | Patienten-Charakteristik .....                      | 60         |
| 7.2.       | Klinische Daten der COP-BLAM/IMVP 16 Studie.....    | 61         |
| 7.2.1.     | B-Zell-Lymphome .....                               | 63         |
| 7.2.2.     | T-Zell-Lymphome .....                               | 83         |
| 7.3.       | Toxizitäten .....                                   | 103        |
| 7.4.       | Risikoprofil nach Shipp.....                        | 108        |
| 7.4.1.     | B - Zell - Lymphome .....                           | 109        |
| 7.4.2.     | T - Zell - Lymphome .....                           | 110        |
| 7.4.3.     | B - und T - Zell - Lymphome .....                   | 111        |
| <b>8.</b>  | <b>Diskussion .....</b>                             | <b>112</b> |
| <b>9.</b>  | <b>Abbildungsverzeichnis.....</b>                   | <b>130</b> |
| <b>10.</b> | <b>Tabellenverzeichnis .....</b>                    | <b>131</b> |
| <b>11.</b> | <b>Literaturverzeichnis .....</b>                   | <b>133</b> |

## 1. Einleitung

Maligne Neoplasien stellen nach den Herz -Kreislauf -Erkrankungen die häufigste Todesursache dar. Es ist trotz vieler Bemühungen bisher nicht gelungen, die Mortalitätsrate der meisten malignen Erkrankungen entscheidend zu senken. Mangelnde Kenntnisse verschiedener Schritte der Tumorpathogenese behindern die Entwicklung langfristig erfolgreicher Behandlungsstrategien. Obwohl in den letzten Jahren bedeutende Fortschritte im Verständniss molekularer Vorgänge erzielt werden konnten ist das Ziel einer vollständigen Einsicht in die an der malignen Entartung beteiligten Prozesse noch lange nicht erreicht ( 13 ).

Bei zunehmender Häufigkeit der NHL ergibt sich die Forderung nach etablierten Therapiekonzepten. Ein lanfristig neues erfolgreiches Behandlungskonzept lag zum Studienzeitpunkt nicht vor. Erschwerend für die Therapieplanung sind widersprüchliche Aussagen in der Literatur.

Die vorliegende Arbeit versucht die Ergebnisse des Therapiekonzeptes COPBLAM/ IMVP 16 alternierende Gabe anderen Therapiestrategien gegenüberzustellen. die vorliegende Arbeit befaßt sich mit 33 Patienten die im Zeitraum von 1990 - 1992 in der medizinischen Universitätsklinik Münster mit diesem Therapiekonzept behandelt worden sind.

Die erhobenen Daten wurden mit denen der Literatur verglichen und diskutiert.

## 2. Allgemeine Daten zu Lymphomen

### 2.1. Historische Entwicklung

Lymphome gehen aus Zellen des lymphatischen Systems hervor. Die Entartung der Ursprungszellen kann ihren Ausgang auf verschiedenen Stufen der normalen Lymphopoese nehmen.

Im Jahre 1832 wurden von Sir Thomas Hodgkin zum ersten Mal maligne Tumore der Lymphknoten als eigenständiges Krankheitsbild beschrieben und von reaktiven Lymphknotenveränderungen abgegrenzt ( 66 ). Wilks bezeichnete dieses Krankheitsbild 1865 als Morbus Hodgkin ( 146 ). Rudolf Virchow definierte seit 1860 Konzepte zur Klassifizierung von Lymphosarkomen und Lymphomen zur Beschreibung maligner Neubildungen der Lymphknoten ohne gleichzeitiges Auftreten einer Leukozytose oder leukämischen Aussaat und grenzte damit Lymphome von Leukämien ab ( 138 ). Billroth prägte schließlich 1871 den noch heute üblichen Begriff des malignen Lymphoms ( 10 ).

Seit Beginn des 20. Jahrhunderts konnte eine Differenzierung in Morbus Hodgkin und in Non-Hodgkin-Lymphome erfolgen.

Mit den typischen mehrkernigen Riesenzellen beschrieben Sternberg (1898) und Reed (1902) erstmals das histologische Korrelat des Hodgkin-Lymphoms, das bis heute von anderen Lymphomen abgegrenzt wird ( 43, 129 ).

Die Non-Hodgkin-Lymphome sind eine heterogene Gruppe lymphatischer Neoplasien, die primäre Lymphknotentumore und leukämisch manifestierende Formen beinhalten und so in klinischen Verlaufsformen stark variieren.

Bis vor 30 Jahren wurden fast ausschließlich die Begriffe Lymphosarkom, Retikulumsarkom und großfollikuläres Lymphoblastom verwendet. Diese morphologischen Begriffe entstanden aus der Vorstellung, dass aus lymphatischem Gewebe Tumore als Lymphosarkom, aus retikulohistiozytären System als Retikulumsarkom entwickeln können.

Eine differenzierte Unterscheidung der Lymphome wurde durch die Anwendung histopathologische Kriterien möglich.

Durch immunologische Methoden konnten vor über 20 Jahren neue Klassifikationen ausgehend von histologischen Aspekten, entwickelt werden.. Die Einführung molekularbiologischer Verfahren, wie die Differenzierung spezifischer Antikörper eröffneten in den letzten Jahren neue Perspektiven.

Bis Mitte der 90er Jahre wurden verschiedene Klassifikationen parallel favorisiert.

Im deutschsprachigen Raum war die Kiel-Klassifikation führend, in den USA das Rappaport Schema, die Working Formulation und die Klassifikation nach Lukes und Collins.

Dieses parallele Auftreten verschiedener Klassifikationen verhinderte den differenzierten Vergleich verschiedener Studienergebnisse, besonders zwischen den USA und Europa. Es wurden immer wieder Versuche unternommen zu einer kohärenten und reproduzierbaren Einteilung zu gelangen. Diese Bemühungen werden in dem einleitenden Satz der R.E.A.L. - Klassifikation zusammengefaßt ( 60 ):

*" The histologic categorization of lymphoma has been a source of frustration for many years for both clinicians and pathologists. "*

Durch die International Lymphoma Study Group ILSG, eine Gruppe anerkannter Hämatopathologen wurde 1994 die Revised European-American Lymphoma-(R.E.A.L.-) Klassifikation veröffentlicht. Die R.E.A.L.-Klassifikation stellt eine Konklusion aus bestehenden Klassifikationen und neuen Erkenntnissen dar und integriert das Morbus Hodgkin Lymphom. Die zytomorphologischen und immunhistologischen Ansatzkriterien der Kiel-Klassifikation wurden einbezogen und durch immunhistochemische, zytogenetische und molekularbiologische Merkmale ergänzt.

Trotz vieler Diskussionen, besonders im klinischen Bereich, scheint die R.E.A.L.-Klassifikation Klassifikationsprobleme der Working Formulation, die sich an histologischen und klinisch-prognostischen Kriterien orientierte, und der Kiel - Klassifikation zu reduzieren. Die R.E.A.L.-

Klassifikation stellt so eine Möglichkeit dar, Studienergebnisse auch transatlantisch zu vergleichen indem Entitäten in einer einheitlichen Klassifikation klassifiziert werden. Es wurden nur Merkmale berücksichtigt, bei denen die 19 Mitglieder der ILSG einen Konsens hinsichtlich der diagnostischen Signifikanz und Reproduzierbarkeit erzielen konnten. Seit dem Jahr 2001 ersetzt die R.E.A.L.-Klassifikation, die zunächst recht kritisch beurteilt wurde, in modifizierter Form die alte WHO-Klassifikation. Eine internationale Akzeptanz konnte erzielt werden ( 39, 91, 35, 126, 132 ).

## **2.2. Epidemiologie**

### **2.3. Inzidenz**

Non-Hodgkin-Lymphome stellen in der Gesamtzahl maligner Erkrankungen nur einen Anteil von 2-3 % dar ( 134 ), haben aber in den letzten Jahren jedoch kontinuierlich zugenommen ( 106 ). Die Inzidenz in Europa beträgt 10 -14 Erkrankungen pro 100.000 Personen jährlich ( 90, 144 ). In Daten von Professor Lennert werden 1981 noch eine Neuerkrankung bezogen auf 100.000 Personen angegeben. In anderen Daten liegt die Erkrankungshäufigkeit zu Beginn der 80er Jahren bei 1,2 – 1,5 Erkrankungen pro 100.000 Personen ( 81 ). In den USA wurde in den Jahren von 1973 bis 1987 eine Inzidenzzunahme der Non-Hodgkin-Lymphomen von über 50 % durch HIV assoziierte Erkrankungen durch das National Cancer Institute dokumentiert ( 100 ). Die jährliche Inzidenzrate in den USA ist von 1950-1989 von 5,9 auf 13,7 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner angestiegen ( 131 ). Dieses entspricht einer jährlichen Steigerungsrate von durchschnittlich 2,9% und ist damit der höchste Inzidenzanstieg einer malignen Erkrankung in diesem Zeitraum ( 106 ). Diese Zahlen zeigen auch, dass die Inzidenz der Non-Hodgkin-Lymphomen in unterschiedlichen geographischen und sozialökonomischen Zonen sehr stark variiert.

### **2.3.1. Inzidenz B-Zell -Lymphom und T -Zell -Lymphom**

In Europa ist eine deutliche Majorität in einem Verhältnis von 4:1 zugunsten der B-Zell-Lymphome sichtbar. Es treten zu 82% B-Zell-Lymphome und zu 18% T-Zell-Lymphome auf ( 81 ). Die Anzahl der T-Zell-Lymphome erhöht sich auf 22,1%, wenn nicht zu klassifizierende Lymphome zu den T-Zell-Lymphomen addiert werden. In Angaben von 1981 ist der Anteil der T-Zell-Lymphome sehr viel geringer, zu diesem Zeitpunkt werden die nicht zu klassifizierenden Lymphome, die einen Anteil von fast 15% dargestellt haben, nicht in die Gruppe der T -Zell -Lymphome mit einbezogen ( 79 ). Ähnliche Verteilungsverhältnisse werden auch in Statistiken aus den USA gesehen. Der Anteil der T-Zell-Lymphome liegt dort bei 21% ( 81 ). In aktuelleren Zahlen steigt der Anteil an malignen B-Zell-Lymphomen auf über 90% an ( 132 ).

Als ein Einflußfaktor muß die rassistische Zuordnung postuliert werden. Bevölkerungsspezifische Unterschiede zeigen eine höhere Inzidenz von Lymphomen für Europäer und Nordamerikaner. Personen mit schwarzer Hautfarbe, Chinesen und Japaner sind insgesamt betrachtet weniger häufig betroffen ( 90 ).

Im Gegensatz zu amerikanischen und europäischen Inzidenzraten zu B-/ T-Zell - Lymphomen ist in Japan der Anteil der T-Zell-Lymphome sehr viel höher. In Japan sind mehr als 30% der Lymphome nicht virusbedingte T-Zell-Lymphome. In Endemiegebieten steigt der Anteil der T-Zell-Lymphome auf 65% an. In diesen Endemiegebieten sind 47 % virusbedingte HTLV-1 positive Lymphome zu diagnostizieren. Auch in nicht endemischen Gebieten sind in Japan 8% der Lymphome HTLV-1 positiv, sodas auch hier der Anteil der T-Zell-Lymphome auf 36% gegenüber 20% in Europa und den USA anwächst ( 81 ).

### **2.3.2. Inzidenz Hochmaligner und niedrigmaligner Lymphome**

Das Auftreten von niedrigmalignen und hochmalignen Lymphomen ist nicht einheitlich.

Bei sieben niedrigmalignen NHL-Erkrankungsfällen treten drei hochmaligne Erkrankungen auf ( 9 ).

Hier ist eine weitere Untergliederung in B-Zell-und T-Zell-Lymphome möglich.

Das Verhältnis von niedrigmalignen zu hochmalignen Lymphomen liegt bei B - Zell-Lymphomen bei 2,3 niedrigmalignen zu einem hochmalignen Lymphom.

Bei T-Zell-Lymphomen ist das Verhältnis fast ausgeglichen; 1,1 niedrigmalignes bei 1,0 hochmalignem Lymphom ( 39, 40, 90, 111 ).

## **2.4. Altersverteilung**

Bei Non-Hodgkin-Lymphomen zeigen verschiedene Entitäten unterschiedliche Altersinzidenzen und verschiedene Häufigkeitsgipfel.

Obwohl das Non-Hodgkin-Lymphome grundsätzlich eher eine Erkrankung des höheren Alters ist und insgesamt einen niedrigen Anteil an Neoplasien darstellt, gehören sie in der Altersgruppe unter 30 Jahren zu den Hauptursachen eines Todes durch Tumorleiden. Bei männlichen und weiblichen Personen zwischen 15 und 20 Jahren tritt bei einer Person von 100.000 ein Non-Hodgkin-Lymphom auf. Diese Zahl steigt mit zunehmendem Alter. Bei Männern über 80 Jahren erkranken 30 Patienten, bei Frauen über 80 Jahren liegen 25 Erkrankungen bezogen auf 100.000 Personen vor ( 39 ).

Für verschiedene Tumorentitäten lassen sich zusätzlich unterschiedliche Altersgipfel differenzieren.

Niedrigmaligne Lymphome treten nur in Ausnahmefällen bei Kindern und Jugendlichen auf.

Die Mehrzahl der Erkrankungen tritt nach dem 20. Lebensjahr auf. Beim centroblastisch-centrocytischen Lymphom liegt der Altersgipfel im 6. Jahrzehnt, bei den übrigen Entitäten ist ein Gipfel im 7. Jahrzehnt zu erkennen. Hochmaligne Lymphome treten im Gegensatz dazu auch bei Kindern und Jugendlichen in Erscheinung. Das lymphoblastische Lymphom hat einen Altersgipfel im 2. Jahrzehnt. Das Burkitt-Lymphom und das großzellig anaplastische Lymphom sind ebenfalls Lymphome der jüngeren Patienten. Die centroblastischen und immunoblastischen Lymphome treten gehäuft ab dem 50. Lebensjahr auf, mit ansteigendem Gipfel bis zur 7. Dekade und danach wieder rückläufiger Erkrankungstendenz. Sie stellen den Hauptanteil der hochmalignen Lymphome dar.

Zusammenfassend betrachtet haben Lymphome mit hohem Malignitätsgrad einen Altersgipfel im 5. bis 7. Jahrzehnt ( 79, 81, 82, 111 ).

## 2.5. Geschlechtsverteilung

Das Erkrankungsrisiko ist für Männer bei fast allen Entitäten höher als für Frauen. Die Gesamtverteilung zeigt, dass insgesamt betrachtet auf zwei männliche Patienten eine weibliche Patientin eine Lymphomerkrankung erleidet ( 9 ).

Besonders beim lymphoblastischen Lymphom vom "convoluted-cell type" sind männliche Patienten sehr viel häufiger betroffen. Bei diesem Typ erkranken Männer 2,6 mal häufiger als Frauen.

Die einzige Ausnahme bildet das niedrigmaligne, zentroblastisch/ zentrozytische Lymphom, welches bei Frauen 1,2 mal häufiger als bei Männern diagnostiziert werden kann ( 79, 81 ).

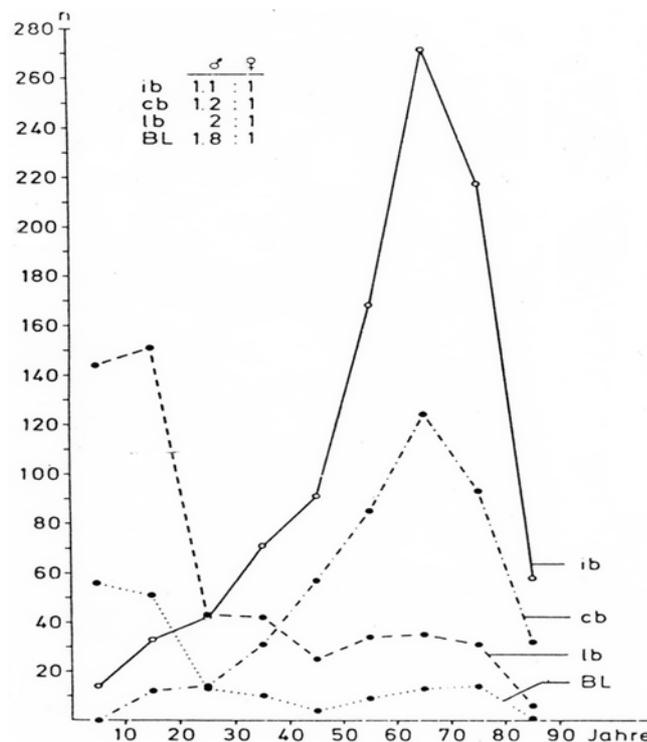


Abbildung 1 - Alter und Geschlecht bei Patienten mit hochmalignem NHL ( 81 )

## 2.6. Ätiologie

Die Entstehung der Non-Hodgkin-Lymphome ist noch nicht abschließend geklärt. Epidemiologische Studien geben Hinweise, dass bei Non-Hodgkin-Lymphomen prädisponierende Ursachen gefunden werden können. Einige Faktoren, die Beziehungen zu Ätiologie und Pathogenese zu haben scheinen, sind hier beispielhaft aufgelistet. .

### 2.6.1. Viren

Die Viruspathogenese bestimmter onkogener Viren im Zusammenhang mit Formen der Non-Hodgkin-Lymphome werden in verschiedenen Studien publiziert. Die höchste Korrelation einer Viruspathogenese zeigt das Burkitt - Lymphom. Beim endemisch auftretenden Burkitt-Lymphom in Zentralafrika ist das Epstein-Barr-Virus in fast 100% der Fälle zu finden. Eine Häufung in 10% der Fälle zeigt das Epstein-Barr-Virus beim nicht endemisch auftretenden Burkitt-Lymphom in Europa. In Europa ist auch eine unerwartet hohe Inzidenz von Epstein-Barr-Virus-Infektionen beim peripheren T-Zell-Lymphom vom pleomorphen Typ nachzuweisen ( 18, 41, 63, 76 ).

Durch HTLV I und II Viren (Human T-cell leukemia/lymphoma virus) können ebenfalls B- und T-Zell-Lymphome hervorgerufen werden ( 72 ).

Endemisches Auftreten dieser Virus assoziierten Lymphome werden in Süd-Japan beobachtet, sporadisch auch in anderen Regionen der Erde.

Ein Zusammenhang ist auch zum HTLV-III-Virus, dem HIV-Virus zu erkennen.

AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome), als erworbene Immunschwäche zeigt eine deutliche Korrelation zu Lymphomen, neben vielen anderen klinischen Bildern.

Die Inzidenz der Non-Hodgkin-Lymphome ist deutlich durch HIV-assozierte Lymphome angestiegen.

Durch das HIV-Virus sind von 1973 bis 1987 in den USA die Lymphomkrankungen bei erworbener Immunschwäche um über 50% angestiegen.

Auch durch das Karposi-Sarkom-Herpes Virus, welches in engem Zusammenhang mit einer Aidserkrankung steht, soll eine Inzidenzzunahme der Non-Hodgkin-Lymphome beobachtet worden sein ( 78, 100, 144 ).

### **2.6.2. Bakterien**

Beim niedrigmalignen MALT-Lymphomen des Magens scheint eine Infektion mit *Helicobacter pylori* die entscheidene Rolle zu spielen ( 68, 69, 130 ).

Eine Regredienz dieses Lymphoms durch eine Eradikationsbehandlung zumindestens im Stadium I bestätigt diese Annahme ( 6, 51 ).

### **2.6.3. Chromosomale Aberration**

Eine angeborene genetische Instabilität ist von verschiedenen Autoren beschrieben worden. Eine familiäre Häufung ist besonders bei Geschwisterpaaren zu erkennen. Eine chromosomale Abweichung mit besonderer Häufung ist die Translokation  $t(14;18)$ , die bei etwa 25% aller Non-Hodgkin-Lymphome vorkommt und eine besondere Häufung beim zentroblastischen /zentrozytischen Lymphom, welches dem folliculären Lymphom entspricht. Bei diesem kann eine Translokation in bis zu 80% der Erkrankungen vorkommen, aber auch in 15 - 30% der zentroblastischen Lymphome.

Andere häufige Aberrationen sind die Translokation:  $t(11;14)$  und  $t(8;14)$ . Die Translokation  $t(8;14)$  ist eine typische Veränderung des Burkitt-Lymphoms, sie ist in 75% der Fälle nachzuweisen und wird durch eine Infektion lymphatischer Zellen durch das Epstein-Barr-Virus begünstigt. Beim Mantelzell-Lymphom (zentrozytisches Lymphom) finden sich gehäuft die  $t(11;14)$  Translokationen. Eine weitere Translokation ist die  $t(2;5)$ , die typischerweise beim großzellig anaplastische und Ki 1 ( D 30 + ) Lymphome vom T-Zell-Typ lokalisiert werden kann ( 42 ).

#### **2.6.4. Immunsuppression und Autoimmunerkrankung**

Eine immunsuppressive Therapie, wie sie für Organ- oder Knochenmarkstransplantation und auch in der Therapie eines Primärmalignoms obligat ist, führt zu einem höheren Risiko an einem Non-Hodgkin-Lymphom zu erkranken ( 12 ).

Eine vermehrte Häufung ist auch bei bestimmten Autoimmunerkrankungen, wie Kollagenosen vom Typ der rheumatoiden Arthritis und dem Sjögren-Syndrom zu erkennen ( 92 ).

#### **2.6.5. Chemische Noxen**

Ebenfalls können auch bestimmte chemische Noxen zu einer erhöhten Manifestationsrate der Non-Hodgkin-Lymphome führen.

Eine in den USA durchgeführte Studie weist auf ein erhöhtes Risiko für Farmer, Waldarbeiter, Chemiker, Kosmetikindustrie, Maschinisten, Maler, Drucker und Arbeiter mit Pestizid-, Petroleum-, Gummi- und PVC Umgang hin, durch regelmäßigem Umgang mit organischen Lösungsmitteln. Bei Pestiziden wird den Organophosphaten und der 2,4-Dichlorphenoxy-essigsäure eine besondere Bedeutung zugestanden. Auch Fungizide stehen unter dem Verdacht das Lymphomrisiko zu erhöhen, ebenfalls Baumwollstaubpartikel, Haarfärbemittel und Benzolderivate.

Ionisierende Strahlen können das Erkrankungsrisiko für Non-Hodgkin-Lymphome ebenfalls erhöhen ( 144 ).

#### **2.6.6. Zweitneoplasien**

Nach vorausgegangener Strahlentherapie wurden als Zweitneoplasien Non-Hodgkin-Lymphome beobachtet ( 149 ). Non-Hodgkin-Lymphom als Zweitneoplasien treten auch nach Therapie eines primären Tumorleidens mit zytostatisch wirkenden Pharmaka auf ( 19, 21, 47, 48, 114 ).

## 2.7. Pathogenese

Die Pathogenese der Non-Hodgkin-Lymphome konnte in den letzten Jahren in entscheidenden Punkten geklärt werden.

Durch immunologische, zellbiologische und molekularbiologische Verfahren konnten Einblicke in die pathogenetischen Abläufe der Lymphomkrankungen gewonnen werden ( 40, 86, 90 ).

Die neuen molekularbiologischen Möglichkeiten sind Grundlage der histologischen Diagnostik und haben Eingang gefunden in Klassifikationen. Diese neuen Verfahren haben aber nicht dazu geführt die bekannten Grundlagen zu verdrängen. Als wichtiges Kriterium wurde immer wieder die Morphologie und Biologie der Zelle postuliert. Dieses wurde auch durch Nachweis von genetischen und molekularen Veränderungen, wie Translokationen, unterstützt ( 34 ).

Im lymphatischen Gewebe werden verschiedene an der Immunabwehr beteiligten und Immunantwort regulierende Zellen gefunden. Zu diesen gehören sowohl die B- und T-Lymphozyten, wie auch natürliche Killerzellen, Makrophagen, akzessorische Zellen wie folliculäre dendritische Zellen und interdigitierende Zellen und hohe endotheliale Venolen.

Die normale Lymphozytopoese beginnt im Knochenmark in der undifferenzierten Stammzelle. Die von den Stammzellen des Knochenmarks abstammenden Lymphozyten werden in primär oder auch zentralen lymphatischen Organen differenziert.

Im Thymus zu T-Lymphozyten, zu B-Lymphozyten im Knochenmark und Bursa äquivalenten Organen wie der Lamina propria des Dünndarmes. Es wird das zelluläre und humorale Immunsystem geprägt. Nach Fremdantigenkontakt erfolgt nun die weitere Differenzierung. Als nächste Entwicklungsstufen entstehen T- und B- Immunoblasten.

In der T-Zell-Reihe entwickeln sich anschließend die T-Gedächtnislymphozyten, die Suppressorzellen und die T-Effektorzellen. Sie haben die Fähigkeit als zytotoxisch wirkende T-Lymphozyten, durch Regulation der Zellaktivierung, durch Bildung von Lymphokinen und durch eine immunologische Zweitantwort (memory cells) in die zelluläre Immunantwort einzugreifen.

In der B-Zell-Reihe erfolgt die weitere Differenzierung über zwei unterschiedliche Möglichkeiten. Eine Differenzierung führt über Keimzentren enthaltene Zentroblasten zu Zentrozyten und schließlich zu B-Gedächtnislymphozyten. Eine andere Differenzierung bildet über Immunoblasten Zwischenstufen, die sich weiter zur Plasmazelle entwickeln. Die B-Plasmazellen bilden Immunglobuline. Diese Immunglobuline gewährleisten durch zielgerechte Antikörperbildung die humorale Immunabwehr ( 112 ).

Die Kiel- Klassifikation postuliert, daß Lymphome abzuleiten sind aus definierbaren Entwicklungsstufen der normalen Lymphozytopoese. Den jeweiligen physiologischen Entwicklungsstufen der Lymphozytopoese werden die Lymphomtypen der Kiel-Klassifikation, als Neoplasien des Immunsystems, zugeordnet ( 81 ). Die an der Biologie der Zelle orientierte Kiel- Klassifikation wurde somit wieder bestätigt ( 102 ). Diese Kriterien sind auch in die R.E.A.L.-Klassifikation und WHO-Klassifikation mit eingegangen.

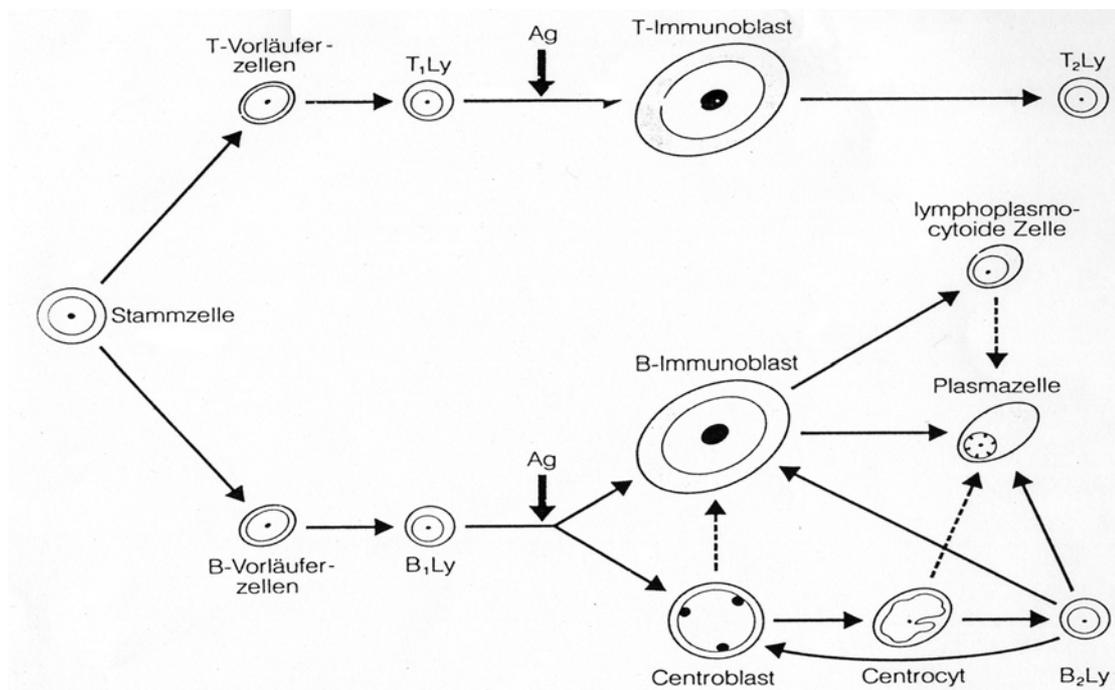


Abbildung 2 - Vereinfachtes Schema des T- und B-Lymphozytensystems ( 81 )

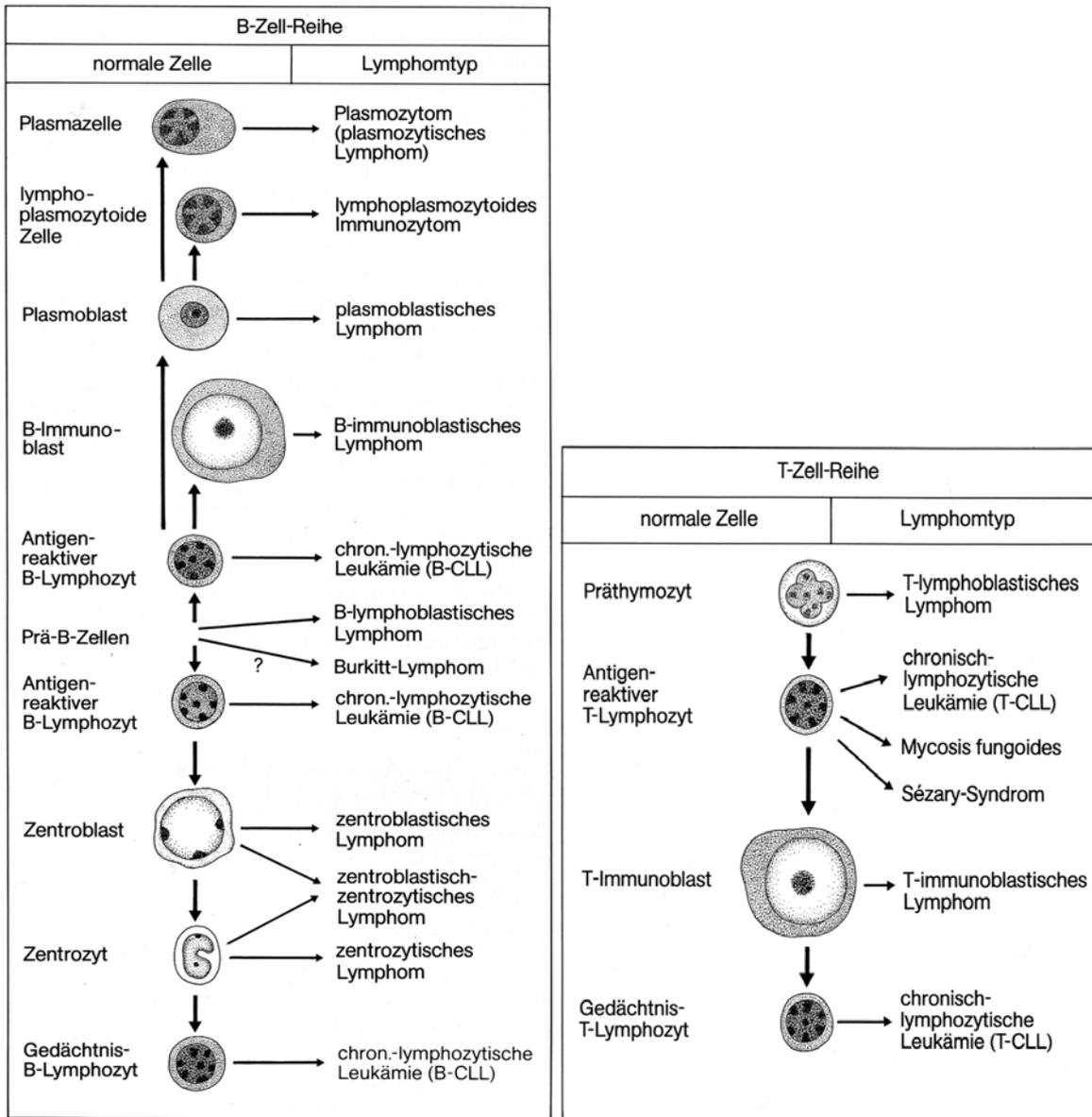


Abbildung 3 - Hämatopoetisches und lymphatisches System ( 112 )

Durch die immunhistochemische Diagnostik mit monoklonaler Antikörpertypisierung gegen spezifische B- und T-Zelloberflächenantigene wurde in zweifelhaften Fällen die klare Unterscheidung in B- oder T-Zell-Lymphom und die Abgrenzung zu nicht lymphatischen undifferenzierten Tumoren möglich.

Ebenfalls gelang die Definition weiterer spezifischer Oberflächenantigene ( 128 ).

Die Klassifikation des Lymphomtypen durch histomorphologische Beurteilung und vollständiger Immunphänotypisierung ist so sicher möglich.

Durch CD-Oberflächenantigene (CD –Leukozytendifferenzierungscluster) ist eine Phänotypisierung der Lymphozyten und Monozyten realisierbar. Es stehen eine ganze Anzahl von Antikörpern zur Verfügung zur Erkennung von Antigenen. Die einzelnen Antikörper besitzen aber keine hohe Spezifität. Die Aufstellung von Antigenprofilen aus mehreren Antikörpern muß zur Erhöhung der Spezifität erfolgen ( 81 ).

Wichtige immunologische Marker sind das TI (CD 5), Tac (CD 25), Common-All-Antigen (CD 10) und die Reaktion mit Antikörpern gegen terminale Transferase (TdT) mit FMC 7, TÜ 1 und TÜ 33.

Auf einen Keimzentrumstumor kann ein Netzwerk von dendritischen Retikulumzellen (DRC) hinweisen. Dieses wird mit dem monoklonalen Antikörpern Ki M 46 oder R 4/23 nachgewiesen ( 31, 114, 128 ).

Die meisten T-Lymphozyten besitzen ein Antigenprofil mit Expression von CD 2, CD 3, CD 5 und CD 4 oder CD 8 ( 5 ). CD 5 wird aber auch neben T-Zellmarkern durch die B-CLL exprimiert ( 67 ).

Die vollständige Immuntypisierung sollte genutzt werden, da prognostisch relevante T- und B-Zell-Determinanten wie CD 30 + Antigen oder die Ermittlung der lymphoblastischen- oder Burkitt-Lymphome potentielle Relevanz für die Therapieentscheidung erlangen können.

Bei Non-Hodgkin-Lymphomen als Tumore der B- und T-Zellen lassen sich Immunrearrangements mit molekulargenetischen Techniken nachweisen. Genetische Grundlage ist, dass diese Zellen eine große Zahl hochspezifischer Antigenerkennungsstrukturen bilden. Die lymphatischen Vorläuferzellen weisen eine einheitliche Keimbahnkonfiguration der Immungene auf, die nicht funktionsfähig ist. Im Verlauf der Entwicklung von B- und T-Zellen finden charakteristische Umlagerungen der Antigenrezeptorgene statt. Die Antigenrezeptorgene sind unterschiedliche Gruppen von Gensegmenten, bei B-Zellen Immunglobuline (Ig), bei T-Zellen T-Zell-Antigenrezeptoren (TCR).

Die Keimbahnkonfiguration der B-Immungene bestehen aus C-Genen für die konstante Region, dem J-Gen dem Verbindungs- oder Joining-Segment und dem V (variabel)-Gene.

Im Rahmen der Differenzierung der B-Lymphozyten erfolgt die Gen-Umlagerung (Rearrangement), sodass ein bestimmtes V-Gen über ein J-Segment mit dem C-Gen gekoppelt wird, zu einem DNS-Segment, nach welchem Transkription stattfinden kann.

Durch Rekombination der Gensegmente V, J und C wird das Ig der B-Plasmazelle gebildet.

Auch in der T-Zellentwicklung werden die Gene zur Bildung der TRC -Rezeptors über Ketten kodiert. Hier mit Einfluß des D- (Diversity)Gens durch Deletion von Genabschnitten.

Es sind so funktionsfähige Gene mit Antigenpezifität determiniert worden, die für einen Lymphozytenklon spezifisch sind.

Rearrangierte Immungene können so als Marker für Klonalität eingesetzt werden, als tumorspezifisches Merkmal.

Die Southern-Blot-Analyse weist rearrangierte DNA (Umlagerung von Ig und TCR), die gegenüber der Keimbahnkonfiguration eine veränderte Nukleotidsequenz aufweist, als tumorspezifisches Merkmal nach. Die Northern-blot-Analyse erlaubt Aussagen zur Transkription.

Durch den Einsatz der Polymerasekettenreaktion (PCR) konnten durch direkte DNA – Sequenzierung selbst kleinste Mengen dieser Rearrangements ermittelt werden (MRD - minimale Resterkrankungen).

Möglicherweise können mit dieser Technik in unauffälligem Knochenmark oder Blut residuelle Lymphomzellen nachgewiesen werden ( 102, 118, 123 ).

Durch den Einsatz von molekularzytogenetischen Techniken wie FISH, FISH und CGH konnten Grenzen der Zytogenetik und Molekulargenetik überwunden werden ( 59, 123 ). Chromosomentranslokationen assoziieren mit charakteristischen klinisch-pathologischen Lymphomentitäten ( 70 ).

Mit molekulargenetischen Methoden lassen sich charakteristische Chromosomenaberrationen bei malignen Lymphomen analysieren.

Die meisten an der Entstehung oder Progression hämatologischer Neoplasien beteiligter Gene gehören in die Kategorie der Onkogene. Oft handelt es sich um Gene, deren Produkte eine fördernde Rolle in der Übertragung wachstumspromovierender Signale zum Zellkern spielen: andere Genprodukte sind Bestandteil des nukleären Transkriptionsapparates.

Die Bänderungstechnik ermöglicht die genaue Beschreibung der klonalen Aberration. Die Klonierung der Bruchpunktregion und Isolierung der entsprechenden Gene erklärt die molekularen Mechanismen.

Translokationen treten nicht regelhaft, sondern bei 50-60 % der Non-Hodgkin-Lymphome auf. Die molekulargenetischen Veränderungen sind jedoch so spezifisch, dass sie als sensitive DNA-Tumormarker eingesetzt werden können.

Die t ( 14;18 ) Translokation ist die klassische Translokation des folliculären Lymphoms (80 %). Sie tritt ebenfalls beim diffus-großzelligen Lymphom in 30% der Fälle auf und vereinzelt auch beim Burkitt-Lymphom.

Für diese Translokation konnte der molekulare Mechanismus geklärt werden. Sie resultiert in einer Juxtaposition des BCL 2 Genes mit dem IgH Gen (Schwerkettenregion des Immunglobulins). Die Überexpression von BCL2 führt in den betroffenen Zellen zu einer Apoptoseblockade und somit zur klonalen Expansion der Zellpopulation.

Das Chromosom 18 Rearrangement hat seine major breakpoint region sehr häufig im Bereich des bcl-2-Gens. Das bcl-2-Gen stellt ein Protoonkogen dar.

Dieses bedeutet, dass das bcl-2-Gen aus seiner natürlichen Umgebung auf dem Chromosom 18 herausgerissen wird und unter die Kontrolle des IgH-Gens gelangt. Das IgH Gen ist auf Chromosom 14 für die schwere Kette der Immunglobuline verantwortlich. Dabei kommt es zum progressiven Verlust der normalen Zellfunktion und in einem mehrschichtigen Geschehen zur Umlagerung des bcl-1 und bcl- 2-Gens von Chromosom 18 auf 14 ( 105 ).

Es folgt eine Dysregulation und Überexpression des bcl-2-Gens, welches Bestandteil der inneren Mitochondrienmembran ist.

Dadurch erfolgt die Blockade der Apoptose, dem programmierten Zelltod. Es kommt zu Stimulierung des Wachstums und daraus folgend zur Tumorzunahme ( 118, 123, 131 ).

Die t ( 11;14 ) Translokation wird zu 50-90% beim centrocytischen Lymphom oder Mantelzell-Lymphom genannt, cytogenetisch nachgewiesen. Die Entität Mantelzell-Lymphom erscheint als Entität in der R.E.A.L. Klassifikation der International Lymphoma Study Group.

Diese Aussage unterstützt die Richtigkeit der Kiel-Klassifikation, in der dem Mantelzell-Lymphom eine eigene Lymphomentität zugeordnet wird, im Gegensatz zur Working Formulation, in welcher diese Entität nicht als eigenständige Klasse aufgeführt wird.

Die t ( 11;14 ) Translokation assoziiert mit einer Deregulation des PRAD-1 Gens und einer Überexpression des Cyclin D 1, welches den Ablauf des Zellzyklus beschleunigt.

Durch die Überexpression kommt es zu einer Fehlsteuerung im Zellzyklus mit vermehrtem Wachstum der Zellen der Lymphknotenmantelzone ( 123 ).

Bei dieser Translokation kommt es zu einer Zusammenlagerung von BCL1 (PRAD) mit dem IgH Gen. Als Folge wird BCL1, welches für Zyklin D1 kodiert, unter dem Einfluß des IgH-Enhancers überexprimiert. Zyklin D1 hemmt über die Aktivierung des CDK4 die Funktion des Retinoblastom - Genes und unterdrückt somit dessen für die Zellzyklusrolle bedeutende Funktion.

Rearrangements des BCL6-Genes auf 3q27 finden sich in 32-50% der zentroblastischen, sowie einem Teil der folliculären Lymphome .

Etwa 50% der Veränderungen basieren auf einer Translokation( 3 ; 14 ) (q27;q32), bei welcher wiederum das IgH -Gen involviert ist; in den anderen Fällen finden sich verschiedene Translokationspartner. Durch BCL 6 wird ein nukleäres Phosphoprotein mit DANN - bindender

Zinkfingerdomäne kodiert. eine deregulierte Funktion des Genproduktes könnte zur verstärkten Expression der von diesem beeinflussten Gene führen.

Ein weiteres, besonders in aggressiven Lymphomen betroffenes Gen, ist c-Myc auf Chromosom 8q24. Dabei handelt es sich um das humane Gegenstück zum Onkogen des Vogel-Leukämie - Virus (v - MYC).

Rearrangements dieses Gens finden sich in einem Großteil der Burkitt-Lymphome.

In ca. 60% der Burkitt-Lymphome kann dabei die Translokation t ( 8;14 ) (q24;q32) nachgewiesen werden.

Die t ( 8;14 ) Translokation bewirkt, dass das c-myc-Protoonkogen in der Bruchpunktregion aktiviert wird und von Chromosom 8 auf Chromosom 14 übertragen wird. Es gelangt dort auf die Region des IgH-Genes. Es bewirkt eine Überexpression des c-myc und ermöglicht die maligne Transformation und entfaltet als Transkriptionsfaktor mit Bedeutung auf die Zellzykluskontrolle seine Wirkung.

Diese Transformation ist pathognomonisch für das Burkitt-Lymphom und wird durch Infektionen lymphatischer Zellen durch das Epstein-Barr-Virus begünstigt ( 59, 70, 105, 127, 147 ).

Die t ( 2;5 ) (q23;q35) Transkription ist bei CD 30 ( Ki-1 ) positiven anaplastischen großzelligen Lymphomen zu finden. Diese Transkription scheint für eine starke Expression von CD 30 durch Tumorzellen verantwortlich zu sein. Fusionsproteine sind stark vermehrt.

Die genaue Bruchpunktregion konnte hier noch nicht identifiziert werden. Der in Frage kommende Genloci könnte das Schwerekettenimmunglobulin 14 q sein ( 123 ).

Neben Translokationen können auch Deletion oder Funktionsverlust von Tumorsuppressorgenen an der Pathogenese von Lymphomen beteiligt sein.

Die Inaktivierung oder der Verlust des p 53, des Tumorsuppressorgens ist noch nicht eindeutig geklärt. Wahrscheinlich ist ein vermehrtes Tumorwachstum möglich ( 123 ).

p53 ist in mehr als 30% der Burkitt-Lymphome von Mutationen betroffen. Der Verlust von Chromosom 17p wurde in verschiedenen Lymphomentitäten beobachtet häufige chromosomale Verluste betreffen weiterhin Chromosom 6q.

Chromosomale Zugewinne stellen sich in verschiedenen Lymphomentitäten durch partielle oder komplette Trisomie von Chromosom 3 oder 7 dar.

| Onkogene       | Translokation  | Lymphome                        |
|----------------|--|---------------------------------|
| BCL 1 ( 11q13) | t (11;14) (q13;32)<br>t (11;22)(q13;q11)                       | Mantelzell-Lymphom              |
| BCL 2 ( 18q21) | t ( 2;18)(p11;q21)<br>t (14;18)(q32;21)<br>t (18;22)(q21;q11)  | B-NHL                           |
| ALK ( 2p23)    | t(2;5) ( p23;35)   | großzellig anaplast.<br>Lymphom |
| BCL 5 (17q22)  | t ( 8;17)(q24;22)  | B-NHL                           |
| BCL 6 (3q27)   | t (2;3)(p12;q27)<br>t (3;14)(q27;q32)<br>t ( 3;22) ( q 27;q11) |                                 |
|                | t ( 2;8)(q34;q24)<br>t ( 8;14)(q24;32)<br>t ( 8;22)(q24;q11)   | Burkitt-Lymphom<br>MYC ( 8q24)  |

Tabelle 1 - Überblick über häufige Translokationen in Lymphomen ( 34 )

## 2.8. Diagnostik

Die Diagnostik der Non-Hodgkin-Lymphome verfolgt grundsätzlich zwei Ziele.

Die Diagnosesicherung und die Feststellung des Krankheitsstadiums.

Die zweifelsfreie Diagnose ist zur differenzierten Therapieentscheidung obligat.

Um eine Erfassung aller Manifestationsorte zu gewährleisten und eine entsprechende Stadieneinteilung vornehmen zu können, die Einfluß auf die Therapieentscheidung hat, ist das initiale Staging von äußerster Wichtigkeit.

Differentialdiagnostisch müssen nicht lymphatische Tumore, ein Morbus Hodgkin-Lymphom, niedrigmaligne Lymphome sowie Übergangsformen sicher abgegrenzt werden.

Bei der Aufnahme eines Patienten sollte zunächst eine Anamnese erstellt werden, wobei die Kriterien der B - Symptomatik besonders zu berücksichtigen sind.

Es folgt eine körperliche Untersuchung mit Erhebung des kompletten Lymphknotenstatus.

Die laborchemische Untersuchung muß ein komplettes Blutbild mit Differentialblutbild und Reticulozyten, eine komplette Gerinnung einschließlich Fibrinogen, Leber- und Nierenparameter (GOT, GPT, AP, GGT, Bilirubin, Kreatinin, Harnsäure, Blutzucker), Hämolyseparameter (LDH, Haptoglobin, Bilirubin), Gesamteiweiß und Elektrophorese, Immunglobuline und Immunelektrophorese sowie einen Urinstatus und die Bestimmung des Beta-2-Mikroglobulin beinhalten.

Antikörperbestimmungen gegen HIV, CMV, EBV und eine Blutgruppenbestimmung mit Combstest gehören ebenfalls zum Routinelabor.

Zum Staging gehört weiterhin ein Röntgen-Thorax-Bild in zwei Ebenen, eine Sonographie des Abdomens und auch eine computertomographische Untersuchung des Thorax und Abdomens.

Die Untersuchung des Knochenmarkes umfaßt eine Knochenmarkszytologie und -biopsie beidseits und in bestimmten Fällen eine Knochenmarkszintigraphie.

Die histomorphologische Lymphknotenuntersuchung einer Biopsie ist obligatorisch. Eine komplette Immunphänotypisierung sollte erfolgen um Prognosekriterien bestimmter Entitäten zu stratifizieren und sollte zur zusätzlichen Qualitätssicherung von einem Referenzpathologen beurteilt werden.

Ein Elektrokardiogramm gehört ebenfalls zur Standarduntersuchung.

Als Zusatzdiagnostik können gastroenterologische, Hals-Nasen-Ohren-ärztliche und weitere konsiliarische Untersuchungen, gezielte Umgebungsuntersuchungen wie z. B. ein Schädel-Computertomogramm, Skelettszintigramm mit einbezogen werden. Bei vorgesehener

Strahlentherapie mit kurativem Anspruch in Stadium I muß eine Leberblindpunktion durchgeführt werden.

Bei schlecht zugänglicher Lymphknotenschwellung sind gegebenenfalls begrenzt chirurgische Maßnahmen, wie eine Probelaparotomie zu überdenken ( 39, 65, 135 ).

## **2.9. Klinik**

Das klinische Erscheinungsbild der Non-Hodgkin-Lymphome stellt sich in vielen Fällen sehr einheitlich mit immer wieder vergleichbarer, ähnlicher Klinik dar. Die Klinik ist typischerweise geprägt durch Lymphadenopathien mit oder ohne Allgemeinsymptomen, wie Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsabnahme, die als B-Symptomatik zusammengefaßt werden können. Ein großer Teil der Patienten fällt durch peripher tastbare Lymphknoten auf. Die Lymphknotenschwellung stellt sich zumeist als lokalisierter Befall mit derben und verschieblichen Schwellungen dar, wobei auch mehrere Lymphknotenareale befallen sein können.

Diese Lymphknoten sind in vielen Fällen nicht schmerzhaft und können zur Umgebung abgegrenzt werden. Sie befinden sich sehr oft in der Halsregion, abdominal oder inguinal. Es kommen aber auch Schwellungen aller anderer peripherer Lymphknotenstationen vor, manchmal auch an atypischer Stelle wie kubital, popliteal, mesenterial, epitrochleal und nuchleal ( 82, 86 ).

Im Gegensatz zum Morbus Hodgkin können sie ein diskontinuierliches Befallsmuster innehaben. Ebenfalls im Gegensatz zum Morbus Hodgkin kann bei Non-Hodgkin-Lymphomen auch ein extranodaler Befall oder ein primärer Organbefall auftreten. In bestimmten Fällen isoliert oder mit organspezifischen Symptomen.

T-Zell-Lymphome führen häufiger zu extralymphatischer Manifestation als B-Zell-Lymphome. Sie können in fast allen Organen und Geweben entstehen ( 115 ).

Bei den gastrointestinalen Lymphomen überwiegen die des Magens, aber auch der gesamte übrige Magendarmtrakt kann Ausgangspunkt des Lymphomwachstums sein. Sie werden als

MALT-Lymphome, Mucosa assoziierte Lymphome bezeichnet. Ihre primär extranodale Manifestation liegt am häufigsten im Magenbereich (50-80 %), im Dünndarm- und Ileocecalbereich (15-20 %) und im Bereich des Colons (2-16 %). Der Krankheitsverlauf wird im wesentlichen durch Funktionsseinschränkungen verschiedener Organe aufgrund des infiltrativen Wachstums der Lymphome bestimmt ( 100, 115, 134 ).

Primär extranodale Non-Hodgkin-Lymphom-Manifestationen zeigen oft nur geringgradige organspezifische Symptome. Nicht selten wird erst durch die histologische Aufbereitung des Operationsgutes, z.B.nach Gastrektomie, die Diagnose Non-Hodgkin-Lymphom gestellt ( 36, 110 ).

Durch einen Knochenmarksbefall kann es zur hämatopoetischen Insuffizienz mit Anämie, Blutungsneigung durch Thrombozytopenie oder das Auftreten von lebensbedrohlichen Infektionen durch Leukozytopenie kommen. Abhängig von der Form des Non-Hodgkin-Lymphoms treten auch leukämische Formen mit entsprechendem Anstieg der Blutzellen auf. Antikörperbildung und monokloale Gammopathie sind klinisch relevant im Sinne einer Hämolyse, Thrombozytopathie und einem Antikörpermangelsyndrom.

Bei bestimmten Typen der Non-Hodgkin-Lymphome kommt es zum Befall der Haut, besonders in Form von cutanen pleomorphen T-Zell-Lymphomen, wie dem Sezary-Syndrom und der Mycosis fungoides, als niedrigmaligne Formen ( 14 ).

Bei Lymphomen des Hals-Nasen-Ohren-Bereiches ist der Waldeyersche Rachenring teilweise mitbefallen. Bei Lymphomen des Waldeyerschen Rachenringes liegen oft auch gleichzeitig Lymphome unterhalb des Zwerchfelles vor.

Eine Assoziation ist auch zwischen primären Schilddrüsen und Magenbefall zu erkennen. Häufiger als beim Morbus Hodgkin liegt ein Befall des Knochenmarks, des zentralen Nervensystems und der Leber vor.

Seltener sind primär die Lunge, die Pleura, der Urogenitaltrakt, die Orbita und die Nasennebenhöhlen befallen. Ein mediastinaler Befall ist bei der T- LB und beim mediastinalen B-Zell –Lymphom relativ häufig.

Klinisch ist eine unterschiedliche Aggressivität in der Wachstumstendenz zu erkennen, wobei der Verlauf nicht mit dem jeweiligen Tumortyp korrelieren muß.

Bei einem niedrigmalignen Non-Hodgkin-Lymphom ist die Wachstumstendenz eher langsam mit indolentem Verlauf. Eine Ausnahme stellt die chronisch lymphatische Leukämie dar, die ab Stadium III nach Rai einen eher schnellen Verlauf zeigt.

Das hochmaligne Lymphom ist durch aggressives Wachstumsverhalten gekennzeichnet.

Ohne therapeutische Intervention liegen rapide Krankheitsverläufe vor. Bei hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen kommt es regelmäßig zur Progredienz und ohne therapeutische Intervention sind rapide Krankheitsverläufe zu beobachten. Disseminierung in weitere Lymphknotenregionen, Knochenmark und Organinfiltrationen führen zu generalisierten Verläufen.

In der R.E.A.L.–Klassifikation wurde die Unterteilung zwischen hoch- und niedrigmalignen Lymphomen nicht mehr beibehalten. Es wird aber weiterhin das klinisch unterschiedliche Verhalten der verschiedenen Entitäten, aggressive, sehr aggressive und indolente Lymphome betont ( 35, 91 ).

Bei den in der vorliegenden Arbeit eingeschlossenen Lymphomen handelt es sich um hochmaligne Formen entsprechend der Kiel-Klassifikation.

## **2.10. Prognostische Faktoren**

In unterschiedlichen Studien wurde erkannt, dass durch die Ermittlung von Risikofaktoren prätherapeutische Risikoabwägungen für die Patienten möglich sind.

In einer internationalen Metaanalyse, in welche 3273 Patienten rekrutiert wurden ( 121 ), sind Parameter identifiziert worden, die in der initialen Befundkonstellation eine Risikoabschätzung ermöglichen.

Die Ergebnisse spiegeln sich im International Index oder Shipp Index wieder. Diese Parameter beeinflussen die Überlebenswahrscheinlichkeit und Heilungsrate und ermöglichen Aussagen zur Remissions- und Rezidivrate.

Die Risikoeinschätzung und Prognose wird von der Wahl des Therapieprotokolls nicht beeinflusst. Das Outcome der Patienten ist trotz verschiedener Therapiestrategien vergleichbar.

Als prognostische Faktoren sind durch das *International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Projekt* das Alter ( $\leq 60$  vs.  $\geq 60$  Jahre), die Ausgangs-LDH (normal vs. Erhöhung) das Tumorstadium nach Ann Arbor Klassifikation (I oder II vs. III oder IV), die Anzahl der extranodalen Befälle ( $\leq 1$  vs.  $\geq 2$ ) und das Ausgangsbefinden nach Karnofsky-Index oder ECOG – Klassifikation genannt worden (119). Es können vier Prognosegruppen differenziert werden (IP). Eine niedrige Risikogruppe ohne Risikofaktor. Eine zweite Gruppe mit niedrigem bis mittelgradigem Risiko, mit einem Risikofaktor. In der folgenden Risikogruppe mit zwei Risikofaktoren liegt ein mittelgradig bis hohes Risiko vor. Ein hohes Risiko haben Patienten mit drei Risikofaktoren.

Schon durch einen einzigen Risikofaktor wird eine Prognoseverschlechterung relevant.

Bei getrennter Analyse der Altersgruppen, Alter  $> 60$  Jahre vs. Alter  $< 60$  Jahre wird diese These besonders deutlich. Die Vollremissionsrate zeigt in allen Risikogruppen innerhalb der beiden Alterskategorien nur geringe Differenzen (höchste Differenz in der hohen Risikogruppe bei 10%). In der Betrachtung der 5-Jahres-Überlebensrate sind aber Unterschiede von bis zu 25% (niedrig –mittelgradige Risikogruppe) zu sehen. Die Langzeitprognose in der Altersgruppe über 60 Jahre ist wesentlich schlechter als in der Gruppe unter 60 Jahren.

Die prognostische Relevanz des Serumalbumins und des  $\beta$ -2 Mikroglobulins sind in der Metaanalyse mit ermittelt worden. Die prognostische Relevanz konnte in bestimmten Fällen bestätigt werden, wurde aber nicht in den International Index aufgenommen.

Die Metaanalyse hat gezeigt, dass die Prognose durch den immunologischen Subtyp wesentlich mit beeinflusst wird. Entitäten mit vorbeschriebener schlechter Prognose zeigen ein schlechtes Outcome.

Die Möglichkeit eine komplette Remission zu erlangen ist bei B-Zell-Lymphomen größer als bei T-Zell-Lymphomen. Bei T- Zell-Lymphomen ist auch das Rezidivrisiko höher. In der Langzeitüberlebenskurve sind diese Ergebnisse rückläufig.

Innerhalb der B-Zell-Lymphome ist ein erhöhtes Risiko gegenüber den zentroblastischen Lymphomen besonders bei immunoblastischen Lymphom, aber auch beim mediastinalen und Ki-I-Lymphom zu erfassen ( 39, 120, 134 ).

## 3. Histologische Klassifikation

### 3.1. Kiel-Klassifikation

Im deutschsprachigen Raum wird die Kiel-Klassifikation für die klinische Einteilung der Non-Hodgkin-Lymphome am häufigsten verwendet. Zu Beginn der 70er-Jahre wurde diese Klassifikation von Professor Karl Lennert und seiner Kieler Arbeitsgruppe entwickelt und im Verlauf der letzten 30 Jahre immer wieder aktualisiert. Bei dieser Klassifikation erfolgt eine Lymphomeinteilung nach zytologischen, histologischen und immunologischen Eigenschaften. Die Lymphomtypen werden dadurch definiert, daß den neoplastischen Zellen entsprechende Zellformen und Differenzierungsstufen normaler Zellen oder stimulierter Gewebe zugeordnet werden. Es wird in niedrigmalignen und hochmalignen Krankheitsverlauf unterteilt.

Die Einteilung in die Hauptentitäten niedrigmaligne Non-Hodgkin-Lymphom und hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphom erfolgt durch die Zellqualität und die Wachstumsdynamik der Lymphome. Bei einem niedrigmalignen Non-Hodgkin-Lymphom liegen vorwiegend Zytten vor. Bei den hochmalignen Formen die Zellqualität der Blasten ( 8, 15, 44, 79, 80, 81 ).

In den folgenden Jahren wurde die ursprüngliche Klassifikation laufend ergänzt.

Die wesentliche Neuerung in der Einteilung von 1988 ist die Untergliederung in B- und T-Zell-Lymphome in Anlehnung an das natürliche Zellsystem. Diese stehen nebeneinander als gleichwertige Kategorien.

Dieses Verbesserung wurde möglich, da in der Zeit von 1974 bis 1988 wesentliche Ergebnisse über die unterschiedliche Morphologie von peripheren T-Zell-Lymphomen erzielt worden sind. Diese neuen Ergebnisse über die Morphologie der T-Zell-Lymphome konnten nur schwer in eine zufriedenstellende Klassifikation eingehen, da die Morphologie sehr unterschiedlich ist.

Es kommt relativ häufig zum Einschluß von nicht malignen Zellpopulationen. Ein histologischer Typwechsel ist nicht auszuschließen. Nicht zu klassifizierende Typen müssen auch bei diesem Update der ursprünglichen Kiel-Klassifikation zurückbleiben ( 125 ).

In einem Update von 1992 wird in der low-grade-B Klasse eine zusätzliche Erweiterung in monocytoide einschließlich Randzonen-Non-Hodgkin-Lymphom und marginale Zonen vorgenommen.

| <b>Non-Hodgkin-Lymphom</b>  |
|---|
| <b>Low-grade</b>  |
| Lymphocytisch<br>(B-, T-CLL, Haarzell-Leukämie, Mycosis fungoides/ Sèzary-Syndrom<br>T-Zonen-Lymphom)   |
| Lymphoplasmocytisch/cytoid (lymphoplasmocytoides Immunocytom) (LP-IC)/<br>Morbus Waldenström)   |
| Plasmocytisch   |
| Centrocytisch (CC)  |
| Centroblastisch-centrocytisch (CB-CC), (follikulär / diffus; mit/ohne Sklerose)   |
| unklassifizierbar   |
| <b>High-grade</b>   |
| Centroblastisch (CB)  |
| Lymphoblastisch (LB)<br>(B-Zell-Lymphom: Burkitt-Typ u.a.), T-Zell-Lymphom: Convoluted-cell Typ u.a.<br>(unklassifizierbar)                     |
| Immunoblastisch (IB)<br>mit plasmoblastisch-cytischer Differenzierung, (B-immunoblastisch)<br>ohne Differenzierung, (B- oder T-immunoblastisch) |
| unklassifizierbar   |

**Tabelle 2 - Kiel-Klassifikation**

### 3.2. Ältere Klassifikation

Die Rappaport-Klassifikation wurde von Rappaport und Mitarbeitern 1966 ( 104 ) erarbeitet und geht mit ihren Unterscheidungskriterien auf Klassifikationsvorschläge von Robbs-Smith aus dem Jahre 1938 ( 108 ) und Gall mit Mallory von 1942 ( 50 ) zurück. In den USA wird diese Klassifikation bis Mitte der 90-er Jahre am häufigsten verwandt und bildet die Grundlage für zahlreiche nosologische und therapeutische Studien. Die Rappaport-Klassifikation stellt eine Einteilung nach morphologischen und deskripten Gesichtspunkten dar. Bei dieser Klassifikation wird unterteilt nach Typ, Reifungs- und Wachstumsmuster. Beim Lymphomtyp wird unterschieden zwischen lymphozytischen, histiozyten, lymphoblastischen und immunoblastischen Formen und Mycosis fungoides. Sie stützt sich auf den histopathologischen Wachstumstyp und einfache zytologische Merkmale ( 44 ). Die Rappaport-Klassifikation wird dem heutigen Kenntnisstand nicht gerecht, da sie neueste wissenschaftliche Ergebnisse nicht berücksichtigt.

Weitere ältere Klassifikationen sind die Klassifikation von LUKES und COLLINS ( 84 ), die WHO-Klassifikation, die Dorfman Classification ( 32, 33 ) und die British National Lymphome Investigation Classification ( 32, 33, 84 ).

Diese haben für die gegenwärtige Einteilung der Lymphome keinerlei Relevanz.

### **3.3. Working Formulation**

Da unterschiedliche Klassifikationen für wissenschaftliche Studien verwendet werden, wurde 1975 vom National Cancer Institut (NCI) eine retrospektive Studie durchgeführt. Das Ziel dieser Studie war, zu überprüfen, inwieweit die seinerzeit bekannten sechs Klassifikationen eine klinische-prognostische Relevanz bieten. Ein weiteres Ziel war, die Reproduzierbarkeit einzelner Lymphomtypen einer Klassifikation, in andere Klassifikationen zu prüfen. Ein Resultat dieses Studienabschnittes war, dass alle sechs Klassifikationen für den klinischen Gebrauch zu verwenden sind. Eine Reproduzierbarkeit der verschiedenen Klassifikationen ist aber nicht in allen Fällen möglich. Als Ergebnis dieser Arbeit wurde 1982 die "Working Formulation of Non-Hodgkin Lymphomes for Clinical Usage" publiziert. Die Working Formulation war als Übersetzungshilfe zwischen den existenten histopathologischen Klassifikationssystemen gedacht. Diese Klassifikation ist keine vollständig neue Einteilung. Es werden Begriffe aus anderen Systemen und Einordnungen übernommen ( 107, 109 ).

| <b><i>Working Formulation</i></b>   |   |
|---|---|
| <b><i>Low grade</i></b>   |   |
| <b><i>A</i></b>   | Malignant Lymphoma<br>Small lymphocytic, consistent with CLL, plasmacytoid                              |
| <b><i>B</i></b>   | Malignant Lymphoma, follicular<br>Predominantly small cleaved cell, diffuse areas, sclerosis            |
| <b><i>C</i></b>   | Malignant Lymphoma, follicular<br>Mixed, small cleaved and large cell, diffuse areas, sclerosis         |
| <b><i>Intermediate grade</i></b>  |   |
| <b><i>D</i></b>   | Malignant Lymphoma, follicular<br>Predominantly large cell, diffuse areas, sclerosis                    |
| <b><i>E</i></b>   | Malignant Lymphoma, diffuse<br>Small cleaved cell, sclerosis  |
| <b><i>F</i></b>   | Malignant Lymphoma, diffuse<br>Mixed, small and large cell, sclerosis, epithelioid cell component       |
| <b><i>G</i></b>   | Malignant Lymphoma, diffuse<br>Large cell, cleaved cell, noncleaved cell, sclerosis                     |
| <b><i>High grade</i></b>  |   |
| <b><i>H</i></b>   | Malignant Lymphoma<br>Large cell, immunoblastic, plasmacytoid, polymorphous, epithelioid cell component |
| <b><i>I</i></b>   | Malignant Lymphoma<br>Lymphoblastic, convoluted cell, nonconvoluted cell                                |
| <b><i>J</i></b>   | Malignant Lymphoma<br>Small noncleaved cell, Burkitt's, follicular areas                                |
| <b><i>Miscellaneous</i></b>   |   |
| Composite, Mycosis fungoides, Histiocytic, Extramedullary plasmocytoma, Unclassifiable, other |   |

Tabelle 3 - Working Formulation

### 3.4. R. E. A. L. Klassifikation

Die Revised European-American Lymphoma-(R.E.A.L.-)Klassifikation wurde 1994 publiziert. Sie stellte einen Vorschlag der International Lymphoma Study Group, ILSG dar. In der ILSG haben sich neunzehn namhafte Hämatopathologen aus europäischem und amerikanischen Zentren zusammengeschlossen, mit dem Ziel eine einheitliche Klassifikation zu finden. Die unterschiedliche Verwendung verschiedener Klassifikationen (Kiel-Klassifikation vs. Working Formulation) führte dazu, daß Studienergebnisse prinzipiell nur unzureichend zu vergleichen sind. In der R.E.A.L.-Klassifikation werden der Morbus Hodgkin und die Non-Hodgkin-Lymphome aufgenommen. In dem Vorschlag der R.E.A.L. Klassifikation wurde unterschieden zwischen Entitäten und provisorischen Entitäten. Bei einheitlicher Meinung wurde eine Entität festgelegt, bei unsicherer Datenlage oder nicht einheitlichem Standpunkt wurde das Lymphom zunächst als vorläufige Entität aufgenommen.

Definiert werden morphologische, immunologische, klinisch topographische, klinisch-prognostische und genetische Parameter. Bei den Non-Hodgkin-Lymphomen wird nicht mehr zwischen niedrigmalignen und hochmalignen Lymphomen unterschieden. Eine Einteilung erfolgt nach zellulärer Herkunft in B- und T-Zell-Lymphom.

Eine weiteres Einteilungskriterium ist die Abstammung von der Vorläuferzelle oder der reifen peripheren Funktionszelle.

Damit hat diese neue Klassifikation Orientierungspunkte der Kiel-Klassifikation, wie Differenzierungsstadien der normalen B- und T- Zellentwicklung zum Lymphomtyp mit aufgegriffen und zugleich klinische Einteilungskriterien mit einbezogen. Hauptentitäten werden in der R.E.A.L.- Klassifikation nicht unterschieden.

Im wesentlichen entsprechen die Entitäten jedoch denen der Kiel -Klassifikation mit einigen Ausnahmen und Modifikationen. Es werden extranodale Lymphome und die Hodgkin-Lymphome aufgenommen. Klinische, zytogenetische und molekulargenetische Aspekte werden neben morphologisch-zytologischen Gesichtspunkten zur Definition von Entitäten mit einbezogen. Immunoblastische, zentoblastische und B-großzellig anaplastische CD 30+

Kategorien werden durch großzellige B-Zell-Lymphome ersetzt. Nicht spezifizierte periphere T-Zell-Lymphome ersetzen die nach Zellgröße differenzierten peripheren T-Zell-Lymphome.

Im selben Lymphomtyp wird nach Atypiegrad und Blastengehalt eine Graduierung eingeführt.

Es fanden nur Merkmale Berücksichtigung bei denen unter allen Mitgliedern Einigkeit über die diagnostische Signifikanz und Reproduzierbarkeit bestand.

Sie stellt zunächst einen Kompromiß zwischen den verschiedenen Ansatzpunkten, biologische Grundlage und klinisch therapeutische Sichtweise, dar.

Nach Publikation der ersten Vorschläge dieser Klassifikation 1994 in Blood entstanden lebhafte Diskussionen. Eine breite Akzeptanz wurde aber schnell erreicht ( 35, 60, 91 ).

### **3.5. Neue WHO - Klassifikation**

1994 wurde von der WHO angeregt unter Einbeziehung weiterer Lymphomexperten zu noch größerer Einigkeit zu gelangen und eine neue WHO - Klassifikation zu veröffentlichen.

Es wurden 10 Komitees mit 52 europäischen und amerikanischen Lymphom- und Leukämieexperten gebildet. Die vorgeschlagene Klassifikation, die sich nur geringfügig von der R.E.A.L. -Klassifikation unterscheidet, wurde 1997 von einem International Clinical Advisory Board vorgestellt und einstimmig akzeptiert ( 126 ).

| <b><i>Revised European American<br/>Lymphoma Classification 1994</i></b>                                      | <b><i>New WHO Lymphoma Classification<br/>Prelimery version (December 1998)</i></b>  |
|---|--|
| B-cell Neoplasm   |  |
| <b><u>Precursor Cell Diseases</u></b>   | <b><u>Precursor Cell Diseases</u></b>  |
| Precursor B-lymphoblastic lymphoma/leukemia   | Precursor B-lymphoblastic lymphoma/leukemia  |
| <b><u>Peripheral Cell Diseases</u></b>  | <b><u>Peripheral Cell Diseases</u></b>   |
| B-Cell chronic lymphocytic leukemia/prolymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma                        | <b>B-Cell chronic lymphocytic</b> /small lymphocytic lymphoma  |
| B-CLL-Variant: with plasmacytoid differentiation  | B-CLL-Variant: with monoclonal gammopathy/plasmacytoid differentiation   |
| Lymphoplasmacytic lymphoma  | B-cell prolymphocytic leukemia<br>Lymphoplasmacytic lymphoma   |
| Mantle cell lymphoma  | <b>Mantle cell lymphoma</b><br>Variant: blastic  |
| Follicle center lymphoma, follicular<br>Grade I, Grade II,<br>Follicular center lymphoma, diffuse, small cell | <b>Follicular Lymphoma</b><br>Grade 1 and 2<br>Variants: Diffuse follicle center lymphoma<br>Cutaneous follicle center lymphoma  |
| Follicle center lymphoma, follicular Grade III  | Follicular lymphoma Grade 3  |
| Extranodal marginal zone B-cell lymphoma (low grade B-cell lymphoma of MALT type)                             | <b>Marginal zone B-cell lymphoma of MALT type</b>  |
| Nodal marginal zone B-cell lymphoma (Provisional)   | Nodal marginal zone B-cell lymphoma  |
| Splenic marginal zone B-cell lymphoma (Provisional)   | Splenic marginal zone B-cell lymphoma  |
| Hairy cell leukemia   | Hairy cell leukemia  |
| Plasmacytoma/myeloma  | <b>Plasma cell myeloma/Plasmacytoma</b>  |
| Diffuse large B-cell lymphoma   | <b>Diffuse large B-cell lymphoma</b><br>Variant: Centroblastic,<br><br>Variant: immunoblastic<br>Variant: anaplastic large B-cell<br>Variant: T-cell or histiocyte-rich,<br>Variant: plasmablastic |
| Primary mediastinal large B-cell lymphoma   | <b>Subtype:</b> Mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma<br>Subtype: Intravascular large B-cell lymphoma<br>Subtype: Primary effusion lymphoma   |
| Burkitt's lymphoma<br>High grade B-cell lymphoma, Burkitt-like (Provisional)                                  | <b>Burkitt lymphoma</b><br>Burkitt-like lymphoma   |

| <i>Revised European American<br/>Lymphoma Classification 1994</i> | <i>New WHO Lymphoma Classification<br/>Prelimery version (December 1998)</i> |
|---|--|
| T-Cell Neoplasm   |  |
| <b><u>Precursor Cell Diseases</u></b>                             | <b><u>Precursor Cell Diseases</u></b>  |
| Precursor T-lymphoblastic<br>lymphoma/leukemia                    | <b>Precursor T-cell lymphoblastic leukemia/<br/>lymphoma</b>                 |
| <b><u>Peripheral Cell Diseases</u></b>                            | <b><u>Peripheral Cell Diseases</u></b>                                       |
| T-cell chronic lymphocytic<br>leukemia/prolymphocytic leukemia    | T-cell prolymphocytic leukemia   |
| Large granular lymphocytic leukemia<br>- T-cell type              | T-cell large granular lymphocytic leukemia Y                                 |
| - NK cell type  | Agressive NK cell leukemia   |
| Mycosis fungoides/Sezary syndrome                                 | <b>Mycosis fungoides/Sezary syndrome</b>                                     |
| Peripheral T-cell lymphomas<br>unspecified                        | <b>Peripheral T-cell lymphoma, unspecified</b>                               |
| Subcutaneous panniculitic T-cell<br>lymphoma (provisional)        | Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma                               |
| Hepatosplenic gamma-delta T-cell<br>lymphoma (provisional)        | Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma                                    |
| Angioimmunoblastic T-cell lymphoma                                | <b>Angioimmunoblastic T-cell lymphoma</b>                                    |
| Angiocentric lymphoma   | <b>Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal and<br/>nasal type</b>               |
| Intestinal T-cell lymphoma  | Enteropathy-type T-cell lymphoma   |
| Adult T-cell lymphoma/leukemia, HTLV1+                            | Adult T-cell leukemia/lymphoma (HTLV1+)                                      |
| Anaplastic large cell lymphoma, T- and<br>null-cell types         | <b>Anaplastic large cell lymphoma,<br/>primary systemic</b>                  |
| - primary systemic  |  |
| - primary cutaneous   | primary cutaneous CD30 positive T-cell<br>lymphoproliferative disorders      |

Tabelle 4 - WHO-Klassifikation

## **4. Stadien – Einteilung**

### **4.1. Ann-Arbor-Klassifikation**

Für die Definition des Ausbreitungsstadiums liegt eine Klassifikation vor, die 1971 auf der Konsensuskonferenz in Ann Arbor entwickelt und anschließend publiziert wurde. Sie ist noch heute gültig und dient einerseits der Krankheitsbeschreibung und hat andererseits auch prognostische Bedeutung. Ursprünglich wurde sie für Morbus Hodgkin Erkrankungen verwandt, später auch für NHL angewendet.

Mit den Stadien I - IV werden generell vier verschiedene Ausbreitungsstadien unterschieden. In der Klasse I ist nur eine Lymphknotenstation bzw. nach Modifikation ein lokalisierter Befall eines extralymphatischen Organes oder Gewebes gegeben. Im Stadium II sind benachbarte Stationen befallen, der Befall befindet sich auf einer Seite des Zwerchfells, liegt also ober- oder unterhalb. Im Stadium III liegt ein Befall beidseits des Zwerchfells vor. Das Stadium IV ist charakterisiert durch diffusen oder disseminierten Befall. In diesen vier Stadien ist die extranodale Manifestation noch nicht berücksichtigt ( 18, 23, 39 ).

### **4.2. Modifikation nach Musshoff**

Die Ann Arbor-Klassifikation von 1971 vermag zwar Manifestation und Ausbreitung eines Non-Hodgkin-Lymphome grundsätzlich richtig wiederzugeben, dennoch gibt es Unterschiede im biologischen Verhalten der Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome. Letzteren wird diese Stadieneinteilung nicht in allen Punkten gerecht. Nach Modifikation von Musshoff und Schmidt-Volmers 1975 wurde diese Klassifikation auch für das Non-Hodgkin-Lymphom anwendbar ( 114 ).

Ein wesentlicher Unterschied liegt darin, daß Non - Hodgkin -Lymphome zu etwa einem Drittel extranodal entstehen, während dies beim M. Hodgkin fast nicht vorkommt. Schon 1975

schlugen mehrere Arbeitsgruppen die Unterteilung in zwei Hauptgruppen (nodal vs. extranodal) vor, da extranodal entstandene Lymphome oftmals länger lokoregionär begrenzt bleiben als nodal entstandene ( 94, 95 ).

Bei primär nodalem Befall erfolgt die Einteilung wie beim M. Hodgkin. Eine zusätzliches E-Suffix wurde von Musshoff für den extranodalen Befall zugefügt.

Weiterhin konnten Musshoff und Schmidt-Vollmer zeigen, dass sich in der Gruppe der Non - Hodgkin - Lymphome im Stadium II nach Ann Arbor zwei prognostisch unterschiedliche Patientenkollektive fanden, die eine weitere Aufschlüsselung des Stadiums II erforderlich machten. Die Prognose ist bei einer Strahlentherapie im Stadium II / 2 wesentlich ungünstiger. Ein Teil der Non-Hodgkin-Lymphome im Stadium II breitet sich diskontinuierlich aus, sodass es zu der Unterteilung in II/1 Befall von zwei benachbarten Regionen und II/2 Befall von zwei nicht benachbarten Regionen oder mehr als zwei Regionen gekommen ist. Es wird ebenfalls berücksichtigt die sekundär lokalisierte Organinfiltration kontinuierlich und invasiv vom Lymphknoten der Nachbarschaft aus.

Eine Unterscheidung zwischen primär disseminierten Organbefall und primär lokalisierten Organbefall mit davon ausgehendem Lymphknotenbefall ist ebenfalls vorgesehen ( 23, 96 ).

Der Stadienzuweisung nach klinischen und bildgebenden Kriterien (CS) wird die histopathologische Stadieneinteilung gegenübergestellt, die die histologischen Ergebnisse einer Tumoresektion oder diagnostischen Operation (z.B. explorative Laparotomie) berücksichtigt (PS). Zur Beschreibung einer per continuitatem-Infiltration eines benachbarten extralymphatischen Organ im Sinne der " extensiven" Erkrankung wird das Suffix " E " gebauht. Eine Milzbeteiligung wird durch das Suffix " S " gekennzeichnet ( 93, 95 ).

| <b>Modifikation nach Musshoff</b>  |   |
|--|---|
| <b>Primär nodaler Befall</b>   | <b>Primär extranodaler Befall</b>   |
| Befall einer Lymphknotenregion(LR)   | <b>I.</b> Lokalisierter Befall eines extra lymphatischen Organes (EO) oder Gewebes (IE)   |
| Befall von zwei benachbarten LR ober- oder unterhalb des Zwerchfelles (III) oder einer LR mit lokalisiertem Übergang auf ein benachbartes Organ oder Gewebe (III E)                          | <b>III</b> Befall eines EO einschließlich der regionalen Lymphknoten (LK) oder eines weiteren benachbarten Organes oder unterhalb des Zwerchfelles  |
| Befall von zwei nicht benachbarten oder mehr als zwei benachbarten LR ober- oder unterhalb des Zwerchfelles (II2E); einschließlich eines lokalisierten Befalles eines EO oder Gewebes (II2E) | <b>II2</b> Lokalisierter Befall eines EO und LK-Befall, der über die regionalen LK hinausgeht und auch einen weiteren lokalisierten Organbefall einschließen kann (ober- oder unterhalb des Zwerchfelles) (II2E). |
| Befall von LR ober- und unterhalb des Zwerchfelles (III); einschließlich eines lokalisierten Befalles eines EO oder Gewebes oder der Milz oder von beidem (III E).                           | <b>III</b> Lokal. Befall eines EO und LK-Befall, ober- und unterhalb des Zwerchfelles einschließlich eines weiteren lokal. Befalles eines EO oder Gewebes oder der Milz oder von beidem (III E).                  |
| LK-Befall mit diffusem oder disseminiertem Befall von EO oder Gewebe.  | <b>IV</b> Diffuser oder disseminierter Organbefall mit oder ohne LK-Befall.   |
| Zum lymphatischen Gewebe gehören Lymphknoten, Waldeyer'scher Rachenring (WR), Thymus, Milz, und Appendix. Bei Befall des WR zählt dieser als eine Region.                                    |   |

Tabelle 5 - Ann-Arbor Klassifikation mit Modifikation nach Musshoff

Die Stadieneinteilung nach Rai und Binet kommen für die chronisch lymphatische Leukämie und die lymphoplasmazytoide Non-Hodgkin-Lymphom zur Anwendung.

Bei Rai wird eingeteilt in die Stufen 0 bis IV, bei Binet in die Kategorie A, B und C ( 11, 103 ).

### 4.3. Kriterien der B-Symptomatik

Es erfolgt, wie auch bei der Ann Arbor Klassifikation von 1971 eine Unterteilung in A- und B-Kategorie. Zur B-Kategorie gehört die Symptomatik eines Gewichtsverlustes von über zehn Prozent des Ausgangsgewichtes in den letzten sechs Monaten, ein unklares ansteigen der Temperatur, ohne erkennbare Ursache und das Auftreten von Nachtschweiß.

Wenn eines der nachfolgenden Symptome vorhanden ist, erhält das Stadium die Zusatzbezeichnung B. Bei fehlender Symptomatik die Bezeichnung A ( 39 ).

| <b>Kategorie</b> | <b>Allgemeinsymptome</b>  |
|------------------|---|
| <b>A</b>         | without general symptoms  |
| <b>B</b>         | a) unexplained weight loss of more than 10% of the body weight in the 6 months previous to admission or<br>b) unexplained fever with temperatures above 38 °C or<br>c) night sweats |

Tabelle 6 - A- und B-Symptomatik ( 43 )

## 5. Therapie

Zu Studienbeginn war der Vergleich verschiedener Studien äußerst problematisch, da unterschiedliche histologische Klassifikationen verwandt worden sind. Die Vergleichbarkeit war auch problematisch, da bis zum Vorliegen des IPP-Scores die Risikoprofile der verschiedenen Arbeitsgruppen sehr unterschiedlich waren. Dieser Score hat bessere Voraussetzungen der Gegenüberstellung verschiedener Daten gegeben als es vor 10 Jahren noch möglich war.

### 5.1. Therapie bei hochmaligner Non-Hodgkin-Lymphom

Das prinzipielle Ziel in der Behandlung eines hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen ist, in jedem Stadium eine komplette Remission mit anschließender Heilung zu erzielen ( 61 ). Um diesen kurativen Anspruch zu erzielen, muß die Therapie der Wahl, der Einsatz einer hochdosierten Polychemotherapie sein. Eine Chemotherapie kann durch Radiotherapie ergänzt werden. Der Wert der konsolidierten Strahlentherapie ist abschließend noch nicht geklärt ( 109 ).

Nur bei Lymphomen im Stadium I/II wurde auf eine Polychemotherapie verzichtet und ausschließlich eine Strahlentherapie durchgeführt. Voraussetzung dafür war eine klare Abgrenzung und Einstufung in Stadium I / II ( 77, 42 ).

Eine Publikation der British National Lymphoma Investigation 1994 zeigte, dass das krankheitsfreie Überleben nach 10 Jahren bei 45% gelegen hat, nachdem 84% der Patienten ursprünglich eine komplette Remission erreicht hatten ( 119 ). Auch ältere Studien zeigen nach alleiniger Strahlentherapie schlechte Ergebnisse ( 2 ).

Heute wird daher die Empfehlung ausgesprochen auch im Stadium I/II eine kombinierte Radiochemotherapie durchzuführen. Empfohlen wird ein Standardprotokolle wie CHOP mit reduzierter Zykluszahl eines Standardprotokolles auf 3 - 4 Zyklen ( 133 ).

Der Zeitpunkt und die Dauer der kompletten Remission nimmt Einfluß auf die Möglichkeit der Heilung. Je früher eine komplette Remission auftritt, umso wahrscheinlicher wird eine Heilung.

Eine komplette Remission von mehr als zwei Jahren schließt mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv aus und kommt einer Heilung gleich.

Um diese Ziele zu erreichen, muß die Therapie intensiv und konsequent durchgeführt werden. Höhere Toxizitäten durch Polychemotherapie sind so teilweise nicht zu vermeiden. Dieses ist nur zu akzeptieren, wenn eine Lebensverlängerung und Heilung des Patienten tatsächlich erreicht werden kann.

Die Erfahrungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass bei hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen durch sehr intensive Therapie und eine konsequente Durchführung die Rate der kompletten Remission erhöht werden konnte und die Remissionsstabilität steigt.

Die Selektion von prognostischen Risikofaktoren und die Einteilung in prätherapeutische klinische Risikogruppen nach der Shipp - Risikoklassifikation eröffnet die Möglichkeit der differenzierteren Therapieentscheidung. Ebenfalls müssen nach der R.E.A.L Klassifikation bestimmte Entitäten als prognostisch ungünstiger angesehen werden.

Inwieweit einzelne Protokolle anderen überlegen sind wurde von verschiedenen Studiengruppen teilweise in direkt randomisierenden Vergleichen geprüft ( 135 ).

Wirksame Kombinationsschemata, mit denen hochmaligne NHL therapiert werden, sind das CHOP-, m-BACOP-, Pro-MACE-, MACOP-B-, COP-BLAM- und COP-BLAM/IMVP 16-Schema. Es konnten in den letzten 20 Jahren aber mit keinem der Studienprotokolle ein wirklicher Therapiefortschritt erzielt werden ( 2, 16, 18, 27, 29, 49, 72, 117, 139, 143 ).

## **5.2. Studien zu Lymphomen**

Einleitend ist zu bemerken, daß von verschiedenen Studiengruppen zu identischen Therapieprotokollen sehr unterschiedliche Ergebnisse publiziert worden sind.

Diese nicht immer übereinstimmenden Angaben müssen modifiziert betrachtet werden, da oft nur begrenzte Patientenzahlen, heterogene Histologien, prognostisch günstige Lymphome und

Mono- oder oligozentrische Studienergebnisse in die Auswertungen eingehen. Auf unterschiedlichen Bewertungen wurde erstmals 1993 von Fischer in einer Intergroup-Study mit verschiedenen Risikoprofilen hingewiesen ( 45 ).

Die Entwicklung der Polychemotherapie hat mit dem MOPP-Schema begonnen, das zunächst von De Vita in der Hodgkin-Therapie angewandt worden ist. Die sehr positiven Ergebnisse des MOPP-Schemas beim Morbus Hodgkin konnten jedoch nicht auf das Non-Hodgkin-Lymphom übertragen werden ( 30 ).

Aus dem Protokoll MOPP wurde die Entwicklung zum CVP (COP)-Protokoll möglich, indem das Mustargen durch Cyclophosphamid ersetzt worden ist und auf das Procarbacin verzichtet wurde. Dieses Protokoll ist bei hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphom als unbefriedigend einzustufen, konnte sich jedoch in der Therapie der niedrigmalignen Non-Hodgkin-Lymphom durchsetzen und gehörte dort mit zur Standardtherapie ( 24, 5 ).

Mit den Protokollen COPP und COMP wurden weitere nicht kreuzresistente Zytostatika eingesetzt. Bei höherer Toxizität konnten die Remissionsraten nicht verbessert werden ( 98 ).

Die Einführung des Doxorubicin zu Beginn der 70er Jahre führte zu neuen Therapieerfolgen. 1976 entwickelte Mc Kelvey das CHOP-Schema. Durch die Substanzen Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison konnten initial viele der Patienten in eine Vollremission gebracht werden. Diese Remissionen erwiesen sich aber als nicht durchgängig stabil.

Dieses Protokoll und seine Modifikationen sind weltweit das am häufigsten und längste verwendete Therapieschema ( 85). Es übertraf die Chemotherapien der ersten Generation, wie COP und C-MOPP ( 18 ). Die Ergebnisse werden aber unterschiedlich bewertet, komplette Remissionsraten zwischen 50 – 70% beschrieben mit einem Rezidivanteil von 30%.

Mit dem CHOP-Protokoll arbeitet die South-West-Oncology-Group seit 1972 und erreicht in einer Beobachtungsdauer von 13,3 Jahren eine Heilungsrate von 32% ( 89 ).

Diese Ergebnisse wurden von der Münchener Lymphomgruppe und Lawrence und Colmann bestätigt, die primäre CR-Raten zwischen 40-60% erzielten, aber ebenfalls viele Spätrezidive diagnostizierten und auch nur eine Heilung bei 30 % der Patienten zeigen konnten ( 39, 85, 89).

Gleichzeitig mit Einführung des CHOP- Regimes 1976 wurden mit dem HOP-Schema CR-Raten um 60 % erzielt. Bei diesem Protokoll wurden beim nodulären Lymphom höhere CR -Raten als beim diffusen Lymphom erreicht ( 85 ).

Das BACOP-Therapie-Schema wurde durch die Hinzunahme von Bleomycin entwickelt, mit dem Ziel, die hohe Rezidivhäufigkeit des CHOP-Schemas zu senken. Eine wesentliche Verbesserung konnte auch durch das BACOP-Schema nicht erzielt werden ( 119).

Als weitere Entwicklungen wurden zwei oder mehr nichtkreuzresistente Zytostatika eingesetzt.

Diese Therapieschemata wie m-BACOD, Pro-MACE-Cyta BOM und MACOP-B ergaben primäre CR-Raten zwischen 57 – 86% und es hatte zunächst den Anschein, dass durch diesen Therapien die Remissionsraten gegenüber CHOP auf 70 – 90% erhöht werden konnten ( 29 ). Schon 1988 wurden von der SWOG die Protokolle der 3. Generation als Medikamente für histologisch ungünstige Fälle angesehen ( 89 ).

In einer Studie der SWOG von 1993 über sechs Jahre wurden Weiterentwicklungen wie m-BACOD, Pro-MACE-Cyta BOM und MACOP-B mit CHOP verglichen ( 45 )

Bei diesem langdauernden Beobachtungszeitraum konnten die zunächst sehr positiven Zahlen der drei Vergleichstherapien, M-BACOP-57%, Pro-MACE-Cyta BOM-86% und MACOP-B-86% aber nicht bestätigt werden.

Diese Studie zeigte in der Langzeitbeobachtung die Gleichwertigkeit der CHOP-Therapie.

Es konnten innerhalb der Untergruppe keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden in Bezug auf partielle- und komplette Remission. Die Rate an kompletten Remissionen nach drei Jahren liegt zwischen 41 - 46% , das overall survival bei 52% ( 28, 46, 97 ).

In weiteren vergleichenden Studien werden CHOP, ProMACE–Cyta BOM ( 122 ) und m–BACOD gegenübergestellt. Auch diese Studien konnten in den Remissions- und Überlebenszeiten keine Überlegenheit zeigen.

Durch diese Ergebnisse wurde belegt, dass die Schemata der 3. Generation keine Verbesserung gegenüber der CHOP-Therapie bewirken. Im Gegenteil, daß CHOP-Protokoll mußte nach diesen Auswertungen, als das am besten geeignete Protokoll betrachtet werden. Bei CHOP liegt der Anteil an verhängnvollen toxischen Reaktionen bei 1%; bei den Medikamenten der 3. Generation zwischen 3-6% ( 45 ).

Besonders bei Pro-MACE-Cyta-BOM traten interstielle Pneumonien auf.

Das CHOP – Schema muß so auch heute noch, außerhalb von Studien, als Goldstandard der Therapie bezeichnet werden.

In bestimmten Fällen können Patienten durch andere Protokolle profitieren. Um welche Patientengruppe es sich handelt muß durch Risikoprofile eruiert werden. Modifikationen verschiedener Protokolle sind für ältere oder jüngere Hochrisikopatienten zu überdenken. Ebenfalls bei Entitäten mit bekanntem aggressivem Wachstum, wie dem lymphoblastischen oder Burkitt Lymphom. Hier ist eine Anlehnung an die Therapieplanung bei lymphoblastischer Leukämie zu bedenken.

Die SWOG sah im m-BACOP-, Pro-MACE-Cyty-BOM- und MACOP-B (3. Generation) Medikamente für ungünstige Fälle des Non-Hodgkin-Lymphoms, wobei die Beobachtungszeiträume noch teilweise sehr gering waren.

Eine andere Studie, in welcher CHOP mit Protokollen der 3. Generation verglichen wird, zeigt in der Langzeitbeobachtung wieder die Gleichwertigkeit der CHOP-Therapie.

Bei CHOP ist unter bestimmten Bedingungen eine Dosisreduktion notwendig, die eine Verschlechterung der CR-Rate bewirkt ( 2 ).

Eine andere Entwicklung in der Polychemotherapie war die Einführung des COP-BLAM/IMVP 16-Schemas ( 17 ) und des Pro-MACE/MOPP-Schemas Kombinationsschemata ( 46 ), die wirkungsadaptierend eingesetzt werden. Das COP-BLAM/IMVP 16-Schema erzielt CR-Raten von 73% ( 4 ), das Pro-MACE-MOPP-Schema von 74% ( 46 ).

In einer Studie von 1986 wurde die CHOP-Therapie mit COP-BLAM verglichen. In dieser Studie war die CR-Rate im COP-BLAM-Schema (85%) deutlich höher als bei der CHOP-Therapie (38%), wobei der Beobachtungszeitraum bei CHOP länger gewesen ist ( 52 ).

Die Überlebensrate nach Vollremission lag bei beiden Protokollen bei ungefähr 70%.

Die günstigen Ergebnisse des COP-BLAM-Schemas wurden von Lawrence und Coleman bestätigt. Ein direkter Vergleich zwischen COP-BLAM/IMVP 16 und CHOP ist nicht erfolgt.

Die Intergroup-Studie hat gezeigt, dass die scheinbare Überlegenheit der neuen Regime nicht durch bessere zytoreduktive Wirkungen einzelner Substanzen begründet ist, sondern das eine bewußte oder unbewußte Patientenselektion scheinbar verbesserte Ergebnisse verspricht ( 120, 135 ).

Durch die Möglichkeit der Klassifikation von Risikogruppen wird eine differenziertere Therapieentscheidung für Patienten mit ungünstiger Prognose möglich.

Bei diese Patienten sollten auch andere Möglichkeiten als die Goldstandardtherapie mit CHOP in Form von Studien überdacht werden.

Zur Verfügung stehen für diese Hochrisikogruppen die Dosisintensitätserhöhung, aber auch die myeloablative Hochdosistherapie mit nachfolgender autologen Knochenmarks- oder peripheren Progenitorzelltransplantation mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren ( 61 ).

Zur Dosisintensitätserhöhung liegen widersprüchliche Angaben vor. Eine Studie aus 1992 zeigte eine Überlegenheit. Diese Überlegenheit konnten aber durch die Kieler Lymphomgruppe ( 37 ) und eine Studie der kanadischen Lymphomgruppe ( 88 ) nicht bestätigt werden.

Aktuell werden in verschiedenen Studien die Dosisescalation mit Einsatz von Wachstumsfaktoren unter Einsatz von supportiver Therapie auch ohne Stammzellsupport überprüft. Ergebnisse zeigen, dass aufgrund von hohen Toxizitäten die Anwendbarkeit für ältere Patienten begrenzt zu sein scheint. In einer prospektiv randomisierten Studie von Gianni et al. ( 55 ) wird jedoch ein signifikanter Vorteil für eine Hochdosistherapie gegenüber einer konventionellen Therapie mit MACOP-B gezeigt. Der Stellenwert der Hochdosistherapie in der Primärtherapie ist aber noch nicht gesichert, Hochrisikopatienten scheinen zu profitieren. Gute Ergebnisse zeigten auch die ersten Ergebnisse einer Studie von Shipp et al. ( 121 ), High dose CHOP als Primärtherapie über 4 Zyklen in 21 -tägigem Abstand mit CR - Ergebnissen von 86%, wobei sich diese positiven Ergebnisse auf die Anwendung von jungen Hochrisikopatienten (Altersmedian 39,5 Jahre) beziehen. Diese und weitere Studien zu CHOP- Dosisescalation sind Ausgangspunkt zur laufenden randomisierten Phase III- Studie. Bisher konnten die Ergebnisse durch Intensivierung der Chemotherapie bis hin zur Hochdosischemotherapie nicht verbessert werden ( 57 ).

Es weisen jedoch erste Ergebnisse darauf hin, daß die Verkürzung der Dosisintervalle von 3 Wochen auf 2 Wochen die Hinzunahme des monoklonalen Antikörpers Rituximab und Therapieerweiterung um Etoposid eine Verbesserung bedeuten könnten.

Die Verbesserung der Ergebnisse durch Rituximab konnte bisher nur für Patienten > 60 Jahre erreicht werden. Der Einsatz von Etoposid scheint die Ergebnisse bei jüngeren Patienten zu verbessern.

Diese Aussagen werden zur Zeit in laufenden Studien mit intensivierter Polychemotherapie, mit modifiziertem mCHOEP, mit Hochdosisansätzen, der Verwendung des klonalen Antikörpers und dem Einsatz autologem Blutstammzellenersatz bei Patienten mit primärem Non- Hodgkin- Lymphomen überprüft ( 113 ).

CHOEP in 14 -tägiger Anwendung in einer multizentrischen Phase III -Studie durch die Deutsche Studiengruppe Hochmaligne-NHL- Lymphome mit 120 beteiligten Kliniken. Durch die Einführung des Rituximab ist eine immunologische Therapie zu einer etablierten Therapie bei indolenten Lymphomen geworden. Auch bei aggressiven Lymphomen, CD20

exprimierenden hochmalignen Lymphomen, weisen Ergebnisse auf eine Therapiebedeutung hin, sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombination mit der CHOP-Chemotherapie. Auf der Jahrestagung der "American Society of Hematology" im Mai 2000 in San Francisco wurden von Studienleiter Bertrand Coiffier Zwischenergebnisse einer randomisierten Phase- III -Untersuchung vorgestellt, in der CHOP vs.Chemo-Immuno-Therapie mit CHOP und dem monoklonalen Antikörper Rituximab bei unvorbehandelten Patienten mit aggressivem NHL im Stadium II-IV verabreicht werden. Nach einem Jahr zeigt in dieser Studie der Arm Rituximab-CHOP signifikant bessere Ergebnisse ohne die Toxizität zu erhöhen.

Im CHOP-Arm CR-Rate 60 %, im R-CHOP Arm 76 % CR; Gesamtüberleben bei Therapie mit CHOP 68 %, R-CHOP 83% und krankheitsfreies Überleben bei CHOP 49%, im R-CHOP 83%.

Aktuell seit Juli 2000 werden Patienten im Alter von 61-80 Jahren mit unbehandeltem CD 20+ B-Zell-Lymphom in einer multizentrischen Phase III Studie randomisiert entweder mit 6 oder 8 Zyklen CHOP-14 unter CSF-Support mit oder ohne die 8-malige Gabe des monoklonalen CD20-Antikörpers Rituximab in 14 tägigen Abständen therapiert. Patienten zwischen 18 und 60 Jahren mit günstiger Prognose werden mit 6 x CHOEP-21 oder einer erhöhten Dosis mit G-CSF-Support (Hi-CHOEP) therapiert.

Ergebnisse aus 2001 der GELA Studie für Patienten über 60 Jahre zeigen signifikant bessere Ergebnisse in der Anwendung von R-CHOP gegenüber CHOP (CR 76 vs. 60%), und auch die overall survival (68 vs. 83 %) zeigt positive Ergebnisse. Professor Coiffier sieht in der Therapie mit CD20+-Antikörpers und Chemotherapie so einen neuen Standard in der Therapie der B-Zell-NHL ( 25, 121).

## 6. Material und Methoden

### 6.1. Fragestellung COP- BLAM/IMVP- 16 alternierend

Zu Beginn der Rekrutierung im Mai 1990 lag grundsätzlich kein neues Therapiekonzept vor. Nach Therapien mit CHOP, Medikamenten der 2. Generation wie Pro-MACE-MOPP, Pro-MACE-Cyta-BOM, M-BACOD und COP-BLAM I und Protokollen der 3. Generation wie das MACOP-B-Protokoll sowie COP-BLAM III, wurde mit der Brittinger Studie 1987 der BMFT ein neues Therapiekonzept gesucht. Von 1986-1989 wird durch die wirkungsadaptierte Anwendung von COP-BLAM und IMVP 16 geprüft, ob eine erhöhte Heilungschance und eine geringere Rezidivhäufigkeit erzielt werden kann ( 38 ).

Im Rahmen der Studie von Professor Brittinger wurde 1987 eine Dosissteigerung einiger Pharmaka vorgenommen, sowie eine Erweiterung der Therapie um neue Substanzen. Hinzugenommen wurde das IMVP-16 unter der Vorstellung die Rezidivhäufigkeit einzuschränken.

Das IMVP - 16 hatte schon einen etablierten Platz in der Rezidivtherapie ( 22 ).

Es stellt eine Erweiterung um drei wirksame Substanzen da.

Die Studie sieht vor, bei einer partiellen Remission nach drei Zyklen COP-BLAM, auf IMVP-16 umzustellen.

Liegt zum Zeitpunkt des ersten Stagings (nach drei Zyklen) jedoch eine komplette Remission vor, wird erst nach dem 5. Zyklus von COP-BLAM auf IMVP-16 umgestellt.

Bei der beendeten Rekrutierung und abgeschlossenen Brittinger- Studie ergaben sich große Unsicherheiten.

Oft war es nicht eindeutig möglich zum 1. Staging das Remissionsstadium festzulegen, da unter anderem narbige Residuen nicht eindeutig eingeordnet werden konnten.

Diese Festlegung wäre aber zwingend notwendig gewesen, da eine Umstellung auf IMVP-16 nur bei slow-respondern und resistenten Fällen geplant war.

Aus dieser unsicheren Situation wurde das Studienkonzept der vorliegenden Studie konzipiert, die alternierende Gabe von COP-Blam/IMVP 16, unabhängig vom Remissionsstadium.

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive, unselektive, nicht randomisierte, monozentrische Pilotstudie.

Es hat große Vorteile die gleichen Pharmaka der Brittinger - Studie alternierend einzusetzen, da mit diesen Substanzen entsprechende Erfahrungen und Ergebnisse vorliegen.

In der Hauptfragestellung dieser Studie wurden als Endpunkte zunächst Remissionsraten, Überlebensdauer und die Dauer des rezidivfreien Überlebens definiert.

Es wurde dokumentiert inwieweit Patienten schon zum ersten Staging auf die Therapie angesprochen haben und welche Ergebnisse zum Abschlußstaging vorlagen.

Eine zweite Fragestellung untersucht den Zeitpunkt der kompletten Remission, welchen Einfluss der Zeitpunkt der Remission einfluß auf den weiteren Krankheitsverlauf haben kann. Die Wirkung der adjuvanten Radiotherapie auf die Remissionsrate wurde ebenfalls in die Fragestellung einbezogen.

Als Nebenfragestellung wurde die Evaluation der Toxizitäten ausgewertet. Zur allgemeinen Einordnung der Toxizitäten wurde die Empfehlung zur Benennung von akuter und subakuter Toxizität bei Erwachsenen der WHO verwandt. In dieser Empfehlung werden unterschiedlichste Nebenwirkungen eingeteilt von Grad 0 bis Grad 4. Grad 0 zeigt keine Symptomatik und normale Parameter, Grad 4 hochgradige Toxizitäten (siehe Anlage WHO-Toxizität).

Das Risikoprofil des Kollektivs konnte retrospektiv anhand des IPP-Scores überprüft werden, da die prognostischen Faktoren wie Alter, B-Symptomatik, bulky-disease und LDH-Erhöhung

primär dokumentiert wurden. Wichtig für die Prognose ist, ob ein Zusammenhang zwischen Lokalisation des primären Befall und Rezidivhäufigkeit zu erkennen ist.

Histologische Entitäten (T vs. B-Zell-Lymphomen) werden als prognostischer Faktor überprüft.

Ein weiteres Kriterium ist, ob eine Korrelation zwischen Remissionsstatus nach drei Zyklen zum weiteren Verlauf zu erkennen ist. Dieses könnte ein weiterer prognostischer Hinweis sein.

Ziel der Studie ist, zu klären, ob durch häufigeren Wechsel der Substanzen wie bei COP-BLAM/IMVP 16 eine Erhöhung der Remissionsrate und eine Verlängerung des rezidivfreien Überlebens möglich ist. Falls dieses nicht erreicht wird, müssen andere Möglichkeiten zur Intensivierungen gefunden werden.

## 6.2. Studiendesign

### Studien - Design

#### **Therapie der hochmalignen Non – Hodgkin - Lymphome im Erwachsenenalter:**

##### ***- Alternierende Gabe von COP- BLAM und IMVP 16 –***

- Je 4 Zyklen COP- BLAM und IMVP 16 werden alternierend appliziert.
- Der Therapieabstand beträgt 3 Wochen
- Die Dosierungen bleiben unverändert. Dosisreduktion erfolgt gemäß Protokoll (s.u.)
- Es erfolgt ein Eingangs-, Restaging nach 3 Zyklen und ein Abschlußstaging-
- Eine anschließende Radiotherapie soll in jedem Fall erfolgen. Modus: involved field oder main bulk (s.u.)

Das Staging zu Beginn, während der Therapie und nach Abschluss der Therapie ist standardisiert und wird entsprechend dokumentiert.

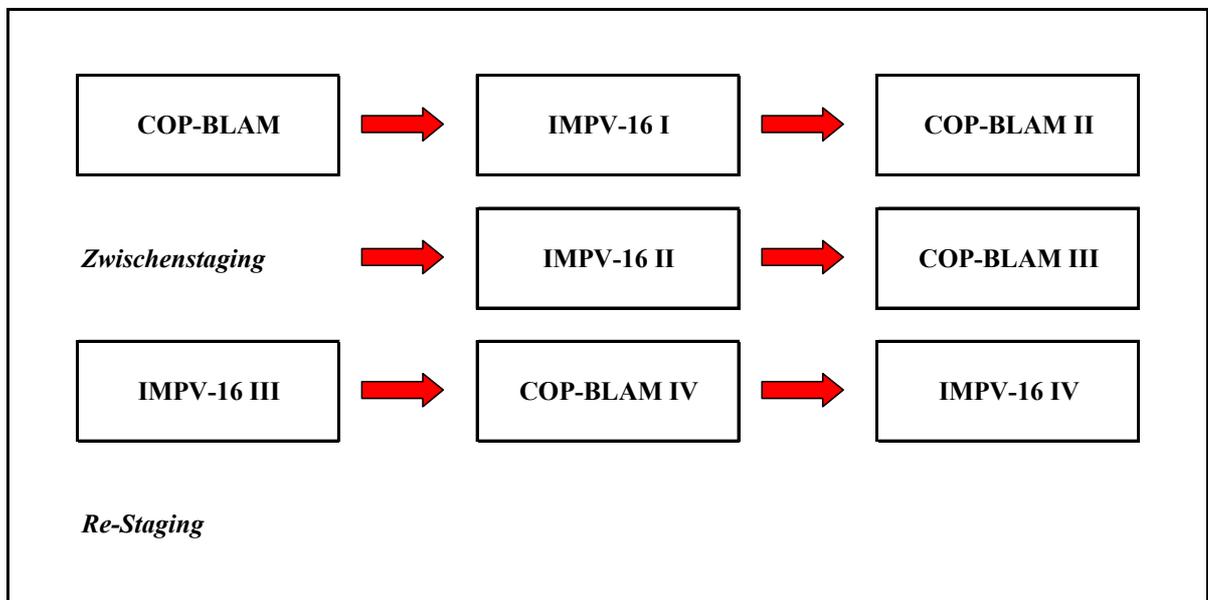


Abbildung 4 - Organigramm

### 6.3. Zytostatikaprotokoll

Dieses Schema wird alternierend appliziert.

#### **COP-BLAM:**

|                 |                       |      |          |
|-----------------|-----------------------|------|----------|
| Cyclophosphamid | 400 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | Tag 1    |
| Vincristin      | 1 mg/m <sup>2</sup>   | i.v. | Tag 1    |
| Adriamycin      | 40 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. | Tag 1    |
| Bleomycin       | 15 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. | Tag 14   |
| Procarbacin     | 100 mg/m <sup>2</sup> | p.o. | Tag 1-10 |
| Prednison       | 40 mg/m <sup>2</sup>  | p.o. | Tag 1-10 |

#### **Fortsetzung Tag 22:**

#### **IMVP-16**

|                  |                                |      |          |
|------------------|--------------------------------|------|----------|
| Ifosfamid        | 1000 mg/m <sup>2</sup>         | i.v. | Tag 1-5  |
| Methotrexat      | 30 mg/m <sup>2</sup>           | i.v. | Tag 1-10 |
| VP-16 (Etoposid) | 100 mg/m <sup>2</sup>          | i.v. | Tag 1-3  |
| Mesna            | 200 mg/m <sup>2</sup>          |      |          |
|                  | je 0, 4, 8 Std. nach Ifosfamid | i.v. | Tag 1-5  |

#### **Wiederholung Tag 22.**

## 6.4. Eingangskriterien

In die Studie wurden Patienten mit zentroblastischen, immunoblastischen, großzellig-anaplastisch, pleomorph, mittel- und großzellig und lymphoblastische Lymphomen, klassifiziert nach der Kiel -Klassifikation, aufgenommen.

Die Altersgrenze wurde auf die Altersgruppe 15-75 Jahre festgelegt.

In die Studie aufgenommen wurden Patienten, die bei Erstdiagnose in ein Stadium II bis IV a / b nach Ann-Arbor-Klassifikation zu klassifizieren waren.

## 6.5. Ausschlußkriterien

Als Ausschlußkriterien wurden definiert:

- zytostatische und / oder radiotherapeutische vorbehandelte Patienten, außer eine Vortherapie mit Steroiden für 3 Tage oder weniger
- Alter > 75 Jahre
- Kardiale Kontraindikationen gegen Doxorubicin (Herzinfarkt, Koronare Herzkrankheit mit hämodynamischer Funktionseinschränkung, eine Herzinsuffizienz Grad IV, wenn eine Herzinsuffizienz Grad III vorliegt muß die Dosis auf 75% reduziert werden, eine Defektheilung nach oder bei einer entzündlichen Herzerkrankung, eine Kardiomyopathie, Herzvitien höheren Schweregrades und ein tamponierender Perikarderguß)
- schwere psychiatrische Erkrankungen
- Patienten im Stadium I
- andere nicht lymphombedingte Organerkrankungen die Kontraindikationen gegen eine Chemotherapie darstellen

Bei der Einteilung in A- oder B-Kategorie wurden die Kriterien der B-Symptomatik wie schon geschildert verwendet.

## 6.6. Staging

Die Staginguntersuchungen sind in ihrer Intensität und der Art der Durchführung weitgehend standardisiert.

Um die Dokumentation der klinischen Untersuchung zu vereinfachen, wurden Vordrucke entwickelt, in die die Untersuchungsergebnisse aufgenommen werden können.

Das obligate Eingangsstaging hat das unbedingte Ziel die Histologie der Untergruppe zu sichern und das Stadium nach der Ann-Arbor-Klassifikation genau festzulegen.

### 6.6.1. Eingangsstaging

*körperliche Untersuchung und Anamnese:*

- Röntgenthorax in zwei Ebenen
- Thorax-Computertomographie
- Sonographie und Abdomen CT
- Knochenmarkszytologie und Stanze beidseits
- eine HNO-Untersuchung mit Biopsie
- eine röntgenologische und/ oder endoskopische Untersuchung
- des Magens, Dünn- oder Dickdarm nur bei Verdacht auf Befall
- ein Knochenszintigramm, wobei verdächtige Befunde zusätzlich geröntgt werden
- Liquorpunktion (bei klinischem Verdacht oder Befall des ZNS erfolgt ein CCT)

Bei Vorliegen eines Stadiums I nach den genannten Untersuchungen ergänzend:

- bipedale Lymphangiadenographie
- keine Laparotomie

*Labor:*

- Blutbild mit Differentialblutbild
- Leber- und Nierenparameter, die PCHE
- Gesamteiweiß- und Elektrophorese
- quantitative Immunglobuline
- Immunelektrophorese
- Gerinnungsstatus
- Urinstatus
- Beta-2-Mikroglobulin

Insgesamt muß die Diagnostik so gewählt werden, dass eine eindeutige Unterscheidung zwischen Stadium I und II-IV möglich ist, um so die korrekte Therapieentscheidung zu treffen.

Falls nach den genannten Untersuchungen die Unterscheidung nicht möglich ist oder ein Stadium I vorliegt, wird eine bipedale Lymphadenographie durchgeführt.

### **6.6.2. Orientierendes Staging**

Das orientierende Staging wird jeweils nach zwei Zyklen durchgeführt. In diesem Staging wird die befallene Lokalisation mit adäquater Methode kontrolliert. Vorgeschlagene Methoden sind bei diesem Staging eine klinische Beurteilung, der Röntgen-Thorax, die Sonographie und falls notwendig eine Computertomographie.

### **6.6.3. Zwischenstaging und Abschlußstaging**

- körperliche Untersuchung
- die Laboruntersuchungen des Eingangsstagings
- Röntgen-Thorax
- Abdominal-CT und Sonographie

- Thorax-CT gegebenfalls mit Mediastinal-Sonographie
- eine Lumbalpunktion muß bei initialem ZNS-Befall wiederholt werden
- Knochenmarksaspiration und Knochenmarkstanze bei initialem Befall
- weitere befallene Lokalisationen müssen mit einer aussagekräftigen Methode untersucht werden.

#### **6.6.4. Verlaufsuntersuchungen**

Des weiteren müssen Verlaufsuntersuchungen vor jedem Zyklus und am Tag 14 nach COP-BLAM durchgeführt werden.

Vor jedem Zyklus :

- Blutbild mit Differentialblutbild
- Leber- und Nierenparameter
- Eiweißelektrophorese
- Gerinnungsstatus
- Paraproteine

Am Tag 14 nach COP-BLAM:

- Blutbild mit Differentialblutbild und die LDH

## 6.7. Dosisadaptation

Bei den Medikamenten Adriblastin, Cyklophosphamid, Ifosphamid, VP-16 und MTX muß bei bestimmten Leukozyten- oder Thrombozytenwerten eine Änderung des Therapieschemas erfolgen. Dieses gilt nicht für Procarbacin, Prednison, VCR und Bleomycin.

*Vor der Therapie:*

- Leukozytenwerte über 3.000 cmm
- die Thrombozytenwerte über 100.000 cmm

*Während der Therapie :*

- Leukozyten < 2.500 cmm
  - Thrombozyten < 75.000 cmm
- die Therapie wird eine Woche verschoben

*Bei Persistenz niedriger Werte:*

die Dosierung wird auf 75% der ursprünglichen Dosis reduziert bei

- Leukozytenwerten zwischen 2.000 und 3.000 cmm
- Thrombozytenwerten zwischen 75.000 bis 100.000 cmm.

die Dosierung wird auf 50% der Ausgangsdosis verringert bei

- Leukozyten Werte zwischen 1.000 und 2.000 cmm
- Thrombozytenwerte zwischen 50.000 und 75.000 cmm

## 6.8. ZNS-Befall

Bei ZNS-Befall dreitägige Gabe von MTX 15 mg, Cytarabin 40 mg und Dexametason 4 mg intrathekal, die mit wöchentlichem Abstand dreimal fortgeführt wird bis der Liquor blastenfrei ist. Anschließend erfolgt eine Schädelbestrahlung mit 30 Gy.

## 6.9. Strahlentherapie

Die anschließende Strahlentherapie ist ebenfalls protokollmäßig festgelegt.

Nach Abschluß der Chemotherapie wird die Strahlentherapie durchgeführt.

Wenn maximal vier Areale befallen sind erfolgt eine Involved-field-Radiotherapie mit 35 Gy Herddosis.

Ein abdominelles Bad findet nicht statt.

Bei Befall von mehr als vier Arealen erfolgt eine main-bulk Radiotherapie mit 35 Gy.

## 6.10. Definition des Therapieerfolges

Um den Therapieerfolg messen und mit anderen Therapien vergleichen zu können muß eine allgemeingültige Definition des Therapieerfolges vorliegen.

Es wird unterteilt in vollständige Rückbildung, teilweise Rückbildung, und gleichbleibende oder fortschreitende Erkrankung und Erkrankung ohne Heilungschance.

Eine komplette Remission ist definiert als die vollständige Rückbildung aller Krankheitszeichen und nachweisbarer Tumorparameter. Im Idealfall werden alle vorher bekannten Manifestationsorte nachkontrolliert und als unauffällig bewertet.

Eine CCR (continuing complete remission) ist eine andauernde komplette Remission.

Eine partielle Remission ist ein Rückgang der Tumormasse um mindestens 50 %.

Als stable disease (gleichbleibend) oder no change (Stillstand) wird das fehlende Ansprechen auf eine Therapie bezeichnet. Die Tumorgöße ist unverändert oder es tritt für kurze Zeit eine Tumorverkleinerung ein mit anschließendem erneutem Wachstum. Ein Progress oder progressive disease (Fortschreiten) ist das erneute Erscheinen einer Tumormanifestation oder die Größenzunahme um mehr als 25% an einem vorher schon befallenen Gebiet unter Therapie.

Ein Rezidiv (Neuaufreten) ist definiert als das Auftreten von neuen Manifestationsorten nach vorheriger Tumorrückbildung.

Eine Neumanifestation liegt vor wenn Tumorwachstum an einem Ort diagnostiziert wird, der vorher nicht befallen war.

### **6.11. Bemessung des allgemeinen Leistungszustand**

Um den allgemeinen Leistungsstand der Patienten zu ermitteln wurde der Karnofsky - Index gewählt.

100 % Normal, keine Beschwerden

90 % Unbeschränkte Tätigkeit

80 % Normale Tätigkeit mit Anstrengungen

70 % Arbeitsunfähig

60 % Benötigt gelegentlich Hilfe

50 % Benötigt Krankenpflege

40 % Bettlägrig

30 % Krankenhausaufenthalt

20 % Aktive Behandlung notwendig um Leben zu erhalten

10 % Moribund

## 6.12. Angewandte statistische Methoden

Die Wahrscheinlichkeiten des Gesamtüberlebens und das krankheitsfreie Überleben wurden nach der Methode von Kaplan und Meier berechnet ( 71 ).

Die Signifikanz von Niveauunterschieden bei Vergleichen zweier Kurven wurden mit Hilfe des Logrank-Testes überprüft ( 98 ).

Das krankheitsfreie Überleben wurde nach Ende einer primär erfolgreichen Therapie bis zum Zeitpunkt eines Progresses oder des Todes, unabhängig von der Ursache, festgelegt.

Das Gesamtüberleben ist festgelegt als Zeitpunkt des Therapiebeginns bis zum Tod des Patienten, oder bei Patienten, die nicht mehr zu Überprüfen waren, das Datum des letzten Kontaktes.

## 7. Ergebnisse

### 7.1. Patienten-Charakteristik

Im Zeitraum von Februar 1990 bis Februar 1993 wurden in die vorliegende Studie 33 Patienten mit hochmaligen Non-Hodgkin-Lymphomen rekrutiert und über einen Beobachtungszeitpunkt von bis 7 Jahren und 9 Monaten erfasst.

Die histologische Klassifikation erfolgte nach der Kiel-Klassifikation.

Aufgenommen wurden Patienten mit Lymphomen der Stadien II-IV.

Beim T-Zell-Lymphom lagen mittel-, großpleophorme, lymphozytische, angioimmunoblastische und lymphoepitheloide (Lennert) Lymphome vor.

Bei den B-Zell-Lymphomen centroblastische, immunoblastische, großzellig anaplastisch und sklerosierende und Ki-1-Lymphome.

Der älteste Patient war zum Rekrutierungszeitpunkt 78 Jahre alt, er wurde trotz des Alters eingeschlossen bei deutlich jüngerem biologischem Alter, der jüngste Patient zwanzig Jahre alt.

Der Altersmedian lag insgesamt bei 50 Jahren, in der B-Zell-Gruppe bei 49 Jahren, in der T-Zell-Gruppe bei 65 Jahren.

Es nahmen an der Studie 17 weibliche Patienten und 16 männliche Patienten teil.

Es mußte eine Patientin ausgeschlossen werden. Ausschlußgrund war ein Protokollverstoß.

## 7.2. Klinische Daten der COP-BLAM/IMVP 16 Studie

Der aktuellen Beurteilung des Therapiekonzeptes und derer emissionsinduzierten Effizienz liegen die Behandlungsergebnisse der Patienten vor, die das Abschlußstaging erreicht haben und einen Beobachtungszeitraum bis zu 7 Jahren und 9 Monaten nach Erstdiagnose.

Insgesamt wurden 33 Patienten mit hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphom in die Studie aufgenommen.

Histologisch sind 26 Patienten (79%) als hochmaligne B-Zell-Lymphome, 7 Patienten (21%) als hochmaligne T-Zell-Lymphome eingestuft worden.

| HOCH-MALIGNE Non-Hodgkin-Lymphom<br>COP-BLAM/IMVP-16 ALTERNIEREND |
|---|
| <b>Patienten n = 33</b>   |
| <b>B-Zell-NHL n = 26</b>  |
| <b>T-Zell-NHL n = 7</b>   |

Tabelle 7 - Verteilung der B- und T-Zell-Lymphome im Studienkollektiv

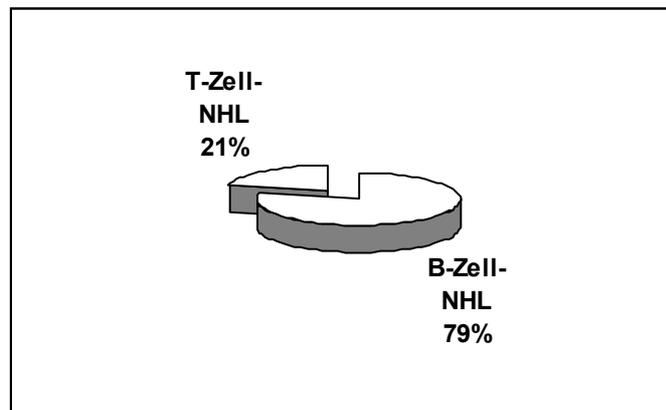


Abbildung 5 - Verteilung der B-und T-Zell-Lymphome im Studienkollektiv

| Lit. Autor           | Jahr        | Therapie                              | Patienten |
|----------------------|-------------|---------------------------------------|-----------|
| 84 Mc.Kelvey et al.  | 1976        | CHOP                                  | 204       |
| 1 Anderson et al.    | 1984        | M-BACOD                               | 44        |
| 28 Connors et al.    | 1987        | MACOP-B                               | 126       |
| 4 Colemann et al.    | 1988        | COP-BLAM I                            | 33        |
| 74 Köppler et al.    | 1989        | CHOP-VP 16                            | 60        |
| 122 Shipp et al.     | 1990        | m-BACOD                               | 134       |
| 83 Longo et al.      | 1991        | ProMACE-Cyta BOM/ProMACE-MOPP         | 193       |
| 38 Engelhardt et al. | 1991        | COP-BLAM/IMVP 16                      | 548       |
| 56 Gordon et al.     | 1992        | m-BACOD/CHOP                          | 325       |
| 142 Weick et al      | 1993        | MACOP-B                               | 109       |
| 45 Fisher et al.     | 1993        | CHOP/M-BACOD/ProMACE-Cyta BOM/MACOP-B | 899       |
| 75 Köppler et al.    | 1994        | CHOEP/Hochdosis-CHOEP/altern.IVEP     | 175       |
| 136 Trümper et al.   | 1994        | CHOEP q 14 Tage x 6 Zyklen            | 30        |
| 121 Shipp et al.     | 1995        | High dose CHOP q 21 x 4               | 22        |
| 25 Coiffier          | 2001        | CHOP/R-CHOP                           | 328       |
| <b>Münster</b>       | <b>1992</b> | <b>CHOP /IMVP 16</b>                  | <b>34</b> |

Tabelle 8 - Patientenzahlen bei verschiedenen Autoren

## 7.2.1. B-Zell-Lymphome

### 7.2.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

In dem Patientenkollektiv der B-Zell-Lymphome befinden sich 26 Patienten, die das COP-Blam/IMVP 16 Schema alternierend erhalten haben.

Es findet sich eine geringe Bevorzugung des weiblichen Geschlechtes mit einem Geschlechtsquotienten (weiblich/männlich) von 1,1:1.

Dieses entspricht 15 weiblichen Patientinnen und 12 männlichen Patienten.

Das mediane Alter dieser Gruppe beträgt 49 Jahre.

Der älteste Patient ist 78 Jahre alt und wurde, obwohl die Ausschlußkriterien ein maximales Alter von 75 Jahren vorsehen, in das Therapiekonzept aufgenommen, da von einem biologisch jüngeren Alter auszugehen war.

Der jüngste Patient in dieser Gruppe ist 22 Jahre alt.

|                                     |
|-------------------------------------|
| HOCH-MALIGNEN Non-Hodgkin-Lymphom   |
| COP-BLAM/IMVP-16 ALTERNIEREND       |
| <b>B-Zell-Lymphome</b>              |
| <b>Patienten n = 26</b>             |
| <b>männlich n = 12</b>              |
| <b>weiblich n = 15</b>              |
| <b>Alter: m: 49 J. (22 - 78 J.)</b> |

Tabelle 9 - Alters- und Geschlechtsverteilung im B-Zell-Studienkollektiv

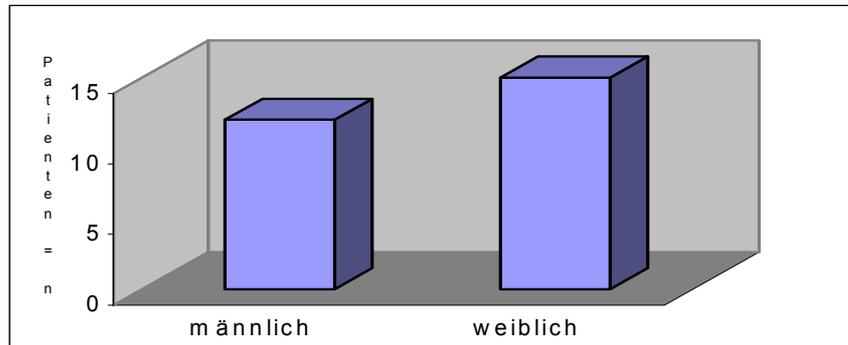


Abbildung 6 - Geschlechtsverteilung im B-Zell-Studienkollektiv

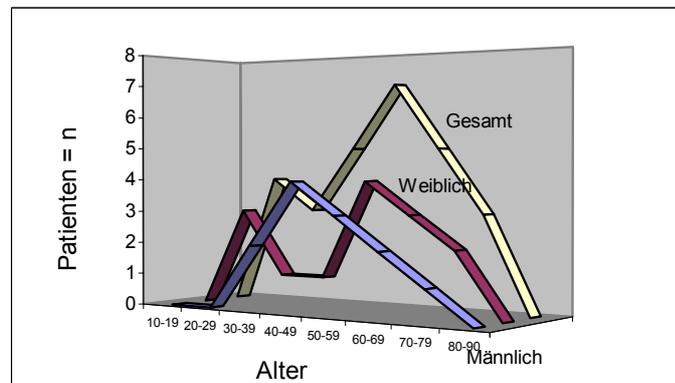


Abbildung 7 - Alter- und Geschlechtsverteilung im B-Zell-Studienkollektiv

| Lit. Autor           | Jahr Therapie                | Pat.      | Männl.       | Weibl.       |
|----------------------|------------------------------|-----------|--------------|--------------|
| 85 Mc.Kelvey et al.  | 1976 CHOP                    | 204       | 85%          | 15%          |
| 28 Connors et al.    | 1987 MACOP-B                 | 126       | 66%          | 34%          |
| 77 Colemann et al.   | 1988 COP-BLAM I              | 33        | 59%          | 41%          |
| 122 Shipp et al.     | 1990 m-BACOD                 | 134       | 54%          | 46%          |
| 56 Gordon et al.     | 1992 CHOP/m-BACOP            | 325       | 54%          | 46%          |
| 52 Gerhartz et al.   | 1986 CHOP/COP-BLAM           | 56        | 64,5%        | 34,5%        |
| 38 Engelhardt et al. | 1991 COPBLAM/IMVP 16         | 548       | 60%          | 40%          |
| <b>Münster</b>       | <b>1992 COP-BLAM/IMVP 16</b> | <b>33</b> | <b>48,5%</b> | <b>51,5%</b> |
|                      | <b>B-NHL</b>                 | <b>26</b> | <b>46%</b>   | <b>54%</b>   |
|                      | <b>T-NHL</b>                 | <b>7</b>  | <b>57%</b>   | <b>43%</b>   |

Tabelle 10 - Geschlechtsverteilung NHL-Lymphome bei verschiedenen Autoren

| <b>Lit. Autor</b>         | <b>Jahr</b> | <b>Therapie</b>                    | <b>Median - Age</b> |
|---------------------------|-------------|------------------------------------|---------------------|
| 85 Mc.Kelvey et al.( 76 ) | 1976        | CHOP                               | 56                  |
| 122 Shipp et al.          | 1990        | m-BACOD                            | 49                  |
| 142 Weick et al.          | 1991        | MACOP-B                            | 53,5                |
| 83 Longo et al.           | 1991        | ProMACE-Cyta Bom                   | 47                  |
| 83 Longo et al.           | 1991        | ProMACE-MOPP                       | 46                  |
| 38 Engelhardt et al.      | 1991        | COP-BLAM/IMVP 16                   | 56                  |
| 45 Fisher et al.          | 1993        | CHOP                               | 56                  |
| 45 Fisher et al.          | 1993        | M-BACOD                            | 57                  |
| 45 Fisher et al.          | 1993        | ProMACE-Cyta Bom                   | 54                  |
| 45 Fisher et al.          | 1993        | MACOP-B                            | 57                  |
| 75 Köppler et al.         | 1994        | CHOEP                              | 55                  |
| 75 Köppler et al.         | 1994        | Hochdosis-CHOEP/altern.IVEP        | 53,5                |
| 25 Coiffier               | 2001        | CHOP                               | > 60 J.             |
| 25 Coiffier               | 2001        | R-CHOP                             | > 60 J.             |
| <b>Münster</b>            | <b>1992</b> | <b>COP-BLAM/IMVP 16 B-Zell-NHL</b> | <b>49</b>           |
|                           |             | <b>COP-BLAM/IMVP 16 T-Zell-NHL</b> | <b>65</b>           |

Tabelle 11 - Median-Age bei verschiedenen Autoren

### 7.2.1.2. Histologie

In der histiologischen Verteilung konnten vierzehn zentroblastische (53,4%), zwei immunoblastische (7,6%) und zehn großzellig-anaplastische (38%) Lymphome einschließlich einem Ki-1-positivem Lymphom klassifiziert werden.

| HOCH-MALIGNE Non-Hodgkin-Lymphom           |               |
|--|---------------|
| COP-BLAM/IMVP-16 ALTERNIEREND              |               |
| B-Zell-Lymphome                            |               |
| <b>B-Zell-Non Hodgkin-Lymphom</b>          | <b>n = 26</b> |
| <b>CB</b>                                  | <b>n = 14</b> |
| <b>IB</b>                                  | <b>n = 2</b>  |
| <b>Großzellig-anaplastisch</b>             | <b>n = 10</b> |
| einschließlich einem Ki-1 pos.-<br>Lymphom |               |

Tabelle 12 - Histologie im B-Zell-Studienkollektiv

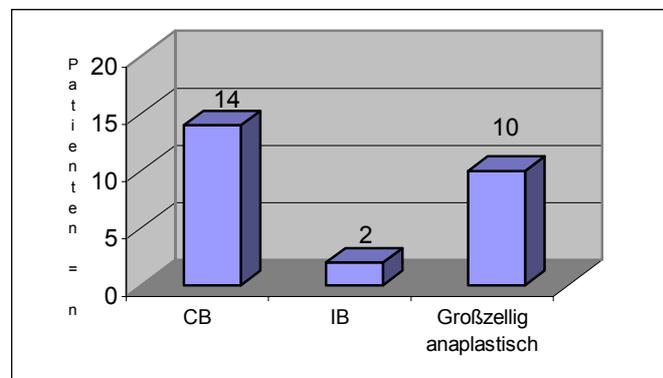


Abbildung 8 - Histologie im B-Zell-Studienkollektiv ( Säulendiagramm )

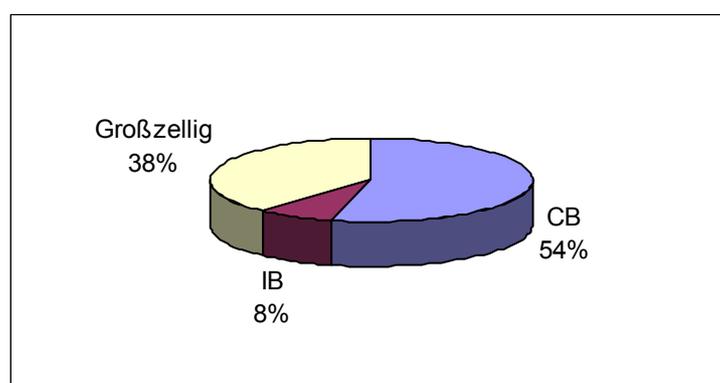


Abbildung 9 - Histologie im B-Zell-Studienkollektiv ( 3D-Kreis )

|                      | COP-BLAM/<br>IMVP 16 ( 54) | CHOP/<br>COP-BLAM (52 ) | COP-BLAM/<br>IMVP 16( 38 ) | <b>Münster<br/>B-Zell-Lymphome</b> |
|----------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------------|------------------------------------|
| CB                   | 56,0%                      | 37,5%                   | 55,0%                      | <b>54,0%</b>                       |
| IB                   | 16,0%                      | 19,5%                   | 16,0%                      | <b>8,0%</b>                        |
| LB                   | 3,0%                       | 10,5%                   | 4,0%                       |                                    |
| Ki                   | 5,0%                       |                         | 18,0%                      | <b>3,8%</b>                        |
| unkl.                | 20,0%                      | 10,5%                   |                            |                                    |
| maligne Histiocytose |                            | 16,0%                   |                            |                                    |
| großzellig-anapl.    |                            |                         | 7,0%                       | <b>24,6%</b>                       |

Tabelle 13 - Histologie B-Zell-Lymphome bei verschiedenen Autoren

### 7.2.1.3. Ann-Arbor-Klassifikation

Nach Durchführung der Staginguntersuchungen erfolgte die Stadienzuweisung.

Die Stadieneinteilung nach Ann Arbor in der Modifikation nach Musshoff zeigte in Stadium II A eine Anzahl von sechs Patienten (23%). Im Stadium II hatte ein Patient (3,8%) eine B-Symptomatik.

In den Stadien III A und III B wurden laut Staging jeweils zwei Patienten (7,6%) zugeordnet

Der größte Anteil der Patienten befand sich zum Diagnosezeitpunkt schon in einem generalisierten Stadium. In das Stadium IV A mußten fünf Patienten (19,2%), in das Stadium IV B zehn Patienten (38,4%) eingestuft werden.

Ein ausgeprägter Tumorbefall (bulky disease) war bei 23 Patienten (88,5%) zu dokumentieren. Bei acht Patienten (30,8%) war zum Diagnosezeitpunkt ein extranodaler Befall zu diagnostizieren.

| HOCH-MALIGNE Non-Hodgkin-Lymphom |                    |
|----------------------------------|--------------------|
| COP-BLAM/IMVP-16 ALTERNIEREND    |                    |
| B-Zell-Lymphome                  |                    |
| <b><u>Stadium:</u></b>           |                    |
| <b>IIA</b>                       | <b>n = 6</b>       |
| <b>IIB</b>                       | <b>n = 1</b>       |
| <b>IIIA</b>                      | <b>n = 2</b>       |
| <b>IIb</b>                       | <b>n = 2</b>       |
| <b>IVA</b>                       | <b>n = 5</b>       |
| <b>IVB</b>                       | <b>n = 10</b>      |
| <b>bulk</b>                      | <b>n = 23 / 26</b> |
| <b>e-Befall</b>                  | <b>n = 8 / 26</b>  |

Tabelle 14 - Ann-Arbor- Klassifikation im B-Zell-Studienkollektiv

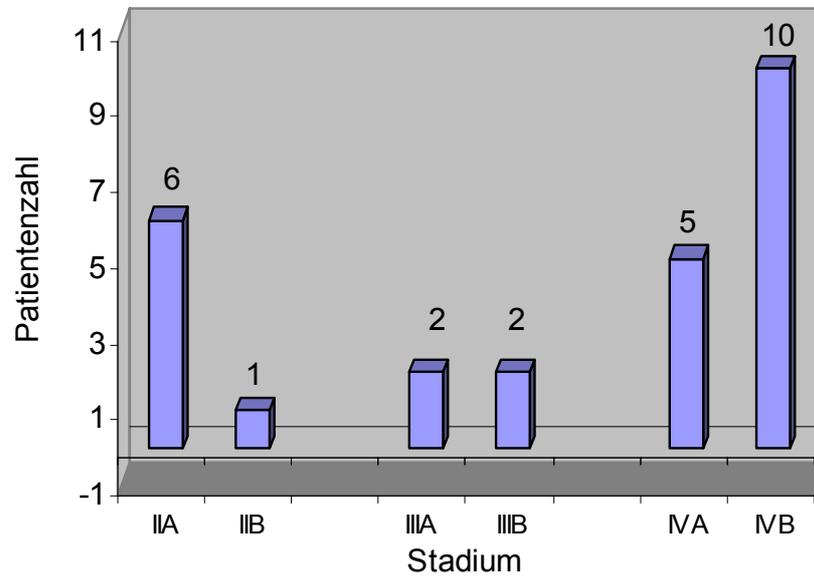


Abbildung 10 - Ann-Arbor-Klassifikation im B-Zell-Studienkollektiv

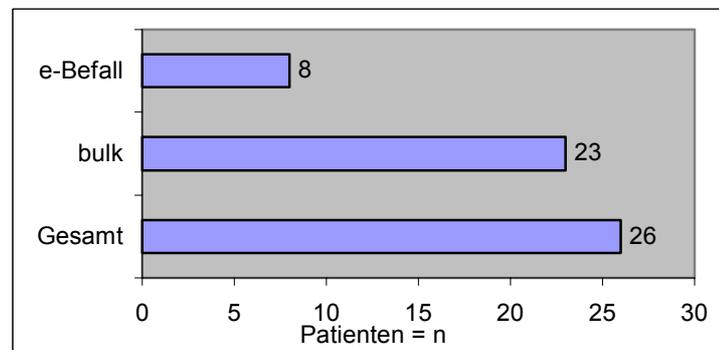


Abbildung 11 - E-Befall und Bulk im B-Zell-Studienkollektiv

| Lit. Autor           | Jahr        | Therapie                       | I    | II           | III          | IV           |
|----------------------|-------------|--------------------------------|------|--------------|--------------|--------------|
| 85 Mc.Kelvey et al.  | 1976        | CHOP                           |      |              | 28,0%        | 72,0%        |
| 28 Connors et al.    | 1988        | MACOP-B                        |      | 30,0%        | 23,0%        | 47,0%        |
| 4 Coleman et al.     | 1988        | COP-BLAM - B                   |      | 19,5%        | 19,5%        | 61,0%        |
| 4 Coleman et al.     | 1988        | COP-BLAM III                   |      | 12,0%        | 37,0%        | 51,0%        |
| 56 Gordon et al.     | 1992        | CHOP/m-BACOD                   |      |              | 38,0%        | 62,0%        |
| 52 Gerhartz et al.   | 1986        | CHOP/COP-BLAM                  | 9,0% | 39,2%        | 26,8%        | 25,0%        |
| 53 Brittinger et al. | 1988        | COP-BLAM/IMVP 16               |      | 37,5%        | 26,0%        | 36,5%        |
| 54 Gerhartz et al.   | 1989        | COP-BLAM/IMVP 16               |      | 36,0%        | 23,5%        | 40,5%        |
| 38 Engelhardt et al. | 1991        | COP-BLAM/IMVP 16               |      | 34,0%        | 23,0%        | 43,0%        |
| <b>Münster</b>       | <b>1992</b> | <b>COP-BLAM/IMVP 16, B-</b>    |      | <b>27,0%</b> | <b>15,0%</b> | <b>58,0%</b> |
|                      |             | <b>COP-BLAM/IMVP 16, T-NHL</b> |      | <b>43,0%</b> | <b>28,5%</b> | <b>28,5%</b> |
|                      |             | <b>gesamt</b>                  |      | <b>30,5%</b> | <b>18,0%</b> | <b>51,5%</b> |

Tabelle 15 - Ann-Arbor- Klassifikation bei verschiedenen Autoren

| Lit. Autor           | Jahr        | Therapie                       | A            | B            | bulky        | E-Befall     |
|----------------------|-------------|--------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 4 Coleman et al.     | 1988        | COP-BLAM - B                   | 65,0%        | 35,0%        |              |              |
| 4 Coleman et al.     | 1988        | COP-BLAM III                   | 49,0%        | 51,0%        | 35,0%        |              |
| 56 Gordon et al.     | 1992        | CHOP/m-BACOD                   | 59,4%        | 40,6%        |              |              |
| 52 Gerhartz et al.   | 1986        | CHOP/COP-BLAM                  | 64,3%        | 35,7%        |              | 48,0%        |
| 53 Brittinger et al. | 1988        | COP-BLAM/IMVP 16               |              | 49,3%        |              | 39,3%        |
| 54 Gerhartz et al.   | 1989        | COP-BLAM/IMVP 16               |              | 50,0%        |              | 51,0%        |
| 38 Engelhardt et al. | 1991        | COP-BLAM/IMVP 16               |              | 51,0%        | 19,0%        | 56,0%        |
| <b>Münster</b>       | <b>1992</b> | <b>COP-BLAM/IMVP 16, B-NHL</b> | <b>50,0%</b> | <b>50,0%</b> | <b>88,5%</b> | <b>46,0%</b> |
|                      |             | <b>COP-BLAM/IMVP 16, T-NHL</b> | <b>70,0%</b> | <b>30,0%</b> | <b>70,0%</b> | <b>42,8%</b> |
|                      |             | <b>gesamt</b>                  | <b>54,5%</b> | <b>65,5%</b> | <b>85,0%</b> | <b>45,5%</b> |

Tabelle 16 - B-Symptomatik, Bulky und E-Befall bei verschiedenen Autoren

#### 7.2.1.4. Karnofsky-Index

Bei allen Patienten liegt eine prätherapeutische Einschätzung der Leistungsfähigkeit mit Hilfe des Karnofsky -Index vor.

Dem überwiegenden Anteil der Patienten wurde ein Karnofsky-Index von 50-60 % zugewiesen. Diese Patienten waren auf Hilfe im häuslichen Umfeld oder durch ambulante Krankenpflege angewiesen.

Der niedrigste zugewiesene Index lag bei zwei Patienten mit 30 % vor. Diese Patienten mußten aufgrund ihrer Beschwerden stationär aufgenommen werden.

| HOCH-MALIGNEN Non-Hodgkin-Lymphom     |               |
|---------------------------------------|---------------|
| COP-BLAM/IMVP-16 ALTERNIEREND         |               |
| <b>B-Zell-Lymphome</b>                |               |
| <b><i><u>Karnofsky-Index:</u></i></b> |               |
| <b>80%</b>                            | <b>2 Pat.</b> |
| <b>70%</b>                            | <b>1 Pat.</b> |
| <b>60%</b>                            | <b>4 Pat.</b> |
| <b>50%</b>                            | <b>8 Pat.</b> |
| <b>40%</b>                            | <b>9 Pat.</b> |
| <b>30%</b>                            | <b>2 Pat.</b> |

Tabelle 17 - Karnofsky-Index im B-Zell-Studienkollektiv

### 7.2.1.5. Zwischenstaging

Zum festgelegtem ersten Staging (COP-BLAM/IMVP 16 / COP-BLAM) war eine Auswertung bei allen 26 Patienten möglich.

In kompletter Remission (CR) befanden sich zu diesem Zeitpunkt neun Patienten (34,6%).

Ein Tumorrückgang auf über die Hälfte (PR) war bei vierzehn Patienten (53,8%) zu beobachten.

Als Progredienz mußte das Nichtansprechen von zwei Patienten (7,7%) bewertet werden.

Bei einem Patienten (3,8%) lag ein stable disease (SD) vor.

| HOCH-MALIGNEN Non-Hodgkin-Lymphom   |                         |
|---|-------------------------|
| COP-BLAM/IMVP-16 ALTERNIEREND   |                         |
| B-Zell-Lymphome   |                         |
| <b><u>Evaluation: Response 1. Restaging</u></b><br><b>(26 Patienten auswertbar)</b> |                         |
| <b>CR:</b>  | <b>n = 9 ( 34,6% )</b>  |
| <b>PR:</b>  | <b>n = 14 ( 53,8% )</b> |
| <b>PRO:</b>   | <b>n = 2 ( 7,7% )</b>   |
| <b>SD:</b>  | <b>n = 1 ( 3,8% )</b>   |

Tabelle 18 - Zwischenstaging im B-Zell-Studienkollektiv

### 7.2.1.6. Abschlußstaging

Nach Beendigung der Therapie erfolgte laut Studienprotokoll ein Abschlußstaging.

Zum Zeitpunkt des Abschlußstaging hatten alle 26 Patienten die Therapie beendet und konnten ausgewertet werden.

22 Patienten (84,6%) hatten zum Therapieende eine CR. Bei einem Patienten (3,8%) lag eine PR vor. Bei einem Patienten (3,8 %) mußte das Therapieergebnis als Rezidiv gewertet werden.

Einer der Patienten mit Progress zum Zwischenstaging, konnte nach konsolidierenden Bestrahlungstherapie noch in eine CR überführt werden. Der zweite Patient mit Progress zum Zwischenstaging ist an den Tumorfolgen vor Beendigung der Therapie verstorben.

Eine Patientin ist zu diesem Zeitpunkt nicht eindeutig zu beurteilen, da noch ein echoarmer Lymphknoten bestand (PR oder CR), der aber zu keinem weiteren Zeitpunkt Ausgangspunkt eines Rezidivs wurde.

| HOCH-MALIGNE Non-Hodgkin-Lymphom   |   |
|--|---|
| COP-BLAM/IMVP-16 ALTERNIEREND  |   |
| B-Zell-Lymphome  |   |
| <b><u>Evaluation: Response Therapieende:</u></b><br><b>(26 Patienten auswertbar)</b> |   |
|  | <b>n = 26</b>                             |
| <b>CR:</b>   | <b>n = 22 ( 84,6% )</b>                   |
| <b>PR:</b>   | <b>n = 1 ( 3,8% )</b>                     |
| <b>PRO:</b>  | <b>n = 1 ( 3,8% )</b>                     |
| <b>Verstorbene:</b>  | <b>n = 1 ( 3,8% ) (Tumorfolge)</b>        |
| <b>Unklar:</b>   | <b>n = 1 ( 3,8% )</b>                     |
|  | <b>(echoarme Restst.<br/>PR oder CR?)</b> |

Tabelle 19 - Abschlußstaging im B-Zell-Studienkollektiv

### 7.2.1.7. Langzeitbeobachtung

Es wurden insgesamt drei Updates vorgenommen.

Das erste Update im Februar 1993, ein weiteres 1998 und ein letztes im Februar 2003.

Zum Evaluationszeitpunkt Februar 1993 waren 25 Patienten auszuwerten.

Es befanden sich siebzehn Patienten in kompletter Remission. Bei vier Patienten lag zu diesem Zeitpunkt ein Rezidiv vor und 3 weitere Patienten waren verstorben.

Die verstorbenen Patienten gliedern sich auf, in einen Verstorbenen während der primären Therapie, 1 Patient mit frühem Rezidiv nach primärer CR zum Abschlußstaging, einem Patienten mit PR zum Abschlußstaging und folgendem Tod nach 5 Monaten und 1 Patientin, die nach Knochenmarkstransplantation verstarb.

4 Patienten mußten im Februar 1993 als Progress eingestuft werden..

Bei einem Patienten war 1993 keine Erfassung mehr möglich, da er in sein Heimatland (Türkei) zurückgekehrt war.

|  |                       |
|--|-----------------------|
| HOCH-MALIGNEN Non-Hodgkin-Lymphom      |                       |
| COP-BLAM/IMVP-16 ALTERNIEREND          |                       |
| <b>B-Zell-Lymphome</b>                 |                       |
| <b><i>Evaluation: Februar 1993</i></b> |                       |
| <b>(25 Patienten auswertbar)</b>       |                       |
|  | <b>n = 25</b>         |
| <b>CCR:</b>                            | <b>n = 17 ( 68% )</b> |
| <b>PRO:</b>                            | <b>n = 4 ( 16% )</b>  |
| <b>Verstorbene:</b>                    | <b>n = 4 ( 16% )</b>  |
| <b>Unklar:</b>                         | <b>n = 1 ( 4% )</b>   |

Tabelle 20 - Staging 2/1993 im B-Zell-Studienkollektiv

Zum Staging im Februar 1998 konnten wiederum 25 Patienten evaluiert werden.

Zwei weitere Patienten, die 1993 noch eine CCR hatten waren bis 1998 verstorben, wobei beide Todesfälle als nicht tumorbedingt zu bewerten ist, da bei einer Patientin ein Schädelhirntrauma mit Todesfolge aufgetreten war, der zweite Patient unter einer Globalinsuffizienz des Herzens litt und an deren Folge verstarb.

Vier Patienten die 1993 im Progress waren oder ein Rezidiv erlitten hatten, sind ebenfalls bis 1998 verstorben.

| HOCH-MALIGNEN Non-Hodgkin-Lymphom                |                       |
|--|-----------------------|
| COP-BLAM/IMVP-16 ALTERNIEREND                    |                       |
| B-Zell-Lymphome                                  |                       |
| <b><u>Evaluation: Februar 1998</u></b>           |                       |
| <b>(25 Patienten auswertbar)</b>                 |                       |
|  | <b>n = 25</b>         |
| <b>CCR:</b>                                      | <b>n = 14 ( 56% )</b> |
| <b>Verstorbene:</b>                              |                       |
| - tumorbedingt                                   | <b>n = 9 ( 36% )</b>  |
| - nicht tumorbedingt                             | <b>n = 2 ( 8% )</b>   |
| <b>(1 Todesfall 1994 durch SHT)</b>              |                       |
| <b>(1 Todesfall 1995 durch Herzinsuffizienz)</b> |                       |

Tabelle 21 - Staging 2/1998 im B-Zell-Studienkollektiv

Zum Staging 2/2003 konnten 21 Patienten beurteilt werden. Vier Patienten konnten zu diesem Zeitpunkt nicht erfasst werden und sind als lost of follow up zu bewerten.

| HOCH-MALIGNE Non-Hodgkin-Lymphom               |                      |
|--|----------------------|
| COP-BLAM/IMVP-16 ALTERNIEREND                  |                      |
| B-Zell-Lymphome                                |                      |
| <b><u>Evaluation: Februar 2003</u></b>         |                      |
| <b>(25 Patienten auswertbar)</b>               |                      |
| <b>mediane Beobachtungszeitraum: 51 Monate</b> |                      |
| <b>( 6 Mon. - 153 Mon. )</b>                   |                      |
|  | <b>n = 25</b>        |
| <b>CCR:</b>                                    | <b>n = 9 ( 36% )</b> |
| <b>Verstorbene:</b>                            |                      |
| - tumorbedingt                                 | <b>n = 9 ( 36% )</b> |
| - nicht tumorbedingt                           | <b>n = 3 ( 12% )</b> |
| - lost of follow up                            | <b>n = 4 ( 16% )</b> |

Tabelle 22 - Staging 2/2003 im B-Zell-Studienkollektiv

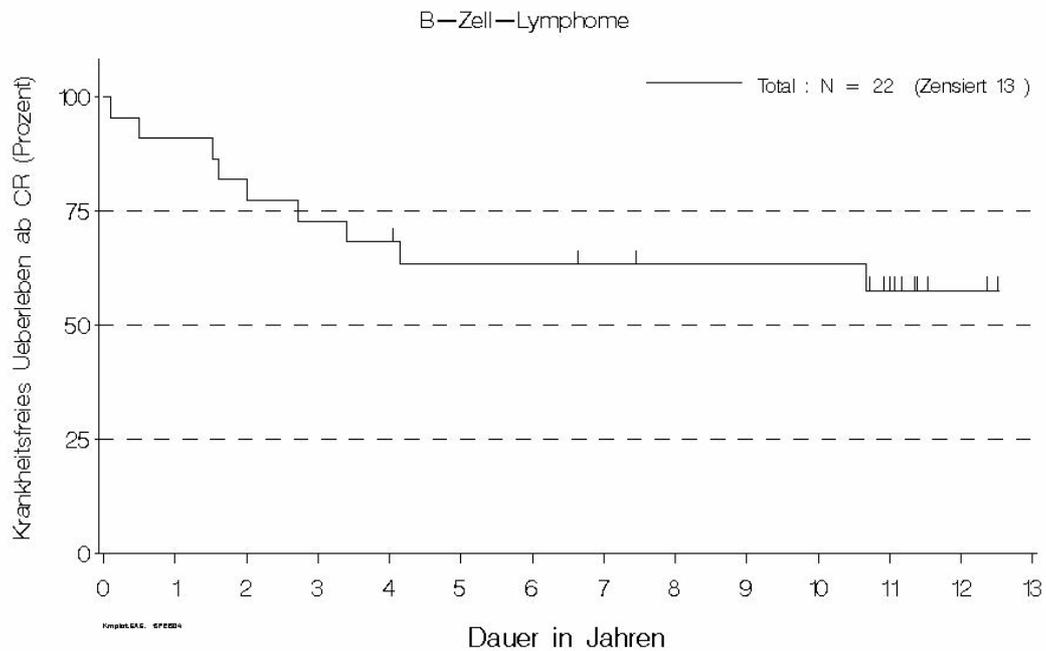
| Lit. Autor | Jahr              | Therapie    | Pat.                            | Ergebnisse |             | Überlebensrate ( % ) |      |           |      |      |             |
|------------|-------------------|-------------|---------------------------------|------------|-------------|----------------------|------|-----------|------|------|-------------|
|            |                   |             |                                 | CR (%)     | PR (%)      | 1 J.                 | 2 J. | 3 J.      | 4 J. | 5 J. |             |
| 85         | Mc.Kelvey et al.  | 1976        | CHOP                            | 204        | 71          | 21                   | 81   |           |      |      | 30          |
| 1          | Anderson et al.   | 1984        | M-BACOD                         | 44         | 57          | 32                   |      |           |      |      | 40          |
| 28         | Connors et al.    | 1987        | MACOP-B                         | 126        | 86          |                      |      |           |      |      | 67          |
| 4          | Colemann et al.   | 1988        | COP-BLAM I                      | 33         | 73          |                      |      |           |      |      | 55          |
| 74         | Köppler et al.    | 1989        | CHOP-VP 16                      | 60         | 82          | 12                   |      |           |      |      |             |
| 22         | Shipp et al.      | 1990        | m-BACOD                         | 134        | 61          | 22                   | 80   | 63        | 60   |      |             |
| 83         | Longo et al.      | 1991        | ProMACE-Cyta BOM/ProMACE-MC     | 193        |             |                      |      |           |      |      |             |
|            |                   |             | ProMACE-CytaBOM                 | 94         | 86          |                      |      |           |      |      | 69          |
|            |                   |             | Pro-MACE-MOPP                   | 99         | 74          |                      |      |           |      |      | 54          |
| 38         | Engelhardt et al. | 1991        | COP-BLAM/IMVP 16                | 548        | 65          |                      |      | 64        |      |      |             |
| 56         | Gordon et al.     | 1992        | m-BACOD/CHOP                    | 325        |             |                      |      |           |      |      |             |
|            |                   |             | CHOP q3 Wo x 8                  | 174        | 51          | 31                   |      | 59        |      |      | 48          |
|            |                   |             | m-BACOD                         | 151        | 56          | 30                   |      | 62        |      |      | 49          |
| 144        | Weick et al.      | 1993        | MACOP-B                         | 109        | 50          | 33                   |      |           |      |      | 51          |
| 45         | Fisher et al.     | 1993        | CHOP/M-BACOD/ProMACE-Cyta F     | 899        |             |                      |      |           |      |      |             |
|            |                   |             | / MACOP-B                       |            |             |                      |      |           |      |      |             |
|            |                   |             | CHOP q3 Wo x 8                  | 225        | 44          | 36                   |      |           |      |      | 54          |
|            |                   |             | m-BACOD                         | 223        | 48          | 34                   |      |           |      |      | 52          |
|            |                   |             | MACOP-B                         | 233        | 51          | 32                   |      |           |      |      | 50          |
|            |                   |             | ProMACE-CytaBOM                 | 218        | 56          | 31                   |      |           |      |      | 50          |
| 75         | Köppler et al.    | 1994        | CHOEP/Hochdosis-CHOEP/altern.IV | 175        |             |                      |      |           |      |      |             |
|            |                   |             | CHOEP                           | 85         | 87          | 5                    |      | 66        |      |      | 61          |
|            |                   |             | Hochdosis-CHOP/altern. Mit IVEP | 90         | 84          | 8                    |      | 73        |      |      | 66          |
| 137        | Trümper et al.    | 1994        | CHOEP q 14 Tage x 6 Zyklen      | 30         | 85          |                      |      |           |      |      |             |
| 121        | Shipp et al.      | 1995        | High dose CHOP q 21 x 4         | 22         | 86          |                      |      | 69        |      |      |             |
| 25         | Coiffier          | 2001        | CHOP/R-CHOP                     | 328        |             |                      |      |           |      |      |             |
|            |                   |             | CHOP                            |            | 60          | 6                    |      | 49        |      |      |             |
|            |                   |             | R-CHOP                          |            | 76          | 6                    |      | 68        |      |      |             |
|            | <b>Münster</b>    | <b>1992</b> | <b>COP-BLAM/IMVP 16</b>         | <b>33</b>  | <b>82</b>   | <b>6</b>             |      | <b>64</b> |      |      | <b>48,5</b> |
|            |                   |             | <b>B-Zell-Lymphome</b>          |            | <b>84,6</b> | <b>4</b>             |      | <b>68</b> |      |      | <b>56</b>   |
|            |                   |             | <b>T-Zell-Lymphome</b>          |            | <b>72</b>   | <b>14</b>            |      | <b>57</b> |      |      | <b>28,5</b> |

Tabelle 23 - Ergebnisse und Überlebensraten bei verschiedenen Autoren

Abbildung 12 zeigt das rezidivfreie Überleben für Patienten nach Therapiebeginn, die in eine Vollremission zu überführen waren (n=22).

Es zeigt sich eine deutliche Plateaubildung nach etwas mehr als vier Jahren Beobachtungszeitraum.

Zum Zeitpunkt Februar 2003 sind neun Patienten (36%) in CCR, vier Patienten sind zu diesem Zeitpunkt nicht mehr zu eruieren.



( Total : 57.6 %.)

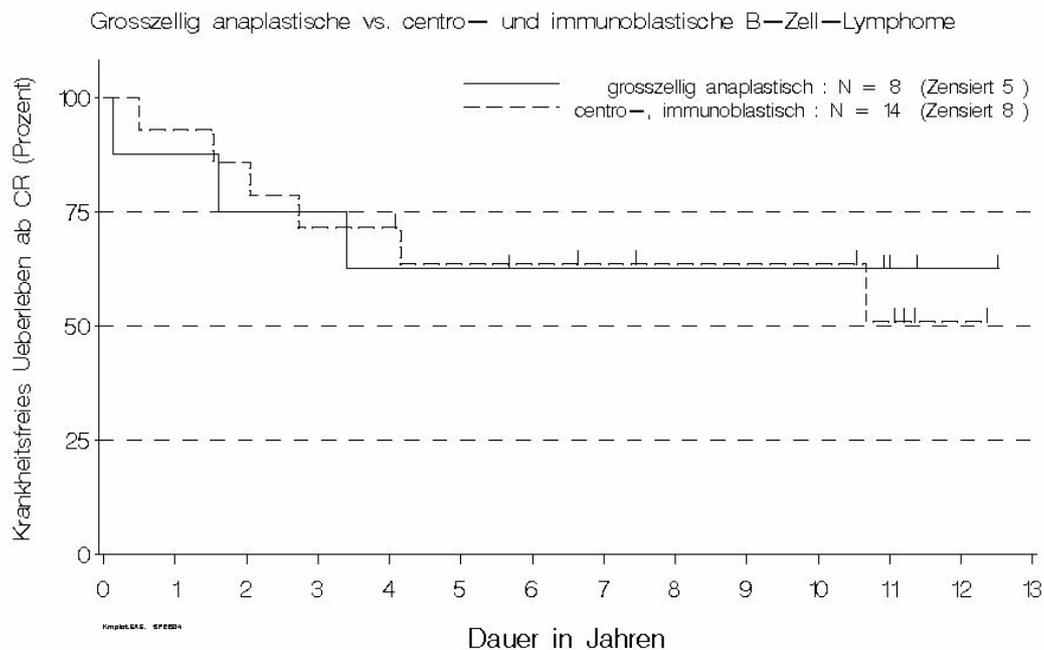
**Abbildung 12 - Krankheitsfreies Überleben im B-Zell-Studienkollektiv**

In der Abbildung 13 wird das rezidivfreie Überleben der grosszellig-anaplastischen den centro-

und immunoplastische B-Zell-Lymphomen gegenübergestellt.

Diese Kurven zeigen ab dem 4. Beobachtungsjahr einen völlig identischen Verlauf.

Der signifikante Unterschied von  $p=0.84684$ , 62,5% vs 50,8% ergibt sich durch einen späten Todesfall in der centro-immunoblastischen Gruppe, der als nicht tumorbedingt zu bewerten ist.



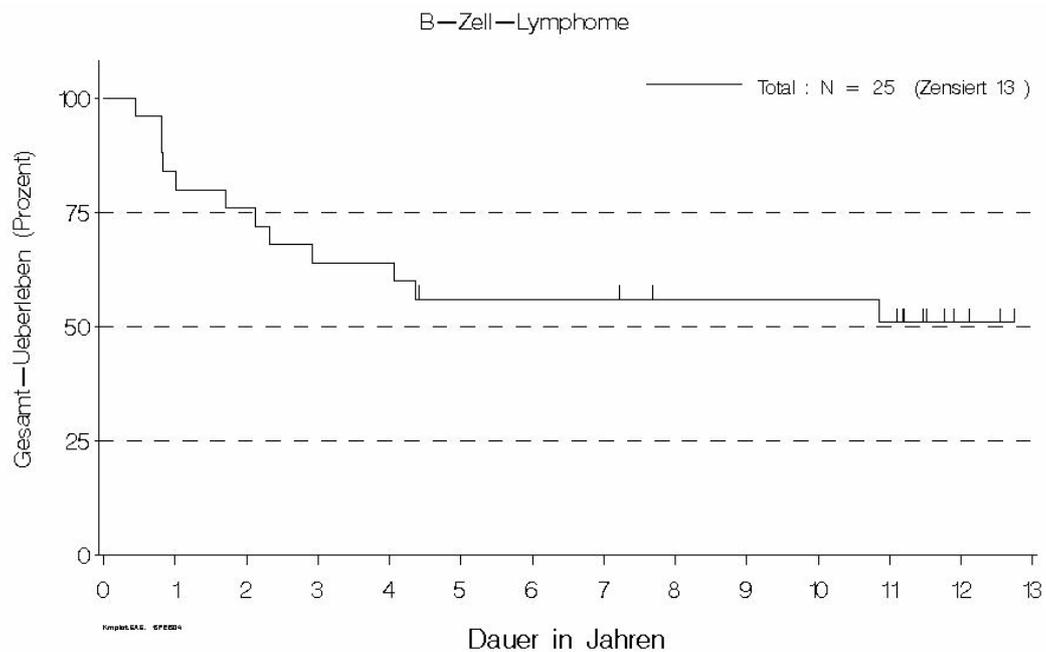
( groszellig anaplastisch : 62.5 %. centro-, immunoblastisch : 50.8 %.  $p = 0.84684$  )

**Abbildung 13 - Krankheitsfreies Überleben Grosszellig-anaplastische vs. centro- und immunoplastische im B-Zell-Studienkollektiv**

In Abbildung 14 wird das Gesamtüberleben vom Beginn der Behandlung im B-Zell-Studienkollektiv aufgezeigt.

Auch hier ist wieder eine deutliche Plateaubildung nach etwas mehr als vier Jahren Beobachtungszeitraum zu sehen..

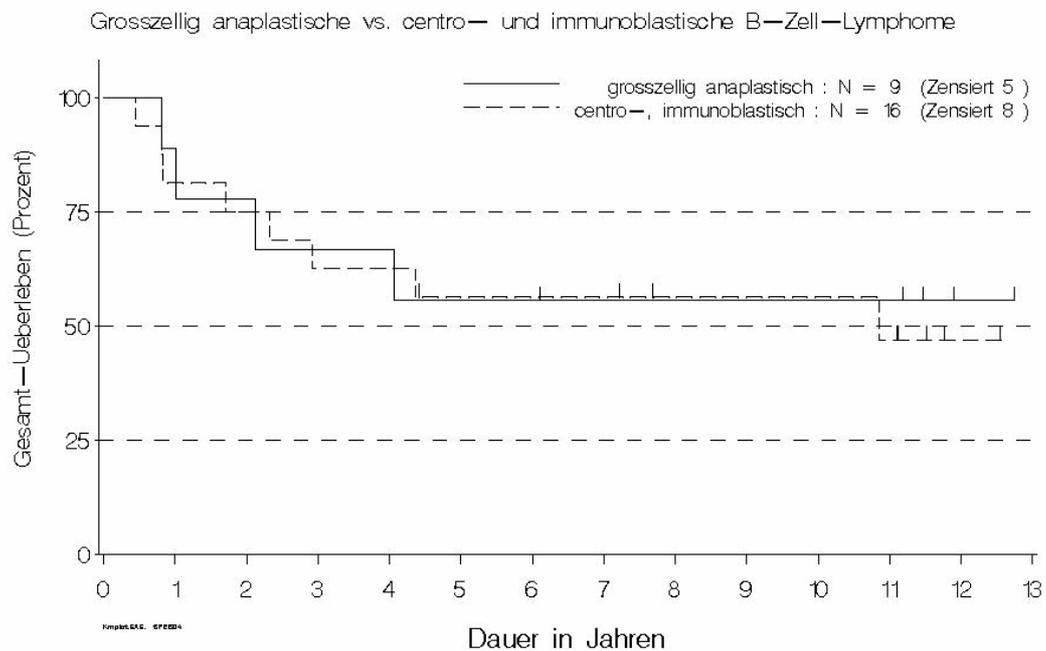
Das Gesamtüberleben total mit 50,9% ist etwas geringer als das krankheitsfreie Überleben total 57,6%, da auch die unter Therapie nicht in CR zu überführende Patienten und die Todesfälle unter Therapie mit eingeschlossen sind.



( Total : 50.9 % . )

**Abbildung 14 - Gesamtüberleben im B-Zell-Studienkollektiv**

Abbildung 15 zeigt das Gesamtüberleben grosszellig-anaplastische gegenüber centro- und immunoplastischen B-Zell-Lymphomen. Auch hier eine deutlich parallel verlaufende Kurve nach vier Jahren Beobachtungszeitraum. Der Unterschied im Kurvenverlauf im 11. Beobachtungsjahr ergibt sich durch einen nicht tumorbedingten Todesfall.



( grosszellig anaplastisch : 55.6 %. centro-, immunoblastisch : 132 Mon., 46.9 %.  $p = 0.83781$  )

**Abbildung 15 - Gesamtüberleben Grosszellig-anaplastische vs. centro- und immunoplastische im B-Zell-Studienkollektiv**

## 7.2.1.8. LDH -Erhöhung zum Diagnosezeitpunkt

| HOCH-MALIGNE Non-Hodgkin-Lymphom |        |           |
|----------------------------------|--------|-----------|
| COP-BLAM/IMVP-16 ALTERNIEREND    |        |           |
| B-Zell-Lymphome                  |        |           |
| <b><u>LDH-Erhöhung</u></b>       |        |           |
| LDH ≤ 240 U / l                  | n = 10 | ( 38,5% ) |
| LDH 241 - 500 U / l              | n = 12 | ( 46% )   |
| LDH ≥ 500 U / l                  | n = 4  | ( 15,5% ) |

Tabelle 24 - LDH-Erhöhung zum Diagnosezeitpunkt bei B-Zell-Lymphomen im Studienkollektiv

| HOCH-MALIGNE Non-Hodgkin-Lymphom                           |        |  |
|--|--------|--|
| COP-BLAM/IMVP-16 ALTERNIEREND                              |        |  |
| B-Zell-Lymphome  |        |  |
| <b><u>LDH-Erhöhung: abhängig vom Ann-Arbor-Stadium</u></b> |        |  |
| LDH ≥ 500 U / l  | n = 4  | Stadium IV   |
| LDH 241 - 500 U / l  | n = 12 | Stadium II 6 Pat.<br>Stadium III 2 Pat.<br>Stadium IV 4 Pat. |
| LDH ≤ 240 U / l  | n = 10 | Stadium II 2 Pat.<br>Stadium III 2 Pat.<br>Stadium IV 6 Pat. |

Tabelle 25 - LDH-Erhöhung zum Diagnosezeitpunkt bei B-Zell-Lymphomen im Studienkollektiv abhängig vom Ann-Arbor Stadium

## 7.2.2. T-Zell-Lymphome

### 7.2.2.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

Die Gruppe der sieben T-Zell-Lymphome besteht aus vier männlichen Patienten (57%) und drei weiblichen Patienten (43%).

Somit überwiegen die männlichen Patienten geringfügig. Das mediane Alter dieser Gruppe liegt bei 65 Jahren. Der jüngste Patient war 21 Jahre, der Älteste 69 Jahre alt.

| HOCH-MALIGNES Non-Hodgkin-Lymphom |              |
|-----------------------------------|--------------|
| COP-BLAM/IMVP-16 ALTERNIEREND     |              |
| T-Zell-Lymphome                   |              |
| <b>Patienten</b>                  | <b>n = 7</b> |
| <b>männlich</b>                   | <b>n = 4</b> |
| <b>weiblich</b>                   | <b>n = 3</b> |
| <b>Alter: m: 65 J. (21-69 J.)</b> |              |

Tabelle 26 - Alter- und Geschlechtsverteilung bei T-Zell-Lymphomen im Studienkollektiv

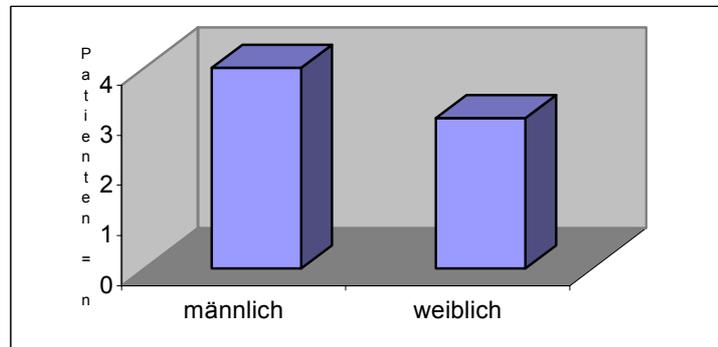


Abbildung 16 - Geschlechtsverteilung im T-Zell-Studienkollektiv

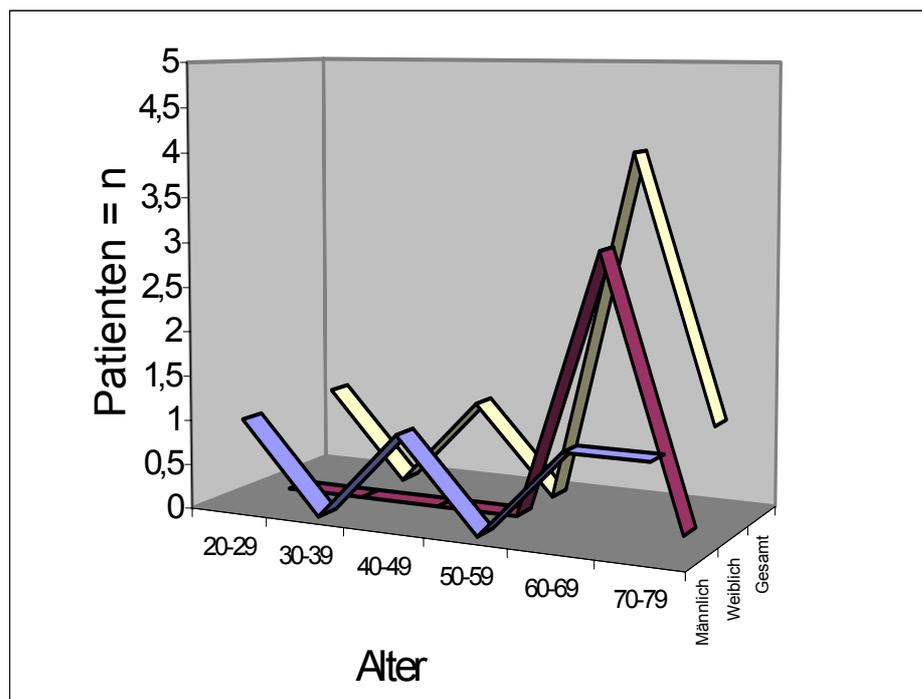


Abbildung 17 - Alter- und Geschlechtsverteilung im T-Zell-Studienkollektiv

| Lit. | Autor             | Jahr Therapie                | Pat.      | Männl.       | Weibl.       |
|------|-------------------|------------------------------|-----------|--------------|--------------|
| 85   | Mc.Kelvey et al.  | 1976 CHOP                    | 204       | 85%          | 15%          |
| 28   | Connors et al.    | 1987 MACOP-B                 | 126       | 66%          | 34%          |
| 77   | Colemann et al.   | 1988 COP-BLAM I              | 33        | 59%          | 41%          |
| 122  | Shipp et al.      | 1990 m-BACOD                 | 134       | 54%          | 46%          |
| 56   | Gordon et al.     | 1992 CHOP/m-BACOP            | 325       | 54%          | 46%          |
| 52   | Gerhartz et al.   | 1986 CHOP/COP-BLAM           | 56        | 64,5%        | 34,5%        |
| 38   | Engelhardt et al. | 1991 COPBLAM/IMVP 16         | 548       | 60%          | 40%          |
|      | <b>Münster</b>    | <b>1992 COP-BLAM/IMVP 16</b> | <b>33</b> | <b>48,5%</b> | <b>51,5%</b> |
|      |                   | B-NHL                        | 26        | 46%          | 54%          |
|      |                   | T-NHL                        | 7         | 57%          | 43%          |

Tabelle 27 - Geschlechtsverteilung bei verschiedenen Autoren

| C   | Autor                  | Jahr Therapie                      | Median - Age |
|-----|------------------------|------------------------------------|--------------|
| 85  | Mc.Kelvey et al. (76 ) | 1976 CHOP                          | 56           |
| 122 | Shipp et al.           | 1990 m-BACOD                       | 49           |
| 142 | Weick et al.           | 1991 MACOP-B                       | 53,5         |
| 83  | Longo et al.           | 1991 ProMACE-Cyta Bom              | 47           |
| 83  | Longo et al.           | 1991 ProMACE-MOPP                  | 46           |
| 38  | Engelhardt et al.      | 1991 COP-BLAM/IMVP 16              | 56           |
| 45  | Fisher et al.          | 1993 CHOP                          | 56           |
| 45  | Fisher et al.          | 1993 M-BACOD                       | 57           |
| 45  | Fisher et al.          | 1993 ProMACE-Cyta Bom              | 54           |
| 45  | Fisher et al.          | 1993 MACOP-B                       | 57           |
| 75  | Köppler et al.         | 1994 CHOEP                         | 55           |
| 75  | Köppler et al.         | 1994 Hochdosis-CHOEP/altern. IVEP  | 53,5         |
| 25  | Coiffier               | 2001 CHOP                          | > 60 J.      |
| 25  | Coiffier               | 2001 R-CHOP                        | > 60 J.      |
|     | Münster                | 1992 COP-BLAM/IMVP 16 B-Zell-NHL   | 49           |
|     |                        | <b>COP-BLAM/IMVP 16 T-Zell-NHL</b> | <b>65</b>    |

Tabelle 28 - Median-Age bei verschiedenen Autoren

### 7.2.2.2. Histologie

Histologisch konnten nach der Kiel-Klassifikation bei den T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom zwischen mittel- bis großzellig und groß-zellig-pleomorph, dem T-Zonen-Lymphom, dem Lymphoepitheloiden- oder Lennert-Lymphom und dem angioimmunoblastischen Lymphom (AILD, LgrX) unterschieden werden.

Das mittel- bis großzellige Lymphom kam bei 2 Patienten vor (28,6%), das großzellig-pleomorphe Lymphom ebenfalls bei 2 Patienten (28,6%), ein T-Zonen-Lymphom war bei einem Patienten zu diagnostizieren (14,3%). Ein Lennert-Lymphom und ein angioimmunoblastisches Lymphom ebenfalls bei jeweils einem Patienten (14,3%).

| HOCH-MALIGNEN Non-Hodgkin-Lymphom                 |              |
|---|--------------|
| COP-BLAM/IMVP-16 ALTERNIEREND                     |              |
| T-Zell-Lymphome                                   |              |
| <b>T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom</b>                 | <b>n = 7</b> |
| <b>mittel-großzellig und großzellig pleomorph</b> | <b>n = 4</b> |
| <b>lymphozytisch (T-Zonen-Lymphom)</b>            | <b>n = 1</b> |
| <b>lymphoepitheloide (Lennert-Lymphom)</b>        | <b>n = 1</b> |
| <b>angioimmunoblastische (AILD, LgrX)</b>         | <b>n = 1</b> |

Tabelle 29 - Histologie im T-Zell-Studienkollektiv

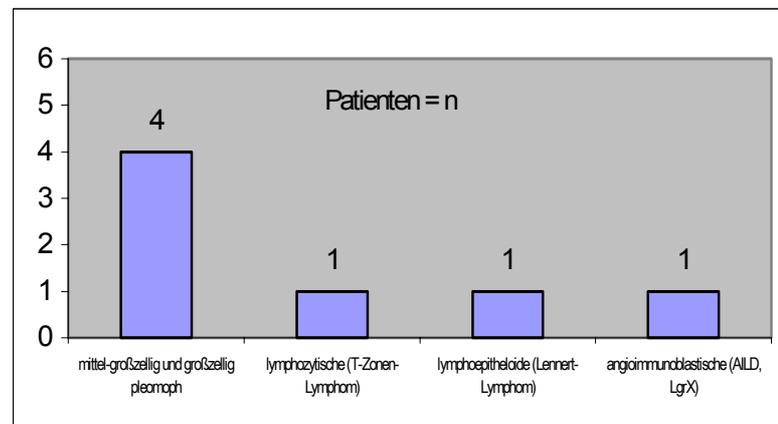


Abbildung 18 - Histologie im T-Zell-Studienkollektiv ( Säulendiagramm )

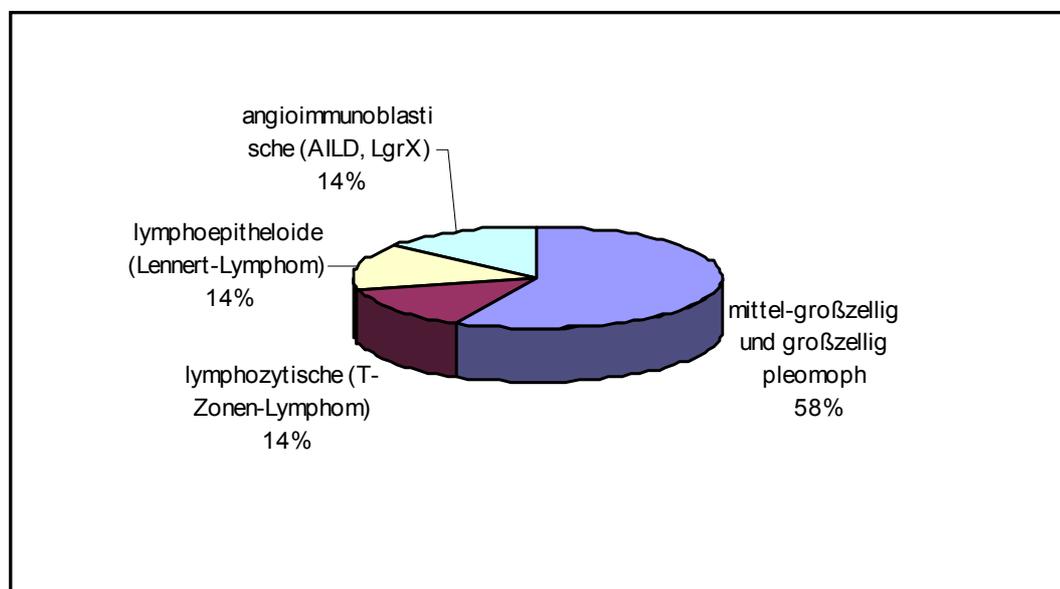


Abbildung 19 - Histologie im T-Zell-Studienkollektiv ( 3D-Kreis )

### 7.2.2.3. Ann-Arbor-Klassifikation

Zur Vergleichbarkeit der Ausdehnung wurde die Ann-Arbor-Klassifikation in modifizierter Form nach Mushoff gewählt. In die Studie eingeschlossen sind die Stadien II - IV.

Die einzelnen Stadien können noch jeweils in A- und B-Kategorie unterteilt werden. Das Stadium II A lag bei drei Patienten ( 42,9% ) vor. Die Stadien III A und B, sowie IV A und B, lagen jeweils bei einem Patienten bzw. einer Patientin vor.

Es wurde untersucht bei wieviel Patienten primär eine grosse Tumormasse (bulky disease) vorgelegen hat. Bei fünf Patienten ( 71,5% ) war dieses der Fall. Ein extranodaler Befall konnte nur bei einem Patienten ( 14,3% ) diagnostiziert werden.

| HOCH-MALIGNEN Non-Hodgkin-Lymphom |                  |
|-----------------------------------|------------------|
| COP-BLAM/IMVP-16 ALTERNIEREND     |                  |
| T-Zell-Lymphome                   |                  |
| <b><u>Stadium:</u></b>            |                  |
| <b>IIA</b>                        | <b>n = 3</b>     |
| <b>IIB</b>                        | <b>n = 0</b>     |
| <b>IIIA</b>                       | <b>n = 1</b>     |
| <b>IIIB</b>                       | <b>n = 1</b>     |
| <b>IVA</b>                        | <b>n = 1</b>     |
| <b>IVB</b>                        | <b>n = 1</b>     |
| <b>bulk</b>                       | <b>n = 5 / 7</b> |
| <b>e-Befall</b>                   | <b>n = 2 / 7</b> |

Tabelle 30 - Ann-Arbor-Klassifikation im T-Zell-Studienkollektiv

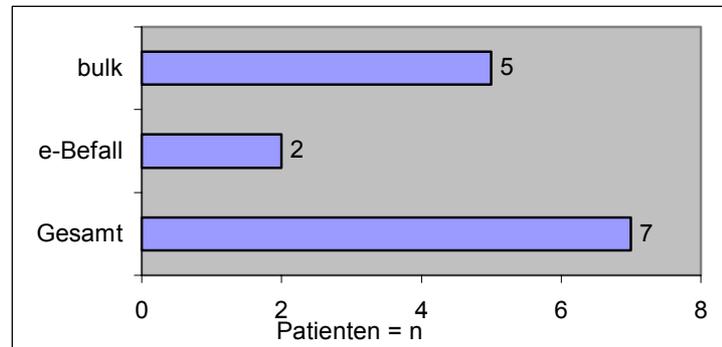


Abbildung 20 - E-Befall und Bulk im T-Zell-Studienkollektiv

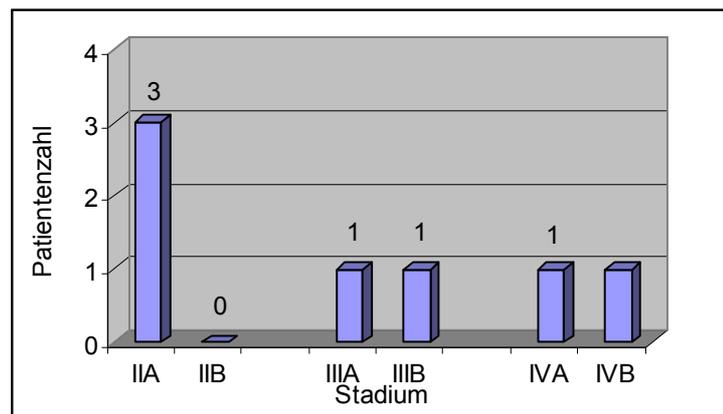


Abbildung 21 - Ann-Arbor-Klassifikation im T-Zell-Studienkollektiv

| Lit. Autor           | Jahr        | Therapie                       | I    | II           | III          | IV           |
|----------------------|-------------|--------------------------------|------|--------------|--------------|--------------|
| 85 Mc.Kelvey et al.  | 1976        | CHOP                           |      |              | 28,0%        | 72,0%        |
| 28 Connors et al.    | 1988        | MACOP-B                        |      | 30,0%        | 23,0%        | 47,0%        |
| 4 Coleman et al.     | 1988        | COP-BLAM - B                   |      | 19,5%        | 19,5%        | 61,0%        |
| 4 Coleman et al.     | 1988        | COP-BLAM III                   |      | 12,0%        | 37,0%        | 51,0%        |
| 56 Gordon et al.     | 1992        | CHOP/m-BACOD                   |      |              | 38,0%        | 62,0%        |
| 52 Gerhartz et al.   | 1986        | CHOP/COP-BLAM                  | 9,0% | 39,2%        | 26,8%        | 25,0%        |
| 53 Brittinger et al. | 1988        | COP-BLAM/IMVP 16               |      | 37,5%        | 26,0%        | 36,5%        |
| 54 Gerhartz et al.   | 1989        | COP-BLAM/IMVP 16               |      | 36,0%        | 23,5%        | 40,5%        |
| 38 Engelhardt et al. | 1991        | COP-BLAM/IMVP 16               |      | 34,0%        | 23,0%        | 43,0%        |
| <b>Münster</b>       | <b>1992</b> | <b>COP-BLAM/IMVP 16, B-NHL</b> |      | 27,0%        | 15,0%        | 58,0%        |
|                      |             | <b>COP-BLAM/IMVP 16, T-NHL</b> |      | <b>43,0%</b> | <b>28,5%</b> | <b>28,5%</b> |
|                      |             | <b>gesamt</b>                  |      | <b>30,5%</b> | <b>18,0%</b> | <b>51,5%</b> |

Tabelle 31 - Ann-Arbor-Klassifikation bei verschiedenen Autoren

| Lit. Autor           | Jahr        | Therapie                       | A            | B            | bulky        | E-Befall     |
|----------------------|-------------|--------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 4 Coleman et al.     | 1988        | COP-BLAM - B                   | 65,0%        | 35,0%        |              |              |
| 4 Coleman et al.     | 1988        | COP-BLAM III                   | 49,0%        | 51,0%        | 35,0%        |              |
| 56 Gordon et al.     | 1992        | CHOP/m-BACOD                   | 59,4%        | 40,6%        |              |              |
| 52 Gerhartz et al.   | 1986        | CHOP/COP-BLAM                  | 64,3%        | 35,7%        |              | 48,0%        |
| 53 Brittinger et al. | 1988        | COP-BLAM/IMVP 16               |              | 49,3%        |              | 39,3%        |
| 54 Gerhartz et al.   | 1989        | COP-BLAM/IMVP 16               |              | 50,0%        |              | 51,0%        |
| 38 Engelhardt et al. | 1991        | COP-BLAM/IMVP 16               |              | 51,0%        | 19,0%        | 56,0%        |
| <b>Münster</b>       | <b>1992</b> | <b>COP-BLAM/IMVP 16, B-NHL</b> | 50,0%        | 50,0%        | 88,5%        | 46,0%        |
|                      |             | <b>COP-BLAM/IMVP 16, T-NHL</b> | <b>70,0%</b> | <b>30,0%</b> | <b>70,0%</b> | <b>42,8%</b> |
|                      |             | <b>gesamt</b>                  | <b>54,5%</b> | <b>65,5%</b> | <b>85,0%</b> | <b>45,5%</b> |

Tabelle 32 - B-Symptomatik, Bulky und E-Befall bei verschiedenen Autoren

#### 7.2.2.4. Karnofsky-Index

Auch in der Gruppe der T-Zell-Lymphome liegt bei allen Patienten die prätherapeutische Einschätzung durch den Karnofsky-Index vor. In dieser Gruppe war der niedrigste zugewiesene Index 30% bei 2 Patienten, der höchste Index 80%, bei einem Patienten.

| HOCH-MALIGNEN Non-Hodgkin-Lymphom |               |
|-----------------------------------|---------------|
| COP-BLAM/IMVP-16 ALTERNIEREND     |               |
| <b>T-Zell-Lymphome</b>            |               |
| <b><u>Karnofsky-Index:</u></b>    |               |
| <b>80%</b>                        | <b>1 Pat.</b> |
| <b>60%</b>                        | <b>2 Pat.</b> |
| <b>50%</b>                        | <b>3 Pat.</b> |
| <b>40%</b>                        | <b>1 Pat.</b> |
| <b>30%</b>                        | <b>2 Pat.</b> |

Tabelle 33 - Karnofsky-Index im T-Zell-Studienkollektiv

### 7.2.2.5. Zwischenstaging

Im ersten Restaging, nach einem Zyklus COP-BLAM, einem Zyklus IMVP 16 und einem weiteren COP-BLAM Zyklus, konnten alle sieben Patienten ausgewertet werden.

Zu diesem Zeitpunkt waren drei Patienten in kompletter Remission ( CR ), dieses entspricht 42,9%. Drei Patienten ( 42,9% ) hatten eine partielle Remission ( PR ).

In einem Fall ( 14,3% ) war die Erkrankung progredient.

| HOCH-MALIGNE Non-Hodgkin-Lymphom   |                      |
|--|----------------------|
| COP-BLAM/IMVP-16 ALTERNIEREND  |                      |
| T-Zell-Lymphome  |                      |
| <b><u>Evaluation: Response 1. Restaging</u></b><br><b>(7 Patienten auswertbar)</b> |                      |
|  | <b>n = 7</b>         |
| <b>CR:</b>   | <b>n = 3 ( 43% )</b> |
| <b>PR:</b>   | <b>n = 3 ( 43% )</b> |
| <b>PRO:</b>  | <b>n = 1 ( 14% )</b> |

Tabelle 34 - Zwischenstaging im T-Zell-Studienkollektiv

### 7.2.2.6. Abschlußstaging

Zum Abschlußstaging bei Therapieende waren ebenfalls alle sieben Patienten zu evaluieren. Zu diesem Zeitpunkt waren fünf Patienten in kompletter Remission ( 71,5% ). Ein Patient befand sich in Teilremission.

Ein Patient, der schon im ersten Staging als Progress einzustufen war, hatte weiterhin einen progredienten Krankheitsverlauf und muß als primärer Progress eingestuft werden..

| HOCH-MALIGNEN Non-Hodgkin-Lymphom  |                      |
|--|----------------------|
| COP-BLAM/IMVP-16 ALTERNIEREND  |                      |
| T-Zell-Lymphome  |                      |
| <b><u>Evaluation: Response Therapieende:</u></b><br>(7 Patienten auswertbar) |                      |
|  | <b>n = 7</b>         |
| <b>CR:</b>   | <b>n = 5 ( 72% )</b> |
| <b>PR:</b>   | <b>n = 1 ( 14% )</b> |
| <b>PRO:</b>  | <b>n = 1 ( 14% )</b> |

Tabelle 35 - Abschlußstaging im T-Zell-Studienkollektiv

### 7.2.2.7. Langzeitbeobachtung des T-Zell-Lymphom-Kollektiv

Zum Evaluationszeitpunkt Februar 1993 waren ebenfalls alle sieben Patienten auswertbar. Es waren zu diesem Zeitpunkt vier Patienten in CCR und drei Patienten verstorben. Eine der Patientinnen die zum Therapieabschluß noch ein CR hatte erlitt acht Monate nach Therapiebeendigung ein Rezidiv und verstarb 3,5 Monate später. Die beiden anderen verstorbenen Patienten sind zu keinem Zeitpunkt während des Therapieablaufs in CR gewesen und verstarben acht Monate bzw. 17,5 Monate nach Diagnosedatum.

| HOCH-MALIGNE Non-Hodgkin-Lymphom       |              |                |
|--|--------------|----------------|
| COP-BLAM/IMVP-16 ALTERNIEREND          |              |                |
| T-Zell-Lymphome                        |              |                |
| <b><i>Evaluation: Februar 1993</i></b> |              |                |
| <b>(7 Patienten auswertbar)</b>        |              |                |
|  | <b>n = 7</b> |                |
| <b>CCR:</b>                            | <b>n = 4</b> | <b>( 57% )</b> |
| <b>verstorben:</b>                     | <b>n = 3</b> | <b>( 43% )</b> |

Tabelle 36 - Staging 2/1993 im T-Zell-Studienkollektiv

Der weitere Verlauf im Krankheitsgeschehen wurde bis Februar 1998 dokumentiert.

Zwei Patienten sind zu diesem Zeitpunkt weiterhin in kompletter Remission und können als geheilt betrachtet werden. Zwei Patienten verstarben in der Zwischenzeit.

Ein Patient erlitt ein spätes Rezidiv im Oktober 1995, an welchem er auch im selben Monat verstorben ist , eine Patientin verstarb im August 1996 nicht tumorbedingt.

| HOCH-MALIGNEN Non-Hodgkin-Lymphom   |   |
|---|---|
| COP-BLAM/IMVP-16 ALTERNIEREND   |   |
| T-Zell-Lymphome   |   |
| <b><u>Evaluation: Februar 1998</u></b><br><b>(7 Patienten auswertbar)</b> |   |
|   | <b>n = 7</b>  |
| <b>CCR:</b>   | <b>n = 2 ( 28,6% )</b><br><b>Follow up: 89 Monate</b><br><b>79 Monate</b> |
| <b>verstorben:</b>  | <b>n = 5 ( 71,4% )</b>  |
| - tumorbedingt  | <b>n = 4</b>  |
| - nicht tumorbedingt  | <b>n = 1 Tod 8/1996</b>   |

Tabelle 37 - Staging 2/1998 im T-Zell-Studienkollektiv

Zum Staging 2003 ergaben sich keine Änderungen im Vergleich zu 1998, weiterhin waren zwei Patienten in CCR.

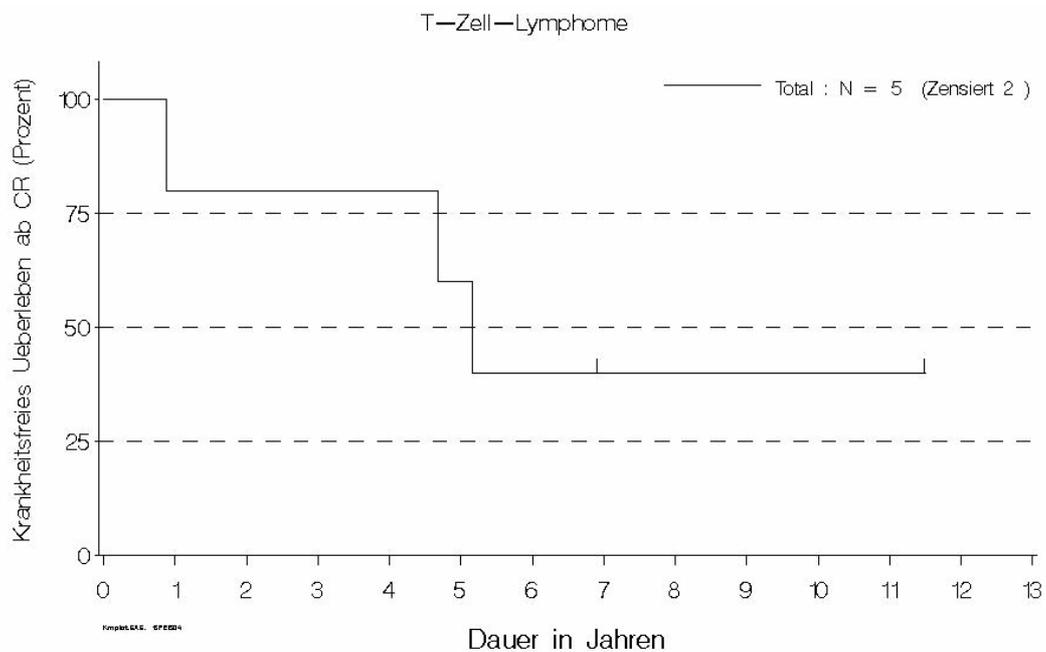
| HOCH-MALIGNEN Non-Hodgkin-Lymphom              |                              |
|--|------------------------------|
| COP-BLAM/IMVP-16 ALTERNIEREND                  |                              |
| T-Zell-Lymphome                                |                              |
| <b><u>Evaluation: Februar 2003</u></b>         |                              |
| <b>(7 Patienten auswertbar)</b>                |                              |
| <b>mediane Beobachtungszeitraum: 52 Monate</b> |                              |
| <b>( 5 Mon. - 150 Mon. )</b>                   |                              |
| <b>CR:</b>                                     | <b>n = 2 ( 28,6% )</b>       |
|  | <b>Follow up: 150 Monate</b> |
|  | <b>140 Monate</b>            |
| <b>Tod:</b>                                    | <b>n = 5 ( 71,4% )</b>       |

Tabelle 38 - Staging 2/2003 im T-Zell-Studienkollektiv

Abbildung 22 zeigt das krankheitsfreie Überleben im T-Zell-Studienkollektiv. Von fünf Patienten, die nach Therapiebeginn eine CR erreicht haben sind im Jahre 2003 noch zwei Patienten am Leben.

Eine Plateaubildung setzt erst nach fünf Jahren ein. Nach vier Jahre und acht Monaten ein Spätrezidiv und nach fünf Jahren und vier Monaten ein nicht tumorbedingter Tod.

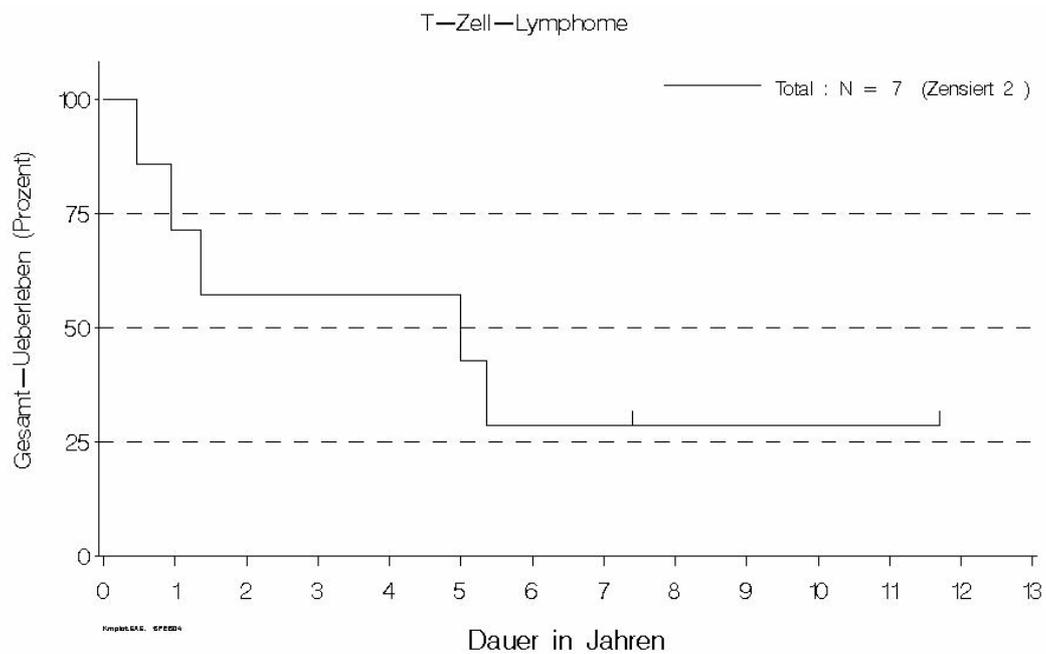
Eine Plateaubildung bei 40% nach 63 Monate medianer Beobachtungszeit.



( Total : 63 Mon., 40 % . )

**Abbildung 22 - Krankheitsfreies Überleben im T-Zell-Studienkollektiv**

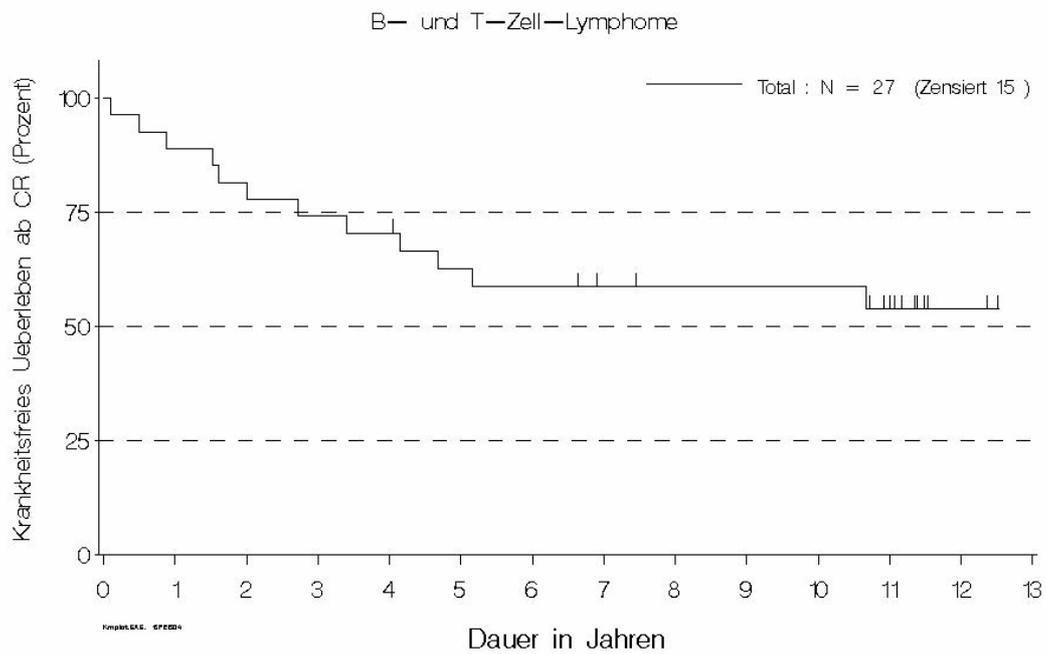
Abbildung 23 zeigt das Gesamtüberleben im T-Zell-Studienkollektiv. Auch hier wieder die gleiche Plateaubildung wie im krankheitsfreien Überleben, aber insgesamt ein deutlich niedrigeres Gesamtüberleben mit 28,6% bei einer medianeren Beobachtungszeit von 61 Monaten. Dieses ergibt sich durch zwei Patienten, die primär keine CR erreicht haben und verstorben sind. Ein weiterer Patient verstarb bis zum Evaluationszeitpunkt 2/1993.



( Total : 61 Mon., 28.6 % . )

**Abbildung 23 - Gesamtüberleben im T-Zell-Studienkollektiv**

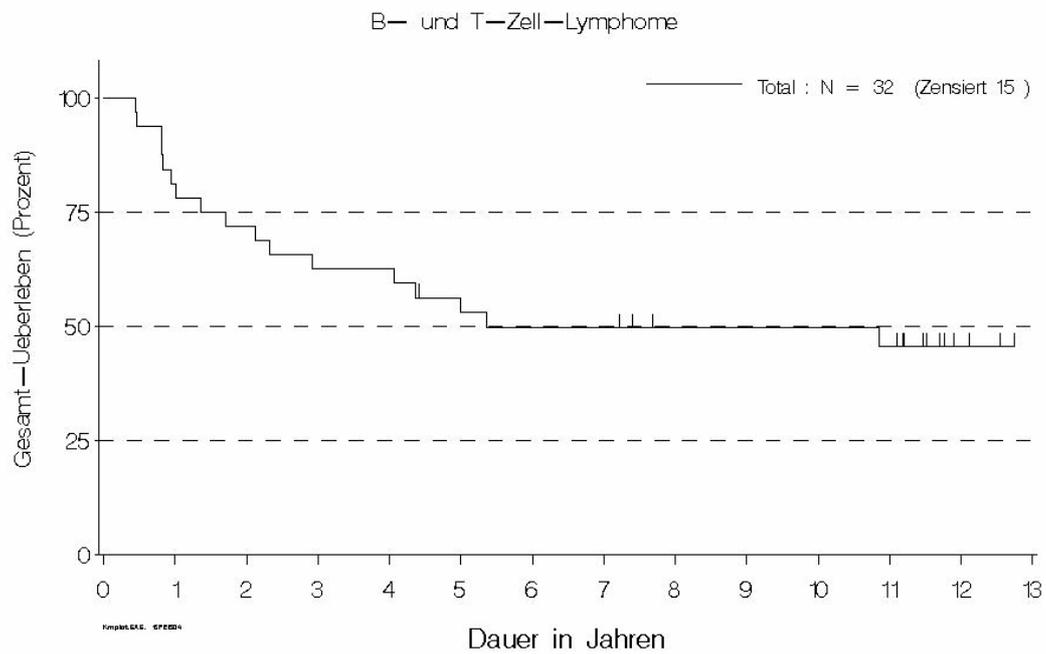
Insgesamt betrachtet bildete sich bei den B- und T-Zell-Lymphomen ein Plateau nach fünf Jahren bei 64% im krankheitsfreien Überleben aus. Der spätere Abfall des Plateaus auf 53,8% ist durch nicht tumorbedingte Todesfälle zurückzuführen.



( Total : 53.8 % . )

**Abbildung 24 - Krankheitsfreies Überleben bei B- und T-Zell-Lymphomen im Studienkollektiv-**

Im Gesamtüberleben der beiden Kollektive identische Kurvenverläufe auf etwas niedrigerem Gesamtniveau mit 45,5%, da auch Patienten ohne Erreichen einer CR mit einbezogen worden sind.



( Total : 65 Mon., 45.5 % . )

**Abbildung 25 - Gesamtüberleben bei B- und T-Zell-Lymphomen im Studienkollektiv**

| Lit. Autor | Jahr              | Therapie    | Pat.                            | Ergebnisse |             | Überlebensrate ( % ) |           |      |      |             |
|------------|-------------------|-------------|---------------------------------|------------|-------------|----------------------|-----------|------|------|-------------|
|            |                   |             |                                 | CR (%)     | PR (%)      | 1 J.                 | 2 J.      | 3 J. | 4 J. | 5 J.        |
| 85         | Mc.Kelvey et al.  | 1976        | CHOP                            | 204        | 71          | 21                   | 81        |      |      | 30          |
| 1          | Anderson et al.   | 1984        | M-BACOD                         | 44         | 57          | 32                   |           |      |      | 40          |
| 28         | Connors et al.    | 1987        | MACOP-B                         | 126        | 86          |                      |           |      |      | 67          |
| 4          | Colemann et al.   | 1988        | COP-BLAM I                      | 33         | 73          |                      |           |      |      | 55          |
| 74         | Köppler et al.    | 1989        | CHOP-VP 16                      | 60         | 82          | 12                   |           |      |      |             |
| 22         | Shipp et al.      | 1990        | m-BACOD                         | 134        | 61          | 22                   | 80        | 63   | 60   |             |
| 83         | Longo et al.      | 1991        | ProMACE-Cyta BOM/ProMACE-MC     | 193        |             |                      |           |      |      |             |
|            |                   |             | ProMACE-CytaBOM                 | 94         | 86          |                      |           |      |      | 69          |
|            |                   |             | Pro-MACE-MOPP                   | 99         | 74          |                      |           |      |      | 54          |
| 38         | Engelhardt et al. | 1991        | COP-BLAM/IMVP 16                | 548        | 65          |                      | 64        |      |      |             |
| 56         | Gordon et al.     | 1992        | m-BACOD/CHOP                    | 325        |             |                      |           |      |      |             |
|            |                   |             | CHOP q3 Wo x 8                  | 174        | 51          | 31                   | 59        |      |      | 48          |
|            |                   |             | m-BACOD                         | 151        | 56          | 30                   | 62        |      |      | 49          |
| 144        | Weick et al.      | 1993        | MACOP-B                         | 109        | 50          | 33                   |           |      |      | 51          |
| 45         | Fisher et al.     | 1993        | CHOP/M-BACOD/ProMACE-Cyta F     | 899        |             |                      |           |      |      |             |
|            |                   |             | / MACOP-B                       |            |             |                      |           |      |      |             |
|            |                   |             | CHOP q3 Wo x 8                  | 225        | 44          | 36                   |           |      | 54   |             |
|            |                   |             | m-BACOD                         | 223        | 48          | 34                   |           |      | 52   |             |
|            |                   |             | MACOP-B                         | 233        | 51          | 32                   |           |      | 50   |             |
|            |                   |             | ProMACE-CytaBOM                 | 218        | 56          | 31                   |           |      | 50   |             |
| 75         | Köppler et al.    | 1994        | CHOEP/Hochdosis-CHOEP/altern.IV | 175        |             |                      |           |      |      |             |
|            |                   |             | CHOEP                           | 85         | 87          | 5                    | 66        |      |      | 61          |
|            |                   |             | Hochdosis-CHOP/altern. Mit IVEP | 90         | 84          | 8                    | 73        |      |      | 66          |
| 137        | Trümper et al.    | 1994        | CHOEP q 14 Tage x 6 Zyklen      | 30         | 85          |                      |           |      |      |             |
| 121        | Shipp et al.      | 1995        | High dose CHOP q 21 x 4         | 22         | 86          |                      | 69        |      |      |             |
| 25         | Coiffier          | 2001        | CHOP/R-CHOP                     | 328        |             |                      |           |      |      |             |
|            |                   |             | CHOP                            |            | 60          | 6                    | 49        |      |      |             |
|            |                   |             | R-CHOP                          |            | 76          | 6                    | 68        |      |      |             |
|            | <b>Münster</b>    | <b>1992</b> | <b>COP-BLAM/IMVP 16</b>         | <b>33</b>  | <b>82</b>   | <b>6</b>             | <b>64</b> |      |      | <b>48,5</b> |
|            |                   |             | <b>B-Zell-Lymphome</b>          |            | <b>84,6</b> | <b>4</b>             | <b>68</b> |      |      | <b>56</b>   |
|            |                   |             | <b>T-Zell-Lymphome</b>          |            | <b>72</b>   | <b>14</b>            | <b>57</b> |      |      | <b>28,5</b> |

Tabelle 39 - Ergebnisse und Überlebensraten bei verschiedenen Autoren

## 7.2.2.8. LDH -Erhöhung

| HOCH-MALIGNEN Non-Hodgkin-Lymphom |              |                |
|-----------------------------------|--------------|----------------|
| COP-BLAM/IMVP-16 ALTERNIEREND     |              |                |
| T-Zell-Lymphome                   |              |                |
| <b><u>LDH-Erhöhung</u></b>        |              |                |
| <b>LDH ≤ 240 U / l</b>            | <b>n = 3</b> | <b>( 43% )</b> |
| <b>LDH 241 - 500 U / l</b>        | <b>n = 3</b> | <b>( 43% )</b> |
| <b>LDH ≥ 500 U / l</b>            | <b>n = 1</b> | <b>( 14% )</b> |

Tabelle 40 - LDH-Erhöhung zum Diagnosezeitpunkt im T-Zell-Studienkollektiv

Massive Erhöhungen der LDH sind selten und kommen bei den T- Zell-Lymphomen nur bei einem Patienten vor. Im Bereich der T-Zell-Lymphome liegen genausoviel Werte im Normbereich wie im erhöhten Bereich bis 500 U / l.

| HOCH-MALIGNEN Non-Hodgkin-Lymphom                          |              |   |
|--|--------------|---|
| COP-BLAM/IMVP-16 ALTERNIEREND                              |              |   |
| T-Zell-Lymphome  |              |   |
| <b><u>LDH-Erhöhung: abhängig vom Ann-Arbor-Stadium</u></b> |              |   |
| <b>LDH ≥ 500 U / l</b>                                     | <b>n = 1</b> | <b>Stadium II</b>   |
| <b>LDH 241 - 500 U / l</b>                                 | <b>n = 3</b> | <b>Stadium III 1 Pat.<br/>Stadium IV 2 Pat.</b>                       |
| <b>LDH ≤ 240 U / l</b>                                     | <b>n = 3</b> | <b>Stadium II 2 Pat.<br/>Stadium III 1 Pat.<br/>Stadium IV 6 Pat.</b> |

Tabelle 41 - LDH-Erhöhung zum Diagnosezeitpunkt im T-Zell-Studienkollektiv abhängig vom Ann-Arbor-Stadium

### 7.3. Toxizitäten

Die Nebenwirkungen des Therapieschemas COP-BLAM/IMVP 16 wurden anhand der WHO-Klassifikation dokumentiert.

Die WHO empfiehlt für die Bemessung von akuten und subakuten Toxizitäten bei Erwachsenen fünf Stufen. Die Einteilung erfolgt vom Grad 0 bis 4. In jeder Gradeinteilung befinden sich spezifische Werte oder typische klinische Symptome für das entsprechende Organsystem.

Grad 0 stellt den Normalzustand, Grad 4 eine hochgradige Toxizität dar.

Durch dieses standardisierte System wurden die Nebenwirkungen einer Therapie mit den Nebenwirkungen anderer Therapieschemata vergleichbar.

Als Nebenwirkungen des COP-BLAM/IMVP 16-Protokolls sind Hämatotoxizität, Nausea und Diarrhoe, Infektionen, Neurotoxizität und Hautveränderungen aufgetreten.

Hämatotoxischen Nebenwirkungen traten bei B-Zell-Lymphomen bei 81% als Leukopenien (bei 21 von 26 Patienten), bei 27% als Anämien (bei sieben von 26 Patienten), sowie bei 11,5% als Thrombozythämien (bei drei von 26 Patienten) auf.

Bei den T-Zell-Lymphomen war bei 5 Patienten (71,5%) eine hämatotoxische Reaktion zu beobachten. Alle 71,5% zeigten leukopenische Erscheinungen. Zwei Patienten (28,6%) hatten zusätzlich eine Anämie und ein Patient (14,3%) eine Thrombozytopenie.

Die Leukopenien bei den B-Zell-Lymphomen lagen zu 57% im Stadium II nach WHO, zu 19% im Stadium III und 24% im Stadium 4.

Bei den T-Zell-Lymphomen hatten 60% der Patienten Leukopenien II. Grades, 20% eine Leukopenie I. Grades und 20% III. Grades.

Die Anämien traten bei beiden Kollektiven in Grad I und II auf.

Die gastrointestinalen Nebenwirkungen sind einzuteilen in Nausea und Diarrhoe. Nausea trat bei den B-Zell-Lymphomen zu 43,3% auf, wobei in den Bereich Grad II und III 82% der

Patienten fallen. In die Gradeinteilung IV müssen lediglich 18% eingeteilt werden. Bei den T-Zell-Lymphomen war 71,5% Nausea vorhanden. Bei allen Patienten nur im Grad II. Diarrhoen betrafen bei den B-Zell-Lymphomen nur 7,6% aller Patienten. Bei den T-Zell-Lymphomen traten diese Nebenwirkungserscheinungen nicht auf.

Die Quote der Infektionen lag bei 19% in der Gruppe der B-Zell-Lymphome. In dieser Gruppe traten nur Infektionen I. und II. Grades auf. Die meisten Infektionen waren unklare Fälle von Temperaturerhöhung; in einem Fall lag eine Harnwegsinfektion vor. In der Gruppe der T-Zell-Lymphome war bei einem Patienten ( 14,3% ) eine Infektion II. Grades (Pneumonie) als Nebenwirkung zu sehen.

In dem B-Lymphom-Kollektiv war bei 11,5% der Patienten eine Veränderung der Haut I. Grades zu beobachten. Eine Hautveränderung I. Grades ist laut Definition ein Erythem.

Eine neurotoxische Symptomatik in Form von Myoklonien zeigte eine Patientin (14,3 %) der T-Zell-Gruppe. Diese sind als Toxizitäten II. bis III. Grades einzuordnen. Neurotoxizität im B-Zell-Kollektiv war sicher bei einem Patienten ( 3,8% ) zu sehen. Diese Nebenwirkung war als Grad III einzustufen. Es handelte sich um einen generalisierten Krampfanfall zwei Tage nach Abschluß der IMVP 16- Therapie bei vorheriger anfallsfreier Anamnese.

Bei einem weiteren Patienten ( 3,8% ) kann möglicherweise ebenfalls ein Krampfanfall vorgelegen haben.

Die Nebenwirkung Alopezie ist bei fast allen Patienten in reversibler Form in minimaler (Grad I), mäßiger oder ungleichmäßiger (Grad II) oder auch in kompletter (Grad III) Form aufgetreten. Genaue Daten in diesem Bereich sind jedoch retrospektiv nicht zu erheben, da eine genaue Dokumentation dieser Nebenwirkungen nur in den seltensten Fällen erfolgt.

Die Nebenwirkungseinteilung bezieht sich auf die Nebenwirkungen während der gesamten Therapie, die teilweise nur einmalig, teilweise zu mehreren Therapiezeitpunkten zu beobachten waren.

Für die Gradeinteilung wurde jeweils der Grad der WHO-Klassifikation gewählt, der die höchste Ausprägung zeigte. (s. Anlage)

**Toxizitäten im B-Zell-Kollektiv:**

| Nebenwirkungen     | I | II | III | IV | Patient | %    |
|--------------------|---|----|-----|----|---------|------|
| Leukopenie         |   | 12 | 4   | 5  | 21      | 81,0 |
| Thrombozytopenie   |   | 2  | 1   |    | 3       | 11,5 |
| Anämie             | 5 | 3  |     |    | 7       | 27,0 |
| Übelkeit/Erbrechen |   | 4  | 5   | 2  | 11      | 42,0 |
| Diarrhoen          |   | 2  |     |    | 2       | 7,6  |
| Infektion/Fieber   | 2 | 3  |     |    | 5       | 19,0 |
| Hautveränderungen  | 2 | 1  |     |    | 3       | 11,5 |
| Neurotoxizität     |   | 1  |     |    | 1       | 3,8  |

Tabelle 42 - Toxizitäten im B-Zell-Studienkollektiv

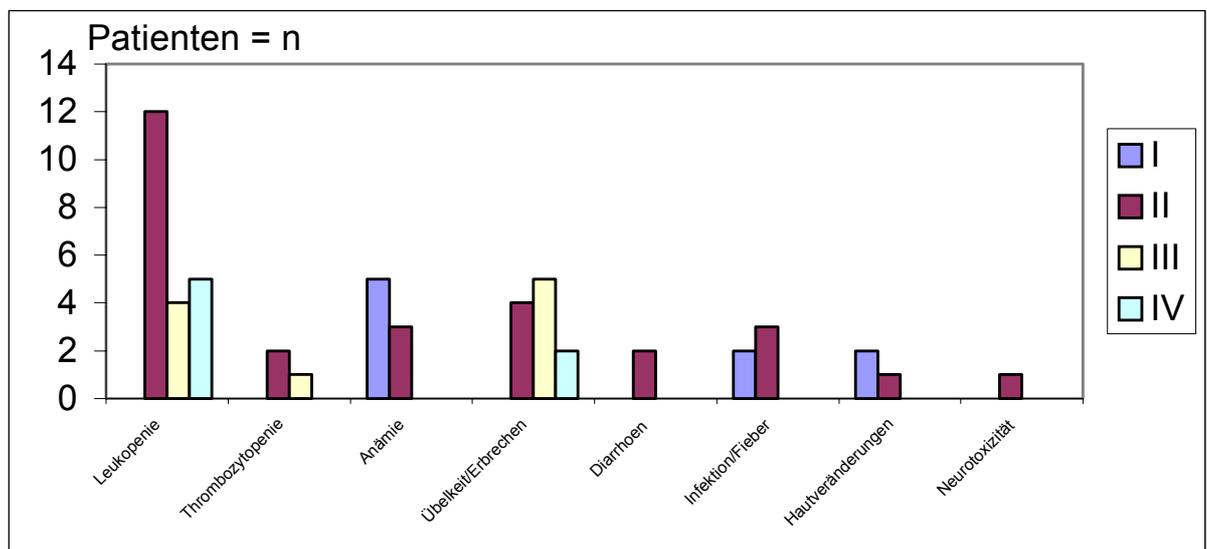


Abbildung 26 - Toxizitäten im B-Zell-Studienkollektiv

**Toxizitäten im T-Zell-Kollektiv:**

| Nebenwirkungen     | I | II | III | IV | Patient | %    |
|--------------------|---|----|-----|----|---------|------|
| Leukopenie         | 1 | 3  | 1   |    | 5       | 71,5 |
| Thrombozytopenie   |   |    | 1   |    | 1       | 14,3 |
| Anämie             | 1 | 1  |     |    | 2       | 28,6 |
| Übelkeit/Erbrechen |   | 4  | 1   |    | 5       | 71,5 |
| Diarrhoen          |   | 1  |     |    | 1       | 14,3 |
| Infektion/Fieber   |   | 1  |     |    | 1       | 14,3 |
| Neurotoxizität     |   |    | 1   |    | 1       | 14,3 |

Tabelle 43 - Toxizitäten im T-Zell-Studienkollektiv

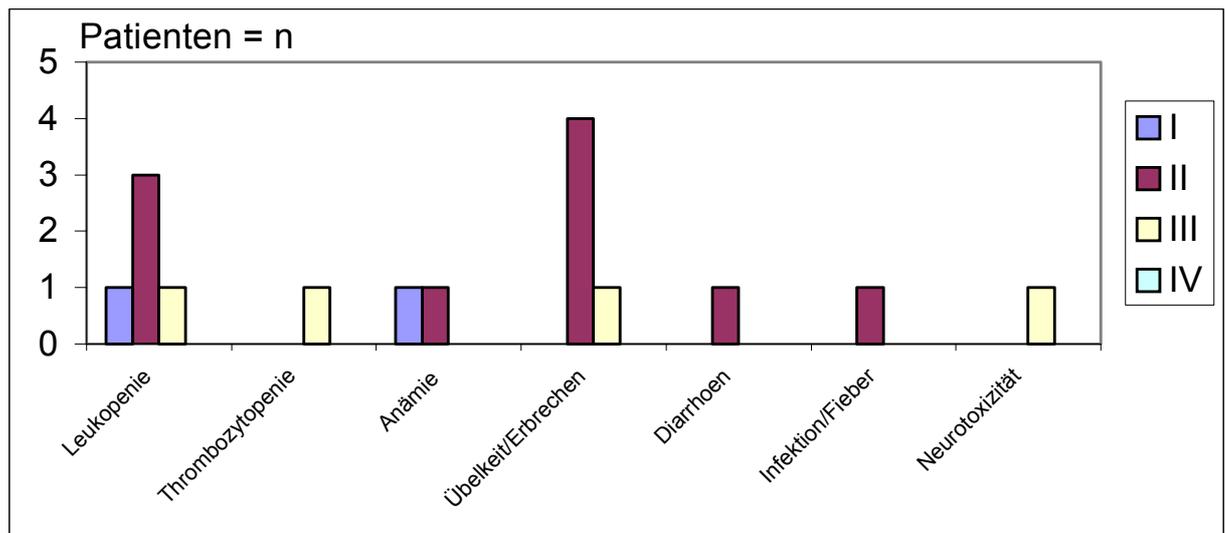


Abbildung 27 - Toxizitäten im T-Zell-Studienkollektiv

## 7.4. Risikoprofil nach Shipp

In das Risikoprofil nach Shipp gehen die Kriterien Alter, Serum-LDH, Allgemeinbefinden nach WHO, Stadium nach Ann Arbor und die Summe der extranodalen Lokalisation als unabhängige Risikofaktoren ein ( 120 ).

Aus diesen unabhängigen Faktoren lassen sich Risikoprofile für einzelne Patienten erstellen. Das Allgemeinbefinden wurde in den vorliegenden Daten mit dem Karnofsky-Index erhoben. Dieser läßt sich jedoch auf die WHO- Klassifikation übertragen.

*Eastern Cooperative Oncology Group scale for performance status:*

- 0     *the patient had no symptoms*
- 1     *the patient had symptoms, but was ambulatory*
- 2     *the patient was bedridden less than half the day*
- 3     *the patients was bedridden half the day or longer*
- 4     *the patient was chronically bedridden and required assistance with  
the activities of daily living*

Der Leistungszustand wird klassifiziert in 0-1, der Patient wurde ambulant behandelt, dieses entspricht einem Karnofsky-Index von  $\geq 80\%$  und 2, 3, 4, der Patient mußte stationär behandelt werden, entsprechend des Karnofsky-Index  $\leq 70\%$  ( 120 ).

### 7.4.1. B - Zell - Lymphome

#### Risikofaktoren nach Shipp-Index

|                                   |                          |                          |
|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Alter:</b>                     | <b>≤ 60 Jahre</b>        | <b>≥ 60 Jahre</b>        |
|                                   | 18 Pat.                  | 6 Pat.                   |
| <b>Serum- LDH</b>                 | <b>normal</b>            | <b>erhöht</b>            |
|                                   | <b>≤ 240</b>             | <b>≥ 240</b>             |
|                                   | 12 Pat.                  | 16 Pat.                  |
| <b>Allgemeinbefinden nach WHO</b> | <b>0 oder I</b>          | <b>2,3,4</b>             |
|                                   | 2 Pat.                   | 24 Pat                   |
| <b>Stadium nach Ann-Arbor</b>     | <b>I oder II</b>         | <b>III oder IV</b>       |
|                                   | 7 Pat.                   | 19 Pat.                  |
| <b>Extranodale Beteiligung</b>    | <b>≤ 1 Manifestation</b> | <b>≥ 1 Manifestation</b> |
|                                   | 21 Pat.                  | 5 Pat.                   |
| Niedriges Risiko:                 | 0-1 Risikofaktor:        | 3 Pat.                   |
| Niedriges intermediäres Risiko:   | 2 Risikofaktoren:        | 8 Pat.                   |
| Hohes intermediäres Risiko:       | 3 Risikofaktoren:        | 8 Pat.                   |
| Hohes Risiko:                     | 4-5-Risikofaktoren       | 7 Pat.                   |

Tabelle 44 - Risikofaktoren nach Shipp-Index im B-Zell-Studienkollektiv

### 7.4.2. T - Zell.-Lymphome

#### Risikofaktoren nach Shipp-Index

|                                       |                          |                          |
|---------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Alter:</b>                         | <b>≤ 60 Jahre</b>        | <b>≥ 60 Jahre</b>        |
|                                       | 5 Pat.                   | 2 Pat.                   |
| <b>Serum- LDH</b>                     | <b>normal</b>            | <b>erhöht</b>            |
|                                       | <b>≤ 240</b>             | <b>≥ 240</b>             |
|                                       | 5 Pat.                   | 2 Pat.                   |
| <b>Allgemeinbefinden<br/>nach WHO</b> | <b>0 oder I</b>          | <b>2,3,4</b>             |
|                                       | 1 Pat.                   | 6 Pat                    |
| <b>Stadium nach<br/>Ann-Arbor</b>     | <b>I oder II</b>         | <b>III oder IV</b>       |
|                                       | 2 Pat.                   | 5 Pat.                   |
| <b>Extranodale<br/>Beteiligung</b>    | <b>≤ 1 Manifestation</b> | <b>≥ 1 Manifestation</b> |
|                                       | 5 Pat.                   | 2 Pat.                   |
| Niedriges Risiko:                     | 0-1 Risikofaktor:        | 1 Pat.                   |
| Niedriges-intermediäres Risiko:       | 2 Risikofaktoren:        | 1 Pat.                   |
| Hohes intermediäres Risiko:           | 3 Risikofaktoren:        | 2 Pat.                   |
| Hohes Risiko:                         | 4-5-Risikofaktoren       | 3 Pat.                   |

Tabelle 45 - Risikofaktoren nach Shipp-Index im T-Zell-Studienkollektiv

### 7.4.3. B - und T - Zell - Lymphome

#### Risikofaktoren nach Shipp-Index

|                                       |                               |                               |
|---------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| <b>Alter:</b>                         | <b>≤ 60 Jahre</b>             | <b>≥ 60 Jahre</b>             |
|                                       | 23 Pat.                       | 8 Pat.                        |
| <b>Serum- LDH</b>                     | <b>normal</b><br><b>≤ 240</b> | <b>erhöht</b><br><b>≥ 240</b> |
|                                       | 17 Pat.                       | 18 Pat.                       |
| <b>Allgemeinbefinden<br/>nach WHO</b> | <b>0 oder I</b><br>3 Pat.     | <b>2,3,4</b><br>30 Pat        |
| <b>Stadium nach<br/>Ann-Arbor</b>     | <b>I oder II</b><br>9 Pat.    | <b>III oder IV</b><br>24 Pat. |
| <b>Extranodale<br/>Beteiligung</b>    | <b>≤ 1 Manifestation</b>      | <b>≥ 1 Manifestation</b>      |
|                                       | 26 Pat.                       | 7 Pat.                        |
| Niedriges Risiko:                     | 0-1 Risikofaktor:             | 4 Pat.                        |
| Niedriges intermediäres Risiko:       | 2 Risikofaktoren:             | 9 Pat.                        |
| Hohes intermediäres Risiko:           | 3 Risikofaktoren:             | 10 Pat.                       |
| Hohes Risiko:                         | 4-5-Risikofaktoren            | 10 Pat.                       |

Tabelle 46 - Risikofaktoren nach Shipp-Index im B-und T-Zell-Studienkollektiv

## 8. Diskussion

Im folgenden wird versucht die Daten der vorliegenden Untersuchung mit Ergebnissen aus der Literatur zu vergleichen. Besonders hervorzuheben sind der Vergleich mit CHOP-Protokollen und deren Modifikationen und neue Therapieansätze.

Phase III Studien arbeiten mit sehr viel größeren Patientenkollektiven um signifikante Ergebnisse zu erzielen.

Phase II-Studien mit kleinen Patientenkollektiven geben aber oft erste Hinweise, ob eine Phase III-Studie möglicherweise durchgeführt werden kann, eine unbeabsichtigte Vorselektion ist bei kleinen Zahlen nicht immer zu vermeiden.

Mit 33 Patienten lag unser Patientenkollektiv unter dem Zahlendurchschnitt anderer Studien. Im Bereich der Patientenzahlen bei unterschiedlichen Studien bestehen große Unterschiede. Im Vergleich eine Studie mit 22 Patienten ( 121 ) eine andere mit 899 eingebrachten Patienten ( 45 ).

Es wurde hier ein kleines Kollektiv untersucht, welches aber in vielen allgemeinen Verteilungskriterien durchaus mit den Kollektiven anderer Studien zu vergleichen ist und dadurch auch den Anspruch erfüllt mit den Daten der Literatur diskutiert zu werden.

Von den 33 Patienten, die eingeschlossen werden konnten, hatten 26 Patienten ein B-Zell-Lymphom, 7 Patienten ein T-Zell-Lymphom. Dieses entspricht einem Verhältniss von 79% zu 21%.

Ein ähnliches Verteilungsverhältniss im Bevölkerungskollektiv wurden schon von Professor Lennert ( 79 ) angegeben.

In neueren Zahlen liegt die Verteilung bei einem höheren Anteil an B-Zell-Lymphomen mit 90% und einem niedrigeren Anteil an T-Zell-Lymphomen mit 10% ( 132 ).

Die Angaben zur Geschlechtsverteilung bei verschiedenen Autoren (Tabelle 10) zeigt bei allen Patienten mit hochmalignem NHL eine Männerwendigkeit.

Im eigenen Kollektiv liegt im Bereich der B-Zell-Lymphome ein überwiegend weibliches Patientenkollektiv vor, im Bereich der T-Zell-Lymphome, wie in der Literatur, ein geringes Überwiegen der männlichen Patienten. Diese Unterschiede zur allgemeinen Datenlage lässt sich aus der geringen Patientenzahl erklären.

In mehreren Arbeiten werden detaillierte Angaben zur Altersstruktur der Patienten gemacht. Danach liegt das mediane Alter der Patienten in den ausgewählten Studien zwischen 53,5 und 57 Jahren. In der Publikation von Longo et al. ( 103 ) werden deutlich jüngere Patienten untersucht. Das mediane Alter liegt hier bei 46 Jahren. Ein deutlich höheres Alter als der Durchschnitt ist in der Studie von Coiffier mit > 60 Jahren angegeben. Im untersuchten Kollektiv liegt die Altersstruktur mit einem medianen Alter von 49 Jahren bei den B-Zell-Lymphomen etwas niedriger als im Gesamtdurchschnitt, mit 65 Jahren im T-Zell-Studienkollektiv im oberen Bereich des Altersdurchschnittes.

Insgesamt betrachtet liegt das mediane Alter aller 33 Patienten mit 50 Jahren im Bereich der ausgewählten Studien anderer Autoren. In der Literatur ( 33, 79, 95 ) wird ein Altersgipfel bei hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphom zwischen dem 50.-70. Lebensjahr beschrieben.

Die histologische Verteilung zeigt bei den B-Zell-Lymphomen ein Überwiegen der zentroblastischen Lymphome mit 53,9%. Großzellig-anaplastische Lymphome treten zu 38,5% auf, immunoblastische zu 7,6%. Beim T-Zell-Lymphom überwiegen die mittelgroßzellig und großzellig pleomorphen Lymphome mit 57%, lymphozytische-, lymphoepitheloide- und angioimmunoblastische Lymphome sind mit jeweils 14,2 % vertreten. Ähnliche histopathologische Verteilungsverhältnisse beschreiben auch andere Autoren ( 90, 114 ). Lediglich drei Studien zeigen den prozentualen Anteil der histologischen Untergruppen auf (Tabelle 13). In zwei Studien war das centroblastische Lymphom mit 55% und 56% zu fast gleichem Anteil vertreten ( 38, 54 ).

Differenzierte Vergleiche der histologischen Untergruppen lassen sich mit Studien aus dem angloamerikanischen Raum zum Zeitpunkt der Datenerhebung nicht durchführen, da häufig die Working Formulation als Klassifikation verwendet wurde. Mit Einführung der WHO-Klassifikation sind diese Vergleiche in Zukunft möglich.

Bei der Klassifikation nach Ann-Arbor fällt auf, dass ein großer Anteil der Patienten zum Diagnosezeitpunkt schon in das Stadium IV einzuordnen ist.

Im vorliegenden Patientenkollektiv macht das generalisierte Stadium IV mit 58% beim B-Zell-Lymphom-Kollektiv den größten Anteil aus.

Im Stadium III befinden sich zum Diagnosezeitpunkt schon 15% der Patienten. Wenn Stadium III und IV zusammen betrachtet werden, befinden sich 73% der Patienten in dieser Gruppe. Beim T-Zell-Lymphom macht das Stadium III und IV insgesamt 56% aus (je Stadium 28%).

Im Bereich der Studien (Tabelle 15) in denen detaillierte Angaben zum Ann-Arbor Stadium gemacht werden liegt das Stadium IV im Bereich zwischen 36,5% ( 53 ) und 62% ( 56 ) vor, mit Ausnahme einer Abweichung nach oben mit 72% ( 85 ), und einer Abweichung nach unten mit 25% ( 52 ). Insgesamt betrachtet liegen die Ergebnisse des B- und T-Zell-Kollektives mit 51,5% im Stadium IV im vergleichbaren Niveau.

Analysen zur B-Symptomatik, das Auftreten eines extranodalen Befalles und bulky-disease werden nur in wenigen Studien durchgeführt.

Das Auftreten einer B-Symptomatik wird in der Literatur zwischen 35% ( 4 ) und 51% ( 4, 38 ) angegeben. Im Kollektiv liegt das Auftreten von B-Symptomatik mit 65,5% deutlich höher.

Ebenfalls deutlich höher liegt das Auftreten von bulky-disease mit 85%.

Aufgrund der kleinen Patientenzahl könnte es sich hier um eine unbewußte Selektion handeln.

Der extranodale Befall wird zwischen 39,3% ( 53 ) und 56% ( 38 ) angegeben. Mit 45,5% extranodaler Befall liegen die ermittelten Daten im Studienkollektiv im durchschnittlichen Bereich.

Im untersuchten Kollektiv liegen ein hohes Ann-Arbor-Stadium , ein hoher Anteil an bulky-disease, ein Überwiegen des Stadiums III und IV, und auch nach Auswertung von Risikofaktoren nach dem Risikoprofil von Shipp, ein großer Anteil von Lymphomen mit hohem Risikoprofil, vor ( hohes intermediäres Risiko bei 10 Patienten, hohes Risiko bei 10 Patienten).

Das lokalisierte Stadium (I und eventuell II) ist zum Diagnosezeitpunkt meist schon durchschritten, da klinische Zeichen meist erst spät auftreten.

Insgesamt betrachtet wurden in der vorliegenden Studie Patienten untersucht, die in den überwiegenden Fällen aus einer hohen Risikogruppe stammen. Somit können die Ergebnisse sicher den Ergebnissen anderer Studien gegenübergestellt werden, die teilweise jüngere Patienten mit günstigerer Histologie auswerten und so wesentlich günstigere Ausgangsbedingungen zu Grunde legen.

Eine gewisse Verallgemeinerung der Ergebnisse und Übertragung auf andere Patientenkollektive erscheint dadurch möglich.

In der Behandlungsstrategie der Non-Hodgkin-Lymphome wurden in den letzten Jahren unterschiedliche Entwicklungen durchgeführt.

Die Ergebnisse der Literatur (Tabelle 23) zeigen, dass viele Therapien zunächst gute Resultate erzielen, jedoch nach einiger Zeit ein hohes Maß an Rezidiven auftritt.

Aus diesem Grund ist schon früh versucht worden eine Alternative zum CHOP- Regime ( 85) zu finden. Mit dem CHOP- Regime wurden initiale Remissionen von 71% erzielt. Aber nur 30% der Patienten konnten langfristig geheilt werden.

Verschiedene Modifikationen und Veränderungen im Behandlungskonzept führten zur Entwicklung anderer Protokolle.

Zum ersten Zwischenstaging nach drei Zyklen waren im T-Zell-Kollektiv 43% der Patienten in kompletter Remission, 43% in partieller Remission und 14% (1 Patient) im Progress.

Von den Patienten mit B-Zell-Lymphomen, die zum Abschlußstaging in CR zu bewerten waren

( 84,6% ), waren zum Zeitpunkt des 1. Restagings erst 35% in CR. Ein großer Anteil der Patienten ( 54%) hatten aber zu diesem Zeitpunkt schon eine partielle Remission.

Es gibt Hinweise, dass der Zeitpunkt der Remission Einfluß auf den weiteren Gesamtverlauf haben könnte. Ob dieses auch schon unter laufender Therapie von Bedeutung ist, kann nicht diskutiert werden, da in anderen Studien dazu keine Aussagen zu finden sind.

Im vorliegenden Kollektiv wird eine komplette Remission bei 82% der Patienten zum Abschlußstaging erreicht. Es ist zu unterscheiden zwischen dem Ansprechen der T-Zell-Lymphome mit 72% und dem der B-Zell-Lymphome mit 84,5% (s.Tabelle).

Im Studienvergleich liegt die CR-Rate in entsprechenden Studien zwischen 44% und 87%. Insbesondere die CR-Rate von 84,5% im Bereich der B-Zell-Lymphome zeigt gegenüber anderen Ergebnissen eine deutlich positive Therapieentwicklung.

Aber auch mit 82% Gesamt-CR liegt das vorliegende Kollektiv im oberen Bereich der Therapiestudien ( 28, 75, 121, 136 ).

Selbst die Daten der GELA-Studie ( 25 ) liegen mit CR-Raten von 60% vs 83% bei der Anwendung des Antikörpers Rituximab niedriger als die erzielten Ergebnisse.

Diese Therapie mit Rituximab wird von Professor Coiffier als der neue Standard in der Therapie von B-Zell-Lymphomen angesehen. Einschränkend zum Vergleich ist zu bemerken, dass diese Therapie bei Patienten zwischen 60 Jahren und 80 Jahren angewandt worden ist.

Die Therapie mit COP-BLAM/IMVP 16 ist so bei einem durchschnittlich jüngeren Kollektiv angewendet worden.

Die Analyse der Überlebensraten zeigen, dass die positiven primären CR-Ergebnisse in allen Studien nicht aufrecht erhalten werden konnten.

Im weiteren ist zu klären, inwiefern der Einfluß der Remissionen sich auf die Überlebenskurven auswirkt. Vergleichsweise hohe oder höhere Remissionsraten zeigen zunächst nur Therapieschemata der 3.Generation. Therapieschemata der 3.Generation geben vollständige Remissionen in 80-90% an ( 83 ).

Die Pro-MACE-CytaBOM-Studie ( 83 ) dokumentiert eine CR-Rate von 86% durch das National Cancer Institutes, die TTF und das overall-survival bildeten ein Plateau bei 69% ( 46 ).

In einer Untersuchung der South-West-Oncology-Group mit kleinerer Patientenzahl lag die primäre CR bei Pro-MACE-Cyta-BOM aber nur bei 65%.

Die TTF bildet hier ein Plateau bei 50% und das overall survival nach drei Jahren erreichte 57%.( 46 )

Es wird postuliert, dass sich Unterschiede in diesen beiden Studien durch Differenzen im mittleren Alter ergeben haben ( 46 ).

Das mittlere Alter in der Studie der NCI lag 46 Jahren gegenüber 55 Jahren in der Untersuchung der SWOG deutlich niedriger.

Desweiteren ist zu dieser Studie kritisch zu bemerken, dass in der ProMACE-CytaBOM-Gruppe 27% der Patienten ein Rezidiv erlitten, im anderen Studienarm ProMACE-MOPP 41%.

Im Studienarm ProMACE-CytaBOM wurde eine Prophylaxe mit Cotrimoxazol notwendig, da sechs Patienten an den Folgen einer Pneumocystitis carinii verstarben.

Beim Therapieregime MACOP-B liegt die primäre CR-Rate bei 86% ( 28 ), in anderen Studien bei 81% ( 97 ).

Die Zeit des krankheitsfreien Überlebens wird mit 60% angegeben. Beim MACOP-B-Protokoll beträgt das krankheitsfreie Überleben (TTF) nach fünf Jahren 67%.

Das overall survival liegt nach 78 Monaten bei 65% ( 28 ), wobei auch hier ein höheres Risiko beschrieben wird für Patienten, die älter als 59 Jahre alt sind.

Die in vorliegender Studie verabreichte Therapie der B-Zell-Lymphome mit COP-BLAM/IMVP 16 mit einer CR-Rate von 88% zum Abschlußstaging muß nach diesem Vergleich als ebenso effizient eingestuft werden wie Therapien mit Protokollen der 3.Generation.

In der Therapie des T-Zell-Lymphoms mit einer CR-Rate von 72% scheinen die Protokolle der 3.Generation etwas wirkungsvoller zu sein.

Zu beachten ist jedoch, dass bei den meisten Studien eine Unterscheidung der Endergebnisse in B- und T-Zell-Lymphome nicht erfolgt und bei vorliegender Studie nur eine kleine Fallzahl von T-Zell-Lymphomen vorliegt.

Im Gesamtergebniss scheidet das COP-BLAM/IMVP 16 Schema dieser Studie nach Therapiebeendigung mit 82% nicht deutlich schlechter ab als Regime der 3.Generation.

Die Therapieregime der 2.Generation haben zum Abschlußstaging geringere Therapieergebnissen. Die CR-Rate liegt hier um 70%.

Zu diesen Therapien gehört COP-BLAM ( 4 ) mit 73% CR-Rat und einer TTF von 55%, Pro-Mace-MOPP ( 83 ) mit 74% und m-BACOD ( 122 ) mit 61% .

Die disease-free-time liegt in diesen Kollektiven bei 50%, im vorliegenden Studie selbst unter

Berücksichtigung der nicht tumorbedingten Todesfälle bei 53,8%.

Diese Vergleiche zeigen, dass die Ergebnisse des untersuchten Kollektives den Ergebnissen der 2.Generation überlegen sind.

Die zunächst sehr positiven Ergebnisse der Studien der 2. und 3.Generation haben zunächst die CHOP-Therapie, die das erste wirkungsvolle Therapieschema dargestellt hat, verdrängt. CHOP wird seit Mitte der 70er-Jahre angewandt. Die primären CR-Raten von 71% ( 85 ), konnten nicht aufrechterhalten werden und nicht in eine hohe disease-free überführt werden. Die long-term-disease-free und Heilungsquote fiel auf 30% ab.

Als großer Vorteil der CHOP-Therapie werden aber ein sehr geringes Toxizitätsprofi.

betrachtet. ( 3 )

In einer randomisierten vergleichenden Untersuchung von Fisher et al. ( 45 ) wurden M-BACOD, MACOP-B und ProMACE-CytaBOM dem CHOP gegenübergestellt.

Erstaunlicherweise waren die Regime der 2.und 3.Generation in dieser Studie CHOP langfristig nicht überlegen ( 45, 56 ).

Zum Abschlußstaging zeigte sich zunächst eine Überlegenheit der Pro-MACE-CytaBOM Therapie mit 56% CR-Rate gegenüber MACOP-B mit 51% und CHOP mit nur 44%.

Nach drei Jahren Beobachtungszeitraum konnten aber keine signifikanten Unterschiede in den einzelnen Studienarmen gezeigt werden. Die CR-Rate liegt insgesamt bei 44%,

41% beim CHOP und MACOP-B-Regime, 46% beim m-MACOD und Pro-MACE-CytaBOM-Schema.

In einer weiteren Studie wurde ebenfalls m-BACOD/ CHOP gegenübergestellt ( 56 ).

In der Beobachtungszeit nach 5 Jahren zeigen sich keine Unterschiede, 48% vs 49% Überleben.

CHOP muß demnach als das am meisten geeignete Protokoll im Bereich der Therapien von hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphom betrachtet werden.

In vielen Studien zeigt die Langzeitbeobachtung, dass die Therapieversager nach kurzer Beobachtungszeit zu erkennen sind. Eine Plateaubildung tritt häufig nach eineinhalb bis zwei Jahren ein.

Beobachtungszeiten nach mehr als fünf Jahren sind insgesamt in der Literatur nur vereinzelt beschrieben.

Im vorliegenden Kollektiv ist in der Gesamtüberlebenskurve B-und T-Zell-Lymphome eine Plateaubildung nach 5,5 Jahren bei 50% zu sehen. Das Abfallen auf 45,5% Gesamtüberleben ist auf Tod ohne Zusammenhang zum Tumorgeschehen und durch Patienten, die nicht mehr zu beurteilen sind, bedingt.

Das Gesamtüberleben der T-Zell-Lymphome zeigt einen etwas anderen Kurvenverlauf. Eine frühe Plateaubildung nach 1,5 Jahren; ein zweites Plateau nach 5,5 Jahren. Wobei hierbei ein nicht tumorbedingter Todesfall mit berücksichtigt werden muß.

Das Gesamtüberleben der B-Zell-Lymphome zeigt eine erste Plateaubildung nach 4,5 Jahren. Zu diesem Zeitpunkt sind hier schon zwei Patienten zu berücksichtigen, die unabhängig vom Tumorleiden verstorben sind. Das Abfallen des Plateaus nach mehr als 10 Jahren ist auf einen weiteren nicht tumorbedingten Tod und Patienten, welche nicht mehr zu beurteilen sind, zurückzuführen. Das Gesamtüberleben beträgt 50,9%. Gleiches Verhalten der Kurven zeigt auch der Vergleich grosszellig anaplastisch vs. centro- und immunoblastische B-Zell-Lymphome. Der nicht tumorbedingte Tod eines Patienten im Jahre 2001 führt zum Absinken der Kurve auf 46,9%. Die Kurvenverläufe des krankheitsfreien Überlebens sind vergleichbar auf etwas höherem Niveau, da hier nur die Patienten aufgenommen werden, die primär eine CR erreicht haben.

Insgesamt zeigen diese Kurven ähnlich wie andere Studien, dass ein Rezidiv zu einem frühen Zeitpunkt auftritt. Eine Ausnahme ist ein Patient mit T-Zell-Lymphom mit einem Spätrezidiv nach 5 Jahren.

Der Vergleich zwischen CHOP und COP-BLAM ( 52 ) zeigte das COP-BLAM der Therapie mit CHOP überlegen zu sein scheint, ohne signifikante Unterschiede innerhalb des Patientenkollektivs in Bezug auf prognostische Faktoren, histologische Untergruppen oder Stadien.

Auf sehr günstige Ergebnisse mit einer COP-BLAM Therapie wurden auch schon durch Laurence et al. ( 77 ) hingewiesen.

In diesen Studien wurden Remissionen von 85% mit COP-BLAM erzielt, mit CHOP 38%. Als der wesentliche Vorteil in der Therapie mit COP-BLAM muß gesehen werden, dass bei dieser Therapie längere Zeiten ohne Therapieversagen (TTF) zu erkennen sind.

Die Rezidivquote ist in der vergleichenden Therapie bei beiden Armen bei 70% ohne Rezidiv. Die Überlebenskurve zeigt nach CHOP-Therapie noch Rezidive nach mehr als zwei Jahren.

Die Plateaubildung scheint bei COP-BLAM früher zu erfolgen.

Dieses waren erste Hinweise, daß mit dem COP-BLAM hochwirksame Kombinationen gewählt worden waren.

Eine weitere Entwicklung stellte das COP-BLAM III dar, mit höherer CR-Rate durch Erhöhung des Vincristins und Bleomycins als Infusion, aber deutlich erhöhten Nebenwirkungen, besonders als pulmonale Komplikationen. COP-BLAM-I mußte so als geeigneter angesehen werden.

Diese Ergebnisse konnten durch die Hinzunahme von IMVP 16 in einer weiteren Studie noch verbessert werden. Das IMVP 16, welches aus der Anwendung in der Rezidivtherapie bekannt war, wurde hinzugenommen um Patienten, die keine Vollremission nach 3 Zyklen mit COP-BLAM erreichten, zusätzlich mit weiteren nicht kreuzresisten Substanzen zu therapieren. IMVP 16 zeigte ein Ansprechen in einem Drittel der Fälle ( 22 ), auch bei Nichtansprechen durch die Therapie mit COP-BLAM.

In einer großangelegten prospektiven Studie mit 62 teilnehmenden Zentren wurde diese wirkungsadaptierte Studie seit 1986 angewandt.

In Daten aus 1991 ( 38 ) wurden die Ergebnisse von 548 Patienten analysiert, die entsprechend therapiert wurden..

Die CR-Rate konnte hier auf 72% gesteigert werden, nach anschließender Radiotherapie und 63% ohne konsolidierende Radiotherapie. Das overall and relapse-free survival liegen nach 2 Jahren bei 63% und 61%.

Wie schon beschrieben stellte sich bei dieser Studie das Problem der Stratifizierung des Remissionsstadiums zum 1. Restagings. Zu diesem Zeitpunkt mußte die Entscheidung getroffen werden, ob weitere 3 Zyklen COP-BLAM oder Umstellung auf IMVP 16 sinnvoll sei.

Die Studie ist daher nicht vollständig auszuwerten, da eine sichere Einordnung in eine CR oder PR oft nicht möglich war.

Die intermittierende Gabe ohne Festlegung eines Therapieergebnisses, wie in unserem Kollektiv, ist daher eine wichtige Weiterentwicklung.

Die vorliegende Studie, die teilweise parallel durchgeführt worden ist, hatte so den wesentlichen Vorteil, dass diese Therapiestratifizierung nicht notwendig war. Ein festgelegtes Therapieprotokoll, unabhängig vom Krankheitsstadium lag vor. Das hochwirksame IVMP-16 wurde immer eingesetzt. Der Vorteil der Therapieverbesserung durch das hochwirksamen IMVP-16 erfolgt so in jedem Fall frühzeitig. Das vorliegende Protokoll COP-BLAM/IMVP 16 intermittierend nach festgelegtem Behandlungsschema, ohne Abhängigkeit von Remissionen zum Zwischenstaging, ist nicht direkt mit anderen Studien in einem randomisierten Vergleich überprüft worden oder mit den genannten Studien verglichen worden. Das vorliegende Protokoll scheint aber gleichwertige oder bessere Ergebnisse als CHOP zu erzielen.

Es scheint eine Überlegenheit zum CHOP-Protokoll vorzuliegen in Bezug auf CR-Rate und Langzeitbeobachtung.

Der lange Beobachtungszeitraum dieser Studie ist als sicherer Vorteil gegenüber anderen Protokollen zu betrachten.

Die CR-Rate zum Abschlußstaging liegt bei der COP-BLAM/IMVP 16 alternierenden Studie mit 82% ( CR-Rate B-Zell-Lymphome:84,5%; T-Zell-Lymphome 72% ), höher als bei der CHOP-Therapie, die eine primäre CR-Rate von 71% erreicht.

Die Heilungsrate (CCR) und das long term disease free survival scheint in der Therapie mit CHOP mit einer Heilungsrate von 30% wesentlich niedriger als die 6 Jahres-Überlebenszeit in vorliegender Studie von 48,5% ( 56% B-Zell-Lymphome, 28,5% T-Zell-Lymphome).

Diese Zahlen können aber nicht direkt verglichen werden, da 1975 fast alle Patienten erst im Stadium IV diagnostiziert werden konnten und die allgemeinen medizinischen Gegebenheiten, wie Diagnostik und Therapien einem anderen medizinischem Standard entsprachen.

Wichtig ist, dass fünf der sechs Patienten, die einen Progress erlitten, bis auf eine Ausnahme, keine CR erreicht hatten. Eine Patientin, die zum 1. Staging mit Progress einzustufen gewesen ist, ist noch unter Therapie an den Tumorfolgen (Ileus) verstorben.

Die Anzahl von neun tumorbedingten Todesfällen in der B-Zell-Gruppe 1998, bzw. vier tumorbedingten Todesfällen in der T-Zell-Gruppe 1998 zeigt, dass nach Rezidiv bei vier Patienten zum Erhebungszeitpunkt 1993 ein weiteres krankheitsfreies Überleben nur in Ausnahmen möglich wird und auch Rezidivtherapien nur selten eine erneute Überführung in eine CR ermöglichen.

Die Überlebenschancen erhöhen sich, wenn eine vollständige Remission erzielt wird. Diese Ergebnisse bestätigen die Aussagen anderer Autoren, dass der Zeitpunkt einer kompletten Remission von Einfluß auf den weiteren Krankheitsverlauf ist.

Je früher eine CR erreicht wird, umso bessere Heilungschancen für den Patienten. Das frühzeitige Erreichen einer CR als wichtige Voraussetzung für spätere Heilung ( 62 ).

Es wird das allgemeine onkologische Gesetz der prognostischen Signifikanz der ersten Vollremission für den weiteren Krankheitsverlauf bestätigt.

Es wird deutlich, dass ein Langzeitüberleben nur durch das Erreichen einer CR möglich ist. Diese CR sollte möglichst früh erreicht werden, zwei bis drei Jahre nach Vollremission sind kaum noch Therapieversager zu diagnostizieren ( 94, 45). Es bildet sich ein konstantes Plateau ( 95 )

Das Hauptproblem anderer Protokolle ( 83 ), besonders der Protokolle der 3. Generation ( 28, 45, 73, 83 ), hochgradige toxische Reaktionen, tritt im vorliegenden Kollektiv nicht auf. Mit den Therapieprotokollen der 3. Generation schien eine Erhöhung der CR-Rate möglich geworden. Es zeigte sich, dass diese höhere CR-Rate, mit vermehrt toxischen Reaktionen

einhergegangen ist ( 83, 28 ). Die toxischen Reaktionen wurden schon in den Phase II Studien beschrieben mit Granulozytopenie und Infektionen.

Besonders der Anteil an fatalen toxischen Reaktionen (Grad V laut WHO) liegt gegenüber CHOP ( 1% ) bei 3% im ProMACE-CytaBOM-Arm, bei 5% bei m-BACOD und 6% beim MACOP-B-Schema.

Lebensbedrohliche Infektionen ( WHO-Klassifikation IV) traten beim CHOP-Schema in 31%, bei m-BACOD in 54%, bei Pro-Mace-Cyta-BOM in 29% und bei MACOP-B in 43% auf. Diese Zahlen stammen aus den Phase III-Studien in denen ein direkter Vergleich von Therapieprotokollen der 3.Generation und CHOP durchgeführt wurde ( 45 ). Bei Betrachtung der Nebenwirkungen nach WHO-Klassifikation Grad 4 und 5 müssen CHOP und ProMACE-CytaBOM als wesentlich weniger toxisch als m-BACOD und MACOP-B eingeordnet werden.

Das bei vorliegender Studie mit relativ wenig toxischen Reaktionen zu rechnen ist, zeigte schon die risikoadaptierte Therapie ( 53, 54 ).

Die wenigen Nebenwirkungen, die in dieser Studie zu sehen waren, zeigt die Überlegenheit der COP-BLAM/IMVP 16 Studie in diesem Bereich.

Als Nebenwirkungen des COP-BLAM/IMVP 16-Protokolls sind Hämatotoxizität, Nausea und Diarreen, Infektionen, Neurotoxizität und Hautveränderungen aufgetreten.

Es werden aber seltener das Stadium III und IV nach WHO erreicht, als bei anderen Therapien.

Hämatotoxizitäten traten insgesamt in Form von Leukopenien bei den B-Zell-Lymphomen in 81% auf. Aber nur 19% im Stadium III und 24% im Stadium IV nach WHO- Klassifikation. Bei den T-Zell-Lymphomen liegen in 71,5% der Fälle Leukopenien vor, hier in nur 20% im Stadium III und keine in Stadium IV.

Die Anzahl der Anämien lag in beiden Fällen unter 30%, jeweils nur in Grad I und II.

Thrombozytopenien traten bei B-Zell-Lymphomen in 11,5%; bei T-Zell-Lymphomen in 14,3% der Fälle auf.

Die auftretenden Hämatotoxizitäten waren besonders nach Gabe des IMVP-16 zu beobachten.

Sowohl die Gabe von Etoposid, welches eine Leukozytopenie hervorruft und geringere Thromozytopenie, als auch Doxorubicin, welches akute Myelosuppressionen auslöst, sind dafür verantwortlich zu machen.

Diese Knochenmarksdepressionen führten aber nicht zu einer erhöhten Zahl von Infektionen wie in anderen Daten ( 56, 45, 83 ).

Infektionen zeigten sich bei den B-Zell-Lymphomen nur in 19% der Fälle.

Im T-Zell-Lymphom-Kollektiv nur bei einem Patienten ( 14,3% ), der an einer Pneumonie, die nach Grad II einzuteilen war, erkrankte.

Die Infektionen der B-Zell-Lymphome waren auch von Grad I und II, meist unklare Fälle von Temperaturerhöhungen, in einem Fall ein Harnwegsinfekt.

Harnwegsinfekte können besonders nach Gabe von Ifosfamid auftreten. Aufgrund dieser bekannten Urotoxizität wird zur Zystitisprophylaxe auch Mesna verabreicht.

Diese geringe Anzahl von Infektionen spricht für das Protokoll, besonders da durch die fatalen toxischen Reaktionen mit Todesfolge die Protokolle der 3. Generatione als sehr kritisch einzustufen sind. Dieses enge Anwendungsspektrum macht diese Protokolle nur bei bestimmten Patienten möglich.

Fatale toxische Reaktion treten bei Pro-MACE-Cyta-BOM in der Phase II in 6% der Fälle auf, besonders häufig als Pneumocystitis carinii. Nach Prophylaxe mit Cotrimoxazol sind keine weiteren Fälle von Pneumocystitis carinii mehr aufgetreten ( 56 ).

Das Auftreten von gastrointestinalen Nebenwirkungen in Form von Übelkeit und Nausea ist bei der Gabe von zytostatischen Medikamenten zu erwarten.

Besonders nach Gabe von Etoposid und Methotrexat muß dieses berücksichtigt werden.

Diese Nebenwirkungen, bei den B-Zell-Lymphomen in 43,3% und bei den

T-Zell-Lymphomen in 71,5% der Fälle, liegen ähnlich hoch, wie in anderen Studien.

In nur 18% der Fälle waren diese vom Grad IV nach WHO-Klassifikation. Ein

Therapieabbruch, der bei starkem Erbrechen trotz antiemetischer Therapie notwendig gewesen wäre, mußte aber auch hier nicht erfolgen.

Bei einer Patientin trat eine Subileus-Symptomatik auf. Diese konnte jedoch aufgrund des primären Tumorbefalles als Tumorfolge und nicht als Therapiefolge angesehen werden. Das Auftreten von Diarrhoen kann als untergeordnet betrachtet werden.

Neurotoxizität, in Form eines generalisierten Krampfanfalles, konnte in 3,8% nach Gabe von IMVP 16 beobachtet werden.

Diese Komplikationen sind nicht direkt als Nebenwirkungen der Medikamente beschrieben worden.

Bei Vincristin-Gabe kann eine periphere Neurotoxizität auftreten, die mit Ileussyptomatik zur lebensbedrohlichen Komplikation werden kann. Dieses wurde im Kollektiv nicht beobachtet.

Insgesamt ist die Zahl der Nebenwirkungen bei den verwendeten Medikamenten als sehr gering einzustufen. Das Therapieschema COP-BLAM/IMVP 16 ist als sehr gut verträglich anzusehen.

Lebensbedrohliche oder fatale toxische Reaktionen treten nicht auf.

Damit ist eine Voraussetzung geschaffen das Therapieprotokoll im Rahmen der angegebenen Zeitintervalle durchzuführen.

Eine Dosisadaptation ist aufgrund der guten Verträglichkeit nicht notwendig.

Das konsequente Vorgehen innerhalb der Therapie in Bezug auf den zeitlichen Rahmen, strenges Einhalten der Intervalle ohne Zeitüberschreitung und die Dosierung von Medikamenten ohne Dosisreduktion, scheint die CR-Rate zu verbessern.

Im weiteren ist durch eine geringe Anzahl von Nebenwirkungen die Voraussetzung gegeben ein großes und breites Patientenkollektiv zu therapieren.

Besonders auch ältere Patienten können nebenwirkungsarm therapiert werden.

Dieses muß bei anderen Therapien, wie Therapien der 3. Generation, aufgrund der Nebenwirkungen oft als ein Ausschlußkriterium betrachtet werden. Bei neueren Therapieansätzen mit Hochdosischemotherapien mit oder ohne Stammzelltransplantation müssen die erhöhten Toxizitäten im höheren Alter als therapielimitierend angesehen werden

( 57 ,141 ).

Ein weiterer Vorteil gegenüber aggressiveren Therapien ist die Möglichkeit eine Therapieform mit wenigen Nebenwirkungen bei geeigneten Patienten ambulant durchzuführen.

Eine ambulante Durchführung beeinträchtigt die Lebensqualität des Patienten in wesentlich geringerem Maße und kann so eine Erhöhung der Patientencompliance bewirken.

Zusätzlich können durch die Wahl einer ambulanten Therapie die Behandlungskosten gesenkt werden.

Um langfristig Aussagen über die Heilung der hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphom zu treffen, ist es wichtig für das therapeutische Vorgehen prognostische Faktoren zu erkennen.

Nach dem internationalen Index Non-Hodgkin-Lymphom sind als prognostische Faktoren das Alter über 60 Jahre gegenüber unter 60 Jahre; das Stadium I, II versus III und IV; die extranodale Lokalisation 0-1 gegenüber 2-3; der Performance status 0-1 versus 2-3 und die LDH, die im Normbereich liegt oder abweicht , als Kriterium angesehen werden.

Im vorliegenden Kollektiv besteht ein hoher Anteil der Patienten mit hohem intermediären Risiko ( 3 Risikofaktoren ) bei zehn Patienten und hohem Risiko ( 4-5 Risikofaktoren ) ebenfalls zehn 10 Patienten, gegenüber insgesamt dreizehn Patienten mit niedrigem und niedrigem intermediärem Risiko.

Das Aufstellen von Risikoprofilen ermöglicht einen besseren Vergleich der Patientenkollektive.

Mit Hilfe differenzierter prognostischer Aussagen werden differenziertere Therapieentscheidungen möglich.

Der Studienvergleich mit anderen Autoren in Bezug auf diese Risikoprofile kann nicht erfolgen, da diese Angaben in anderen Studien bislang fehlen.

Insgesamt betrachtet ist das COP-BLAM/IMVP 16 alternierend angewendet ein Schemata, das den aggressiven Therapien der 3. Generation als auch der CHOP Therapie überlegen zu sein scheint.

Mit der Einführung des Antikörpers Rituximab und mit Verkürzung des Wiederholungsintervalles im CHOP-Schema von 21 auf 14 Tage sind fast zeitgleich zwei Neuerungen untersucht worden, die in Aussicht stellen eine Erhöhung der Heilungsrate zu erzielen.

Rituximab ist ein Antikörper, der sich an das Oberflächenantigen CD 20 heftet und eine direkte Zellzerstörung und Aktivierung von Zellen des Immunsystems bewirkt.

In der GELA-Studie wurde jetzt die Überlegenheit der Therapie CHOP plus Rituximab gegenüber dem alleinigen CHOP-Schema gezeigt.

Untersucht wurden 399 Patienten im Alter zwischen 60-80 Jahren mit diffus großzelligem B-NHL. Die CR - Rate betrug in der R-CHOP-Gruppe ( CHOP + Rituximab) 76% gegenüber 63% im alleinigen CHOP- Arm. In diesem Kollektiv betrug die 3-Jahresgesamtüberlebenszeit im R-CHOP-Arm 62% vs. 51% im CHOP-Arm. Es kam nicht zu einem vermehrten Auftreten von Toxizitäten ( 25 ).

Eine andere Studie mit 824 Patienten, die den Einsatz von Rituximab bei Patienten zwischen 18 und 60 Jahren untersucht hat, war für drei Jahre geplant. Sie wurde aufgrund der positiven Ergebnisse vorzeitig beendet. Nach 24 Monaten Beobachtungszeit lag das Gesamtüberleben in der Gruppe mit Rituximab bei 81% gegenüber 58% in der Gruppe mit CHOP alleine. Die CR-Rate in der R-CHOP-Gruppe lag nach 15 Monaten Beobachtungszeit bei 84% gegenüber 58 %.

In einer Studie der Deutschen Studien Gruppe für hochmaligne Lymphome mit 710 Patienten zwischen 18 –60 Jahren mit guter Prognose wurde das Therapieintervall bei CHOP von 21 auf 14 Tage reduziert und in einem anderen Studienarm CHOP um Etoposide zu CHOEP ergänzt. Auch CHOEP wurde in dreiwöchigem und zweiwöchigem Abstand verabreicht. Im CHOEP-Arm wurde eine CR- Rate von 87,6% und ein 5-Jahre krankheitsfreies Überleben von 69,2% erzielt. Die Ergebnisse im CHOP-Arm waren deutlich schlechter, CR-Rate 79,4%, 5-Jahres krankheitsfreies Überleben 57,6 %.

Da in der CHOEP-Gruppe der Anteil an Myelodepressionen anstieg, wird dieses Schema als geeignet für jüngere Patienten angesehen ( 99 ).

Das gleiche Therapieprotokoll wurde von dieser Studiengruppe auch bei 689 Patienten der Altersgruppe 61 – 75 Jahre untersucht. In dieser Studie zeigte sich eine Überlegenheit der CHOP-14 Therapie mit einer CR-Rate von 76,1%, ein 5-Jahre Krankheitsfreies Überleben von 43,8% und ein Gesamtüberleben von 53,3%. Die CHOEP-Gruppe war auch hier mit mehr toxischen Nebenwirkungen behaftet und konnte die Ergebnisse der CHOP-Gruppe nicht erzielen. Für ältere Patienten bleibt so das CHOP-Regime die Therapie der Wahl in intensivierter Form alle 14 Tage gegenüber ursprünglichen 21 Tagen ( 99 )

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie rechtfertigen die Therapie mit diesen Substanzen und lassen gegebenenfalls auch noch weitere Entwicklungen folgen.

## 9. Abbildungsverzeichnis

|   |     |
|---|-----|
| ABBILDUNG 1 - ALTER UND GESCHLECHT BEI PATIENTEN MIT HOCHMALIGEM NHL ( 81 ).....  | 7   |
| ABBILDUNG 2 - VEREINFACHTES SCHEMA DES T- UND B-LYMPHOZYTENSYSTEMS ( 81 ) .....   | 12  |
| ABBILDUNG 3 - HÄMATOPOETISCHES UND LYMPHATISCHES SYSTEM ( 112 ).....  | 13  |
| ABBILDUNG 4 - ORGANIGRAMM .....   | 50  |
| ABBILDUNG 5 - VERTEILUNG DER B-UND T-ZELL-LYMPHOME IM STUDIENKOLLEKTIV .....  | 62  |
| ABBILDUNG 6 - GESCHLECHTSVERTEILUNG IM B-ZELL-STUDIENKOLLEKTIV.....   | 64  |
| ABBILDUNG 7 - ALTER- UND GESCHLECHTSVERTEILUNG IM B-ZELL-STUDIENKOLLEKTIV .....   | 64  |
| ABBILDUNG 8 - HISTOLOGIE IM B-ZELL-STUDIENKOLLEKTIV ( SÄULENDIAGRAMM ) .....  | 66  |
| ABBILDUNG 9 - HISTOLOGIE IM B-ZELL-STUDIENKOLLEKTIV ( 3D-KREIS ) .....  | 67  |
| ABBILDUNG 10 - ANN-ARBOR-KLASSIFIKATION IM B-ZELL-STUDIENKOLLEKTIV .....  | 69  |
| ABBILDUNG 11 - E-BEFALL UND BULK IM B-ZELL-STUDIENKOLLEKTIV.....  | 69  |
| ABBILDUNG 12 - KRANKHEITSFREIES ÜBERLEBEN IM B-ZELL-STUDIENKOLLEKTIV .....  | 78  |
| ABBILDUNG 13 - KRANKHEITSFREIES ÜBERLEBEN GROSSZELLIG-ANAPLASTISCHE VS. CENTRO-<br>UND IMMUNOPLASTISCHE IM B-ZELL--STUDIENKOLLEKTIV ..... | 79  |
| ABBILDUNG 14 - GESAMTÜBERLEBEN IM B-ZELL-STUDIENKOLLEKTIV .....   | 80  |
| ABBILDUNG 15 - GESAMTÜBERLEBEN GROSSZELLIG-ANAPLASTISCHE VS. CENTRO-UND<br>IMMUNOPLASTISCHE IM B-ZELL-STUDIENKOLLEKTIV .....              | 81  |
| ABBILDUNG 16 - GESCHLECHTSVERTEILUNG IM T-ZELL-STUDIENKOLLEKTIV .....   | 84  |
| ABBILDUNG 17 - ALTER- UND GESCHLECHTSVERTEILUNG IM T-ZELL-STUDIENKOLLEKTIV .....  | 84  |
| ABBILDUNG 18 - HISTOLOGIE IM T-ZELL-STUDIENKOLLEKTIV ( SÄULENDIAGRAMM ) .....   | 87  |
| ABBILDUNG 19 - HISTOLOGIE IM T-ZELL-STUDIENKOLLEKTIV ( 3D-KREIS ) .....   | 87  |
| ABBILDUNG 20 - E-BEFALL UND BULK IM T-ZELL-STUDIENKOLLEKTIV .....   | 89  |
| ABBILDUNG 21 - ANN-ARBOR-KLASSIFIKATION IM T-ZELL-STUDIENKOLLEKTIV.....   | 89  |
| ABBILDUNG 22 - KRANKHEITSFREISES ÜBERLEBEN IM T-ZELL-STUDIENKOLLEKTIV.....  | 97  |
| ABBILDUNG 23 - GESAMTÜBERLEBEN IM T-ZELL-STUDIENKOLLEKTIV .....   | 98  |
| ABBILDUNG 24 - KRANKHEITSFREIES ÜBERLEBEN BEI B-UND T-ZELL-LYMPHOMEN IM<br>STUDIENKOLLEKTIV- .....  | 99  |
| ABBILDUNG 25 - GESAMTÜBERLEBEN BEI B-UND T-ZELL-LYMPHOMEN IM STUDIENKOLLEKTIV<br>.....  | 100 |
| ABBILDUNG 26 - TOXIZITÄTEN IM B-ZELL-STUDIENKOLLEKTIV .....   | 106 |
| ABBILDUNG 27 - TOXIZITÄTEN IM T-ZELL-STUDIENKOLLEKTIV .....   | 107 |

## 10. Tabellenverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| TABELLE 1 - ÜBERBLICK ÜBER HÄUFIGE TRANSLOKATIONEN IN LYMPHOMEN ( 34 ).....   | 19 |
| TABELLE 2 - KIEL-KLASSIFIKATION .....   | 27 |
| TABELLE 3 - WORKING FORMULATION.....  | 30 |
| TABELLE 4 - WHO-KLASSIFIKATION.....   | 34 |
| TABELLE 5 - ANN-ARBOR KLASSIFIKATION MIT MODIFIKATION NACH MUSSHOF .....  | 37 |
| TABELLE 6 - A- UND B-SYMPТОМАТИК ( 43 ).....  | 38 |
| TABELLE 7 - VERTEILUNG DER B-UND T-ZELL-LYMPHOMЕ IM STUDIENKOLLEKTIV.....   | 61 |
| TABELLE 8 - PATIENTENZAHLEN BEI VERSCHIEDENEN AUTOREN .....   | 62 |
| TABELLE 9 - ALTER-UND GESCHLECHTSVERTEILUNG IM B-ZELL-STUDIENKOLLEKTIV .....  | 63 |
| TABELLE 10 - GESCHLECHTSVERTEILUNG NHL-LYMPHOMЕ BEI VERSCHIEDENEN AUTOREN ...   | 64 |
| TABELLE 11 - MEDIAN-AGE BEI VERSCHIEDENEN AUTOREN .....   | 65 |
| TABELLE 12 - HISTOLOGIE IM B-ZELL-STUDIENKOLLEKTIV .....  | 66 |
| TABELLE 13 - HISTOLOGIE B-ZELL-LYMPHOMЕ BEI VERSCHIEDENEN AUTOREN .....   | 67 |
| TABELLE 14 - ANN-ARBOR- KLASSIFIKATION IM B-ZELL-STUDIENKOLLEKTIV .....   | 68 |
| TABELLE 15 - ANN-ARBOR- KLASSIFIKATION BEI VERSCHIEDENEN AUTOREN.....   | 70 |
| TABELLE 16 - B-SYMPТОМАТИК, BULKY UND E-BEFALL BEI VERSCHIEDENEN AUTOREN .....  | 70 |
| TABELLE 17 - KARNOFSKY-INDEX IM B-ZELL-STUDIENKOLLEKTIV .....   | 71 |
| TABELLE 18 - ZWISCHENSTAGING IM B-ZELL-STUDIENKOLLEKTIV .....   | 72 |
| TABELLE 19 - ABSCHLUBSTAGING IM B-ZELL-STUDIENKOLLEKTIV .....   | 73 |
| TABELLE 20 - STAGING 2/1993 IM B-ZELL-STUDIENKOLLEKTIV .....  | 74 |
| TABELLE 21 - STAGING 2/1998 IM B-ZELL-STUDIENKOLLEKTIV .....  | 75 |
| TABELLE 22 - STAGING 2/2003 IM B-ZELL-STUDIENKOLLEKTIV .....  | 76 |
| TABELLE 23 - ERGEBNISSE UND ÜBERLEBENS RATEN BEI VERSCHIEDENEN AUTOREN .....  | 77 |
| TABELLE 24 - LDH-ERHÖHUNG ZUM DIAGNOSEZEITPUNKT BEI B-ZELL-LYMPHOMEN IM<br>STUDIENKOLLEKTIV .....                               | 82 |
| TABELLE 25 - LDH-ERHÖHUNG ZUM DIAGNOSEZEITPUNKT BEI B-ZELL-LYMPHOMEN IM<br>STUDIENKOLLEKTIV ABHÄNGIG VOM ANN-ARBOR STADIUM..... | 82 |
| TABELLE 26 - ALTER- UND GESCHLECHTSVERTEILUNG BEI T-ZELL-LYMPHOMEN IM<br>STUDIENKOLLEKTIV .....                                 | 83 |
| TABELLE 27 - GESCHLECHTSVERTEILUNG BEI VERSCHIEDENEN AUTOREN.....   | 85 |
| TABELLE 28 - MEDIAN-AGE BEI VERSCHIEDENEN AUTOREN .....   | 86 |
| TABELLE 29 - HISTOLOGIE IM T-ZELL-STUDIENKOLLEKTIV .....  | 86 |
| TABELLE 30 - ANN-ARBOR-KLASSIFIKATION IM T-ZELL-STUDIENKOLLEKTIV .....  | 88 |
| TABELLE 31 - ANN-ARBOR-KLASSIFIKATION BEI VERSCHIEDENEN AUTOREN.....  | 90 |
| TABELLE 32 - B-SYMPТОМАТИК, BULKY UND E-BEFALL BEI VERSCHIEDENEN AUTOREN .....  | 90 |
| TABELLE 33 - KARNOFSKY-INDEX IM T-ZELL-STUDIENKOLLEKTIV .....   | 91 |
| TABELLE 34 - ZWISCHENSTAGING IM T-ZELL-STUDIENKOLLEKTIV.....  | 92 |
| TABELLE 35 - ABSCHLUBSTAGING IM T-ZELL-STUDIENKOLLEKTIV.....  | 93 |
| TABELLE 36 - STAGING 2/1993 IM T-ZELL-STUDIENKOLLEKTIV .....  | 94 |

---

|  |     |
|--|-----|
| TABELLE 37 - STAGING 2/1998 IM T-ZELL-STUDIENKOLLEKTIV .....   | 95  |
| TABELLE 38 - STAGING 2/2003 IM T-ZELL-STUDIENKOLLEKTIV .....   | 96  |
| TABELLE 39 - ERGEBNISSE UND ÜBERLEBENS RATEN BEI VERSCHIEDENEN AUTOREN .....                                       | 101 |
| TABELLE 40 - LDH-ERHÖHUNG ZUM DIAGNOSEZEITPUNKT IM T-ZELL-STUDIENKOLLEKTIV .....                                   | 102 |
| TABELLE 41 - LDH-ERHÖHUNG ZUM DIAGNOSEZEITPUNKT IM T-ZELL-STUDIENKOLLEKTIV<br>ABHÄNGIG VOM ANN-ARBOR-STADIUM ..... | 102 |
| TABELLE 42 - TOXIZITÄTEN IM B-ZELL-STUDIENKOLLEKTIV .....  | 106 |
| TABELLE 43 - TOXIZITÄTEN IM T-ZELL-STUDIENKOLLEKTIV .....  | 107 |
| TABELLE 44 - RISIKOFAKTOREN NACH SHIPP-INDEX IM B-ZELL-STUDIENKOLLEKTIV .....                                      | 109 |
| TABELLE 45 - RISIKOFAKTOREN NACH SHIPP-INDEX IM T-ZELL-STUDIENKOLLEKTIV .....                                      | 110 |
| TABELLE 46 - RISIKOFAKTOREN NACH SHIPP-INDEX IM B-UND T-ZELL-STUDIENKOLLEKTIV .....                                | 111 |

## 11. Literaturverzeichnis

1. Anderson KC, Skarin AT, Rosenthal DS et al.  
Combination chemotherapy for advanced non-Hodgkin's lymphomas other than diffuse histiocytic or undifferentiated histologies.  
Cancer Treat. Rep 68: 1343-1351 (1984)
2. Armitage JO,  
The place of third-generation regimens in the treatment of adult aggressive non-Hodgkin's lymphoma  
Annals of Oncology, Supplement 1 to Volume 2:37-41, (1991)
3. Armitage JO,  
Treatment of Non Hodgkin's Lymphoma  
New Engl.J.Med.328:1023-1030, (1993)
4. Armitage JO, Colemann M, Gaynor M, et al.  
The COP-BLAM programs: evolving chemotherapy concepts in large cell lymphoma  
Semin. Hematol voll 25 (Suppl 2) : 23 - 33, (1988)
5. Bagley CM, Devita VT, Berard CW, Canellos GP  
Advanced lymphosarcoma: Intensive cyclical combination chemotherapy with cyclophosphamide, vVincristine, and pPrednisolone  
Annals of Internal Medicine 76: 227-234, (1972)

6. Bayerdörffer EA, Neubauer B, Rougier C, Thiede N, Lehn S, Eidt M, Stolte.  
Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection.  
The Lancet (1995) ; 345: 1591- 1594
7. Beaufort F, Schünemann H,  
Malignomtherapie  
W. Zuckschwert Verlag;  
München, Bern, Wien, San Francisco (1987)
8. Bennet MH, Farrer-Brown G, Henry K, Jelliffe AM  
Classification of non-Hodgkin's lymphomas  
Lancet (1974) II 405-406
9. Berger, Engelhardt, Mertelmann  
Das rote Buch  
Hämatologie und Internistische Onkologie (1998)
10. Billroth T.  
Multiple Lymphome. Erfolgreiche Behandlung mit Arsenik.  
Wiener medizinische Wochenschrift 1871; 21: 1065
11. Binet JL, et al  
Chronic lymphocytic leukaemia Proposal for a revised prognostic staging system  
Br J Haematol 48: 365 - 367, (1981)
12. Birkeland SA, Storm HH, LammLU, Barlow L, Blohme I, Forsberg B., Eklund B,  
Fjeldborg O, Friedberg M, Frödin L, Glatte E, Halvorsen S, Holm NV, Jakobsen A,  
Jorgensen HE, Ladeforged J, Lindholm T, Lundgren G, Pukkula E.

- Cancer risk after renal transplantation in the nordic countries, 1964-1986.  
International Journal of Cancer (1995); 60: 183- 189
13. Bishop JM.  
Cancer: What should be done? Science 278:995 (1997)
14. Bremer K, Büchner SA.,Obrecht JP, Stein H.;  
Blut und Blutkrankheiten  
Begemann H.;  
5. Auflage Teil 7 Non-Hodgkin-Lymphom, Seite 169-171  
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1982)
15. Brittinger G, Bartels H, Common H, Dühmke E, Fülle H, Gunzer U, Gyenes T, Heinz R, König E, Meusers P, Paukstat M, Pralle H, Themel H, Köpcke W, Thieme C, Zwingers T, Musshoff K, Stacher A, Brücher H, Herrman F, Ludwig WD, Pribilla W, Burger-Schüler A, Löhr GW, Gremmel H, Oertel J, Gerhartz H., Köppen KM, Boll I.,Huhn D, Binder T, Schoengen A, Nowicki L, Pees HW, Scheurlen PG, Leopold H, Wannemacher M, Schmidt M, Löffler H, Michelmayer G, Thiel E,Zettel R, Rühl U, Wilke HJ, Schwarze EW, Stein H, Feller AC, Lennert K, (Kiel Lymphoma Study Group):  
Clinical and prognostic relevance of the Kiel classification of non-Hodgkin lymphomas: Results of a prospective multicenter study by the Kiel Lymphoma Study Group.  
Hematol. Oncol. 2 (1984): Seite 269-306.

16. Brittinger G, Engelhard M  
Trends der Chemotherapie von Non-Hodgkin-Lymphomen  
In: Leukämie und Lymphome  
Hrsg: Lutz D, Heinz R, Nowotny H, Stacher A  
Urban & Schwarzenberg München Wien Baltimore (1988)
17. Brittinger G, Heinz R, Huhn D, Meusers P, Siegert W, Stacher A, Thiel E, Wilmanns W  
Anwendung des COP-BLAM/IMVP-16 Chemotherapie-Protokolls  
im Rahmen der BMFT-Studie zur Therapie der hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphome,  
Studienprotokoll Essen (1986 )
18. Brittinger G, Meusers P, Engelhard M  
Strategien der Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen  
Der Internist (1986) 27 : 485-497
19. Brittinger G, Meusers P, Musshoff K,  
in Zusammenarbeit mit Gynes T.  
Non-Hodgkin-Lymphom und Plasmozytom in Klinische Onkologie  
Gross R, Schmidt CG  
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (1985)
20. Busch RS, Gospoderowiec K;  
The place of radiation therapy in the management  
of patients with localized non Hodgkin's Lymphoma  
Rosenberg SA, Koplan AS (eds)  
Malignat lymphomas: Etiology, immunology, pathology treatment  
Academic Press. N.Y. p 485, (1982)

21. Cabanillas F, MD;  
The clinical relevance of Biological Techniques applied to Lymphomas
22. Cabanillas F, Hagemeister FB, Bodey G, Freireich EJ.  
IMVP 16: an effective regimen for patients with lymphoma who have relapsed after initial combination chemotherapy  
Blood 60 (1982) 693
23. Carbone PP, Koplan AS, Musshoff K, et al.  
Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification  
Cancer Res. 31: 1860 - 1861, (1971)
24. Chopra R, Goldstone AH  
High Grade non-Hodgkin's Lymphomas  
Department of Hematology,  
University College Hospital, London WCI
25. Coiffier B, Lepage N, 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); Vol 346, 235- 242
26. Coiffier B, Shipp MA, Cabanillas F, Crowther D, Armitage JO, Canellos GP  
Report of the first workshop on prognostic factors in large-cell lymphomas.  
Annals of Oncology, Supp. 2 213 - 217 (1991)

27. Coleman M  
Chemotherapie for large-cell Lymphoma.  
Optimism and caution.  
Ann Intern Med 103 : 140, (1985)
28. Connors JM, Klimo P  
MACOP-B Chemotherapy for Malignant Lymphomas and Related Conditions:  
1987 Update and additional observations.  
Seminars in Hematology, Vol.25, No 2, Suppl 2 (April 1988) : pp 41-46
29. De Vita VT, Hubbard V, Young SM, Robert C, Long DL  
The Role of Chemotherapie in Diffuse Aggressive Lymphomas  
Seminars in Hematology, Vol 25, No 2 , Suppl 2 (April), (1988) pp 2-10
30. De Vita VT, Serpick AA; Carbone PP  
Combination Chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease  
Annals of Internal Medicine 73: 881-895, (1970)
31. Diehl V, Schaadt M, Pfreundschuh M  
Klinische Relevanz der Immunphänotypisierung maligner Lymphome  
Onkologie 9: 114-117; (2/1986)
32. Dorfman RF  
Classifikation of non-hodgkins- lymphomas  
Lancet (1974) I 1295- 1296
33. Dorfman RF  
Pathology of non-Hodgkin's lymphomas:  
New Classification Cancer Treatment Rep. 61 (1977) 945-951

34. Drexler HG, MacLeod RAF, Janssen JWG  
Recurrent chromosomal translocations and fusion genes in leukemia-lymphoma cell lines.  
Leukemia 9: 480-500 (1995)
  
35. Engelhardt M  
Klinische Anwendung der R.E.A.L.-Klassifikation bei hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen der Kiel-Klassifikation: Gewinn oder Verlust an Erkenntnis?  
S. 25-35  
Höffkes H.G., Uppenkamp M. (Hrsg.)  
Maligne Lymphome  
Biologie, Klassifikation und Klinik  
Springer Verlag (1996)
  
36. Engelhardt MH, Brittinger G  
Klinik, Diagnostik und Chemotherapie primär extranodaler  
Non-Hodgkin-Lymphome  
Seite 271 - 280  
Diagnostische und therapeutische Entwicklung in Hämatologie und Onkologie  
W. Zuckschwerdt Verlag (1988)
  
37. Engelhardt M, Gerhartz H, Brittinger G, Engert A, Fuchs R, Gerhartz D, Haunau AR, Hartlapp HJ, Huhn D, et al  
Cytokine efficiency in the treatment of high-grade malignant non-Hodgkin's lymphomas: results of a randomized double-blind placebo-controlled study with intensified COP-BLAM+/-rhGM-CSF.  
Ann Oncol 5 Suppl 2: 123-125 (1994)

38. Engelhardt M, Meusers P, Brittinger G, Brack N, Dornoff W, Enne W, Grassmann W, Gerhartz H, Hallek M, Heise J, Hettchen W, Huhn D, Kabelitz K, Kuse R, Lengfelder E, Ludwig F, Meuthen I, Radtke H, Schadeck C, Schöber C, Schumacher E, Siegert W, Staiger HJ, Terhardt E, Thiel E, Thomas M, Wagner T, Willems MG, Wilmanns W, Zwingers T, Stein H, Tiemann M, Lennert K  
Prospektive multicenter trial for the response-adapted treatment of high-grade malignant non-Hodgkin's lymphomas  
Updated results of the COP-BLAM/IMVP-16 protocol with randomized adjuvant radiotherapy  
Annals of Oncology, Supplement 2 to Volume 2 : 177-180, (1991)
39. Engelhardt M, Pflüger KH, Sack H, Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K  
Non-Hodgkin-Lymphom, Kapitel 34.14.  
Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K  
Compendium der internistischen Onkologie  
Non-Hodgkin-Lymphom, Kapitel 34.14, S. 249-292  
Springer Verlag Band I und II (1997)
40. Engelhardt M, Steinke B, Brittinger G, Hiddemann W, Koch P, Tiemann M  
Non-Hodgkin-Lymphome Kapitel 49 S. 546-565  
Hämatologie Onkologie  
Ostendorf, P.C.; Seeber S.  
Urban & Schwarzenberg, München, Berlin, Baltimore (1997)
41. Epstein MA, Achong YM  
Barr. virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma.  
The Lancet (1964); 1 : 702-703/155

- 
42. Finger LR, Harvey RC, Moore RC, Showe LC, Croce CM  
A common mechanism of chromosomal translocation in T- and B-cell neoplasia.  
Science (1986); 234: 982 - 985
43. Fischer RJ  
Der Morbus Hodgkin und andere Lymphome  
Kapitel 294, Maligne Nicht Hodgkin Lymphome,  
Taschenbuch der Onkologie  
Urban & Schwarzenberg (1983)
44. Fischer RI  
Aktuelle Fragen zur Histopathologie und Klassifikation  
der Non-Hodgkin-Lymphom  
Internist (1986) 27: Seite 473 – 484
- 45.. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM,  
Mitze EM, Glick JH, Coltman CA, Miller TP  
Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive  
chemotherapy regimens for advanced non-hodgkin lymphoma  
N. Engl. J. Med., 328 April 8, (1993), 1002-1006
46. Fisher RI, Longo DL, DeVita VT, Hubbard SM., Miller TP, Young RC  
Long-term follow-up of ProMACE-CytaBOM in non-Hodkin´s lymphomas  
Annals of Oncology Supplement 1 to Volume 2: 33 - 35, (1991)
47. Fonatsch C  
Cytogenetics of malignant lymphomas  
Blut (1988) 57, 101-109

48. Franceschi S  
Epidemiology of Non Hodgkin´s Lymphomas in Europe  
European school of oncology  
Intercity report (1993)
49. Franke A, Gaede B, Spormann H, Kammerer R, Willgerodt C, Mey U, Uhle R,  
Otto Th  
Vorläufige Therapieergebnisse hochmaligner Non-Hodgkin-Lymphome  
In: Leukämie und Lymphome  
Hrsg: Lutz D, Heinz R, Nowotny H, Stacher A  
Urban & Schwarzenberg München Wien Baltimore (1988)
50. Gall EA, Mallory TB  
Malignant lymphoma: a clinico-pathologic survey of 618 cases.  
American Journal of Pathology. (1942); 18: 381 – 429
51. Gattiker HH, Wiltshow E Galton DAG  
Spontaneous regression in non-Hodgkin´s lymphoma  
Cancer 45: 2627 (1980)
52. Gerhartz HH, Thiel E, Hiller E, Nerl C, Wilmanns W, Huhn D  
Vergleich der CHOP- und COP-BLAM-Chemotherapie  
hochmaligner Non-Hodgkin-Lymphome  
Dtsch. med. Wschr. 111 (1986), 1511-1515
53. Gerhartz HH, Wilmanns W, Brittinger G, Engelhardt M, Heinz R, Huhn D,  
Meusers P, Siegert W, Stacher A, Thiel E, Dietzselfbinger H, Doerken B, Dornoff W,  
Enne W, Fuchs R, Heise J, Hettchen W, Kabelitz K, Kuse R, Lengfelder E, Löffler H,  
Metzner D, Nowicki L, Radtke H, Schaefers M, Schumacher E, Seibt H, Staiger HJ,

- Wagner T, Willems MG, Zurborn KH, Zwingers T, Feller AC, v.Schilling C, Stein H, Lennert K  
Multizentrische prospektive risikoadaptierte Studie zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen hoher Malignität  
Einsatz von COP-BLAM/IMVP-16 und randomisierte adjuvante Strahlentherapie-Studienkonzept und vorläufige Ergebnisse  
Onkologie (1/1988) Seite 30-34
54. Gerhartz HH, Wilmanns W, Brittinger G, Engelhardt M, Heinz R, Huhn D, Meusers P, Siegert W, Stacher A, Thiel E, Dietzfelbinger H, Doerken B, Dornoff W, Enne W, Fuchs R, Heise J, Hettchen W, Kabelitz K, Kuse R, Lengfelder E, Löffler ,Metzner D, Nowicki L, Radtke P, Schaefers M, Schumacher E, Seibt H, Staiger HJ, Wagner T, Willems MG, Zurborn KH, Zwingers T, Feller AC, v.Schilling C, Stein H, Lennert K  
Risiko-adaptierte Therapie hochmaligner Non-Hodgkin Lymphome mit COP- BLAM/IMVP-16: Eine prospektive multizentrische Studie  
Onkologie 12: 22-26 (1/1989)
55. Gianni A, Bregni M, Siena S  
High-dose chemotherapie and autologous bone marrow transplantation compared with MACOP-B in aggressive B -cell-lymphoma.  
N Engl J Med 336: 1290-1297
56. Gordon LI, Harrington D, Andersen J, et. al.  
Comparison of a second-generation combination chemotherapeutic regimen (m-BACOD) with a standard regimen (CHOP) for advanced diffuse non-Hodgkin´s lymphoma  
N. Engl. J. Med. 327: 1342 - 1349, (1992)

- 
57. Haas R, Murea S  
Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation bei Patienten mit indolenten NHL.  
Der Onkologe 5/1997:513- 520
58. Hallahan DE, Farrah H, Vokes EE, Bitran JD, Ultmann JE, Golomb HM,  
Weichselbaum RR  
The patterns of failure in patients with pathological stage I and II diffuse histiocytic  
lymphoma treated with radiation theraoie alone.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 17:767-771 (1989)
59. Hammond DW, Hancock BW, Goyns MH  
Chromosome analysis of non-Hodgkin´s lymphomas by fluorescence in situ  
hybridization  
Anals of Oncology 5 (Suppl.1): 51 - 54, (1994)
60. Harris LN, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JKC, Clearly ML, Delsol G, De Wolf-  
Peeters C, Falini B, Gatter KC, Grogan TM, Isaacson PG, Knowles DM, Mason DY,  
Muller-Hermelink HK, Pileri SA, Piris MA, Ralfkiaer E, Warnke RA  
A revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms :  
A proposal from the International Lymphoma Study Group  
Blood, Vol 84, No 5 (September 1), 1994: pp 1361-1392
61. Havemann K, Köppler H, Brittinger G, Steinke B.  
Therapiestrategien für hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome  
Internist (1993) 34: 139-145

62. Heinz R, Neumann E, Aiginger P, Pont J, Schüller J, Walcher G, Hanak H, Radaszkiewitz T, Sinn E, Wirth M, Dittrich C, Schwarzmeier J, Kühböck J, Alth G, Honetz N, Stacher A  
CHOP-Firstline Treatment in NHL with Unfavorable Prognosis-Evaluation of Therapeutic Response and Factors Influencing Prognosis  
Blut (1985) 50: 267-276
63. Herbst H, Stein H  
Epstein-Barr Virus and CD30+ Malignant Lymphomas  
Critical Reviews in Oncogenesis, 4(2) : 191-239, (1993)
64. Herrman R, Ponohon AM, Bacos MP et al.  
Gastrointestinal involvement in Non-Hodgkin-Lymphoma  
Cancer 46: 215 - 222 (1980)
65. Hiddemann W, Unterhalt M, Sack H  
Aktueller Stand in der Therapie von folliculären Keimzentrumslymphomen und Mantelzell-Lymphomen  
Der Internist (1997) 38:122-134
66. Hodgkin T  
On some morbi appearances of the absorbent glands and spleen.  
Medico-chirgical transactions (1832);17:68
67. Huber H, Thaler J, Greil R, Gattringer C, Radaszkiewitz T  
Immunologische Markeruntersuchung bei malignen Lymphomen:  
Diagnostische und prognostische Relevanz  
Onkologie 9:108-113 (2/1986)

- 
68. Hussel T, Isaacson PG, Crabtree JE, Spencer J  
The response of cells from low-grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to *Helicobacter pylori*.  
The Lancet (1993); 342:571-574
69. Isaacson PG, Spencer J  
The biology of low grade MALT lymphoma.  
J Clin Pathol 48: 395-397
70. Kagan J, Croce CM  
Molecular biology of lymphoid malignancies  
Annals of Oncology, Supplement 2 to Volume 2 : 9-21, (1991)
71. Kaplan EL, Meier P  
Nonparametric Estimation from Incomplete Observations  
Journal of the American Statistical Association  
Statistical Association 53 (1958) 457-458
72. Kikuchi M., Mitsui T, Takeshita M, Okamura H, Naitoh H, Eimoto H  
Virus associated adult T-cell leukemia (ATL) in Japan: clinical, histological and immunological studies.  
Hematological Oncology (1986); 4 :67 – 81
73. Klimo P, Connors JM  
MACOP-B Chemotherapie for the treatment of advanced diffuse large-cell lymphoma  
Ann. Intern. Med. 102 (1985), 596-602

74. Köppler H, Pflüger KH, Eschenbach I et al  
CHOP-VP16 chemotherapie and involved field irradiation for high-grade non-hodgkin's lymphomas: A phase II multicenter study.  
Br.J. Cancer 60 :79-82 (1987)
75. Köppler H, Pflüger KH, Eschenbach I et al.  
Randomised comparison of CHOEP versus alternating hCHOEP/IVEP for high-grade non-Hodgkin's lymphomas:  
Treatment results and prognostic risk factors analysis in a multi-centre trial.  
Ann. Oncol. 5 (1994) 49-55
76. Korbjahn P, Anagnostopoulos I, Hummel M, Tiemann M, Dallenbach F, Parwaresch MR, Stein, H.  
Frequent latent Epstein-Barr-Virus infection of neoplastic T-Cells and bystander B-Cells in HIV-negative European peripheral pleomorphic T-Lymphomas  
Supported by the Deutsche Forschungsgemeinschaft, Projekt HU 557/1-1 and the Deutsche Krebshilfe Projekt M 25/89/St 1
77. Laurance J, Coleman M, Allen SL, Silver RT, Pasmantier M  
Combination Chemotherapy of Advanced Diffuse Histiocytic Lymphoma with the Six-Drug COP-BLAM Regimen  
Annals of Internal Medicine (1982); 97 : 190-195
78. Leib-Mösch C, Brack-Werner R, Salmons B, Schmidt J, Strauss PG, Hellmann R, Erfle V  
The Significance of Retroviruses in Oncology  
Onkologie (1990); 13:405-414

- 
79. Lennert K  
Histopathologie der Non-Hodgkin-Lymphome nach der Kiel-Klassifikation  
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1981)
80. Lennert K  
Zur Kiel-Klassifikation der malignen Lymphome  
Diagnostik und Therapie der Non-Hodgkin-Lymphome  
Diehl, V; Sack, H;  
Aktuelle Onkologie Band 12, Seite 3 - 8  
W. Zuckschwerdt Verlag München, Bern, Wien (1984)
81. Lennert K, Feller AC  
Histopathologie der Non-Hodgkin-Lymphome (nach der aktualisierten  
Kiel-Klassifikation)  
2. Auflage  
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1990)
82. Lennert K, Mori N, Stein H, Kaiserling E  
Lymphoproliferative Erkrankungen  
Klinische Onkologie  
Gross, R.; Schmidt, C.G.;  
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (1985)  
13.20 - 13.34
83. Longo DL, DeVita VT, Duffey PL et al.  
Superiority of ProMACE-CytaBOM over ProMACE-MOPP in the treatment  
of advanced diffuse aggressive lymphoma.  
Results of a prospektive randomized trial

- J Clin Oncol 9 : 25 - 38, (1991)
84. Lukes RJ, Collins RD  
A functional approach to the classification of malignant lymphoma  
Muschoff, K.; Diagnosis and therapie of malignant lymphome  
Resent Results Cancer Research 46, Seite 18 – 30 (1974)
85. McKelvey EM, Gottlieb JA, Wilson HE, Haut A, Talley RW, Stephens R, Lane M, Gamble JF, Jones SE, Grozea PN, Guttermann J, Coltman C, Moon TE  
Hydroxyldaunomycin (Adriamycin), Combination chemotherapy in malignant lymphoma  
Cancer 38: 1484 - 1493 (1976)
86. Meier CR  
Maligne Non-Hodgkin-Lymphome, Erscheinungsformen und Behandlung  
Aktuelle Probleme der Hämatologie und internistischen Onkologie  
Schmidt, CG(1983)
87. Meusers P, Zou P, Brittinger G  
Empfehlungen zur standardisierten Tumorthherapie:  
Non-Hodgkin-Lymphom  
Deutsches Ärzteblatt 83: 2449 - 2454 (1986)
88. Meyer RM, Quirl I, Skillings JR, Cripps MC, Bramwell VHC, Weinerman WH, Gosoadorowicz MK, Burns BF, Sargeant AM, Sheper LE, Zee B, Hryniuk WM  
Escalated as compared with standard doses of doxorubicin in BACOP therapy for patients with non-Hodgkin's lymphoma.  
New Engl. J Med 329:1770-1776

- 
89. Miller TP, Dana BW, Weick JK, Jones SE, Coltman CA, Dahlberg S, Fisher RI  
Southwest Oncology Group  
Clinical Trials for Intermediate and High-grade non-Hodgkin's Lymphomas  
Seminars in Hematology, Vol 25 No 2 Suppl 2 (April)  
(1988) pp 17-22
90. Müller-Hermelink HK  
Malignant lymphomas other than Hodgkin's disease  
Uehlinger E(ed)  
Handbuch der speziellen Anatomie und Histologie  
Band 1/3 B, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1987)
91. Müller-Hermelink HK  
Biologische und morphologische Grundlage der R.E.A.L.-Klassifikation  
S.12-24  
Höffkes H.G., Uppenkamp M. (Hrsg.)  
Maligne Lymphome, Biologie, Klassifikation und Klinik  
Springer Verlag (1996)
92. Müller-Hermelink HK, Greiner A  
Autoimmunerkrankungen und maligne Lymphome.  
Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (1992); 76:96-109
93. Musshoff K  
Klinische Stadieneinteilung der NHL.  
Strahlentherapie (1977); 153: 218 - 221

- 
94. Musshoff K  
Die Strahlentherapie des Non-Hodgkin-Lymphom.  
Indikation und Probleme  
Stacher, A.; Höcker, P.  
Lymphknotentumore 157-165, München, Urban & Schwarzenbach (1979)
95. Musshoff K, Schmidt-Vollmer H,  
Prognosis of non-hodgkin-lymphomas with special emphasis on the staging  
classification.  
Z Krebsforschung 83: 323-341 (1975)
96. Musshoff K, Schmidt-Vollmer H  
Prognosis of non-Hodgkin's-Lymphomas with special  
emphasis on the staging classification  
Z Krebsforschung (1983): 823
97. Oster W, Herrmann F, Lindemann A, Burkert M, Gamm H, Roux A,  
Meyenburg W, Hinterberger R, Schaefgen W, Mauch M, Kreiter H, Mertelsmann, R.  
MACOP-B-Chemotherapie bei rezidierten und erstmanifestierten  
hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) sowie bei NHL  
mit Grenzfällen hoher und mittlerer Malignität  
In: Leukämie und Lymphome. Hrsg: Lutz D, Heinz R, Nowotny H, Stacher A  
Urban & Schwarzenberg München Wien Baltimore (1988)
98. Peto R, Pete J  
Asymptotically Efficient Rank Invariant Test Procedures (with Discussion)  
Journal of the Royal Statistical Society A 135 (1972) 185-206

- 
99. Pfreundschuh M, Truemper L, Kloess M, Schmits R, Feller A.C., Rudolph C, Reiser M, Hossfeld DK, Metzner D, Hasenclever D, Schmitz N, Glass B, Rube C, Löffler M.  
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 Aug 1; 2004; Vol 104 No 3, 626-641
100. Pluda JM, Yarchoan R, Broder S  
The occurrence of opportunistic Non-Hodgkin's  
Lymphomas in the setting of infection with the human immunodeficiency virus  
Annals of oncology, Supplement 2 to Volume 2:191 - 200, (1991)
- 101 Portlock CS, Rosenberg SA  
No initial therapy for stage III and IV  
non Hodgkin's lymphomas of favorable histologic types  
Ann intern. Med. 90: 10 (1979)
102. Pott C, Bolz I, Bonnekesen K, Linke B, Tiemann M, Kneba M  
Molekulargenetische Befunde bei malignen Lymphomen.  
Nachweis und klinische Bedeutung S. 51-64 Höffkes H.G., Uppenkamp M. (Hrsg.)  
Maligne Lymphome Biologie, Klassifikation und Klinik Springer Verlag (1996)
103. Rai KR  
Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia  
Blood 46: 219 - 234, (1975)

104. Rappaport H  
Tumors of the hematopoietic system;  
Atlas of Tumor Pathology, Armed Forces Institute  
of Pathology, Washington D.C. Sect. III  
Fasc. 8: Seite 91 - 156 (1966)
105. Reed JC, Kitada S, Takayama S, Miyashita T  
Regulation of chemoresistance by the bcl-2 oncoprotein  
in non-Hodgkin's lymphoma and lymphocytic leukemia cell lines  
Annals of Oncology 5 (Suppl.1): 61 - 65, (1994)
106. Ries LAG, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA und Edwards BK (EDS).  
Cancer statistics Review, 1973-1995.  
National Cancer Institute: Bethesda, MD 1998
107. Rilke F, Lennert K  
Bezug der Kiel-Klassifikation zu anderen neuen Lymphom-Klassifikationen und  
besonders zur Working Formulation  
Lennert, K.  
Histopathologie der Non-Hodgkin-Lymphom (nach der Kiel-Klassifikation)  
Springer Berlin, Heidelberg, New York(1981)
108. Robb-Smith AHT  
Reticulosis and reticulosarcoma.  
A histologic classification. Journal of Pathology and Bacteriology (1938); 47: 457-481

- 
109. Rosenberg SA et al.  
The Non Hodgkin's Lymphoma  
Pathologic Classification Project  
National Cancer Institute sponsored study of  
classifications of non-Hodgkin's Lymphomas  
Summary and description of a working formulation  
for clinical usage  
Cancer 49: Seite 2112 - 2135, (1982)
110. Sack H  
Klinik und Prognose primär extranodaler Non-Hodgkin-Lymphome  
Diagnostische und therapeutische Entwicklung in Hämatologie und Onkologie  
Seite 265 - 270  
W. Zuckschwerdt Verlag (1988)
111. Schaadt M, Diehl V  
Maligne Lymphome  
Classen, Diehl, Kochsiek  
Innere Medizin  
Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore (1991)
112. Schaefer HE, Herbst EW, Riede UN  
Hämatopoetisches und lymphatisches System S. 514  
Riede UN, Schaefer HE, Wehner, H.;  
Allgemeine und spezielle Pathologie  
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (1989)

113. Schmits R, Hartmann F, Beelen D, Pfreundschuh M  
Neue Standards in der Therapie aggressiver Lymphome.  
Der Onkologe Vol, 7 (2001) 998 - 1013
114. Schwarze EW  
Non-Hodgkin-Lymphom Cytologie und Cytochemie  
Veröffentlichung aus der Pathologie Band 123  
Gustav Fischer Verlag Stuttgart, New York (1986)
115. Schwarze EW  
Primär extranodale Non-Hodgkin-Lymphome:  
Ihre Histologie, bevorzugte Lokalisation, Häufigkeit und Pathogenese  
Diehl V, Sack H  
Diagnostik und Therapie der Non-Hodgkin-Lymphome  
Seite 131 - 137  
Zuckschwerdt, München, Bern, Wien (1983)
116. Senn HJ, Drings P, Glans A, Jungi WF, Sauer R, Schlag P  
Checkliste Onkologie  
Georg Thieme; Stuttgart, New York (1992)
117. Shipp MA,  
The current Status of Staging in large cell Lymphoma
118. Shipp MA  
Prognostic Factors in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma:  
Who has „ high-risk“ Disease?  
Blood, Vol 83, No 5 (March 1), 1994: pp 1165-1173

119. Shipp MA, Harrington DP, Klatt MM et al.  
Identification of major prognostic subgroups of patients with large-cell lymphoma treated with m-BACOD or M-BACOD  
Ann Intern Med; 104: 757 - 65, (1986)
120. Shipp et al.  
A predictive model for aggressive NHL  
The international Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project  
N. Engl. J. Med. 329: No 14 987- 994
121. Shipp MA, Neuberg D, Janicek M, Canellos GP, Shulman LN  
High dose CHOP as initial therapy for patients with poor-prognosis aggressive Non-Hodgkin's lymphoma: A dose-finding pilot study.  
J Clin Oncol 13: 2916-2923
122. Shipp MA, Yeap BY, Harrington DP et al  
The m-BACOD combination chemotherapy regimen in large-cell lymphoma: analysis of the completed trial and comparison with the M-BACOD regimen  
J Clin Oncol 8: 84-93, (1989)
123. Siebert N, Zhang Y, Matthiesen P, Weber-Matthiesen B, Schlegelberger B  
Molekularzytogenetische Untersuchungen bei malignen Lymphomen:  
Neue Erkenntnisse für Biologie, Klassifikation und Klinik durch FISH, FISH und CGH  
S. 73-88  
Höffkes H.G., Uppenkamp M. (Hrsg.)  
Maligne Lymphome  
Biologie, Klassifikation und Klinik

- Springer Verlag 1996
124. Somers R, Carde P, Thomas J et al.  
EORTC study of non-Hodgkin's lymphomas:  
Phase III study comparing  
CHVP-VB and ProMACE-MOPP in patients with stage II, III, and IV intermediate  
and high grade lymphoma.
125. Stansfeld AG, Diebold J, Noel H, Kapanci Y, Rilke F, Keleny G, Sundstrom C,  
Lennert K, van Unnik JA, Mioduszewska O, Wright DH.  
Updated Kiel classification for lymphomas  
The Lancet, February (6/1988)  
Seite 292 – 293
126. Stein H  
Die neue WHO Klassifikation der malignen Lymphome.  
Der Pathologe 2/ 2000 101-105
127. Stein H, Dallenbach F  
Diffuse large cell Lymphomas of B- and T-cell type  
Neoplastic Hematopathology  
European School of Oncology, Lugano June 6-8, (1993)
128. Stein H.,Lennert K, Feller A, Mason DY  
Immunohistological analysis of human lymphoma:  
Correlation of histological and immunological  
categories  
Advance. Cancer Res. 42 (1984) 67 - 147

129. Sternberg C  
Über eine eigenartige unter dem Bild der Pseudoleukämie verlaufende Tuberkulose  
des lymphatischen Apparates.  
Zeitschrift der Heilkunde (1898);19:21
130. Stolte M  
Helicobacter pylori gastritis and gastric MALT lymphome  
Lancet (1992) 339: 745-746
131. Tesch H, Stein H, Diehl V  
Zell- und Molekularbiologie von malignen Lymphomen  
Internist (1993) 34: 89-96
132. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project (1997) A clinical evaluation of  
the International  
Lymphoma Study Group Classification of Non-Hodgkin's Lymphoma.  
Blood 89 :3909-3918  
Thiemann M, Trümper L  
Pathologie, Biologie und Klassifikation maligner NHL Klinische Implikationen.  
Der Onkologe (2001); 940-959
133. Tondini C, Zanini M, Lombardi F, Bengala C, Rocca A, Giardini R,  
Buzzoni R, Valgusa P, Bonadonna G  
Combined modality treatment with primary CHOP chemotherapy followed  
by locoregional irradiation in stage I or II histologically aggressive  
non- Hodgkin's lymphomas.  
J. clin. Oncol. 11 (1993) 720-725

134. Trenn G, Engelhardt M, Brittinger G  
Hochmaligne Non Hodgkin Lymphome  
Seite 269 - 302  
In. Seeber, S.; Schütte, J.;  
Therapiekonzepte Onkologie  
Springer Verlag Berlin Heidelberg (1997)
135. Trümper L, Pfreunds Schuh M  
Therapiestrategien bei hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen  
S. 146-157  
Höffkes H.G., Uppenkamp M. (Hrsg.)  
Maligne Lymphome  
Biologie, Klassifikation und Klinik  
Springer Verlag 1996
136. Trümper L, Renner CH, Nahler M, Engert A, Koch P, Diehl V, Pfreunds Schuh M  
Intensivication of the CHOEP regimen for high-grade non-Hodgkin's lymphoma by G-  
CSF: Feasibility of the 14-day regimen.  
Onkologie 17:69-71 (1994)
137. Vaughan Hudson B, Vaughan Hudson G, Macc Lennan KA, Anderson L,  
Linch DC  
Clinical stage 1 non-hodgkin's lymphoma: long term follow-up of patients treated by  
the British National Lymphoma Investigation with radiotherapie alone as initial  
therapie.  
Br J Cancer 69:1088-1093 (1994)

138. Virchow R  
Die krankhaften Geschwülste.  
Berlin: Hirschwald, (1863)
139. Vose JM, Armitage JO;  
The present Status of therapy for patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma  
Annals of Oncology,  
Supplement 2 to Volume 2 : 71 - 176 , (1991)
140. Walshe R., Engert A, Diehl V  
Aktuelle Entwicklungen in der Hämatologie und internistischen Onkologie  
Der Internist 4 S- 346 – 354 (1998)
141. Wannemacher M, Pfannmüller E  
Radiotherapie der Non-Hodgkin-Lymphome  
Internist 27: Seite 498 - 505, (1986)
142. Weick JK, Dahlberg S, Fisher RIO et al.(1991)  
Combination chemotherapy of intermediate-grade and high-grade  
non-Hodgkin's lymphomas with MACOP-B:  
a southwest oncology group study.  
J Clin Oncol 9: 748-753
143. Weick J, Dahlberg S, Miller Tet al.  
The treatment of non-Hodgkin's lymphoma with m-BACOD,Pro MACE-Cyta BOM  
and MACOP-B  
The Southwest Oncology Group (SWOG) experience (abstr.)  
Proc Am Soc Clin Oncol (1989); 8:254

- 
144. Weissenburger DD  
Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma: Recent findings regarding  
an emerging epidemic  
Annals of Oncology 5 (Suppl. I): 19 - 24, (1994)
145. Weisenburger DD  
Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma: recent findings an emerging epidemic.  
Annals of Oncology (1994); 5 Suppl 1:S. 19-24
146. Wilks SS  
Cases of enlargement of the lymphatic glands and spleen (or Hodgkin's Disease), with  
remarks.  
Guys Hosp Resp (1865); 11:56-67
147. Young BD  
Molecular analysis of lymphomas  
European School of Oncology, Lugano June 6-8, (1993)
148. Zarrabi MH, Rosner F  
Second neoplasms in Hodgkin's disease: current controversies.  
Hematology/ Oncology Clinics of North America (1989); 3 :303-318

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. R. Mesters für die Überlassung des Themas und die Anfertigung des ersten Gutachtens.

Danken möchte ich auch Frau Dr. M. Nahler für ihre fachliche Unterstützung.

Hubert Froning danke ich, weil er mir durch seine Computerkenntnisse die Arbeit erleichtert hat.

Meinem Mann danke ich für die Unterstützung während der Erstellung der Dissertation.

Herzlich danken möchte ich auch meiner Familie.

## **Lebenslauf**



**I: Anhang**

|                                      | Grad 0               | Grad 1   | Grad 2   | Grad 3   | Grad 4  |
|--------------------------------------|----------------------|--|--|--|---|
| Hämoglobin ( g/100 ml )              | <sup>3</sup> 11.0    | 9.5 -10.9  | 8.0 - 9.4  | 6.5 - 7.9  | < 6.5   |
| Leukozyten (1000/mm <sup>3</sup> )   | <sup>3</sup> 4.0     | 3.0 - 3.9  | 2.0 - 2.9  | 1.0 - 1.9  | < 1.0   |
| Granulozyten (1000/mm <sup>3</sup> ) | <sup>3</sup> 2.0     | 1.5 - 1.9  | 1.0 - 1.4  | 0.5 - 0.9  | < 0.5   |
| Thrombozyten (1000/mm <sup>3</sup> ) | <sup>3</sup> 100.000 | 75 - 99  | 50 - 74  | 25 - 49  | < 25  |
| Haemorrhagie                         | keine                | Petechien  | wenig Blutverlust  | hoher Blutverlust                                      | Blutverlust führt zur Schwäche                              |
| Bilirubin                            | £1.25 x              | 1.26-2.5.x N                                     | 2.6-5 x N  | 5.1 - 10 x N   | 10 x N  |
| SGOT/SGPT                            |                      | 1.26-2.5.x N                                     | 2.6-5 x N  | 5.1 - 10 x N   | 10 x N  |
| Alkalische Phosphatase               |                      | 1.25-2.5.x N                                     | 2.6-5 x N  | 5.1 - 10 x N   | 10 x N  |
| Mundschleimhaut                      | normal               | Wundsein/Erytheme                                | Erytheme, Ulceration<br>feste Ernährung möglich                              | Ulceration, erfordert<br>flüssige Ernährung            | Nahrungsaufnahme<br>ist nicht möglich                       |
| Übelkeit/ Erbrechen                  | keine                | Übelkeit   | vorübergehend Erbrechen  | Erbrechen erfordert Therapie                           | nicht beherrschbares  |
| Diarrhoe                             | keine                | vorübergehend<br>< 2 Tage                        | tolerabel, aber > 2 Tage   | intolerabel, Therapie<br>erforderlich                  | haemorrhagische Dehydratation                               |
| Blutharnstoff                        | 1,25 x N             | 1,26 -2,5 x N                                    | 2,6 - 5 x N  | 5 - 10 x N   | > 10 x N  |
| Kreatinin                            | 1,25 x N             | 1,26 -2,5 x N                                    | 2,6 - 5 x N  | 5 - 10 x N   | > 10 x N  |
| Proteinurie                          | keine                | 1+,> 0,3g/100 ml                                 | 2-3+,> 0,3g/100 ml   | 4+,> 1,0 g/100 ml                                      | nephrotisches Syndrom                                       |
| Haematurie                           | keine                | mikroskopisch                                    | makroskopisch  | makroskopisch +<br>Blutgerinnsel                       | obstruktive<br>Uropathie                                    |
| Lungenfunktion                       | normal               | milde Symptome                                   | Belastungsdyspnoe  | Ruhedyspnoe  | vollständige Bettruhe nötig                                 |
| Fieber                               | kein                 | Fieber < 38°C                                    | Fieber 38° C - 40° C   | Fieber > 40° C   | Fieber mit RR-Abfall  |
| Allergie                             | keine                | Oedeme   | Bronchospasmen, keine<br>parenterale Therapie erforderlich                   | Bronchospasmen, parenterale<br>Therapie erforderlich   | anaphylaktische<br>Reaktion                                 |
| Haut                                 | normal               | Erytheme   | trockene Abschuppung,<br>Bläschenbildung, Pruritus                           | feuchte Abschuppung<br>Ulceration, erfordert           | exfoliative Dermatitis<br>Nekrosen, die chir. Eingriff      |
| Haarverlust                          | kein                 | minimal  | mäßige, ungleichmäßige<br>Alopezie   | komplette Alopezie<br>aber reversibel                  | komplette irreversible<br>Alopezie                          |
| Infektion                            | keine                | leichte Infektion                                | mäßige Infektion   | schwere Infektion                                      | schwere Infektion RR-Abfall                                 |
| Kardiale Arrhythmie                  | keine                | Sinus-Tachykardie<br>> 110 in Ruhe               | monotope VES, atriale<br>Arrhythmien   | polytope VES   | ventrikuläre<br>Tachykardie                                 |
| Herzfunktion                         | normal               | asymptomatisch, aber<br>pathologischer<br>Befund | vorübergehende symptomatische<br>Dysfunktion, keine Therapie<br>erforderlich | symptomatische Dysfunktion,<br>spricht auf Therapie an | symptomatische Dysfunktion<br>spricht auf Therapie nicht an |
| Perikarditis                         | keine                | asymptomatischer<br>Perikarderguß                | symptomatisch, Punktion nicht<br>erforderlich                                | Tamponade, Punktion<br>erforderlich                    | Tamponade, chir. Eingriff<br>erforderlich                   |
| Bewußtsein                           | wach                 | vorübergehend<br>Lethargie                       | Somnolenz<br>< 50% der Wachzeit  | Somnolenz<br>> 50% der Wachzeit                        | Koma  |
| Periphere Neurotoxizität             | keine                | Parästhesien u./o. verr.<br>Sehnenreflex         | schwere Parästhesien u./o.<br>Muskelschwäche                                 | intolerable Parästhesien u./o.<br>motorische Paresen   | Paralyse  |
| Obstipation                          | keine                | wenig  | mäßig  | Blähbauch  | Blähbauch und Erbrechen                                     |
| Schmerzen                            | keine                | wenig  | mäßig  | stark  | unerträglich  |