

Aus der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Charakteristika, Therapiestrategien und Prognose von Patienten über 70 Jahren mit
Diffus großzelligem B-Zell Lymphom in den Jahren 2003 bis 2015 – Datenanalyse
und Vergleich mit nationalen und internationalen Ergebnissen

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Felix Freudenberger
aus Aschaffenburg

Mainz, 2020

Tag der Promotion: 30.06.2020

Meinen Eltern und Lena,
für den Rückhalt und die bedingungslose Unterstützung

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis.....	VIII
Tabellenverzeichnis.....	IX
1. Einleitung.....	1
2. Literaturdiskussion	2
2.1. Definition	2
2.2. Epidemiologie.....	3
2.3. Pathogenese und Ätiologie	3
2.4. Klinisches Bild	7
2.5. Diagnostik	8
2.5.1. Pathologie.....	8
2.5.2. Staging.....	9
2.6. Klassifikationen, Stadieneinteilung, Prognoseindizes	9
2.6.1. Klassifikation der Lymphome	9
2.6.2. Stadieneinteilung der Lymphome.....	11
2.6.3. Prognoseindizes	13
2.7. Therapiestrategien	16
2.7.1. Therapieintention	16
2.7.2. Therapie allgemein	16
2.7.3. Therapie des DLBCL	19
2.7.4. Therapieevaluation	23
3. Patienten und Methoden	26
3.1. Patientenauswahl.....	26
3.2. Methoden der Datenerhebung	26
3.3. Methoden der Statistischen Analyse	27
4. Ergebnisse	28
4.1. Deskriptiver Teil	28

4.2. Gesamtüberleben.....	37
4.3. Progressionsfreies Überleben	43
5. Diskussion	50
5.1. Fehlerdiskussion	50
5.2. Ergebnisdiskussion - Deskriptiver Teil	51
5.3. Ergebnisdiskussion - Gesamtüberleben.....	57
5.4. Ergebnisdiskussion - Progressionsfreies Überleben	60
6. Zusammenfassung	64
7. Literaturverzeichnis	66

Abkürzungsverzeichnis

ABC-Subtyp = Aktivierte B-Zellen artiger Subtyp (engl. activated B-cell like subtype)

AID = Aktivierungsinduzierte Cytidin-Desaminase

ALT = Alanin-Aminotransferase

AST = Aspartat-Aminotransferase

BCL2 u. 6 = B-Zell-Lymphom-Protein 2 u. 6 (engl. B-cell lymphoma protein 2 and 6)

BMI = Body Mass Index

CAR = Chimärischer Antigenrezeptor

CD = Unterscheidungsgruppen (engl. Cluster of Differentiation)

CHOP = Chemotherapie-Schema mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon

CIRS-G = Kumulative Bewertungsskala für geriatrische Patienten (engl. Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics)

CR = Komplette Remission (engl. complete remission)

CT = Computertomographie

DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (engl. Diffus Large B-Cell-Lymphoma)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

FDG = Fluordesoxyglucose

FISH = Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung

GCB-Subtyp = Keimzentrums B-Zellen artiger Subtyp (engl. germinal center B-cell like)

HBV = Hepatitis-B Virus

HCV = Hepatitis-C Virus

HIV = Humanes Immundefizienz Virus

IPI = Internationaler Prognostischer Index

LDH = Laktatdehydrogenase

MUM1 = IRF4 = Interferon Regulationsfaktor 4

MYC = Onkogenes Protein

NF- κ B = Nuklearer Faktor Kappa B („kappa-leichte-Ketten-Verstärker“ von aktivierten B-Zellen)

NHL = Non-Hodgkin-Lymphom

OS = Gesamtüberleben (engl. Overall survival)

PCR = Polymerase Kettenreaktion (engl. polymerase chain reaction)

PET = Positronenemissionstomographie

PFÜ = Progressionsfreies Überleben

PR = Partielle Remission

PFS = Progressionsfreies Überleben (engl. progression free survival)

RAG = Rekombinationsaktivierendes Gen (engl. recombination activating gene)

SHM = Somatische Hypermutationen

WHO = Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organisation)

ZNS = Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1, Lymphomgenese	4
Abbildung 2, Stadienverteilung nach Lugano	30
Abbildung 3, Regionale Verteilung des Lymphknotenbefalls.....	31
Abbildung 4, Allgemeinzustand nach ECOG	31
Abbildung 5, Prognoseverteilung nach IPI	32
Abbildung 6, Säulendiagramm der Laborwerte	33
Abbildung 7, Initiales Therapieansprechen nach Stadium.....	35
Abbildung 8, Initiales Therapieansprechen nach IPI	35
Abbildung 9, Initiales Therapieansprechen bei erhöhtem LDH-, β 2-Mikroglobulin-Wert	36
Abbildung 10, Gesamtüberleben ab Erstdiagnose	37
Abbildung 11, Gesamtüberleben nach Lugano-Klassifikation	38
Abbildung 12, Gesamtüberleben nach IPI.....	39
Abbildung 13, Gesamtüberleben nach LDH-Wert	40
Abbildung 14, Gesamtüberleben nach Therapie	40
Abbildung 15, Gesamtüberleben bei vollständiger Therapie mit R-CHOP21	41
Abbildung 16, Gesamtüberleben nach Remissionsstatus	42
Abbildung 17, Gesamtüberleben bei Rezidiv	42
Abbildung 18, Gesamtüberleben ab 1. Rezidiv	43
Abbildung 19, PFÜ ab Erstdiagnose	44
Abbildung 20, PFÜ nach Lugano-Klassifikation.....	44
Abbildung 21, PFÜ nach ECOG	45
Abbildung 22, PFÜ nach IPI	46
Abbildung 23, PFÜ nach LDH-Wert.....	46
Abbildung 24, PFÜ nach β 2-Mikroglobulin-Wert	47
Abbildung 25, PFÜ nach Lymphozyten-Wert.....	47
Abbildung 26, PFÜ hinsichtlich Therapie.....	48
Abbildung 27, PFÜ nach Remissionsstatus.....	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1, Änderungen der Lugano-Klassifikation	13
Tabelle 2, Internationaler Prognostischer Index	14
Tabelle 3, Prognostische Interpretation des IPI	14
Tabelle 4, Prognose altersadjustierter IPI	15
Tabelle 5, IPI in der Rituximab-Ära.....	15
Tabelle 6, Remissionskriterien der Lugano Klassifikation	24
Tabelle 7, Absolute und relative Häufigkeiten des Patientenkollektivs	29

1. Einleitung

Das Diffus großzellige B-Zell-Lymphom (engl.: Diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) ist eine bösartige Erkrankung des lymphatischen Systems und stellt in Deutschland die häufigste Entität unter den Non-Hodgkin-Lymphomen im Erwachsenenalter dar. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei etwa 70 Jahren. In Anbetracht der demographischen Entwicklung Deutschlands wird voraussichtlich die Zahl der Neuerkrankungen im hohen Lebensalter weiter steigen.

Junge und fitte Patienten mit einem DLBCL können heute einer kurativen Therapie zugeführt werden. Mit Hochdosistherapiekonzepten, autologer und allogener Stammzelltransplantation sowie CAR-T-Zell-Therapie ist eine langfristige Remission auch in der Zweit- und Drittlinientherapie möglich.

Geriatrische Patienten haben aufgrund ihres reduzierten Allgemeinzustands und vorhandener Komorbiditäten nur eingeschränkte Therapieoptionen.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die bisherigen Krankheits- und Therapieverläufe von Patienten über 70 Jahren mit der Diagnose DLBCL an der Universitätsmedizin Mainz zu evaluieren. Hierzu wurde der bisherige Behandlungs- und Therapieerfolg mit nationalen und internationalen Studienergebnissen verglichen. Die Patientendaten wurden anhand möglicher Risikomarker und innerhalb prognostischer Risikomodelle wie dem Internationalen Prognostischen Index betrachtet, um relevante Handlungsfelder für gegenwärtige und zukünftige, geriatrische DLBCL-Patienten zu identifizieren.

Zudem dienen die gewonnenen Daten als Grundlage weiterführender Untersuchungen an biologischem Material im Rahmen der zunehmenden Diversifizierung der biologischen Entitäten.

2. Literaturdiskussion

2.1. Definition

Die heterogene Gruppe der malignen Lymphome umfasst hämatologische Erkrankungen, welche als Ausgangspunkt die Entartung einer Zelle des lymphatischen Systems gemeinsam haben. Historisch bedingt wird das Hodgkin-Lymphom von den Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) unterschieden. Innerhalb der NHL differenziert man zwischen verschiedenen Subtypen anhand von Aggressivität, Zelltyp und Morphologie des Lymphoms. Meist ist die Ursprungszelle ein B-Lymphozyt, seltener ein T-Lymphozyt.

Das diffus großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) stellt eine heterogene Gruppe aggressiver Lymphome dar und ist das am häufigsten diagnostizierte NHL weltweit. Die Morphologie der entarteten Zellen bedingte die Namensgebung des DLBCL. Eine Genexpressionsanalyse ermöglicht die Einteilung in weitere morphologisch nicht unterscheidbare Subtypen. Etabliert ist die Unterscheidung zwischen dem ABC-Subtyp (*activated B-cell*), der von einer aktivierten B-Zelle abstammt, und dem GCB-Subtyp (*germinal center B-cell*), der von einer B-Zelle des Keimzentrums eines Lymphknotens abstammt. Die biologische Klassifizierung des DLBCL ist nicht abschließend geklärt, sondern entwickelt sich kontinuierlich weiter. Unter anderem erarbeiteten Chapuy et al. eine sinnvolle Einteilung in fünf Subtypen anhand Genexpression und Prognose (1).

Des Weiteren werden nach WHO-Klassifikation weitere aggressive B-Zell Lymphome unterschieden, beispielsweise das High-Grade B-Zell Lymphom, das Epstein-Barr-Virus positive B-Zell Lymphom und das primär mediastinale B-Zell Lymphom.

Die jeweiligen Subtypen unterscheiden sich unter anderem im klinischen Verlauf, Therapieansprechen sowie Gesamtüberleben (2). Die Beurteilung der Subtypen ist daher von großer prognostischer Bedeutung.

2.2. Epidemiologie

Die Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome ist die am häufigsten vorkommende bösartige, hämatologische Krebserkrankung weltweit (3). Das NHL tritt gehäuft in entwickelten Ländern, besonders Australien, Nordamerika sowie West- und Nord-Europa, auf. Seltener erkranken Menschen in Asien, West-Afrika und Ost-Europa. Weltweit ist die Inzidenz von Männern im Verhältnis zum weiblichen Geschlecht ca. 1,3-fach erhöht (geschätzte Inzidenz 2012 weltweit: ♂= 217.600, ♀=168.100) (4).

Laut Robert-Koch-Institut erkrankten in Deutschland im Jahr 2012 ca. 16000 Menschen an einem NHL. Hierzulande steigt das Erkrankungsrisiko mit zunehmendem Alter nahezu kontinuierlich an. Erkrankte Männer sind bei Diagnosestellung im Durchschnitt 70 Jahre, Frauen 72 Jahre alt. Die Zahl der Neuerkrankungen hat langfristig eher zugenommen, die Mortalität dagegen ist seit ca. 20 Jahren rückläufig. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten von 66% bei Männern und 69% bei Frauen zeugen von einer leicht erhöhten Mortalität des männlichen Geschlechts. Somit versterben in Deutschland etwa 6000 Menschen jährlich an einem NHL.(5)

Betrachtet man das DLBCL, als eine der häufigsten Neoplasien des Lymphsystems isoliert, erkrankten laut Robert-Koch-Institut in Deutschland zwischen 2011-2013 jährlich gemittelt 5060 Menschen, davon 2430 Frauen (48%) und 2630 Männer (52%). Das mediane Erkrankungsalter belief sich auf 71 Jahre. (6)

2.3. Pathogenese und Ätiologie

Lymphome können auf verschiedensten Ebenen der Entwicklung von Lymphozyten durch Entartung von Zellen des lymphatischen Systems entstehen. Hierbei spielen verschiedene Faktoren eine entscheidende Rolle, wobei es im Gegensatz zu einigen anderen Tumoren bei den malignen Lymphomen meist nicht gelingt, eine eindeutige Ursache zu definieren.

Bei der Entstehung von B-Lymphozyten kommt es regelhaft zu DNA-Modifikationen auf der Ebene des primären lymphatischen Gewebes (Knochenmark) sowie des sekundär lymphatischen Gewebes (Lymphknoten, Milz, Tonsillen). Hierdurch sind die Zellen allerdings anfällig für genetische Läsionen wie Chromosomenaberrationen

oder Genmutationen (siehe Abbildung 1). Werden diese Läsionen nicht umgehend repariert, oder wird die betroffene Zelle nicht zur Apoptose geführt, oder verschaffen diese Modifikationen der Zelle gar einen Vorteil, kann es zum unkontrollierten Wachstum und zur Entstehung eines B-Zell-Lymphoms kommen.

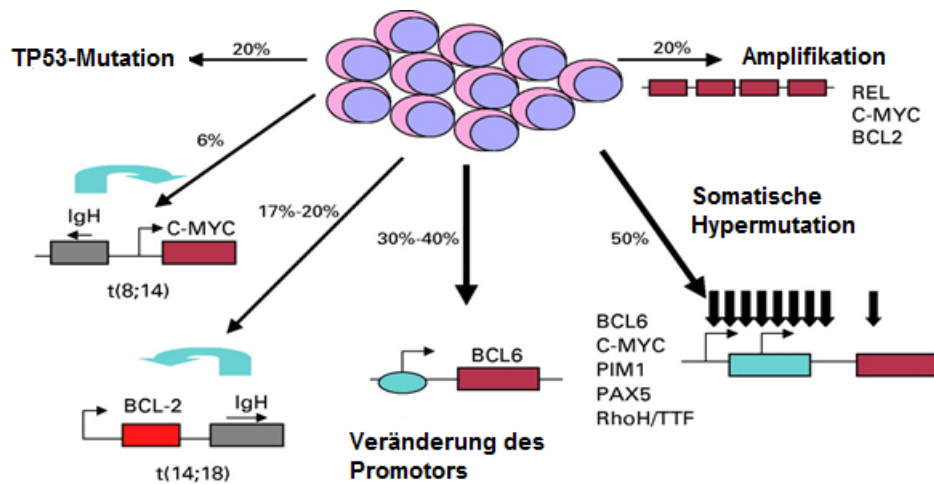


Abbildung 1, Lymphomgenese (7)

Bei Chromosomenaberrationen, die das Knochenmark betreffen, handelt es sich meist um rekurrente Translokationen, die mit einem deregulierten Auftreten von Onkogenen in der betroffenen B-Zelle einhergehen. Eine typische Translokation des DLBCL ist t(14;18). Sie führt über Dysregulation des Bcl-2 (*B-cell lymphoma 2*)-Gens zu einer verstärkten Expression von Bcl-2 Protein in der Zelle, das physiologisch anti-apoptotisch wirkt (8). Die Folge ist ein selektiver Wachstums- und Überlebensvorteil der entarteten Zelle. Zur endgültigen malignen Transformation des Lymphozyten muss es jedoch zu weiteren genetischen Alterationen in sekundär lymphatischen Geweben kommen.(9)

Im Rahmen der Zellreifung begeben sich die B-Lymphozyten nach Expression des B-Zell Rezeptors als reife naive B-Zellen aus dem Knochenmark in die Blutbahn und sekundär lymphatische Gewebe, z.B. Lymphknoten. Dort formen die B-Zellen nach Antigenkontakt durch Hochregulierung von BCL 6 ein Keimzentrum (engl. germinal center). Die Keimzentrumsreaktion endet mit der Differenzierung des Lymphozyten zur Antikörper-produzierenden Plasmazelle oder Gedächtnis-B-Zelle. Als Teil der Reaktion vermittelt das Enzym aktivierungsinduzierte Cytidin-Desaminase (AID) somatische Hypermutationen (SHM), die die Bindungseigenschaften der

produzierten Antikörper verändern, sowie einen Immunglobulin-Klassenwechsel (10). Diese genetischen Modifikationen sind essenziell für die adaptive Immunabwehr, bergen jedoch wiederum das Risiko eines irreparablen Schadens an der DNA. Während der SHM werden Mutationen in die Antikörpergene einer reifenden B-Zelle eingefügt. Diese zufälligen Veränderungen der DNA können unter anderem eine BCL6-Mutation, oder auch eine verstärkte Expression des Protoonkogens MYC, verursachen. Die Folge ist ein weiterer Wachstums- und Überlebensvorteil der mutierten B-Zelle. Somit handelt es sich um weitere kritische Ereignisse bezüglich der Lymphomgenese. (11)

Die unterschiedlichen Genmutationen und Proteinexpressionen auf der Zelloberfläche charakterisieren die Subtypen des DLBCL. Dies ist von therapeutischer und prognostischer Relevanz für die Patienten.

Patienten mit Diffus großzelligem B-Zell-Lymphom exprimieren in ca. 50% das BCL2-Protein und in ungefähr 64% das MYC-Protein. Bei 34% der Patienten finden sich Lymphomzellen, die eine Koexpression beider Proteine aufweisen. (12)

Mit Genexpressionsanalysen können zudem Chromosomenaberrationen, unter anderem des MYC- und BCL2-Gens (double-hit Lymphom) sowie des BCL6-Gens (triple-hit Lymphom), detektiert werden. Sowohl die doppelte Expression des BCL2- und MYC-Proteins, wie auch die Mutation der entsprechenden Gene, gehen mit einer ungünstigen Prognose einher und werden in der WHO Klassifikation von 2016 berücksichtigt. (13)

Des Weiteren ist es üblich das DLBCL anhand der Ursprungszelle zu unterscheiden:

Das DLBCL vom Keimzentrumstyp (GCB-DLBCL) entsteht aus einem mutierten Zentroblasten im Keimzentrum eines Lymphfollikels. Es ist charakterisiert durch Expression vieler Proteine, wie CD10 und BCL6, die auch von regelrechten B-Zellen im Keimzentrum gebildet werden. Die entarteten Zellen unterscheiden sich jedoch durch die Leichtketten-Restriktion und damit durch Monoklonalität von der gesunden Zelle.

Das DLBCL vom aktivierten B-Zell Typ (ABC-DLBCL) entsteht auf einer späteren Entwicklungsstufe der B-Lymphozyten, aus einem reifzelligem Plasmablasten. Typische hochregulierte Gene sind z.B. BCL2, MYC, MUM1 (Multiples Myelom Onkogen 1) und Cyclin D2. Ebenso typisch ist eine hohe Aktivität von NF- κ B. Zudem

zeigt es deutlich häufiger eine Koexpression von MYC und BCL2, wodurch unter anderem die Zelladhäsion und die Bildung von Proteinen der extrazellulären Matrix gestört sind. Des Weiteren kommt es hierdurch zur Hochregulierung von Genen, die im Zusammenhang mit der Zellproliferation stehen.

Die Hochregulation dieser Gene bewirkt einen selektiven Wachstumsvorteil des malignen Zellklons. Dies wird als ein Faktor für die schlechtere Prognose des ABC-Subtyps angesehen. (12)

Ätiologie

Die Ätiologie des DLBCL ist bis heute weitestgehend ungeklärt. Dennoch finden sich Risikofaktoren, die mit der Entstehung des Lymphoms in Verbindung gebracht werden können. Allgemein gelten ionisierende Strahlung, Chemikalien wie Benzol und das Epstein-Barr-Virus als mögliche auslösende Faktoren der Krankheitsentstehung.

In einer Metaanalyse von Cerhan et al. erhöhte sich das Erkrankungsrisiko, bei Betrachtung beider Geschlechter, durch Komorbiditäten mit B-Zell-aktivierten Autoimmunerkrankungen, Seropositivität für das Hepatitis-C-Virus, Hepatitis-B-Virus und HI-Virus, NHL-Erkrankungen in der Familienanamnese, wie auch ein hoher BMI (+35 kg/m² vs. 18,5 - 22,4 kg/m²) im jungen Erwachsenenalter. Protektive Wirkung hingegen zeigten ein hoher sozioökonomischer Status, eine Erkrankung des atopischen Formenkreises sowie eine häufige erholsame Sonnenexposition, was auf einen protektiven Effekt von Vitamin D hinweisen könnte. Rauchen führte nicht zur Erhöhung des Erkrankungsrisikos im Allgemeinen, jedoch kam es häufiger zu einem DLBCL des ZNS (Zentralnervensystem), des Hodens und der Haut.

Eine zusätzliche geschlechterspezifische Risikoerhöhung der Frau zeigte sich bei Feldarbeiterinnen, Friseurinnen und Näherinnen, was auf eine umweltbedingte Exposition hindeutet. Zudem erhöhte sich das Risiko des weiblichen Geschlechts durch einen niedrigen BMI (<18,5 kg/m² vs. 18,5 – 22,4 kg/m²) im Erwachsenenalter sowie eine Hormonersatztherapie mit Beginn über 50 Jahren.

Eine Risikoerhöhung des Mannes fand sich bei Arbeitern aus dem Sektor des Materialtransports, bei starkem Alkoholkonsum und bei bereits erhaltenen Bluttransfusionen.(14)

Auch aufgrund dieser Ergebnisse ist insgesamt von einer komplexen, multifaktoriellen Genese des DLBCL auszugehen.

2.4. Klinisches Bild

Das Diffus großzellige B-Zell Lymphom präsentiert sich klinisch in der Regel als innerhalb weniger Wochen schnell wachsende, nicht schmerzhaft Raumforderung, ausgehend von einem Lymphknoten (auch andere lymphatische Organe), oder einem extranodalen, nicht lymphatischen Organ. In ca. 60% der Fälle befindet sich der Patient in einem fortgeschrittenen Stadium (III-IV) nach Lugano mit betroffenen Lymphknotenstationen auf beiden Seiten des Zwerchfells, oder extranodalen Organmanifestationen. Natürlich können die beschriebenen Manifestationsmuster auch gemeinsam auftreten. Die übrigen 40% der Erkrankten haben eine oder mehrere nodale Manifestationen nur auf einer Seite des Zwerchfells (Stadium I-II nach Lugano) sowie höchstens einen singulären, nicht disseminierten Organbefall. Extranodale Organe sind in etwa 40% der Fälle beteiligt. Das Knochenmark ist bei 11-27% der Patienten befallen (15). Durch Verdrängung der regelrechten Blutbildung kann dies die Symptome einer Anämie, Leukozytopenie und Thrombozytopenie bedingen.

Die Symptomatik wird durch die Lokalisation der Manifestationen bestimmt. Oftmals sind der Gastrointestinaltrakt (meist Magen), der Kopf-/Nackebereich und die Haut bzw. das Weichteilgewebe betroffen. Weniger häufig kommt es zur Beteiligung von Knochen, Urogenitaltrakt (v.a. Hoden), Brust, Lunge, ZNS, Schilddrüse, Leber, Pankreas oder Niere. Prinzipiell kann jedes Organ betroffen sein, wobei sich eine extranodale Beteiligung des Magendarmtrakts, der Lunge, der Leber und der Bauchspeicheldrüse signifikant negativ auf die Prognose des Patienten auswirkt.(16)

Nicht selten treten im Krankheitsverlauf B-Symptome auf. Diese umfassen die Trias aus unerklärtem Fieber über 38°C, ungewolltem Gewichtsverlust von 10% des Körpergewichts über die letzten sechs Monate sowie starkem Nachtschweiß. Bereits bei Auftreten eines der drei Symptome wird von B-Symptomatik gesprochen.

Des Weiteren kann unspezifisch Müdigkeit, Appetitverlust und Juckreiz auftreten.

2.5. Diagnostik

Die Diagnostik bei Verdacht auf DLBCL umfasst:

- Anamnese, körperliche Untersuchung (insbesondere Abtasten der Lymphknotenstationen des Körpers, Leber, Milz, Hoden)
- Einschätzung des Allgemein- und körperlichen Zustands (Body Mass Index, Leistungsfähigkeit nach ECOG oder Karnofsky-Index, ggf. geriatrische Assessment-Scores)
- Blutentnahme: Differentialblutbild, Elektrolyte, Laktatdehydrogenase-Wert, beta-2-Mikroglobulin, Nierenretentionsparameter, Leberenzyme, ggf. Schwangerschaftstest, Marker für Infektionskrankheiten, u.a.
- Prüfung der Herzfunktion (EKG, Transthorakales Herzecho) und Lungenfunktion
- Staging: Computertomographie (Hals, Thorax, Abdomen, Becken) und ggf. Knochenmarkspunktion, oder Positronenemissionstomographie (*PET*)

2.5.1. Pathologie

Um die Diagnose zu sichern muss das betroffene Gewebe untersucht werden. Ist ein Lymphknoten befallen wird er, wenn möglich, vollständig entnommen. Eine Feinnadelbiopsie ist nicht hinreichend. Sollte eine Extirpation nicht möglich sein, kann eine Hohlnadelbiopsie durchgeführt werden (17). Anschließend wird das gewonnene Material in der Pathologie mittels Mikroskopie, Immunhistochemie, Durchflusszytometrie und bezüglich der Genetik mithilfe von PCR, FISH oder Microarray untersucht.

Obwohl eine Genexpressionsanalyse der Goldstandard ist um die ursprünglich entartete Zelle des Lymphoms auszumachen, wird in der Praxis hierfür oft immunhistochemisch nach B-Zell-Markern wie CD20, CD22 und CD79a sowie zur Abgrenzung gegenüber anderen Lymphomen nach z.B. CD3, CD10 gesucht. Nach Hans oder Tally Algorithmus erfolgt abhängig von den immunhistochemischen Markern eine Zuordnung zu einem Lymphom-Typ. Ein Proliferationsindex sollte

mithilfe des Proteins Ki-67 bestimmt werden. Genetisch sollte wenigstens der Status von MYC, BCL2 und BCL6 ermittelt und die Subtypen des DLBCL, entsprechend der überarbeiteten WHO-Klassifikation von 2016, unterschieden werden (13).

2.5.2. Staging

Nachdem die Diagnose gesichert ist, soll das Ausmaß der Erkrankung festgestellt werden (Staging). Um den Befall nicht sicht- und tastbarer Körperregionen zu ermitteln wird der Patient einer Computertomographie des Halses, Thorax, Abdomen und Beckens unterzogen. Wenn möglich, sollte eine Positronenemissionstomographie (PET) durchgeführt werden, da sie sensitiver als die Computertomographie ist. Die PET ist international diagnostischer Standard, jedoch in Deutschland derzeit keine Regelleistung der gesetzlichen Krankenkassen. Falls die PET eine Knochenmarkbeteiligung anzeigt, kann auf eine Knochenmarkpunktion verzichtet werden, insofern sie keinen zusätzlichen, individuellen Nutzen für den Patienten verspricht. Handelt es sich um ein DLBCL mit hohem Risiko für eine ZNS-Beteiligung (v.a. bei Befall der Hoden, Hirnhäute und Nasennebenhöhlen) wird zudem eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels und ggf. eine Lumbalpunktion empfohlen. Nach Abschluss der Staging-Untersuchungen wird die Krankheit in ein Stadium nach Lugano, der überarbeiteten Ann Arbor-Klassifikation, eingeteilt.(15)

Zuletzt wird in Anbetracht aller Untersuchungsergebnisse der Internationale Prognostische Index (IPI) erhoben. Damit lässt sich eine Aussage bezüglich der Prognose des Patienten und der zu empfehlenden Therapie treffen.

2.6. Klassifikationen, Stadieneinteilung, Prognoseindizes

2.6.1. Klassifikation der Lymphome

Die Klassifikation von malignen Lymphomen beginnt im Jahr 1832 mit der Entdeckung des Hodgkin-Lymphoms durch Thomas Hodgkin. Mit der Entdeckung des Follikulären Lymphoms durch Brill und Summers konnte 1925/27 erstmals ein NHL abgegrenzt werden.

Es dauerte bis zum Jahr 1966 bis ein erstes umfassendes Klassifikationssystem durch Rappaport vorgestellt wurde. Die Klassifikation berücksichtigte als Diagnosekriterien das Wachstumsmuster, die Zellgröße und die zytologische Differenzierung. Aufgrund der guten Korrelation mit dem klinischen Verlauf fand sie in den USA und englischsprachigen Ländern Europas breite Anwendung.

Jedoch wurden aufgrund von wissenschaftlichen Mängeln, wie der fehlenden Unterscheidung nach B- und T-Lymphozyten, sowie zur Integration neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse in den folgenden Jahren weitere Klassifikationen entwickelt.

Hervorzuheben ist hierbei die Kiel-Klassifikation aus dem Jahr 1974. Sie unterscheidet nicht nur anhand der nichtneoplastischen Vorläuferzellen des lymphatischen Systems, sondern auch nach Malignität unter Berücksichtigung der Größe und Chromatindichte der Tumorzellkerne. 1988 wurde sie nochmals überarbeitet und unterschied zusätzlich zwischen T-Zell NHL und B-Zell NHL. Zudem wurden die klinischen Verläufe in die Klassifikation integriert.

Da sich gegen Ende der Siebziger Jahre immer mehr Klassifikationen gegenüberstanden, entwickelte eine Arbeitsgruppe 1982 eine einheitliche Klassifikation auf Basis des Rappaport-Systems, die „Working Formulation“. Hier wurde als zusätzliches morphologisches Kriterium die Zellkernform (rund vs. eingebuchtet) aufgenommen. Besonders in den Vereinigten Staaten wurde sie schnell in den klinischen Alltag integriert und in Studien angewandt.

Somit standen sich über viele Jahre zwei Klassifikationssysteme gegenüber, die nicht miteinander kompatibel waren. Um diesen Missstand zu überwinden wurde 1990 die „International Lymphoma Studygroup“, bestehend aus Hämatopathologen aus Europa, Nordamerika und Hongkong, gegründet. Sie entwickelte und veröffentlichte 1994 die R.E.A.L.-Klassifikation (*Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms*). Erstmals wurde in dieser Klassifikation der Immunphänotyp der Tumorzelle sowie genetische Mutationen einbezogen. In einer unabhängigen klinischen Studie, in der über 1400 Lymphompatienten analysiert wurden, zeigte sich eine diagnostische Treffsicherheit der R.E.A.L.-Klassifikation von über 80%. (18)

Auf Anregung der WHO begann 1994, unter der Führung der amerikanischen und europäischen Fachgesellschaften, die Entwicklung einer noch umfassenderen Klassifikation, um eine noch breitere Zustimmung und Anwendbarkeit zu erreichen. Als Grundlage diente die R.E.A.L.-Klassifikation. 1998 wurde die WHO-Klassifikation vorgestellt und eingeführt. Auch hier wurde auf die Einteilung nach Malignität verzichtet und dafür ein Hauptaugenmerk auf die verschiedenen Lymphom-Subtypen gelegt. Es erfolgte eine Unterscheidung nach Zellreihe sowie innerhalb dessen nach Vorläuferzellen-Neoplasie und Reifzellen-Neoplasie. (19)

Die WHO-Klassifikation wurde dreimalig, 2001, 2008 und 2016, überarbeitet und wird bis heute als die Lymphom-Klassifikation der Wahl betrachtet. Neben den NHL umfasst sie auch die anderen lymphatischen Neoplasien wie lymphatische Leukämien, das Multiple Myelom und den Morbus Hodgkin.

2.6.2. Stadieneinteilung der Lymphome

Die heute gültige Form der Stadieneinteilung ist die Lugano-Klassifikation (überarbeitete Ann Arbor-Klassifikation).

Die Ann-Arbor-Klassifikation wurde 1971 von einem Expertengremium in Ann Arbor, USA als Modifikation der Rye-Klassifikation entwickelt. Obwohl ursprünglich für das Hodgkin-Lymphom erdacht, findet sie bis heute auch bei den NHL Anwendung. Sie dient dem Feststellen des Erkrankungsstadiums und ermöglicht standardisierte Rückschlüsse auf nötige Therapieverfahren, Prognose, usw. Ermittelt wurde das Stadium, bis zur Einführung der Computertomographie unter anderem mittels diagnostischer Laparotomie, Ultraschall und Lymphangiogramm. (20)

Die Einteilung beinhaltet vier Stadien. Es wird zwischen einer limitierten (Stadium I u. II) und einer fortgeschrittenen Erkrankung (Stadium III u. IV) unterschieden. Die Stadien (I - IV) werden wie folgt definiert:

I: Nodaler Befall in nur einer Lymphknotenregion

IE: Vorliegen nur eines extralymphatisch lokalisierten Herdes, ohne weiteren nodalen Befall

- II: Befall mehrerer Lymphknotenregionen nur auf einer Seite des Zwerchfells
- IIE: Vorliegen eines extralymphatisch lokalisierten Herdes und nodaler Befall auf einer Seite des Zwerchfells
- III: Befall mehrerer Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells
- IIIE: Vorliegen eines extralymphatisch lokalisierten Herdes und nodaler Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells
- IV: Diffuser Befall eines oder mehrerer extranodaler Organe (als diffuser Befall gilt der Befall von Leber und Knochenmark sowie mehrere Manifestationen in einer extranodalen Lokalisation)

Zusätzlich können Suffixe hinzugefügt werden. Das Suffix E wird bei einem lokalisierten extranodalen Befall angefügt. Suffix S steht für den Befall der Milz. Dies gilt jedoch nicht als extranodale, sondern als nodale Manifestation. Als weitere nodale Manifestationen gelten die Tonsillen sowie der Waldeyer-Rachenring. Zusatz B beschreibt das Vorhandensein von mindestens einer der drei unter B-Symptomatik bekannten Symptome (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust). Suffix A hingegen bezeichnet das Fehlen dieser Symptome.

Seither wurde die Ann Arbor Klassifikation mehrfach überarbeitet. 1988 passten sie Experten in Cotswold, England an neue medizinische und technische Innovationen an. Zum Beispiel wurde die Computertomographie als Bildgebung der Wahl, oder auch das Suffix X bei Vorliegen eines Tumorbulks größer 10cm eingeführt. (21)

2007 wurde die Positronenemissionstomographie (PET) als internationaler Standard in das Staging für Fluordesoxyglucose aufnehmende Lymphome integriert (22).

Einhergehend mit dem Fortschritt der Therapieverfahren sowie dem Ausbau der transnationalen Zusammenarbeit wurde zuletzt 2011 in Lugano, Schweiz eine Modifikation der Staging-Methoden und der Kriterien bezüglich des Therapieansprechens beschlossen, um die Vergleichbarkeit der Erkrankungsfälle auf internationaler Ebene zu gewährleisten. Nach zweijähriger gezielter Bearbeitung der Thematik wurde 2013 die Lugano-Klassifikation verabschiedet. Demnach soll die Therapieentscheidung anhand Prognose- und Risikofaktoren sowie nach

Unterscheidung zwischen limitierter (Ann Arbor I, II) und fortgeschrittener (Ann Arbor III, IV) Erkrankung getroffen werden. Eine Knochenmarkbiopsie wird für das Hodgkin-Lymphom und das DLBCL nach Durchführung einer PET nicht mehr empfohlen. Die routinemäßige Durchführung einer Röntgenaufnahme des Brustkorbs wird für keine Entität mehr empfohlen. Das Suffix X bei Vorliegen eines Tumorbulks findet keine Verwendung mehr. Stattdessen sollte der größte Durchmesser der Raumforderung dokumentiert werden. Des Weiteren wird die Anwendung der Suffixe A und B nur noch für das Hodgkin-Lymphom empfohlen. (20)

Tabelle 1, Änderungen der Lugano-Klassifikation (20)

Änderungen der Lugano-Klassifikation
<p>Staging:</p> <p>PET-CT zum Staging der FDG-aufnehmenden Lymphomentitäten</p> <p>Modifizierte Ann Arbor Klassifikation für die Stadieneinteilung</p> <p>Therapieentscheidung anhand des Stadiums und der Prognose-/Risikofaktoren</p> <p>Elimination von Knochenmarksbiopsien bei Hodgkin- und den meisten diffus großzelligen B-Zell-Lymphomen</p> <p>Suffix A und B nur noch bei Hodgkin-Lymphomen</p> <p>Elimination von Suffix X, dafür Dokumentation des größten Bulk-Durchmessers</p>
<p>Beurteilung des Ansprechens:</p> <p>Basis aller FDG-aufnehmender Histologie ist das PET-CT</p> <p>CR beinhaltet Residuen, die keine FDG aufnehmen</p> <p>Interpretation des PET anhand der 5-Punkte-Skala</p> <p>PD bei Vergrößerung eines einzigen Lymphknotens</p>

2.6.3. Prognoseindizes

Internationaler Prognostischer Index (IPI)

Der Internationale Prognostische Index wurde 1993 entwickelt. Dafür haben Kooperationsgruppen aus den USA, Kanada und Europa retrospektiv klinische Parameter von 2031 erwachsenen Patienten mit aggressivem NHL untersucht, die sich zwischen 1982 - 1987 einer Kombinationschemotherapie mit Doxorubicin unterzogen haben. Gesucht wurden überprüfbare klinische Merkmale, die hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des Rezidiv-freien Überlebens prädiktiv sind. Der Index soll helfen einhergehende Risikofaktoren zu erfassen, um damit Rückschlüsse auf

die Prognose eines Patienten zu ziehen. Somit wird der IPI auch dafür genutzt, die richtige Therapie für den Erkrankten zu wählen. (23)

Zur Berechnung des IPI werden das Alter, das Stadium nach Ann Arbor, das Vorhandensein von extranodalen Manifestationen, die Höhe der Laktatdehydrogenase im Serum sowie die Leistungsfähigkeit nach ECOG oder Karnofsky berücksichtigt. Dabei wird jeweils ein Punkt für jedes zutreffende, in Tabelle 2 beschriebene, Merkmal vergeben.

Tabelle 2, Internationaler Prognostischer Index (23)

Alter > 60 Jahren
Stadium III od. IV nach Ann Arbor
Zahl der extranodalen Manifestationen > 1
Leistungsfähigkeit nach ECOG ≥ 2 , nach Karnofsky $\leq 60\%$
über den Normwerten gemessene Serum-Laktatdehydrogenase Konzentration

Die erreichte Punktzahl wird wie folgt interpretiert:

Tabelle 3, Prognostische Interpretation des IPI (23)

Score	Risikogruppe	5-Jahres-Überleben in %	Komplette Remission in %
0-1	niedriges Risiko	73	87
2	niedrig-intermediäres Risiko	51	67
3	hohes intermediäres Risiko	43	55
4-5	hohes Risiko	26	44

Da die Projektgruppe signifikant unterschiedliche Krankheitsverläufe zwischen der Gruppe von 60-Jährigen und jünger sowie der Gruppe von über 60-jährigen Patienten feststellte, wurde zusätzlich ein altersadaptierter Index für ≤ 60 -jährige Erkrankte entwickelt. Hierbei wurde berücksichtigt, dass die Anzahl der extranodalen Manifestationen bei jüngeren Patienten wohl eine untergeordnete Rolle bezüglich der

Prognose spielt. Signifikante Parameter blieben weiterhin die Serum-Laktatdehydrogenase, das Ann Arbor-Stadium sowie die allgemeine Leistungsfähigkeit nach ECOG oder Karnofsky. Somit kann eine Punktzahl von null bis maximal drei Punkten erreicht werden.

Tabelle 4, Prognose altersadjustierter IPI (23)

Score	Risikogruppe	5-Jahres-Überleben in %	Komplette Remission in %
0	niedriges Risiko	83	92
1	niedrig-intermediäres Risiko	69	78
2	hoch-intermediäres Risiko	46	57
3	hohes Risiko	32	46

Einhergehend mit der Entwicklung von Rituximab wurde die Therapie von CD20 positiven, aggressiven B-Zell-Lymphomen entscheidend verbessert. Da dies positive Auswirkungen auf den Ausgang der Erkrankung brachte, stellte sich die Frage, ob die gebräuchlichen Prognoseparameter weiterhin Gültigkeit behalten. Die Legitimation des internationalen prognostischen Index konnte unter anderem von einer Studiengruppe, welche die drei prospektiven Studien MabThera International Trial, RICOVER-60 und MegaCHOEP hinsichtlich der prognostischen Relevanz des IPI analysiert hat, mit folgenden Ergebnissen bestätigt werden. (24)

Tabelle 5, IPI in der Rituximab-Ära (24)

Score	3-Jahres-Ereignis-freies Überleben in %	3-Jahres-Progressions-freies Überleben in %	3-Jahres Gesamtüberleben in %
0-1	81	87	91
2	69	75	81
3	53	59	65

4-5	50	50	59
-----	----	----	----

Daher ist der Internationale Prognostische Index nach wie vor das Instrument der Wahl, um bei einem Patienten mit diffus großzelligem B-Zell Lymphom die Prognose abzuschätzen.

2.7. Therapiestrategien

2.7.1. Therapieintention

Indolente Lymphome zeichnen sich durch eine langsame Zellteilungsrate und damit nur partielle Vulnerabilität gegenüber Chemotherapie aus. In fortgeschrittenen Stadien sind sie oft nicht heilbar, weisen jedoch eine gute Langzeitprognose auf. Die Zellen aggressiver Lymphome hingegen teilen sich meist sehr schnell mit hoher Wachstumsfraktion. Obwohl dies unbehandelt eine schlechte Prognose zur Folge hätte, ist die Behandlungsintention aufgrund der hohen Vulnerabilität von sich schnell teilenden Zellen gegenüber Chemotherapie mit den heutigen Therapieregimen meist kurativ intendiert.

Im Falle eines Nichtansprechens der Behandlung, oder eines Rezidivs und gleichzeitig fehlenden alternativen kurativen Therapieverfahren, z.B. aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes, ist jedoch die Prognose ungünstig, was die Bedeutung einer suffizienten Erstlinientherapie unterstreicht.

2.7.2. Therapie allgemein

Lymphome werden mit Kortikosteroiden, Chemotherapeutika, monoklonalen Antikörpern sowie Bestrahlung behandelt. Diese Medikamente und Therapieverfahren werden meist in Kombination, seltener einzeln angewendet.

Chemotherapie

Grundsätzlich sind Lymphome sensitiv gegenüber einer Vielzahl von verschiedenen Substanzen. Insbesondere Alkylantien und Anthrazykline haben hierbei eine bedeutende Rolle in der Primärtherapie erlangt. Die Kombinationstherapie CHOP, bestehend aus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon zeigt sich bis heute, bei besserer Verträglichkeit, gegenüber anderen Schemata überlegen. Eine Therapieintensivierung ist durch die Hinzunahme von Etoposid, ein Topoisomerase-Inhibitor, möglich (CHOEP).

Eine Therapiedeescalation ist häufig bei geriatrischen Patienten aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustands oder Komorbiditäten nötig. Oftmals wird CHOP in reduzierter Dosis verabreicht (miniCHOP). Bei vorliegender Herzinsuffizienz kann das kardiotoxische Medikament Doxorubicin durch besser verträgliches, liposomales Doxorubicin oder durch Etoposid ersetzt werden. Weitere Therapieanpassungen sind individuell nach Komorbiditäten möglich.

Alternativ ist neben mini-CHOP die Therapie mit Bendamustin, ein Medikament aus der Gruppe der Alkylantien, etabliert.

Bluthirnschranke-passierende Substanzen werden bei ZNS-Befall, oder zur Prophylaxe, bei ZNS-nahem Befall und Befall des Hodens, angewendet. Dazu zählen insbesondere Methotrexat, Cytarabin und Kortikosteroide. Die Medikamente können intravenös oder intrathekal verabreicht werden.

Weitere alternative Schemata kommen bei Progress oder Rezidiv der Erkrankung zur Anwendung (siehe Kapitel 2.7.3. Therapie des DLBCL, Abschnitt Rezidivtherapie, Seite 21).

Die Nebenwirkungen von Chemotherapeutika können zahlreich und schwerwiegend sein. Sie unterscheiden sich unterhalb der Substanzen. Allgemeine Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, Mukositis, Diarrhoe und Alopezie. Alkylierende Mittel verursachen häufig eine Knochenmarksinsuffizienz, Infertilität sowie sekundäre Malignome wie z.B. akute Leukämien. Die Anwendung von Anthrazyklinen wie Doxorubicin kann langfristig zu einer Kardiomyopathie führen. Spindelgifte wie Vincristin sind oft verantwortlich für eine periphere Neuropathie.

Radiotherapie

Heutzutage wird die Bestrahlung meist zur Konsolidierung nach der Chemotherapie eingesetzt, wenn im Abschluss-Staging residuelles Lymphomgewebe sichtbar ist. Dies trifft vor allem bei einem initialen Tumorbulk zu.

Die Strahlendosis, angegeben in der Einheit Gray, sowie das Strahlenfeld und somit auch die zu erwartenden Nebenwirkungen konnten über die Jahre immer weiter reduziert werden. Heute beschränkt sich das zu behandelnde Feld auf das involvierte Gebiet.

Monoklonale Antikörper

Gegenüber der Chemotherapie stellt der Einsatz von Antikörpern eine zielgerichtete Therapie dar. Die Entwicklung des Antikörpers Rituximab, gerichtet gegen das B-Lymphozyten-Antigen CD20, verbesserte nach Zulassung im Jahr 1998 die Behandlung von CD20 positiven B-Zell-Lymphomen signifikant. Über verschiedene Mechanismen wie Apoptoseinduktion, komplementabhängige B-Zell Lyse und Antikörper-vermittelte zelluläre Zytotoxizität über Makrophagen, Granulozyten und natürliche Killerzellen führt der Antikörper zum Zelltod des B-Lymphozyten. Ergebnisse einer randomisierten Studie der MabThera International Trial Group mit 824 Patienten zwischen 18 und 60 Jahren, in der die Gabe von CHOP + Rituximab (R-CHOP) mit CHOP mono in der Kontrollgruppe verglichen wurde, zeigten signifikante Verbesserungen des Therapieausgangs durch die Behandlung mit R-CHOP. In einem Beobachtungszeitraum von drei Jahren kam es in der R-CHOP-Gruppe zu einem Ereignis-freien-Überleben von 79% und zu einem Gesamtüberleben von 93%. Im Vergleich dazu zeigte die CHOP-Gruppe ein Ereignis-freies Überleben von 59% und ein Gesamtüberleben von 84%. Die Kombinationstherapie mit Rituximab resultierte somit in einer 20-prozentigen Verbesserung des Ereignis-freien-Überlebens und einer 9-prozentigen Verbesserung des Gesamtüberlebens. (25)

Die möglichen unerwünschten Nebenwirkungen von Rituximab sind vor allem Immunschwäche und damit einhergehend Infektanfälligkeit bis hin zur Sepsis. Zudem können latente Viruserkrankungen wie eine Hepatitis B reaktiviert werden. Des Weiteren können ein Nierenversagen, akute Exazerbationen bestehender Herz-

Kreislauf-Erkrankungen, allergische Reaktionen sowie selten eine progressive multifokale Leukenzephalopathie auftreten. (26)

2.7.3. Therapie des DLBCL

Die Standardtherapie für das DLBCL ist auch heute noch in der Erstlinie das Therapieschema R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon), insbesondere bei Menschen älter 60 Jahren. Es werden in der Regel 6-8 Zyklen im Abstand von 14 oder 21 Tagen intravenös verabreicht. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen der 14- oder 21-tägigen Gabe bei Betrachtung des Progressions-freien- und Gesamtüberlebens (27).

Patienten mit niedrigem Risikoprofil können alternativ mit 4 Zyklen R-CHOP und zwei weiteren Zyklen Rituximab-Monotherapie behandelt werden. In der FLYER-Studie von Poeschel et al. zeigte sich keine Unterlegenheit gegenüber 6. Zyklen R-CHOP bezüglich des progressionsfreien Überlebens (PFS) und Gesamtüberlebens (OS) bei gleichzeitig geringeren therapieassoziierten Nebenwirkungen.

Junge Patienten mit hohem altersadjustierten IPI können von der Hinzunahme von Etoposid zu R-CHOP (R-CHOEP) profitieren. (28, 29)

Geriatrische Patienten können oftmals aufgrund eines schlechten Allgemeinzustands oder vorhandener Komorbiditäten keine voll-dosierte Therapie mit R-CHOP erhalten. Therapieoptionen sind eine Dosisreduktion von R-CHOP (R-miniCHOP) (30), oder alternative, gut verträgliche Therapieschemata wie R-Bendamustin (Rituximab, Bendamustin) (31) oder R-GemOx (Rituximab, Gemcitabine, Oxaliplatin) (32).

Patienten sollten, wenn möglich, im Rahmen von klinischen Studien behandelt werden, um evidenzbasiert neue Therapieoptionen mit der etablierten Therapie zu vergleichen und so auch zukünftig die bestmögliche Therapieentscheidung für den Patienten treffen zu können.

Seit der Etablierung von R-CHOP als Erstlinientherapie zeigten bisher keine alternativen Therapieschemata einen weiteren Überlebensvorteil in klinischen Studien. Die ALLIANCE-Studie von Wilson et. al verglich sechs Zyklen des dosisintensiveren Schema DA-EPOCH mit R-CHOP. Sowohl das ereignisfreie Überleben, als auch das Gesamtüberleben beider Gruppen waren vergleichbar. In

der DA-EPOCH Gruppe traten häufigere und schwerwiegendere, therapieassoziierte Nebenwirkungen auf (33). Die GOYA-Studie von Vitolo et. al verglich R-CHOP mit Obinutuzumab, einem modernen CD20-Antikörper, in Kombination mit CHOP. Auch hier zeigte sich kein Vorteil gegenüber der etablierten Therapie (34).

Der Behandlungserfolg von R-CHOP korreliert neben dem IPI auch mit dem molekularen Subtyp des DLBCL. So geht der Subtyp GCB mit einer deutlich besseren Prognose einher als der Subtyp ABC (GCB: Progressions-freies-Überleben: 73%, Gesamtüberleben: 78%; ABC: Progressions-freies-Überleben: 48%, Gesamtüberleben: 56%). Die schlechteste Prognose lässt das „double-hit“- oder „triple-hit“- DLBCL erwarten (Progressions-freies-Überleben: 48%, Gesamtüberleben: 54%). Hiervon spricht man bei einer kombinierten Genmutation im MYC-, BCL-2- und/oder BCL-6-Gen. (35)

Die PHOENIX-Studie von Younes et. al versuchte durch Hinzunahme von Ibrutinib, einem Tyrosinkinase-Inhibitor, zu 6. Zyklen R-CHOP das ereignisfreie Überleben von Patienten mit ABC-Subtyp zu verlängern. Der primäre Endpunkt der Studie wurde nicht erreicht. In der Patientenpopulation älter 60 Jahren verkürzte sich das PFS und OS bei gleichzeitiger Zunahme von unerwünschten Nebenwirkungen im Vergleich mit dem Standardarm R-CHOP (36). Auch die ROBUST-Studie von Vitolo et. al zeigte keine Verlängerung des ereignisfreien Überlebens bei Patienten mit ABC-Subtyp unter Hinzugabe von Lenalidomid zur Standardtherapie mit R-CHOP (37).

Konsolidierung

Um die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs zu minimieren kann, vor allem bei Nachweis residuellen Tumorgewebes oder eines initialen Tumorbulks, eine konsolidierende Radiotherapie empfohlen werden. Das Strahlenfeld sollte nur die Lymphom-Manifestationen einbeziehen. Die Dosis wird meist zwischen 35-45 Gray gewählt.(38)

Die ideale Intensität der Strahlendosis ist nicht abschließend geklärt. Eine 2011 durchgeführte große randomisierte Studie mit 640 Patienten, erkrankt an einem aggressiven NHL (vornehmlich DLBCL), verglich die „involved-field“-Radiotherapie, zum einen mit 30 Gray und zum anderen mit den bis dahin empfohlenen 45-50 Gray, im Rahmen einer Kombination mit Chemotherapie. Es wurden keine signifikanten

Unterschiede in der objektiven Ansprechrates, der Rezidivrate innerhalb des Strahlenfeldes sowie dem progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben festgestellt. Gleichzeitig konnte jedoch auch kein klarer Therapievorteil durch eine erniedrigte Strahlendosis gezeigt werden. Es verzeichnete sich zwar ein Trend zu reduzierten Therapienebenwirkungen, jedoch lediglich die Reduktion von Erythemen erreichte Signifikanz bei Anwendung der geringeren Dosis (39).

Rezidivtherapie

Im Falle eines Rezidivs sollten Patienten für eine Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation evaluiert werden. In der PARMA-Studie zeigte sich eine signifikante Überlegenheit gegenüber einer konventionellen Chemotherapie (40). Voraussetzung für die Therapie sind eine gute Organfunktion (Herz, Lunge, Niere, Leber) und ein guter Allgemeinzustand (Karnofsky-Index > 80%).

Bei jüngeren Patienten sind mögliche Salvage-Schemata zum Beispiel DHAP (Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin und Cisplatin), ICE (Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid) oder GDP (Gemcitabin, Dexamethason und Cisplatin) in Kombination mit Rituximab. In der CORAL-Studie von Gisselbrecht et. al zeigte sich ein vergleichbares Therapieansprechen und Überleben von DHAP und ICE, jedoch erhöhte Toxizität von DHAP (41). Die LY-12 Studie von Crump et. al verglich das Schema GDP mit DHAP. Sie erbrachte ein gleichwertiges Therapieansprechen sowie Überleben beider Schemata, bei deutlich reduzierten Nebenwirkungen unter Therapie mit GDP (42).

Zwischen zwei Therapiezyklen werden die autologen Stammzellen nach vorheriger Mobilisation mit G-CSF (*Granulozyten-Kolonie Stimulierender Faktor*) aus dem peripheren Blut mittels Leukapherese gesammelt und eingefroren. Bei gutem Therapieansprechen nach drei Zyklen folgt die Konditionierung mittels Hochdosis-Chemotherapie, meist nach BEAM Schema (Carmustin, Etoposid, Cytarabin und Melphalan), mit anschließender autologer Stammzelltransplantation.(41)

Im Falle eines erneuten Rezidivs bestehen weitere Therapieoptionen wie eine allogene Stammzelltransplantation oder CAR-T-Zell-Therapie. Auch hier bestehen

keine altersdominanten Grenzen für eine Therapieeinleitung. Jedoch erfordern auch diese Therapien einen guten Allgemeinzustand ohne relevante Komorbiditäten.

Im August 2018 wurde in Europa die CAR-T-Zell-Therapie (Tisagenlecleucel und Axicabtagen Ciloleucel) in der Drittlinientherapie bei refraktärem DLBCL zugelassen. Zuvor entnommene, patienteneigene T-Lymphozyten werden gentechnisch modifiziert, sodass sie einen künstlichen Rezeptor für das B-Zell Antigen CD19 exprimieren. Im Anschluss werden die Zellen dem Patienten infundiert. Die gentechnisch veränderten T-Zellen greifen gezielt sämtliche B-Zellen des Körpers, inklusive der CD19 positiven Lymphomzellen, an. Die zulassungsrelevanten Studien ZUMA-1 von Locke et. al und JULIET von Schuster et. al zeigten gute objektive Ansprechraten von über 50% der Patienten. Jedoch können schwerwiegende Nebenwirkungen wie das Zytokin-Freisetzungssyndrom auftreten. (43, 44)

Obwohl die ersten Studienergebnisse der CAR-T-Zell-Therapie vielversprechend sind, bleiben die Langzeitresultate für eine weitere Einordnung abzuwarten.

Eine weitere Option bei Rezidiv nach Hochdosistherapie besteht in der allogenen Stammzelltransplantation. Ähnlich wie bei der autologen Stammzelltransplantation gibt es zwar definierte Richtlinien, jedoch keine definitive Altersgrenze. In der Regel sind Transplantationspatienten unter 70 Jahre alt, da auch diese Therapie ein Mindestmaß an biologischer Fitness erfordert.

Nach einer myeloablativen oder nicht-myeloablativen Konditionierungstherapie erfolgt die Infusion von passenden Fremdspenderzellen. Anders als eine alleinige Chemotherapie verspricht die allogene Stammzelltransplantation einen zusätzlichen, persistierenden immunologischen Effekt. Die Immunzellen des Spenders sollen die Lymphomzellen als fremd erkennen und bekämpfen (*Spender-gegen-Lymphom Effekt*).

Bei älteren Patienten in reduziertem Allgemeinzustand und mit relevanten Komorbiditäten ist eine Hochdosis-Chemotherapie, CAR-T-Zell-Therapie oder allogene Stammzelltransplantation aufgrund der Toxizität und möglicher Komplikationen nicht einsetzbar. Für diese Patientengruppe bestehen bis heute weniger und eingeschränkte Therapieoptionen. Ein oftmals angewandtes Schema ist die Kombination von Rituximab mit Bendamustin. Diese Therapie profitiert von geringeren Nebenwirkungen als alternative Schemata bei gleichwertigem

Therapieansprechen (45, 46). Ein weiteres, klinisch häufig angewandtes Schema ist R-GemOx (Rituximab, Gemcitabin, Oxaliplatin). Im Falle einer mehrfach rezidierten Erkrankung ist das Medikament Pixantron als Monotherapie zugelassen.

Zudem ist in naher Zukunft die europäische Zulassung des CD79b-Antikörpers Polatuzumab in Kombination mit Rituximab und Bendamustin für Patienten mit refraktärer Erkrankung, ohne Eignung für ein Hochdosiskonzept, zu erwarten. In einer Phase Ib-II Studie von Sehn et. al zeigte sich ein signifikant längeres progressionsfreies- und Gesamtüberleben gegenüber der alleinigen Therapie mit Rituximab/Bendamustin, bei zugleich akzeptablen Nebenwirkungen. (47)

Sollte grundsätzlich keine Chemotherapie-Fähigkeit vorhanden sein, erfolgt eine supportiv palliative Behandlung.

Erhaltungstherapie

Eine Erhaltungstherapie hat derzeit keinen Stellenwert. Obwohl Rituximab einen Überlebensvorteil in Kombination mit CHOP bietet, konnte sich eine alleinige Gabe nach der Behandlung mit R-CHOP und Erreichen einer ersten kompletten Remission nicht signifikant bewähren (48). Auch weitere Versuche mit Everolimus nach kompletter Remission durch R-CHOP (49), genauso wie Lenalidomid, bei 60-80 jährigen Patienten nach partieller oder kompletter Remission durch R-CHOP, waren nicht erfolgsversprechend. Die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid über 2 Jahre führte lediglich zu einem längeren Progressions-freien-Überleben. Nicht aber zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens (50).

2.7.4. Therapieevaluation

Die Kriterien für das Therapieansprechen von Non-Hodgkin-Lymphomen sind innerhalb der Lugano-Klassifikation definiert. Der Therapieerfolg soll bestenfalls mittels PET-CT erhoben werden, alternativ durch ein CT. Die Untersuchung wird üblicherweise in einem Zeitraum von 6-8 Wochen nach Beendigung der Therapie durchgeführt. Das PET-CT kann nach der Deauville-5-Punkte-Skala bewertet werden. Generell wird das Therapieansprechen anhand der stattgehabten Bildgebung in folgende Kategorien unterteilt (Tabelle 6). (20)

Tabelle 6, Remissionskriterien der Lugano Klassifikation (20)

	Kriterien
CR (komplette Remission)	<ul style="list-style-type: none"> - keine FDG-Anreicherung der befallenen Gewebe im PET - im CT: Rückgang der befallenen Lymphknoten auf $\leq 1,5\text{cm}$ im größten Durchmesser - keine neuen Läsionen - vergrößerte Organe haben normale Größe angenommen
PR (partielle Remission)	<ul style="list-style-type: none"> - reduzierte FDG-Anreicherung im PET im Vergleich zum initialen Staging - im CT: Rückgang der summierten Durchmesser von bis zu sechs Läsionen $\geq 50\%$ - keine neuen Läsionen - vergrößerte Organe haben sich $> 50\%$ in Richtung der Normalgröße verkleinert
SD (stabile Erkrankung, engl.: stable disease)	<ul style="list-style-type: none"> - die FDG-Anreicherung ist vergleichbar mit dem initialen Staging - im CT: Rückgang der summierten Durchmesser von bis zu sechs Läsionen $< 50\%$ - keine neuen Läsionen - vergrößerte Organe haben sich nicht weiter vergrößert
PD (progressive Erkrankung)	<ul style="list-style-type: none"> - verstärkte FDG-Anreicherung oder neue anreichernde Läsionen im Vergleich zum initialen Staging

	<ul style="list-style-type: none">- im CT: Läsionen $\leq 2\text{cm}$ haben sich um mind. 0,5cm vergrößert, Läsionen $> 2\text{cm}$ haben sich um mind. 1cm vergrößert- neue oder zuvor in Remission befindliche Läsionen sind nachweisbar
--	--

Im Falle einer kompletten Remission sollte dem Patienten eine regelmäßige Nachsorge angeboten werden. Hier sollte der Remissionsstatus vor allem klinisch kontrolliert werden (Anamnese, körperliche Untersuchung). Erneute bildgebende Verfahren sind kostenintensiv und haben im Falle eines DLBCL bisher keinen Nutzen gezeigt (51).

Falls ein Patient keine komplette Remission erreicht hat, sollte die weitere Vorgehensweise, z.B. eine Salvage-Chemotherapie, eine Radiotherapie, oder in ausgewählten Fällen ein abwartendes Verhalten („watch-and-wait“) besprochen werden.

3. Patienten und Methoden

3.1. Patientenauswahl

Einschlusskriterien der Patientenauswahl waren die Erkrankung an DLBCL mit ICD-Code C83.3, ein Alter von über 70 Jahren bei Erstdiagnose und der Zeitraum der Erstdiagnose zwischen 2003 und 2015. Das Alter über 70 Jahre entspricht der Empfehlung verschiedener medizinischer Gesellschaften (ESMO, SIOG, EORTC) für die Definition eines „alten“ Patienten. Alle Patienten waren wenigstens einmalig in der Hämatologie/Onkologie der III. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz vorstellig. Insgesamt wurden die Daten von 136 Frauen und Männern erfasst.

3.2. Methoden der Datenerhebung

Im Rahmen dieser Analyse wurden die Patienten rein retrospektiv betrachtet. Datenquellen waren sämtliche papierbasierte und elektronische Akten der III. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz. Hierzu wurden die Patienten, die an der III. Medizinischen Klinik behandelt wurden, mittels SAP Umfeldsuche identifiziert.

Die Durchführung der Untersuchung wurde der Ethikkommission mit der Vorlagennummer 837.267.15 (10035) vorgelegt und positiv beschieden.

Um die Daten der Patienten zu erfassen und auszuwerten, wurde zunächst eine standardisierte Tabelle mit dem Programm Excel (Microsoft) erstellt. Die Tabelle beinhaltet die Kategorien Demographie (Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose, Beobachtungszeitraum), Primärdiagnose, Staging (Stadium, B-Symptomatik, Lymphknotenbeteiligung und Extranodalbeteiligung), Pathologie (BCL2, BCL6, MYC, Ki-67, CD10, etc.), Labor (u.a. Blutbild, Kreatinin, LDH, β 2-Mikroglobulin, Albumin, HBV-, HCV- und HIV-Status), Patientenfaktoren (ECOG, Karnofsky-Index, BMI, Größe, Gewicht), Prognoscore (IPI), Watch-and-Wait sowie Therapie (Regime, Zyklusanzahl, Remissionsstatus, Radiotherapie, Konsolidierung, Erhaltung).

Die zur Erhebung notwendigen Patientenakten wurden aus dem Archiv der III. Medizinischen Klinik angefordert. Daraufhin wurden die einzelnen Patientenakten und parallel dazu das Patientenverwaltungsprogramm SAP der Universitätsmedizin

Mainz manuell nach den erforderlichen Daten durchsucht und in die Exceltabelle eingepflegt. Vor der Auswertung wurden die Patientendaten nochmals durch eine erneute Recherche in SAP hinsichtlich der letzten Nachsorge (*Last Follow Up*) aktualisiert.

Die Auswertung der Daten erfolgte anonymisiert.

3.3. Methoden der Statistischen Analyse

Die statistische Auswertung wurde mithilfe von Excel und Graphpad Prism 8.0.1. durchgeführt. Der deskriptive Teil der Statistik wurde mit Excel erstellt. Für alle Graphen, Kaplan-Meier-Kurven und Rechnungen zum Gesamtüberleben und Progressionsfreien Überleben wurde das Statistikprogramm Graphpad Prism genutzt. Die Kaplan-Meier-Kurven wurden mithilfe des Log-Rank Tests formal auf Signifikanz überprüft (Signifikanzniveau: $p\text{-Wert} \leq 0,05$). Hier sei darauf hingewiesen, dass die im Ergebnisteil geschilderten signifikanten Unterschiede angesichts des Studienaufbaus und der niedrigen Fallzahl unter Berücksichtigung der damit einhergehenden geringen statistischen Stärke und Aussagekraft betrachtet werden müssen, also eher explorativer Natur sind.

4. Ergebnisse

4.1. Deskriptiver Teil

Allgemein

Es wurden 136 Patienten im Alter über 70 Jahren mit einem DLBCL erfasst und ausgewertet. Das mediane Alter lag bei 78 Jahren. Darunter waren 72 Frauen (52,94%, medianes Alter 78,07 Jahre) und 64 Männer (47,06%, medianes Alter 77,58 Jahre).

Von allen Patienten gelten 49 (36,03%) als sicher verstorben (Stand Oktober 2017). Davon sind 27 Pat. (19,85%) an den Folgen der Lymphom-Erkrankung gestorben. Die restlichen Patienten gelten als *Lost to follow-up* oder sind noch in fortlaufender onkologischer Behandlung bzw. Nachbeobachtung. Der mediane Beobachtungszeitraum durch die III. Medizinische Klinik der Universitätsmedizin Mainz liegt bei 1,79 Jahren. Insgesamt liegt der mediane Beobachtungszeitraum bei 2,69 Jahren. Nachfolgend sind in Tabelle 7 deskriptive Daten zur Übersicht dargestellt.

Tabelle 7, Absolute und relative Häufigkeiten des Patientenkollektivs

	Alle Patienten n (%)	Männlich n (%)	Weiblich n (%)	70-80 Jahre n (%)	>80 Jahre n (%)
Gesamtzahl	136 (100)	64 (47,06)	72 (52,94)	91 (66,91)	45 (33,09)
Stadien:					
I	37 (27,21)	19 (29,69)	18 (25)	23 (25,27)	14 (31,11)
II	29 (21,32)	14 (21,88)	15 (20,83)	16 (17,58)	13 (28,89)
III	22 (16,18)	9 (14,06)	13 (18,06)	14 (15,38)	8 (17,78)
IV	46 (33,82)	20 (31,25)	26 (36,11)	37 (40,66)	9 (20)
I/II	66 (48,53)	33 (51,56)	33 (45,83)	39 (42,86)	27 (60)
III/IV	68 (50)	29 (45,31)	39 (54,17)	51 (56,04)	17 (37,78)
nodal	63 (46,32)	27 (42,19)	36 (50)	40 (43,96)	23 (51,11)
extranodal	73 (53,68)	37 (57,81)	36 (50)	51 (56,04)	22 (48,89)
B-Symptomatik:					
ja	34 (25)	17 (26,56)	17 (23,61)	24 (26,37)	10 (22,22)
nein	77 (56,62)	37 (57,81)	40 (55,56)	51 (56,04)	26 (57,78)
unbekannt	25 (18,38)	10 (15,63)	15 (20,83)	16 (17,58)	9 (20)
Pathologie:					
BCL2 pos.	51 (37,5)	23 (35,94)	28 (38,89)	32 (35,16)	19 (42,22)
BCL2 neg.	7 (5,15)	4 (6,25)	3 (4,17)	2 (2,2)	5 (11,11)
BCL2 unbekannt	78 (57,35)	37 (57,81)	41 (56,94)	57 (62,64)	21 (46,67)
Ki-67 < 80%	47 (34,56)	27 (42,19)	20 (27,78)	29 (31,87)	18 (40)
Ki-67 ≥ 80%	54 (39,71)	19 (29,69)	35 (48,61)	35 (38,46)	19 (42,22)
Ki-67 unbekannt	35 (25,74)	18 (28,13)	17 (23,61)	27 (29,67)	8 (17,78)
IPI:					
IPI 1	24 (17,65)	12 (18,75)	12 (16,67)	18 (19,78)	6 (13,33)
IPI 2	41 (30,15)	19 (29,69)	22 (30,56)	22 (24,18)	19 (42,22)
IPI > 2	53 (38,97)	22 (34,38)	31 (43,06)	38 (41,76)	15 (33,33)
ECOG:					
ECOG 0	26 (19,12)	11 (17,19)	15 (20,83)	20 (21,98)	6 (13,33)
ECOG 1	35 (25,74)	18 (28,13)	17 (23,61)	25 (27,47)	10 (22,22)
ECOG > 1	29 (21,32)	11 (17,19)	18 (25)	15 (16,48)	14 (31,11)
Labor:					
LDH ≤ 1	48 (35,29)	23 (35,94)	25 (34,72)	32 (35,16)	16 (35,56)
LDH > 1	71 (52,21)	29 (45,31)	42 (58,33)	46 (50,55)	25 (55,56)
β2-Mikroglobulin ≤ 2,6mg/l	34 (25)	12 (18,75)	22 (30,56)	29 (31,87)	5 (11,11)
β2-Mikroglobulin > Norm	58 (42,65)	25 (39,06)	33 (45,83)	35 (38,46)	23 (51,11)
Kreatinin ≤ 1	95 (69,85)	46 (71,88)	49 (68,06)	66 (72,53)	29 (64,44)
Kreatinin > 1	24 (17,65)	6 (9,38)	18 (25)	12 (13,19)	12 (26,67)
Therapie:					
CHOP21	108 (79,41)	50 (78,13)	58 (80,56)	78 (85,71)	30 (66,67)
Palliativ oder keine Therapie	28 (20,59)	14 (21,88)	14 (19,44)	13 (14,29)	15 (33,33)
Remission (CHOP21):					
CR	63 (58,33)	26 (52)	37 (63,79)	50 (64,1)	13 (43,33)
PR	31 (28,7)	19 (38)	12 (20,69)	22 (28,21)	9 (30)
keine Remission	14 (12,96)	5 (10)	9 (15,52)	6 (7,69)	8 (26,67)

Stadienverteilung

In der Stadienverteilung nach Lugano zeigen sich die Patienten am häufigsten im Stadium IV (33,82%) erkrankt, gefolgt von Stadium I (27,21%).

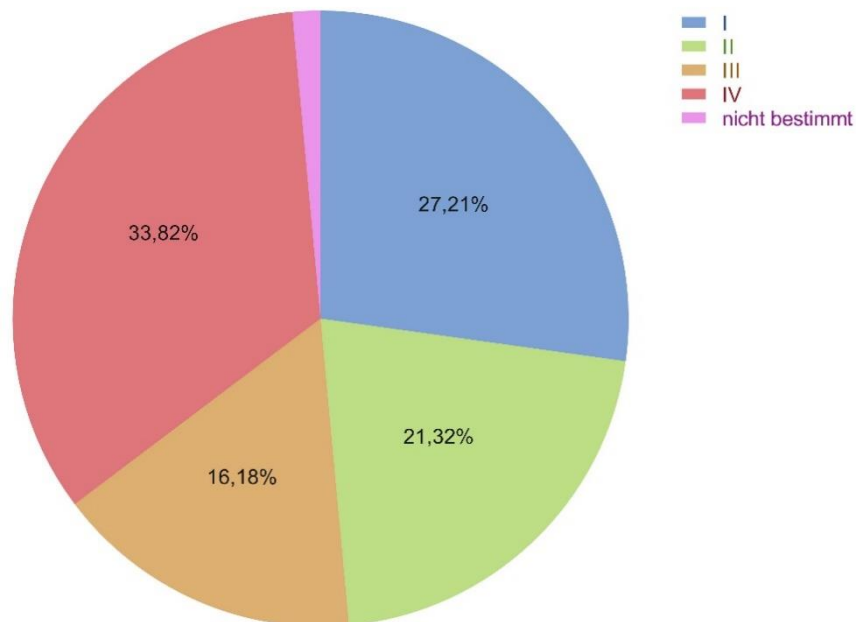


Abbildung 2, Stadienverteilung nach Lugano

Manifestationsmuster

Die am häufigsten beteiligte Lymphknotenregion war zervikal (39,71%), nachfolgend abdominal (37,5%), thorakal (22,79%) und axillär (22,06%). Das häufigste befallene Organ war die Milz (16,91%), auch wenn dies nicht als extranodale Beteiligung zählt, gefolgt von den Knochen (12,5%), der Leber (11,76%), dem Knochenmark (7,35%) und der Haut (5,88%).

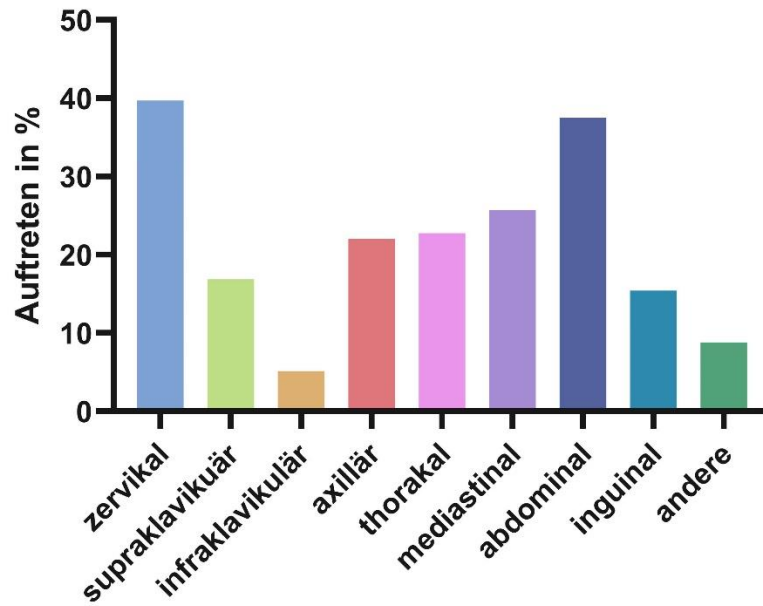


Abbildung 3, Regionale Verteilung des Lymphknotenbefalls

Allgemeinzustand

Die meisten Patienten (25,74%) befanden sich bei Erstdiagnose in einem guten Allgemeinzustand (ECOG 1). Immerhin 26 Patienten (19,12%) befanden sich in einem sehr guten Allgemeinzustand (ECOG 0). Von insgesamt 46 Patienten (33,82%) wurde in den Akten kein ECOG oder Karnofsky-Index erhoben.

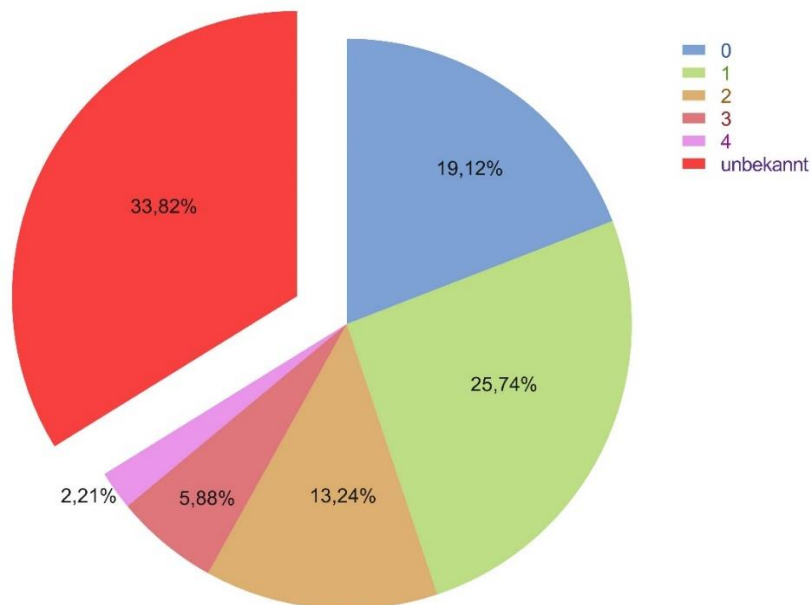


Abbildung 4, Allgemeinzustand nach ECOG

Risikostratifizierung

Die Risikoerhebung nach IPI zeigte am häufigsten ein intermediäres Risiko mit IPI 2 (41 Pat., 30,15%), gefolgt von IPI 3 (31 Pat., 22,79%). Ein niedriges Risiko (IPI 1) hatten 24 Pat. (17,65%). Ein IPI von 0 war aufgrund des festgelegten Alters des Patientenkollektivs von ≥ 70 Jahren prinzipiell nicht möglich. Ein hohes Risiko (IPI 4/5) hatten 16,18% der Patienten. Bei 50 (36,76%) der insgesamt 136 Patienten wurde kein IPI in den Patientenakten dokumentiert. Davon konnten 32 Patienten nachträglich berechnet werden. Von 18 Patienten (13,24%) konnte auch nachträglich kein IPI-Score erhoben werden, da einfließende Werte wie ECOG oder LDH fehlten.

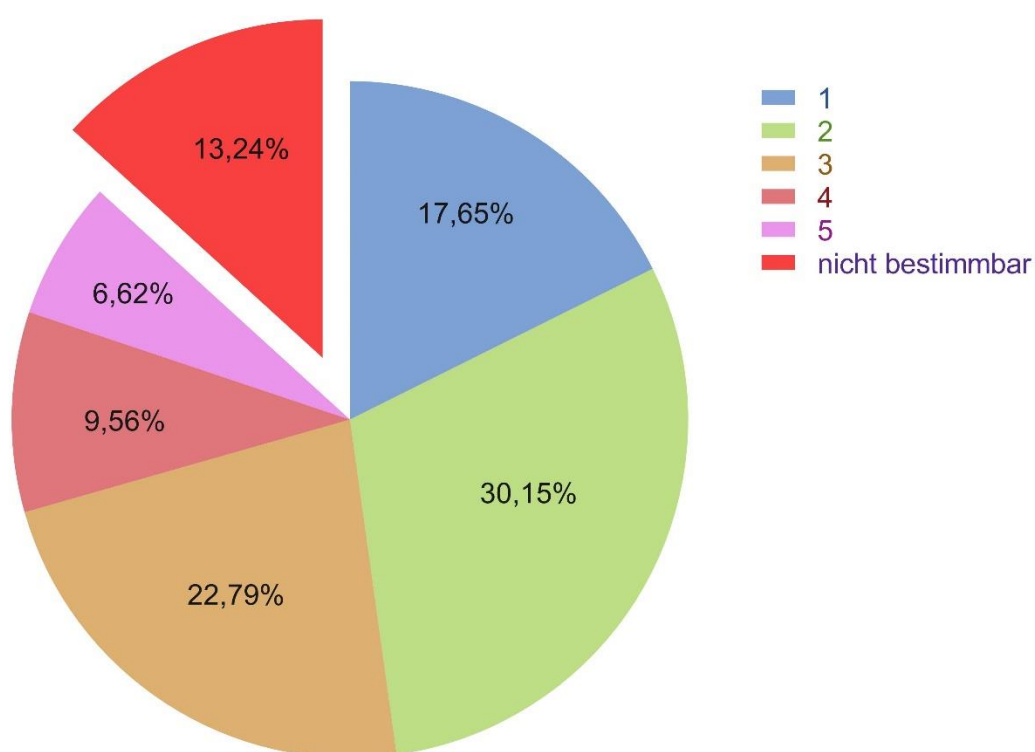


Abbildung 5, Prognoseverteilung nach IPI

Labor

Bei Betrachtung der Laborwerte wurde der Fokus auf das Blutbild (Leukozyten, Lymphozyten, Hämoglobin, Thrombozyten), Kreatinin, LDH, $\beta 2$ -Mikroglobulin und Albumin gelegt.

Von 124 Patienten waren Hb-Werte vorhanden. Davon hatten 56 Patienten (45,16%) einen erniedrigten Hämoglobin-Wert, 68 Patienten (54,84%) einen normalen Hb-Wert. Von 107 Patienten waren Lymphozyten-Werte vorhanden. Die

Lymphozyten waren bei 64 Patienten (59,81%) im Normbereich, 43 Patienten (40,19%) hatten eine Lymphozytopenie. 11 Patienten (8,09%) zeigten eine Thrombopenie.

Von 119 Patienten waren Kreatinin-Wert und LDH-Wert in den Akten vorhanden. Bezüglich des Kreatinin-Wertes befanden sich 95 Patienten (79,83%) im Normbereich. 24 Patienten (20,17%) zeigten erhöhte Kreatinin-Werte. 71 Patienten (59,66%) hatten einen erhöhten LDH-Wert und 48 Patienten (40,34%) eine normwertige LDH-Konzentration im Serum.

Der β 2-Mikroglobulin-Wert wurde als weiterer prognostischer Marker erhoben. Von 92 Patienten war der β 2-Mikroglobulin-Wert in den Akten vorhanden. 34 Patienten (36,96%) zeigten einen Wert innerhalb der Norm, 58 Patienten (63,04%) zeigten einen erhöhten Wert.

Albumin-Werte konnten lediglich bei 43 Patienten (31,62%) aus den vorhandenen Daten erhoben werden.

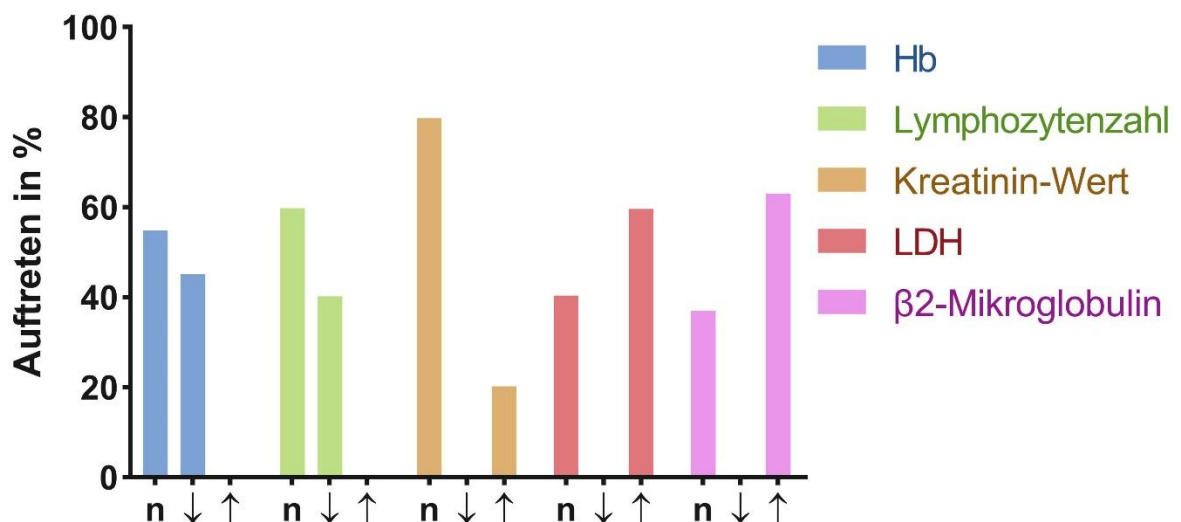


Abbildung 6, Säulendiagramm der Laborwerte

n: Wert normwertig, ↓: Wert erniedrigt, ↑: Wert erhöht

R-CHOP Therapie und initiales Therapieansprechen

Bei insgesamt 108 Patienten (79,41%) von 136 über 70-jährigen Patienten konnte die Standard-Erstlinientherapie R-CHOP21 begonnen werden. Bei 76 Patienten

(70,37%, auf gesamte Patientengruppe bezogen 55,88%) wurde die Therapie wie geplant beendet. 32 Patienten (29,63% der Therapiegruppe, 23,53% der Gesamtheit) mussten oder wollten die Therapie vorzeitig beenden. 15 Patienten (13,88%) mussten die Therapie aufgrund einer Toxizität vorzeitig abbrechen. Sieben weitere Therapieabbrüche (6,48%) sind durch ein unzureichendes Ansprechen zu erklären, weitere 5,56% aufgrund des Patientenwillens. Von den 108 Patienten mit begonnener R-CHOP21 Therapie erreichten 63 Patienten (58,33%) eine komplette Remission und 31 Patienten eine partielle Remission (28,7%). Nur bei 12,96% der Patienten zeigte sich keine Remission der Erkrankung bzw. der Remissionsstatus war unklar z.B. aufgrund der Verlegung in ein anderes Krankenhaus. Von den 76 Patienten, die R-CHOP21 wie geplant erhalten konnten, erreichten 54 (71,05%) eine komplette Remission. 20 Patienten (26,32%) erreichten eine partielle Remission. Von den zwei übrigen Patienten ist das Ansprechen auf die Therapie nicht bekannt. Einer der zwei Patienten entschied sich vor Erhebung des Remissionsstatus für eine Weiterbehandlung in einem heimatnahen Krankenhaus. Der andere Patient verstarb vor Erhebung des Remissionsstatus an einem Zweittumor. Das heißt, bei keinem der Patienten, die wie geplant die Therapie mit R-CHOP21 beenden konnten, kam es initial zu einem nachgewiesenen Nichtansprechen der Therapie.

Initiales Therapieansprechen nach Stadium

Von den 108 Patienten, die mit R-CHOP21 behandelt wurden, waren 27 Patienten im Stadium I. Davon erreichten 19 Patienten (70,37%) eine komplette Remission (*CR*) und 5 Patienten (18,52%) eine partielle Remission (*PR*). Im Stadium II befanden sich 23 Patienten. Es erreichten 16 Patienten eine *CR* (69,57%) und 6 Patienten (26,09%) eine *PR*. Zwanzig der Patienten hatten ein DLBCL im Stadium III. Hiervon erreichten 11 Patienten (55%) eine *CR* und 6 Patienten (30%) eine *PR*. Im Stadium IV waren 38 der Patienten. Davon erlangten 17 Patienten (44,74%) eine initiale komplette Remission und 14 Patienten (36,84%) eine *PR*. Einen Extranodalbefall hatten 59 der Patienten, die mit R-CHOP21 behandelt wurden. 32 Patienten (54,24%) erreichten eine *CR* und 16 Patienten (27,12%) eine *PR*.

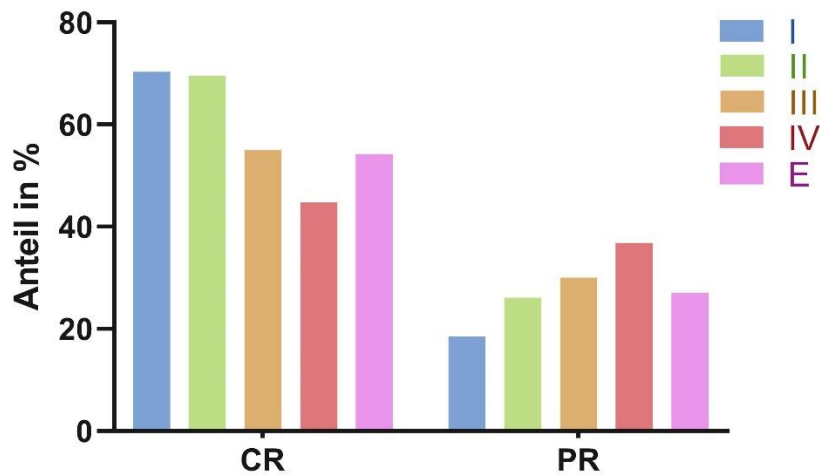


Abbildung 7, Initiales Therapieansprechen nach Stadium

Initiales Therapieansprechen nach IPI

Von 108 Patienten, die mit R-CHOP21 behandelt wurden, hatten 22 Patienten einen IPI von 1. Hiervon erreichten 18 Patienten (81,81%) eine komplette Remission (CR), sowie 2 Patienten (9,09%) eine partielle Remission (PR). 33 der Patienten zeigten einen IPI von 2. Davon erreichten 18 Patienten (54,55%) eine CR und 10 Patienten (30,3%) eine PR. Insgesamt 23 Patienten mit R-CHOP21 Therapie hatten einen IPI von 3. Es erreichten 11 Patienten (47,83%) eine CR und 10 Patienten (43,48%) eine PR.

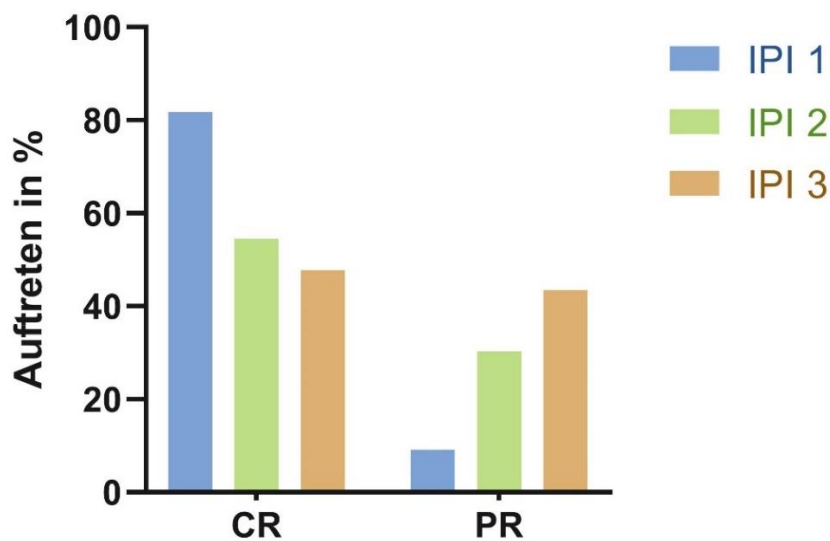


Abbildung 8, Initiales Therapieansprechen nach IPI

Initiales Ansprechen nach Labor

Von 108 Patienten, die mit R-CHOP21 behandelt wurden, hatten 42 Patienten einen normwertigen LDH-Wert und 53 Patienten einen erhöhten LDH-Wert. Eine komplette Remission (CR) erreichten 69,05% der Patienten mit normwertigem LDH-Wert, hingegen nur 49,06% der Patienten mit erhöhtem LDH-Wert. Eine initiale partielle Remission (PR) zeigten 16,67% der Patienten mit normwertigem LDH-Wert und 39,62% der Patienten mit erhöhtem LDH-Wert.

Unter den Patienten mit R-CHOP21 Therapie befanden sich 77 Patienten mit initial bestimmtem β 2-Mikroglobulin. 32 Patienten waren im Normbereich und 45 Patienten zeigten einen erhöhten β 2-Mikroglobulin-Wert. Eine CR hatten 75% der Patienten im Normbereich, doch nur 48,89% der Patienten mit erhöhtem Wert. Eine PR hatten 21,88% der Patienten im Normbereich des β 2-Mikroglobulin-Wertes und 35,56% der Patienten mit erhöhtem Laborwert.

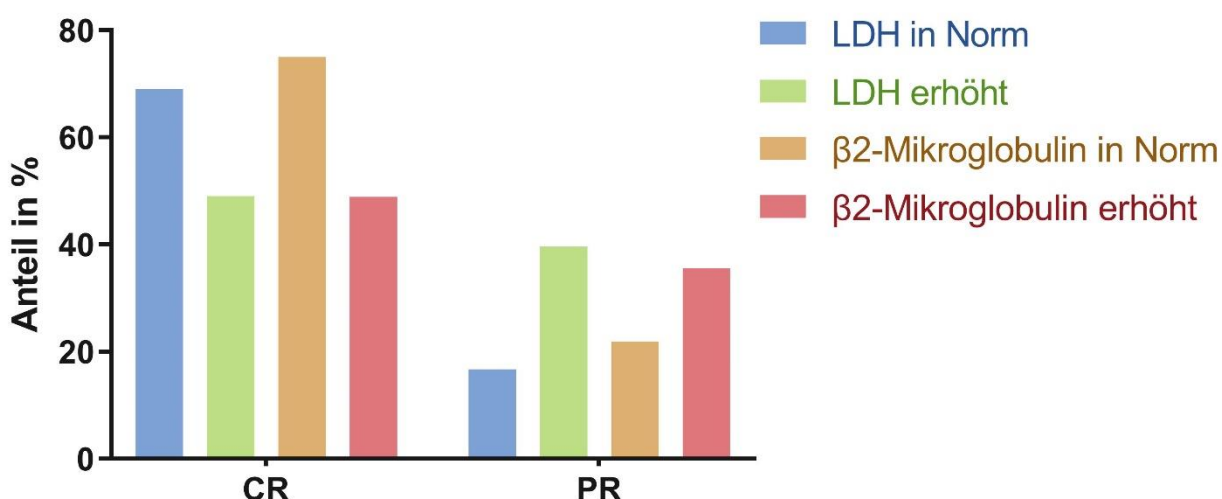


Abbildung 9, Initiales Therapieansprechen bei erhöhtem LDH-, β 2-Mikroglobulin-Wert

Konsolidierende Radiotherapie

Einer initialen, konsolidierenden Radiotherapie wurden insgesamt 28 Patienten (20,59%) zugeführt. Diese wurde bei 14 Patienten von Beginn an, aufgrund eines Bulks oder Extranodalbefalls, geplant. 13 Patienten erhielten die konsolidierende Radiotherapie wegen Residualbefalls. Ein Patient wurde zwecks ZNS-Prophylaxe bei Befall der Nasennebenhöhlen bestrahlt.

4.2. Gesamtüberleben

Gesamtüberleben ab Erstdiagnose

Das geschätzte mediane Gesamtüberleben aller Patienten beträgt 7,38 Jahre bei einem medianen Beobachtungszeitraum von 2,69 Jahren. Das relative 5-Jahres Gesamtüberleben beläuft sich auf 61,51%. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen dem weiblichen und männlichen Geschlecht.

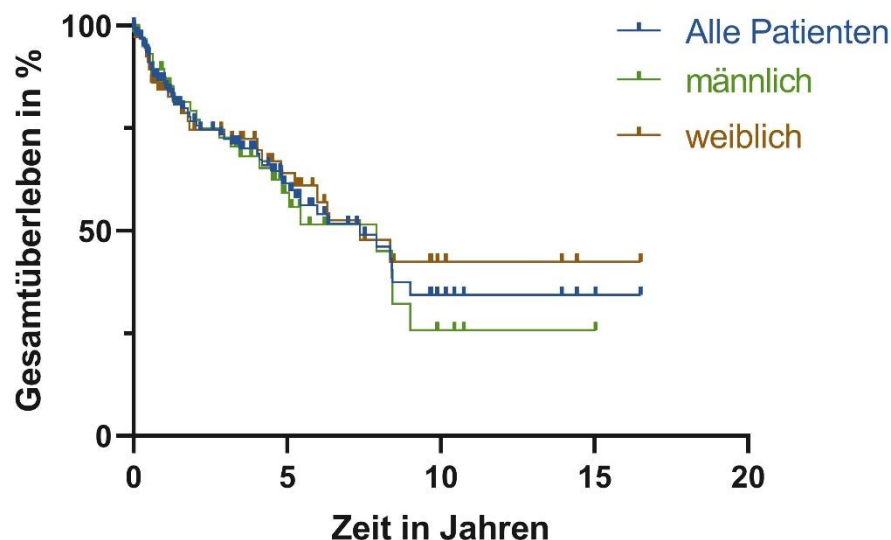


Abbildung 10, Gesamtüberleben ab Erstdiagnose

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigten sich signifikante Unterschiede im Log-rank Test zwischen Patienten mit normwertigen LDH-Werten und erhöhter LDH, im Vergleich von Patienten mit niedrigem IPI und Patienten mit hohem IPI, Patienten die als erste Therapie R-CHOP21 erhalten haben im Vergleich mit anderen oder keiner Therapie. Weiter zeigen sich signifikante Unterschiede im Remissionsstatus nach Therapie sowie bei Auftreten eines Rezidivs im Vergleich zu einer anhaltenden Remission.

Gesamtüberleben nach Ann Arbor Stadieneinteilung

Die Analyse des Gesamtüberlebens hinsichtlich des Stadiums eines Patienten zeigte einen Trend zu längerem Überleben mit Stadium I und II, aber erreichte im log-rank

Test nicht das Signifikanzniveau. Der Vergleich von Stadium I mit IV ($p = 0,286$) erbrachte ein medianes Gesamtüberleben von 7,91 (5-Jahres-Gesamtüberleben: 71,02%) bzw. 6,3 Jahren (5-Jahres-Gesamtüberleben: 58,33%). Auch der Vergleich von Stadium I und II mit Stadium III und IV zeigte nur einen Trend zum längeren Überleben der Patienten mit niedrigerem Stadium ($p = 0,196$).

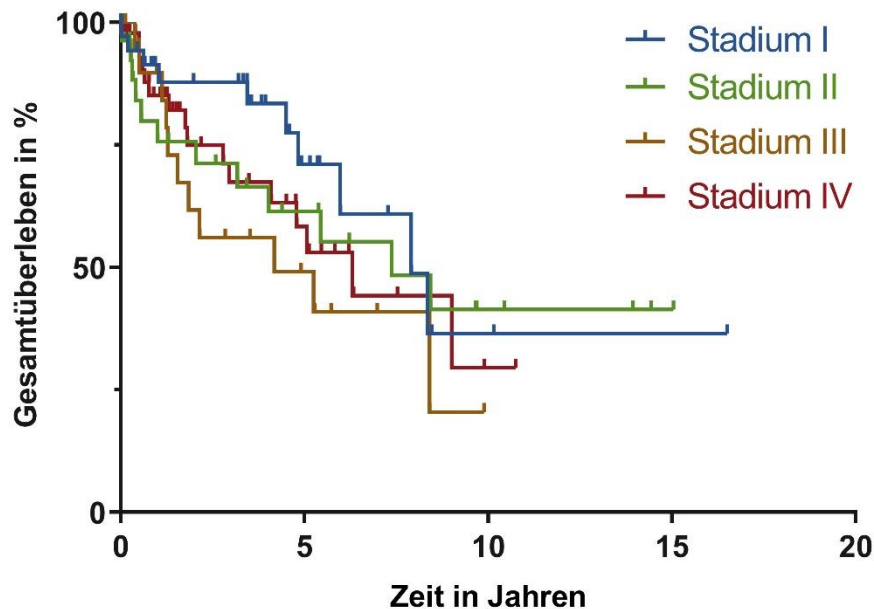


Abbildung 11, Gesamtüberleben nach Lugano-Klassifikation

Gesamtüberleben nach Risikoscore IPI

In der Einteilung nach dem Internationalen Prognostischen Index zeigten sich deutliche Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen der Gruppe mit niedrigem Risiko und hohem Risiko (p -Wert = 0,01; Log-rank Test). Nach 5 Jahren lebten noch 82,56% der Patienten mit IPI=1, gegenüber 31,25% der Patienten mit IPI=4/5. Im weiteren Vergleich der beiden Risikogruppen mit der intermediären Risikogruppe (IPI=2/3, 5-Jahres-Überleben: 56,63%) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben.

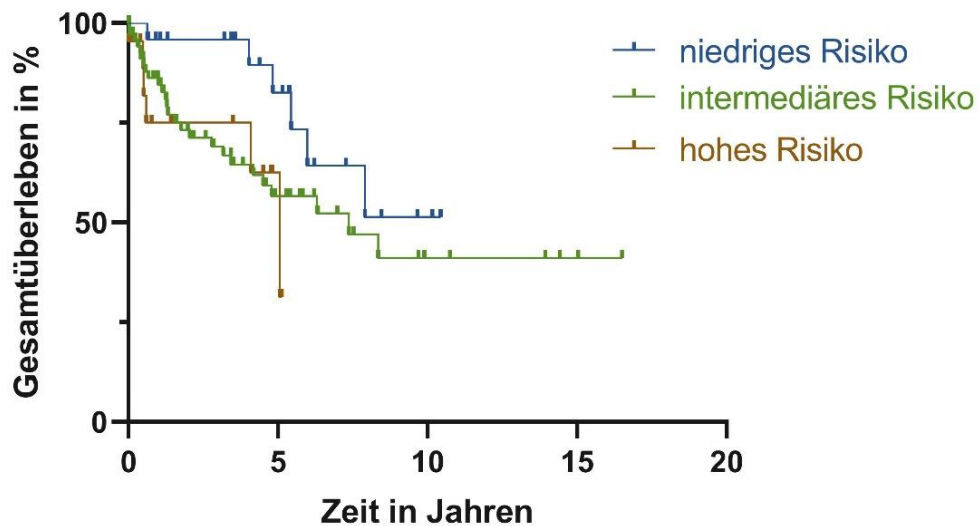


Abbildung 12, Gesamtüberleben nach IPI

Gesamtüberleben in Betrachtung von Laborparametern

Bei Betrachtung des Gesamtüberlebens hinsichtlich der gemessenen Laborwerte der Patienten zeigten sich signifikant unterschiedliche Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen der Gruppe mit einer normwertigen LDH-Konzentration und der Gruppe mit erhöhten LDH-Werten (p-Wert = 0,015; Log-rank Test). Das mediane Gesamtüberleben der Patienten mit einer normwertigen LDH betrug 8,43 Jahre, gegenüber eines medianen Gesamtüberlebens von 5,25 Jahren in der Patientengruppe mit erhöhter LDH. Das relative 5-Jahres-Gesamtüberleben in der normwertigen Gruppe belief sich auf 78,12%, in der Gruppe mit erhöhtem Wert auf 57,11%. Hinsichtlich der weiteren prognostisch relevanten Laborwerte, insbesondere des β 2-Mikroglobulin, waren tendenziell Unterschiede zu erkennen, jedoch nicht signifikant. Eine Anämie bei Erstdiagnose hatte keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben.

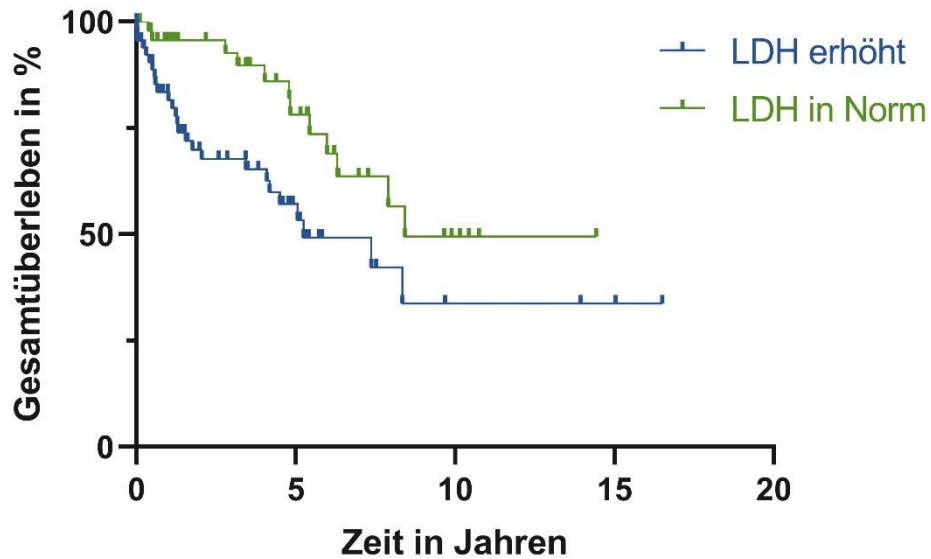


Abbildung 13, Gesamtüberleben nach LDH-Wert

Gesamtüberleben nach Therapie

Als entscheidend hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigte sich die Therapieentscheidung. Hat ein Patient nicht die angestrebte Therapie R-CHOP21 erhalten, wirkte sich das signifikant auf die Gesamtüberlebenschance gegenüber der R-CHOP21 Gruppe aus (p -Wert = 0,009; Log-rank Test). Das mediane Gesamtüberleben der Therapiegruppe R-CHOP21 betrug 8,35 Jahre. Fünf Jahre nach Erstdiagnose lebten noch 64,35% der gesamten R-CHOP21-Gruppe. Das mediane Gesamtüberleben der Patienten mit alternativer, in der Regel dann palliativer, oder keiner Therapie betrug 3,44 Jahre.

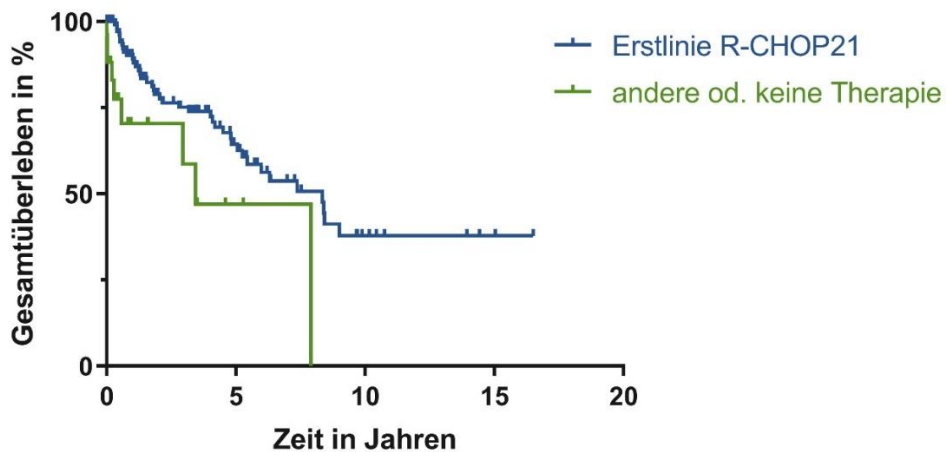


Abbildung 14, Gesamtüberleben nach Therapie

Innerhalb der R-CHOP21 Gruppe (n=108) zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten, die die Therapie wie geplant beenden konnten (n=76) und den Patienten, welche die Therapie vorzeitig beendeten (n=32) (p-Wert = 0,0096; Log-rank Test). Patienten die R-CHOP21 wie geplant abschließen konnten lebten nach 5 Jahren in 69,84% der Fälle. Patienten die vorzeitig die R-CHOP Therapie abbrechen mussten lebten nach 5 Jahren in 46,67% der Fälle. Das mediane Gesamtüberleben belief sich unter den Patienten mit vollständiger Therapie auf 8,43 Jahre, unter den Patienten mit Therapieabbruch auf 3,18 Jahre.

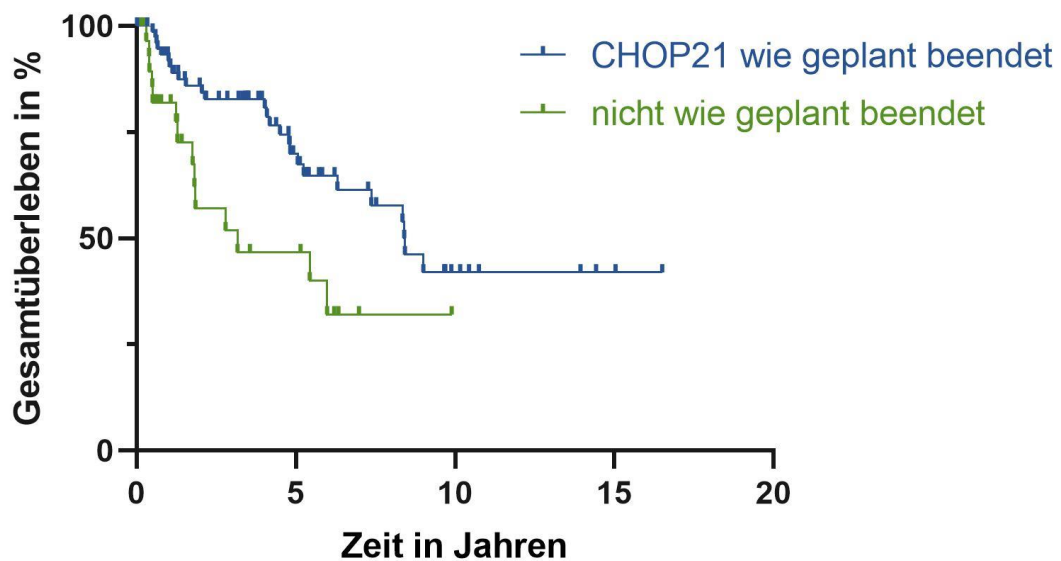


Abbildung 15, Gesamtüberleben bei vollständiger Therapie mit R-CHOP21

Gesamtüberleben nach Remissionsstatus nach R-CHOP21

Im Vergleich des Remissionsstatus nach Erstlinientherapie mit R-CHOP21 zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen dem Erreichen einer kompletten Remission und einer partiellen Remission (p-Wert = 0,029; Log-rank Test). Das mediane Gesamtüberleben der Patienten mit kompletter Remission betrug 8,35 Jahre, gegenüber einem medianen Gesamtüberleben von 4,09 Jahren der Gruppe mit partieller Remission. Nach 5 Jahren lebten noch 75,68% der Patienten mit kompletter Remission nach erster Therapie mit R-CHOP21, jedoch nur noch 40,59% der Gruppe mit einer partiellen Remission. Der Vergleich mit den Patienten ohne Erreichen einer Remission war aufgrund der niedrigen Fallzahl von n=14 nicht sinnvoll. Grund hierfür war meist ein Therapieabbruch wegen Toxizität.

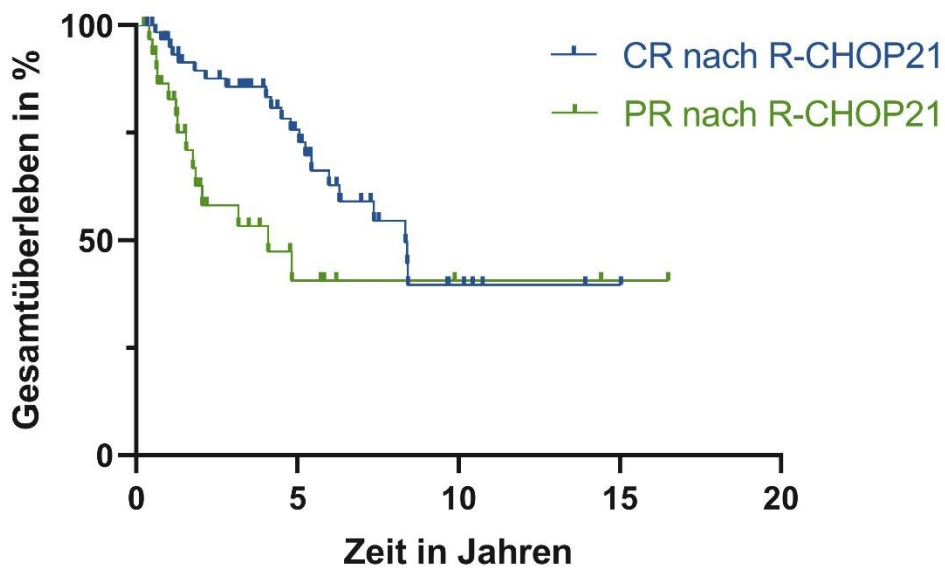


Abbildung 16, Gesamtüberleben nach Remissionsstatus

Gesamtüberleben mit Rezidiv

Patienten, die kein Rezidiv nach erster Therapie hatten, zeigten ein signifikant längeres Überleben, als die Patienten mit Rezidiv, die daraufhin weitere Therapien erhalten haben (p-Wert = 0,001, Log-rank Test). Das mediane Gesamtüberleben der Gruppe ohne Rezidiv betrug 7,38 Jahre (5-Jahres-Überlebensrate: 61,37%). Das mediane Überleben der Vergleichsgruppe belief sich auf 2,95 Jahre (5-Jahres-Überlebensrate: 31,99%).

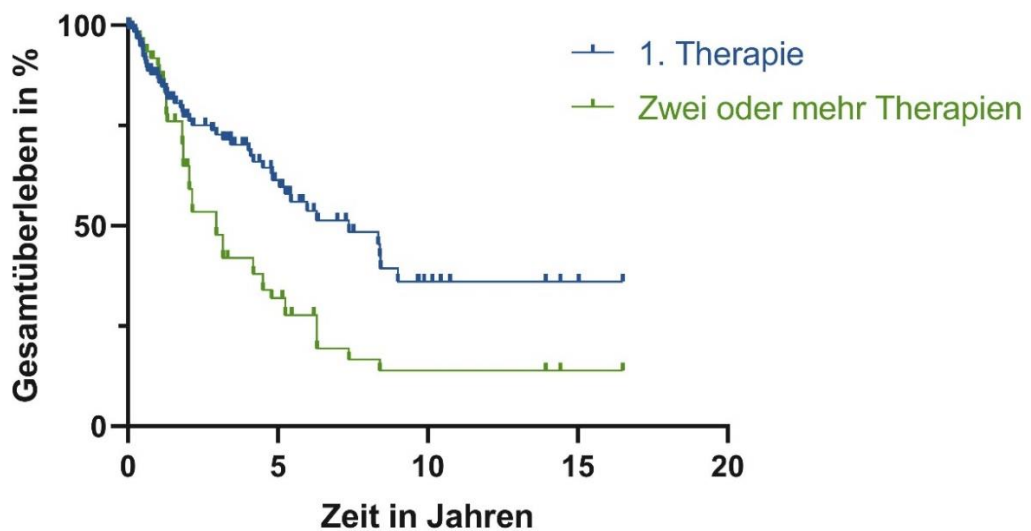


Abbildung 17, Gesamtüberleben bei Rezidiv

Gesamtüberleben ab erstem Rezidiv

Das gesamte Patientenkollektiv, das die Diagnose eines Rezidivs nach erster Therapie erhielt, erreichte ein medianes Gesamtüberleben nach Rezidivdiagnose von 1,06 Jahren. Zwischen den Geschlechtern zeigte sich kein signifikanter Unterschied mit einem medianen Überleben von 1,01 Jahren in der Gruppe der Männer und einem medianen Überleben von 1,20 Jahren in der Gruppe der Frauen.

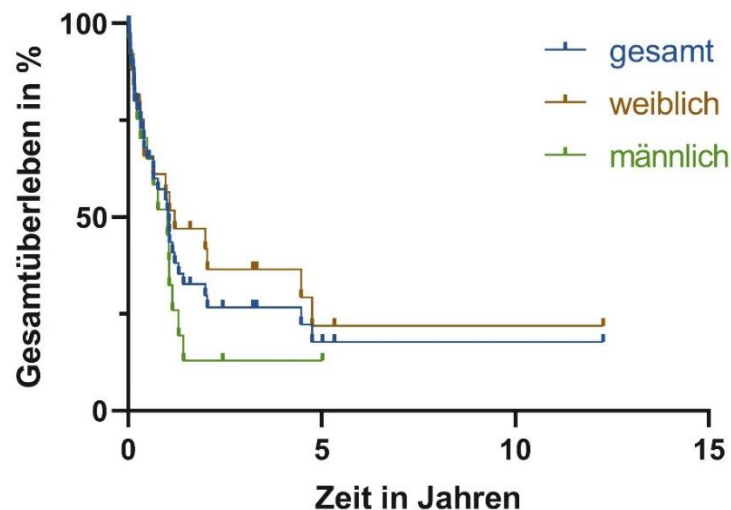


Abbildung 18, Gesamtüberleben ab 1. Rezidiv

4.3. Progressionsfreies Überleben

Progressionsfreies Überleben ab Erstdiagnose

Das progressionsfreie Überleben des gesamten Patientenkollektivs belief sich auf 3,44 Jahre bei einem relativen 5-Jahres progressionsfreien Überleben von 43,34%. Zwischen den Geschlechtern zeigte sich kein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben.

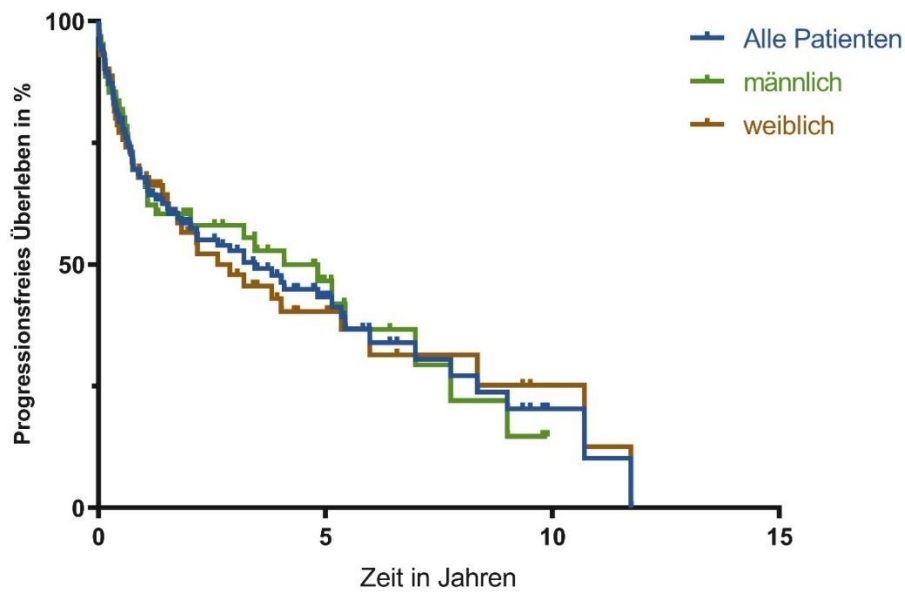


Abbildung 19, PFÜ ab Erstdiagnose

Progressionsfreies Überleben nach Lugano-Klassifikation

In der Analyse des Progressionsfreien Überlebens hinsichtlich des Lugano Stadiums der Patienten zeigte sich ein Trend zu einem längeren PFÜ bei niedrigerem Stadium. Im log-rank Test wurde jedoch das Signifikanzniveau nicht erreicht. Der Vergleich Stadium I mit Stadium IV ($p = 0,14$) erbrachte ein medianes PFÜ von 5,98 bzw. 1,84 Jahren.

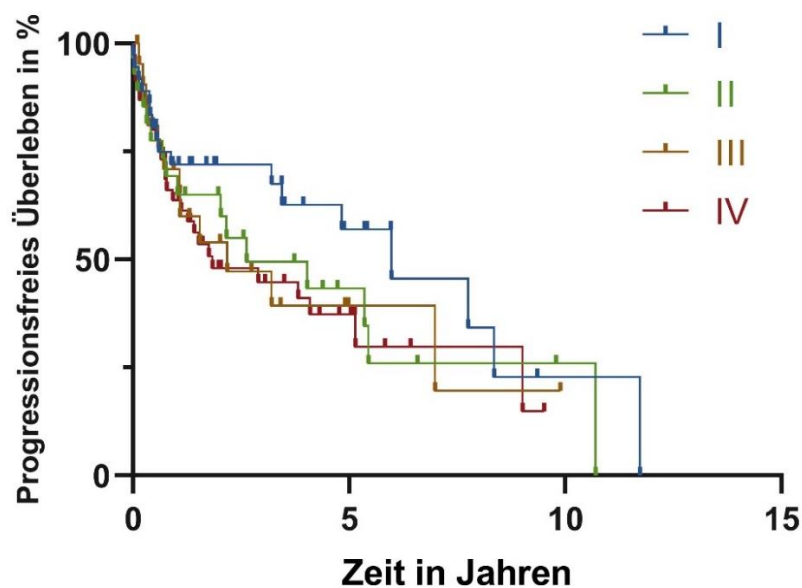


Abbildung 20, PFÜ nach Lugano-Klassifikation

Progressionsfreies Überleben nach Allgemeinzustand

Es zeigten sich signifikante Überlebensvorteile im progressionsfreien Überleben bei Vorliegen eines sehr guten Allgemeinzustands (ECOG = 0) im Vergleich mit der Patientengruppe mit ECOG > 1 (p-Wert = 0,01; Log-rank Test). Im Patientenkollektiv mit ECOG = 0 betrug das mediane progressionsfreie Überleben 5,98 Jahre, in der Gruppe mit ECOG > 1 lag es bei 1,41 Jahren. Die 5-Jahres progressionsfreie Überlebensrate bei Patienten mit ECOG = 0 belief sich auf 66,65%, in der Vergleichsgruppe auf 29,64%. Im Vergleich der Gruppe ECOG = 0 mit der Gruppe ECOG = 1 zeigt sich tendenziell ein Vorteil erstgenannter Gruppe, aber kein signifikanter Unterschied.

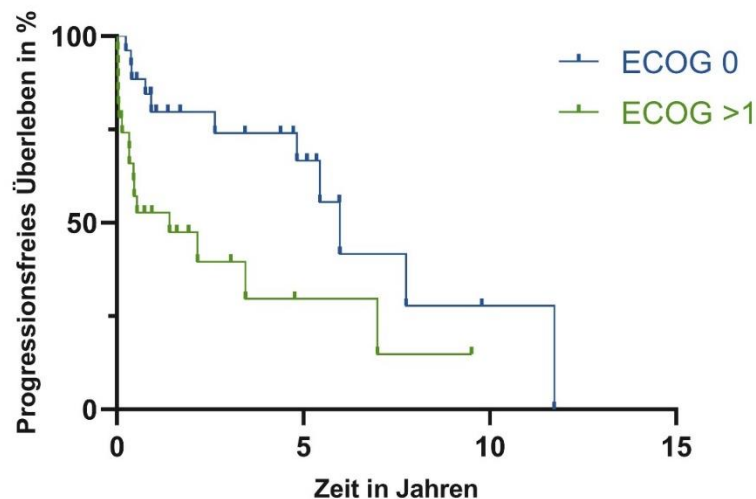


Abbildung 21, PFÜ nach ECOG

Progressionsfreies Überleben nach IPI

Bei Betrachtung des progressionsfreien Überlebens hinsichtlich des Internationalen Prognostischen Index zeigte sich ein hochsignifikant längeres progressionsfreies Überleben in der Gruppe mit niedrigem Risiko (IPI = 1) gegenüber der Patientengruppe mit hohem Risiko (IPI = 4/5) (p-Wert = 0,0008; Log-rank Test). Das mediane progressionsfreie Überleben der Patienten mit niedrigem Risiko lag bei 5,44 Jahren (5-Jahres-PFÜ: 71,14%), das der Hochrisikogruppe bei 1,52 Jahren (letzter Patient mit Progression nach 5,14 Jahren). Die Patienten mit intermediärem Risiko hatten ein medianes PFÜ von 2,18 Jahren (5-Jahres-PFÜ: 37,07%).

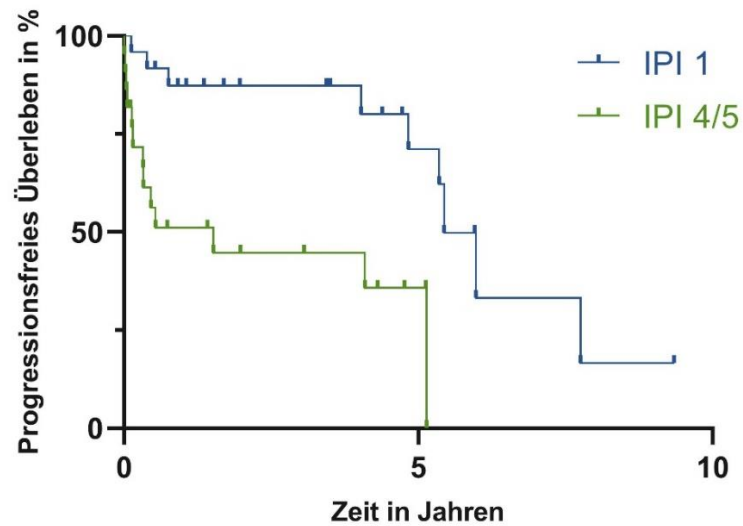


Abbildung 22, PFÜ nach IPI

Progressionsfreies Überleben unter Betrachtung von Laborparametern

Es zeigten sich signifikante Unterschiede in Bezug auf die LDH-, β 2-Mikroglobulin und Lymphozyten-Werte. Patienten mit einer normwertigen LDH hatten ein medianes progressionsfreies Überleben von 5,35 Jahren, das Patientenkollektiv mit erhöhter LDH 2,18 Jahre (p -Wert = 0,039; Log-rank Test). Die 5-Jahres progressionsfreie Überlebensrate belief sich in der Gruppe mit normwertiger LDH auf 54,48%, in der Gruppe mit erhöhter LDH auf 37,42%.

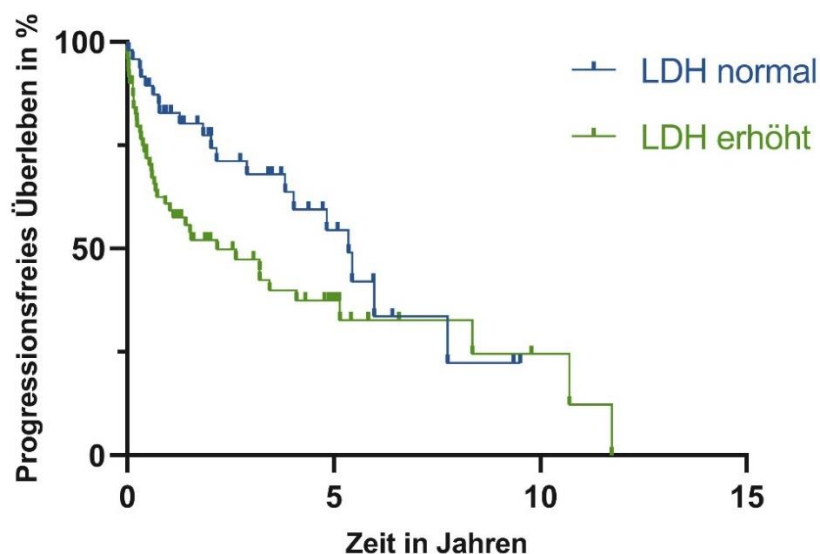


Abbildung 23, PFÜ nach LDH-Wert

Hinsichtlich des β 2-Mikroglobulins zeigte sich in der Gruppe mit normalen Werten ein medianes progressionsfreies Überleben von 8,35 Jahren (5-Jahres progressionsfreie Überlebensrate: 67,68%). Im Vergleich in der Gruppe mit erhöhtem β 2-Mikroglobulin lag der Median bei 2,89 Jahren und die progressionsfreie 5-Jahres-Überlebensrate bei 40,07% (p-Wert = 0,005; Log-rank Test).

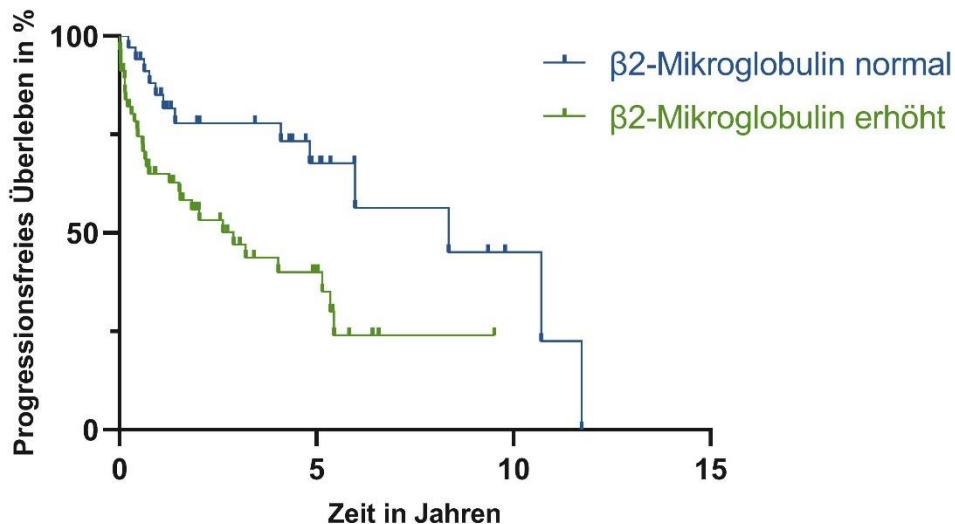


Abbildung 24, PFÜ nach β 2-Mikroglobulin-Wert

Des Weiteren erwies sich eine Lymphozytopenie als signifikant ungünstig für ein progressionsfreies Überleben. Die Patienten mit normwertigen Lymphozyten hatten ein medianes progressionsfreies Überleben von 5,44 Jahren, dagegen die Patienten mit Lymphozytopenie einen Median von 2,18 Jahren (p-Wert = 0,006; Log-rank Test).

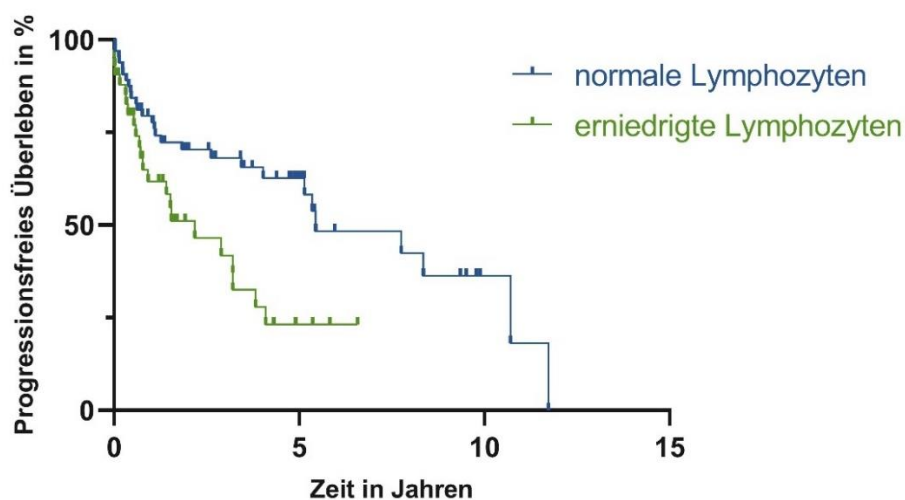


Abbildung 25, PFÜ nach Lymphozyten-Wert

Progressionsfreies Überleben hinsichtlich Therapie

Entscheidend für das progressionsfreie Überleben war, dass die Patienten die Erstlinientherapie der Wahl R-CHOP21 erhalten konnten. Die Patientengruppe, die mit genannter Therapie beginnen konnte, hatte ein medianes progressionsfreies Überleben von 4,83 Jahren (5-Jahres-PFÜ: 48,94%). Konnten Patienten die Therapie auch wie geplant beenden zeigte sich ein medianes PFÜ von 5,35 Jahren (5-Jahres-PFÜ: 55,4%). Im Gegensatz dazu zeigte die Patientengruppe, die diese Therapie nicht erhielt, ein medianes progressionsfreies Überleben von 0,45 Jahren (p-Wert = <0,0001; Log-rank Test).

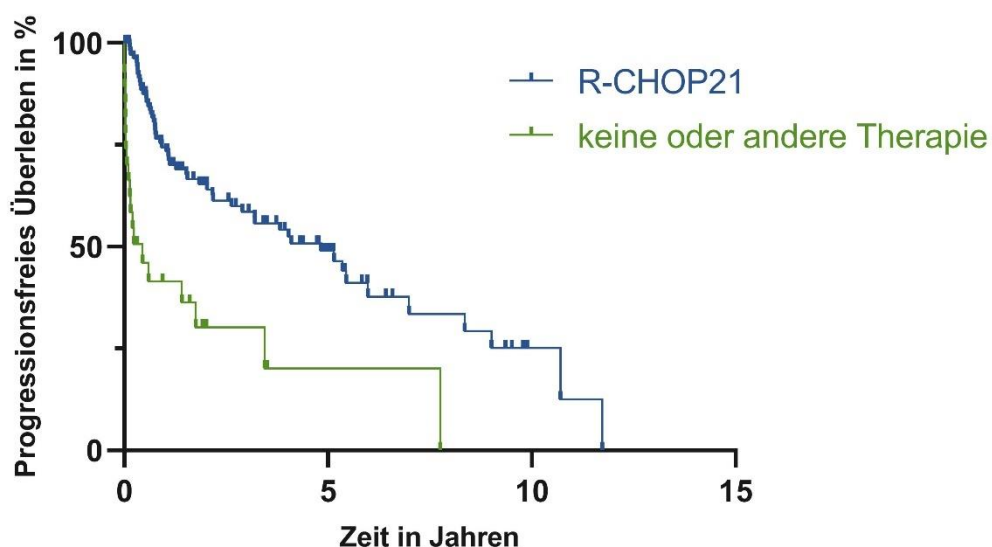


Abbildung 26, PFÜ hinsichtlich Therapie

Progressionsfreies Überleben hinsichtlich des Remissionsstatus nach R-CHOP21

Konnten Patienten eine Remission nach Therapie mit R-CHOP21 erreichen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen einer kompletten Remission (5,98 Jahre) und einer partiellen Remission (1,52 Jahre) im medianen progressionsfreien Überleben (p-Wert = 0,001; Log-rank Test).

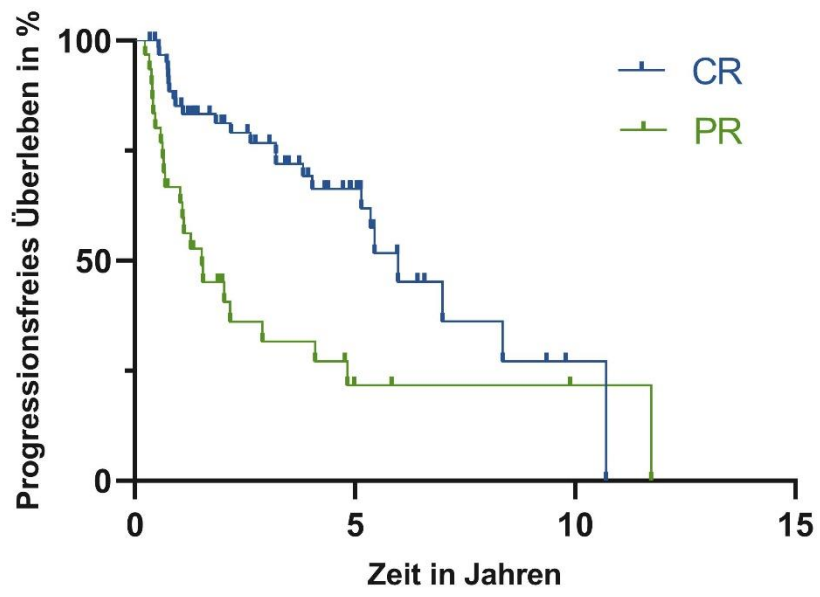


Abbildung 27, PFÜ nach Remissionsstatus

5. Diskussion

5.1. Fehlerdiskussion

Übertragungsfehler

Eine mögliche Fehlerquelle während der Datenerfassung wäre die Übertragung der Patienteninformationen aus den digitalen Akten aus dem Patientenverwaltungsprogramm SAP und den nicht digitalen Akten in die Datenbank gewesen. Hier könnten Übertragungsfehler, zum Beispiel der Laborergebnisse, entstanden sein. Des Weiteren arbeiteten parallel drei weitere Doktoranden in der Datenbank. Zwar arbeitete jeder in einer separaten Spalte, dennoch könnte es hier potenziell zu Veränderungen der Daten gekommen sein. Nach vollständiger Sammlung der Patientendaten wurden diese in eine Exceldatei zur deskriptiven Auswertung sowie in GraphPad Prism zur statistischen und graphischen Auswertung übertragen. Auch hierbei könnte es zu einer fehlerhaften Übertragung von Werten gekommen sein.

Systematische Fehler (Bias)

Die Daten wurden nicht von mir selbst am Patienten erhoben, sondern retrospektiv aus den Akten übernommen. Werte wie IPI oder ECOG wurden von verschiedenen Ärzten bestimmt. Daher kann es zu einem Informationsbias durch die uneinheitliche Erfassung gekommen sein.

Teststärke

Die Teststärke dieser Arbeit ist unter anderem aufgrund des kleinen Stichprobenumfangs als niedrig einzustufen. Die Fallzahl ist durch die begrenzenden Selektionskriterien „Alter ≥ 70 Jahre“, „Patient der III. Medizinischen Klinik der UM Mainz“ sowie „Erstdiagnosezeitraum zwischen 2003 und 2015“ begründet.

Auch ist die Effektstärke der getesteten Parameter nicht objektiv einzuordnen und variiert wohl stark zwischen den einzelnen Tests.

5.2. Ergebnisdiskussion - Deskriptiver Teil

In dieser Arbeit wurden die Patienten älter 70 Jahre der III. Medizinischen Klinik der UM Mainz, erkrankt an einem DLBCL mit Erstdiagnose zwischen 2003 und 2015, hinsichtlich ihrer Charakteristika, der angewandten Therapiestrategien und der einhergehenden Prognose untersucht.

Die Charakteristika und Therapiestrategien der Mainzer Patienten wichen nicht von den zu erwartenden Merkmalen und Verteilungen ab:

Das Geschlechterverhältnis der Patienten zeigte sich ausgeglichen ($\text{♀} = 53\%$, $\text{♂} = 47\%$). Aus dem Bericht zum nationalen Krebsgeschehen des Robert-Koch-Instituts von 2016 ergibt sich ein Geschlechterverhältnis von 48 % Frauen und 52% Männern bei Betrachtung der mittleren jährlichen Zahl der Neuerkrankungen von Erwachsenen zwischen 2011 und 2013 in Deutschland. (6)

Stadienverteilung nach Ann Arbor

Die Stadienverteilung nach Ann Arbor der Patienten der UM Mainz war vergleichbar mit der Verteilung in anderen großen Studien. Eine große US-amerikanische Studie mit $n = 18047$ Patienten zeigte innerhalb eines Diagnosezeitraums von 2002 – 2011 folgende Stadienverteilung: I: 29,1%, II: 21,1%, III: 15,8%, IV: 34%. In die Studie wurden Patienten ab dem 20. Lebensjahr eingeschlossen, 36,3% der Patienten waren zwischen 20 und 59 Jahre alt. (52)

Diese Verteilung verhält sich äquivalent zu den Ergebnissen dieser Auswertung (I: 27,2%, II: 21,3%, III: 16,2% IV: 33,8%).

Daraus schließend scheint sich die Stadienverteilung bei älteren Patienten (≥ 70 Jahren) nicht wesentlich von der Häufigkeit der Stadien einer Patientenpopulation mit durchschnittlicher Altersverteilung zu unterscheiden. Dies bestätigt auch eine schwedische Studie mit über 7000 Patienten in der sich die Stadienverteilung der 70- bis 79-jährigen Patienten ($n=2046$) ähnlich darstellt (I: 20,2%, II:23%, III:17,4%, IV: 36,4%). (53)

Das Auftreten einer B-Symptomatik wurde bei 34 Patienten (25%) der UM Mainz als vorhanden dokumentiert. Mit $n=25$ (18,38%) wurde bei einer doch hohen Zahl der

Patienten nicht in der Dokumentation erfasst, ob eine B-Symptomatik vorhanden war oder nicht. Im Vergleich ist die Zahl der Patienten mit B-Symptomen eher gering. In der UK NCRI Studie mit 604 Patienten mit einem Mindestalter von 60 Jahren hatten 255 Patienten (42%) B-Symptome (54). Wiederum relativ betrachtet weniger Patienten mit B-Symptomen zeigte die US-amerikanische Studie der Cleveland Klinik mit n=69 (35%) der Patienten zwischen 60-69 Jahren und n=51 (27,6%) der Patienten ≥ 70 Jahren (55).

Teilweise ist die niedrige Zahl der Patienten mit B-Symptomatik der UM Mainz durch die fehlende Dokumentation in den Arztbriefen zu erklären. Dennoch variieren die Zahlen auch stark innerhalb der internationalen Studien, bleiben jedoch immer unterhalb der 50-Prozent-Schwelle.

Allgemeinzustand

Der Allgemeinzustand eines Patienten ist insbesondere wichtig, um die Therapiefähigkeit zu evaluieren. In gutem Allgemeinzustand und Beginn einer adäquaten Erstlinientherapie haben Erkrankte bereits eine gute Prognose. Komplizierter stellen sich Patienten in vermindertem Allgemeinzustand mit zahlreichen Komorbiditäten dar. Hier ist eine kurative Immunchemotherapie oftmals aufgrund des hohen Risikos für therapieassoziierte Komplikationen nicht möglich. Somit besteht gerade für diese Patientengruppe ein Handlungsauftrag zur Therapie- und Prognoseverbesserung.

Von der betrachteten Patientenkohorte befanden sich 21,33% der Patienten der UM Mainz in einem stark vermindertem Allgemeinzustand von ECOG ≥ 2 bei Erstdiagnose. Bei weiterer Unterteilung der Altersgruppen fanden sich 16,48% mit einem ECOG ≥ 2 in der Gruppe 70-79-Jähriger und 31,11% in der Altersgruppe ≥ 80 Jahre. 44,86% aller Patienten befanden sich in einem guten Allgemeinzustand (ECOG 0 oder 1).

In einer großen schwedischen Kohortenstudie mit über 7000 Patienten fanden sich in der Altersklasse 70-79 Jahre (n=2046) 29,4% mit einem ECOG ≥ 2 . In der Altersgruppe 80-89 Jahre (n=1472) waren es 37,2%. (53)

In einer Studie der Cleveland Clinic hatten 35,1% der Patienten ≥ 70 Jahre ($n=196$) einen ECOG ≥ 2 . Dennoch erhielten 85,7% der Patienten eine Therapie mit R-CHOP, knapp 50% in reduzierter Dosis, einhergehend mit einem guten Therapieansprechen. Zudem kam es nicht zu signifikant häufigeren schwerwiegenden Nebenwirkungen im Vergleich zur Gruppe der 60-69-jährigen Patienten. (55)

Grundsätzlich ist anzumerken, dass der Allgemeinzustand - trotz objektiver Klassifikationen wie dem ECOG - durch individuelle Einschätzung des behandelnden Arztes erhoben wird und damit Missklassifikationen möglich sind. Des Weiteren ist ein Selektionsbias der Uniklinik Kohorte denkbar, da Patienten in reduziertem Allgemeinzustand, die aufgrunddessen nicht adäquat therapiert werden können, eventuell öfter in ein peripheres Krankenhaus verlegt werden.

Dennoch spricht die Studie der Cleveland Klinik für einen Therapieversuch mit R-CHOP im fortgeschrittenen Alter und reduziertem Allgemeinzustand bei vorhandener Therapiemotivation und Ausschluss absoluter Kontraindikationen.

Von 33,82% der Patienten der UM Mainz wurde kein Allgemeinzustand nach ECOG oder Karnofsky dokumentiert. Bei diesen Patienten wurde der Allgemeinzustand meist subjektiv beschreibend („guter/schlechter Allgemeinzustand“) dargestellt. Der Nachteil dieser Dokumentation besteht in der nicht mehr objektiv nachvollziehbaren Darstellung des Zustands der Patienten und damit in der fehlenden Verwertungsmöglichkeit innerhalb von Studien.

Bei keinem der Patienten wurde eine Bewertung der Fitness anhand eines geriatrischen Assessments vorgenommen. Dies wird heutzutage jedoch von medizinischen Fachgesellschaften wie der ESMO zur Hilfestellung bei der Therapieentscheidung empfohlen, obwohl der Einfluss auf die Resultate der Therapien noch unklar ist. Empfohlene Assessment-Scores sind beispielsweise der G8-Fragebogen oder die CIRS-G. (56)

Eine Sensibilisierung der behandelnden Ärzte für eine Erhebung und Dokumentation dieser Scores wäre sinnvoll.

IPI

Bei Vergleich der Distribution des IPI mit anderen Studien muss berücksichtigt werden, dass alle Patienten der UM Mainz aufgrund des Mindestalters von 70 Jahren definitionsgemäß mindestens einen IPI-Punkt erreichten.

In der Ursprungsarbeit, aus welcher der Internationale Prognostische Index entwickelt wurde, hatten 35% der Patienten ein niedriges Risiko, 27% ein niedrig-intermediäres Risiko, 22% ein hoch-intermediäres Risiko und 16% ein hohes Risiko. (23)

Die Patienten der UM Mainz zeigten folgende Risikoverteilung: niedriges Risiko 17,65%, niedrig-intermediäres Risiko 30,15%, hoch-intermediäres Risiko 22,79% sowie hohes Risiko 16,18%.

Damit zeigt sich, bis auf das niedrige Risiko, eine sehr ähnliche Risikoverteilung. Die niedrigere Zahl von Patienten mit niedrigem Risiko an der UM Mainz kann mit dem hohen Alter der Patientenkohorte über 70 Jahren erklärt werden, da somit Patienten mit IPI=0 faktisch ausgeschlossen waren.

Dies wird durch die große schwedische Kohortenstudie mit 2046 Patienten zwischen 70 und 79 Jahren bestätigt. Auch hier zeigt sich ein selteneres niedriges Risiko, mit folgender IPI-Verteilung: niedriges Risiko 24%, niedrig-intermediäres Risiko 25,9%, hoch-intermediäres Risiko 27,9%, hohes Risiko 21,7%. (53)

Zusätzlich ist zu diskutieren, dass bei 36,76% der Patienten an der UM Mainz kein IPI dokumentiert wurde. Bei einem Teil dieser Patienten konnte nachträglich der IPI berechnet werden. Bei 13,2% der Patienten fehlten Informationen wie die LDH-Werte oder der ECOG in den Akten, was eine Berechnung unmöglich machte.

Eine Optimierung der Dokumentation wäre in Hinblick auf die klinische Betreuung des einzelnen Patienten, z.B. für Therapieentscheidungen, des Weiteren für den Einschluss in klinische Studien sowie für das Anstreben internationaler Vergleichbarkeit der Patientendaten in wissenschaftlichen Erhebungen von Nutzen und sollte daher angestrebt werden.

Labor

Anhand der Auswertung kann die Bestimmung der Laktatdehydrogenase-Werte als einer der bedeutenden prognostischen Laborwerte für die Patienten betrachtet werden. Innerhalb der gesamten Patientenkohorte dieser Arbeit zeigten 71 Patienten (52,21%) einen über Norm erhöhten LDH-Wert. Bei 12,5% der Patienten konnte der Wert nicht aus den Akten erhoben werden. Als weiterer wichtiger Prognosemarker gilt das β 2-Mikroglobulin. Die Patienten der UM Mainz zeigten in 42,65% der Fälle einen erhöhten Wert. Bedauerlicherweise konnte bei 32,35% der Patienten kein β 2-Mikroglobulin-Wert aus der Dokumentation erhoben werden.

In der UK NCRI Studie zeigten die Patienten ≥ 60 Jahre ($n=604$) in 65,73% der Fälle einen erhöhten Laktatdehydrogenase-Wert. Von den 604 Patienten wurde bei 371 Patienten das β 2-Mikroglobulin erhoben (233 Patienten fehlen; 38,58%). Unter diesen Patienten zeigte sich der Wert bei 190 Patienten (51,21%) erhöht. (54)

In der großen schwedischen Kohortenstudie hatten 53% der Patienten zwischen 70 und 89 Jahren ($n=3518$) einen erhöhten LDH-Wert. (53)

In der Studie der Cleveland Clinic zeigten 61% der Patienten ≥ 70 Jahren einen erhöhten LDH-Wert. (55)

Sowohl die LDH als auch das β 2-Mikroglobulin scheint bei in etwa der Hälfte der Erkrankten studienübergreifend erhöht zu sein. Zudem scheint das β 2-Mikroglobulin oftmals nicht standardmäßig erhoben zu werden und fehlt damit bei vielen Patienten in der Dokumentation.

Therapie

Von 136 Patienten der Universitätsmedizin Mainz konnten 108 Patienten (79,41%) eine Therapie mit R-CHOP beginnen. Vergleicht man die Patienten in zwei Altersgruppen (≤ 80 Jahre und > 80 Jahre) wurde bei den jüngeren Patienten bei 85,71% die Therapie mit R-CHOP begonnen, dagegen nur bei 66,67% der Patienten älter 80 Jahre. Insgesamt 76 Patienten (70,37% der Therapiegruppe, 55,88% der gesamten Gruppe) konnten die genannte Therapie wie geplant beenden, 32 Patienten (29,63% der Therapiegruppe, 23,53% der Gesamtheit) mussten oder wollten die Therapie vorzeitig beenden.

In der bereits zuvor zitierten groß angelegten US-amerikanischen Studie mit über 1800 Patienten erhielten 77,9% der Patienten, über alle Altersklassen hinweg betrachtet, eine Chemotherapie (52).

In einer dänischen Kohortenstudie wurden 1011 Patienten ≥ 75 Jahre mit Erstdiagnose zwischen 2003 und 2012 untersucht. Insgesamt wurde bei 64% der Patienten die Standardtherapie (R-CHOP/CHOP-like) initiiert. In der Altersgruppe 75-79 Jahre bei 83%, dagegen in der Altersgruppe ≥ 85 Jahre nur bei 32%. (57)

Die in der UM Mainz erreichte hohe Anzahl an Patienten mit begonnener Therapie, trotz des medianen Patientenalters von 78 Jahren, ist sicherlich teilweise durch den Zentrumseffekt, das heißt die Versorgung in einer hochspezialisierten Abteilung der Maximalversorgung zu erklären.

Radiotherapie

Eine konsolidierende Radiotherapie erhielten 28 Patienten (20,51%) der UM Mainz aufgrund eines Bulks, extranodalem und residuellem Befall. Diese Ergebnisse befinden sich im Bereich der UK NCRI Studie (54) sowie der großen US-amerikanischen Studie (52), in der jeweils 23% der Patienten eine konsolidierende Radiotherapie erhielten.

Eine definitive Aussage über den Nutzen der konsolidierenden Radiotherapie gilt allgemein weiterhin als unklar und kann aufgrund der niedrigen Fallzahl auch für die Patienten dieser Arbeit nicht getroffen werden. Jedoch wurde die Radiotherapie in der Regel gut vertragen und toleriert.

Remissionsstatus nach R-CHOP 21

Die Patienten die eine Therapie mit R-CHOP 21 (n=108) begonnen haben erreichten in 58,33% der Fälle eine komplette Remission, 31 Patienten (28,7%) erreichten eine partielle Remission. Dies entspricht einer Gesamtansprechrate von 87,03%.

Betrachtet man die Patienten (n=76), welche die Therapie vollständig wie geplant absolvierten, befanden sich nach Abschluss der Behandlung 54 Patienten (71,05%)

in einer CR, 20 Patienten (26,32%) in einer PR, entsprechend einer Gesamtansprechrate von 97,37%.

Betrachtet man die Patienten in zwei Altersgruppen (≤ 80 Jahre und > 80 Jahre) wurde in der jüngeren Gruppe in 64,1% der Fälle mit begonnener R-CHOP Therapie eine komplette Remission erreicht, bei 28,21% eine partielle Remission. In der älteren Gruppe erreichten 43,33% eine komplette Remission, dagegen 30% eine PR.

Verglichen mit der Subgruppe (n=274) der Patienten ≥ 60 Jahren der UK NCRI R-CHOP14v21 Studie (54), die R-CHOP21 als Therapie erhielten, erreichten 67% der Patienten nach gleicher Therapie und gleichem Therapieintervall eine komplette Remission, 23% erreichten eine partielle Remission. Dies entspricht einer Gesamtansprechrate von 90%. Allerdings wurden in der britischen Studie 8 Zyklen verabreicht, in der Patientengruppe der Universitätsmedizin Mainz in der Regel 6 Zyklen. Nur 36% der Patienten aus der britischen Studiengruppe waren ≥ 70 Jahre alt. Dennoch befinden sich die Ansprechraten beider Gruppen in annähernd gleichen Bereichen. Dies könnte bedeuten, dass die Altersgruppe 60 – 69 Jahre kein besseres Ansprechen auf die Immunchemotherapie zeigt, bzw. die ältere Altersgruppe ≥ 70 Jahren nicht schlechter auf eine durchgeführte Therapie anspricht. Zudem scheint der Vorteil von 8 Therapiezyklen gegenüber 6 Zyklen fraglich bei älteren Patienten.

5.3. Ergebnisdiskussion - Gesamtüberleben

Die gesamte Mainzer Patientengruppe (n=136) zeigte ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 61,51%. Patienten, die eine Therapie mit R-CHOP21 begannen, lebten nach 5 Jahren zu 64,35% und Patienten, welche die genannte Therapie wie geplant beenden konnten zu 69,84%.

Dies ist vergleichbar mit nationalen und internationalen Ergebnissen. In der UK NCRI R-CHOP14v21 Studie lebten noch 61% der Patienten im Alter ≥ 70 Jahren (n=216) fünf Jahre nach Diagnosestellung. Es zeigte sich kein Unterschied im Gesamtüberleben zwischen R-CHOP in 14-tägigen und 21-tägigen Abständen. (54)

In der RICOVER-60 Studie belief sich das 3-Jahres-Gesamtüberleben, der Patienten die R-CHOP erhielten, auf ca. 75%. Hier waren die Patienten jedoch zwischen 60-80

Jahren alt und erhielten alle eine vollständige Therapie. Zudem ist von einer Vorselektion, der in die Studie eingeschlossenen Patienten, aufgrund der Studienbedingungen auszugehen. (58)

Die Mainzer Patienten hatten ein vergleichbares 3-Jahres Gesamtüberleben von 72,4%. Patienten, welche die R-CHOP Therapie planmäßig beenden konnten von 82,8%.

Die große US-amerikanische Studie mit über 18000 erwachsenen Patienten zeigte ein 5-Jahres-Gesamtüberleben zwischen 60-70%. (52)

Das Gesamtüberleben der Mainzer Patienten liegt damit mindestens im Bereich der heutigen Erwartungen bezüglich der Prognose dieser Altersklasse.

Stadium nach Ann Arbor und Allgemeinzustand

In der Analyse der Stadieneinteilung nach Ann Arbor zeigte sich zwar ein Trend zu einem längeren Gesamtüberleben bei niedrigerem Stadium, aber im log-rank Test kein statistisch signifikantes Ergebnis $p \leq 0,05$ (Vergleich Stadium I/II mit III/IV, log-rank Test $p = 0,196$). Aufgrund der heutigen Therapieoptionen verliert das Stadium bei Erstdiagnose zwar an Bedeutung für die Prognose, dennoch ergeben Studien, insbesondere mit hohen Fallzahlen, einen signifikanten Unterschied zwischen niedrigem und hohem Stadium. (52, 53)

Dies lässt vermuten, dass eine größere Stichprobe in dieser Doktorarbeit einen deutlicheren Überlebensvorteil eines niedrigen Stadiums gegenüber einem hohen Stadium gezeigt hätte.

Selbiges gilt wohl auch für den Einfluss des Allgemeinzustands auf das Gesamtüberleben. Auch hier zeigten sich im log-rank Test keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Dennoch ist aus Studien mit höheren Fallzahlen ein Einfluss auf das Überleben anzunehmen. (53, 58)

Internationaler Prognostischer Index

Trotz der Etablierung von neuen Medikamenten sowie neuer Biomarker zur Risikokalkulation gilt der Internationale Prognostische Index nach wie vor als internationaler Standard zur Risikobestimmung des DLBCL.

In der Ursprungsarbeit des IPI hatten Patienten mit niedrigem Risiko ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 73%, Patienten mit intermediärem Risiko von 43-51% sowie Erkrankte mit hohem Risiko von 26%. Zu Bedenken ist, dass in diese Arbeit Patienten jeglichen Alters eingeschlossen wurden. (23)

Die Ergebnisse der UM Mainz zeigen ein 5-Jahres-Überleben mit niedrigem Risiko von 82,56%, mit intermediärem Risiko von 56,63% sowie mit hohem Risiko von 31,25%. Damit zeigt sich ein ähnliches Risiko-Überlebens-Verhältnis. Dies ist trotz des höheren Altersschnitts, auch mit den Therapieinnovationen der letzten Jahre, insbesondere der Etablierung der Therapie mit Rituximab, zu erklären.

Die prognostische Relevanz des IPI in der Rituximab-Ära wurde durch Ziepert et. al bestätigt. Hier zeigte sich das folgende relative 3-Jahres-Gesamtüberleben in der RICOVER-60 Studie: niedriges Risiko 88,2%, intermediäres Risiko (IPI 2/3) 79,1/67,4%, hohes Risiko 57,7%. (24)

Die Mainzer Patienten zeigten folgendes 3-Jahres-Gesamtüberleben: niedriges Risiko 95,8%, intermediäres Risiko 69%, hohes Risiko 62,5%.

Damit scheint der Internationale Prognostische Index in der Nachbetrachtung auch bei den Patienten der UM Mainz zur Risikoabschätzung bezüglich des Gesamtüberlebens anwendbar und plausibel gewesen zu sein.

Labor

Unter den Laborparametern ergab nur die Betrachtung der Laktatdehydrogenase Werte statistisch signifikante Ergebnisse in Bezug auf das Gesamtüberleben der Patienten der UM Mainz. Eine über Norm erhöhte LDH ging mit einem relativen 5-Jahres Überleben von 57% einher, im Vergleich zu einem Überleben von 78% bei unauffälligen LDH-Werten.

Die starke Assoziation der LDH mit dem Gesamtüberleben bestätigt den derzeitigen wissenschaftlichen Konsens. So bestätigten unter anderem Ziepert et al., Saygin et al. sowie Park et al. die prognostische Bedeutung des Laktatdehydrogenase-Wertes hinsichtlich des Gesamtüberlebens in der Rituximab-Ära. (24, 55, 59)

Ein erhöhter β 2-Mikroglobulin-Wert und eine Lymphopenie schienen tendenziell das Gesamtüberleben der Patienten der UM Mainz zu beeinflussen, das Signifikanzniveau wurde jedoch nicht erreicht. Der Prognosemarker Albumin konnte aufgrund der niedrigen Fallzahl nicht berücksichtigt werden. Ein erniedrigter Hb-Wert bei Erstdiagnose schien keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben zu haben. Die Ergebnisse wurden jedoch beeinflusst durch die niedrige Fallzahl der Studie, den oftmals fehlenden Laborwerten (besonders β 2-Mikroglobulin und Albumin) sowie dem kurzen medianen Beobachtungszeitraum der Patienten. Zur besseren Beurteilung der prognostischen Relevanz wäre eine größere Patientenzahl, eine längere Nachbeobachtung und lückenlosere Laborwerterhebung nötig.

5.4. Ergebnisdiskussion - Progressionsfreies Überleben

Das mediane progressionsfreie Überleben aller Patienten der UM Mainz lag bei 3,44 Jahren, das 5-Jahres-PFÜ bei 43,34%. Patienten, die eine Therapie mit R-CHOP begonnen haben zeigten ein 5-Jahres-PFÜ von 48,94%. Unter den Patienten, welche die R-CHOP Therapie wie geplant beenden konnten betrug das 5-Jahres-PFÜ 55,4%.

Das 5-Jahres-PFÜ der Patienten ≥ 70 Jahre der UK NCRI Studie (54) belief sich auf 58%. In dieser Studie wurden Erkrankte berücksichtigt, welche die Therapie wie geplant abschließen konnten und ist damit vergleichbar mit den 55,4% der Patienten der UM Mainz.

In der RICOVER-60 Studie zeigte sich ein 3-Jahres-progressionsfreies Überleben von ca. 71% der Patienten mit vollständiger R-CHOP Therapie. Die Patienten der Studie waren zwischen 60 und 80 Jahren alt. (58)

Die Mainzer Patienten hatten ein relatives 3-Jahres-PFÜ von 52,8%. Die Patienten, welche die R-CHOP Therapie wie geplant abschließen konnten erreichten 68%.

Damit liegt das progressionsfreie Überleben der Patienten der UM Mainz im Bereich der Ergebnisse aus nationalen und internationalen Studien.

Stadium nach Lugano

In der Analyse der Stadieneinteilung nach Lugano zeigte sich zwar ein Trend zu einem längeren progressionsfreien Überleben bei niedrigerem Stadium, jedoch wurde das Signifikanzniveau $p \leq 0,05$ nicht erreicht. Der log-rank Test des Vergleichs von Stadium I mit IV hinsichtlich des PFÜ erzielte das Ergebnis $p=0,14$.

Ähnlich wie in Bezug auf das Gesamtüberleben wäre auch hier, aufgrund der Studienlage, ein Einfluss des Stadiums auf das progressionsfreie Überleben zu erwarten gewesen. In der Analyse von drei prospektiven Studien der Rituximab-Ära bestätigten Ziepert et. al das Stadium als signifikanten Risikofaktor für ein verkürztes progressionsfreies Überleben. Es kann angenommen werden, dass eine höhere Fallzahl wohl zu einer signifikanten Beeinflussung geführt hätte. (24, 58)

Allgemeinzustand

Die Patienten der UM Mainz mit Allgemeinzustand ECOG 0 schienen ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben aufzuweisen als Patienten mit ECOG > 1 ($p = 0,01$). Die 5-Jahres progressionsfreie Überlebensrate bei Patienten mit ECOG = 0 belief sich auf 66,65%, in der Gruppe mit ECOG > 1 auf 29,64%. Der Vergleich mit ECOG = 1 zeigte kein signifikantes Ergebnis. Bei einer größeren Stichprobe wäre auch dies zu erwarten.

Der Allgemeinzustand des Patienten gilt auch nach heutiger Studienlage weiterhin als wichtiger Einflussparameter auf das Progressionsfreie Überleben, insbesondere da der Allgemeinzustand oftmals entscheidend für die Therapiefähigkeit des Patienten ist. Bestätigt wurde dies für die Rituximab-Ära unter anderem in der Studie von Ziepert et. al von 2010. Darin zeigte sich der Allgemeinzustand als unabhängiger Risikofaktor bei der Überprüfung des Internationalen Prognostischen Index. (24, 58)

IPI

Das 5-Jahres-progressionsfreie Überleben der Patienten der UM Mainz mit niedrigem Risiko beträgt 71,14%, mit intermediärem Risiko 37,07%. Unter den Patienten mit IPI 4/5 hatte der letzte Patient nach 5,14 Jahren eine Progression.

Betrachtet man das 5-Jahres-PFÜ der Patienten in der Ursprungsarbeit des IPI zeigt sich folgendes Verhältnis: niedriges Risiko 70%, intermediäres Risiko 49-50%, hohes Risiko 40%. (23)

Zu berücksichtigen ist das mediane Patientenalter von 56 Jahren in der Entwicklungsstudie. Zudem war das Medikament Rituximab zum Zeitpunkt der Studie noch nicht etabliert.

Dennoch scheint der Internationale Prognostische Index ein gutes Werkzeug zur Rezidiv-Risikoeinschätzung eines Patienten zu sein, obwohl der IPI ursprünglich nur für das Gesamtüberleben konzipiert wurde. Dies wurde auch durch die Ergebnisse der Studie von Ziepert et.al, die in der Rituximab-Ära die Validität des IPI in Bezug auf Gesamt- und Progressionsfreies Überleben überprüft hat, bestätigt. Betrachtet man die Patienten der RICOVER-60-Studie zeigte sich folgendes 3-Jahres-PFÜ: niedriges Risiko (IPI 1) 86,9%, intermediäres Risiko (IPI 2/3) 74,3/59,8%, hohes Risiko 54,2%. (24)

Die Mainzer Patienten hatten nach Risikogruppe unterteilt folgendes 3-Jahres PFÜ: niedriges Risiko 87,3%, intermediäres Risiko 44,9%, hohes Risiko 44,7%.

Es fällt auf, dass die Mainzer Kohorte im intermediären und Hochrisikobereich eine relativ geringere PFÜ-Rate haben. Es ist zu bedenken, dass 33% der Mainzer Patientengruppe über 80 Jahre alt waren. Gerade in der intermediären und Hochrisikogruppe sind die Patienten zu finden, die keine kurative Therapie erhalten konnten (ein Drittel der über 80-Jährigen). In der RICOVER-60 Studie waren die Patienten maximal 80 Jahre alt. Zudem haben alle Patienten mindestens eine Therapie mit CHOP erhalten.

Dies könnte eine Erklärung für das kürzere PFÜ bei höheren Risikogruppen darstellen.

Labor

In Bezug auf das progressionsfreie Überleben erwiesen sich unter den Laborparametern die erhöhten Laktatdehydrogenase-Werte, der erhöhte β 2-Mikroglobulin-Wert und eine erniedrigte Lymphozytenzahl als negative Einflussfaktoren. Ein erniedrigter Hb-Wert schien keinen Einfluss auf das PFÜ zu haben.

In einer japanischen Studie von 2008 wurde gezeigt, dass eine niedrige Lymphozytenzahl assoziiert ist mit einem erhöhten LDH-Wert und einem erhöhten β 2-Mikroglobulin-Wert sowie unter anderem auch mit einem erhöhten IPI, Auftreten von B-Symptomen und einem fortgeschrittenen Stadium. Aus uni- und multivariaten Analysen resultierte, dass die Lymphozytenzahl auch unabhängig von diesen Faktoren einen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben hat. (60)

In dieser Doktorarbeit fand sich keine signifikante Assoziation dieser Laborwerte untereinander, jedoch zeigte sich ein vermindertes progressionsfreies Überleben für den Faktor erniedrigte Lymphozyten allein. Bei zusätzlicher Selektion der Patienten mit erhöhter LDH und gleichzeitiger Lymphozytopenie verminderte sich das progressionsfreie Überleben nicht signifikant weiter. Das gleiche galt für den Vergleich der Patienten mit erhöhtem β 2-Mikroglobulin-Wert und gleichzeitiger Lymphozytopenie bei Erstdiagnose.

Die Laborwerte LDH und β 2-Mikroglobulin sind in der medizinischen Welt anerkannte Risikomarker und gelten als assoziiert mit dem progressionsfreien Überleben (59, 61). Dies bestätigen die Ergebnisse dieser Doktorarbeit.

6. Zusammenfassung

Diese Arbeit untersuchte die Charakteristika, Therapie und Prognose von Patienten älter 70 Jahren der III. Medizinischen Klinik der UM Mainz mit einem Diffus großzelligen B-Zell Lymphom.

Die Patientencharakteristika wie Geschlechter- und Stadienverteilung sowie Laborparameter zeigten sich nicht von anderen Studien oder epidemiologischen Erhebungen auffällig abweichend, sondern entsprachen weitestgehend den zu erwartenden Verteilungen.

Die relative Zahl der Patienten, die mit der Standardtherapie R-CHOP behandelt wurden, liegt mit 79,4% (85,7% der 70-79-Jährigen) im Bereich nationaler und internationaler Studien. Die Therapie mit R-CHOP wurde von den Patienten in der Regel gut vertragen und toleriert. Nur 13,88% der begonnenen Therapien mussten vorzeitig aufgrund von Medikamententoxizität beendet werden. Konnte die Therapie wie geplant abgeschlossen werden, wurde meist ein erfreulicher Remissionsstatus (CR: 71%, PR: 26%, ORR: 97%) erreicht.

Unter Beachtung des niedrigen Umfangs der Stichprobe und der einhergehend geringen Teststärke dieser Arbeit bei der Interpretation der Ergebnisse scheint auch das Gesamt- und progressionsfreie Überleben im Bereich vergleichbarer nationaler und internationaler Studienergebnisse zu liegen.

Das relative 5-Jahres-Gesamtüberleben aller Patienten lag bei 61,5%, das Überleben der Patienten mit abgeschlossener initialer Therapie bei 69,8%. Die Ergebnisse hinsichtlich des 5-Jahres progressionsfreien Überleben beliefen sich auf 43,3%, bzw. 55,4%.

Unter den Laborparametern schien die Beurteilung der LDH-Werte am prognostisch bedeutsamsten, sowohl für das Gesamt- wie auch für das progressionsfreie Überleben, zu sein. Ein erhöhter β 2-Mikroglobulin-Wert wie auch eine Lymphozytopenie beeinflussten signifikant negativ das PFÜ.

Der Nutzen des Internationalen Prognostischen Index zur Einschätzung des individuellen Risikos der Patienten scheint auch in dieser Arbeit bestätigt zu sein.

Zudem ist die Erhebung kostengünstig, einfach sowie wenig zeitaufwendig im klinischen Alltag durchführbar.

Um die Patientenversorgung noch weiter zu optimieren und eine Nutzung der Patientendaten zu Studienzwecken zu ermöglichen, ist es sinnvoll das ärztliche Personal für eine umfassende Dokumentation, insbesondere des ECOG und des IPI, zu sensibilisieren.

Darüber hinaus sollten geriatrische Assessments in den Diagnosealgorithmus integriert werden, wie bereits von der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie empfohlen, um die Fitness und Funktionalität des Patienten besser einschätzen und objektiv bewerten zu können.(56)

Des Weiteren kann überlegt werden ein Routinelabor als Vorlage für das DLBCL einzurichten, das alle wichtigen Laborparameter wie Differentialblutbild, LDH, β 2-Mikroglobulin, Albumin, etc. einschließt, da immer wieder prognostisch relevante Werte wie β 2-Mikroglobulin und Albumin in der Datenerhebung fehlten.

Zusammenfassend kann gesagt werden, fitte geriatrische Patienten, die mind. 6 Zyklen R-CHOP erhalten konnten, zeigen ein gutes Therapieansprechen und Überleben. Weiterhin schwierig gestaltet sich die Therapie von geriatrischen Patienten in reduziertem Allgemeinzustand, oder refraktärer Erkrankung.

Für Patienten mit refraktärer Erkrankung und vorhandener Chemotherapie-Fähigkeit besteht mit der CAR-T-Zell-Therapie seit August 2018 in der Drittlinien-Therapie eine weitere Therapieoption ohne Altersbeschränkung.

Zudem wurde im Januar 2020 der CD79b-Antikörper Polatuzumab in Kombination mit Rituximab/Bendamustin, für Patienten mit refraktärem DLBCL und fehlender Hochdosiseignung, in Europa zugelassen. Weitere Chemotherapie-sparende, besser verträgliche Therapieansätze mit Antikörpern sind, bei derzeit laufenden Phase-III-Studien (u.a. POLARIX), in den kommenden Jahren zu erwarten.

7. Literaturverzeichnis

1. Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, Kim J, Kamburov A, Redd RA, et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med*. 2018;24(5):679-90.
2. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000;403(6769):503-11.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. 2015;136(5):E359-86.
4. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2015;65(2):87-108.
5. Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Luttmann S, Stegmaier C. Krebs in Deutschland 2011/2012. Berlin: Robert Koch Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.; 2015.
6. Koch-Institut ZfKiR. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016/2016.
7. Lossos IS. Molecular Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. <http://dxdoi.org/10.1200/JCO200505012>. 2005.
8. Ebrahim AS, Sabbagh H, Liddane A, Raufi A, Kandouz M, Al-Katib A. Hematologic malignancies: newer strategies to counter the BCL-2 protein. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2016;142(9):2013-22.
9. Nogai H, Dorken B, Lenz G. Pathogenesis of non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(14):1803-11.
10. Muramatsu M, Kinoshita K, Fagarasan S, Yamada S, Shinkai Y, Honjo T. Class switch recombination and hypermutation require activation-induced cytidine deaminase (AID), a potential RNA editing enzyme. *Cell*. 2000;102(5):553-63.
11. Lenz G, Staudt LM. Aggressive lymphomas. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1417-29.
12. Hu S, Xu-Monette ZY, Tzankov A, Green T, Wu L, Balasubramanyam A, et al. MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from The International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. *Blood*. 2013;121(20):4021-31; quiz 250.
13. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.
14. Cerhan JR, Krickler A, Paltiel O, Flowers CR, Wang SS, Monnereau A, et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for diffuse large B-cell lymphoma: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2014;2014(48):15-25.
15. Chiappella A, Vitolo U. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). In: Ghilmini M, Montoto S, editors. *Lymphomas - Essentials for Clinicians*. 2 ed. Viganello-Lugano: ESMO Press; 2015. p. 31-5.
16. Castillo JJ, Winer ES, Olszewski AJ. Sites of extranodal involvement are prognostic in patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *American journal of hematology*. 2014;89(3):310-4.
17. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(27):3059-68.
18. Armitage JO, joarmita@unmc.edu, Oncology/Hematology. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1997;89(11):3909-18.
19. Deutscher Ärzteverlag GmbH RDÄ. Die neue WHO-Klassifikation der malignen Lymphome: Endlich eine weltweit akzeptierte Einteilung. 1999.
20. Cheson BD. Staging and response assessment in lymphomas: the new Lugano classification. *Chin Clin Oncol*. 2015;4(1):5.
21. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1989;7(11):1630-6.
22. Brepoels L, Stroobants S, De Wever W, Spaepen K, Vandenberghe P, Thomas J, et al. Aggressive and indolent non-Hodgkin's lymphoma: response assessment by integrated international workshop criteria. *Leukemia & lymphoma*. 2007;48(8):1522-30.
23. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993;329(14):987-94.
24. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M, et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2373-80.

25. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *The Lancet Oncology*. 2006;7(5):379-91.
26. Rote Liste. 2017.
27. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, Qian W, Smith P, Mouncey P, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet*. 2013;381(9880):1817-26.
28. Pedersen MO, Gang AO, Brown P, Pedersen M, Knudsen H, Nielsen SL, et al. Real world data on young patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP or R-CHOEP - MYC, BCL2 and BCL6 as prognostic biomarkers. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186983.
29. Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, Haenel M, Borchmann P, Schmidt C, et al. Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1). *Lancet Oncol*. 2012;13(12):1250-9.
30. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, Thyss A, Emile JF, Castaigne S, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):460-8.
31. Storti S, Spina M, Pesce EA, Salvi F, Merli M, Ruffini A, et al. Rituximab plus bendamustine as front-line treatment in frail elderly (>70 years) patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase II multicenter study of the Fondazione Italiana Linfomi. *Haematologica*. 2018;103(8):1345-50.
32. Shen QD, Zhu HY, Wang L, Fan L, Liang JH, Cao L, et al. Gemcitabine-oxaliplatin plus rituximab (R-GemOx) as first-line treatment in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2018;5(6):e261-e9.
33. Bartlett NL, Wilson WH, Jung SH, Hsi ED, Maurer MJ, Pederson LD, et al. Dose-Adjusted EPOCH-R Compared With R-CHOP as Frontline Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Outcomes of the Phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol*. 2019;37(21):1790-9.
34. Vitolo U, Trneny M, Belada D, Burke JM, Carella AM, Chua N, et al. Obinutuzumab or Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(31):3529-37.
35. Scott DW, Mottok A, Ennishi D, Wright GW, Farinha P, Ben-Neriah S, et al. Prognostic Significance of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Cell of Origin Determined by Digital Gene Expression in Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissue Biopsies. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2848-56.
36. Younes A, Sehn LH, Johnson P, Zinzani PL, Hong X, Zhu J, et al. Randomized Phase III Trial of Ibrutinib and Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Non-Germinal Center B-Cell Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019;37(15):1285-95.
37. Vitolo U. WTE. ROBUST: First report of phase III randomized study of lenalidomide/R-CHOP (R2-CHOP) vs placebo/R-CHOP in previously untreated ABC-type diffuse large B-cell lymphoma - Vitolo - 2019 - Hematological Oncology - Wiley Online Library. 2019.
38. Ng AK, Yahalom J, Goda JS, Constine LS, Pinnix CC, Kelsey CR, et al. Role of Radiation Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;100(3):652-69.
39. Lowry L, Smith P, Qian W, Falk S, Benstead K, Illidge T, et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2011;100(1):86-92.
40. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1995;333(23):1540-5.
41. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010;28(27):4184-90.
42. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol*. 2014;32(31):3490-6.
43. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):31-42.
44. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2019;380(1):45-56.

45. Ohmachi K, Niitsu N, Uchida T, Kim SJ, Ando K, Takahashi N, et al. Multicenter Phase II Study of Bendamustine Plus Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. <http://dxdoi.org/10.1200/JCO2012465203>. 2013.
46. Dang NH, Ogura M, Castaigne S, Fayad L, Jerkeman M, Radford JA, et al. Randomized, phase 3 trial of inotuzumab ozogamicin plus rituximab (R-InO) versus chemotherapy for relapsed/refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL). http://dxdoi.org/10.1200/jco20143215_suppl8529. 2017.
47. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, Kamdar MK, McMillan A, Hertzberg M, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019;Jco1900172.
48. Jaeger U, Trneny M, Melzer H, Praxmarer M, Nawarawong W, Ben Yehuda D, et al. Rituximab maintenance for patients with aggressive B-cell lymphoma in first remission: results of the randomized NHL13 trial. *Haematologica*. 2015;100(7):955-63.
49. Witzig TE, Tobinai K, Rigacci L, Lin T, Ikeda T, Vanazzi A, et al. PILLAR-2: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of adjuvant everolimus (EVE) in patients (pts) with poor-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). http://dxdoi.org/10.1200/JCO20163415_suppl7506. 2017.
50. Thieblemont C, Tilly H, Silva MGd, Casasnovas R-O, Fruchart C, Morschhauser F, et al. First Analysis of an International Double-Blind Randomized Phase III Study of Lenalidomide Maintenance in Elderly Patients with DLBCL Treated with R-CHOP in First Line, the Remarc Study from Lysa. 2016.
51. Thompson CA, Ghesquieres H, Maurer MJ, Cerhan JR, Biron P, Ansell SM, et al. Utility of routine post-therapy surveillance imaging in diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2014;32(31):3506-12.
52. Howlader N, Mariotto AB, Besson C, Suneja G, Robien K, Younes N, et al. Cancer-specific mortality, cure fraction, and noncancer causes of death among diffuse large B-cell lymphoma patients in the immunochemotherapy era. *Cancer*. 2017;123(17):3326-34.
53. Hedstrom G, Hagberg O, Jerkeman M, Enblad G. The impact of age on survival of diffuse large B-cell lymphoma - a population-based study. *Acta Oncol*. 2015;54(6):916-23.
54. Kuhn A, Cunningham D, Counsell N, Hawkes EA, Qian W, Smith P, et al. Outcome of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP: results from the UK NCRI R-CHOP14v21 trial with combined analysis of molecular characteristics with the DSHNHL RICOVER-60 trial. *Ann Oncol*. 2017;28(7):1540-6.
55. Saygin C, Jia X, Hill B, Dean R, Pohlman B, Smith MR, et al. Impact of comorbidities on outcomes of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Hematol*. 2017;92(10):989-96.
56. Buske C, Comprehensive Cancer Center Ulm and Department of Internal Medicine III IoECR, University Hospital, Ulm, Germany, Hutchings M, Department of Haematology R, Copenhagen, Denmark, Ladetto M, Hematology Division AOSAeBeCA, Alessandria, Italy, et al. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for the clinical management of the elderly patient with malignant lymphoma. *Annals of Oncology*. 2019;29(3):544-62.
57. Juul MB, Jensen PH, Engberg H, Wehberg S, Dessau-Arp A, Haziri D, et al. Treatment strategies and outcomes in diffuse large B-cell lymphoma among 1011 patients aged 75 years or older: A Danish population-based cohort study. *Eur J Cancer*. 2018;99:86-96.
58. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, Schmits R, Mohren M, Lengfelder E, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol*. 2008;9(2):105-16.
59. Park JH, Yoon DH, Kim DY, Kim S, Seo S, Jeong Y, et al. The highest prognostic impact of LDH among International Prognostic Indices (IPIs): an explorative study of five IPI factors among patients with DLBCL in the era of rituximab. *Ann Hematol*. 2014;93(10):1755-64.
60. Oki Y, Yamamoto K, Kato H, Kuwatsuka Y, Taji H, Kagami Y, et al. Low absolute lymphocyte count is a poor prognostic marker in patients with diffuse large B-cell lymphoma and suggests patients' survival benefit from rituximab. *Eur J Haematol*. 2008;81(6):448-53.
61. Miyashita K, Tomita N, Taguri M, Suzuki T, Ishiyama Y, Ishii Y, et al. Beta-2 microglobulin is a strong prognostic factor in patients with DLBCL receiving R-CHOP therapy. *Leuk Res*. 2015.

Danksagung

Mein großer Dank gilt meinem Doktorvater für die geduldige, konstruktive Anleitung und Betreuung. Dessen umsichtige Anregungen und großes Verständnis halfen mir immer wieder bei der Konzeption dieser Doktorarbeit. Des Weiteren danke ich vielmals einer weiteren Betreuerin für das umfassende Lektorat meiner Arbeit.

Zudem danke ich herzlichst meinem allerliebsten Freund und Wegbegleiter des Medizinstudiums für die unvergessliche gemeinsame Zeit, die vielen gemeinsamen Stunden in Bibliotheken sowie für die gegenseitige Unterstützung über die gesamte Zeit der Doktorarbeit.

Des Weiteren möchte ich dem Team des Archivs und des Ambulanzsekretariats für die selbstlose und zuverlässige Bereitstellung der Patientenakten danken. Mein Dank gilt auch dem Team der Studienzentrale der III. Medizinischen Klinik für die vertrauensvolle Überlassung der Arbeitsplätze.

Zuletzt gilt mein unendlicher Dank meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, meiner Partnerin und meinen drei engsten Freunden, für die bedingungslose, unglaublich große Unterstützung auf dem langen Weg des Medizinstudiums und dieser wissenschaftlichen Arbeit. Auf allen Höhen und vor allem Tiefen konnte ich stets auf deren starken Rückhalt und deren Liebe vertrauen.

Ohne diese Menschen und alle weiteren, die hier nicht genannt sind, wäre mir diese Arbeit nicht möglich gewesen. Nochmals meinen allerliebsten, größten Dank dafür!