

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

DISSERTATION

Ansprechen und progressionsfreies Überleben von Patienten mit neu  
diagnostiziertem aggressivem B-Non-Hodgkin-Lymphom unter  
Etoposid-haltiger Immunchemotherapie

Response and progression-free survival of patients with newly  
diagnosed aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma under  
etoposid-based immunochemotherapy

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Karen Korfsmeier  
aus Enger

Datum der Promotion: 23.03.2024

## **Inhaltsverzeichnis**

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....   | <b>5</b>  |
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....   | <b>6</b>  |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....   | <b>7</b>  |
| <b>Abstrakt (Deutsch)</b> .....  | <b>9</b>  |
| <b>Abstract (English)</b> .....  | <b>11</b> |
| <b>1. Einleitung</b> .....   | <b>12</b> |
| 1.1. Das lymphatische System.....  | 12        |
| 1.2. Lymphomagenese der B-Zell-Neoplasien.....   | 12        |
| 1.3. Aggressive B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome .....                                      | 14        |
| 1.3.1. Ätiologie.....  | 15        |
| 1.3.2. Epidemiologie .....   | 16        |
| 1.3.2.1. WHO-Klassifikation der B-Zell-Lymphome .....                                  | 17        |
| 1.3.2.2. Diffuse großzellige B-Non-Hodgkin-Lymphome (DLBCL).....                       | 19        |
| 1.3.2.3. Burkitt-Lymphom (BL).....   | 22        |
| 1.3.2.4. Primär mediastinale B-Zell-Lymphome (PMBCL) .....                             | 22        |
| 1.3.2.5. Grauzonen-Lymphome (GZL)/High grade Lymphome, nicht anders spezifiziert ..... | 23        |
| 1.4. Stadieneinteilung .....   | 23        |
| 1.5. Prognosefaktoren und Risikoeinschätzung .....                                     | 24        |
| 1.6. Diagnostik .....  | 26        |
| 1.6.1. Klinische Symptomatik .....   | 26        |
| 1.6.2. Labor .....   | 27        |
| 1.6.3. Bildgebende Verfahren .....   | 27        |
| 1.7. Therapie aggressiver B-Zell Non-Hodgkin-Lymphome .....                            | 28        |
| 1.7.1. Immunchemotherapie .....  | 29        |
| 1.7.2. Stellenwert der Strahlentherapie bei Lymphombulk und ossärem Befall.....        | 31        |
| 1.7.3. ZNS Prophylaxe und Therapie bei ZNS-Beteiligung .....                           | 32        |
| 1.7.4. Rezidivtherapie.....  | 33        |

|   |           |
|---|-----------|
| 1.8. Etoposidhaltige Schemata .....   | 34        |
| 1.8.1. R-CHOEP.....   | 35        |
| 1.8.2. Dosis-adaptiertes EPOCH.....   | 35        |
| 1.9. Fragestellung .....  | 37        |
| <b>2. Material und Methoden .....</b>   | <b>38</b> |
| 2.1. Therapie.....  | 38        |
| 2.1.1. R-CHOEP.....   | 38        |
| 2.1.2. R-DA-EPOCH.....  | 38        |
| 2.2. Auswahlkriterien .....   | 39        |
| 2.2.1. Einschlusskriterien .....  | 39        |
| 2.2.2. Ausschlusskriterien .....  | 40        |
| 2.3. Datenerhebung .....  | 40        |
| 2.3.1. Datenerfassung.....  | 40        |
| 2.3.2. Follow-Up .....  | 42        |
| 2.4. Beurteilung des Therapieansprechens .....  | 42        |
| 2.5. Statistische Methoden .....  | 43        |
| <b>3. Ergebnisse .....</b>  | <b>44</b> |
| 3.1. Patientencharakteristika .....   | 44        |
| 3.1.1. Kollektiv 1 – Mit R-DA-EPOCH-behandelte Patienten.....                               | 44        |
| 3.1.2. Kollektiv 2 – Mit R-CHOEP-behandelte Patienten.....                                  | 45        |
| 3.1.3. Therapie in beiden Kollektiven .....   | 47        |
| 3.1.3.1. R-DA-EPOCH.....  | 47        |
| 3.2. Therapie mit R-DA-EPOCH.....   | 47        |
| 3.3. R-CHOEP-behandelte Patienten.....  | 48        |
| 3.4. Therapieansprechen.....  | 48        |
| 3.4.1. Zwischenstaging.....   | 48        |
| 3.4.2. Ansprechen nach Ende der Therapie.....   | 49        |
| 3.4.2.1. HIV- und EBV-assoziierte Fälle .....   | 50        |
| 3.5. Progressionsfreies Überleben-/Nicht-progressionsfreies Überleben nach 24 Monaten ..... | 52        |
| 3.5.1. Univariate Analyse .....   | 52        |
| 3.5.1.1. Progressionsfreies Überleben .....   | 52        |
| 3.5.1.2. Einflussfaktoren auf das progressionsfreie Überleben.....                          | 52        |

|  |            |
|--|------------|
| 3.5.2. Progressionsfreies-/ Nicht-progressionsfreies Überleben nach 12 Monaten .....                   | 54         |
| 3.5.2.1. R-DA-EPOCH-behandelte Patienten.....  | 54         |
| 3.5.2.2. CHOEP-behandelte Patienten.....   | 54         |
| 3.5.3. ZNS-Rezidive.....   | 56         |
| 3.6. Toxizitäten und therapieassoziierte Modifikationen und Reduktionen.....                           | 58         |
| 3.6.1. R-DA-EPOCH-behandelte Patienten.....  | 58         |
| 3.6.2. R-CHOEP-behandelte Patienten.....   | 58         |
| <b>4. Diskussion .....</b>   | <b>60</b>  |
| 4.1. Klinische Patientencharakteristika .....  | 61         |
| 4.2. Der Stellenwert von Etoposid bei verschiedenen Subentitäten aggressiver B-Zell-<br>Lymphome ..... | 62         |
| 4.3. Ansprechen und Progressionsfreies Überleben.....  | 66         |
| 4.3.1. Ansprechen unter Erstlinientherapie mit etoposidhaltigem Schema.....                            | 66         |
| 4.3.2. Bedeutung prognostischer Marker für den Therapieerfolg .....                                    | 69         |
| 4.3.2.1. IPI.....  | 69         |
| 4.3.2.2. Molekulare Marker (BCL- 2, BCL- 6 und MYC).....   | 70         |
| 4.3.2.3. Assoziation mit EBV und HIV.....  | 71         |
| 4.4. ZNS – Rezidiv und Risiko-Scores .....   | 72         |
| 4.5. Nebenwirkungen .....  | 77         |
| <b>5. Zusammenfassung und Ausblick .....</b>   | <b>79</b>  |
| <b>6. Literaturverzeichnis .....</b>   | <b>82</b>  |
| <b>7. Eidesstattliche Versicherung .....</b>   | <b>97</b>  |
| <b>8. Lebenslauf.....</b>  | <b>98</b>  |
| <b>9. Danksagung.....</b>  | <b>99</b>  |
| <b>10. Bescheinigung des akkreditierten Statistikers.....</b>  | <b>100</b> |

## **Abbildungsverzeichnis**

|   |    |
|---|----|
| <b>Abbildung 1:</b> Keimzentren und B-Zell-Lymphomagenese.....  | 13 |
| <b>Abbildung 2:</b> Relative Häufigkeit der Non-Hodgin-Lymphome in Deutschland.....   | 17 |
| <b>Abbildung 3:</b> Zwischenstaging nach 3 bzw. 4 Zyklen .....  | 49 |
| <b>Abbildung 4:</b> Abschlussstaging nach Ende der Therapie .....   | 51 |
| <b>Abbildung 5:</b> Progressionsfreies Überleben R-DA-EPOCH und R-CHOEP.....  | 52 |
| <b>Abbildung 6:</b> Einfluss des Ann-Arbor-Stadiums auf das progressionsfreie Überleben in<br>Abhängigkeit von der Chemotherapie..... | 53 |
| <b>Abbildung 7:</b> Einfluss des IPI auf das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit von der<br>Chemotherapie .....               | 54 |

## **Tabellenverzeichnis**

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabelle 1:</b> Ausschnitte aus der WHO-Klassifikation für Tumoren des lymphatischen und hämatopoetischen Gewebes ..... | 18 |
| <b>Tabelle 2:</b> Stadieneinteilung der Non-Hodgkin-Lymphome nach der Ann-Arbor-Klassifikation .....                      | 24 |
| <b>Tabelle 3:</b> Standard-Prognosefaktoren beim DLBCL.....   | 25 |
| <b>Tabelle 4:</b> EPOCH Startdosis (Level 1) .....  | 38 |
| <b>Tabelle 5:</b> EPOCH – schematische Dosisanpassung .....   | 39 |
| <b>Tabelle 6:</b> Charakteristika der Patientenpopulationen I .....   | 46 |
| <b>Tabelle 7:</b> Charakteristika der Patientenpopulationen II.....   | 47 |
| <b>Tabelle 8:</b> Therapieansprechen .....  | 51 |
| <b>Tabelle 9:</b> Progressionsfreies Überleben nach 12 Monaten .....  | 55 |
| <b>Tabelle 10:</b> ZNS-Rezidive .....   | 58 |
| <b>Tabelle 11:</b> Nebenwirkungen der Patientenpopulation III .....   | 59 |

## Abkürzungsverzeichnis

|          |  |
|----------|--|
| ABC      | Aktiviertes (Activated) B-Zell-Lymphom   |
| BL       | Burkitt- Lymphom   |
| BCL      | B-Zell- Ligand   |
| BCR      | B- Zell- Rezeptor  |
| BN2      | BCL6-Fusion und NOTCH2- Mutation   |
| COO      | Cell of Origin   |
| CHOP     | Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin, Prednisolon                                |
| CHOEP    | Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin, Etoposid,<br>Prednisolon                   |
| CT       | Computertomographie  |
| DA-EPOCH | Dosis-adaptiertes Etoposid, Prednisolon, Vincristin, Cyclophosphamid,<br>Hydroxydaunorubicin |
| DPL      | Double-Protein-Lymphom   |
| DHL      | Double- Hit-Lymphom  |
| DLBCL    | Diffus- großzellige B- Zell- Lymphome  |
| EBV      | Epstein- Barr-Virus  |
| ECOG     | Eastern Co-operative Oncology Group  |
| EZB      | EZH2-Mutationen- und BCL Translokationen   |
| EZH2     | Enhancer of zeste homolog 2  |
| FISH     | Fluoreszenz- in- situ- Hybridisierung  |
| GCB      | Keimzentrumsartiges (Germinal-Center) B- Zell- Lymphom                                       |
| GEP      | Genexpressionsanalyse  |
| GZL      | Grauzonen-Lymphom/ Gray-Zone-Lymphom   |
| HGBL     | High- grade- B- Zell- Lymphome   |
| HIV      | Humanes Immundefizienz- Virus  |
| HL       | Hodgkin- Lymphom   |
| IPI      | Internationaler Prognostischer Index   |
| LDH      | Laktatdehydrogenase  |
| MALT     | Mucosa Associated Lymphoid Tissue  |
| MCD      | MYD88 <sup>L256P</sup> - und CD79B Mutationen  |
| MRT      | Magnetresonanztomographie  |

|       |  |
|-------|--|
| MYD   | Myeloid differentiation primary response (protein) |
| N1    | NOTCH1- Mutationen                                 |
| NHL   | Non- Hodgkin- Lymphom                              |
| NOS   | Not other specified                                |
| NOTCH | Transmembranrezeptor (Drosophila)                  |
| PET   | Positronemissionstomographie                       |
| PMBCL | Primär-mediastinales-B-Zell-Lymphom                |
| R-    | Rituximab-   |
| SHM   | Somatische Hypermutation                           |
| WHO   | World-Health-Organisation                          |
| ZNS   | Zentrales Nervensystem                             |



## **Abstrakt (Deutsch)**

Die Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin und Prednisolon (CHOP) stellt in Kombination mit dem monoklonalen Antikörper Rituximab die Basis der Therapie aggressiver B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome (B-NHL) dar. Der Stellenwert von Etoposid wird seit Jahren kontrovers diskutiert und ist nicht empirisch belegt. In dieser Arbeit wurde retrospektiv das Ansprechen auf zwei unterschiedliche etoposidhaltige Chemotherapien sowie der Einfluss verschiedener prognostischer Faktoren auf das progressionsfreie Überleben (PFS) bei Patienten mit aggressiven B-NHL analysiert. 59 Patienten mit diffusem großzelligem B-Zell Lymphom (DLBCL) mit prognostisch ungünstigen klinischen oder histopathologischen Merkmalen wurden mit dosisadaptiertem R-DA-EPOCH (Rituximab und dosisadaptiertes Etoposid, Prednisolon, Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin) behandelt – nachdem Pilotstudien aus den USA beeindruckende Ergebnisse mit dieser Therapie gezeigt hatten. Eine Vergleichsgruppe stellte 17 Patienten, die im gleichen Zeitraum eine Therapie nach dem R-CHOEP Protokoll (Rituximab und Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Etoposid, Prednisolon) erhielten. Insgesamt wurden 65 Patienten ausgewertet: 48 behandelt mit R-DA-EPOCH sowie alle 17 mit R-CHOEP behandelten Patienten. Bei Erstdiagnose hatten 75% der Patienten ein DLBCL, 14% ein Grauzonenlymphom (GZL), 8% ein primär mediastinales Lymphom (PMBCL) und 3% ein Burkitt-Lymphom (BL). Fast die Hälfte der Patienten (48%) wies einen international prognostischen Index (IPI) von  $\geq 2$  auf. Eine Hochrisikokonstellation für eine sekundäre ZNS-Beteiligung zeigte sich bei 37%. Kriterien für eine solche Hochrisikokonstellation waren wie folgt definiert:  $\geq 2$  extranodale Läsionen und ein Knochenmarksbefall oder eine erhöhte Laktatdehydrogenase (LDH)  $> 225$  U/l. Nach Abschluss der Therapie erreichten 55% eine komplette Remission: In der R-DA-EPOCH-Gruppe 22 Patienten (46%) und in der R-CHOEP-Gruppe 14 Patienten (82%). Drei Patienten (5%) entwickelten im Beobachtungszeitraum ein ZNS-Rezidiv, alle aus der R-DA-EPOCH-Gruppe (6%). Keiner der untersuchten prognostischen Faktoren (IPI, ECOG, LDH, Lymphomentität, Lokalisation der Manifestationen etc.) hatte einen signifikanten Einfluss auf das PFS. Infektionen mit Epstein-Barr-Virus (EBV) und/ oder Humanem Immundefizienz-Virus (HIV) wurden mit einbezogen. Es handelt sich um eine retrospektive Analyse. Somit ist der Vergleich durch inhomogene Patientengruppen, niedrige Patientenzahlen sowie das inkomplette Vorliegen molekularer Marker limitiert. Resultierend zeigt sich weder ein Vorteil noch ein positiver Trend für R-DA-EPOCH im Vergleich zu R-CHOEP. Ein ernüchterndes Ergebnis, da erwartet wurde, dass die Dosisanpassung bei R-DA-EPOCH zu

einer verminderten Toxizität der Chemotherapie und zu einer Steigerung der Effektivität aufgrund der höherer Dosisapplikation führt. Ob das bei besonderen Untergruppen vorteilhaft ist, muss prospektiv untersucht werden.

## **Abstract (English)**

Chemotherapy with the components Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin, and Prednisolon (CHOP) is the basic therapy for the treatment of aggressive B-cell non Hodgkin's lymphoma (B-NHL). The status of Etoposid has been discussed for years and was never empirically proven. In this retrospective study the response of two different etoposid-based chemotherapies and the influence of several prognostic markers on progression-free survival (PFS) of B-NHL has been analyzed. 59 patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and prognostic unfavorable clinical and histopathological characteristics were treated with R-DA-EPOCH (Rituximab and dose-adjusted Etoposid, Prednisolon, Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin) as a follow-up of several promising pilot study results from the USA. The comparative group contained 17 patients. These were treated with R-CHOEP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Etoposid and Prednisolon) at the same time. 65 patients were evaluated: 48 were treated with R-DA-EPOCH and all 17 patients were treated with R-CHOEP.

At first diagnosis, 75% suffered from DLBCL, 14% had a gray zone lymphoma (GZL), 8% a primary mediastinal lymphoma (PMBCL) and 3% a Burkitt-Lymphoma (BL). Almost half of the patients presented an international prognostic index (IPI) of  $\geq 2$ . High risk constellations for secondary central nervous system (CNS) recurrence were found in 37%. Defined criteria for such a constellation were:  $\geq 2$  extra nodal lesions and bone marrow disease or an elevation of lactate dehydrogenase (LDH)  $> 225$  U/l. After completion of the therapy 55% achieved a complete response (CR): 22 patients in the R-DA-EPOCH-group and 14 patients (82%) were treated with R-CHOEP. Three patients (5%) suffered from CNS recurrence during follow-ups, all of them have been a part of the R-DA-EPOCH-cohort (6%). None of the prognostic factors that were analyzed (IPI, ECOG, LDH, lymphoma entity, localization of lymphoma manifestations etc.) showed significant influence on PFS. Patients who were suffering from infections with Epstein-Barr-Virus (EBV) and, or human immunodeficiency virus (HIV) were included. Because this is a retrospective analysis, the comparison is limited due to inhomogeneous patient groups; hence low patient numbers and incomplete presence of molecular markers. Following the results, it was recognized that they show no positive trend for R-DA-EPOCH in comparison to R-CHOEP. This outcome was unexpected and unfortunate, because due to dose adjustment of R-DA-EPOCH less toxicity and higher efficacy were expected due to the higher application of the dosage. It is a desideratum of future research to prove if this treatment could be beneficial in special subgroups.

# **1. Einleitung**

## **1.1. Das lymphatische System**

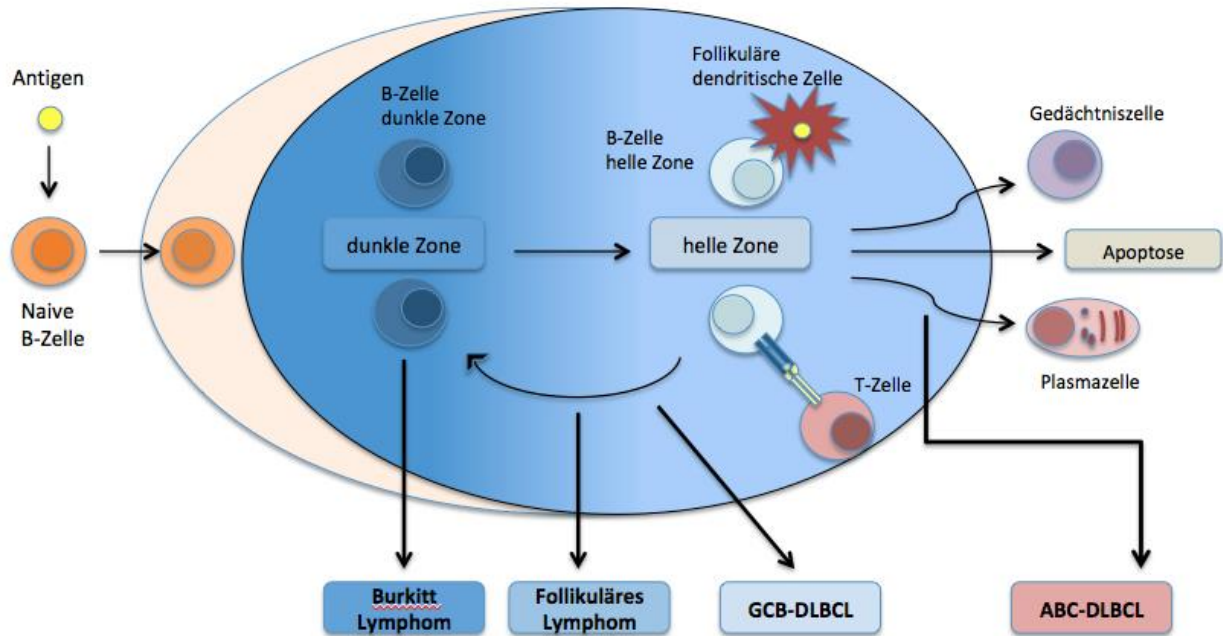
Murphy et al. beschreiben das lymphatische System als ein komplexes Netzwerk, welches in seiner Anatomie und Funktion sowohl einen Teil der Immunabwehr als auch der Blutbildung im Knochenmark darstellt (Murphy et al., 2008, S. 7-14). Es gliedert sich in die primären lymphatischen Organe Knochenmark und Thymus, die sekundären lymphatischen Organe – beispielsweise Milz, Tonsillen und Lymphknoten – sowie das Lymphgefäßsystem. In den primären lymphatischen Organen erfolgt die Differenzierung von Vorläuferzellen in T- bzw. B-Lymphozyten. In den sekundären lymphatischen Organen wird durch Zusammentreffen von Antigenen und immunkompetenten Lymphozyten eine spezifische Immunantwort ausgelöst. (Murphy et al., S. 7-14).

## **1.2. Lymphomagenese der B-Zell-Neoplasien**

B-Lymphozyten entwickeln sich aus den Prä-B-Zellen zur reifen Antigen-naiven B-Zelle im Knochenmark, während T-Zellen im Thymus heranreifen (Kuppers et al., 1999). Ein wichtiger Schritt in der B-Zell-Entwicklung ist die somatische Hypermutation, die den Grundbaustein für die Ausbildung der Antikörpervielfalt setzt und ein Charakteristikum des erworbenen Immunsystems darstellt. Fehler, die im Verlauf dieser von gewaltigen Proliferationsschüben und Apoptosevorgängen begleiteten komplexen Differenzierungsprozesse auftreten, können zur Entstehung von malignen Lymphomen führen. Möglicherweise ist dies unter anderem ein Grund, warum sich B-Zell-Lymphome deutlich häufiger entwickeln als T-Zell-Lymphome (Murphy et al., 2008, S. 391).

Die Differenzierung und Reifung der B-Lymphozyten ist ein komplexer Prozess. Nur B-Lymphozyten, die im Knochenmark einen B-Zellrezeptor (BCR) exprimieren, können den weiteren Weg bis zur Ausdifferenzierung zu hochspezifischen Antikörper-produzierenden Plasma- oder Gedächtniszellen im peripheren lymphatischen System durch die sogenannte Keimzentrumsreaktion gehen. Bei Fehlern während dieser Vorgänge durchlaufen die Zellen normalerweise entweder mehrmals denselben Differenzierungszyklus zur Selektion besonders hochaffiner Antikörper produzierender Zellen – gefolgt von Ko-Stimulation – oder der natürliche Zelltod, die Apoptose, wird eingeleitet (Rajewsky, 1996) (Murphy et al., 2008, S.13). Dieser Prozess ist im Folgenden schematisch anhand der Fehler, die während der verschiedenen

Differenzierungsstufen entstehen und zu den verschiedenen Lymphomentitäten führen können, dargestellt:



**Abbildung 1:** Keimzentren und B-Zell-Lymphomagenese.

Darstellung nach Nature Reviews Immunology 15, 172–184 (2015)

[http://www.nature.com/nri/journal/v15/n3/fig\\_tab/nri3814\\_F2.html](http://www.nature.com/nri/journal/v15/n3/fig_tab/nri3814_F2.html) (Zugriff am 17.05.22)

Laut Rajewsky (1996), LeBien und Tedder werden B- Zellen, die den B-Zell-Rezeptor exprimieren, in der Peripherie durch Antigenkontakt aktiviert und wandern anschließend in die Lymphknoten. Dort entwickeln sie sich zu Zentroblasten und durchlaufen eine massive klonale Expansion mit einer extrem raschen Proliferation und kurzer Verdopplungszeit. Der Liganden-Teil des B-Zell-Rezeptors besteht aus einem Oberflächenimmunglobulin: einer leichten und einer schweren Kette, die jeweils eine variable (V) und eine konstante (C) Region besitzt, wobei die variablen Regionen wiederum in ein V-Gen Segment und ein J-Gen Segment unterteilt werden. Sowohl in der leichten Kette als auch in der schweren Kette kommt es während der B-Zell Entwicklung auf DNA-Ebene zu Umlagerungen der verschiedenen Segmente; ein Prozess, der genetische Rekombination genannt und durch sogenannte Rekombinationssignalsequenzen (RSS) gesteuert wird. Durch die massive klonale Expansion bildet sich so innerhalb weniger Tage ein typisches Keimzentrum mit einer dunklen und einer hellen Zone. Dort werden die durch ein Antigen aktivierten B-Zellen als Zentroblasten bezeichnet. In der dunklen Zone sind die Zentroblasten dicht zusammengepackt. Es kommt zu Teilungsraten mit hoher Frequenz

(Verdopplungszeit von wenigen Stunden), so dass die B-Zell-Rezeptoren ständig ihre Affinität der variablen Regionen zu den Antigenen erhöhen. Dieser Vorgang wird somatische Hypermutation (SHM) genannt. Nach der SHM gelangen die Zentroblasten in die helle Zone, wo sie als Zentrozyten locker gestreut sind und in Interaktion mit T-Helferzellen und folliculären-dendritischen Zellen (FDC) treten, wobei sich ausschließlich die Zentrozyten mit einer hohen Ko-Stimulation durch die T-Helferzellen weiterentwickeln. Ausschlaggebend dafür ist die Affinität der individuellen Bindungsstelle des B-Zell Rezeptors für das entsprechende Antigen eines jeden Zentrozyten. Nach erfolgreicher Ko-Stimulation und erneuter Umlagerung entwickeln sich die Zentrozyten zu Plasmablasten und später zu Antikörper-sezernierenden Plasmazellen. Kommt es in der Ausdifferenzierung zu Fehlern, kann es durch Verlust von Kontrollmechanismen (Apoptosebereitschaft, Zellzyklusregulation usw.) zur Entwicklung von B-Zell-Lymphomen in verschiedenen Zonen des Keimzentrums oder aktivierten B-Zell-Lymphomen kommen (Rajewsky, 1996) (LeBien & Tedder, 2008). Beispielsweise kann ein Fehler bei der Umlagerung dazu führen, dass ein Immunglobulinlokus an ein Gen auf einem anderen Chromosom gekoppelt wird. Durch diese als Translokation bezeichneten Fusionen kommt es zu Chromosomenanomalien, die dazu führen, dass bestimmte Gene in ihrer Funktionalität und Expression gestört sind und das normale Zellwachstum fehlerhaft reguliert wird. Diese atypisch aktivierten Gene können dann zur malignen Transformation führen und werden daher als Onkogene bezeichnet. Zum Beispiel weisen die diffusen großzelligen B-Zell-Lymphome (DLBCL) oft eine Chromosomentranslokation von Immunglobulin-Genen zum Onkogen bcl-6 auf, wodurch das BCL-6 Protein überexprimiert wird: die B-Zellen können aufgrund der deregulierten Überexpression vor der Apoptose bewahrt werden, unkontrolliert proliferieren und schließlich eine Lymphomerkrankung verursachen. (Murphy et al., 2008, S. 396).

### **1.3. Aggressive B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome**

80 bis 85 % der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) sind B-Zell-Lymphome, 15 bis 20% gehen aus der T-Zell-Reihe hervor (Morton et al., 2006). Es gibt durchaus signifikante regionale Unterschiede in der Verteilung der verschiedenen Lymphomsubtypen. B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome können sich in allen lymphatischen, aber auch extralymphatischen Geweben sowohl aus Vorläuferzellen als auch reifen B-Lymphozyten entwickeln (Morton et al., 2006). Aufgrund der Tumorbilogie erfolgt eine Einteilung in indolente Lymphome, die etwa 60 bis 70% der B-NHL ausmachen und circa 30 bis 40% aggressive Lymphome. Indolente Lymphome, wie beispielsweise das folliculäre Lymphom, zeigen oft einen langsam progredienten Verlauf. Nach

Chemotherapie kann es zu unterschiedlich langen Remissionen kommen, sogar über Jahre hinweg kann sich ein chronisch-rezidivierender Verlauf zeigen. Viele Patienten haben auch ohne Chemotherapie eine lange Lebenserwartung. Ein kurativer Ansatz besteht in den meisten Fällen mittels konventioneller Chemo- oder Chemoimmuntherapie nicht. Neuere Ansätze der zielgerichteten molekularen Therapie oder der Zellulartherapie können möglicherweise dieses alte „Dogma“ widerlegen (Lumish et al., 2021). Im Gegensatz dazu verlaufen aggressive Lymphome, wie beispielsweise das DLBCL oder das Burkitt-Lymphom, in der Regel akut und wären ohne eine rasche adäquate Therapie kurzfristig letal. Mit einer Immunchemotherapie können jedoch circa 60% der betroffenen Patienten langfristig geheilt werden (Engelhardt & Stuschke, 2009). Diese Arbeit soll sich ausschließlich mit aggressiven NHL der B-Zell-Reihe beschäftigen.

### **1.3.1. Ätiologie**

Die Ätiologie der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) ist zum großen Teil ungeklärt. Infektiöse (Viren, Chlamydien, bestimmte Bakterien) und genetische Ursachen sowie Umweltnoxen wie z.B. Pestizide, Fungizide, das Rauchen, UV-Licht und ionisierende Strahlung sollen die Entstehung eines NHL über eine gestörte Funktion des Immunsystems bei gleichzeitiger Immunstimulation begünstigen (Hardell & Eriksson, 1999) (Hardell et al., 1994). Indizien dafür gibt es bei Autoimmunerkrankungen wie z.B. dem Sjögren-Syndrom (Kauppi et al., 1997), der Zöliakie (P. H. Green et al., 2003), bei genetischen Immundefektsyndromen wie z.B. dem Wiskott-Aldrich-Syndrom (Filipovich et al., 1992), bei erworbenen Immundefekten (HIV) (Dal Maso et al., 2003) sowie bei Patienten unter Immunsuppression (z.B. Cyclosporin, Azathioprin) vor allem nach Organtransplantationen (Birkeland et al., 1995). Eine pathogenetische Rolle des Epstein-Barr-Virus (EBV) lässt sich unter anderem bei endemischen Burkitt-Lymphomen (BL) in Afrika, bei HIV-assoziierten Burkitt-Lymphomen (L. S. Young & Murray, 2003) oder beim X-chromosomal vererbten Duncan- oder Purtilo- Syndrom nachweisen (Purtilo, Cassel, & Yang, 1974). Auf dem Boden einer bakteriellen Infektion ist die Entstehung des MALT-Lymphoms durch die Besiedlung mit *Helicobacter pylori* zu nennen (Miehlke et al., 1998). Zur weltweit stetig steigenden Inzidenzrate der Lymphom-Erkrankungen tragen sicherlich alterungsbedingte Prozesse bei, da das mediane Erkrankungsalter bei malignen Lymphomen bei 70 Jahren liegt und die Lebenserwartung in den letzten Jahrzehnten deutlich gestiegen ist. Ursächlich dafür könnten die mit dem Alter zunehmenden und bereits im oberen Abschnitt erläuterten chromosomalen Veränderungen (Mutationen) sein. Verluste von Tumorsuppressorgenen (Gene, die das Zellwachstum hemmen) oder die Aktivierung von Onkogenen (Gene, die das Wachstum der Zelle aktivieren) führen zu

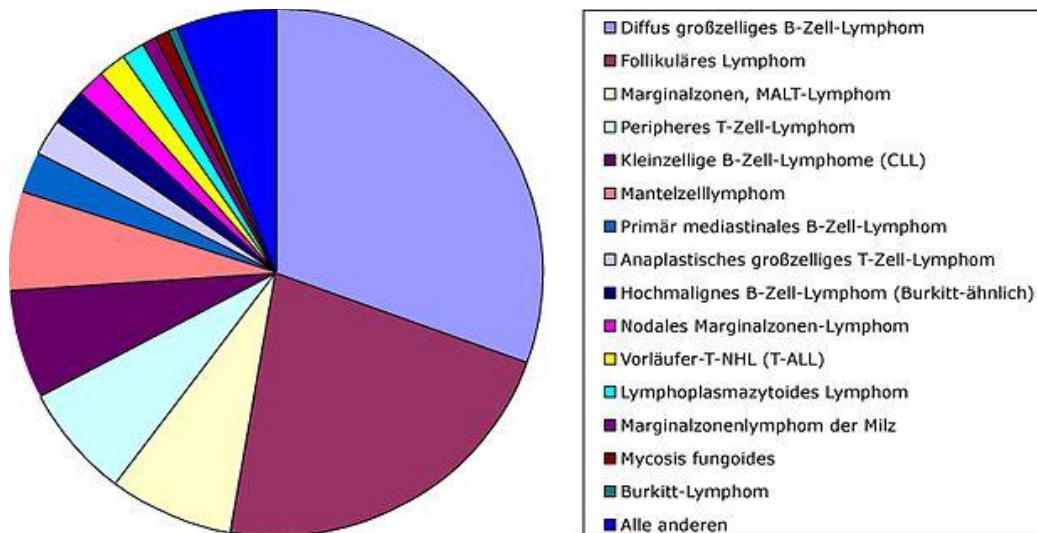
Mutationen, wodurch die veränderte Zelle einen Wachstumsvorteil erhält (Hanahan & Weinberg, 2000).

### **1.3.2. Epidemiologie**

Im Jahr 2016 wurde nach Schätzungen des Robert-Koch-Instituts bei 9830 Männern und 8540 Frauen in Deutschland ein Non-Hodgkin-Lymphom diagnostiziert. Dies entspricht circa 3,4% aller männlichen und weiblichen Krebsneuerkrankungen. Die altersstandardisierten Inzidenzen, an einem Non-Hodgkin-Lymphom zu erkranken, liegen bei 16,5 pro 100000 Fälle im Jahr bei den Männern und 12 pro 100000 bei den Frauen. In Deutschland liegt das Non-Hodgkin-Lymphom damit bei den Männern auf Rang 6 und bei den Frauen auf Rang 7 unter den malignen Erkrankungen. International liegt Deutschland bei den Frauen auf Platz 8 und bei den Männern auf Platz 9. Zu den regionalen Unterschieden im Aufkommen und in der Verteilung maligner Lymphome tragen neben genetischen Faktoren auch Umweltfaktoren bei (insbesondere Umweltverschmutzung und Verbreitung infektiöser Agentien: so sind EBV-assoziierte Lymphome in den Ostasiatischen Ländern wesentlich häufiger und teilweise mit aggressiveren Verläufen verbunden). Robert Koch Institut (Berlin, 2021). Krebs in Deutschland für 2017/2018. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2019/kid\\_2019\\_c82\\_c85\\_non\\_hodgkin.pdf?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c82_c85_non_hodgkin.pdf?blob=publicationFile) (Zugriff am 18.05.22)

Unter den verschiedenen Non-Hodgkin-Subgruppen steht das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) bei beiden Geschlechtern nach wie vor an erster Stelle. Robert Koch Institut (Berlin, 2017). Krebs in Deutschland für 2013/2014. [https://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2013/krebs\\_in\\_deutschland\\_2013.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/krebs_in_deutschland_2013.pdf?blob=publicationFile) (Zugriff am 05.03.21)





**Abbildung 2:** Relative Häufigkeit der Non-Hodgkin-Lymphome in Deutschland

Darstellung nach: The Non-Hodgkin's Lymphoma classification Project (1997)

<http://www.bloodjournal.org/content/89/11/3909.full?sso-checked=true> (Zugriff am 18.5.22)

### 1.3.2.1. WHO-Klassifikation der B-Zell-Lymphome

Die Einteilung maligner Lymphome erfolgt nach der WHO-Klassifikation und wurde zuletzt 2016 aktualisiert. Die Einteilung erfolgt unter Heranziehung morphologischer, immunphänotypischer, genetischer, molekularer und klinischer Merkmale. Hierbei werden die Lymphomentitäten nach ihrer zellulären Herkunft und zusätzlich nach ihrer Ableitung von Vorläuferzellen und reifen Zellen geordnet (Swerdlow et al., 2016). Ursprünglich wurde dieses Prinzip von der „International Lymphoma Study Group“ für die Etablierung der Revised European-American Lymphoma Classification (REAL) entworfen (Harris et al., 1994) und bildete somit die Basis für die im Jahre 2001 publizierte und zuletzt 2016 aktualisierte WHO-Klassifikation von lymphatischen und hämatopoetischen Neoplasien (Swerdlow et al., 2016). Sie stellt einen weltweiten Konsensus über die Diagnose der lymphatischen Neoplasien dar und beendete vorerst eine lange Geschichte kontroverser Diskussionen um die Einteilung von Lymphomen (Jaffe et al., 2008). Viele Fragen bleiben jedoch nach wie vor offen – so wurde bei der Aktualisierung im Jahre 2011 unter anderem neu definiert, welcher Grad genetischer oder molekularer Veränderungen für einige eigenständige Lymphomentitäten notwendig ist. Außerdem wurden neue Konzepte zum Verständnis maligner Lymphome entwickelt und ein genaueres Augenmerk auf Unterschiede altersabhängiger und anderer Subgruppen gelegt wie beispielsweise das EBV-positive DLBCL der Älteren oder die lymphomatoide Granulomatose, die ursprünglich in Asien beschrieben wurden (Asano et al., 2009; Oyama et al., 2003; Oyama et al., 2007; Park et al., 2007). Ergänzend wurden 2016 unter

anderem für einige Entitäten diagnostische Kriterien zugefügt und molekulare Veränderungen definiert, welche die Erkrankungen einer zielgerichteten Therapie zugänglich machen können.

Die von der WHO-Klassifikation im Wesentlichen differenzierten Subtypen der B-Zell-Reihe sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

**Tabelle 1:** Ausschnitte aus der WHO-Klassifikation von 2016 für Tumoren des lymphatischen und hämatopoetischen Gewebes

---

**Reife B-Zell-Neoplasien**

---

Chronische lymphatische Leukämie / kleinzellig lymphozytisches Lymphom

Monoklonale B-Zell Lymphozytose

Prolymphozytische Leukämie

Lymphoplasmozytisches Lymphom, Waldenström-Makroglobulinämie

Splenisches Marginalzonen-Lymphom

- splenisches diffus kleinzelliges B-Zell-Lymphom der roten Pulpa – Haarzelleukämie

Plasmazellneoplasien: Schwerkettenkrankheiten:

- Alpha-Schwerkettenkrankheit-Gamma-Schwerkettenkrankheit-M $\mu$ - Schwerkettenkrankheit

Plasmazellmyelom

- solitäres Plasmozytom des Knochens extraossäres Plasmozytom

Extranodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom des Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebes (MALT-Lymphom)

Nodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom

Folikulläres Lymphom

Primäres kutanes follikuläres Lymphom

Mantelzelllymphom

Großzelliges-B-Zell-Lymphom mit IRF4 Neuordnung

Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), NOS

- Aktivierter B-Zell-TYP (ABC)

- Keimzentrums-B-Zell-Typ (GCB)

Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (nicht näher bezeichnet) -T-Zell-/histiozytenreiches großzelliges B-Zell-Lymphom

---

## Reife B-Zell-Neoplasien

---

Primäres DLBCL des zentralen Nervensystems (ZNS)

- Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom assoziiert mit chronischer Entzündung
- Epstein-Bar-Virus, positives diffus großzelliges B-Zell-Lymphom des älteren Menschen

Lymphomatoide Granulomatose

Mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (des Thymus)

Intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom

Primär kutanes diffus großzelliges B-Zell-Lymphom des Beines

ALK-positives großzelliges B-Zell-Lymphom

Plasmoblastisches Lymphom

Großzelliges B-Zell-Lymphom bei HHV8-assoziiertes multizentrischer Castleman-Erkrankung

Burkitt-Lymphom

Burkitt-ähnliches Lymphom mit 11q Aberration

Aggressives B-Zell Lymphom, mit MYC und BCL2 und/oder BCL6 Neuandordnung

Aggressive B-Zell Lymphome, NOS

B-Zell-Lymphom, unklassifizierbar, mit Eigenschaften von diffus großzelligem B-Zell-Lymphomen und dem Burkitt-Lymphom

B-Zell-Lymphom, unklassifizierbar, mit Eigenschaften von diffus großzelligem B-Zell-Lymphomen und dem klassischen Hodgkin-Lymphom

---

Abkürzungen: *ALK = Anaplastic lymphoma kinase (engl.)*, *HHV8 = humanes Herpes-Virus 8*, *MALT = Mucosa-assoziiertes lymphatisches Gewebe*, *WHO = World health organisation (engl.)*, *NOS = not other specified*. Angelehnt an: (Swerdlow et al., 2016)

<http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/127/20/2375.full.pdf?sso-checked=true> (Zugriff am 18.05.22)

### 1.3.2.2. Diffuse großzellige B-Non-Hodgkin-Lymphome (DLBCL)

Das DLBCL ist die häufigste Form der B-Zell-NHL und macht (mit durchaus starken regionalen Unterschieden) etwa 40% aller neudiagnostizierten Lymphome im Erwachsenenalter aus. Dies beinhaltet sowohl primäre als auch transformierte, aus einem indolenten Lymphom hervorgegangene DLBCL. (Montoto & Fitzgibbon, 2011). Biologisch stellen die DLBCL eine sehr heterogene Gruppe mit unterschiedlichen immunphänotypischen und molekularen Merkmalen dar. Anhand von Genexpressionsanalysen lässt sich das DLBCL in drei molekulare Subtypen einteilen, die sich an unterschiedlichen Stellen der Zelldifferenzierung entwickeln: Die größte Gruppe macht

das nicht weiter spezifizierbare NOS ( – not otherwise specified – ) DLBCL aus. Anhand moderner molekularer Diagnostik lässt sich das DLBCL aber nach dem vermuteten Ursprung („cell of origin“) weiter in das keimzentrumsartige (GCB) und das aktivierte B-Zell-ähnliche (ABC) B-Zell-Lymphom einteilen (sowie in eine kleinere, heterogene, nicht klassifizierbare 3. Gruppe). Die ABC- und GCB- Subgruppen sind mit einer unterschiedlichen Prognose der Aktivierung verschiedener Signaltransduktionskaskaden und genetischen Fehlbildungen verbunden, wobei sich das GCB-DLBCL durch eine bessere Prognose auszeichnet (Swerdlow et al, 2008; (Lenz, Wright, Emre, et al., 2008; Rosenwald et al., 2002). Auf histologischer Ebene präsentieren sich große B-Zellen mit einem diffusen Wachstumsmuster und großen Zellkernen. Die immunophänotypischen Oberflächenmerkmale der B-Zellen sind CD19, CD20, CD22 und CD79a. Mittels „Hans-Algorithmus“ kann anhand immunhistochemischer Bestimmung von drei Markern (CD10, BCL6, IRF4/MUM1) zwischen GCB- und non-GCB-Signaturen unterschieden werden (Rosenwald et al., 2002). Lenz und Staudt konnten zeigen, dass diese molekularen Subtypen aus unterschiedlichen Vorläuferzellen während der B-Zell-Entwicklung entstehen. Sie unterscheiden sich aufgrund ihrer Signalwege durch repetitive genetische Mutationen (Lenz & Staudt, 2010; Lenz, Wright, Dave, et al., 2008). Während der GCB-Subtyp die oben erwähnten Marker exprimiert, weist der ABC-Subtyp die Aktivierung von Genen des NFκB-Signalweges auf (Vaidya & Witzig, 2014). Translokationen vom BCL6-Gen (3q27) stellen mit ca. 30-40% eine der häufigsten genetischen Aberrationen im DLBCL dar. Des Weiteren findet sich beim GCB-Subtyp die Translokation t(14;18) (q32;q21), bei der BCL2 auf den Genlocus der Immunglobulin-Schwerkette übertragen wird. Die nachfolgende Aktivierung von BCL2 hemmt die Apoptose und stellt einen Überlebensvorteil der betroffenen B-Zelle dar (Lenz, Wright, Emre, et al., 2008). Circa 30% der DLBCL-Patienten zeigen eine MYC-Überexpression, die Rate an Translokationen von MYC wird mit etwa 10% angegeben (Horn et al., 2013; N. A. Johnson et al., 2012). Lymphome mit zwei oder mehr chromosomalen Brüchen, von denen einer den MYC-Lokus betrifft, werden als „double-hit“-Lymphome (DHL) bzw. „triple hit“-Lymphome bezeichnet. Die weitere chromosomale Aberration betrifft häufig den BCL2-Lokus, seltener den BCL6-Lokus (Aukema et al., 2011). Neben der erwähnten Überexpression von MYC in circa 30-50% der Fälle findet man bei 20-35% eine Assoziation mit einer begleitenden BCL-2-Überexpression, auch als „double-protein-Lymphome“ (DPL) bezeichnet (Karube & Campo, 2015). In den meisten Studien wird diesbezüglich ein Grenzwert (cutoff) von 40% positiver Zellen für die MYC- und >50% positiver Zellen für die BCL-Expression beschrieben. In einigen Studien hatten diese Lymphome einen schlechteren Outcome als andere, jedoch nicht schlechter als high-grade Burkitt-Lymphome

(N.A. Johnson et al., 2012). In Zusammenschau hat die WHO-Klassifikation vorgeschlagen, den Double-Expressor-Phänotyp als prognostischen Marker unter den DLBCL zu berücksichtigen, aber nicht als separate Kategorie zu benennen (Swerdlow et al., 2016). Des Weiteren werden laut aktualisierter Klassifikation alle „double- und triple-hit-Lymphome“ unter High grade B-Zell-Lymphomen (HGBL) gelistet, darunter auch sog. Grauzonen-Lymphome mit histomorphologischen und immunhistochemischen Charakteristika zwischen DLBCL und BL. Eine weitere Abweichung im Vergleich zu den WHO-Kriterien von 2008 betrifft die Gruppe der EBV-positiven Lymphome: die Bezeichnung „EBV-Lymphom des älteren Menschen“ wurde durch EBV-positive DLBCL, NOS ersetzt, da diese Lymphome, obwohl ursprünglich bei älteren Patienten beschrieben, auch bei jüngeren Patienten vorkommen können (Dojcinov et al., 2011). Die neue provisorische Entität EBV-positives mukokutanes Ulkus beschreibt einen indolenten Prozess, der vom DLBCL unterschieden werden muss.

Während aktuell der Hans-Algorithmus zur immunhistochemischen Klassifikation zwischen GCB-, ABC-Subtyp favorisiert wird, bleibt die Frage offen, wie die restlichen nicht-klassifizierbaren Subtypen klassifiziert und möglichen individualisierten Therapien zugänglich gemacht werden sollen. Neuere Methoden, basierend auf der Quantifizierung von RNA-Transkripten aus Formalin-fixierten Geweben, versprechen Ergebnisse mit prognostischer Aussage, die vergleichbar mit der konventionellen Genexpressionsanalyse (GEP) sind und möglicherweise im klinischen Alltag zu schnelleren Ergebnissen mit guter reproduzierbarer Aussagekraft kommen (Scott et al., 2015; Scott et al., 2014). In aktuellen Studien werden weitere Mutationswege in beiden DLBCL-Subtypen analysiert, die beispielsweise zur Inaktivierung von TP53 führen und Genmutationen, die in die Aktivierung von BCL-6 involviert sind (CREBBP, MLL2) (Pasqualucci & Dalla-Favera, 2015). Im GCB-Subtyp wurden Änderungen in der Histon-Methyltransferase EZH2, BCL-2-Translokationen und Mutationen im Zell-Motilitäts-Regulator GNA13 entdeckt, während im ABC-Subtyp neue Genmutationen (MYD88, CD79A, CARD11, TNFAIP3) gefunden wurden, die den BCR/TLR und NFκB-Signalweg aktivieren.

Die diskutierten Einteilungen – wie zum Beispiel der „Hans-Algorithmus“ – haben bisher keinen allgemein akzeptierten Eingang in die Therapiestratifizierung gefunden. Weitere klinische Studien sind notwendig, um genaue, standardisierte Konzepte mit den Klinik-Pathologen zu entwickeln. In dieser Arbeit konnte aufgrund fehlender finanzieller Ressourcen keine einheitliche, durchgehende prospektiv festgelegte Bestimmung der molekularen Subtypen des DLBCL erfolgen.

### **1.3.2.3. Burkitt-Lymphom (BL)**

Das histomorphologische Bild und die extrem hohe Proliferationsrate haben die Identifizierung des Burkitt-Lymphoms in vielen Fällen ermöglicht. Erst durch die genomweiten Genexpressionsanalysen gelingt es, auch in morphologisch unklaren Fällen, hochmalignen NHL gegenüber Burkitt-Lymphomen sicher zu diskriminieren. Dabei handelt es sich um klinisch aggressive, jedoch Chemotherapie-sensitive B-Zell-Lymphome, charakterisiert durch eine Translokation und Deregulation des c-MYC-Gens auf Chromosom 8. Aus klinischer Sicht gibt es drei unterschiedliche Varianten: Das endemische, das sporadische und das immundefizienz-assoziierte Burkitt-Lymphom, wobei das sporadische (in 30% EBV-positiv) in Deutschland am häufigsten diagnostiziert wird. Circa 30% der Burkitt-Lymphome sind HIV-assoziiert. Aufgrund der kontroversen Diskussion, ob Lymphome ohne MYC-Translokationen allein aufgrund der typischen Morphologie, der phenotypischen Erscheinung und des GEP als Burkitt-Lymphom klassifiziert werden können, jedoch eine Aberration in Chromosom 11q aufweisen (Ferreiro et al., 2015), wurde von der WHO eine neue provisorische Entität hinzugefügt („Burkitt-like lymphoma with 11q aberration“) (Swerdlow et al., 2016). Häufig präsentiert sich das BL klinisch mit einem abdominellen Tumorbulk und laborchemischen Zeichen eines massiv erhöhten Zellumsatzes (sehr hohe Laktatdehydrogenase, LDH) und mit Teilnekrose des Tumors, so dass eine onkologische Notfalltherapie aufgrund der aggressiven Eigenschaften notwendig wird. Mit dem Therapiebeginn kann sich wiederum eine massive Tumorlyse entwickeln. In circa 30-40% liegt ein initialer Knochenmarksbefall vor, in 15-40% der Fälle ein Befall des zentralen Nervensystems (Perkins & Friedberg, 2008).

### **1.3.2.4. Primär mediastinale B-Zell-Lymphome (PMBCL)**

Das primär mediastinale B-Zell-Lymphom ist ein Subtyp der diffusen großzelligen B-Zell-Lymphome thymischen Ursprungs und betrifft vor allem junge Frauen zwischen 20 und 40 Jahren (Armitage & Weisenburger, 1998). Zusätzlich weist es einige klinische, biologische und molekulargenetische Eigenschaften des nodulär-sklerosierenden Hodgkin-Lymphoms und somit eine gewisse Verwandtschaft auf. Der Tumor ist aggressiv und manifestiert sich häufig als lokalisierte mediastinale Raumforderung mit pleuralen und perikardialen Ergüssen. Nicht selten präsentieren sich die Patienten und Patientinnen mit einer oberen Einflusstauung, was einen hämatologisch-onkologischen Notfall darstellt (Rice et al., 2006). Eine ZNS Beteiligung wird häufig im Verlauf beobachtet, wenn die Krankheit nach Primärtherapie rezidiert.

### **1.3.2.5. Grauzonen-Lymphome (GZL)/High grade Lymphome, nicht anders spezifiziert**

Grauzonen-Lymphome sind aggressive Lymphome, deren Merkmale eine Überschneidung zwischen dem Burkitt-Lymphom (BL) und dem DLBCL, sowie dem klassischen Hodgkin-Lymphom (HL) und dem DLBCL aufweisen und somit keiner eindeutigen Lymphom-Identität zugeordnet werden können (Bellan et al., 2010). Durch Genexpressionsanalysen konnten diese Grenzfälle bestätigt werden und zeigen, dass beispielsweise bei Grauzonenlymphomen zwischen BL und DLBCL der Keimzentrumzellphänotyp (CD20, BCL6, CD10) sowie MYC-Brüche als BL-typische Merkmale vorhanden sind, allerdings gleichzeitig auch eine BCL-2 Expression, eine abweichende Morphologie und Wachstumsrate, den Eigenschaften eines DLBCL entsprechen (Dave et al., 2006; Hummel et al., 2006; Jaffe et al., 1992). Aufgrund der Problematik, diese Grauzonen (DLBCL/BL sowie DLBCL/HL) zwischen den einzelnen Entitäten zu kategorisieren, hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) 2008 zwei neue B-Zell-Lymphom-Gruppen klassifiziert (Swerdlow et al., 2008). In der aktualisierten Version von 2016 gehören Grauzonen-Lymphome mit Merkmalen zwischen DLBCL und BL beziehungsweise DLBCL/HL zur Kategorie der High grade B-Zell-Lymphome (not otherwise specified HGBL, NOS) (Swerdlow et al., 2016). Da diese Arbeit vor der letzten Aktualisierung der WHO begonnen wurde, werden diese Lymphome im Folgenden weiter als Grauzonenlymphome deklariert.

### **1.4. Stadieneinteilung**

Die Stadieneinteilung („Staging“) der aggressiven Lymphome erfolgt nach der Ann-Arbor-Klassifikation (Mussloff, 1977). Eingeordnet wird nach der Anzahl der befallenen Lymphknotenregionen und/oder der extralymphatischen Gewebe sowie Organe in Bezug auf das Zwerchfell (ober-, unterhalb bzw. beidseits des Zwerchfells). Zu den lymphatischen Geweben gehören zusätzlich der Thymus, die Milz, der Waldeyer'sche Rachenring, die Peyer'schen Plaques des Dünndarms und die Appendix vermiformis. Durch den Buchstaben S wird ein Milzbefall kenntlich gemacht, E kennzeichnet einen Extranodalbefall. Zusätzlich zur Stadieneinteilung I–IV wird das Vorhandensein bzw. das Fehlen von B-Symptomen (Fieber ohne Infektion, Nachtschweiß und Gewichtsverlust von >10 % des Ausgangsgewichtes innerhalb der vergangenen sechs Monate) mit dem Buchstaben B bzw. A gekennzeichnet (Lister et al., 1989).

**Tabelle 2:** Stadieneinteilung der Non-Hodgkin-Lymphome nach der Ann-Arbor-Klassifikation

| <b>Stadium</b> | <b>Definition</b>   |
|----------------|---|
| I              | 1 Lymphknotenregion oder 1 extralymphatischer Herd  |
| II             | $\geq 2$ Lymphknotenregionen einer Zwerchfellseite oder lokalisierte extralymphatische Herde und $\geq 1$ Lymphknotenregion einer Zwerchfellseite |
| III            | $\geq 2$ Lymphknotenregionen auf beiden Zwerchfellseiten oder lokalisierte extralymphatische Herde und Lymphknoten beidseits des Zwerchfells      |
| IV             | Diffuser Befall von $\geq 1$ extralymphatischen Organ mit oder ohne Lymphknotenbefall   |

Angelehnt an: (*Lister et al., 1989*)

### 1.5. Prognosefaktoren und Risikoeinschätzung

Der internationale-Prognostik-Index (IPI) ist ein internationaler, weit anerkannter prognostischer Faktor-Index für Patienten mit aggressiven Lymphomen. Die unten genannten fünf Punkte zeigten in einer Metaanalyse mit 3373 Patienten aus 16 internationalen Arbeitsgruppen eine prognostische Relevanz ("A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project," 1993). Den klinischen Beweis lieferte Shipp et al. in einer individuellen, fallbasierten CHOP-Studie; Endpunkt war das Gesamtüberleben (Overall Survival – OS) (Shipp, 1994). Die fünf Risikofaktoren, die für die Prognose von Bedeutung sind, wurden bei Vorhandensein mit jeweils einem Punkt bewertet:

- Alter  $> 60$  Jahre,
- Stadium III/IV nach Ann-Arbor,
- $>1$  extranodaler Befall,
- schlechter Allgemeinzustand (WHO/ECOG  $>1$ ),
- LDH über dem Normwert.

Nach dieser Einteilung wurden vier Risikogruppen definiert, die für die jeweilige Gruppe eine 5-Jahres-Überlebensrate von 73%, 51%, 43% und 26% vorhersagen (Shipp, 1994). Da in den meisten klinischen Studien im Hinblick auf die Verträglichkeit einer aggressiven Chemotherapie die Altersgrenzen für Patienten unterhalb oder oberhalb der 60 Jahre definiert werden, wurde für Patienten unter 60 Jahren der altersadaptierte IPI (aaIPI) entwickelt. Dieser basiert auf den drei Parametern Stadium, LDH und Allgemeinzustand. Nach Einführung des Antikörpers Rituximab als standardisierter Bestandteil einer Lymphom-Therapie wurde die Aussagekraft des IPI durch weitere Studien (Sehn et al., 2007; Ziepert et al., 2010) bestätigt. Zusätzlich zählt der Risikofaktor



„bulky disease“ (Lymphknotenkonglomerat bzw. einzelnes Lymphom > 7,5 cm) zu den schlechten prognostischen Markern von aggressiven B-Zell-Lymphomen.

Die Untersuchung der folgenden Prognosefaktoren wird bei allen neu diagnostizierten DLBCL empfohlen (Vaidya & Witzig, 2014):

**Tabelle 3:** Standard-Prognosefaktoren beim DLBCL

---

**Standard-Prognosefaktoren beim DLBCL**

---

Internationaler Prognostischer Index (IPI)

Immunhistochemische Definition der Ursprungszelle/ Subgruppenanalyse

MYC und BCL2-Aberrationen (FISH)

---

Angelehnt an: (Vaidya & Witzig, 2014). Abkürzungen: BCL2=B-Cell-Lymphoma-2 (engl.), DLBCL=Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, FISH=Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung, IPI=Internationaler prognostischer Index, MYC=Eigenname eines Transkriptionsfaktors/Protoonkogens

Ein aussagekräftiger Risikofaktor beim DLBCL ist der durch die Genexpressions-Analyse definierte ABC-Subtyp. Der GCB-Subtyp zeigte in ersten Studien mit 76% ein signifikant besseres Gesamtüberleben ( $p < 0,1$ ) als der ABC-Subtyp mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 16% (Vaidya und Witzig 2014). Scott et al. zeigen jedoch geringere Unterschiede, mit 78% vs. 56% (Scott et al., 2015). Bei ungefähr 10% der Patienten mit DLBCL findet man eine myc-Translokation auf Chromosom 8 ( $t(8:14)(q24;q32)$ ), die mit einer schlechten Prognose assoziiert wird (Barrans et al., 2010; Savage et al., 2009). Lässt sich zusätzlich anhand der FISH-Analyse eine bcl-2 und/oder bcl-6- Mutation nachweisen, so liegt per definitionem ein double-, bzw. triple-hit Lymphom vor (Aukema et al., 2011), wobei durch die zusätzliche bcl-2-Mutation ein besonders schlechtes Outcome diskutiert wird. Diese Mutation lässt sich vor allem beim GCB-Typ finden (Niitsu et al., 2009). Eine wesentlich größere Gruppe machen die double-protein-DLBCL (Lymphome, welche typischerweise eine Überexpression von MYC und BCL2 aufweisen, ohne dass ein chromosomales Rearrangement vorliegt) aus, die vor allem beim ABC-Typ vorkommen und ebenfalls prognostisch ungünstig sind. Beispielsweise hat eine Studiengruppe aus Dänemark bei 29% von 193 Patienten mit immunhistochemisch nachgewiesenem double-protein-Muster nach R-CHOP-Behandlung ein deutlich schlechteres Outcome verzeichnet (T. M. Green et al., 2012). Auch die Studiengruppe um Savage et al. kam bei Patienten mit double-protein-exprimierenden DLBCL zu dem Ergebnis, dass eine Überexpression von myc und bcl-2 mit einem etwas erhöhten Risiko von Rezidiven im zentralen Nervensystem assoziiert ist. Nach wie vor hat

aber das viel seltenere double-hit-Lymphom (5-7% der DLBCL) eine deutlich schlechtere Prognose (Savage et al., 2016). Interessanterweise konnte zwischen den ABC- und GCB-Subtypen in Abwesenheit einer *myc/bcl-2* Überexpression oder double-hit Translokation kein Unterschied evaluiert werden, was dafür sprechen würde, dass die schlechte Prognose des ABC-Subtyps nicht mit der Ursprungszelle, sondern mit der Koexpression und verschiedenen Regulationswegen durch *myc/bcl-2* zusammenhängt und als besserer prognostischer Vorhersageparameter genutzt werden könnte (Friedberg, 2012; Hu et al., 2013). In einer R-CHOP Studie von Scott et al. zeigte sich hingegen ein signifikanter Unterschied zwischen GCB- und ABC-Subtypen, unabhängig vom IPI-Score und der *myc/bcl-2* Überexpression (Scott et al., 2015). Dies sind jedoch alles vorläufige Daten, die in größeren Studien geprüft werden müssen.

## **1.6. Diagnostik**

Die initiale Diagnostik zur Sicherung der Diagnose und des Ausbreitungsstadiums ist entscheidend für die Therapieplanung. Ausschlaggebend ist die histologische Sicherung durch eine offene Lymphknotenbiopsie oder, bei schwer zugänglichen Lymphknotenlokalisationen wie zB. bei tiefem mediastinalen- oder retroperitonealem Befall, auch durch eine CT-gestützte Stanzbiopsie. Des Weiteren muss eine Knochenmarkbiopsie durchgeführt werden. Da der Nachweis einer Knochenmarksinfiltration prognostisch ungünstig ist, erlaubt die Stanze, das Ausmaß und das Verteilungsmuster zu beurteilen. Die Entscheidung für das Therapiekonzept erfolgt durch die richtige Diagnose, so dass eine pathologische Begutachtung durch ein Referenzzentrum empfohlen wird (G. Ott et al., 2019).

### **1.6.1. Klinische Symptomatik**

Erste Symptome eines hochmalignen Lymphoms sind meist schmerzlose, in der Regel rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen. Bei primär mediastinalen B-Zell-Lymphomen ist die Erstmanifestation häufig nur auf das Mediastinum beschränkt – so imponieren als erste klinische Symptome oft Husten und Dyspnoe, beim Fortschreiten der Erkrankung eine obere Einflusstauung. Auch können durch den Befall des Knochenmarks und die konsekutive Störung der Blutbildung eine Anämie oder Thrombozytopenie auftreten, diese sind jedoch viel seltener als bei niedrigmalignen Lymphomen. Häufig kommt es zu B-Symptomen (Fieber, Gewichtsverlust von mehr als 10 % innerhalb von sechs Monaten und Nachtschweiß). Eine Vergrößerung der Leber und/oder der Milz (Hepato-/Splenomegalie) kann auftreten (Herold 2019, S. 76). Circa zwei Drittel der aggressiven B-Zell-Lymphome entstehen primär in den Lymphknoten, das restliche

Drittel entsteht im extranodalen lymphatischen Gewebe der Organe (primär extranodaler Befall, Weisenburger, 1994) . Primär extranodale diffusgroßzellige Lymphome entstehen insbesondere im Gastrointestinaltrakt, im Mediastinum, in den Hoden, im zentralen Nervensystem, in der Brust und können in nahezu allen Organen auftreten (Herz, Lunge, Schilddrüse, Nieren, Knochen) (Hartge & Devesa, 1992). Vierzig Prozent der Patienten mit nodalem Befall weisen auch extranodale Manifestationen auf, wobei diese insbesondere beim Fortschreiten der Erkrankung bei fehlendem Ansprechen auf die Primärtherapie oder im Rückfall auftreten (Vitolo et al., 2016).

### **1.6.2. Labor**

Neben dem Routinelabor sind die Bestimmung der Laktatdehydrogenase (LDH) als Marker für den Zellumsatz, eine Immunelektrophorese, eine Immunglobulin- und  $\beta_2$ -Mikroglobulinbestimmung Standard. Die LDH gehört bei den DLBCL zu den Risikostratifizierungsparametern. Darüber hinaus gehört eine Hepatitis, HIV- und EBV-Diagnostik dazu.

### **1.6.3. Bildgebende Verfahren**

Als bildgebendes Staging-Verfahren sollte eine Computertomographie von Hals, Thorax, Abdomen, Becken und gegebenenfalls (d.h. bei neurologischen Symptomen) dem Kopf durchgeführt werden. Ergänzend werden die Sonographie (für die Verlaufsbeobachtungen) sowie weitere Röntgenuntersuchungen in Abhängigkeit der Symptome empfohlen. Aufgrund der hohen Stoffwechselaktivität aggressiver Lymphome wird zur sensitiveren Staging-Diagnostik eine Fluordesoxyglucose-Positronenemissionstomografie (FDG-PET) empfohlen (Cheson et al., 2014). Im Gegensatz zur herkömmlichen CT kann die PET Hinweise auf die Dignität unklarer bzw. grenzwertig großer Läsionen geben. Mit der PET/CT- Kombination werden sowohl nodale als auch extranodale Lymphommanifestationen sensitiver detektiert, so dass in bis zu 30 % ein up-Staging, d.h. die Zuordnung in ein höheres Stadium erfolgt (Cheson, 2011). Schaefer et al. beschreibt eine verbesserte Sensitivität von 88% (PET-CT) versus 50% (CT) bei einer Spezifität von 100% versus 90% für extranodale Läsionen (Schaefer et al., 2004). Die therapeutische Bedeutung der PET ist Gegenstand von Studien. In der PETAL-Studie hat eine PET-abhängige Therapieumstellung nach drei Zyklen zu keinem besseren Outcome nach Ende der Therapie geführt (Duhrsen et al., 2009), wobei es durchaus möglich erscheint, dass bei kompletter „metabolischer Remission“ PET-positiver Läsionen eine Reduzierung der Therapielast möglich sein könnte, nachdem dies beim Hodgkin Lymphom klar demonstriert wurde und inzwischen auch

in die Leitlinien aufgenommen wurde. Ungelöst ist bisher die Frage, ob eine Intensivierung der Therapie bei persistierender metabolischer Aktivität die Therapieergebnisse verbessern kann. Ob nach Abschluss der Therapie eine Bildgebung mittels CT oder PET-CT erfolgen sollte, verbleibt damit ebenso aktuell diskutabel, da es durch inflammatorische- und Umbauprozesse von Geweben und Knochen zu falsch positiven Ergebnissen kommen kann (Tilly et al., 2015). Bei residuellen Befunden, häufig nach Therapie eines Bulks, sollte die PET herangezogen werden, um bei persistierender FDG-Aktivität die Indikation zu einer konsolidierenden Radiatio zu stellen. Die Magnetresonanztomographie (MRT) kommt beim Staging der malignen Lymphome bisher nur symptombezogen und bei besonderen Fragestellungen (extranodale Manifestationen, insbesondere bei ZNS Befall) zum Einsatz und wird in den Leitlinien bei unklaren Befunden in den Routineuntersuchungen empfohlen. Bei der CT ist die Exposition des Patienten mit ionisierenden Strahlen im Vergleich zur MRT ein Nachteil. So kann es im Rahmen der notwendigen regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen durch wiederholte CT zu einer Akkumulation der Langzeitfolgen und damit einer Erhöhung des potentiellen Risikos für Zweitmalignome kommen (Barentsz et al., 2006; Martin & Semelka, 2006). Dies spielt vor allem bei jungen, kurativ behandelten Patienten eine Rolle. Ein weiterer Nachteil der CT ist die im Zusammenhang mit der Untersuchung notwendige Applikation von jodhaltigen Kontrastmitteln, die mit möglichen Komplikationen einhergehen können. Dazu gehören seltene, aber potentiell lebensbedrohliche Nebenwirkungen wie das akute Nierenversagen aufgrund der Nephrotoxizität der Kontrastmittel, thyreotoxische Krisen und allergische Reaktionen bis zum anaphylaktischen Schock (Wolf et al., 1989). In der vorliegenden Arbeit wurde in der Regel eine CT-Untersuchung durchgeführt, da es zum Zeitpunkt der Datenerfassung in Deutschland keine generelle Kostenübernahme durch die Krankenkasse für PET-CT-Untersuchungen gab.

### **1.7. Therapie aggressiver B-Zell Non-Hodgkin-Lymphome**

Grundsätzlich besteht immer eine Behandlungsindikation mit kurativem Ansatz. Ein palliativer Ansatz ist nur für hochbetagte, morbide Patienten oder für jüngere multimorbide Patienten indiziert. Grundsätzlich können selbst Patienten weit über 80 Jahre eine Chemoimmuntherapie erhalten. Hochmaligne NHL müssen bereits in frühen Stadien als systemische Erkrankung angesehen werden und somit früh einer Chemotherapie, ggf. plus Strahlentherapie einzelner Läsionen, zugeführt werden. Nach Möglichkeit sollte die Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie in Betracht gezogen werden. Operationen sind außer in Notfallsituationen (z.B. durch

Perforation oder bei seltenen, atypischen Lokalisationen, wie z.B. am Herz) nicht indiziert, da sie den Beginn einer Chemotherapie verzögern können.

### **1.7.1. Immunchemotherapie**

Seit den letzten 30 Jahren gilt R-CHOP mit 6 bis 8 Zyklen als Standardtherapie des DLBCL (Fisher et al., 1993). In der Prä-Rituximab-Ära zeigte die 14-tägige Gabe (CHOP-14 + G-CSF) bei Patienten unter 60 Jahren gegenüber der 21-tägigen Gabe (CHOP-21) einen Überlebensvorteil. Seit der Kombination mit dem CD20-Antikörper Rituximab haben sich die Behandlungsergebnisse signifikant verbessert (Coiffier et al., 2010; Pfreundschuh et al., 2011). Zwischen dem dosisdichten 14- und dem 21-tägigen Intervall konnte nun kein Unterschied mehr beobachtet werden, so dass R-CHOP-21 den Standard darstellt (Cunningham et al., 2013). Eine Vorphasentherapie (100mg Prednisolon/Tag für eine Woche und fakultativ Vincristin 1mg an Tag 1) wird bei hoher Lymphomlast empfohlen. Dosisreduktionen sollten beim R-CHOP-Protokoll aufgrund einer damit assoziierten niedrigeren Überlebensrate und eingeschränkter Prognose vermieden werden. Dies bezieht sich insbesondere auf Verabreichung von Alkylanzien und Anthrazyklinen. Das Ausmaß der Toxizitäten korreliert mit dem prätherapeutischem IPI und der Tumormasse (Ziepert, Schmits, Trumper, Pfreundschuh, & Loeffler, 2008), weshalb die Gabe einer antiviralen Prophylaxe mit Aciclovir sowie Pneumocystis-jirovecii-Prophylaxe mit Cotrimoxazol bei dosisdichten Therapieintervallen unbedingt berücksichtigt werden sollte. G-CSF, bei dem 14-tägigen Schema verpflichtend, verkürzt die Neutropenie-Phase und vermindert das Risiko schwerer Infektionen und therapieassoziierter Todesfälle.

Bei älteren Patienten über 60 Jahren ist die Rate kompletter Remissionen geringer. Dies scheint zum einen mit der zunehmenden Komorbidität und der sich daraus ergebenden höheren therapieassozierten Mortalität zusammenzuhängen, andererseits steigt die Mutationsrate, und es findet sich häufiger eine ungünstigere Biologie des Lymphoms (mehr ABC-DLBCL-Fälle) (Klapper et al., 2012). Als aktuelle Standardtherapie bei Patienten unter 60 Jahren mit günstiger Prognose wird der Therapiearm mit 6x R-CHOP-21 empfohlen. Bei jungen Patienten mit mehr als einem Risikofaktor (IPI) wurde die frühe Induktion einer Hochdosischemotherapie mit autologer Knochenmark- bzw. peripherer Stammzelltransplantation (ASCT bzw. PBSCT) durch verschiedene Arbeitsgruppen geprüft. In den meisten Studien konnte keine Überlegenheit der intensivierten Therapie nachgewiesen werden. Auch eine mehrfache Intensivierung der Therapie mit Stammzellsupport verbesserte Ansprechen und Prognose nicht: In der-Mega-CHOEP-Studie, die junge Hochrisiko-Patienten einschloss, zeigte sich im Kontrollarm (8x R-CHOEP-14 bei CD-

20-positivem B-Zell-Lymphom) ein besseres ereignisfreies 3-Jahres-Überleben als im experimentellen stark intensivierten Arm, in dem die Therapie so stark eskaliert war, dass sie erst mit zusätzlichem 3-fachen Stammzellsupport überhaupt möglich war (R-Mega-CHOEP-21) (N. Schmitz et al., 2012). Lymphoblastische Lymphome (B-ALL und Burkitt-Lymphome) werden in Deutschland meistens nach einem Protokoll für die Therapie akuter lymphoblastischer Leukämien (B-ALL-Protokoll) behandelt.

Bei allen hochmalignen NHL (insbesondere bei Burkitt-Lymphomen) müssen bei Therapieeinleitung mögliche gravierende Nebenwirkungen wie beispielsweise das Tumor-Lyse-Syndrom oder die gastrointestinale-Perforation (bei initialem Befall durch das Lymphom) bedacht und am besten sogar vorbeugend therapiert werden (Harnalkalisierung, Flüssigkeitsgabe, Allopurinol).

Obwohl R-CHOP mit ggf. konsolidierender Bestrahlung in den meisten Fällen ein sehr gutes Therapieergebnis verspricht (2/3 der Patienten können geheilt werden), rezidiert 1/3 der Patienten nach initialem Ansprechen auf die Therapie bzw. ist sogar von Anfang an chemotherapierefraktär. Dies ist insbesondere für Patienten mit höherem IPI zutreffend. In einer Vielzahl von Studien wurden aggressivere Therapieschemata untersucht, mit denen teilweise eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens erreicht werden konnte, aber nicht des Überlebens überhaupt. Bei jungen Patienten mit primär mediastinalen Lymphomen zeigte sich in einer Studie von Wilson et al. sogar ein Überlebensvorteil durch die Hinzunahme von dosisadaptiertem Etoposid zum CHOP-Protokoll (Wilson et al., 2002). In einer zweiten retrospektiven Studie mit 51 Teilnehmern wurde das Ansprechen unter Hinzunahme des CD20-Antikörpers Rituximab ohne konsolidierende Bestrahlung bei Patienten mit PMBCL geprüft. Nach einer Follow-Up-Zeit von 10 bis 14 Monaten, waren immer noch 96% der Patienten in kompletter Remission, ohne dass langanhaltende Toxizitäten der Lunge oder des Herz-Kreislaufsystems auftraten (Dunleavy, Pittaluga, Maeda, et al., 2013). Besonders bei jungen Frauen kann so der möglichen Nebenwirkung eines bestrahlungsinduzierten Brustkrebses in Verbindung mit der R-CHOP-Therapie entgangen werden (Friedberg, 2015b). Eine internationale Phase-2-Studie bei Kindern mit primär mediastinalen B-Zell-Lymphomen wurde durchgeführt, um diese Daten mit einer höheren Fallzahl zu bestätigen. Die Ergebnisse nach 4 Jahren Nachbeobachtungszeit zeigten jedoch im Vergleich zu historischen Daten ohne R-DA-EPOCH keinen Vorteil in Bezug auf das ereignisfreie Überleben bei Kindern ( $p = .59$ ), (Burke et al., 2021).

Dunleavy et al. haben im Lancet 2018 eine Studie zur Therapie mit R-DA-EPOCH bei Patienten mit unbehandelten hochaggressiven DLBCL veröffentlicht. Dabei wurden hauptsächlich Patienten im Stadium III-IV mit single-hit (MYC- Translokation) oder double- hit (MYC- und BCL2- oder BCL6- Translokation) eingeschlossen. Beide sind unter R-CHOP mit einer schlechteren Prognose assoziiert (Barrans et al., 2010), so dass mit dem intensiveren R-DA-EPOCH-Regime ein besseres Outcome überprüft werden sollte: Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 48 Monaten lag das progressionsfreie Überleben für alle Patienten bei 71% und das Gesamtüberleben bei 76,6% (Dunleavy et al., 2018). Im Jahre 2019 wurden in einer großen Vergleichsstudie die Regime R-CHOP und R-DA-EPOCH als Erstlinientherapie beim DLBCL gegenübergestellt. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben. Zwischen beiden Therapien konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden, wobei spekuliert werden kann, dass der hohe Anteil an Patienten mit niedrigem Risikoscore für die sehr guten Ergebnisse des R-CHOP Therapiearms verantwortlich sein könnte.

### **1.7.2. Stellenwert der Strahlentherapie bei Lymphombulk und ossärem Befall**

Grundsätzlich wurde bei initialem Bulk oder bei Restlymphomen häufig nach 6-8 Zyklen Chemoimmuntherapie mit 30-40Gy nachbestrahlt, wobei die initiale Wahl des Therapieverfahrens unter der Berücksichtigung prognostischer Parameter (Internationaler Prognostik Index (IPI)) erfolgte. Im Fall von akuten Risikosituationen durch ausgedehnte lokale Lymphommanifestationen (wie zum Beispiel bei oberer Einflusstauung oder bei beginnendem Querschnitt) kann mit einer notfallmäßig durchgeführten initialen Radiatio häufig eine rasche Linderung der Beschwerden und eine Stabilisierung instabiler Läsionen erzeugt werden. Eine systemische Therapie muss jedoch grundsätzlich immer angeschlossen werden. Bei älteren Patienten zeigte sich in der RICOVER-60-Studie bei nachgewiesenem Tumorbulk (CT-morphologisch) von mindestens 7,5cm ohne Bestrahlung ein schlechteres ereignisfreies Überleben (EFS) als in der Gruppe mit Bestrahlung im Anschluss an die Immunchemotherapie (Held et al., 2014). In der UNFOLDER-Studie der DSHNHL, die schon während der Interimsanalyse aufgrund von zuvor festgelegten Kriterien gestoppt werden musste, ergab sich ebenfalls ein signifikant schlechteres Ergebnis bei Patienten mit Bulk, die bis zu diesem Zeitpunkt keine konsolidierende Bestrahlung erhalten hatten (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00278408>). Die DSHNHL hat sowohl in der RICOVER-60 als auch in der MInT-Studie bei bestrahlten Patienten zwischen 18 und 80 Jahren einen deutlich besseren Outcome (EFS und OS) als in der Population ohne Radiotherapie beobachten können (Held et al., 2013) (Pfreundschuh et al., 2011).

### **1.7.3. ZNS Prophylaxe und Therapie bei ZNS-Beteiligung**

Eine fast immer fatale Komplikation stellt bei circa 5% der Patienten mit DLBCL ein Rezidiv im zentralen Nervensystem (ZNS) dar und präsentiert sich häufig als leptomeningeale Erkrankung mit Liquorbefall (Boehme et al., 2007; van Besien et al., 1998), seltener in Form intrazerebraler Läsionen. Für die DLBCL wurde die Indikation für eine ZNS-Prophylaxe lange kontrovers diskutiert. Aufgrund der recht niedrigen Inzidenzrate kann keine einheitliche Prophylaxe laut Young et al. für alle Patienten empfohlen werden. Noch dazu führt sie bei vielen Patienten zu unnötigen Nebenwirkungen der systemischen Chemotherapie (R. C. Young et al., 1979). Dennoch: viele ZNS-Rezidive treten schon wenige Monate nach der Diagnose auf. Ein weiterer großer Anteil sogar während oder kurz nach Abschluss der Behandlung (Boehme et al., 2007; Haioun et al., 2000). Dies ist als Hinweis auf eine bereits zu Therapiebeginn bestehende jedoch unbemerkt gebliebene ZNS Beteiligung zu werten. Als mögliche Risikofaktoren gelten bei Patienten über 60 Jahren: eine erhöhte LDH oberhalb der Norm, ein Extranodalbefall und ein Karnofsky-Index unter 70. Bei jüngeren Patienten wird ein aaIPI (altersadaptierten IPI) von zwei bis drei oder ein Befall von entweder Hoden, Haut, Niere oder Knochenmark als Risikoprofil betrachtet. Schmitz et al. haben die Risikofaktoren für eine ZNS-Beteiligung bei über 2000 Patienten mit DLBCL zwischen 18 und 80 Jahren nach Therapie mit R-CHOP retrospektiv untersucht. Daraus wurde ein dreistufiges Risikomodel – der ZNS-IPI – definiert. Neben dem IPI werden der zusätzliche Lymphombefall von Nieren und/oder Hoden anhand einer Punkteskala in drei Kategorien (niedrig, mittel, hoch) eingeteilt. Die Patienten mit hohem ZNS-IPI hatten innerhalb von zwei Jahren ein Risiko von 10% einer zentralen Beteiligung und sollten laut Schmitz et al. - im Gegensatz zu der niedrigen- und mittleren Gruppe (Risiko von circa 5%) - einer prophylaktischen Therapie zugeführt werden (N. Schmitz et al., 2016).

Beim Burkitt-Lymphom ist ein ZNS Befall vergleichsweise häufig. Durch eine intrathekale Prophylaxe mit MTX und/oder Kortikosteroiden sowie hochdosierter systemischer Therapie kann eine deutlich niedrigere Rückfallrate und ein Überlebensvorteil beobachtet werden (Blum, Lozanski, & Byrd, 2004). Die mediane Überlebenszeit liegt nach Diagnose eines ZNS-Befalls im Durchschnitt bei zwei bis fünf Monaten. Nicht nur die Identifizierung von Risikofaktoren, sondern auch die optimale Screening- und Detektions-Methode (z.B. die durchflusszytometrische Analyse des Liquors) sind von entscheidender Bedeutung. In einer Studie haben Wilson et al. diskutiert, dass der Outcome und der Benefit, Hochrisikopatienten mit DLBCL und BL einer intrathekalen Prophylaxe mit MTX sowie der Gabe von Rituximab zuzuführen, kontrovers sind. Patienten mit



Risiko für eine ZNS-Manifestation hatten mindestens eine extranodale Läsion und eine erhöhte LDH. Die Therapie erfolgte gemäß R-DA-EPOCH- oder MegaCHOEP-Protokoll (CHOEP mit nachfolgenden Stammzelltransplantationen) (Glass et al., 2006; Wilson et al., 2012). Durch den Vergleich zytologischer und flow-zytometrischer (FCM) Analysen des Liquors vor initialer Therapie konnte man mehr als doppelt so viele Fälle (4,5% und 6% vs. 13% und 11%) mit der FCM wie mit der zytologischen Untersuchung detektieren (Wilson, Bromberg, et al., 2014). Die Anzahl der applizierten, prophylaktischen intrathekalen Zyklen von MTX oder Cytarabin (0-4, 5-6 und 7-26) war mit dem Überleben bei Patienten mit DLBCL assoziiert (0% vs. 44% vs. 65% nach 3 Jahren,  $p=0,02$ ) und zeigte weniger okkulte Fälle von Liquorbefall ( $p=0,001$ ). Die zusätzliche Gabe von Rituximab zeigte ebenfalls eine geringere Rate an ZNS-Rezidiven ( $p=0,003$ ), jedoch keinen Überlebensvorteil (Wilson, Bromberg, et al., 2014).

Grundsätzlich wird die standardmäßige prophylaktische intrathekale Applikation von Methotrexat nicht mehr empfohlen. Dies konnte auch die Analyse der Ricover-60-Studie der DSHNHL (Deutsche Studiengruppe für hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome) belegen (Boehme et al., 2009).

Da einige Patienten nicht oder nicht nur einen meningealen Befall entwickeln, sondern raumfordernde intrazerebrale Läsionen, wird auch eine systemische ZNS-Prophylaxe statt einer intrathekalen diskutiert: bei entsprechendem Risikoprofil werden 2 Kurse HD-MTX (Hochdosis-Methotrexat) je nach Alter mit 1,5 bis 3 g/m<sup>2</sup> interponiert (Abramson et al., 2010; Kridel & Dietrich, 2011). Abramson et al. haben in einer retrospektiven Studie 65 DLBCL-Patienten mit Hochrisikofaktoren für einen ZNS-Befall mit mehr als 1 extranodalen Läsion, erhöhten LDH oder Befall von Knochenmark, Hoden oder paranasalem Sinus einer systemischen Prophylaxe mit MTX zugeführt (Abramson et al., 2010). Eine komplette Remission wurde bei 86% erreicht. Ebenso lagen das progressionsfreie- und Gesamtüberleben nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 33 Monaten bei knapp 80%. Obwohl die Daten als besonders positiv eingestuft wurden, ist bei fehlendem Kontrollarm eine sichere Interpretation schwierig. Des Weiteren sind im individuellen Fall (z.B. bei Befürchtung einer MTX-induzierten Nephrotoxizität) auch cytarabinhaltige Therapie-Regime zu diskutieren (Arkenau et al., 2007).

#### **1.7.4. Rezidivtherapie**

Bei Patienten mit DLBCL besteht das Behandlungskonzept bei Progress oder Rückfall aus einer Behandlung mit Salvage-Chemotherapie-Protokollen (2x R-DHAP (Rituximab - Dexamethason, Cytarabin und Cisplatin) oder 2x R-ICE (Rituximab – Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid)), gefolgt

von einer autologen PBSZT (periphere Blutstammzelltransplantation). Bei gutem Allgemeinzustand und einem Frührezidiv nach Rituximab-haltiger Polychemotherapie unter 6 Monaten nach kompletter Remission kann aufgrund der äußerst schlechten Prognose eine allogene Transplantation erwogen werden (Glass et al., 2014). Bei Patienten im reduzierten Allgemeinzustand aufgrund von Komorbiditäten, die sich nicht für eine Transplantation eignen, sollten neben der Therapie mit herkömmlichen Protokollen auch unbedingt der Einschluss in eine Studie mit neuen, experimentellen Substanzklassen neben der Möglichkeit der lokalen, palliativen Radiatio erwogen werden. Eine neue Form der Immuntherapie sind die chimären Antigen-Rezeptor-T-Zellen (CAR-T-Zellen), welche durch eine gentechnische Veränderung von Immunzellen des Patienten hergestellt werden: Große Mengen an autologen T-Zellen bekommen über künstlich eingebaute Antikörperfragmente eine Spezifität gegen tumorassoziierte oder linienspezifische Antigene (z.B. CD19, CD20, BCMA, ...). Durch die Modifizierung können die genveränderten T-Zellen -nach Retransfusion HLA- unabhängige Antigene auf der Oberfläche von malignen Zellen im Körper erkennen und abtöten (June et al., 2018). Seit August 2018 sind Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel als erste Arzneimittel aus der Gruppe der CAR-T Zellen bei refraktärem DLBCL nach mindestens zwei Vortherapien in Deutschland zugelassen. Die Heilungsrate mit kompletten- und partiellen Remissionen lag in den Daten aus der JULIET- (Tisagenlecleucel) und ZUMA-Studie bei etwa 50% (Neelapu et al., 2017; Schuster et al., 2018). Die häufigsten Nebenwirkungen sind immunmodulatorischer Genese im CTCAE-Grad 3/4, allen voran das Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) mit circa 90%. Für Patienten mit DLBCL im 1. Rezidiv, die keiner hämatopoetischen Stammzelltransplantation zugeführt werden können, ist eine kombinierte Therapie von Rituximab und Bendamustin mit Polatuzumab-Vedotin (Pola-BR) zugelassen. Die Studienergebnisse zeigten in oben genannter Kombination im Vergleich zu R-Bendamustin ein signifikant verbessertes Ansprechen, PFS und OS (Sehn et al., 2020).

### **1.8. Etoposidhaltige Schemata**

Etoposid ist ein Arzneistoff, der als Zytostatikum zur Therapie verschiedener Krebserkrankungen verwendet wird. „Strukturell handelt es sich bei Etoposid um ein Glykosid des Podophyllotoxins, das auch eine geringe Liquorgängigkeit aufweist (< 10%). Es hemmt den Zellzyklus in der S- und G2-Phase, wodurch es seine zytotoxische Wirkung entfaltet. Der Wirkstoff interagiert mit der DNA-Topoisomerase II, so dass es zu DNA-Strangbrüchen kommt. Der Etoposid-Plasmaspiegel verläuft nach i.v.-Infusion (0,5 bis 3 Stunden) biphasisch exponentiell mit einer schnellen Dispositionsphase von 0,5 bis 2 Stunden und einer terminalen Halbwertszeit von  $8 \pm 4$  Stunden“

Maucher, I. (2017). Gelbe Liste, Etoposid. [https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Etopo-sid\\_738](https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Etopo-sid_738) (Zugriff am 18.05.22). Zu den häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen gehören: kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokard-infarkt und Arrhythmien, anaphylaktische Reaktionen, Schwindelgefühl, Gefäßerkrankungen, gastrointestinale Nebenwirkungen wie Diarrhö und Mukositis, Ausschlag, Urtikaria, Pruritus, Lebertoxizität, Asthenie und sekundäre, insbesondere hämatologische Neoplasien wie akute Leukämien.

### **1.8.1. R-CHOEP**

Die deutsche Studiengruppe für hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL) untersuchte 2004, ob eine Therapieintensivierung mit Hinzunahme von Etoposid bei Patienten mit einem IPI von 0-2 einen Vorteil bringt. Die Studie zeigte eine um 10% verbesserte 5-Jahres-Überlebensrate und auch ein deutlich verbessertes komplettes Ansprechen (+8,2 %) bei jungen Patienten mit normaler LDH. Es ergab sich kein Vorteil für die 14- oder 21-tägige Applikation (Pfreundschuh et al., 2004). Es bleibt zu beachten, dass in dieser Studie kein Rituximab verabreicht wurde. In einer vergleichbaren Studie für Patienten über 60 zeigte der Zusatz von Etoposid vor allem aufgrund zytotoxischer Nebeneffekte keinen Benefit gegenüber CHOP-21. (Pfreundschuh et al., 2004). In Ergänzung an die bereits oben erwähnten Studienergebnisse von Pfreundschuh et al., untersuchte die dänische Lymphom-Gruppe (Lyfo) in einer retrospektiven Analyse 159 junge Patienten (18-60 Jahre) mit DLBCL und einer Hochrisikokonstellation (Ann Arbor III-IV, erhöhte LDH, ECOG-Performance-Status 2-4), die zwischen 2004 und 2008 in Dänemark mit R-CHOP-14 oder R-CHOEP-14 behandelt wurden (Gang et al., 2012). Bezüglich der Patientencharakteristika gab es in beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied, bis auf das mediane Lebensalter (56 versus 49 Jahre). Nach Ende der Therapie erreichten in der R-CHOP-Gruppe 43% eine komplette Remission im Vergleich zu 53% bei den mit R-CHOEP-behandelten Patienten. In Bezug auf die Überlebenskurven mit einer medianen Follow-up-Zeit von 27 Monaten zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der R-CHOEP-Gruppe (PFS 70% vs. 58% und OS 75% vs. 62%). Letztendlich empfehlen auch Gang et al., junge Patienten mit einer Hochrisikokonstellation einem aggressiveren Therapieregime mit Etoposid zuzuführen, um bessere Therapieergebnisse zu erzielen.

### **1.8.2. Dosis-adaptiertes EPOCH**

Ein Therapieversagen hängt mit der Tumorbiologie, dem Tumolvolumen, dem Zustand des Patienten und der Pharmakokinetik zusammen (Wilson, 2006). Wilson stellte die

pharmakokinetisch begründete Hypothese auf, dass eine kontinuierliche Dosisexposition den Zellzyklus sowie Zelltod beeinflusst (Wilson et al., 2008). Seine Arbeitsgruppe untermauerte dies durch die Annahmen aus anderen Studien, in denen Bolusgaben – wie es beim R-CHOP-Regime der Fall ist – einen geringeren Einfluss auf die Zellproliferation des Tumors haben sollen, während dauerhafte Dosisexpositionen den Zelltod erhöhen (Grogan et al., 1988; Wilson et al., 1997). Auf Basis dieses Konzepts wurde die Basis für das dosis-adaptierte (DA) EPOCH entwickelt, bei dem Etoposid, Vincristin, Cyclophosphamid und Doxorubicin kontinuierlich über 96 Stunden appliziert werden, Prednisolon wird alle 24 Stunden verabreicht. Da die toxische Wirkung der Chemotherapie auf das Knochenmark ein wesentlicher Grund für die Morbidität und für das Nichteinhalten der Dosis-bzw. Intervalltreue der Therapie ist, wurde der Neutrophilennadir als pharmakodynamischer Richtwert definiert. So kann die Dosis in jedem weiteren Zyklus entsprechend angepasst werden, um eine konstante, wirksame Dosis aufrechterhalten zu können. Dieses Schema führte zusammen mit Filgrastim (G-CSF) in einer Phase-II-Studie für Patienten mit unbehandeltem DLBCL zu vielversprechenden Ergebnissen (Wilson et al., 2002): Das mediane Alter der 50 Patienten lag bei 46 Jahren (20-88), 29% waren älter als 60 Jahre und 44% hatten einen IPI von 3-4. Insgesamt erreichten 92% eine komplette Remission nach Ende der Therapie. Das progressionsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben betragen 70%, bzw. 73% bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 62 Monaten. Lymphome mit einem hohen Proliferationsindex von mindestens 80% zeigten seltener ein Therapieversagen (Progress) auf. Die BCL-2-Expression war der einzige mit dem PFS-assoziierten Faktor, so dass pathologische/biologische Charakteristika für das Ansprechen unter DA-EPOCH entscheidender zu sein schienen als klinische Risikofaktoren oder das Tumolvolumen.

Die dynamische Dosisanpassung könnte inadäquate Plasmakonzentrationen kompensieren, insbesondere bei jüngeren Patienten mit einer erhöhten Metabolisierung/Ausscheidung. Umgekehrt könnte die toxische Akkumulation von Zytostatika bei Patienten mit verlangsamtem Metabolismus der einzelnen Zytostatika vermieden werden.

## 1.9. Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war, den Therapieverlauf von Patienten mit histologisch gesichertem, aggressiven B-Zell Non-Hodgkin-Lymphomen auszuwerten, die zwischen 2010 und 2014 am Campus Benjamin Franklin, Berlin-Mitte und Virchow Klinikum der Charité Berlin mit dem R-DA-EPOCH Chemotherapieregime behandelt wurden. Die Hämato-Onkologie der Charité war eine der wenigen Kliniken in Deutschland, die dieses Therapieschema für Risikopatienten mit DLBCL adoptiert hatte. Insgesamt wurden 59 Patienten identifiziert, die mit diesem Schema behandelt wurden. Für 48 Patienten waren ausreichende Daten für eine Analyse der Patientencharakteristika und des Krankheitsverlaufes verfügbar. Als Vergleichsgruppe wurden 17 Patienten ausgewertet, die im gleichen Zeitraum mit dem ebenfalls etoposidhaltigen Schema R-CHOEP behandelt wurden. Ziel dieser Analyse war es, mit Hinblick auf die Ansprechrate den Einfluss der Dosisanpassung (beim R-DA-EPOCH Schema) im Vergleich zur Standardapplikation (R-CHOEP) zu beurteilen sowie den Einfluss verschiedener Risikofaktoren auf das ereignisfreie Überleben zu bewerten. Besonders sollte dabei ein Augenmerk auf die Inzidenz von ZNS Manifestationen und die Toxizität der Therapie gelegt werden.

Folgende Fragen werden im Verlauf der Arbeit näher beleuchtet:

1. Wie ist die Zusammensetzung der beiden Teilkollektive hinsichtlich der Patientencharakteristika?
2. Wie war das Ansprechen in den beiden Teilkollektiven und welche Nebenwirkungen traten auf?
3. Wie hoch war die Rate von ZNS-Zweitmanifestationen in den ersten Monaten nach Behandlung?
4. Gibt es Einflussfaktoren auf das ereignisfreie Überleben unter der jeweiligen Therapie und welche Risikoprofile lassen sich aus beiden Teilkollektiven ableiten?
5. Sind die Daten aus beiden Teilkollektiven mit anderen Daten vergleichbar und gibt es neue Therapieoptionen, die man diesen Daten gegenüberstellen kann?

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Therapie

#### 2.1.1. R-CHOEP

Das R-CHOEP-Regime beinhaltet in jeweils 14- oder 21-tägigem Rhythmus Cyclophosphamid (750 mg/m<sup>2</sup> intravenös), Doxorubicin (50 mg/m<sup>2</sup> intravenös) und Vincristin (2 mg intravenös) an Tag 1, Etoposid (100 mg/m<sup>2</sup> intravenös) von Tag 1 bis 3, sowie Prednisolon (100 mg oral) von Tag 1 bis 5. Patienten, die mit R-CHOEP-14 behandelt wurden, erhielten alle 2 Wochen ab Tag 4 bis nach Durchschreiten des Leukozyten-Nadirs subkutane G-CSF-Injektionen (granulocyte colony-stimulating factor; Filgastim). Bei Applikation von CHOEP-21 oblag die Gabe von G-CSF der Diskretion des jeweiligen behandelnden Arztes. Die folgenden Therapiezyklen wurden unter Berücksichtigung der Rekonstitution des Blutbildes jeweils in 15 bzw. 22 Tagen terminiert.

#### 2.1.2. R-DA-EPOCH

Die Gabe von R-DA-EPOCH erfolgte gemäß dem publizierten Studienprotokoll Wilson et al. „Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas: a pharmacodynamic approach with high efficacy“ (Blood, 2002):

**Tabelle 4:** EPOCH Startdosis (Level 1)

| Medikament                 | Dosis                     | Applikation | Tage      | Zeit   |
|----------------------------|---------------------------|-------------|-----------|--------|
| Infundierte Substanzen*    |                           |             |           |        |
| <i>Etoposid</i>            | 50mg/m <sup>2</sup> /Tag  | CIV**       | 1,2,3,4   | (96 h) |
| <i>Doxorubicin</i>         | 10mg/m <sup>2</sup> /Tag  | CIV         | 1,2,3,4   | (96 h) |
| <i>Vincristin</i>          | 0,4mg/m <sup>2</sup> /Tag | CIV         | 1,2,3,4   | (96 h) |
| Bolusapplikation           |                           |             |           |        |
| <i>Cyclophosphamid</i>     | 50mg/m <sup>2</sup> /Tag  | IV**        | 5         |        |
| <i>Prednisolon</i>         | 60mg/m <sup>2</sup> /bid  | oral        | 1,2,3,4,5 |        |
| <i>G-CSF</i>               | 5µg/m <sup>2</sup> /Tag   | SC**        | ***       |        |
| <i>Nächster Zyklus****</i> |                           |             | Tag 21    |        |

Angelehnt an (Wilson et al., 2002)

\*Etoposid, Doxorubicin und Vincristin können zusammen in einer Lösung appliziert werden

\*\* CIV: kontinuierlich intravenös; IV: intravenös; SC : subcutan

\*\*\* Tag 6 bis ANC >5 x 10<sup>9</sup>/L post Nadir

\*\*\*\* Beginnt an Tag 21 wenn ANC mindestens  $1 \times 10^9/l$  und Thrombozyten mindestens  $100 \times 10^9/L$

**Tabelle 5:** EPOCH – schematische Dosisanpassung

| <b>Nadir *</b>   | <b>Dosisanpassung**</b>  |
|--|--|
| ANC $\geq 0.5 \times 10^9/L$                           | Steigerung von Etoposid, Doxorubicin und Cyclophosphamid um 20%      |
| ANC $< 0.5 \times 10^9/L$<br>an 1 oder 2 Messungen     | Dosis vom letzten Zyklus beibehalten                                 |
| ANC $< 0.5 \times 10^9/L$<br>an mindestens 3 Messungen | Reduktion von Etoposid, Doxorubicin und Cyclophosphamid um 20%       |
| <b>oder</b>  |  |
| Thrombozytennadir $< 25 \times 10^9/L$<br>an 1 Messung | Reduktion von Etoposid,<br>Doxorubicin und Cyclophosphamid um<br>20% |

Angelehnt an: (Wilson et al., 2002)

\* Laborbestimmungen von ANC und Thrombozytennadir basieren auf zwei Messungen/Woche

\*\* Dosisanpassung oberhalb der normalen Startdosis (Level 1) bei Etoposid, Doxorubicin und Cyclophosphamid. Dosisanpassung unterhalb der Startdosis (Level 1) nur bei Cyclophosphamid

## 2.2. Auswahlkriterien

Zunächst wurden 76 Patienten, die zwischen 2010 und 2014 aufgrund der Diagnose eines aggressiven Non-Hodgkin-Lymphoms an den drei Campi der Charité mit einer etoposidhaltigen Therapie behandelt wurden, in einer Datenbank evaluiert und erfasst. Abweichend davon ist eine Patientin zu nennen, die bereits 2004 therapiert wurde.

### 2.2.1. Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für die weitere Analyse waren ein bioptisch und histologisch gesichertes aggressives Non-Hodgkin-Lymphom nach World Health Organisations-Kriterien (Campo et al., 2011) sowie eine Behandlung mit R-DA-EPOCH oder R-CHOEP. 76 Patienten mit einer Altersgrenze von 18-80 Jahren erfüllten die Einschlusskriterien, darunter 59 Patienten mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom, 7 mit Gray-Zone-, 6 mit primär mediastinalem-, 3 mit Burkitt- und eine Patientin mit Composite-Lymphom (Anteile eines DLBCL und eines lymphozyten-prädominanten Hodgkin-Lymphoms). Von den 76 Patienten wurden 59 mit R-DA-

EPOCH und 17 mit R-CHOEP behandelt. Es mussten Follow-up-Daten für 6 Monate nach Abschluss der Therapie vorliegen.

### **2.2.2. Ausschlusskriterien**

Patienten, die weniger als drei Therapiezyklen erhielten, wurden ausgeschlossen (ausgenommen wurde ein Patient mit zwei Gaben R-DA-EPOCH, bei dem die Therapie aufgrund hoher Toxizität abgebrochen und auf R-CHOP umgestellt wurde). Weitere Ausschlusskriterien waren Primärmanifestationen im ZNS (ausgenommen wurde ein Patient mit anhaltender CR) und das Überleben beeinflussende Zweitmalignome. Damit blieben 65 Patienten für die Analyse dieser Arbeit; 50 mit einem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom, 7 mit Grey-Zone-, 5 mit primär mediastinalem-, 2 mit einem Burkitt- und eine Patientin mit einem Composite-Lymphom. Von den 65 Patienten wurden 48 mit R-DA-EPOCH und 17 mit R-CHOEP behandelt. Insgesamt wurden aufgrund der oben genannten Kriterien 11 Patienten ausgeschlossen.

## **2.3. Datenerhebung**

### **2.3.1. Datenerfassung**

Die Datenerfassung erfolgte aus einem Patientenkollektiv der drei Campi Benjamin Franklin, Mitte und Virchow Klinikum der Charité Berlin. Folgende Daten wurden hauptsächlich aus der SAP-Datenbank sowie den Krankenakten erfasst (Ethikantrag Nummer 401879):

- Lymphomentität
- Geschlecht und Alter bei Erstdiagnose
- Stadium nach Ann Arbor Klassifikation
- ECOG-Performance-Status
- LDH, Normalbefund oder erhöht ( $> 225$  U/l)
- IPI
- Lymphom-Manifestationen
- Tumorbulk  $\geq 7,5$  cm
- Initiale B-Symptomatik
- EBV- Assoziation
- HIV- Infektionsstatus
- Charlson-Komorbiditäts-Index
- Risikoprofil für ZNS-Zweitmanifestationen



Therapeutische Maßnahmen:

- R-DA-EPOCH oder R-CHOEP
- Anzahl der Zyklen
- Therapieintervalle
- Dosisreduktionen
- Nebenwirkungen

Remissionsverlauf und Ansprechen (Zwischen- und Abschlussstaging):

- Vollremission (CR)
- Teilremission (PR)
- Stabiles Ansprechen (SD)
- Progress/Rezidiv (PD)
- Rezidive im ZNS bis 6 Monate nach Therapieabschluss

Die Patientencharakteristika wurden nach oben genannten Kriterien untersucht. Bei einer Altersgrenze bei Erstdiagnose von >18- und < 80 Jahren, wurden die Patienten in zwei Gruppen (> 60 und ≤ 60 Jahre) eingeteilt. Zur Beurteilung des Krankheitsstadiums wurde die Klassifikation nach Ann Arbor angewandt; zur Risikoeinschätzung wurden zusätzlich der ECOG Performance-Status, die LDH (normal oder erhöht (>225 U/l) sowie die Lymphom-Manifestationen dokumentiert. Zu Letzteren gehörten Lymphknotenbefall, Splenomegalie sowie ein Befall des Knochenmarks und anderer extranodaler Lokalisationen. Diese werden durch einen Befall außerhalb von Lymphknoten bzw. des lymphatischen Systems definiert. Anhand des extranodalen Befalls und der oben genannten Kriterien konnte zur genaueren Beurteilung und zum Schweregrad der Erkrankung eine Einteilung nach dem Internationalen Prognostischen-Index (IPI) vorgenommen werden (siehe Kapitel 1.5.).

Zusätzlich wurden prognostische Einflussfaktoren wie ein Tumorbulk von ≥ 7,5 cm, eine initiale Begleitsymptomatik sowie der Charlson-Komorbiditäts-Index und der HIV-Infektionsstatus mit einbezogen. Bei klinischem oder histopathologischem Verdacht auf eine EBV-Assoziation erfolgte eine zusätzliche Untersuchung durch die Pathologie.

In dieser Arbeit soll ein besonderes Augenmerk auf die Rate der ZNS-Zweitmanifestationen während und nach Abschluss der Therapie gelegt werden. Diesbezüglich wurde ein Risikoprofil

definiert, welches sich aus der Konstellation von mindestens zwei der folgenden Faktoren ergibt:  $\geq 2$  extranodale Läsionen und/oder eine erhöhte LDH  $> 225$  U/l bzw. ein Befall des Knochenmarks.

Bezüglich der therapeutischen Maßnahmen wurden genaue Angaben über die Art des Chemotherapieschemas (R-DA-EPOCH oder R-CHOEP), die Anzahl der Zyklen sowie eventuelle Dosisreduktionen und Modifikationen der Therapieschemata aufgrund von Nebenwirkungen dokumentiert gesammelt. Die Beurteilung des Ansprechens erfolgte nach Cheson et al. (Cheson et al., 2014).

### **2.3.2. Follow-Up**

Nach Abschluss der Therapie und im weiteren Verlauf wurden alle Daten zur Ansprechrate, Remissionskontrolle, Tumorrezidive, ein möglicher Progress sowie Todesfälle erfasst, tabellarisch dokumentiert und ausgewertet. Die Nachsorgeuntersuchungen erfolgten nach drei und sechs Monaten ( $\pm 2$  Monate) und schlossen eine diagnostische Bildgebung mittels CT bzw. PET-CT oder/und einer abdominellen Sonographie, Blutentnahmen sowie körperliche Untersuchungen ein.

Zweiundzwanzig (22) von den 65 Patienten (34%) wurden im Jahre 2014 therapiert. Hierdurch ergab sich in einigen Fällen eine begrenzte Nachbeobachtungszeit. Einige Datenlücken konnten durch mangelnde Auskunft nicht geschlossen werden, so dass das progressionsfreie Überleben nicht bei allen Patienten bis zum Ende der Datenerfassung, inklusive Follow-Up, im Juni 2015, ermittelt werden konnte. Diese wurden aus der weiteren Auswertung ausgeschlossen.

### **2.4. Beurteilung des Therapieansprechens**

Der primäre Endpunkt für die Evaluation des therapeutischen Ansprechens war das progressionsfreie Überleben, definiert vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zum Rezidiv, Progress, bzw. Ende der Beobachtung (6 Monate nach Abschluss der Therapie). Die dargestellten Beobachtungszeitpunkte wurden aufgrund der niedrigen Ereigniszahl auf 12 und 24 Monate festgelegt. Sekundäre Endpunkte waren das Gesamtansprechen (ORR), mit Vollremission (CR), Teilremission (PR), stabilem Ansprechen (SD) zur Zeit des Zwischenstaging und bei Abschluss der Behandlung. Das Therapieansprechen wurde durch den jeweiligen Arzt anhand der allgemeinen anerkannten Kriterien beurteilt. Computertomografisch (CT) lag eine Vollremission (CR) vor, wenn nach der Therapie radiologisch und klinisch keine Anzeichen der Lymphom-Erkrankung festzustellen waren. Lag ein nodaler Befall vor, so mussten sich die Lymphknoten auf normale Größe zurückgebildet haben. Bei einem Rückgang der Tumormasse von  $\geq 50\%$  (bei

Mediastinaltumoren um mindestens 25% im maximalen Thoraxdurchmesser) sowie sichtbarem Restvolumen und keinen neuen oder vergrößerten vorbekannten Läsionen ergab sich eine Teilremission (PR). Als Progress wurde eine Zunahme der Läsionen um mindestens 25% im längsten Durchmesser oder das Auftreten von neuen Tumormanifestationen während oder am Ende der Therapie bezeichnet. Ein stabiler Befund (SD) ergab sich, wenn gar keine Veränderung oder ein Wachstum  $< 25\%$  im längsten Durchmesser zu verzeichnen war.

## **2.5. Statistische Methoden**

Unterschiede in den Patienten-Charakteristika und in Bezug auf die Progressionsrate der beiden Patientengruppen wurden mit dem Chi-Quadrat bzw. dem exakten Test nach Fisher analysiert. Ein p-Wert von  $\leq 0,05$  ergab statistische Signifikanz. Das mediane Lebensalter wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test berechnet. Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methodik wurden die Überlebensraten dargestellt. Hier sollen aufgrund der kleinen Fallzahl lediglich die signifikanten Ergebnisse graphisch dargestellt werden. Zum Vergleich beider Therapiegruppen mit den unabhängigen Faktoren beider Kollektive in Bezug auf die progressionsfreie Überlebenszeit wurde der log-rank Test verwendet, um statistische Signifikanzen mit einem p-Wert  $\leq 0,05$  zu überprüfen. Der Einfluss unabhängiger Parameter auf das Überleben, wie zum Beispiel das Ann Arbor Stadium, wurde in der univariaten Analyse mit dem Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Für die statistische Methodik wurden alle Daten in Variablenform in Microsoft Excel eingeteilt und kodiert. Anschließend wurde der auszuwertende Datensatz in SPSS, Version 23, übertragen, weiter modifiziert und analysiert.

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Patientencharakteristika

Sechundsiebzig (76) Patienten wurden initial in die vorliegende Analyse eingeschlossen. Davon wurden 11 Patienten aufgrund der in Kapitel 2.2.2. genannten Kriterien ausgeschlossen, so dass insgesamt 65 Patienten verblieben: 50 mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom, 7 mit einem Grey-Zone-, 5 mit einem primär mediastinalen, 2 mit einem Burkitt- und eine Patientin mit Composite- Lymphom. Von den 65 Patienten wurden 48 mit R-DA-EPOCH und 17 mit R-CHOEP behandelt.

#### 3.1.1. Kollektiv 1 – Mit R-DA-EPOCH-behandelte Patienten

In der R-DA-EPOCH-Gruppe waren 30 der 48 Patienten (62%) Männer, die restlichen 18 (38%) Frauen. Das mediane Alter bei Erstdiagnose lag bei 52 Jahren. Bei 36 Patienten (75%) lag ein diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), bei 6 Patienten (13%) ein Grau-Zonen-Lymphom (GZL), bei 4 Patienten (08%) ein primär mediastinales-B-Zell-Lymphom (PMBCL) und bei 2 Patienten (04%) ein Burkitt- Lymphom (BL) vor. 13 (27%) von den 48 Patienten hatten bei Erstdiagnose ein Ann-Arbor Stadium I bis II, 35 (73%) ein Stadium III bis IV. Der ECOG-Perfomance Status lag bei 40 Patienten bei 0-1 (83%) und bei den übrigen 8 Patienten bei 2-3 (17%). Bei 38 (79%) der 48 Patienten fand sich bei Erstdiagnose ein erhöhter LDH-Wert >225 U/l, während 13 Patienten (27%) einen Normwert aufwiesen. 23 Patienten hatten einen IPI-Score von 2 oder 3 (48%), 13 von 0 oder 1 (27%), und bei 12 Patienten lag der Score bei 4 bis 5 (25%). Bei einem (2%) der 48 Patienten zeigte sich bei Erstdiagnose in der molekularpathologischen Analyse ein „double-hit-Lymphom“ (Translokation von Myc und BCL2).

Bei 37 (77%) Patienten ließ sich in der klinischen Untersuchung eine Lymphadenopathie tasten, bei 8 Patienten (17%) eine Splenomegalie, und bei 7 Patienten (15%) wurde eine Knochenmarksinfiltration festgestellt. Bei 32 (67%) Patienten ließen sich extranodale Läsionen nachweisen. Davon lagen bei 18 Patienten (38%)  $\geq 2$  extranodale Läsionen vor, wovon 10 (21%) einen ossären und 2 (4%) einen Befall der Nieren zeigten. 11 von den 48 Patienten (23%) wiesen einen Tumor-Bulk größer als 7,5 cm auf. Eine B-Symptomatik wurde bei 29 (60%) beschrieben. 9 Patienten (19%) wiesen einen positiven HIV-Status auf, bei 6 Patienten (13%) konnte eine EBV-Assoziation immunhistologisch gesichert werden. Der Charlson-Komorbiditäts-Index in diesem Kollektiv lag bei 8 Patienten (17%) über 6.

### 3.1.2. Kollektiv 2 – Mit R-CHOEP-behandelte Patienten

11 der 17 Patienten (65%) in der R-CHOEP Gruppe waren Männer, 6 (35%) Frauen. Das mediane Alter bei Erstdiagnose lag bei 49 Jahren. Bei 14 (82%) Patienten lag ein DLBCL vor, bei einer Patientin (06%) ein Grauzonen-Lymphom, bei einem Patienten (06%) ein PMBCL und bei einer Patientin (06%) ein Composite-Lymphom. 6 (35%) von den 17 Patienten zeigten bei Erstdiagnose ein Ann-Arbor Stadium von I oder II, 11 (65%) ein Stadium III oder IV. Der ECOG-Performance-Status lag bei 14 Patienten bei 0 oder 1 (82%) und bei den übrigen 3 Patienten bei 2 oder 3 (18%). 14 (82%) von den 17 Patienten hatten bei Erstdiagnose einen erhöhten LDH-Wert  $>225$  U/l, während 4 Patienten (25%) einen Normalbefund aufwiesen. Der IPI-Score war bei 8 Patienten 2 oder 3 (47%), 0 oder 1 (35%) bei 6 Patienten und bei 3 Patienten 4 oder 5 (18%). Bei keinem der 17 Patienten zeigte sich bei Erstdiagnose in der zytogenetischen Analyse ein „double-hit-Lymphom“. Ein Lymphknotenbefall lag bei 15 (88%) Patienten vor, 3 (18%) hatten eine Splenomegalie und 4 (24%) einen Knochenmarksbefall. Bei 8 (47%) Patienten ließ sich eine extranodale Läsion nachweisen, davon lagen bei 7 Patienten (41%)  $\geq 2$  extranodale Läsionen vor, wovon 4 (24%) einen ossären Befall hatten und keiner eine Manifestation der Nieren. 4 von den 17 Patienten (24%) wiesen einen Tumor-Bulk über 7,5cm auf. Eine B-Symptomatik wurde bei 9 (56%) beschrieben.

In diesem Kollektiv gab es keine Patienten mit einer HIV-Infektion oder einem EBV-assoziierten-NHL; insgesamt lag der Charlson Komorbiditätsindex bei 1 Patienten (6%) über 6.

Aufgrund der geringen Patientenzahl ließen sich bezüglich der Patientencharakteristika keine signifikanten Unterschiede nachweisen. Es muss aber angemerkt werden, dass die mit R-DA-EPOCH behandelten Patienten häufiger eine extranodale Manifestation aufwiesen, insbesondere einen prognostisch ungünstigen Nierenbefall wiesen nur Patienten dieser Gruppe auf. In der Häufigkeit eines ossären Befalls oder in der Häufigkeit mehrerer extranodaler Manifestationen unterschieden sich die beiden Gruppen nicht. Darüber hinaus ließ sich nur bei den R-DA-EPOCH behandelten Patienten eine HIV- bzw. EBV-Assoziation der Lymphome nachweisen. Zusammenfassend wiesen die R-DA-EPOCH-behandelten Patienten doch häufiger ein prognostisch ungünstigeres Risikoprofil auf. Die Patientencharakteristika spiegelten die klinische Intention einer Intensivierung der Therapie durch das dosisadaptierte Schema bei ungünstigem Risikoprofil wider.

Alle Charakteristika sind folgend dargestellt:

**Tabelle 6:** Charakteristika der Patientenpopulationen I

| <b>Charakteristika</b>         |                          | <b>Alle Patienten</b><br>(n = 65) | <b>R-DA-EPOCH</b><br>(n = 48) | <b>R-CHOEP</b><br>(n = 17) |
|--------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| <i>Lymphomentitäten</i>        |                          |                                   |                               |                            |
|                                | DLBCL                    | 50 (77%)                          | 36 (75%)                      | 14 (82%)                   |
|                                | GZL                      | 7 (11%)                           | 6 (13%)                       | 1 (06%)                    |
|                                | PMBCL                    | 5 (08%)                           | 4 (08%)                       | 1 (06%)                    |
|                                | BL                       | 2 (03%)                           | 2 (04%)                       | 0 (00%)                    |
|                                | CL                       | 1 (02%)                           | 0 (00%)                       | 1 (06%)                    |
| <i>Alter</i>                   |                          |                                   |                               |                            |
|                                | Median (min - max)       | 52 (19-80)                        | 52 (20-73)                    | 49 (19-80)                 |
|                                | ≤ 60                     | 44 (68%)                          | 30 (62%)                      | 14 (82%)                   |
|                                | > 60                     | 21 (32%)                          | 18 (38%)                      | 3 (18%)                    |
| <i>Geschlecht</i>              |                          |                                   |                               |                            |
|                                | Männlich                 | 41 (63%)                          | 30 (62%)                      | 11 (65%)                   |
|                                | Weiblich                 | 24 (37%)                          | 18 (38%)                      | 6 (35%)                    |
| <i>Ann Arbor Stadium</i>       |                          |                                   |                               |                            |
|                                | I-II                     | 19 (29%)                          | 13 (27%)                      | 6 (35%)                    |
|                                | III-IV                   | 46 (71%)                          | 35 (73%)                      | 11 (65%)                   |
| <i>ECOG Performance Status</i> |                          |                                   |                               |                            |
|                                | 0-1                      | 54 (83%)                          | 40 (83%)                      | 14 (82%)                   |
|                                | 2-3                      | 11 (17%)                          | 8 (17%)                       | 3 (18%)                    |
| <i>LDH</i>                     |                          |                                   |                               |                            |
|                                | NB                       | 17 (27%)                          | 13 (27%)                      | 4 (25%)                    |
|                                | > 225                    | 52 (80%)                          | 38 (79%)                      | 14 (82%)                   |
| <i>IPI Standard</i>            |                          |                                   |                               |                            |
|                                | 0-1                      | 19 (29%)                          | 13 (27%)                      | 6 (35%)                    |
|                                | 2-3                      | 31 (48%)                          | 23 (48%)                      | 8 (47%)                    |
|                                | 4-5                      | 15 (23%)                          | 12 (25%)                      | 3 (18%)                    |
| <i>„Double-Hit“</i>            |                          |                                   |                               |                            |
|                                |                          | 1 (02%)                           | 1 (02%)                       | 0 (00%)                    |
| <i>„Double Expressor“</i>      |                          |                                   |                               |                            |
|                                |                          | 7 (11%)                           | 6 (13%)                       | 1 (06%)                    |
| <i>Manifestationen</i>         |                          |                                   |                               |                            |
|                                | Lymphknoten              | 52 (80%)                          | 37 (77%)                      | 15 (88%)                   |
|                                | Splenomegalie            | 11 (17%)                          | 8 (17%)                       | 3 (18%)                    |
|                                | Knochenmarksbefall       | 11 (17%)                          | 7 (15%)                       | 4 (24%)                    |
|                                | Ossär                    | 14 (22%)                          | 10 (21%)                      | 4 (24%)                    |
|                                | Extranodal               | 47 (72%)                          | 35 (73%)                      | 12 (71%)                   |
|                                | ≥ 2 extranodale Läsionen | 25 (39%)                          | 18 (38%)                      | 7 (41%)                    |
|                                | Nierenbefall             | 2 (03%)                           | 2 (04%)                       | 0 (00%)                    |
| <i>Tumorbulk</i>               |                          |                                   |                               |                            |
|                                | ≥ 7.5 cm                 | 15 (23%)                          | 11 (23%)                      | 4 (24%)                    |

| <b>Charakteristika</b> | <b>Alle Patienten</b><br>(n = 65) | <b>R-DA-EPOCH</b><br>(n = 48) | <b>R-CHOEP</b><br>(n = 17) |
|------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| <i>B-Symptomatik</i>   | 38 (59%)                          | 29 (60%)                      | 9 (56%)                    |

*ECOG*: Eastern Cooperative Oncology Group;  
*LDH*: Laktatdehydrogenase; *IPI*: Internationaler Prognostischer Index;  
*NB*: Normalbefund; *LK*: Lymphknoten; *ZNS*: Zentralnervensystem; *B-Symptomatik*: Nachtschweiß, Fieber, Gewichtsverlust; *DLBCL*: Diffus großzelliges Lymphom; *GZL*: Grauzonen-Lymphom; *PMBCL*: Primär-mediastinales Lymphom; *BL*: Burkitt-Lymphom; *CL*: Composite-Lymphom

**Tabelle 7:** Charakteristika der Patientenpopulationen II

| <b>Charakteristika</b>                    | <b>Alle Patienten</b><br>(n = 65)  | <b>R-DA-EPOCH</b><br>(n = 48) | <b>R-CHOEP</b><br>(n = 17) |
|---|------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| <i>Epstein-Barr-Virus (EBV)</i>           | 6 (9%)                             | 6 (13%)                       | 0 (0%)                     |
| <i>Humanes Immundefizienz Virus (HIV)</i> | 9 (14%)                            | 9 (19%)                       | 0 (0%)                     |
| <i>Charlson Komorbiditäts-Index</i>       | $\leq 6$ 56 (86%)<br>$> 6$ 9 (14%) | 40 (83%)<br>8 (17%)           | 16 (94%)<br>1 (6%)         |

*ECOG*: Eastern Cooperative Oncology Group; *LDH*: Laktatdehydrogenase;  
*IPI*: Internationaler Prognostischer Index; *NB*: Normalbefund;  
*LK*: Lymphknoten; *B-Symptomatik*: Begleit-Symptomatik

### 3.1.3. Therapie in beiden Kollektiven

48 Patienten (74%) wurden mit R-DA-EPOCH und 17 (26%) mit R-CHOEP behandelt. Alle Patienten erhielten die oben genannten Regime als Erstlinientherapie. Hämatotoxizitäten wurden je nach protokollspezifischem Fenster, wie unten folgt, behandelt.

#### 3.1.3.1. R-DA-EPOCH

Die Gabe von R-DA-EPOCH erfolgte gemäß dem publizierten Studienprotokoll Wilson et al. „Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas: a pharmacodynamic approach with high efficacy“ (siehe Kapitel 2.1.1.).

### 3.2. Therapie mit R-DA-EPOCH

Ein Patient erhielt vor Beginn der Therapie nach oben genanntem Regime einen Zyklus R-CHOP, ein weiterer einen Zyklus Bendamustin, und ein Patient mit HIV-Infektion wurde unter der vorherigen Annahme eines Burkitt-Lymphoms und ausstehender FISH-Untersuchung zum

Ausschluss einer c-myc Bruchpunktmutation mit einem Zyklus nach dem B-ALL Protokoll behandelt. Nach Ausschluss der Bruchpunktmutation wurde die Therapie auf R-DA-EPOCH umgestellt. Insgesamt erhielten 46 von den 48 Patienten (98%) 4 bis 8 Therapiezyklen (im Median 6 Zyklen). Bei zwei Patienten musste die Therapie aufgrund schwerer Toxizitäten früher abgebrochen werden (die genauere Erläuterung folgt in Kapitel 7.2). Aufgrund eines hohen Risikos für ein ZNS-Rezidiv wurden 8 Patienten (17%) prophylaktisch mit MTX behandelt, davon 6 intrathekal (13%) und 2 intravenös (04%). Zur Infektprophylaxe erfolgte eine antibiotische Behandlung mit Cotrimoxazol und einem Gyrasehemmer. Von den 11 Patienten mit einem Tumorbulk wurden 2 (18%) nach Abschluss der Immunchemotherapie konsolidierend bestrahlt.

### **3.3. R-CHOEP-behandelte Patienten**

In Kollektiv 2 erhielten alle 17 Patienten im Median 6 Zyklen R-CHOEP als Erstlinientherapie, 11 Patienten (65%) erhielten R-CHOEP-21 und 6 (35%) R-CHOEP-14. Nebenwirkungen und relevante Dosismodifikationen/Reduktionen werden unten detailliert beschrieben.

### **3.4. Therapieansprechen**

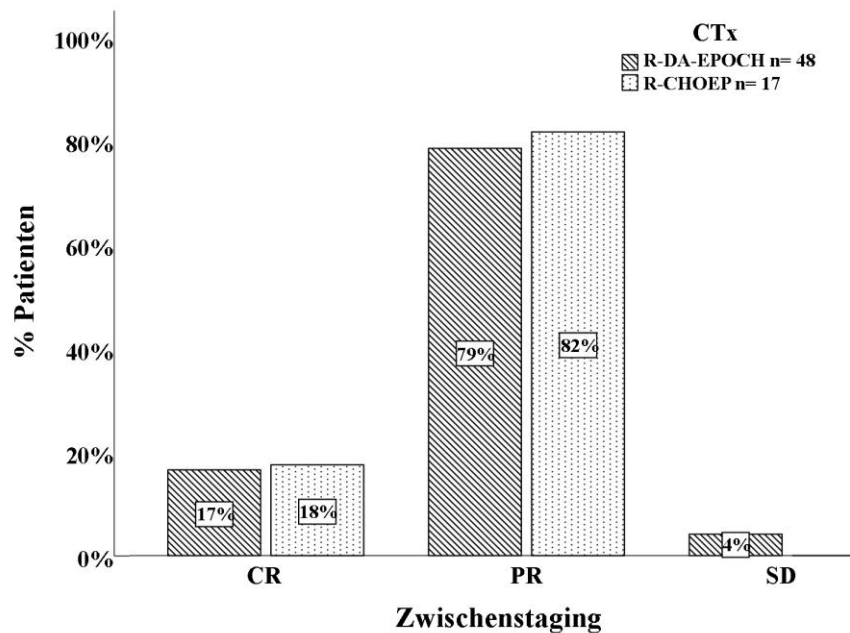
Das Ansprechen der jeweiligen Immunchemotherapie wurde anhand der oben genannten Kriterien (Kapitel 6.3) beurteilt. Nach Ende der Therapie erfolgte eine abschließende Remissionskontrolle mit KM-gestützter CT oder PET/CT. Die Ergebnisse sind wie folgt in Form von Balkendiagrammen dargestellt:

#### **3.4.1. Zwischenstaging**

38 Patienten (79%) der R-DA-EPOCH- und 14 (82%) der R-CHOEP-behandelten Patienten, erreichten beim Zwischenstaging eine partielle Remission (PR). Acht Patienten (17%) aus Kollektiv 1 und 3 Patienten (18%) aus Kollektiv 2 zeigten morphologisch eine komplette Remission (CR). Bei 2 Patienten (04%) aus der R-DA-EPOCH-Gruppe zeigte sich eine stabile Erkrankung (SD). Es gab zu diesem Zeitpunkt keinen Patienten mit einer progressiven Erkrankung in der Bildgebung.

Beide Kollektive zeigten ein vergleichbares Ansprechen. Zwischen beiden Kollektiven konnte im Zwischenstaging kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden. R-DA-EPOCH führte im ungünstigeren Kollektiv zu einem raschen Ansprechen.





**Abbildung 3:** Zwischenstaging nach 3 bzw. 4 Zyklen

### 3.4.2. Ansprechen nach Ende der Therapie

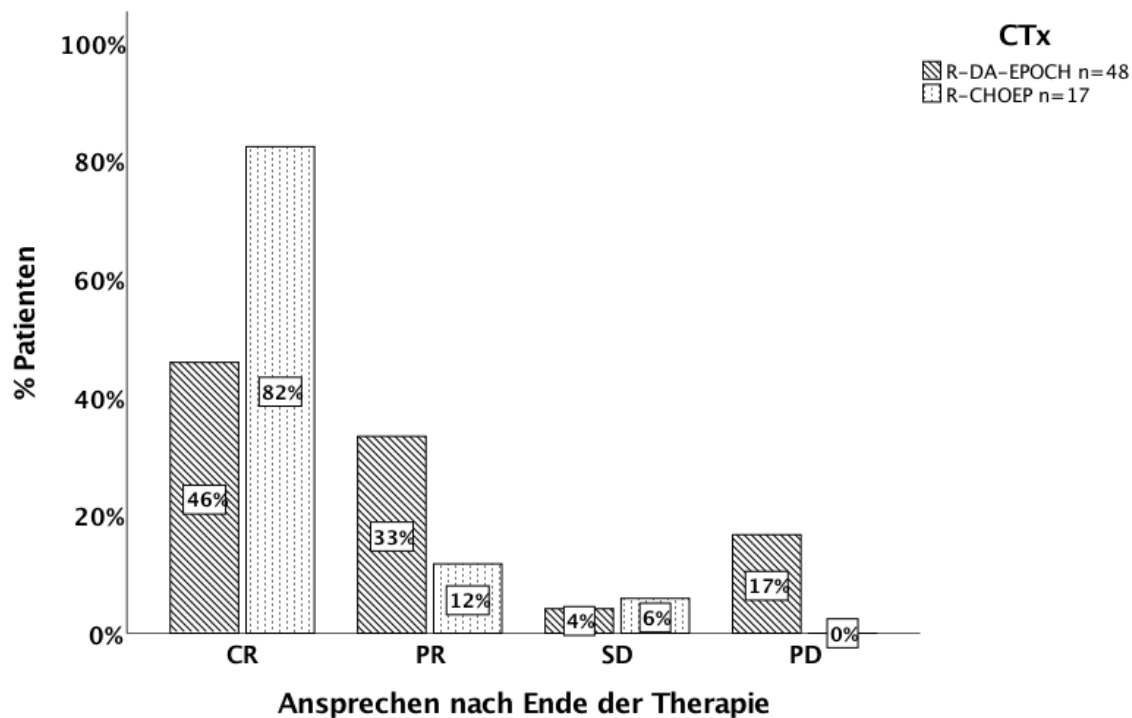
In der R-DA-EPOCH-Gruppe erreichten 22 von 48 Patienten (46%) eine komplette Remission (CR), in der R-CHOEP-Gruppe waren es 14 von 17 Patienten (82%). In Kollektiv 1 befanden sich 16 (22%) in partieller Remission (PR), im zweiten Kollektiv waren es 2 Patienten (12%). Bei 2 Patienten (4%) zeigte sich nach R-DA-EPOCH-Therapie eine stabile Erkrankung, in der R-CHOEP-Gruppe bei einem Patienten (6%). Während von den R-CHOEP-behandelten Patienten keiner einen Progress zeigte, entwickelten von den R-DA-EPOCH-behandelten Patienten 8 (17%) einen Lymphomprogress unter der Therapie. Das mediane Alter der Patienten, die einen Progress aufwiesen, lag bei 42 Jahren (21-70 Jahre). Alle 8 Patienten hatten bei Erstdiagnose ein Stadium III-IV nach Ann Arbor (6 Patienten Stadium 3, 2 Patienten Stadium 4) sowie eine initiale LDH-Erhöhung > 225 U/l (446-2122 U/l). Vier Patienten hatten einen IPI-Score von 2 oder 3 und vier Patienten einen Score von 4 oder 5., Dabei lag bei 6 von 8 Patienten bei Erstdiagnose ein ECOG von 1 vor, bei den restlichen 2 Patienten ein ECOG-Stadium von 2. Bei 5 von 8 Patienten bestand mehr als eine extranodale Manifestation, darunter befanden sich auch die 2 Patienten mit einem renalen Befall. Histologisch hatten 7 Patienten ein B-Zell Lymphom vom Typ des DLBCL und ein Patient ein PMBCL.

### 3.4.2.1. HIV- und EBV-assoziierte Fälle

Unter den oben genannten unter Therapie progredienten Patienten gab es insgesamt 2 EBV-assoziierte-DLBCL Fälle (von insgesamt 6 Patienten), davon einer mit zusätzlicher HIV-Infektion (bei insgesamt 9 (19%) Patienten mit HIV-Infektion, von denen 8 bis zum Ende der Beobachtung kein Rezidiv entwickelten). Die beiden Fälle der progredienten Patienten werden folgend erläutert:

Fall 1: Männlich, 37 Jahre, EBV-assoziiertes DLBCL bei einer erstdiagnostizierten HIV-Infektion im Stadium B (Viruslast 109.000), IPI-Score von 3, LDH initial 798 U/l. Manifestationen mit Tumorbulk im Bereich der retroperitonealen Lymphknoten, Pankreaskopf und prävertebral. Der Charlson-Komorbiditätsindex lag über 6. Beim Zwischenstaging nach 4 Zyklen zeigte der Patient zunächst morphologisch eine komplette Remission. Zyklus 6 wurde aufgrund zunehmender polyneuropathischer Beschwerden ohne Vincristin verabreicht. Das Abschlussstaging ergab einen pulmonalen Progress. Eine HAART-Therapie war bis zum Ende der Beobachtung nach Abschluss der Therapie noch nicht erfolgt. Laborchemisch imponierte bei diesem Patienten vor Beginn der Therapie eine EBV-Replikation mit einer Viruslast von 23 300 cop/ml bei negativem EBV-IgM im Blut. In allen weiteren Kontrollen war die EBV-PCR negativ.

Fall 2: Männlich, 20 Jahre, EBV-assoziiertes DLBCL, Manifestationen: Generalisierte Lymphadenopathie und Knochenmarksbefall. Initial lag ein Ann-Arbor-Stadium IV und eine initiale LDH von 2122U/l vor. Der Patient wurde mit 6 Zyklen R-DA-EPOCH, mit jeweils angepasster Dosissteigerung, behandelt. Vor Beginn der Therapie imponierte im Blut eine EBV-Viruslast von 336 000 cop/ml mit deutlich rückläufiger Tendenz bis zum negativen Befund und stabilem bildmorphologischem Ansprechen zur Zeit des Zwischenstagings nach 3 Zyklen. Die Bildgebung beim Abschlussstaging zeigte einen sternalen Progress ohne Knochenmarksbeteiligung. Zudem präsentierte sich eine EBV-Reaktivierung mit einer Viruslast von 496 000 cop/ml. Nach Zweitlinientherapie mit R-DHAP und Stammzellmobilisation zeigte sich ein erneuter Lymphomprogress (supraklavikulär, mediastinal, retroperitoneal), so dass die Therapie auf das GMALL- BNHL-Schema umgestellt wurde. Nach ca. 8 Wochen ließen sich ein abdomineller Lymphomprogress mit Knochenmarksbeteiligung sowie eine atypische pulmonale Infektion bei negativen Pilz- und Blutkulturen dokumentieren. Die EBV-Reaktivierung zeigte inzwischen eine Viruslast von 14 400 000 cop/ml als Ausdruck des massiven Lymphomprogresses. Der Patient verstarb wenige Tage später unter dem Bild einer terminalen respiratorischen Insuffizienz bei septischer Kreislaufsituation.



**Abbildung 4:** Abschlussstaging nach Ende der Therapie

Zwischen den beiden Kollektiven zeigte sich in Bezug auf die komplette Ansprechrate (CR) nach Abschluss der Therapie ein signifikanter Unterschied zugunsten der R-CHOEP-Gruppe ( $p=0,009$ ). In Bezug auf die Zahl der Patienten, die nach Ende der Therapie ein Tumorwachstum zeigten, zeichnete sich ebenfalls ein statistischer signifikanter Trend ( $p=0,072$ ) ab.

**Tabelle 8:** Therapieansprechen

|  | Gesamt<br>(n = 65) | R-DA-EPOCH<br>(n = 48) | R-CHOEP<br>(n = 17) | P*           |
|--|--------------------|------------------------|---------------------|--------------|
| <i>Ansprechen auf CTx</i>                        |                    |                        |                     |              |
| <i>Zwischen-Staging</i>                          |                    |                        |                     |              |
| CR   | 11 (17%)           | 8 (17%)                | 3 (18%)             | 0,926        |
| PR   | 52 (80%)           | 38 (79%)               | 14 (82%)            | 0,778        |
| SD   | 2 (03%)            | 2 (04%)                | 0 (00%)             | 0,393        |
| PD   | 0 (00%)            | 0 (00%)                | 0 (00%)             |              |
| <i>Ansprechen auf CTx nach Therapieabschluss</i> |                    |                        |                     |              |
| CR   | 36 (55%)           | 22 (46%)               | 14 (82%)            | <b>0,009</b> |
| PR   | 18 (28%)           | 16 (33%)               | 2 (12%)             | 0,088        |
| SD   | 3 (05%)            | 2 (04%)                | 1 (06%)             | 0,772        |
| PD   | 8 (12%)            | 8 (17%)                | 0 (00%)             | 0,072        |

\* $p$ = Chi-Quadrat- Test , CTx= Chemotherapie

### 3.5. Progressionsfreies Überleben-/Nicht-progressionsfreies Überleben nach 24 Monaten

#### 3.5.1. Univariate Analyse

Für die univariate Analyse wurden multiple Variablen für ihren möglichen Einfluss auf den Outcome der Patienten ausgewertet.

##### 3.5.1.1. Progressionsfreies Überleben

Zwischen den zwei Kollektiven mit insgesamt kleiner Patientenzahl gab es in Bezug auf das progressionsfreie Überleben (Progression free Survival: PFS) bis 24 Monate nach Abschluss der Therapie keinen signifikanten Unterschied, es zeigt sich jedoch ein statistischer Trend zugunsten der mit R-CHOEP-behandelten Patienten ( $p=0,092$ ).

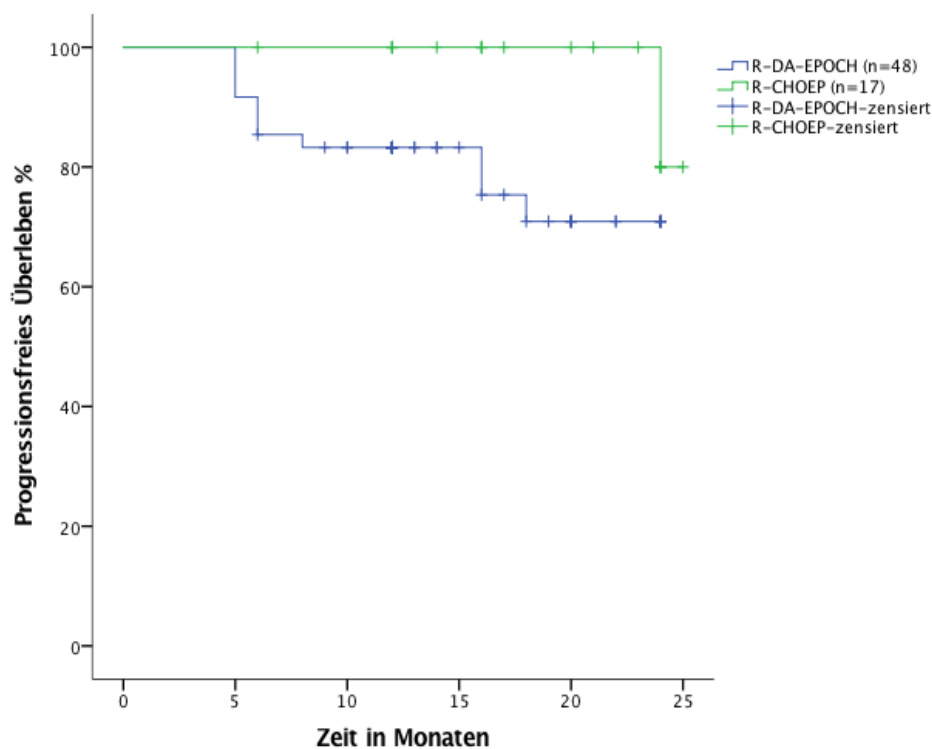


Abbildung 5: Progressionsfreies Überleben R-DA-EPOCH und R-CHOEP

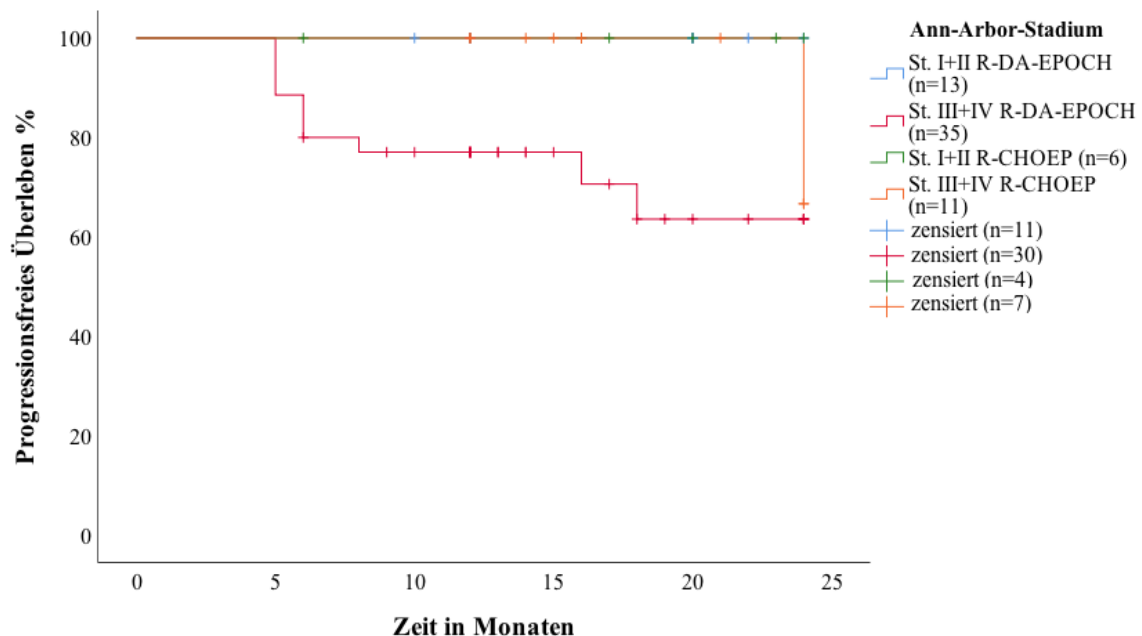
##### 3.5.1.2. Einflussfaktoren auf das progressionsfreie Überleben

Untersucht wurden folgende Einflussfaktoren: Ann-Arbor-Stadium, IPI-Score, Lymphomentitäten, Alter, Geschlecht, LDH, ECOG-Performance-Status, Überexpression von MYC, Manifestationen (Lymphadenopathie, Splenomegalie, Knochenmarkinfiltration, ossärer Befall, eine extranodale und mehr als eine extranodale Läsion, Nierenbefall). Das progressionsfreie Überleben wurde in

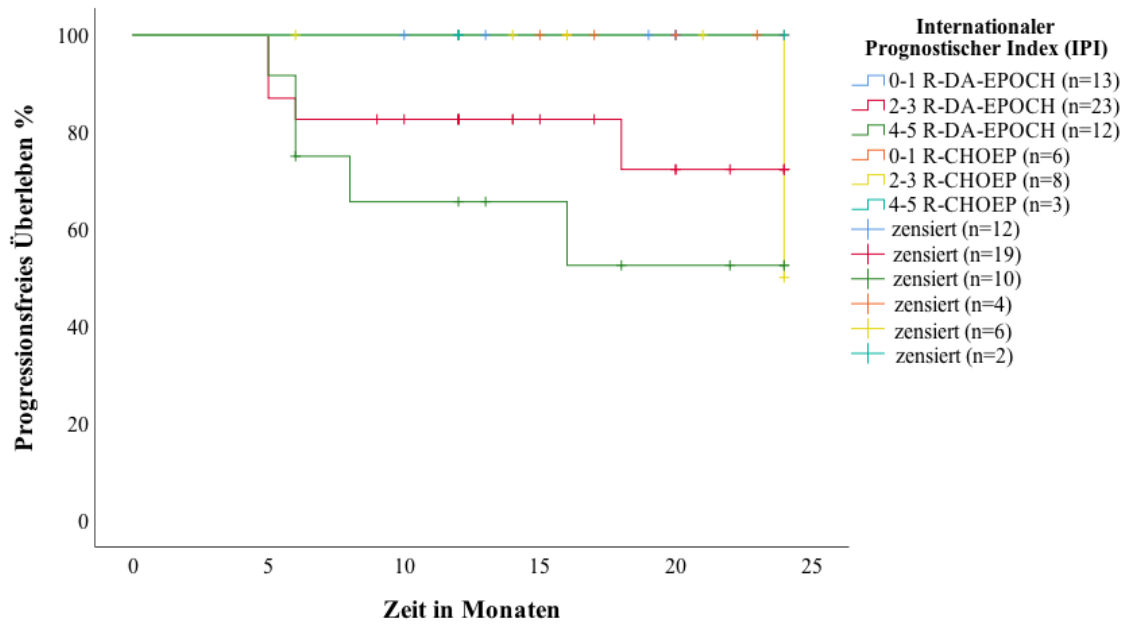
der R-DA-EPOCH-Gruppe nach 24 Monaten von keinem Faktor signifikant beeinflusst. Es zeigte sich ein statistischer Trend bei Patienten mit unterschiedlichem IPI ( $p=0,054$ ) bzw. Ann-Arbor-Stadium ( $p=0,029$ ). Je höher der IPI bzw. das Ann-Arbor-Stadium, desto geringer die progressionsfreie Überlebenskurve.

Bei den 17 mit R-CHOEP-behandelten Patienten gab es ebenso keinen Faktor, der das progressionsfreie Überleben nach 24 Monaten signifikant beeinflusste.

Die medianen progressionsfreien Zeiten konnten aufgrund der geringen Ereigniszahl nicht erreicht werden. Aufgrund der hohen loss-to-follow-up-Rate nach 12 Monaten nach Abschluss der Therapie (s. Zensierungen in Abbildung 5) wurde von einer tabellarischen Darstellung der einzelnen Variablen bis 24 Monate abgesehen. Folgend sind die Überlebenskurven für das Ann-Arbor-Stadium und IPI für beide Chemotherapien dargestellt:



**Abbildung 6:** Einfluss des Ann-Arbor-Stadiums auf das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit von der Chemotherapie



**Abbildung 7:** Einfluss des IPI auf das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit von der Chemotherapie

### 3.5.2. Progressionsfreies-/ Nicht-progressionsfreies Überleben nach 12 Monaten

#### 3.5.2.1. R-DA-EPOCH-behandelte Patienten

Insgesamt zeigten 37 (71%) von 48 Patienten aus der R-DA-EPOCH-Gruppe nach 12 Monaten kein Tumorrezidiv.

#### 3.5.2.2. CHOEP-behandelte Patienten

Sechzehn (94%) von 17 Patienten aus dem R-CHOEP-Kollektiv zeigten nach 12 Monaten ein PFS, ein (6%) Patient schied vorzeitig aus der Beobachtung aus.

Das progressionsfreie Überleben wurde in beiden Gruppen nach 12 Monaten von keinem der unten aufgeführten Faktoren signifikant beeinflusst.

**Tabelle 9:** Progressionsfreies Überleben nach 12 Monaten

| Charakteristika           | PFS 12                     |     |         |       |                   |       |         |     |   |
|---------------------------|----------------------------|-----|---------|-------|-------------------|-------|---------|-----|---|
|                           | R-DA-EPOCH                 |     |         |       | loss-to-follow-up |       |         |     |   |
|                           |                            |     | R-CHOEP |       | R-DA-EPOCH        |       | R-CHOEP |     |   |
| (n=65)                    | (n)                        | (%) | (n)     | (%)   | (n)               | (%)   | (n)     | (n) |   |
| <i>Lymphomentitäten</i>   |                            |     |         |       |                   |       |         |     |   |
|                           | DLBCL                      | 50  | 77      | 27/33 | 82                | 13/13 | 100     | 2   | 1 |
|                           | GZ                         | 7   | 11      | 6/6   | 100               | 1/1   | 100     | 0   | 0 |
|                           | PMBCL                      | 5   | 8       | 3/4   | 75                | 1/1   | 100     | 0   | 0 |
|                           | BL                         | 2   | 3       | 2/2   | 100               | 0     |         | 0   | 0 |
|                           | CL                         | 1   | 2       | 0     |                   | 1/1   | 100     | 0   | 0 |
| <i>Geschlecht</i>         |                            |     |         |       |                   |       |         |     |   |
|                           | männlich                   | 41  | 63      | 23/29 | 79                | 11/11 | 100     | 1   | 0 |
|                           | weiblich                   | 24  | 37      | 15/17 | 88                | 5/5   | 100     | 1   | 1 |
| <i>Ann-Arbor-Stadium</i>  |                            |     |         |       |                   |       |         |     |   |
|                           | I-II                       | 19  | 29      | 13/13 | 100               | 5/5   | 100     | 0   | 1 |
|                           | III-IV                     | 46  | 71      | 25/33 | 76                | 11/11 | 100     | 2   | 0 |
| <i>ECOG</i>               |                            |     |         |       |                   |       |         |     |   |
|                           | 0-1                        | 54  | 83      | 33/39 | 85                | 13/13 | 100     | 1   | 1 |
| <i>Performance</i>        |                            |     |         |       |                   |       |         |     |   |
|                           | 2-3                        | 11  | 17      | 5/7   | 71                | 3/3   | 100     | 1   | 0 |
| <i>LDH</i>                |                            |     |         |       |                   |       |         |     |   |
|                           | NB                         | 13  | 20      | 10/10 | 100               | 2/2   | 100     | 0   | 1 |
|                           | > 225                      | 52  | 80      | 28/36 | 78                | 14/14 | 100     | 2   | 0 |
| <i>IPI</i>                |                            |     |         |       |                   |       |         |     |   |
|                           | 0-1                        | 19  | 29      | 13/13 | 100               | 6/6   | 100     | 0   | 0 |
|                           | 2-3                        | 31  | 48      | 19/22 | 86                | 7/7   | 100     | 1   | 1 |
|                           | 4-5                        | 15  | 23      | 6/11  | 55                | 3/3   | 100     | 1   | 0 |
| <i>„Double-Hit“</i>       |                            |     |         |       |                   |       |         |     |   |
|                           |                            | 1   | 2       | 0     |                   | 0     |         | 0   | 0 |
| <i>„Double Expressor“</i> |                            |     |         |       |                   |       |         |     |   |
|                           |                            | 7   | 11      | 4/6   | 67                | 1/1   | 100     | 1   | 0 |
| <i>Manifestationen</i>    |                            |     |         |       |                   |       |         |     |   |
|                           | **Lymphadenopathie         | 52  | 80      | 28/35 | 80                | 15/15 | 100     | 2   | 0 |
|                           | **Splenomegalie            | 11  | 17      | 6/7   | 86                | 3/3   | 100     | 1   | 0 |
|                           | **Knochenmarksbefall       | 11  | 17      | 6/7   | 86                | 4/4   | 100     | 0   | 0 |
|                           | **ossär                    | 14  | 22      | 6/10  | 60                | 4/4   | 100     | 0   | 0 |
|                           | **extranodal               | 47  | 72      | 32/37 | 86                | 8/8   | 100     | 1   | 1 |
|                           | **≥ 2 extranodale Läsionen | 27  | 42      | 14/19 | 74                | 8/8   | 100     | 0   | 0 |
|                           | **Nierenbefall             | 2   | 3       | 1/2   | 50                | 0     |         | 0   | 0 |

p\* = Chi-Quadrat- oder exakter Test nach Fisher; \*\* Vergleich zu negativen Manifestationen

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase;

IPI: Internationaler Prognostischer Index; *DLBCL*: Diffus großzelliges Lymphom; *GZL*: Grauzonen-Lymphom; *PMBCL*: Primär-mediastinales Lymphom; *BL*: Burkitt-Lymphom; *CL*: Composite-Lymphom.

Relevante Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben bis 24 Monate sind in den Abbildung 5-7 dargestellt. Von einer Cox-Regression-Analyse mit Adjustierung für mögliche Verzerrungsfaktoren wurde aufgrund der geringen Fallzahl abgesehen. Gleichwohl liefern die Restdaten einen Ausblick auf Variablen, die nach Abschluss einer Therapie zur generellen Evaluation des progressionsfreien Überlebens nachbeobachtet werden könnten.

### 3.5.3. ZNS-Rezidive

Das Risiko für ZNS- Manifestationen wurde wie folgt definiert:  $\geq 2$  extranodalen Läsionen, eine erhöhte LDH  $>225$  U/l und/oder eine Knochenmarksinfiltration. Bei den mit R-DA-EPOCH behandelten Patienten wiesen 17 (35%) dieses Risiko auf. Davon wurde bei 3 Patienten (06%) nach 6, 16 und 18 Monaten ein ZNS-Rezidiv diagnostiziert, wovon 2 Patienten (04%) initial ein erhöhtes Risiko entsprechend den definierten Risikofaktoren aufwiesen. Im Gegensatz dazu wiesen 7 der mit R-CHOEP behandelten Patienten (41%) ein erhöhtes Risiko auf, wovon kein einziger bis zum Ende der Beobachtung ein ZNS-Rezidiv entwickelte.

Insgesamt entwickelten 3 von 65 Patienten (5%) ein ZNS-Rezidiv, davon alle aus dem R-DA-EPOCH-Kollektiv. Wichtig erscheinende Einzelheiten und Gemeinsamkeiten dieser drei Fälle sind folgend erläutert:

Fall 1: Männlich, 62 Jahre, DLBCL, Expression von IRF-4, bcl2, bcl6 und c-myc. Manifestationen: Lymphadenopathie supraclaviculär beidseits, mediastinal, präkarinal, retroperitoneal, mesenterial, Leberhilus und parailiakkal beidseits, keine Knochenmarksinfiltration. ECOG-Performance-Status von 2, IPI-Score von 4, initiale LDH-Erhöhung  $> 1000$  U/l, Charlson-Komorbidityindex von 6. Insgesamt also lag hier ein sehr hohes Risikoprofil vor. Der Patient erhielt 6 Zyklen R-DA-EPOCH mit einer blutbildadaptierten Dosisreduktion von Cyclophosphamid, Doxorubicin und Etoposid um 20% nach dem 2. Zyklus und anschließender blutbildadaptierter Steigerung. Die Gabe einer ZNS-Prophylaxe erfolgte nicht. Das Abschlussstaging mittels CT zeigte eine gute partielle Remission. 12 Monate später stellte sich der Patient mit progredienter Vergesslichkeit, Verwirrtheit und paranoidem Verhalten in der Rettungsstelle vor. Ein Ganzkörper-CT ergab weiterhin das Bild einer partiellen Remission. In der cMRT zeigten sich multiple zerebrale Raumforderungen. Eine gezielte stereotaktische Biopsie ergab den histologischen Nachweis einer ZNS-Manifestation eines malignen B-NHL vom diffus-großzelligen Typ. Nach Einleitung einer Hochdosis-Chemotherapie mit MTX, Ifosfamid, Dexamethason sowie intrathekalem Cytosinarabinosid verstarb der Patient kurze Zeit später an einem therapierefraktären, septischen Krankheitsbild.

Fall 2: Weiblich, 63 Jahre, DLBCL, Manifestation: Wand des rechten Ventrikels mit Ummauerung der Gefäße, anliegende Lymphknoten, maligner Pleura- und Perikarderguss. Expression von bcl2, bcl6 und MUM1, Bruchereignisse im bcl6- und im c-myc-Gen (double hit). ECOG-Performance-Status von 1, IPI-Score von 4,  $> 1$  extranodale Läsion, initiale LDH-Erhöhung  $> 225$  U/l, Charlson-Komorbidityindex von 4. Diese Patientin, die ebenfalls ein sehr hohes Risiko für einen



ungünstigen Verlauf hatte, erhielt einen Zyklus COEP (auswärts) und im Anschluss 6 Zyklen R-DA-EPOCH mit einer blutbildadaptierten Dosisreduktion. Eine ZNS-Prophylaxe wurde nicht verabreicht. Aufgrund polyneuropathischer Beschwerden wurde im Verlauf auf Vincristin verzichtet. Zwei Monate nach Ende der Therapie stellte sich die Patientin mit einer Okulomotoriusparese links, linksseitiger trigeminaler Affektion und polyradikulärem Syndrom bei Meningeosis lymphomatosa vor, die sich sowohl im Liquor als auch im cMRT bestätigen ließ. Zudem zeigten sich im CT neu aufgetretene paraaortale Lymphknoten, so dass eine Zweitlinientherapie mit Rituximab, Hochdosis-MTX/ Ifosfamid und liposomalem Cytarabin intrathekal eingeleitet wurde. Aufgrund prolongierter MTX-Spiegelabfälle und Diarrhoen erfolgte nach insgesamt 3 Zyklen die Umstellung auf HD-AraC-Thiotepa-Depocyte. Das zuletzt detektierte Staging ergab eine partielle Remission (2 Monate nach Progress, 4 Monate nach Ende der Therapie mit R-Da-EPOCH).

Fall 3: Weiblich, 20, PMBCL, Manifestation: mediastinal, multiple extranodale Manifestationen (hepatisch, renal, pulmonal, ossär, Mammae beidseits). Expression von bcl2, bcl6, CD10, CD23, CD30, CD20 und c-myc (40%). Initialer IPI-Score: 4, LDH: 552 U/l. Die Patientin – erneut lag hier ein besonders ungünstiges Risikoprofil vor - erhielt zweimalig eine intrathekale Tripletherapie mit MTX, Cyclophosphamid und Dexamethason. Nach 6 Zyklen R-DA-EPOCH zeigte sich im anschließenden PET-CT zunächst eine komplette Remission. Drei Monate nach Ende der Therapie präsentierte sich die Patientin mit starken Kopf- und immobilisierenden Schmerzen in beiden Beinen. Bildmorphologisch ergab sich der Verdacht auf ein zentral- und multipel gestreutes ossäres Rezidiv. In der Liquorpunktion zeigten sich keine lymphomtypischen Zellen, jedoch ließ sich anhand der nachfolgenden PCR-Analyse eine klonale B-Zell-Population nachweisen, so dass eine Zweitlinientherapie nach R-HD-MTX/AraC/Thiopental-Schema eingeleitet wurde. Bei neu aufgetretenen Doppelbildern erfolgte vor dem Hintergrund einer bestehenden Meningeosis eine intrathekale Chemotherapie mit Cytarabin/Rituximab/MTX und Dexamethason. Nach insgesamt 8 Zyklen konnte nur eine geringe Besserung der Beschwerdesymptomatik erzielt werden, so dass eine zu dem damaligen Zeitpunkt nicht zugelassene Therapie mittels PD-L1-Checkpoint-Inhibitor (Nivolumab) initiiert wurde. Der weitere Zustand der Patientin verschlechterte sich aufgrund von neutropenen Septikämien mit nachfolgend systemischem Progress zunehmend, so dass sie nach ca. vier Wochen (insgesamt 4 Monate nach erstmalig diagnostiziertem Progress) verstarb.

**Tabelle 10: ZNS-Rezidive**

| <b>Charakteristika</b>  | <b>Gesamt<br/>(n = 65)</b> | <b>R-DA-EPOCH<br/>(n = 48)</b> | <b>R-CHOEP<br/>(n = 17)</b> |
|---|----------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| <i>Risiko für ZNS Zweitmanifestationen<br/>(≥ 2 extranodale Läsionen<br/>+ KM-Befall o. LDH &gt; 225 U/l)</i> |                            |                                |                             |
| Risiko  | 24 (37%)                   | 17 (35%)                       | 7 (41%)                     |
| ZNS-Rezidive  | 3 (05%)                    | 3 (06%)                        | 0 (00%)                     |
| davon mit Risikomanifestationen   | 2 (03%)                    | 2 (04%)                        | 0 (00%)                     |

\*p = Chi-Quadrat- oder exakter Test nach Fisher; ZNS: Zentralnervensystem

### **3.6. Toxizitäten und therapieassoziierte Modifikationen und Reduktionen**

Aufgrund der lückenhaften Dokumentation von Nebenwirkungen lässt sich in dieser Arbeit keine genaue Aussage zu der tatsächlichen Anzahl und Graduierung von unerwünschten Ereignissen machen. Alle erfassten Daten werden folgend beschrieben und sind dem Anhang (Tabelle 7) zu entnehmen.

Relevante Nebenwirkungen, die zu Therapieabbrüchen (insgesamt zweimal in Kollektiv 1 und einmal in Kollektiv 2) geführt haben, waren Chemotherapie-induzierte Infektionen (Sepsis Grad IV), die primär bei Patienten mit hohem Alters- und Komorbiditätsprofil auftraten.

#### **3.6.1. R-DA-EPOCH-behandelte Patienten**

Im Kollektiv 1 fanden sich 5 Patienten (10%) mit einer dokumentierten Neutropenie Grad I bis II und 16 (33%) mit Grad III bis IV. Zusätzliches Fieber in der Neutropenie zeigte sich bei 12 Patienten (25%). 10 Patienten (21%) hatten andere signifikante Abweichungen im Blutbild, wie Anämien oder Thrombopenien. Schwere Mukositiden (Grad III-IV) zeigten sich bei 8 Patienten (12%). Häufig wurden polyneuropathische Nebenwirkungen in der R-DA-EPOCH-Gruppe beschrieben: Von 26 Patienten (54%) wurde bei 11 (23%) auf die Substanz Vincristin (EPO(C)H) verzichtet, während bei 5 Patienten (10%) eine Umstellung auf Vinblastin erfolgte. Insgesamt erfolgte bei 15 Patienten (31%) eine Dosisreduktion, beziehungsweise Modifikationen: In 5 Fällen aufgrund polyneuropathischer Beschwerden und in den restlichen 10 Fällen blutbildadaptiert.

#### **3.6.2. R-CHOEP-behandelte Patienten**

Unter den 17 mit R-CHOEP behandelten Patienten gab es im Vergleich zum Kollektiv 1 eine geringere Anzahl an polyneuropathischen Ereignissen (30%). Einmalig erfolgte eine Umstellung auf Vinblastin (06%). Eine Neutropenie Grad III bis IV mit neutropenem Fieber fand sich in 4

Fällen (24%), Grad I-II sowie eine Mukositis Grad III-IV bei jeweils einem Patienten (06%). Relevante Blutbildveränderungen im Rahmen einer Anämie und Thrombopenie zeigten sich in 2 Fällen (12%).

Insgesamt erfolgten 3 Dosisreduktionen, beziehungsweise Modifikationen (18%), davon eine aufgrund polyneuropathischer Beschwerden (Reduktion Vincristin); in einem weiteren Fall wurde ab Zyklus 3 auf die Gabe von Doxorubicin (C(H)OEP) aufgrund einer LVEF von 45% verzichtet.

Zwischen den oben genannten Nebenwirkungen und den damit assoziierten Therapiemodifikationen konnte in beiden Kollektiven, mit Ausnahme des Verzichts auf Vincristin in Kollektiv 1 ( $p=0,03$ ), kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden werden. Ein statistischer Trend ( $p=0,079$ ) zeigt sich in Bezug auf die Polyneuropathie zuungunsten der R-DA-EPOCH Gruppe.

**Tabelle 11:** Nebenwirkungen der Patientenpopulation III

| Charakteristika             | Alle Patienten<br>(n = 65)<br>=100% | R-DA-EPOCH<br>(n = 48) | R-CHOEP<br>(n = 17) |
|-----------------------------|-------------------------------------|------------------------|---------------------|
| <i>Nebenwirkungen</i>       |                                     |                        |                     |
| Neutropenie Grad I-II       | 6 (09%)                             | 5 (10%)                | 1 (06%)             |
| Neutropenie Grad III-IV     | 20 (31%)                            | 16 (33%)               | 4 (24%)             |
| Fieber in der Neutropenie   | 16 (25%)                            | 12 (25%)               | 4 (24%)             |
| Anämie, Thrombopenie        | 12 (19%)                            | 10 (21%)               | 2 (12%)             |
| Mukositis Grad III-IV       | 8 (12%)                             | 7 (15%)                | 1 (06%)             |
| Polyneuropathie             | 31 (48%)                            | 26 (54%)               | 5 (30%)             |
| Umstellung auf Vinblastin   | 6 (09%)                             | 5 (10%)                | 1 (06%)             |
| Wegnahme von Vincristin     | 11 (17%)                            | 11 (23%)               | 0 (00%)             |
| Dosisreduktion/Modifikation | 18 (28%)                            | 15 (31%)               | 3 (18%)             |

\*p = Chi-Quadrat- oder exakter Test nach Fisher

## 4. Diskussion

In dieser Arbeit wurde erstmalig an einem universitären Zentrum in Deutschland das Ansprechen auf eine Therapie nach dem R-DA-EPOCH Protokoll bei Patienten mit aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen sowie hohem Risikoprofil evaluiert und mit einem etablierten etoposidhaltigen Chemotherapie-Schema in Hinblick auf Wirksamkeit und Toxizität verglichen. 48 Patienten erhielten als Erstlinientherapie eine Therapie mit R-DA-EPOCH, 17 Patienten eine Therapie mit R-CHOEP. Studien mit dem R-DA-EPOCH Therapieschema sind in Deutschland derzeit nicht aktiv (Stand Dezember 2021). Anhand publizierter Ergebnisse aus dem National Institute of Health (USA) bei Patienten mit PMBCL, Burkitt-Lymphom und DLBCL mit ungünstigen zytogenetischen Aberrationen, wurden insbesondere am Campus Benjamin Franklin der Charité, Patienten, die nach Einschätzung der behandelnden Ärzte ein hohes Rezidivrisiko bei einer Behandlung mit der Standard R-CHOP Therapie gehabt hätten, nach dem R-DA-EPOCH Protokoll behandelt. Besonders aussichtsreich erschien dabei die therapeutische Dosisanpassung an die Leukozytenzahl (Granulozyten) als Surrogat für die Exposition des gesamten Organismus gegenüber den Zytostatika. Hingegen orientiert sich die Chemotherapiedosierung bei den klassischen R-CHOP und R-CHOEP Schemata lediglich an der Körperoberfläche des Patienten, ohne die vorhandenen individuellen Variationen beim Metabolismus der Zytostatika zu berücksichtigen. Die Dosisanpassung des DA-EPOCH Schemas wäre demnach ein erster Versuch von individuell-adaptierter Therapie. Die Therapie nach dem R-DA-EPOCH Protokoll erhielten nur Patienten, die nicht in Rahmen aktiver Studien der Charité behandelt werden konnten.

71% der Patienten wiesen einen intermediären (2-3) bis hohen (4-5) IPI auf. Insgesamt zeigten entsprechend der prädefinierten Faktoren 37% eine Hochrisikokonstellation für ZNS-Zweitmanifestationen ( $\geq 2$  extranodale Läsionen und KM-Befall oder LDH  $> 225$  U/l). Zusätzlich zum Ansprechen auf die jeweilige Chemotherapie wurde der Einfluss verschiedener prognostischer Faktoren auf das progressionsfreie Überleben analysiert, um somit die Effektivität einer Intensivierung der Erstlinientherapie durch Hinzunahme von Etoposid in zwei verschiedenen Applikationsformen herauszustellen. Der Fokus der Analyse lag insbesondere auf dem Auftreten von ZNS-Rezidiven. In der Regel treten diese in den ersten Monaten nach der Therapie auf. Daher erfolgte eine Nachbeobachtung für 12 Monate nach Abschluss der Immunchemotherapie. Zudem wurde ein Augenmerk auf den Stellenwert etoposidhaltiger Chemotherapien bei Lymphomen mit ungünstigem biologischem Profil (IPI  $> III$ , HIV, DH, DEL) gelegt.

#### 4.1. Klinische Patientencharakteristika

Von den 65 Patienten waren 63% Männer und 37% Frauen. Diese Verteilung deckt sich mit bereits publizierten epidemiologischen Daten (Morton et al., 2006). Das mediane Alter bei Erstdiagnose lag bei 52 Jahren, davon waren 44%  $\leq 60$  und 21%  $> 60$  Jahre alt. Ein Altersdurchschnitt zwischen 50 und 60 Jahren findet sich auch in anderen Studien wieder (Horn et al., 2015). Das mediane Alter der mit R-CHOEP behandelten Patienten lag mit 49 Jahren etwas niedriger. In dieser Gruppe waren nur 3 Patienten älter als 60 Jahre. Die Selektion jüngerer Patienten mit einem hohen IPI für das Therapieregime mit R-CHOEP entspricht dem Patientenkollektiv in der bekannten DSHNHL 2002-1-Studie (Schmitz et al., 2012). In einer Studie mit älteren DLBCL-Patienten über 60 Jahre hatte sich gezeigt, dass die zusätzliche Gabe von Etoposid zu CHOP-21 vor allem aufgrund zytotoxischer Nebeneffekte keinen Benefit gegenüber der alleinigen CHOP-21-Gabe erbrachte. Zu beachten bleibt, dass die CHOP- und CHOEP-Protokolle in dieser Studie noch ohne Rituximab appliziert wurden und die 14-tägige Applikation von CHOP den größten Benefit gegenüber CHOP-21 sowie CHOEP-21 und -14 erbrachte (Pfreundschuh et al., 2004). In der vorliegenden Arbeit gab es sowohl bei den unter 60-jährigen Patienten die mit R-CHOEP-21 als auch bei denen die mit R-CHOEP-14 behandelt wurden keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Ansprechrate oder Toxizität. Von den 3 Patienten über 60 Jahren, die mit R-CHOEP behandelt wurden, musste die Therapie bei einer Patientin mit einem Charlson-Komorbiditätsindex  $> 6$  aufgrund einer gravierenden, septischen Neutropenie nach dem 3. Zyklus abgebrochen werden. Schlussfolgernd ist anzunehmen, dass R-CHOEP unabhängig von der Applikationsrate gut und besser von jungen als von älteren Patienten vertragen wird (s. auch Kapitel 4.5). Bei größerer Fallzahl älterer Patienten über 60 Jahren wären möglicherweise auch mehr Toxizitäten zu verzeichnen gewesen. Unter den mit R-DA-EPOCH behandelten Patienten waren in dieser Arbeit 38% der Patienten älter als 60 Jahre. In dieser Gruppe zeigten sich wenige, aber auch schwere Chemotherapie-induzierte Infektionen (CTCAE Grad IV, s. Kapitel 4.5). Aufgrund der kleinen Fallzahl konnte in dieser Arbeit kein signifikanter Einfluss des Alters auf die Nebenwirkungsrate, die Ansprechrate oder das progressionsfreie Überleben nachgewiesen werden. Es ist jedoch anzunehmen, dass bei einer größeren Zahl älterer Patienten durchaus Unterschiede sichtbar werden.

Ein etablierter Prognose-Score in den auch das Alter eingeht ist der IPI bzw. aIPI (siehe auch Kapitel 1.5). Ein Hochrisiko-IPI (4-5) ließ sich häufiger in der R-DA-EPOCH-Gruppe nachweisen (25% versus 18% - dies sind nur 3 Patienten in der R-CHOEP Gruppe). 75% aller Patienten hatten

einen intermediären und hohen IPI. Insgesamt wiesen Patienten, die mit R-DA-EPOCH behandelt wurden, häufiger ein prognostisch ungünstiges Risikoprofil auf.

Darüber hinaus hatten 19% der mit R-DA-EPOCH behandelten Patienten eine HIV-Infektion. In 13% der Fälle ließ sich eine EBV-Reaktivierung bzw. ein EBV-assoziiertes Lymphom nachweisen.

Die klinische Entscheidung für das R-DA-EPOCH-Schema begründete sich vor allem auf folgenden Risikofaktoren, die generell mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert sind: hoher IPI, mehr als eine extranodale Läsion –insbesondere eine Nierenbeteiligung– Hodenbefall und ein hohes ZNS-Rezidiv-Risiko (37%), sowie eine HIV- und EBV-Assoziation. Die Selektion von Patienten mit ungünstigerer Prognose begründete sich mit der Hypothese einer besseren Effektivität des R-DA-EPOCH-Schemas entsprechend den publizierten Daten aus dem National Institute of Health (USA).

#### **4.2. Der Stellenwert von Etoposid bei verschiedenen Subentitäten aggressiver B-Zell-Lymphome**

Die Klassifizierung der Lymphome im Rahmen dieser Auswertung erfolgte auf Grundlage der WHO-Klassifikation für lymphoproliferative Erkrankungen von 2008. Das DLBCL war mit 77% das am häufigsten vorkommende NHL in der gesamten Patientenpopulation. An zweiter Stelle folgten die Grauzonenlymphome mit 11%, gefolgt von den primär mediastinalen- (8%), -Burkitt-Lymphomen (3%) und einem Composite-Lymphom (2%). Das sich hier widerspiegelnde Verteilungsmuster lässt sich ebenfalls in anderen historischen Daten bestätigen (Campo et al., 2011) und unterstreicht die Heterogenität aggressiver B-Zell-Lymphome.

Mit dem Standard-Schema R-CHOP erreichen ca. 60% der Patienten mit einem neu diagnostizierten DLBCL eine langfristige Remission. Patienten, die unter dieser Therapie refraktär sind bzw. ein Frührezidiv entwickeln, haben eine sehr ungünstige Prognose und stellen ein therapeutisches Dilemma dar. Morphologische, immunhistochemische und molekulargenetische Charakteristika gehen in die Prognoseeinschätzung und Risikostratifizierung mit ein. Eine risikostratifizierte Therapie in der Erstlinie aggressiver B-NHL ist bisher nicht etabliert. Versuche der Intensivierung der Primärtherapie, z.B. durch Hochdosistherapien gefolgt von autologer Stammzelltransplantation, hatten nur vereinzelt einen Benefit gezeigt. In den meisten Studien zeigten sich keine Hinweise auf eine Überlegenheit der Hochdosistherapie. Dies lag darin, dass die Patienten, die keine Intensivierung in der Primärtherapie bekommen hatten, von einer „salvage“ Hochdosistherapie profitieren, so dass die primäre Intensivierung häufig ein besseres

progressionsfreies Überleben zeigte, aber keinen Vorteil beim Gesamtüberleben (Stiff et al., 2013). Bei Hochrisiko-Patienten werden häufig Etoposid-haltige Therapieschemata eingesetzt. Eine Ausnahme stellen Patienten mit Burkitt-Lymphom sowie primär mediastinalem Lymphom dar, die in der Erstlinie einer Therapieintensivierung (multimodale Therapie, komplexe Chemotherapien) bedürfen.

In dem vorliegenden Patientenkollektiv waren 7 Patienten mit einem Grauzonen-Lymphom eingeschlossen, gemäß WHO-Klassifikation von 2008 als provisorische Entität. Dabei handelt es sich um Lymphome mit überlappenden Merkmalen zwischen einem PMBCL und einem klassischen Hodgkin-Lymphom oder um Lymphome mit überlappenden Merkmalen zwischen einem DLBCL und einem Burkitt-Lymphom. Sie können anhand klinischer, morphologischer und immunhistologischer Charakteristika keiner definierten Entität zugeordnet werden (M. M.Ott et al., 2013). Lymphome mit überlappenden Merkmalen zwischen einem DLBCL und einem Burkitt-Lymphom sind in der aktuellen WHO-Klassifikation seit 2016 den High-grade-Lymphomen zugeordnet. Mittels Genexpressionsanalyse ist eine weitere Charakterisierung dieser High-grade-Lymphome möglich (DLBCL-like, PMBCL-like).

Grauzonen-Lymphome zeigen einen aggressiveren Krankheitsverlauf und eine ungünstigere Prognose im Vergleich zum cHL bzw. zum PMBCL (Dunleavy et al. 2015). Dabei scheint es prognostisch nicht relevant zu sein, ob die Manifestation mediastinal lokalisiert ist oder nicht. Evans et al. konnten für B-Zell-Lymphome mit Merkmalen zwischen DLBCL und cHL in einer klinischen Studie zeigen, dass hinsichtlich des prognostischen Outcomes keine signifikanten Unterschiede zwischen nicht-mediastinalen und mediastinalen Manifestationen bestehen. Dies, obwohl Patienten mit nicht-mediastinalen Grauzonen-Lymphomen oft ein höheres Alter, Stadium und weitere extranodale Manifestationen zeigten (Evens et al., 2015). Mit einer multimodalen Therapie kann trotz der ungünstigeren Prognose für die Mehrheit der Patienten ein PFS erreicht werden (62% CR bei Patienten mit MGZL) (Wilson et al. 2014).

In dieser Analyse handelte sich bis auf eine Ausnahme um Grauzonen-Lymphome vom DLBCL/PMBCL-Typ. Alle Patienten wiesen einen niedrigen- bzw. intermediären IPI von 0-1 bzw. 2-3 auf. Es ließ sich lediglich bei einer Patientin mehr als eine extranodale Manifestation nachweisen. Ein Patient hatte ein erhöhtes Risiko für einen ZNS-Befall entsprechend der definierten Kriterien. Insgesamt handelte es sich klinisch um ein vielversprechendes Patientenkollektiv.

Das therapeutische Ansprechen war in dieser Gruppe exzellent. In Kollektiv 1 (Behandlung mit R-DA-EPOCH) zeigten alle 6 Patienten (13%) mit Erstdiagnose eines Grauzonen-Lymphoms bis zum Ende der Beobachtung ein progressionsfreies Ansprechen. Bei 5 von den 6 Patienten handelte es sich um ein PMBCL/HL. Obwohl 3 der Patienten einen mediastinalen Bulk aufwiesen, erfolgte nur bei einem der Patienten eine konsolidierende Bestrahlung. Die einzige Patientin mit GZL aus Kollektiv 2 (mit R-CHOEP behandelt) zeigte nach Ende der Therapie ein partielles Ansprechen mit axillärer LK-Manifestation im CT (Teilremission). Im weiteren Verlauf erfolgte eine bioptische Materialgewinnung ohne Anhalt für ein Lymphomrezidiv (spärliche Residuen lymphatischen Gewebes).

In Zusammenschau bestätigen sich hier die vorausgegangenen guten Studienergebnisse von Wilson et al. zur Therapie mit R-DA-EPOCH bei PMBCL und mediastinalen Grauzonenlymphomen (MGZL): Von insgesamt 24 Patienten mit PMBCL (33%) oder MGZL (63%) zeigten 19 Patienten nach Abschluss der Therapie mit 6-8 Zyklen eine komplette Remission, 5 Patienten eine partielle Remission. Insgesamt lag das PFS und Gesamtüberleben (OS) bei 62% und 74% (mediane Nachbeobachtungszeit von 59 Monaten) (Wilson, Pittaluga, et al., 2014). Im Vergleich zu einer Studie von 2013, in der 51 Patienten mit ausschließlichem PMBCL-Befall mit R-DA-EPOCH behandelt wurden, beschreibt Wilson das MGZL als deutlich aggressiver (Dunleavy, Pittaluga, Maeda, et al., 2013). Die Patienten mit MGZL zeigten nach 5 Jahren ein statistisch signifikant schlechteres PFS als die mit PMBCL (93% versus 62%  $p=.0005$ ) und OS (97% versus 74%  $p=.0012$ ). Einen signifikanten Unterschied hinsichtlich prognostischer Marker gab es ausschließlich bei den Patienten mit MGZL in Bezug auf eine deutlich häufigere Expression von CD 15 ( $p= <.001$ ), einem molekularen Marker, der eigentlich in Zusammenhang mit dem klassischen Hodgkin-Lymphom steht und möglicherweise das schlechtere therapeutische Ansprechen erklärt. Des Weiteren waren bei den MGZL mehr Männer betroffen ( $p=.14$ ), es zeigten sich seltener eine erhöhte LDH ( $p=.017$ ), weniger extranodale Manifestationen ( $p=.0027$ ) und weniger Perikard- und Pleuraergüsse ( $p=.006$ ). Ein Vergleich des IPI erfolgte in der Analyse nicht.

Die Ergebnisse von Wilson lassen sich in Bezug auf das schlechtere Ansprechen bei MGZL/GZL bedingt mit den vorliegenden vergleichen. Leider war die Nachbeobachtungszeit in dieser Arbeit mit nur 12 Monaten kurz. Bis zum Ende der Beobachtung gab es unter den Patienten mit Grauzonenlymphomen jedoch keinen einzigen progredienten Befund. Eine Patientin mit MGZL, die nach Ende der Therapie mit R-DA-EPOCH ein partielles Ansprechen zeigte, blieb bis zum



Ende der Beobachtung nach 12 Monaten progressionsfrei. Ein weiterer Patient mit Grauzonenlymphom und histologischen Merkmalen zwischen einem DLBCL und Burkitt-Lymphom (72 Jahre bei Erstdiagnose, IPI 2-3) präsentierte ebenfalls nach Ende der Therapie mit 6 Zyklen R-DA-EPOCH eine partielle Remission mit parailiakalem Restbefund im PET-CT. Durch eine anschließende Probebiopsie ließ sich hier avitales Lymphomgewebe nachweisen. Der Patient blieb bis zum Ende der Beobachtung (20 Monate nach Ende der Therapie) progressionsfrei. Trotz der ungünstigeren Lymphombiologie mit Burkitt-Anteil, hat die etoposidhaltige Therapie hier ebenfalls zu einer anhaltenden kompletten Remission geführt. Es lag ein günstiger IPI von 2-3 vor. Zu ähnlich guten Ergebnissen sind Wilson et al. in einer prospektiven Studie mit jungen Patienten (Altersmedian 33 Jahre) gekommen. Untersucht wurden zwei unterschiedliche Dosisapplikationsformen mit R-DA-EPOCH bei Patienten mit Erstdiagnose eines Burkitt-Lymphoms mit und ohne HIV-Erkrankung. In beiden Gruppen zeigte sich ein gutes PFS von 95% (mit HIV) bzw 100% nach 85, bzw. 73 Monaten Nachbeobachtungszeit. 73% der Patienten wurden bei Erstdiagnose einer intermediären Risikogruppe zugeordnet (nicht nach IPI definiert, sondern Stadium, Knochenmarks- bzw. zentraler Befall) (Dunleavy, Pittaluga, Shovlin, et al., 2013). In Deutschland wurden lange Zeit Patienten mit Burkitt-Lymphom analog dem B-ALL Schema behandelt, einem sehr aggressiven, toxischen Chemotherapieprotokoll. Inzwischen sind jedoch mehrere Studien erschienen, welche die gute Wirksamkeit und gute Verträglichkeit von DA-EPOCH-R bei Patienten mit HIV und Burkitt-Lymphom bestätigen (Dunleavy, Pittaluga, Shovlin, et al., 2013).

Bei aggressiven B-Zell-Lymphomen mit Translokation im MYC- und BCL-2 oder BCL6-Gen liegt ein „Double-Hit“-Lymphom vor, welches klinisch mit einer schlechten Prognose einhergeht (Snuderl et al., 2010). Bei einer Patientin (2%) dieser Arbeit lag eine „Double-hit“-Konstellation vor. Nach Abschluss der Behandlung mit 6 Zyklen R-DA-EPOCH zeigte sich das Lymphom refraktär bzw. progredient mit einem sekundären ZNS-Befall. In Bezug auf die Ergebnisse der R-Mega-CHOEP-Studie (DSHNHL) wurde bereits auf die biologische Heterogenität zwischen den einzelnen aggressiven B-NHL-Subtypen hingewiesen: Ist eine gemeinsame Translokation von BCL2 und MYC für alle Altersgruppen prognostisch ungünstig, so scheint ein alleiniger Bruch im BCL2-Gen vor allem bei jungen Hochrisiko-Patienten mit einer schlechten Prognose bzw. mit einem inferioren Gesamtüberleben ( $p= 0,002$ ) assoziiert zu sein (Horn et al., 2015). Diese Konstellation fand sich im untersuchten Kollektiv nicht.

In der Analyse konnte aus den oben genannten Gründen keine einheitliche, histopathologische Differenzierung mit Unterteilung der molekulopathologischen Subtypen und Genexpressionsanalysen erfolgen. Die Untersuchung bzw. Bestimmung des COO-Subtyps sowie eine FISH-Untersuchung bezüglich einer BCL2-, C-MYC- und BCL6-Translokation sind inzwischen als Standarduntersuchung implementiert. Da bis zu 30 % der Patienten mit R-CHOP keine anhaltende komplette Remission erreichen, müssen anhand dieser Ergebnisse neue, individualisierte Therapiekonzepte entwickelt werden (Xie et al., 2015).

In der dargestellten Kasuistik ist das gute Ansprechen der Grauzonen,- PMBCL und Burkitt-Lymphome in Einklang mit den publizierten Daten.

### **4.3. Ansprechen und Progressionsfreies Überleben**

#### **4.3.1. Ansprechen unter Erstlinientherapie mit etoposidhaltigem Schema**

In der retrospektiven Analyse wurden 65 Patienten behandelt, davon 48 mit R-DA-EPOCH (74%) und 17 mit R-CHOEP (26%). In beiden Gruppen war die Ansprechrate beim Staging nach Therapieende signifikant unterschiedlich, mit einem besseren Ansprechen der Patienten in der R-CHOEP-Gruppe. Die Rate an kompletten Remissionen (CR) lag bei 46% in Kollektiv 1 und bei 82% (14 der 17 Patienten) in Kollektiv 2 ( $p=0,009$ ). 16 Patienten (33%) aus Kollektiv 1 und 2 Patienten (12%) aus Kollektiv 2 erreichten eine partielle Remission (PR) mit einem Trend zur statistischen Signifikanz ( $p=0,088$ ). Zum Zeitpunkt des Zwischenstagings gab es in beiden Kollektiven etwa den gleichen prozentualen Anteil an Teilremissionen (circa 80%). Acht Patienten in der R-DA-EPOCH-Gruppe waren zum Zeitpunkt des Abschlussstagings progredient (17%). Ein direkter statistischer Vergleich der Gruppen ist bei fehlender Randomisierung und unterschiedlichen Patientencharakteristika nicht möglich. Das unterschiedliche Ansprechen ist Ausdruck einer Prävalenz von Patienten mit prognostisch ungünstigerer Lymphom-Biologie in der R-DA-EPOCH-Gruppe. Es lässt sich schlussfolgern, dass R-DA-EPOCH den prognostischen Unterschied nicht ausgleichen bzw. konterkarieren kann: die individuell angepasste Therapie zeigte keine Vorteile gegenüber der vereinfachten, standardisierten R-CHOEP Therapie. Dieser Befund spiegelt die erhofften Ergebnisse nicht wider.

Die einzige, während der Nachbeobachtungsphase progrediente Patientin aus Kollektiv 2 zeigte bei Erstdiagnose mit einem IPI von 2 ein intermediär-niedriges Risiko. Allerdings lag bei dieser Patientin ein Composite-Lymphom mit Merkmalen eines DLBCL und HL vor, sodass von einer ungünstigeren Prognose auszugehen war. Eine von Pfreundschuh durchgeführte Studie bestätigte

bei jungen Patienten mit DLBCL und guter Prognose/niedrigem IPI, dass die zusätzliche Etoposidgabe nach der Hinzunahme von Rituximab zum CHOEP-Regime im Vergleich zu R-CHOP keinen besseren Outcome versprach (Pfreundschuh et al., 2006). Bei jungen Patienten mit prognostisch ungünstigen, aggressiven B-Zell-Lymphomen wurden hingegen gute Ergebnisse mit vergleichbaren Toxizitäten, wie bei R-CHOP-14 durch zusätzliche Applikation von Etoposid (R-CHOEP-14), erzielt (N. Schmitz et al., 2012). Wenn auch durch die kleine Ereigniszahl in Kollektiv 2 eine statistische Auswertung in Bezug auf das progressionsfreie Überleben erschwert ist, lässt sich aus dem kleinen Kollektiv dieser Arbeit schließen, dass R-CHOEP bei jungen Patienten exzellente Ansprechraten und ein sehr gutes PFS verspricht.

In Bezug auf die R-DA-EPOCH-Gruppe zeigt sich in einer vergleichbaren Studie von Purroy et al. bei 81 untersuchten Patienten mit aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen (84% DLBCL, 9% FL (Follikuläres Lymphom Grad 3b) und 8% PMBCL und einem IPI > 2 ein deutlich besseres Ergebnis: 65 Patienten (80,2%) erreichten eine komplette Remission. Ausgeschlossen waren in dieser Studie HIV-positive Patienten. Patienten mit erhöhter LDH (92,6%) oder mehr als einer extranodalen Läsion (38,3%) erhielten eine intrathekale Prophylaxe mit Cytarabin, MTX und Hydrokortison. (Purroy et al., 2014). Im Gegensatz dazu waren in dieser Analyse 9 HIV-positive Patienten (14%) eingeschlossen, alle aus der R-DA-EPOCH-Gruppe. Es erfolgte nur bei 5 von 65 (8%) Patienten eine intrathekale Prophylaxe mit MTX. Des Weiteren bleibt zu berücksichtigen, dass bei Purroy et al. eine partielle Remission nach 3 Monaten als Therapieversagen gewertet und eine Salvage-Therapie eingeleitet wurde. Hingegen wurde die Therapie in dieser Arbeit auch bei Nichterreichen einer partiellen Remission fortgeführt. Dies beeinflusst möglicherweise die schlechtere Ansprechrate bei den mit R-DA-EPOCH behandelten Patienten, sicherlich aber auch das deutlich höhere Komorbiditätsprofil mit Inklusion von HIV-positiven Patienten.

Nach Ende der Therapie ergab sich bei 8 (17%) Patienten in Kollektiv 1 ein Tumorprogress, davon starben 6 (9%) Patienten bis zum Ende der Beobachtung. In der Studie von Purroy verstarben 6 Patienten (7%) mit Progress bis zum Zeitpunkt des Abschlusstagings; die Patienten, die beim Zwischenstaging aber nicht angesprochen hatten, waren bereits aus der Studie ausgeschlossen worden. In der medianen Follow-Up-Zeit von 64 Monaten erlitten 31 (38,3%) einen Progress oder Rückfall, die mediane Zeit betrug dabei 6 Monate. Während der Nachbeobachtungszeit von 12-24 Monaten in der vorliegenden Untersuchung ereignete sich bei 11 (23%) Patienten in Kollektiv 1 ein Progress der Grunderkrankung. Die mediane progressionsfreie Zeit konnte aufgrund der geringen Ereigniszahl in dieser Arbeit nicht bestimmt werden.

Die Therapie mit R-DA-EPOCH zeigte in der CALGB-Studie eine 4-Jahres-Überlebensrate von 81% mit einem besseren PFS für Patienten mit GCB-Subtyp (94% versus 58% bei ABC-Subtyp) (Wilson et al., 2012). In einer auf dem ASH-Kongress 2016 erstmalig präsentierten Phase-III Langzeitstudie der Cancer and Leukemia Group B (CALGB)/Alliance 50303 wurde das R-DA-EPOCH-Kollektiv aus der CALGB-Studie mit Patienten nach R-CHOP Immunchemotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Subtyps verglichen (Bartlett et al., 2019). Ziel war es zu beweisen, dass die Therapie mit R-DA-EPOCH zu einem besseren Ansprechen und Gesamtüberleben bei Patienten mit unbehandeltem DLBCL führt als eine Behandlung mit R-CHOP. Insgesamt wurden 524 Patienten mit neu diagnostiziertem DLBCL, die mindestens ein Ann-Arbor-Stadium-II aufwiesen, jeweils 6 Zyklen Chemotherapie zugeführt. Patienten mit einer Hochrisikokonstellation (erhöhte LDH, über eine extranodale Läsion und Knochenmarks- oder Hodenbefall), erhielten eine ZNS-Prophylaxe. Insgesamt hatten über 75% ein Ann-Arbor-Stadium III-IV.

In Bezug auf das progressionsfreie- und Gesamtüberleben erreichten beide Regime in der Studie von Bartlett ähnlich gute Ergebnisse ohne signifikanten Unterschied. Die Toxizität lag in der R-DA-EPOCH-Gruppe jedoch deutlich höher (6.5% vs 1.5%, (P=.004)). Natürlich wurde dies gemäß Verabreichungsregime erwartet, da die Dosisescalation bis zur Grad IV-Neutropenie angepasst wird. Anzumerken ist, dass es trotz der höhergradigen Hämatotoxizität bei den mit R-DA-EPOCH-behandelten Patienten, in beiden Gruppen zu keiner höheren Rate schwerer Infektionen kam (s. Kapitel 4.5).

Der internationale Prognose-Index korrelierte in beiden Gruppen stark mit dem progressionsfreien Überleben. Es gab keine signifikanten Unterschiede bei jüngeren Patienten unter 60 Jahren.

Allerdings fehlte im untersuchten Patientenkollektiv eine signifikante Zahl von Hochrisikopatienten (hoher IPI und Stadium, BCL2/MYC-Rearrangements, DLBCL mit BCL2- und MYC-Überexpression) (Bartlett et al., 2019). Das ist sicherlich in dieser Studie als problematisch einzuschätzen, da anzunehmen ist, dass nur Hochrisikopatienten mit molekular-definiertem Risikoprofil von der intensiveren DA-EPOCH-R Therapie profitieren. Eine Vergleichsstudie von R-CHOEP und R-DA-EPOCH gibt es bislang nicht (Stand Dezember 2021).

Geringere Ansprechrate und geringeres Überleben der Patienten in der R-DA-EPOCH Gruppe sind durch die ungünstigere Konstellation von Lymphombiologie und IPI, sowie ein höheres Nebenerkrankungsprofil bedingt. Die Therapie mit R-DA-EPOCH kann diese nicht korrigieren.

## 4.3.2. Bedeutung prognostischer Marker für den Therapieerfolg

### 4.3.2.1. IPI

Bezüglich positiver Einflussfaktoren auf das progressionsfreie Überleben in Kollektiv 1 zeigte sich in dieser Auswertung nach 24 Monaten ein Trend für das Ann-Arbor-Stadium und den IPI. Je niedriger der IPI bzw. das Ann-Arbor-Stadium, desto höher die progressionsfreie Überlebenskurve. Aufgrund der kleinen Patientenzahlen und der geringen Zahl an älteren Patienten in beiden Kollektiven (38% und 18%) wurden Patienten mit einem intermediären IPI von 2 und 3 zusammengefasst: niedriger Risiko-Score 0-1 (29%), intermediärer Risiko-Score 2-3 (48%) und hoher Risiko-Score 4-5 (23%), wobei die Patientenzahl in der intermediären Gruppe am höchsten war. Der IPI-Index war in Kollektiv 1 ein marginal signifikanter, prognostischer Marker für das progressionsfreie Überleben ( $p=0,054$ ). Dies konnte auch in einer Studie von Wilson et al. beobachtet werden: Von 72 Patienten hatten 40% einen intermediär-hohen bis hohen IPI-Score. Dieser zeigte eine signifikante Assoziation mit dem progressionsfreien- ( $p=0,007$ ) und Gesamtüberleben ( $p<0.0001$ ) (Wilson et al., 2008). Im R-CHOEP- Kollektiv spiegelt sich hingegen unter Berücksichtigung der geringen Ereignis- und Patientenzahl kein signifikanter Einfluss des IPI auf das PFS wieder. Für die Prognoseeinschätzung und Therapiestrategie von hochaggressiven B-Zell Non-Hodgkin-Lymphomen ist der IPI-Score weiterhin Standard. Patienten mit niedrigem und niedrig-intermediärem Risikoprofil werden als "Patienten mit guter Prognose" und Patienten mit hoch-intermediärem und hohem Risiko als "Patienten mit schlechter Prognose" zusammengefasst, wodurch eine von Shipp et al. entwickelte Einteilung in 2 Gruppen erfolgte (Shipp, 1994). Diese Einteilung wurde allerdings immer wieder in Frage gestellt. So haben Sehn et al. in einer retrospektiven Studie an 365 Patienten mit DLBCL aus dem kanadischen British Columbia, die eine R-CHOP-Therapie erhalten haben, eine Einteilung nach dem "revised-IPI", mit 3 Gruppen vorgenommen: Sehr gut (0), Gut (1-2) und Schlecht (3,4,5). Das progressionsfreie Langzeitüberleben für diese Gruppen zeigte Prognosen von 90, 80 und 50% (Sehn et al., 2007). Ziepert et al. kritisierte diesen Ansatz aufgrund insuffizienter statistischer Power und fehlender unabhängiger Datensätze und verwies auf die Wichtigkeit eines einheitlichen prognostischen Indexes, um Studienergebnisse miteinander vergleichen zu können (Ziepert et al., 2010). Purroy konnte in einer vergleichbaren Auswertung in Bezug auf Risiko- und Prognosefaktoren keinen signifikanten Einfluss von IPI, LDH oder Stadium nach Ann-Arbor bestätigen. In die Studie mit R-DA-EPOCH waren allerdings nur Hochrisikopatienten mit einem IPI über 2 eingeschlossen (Purroy et al., 2014). Zusammenfassend lässt sich hieraus schließen,

dass die Beurteilung des IPI als prognostisches Kriterium nicht ausreichend ist, sondern weitere molekulare Biomarker mit einbezogen werden müssen.

#### **4.3.2.2. Molekulare Marker (BCL- 2, BCL- 6 und MYC)**

Bei Purroy ergab sich ein besseres Ansprechen für Patienten mit BCL-6-Translokation als für Patienten mit einer BCL-2-Translokation (Purroy et al., 2014). Wilson et al. zeigten, dass Patienten mit BCL-6-Überexpression (GCB-Subtyp) nach Therapie mit R-DA-EPOCH im Vergleich zu Patienten mit ABC-Subtyp ein signifikant besseres PFS nach 5 Jahren haben ( $p=0,008$ ), (Wilson et al., 2012). Des Weiteren postulierten die Autoren um Wilson, dass Etoposid zusammen mit Doxorubicin als Topoisomerase-II-Hemmer über eine 96-stündige Applikation für die Downregulation und möglicherweise auch Inhibition von BCL-6 verantwortlich sind (Wilson et al., 2008). In beiden Kollektiven der vorliegenden Analyse waren sowohl die Zahl der BCL-6 positiven Fälle als auch die Ansprechraten unter Vorbehalt vergleichbar. Die Aussagekraft ist limitiert, da es zum Zeitpunkt der Auswertung noch keine prozentuale Angabe für BCL-6-positive Lymphome gab und keine einheitliche COO-Zuordnung möglich war.

Zu den Patienten mit einem Progress zählte in dieser Arbeit eine Patientin mit dokumentierter kombinierter MYC- und BCL-2-Translokation („double hit“-Lymphom). Die Assoziation mit einer schlechten Prognose wurde bereits in diversen Studien belegt (siehe auch Kapitel 1.5.). Echte „double-hit“-Lymphome sind mit einem durchschnittlichen Anteil von 5% unter den DLBCL selten (Friedberg, 2015a). Wesentlich häufiger (in ca. 29-47% der DLBCL) sind hingegen Überexpressionen von MYC und BCL-2 auf Proteinebene, ohne Nachweis einer genetischen Aberration (sog. „double expressor“- (DEL) oder „double protein“ (DPL)- Lymphome. Von Green et al. wurde die Hypothese aufgestellt, dass „double-expressor-Lymphome“ mit einer immunhistochemischen Überexpression von BCL-2 ( $\geq 70\%$ ) und MYC ( $\geq 40\%$ ) ebenfalls ein ungünstigeres Risikoprofil und Outcome mit einem kürzeren PFS aufweisen. Bezüglich der klinischen Charakteristika gab es zwischen double-hit Lymphomen und double expressor / double protein Lymphomen keinen signifikanten Unterschied, 91% der Fälle eines DHL finden sich beim GCB-Subtyp, die DEL vorrangig beim ABC Subtyp. Insgesamt hatten die Patienten in der multivariaten Analyse ein signifikant schlechtes Gesamtüberleben, unabhängig von IPI und Lymphomsubtyp (T. M. Green et al., 2012; Valera et al., 2013). Zu ähnlichen Ergebnissen kam Johnson et al., die einen Cutoff für c-MYC bei 40% und für BCL2 bei 50% definierten. Patienten mit DHL hatten eine höhere LDH, IPI und einen niedrigeren ECOG-Performance-Status –

allerdings waren das Krankheitsstadium und die Häufigkeiten eines extranodalen Befalls mit den DPL-Patienten vergleichbar (N. A. Johnson et al., 2012).

In dieser Arbeit ließen sich 7 (11%) Patienten mit Überexpression von MYC ( $\geq 40\%$ ) und BCL-2 (DEL) identifizieren. Der BCL-2-Status wurde zum Zeitpunkt der Auswertung als positiv oder negativ angegeben, ohne dass eine Prozentangabe erfolgte (in Übereinkunft mit den Kollegen der Pathologie lag bei einer Positivität aber eine deutliche Expression im Sinne einer Überexpression vor, ohne dass zu diesem Zeitpunkt ein konkreter Grenzwert definiert worden ist). Sechs der 7 DEL-Patienten waren in Kollektiv 1. Zwischen den beiden Kollektiven gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf eine DEL-typische Überexpression. Eine Patientin mit DEL (17%) zeigte nach 6 Monaten einen Progress und verstarb nach weiteren 4 Monaten. Insgesamt hatten 6 (86%) der 7 DEL-Patienten mehr als eine extranodale Läsion, alle (100%) eine erhöhte LDH bei Erstdiagnose und 6 (86%) einen höhergradigen IPI von 3-4. Zusammenfassend verdeutlichen die Ergebnisse dieser Arbeit die Assoziation des DEL-Subtyps mit bereits bekannten Risikofaktoren aus vorangegangenen Studien (IPI, LDH). Das progressionsfreie Überleben wurde jedoch im Vergleich zu der Hypothese von Green et al. nicht signifikant beeinflusst.

#### **4.3.2.3. Assoziation mit EBV und HIV**

Bezüglich EBV-assoziiertes DLBCL, gibt es in der aktuellen WHO-Klassifikation bislang nur eine eigene Entität für ältere Patienten über 50 Jahre (Swerdlow et al., 2016). Diese Entität hat aufgrund ungünstigerer prognostischer Faktoren, wie beispielsweise einem ausgeprägten Komorbiditätsprofil, höherem IPI und B-Symptomatik, eine schlechtere Prognose als EBV-negative-Fälle (Park et al., 2007). In der vorliegenden Auswertung hatten insgesamt 6 (9%) Patienten (alle im Kollektiv 1) ein EBV-assoziiertes Lymphom (2 davon mit zusätzlich HIV-positivem Befund). Der Altersmedian lag zwischen 42-49 Jahren (20-61 Jahre). Bei 3 Patienten ereignete sich bis zum Ende der Beobachtung ein Progress, bei 2 Patienten bereits nach Ende des Abschlussstaging (davon einer mit HIV, siehe Kapitel 3.4.2.1).

Hong et al. hat sich in Diskussionen seiner Studienergebnisse bereits zu der Frage geäußert, ob nicht auch eine eigene Entität für junge DLBCL-Patienten unter 50 Jahren mit EBV-Befall definiert werden sollte (Hong et al., 2015). Diesbezüglich untersuchte er junge ( $< 50$  Jahre,  $n=13$ ) und ältere Patienten ( $> 50$  Jahre,  $n=35$ ) mit EBV-positivem DLBCL und verglich diese mit EBV-negativen-DLBCL-Fällen ( $n=182$  und  $n=341$ ) aus einer retrospektiven und prospektiven Studienkohorte: Ältere Patienten mit EBV-positivem Befund wiesen einen schlechteren ECOG-Performance-Status, ein fortgeschrittenes Lymphomstadium, einen höheren IPI, erhöhte LDH und

häufiger einen Befall von zwei extranodalen Läsionen oder mehr auf. Ebenso zeigte sich in dieser Gruppe ein signifikant schlechteres Ansprechen in Bezug auf das OS nach einer Beobachtung von 102 Monaten (hazard ratio (HR) 2.86; 95% confidence interval (CI) 1.83–4.47;  $P < 0.001$ ). Eine EBV-Assoziation allein scheint aber kein negativer prognostischer Biomarker zu sein. Da die Patienten in der Studie von Hong mit R-CHOP behandelt wurden, bleibt unklar, welchen Stellenwert eine etoposidhaltige Chemotherapie hat. In dieser Auswertung waren 3 von 4 EBV-positiven Patienten unter 50 Jahre alt (die 2 positiven HIV- und EBV-assoziierten Fälle sind hier ausgenommen). Bei dem in Falldarstellung 3.4.2.1. erwähnten EBV-positiven Patienten (20 Jahre alt) mit Progress nach 5 Monaten, zeigten sich im Vergleich zu den anderen Patienten eine deutlich erhöhte LDH  $> 1000$  U/l, sowie ein fortgeschrittenes Ann-Arbor-Stadium 4 als hervorstechende prognostische Faktoren bei Erstdiagnose (bei den restlichen 3 Patienten  $< 1000$  U/l). Wenn man den weiteren Verlauf bei diesem Patienten betrachtet, lässt sich die plötzlich ansteigende Viruslast in Zusammenhang mit dem bildmorphologischen Progress als möglicher prognostischer Marker bei EBV-positiven Lymphomen diskutieren. Die Viruslast sollte in diesen Fällen im engmaschigem Intervall vor und während der Therapie überwacht werden.

#### **4.4. ZNS – Rezidiv und Risiko-Scores**

3 von 65 Patienten (5%) mit aggressivem B-NHL entwickelten im Beobachtungszeitraum ein ZNS-Rezidiv. Alle 3 Rezidive traten in der Gruppe der mit R-DA-EPOCH behandelten Patienten auf. Dabei handelte es sich um zwei Patienten mit einem DLBCL und um eine Patientin mit einem PMBCL. Initial wiesen in der R-DA-EPOCH-Gruppe 35% der Patienten ein ZNS-Risikoprofil auf, welches durch folgende Kriterien definiert war: mehr als eine extranodale Läsion und/oder erhöhte LDH und/oder Knochenmarksbefall (siehe auch Kapitel 3.5.3/Tabelle 13). Ein allgemein akzeptierter ZNS-Risiko-Score war zum Zeitpunkt der Auswertung nicht etabliert. In der Gruppe der mit R-CHOEP behandelten Patienten wiesen 41% der Patienten ein ZNS-Rezidivrisiko auf. Bis zum Ende der Beobachtung (12 Monate) konnte in dieser Gruppe aber kein ZNS-Rezidiv beobachtet werden.

Das Auftreten von ZNS-Rezidiven in der R-DA-EPOCH-Gruppe im Vergleich zur R-CHOEP-Gruppe ist überraschend, denn im untersuchten Patientenkollektiv konnte die dosisadaptierte Therapie mit Etoposid das Auftreten von ZNS-Rezidiven offenbar nicht verhindern. Zudem gab es in beiden Patientengruppen bezüglich der klassischen ZNS-Risikomerkmale keine Unterschiede. Ob sich die biologischen Lymphommerkmale der Patienten im DA-EPOCH-R Kollektiv insgesamt auch auf das Auftreten einer ZNS-Beteiligung ausgewirkt haben, bleibt offen.



Die Identifizierung von Patienten mit einem hohen ZNS-Rezidivrisiko ist relevant, da die Inzidenz zwar mit 3-5% niedrig-, die Prognose aber im Falle eines Rezidivs extrem ungünstig ist. Bezüglich extranodaler Manifestationen scheint vor allem ein Befall des Knochenmarks, der Hoden, der Nasennebenhöhlen, der Orbita, der Mammae und paravertebral mit einem erhöhten Risiko assoziiert zu sein (van Besien et al., 1998). Verschiedene Risiko-Scores sind inzwischen publiziert, so wurde ein hoher internationaler prognostischer Index (IPI >III) schon früh als ein Marker für eine ungünstige Prognose beschrieben, wobei vor allem eine erhöhte LDH und mehr als eine extranodale Läsion ein erhöhtes Risiko darstellen. Außerdem wurden ein Albumingehalt von < 35 g/L im Serum, retroperitoneale Lymphknotenmanifestationen, sowie die Altersgrenze unter 60 Jahren diskutiert (Hollender et al., 2002). Diese Daten wurden allerdings in der Prä-Rituximab-Ära erhoben. In unserer Auswertung wiesen alle 3 Rezidivpatienten einen hohen IPI von 4-5 auf, so dass dieser durchaus als prognostischer Marker zu diskutieren ist. Für die Einschätzung des ZNS-Rezidiv-Risikos wird derzeit der ZNS-IPI empfohlen. Dieser Score basiert auf den Daten von mehr als 2000 Patienten, die in DSHNHL-Studien behandelt wurden. Der Score stratifiziert die Patienten in eine Niedrig- (>1 % Risiko), Intermediär- (2-10 % Risiko) und Hochrisikogruppe (>10 % Risiko). Zu den Risikofaktoren zählen die des IPI sowie zusätzlich ein Befall der Nieren und Nebennieren. Die Kollegen empfehlen neben der Anwendung des ZNS-IPI eine Lumbalpunktion mit Zytologie und Durchflußzytometrie (N. Schmitz et al., 2016). In dieser Auswertung hatten alle drei Patienten mit ZNS-Rezidiv einen Hochrisiko-ZNS-IPI-Score (zwei der Patienten hatten einen ZNS-IPI von 4, der dritte Patient einen Score von 5 mit Beteiligung der Nieren). Der Nierenbefall gilt als Organmanifestation mit besonders hohem ZNS-Rezidiv-Risiko. Insgesamt hatten 2 Patienten in der Kohorte eine initiale Beteiligung der Nieren, aber nur einer der Patienten entwickelte ein ZNS-Rezidiv. Beide Patienten hatten bei Erstdiagnose eine erhöhte LDH >225 U/l. Der andere Patient war bis zum Ende der Beobachtung nach Therapie mit R-DA-EPOCH in Remission. Möglicherweise ist der niedrigere IPI von 2-3 bei Erstdiagnose und die damit verbundene bessere Prognose eine Begründung hierfür.

Mit dem Ziel einer noch präziseren Vorhersage wurden inzwischen weitere Scores entwickelt. Der Score von Kanemasa hat aus den Analysen von Hollender und Schmitz ein eigenes Risikoprofil etabliert und beinhaltet die folgenden 4 Faktoren: Ann Arbor-Stadium von 3 oder 4, Albuminspiegel < 3,2mg/L, mehr als eine extranodale Läsion und ein retroperitonealer Lymphknotenbefall. Daraus resultieren eine Niedrigrisiko- (0-2 Faktoren) und eine

Hochrisikogruppe mit 3-4 Faktoren (27%). Beide Gruppen zeigten retrospektiv eine signifikant unterschiedliche ZNS-Rezidivrate mit 3 vs. 26,4% (Kanemasa et al., 2016) .

Die Studiengruppe um Klanova et al. untersuchte 1418 DLBCL-Patienten nach Erstlinientherapie mit Obitunutumab oder Rituximab und CHOP (GOYA-Studie, (Vitolo et al., 2017)). Nach einer medianen Beobachtungszeit von 29 Monaten, wurde bei 38 von 1418 Patienten (3%) ein ZNS-Rezidiv diagnostiziert. Neben einem hohen ZNS-IPI ( $p=0,02$ ) zeigten sich ein ABC- ( $p=0,0004$ ) oder nicht weiter klassifizierbarer- ( $p=0,006$ ) DLBCL-Subtyp als unabhängige Risikofaktoren für ein ZNS-Rezidiv. Für DE-Lymphome (BCL2/MYC) konnte kein signifikant erhöhtes Risiko für einen sekundären ZNS-Befall gefunden werden. Die Integration von COO-Subtyp und ZNS-IPI scheint somit die prädiktive Aussagekraft für das Auftreten eines ZNS-Rezidivs zu verbessern (Klanova et al., 2019). Die Kombination eines ABC -bzw nicht klassifizierbaren DLBCL identifiziert dabei eine Hochrisikogruppe.

Für Rituximab konnte in der RICOVER-60-Studie bei älteren Patienten  $> 60$  Jahren mit CD20-positiven, aggressiven B-NHL-Befall ein Benefit bezüglich des ZNS-Rezidivrisikos gezeigt werden (Boehme et al., 2009). R-CHOP reduzierte das relative Risiko signifikant im Vergleich zu CHOP-behandelten Patienten ( $p=0,046$ ). Aufgrund der nur geringen Penetration von Rituximab in das ZNS wird davon ausgegangen, dass der Effekt vorrangig durch die bessere systemische Krankheitskontrolle erreicht wird. In der Cox-Regressions-Analyse ließen sich in dieser Studie  $>1$  extranodale Läsion und B-Symptome als Risikofaktoren für ein ZNS-Rezidiv identifizieren. Eine intrathekale Prophylaxe mit MTX ergab keinen Benefit bezüglich eines ZNS-Risikos.

In Studien mit R-DA-EPOCH oder dem MegaCHOEP-Protokoll wurde das ZNS-Risiko ebenfalls mit mindestens einer extranodalen Läsion und einer erhöhten LDH definiert (Glass et al., 2006; Wilson, Bromberg, et al., 2014; Wilson et al., 2012). In der univariaten Analyse waren der ECOG, extranodale Läsionen und der IPI mit einem positiven Liquorbefund assoziiert. Es wurde immer wieder diskutiert, ob zytotoxische Substanzen wie Etoposid, die die Blut-Hirn-Schranke passieren können, eine effektivere ZNS-Prophylaxe vermitteln könnten.

Die meisten ZNS-Rezidive treten während oder nach dem Abschluss der Behandlung bis wenige Monate nach der Therapie auf (Boehme et al., 2007; Haioun et al., 2000) und sind mit einem fatalen Verlauf assoziiert. Die mediane Überlebenszeit liegt im Durchschnitt bei 2 bis 5 Monaten.

Das frühe Auftreten der ZNS-Rezidive spricht für eine subklinische Manifestation bereits bei Erstdiagnose der Lymphomkrankung. Nicht nur die Stratifizierung nach Risiko-Scores sondern

auch die optimale Screening- und Detektions-Methode bei klinischem Verdacht auf einen ZNS-Befall, sollten einheitlich festgelegt sein. Der Nutzen einer intrathekalen MTX- und Rituximab-Prophylaxe bei Hochrisikopatienten mit DLBCL und BL wird kontrovers diskutiert (Wilson et al., 2012). In dieser Auswertung erhielten insgesamt 6 Patienten eine prophylaktische, intrathekale MTX-Gabe, darunter waren 3 Patienten mit einem DLBCL, davon 2 mit ZNS-IPI von 4 (hohes Risiko) und eine Patientin mit ZNS-IPI von 3 (intermediäres Risiko, aber indiziert bei paraspinaler Läsion mit inkomplettem Kaudasyndrom), ein Patient mit einem Burkitt-Lymphom (ZNS-IPI von 4), sowie eine Patientin mit einem PMBCL (ZNS-IPI von 5) und ein Patient mit Grauzonen-Lymphom (ZNS-IPI von 2 mit paraspinaler Manifestation). Die Anzahl der Zyklen variierte zwischen 2 bis 6 Applikationen. Die Patientin mit initialem ZNS-IPI von 5 (inkl. Nierenbefall), erhielt 6 Zyklen MTX und erlitt als einzige ein frühzeitiges ZNS-Rezidiv 6 Monate nach Therapiestart. Die übrigen 5 Patienten blieben im Beobachtungszeitraum progressionsfrei. Das frühe ZNS-Rezidiv dieser jungen Patientin (20 Jahre bei Erstdiagnose) ohne jegliche Vorerkrankungen lässt sich sowohl durch den erwähnten hohen ZNS-IPI von Schmitz als auch durch die Zuordnung zur Hochrisikogruppe von Kanemasa bestätigen. Die intrathekale MTX-Gabe scheint in diesem Fall keinen Benefit erbracht zu haben. Ebenso bleibt zu diskutieren, ob die kontinuierliche Therapie mit R-DA-EPOCH möglicherweise die frühe Ausbreitung des ZNS-Rezidivs verzögern konnte, da es erst einen Monat nach Therapieende mit zuvor komplettem Ansprechen im PET-CT bei neu aufgetretener neurologischer Symptomatik detektiert wurde.

In den Studien von Wilson et al. und Glass et al. (R-DA-EPOCH- oder MegaCHOEP-Protokoll) (Glass et al., 2006; Wilson et al., 2012) konnten zytologische und flow-zytometrische (FCM) Analysen des Liquors vor initialer Therapie knapp drei Mal so viele Fälle (4,5% und 6% vs. 13% und 11%) mit der FCM als mit der zytologischen Untersuchung detektiert werden (Wilson, Bromberg, et al., 2014). Die Anzahl der prophylaktischen intrathekalen Zyklen von MTX oder Cytarabin (0-4, 5-6 und 7-26 Zyklen) war quantitativ mit dem Überleben von Patienten mit DLBCL assoziiert (0% vs. 44% vs. 65% nach 3 Jahren,  $p=0,02$ ) und zeigte weniger okkulte Fälle von Liquorbefall ( $p=0,001$ ). Die zusätzliche Gabe von Rituximab zeigte ebenfalls eine signifikant geringere Rate an ZNS-Rezidiven ( $p=0,003$ ), jedoch keinen Überlebensvorteil. Grund für einen Tumorprogress war in den meisten Fällen nicht das ZNS-Rezidiv, sondern der systemische Progress der Grunderkrankung (36%) – davon erhielten 70% der Patienten, eine intrathekale Prophylaxe von 0-4 Zyklen. 15% der Patienten erlitten ein ZNS-Rezidiv, davon niemand (0%) nach 7-26 Zyklen (Wilson, Bromberg, et al., 2014). Zwei auf dem ASH 2020 präsentierte retrospektive Studien konnten letztlich keinen Vorteil für eine HD-MTX-Prophylaxe bei

Hochrisiko-Patienten zeigen.

In der ersten Studie von Puckrin et al. wurden 902 Patienten mit aggressiven DLBCL retrospektiv untersucht. 115 Patienten erhielten eine MTX-Prophylaxe (35,3%). Patienten mit hohem IPI von 4-5 oder double-hit-Konstellation erhielten eine intensiviertere Therapie wie R-DA-EPOCH oder R-CHOP mit nachfolgender Stammzelltransplantation. Ein ZNS-IPI von 4-6, eine double-hit-Konstellation sowie ein Hodenbefall waren signifikant mit dem Risiko eines ZNS-Rezidivs assoziiert. Die prophylaktische Applikation von MTX hatte keinen Einfluss auf das Auftreten eines ZNS-Rezidivs (11,2% vs. 12,2% ohne MTX-Prophylaxe). Patienten, die einer intensivierten Chemotherapie, bzw. autologen Stammzelltransplantation zugeführt wurden, hatten ein geringeres ZNS-Rezidivrisiko als die nur mit R-CHOP behandelten Patienten (14,6% vs. 6% ( $p = .09$ )). Erneut suggerieren diese Daten, dass eine effektive systemische Krankheitskontrolle die beste Prophylaxe gegen ein ZNS Rezidiv darstellt (Puckrin et al., 2021).

In der zweiten Studie von Orellana-Noia et al. wurden insgesamt 1030 Patienten eingeschlossen (75,2% mit DLBCL), davon 46,4% mit GCB-Subtyp und 40,5% mit non-GCB-Subtyp. Ein double-hit-Status (DHL) zeigte sich bei 26,2% und 7,2% waren HIV-positiv. 45% der Patienten erhielten R-CHOP und 46% R-DA-EPOCH. Eine intravenöse MTX-Prophylaxe wurde bei 20% der Patienten und bei 77% eine intrathekale Prophylaxe appliziert (insgesamt zwischen 2,9 und 4,1 Dosen). 5,3% erlitten ein ZNS-Rezidiv ohne signifikanten Unterschied zwischen beiden Applikationsformen. Signifikante prognostische Marker waren ein ZNS- IPI mit hohem, versus moderatem Risiko (8,3% vs. 4,1%  $p = .03$ ), eine erhöhte LDH 6,9% vs. 2,6% ( $p = .0007$ ), Hodenbefall (13,7% vs. 5%  $p = .004$ ) und Leberbefall (11,1% vs. 4,6%  $p = .0003$ ). Das PFS und OS korrelierte signifikant mit dem ZNS-IPI ( $p = .0001$ ), unabhängig von der ZNS-Prophylaxe (Orellana-Noia et al., 2021).

Zusammenfassend lässt sich das Risiko für ein ZNS-Rezidiv durch eine etoposidhaltige Therapie nicht oder mindestens nicht wesentlich verringern. Eine intensiviertere Therapie mit konsolidierender autologer PBSCT ist bei Hochrisikokonstellation möglicherweise effektiv, da sie zu einer besseren systemischen Krankheitskontrolle führt. Die Integration neuer Therapieansätze in der Erstlinientherapie von Hochrisikopatienten wird zeigen, ob eine bessere Krankheitskontrolle das Risiko eines ZNS-Rezidivs verhindert (siehe Kapitel 4.6.)

#### 4.5. Nebenwirkungen

Die Toxizität von R-DA-EPOCH (s. Tabelle 14) war vergleichbar mit vorherigen Publikationen (Wilson et al., 2002), wobei die Anzahl von Fieber in der Neutropenie mit 25% häufiger als in aktuellen Studien war (14% bei (Garcia-Suarez et al., 2007)). Durch Dosisadaption entsprechend dem Neutrophilen-Nadir, konnte die maximale Dosis in 69% der Fälle verabreicht werden. Chemotherapie-induzierte signifikante, kardiotoxische Effekte, die zu einer Dosisreduktion geführt haben, konnten unter R-DA-EPOCH nur in einem Fall beobachtet werden. Versuche einer Intensivierung durch Verkürzung des Therapieintervalls von R-DA-EPOCH-Gaben von 3 auf 2 wöchentliche Gaben, führten nicht zu einem besseren Behandlungsergebnis. Garcia-Suarez et al. untersuchten in einer doppelarmigen Studie jeweils 20 und 27 Patienten mit aggressiven DLBCL und einem niedrig-Risiko. Es zeigte sich eine marginale Signifikanz ( $p=0,09$ ) zugunsten der 2-wöchentlichen Gaben bezüglich der Vollremissionsrate am Ende der Behandlung. Allerdings auf Kosten einer höheren Rate an Infektionen (Fieber unbekanntes Ursprungs am häufigsten), die im Vergleich zum dreiwöchentlichen Intervall signifikant häufiger waren ( $p=0,04$ ). Neutropenien vierten Grades waren in beiden Gruppen bis zum folgenden Zyklus rückläufig (Garcia-Suarez et al., 2013).

In der vorliegenden Untersuchung waren zwei Therapieabbrüche nach 2 bzw. 3 Zyklen aufgrund einer Sepsis in der Neutropenie zu verzeichnen. Bei Auftreten einer Neutropenie erfolgte entsprechend dem von Wilson et al publizierten Protokoll eine Dosismodifikation. Ein Therapieabbruch aufgrund einer schwergradigen Neutropenie war nicht erforderlich. Insgesamt gab es zwischen den beiden Kollektiven keine großen Unterschiede hinsichtlich der Toxizität. Lediglich die Notwendigkeit eines Verzichts auf Vincristin aufgrund polyneuropathischer Beschwerden zeigte bei den mit R-DA-EPOCH behandelten Patienten mit 23% im Vergleich zu den mit R-CHOEP behandelten Patienten mit 0% einen statistisch signifikanten Unterschied ( $p=0,030$ ). Die Dokumentation von neurologischen Toxizitäten dritten und vierten Grades sei hier besonders erwähnt, da diese in anderen Studien gar nicht oder nur mit kleinen Fallzahlen von 5% für R-DA-EPOCH-Gruppe (Garcia-Suarez et al., 2007; Wilson et al., 2008) und 8% für die Therapie mit R-CHOEP erwähnt werden (N. Schmitz et al., 2012). In diesen Ergebnissen gaben in Kollektiv 1 54% der Patienten polyneuropathische Beschwerden an, in Kollektiv 2 waren es 30%. Es liegt nahe, dass der Unterschied in der Art der Dosisapplikation von Vincristin möglicherweise für die höhere Neurotoxizität verantwortlich ist (Dauerinfusion versus intravenösen Bolus). In Kollektiv 2 hatte kein Patient im Gegensatz zu 4 Patienten in Kollektiv 1

(8%) einen für eine Polyneuropathie potentiell prädisponierenden Diabetes Mellitus, möglicherweise erklärbar durch die sehr kleine Zahl an Patienten über 60 Jahre in der R-CHOEP Gruppe. Zwei von den 4 Patienten (4%) gaben polyneuropathische Beschwerden an, allerdings erfolgte bei keinem dieser Patienten eine Umstellung auf Vinblastin oder ein Auslass von Vincristin. Eine mögliche Assoziation zum Diabetes als relevante Komorbidität lässt sich damit nicht finden.

Neben Chemotherapie-induzierten Infektionen, zeigten sich bei 7 (15%) Patienten in Kollektiv 1 und bei einem Patienten (6%) in Kollektiv 2 eine höhergradige Mukositis. Nach dem ersten Zyklus Chemotherapie wurde in der Phase der Neutropenie grundsätzlich die größte Toxizitätsrate verzeichnet. Diesen sogenannten „First Cycle Effect“ beschreibt auch die deutsche Studiengruppe hochmaligner Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL), (Pfreundschuh, 2010). Ob eine Sensibilisierung der Patienten in den folgenden Zyklen, mit verbesserter Hygieneprophylaxe hier eine Rolle spielt, ist unklar.

Insgesamt ist der Grad der Toxizitäten bei unseren Patienten schwer mit denen in der Literatur zu vergleichen, da keine Dokumentation entsprechend der CTCAE-Klassifikation (common terminology of critical adverse events) erfolgte. Bis auf die hohe Rate polyneuropathischer Beschwerden in Kollektiv 1 (54%), lassen sich die Nebenwirkungen, bzw. Chemotherapie-assoziierten Toxizitäten unter Vorbehalt der Gradeinteilung mit denen aus der Literatur vergleichen.

## 5. Zusammenfassung und Ausblick

In dieser Arbeit wurde das Ansprechen und progressionsfreie Überleben einer Immunchemotherapie mit etoposidhaltigen Schemata bei Patienten mit aggressiven B-NHL retrospektiv untersucht. Ernüchternd nach aussichtsvollen Erwartungen aufgrund guter präliminärer Veröffentlichungen, aber in Übereinstimmung mit später publizierten Daten, verbessert R-DA-EPOCH das PFS von Risikopatienten nicht und scheint insbesondere auch nicht das Risiko eines zerebralen Rezidivs zu vermindern. Die fehlenden Daten zu Überexpression, COO- und FISH -Analysen sind eine relevante Limitation der retrospektiven Auswertung, um besser die Risikogruppen zu definieren.

Die erhobenen retrospektiven Ergebnisse unterstreichen die biologische und klinische Heterogenität der diffusen großzelligen B-Zell-Lymphome in Hinblick auf die Prognose. Eine generelle Intensivierung der Therapie ist nicht zielführend, da viele Patienten übertherapiert würden. Auch diese Analyse unterstreicht die Notwendigkeit der Identifizierung von Hochrisiko-Subgruppen anhand molekulargenetischer Veränderungen als Basis für die Entwicklung neuer Therapieansätze für Hochrisiko-DLBCL.

Neben dem IPI als etabliertem prognostischem Marker sowie der Zuordnung zu einem COO-Subtyp und dem Nachweis eines Re-arrangements von C-MYC, BCL2 und BCL6 oder eines Doppelexpressor-Typs, lassen sich mittels Exom-Sequenzierung neue genetische Subtypen identifizieren. Schmitz et al. analysierten Proben neu diagnostizierter DLBCL-Patienten und konnten vier verschiedene Subtypen unterscheiden: Die MCD (basiert auf dem gleichzeitigen Auftreten von MYD88<sup>L256P</sup> und CD79B Mutationen)- und N1-Subgruppen (NOTCH1-Mutationen) sind mit einem ABC-Subtyp und einer ungünstigen Prognose assoziiert, die BN2- (BCL6-Fusion und NOTCH2-Mutationen) und EZB- Subgruppe (EZH2-Mutationen- und BCL Translokationen) mit einem GCB-Subtyp und einer günstigen Prognose (R. Schmitz et al., 2018). Chapuy et al. gelang so eine ähnliche Kategorisierung (jeweils eine Niedrig- und Hochrisikogruppe vom ABC/GCB-Subtyp sowie eine ABC/GCB-unabhängige Subgruppe) (Chapuy et al., 2018). Das bessere Verständnis der genetischen Landschaft kann eine risikostratifizierte, personalisierte Therapie ermöglichen. Darüber hinaus werden auch bildgebende Verfahren wie das FDG -PET und der Nachweis zirkulierender DNA eine Rolle spielen. Eine Therapieanpassung aufgrund eines Zwischenstagings mittels FDG-PET ist beim M. Hodgkin bereits etabliert (P. Johnson et al., 2016).

R-CHOP ist vorerst weiter die Standardtherapie in der Erstlinie des fortgeschrittenen DLBCL. Bisherige Versuche z. B. einer Dosisintensivierung (z. B. R-CHOP-14, R-CHOEP, R-DA-EPOCH), des Einsatzes neuer CD-20-Antikörper (Obinutuzumab) oder der dosisdichten Gabe von Rituximab haben die Prognose nicht eindeutig verbessern können. Zwar ist ein Rezidivrisiko von ca. 30% für Patienten mit hohem IPI noch viel zu hoch, gegen die Intensivierung der Primärtherapie für alle Patienten sprechen aber die neuen verbesserten Optionen der Salvage-Therapie mit CAR T-Zellen, bi-spezifischen Antikörpern, etc. Derzeit sind eine Vielzahl an Studien mit neuen Therapiekonzepten aktiv, die in Abhängigkeit vom COO-Subtyp und molekularen Veränderungen eine Therapiestratifizierung vornehmen. Ob irgendwann auch die neuen Zelltherapien Eingang in die Primärtherapie finden werden, ist aufgrund der enormen Kosten zurzeit eher unwahrscheinlich. Erst wenn eine sehr kleine Gruppe von Patienten mit stark erhöhtem Rezidivrisiko definiert wird, wäre eine solche Option praktikabel.

DLBCL vom ABC-Subtyp sind durch eine Aktivierung des NFkappaB-Signaltransduktionsweges sowie eine chronische Aktivierung des B-Zell-Rezeptors charakterisiert. Im Vergleich zum GCB-Subtyp sind PFS und OS nach einer Immunchemotherapie signifikant kürzer. Verschiedene biologische Substanzen, die den NFkB- bzw. BCR-Weg inhibieren, wurden deshalb in Kombination mit einer Immunchemotherapie getestet: Bortezomib (Dunleavy et al., 2009; Offner et al. 2015), Ibrutinib (Younes et al., 2019) oder Lenalidomid (Nowakowski et al., 2016). Keine dieser Studien konnte die Prognose der Patienten verbessern.

Younes (s.o.) publizierte 2019 eine randomisierte Phase-3-Studie mit R-CHOP +/- Ibrutinib, ohne PFS-Vorteil. Die Datenlage zu Lenalidomid in Kombination mit R-CHOP ist nicht eindeutig. Eine Phase-2-Studie konnte eine signifikante Reduktion von Progression und Tod zeigen (Nowakowski et al., 2021). Vorläufige Daten der SMART-START-Studie (2 Zyklen Rituximab/Lenalidomid/Ibrutinib) gefolgt von R-CHOP oder R-DA-EPOCH) zeigen eine ORR von 100% und ein 1-Jahres-PFS von 92%.

In der rezidierten Situation nach autologer PBSCT ist die CAR-T-Zell-Therapie bereits Standard: In der JULIET-Studie zeigten 99 erwachsene, mit Tisagenlecleucel behandelte Patienten, die nach mindestens 2 Linien Chemotherapie einen Progress aufwiesen und mit Tisagenlecleucel behandelt wurden, gute Ansprechraten (Schuster et al., 2018). Häufig, müssen jedoch die auftretenden Toxizitäten mit notwendiger Substitution von Immunglobulin-Mangelsyndromen oder die Behandlung von Zytokine-Release-Syndromen berücksichtigt werden (58% in der JULIET-Studie).



Neben weiteren Modifikationen des R-CHOP-Backbones mit Antikörperkonjugaten wie Polatuzumab oder mit dem CD19-Antikörper Tafasitamab erscheinen bispezifische Antikörper und der frühe Einsatz einer CD19-CAR-T-Zell-Therapie (autologe manipulierte T-Zellen mit chimärem Antigenrezeptor) vielversprechend.

Die zielgerichtete Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bietet bislang nur begrenzte Studiendaten bei hochaggressiven B-NHL. 2015 veröffentlichten Kiyasu et al. eine japanische Studie bei Patienten mit DLBCL nach R-CHOP-Therapie: Eine PD-L1-Expression von mindestens 30% auf den Tumorzellen zeigte ein schlechteres Gesamtüberleben (Kiyasu et al., 2015). Interessanterweise war die PD-L1-Expression bei ABC-Subtypen deutlich höher als bei GCB-Lymphomen (Chen et al., 2013).

Die Inhibition einer BCL2-Überexpression durch den BCL2-Inhibitor Venetoclax ist ein weiterer zielgerichteter Ansatz (Klanova et al., 2016). In einer multizentrischen Phase 1/2-Studie verbesserte die Kombination von R-CHOP und Venetoclax das 2-Jahres-PFS signifikant (Morschhauser et al., 2021).

Vielversprechende Ergebnisse beschreiben Kuo et al. bezüglich einer Kombination aus Venetoclax und Ibrutinib (Kuo et al., 2017). Durch die synergistische Wirkung von Ibrutinib und Venetoclax konnte sowohl in GCB- DLBCL als auch in ABC-DLBCL und follikulären Lymphomzellen eine Inhibition des Lymphomwachstums nachgewiesen werden (Klanova & Klener, 2020). Auch bei High-grade-Lymphomen mit MYC-Rearrangement gibt es aussichtsreiche Daten für eine Kombination von Lenalidomid mit R-CHOP (Chamuleau et al., 2020). Auf dem ASH 2020 wurden die ersten Daten zu einer Kombination von Mosunetuzumab (CD20/CD3-bispezifischer Antikörper (Bite)) mit R-CHOP bei Patienten mit DH/TH-HGBL präsentiert (Tycel et al., Blood (2020). Mosunetuzumab, a novel CD20/CD3 bispecific antibody, in combination with CHOP confers high response Rates in patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma.

<https://ashpublications.org/blood/article/136/Supplement%201/37/470987/Mosunetuzumab-a-Novel-CD20-CD3-Bispecific-Antibody> (Zugriff am 18.05.22).

## 6. Literaturverzeichnis

- Abramson, J. S., Hellmann, M., Barnes, J. A., Hammerman, P., Toomey, C., Takvorian, T., Muzikanski, A., Hochberg, E. P. (2010). Intravenous methotrexate as central nervous system (CNS) prophylaxis is associated with a low risk of CNS recurrence in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer*, *116*(18), 4283-4290. doi:10.1002/cncr.25278
- Arkenau, H. T., Chong, G., Cunningham, D., Watkins, D., Agarwal, R., Sirohi, B., Trumper, M., Norman, A., Wotherspoon, A., Horwich, A. (2007). The role of intrathecal chemotherapy prophylaxis in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Oncol*, *18*(3), 541-545. doi:10.1093/annonc/mdl434
- Armitage, J. O., & Weisenburger, D. D. (1998). New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol*, *16*(8), 2780-2795. doi:10.1200/jco.1998.16.8.2780
- Asano, N., Yamamoto, K., Tamaru, J., Oyama, T., Ishida, F., Ohshima, K., Yoshino, T., Nakamura, N., Mori, S., Yoshie, O., Shimoyama, Y., Morishima, Y., Kinoshita, T., Nakamura, S. (2009). Age-related Epstein-Barr virus (EBV)-associated B-cell lymphoproliferative disorders: comparison with EBV-positive classic Hodgkin lymphoma in elderly patients. *Blood*, *113*(12), 2629-2636. doi:10.1182/blood-2008-06-164806
- Aukema, S. M., Siebert, R., Schuurin, E., van Imhoff, G. W., Kluin-Nelemans, H. C., Boerma, E. J., & Kluin, P. M. (2011). Double-hit B-cell lymphomas. *Blood*, *117*(8), 2319-2331. doi:10.1182/blood-2010-09-297879
- Barentsz, J., Takahashi, S., Oyen, W., Mus, R., De Mulder, P., Reznik, R., Oudkerk, M., Mali, W. (2006). Commonly used imaging techniques for diagnosis and staging. *J Clin Oncol*, *24*(20), 3234-3244. doi:10.1200/jco.2006.06.5946
- Barrans, S., Crouch, S., Smith, A., Turner, K., Owen, R., Patmore, R., Roman, E., Jack, A. (2010). Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the era of rituximab. *J Clin Oncol*, *28*(20), 3360-3365. doi:10.1200/jco.2009.26.3947
- Bartlett, N. L., Wilson, W. H., Jung, S. H., Hsi, E. D., Maurer, M. J., Pederson, L. D., Polley, M-Y., Pitcher, B. N., Cheson, B., Kahl, B. S., Friedberg, J., Staudt L.M., Wagner-Johnston, N. D., Blum, K. A., Abramson, J. S., Reddy, N. M., Winter, J. N., Chang, J. E., Gopal, A. K., Chadburn, A., Mathew, S., Fisher, R. I., Richards, K. L., Schröder, H., Zelenetz, A., Leonard, J. P. (2019). 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*, *37*(21), 1790-1799. doi:10.1200/jco.18.01994
- Bellan, C., Stefano, L., Giulia de, F., Rogena, E. A., & Lorenzo, L. (2010). Burkitt-Lymphoma versus diffuse large B-cell lymphoma: a practical approach. *Hematol Oncol*, *28*(2), 53-56. doi:10.1002/hon.916
- Birkeland, S. A., Storm, H. H., Lamm, L. U., Barlow, L., Blohme, I., Forsberg, B., Eklund, B., Fjeldborg, O., Friedberg, M., Frödin, L. (1995). Cancer risk after renal transplantation in the Nordic countries, 1964-1986. *Int J Cancer*, *60*(2), 183-189.

- Blum, K. A., Lozanski, G., & Byrd, J. C. (2004). Adult Burkitt leukemia and lymphoma. *Blood*, *104*(10), 3009-3020. doi:10.1182/blood-2004-02-0405
- Boehme, V., Schmitz, N., Zeynalova, S., Loeffler, M., & Pfreundschuh, M. (2009). CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: an analysis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Blood*, *113*(17), 3896-3902. doi:10.1182/blood-2008-10-182253
- Boehme, V., Zeynalova, S., Kloess, M., Loeffler, M., Kaiser, U., Pfreundschuh, M., & Schmitz, N. (2007). Incidence and risk factors of central nervous system recurrence in aggressive lymphoma--a survey of 1693 patients treated in protocols of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Ann Oncol*, *18*(1), 149-157. doi:10.1093/annonc/mdl327
- Burke, G. A. A., Minard-Colin, V., Aupérin, A., Alexander, S., Pillon, M., Delgado, R., R., Zsiros, J., Uyttebroeck, A., Dartigues, P., Miles, R. R., Kazanowska, B., Chiang, A. K., Haouy, S., Bollard, C. M., Csoka, M., Wheatley, K., Barkauskas, D. A., Adamson, P. C., Vassal, G., Patte, Gross, T. G. (2021). Dose-Adjusted Etoposide, Doxorubicin, and Cyclophosphamide With Vincristine and Prednisone Plus Rituximab Therapy in Children and Adolescents With Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma: A Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol*, *39*(33), 3716-3724. doi:10.1200/jco.21.00920
- Campo, E., Swerdlow, S. H., Harris, N. L., Pileri, S., Stein, H., & Jaffe, E. S. (2011). The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*, *117*(19), 5019-5032. doi:10.1182/blood-2011-01-293050
- Chamuleau, M. E. D., Burggraaff, C. N., Nijland, M., Bakunina, K., Mous, R., Lugtenburg, P. J., Kersten, M. J. (2020). Treatment of patients with MYC rearrangement positive large B-cell lymphoma with R-CHOP plus lenalidomide: results of a multicenter HOVON phase II trial. *Haematologica*, *105*(12), 2805-2812. doi:10.3324/haematol.2019.238162
- Chapuy, B., Stewart, C., Dunford, A. J., Kim, J., Kamburov, A., Redd, R. A., Lawrence M. S., Roemer M. G. M., Li A. J., Ziepert M., Staiger A. M., Wala J. A., Ducar M. D., Leshchiner I., Rheinbay E., Taylor-Weiner A., Coughlin C. A., Hess J.M., Pedamallu C. S., Livitz D., Rosebrock D., Rosenberg M., Tracy A. A., Horn H., van Hummelen P., Feldman A. L., Link B.K., Novak A. J., Cerhan J. R., Habermann T. M., Siebert R., Rosenwald A., Thorner A. R., Meyerson M. L., Golub T. R., Beroukhim R., Wulf G. G., Ott G., Rodig S. J., Monti S., Neuberger D. S., Loeffler M., Pfreundschuh M., Trümper L., Shipp, M. A. (2018). Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med*, *24*(5), 679-690. doi:10.1038/s41591-018-0016-8
- Chen, B. J., Chapuy, B., Ouyang, J., Sun, H. H., Roemer, M. G., Xu, M. L., Yu, H., Fletcher, C. D. M., Freeman, G. J., Shipp, M. A., Rodig, S. J. (2013). PD-L1 expression is characteristic of a subset of aggressive B-cell lymphomas and virus-associated malignancies. *Clin Cancer Res*, *19*(13), 3462-3473. doi:10.1158/1078-0432.ccr-13-0855
- Cheson, B. D. (2011). Role of functional imaging in the management of lymphoma. *J Clin Oncol*, *29*(14), 1844-1854. doi:10.1200/jco.2010.32.5225
- Cheson, B. D., Fisher, R. I., Barrington, S. F., Cavalli, F., Schwartz, L. H., Zucca, E., & Lister, T. A. (2014). Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of

- Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*, 32(27), 3059-3068. doi:10.1200/jco.2013.54.8800
- Coiffier, B., Thieblemont, C., Van Den Neste, E., Lepage, G., Plantier, I., Castaigne, S., Marit, G., Macro, M., Sebban, C., Belhadj, K., Bordessoule D., Fermé, C., Tilly, H. (2010). Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*, 116(12), 2040-2045. doi:10.1182/blood-2010-03-276246
- Cunningham, D., Hawkes, E. A., Jack, A., Qian, W., Smith, P., Mouncey, P., Pocock, C., Ardeschna, K. M., Radford, J. A., McMillan, A., Davies, J., Turner, D., Kruger, A., Johnson, P., Gambell, J., Linch, D. (2013). 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*, 381(9880), 1817-1826. doi:10.1016/s0140-6736(13)60313-x
- Dal Maso, L., Franceschi, S., Polesel, J., Braga, C., Piselli, P., Crocetti, E., Falcini, F., Guzzinati, S., Zanetti, R., Vercelli, M., Rezza, G. (2003). Risk of cancer in persons with AIDS in Italy, 1985-1998. *Br J Cancer*, 89(1), 94-100. doi:10.1038/sj.bjc.6601017
- Dave, S. S., Fu, K., Wright, G. W., Lam, L. T., Kluin, P., Boerma, E. J., Greiner, T. C., Weisenburger D. D., Rosenwald, A., Ott, G., Müller-Hermelink, H. K., Gascoyne, R. D., Delabie, J., Rimsza, L. M., Braziel, R. M., Grogan, T. M., Campo, E., Jaffe, E. S., Dave, B. J., Sanger, W., Bast, M., Vose, J. M., Armitage, J. O., Connors, J. M., Smeland, E. B., Kvaloy, S., Holte, H., Fisher, R. I., Miller, T. P., Montserrat, E., Wilson, W. H., Bahl, M., Zhao, H., Yang, L., Powell, J., Simon, R., Chan, W. C., Staudt, L. M. (2006). Molecular diagnosis of Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med*, 354(23), 2431-2442. doi:10.1056/NEJMoa055759
- Dojcinov, S. D., Venkataraman, G., Pittaluga, S., Wlodarska, I., Schragger, J. A., Raffeld, M., Hills, R. K., Jaffe, E. S. (2011). Age-related EBV-associated lymphoproliferative disorders in the Western population: a spectrum of reactive lymphoid hyperplasia and lymphoma. *Blood*, 117(18), 4726-4735. doi:10.1182/blood-2010-12-323238
- Duhrsen, U., Huttmann, A., Jockel, K. H., & Muller, S. (2009). Positron emission tomography guided therapy of aggressive non-Hodgkin lymphomas--the PETAL trial. *Leuk Lymphoma*, 50(11), 1757-1760. doi:10.3109/10428190903308031
- Dunleavy, K., Fanale, M. A., Abramson, J. S., Noy, A., Caimi, P. F., Pittaluga, S., Parekh, S., Lacasce, A., Hayslip, J.W., Jagadeesh, D., Nagpal, S., Lechowicz, M. J., Gaur, R., Lucas, A., Melani, C., Roschewski, M., Steinberg, S. M., Jaffe, E. S., Kahl, B., Friedberg, J. W., Little, R. F., Bartlett, N. L., Wilson, W. H. (2018). Dose-adjusted EPOCH-R (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, and rituximab) in untreated aggressive diffuse large B-cell lymphoma with MYC rearrangement: a prospective, multicentre, single-arm phase 2 study. *Lancet Haematol*, 5(12), e609-e617. doi:10.1016/s2352-3026(18)30177-7
- Dunleavy, K., Pittaluga, S., Maeda, L. S., Advani, R., Chen, C. C., Hessler, J., Steinberg, S.M., Grant, C., Wright, G., Varma, G., Staudt, L. M., Jaffe, E. S., Wilson, W. H. (2013). Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med*, 368(15), 1408-1416. doi:10.1056/NEJMoa1214561

- Dunleavy, K., Pittaluga, S., Shovlin, M., Steinberg, S. M., Cole, D., Grant, C., Widemann, B., Staudt, L. M., Jaffe, E. S., Little, R. F., Wilson, W. H. (2013). Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med*, 369(20), 1915-1925. doi:10.1056/NEJMoa1308392
- Evens, A. M., Kanakry, J. A., Sehn, L. H., Kritharis, A., Feldman, T., Kroll, A., Gascoyne, R. D., Abramson, J. S., Petrich, A. M., Hernandez-Ilizaliturri, F. J., Al-Mansour, Z., Adeimy, C., Hemminger, J., Bartlett, N. L., Mato, A., Caimi, P. F., Advani, R. H., Klein, A. K., Nabhan, C., Smith, S. M., Fabregas, J. C., Lossos, I. S., Press, O. W., Fenske, T. S., Friedberg, J. W., Vose, J. M., Blum, K. A. (2015). Gray zone lymphoma with features intermediate between classical Hodgkin lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: characteristics, outcomes, and prognostication among a large multicenter cohort. *Am J Hematol*, 90(9), 778-783. doi:10.1002/ajh.24082
- Ferreiro, J. F., Morscio, J., Dierickx, D., Marcelis, L., Verhoef, G., Vandenberghe, P., Tousseyn, T., Wlodarska, I. (2015). Post-transplant molecularly defined Burkitt-Lymphomas are frequently MYC-negative and characterized by the 11q-gain/loss pattern. *Haematologica*, 100(7), e275-279. doi:10.3324/haematol.2015.124305
- Filipovich, A. H., Mathur, A., Kamat, D., & Shapiro, R. S. (1992). Primary immunodeficiencies: genetic risk factors for lymphoma. *Cancer Res*, 52(19 Suppl), 5465s-5467s.
- Fisher, R. I., Gaynor, E. R., Dahlborg, S., Oken, M. M., Grogan, T. M., Mize, E. M., Glick, J. H., Coltman Jr, C. A., Miller, T. P. (1993). Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*, 328(14), 1002-1006. doi:10.1056/nejm199304083281404
- Friedberg, J. W. (2012). Double-hit diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 30(28), 3439-3443. doi:10.1200/jco.2012.43.5800
- Friedberg, J. W. (2015a). Double hit diffuse large B-cell lymphomas: diagnostic and therapeutic challenges. *Chin Clin Oncol*, 4(1), 9. doi:10.3978/j.issn.2304-3865.2015.03.02
- Friedberg, J. W. (2015b). Using the pathology report in initial treatment decisions for diffuse large B-cell lymphoma: time for a precision medicine approach. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2015, 618-624. doi:10.1182/asheducation-2015.1.618
- Gang, A. O., Strom, C., Pedersen, M., d'Amore, F., Pedersen, L. M., Bukh, A., Pedersen, B. B., Moeller, M. B., Mortensen, L. S., Gadeberg, O. V., Ingeberg, S., Mourits-Andersen, T., Pulczynski, S., Nully Brown, P. (2012). R-CHOEP-14 improves overall survival in young high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma compared with R-CHOP-14. A population-based investigation from the Danish Lymphoma Group. *Ann Oncol*, 23(1), 147-153. doi:10.1093/annonc/mdr058
- Garcia-Suarez, J., Banas, H., Arribas, I., De Miguel, D., Pascual, T., & Burgaleta, C. (2007). Dose-adjusted EPOCH plus rituximab is an effective regimen in patients with poor-prognostic untreated diffuse large B-cell lymphoma: results from a prospective observational study. *Br J Haematol*, 136(2), 276-285. doi:10.1111/j.1365-2141.2006.06438.x
- Garcia-Suarez, J., Flores, E., Callejas, M., Arribas, I., Gil-Fernandez, J. J., Olmedilla, G., Curto, N., Guillén, H., Casco, C-R., Martín, Y., Burgaleta, C. (2013). Two-weekly dose-adjusted (DA)-EPOCH-like chemotherapy with high-dose dexamethasone plus rituximab (DA-EDOCH14-R) in poor-prognostic untreated diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol*, 160(4), 510-514. doi:10.1111/bjh.12144

- Glass, B., Hasenkamp, J., Wulf, G., Dreger, P., Pfreundschuh, M., Gramatzki, M., Silling, G., Wilhelm, C., Zeis, M., Görlitz, A., Pfeiffer, S., Hilgers, R., Truemper, L., Schmitz, N. (2014). Rituximab after lymphoma-directed conditioning and allogeneic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (DSHNHL R3): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, *15*(7), 757-766. doi:10.1016/s1470-2045(14)70161-5
- Glass, B., Kloess, M., Bentz, M., Schlimok, G., Berdel, W. E., Feller, A., Trümper, L., Loeffler, M., Pfreundschuh, M., Schmitz, N. (2006). Dose-escalated CHOP plus etoposide (MegaCHOEP) followed by repeated stem cell transplantation for primary treatment of aggressive high-risk non-Hodgkin lymphoma. *Blood*, *107*(8), 3058-3064. doi:10.1182/blood-2005-04-1570
- Green, P. H., Fleischauer, A. T., Bhagat, G., Goyal, R., Jabri, B., & Neugut, A. I. (2003). Risk of malignancy in patients with celiac disease. *Am J Med*, *115*(3), 191-195.
- Green, T. M., Young, K. H., Visco, C., Xu-Monette, Z. Y., Orazi, A., Go, R. S., Nielsen, O., Gadeberg, O. V., Mourits-Andersen, T., Frederiksen, M., Pedersen, L.M., Moller, M. B. (2012). Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol*, *30*(28), 3460-3467. doi:10.1200/jco.2011.41.4342
- Grogan, T. M., Lippman, S. M., Spier, C. M., Slymen, D. J., Rybski, J. A., Rangel, C. S., Richter, L. C., Miller, T. P. (1988). Independent prognostic significance of a nuclear proliferation antigen in diffuse large cell lymphomas as determined by the monoclonal antibody Ki-67. *Blood*, *71*(4), 1157-1160.
- Haioun, C., Besson, C., Lepage, E., Thieblemont, C., Simon, D., Rose, C., Tilly, H., Sonet, A., Lederlin, P., Attal, M., Brière, J., Reyes, F. (2000). Incidence and risk factors of central nervous system relapse in histologically aggressive non-Hodgkin's lymphoma uniformly treated and receiving intrathecal central nervous system prophylaxis: a GELA study on 974 patients. Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Ann Oncol*, *11*(6), 685-690.
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2000). The hallmarks of cancer. *Cell*, *100*(1), 57-70. doi:10.1016/s0092-8674(00)81683-9
- Hardell, L., & Eriksson, M. (1999). A case-control study of non-Hodgkin lymphoma and exposure to pesticides. *Cancer*, *85*(6), 1353-1360.
- Hardell, L., Eriksson, M., & Degerman, A. (1994). Exposure to phenoxyacetic acids, chlorophenols, or organic solvents in relation to histopathology, stage, and anatomical localization of non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Res*, *54*(9), 2386-2389.
- Harris, N. L., Jaffe, E. S., Stein, H., Banks, P. M., Chan, J. K., Cleary, M. L., Delsol, G., De Wolf-Peeters, C., Falini, B., Gatter, K.C., Grogan, T. M., Isaacson, P. G., Knowles, D. M., Mason, D. Y., Mueller-Hermelink, H-K., Pileri, S. A., Piris, M. A., Ralfkiaer, E., Warnke, R. A. (1994). A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*, *84*(5), 1361-1392.
- Hartge, P., & Devesa, S. S. (1992). Quantification of the impact of known risk factors on time trends in non-Hodgkin's lymphoma incidence. *Cancer Res*, *52*(19 Suppl), 5566s-5569s.
- Held, G., Murawski, N., Ziepert, M., Fleckenstein, J., Poschel, V., Zwick, C., Bittenbring, J., Hänel, M., Wilhelm, S., Schubert, J., Schmitz, N., Löffler, M., Rube, C., Pfreundschuh, M. (2014).

- Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 32(11), 1112-1118. doi:10.1200/jco.2013.51.4505
- Held, G., Zeynalova, S., Murawski, N., Ziepert, M., Kempf, B., Viardot, A., Dreyling, M., Hallek, M., Witzens-Harig, M., Fleckenstein, J., Rube, C., Zwick, C., Glass, B., Schmitz, N., Pfreundschuh, M. (2013). Impact of rituximab and radiotherapy on outcome of patients with aggressive B-cell lymphoma and skeletal involvement. *J Clin Oncol*, 31(32), 4115-4122. doi:10.1200/jco.2012.48.0467
- Hollender, A., Kvaloy, S., Nome, O., Skovlund, E., Lote, K., & Holte, H. (2002). Central nervous system involvement following diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma: a risk model. *Ann Oncol*, 13(7), 1099-1107.
- Hong, J. Y., Yoon, D. H., Suh, C., Huh, J., Do, I. G., Sohn, I., Jo, J., Jung, S. H., Hong, M. E., Yoon, H., Ko, Y. H., Kim, S. J., Kim, W. S. (2015). EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma in young adults: is this a distinct disease entity? *Ann Oncol*, 26(3), 548-555. doi:10.1093/annonc/mdu556
- Horn, H., Ziepert, M., Becher, C., Barth, T. F., Bernd, H. W., Feller, A. C., . . . Ott, G. (2013). MYC status in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, 121(12), 2253-2263. doi:10.1182/blood-2012-06-435842
- Horn, H., Ziepert, M., Wartenberg, M., Staiger, A. M., Barth, T. F., Bernd, H. W., Feller, A. C., Klapper, W., Hummel, M., Stein, H., Hansmann, M-L., Schmelter, C., Möller, P., Cogliatti, S., Pfreundschuh, M., Schmitz, N., Trümper, L., Siebert, R., Loeffler, M., Ott, G., Rosenwald, A. (2015). Different biological risk factors in young poor-prognosis and elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia*. doi:10.1038/leu.2015.43
- Hu, S., Xu-Monette, Z. Y., Tzankov, A., Green, T., Wu, L., Balasubramanyam, A., Liu, W., Visco, C., Li, Y., Miranda, R. N., Montes-Moreno, S., Dybkaer, K., Chiu, A., Orazi, A., Zu, Y., Bhagat, G., Richards, K. L. His, E. D., Choi, W. W. L., Zhao, X., van Krieken, J. H., Huang, Q., Huh, J., Ai, W., Ponzoni, M., Ferreri, J. M., Zhou, F., Slack, G. W., Gascoyne, R. D., Tu, M., Variakojis, D., Chen, W., Go, R. S., Piris, M. A., Moller, M. B., Medeiros, L. J., Young, K. H. (2013). 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*, 121(20), 4021-4031; quiz 4250. doi:10.1182/blood-2012-10-460063
- Hummel, M., Bentink, S., Berger, H., Klapper, W., Wessendorf, S., Barth, T. F., Bernd, H. W., Cogliatti, S. B., Dierlamm, J., Feller, A. C., Hansmann, M. L., Haralambieva, E., Harder, L., Hasenclever, D., Kühn, M., Lenzen, D., Rosenwald, A., Rosolowski, M., Schwaenen, C., Stürzenhofecker, B., Szczepanowski, M., Trautmann, H., Wakcer, H. H., Spang, R., Loeffler, M., Trümper, L., Stein, H., Siebert, R. (2006). A biologic definition of Burkitt's lymphoma from transcriptional and genomic profiling. *N Engl J Med*, 354(23), 2419-2430. doi:10.1056/NEJMoa055351
- Jaffe, E. S., Harris, N. L., Stein, H., & Isaacson, P. G. (2008). Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. *Blood*, 112(12), 4384-4399. doi:10.1182/blood-2008-07-077982
- Jaffe, E. S., Zarate-Osorno, A., & Medeiros, L. J. (1992). The interrelationship of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas--lessons learned from composite and sequential malignancies. *Semin Diagn Pathol*, 9(4), 297-303.

- Johnson, N. A., Slack, G. W., Savage, K. J., Connors, J. M., Ben-Neriah, S., Rogic, S., Scott, D. W., Tan, K. L., Steidl, C., Sehn, L. H., Chan, W. W., Iqbal, J., Meyer, P. N., Lenz, G., Wright, G., Rimsza, L. M., Valentino, C., Brunhoeber, P., Grogan, T. M., Braziel, R. M., Cook, J. R., Tubbs, R. R., Weisenburger, D. D., Campo, E., Rosenwald, A., Ott, G., Delabie, J., Holcroft, C., Jaffe, E. S., Staudt, L. M., Gascoyne, R. D. (2012). Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol*, *30*(28), 3452-3459. doi:10.1200/jco.2011.41.0985
- Johnson, P., Trotman, J., & Federico, M. (2016). Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*, *375*(10), 999-1000. doi:10.1056/NEJMc1609333
- June, C. H., O'Connor, R. S., Kawalekar, O. U., Ghassemi, S., & Milone, M. C. (2018). CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science*, *359*(6382), 1361-1365. doi:10.1126/science.aar6711
- Kanemasa, Y., Shimoyama, T., Sasaki, Y., Tamura, M., Sawada, T., Omuro, Y., Hishima, T., Maeda, Y. (2016). Central nervous system relapse in patients with diffuse large B cell lymphoma: analysis of the risk factors and proposal of a new prognostic model. *Ann Hematol*, *95*(10), 1661-1669. doi:10.1007/s00277-016-2744-5
- Karube, K., & Campo, E. (2015). MYC alterations in diffuse large B-cell lymphomas. *Semin Hematol*, *52*(2), 97-106. doi:10.1053/j.seminhematol.2015.01.009
- Kauppi, M., Pukkala, E., & Isomaki, H. (1997). Elevated incidence of hematologic malignancies in patients with Sjogren's syndrome compared with patients with rheumatoid arthritis (Finland). *Cancer Causes Control*, *8*(2), 201-204.
- Kiyasu, J., Miyoshi, H., Hirata, A., Arakawa, F., Ichikawa, A., Niino, D., Sugita, Y., Yufu, Y., Choi, I., Abe, Y., Uike, N., Nagafuji, K., Okamura, T., Akashi, K., Takayanagi, R., Shiratsuchi, M., Ohshima, K. (2015). Expression of programmed cell death ligand 1 is associated with poor overall survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, *126*(19), 2193-2201. doi:10.1182/blood-2015-02-629600
- Klanova, M., Andera, L., Brazina, J., Svadlenka, J., Benesova, S., Soukup, J., Prukova, D., Vejmelkova, D., Jakska, R., Helman, K., Vockova, P., Lateckova, L., Molinsky, J., Maswabi, B. C. L., Alam, M., Kodet, R., Pytlik, R., Trneny, M., Klener, P. (2016). Targeting of BCL2 Family Proteins with ABT-199 and Homoharringtonine Reveals BCL2- and MCL1-Dependent Subgroups of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Clin Cancer Res*, *22*(5), 1138-1149. doi:10.1158/1078-0432.ccr-15-1191
- Klanova, M., & Klener, P. (2020). BCL-2 Proteins in Pathogenesis and Therapy of B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas. *Cancers (Basel)*, *12*(4). doi:10.3390/cancers12040938
- Klanova, M., Sehn, L. H., Bence-Bruckler, I., Cavallo, F., Jin, J., Martelli, M., Sellam, G., Punnoose, E. A., Szafer-Glusman, E., Bolen, C. R., Oestergaard, M. Z., Fingerle-Rowson, G. R., Nielsen, T., Trneny, M. (2019). Integration of cell of origin into the clinical CNS International Prognostic Index improves CNS relapse prediction in DLBCL. *Blood*, *133*(9), 919-926. doi:10.1182/blood-2018-07-862862
- Klapper, W., Kreuz, M., Kohler, C. W., Burkhardt, B., Szczepanowski, M., Salaverria, I., Hummel, M., Loeffler, M., Pelissery, S., Woessmann, W., Schwänen, C., Trümper, L., Wessendorf, S., Spang, R., Hasenclever, D., Siebert, R. (2012). Patient age at diagnosis is associated with the molecular characteristics of diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, *119*(8), 1882-1887. doi:10.1182/blood-2011-10-388470



- Kridel, R., & Dietrich, P. Y. (2011). Prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol*, *12*(13), 1258-1266. doi:10.1016/s1470-2045(11)70140-1
- Kuo, H. P., Ezell, S. A., Schweighofer, K. J., Cheung, L. W. K., Hsieh, S., Apatira, M., Sirisawad, M., Eckert, K., Hsu, S. J., Chen, C. T., Beaupre, D. M., Versele, M., Chang, B. Y. (2017). Combination of Ibrutinib and ABT-199 in Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Follicular Lymphoma. *Mol Cancer Ther*, *16*(7), 1246-1256. doi:10.1158/1535-7163.mct-16-0555
- Kuppers, R., Klein, U., Hansmann, M. L., & Rajewsky, K. (1999). Cellular origin of human B-cell lymphomas. *N Engl J Med*, *341*(20), 1520-1529. doi:10.1056/nejm199911113412007
- LeBien, T. W., & Tedder, T. F. (2008). B lymphocytes: how they develop and function. *Blood*, *112*(5), 1570-1580. doi:10.1182/blood-2008-02-078071
- Lenz, G., & Staudt, L. M. (2010). Aggressive lymphomas. *N Engl J Med*, *362*(15), 1417-1429. doi:10.1056/NEJMra0807082
- Lenz, G., Wright, G., Dave, S. S., Xiao, W., Powell, J., Zhao, H., Xu, W., Tan, B., Goldschmidt, N., Iqbal, J., Vose, J., Bast, M., Fu, K., Weisenburger, D. D., Greiner, T. C., Armitage, J. O., Kyle, A., May, L., Gascoyne, R. D., Connors, J. M., Troen, G., Holte, H., Kvaloy, S., Dierickx, D., Verhoef, G., Delabie, J., Smeland, E. B., Jares, P., Martinez, A., Lopez-Guillermo, A., Montserrat, E., Campo, E., Braziel, R. M., Miller, T. P., Rimsza, L. M., Cook, J. R., Pohlman, B., Sweetenham, J., Tubbs, R. R., Fisher, R. I., Hartmann, E., Rosenwald, A., Ott, G., Muller-Hermelink, H-K., Wrench, D., Lister, T. A., Jaffe, E. S., Wilson, W. H., Chan, W. C., Staudt, L. M. (2008). Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas. *N Engl J Med*, *359*(22), 2313-2323. doi:10.1056/NEJMoa0802885
- Lenz, G., Wright, G. W., Emre, N. C., Kohlhammer, H., Dave, S. S., Davis, R. E., Carty, S., Lam, L. T., Shaffer, A. L., Xiao, W., Powell, J., Rosenwald, A., Ott, G., Muller-Hermelink, H. K., Gascoyne, R. D., Connors, J. M., Campo, E., Jaffe, E. S., Delabie, J., Smeland E. B., Rimsza, L. M., Fisher, R. I., Weisenburger, D. D., Chan, W. C., Staudt, L. M. (2008). Molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma arise by distinct genetic pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *105*(36), 13520-13525. doi:10.1073/pnas.0804295105
- Lister, T. A., Crowther, D., Sutcliffe, S. B., Glatstein, E., Canellos, G. P., Young, R. C., Rosenberg, S. A., Coltman, C. A., Tubiana, M. (1989). Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol*, *7*(11), 1630-1636. doi:10.1200/jco.1989.7.11.1630
- Lumish, M., Falchi, L., Imber, B. S., Scordo, M., von Keudell, G., & Joffe, E. (2021). How we treat mature B-cell neoplasms (indolent B-cell lymphomas). *J Hematol Oncol*, *14*(1), 5. doi:10.1186/s13045-020-01018-6
- Martin, D. R., & Semelka, R. C. (2006). Health effects of ionising radiation from diagnostic CT. *Lancet*, *367*(9524), 1712-1714. doi:10.1016/s0140-6736(06)68748-5
- Miehlke, S., Meining, A., Morgner, A., Bayerdorffer, E., Lehn, N., Stolte, M., Graham, D. Y., Go, M. F. (1998). Frequency of vacA genotypes and cytotoxin activity in Helicobacter pylori associated with low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Clin Microbiol*, *36*(8), 2369-2370.
- Montoto, S., & Fitzgibbon, J. (2011). Transformation of indolent B-cell lymphomas. *J Clin Oncol*, *29*(14), 1827-1834. doi:10.1200/jco.2010.32.7577
- Moormeier, J. A., Williams, S. F., & Golomb, H. M. (1990). The staging of non-Hodgkin's lymphomas. *Semin Oncol*, *17*(1), 43-50.

- Morschhauser, F., Feugier, P., Flinn, I. W., Gasirowski, R., Greil, R., Illés, Á., Johnson, N. A., Larouche, J. F., Lugtenburg, P. J., Patti, C., Salles, G. A., Treny, M., de Vos, S., Mir, F., Samineni, D. Kim, S. Y., Jiang, Y., Punnoose, E., Sinha, A., Clark, E., Spielewoy, N., Humphrey, K., Bazeos, A., Zelenetz, A. D. (2021). A phase 2 study of venetoclax plus R-CHOP as first-line treatment for patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, *137*(5), 600-609. doi:10.1182/blood.2020006578
- Morton, L. M., Wang, S. S., Devesa, S. S., Hartge, P., Weisenburger, D. D., & Linet, M. S. (2006). Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*, *107*(1), 265-276. doi:10.1182/blood-2005-06-2508
- Murphy, K. M., Travers, P., Walport, M., Janeway, C. (2008): Janeway's Immunobiology. 7<sup>th</sup> ed. (pp. 7-14). New York: Garland Science.
- Musshoff, K. (1977). [Clinical staging classification of non-Hodgkin's lymphomas (author's transl)]. *Strahlentherapie*, *153*(4), 218-221.
- Neelapu, S. S., Locke, F. L., Bartlett, N. L., Lekakis, L. J., Miklos, D. B., Jacobson, C. A., Braunschweig, I., Oluwole, O. O., Siddiqi, T., Timmerman, J. M., Stiff, P. J., Friedberg, J. W., Flinn, I. W., Goy, A., Hill, B. T., Smith, M. R., Deol, A., Farooq, U., McSweeney, P., Munoz, J., Avivi, I., Castro, J. E., Westin, J. R., Chavez, J. c., Ghobadi, A., Komanduri, K.V., Levy, R., Jacobsen, E. D., Witzig, T. E., Reagan, P., Bot, A., Rossi, J., Navale, L., Jiang, Y., Aycock, J., Elias, M., Chang, D., Wieszorek, J., Go, W. Y. (2017). Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*, *377*(26), 2531-2544. doi:10.1056/NEJMoa1707447
- Niitsu, N., Okamoto, M., Miura, I., & Hirano, M. (2009). Clinical features and prognosis of de novo diffuse large B-cell lymphoma with t(14;18) and 8q24/c-MYC translocations. *Leukemia*, *23*(4), 777-783. doi:10.1038/leu.2008.344
- Nowakowski, G. S., Chiappella, A., Witzig, T. E., Spina, M., Gascoyne, R. D., Zhang, L., Flament, J., Repici, J., Vitolo, U. (2016). ROBUST: Lenalidomide-R-CHOP versus placebo-R-CHOP in previously untreated ABC-type diffuse large B-cell lymphoma. *Future Oncol*, *12*(13), 1553-1563. doi:10.2217/fon-2016-0130
- Nowakowski, G. S., Hong, F., Scott, D. W., Macon, W. R., King, R. L., Habermann, T. M., Wagner-Johnston, N., Casulo, C., Wade, J L., Nagargoje, G. G., Reynolds, C. M., Cohen, J. B., Khan, N., Amengual, J. E., Richards, K. L., Little, R. F., Leonard, J. P., Friedberg, J. W., Kostakoglu, L., Kahl, B. S., Witzig, T. E. (2021). Addition of Lenalidomide to R-CHOP Improves Outcomes in Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma in a Randomized Phase II US Intergroup Study ECOG-ACRIN E1412. *J Clin Oncol*, *Jco2001375*. doi:10.1200/jco.20.01375
- Orellana-Noia, V. M., Reed, D., McCook, A. A., Sen, J. M., Barlow, C. M., Malecek, M. K., Watkins, M., Kahl, B. S., Spinner, M. A., Advani, R., Voorhees, T. J., Snow, A., Grover, N. S., Ayers, A., Romancik, J., Liu, Y., Huntington, S. F., Chavez, J. C., Saeed, H., Lazaryan, A., Raghunathan, V., Spurgeon, S. E., Ollila, T. A., Del Prete, C., Olszewski, A., Ayers, E. C., Landsburg, D. J., Echaliier, B., Lee, J., Kamdar, M., Caimi, P. F., Fu, T., Liu, J., David, K. A., Alharthy, H., Law, J., Karmali, R., Shah, H., Stephens, D. M., Major, A., Rojek, A. E., Smith, S. M., Yellala, A., Kallam, A., Nakhoda, S., Khan, N., Sohail, M. A., Hill, B. T., Barrett-Campbell, O., Lansigan, F., Switchenko, J., Cohen, J., Portell, C. A. (2021). Single-route CNS prophylaxis for aggressive non-Hodgkin lymphomas: real-world outcomes from 21 US academic institutions. *Blood*. doi:10.1182/blood.2021012888

- Ott, G., Klapper, W., Feller, A. C., Hansmann, M. L., Möller, P., Stein, H., Rosenwald, A., Fend, F. (2019). Revidierte Fassung der 4. Ausgabe der WHO-Klassifikation maligner Lymphome. *Pathologe*, *40*(2), 157-168. doi:10.1007/s00292-018-0456-4
- Ott, M. M., Horn, H., Rosenwald, A., & Ott, G. (2013). [Grey zone lymphomas: limitations of the classification of aggressive B-cell lymphomas]. *Pathologe*, *34*(3), 225-232. doi:10.1007/s00292-013-1745-6
- Oyama, T., Ichimura, K., Suzuki, R., Suzumiya, J., Ohshima, K., Yatabe, Y., Yokoi, T., Kojima, M., Kamiya, Y., Taji, H., Kagami, Y., Ogura, M., Saito, H., Morishima, Y., Nakamura, S. (2003). Senile EBV+ B-cell lymphoproliferative disorders: a clinicopathologic study of 22 patients. *Am J Surg Pathol*, *27*(1), 16-26.
- Oyama, T., Yamamoto, K., Asano, N., Oshiro, A., Suzuki, R., Kagami, Y., Morishima, Y., Takeuchi, K., Izumo, T., Mori, S., Ohshima, K., Suzumiya, J., Nakamura, N., Abe, M., Ichimura, K., Sato, Y., Yoshino, T., Naoe, T., Shimoyama, Y., Kamiya, Y., Kinoshita, T., Nakamura, S. (2007). Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders constitute a distinct clinicopathologic group: a study of 96 patients. *Clin Cancer Res*, *13*(17), 5124-5132. doi:10.1158/1078-0432.ccr-06-2823
- Park, S., Lee, J., Ko, Y. H., Han, A., Jun, H. J., Lee, S. C., Hwang, I. G., Park, Y. H., Ahn, J. S., Jung, C. W., Kim, K., Ahn, Y. C., Kang, W. K., Park, K., Kim, W. S. (2007). The impact of Epstein-Barr virus status on clinical outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, *110*(3), 972-978. doi:10.1182/blood-2007-01-067769
- Pasqualucci, L., & Dalla-Favera, R. (2015). The genetic landscape of diffuse large B-cell lymphoma. *Semin Hematol*, *52*(2), 67-76. doi:10.1053/j.seminhematol.2015.01.005
- Perkins, A. S., & Friedberg, J. W. (2008). Burkitt-Lymphoma in adults. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 341-348. doi:10.1182/asheducation-2008.1.341
- Pfreundschuh, M. (2010). How I treat elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, *116*(24), 5103-5110. doi:10.1182/blood-2010-07-259333
- Pfreundschuh, M., Kuhnt, E., Trumper, L., Osterborg, A., Trneny, M., Shepherd, L., Gill, D. S., Walewski, J., Pettengell, R., Jaeger, U., Zinzani, P. L., Shilberg, O., Kvaloy, S., de Nully Brown, P., Stahel, R., Milpied, N., López-Guillermo, A., Poeschel, V., Grass, S., Loeffler, M., Murawski, N. (2011). CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MIInT) Group. *Lancet Oncol*, *12*(11), 1013-1022. doi:10.1016/s1470-2045(11)70235-2
- Pfreundschuh, M., Trumper, L., Kloess, M., Schmits, R., Feller, A. C., Rube, C., Rudolph, C., Reiser, M., Hossfeld, D. K., Eimermacher, H., Hasenclever, D., Schmitz, Loeffler, M. (2004). Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood*, *104*(3), 634-641. doi:10.1182/blood-2003-06-2095
- Pfreundschuh, M., Trumper, L., Osterborg, A., Pettengell, R., Trneny, M., Imrie, K., Ma, D., Gill, D., Walewski, J., Zinzani, P-L., Stahel, R., Kvaloy, S., Shpilberg, O., Jaeger, U., Hansen, M., Lehtinen, Tuula, López-Guillermo, A., Corrada, C., Scheliga, A., Milpied, N., Mendila, M., Rashford, M., Kuhnt, E., Loeffler, M. (2006). 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 (MIInT) Group. *Lancet Oncol*, *7*(5), 379-391. doi:10.1016/s1470-2045(06)70664-7

- A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. (1993). *N Engl J Med*, 329(14), 987-994. doi:10.1056/nejm199309303291402
- Puckrin, R., El Darsa, H., Ghosh, S., Peters, A., Owen, C., & Stewart, D. (2021). Ineffectiveness of high-dose methotrexate for prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Hematol*, 96(7), 764-771. doi:10.1002/ajh.26181
- Purroy, N., Bergua, J., Gallur, L., Prieto, J., Lopez, L. A., Sancho, J. M., García-Marco, J. A., Castellví, J., Montes-Moreno, S., Batlle, A., Gonzalez de Villambrosia, S., Carnicero, F., Ferrando-Lamana, L., Piris, M. P., Lopez, A. (2014). Long-term follow-up of dose-adjusted EPOCH plus rituximab (DA-EPOCH-R) in untreated patients with poor prognosis large B-cell lymphoma. A phase II study conducted by the Spanish PETHEMA Group. *Br J Haematol*. doi:10.1111/bjh.13273
- Purtilo, D. T., Cassel, C., & Yang, J. P. (1974). Letter: Fatal infectious mononucleosis in familial lymphohistiocytosis. *N Engl J Med*, 291(14), 736. doi:10.1056/nejm197410032911415
- Rajewsky, K. (1996). Clonal selection and learning in the antibody system. *Nature*, 381(6585), 751-758. doi:10.1038/381751a0
- Rice, T. W., Rodriguez, R. M., & Light, R. W. (2006). The superior vena cava syndrome: clinical characteristics and evolving etiology. *Medicine (Baltimore)*, 85(1), 37-42. doi:10.1097/01.md.0000198474.99876.f0
- Rosenwald, A., Wright, G., Chan, W. C., Connors, J. M., Campo, E., Fisher, R. I., Gascoyne, R. D., Muller-Hermelink, H. K., Smeland, E. B., Giltnane, J. M., Hurt, E. M., Zhao, H., Averett, L., Yang, L., Wilson, W. H., Jaffe, E. S., Simon, R., Klausner, R. D., Powell, J., Duffey, P. L., Longo, D. L., Greiner, T. C., Weisenburger, D. D., Sanger, W. G., Dave, B. J., Lynch, J. C., Vose, J., Armitage, J. O., Montserrat, E., López-Guillermo, A., Grogan, T. M., Miller, T. P., LeBlanc, M., Ott, G., Kvaloy, S., Delabie, J., Holte, H., Krajci, P., Stokke, T., Staudt, L. M. (2002). The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*, 346(25), 1937-1947. doi:10.1056/NEJMoa012914
- Savage, K. J., Johnson, N. A., Ben-Neriah, S., Connors, J. M., Sehn, L. H., Farinha, P., Horsman, D. E., Gascoyne, R. D. (2009). MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. *Blood*, 114(17), 3533-3537. doi:10.1182/blood-2009-05-220095
- Savage, K. J., Slack, G. W., Mottok, A., Sehn, L. H., Villa, D., Kansara, R., Kridel, R., Steidl, C., Ennishi, D., Tan, K. L., Ben-Neriah, S., Johnson, N. A., Connors, J. M., Farinha, P., Scott, D. W., Gascoyne, R. D. (2016). The impact of dual expression of MYC and BCL2 by immunohistochemistry on the risk of CNS relapse in DLBCL. *Blood*. doi:10.1182/blood-2015-10-676700
- Schaefer, N. G., Hany, T. F., Taverna, C., Seifert, B., Stumpe, K. D., von Schulthess, G. K., & Goerres, G. W. (2004). Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease: coregistered FDG PET and CT at staging and restaging--do we need contrast-enhanced CT? *Radiology*, 232(3), 823-829. doi:10.1148/radiol.2323030985
- Schmitz, N., Nickelsen, M., Ziepert, M., Haenel, M., Borchmann, P., Schmidt, C., Viardot, A., Bentz, M., Peter, N., Ehninger, G., Doelken, G., Ruebe, C., Truemper, L., Rosenwald, A., Pfreundschuh, M., Loeffler, M., Glass, B. (2012). 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*, 13(12), 1250-1259. doi:10.1016/s1470-2045(12)70481-3

- Schmitz, N., Zeynalova, S., Nickelsen, M., Kansara, R., Villa, D., Sehn, L. H., . . . Savage, K. J. (2016). CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. *J Clin Oncol*, 34(26), 3150-3156. doi:10.1200/jco.2015.65.6520
- Schmitz, R., Wright, G. W., Huang, D. W., Johnson, C. A., Phelan, J. D., Wang, J. Q., Roulland, S., Kasbekar, M., Young, R. M., Shaffer, A. L., Hodson, D. J., Xiao, W., Yang, Y., Zhao, H., Xu, W., Liu, X., Zhou, B., Du, W., Chan, W. C., Jaffe, E. S., Gascoyne, R. D., Connors, J. M., Campo, E., Lopez-Guillermo, A., Rosenwald, A., Ott, G., Delabie, J., Rimsza, L. M., Tay Kuang, Wei, K., Zelenetz, A. D., Leonard, J. P., Bartlett, N. L., Tran, B., Shetty, J., Zhao, Y., Soppet, D. R., Pittaluga, S., Wilson, W. H., Staudt, L. M. (2018). Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*, 378(15), 1396-1407. doi:10.1056/NEJMoa1801445
- Schuster, S. J., Bishop, M. R., Tam, C. S., Waller, E. K., Borchmann, P., McGuirk, J. P., Jäger, U., Jaglowski, S., Andreadis, C., Westin, J. R., Fleury, I., Bachanova, V., Foley, S. S., Ho, P. J., Mielke, S., Magenau, J.M., Holte, H., Pantano, S., Pacaud, L. B., Awasthi, R., Chu, J., Anak, Ö., Salles, G., Maziarz, R. T. (2018). Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 380(1), 45-56. doi:10.1056/NEJMoa1804980
- Scott, D. W., Mottok, A., Ennishi, D., Wright, G. W., Farinha, P., Ben-Neriah, S., Kridel, R., Barry, G. S., Hother, C., Abrisqueta, P., Boyle, M., Meissner, B., Telenius, A., Savage, K. J., Sehn, L. H., Slack, G. W., Steidl, C., Staudt, L. M., Connors, J. M., Rimsza, L. M., Gascoyne, R. D. (2015). 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*, 33(26), 2848-2856. doi:10.1200/jco.2014.60.2383
- Scott, D. W., Wright, G. W., Williams, P. M., Lih, C. J., Walsh, W., Jaffe, E. S., Rosenwald, A., Campo, E., Chan, W. C., Connors, J. M., Smeland, E. B., Mottok, A., Braziel, R. M., Ott, G., Delabie, J., Tubbs, R. R., Cook, J. R., Weisenburger, D. D., Greiner, T. C., Glinzmann-Gibson, B. J., Fu, K., Staudt, L. M., Gascoyne, R. D., Rimsza, L. M. (2014). Determining cell-of-origin subtypes of diffuse large B-cell lymphoma using gene expression in formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *Blood*, 123(8), 1214-1217. doi:10.1182/blood-2013-11-536433
- Sehn, L. H., Berry, B., Chhanabhai, M., Fitzgerald, C., Gill, K., Hoskins, P., Klasa, R., Savage, K. J., Shenkier, T., Sutherland, J., Gascoyne, R. D., Connors, J. M. (2007). The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*, 109(5), 1857-1861. doi:10.1182/blood-2006-08-038257
- Sehn, L. H., Herrera, A. F., Flowers, C. R., Kamdar, M. K., McMillan, A., Hertzberg, M., Assouline, S., Kim, T. M., Kim, W. S., Ozcan, M., Hirata, J., Penuel, E., Paulson, J. N., Cheng, J., Ku, G., Matasar, M. J. (2020). Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*, 38(2), 155-165. doi:10.1200/jco.19.00172
- Shipp, M. A. (1994). Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: who has "high-risk" disease? *Blood*, 83(5), 1165-1173.

- Snuderl, M., Kolman, O. K., Chen, Y. B., Hsu, J. J., Ackerman, A. M., Dal Cin, P., Ferry, J. A., Harris, N. L., Hasserjian, R. P., Zukerberg, L. R., Abramson, J. S., Hochberg, E. P., Lee, H., Lee, A. I., Toomey, C. E., Sohani, A. R. (2010). B-cell lymphomas with concurrent IGH-BCL2 and MYC rearrangements are aggressive neoplasms with clinical and pathologic features distinct from Burkitt-Lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol*, 34(3), 327-340. doi:10.1097/PAS.0b013e3181cd3aeb
- Stiff, P. J., Unger, J. M., Cook, J. R., Constine, L. S., Couban, S., Stewart, D. A., Shea, T. C., Porcu, P., Winter, J. N., Kahl, B. S., Miller, T. P., Tubbs, R. R., Marcellus, D., Friedberg, J. W., Barton, K. P., Mills, G. M., LeBlanc, M., Rimsza, L. M., Forman, S. J., Fisher, R. I. (2013). Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*, 369(18), 1681-1690. doi:10.1056/NEJMoa1301077
- Swerdlow, S. H., Campo, E., Pileri, S. A., Harris, N. L., Stein, H., Siebert, R., Advani, R., Ghielmini, M., Salles, G. A., Zelenetz, A. D., Jaffe, E. S. (2016). The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 127(20), 2375-2390. doi:10.1182/blood-2016-01-643569
- Tilly, H., Gomes da Silva, M., Vitolo, U., Jack, A., Meignan, M., Lopez-Guillermo, A., Walewski, J., André, M., Johnson, P. W., Pfreundschuh, M., Ladetto, M. (2015). Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 26 Suppl 5, v116-125. doi:10.1093/annonc/mdv304
- Vaidya, R., & Witzig, T. E. (2014). Prognostic factors for diffuse large B-cell lymphoma in the R(X)CHOP era. *Ann Oncol*, 25(11), 2124-2133. doi:10.1093/annonc/mdu109
- Valera, A., Lopez-Guillermo, A., Cardesa-Salzmann, T., Climent, F., Gonzalez-Barca, E., Mercadal, S., Espinosa, I., Novelli, S., Briones, J., Mate, K. L., Salamero, O., Snacho, J. M., Arenillas, L., Serrano, S., Erill, N., Martínez, D., Castillo, P., Rovira, J., Martínez, A., Campo, E., Colomo, L. (2013). MYC protein expression and genetic alterations have prognostic impact in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Haematologica*, 98(10), 1554-1562. doi:10.3324/haematol.2013.086173
- van Besien, K., Ha, C. S., Murphy, S., McLaughlin, P., Rodriguez, A., Amin, K., Forman, A., Romaguera, J., Hagemester, F., Younes, A., Bachier, C., Sarris, A., Sobocinski, K. S., Cox, J. D., Cabanillas, F. (1998). Risk factors, treatment, and outcome of central nervous system recurrence in adults with intermediate-grade and immunoblastic lymphoma. *Blood*, 91(4), 1178-1184.
- Vitolo, U., Seymour, J. F., Martelli, M., Illerhaus, G., Illidge, T., Zucca, E., Campo, E., Ladetto, M. (2016). Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 27(suppl 5), v91-v102. doi:10.1093/annonc/mdw175
- Vitolo, U., Trněný, M., Belada, D., Burke, J. M., Carella, A. M., Chua, N., Abrisqueta, P., Demeter, J., Flinn, I., Hong, X., Kim, W. S., Pinto, A., Shi, Y-K., Tatsumi, Y., Oestergaard, M., Wenger, M., Fingerle-Rowson, G., Catalani, O., Nielsen, T., Martelli, M., Sehn, L. H. (2017). Obinutuzumab or Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*, 35(31), 3529-3537. doi:10.1200/jco.2017.73.3402
- Weisenburger, D. D. (1994). Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma: recent findings regarding an emerging epidemic. *Ann Oncol*, 5 Suppl 1, 19-24.

- Wilson, W. H. (2006). Drug resistance in diffuse large B-cell lymphoma. *Semin Hematol*, 43(4), 230-239. doi:10.1053/j.seminhematol.2006.07.005
- Wilson, W. H., Bromberg, J. E., Stetler-Stevenson, M., Steinberg, S. M., Martin-Martin, L., Muniz, C., Sancho, J. M., Caballero, M. D., Davidis, M., A., Brooimans, R. A., Sanchez-Gonzalez, B., Salar, A., González-Barca, E., Ribera, J. M., Shovlin, M., Filie, A., Dunleavy, K., Mehrling, T., Orfao, A. (2014). Detection and outcome of occult leptomeningeal disease in diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt-Lymphoma. *Haematologica*, 99(7), 1228-1235. doi:10.3324/haematol.2013.101741
- Wilson, W. H., Dunleavy, K., Pittaluga, S., Hegde, U., Grant, N., Steinberg, S. M., Raffeld, M., Gutierrez, M., Chabner, B. C., Staudt, L., Jaffe, E. S., Janik, J. E. (2008). Phase II study of dose-adjusted EPOCH and rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of germinal center and post-germinal center biomarkers. *J Clin Oncol*, 26(16), 2717-2724. doi:10.1200/jco.2007.13.1391
- Wilson, W. H., Grossbard, M. L., Pittaluga, S., Cole, D., Pearson, D., Drbohlav, N., Steinberg, S. M., Little, R. F., Janik, J., Guitierrez, M., Raffeld, M., Staudt, L., Cheson, B. D., Longo, D. L., Harris, N., Jaffe, E. S., Chabner, B. A., Wittes, R., Balis, F. (2002). Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas: a pharmacodynamic approach with high efficacy. *Blood*, 99(8), 2685-2693.
- Wilson, W. H., Jung, S. H., Porcu, P., Hurd, D., Johnson, J., Martin, S. E., Czuczman, M., Lai, R., Said, J., Chadburn, A., Jones, D., Dunleavy, K., Canellos, G., Zelenetz, A. D., Cheson, B. D., Hsi, E. D. (2012). A Cancer and Leukemia Group B multi-center study of DA-EPOCH-rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of outcome by molecular subtype. *Haematologica*, 97(5), 758-765. doi:10.3324/haematol.2011.056531
- Wilson, W. H., Pittaluga, S., Nicolae, A., Camphausen, K., Shovlin, M., Steinberg, S. M., Roschewski, M., Staudt, L. M., Jaffe, E. S., Dunleavy, K. (2014). A prospective study of mediastinal gray-zone lymphoma. *Blood*, 124(10), 1563-1569. doi:10.1182/blood-2014-03-564906
- Wilson, W. H., Teruya-Feldstein, J., Fest, T., Harris, C., Steinberg, S. M., Jaffe, E. S., & Raffeld, M. (1997). Relationship of p53, bcl-2, and tumor proliferation to clinical drug resistance in non-Hodgkin's lymphomas. *Blood*, 89(2), 601-609.
- Wolf, G. L., Arenson, R. L., & Cross, A. P. (1989). A prospective trial of ionic vs nonionic contrast agents in routine clinical practice: comparison of adverse effects. *AJR Am J Roentgenol*, 152(5), 939-944. doi:10.2214/ajr.152.5.939
- Xie, Y., Pittaluga, S., & Jaffe, E. S. (2015). The histological classification of diffuse large B-cell lymphomas. *Semin Hematol*, 52(2), 57-66. doi:10.1053/j.seminhematol.2015.01.006
- Younes, A., Sehn, L. H., Johnson, P., Zinzani, P. L., Hong, X., Zhu, J., Patti, C., Belada, D., Samoilova, O., Suh, C., Leppä, S., Rai, S., Tugut, M., Jurczak, W., Cheung, M. C., Gurion, R., Yeh, S. P., Lopez-Hernandez, A., Dührsen, U., Thieblemont, C., Chiatton, C. S., Balasubramanian, S., Carey, J., Liu, G., Shreeve, S. M., Sun, S., Zhuang, S. H., Vermeulen, J., Staudt, K. M., Wilson, W. (2019). 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*, 37(15), 1285-1295. doi:10.1200/jco.18.02403
- Young, L. S., & Murray, P. G. (2003). Epstein-Barr virus and oncogenesis: from latent genes to tumours. *Oncogene*, 22(33), 5108-5121. doi:10.1038/sj.onc.1206556

- Young, R. C., Howser, D. M., Anderson, T., Fisher, R. I., Jaffe, E., & DeVita, V. T., Jr. (1979). Central nervous system complications of non-Hodgkin's lymphoma. The potential role for prophylactic therapy. *Am J Med*, 66(3), 435-443.
- Ziepert, M., Hasenclever, D., Kuhnt, E., Glass, B., Schmitz, N., Pfreundschuh, M., & Loeffler, M. (2010). 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*, 28(14), 2373-2380. doi:10.1200/jco.2009.26.2493
- Ziepert, M., Schmits, R., Trumper, L., Pfreundschuh, M., & Loeffler, M. (2008). Prognostic factors for hematotoxicity of chemotherapy in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*, 19(4), 752-762. doi:10.1093/annonc/mdm54



## 7. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Karen Korfsmeier, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Ansprechen und progressionsfreies Überleben von Patienten mit neu diagnostiziertem aggressivem B-Non-Hodgkin-Lymphom unter Etoposid-haltiger Immunchemotherapie (Response and progression-free survival of patients with newly diagnosed aggressive B-cell non-Hodgkin´s lymphoma under etoposid-based immunochemotherapy)“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

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

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

---

Datum

---

Unterschrift

## **8. Lebenslauf**

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

## **9. Danksagung**

An dieser Stelle gilt mein Dank zunächst meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Antonio Pezzutto, für die Bereitstellung dieses Themas, sowie der stets freundlichen Hilfe und Unterstützung bei dieser Arbeit. Insbesondere der konstruktive Austausch zum Abschluss hat diese Arbeit vorangetrieben und mitgeprägt.

Ich möchte mich bei Frau Dr. Corinna Leng für die Betreuung dieser Arbeit bedanken. Danke für das unerschöpfliche Fachwissen und Motivation. Trotz eigener Arbeit und Familie, hat sich Frau Leng stets Kraft und Zeit genommen, um mich bei meiner Arbeit zu unterstützen und zu motivieren. Regelmäßige Gespräche auf fachlicher und persönlicher Ebene waren stets eine große Hilfe für mich. Danke dafür!

Zuletzt, aber nicht im geringsten Maße weniger wichtig möchte ich mich bei meiner Familie bedanken. Meinem Partner Ansgar und unserem Sohn Oskar. Ohne Euch als Motivation in meinem Rücken hätte diese Arbeit kein Ende gefunden.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern und deren unermüdliche Unterstützung, mich auf jedem Schritt meiner beruflichen Ausbildung zu begleiten, zu ermutigen und stets fest an mich zu glauben. Diese Arbeit ist für euch.

# 10. Bescheinigung des akkreditierten Statistikers



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Name, Vorname: Korfsmeier, Karen  
Emailadresse: Karen.Korfsmeier@charite.de  
Matrikelnummer: 210582  
PromotionsbetreuerIn: Dr. Corinna Leng  
Promotionsinstitution/ Klinik: Onkologie/Hämatologie CBF



## Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Karen Korfsmeier innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBIKE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 12.10.2017
- Termin 2: 20.8.2019

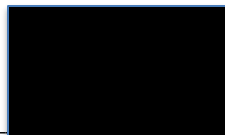
Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Hinweis auf explorative Datenanalyse ohne Adjustierung für multiples Testen.
- Angabe von lost-to-follow up in bezug auf das PFS bis 12 Monate
- Cox regression mit Adjustierung für Confounder ist aufgrund der geringen Eventzahl kritisch zu beurteilen.

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 20.8.2019

Name des Beraters/ der Beraterin: Dr. rer.nat Sophie K. Piper



CHARITÉ  
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN  
für Biometrie und Klinische Epidemiologie  
Campus Charité Mitte  
Charitéplatz 1 | D-10117 Berlin  
Suchtelnschrift: Rehel-Hirsch-Weg 5

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel