

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinikum rechts der Isar
Abteilung für Hämatologie und Onkologie (Med. Klinik III)
(Chefarzt: Univ.-Prof. Dr. Chr. Peschel)

Ifosfamid, Epirubicin und Etoposid +/- Rituximab bei refraktären oder
rezidierten B-Zell Lymphomen: eine Analyse der
Remissionsinduktion und Stammzellmobilisation

Andrea Maria Müller

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München
zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. Chr. Peschel
2. Priv.-Doz. Dr. Chr. Meyer zum Büschenfelde

Die Dissertation wurde am 03.11.2008 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 18.03.2009 angenommen.

ABSTRACT

Einleitung

Die Chemotherapie mit Ifosfamid, Epirubicin und Etoposid (IEV) ist ein effektives Behandlungsprotokoll für refraktäre/rezidierte Non-Hodgkin-Lymphome (NHL). Es ist auch ein hervorragendes Protokoll zur Stammzellmobilisation. Für Rituximab konnte nachgewiesen werden, dass es Ansprechraten, das ereignisfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben bei B-Zell NHL verbessert. Ziel der hier vorgelegten Arbeit war die Auswirkung der Hinzunahme von Rituximab zur IEV-Chemotherapie in Bezug auf die Effektivität und die Toxizität zu untersuchen.

Material und Methoden

In diese retrospektive Analyse wurden 85 Patienten eingeschlossen, die an einem Zentrum mit IEV oder Rituximab-IEV (R-IEV) bei refraktärem/rezidiertem B-Zell NHL therapiert wurden. Es wurden Ansprechraten, behandlungsbedingte Toxizität, Stammzellmobilisation und Überleben betrachtet.

Ergebnisse

67 Patienten wurden mit einer IEV-Chemotherapie und 18 Patienten mit einer R-IEV Immunochemotherapie behandelt. Das Gesamtansprechen (ORR) bei mit IEV therapierten Patienten betrug 40,7% (18,6% CR; 22,0% PR). Das Gesamtansprechen der mit R-IEV behandelten Patienten betrug 68,8% (37,5% CR, 31,3% PR). Neutropenes Fieber wurde bei 23,4% der IEV-Zyklen beobachtet und bei 19,4% der R-IEV-Zyklen. 94,9% der Patienten, die IEV erhalten hatten mobilisierten eine ausreichende Zahl an Stammzellen, während dies bei 93,8% der mit R-IEV mobilisierten Patienten der Fall war. Bei 55 Patienten wurde nach (R-)IEV eine Hochdosischemotherapie und eine autologe Stammzelltransplantation (auto-SZT) durchgeführt. Die mittlere Überlebenszeit betrug 60,0 Monate (IEV) und 19,5 Monate (R-IEV, $p=0,31$) für alle Patienten und wurde für die Patienten, die eine Hochdosischemotherapie mit Stammzelltransplantation erhalten haben, im Beobachtungszeitraum noch nicht erreicht.

Diskussion

Das Hinzufügen von Rituximab zur IEV-Rezidivtherapie verbessert die partiellen und kompletten Remissionsraten bei refraktären oder rezidierten B-Zell NHL. Der überwiegende

Teil der hier analysierten Patienten hatte die Primärtherapie ohne die Zugabe von Rituximab erhalten, so dass für die meisten Patienten der R-IEV-Gruppe Rituximab erstmals appliziert wurde.

Die Analyse der Stammzellmobilisation ergab in Konkordanz mit anderen bereits publizierten Daten in Bezug auf Salvagetherapien mit D-HAP vs. R-D-HAP, CHOP vs. R-CHOP und ICE vs. R-ICE, dass Rituximab hierauf keinen negativen Einfluss hat. Die Rate an Patienten, bei denen nach IEV und R-IEV erfolgreich Stammzellen mobilisiert werden konnten ist im Vergleich zu den platinhaltigen Rezidivschemas wie (R)-D-HAP oder (R)-ICE gut und übertrifft diese Protokolle deutlich in Bezug auf diesen Parameter. Dies ist besonders zu betonen, da in der hier untersuchten Gruppe der Anteil an Patienten mit zweitem oder dritten Rezidiv höher ist als in den prospektiv durchgeführten Studien mit platinhaltigen Salvagetherapien.

Die Analyse der Toxizität wurde in dieser retrospektiven Studie durch 2 gut dokumentierbare Parameter durchgeführt: Die Rate an Fieber in Neutropenie und den Bedarf an Blutprodukten nach der Chemotherapie mit IEV vs. R-IEV. Bezüglich der Inzidenz an Fieber in Neutropenie ergab sich kein signifikanter Unterschied in den beiden Armen. Anzumerken ist, dass die Hämatotoxizität von IEV und R-IEV erheblich ist und insgesamt 3 Patienten an Fieber in Neutropenie mit nachfolgender Sepsis nach der IEV-Chemotherapie verstarben. Alle Todesfälle traten nach IEV und keiner nach R-IEV auf, allerdings wurden weniger Zyklen R-IEV analysiert. Ein Vergleich mit prospektiv durchgeführten Studien mit anderen Salvage-Protokollen ist bezüglich dieses Parameters besonders schwierig, da in prospektiven Studien ausschließlich Patienten mit einem guten Allgemeinzustand und mit weniger Vortherapien untersucht worden sind. In Bezug auf den Bedarf an Blutprodukten ergab sich kein signifikanter Unterschied, wobei ein Trend zu einem höheren Verbrauch von Erythrozytenkonzentraten bei R-IEV gegenüber IEV erkennbar ist.

Die Analyse der Ansprechraten auf R-IEV vs. IEV ergab einen Vorteil für die Immunochemotherapie gegenüber der alleinigen Chemotherapie; ein Ergebnis, das bereits bei den Salvagetherapien R-D-HAP vs. D-HAP und R-ICE vs. ICE beschrieben worden ist. Besonders zu diskutieren ist deshalb das Ergebnis, dass kein Überlebensvorteil für die Patienten zu erkennen ist, die nach R-IEV mit besserer Remission zur autologen SZT gekommen sind als die Patienten nach IEV. Dies kann unter anderem auf die Unausgewogenheit der Gruppen in Bezug auf die zugrunde liegenden Diagnosen zurückgeführt werden; in der R-IEV Gruppe war

der Anteil an Patienten mit hochmaligner Histologie im Vergleich zur IEV-Gruppe deutlich höher. Zudem befanden sich in der R-IEV-Gruppe mehr Patienten, die bereits in der Vortherapie Rituximab erhalten hatten. Die Refraktärität oder das frühe Rezidiv nach rituximabhaltiger Primärtherapie werden als schlechte prognostische Faktoren angesehen, so dass in Bezug auf diesen Punkt die R-IEV-Gruppe im Vergleich zur IEV-Gruppe einen höheren Anteil an Patienten mit schlechtem Risiko bezüglich des rezidivfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens aufwies.

Zusammenfassend kann für IEV und für R-IEV ein sehr gutes Potential zur Mobilisierung und Sammlung von Blutstammzellen bei rezidivierten oder refraktären hoch- *und* niedrig-malignen B-NHL festgestellt werden. Die Zugabe von Rituximab erhöht die Ansprechrate und verbessert die Ansprechtiefe von IEV ohne dabei die Toxizität substantiell zu erhöhen oder das Potential zur Stammzellmobilisation zu verschlechtern. Die höhere Ansprechrate führt zu einer höheren Rate an Patienten, die nach der Salvagechemotherapie mit R-IEV mit kompletter oder partieller Remission für eine Hochdosistherapie gefolgt von autologer SZT in Frage kommen. Ein Vorteil der R-IEV-Gruppe gegenüber der IEV-Gruppe nach der autologen Transplantation bezüglich des Überlebens oder des ereignisfreien Überlebens ließ sich am hier untersuchten Patientenkollektiv nicht dokumentieren. Der Vergleich mit anderen Salvageprotokollen ist schwierig, da oftmals nur Teilaspekte des hier beschriebenen Gesamtkonzeptes beschrieben worden sind (Ansprechrate nach Salvagetherapie oder Stammzellmobilisation). Daten zu dem Gesamtkonzept (Salvagetherapie -> Remissionsrate -> Mobilisierungsrate -> Hochdosistherapie + autologe SZT -> Gesamtüberleben) sind für die ICE und R-ICE für Patienten mit hochmalignem B-NHL, nicht aber für D-HAP und R-D-HAP verfügbar. Eine laufende multizentrische Phase III-Studie („CORAL“) testet R-D-HAP vs. R-ICE bei rezidivierten oder refraktären hochmalignen B-Zell-Lymphomen.

Aktuell wird von unserer Gruppe eine retrospektive Analyse der am Klinikum rechts der Isar mit D-HAP und R-D-HAP behandelten Patienten mit der gleichen Fragestellung der vorgelegten Arbeit durchgeführt, hiernach sollte ein erster approximativer Vergleich bezüglich der Parameter Ansprechrate, Toxizität und Stammzellmobilisationspotential zwischen (R)-IEV und (R)-D-HAP möglich sein.

INHALTSVERZEICHNIS

Abstract	i
Inhaltsverzeichnis	ii
Abbildungsverzeichnis	iii
Danksagungen/Widmungen	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
Tabellenverzeichnis	vii
1. Einleitung	
1.1.Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome	2
1.2.Therapie der Non-Hodgkin-Lymphome	7
1.2.1.Chemotherapie	7
1.2.2.Strahlentherapie	9
1.2.3.Therapie mit monoklonalen Antikörpern	11
1.2.3.1.Rituximab	13
1.2.3.2.Radioimmunkonjugate	14
1.2.4.Hochdosistherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation	15
1.2.4.1.Prinzip der autologen Stammzelltransplantation	15
1.2.4.2.Indikation zur Hochdosistherapie	16
1.2.4.3.Durchführung von Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation	17
1.2.4.4.Stammzellquellen	20
1.2.4.5.Definition der hämatopoetischen Stammzelle als CD34-positive Zelle	22
1.2.4.6.Vorteile von Blutstammzellen gegenüber Knochenmark	25
1.2.4.7.Autologe Stammzelltransplantation bei niedrig malignen Lymphomen	27
1.2.4.8.Allogene Stammzelltransplantation bei niedrig malignen Lymphomen	28
1.2.4.9.Autologe Stammzelltransplantation bei hochmalignen Lymphomen	29
1.2.4.10.Allogene Stammzelltransplantation bei hochmalignen Lymphomen	29
1.3.Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	30
2. Material und Methoden	
2.1. Patienten und Grunderkrankung	32
2.2.Indikation zur Rezidivchemo- oder Salvagetherapie mit (R-)IEV	38
2.3.(R-)IEV als Therapie	39
2.4.Bestimmung des Ansprechens auf die Rezidiv-/oder Salvagetherapie	41
2.5.Stammzellmobilisation und –sammlung mit (R-)IEV und G-CSF	42
2.6.Beurteilung der Mobilisation unter IEV und R-IEV	44
2.7.Versagen der Mobilisation	45
2.8.Analyse der Toxizität von IEV und R-IEV	46
3. Ergebnisse	
3.1.Ansprechen auf (R-) IEV	47
3.2.Mobilisation vom Stammzellen durch (R-)IEV	50
3.3.Versagen der Mobilisation unter (R-)IEV	53
3.4.Toxizität von (R-)IEV	54
3.4.1 Auslösung infektiöser Komplikationen durch IEV und R-IEV	54
3.4.2 Abschätzung der Hämatotoxizität über die Zahl transfundierter Blutprodukte	56
3.5.Ansprechen des Patientenkollektivs auf die autologe Stammzelltransplantation	59
3.6.Überlebensraten des Patientenkollektivs	62
4. Diskussion	
4.1.Heterogenität des Patientenkollektivs	68
4.2.Altersverteilung des Patientenkollektivs	69

<u>4.3. Ansprechen des Tumors auf (R-)IEV im Literaturvergleich</u>	<u>70</u>
<u>4.4. Mobilisation von Stammzellen durch (R-)IEV im Literaturvergleich</u>	<u>75</u>
<u>4.5. Anteil tatsächlich transplantierte Patienten unter allen geplanten Transplantationen</u>	<u>79</u>
<u>4.6. Analyse der Toxizität von (R-)IEV</u>	<u>80</u>
<u>4.7. Ergebnisse nach Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation</u>	<u>81</u>
<u>4.8. Überlebensdaten im Literaturvergleich</u>	<u>82</u>
<u>4.9. Stand der Therapie und Rolle von IEV</u>	<u>85</u>

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

	<i>Seite</i>
Abbildung 1: Antikörperwirkung	12
Abbildung 2: Altersverteilung im gesamten Patientenkollektiv	37
Abbildung 3: Anzahl der applizierten Zyklen pro Chemotherapie mit IEV bzw. R-IEV	39
Abbildung 4: Remission bei IEV und R-IEV	49
Abbildung 5: Anzahl gesammelter Stammzellen für IEV bzw. R-IEV	51
Abbildung 6: Zyklen mit neutropenem Fieber bei (R-)IEV	55
Abbildung 7: Anzahl transfundierter Erythrozytenkonzentrate pro Zyklus IEV/R-IEV	57
Abbildung 8: Anzahl transfundierter Thrombozytenkonzentrate pro Zyklus IEV/R-IEV	58
Abbildung 9: Überlebenskurven im Vergleich bei transplantierten und nicht transplantierten Patienten	63
Abbildung 10: Überlebenskurven der transplantierten Patienten für IEV und R-IEV im Vergleich	64
Abbildung 11: Überlebenskurven für hochmalignen und niedrigmalignen Lymphome bei transplantierten Patienten im Vergleich	65
Abbildung 12: Überlebenskurven für (R-)IEV als 2nd-line Therapie und >2nd line Therapie bei transplantierten Patienten im Vergleich	66
Abbildung 13: Gesamtüberleben aller in dieser Arbeit eingeschlossener Patienten	66
Abbildung 14: Ereignisfreies Überleben aller in dieser Arbeit eingeschlossener Patienten	67
Abbildung 15: Response bei hochmalignem B-NHL	71
Abbildung 16: Response bei niedrigmalignen NHL	72

DANKSAGUNGEN/WIDMUNGEN

Mein besonderer Dank gilt Dr. Helge Menzel, der die Idee zu dieser Arbeit hatte und der mir mit seiner ansteckenden Begeisterung für die Stammzelltransplantation den Einstieg in dieses Thema sehr erleichtert hat. Ohne seine unerschöpfliche Motivation wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Danken möchte ich auch Dr. Ullrich Keller für seine Arbeit an der Publikation der Ergebnisse.

Darüber hinaus gilt mein Dank Dr. Jens Stollfuß, der sich viel Zeit genommen hat, unklarer CT-Bilder nachträglich zu befunden.

Weiterhin danke ich Robert Peter für die hervorragende Dokumentation und Archivierung in der Aphareseseinheit und Dagmar Wäscher für die Sammlung von Follow up Daten.

Außerdem gilt mein Dank den vielen Mitarbeitern der Archive des Rechts der Isar, die jederzeit hilfsbereit waren.

Des Weiteren möchte ich den vielen Hausärzten danken, die mir mit wertvollen Informationen in zahllosen Faxnachrichten über den weiteren Verlauf der Patienten sehr weitergeholfen haben.

Vor allem aber danke ich meiner Familie für ihre Unterstützung und Liebe, ohne die ich nie soweit gekommen wäre.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzung

ACD	Acidum Citricum + Dextrose
ACVBP	Adriamycin, Cyclophosphamid, Vindesin, Bleobmycin und Prednison
ADCC	Antikörperabhängige Zytotoxizität (Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity)
AF	Anreicherungsfaktor
AK	Antikörper
ALCL	anaplastisches Großzelllymphom (Anaplastic Large Cell Lymphoma)
BEAM	Carmustin, Melphalan, Cytarabin, Etoposid
B-NHL	B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
CEEP	Cyclophosphamid, Epirubicin, Vindesin und Prednisolon
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon
CD	cluster of differentiation (Immunphänotypische Oberflächenmerkmale von Zellen)
CDC	Komplementabhängige Zytotoxizität (Complement Depending Cytotoxicity)
CFU-GM	Colony Forming Units granulocyte-macrophage
CLL	chronische lymphatische Leukämie
CT	Computertomographie
CTC	gebräuchliche Toxizitätskriterien (Common Toxicity Criteria)
CTx	Chemotherapie
CR	komplette Remission (complete remission)
Dexa-BEAM	Dexamethason, BCNU, Etoposid, Ara-C und Melphalan
D-HAB	Dexamethason, hochdosiertes AraC und Cis-Platin
DLBCL	Diffus Großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffus Large B-Cell Lymphoma)
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EFS	Ereignisfreies Überleben (Event Free Survival)
EK	Erythrozytenkonzentrat
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor)
GM-CSF	Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor
GVHD	Graft Versus Host Disease
GVL	Graft Versus Leukemia-Effekt
H	high-grade
HD-Therapie /HDCTx	Hochdosischemotherapie
HLA	humanes Leukozytenantigen
ICE	Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid
ID	Identifikationsnummer
IPI	international prognostic index
FL	follikuläres Lymphom
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
ICE	Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid
IEV	Ifosfamid, Epirubicin und VP16 (Etoposid)
KG	Körpergewicht
Kg	Kilogramm
KM	Knochenmark
L	low-grade
LDH	Laktatdehydrogenase
MALT	schleimhautassoziiertes lymphatisches Gewebe (Mucosa Associated Lymphoid Tissue)
LGL	T-large granulated leucemia

MC	Methothrexat und Ara-C
MCL	Mantelzelllymphom
MCP	Mitoxantron, Chlorambucil und Prednisolon
MRT	Magnetresonanztomographie
µg	Mikrogramm
NC	keine Veränderung (no change)
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NK-Zellen	natürliche Killerzellen
NOD	nicht fettleibig diabetisch (Non-Obese Diabetic)
ORR	Gesamtansprechen (Overall Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PD	fortschreitende Erkrankung (progressive disease)
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression free survival)
PR	partielle Remission (partial remission)
R	Rituximab
RICE	Rituximab+ICE
R-IEV	Rituximab+IEV
RAIT	Radioimmuntherapie
REAL	Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms
SCID	Schwerer kombinierter Imundefekt (Severe Combined Immunodeficiency)
SZT (SCT)	Stammzelltransplantation (Stem Cell Transplantation)
TBI	Ganzkörperbestrahlung (Total Body Irradiation)
TK	Thrombozytenkonzentrat
UK	unbekannt (unknown)
VIP	Vincristin, Ifosfamid, Cisplatin
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel

TABELLENVERZEICHNIS

	<i>Seite</i>
Tabelle 1: Einteilung der Non-Hodgkin-Lymphome nach der WHO-Klassifikation(48)	3
Tabelle 2: Modifizierte Ann-Arbor-Klassifikation für NHL(2)	5
Tabelle 3: Kriterien und Einteilung für den IPI und den FLIPI (48)	6
Tabelle 4: Chemotherapieschemata für CHOP, D-HAP, ICE, Dexamethason-BEAM und IEV	30
Tabelle 5: Auflistung aller Patienten mit Geschlecht, Grunderkrankung und Einteilung in high- und low-grade-Lymphome;	33
Tabelle 6: Gegenüberstellung von Geschlechts-, Alters-, Histologie-	36
Tabelle 7: Anzahl der Therapien vor IEV bzw. R-IEV	40
Tabelle 8: Ansprechen auf IEV vs. R-IEV	48
Tabelle 9: Anzahl von Zyklen mit und ohne neutropenem Fieber bei IEV/R-IEV	54
Tabelle 10: Signifikanzanalyse der Anteile transfusionspflichtiger Zyklen bei IEV/R-IEV	56
Tabelle 11: Zusammenstellung aller Patienten mit kompletter Remission nach Transplantation	60
Tabelle 12: Ursachen für geplante, aber nicht durchgeführte Transplantationen	61
Tabelle 13: Ansprechen auf (R-)IEV bei hochmalignen NHL	71
Tabelle 14: Ansprechen auf (R-)IEV bei niedrigmalignen NHL	72
Tabelle 15: Ansprechraten der vorliegenden Arbeit im Vergleich mit publizierten Studien	74
Tabelle 16: Mobilisation mit IEV/R-IEV	75
Tabelle 17: Vergleich des Mobilisationserfolgs bei IEV, R-IEV, ICE und RICE	77
Tabelle 18: Vergleich des Anteils durchgeführter Transplantationen bei IEV, R-IEV, ICE und RICE	79

1.1. Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome

Die heterogene Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome ist in Bezug auf ihre Einteilung sehr komplex. Im Lauf der Zeit wurden verschiedene Klassifikationen entwickelt. Das Hauptproblem bestand hierbei lange Zeit in der Frage, nach welchen Kriterien diese Lymphome eingeteilt werden sollen. So basierten manche Einteilungen nur auf morphologischen Aspekten, während andere sich vor allem auf Therapieansprechen und Überlebensraten bezogen. In den Vereinigten Staaten beispielsweise wurden die Lymphome nach klinischen Gesichtspunkten eingeteilt: Im Vordergrund stand die Frage nach dem natürlichen Verlauf und dem Therapieansprechen. Die daraus entstehende Working Formulation teilt die Lymphome daher nur in niedrigmaligne, intermediär und hochmaligne ein (23). In Europa dagegen und hier hauptsächlich in Kiel wurden histologische und zytologische Kriterien in den Vordergrund gestellt (Kiel-Klassifikation)(23). Aufgrund dieser unterschiedlichen Klassifikationen ergaben sich lange Zeit Schwierigkeiten in der Interpretation von Studienergebnissen, da die Studienpopulationen aufgrund unterschiedlicher Klassifikation dies- und jenseits des Atlantiks kaum vergleichbar waren. Im Jahre 1994 wurden von der International Lymphoma Study Group erstmals die verschiedenen Einteilungskriterien zusammengeführt. Bei der hier erarbeiteten Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms (R.E.A.L.) wurden Morphologie, Immunphänotypisierung, genetische Besonderheiten und klinische Eigenschaften zur Lymphomklassifikation herangezogen. Dabei wurde auch betont, dass je nach Krankheitsentität den verschiedenen Kriterien eine unterschiedliche Bedeutung zukommt (37). Auf der Basis der REAL-Klassifikation wurde dann von 1995 bis

2001 die „World Health Organization (WHO) Classification“ von einem Komitee aus amerikanischen und europäischen Pathologen entwickelt. Dieses Schema erweiterte die Klassifikationsmöglichkeiten der R.E.A.L.-Klassifikation auf myeloische und histiozytische Neoplasien (37). Zusätzlich wurde für die Entwicklung dieser Klassifikation ein Gremium aus Hämatologen und Onkologen („Clinical Advisory Committee“) gebildet, das die Anwendbarkeit, klinische Relevanz und Reproduzierbarkeit der WHO-Klassifikation überprüfen sollte. Für die endgültige Festlegung der Klassifikation wurde dieses Gremium zu strittigen Punkten befragt (38). Tabelle 1 zeigt die derzeit gültige WHO-Klassifikation der malignen Lymphome aufgeteilt nach dem klinischen Verlauf in indolente, aggressive und hoch aggressive Entitäten.

Tabelle 1: Einteilung der Non-Hodgkin-Lymphome nach der WHO-Klassifikation(48)

Indolente Lymphome

B-Zell-Neoplasien

Chronisch Lymphatische B-Zell-Leukämie

Lymphoplasmazytisches Lymphozytom

Plasmazellmyelom (Plasmozytom)

Haarzelleukämie

Follikuläres Lymphom (FL), Grad I und II

Marginalzonen-B-Zell-Lymphom

Mantelzellenlymphom

T-Zell-Neoplasien

T-large-granulated Leukämie (LGL)

Mukosis fungoides

T-Prolymphozyten-Leukämie

NK-Zell-Neoplasien

NK-Zell-Lymphozyten Leukämie

Aggressive Lymphome

B-Zell-Neoplasien

Follikuläres Lymphom (FL), Grad III

Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom

Mantelzellenlymphom

T-Zell-Neoplasien

Peripheres T-Zell Lymphom

Anaplastisches großzelliges Lymphom

Hoch aggressive Lymphome

B-Zell-Neoplasien

Burkitt Lymphom

Precursor-B-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie

T-Zell-Neoplasien

Adult T-Cell Lymphoma

Precursor T-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie

Neben der Einteilung in verschiedene Untergruppen von Lymphomen durch den Pathologen ist es - wie bei allen Arten maligner Tumore - wichtig, unterschiedliche klinische Stadien für alle Lymphome festzulegen. Für die nodalen Lymphome erfolgt die Einteilung nach der modifizierten Ann-Arbor-Klassifikation. Im Stadium I ist ein Lymphknoten oder ein extranodaler Herd (Stadium IE) vom Lymphom befallen. Im Stadium II erstreckt sich die Krankheit auf zwei oder mehr Lymphknoten oder extranodale Herde, wobei wichtig ist, dass der Befall entweder ausschließlich oberhalb oder unterhalb des Zwerchfells zu finden ist. Im Stadium III sind Lymphknoten oder extranodale Herde auf beiden Seiten des Zwerchfells zu finden, während das Stadium IV durch diffusen Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe, wie beispielsweise des Knochenmarks oder der Leber gekennzeichnet ist. Bei Patienten mit bestimmten Symptomen, so genannte B-Symptome, wie Fieber über 38°C, Nachtschweiß oder mehr als 10% ungewolltem Gewichtsverlust in den 6 Monaten vor Diagnosestellung wird dem Stadium außerdem noch der Buchstabe „B“ hinzugefügt. Patienten ohne derartige Symptome erhalten den Buchstaben „A“ (39).

Tabelle 2 stellt die modifizierte Ann-Arbor-Klassifikation zur Einteilung von Non-Hodgkin-Lymphomen nochmals dar.

Tabelle 2: Modifizierte Ann-Arbor-Klassifikation für NHL(2)

Stadium	Eigenschaften
I	Befall einer Lymphknotenregion oder eines extralymphatischen Organs
II	Befall mehrerer Lymphatischer Regionen oder extralymphatischer Organe über- oder unterhalb des Zwerchfells
III	Befall von mehreren Lymphatischen Regionen und / oder extralymphatischen Organen ober- und unterhalb des Zwerchfells
IV	Lymphknotenbefall mit diffusem oder disseminiertem Befall extralymphatischer Organe

Zusatz:
A: ohne Allgemeinsymptome
B: mit Fieber (>38°C) u./o. Nachtschweiß u./o. Gewichtsverlust (>10% in den letzten 6 Monaten) ohne sonstige Erklärung

Es wurde festgestellt, dass die Prognose von Lymphompatienten nicht nur vom Stadium der Krankheit abhängig ist. Beispielsweise weisen Patienten mit Follikulärem Lymphom in Abhängigkeit von ihrem Alter starke Unterschiede in Bezug auf ihre Überlebenszeit auf (53).

Diese unterschiedlichen Überlebenszeiten machten eine differenziertere Prognosebestimmung notwendig. Dafür war es wichtig, alle Faktoren zu bestimmen, die einen Einfluss auf die Überlebenszeit des Patienten haben und bereits bei Diagnosestellung erkennbar sind. Daraus wurden verschiedene Indizes entwickelt, die helfen, Patienten in Gruppen mit unterschiedlicher Prognose zu unterteilen. Im internationalen prognostischen Index (IPI) für die hochmalignen Lymphome wird neben dem Stadium das Alter, der Allgemeinzustand (ECOG PS: „Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status“), der Lactatdehydrogenase (LDH) -Serumspiegel und die Anzahl extranodaler Herde berücksichtigt. Nach einem Punktesystem werden diese Informationen für jeden Patienten in einen Zahlenwert umgewandelt, die Zahlen addiert und die Summe einer Risikogruppe zugeordnet (60).

Speziell für die füllikulären Lymphome wurde der FLIPI („Follicular Lymphoma International Prognostic Index“) entwickelt. Dieser berücksichtigt auch die

Hämoglobinkonzentration im Blut, lässt dafür aber den Allgemeinzustand unberücksichtigt. Patienten die nach dem IPI in die Gruppe mit niedrigem Risiko fallen, werden nach dem FLIPI weiter unterteilt in niedriges und intermediäres Risiko. Dieses Prognosesystem ist besser geeignet, das Gesamtüberleben bei FL vorherzusagen und eine geeignete Therapie festzulegen als der IPI (63). Tabelle 3 stellt die beiden Indizes und ihre Kriterien zusammen. Aufgezählt sind jeweils Kriterien, die einen Punkt im Wertungssystem erhalten, sowie die Einteilung der daraus entstehenden Werte in Risikogruppen.

Tabelle 3: Kriterien und Einteilung für den IPI und den FLIPI (48)

IPI		FLIPI	
Alter >60 Jahre		Alter > 60 Jahre	
LDH-Spiegel im Serum erhöht		LDH-Spiegel im Serum erhöht	
Stadium ≥ 3		Stadium ≥ 3	
Anzahl extranodaler Herde ≥ 2		Anzahl nodaler Herde > 4	
ECOG PS ≥ 2		Hämoglobinkonz. im Blut <12g/dl	
Niedriges Risiko	0-1	Niedriges Risiko	0-1
Mittleres Risiko	2	Mittleres Risiko	2
Hohes Risiko	3-5	Hohes Risiko	≥ 3

Diese verschiedenen Einteilungssysteme nach Histologie und Ausbreitung des Tumors sowie nach prognostisch wichtigen Kriterien helfen dabei, die Therapie auszuwählen, welche im jeweiligen Fall die größten Aussichten auf lang anhaltende Remission oder dauerhafte Heilung verspricht.

1.2. Therapie der Non-Hodgkin-Lymphome

1.2.1. Chemotherapie

Die Indikation zur Chemotherapie wird bei follikulären B-Zell-Lymphomen und anderen niedrigmalignen NHL dann gestellt, wenn ein Stadium III oder IV mit Bulky Disease oder mit B-Symptomen oder mit Knochenmarksuppression oder eine Verdrängung mit Funktionseinschränkung eines anderen Organs vorliegt (z.B. die Kompression eines Harnleiters mit Aufstau der Niere). Einen Einfluss hat des Weiteren die Histologie mit dem Grading des Lymphoms und die Erhöhung der Lactatdehydrogenase (LDH). Zusammengefasst wurden die Faktoren zur Risikoeinteilung des follikulären Lymphoms allerdings erst im „Follicular Lymphoma International Prognostic Index“ (FLIPI), also nach dem Zeitraum, in dem die meisten der hier untersuchten Patienten behandelt wurden (71).

Bei den hochmalignen Lymphomen besteht bei Diagnosestellung unabhängig von Stadium und Krankheitslokalisation die Indikation für eine aggressive Therapie. Für die Behandlung der Non-Hodgkin-Lymphome stehen zahlreiche therapeutische Möglichkeiten zur Verfügung. Zuerst wurden die zytotoxische Chemotherapie und die Strahlentherapie in Abhängigkeit vom Erkrankungsstadium eingesetzt. Der Tumor wird bei der Chemotherapie mit Substanzen bekämpft, die auf unterschiedliche Art zum Absterben von Zellen führen. Einige dieser Stoffe schädigen das Erbgut der Zelle, andere stören den Spindelapparat bei der Zellteilung oder greifen in wichtige Vorgänge des Zellstoffwechsels ein. Durch diese Mechanismen werden am stärksten Zellen mit hoher Teilungsrate geschädigt, zu denen die meisten malignen Tumorzellen zählen. Allerdings werden auch andere Gewebe mit hohem Zellumsatz in Mitleidenschaft gezogen, wie zum Beispiel die Hämatopoese, die Haarfollikel oder das Darmepithel. Daraus resultieren die häufigsten Nebenwirkungen der zytotoxischen Chemotherapie: Veränderungen des

Blutbildes im Sinne einer Anämie, Thrombopenie und Leukopenie. Außerdem kann es zu Alopezie und Mukositis kommen.

Die Chemotherapie alleine ist aber nicht ausreichend zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen. So verbessert diese Therapiemethode beispielsweise bei niedrig malignen Lymphomen der B-Zell-Reihe (CLL, follikuläre Lymphome) zwar das progressionsfreie Überleben (progression-free survival: PFS), das Gesamtüberleben (overall survival: OS) bleibt allerdings unbeeinflusst.

Fortgeschrittene niedrigmaligne B-NHL lassen sich mit alleiniger konventionell dosierter Chemotherapie nicht heilen (2).

Im Gegensatz dazu kann z. B. das diffus großzellige B-NHL (DLBCL: Diffuse Large B-Cell Lymphoma) als häufiger Vertreter der hochmalignen NHL durch konventionell dosierte Chemotherapie auch im fortgeschrittenen Stadium III oder IV geheilt werden. Als Standardchemotherapie galt hier für mehr als 20 Jahre die Kombination aus Cyclophosphamid, Adriamycin, Vincristin und Prednison (CHOP) (69).

Es wurden verschiedene Versuche unternommen, Alternativen für das CHOP-Protokoll zu finden. Jedoch zeigte sich im Vergleich, dass das CHOP-Protokoll mit einer PFS-Rate von 41%, einer OS-Rate von 54% 3 Jahre nach Therapieabschluss sowie 1% Tod durch Toxizität unter den konventionellen Chemotherapieschemata die beste Therapie darstellte. Jedoch ist eine Rezidivrate von 59% innerhalb von 36 Monaten unbefriedigend(25). Deshalb mussten neue Methoden gefunden werden, um das therapeutische Spektrum zu erweitern und die Prognose zu verbessern. Das klassische CHOP-Schema wurde durch den CD20-Antikörper Rituximab erweitert. Seit ca. 3 Jahren kann diese Kombination als Standardtherapie betrachtet werden.

1.2.2. Strahlentherapie

Eine dieser weiteren Möglichkeiten zur Tumorreduktion liefert die Strahlentherapie, da die meisten Lymphome sehr strahlensensibel sind (33). Dabei wird das Zielvolumen, welches durch Größe und Form des Tumors bestimmt wird, von außen bestrahlt. Dabei steigt die Belastung für das umliegende gesunde Gewebe mit der applizierten Dosis und der Größe des Zielvolumens. Aus diesem Grund ist die primäre externe Strahlentherapie frühen Stadien von Lymphomen vorbehalten, weil hier kleine Tumoren mit kleinen Strahlenfeldern behandelt werden können. Im Stadium I kann die alleinige Bestrahlung kurativ sein (33). Meist wurde jedoch in den Stadien I und II eine Kombination aus Bestrahlung und Chemotherapie gewählt. Neuere Daten zeigten nun bei hochmalignen NHL für Patienten im Alter <60 Jahren einen Vorteil für 6 Zyklen einer gegenüber CHOP intensivierten Chemotherapie bestehend aus Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vindesin, Bleomycin und Prednison (ACVBP) gegenüber 3 Zyklen CHOP gefolgt von Involved-Field-Bestrahlung (67). Eine Bewertung dieser Daten für Patienten im Alter >60 ist schwierig. Bei Patienten dieser Alterklasse kann der theoretische Vorteil der intensivierten Chemotherapie durch eine erhöhte Toxizität verloren gehen. Zudem erfolgte in der oben genannten Studie die Therapie ohne den Zusatz des monoklonalen Antikörpers Rituximab, dessen Einsatz beim B-NHL die Effektivität der Chemotherapie steigert (64).

Für die Patienten mit fortgeschrittenen oder disseminierten Lymphomen ist die alleinige externe Bestrahlung aufgrund der resultierenden Feldgrößen keine vertretbare Therapieoption (7). Hier stellt die Strahlentherapie jedoch dann eine Ergänzung zur konventionellen Chemotherapie dar, wenn nach Abschluss der Chemotherapie noch ein relevanter Rest eines großen Lymphombulks verbleibt. So ist in vielen Protokollen die Bestrahlung einer Läsion, die vor Beginn der

Chemotherapie einen Durchmesser von > 5 cm aufgewiesen hat, integraler Bestandteil des Therapiekonzeptes (54).

1.2.3. Therapie mit monoklonalen Antikörpern

Von einer völlig anderen Seite wird die Bekämpfung des Tumors durch die Immuntherapie angegangen. Dabei werden monoklonale Antikörper verwendet, die an Antigene der Tumorzellen binden. Diese Antikörper bewirken durch unterschiedliche Mechanismen die Zerstörung der Tumorzelle.

Beim Vorgang der „Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity“ (ADCC) bindet der Antikörper mit der Antigen bindenden Region an die Zielzelle und mit dem Fc-Fragment an FC-Rezeptor positive Effektorzellen des Immunsystems, zum Beispiel an Makrophagen. Infolge dessen wird die Zielzelle durch den aktivierten Makrophagen zerstört.

Einen anderen Wirkmechanismus stellt die „Complement Depending Cytotoxicity“ (CDC) dar. Dabei aktiviert der Antikörper das Komplementsystem, wodurch die Zielzelle lysiert wird.

Neu entdeckt wurde die Fähigkeit von Antikörpern, die Zielzelle durch Aktivierung Apoptose auslösender Signaltransduktionskaskaden zu zerstören.

Außerdem sind bestimmte Antikörper in der Lage Bindungsstellen für andere Liganden zu blockieren, deren Bindung somit zu verhindern und auf diese Weise wichtige Signaltransduktionskaskaden zu blockieren (39).

Die folgende Abbildung stellt diese Vorgänge nochmals graphisch dar.

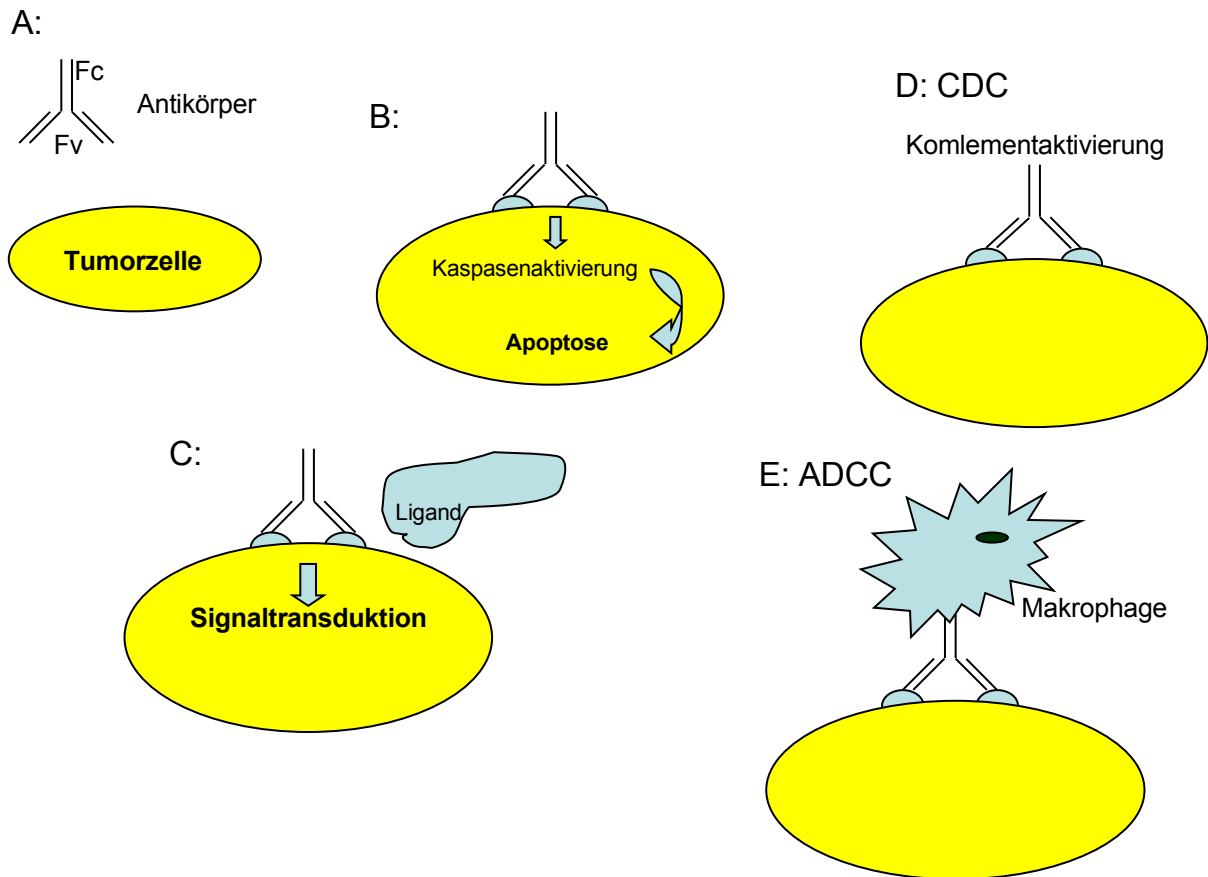


Abbildung 1: Antikörperwirkung: A: schematische Darstellung der Tumorzelle und des Antikörpers mit Fc- und Fv-Region; B: Bindung des Antikörpers an Rezeptor der Zielzelle → Kaspasenaktivierung und Apoptoseauslösung; C: Bindung des AK an die Tumorzelle → verhindert Bindung von Liganden → Blockade wichtiger Signaltransduktionskaskaden; D: Bindung des AK an die Tumorzelle; Aktivierung des Komplementsystems und Lyse der Tumorzelle; E: Bindung des AK an die Zielzelle regt Makrophagen zur Phagozytose der Zielzelle an;

Eine *conditio sine qua non* für die Wirkung eines monoklonalen Antikörpers ist die Expression des Zielantigens auf der malignen Zellpopulation (14). Idealerweise sollte das Antigen auf allen Zellen des Tumors exprimiert werden und es sollten möglichst keine Antigen-negativen Klone auftreten, da diese überleben und damit eine neue Progression bewirken würden. Andererseits sollte der Antikörper auch danach ausgewählt werden, dass möglichst kein oder zumindest wenig gesundes Gewebe das Antigen trägt und somit von der Antikörperwirkung betroffen wäre.

1.2.3.1. Rituximab

Der gegenwärtig am häufigsten verwendete Antikörper gegen Lymphomzellen ist Rituximab, ein humanisierter muriner Antikörper gegen das humane Antigen CD20 (70).

Dieses Antigen wird auf den meisten Entwicklungsstufen von B-Lymphozyten in unterschiedlichem Ausmaß exprimiert. Reife Plasmazellen verlieren die CD20-Expression. Der natürliche Ligand dieses Phosphoproteins wurde noch nicht definiert, bekannt ist jedoch, dass er eine Rolle bei der Aktivierung und Proliferation der B-Zellen spielt. Durch Bindung monoklonaler Antikörper wie Rituximab an die Bindungsstelle des Rezeptors, die außerhalb der Zielzelle liegt, werden dessen Funktionen blockiert, was zur Apoptose dieser Zelle führt (61).

Das CD20-Antigen wird zwar auch auf normalen, nicht dem malignen Klon angehörenden B-Zellen exprimiert – die durch den Antikörper vermittelte Depletion der B-Zellen ist aber mit wenigen klinischen Nebenwirkungen verknüpft.

Dazu zählen neben unerwünschten hämatologischen Wirkungen wie Neutropenie, Thrombopenie und Anämie auch gastrointestinale Nebenwirkungen wie Nausea und Diarrhoe. Außerdem wurden in Zusammenhang mit der Verabreichung von Rituximab Bronchospasmen, Dyspnoe, Fieber, Kopfschmerzen, Hypertonie sowie Hypotonie und Flushsymptomatik beobachtet (15).

Bei CD20-positiven lymphatischen malignen Erkrankungen ist Rituximab eine sehr effektive Therapieoption und zeigt in Kombination mit CHOP eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens beim DLBCL älterer Patienten gegenüber CHOP alleine. Aus diesem Grund ist R-CHOP hier mittlerweile die Standardtherapie (16), (64).

1.2.3.2. Radioimmunkonjugate

Durch Kombination der oben genannten Immuntherapie mit nuklearmedizinischen Methoden entstand die Radioimmuntherapie (RAIT) mit radioaktiv markierten Antikörpern. Dabei wird ein monoklonaler Antikörper mit einem Radionuklid (zum Beispiel Iod-131 oder Yttrium-90) gekoppelt, um zytotoxische β -Strahlung direkt im Tumor abzugeben und damit selektiv die malignen Zellen zu zerstören (45). Neben der Tumorzelle, an die der Antikörper bindet, werden dabei auch deren Nachbarzellen durch die Strahlung zerstört („crossfire effect“). Im Gegensatz zur externen Bestrahlung wird dabei aber weniger gesundes Gewebe in Mitleidenschaft gezogen und der Tumor kann kontinuierlich über Tage bis Wochen bestrahlt werden. Die dabei abgegebene Strahlung zerstört Tumorzellen innerhalb eines Radius von wenigen Millimetern. Dadurch werden auch die Zellen erreicht, die beispielsweise wegen Diffusionsbarrieren für Antikörper nicht direkt zugänglich sind oder die das Antigen nicht (mehr) exprimieren (66).

Klinisch wurde über den Einsatz von Tositumomab gekoppelt mit I131 bei der Therapie des follikulären Lymphoms im Stadium III –IV in der Erstlinientherapie ein Ansprechen von 95% dokumentiert, wobei 75% der Patienten eine komplette Remission erreichten (45).

Ein weiteres wichtiges Präparat für die Lyphomtherapie ist das Radioimmunkonjugat ^{90}Y -tiuxetan-ibritumomab (Zevalin [®]) (18).

1.2.4. Hochdosistherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation

1.2.4.1. Prinzip der autologen Stammzelltransplantation

Sprechen Patienten nicht ausreichend auf konventionelle Chemotherapie an, oder erleiden ein Rezidiv nach der konventionellen Therapie wird eine hochdosierte Chemo- und/oder Strahlentherapie oder eine Kombination der verschiedenen Therapiemodalitäten eingesetzt, um das Lymphom besser bekämpfen zu können und eine langfristige Remission oder Heilung zu erreichen. Durch die Dosisintensität und die im Vergleich zu einer konventionell dosierten Chemotherapie gesteigerte und verlängerte Myelotoxizität ist diese Therapie für den Patienten nebenwirkungsreicher. Vor allem die ausgeprägte Hämatotoxizität stellt dabei ein klinisches Problem dar. Die hämatopoetische Stammzelltransplantation stellt eine elegante Lösung für die Problematik der verlängerten Aplasiezeit nach einer myeloablativen Therapie dar. Durch die vorherige Gewinnung und Kryokonservierung blutbildender Vorläuferzellen und die Applikation dieser Zellen nach Durchführung der myelotoxischen Therapie wird das Ausmaß der Hämatotoxizität zeitlich eingegrenzt. (32).

1.2.4.2. Indikation zur Hochdosistherapie

Die Patienten mit hochmalignen Lymphomen, die auf eine konventionell dosierte Chemotherapie nicht ausreichend angesprochen haben, oder bei denen nach adäquater Primärtherapie ein frühes Rezidiv auftritt, haben eine schlechte Prognose bei einer konventionell dosierten Rezidivtherapie (8). Für diese Patienten bietet die hochdosierte Chemotherapie gefolgt von einer autologen (oder allogenen) Stammzelltransplantation (SZT) die beste Chance auf eine Heilung (20).

Auch Patienten mit einem niedrig malignen Lymphom, bei denen ein Rezidiv nach der adäquaten Primärtherapie auftritt, haben in der darauf folgenden konventionell dosierten Therapie eine niedrigere Ansprechwahrscheinlichkeit und eine kürzere Dauer des Ansprechens (9). Hier bietet die Hochdosischemotherapie gefolgt von autologer SZT zumindest die Chance auf ein längeres rezidivfreies Intervall (41). Unklar ist derzeit noch, ob die autologe SZT bei diesen Patienten nicht ebenfalls bei einem Teil der Patienten kurativ ist (74).

Die allogene Stammzelltransplantation gewinnt in den letzten Jahren in dieser Indikationsgruppe an Bedeutung, da die ehemals hohe transplantationsassoziierte Mortalitätsrate durch die Einführung moderner Konditionierungsverfahren deutlich vermindert werden konnte (73). Zudem bietet die allogene Transplantation einen zusätzlichen immunologischen Effekt zur Kontrolle der Grunderkrankung (2).

1.2.4.3. Durchführung von Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation

Wird aufgrund des individuellen Krankheitsverlaufs die Indikation zur Hochdosistherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation gestellt, so erfolgt zunächst die klinische Beurteilung, ob der Patient in Bezug auf seinen Allgemeinzustand transplantierbar ist. Hierzu erfolgt die klinische, laborchemische und apparative Diagnostik bezüglich der Organfunktionen von Niere, Herz, Lunge und Leber sowie der Ausschluss potentieller infektiöser Foci. Danach erfolgt eine Rezidivchemotherapie, die idealerweise zwei Ziele verfolgt:

1. Zum einen soll die Erkrankung in eine (erneute) Remission gebracht werden
2. zum anderen soll ein Transplantat gewonnen werden. Als Transplantat eignen sich blutbildende Vorläuferzellen, die aus dem Knochenmark oder – nach Mobilisation – aus dem peripheren Blut gewonnen werden können.

Im günstigsten Fall liegt nach der Rezidivchemotherapie eine komplette Remission vor, die durch die nachfolgende Hochdosischemotherapie konsolidiert wird. Aber auch eine partielle Remission kann durch die HD-Therapie in eine dauerhafte komplette Remission überführt werden.

Als Hochdosistherapie stehen verschiedene hochdosierte Kombinationschemotherapien oder die Kombination von Ganzkörperbestrahlung und Chemotherapie sowie die hochdosierte Radioimmuntherapie (HD-RAIT) zur Verfügung (75). Für die einzelnen Krankheitsentitäten ist die ideale HD-Therapie derzeit allerdings noch nicht definiert.

Auch der Zeitpunkt der HD-Therapie im Krankheitsverlauf ist (noch) nicht exakt festzulegen, da Studien z.B. über den primären Einsatz der Hochdosistherapie bei Patienten mit hochmalignem Lymphomen und hohem IPI-Score, die eine primäre HD-Therapie vs. intensive Chemotherapie ohne Transplantation testen, für die Rituximab-Ära noch nicht abgeschlossen sind (29).

Aus der prä-Rituximab-Zeit liegen jedoch Daten vor, die bei Patienten <60 Jahren mit disseminiertem aggressivem Lymphom den primären Einsatz der HD-CTx gefolgt von einer SZT gegenüber einer Erstlinientherapie mit CHOP rechtfertigen, da hier ein Überlebensvorteil für die Patienten mit der intensiveren Therapie gezeigt werden konnte (55). In dieser Studie wurden 8 Zyklen CHOP mit 2 Zyklen CEEP (Cyclophosphamid 1200 mg/m² Tag 1, Epirubicin 100 mg/m² Tag, Vindesin 3 mg/m² Tag 1 und Prednison 80 mg/m² Tag 1-5) gefolgt von 1 Zyklus MC (Methothrexat 3000 mg/m² und Ara-C 100 mg/m² c.i. Tag 1-5) gefolgt von BEAM und autologer Stammzelltransplantation verglichen.

Auch beim folliculären Lymphom, einem häufigen Vertreter der niedrig malignen B-NHL, liegen noch keine Daten über die primäre Hochdosis-Chemotherapie (HD-Therapie) bezüglich des Erreichens eines Vorteils beim Gesamtüberleben vor (40). Die Hochdosistherapie wird an spezialisierten Zentren durchgeführt. Dies stellt sicher, dass ausreichend Erfahrung bei allen Aspekten der Hochdosistherapie vorliegt: Umgang mit den verwendeten Zytostatika, Nebenwirkungsprofile, Begleitmedikation, Umgang mit Mukositis, Indikationsstellung zur Transfusion und Verfügbarkeit von Blutprodukten, diagnostische Einrichtungen zur Erkennung von Infektionen inkl. mikrobiologischer und virologischer Diagnostik sowie die rasche Verfügbarkeit von Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) sind Voraussetzungen für eine Transplantationseinheit. Erweitert wird dies noch um die Bereiche der Strahlentherapie, wenn Konditionierungsprotokolle mit einer Ganzkörperbestrahlung oder einer nodalen Bestrahlung verwendet werden sollen und um die Nuklearmedizin, wenn zusätzlich hochdosierte Radioimmunkonjugate zum Einsatz kommen.

Der Patient wird nach erfolgreicher Stammzellmobilisation und -sammlung stationär zur Hochdosistherapie aufgenommen. Er erhält einen zentralvenösen Zugang, über den die hochdosierte Chemotherapie verabreicht wird. Es werden Antiemetika und eine Hyperhydratation begleitend zur Chemotherapie gegeben. Zusätzlich erhält der Patient eine prophylaktische antibiotische Gabe von

Ciprofloxacin und gegebenenfalls mit Cotrimoxazol. Bei der autologen SZT ist eine virale Prophylaxe meist nicht notwendig, auch eine antimykotische Prophylaxe wird nicht routinemäßig gegeben. Es erfolgt jedoch eine wöchentliche Diagnostik auf pathogene Erreger in Rachenspülwasser, Urin und Stuhl des Patienten, um gegebenenfalls Infektionen einem Erreger zuzuordnen und im Falle eines fieberhaften Infektes die antibiotische Therapie zielgerichtet einsetzen zu können.

1.2.4.4. Stammzellquellen

In den 60er Jahren gelang der Nachweis von zirkulierenden hämatopoetischen Stammzellen im Blut von Mäusen (31). In den 70er Jahren fanden mehrere Arbeitsgruppen heraus, dass es im peripheren Blut von Menschen mononukleäre Zellen gibt, die *in vitro* granulozytäre und monozytäre Zellkolonien der Hämatopoese bilden können (CFU-GM: Colony-forming units granulocyte-macrophage) (11;51).

Später konnte gezeigt werden, dass bei Hunden, die eine myeloablative Chemotherapie oder eine letale Ganzkörperbestrahlung erhalten hatten, durch Transfusion von mononukleären Zellen aus peripherem Blut die Hämatopoese wiederhergestellt werden konnte (58), (3).

Daraufhin wurde versucht, auch bei Menschen aus dem peripheren Blut mittels Leukapherese hämatopoetische Stammzellen zu sammeln (52). Schließlich gelang Goldman et al. der Nachweis, dass auch beim Menschen die Hämatopoese durch die Transfusion autologer mononukleärer Zellen *in vivo* rekonstituiert werden kann. Dazu wurden bei Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie mononukleäre Zellen gesammelt und kryokonserviert, um sie nach myeloablativer Chemotherapie zu reinfundieren (30). Es konnte gezeigt werden, dass die Hämatopoese dadurch rekonstituiert wurde (35).

Danach folgten weitere Versuche, mittels Leukapherese gesammelte Vorläuferzellen zu transplantieren. Problematisch war dabei vor allem die unter physiologischen Bedingungen niedrige Konzentration hämatopoetischer Vorläuferzellen im peripheren Blut. In der Arbeit von Kessinger et al. beispielsweise waren im Median 8 Leukapheresesitzungen (Range 6-17) notwendig, um eine ausreichende Zahl von Stammzellen zu sammeln (46).

Durch die Beschreibung und den Nachweis der Wirksamkeit der hämatopoetischen Wachstumsfaktoren G-CSF (Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor) und

GM-CSF (Granulozyten Makrophagen-Kolonie stimulierender Faktor) veränderte sich die Technik der Stammzellgewinnung aus dem peripheren Blut entscheidend. Die Erkenntnis, dass sich hämatopoetische Vorläuferzellen durch Chemotherapie gefolgt von der Applikation hämatopoetischer Wachstumsfaktoren aus dem Knochenmark in das periphere Blut mobilisieren lassen war ein wichtiger Schritt in der Entwicklung der autologen Stammzelltransplantation (5), (21). Erst durch die Kombination von Chemotherapie und G-CSF wurde bei einer ausreichend großen Zahl an Patienten mit vertretbarem Aufwand eine Stammzellmobilisation möglich. Auch die Applikation von G-CSF ohne vorangegangene Chemotherapie ist ausreichend für eine Stammzellmobilisation, wenn vorher wenige myelotoxische Chemotherapiezyklen erfolgt sind.

1.2.4.5. Definition der hämatopoetischen Stammzelle als CD34-positive Zelle

Ebenfalls von herausragender Bedeutung war die Entdeckung des CD34-Antigens an der Oberfläche hämatopoetischer Vorläuferzellen. Es wurde erkannt, dass dieses Antigen auf hämatopoetischen Vorläuferzellen, nicht aber auf ausdifferenzierten peripheren Blutzellen exprimiert wird (1).

Im Folgenden werden blutbildende Vorläuferzellen als CD34-positive (CD34⁺) Stammzellen bezeichnet, wenn sie aus dem strömenden Blut mittels Leukapherese gewonnen werden. Dies ist biologisch nicht völlig korrekt, da es CD34-negative blutbildende Vorläuferzellen gibt, die biologisch unreifere Stammzellen darstellen. Klinisch relevant erscheint jedoch die Zellpopulation, die folgende Kriterien erfüllt:

1. Nach myeloablativer Therapie sind die Zellen in der Lage, innerhalb kurzer Zeit eine Hämatopoese mit allen drei Zelllinien zu bilden: Leukozyten, Erythrozyten und Thrombozyten.
2. Dies gilt nach autologer und allogener Transplantation.
3. Bei xenogener Transplantation in NOD-SCID-Mäuse führen die Zellen zu einem Anwachsen einer humanen Hämatopoese.
4. In vitro sind die Zellen in der Lage, in CFU-Assays Kolonien aller Zellreihen zu bilden.

All diese Eigenschaften wurden für CD34⁺ Vorläuferzellen nachgewiesen. Klinisch ist von Vorteil, dass mit der Messung des Oberflächenantigens CD34 eine einfache Methode zur Verfügung steht, um die Zahl hämatopoetischer Vorläuferzellen in einem Transplantat zu beurteilen und das Mindestzahlen definiert sind, bei denen der Erfolg einer Transplantation bezüglich der Rekonstitution der Blutbildung vorhergesagt werden kann.

So ist die Zahl CD34⁺ Zellen, die für eine autologe Transplantation benötigt wird, mit 2×10^6 /kg Körpergewicht des Patienten definiert (42). Ein Transplantat mit weniger Zellen resultiert in einer verzögerten Rekonstitution des Blutbildes (47).

Für die allogene Transplantation wird eine Zahl von 4×10^6 CD34⁺ Zellen/kg KG des Empfängers in einem unselektionierten Blutstammzellpräparat als ausreichend beschrieben (49).

Lange Zeit wurde zur Stammzelltransplantation ausschließlich Knochenmarkblut verwendet. Zur Gewinnung einer ausreichenden Menge an Zellen musste der Spender in Vollnarkose an ungefähr 100 Stellen in den Beckenkamm punktiert werden, da an jeder Stelle nur eine begrenzte Anzahl von Knochenmarkblut entnommen werden kann.

Die Konzentration an CD34⁺ Vorläuferzellen im peripheren Blut ohne den Einsatz hämatopoetischer Wachstumsfaktoren liegt weit unter der im Knochenmark. Im peripheren Blut beträgt die Konzentration an CD34⁺ Zellen nur 1-5/ μ l. Um ein ausreichendes Transplantat ohne Mobilisation zu gewinnen wäre die Leukapherese von bis zu 100 Litern Blut nötig (4).

Mit der Erkenntnis, dass sich Stammzellen durch Chemotherapie und/oder durch die Applikation von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren (G-CSF, GM-CSF) aus dem Knochenmark in das periphere Blut mobilisieren lassen, wurde die Gewinnung eines Transplantats mittels der Leukapheresetechnik stark vereinfacht (68) (21).

Dabei wird das Spenderblut durch einen Apparat geleitet, der die mononukleären Zellen aus dem strömenden Blut des Spenders durch die Technik der Dichtegradientenzentrifugation anreichert. Hierbei werden die in der Blutbahn zirkulierenden CD34⁺ Zellen aufkonzentriert, da sie denselben Dichtegradienten wie andere mononukleäre Zellen aufweisen.

Konkret wird z.B. bei Lymphompatienten die Rekonstitutionsphase des Blutbildes nach Chemotherapie genutzt, in der unter der Gabe von G-CSF die Konzentration von Stammzellen im peripheren Blut stark ansteigt, so dass nicht 1-5 sondern 20-500 CD34⁺ Zellen/ μ l Blut zirkulieren.

Bei gesunden Spendern für eine geplante allogene Transplantation wird ausschließlich durch Applikation von G-CSF mobilisiert, da es keineswegs vertretbar ist, hier eine Chemotherapie anzuwenden (42). Gegenwärtig werden in einem gängigen Mobilisationsprotokoll für gesunde Stammzellspender 10 – 16 μ g

G-CSF/kg Körpergewicht des Spenders subkutan verabreicht; die Stammzellsammlung erfolgt dann am 4. und/oder 5. Tag der G-CSF-Gabe. Um frustrane Leukapheresen zu vermeiden, wird vor der Stammzellsammlung die Konzentration von CD34⁺ Zellen im peripheren Blut gemessen. Dieser Wert korreliert gut mit der am Ende gesammelten Zahl von Stammzellen (26).

1.2.4.6. Vorteile von Blutstammzellen gegenüber Knochenmark

Beim Vergleich von Knochenmarkstransplantaten mit Transplantaten aus leukapheresiertem peripherem Blut ist zunächst festzustellen, dass im Transplantat aus peripherem Blut mehr NK-Zellen, mehr Monozyten, mehr T-Zellen und mehr CD34⁺ Stammzellen als im Knochenmarkstransplantat zu finden sind. Im peripheren Blut steigt nach Mobilisation die Konzentration CD34⁺ Zellen bis sie vergleichbar mit der Konzentration im Knochenmark ist oder diese übersteigt. Außerdem ist es unproblematischer durch Leukapherese eine bestimmte Menge Transplantat zu gewinnen als dieselbe Menge an Knochenmark zu entnehmen (42).

Zusätzlich stellen bei Stammzellgewinnung aus dem Knochenmark die Narkoserisiken besonders bei älteren Spendern einen Nachteil dar. Insgesamt benötigt der Stammzellspender bei einer Knochenmarkspende mehr Zeit, um sich zu erholen als bei einer Mobilisationstherapie und darauf folgender Leukapherese, die weniger belastend und invasiv ist. Hier wird allerdings ein ausreichender venöser Zugang benötigt, was gelegentlich problematisch werden kann. Außerdem leiden die Spender bei der Mobilisationstherapie mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren unter Nebenwirkungen wie Knochenschmerzen, Müdigkeit und Kopfschmerzen. Zudem gibt es für diese Methode noch keine Langzeitstudien darüber, ob sich für die Spender durch die Mobilisation von Stammzellen ins periphere Blut das Risiko erhöht, hämatologische Erkrankungen wie Leukämie oder myelodysplastische Syndrome zu entwickeln. Bei derartigen Studien besteht das Problem, dass Spender oft Angehörige der Stammzellempfänger sind und somit eventuell erblich für derartige Erkrankungen vorbelastet sind. Die Knochenmarkgewinnung und Transplantation dagegen wird seit über 30 Jahren ohne Folgen für die Spender durchgeführt (50).

Der Vorteil von Stammzelltransplantaten aus peripherem Blut für den Patienten wiederum ist, dass diese etwas schneller zu einer Rekonstitution des Blutbildes

führen als Knochenmarktransplantate. Nach der Transplantation peripherer Blutstammzellen rekonstruiert sich die Zahl an neutrophilen Granulozyten und Blutplättchen schneller als nach Knochenmarkstransplantation (22).

Außerdem ist die transplantationsbedingte Mortalität bei dieser Transplantationsform etwas niedriger. Ansonsten gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Methoden. So kommt beispielsweise bei der allogenen Transplantation die häufige Komplikation der akuten GVHD (Graft-versus-Host-Disease) etwa gleich häufig vor (17).

1.2.4.7. Autologe Stammzelltransplantation bei niedrig malignen Lymphomen

Bei niedrig malignen Lymphomen wird für eine autologe SCT durch eine Hochdosischemotherapie (HDCTx), eine Radioimmuntherapie (RAIT), oder eine Kombination aus Ganzkörperbestrahlung (TBI) und hochdosierter Chemotherapie der Tumor bekämpft. Dabei wird das hämatopoetische System des Patienten zerstört. Um eine rasche Erholung der Blutbildung zu ermöglichen werden im Anschluss Blutstammzellen infundiert. Dieses Vorgehen garantiert allerdings keine dauerhafte Remission. Während das progressionsfreie Überleben durch die autologe Stammzelltransplantation verlängert wird, ist unklar, ob diese einen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat. Die Mehrheit der Patienten erleidet auch nach HD-CTx und autologer SZT ein Rezidiv der Grunderkrankung (2). Versuche, die Ergebnisse der Transplantation durch andere Konditionierungsprotokolle als die reine Hochdosischemotherapie zu verbessern, sind im Bereich der autologen SZT bei niedrig malignen B-NHL vor allem die myeloablative Radioimmuntherapie und die Radiochemotherapie.

1.2.4.8. Allogene Stammzelltransplantation bei niedrig malignen Lymphomen

Bessere Ergebnisse bezüglich einer angestrebten Langzeitremission werden mit der allogenen SCT erzielt. Die Vorteile der allogenen Stammzelltransplantation bestehen vor allem darin, dass das Transplantat tumorfrei ist. Außerdem wird der Tumor durch die infundierten Spenderzellen zugleich bekämpft (Graft-versus-Leukemia-Effekt: GVL) (20). Rezidive der Grunderkrankung treten nach allogener Transplantation seltener auf als nach autologer (42). Bei indolenten Lymphomen stellt die allogene Stammzelltransplantation vermutlich die einzige Chance auf eine dauerhafte Heilung dar (2).

Allerdings ist neben dem besseren Ansprechen bei dieser Therapieform auch eine höhere Toxizität zu beachten. So können die Spenderlymphozyten Gewebe des Empfängers angreifen, was zu einer Graft-Versus-Host-Disease (GVHD) führen kann. Diese spezielle Form der Abstoßungsreaktion betrifft vor allem die Haut, die Darmschleimhaut und die Leber (24).

Das Immunsystem des Empfängers kann allerdings auch die Spenderzellen abstoßen, so dass zur Unterdrückung der GVHD und der Transplantatabstoßung nach einer allogenen Stammzelltransplantation eine prophylaktische Immunsuppression zumindest vorübergehend nötig ist. Dadurch sind Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten, stark von Infektionen bedroht (36) (10). Die therapiebedingte Mortalität ist daher bei der allogenen Stammzelltransplantation höher als bei der autologen Transplantation (41).

1.2.4.9. Autologe Stammzelltransplantation bei hochmalignen Lymphomen

Hochmalignen NHL werden außerhalb von Studienprotokollen zunächst mit einer konventionell dosierten Chemoimmuntherapie behandelt. Bei suboptimalem Ansprechen oder einem Rezidiv der Grunderkrankung wird bei jüngeren, medizinisch fitten Patienten eine autologe SCT angestrebt (20).

1.2.4.10. Allogene Stammzelltransplantation bei hochmalignen Lymphomen

Ist der Patient nach dieser Therapie refraktär, oder liegen bei ihm bestimmte Risikofaktoren wie KM-Infiltration oder fortgeschrittenes Stadium vor, wird eine allogene SCT durchgeführt. Die Vorteile dieser Therapie gegenüber der autologen Transplantation sind wie bereits erwähnt das tumorfreie Transplantat sowie der GVL-Effekt.

Allerdings gilt gerade für hochmaligne NHL, dass die transplantationsassoziierte Mortalität zumindest für konventionell dosierte myeloablative Konditionierungsmethoden sehr hoch ist. Somit konnte bisher kein Vorteil der allogenen gegenüber der autologen Stammzelltransplantation im 1. Rezidiv gezeigt werden (6). Bei refraktären Lymphomen und vorhandenem HLA-identischen Spender sollen experimentelle Konditionierungskonzepte innerhalb von Studien den Wert der allogenen SZT belegen.

1.3. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Zur Mobilisation hämatopoetischer Stammzellen aus dem Knochenmark in das periphere Blut wird eine Vielzahl unterschiedlicher Protokolle eingesetzt. In der überwiegenden Zahl der Fälle wird ein bestimmtes Chemotherapieprotokoll in Kombination mit einem hämatopoetischen Wachstumsfaktor verwendet. Von diesen Chemotherapieprotokollen sind beispielsweise das CHOP-, D-HAP-, ICE- und Dexamethason-Protokoll zu nennen. Die folgende Tabelle stellt für diese Chemotherapieschemata Dosierungen und Abfolge zusammen:

Tabelle 4: Chemotherapieschemata für CHOP, D-HAP, ICE, Dexamethason und IEV

CHOP

Cyclophosphamid	<u>750 mg/m²</u>	<u>d1</u>
Doxorubicin	<u>50 mg/m²</u>	<u>d1</u>
Vincristin	<u>1,4 mg/m²</u> (max:2mg)	<u>d1</u>
Prednison	<u>100 mg</u>	<u>d1-5</u>

D-HAP

Dexamethason	40 mg	d1-4
Hochdosisertes Ara-C	2x100mg/m ²	d2
Cis-Platin	100mg/m ²	d1

ICE

Ifosfamid	5000mg/m ²	<u>d2</u>
Carboplatin	AUC 5 (calvert fomula)	
	Max: 800mg	<u>d2</u>
Etoposid	100mg /m ²	<u>d1-3</u>

Dexamethason

Dexamethason	3 x 8mg	d1-10
BCNU	60 mg/m ²	d3
Etoposid	75 mg/m ²	d4-7
Ara-C	2 x 100 mg/m ²	d4-7
Melphalan	20 mg/m ²	d3

IEV

Ifosfamid	2500mg/m ²	d1-3
Epirubicin	100mg/m ²	d1
VP16 (Etoposid)	150mg/m ²	d1-3

Auch IEV wird zur Stammzellmobilisation verwendet. Seit der monoklonale Antikörper Rituximab in der Therapie CD20⁺ hämatologischer Erkrankungen verwendet wird, wurden die klassischen Chemotherapieprotokolle um diesen Antikörper erweitert. Auch zur Stammzellmobilisation werden Kombinationen aus Chemotherapie und Rituximab, wie zum Beispiel RICE (Ritumimab + ICE), eingesetzt. Bei allen Kombinationen wird Rituximab in der Dosis von 375 mg/m² am Tag vor der Applikation der Chemotherapie gegeben.

In verschiedenen Studien wurden daraufhin die Chemotherapieprotokolle mit Rituximab mit denen ohne diesen Antikörper im Bezug auf die Tumorreduktion und die Stammzellmobilisation verglichen.

Für die Chemotherapie mit IEV in Kombination mit Rituximab liegen noch wenige Daten vor, die dieses Protokoll mit IEV ohne Rituximab vergleichen. In der vorliegenden Arbeit wird daher die Therapie mit IEV und Rituximab in Bezug auf Tumoransprechen, Stammzellmobilisation und Toxizität mit dem IEV-Protokoll ohne Rituximab verglichen. Des weiteren wird ein Vergleich mit anderen Salvage-Therapie-Protokollen für die Behandlung von hochmalignen B-NHL angestrebt, um die Wertigkeit der Therapie mit IEV oder R-IEV einordnen zu können.

MATERIAL UND METHODEN

2.1. Patienten und Grunderkrankung

Die folgende Tabelle listet alle Patienten auf, die in der vorliegenden Arbeit analysiert wurden. Zudem stellt sie für jeden Patienten das Geschlecht sowie die Histologische Diagnose dar und unterscheidet die Patienten nach hochmalignen (h: high grade) und niedrigmalignen (l: low grade) Lymphomen.

Zusätzlich wurde jedem Patienten eine ID-Nummer zugeteilt, um einzelne Fälle ohne datengeschützte Attribute wie Name und Geburtsdatum identifizieren zu können.

Tabelle 5: Auflistung aller Patienten mit Geschlecht, Grunderkrankung und Einteilung in high- und low-grade-Lymphome;

Patienten-Charakteristik bezüglich der Histologie und des Alters bei Diagnose				
ID	Alter bei Diagnose	Geschlecht	Histologie	high-/low grade
309	42	m	FL	1
520	52	w	FL	1
341	55	w	FL	1
518	53	w	FL	1
516	63	w	MCL	1
515	39	m	MALT-NHL	1
514	33	w	FL	1
287	54	w	FL	1
289	53	w	FL	1
299	48	w	FL	1
304	53	m	FL	1
509	51	w	FL	1
507	49	w	FL	1
308	53	m	FL	1
272	51	w	FL	1
22	41	w	FL	1
486	33	w	FL	1
485	58	w	FL	1
477	58	m	FL	1
470	38	w	FL	1
467	39	w	FL	1
462	35	m	FL	1
435	53	w	FL	1
413	33	m	CLL	1
388	30	w	FL	1
333	36	m	FL	1
338	60	m	FL	1
305	57	w	FL	1
215	36	w	FL	1
552	49	w	FL	1
185	44	w	FL	1
549	54	m	FL	1
187	29	w	FL	1
188	56	w	FL	1
546	58	m	FL	1
545	41	m	FL	1
544	62	m	MCL	1
197	53	m	FL	1
542	38	w	FL	1
281	34	m	FL	1
540	45	m	FL	1
261	58	m	FL	1
526	52	m	FL	1
523	57	m	FL	1
231	33	m	FL	1

Patienten-Charakteristik bezüglich der Histologie und des Alters bei Diagnose

ID	Alter bei Diagnose	Geschlecht	Histologie	high-/low grade
532	66	m	MCL	l
234	42	m	FL	l
529	55	w	FL	l
528	58	w	FL	l
535	60	m	Mischlymphom	l
525	33	w	FL	l
164	53	w	DLBCL	h
257	44	w	Marginalzelllymphom	h
213	59	m	DLBCL	h
255	60	m	DLBCL	h
220	43	w	DLBCL	h
317	51	w	DLBCL	h
521	54	m	DLBCL	h
551	55	w	DLBCL	h
550	27	m	DLBCL	h
548	61	m	DLBCL	h
547	43	m	DLBCL	h
543	41	m	DLBCL	h
539	49	m	DLBCL	h
536	54	w	Marginalzelllymphom	h
534	44	m	DLBCL	h
533	64	m	ALCL	h
527	53	w	DLBCL	h
487	42	m	DLBCL	h
522	61	m	DLBCL	h
345	48	m	DLBCL	h
519	67	m	DLBCL	h
517	43	w	DLBCL	h
513	59	w	DLBCL	h
512	63	w	DLBCL	h
511	58	w	DLBCL	h
510	60	w	DLBCL	h
508	52	m	DLBCL	h
553	69	m	DLBCL	h
506	27	m	B-NHL, mediastinal sklerosierend	h
463	52	m	DLBCL	h
385	46	m	DLBCL	h
347	59	m	DLBCL	h
524	52	w	DLBCL	h
530	64	w	NHL*	

FL=folikuläres Lymphom, CLL=chronisch lymphatische Leukämie, MCL=Mantelzelllymphom, DLBCL=diffus großzelliges Lymphom

In einer retrospektiven Analyse wurden alle Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zell-Reihe betrachtet, die im Klinikum Rechts der Isar zwischen 12/1997 und 10/2005 mit IEV und/oder R-IEV behandelt worden sind. Ermittelt wurden diese Patienten mittels der Apothekenaufzeichnungen des Klinikums rechts der Isar. Patienten mit Multiplem Myelom wurden nicht in die Analyse aufgenommen. Bei diesen Patienten erfolgt innerhalb von Studienprotokollen zwar eine Stammzellmobilisation mit IEV, aber hier wird grundsätzlich nur ein Zyklus verabreicht, der dann nicht sinnvoll auf das Ansprechen auswertbar ist. Durch die insgesamt relativ untoxische Vortherapie (4 Zyklen Idarubicin/Dexamethason) ist auch die Effektivität der Stammzellmobilisation bei den Patienten mit Myelomen nach IEV bekannt gut; ein Vergleich zu Daten bei 2nd line Therapien bei Lymphompatienten ist deshalb nicht zulässig.

Insgesamt besteht das untersuchte Kollektiv aus 85 Patienten, deren durchschnittliches Alter bei Diagnosestellung 49,5 Jahre betrug. Der Median der Altersverteilung lag bei 52 Jahren mit einer Bandbreite von 27-69 Jahren. Die Geschlechtsverteilung war ausgeglichen; 43 (50,6%) Patienten waren männlich und 42 (49,4%) weiblich.

Außerdem lässt sich die Gesamtheit der Patienten nach der Art der Grunderkrankung aufschlüsseln. Bei 29 Patienten (34,1%) bestand die Diagnose eines diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL). Ein folliculäres Lymphom (FL) war bei 45 Patienten (52,9%) diagnostiziert worden. Bei den übrigen Patienten fanden sich drei Mantelzelllymphome (MCL), zwei Marginalzonenlymphome, ein anaplastisches großzelliges Lymphom (ALCL), ein MALT-Lymphom, ein primär mediastinal sklerosierendes Lymphom, eine B-CLL sowie zwei unklassifizierbare Non-Hodgkin-Lymphome. Aus der Gruppe der Patienten mit Follikulären Lymphomen fand bei 10 Personen eine Transformation in ein hochmalignes Lymphom statt. In dieser Gruppe fanden sich nach der Transformation 8 diffus großzellige B-Zell-Lymphome, ein Mantelzelllymphom und ein nicht näher klassifiziertes hochmalignes B-NHL. Bei einem Patienten geschah die

Transformation in ein DLBCL nach der zu analysierenden Chemotherapie mit IEV, bei den übrigen 9 Patienten davor. Somit fanden sich zum Zeitpunkt der Therapie mit (R-)IEV 36 Patienten (42,4%) mit DLBCL, 36 Patienten (42,4%) mit FL, 4 Patienten (4,7%) mit MCL und ein hochmalignes B-NHL (1,2%).

Tabelle 6: Gegenüberstellung von Geschlechts-, Alters-, Histologie- und Stadienverteilung für IEV bzw. R-IEV

Therapie	IEV		R-IEV	
Gesamtzahl der Patienten	67		18	
Geschlecht				
männlich	35	52.2%	8	44.4%
weiblich	32	47.8%	10	55.6%
Alter				
20-29	2	3.0%	1	5.6%
30-39	12	17.9%	3	16.7%
40-49	14	20.8%	4	22.2%
50-59	26	38.8%	9	50.0%
60-69	13	19.4%	1	5.6%
Diagnose				
high-grade NHL	22	32.8%	11	61.1%
low-grade NHL	44	65.7%	7	38,9%
unbekannt	1	1.5%	0	0.0%
Stadium bei Diagnosestellung				
I	2	3.0%	1	5.6%
II	4	6.0%	2	11.1%
III	15	22.4%	3	16.7%
IV	40	59.7%	12	66.7%
unbekannt	6	9.0%	0	0.0%

Auffällig ist, dass sich ein großer Teil der Patienten (25,7%) in frühen Stadien (I oder II) befanden. Allerdings handelt es sich dabei um das Stadium bei Erstdiagnose der Erkrankung. Bei Therapiebeginn mit (R-)IEV dürften sich diese Patienten in einem weiter fortgeschrittenen Stadium befunden haben. Das Stadium bei Therapiebeginn wurde nicht dokumentiert.

Die Altersverteilung der Patienten bei Diagnosestellung wird in Abbildung 2 dargestellt. Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung für die Gesamtheit der Patienten beträgt 49,5 Jahre. Aufgeschlüsselt nach Geschlecht der Patienten beträgt

dieser Wert für alle männlichen Patienten 59,98 Jahre und für die weiblichen Patienten 49,07 Jahre. Nach Malignitätsgrad aufgeschlüsselt ergibt sich für die Gruppe der Patienten mit hochmalignen Lymphomen ein durchschnittliches Erkrankungsalter von 51,9 Jahren und 47,7 Jahre für die Gruppe der Patienten mit niedrigmalignen Lymphomen.

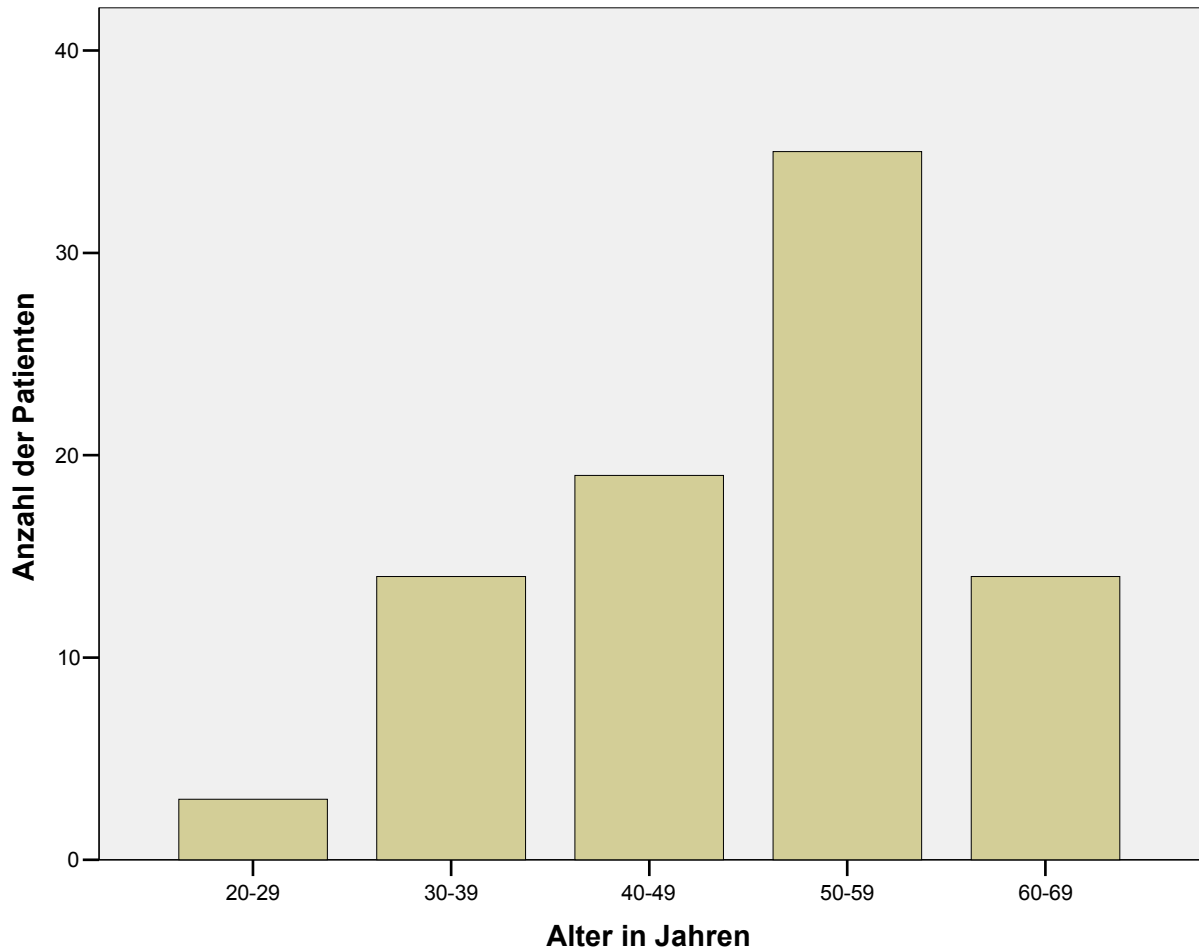


Abbildung 2: Altersverteilung im gesamten Patientenkollektiv

2.2. Indikation zur Rezidivchemo- oder Salvagetherapie mit (R-)IEV

Tritt bei einem folliculären B-Zell-Lymphom nach der Initialtherapie ein Rezidiv auf, oder ist die Krankheit refraktär, wird nach bestimmten Kriterien die Indikation zur Rezidiv- oder Salvagetherapie gestellt. Diese Kriterien sind identisch mit den Kriterien zur Indikationsstellung der Initialtherapie: Stadium III oder IV mit Bulky Disease oder mit B-Symptomen oder mit Knochenmarksuppression oder eine Verdrängung mit Funktionseinschränkung eines anderen Organs. Außerdem sind die Histologie mit dem Grading des Lymphoms und die Erhöhung der Lactatdehydrogenase (LDH) wichtige Faktoren.

Besteht keine Indikation zur Chemotherapie beschränkt man sich zunächst auf ein abwartendes Vorgehen (wait and see).

Bei high grade Lymphomen, die rezidiert oder refraktär sind besteht per se eine Indikation zur Rezidiv- oder Salvagechemotherapie.

2.3. (R-)IEV als Therapie

Von insgesamt 85 Patienten erhielten 67 IEV und 18 R-IEV, wobei ein Patient einen Zyklus IEV ohne und weitere 4 Zyklen IEV mit Rituximab erhalten hatte. Dieser Patient wird in der R-IEV- Gruppe aufgelistet. In der Gruppe der 67 Patienten, die mit IEV behandelt worden waren, hatten 17 Patienten (25,4%) einen Zyklus, 32 (47,8%) zwei Zyklen, 16 (23,9%) drei Zyklen und 2 Patienten (3,0%) vier Zyklen erhalten. In der R-IEV-Gruppe waren 5 Patienten (27,8%) mit einem Zyklus, 9 (50,0%) mit zwei Zyklen, 3 Patienten (16,7%) mit drei Zyklen und ein Patienten (5,6%) mit vier Zyklen behandelt worden. Abbildung 3 zeigt graphisch die Anzahl an applizierten Zyklen.

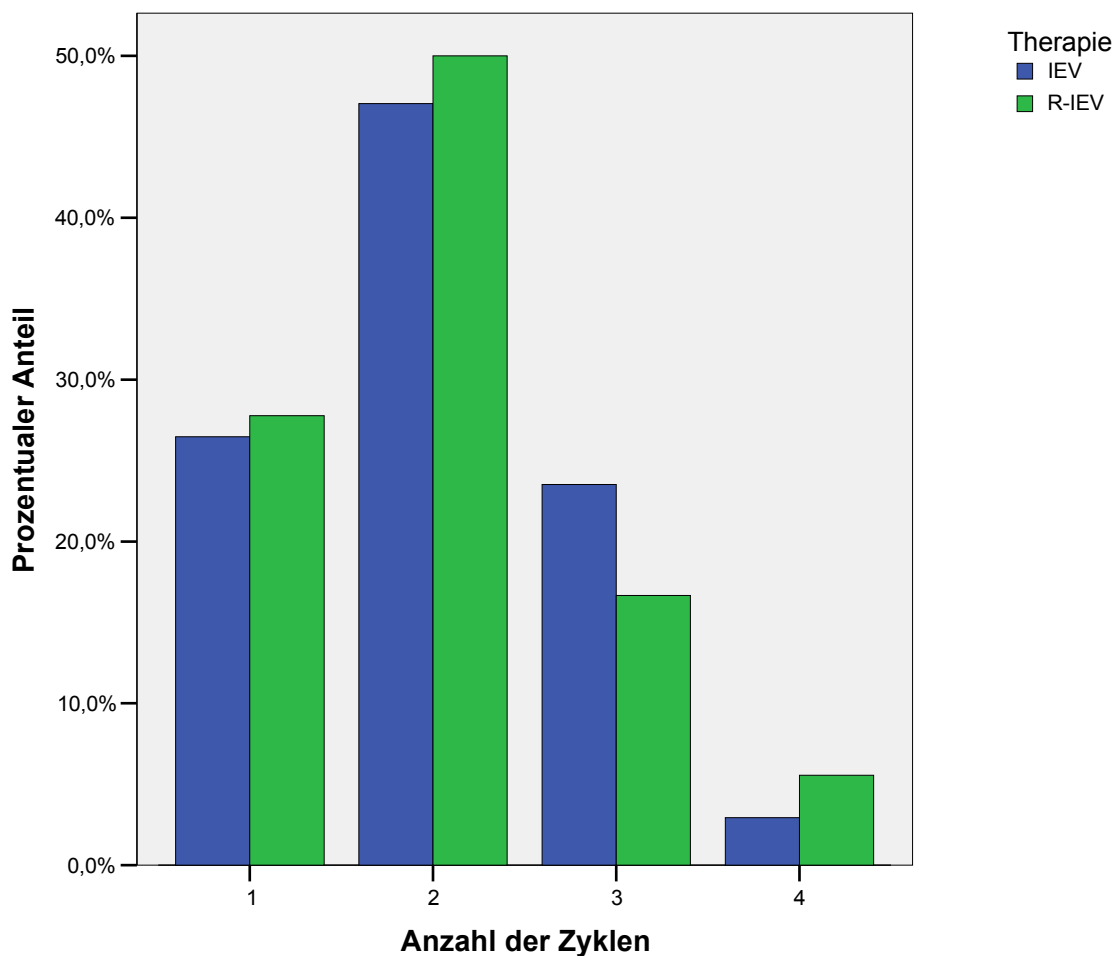


Abbildung 3: Anzahl der applizierten Zyklen pro Chemotherapie mit IEV bzw. R-IEV

Bei 61 Patienten (71,8%) war (R-)IEV die 2nd line Chemotherapie, bei 17 Patienten (20,0%) die 3rd line Therapie.

In der Gruppe der IEV-Patienten hatten 5 (7,5%) bereits vor der Therapie mit IEV Rituximab erhalten. Bei den R-IEV Patienten ist der prozentuale Anteil von mit Rituximab vortherapierten Patienten höher (4 Patienten; 22,2%).

Die folgende Tabelle stellt die Anzahl an Vortherapien und den Anteil an mit Rituximab vortherapierten Patienten zusammen.

Tabelle 7: Anzahl der Therapien vor IEV bzw. R-IEV

Vortherapien	IEV n=67	R-IEV n=18
1	49 (73,1%)	12 (66,7%)
2	14 (20,9%)	3 (16,7%)
≥3	4 (6,0%)	3 (16,7%)
Vortherapie mit Rituximab		
Ja	5 (7,5%)	4 (22,2%)
nein	62 (92,5%)	14 (77,8%)

Für einen Zyklus IEV wird an drei aufeinander folgenden Tagen Ifosfamid in der Dosierung 1500mg/m² verabreicht. An jedem dieser drei Tage erhält der Patient ebenfalls 150mg/m² Etoposid. An Tag 1 werden zusätzlich 75mg/m² Epirubicin verabreicht. Wird das R-IEV-Schema durchgeführt, erhält der Patient am Tag vor Beginn des IEV-Schemas 375mg/m² Rituximab. Ifosfamid, Epirubicin und Etoposid werden daraufhin verabreicht wie oben beschrieben.

2.4. Bestimmung des Ansprechens auf die Rezidiv-/oder Salvagetherapie

Das Ansprechen der Grunderkrankung auf die jeweils verabreichte Chemotherapie wurde durch Laborwerte, Knochenmarksbiopsien sowie computertomographische Untersuchungen bestimmt. Das Ansprechen wurde bestimmt, wenn mindestens 2 Zyklen der Chemotherapie appliziert worden waren, oder wenn der Verdacht auf einen Tumorprogress bestand. Die CT- Untersuchungen der radiologischen Abteilung des Klinikums Rechts der Isar werden nach den im Jahre 1999 veröffentlichten Kriterien einer internationalen Arbeitsgruppe befundet: Dabei wird anhand von CT-Bildern eine Veränderung der Tumormasse eingeteilt in „CR“ (komplette Remission), „PR“ (partielle Remission), „NC“ (keine Veränderung) und „PD“ (fortschreitende Erkrankung). Von einer kompletten Remission wird ausgegangen, wenn alle befallenen Lymphknoten auf normale Größe verkleinert worden sind. Dabei gilt für Lymphknoten mit einer Ausgangsgröße > 1.5 cm, dass sie im größten Durchmesser nicht mehr als 1.5 cm messen dürfen, während bei Lymphknoten, die ursprünglich zwischen 1.1 und 1.5 cm lagen, der größte Durchmesser auf ≤ 1 cm verkleinert sein muss. Als partielle Remission wird das Ansprechen des Tumors bezeichnet, wenn die Tumormasse um $\geq 50\%$ abgenommen hat. Eine fortschreitende Erkrankung liegt vor, wenn sich die Tumormasse um mehr als 50% vergrößert hat, oder neue Herde aufgetreten sind (12).

Bei unklaren CT-Befunden (z.B. mit fehlender Angabe der LK-Größe) wurden die Bilder des Stagings zusammen mit den vorausgehenden Bildern aus dem radiologischen Archiv herausgesucht und einem Facharzt für Radiologie vorgelegt, der das Ansprechen nach den oben genannten Kriterien beurteilte. Bei schlechter Bildqualität, fehlenden Voraufnahmen oder unklaren Befunden auswärtiger radiologischer Praxen wurde das Ansprechen als (unbekannt) „UK“ eingestuft.

2.5. Stammzellmobilisation und –sammlung mit (R-)IEV und G-CSF

Im Rahmen der Mobilisation von CD34⁺ Zellen aus dem Knochenmark in das periphere Blut wurde 24 bis 48 Stunden nach Ende der Chemotherapie mit IEV oder R-IEV Neupogen® (G-CSF) in einer Dosis von 5-10µg/kg KG täglich subkutan verabreicht. Diese Applikation wurde bis zum Ende der geplanten Leukapheresen fortgeführt. Außerdem wurde bei ambulanten Patienten an den Tagen 7, 9 und 11 nach der Mobilisationstherapie das Blutbild kontrolliert, da es nach dieser relativ intensiven Chemotherapie zu einer deutlichen Leukopenie, seltener zu einer transfusionspflichtigen Anämie oder Thrombopenie kommt. Zusätzlich wurde ab Tag 11 eine Messung der Zahl CD34⁺ Zellen mittels Durchflusszytometrie durchgeführt. Beim Anstieg der Zahl der CD34⁺ Zellen auf mehr als 20/µl Blut wurde die Sammlung der Blutstammzellen veranlasst, da Studien zufolge die Konzentration von CD34⁺ Zellen im peripheren Blut ein Wert ist, der stark mit der Anzahl der am Ende der Zellseparation gesammelten Stammzellen korreliert (27).

Die Leukapherese wird mit dem Blutzellseparator Cobe Spectra in der jeweilig aktuellen Softwareversion durchgeführt. Aktuell wird die Version 4.7 verwendet. Das Ziel der Sammlung ist die Gewinnung einer ausreichenden Stammzellzahl für die geplante(n) Transplantation(en). Diese beträgt für jede geplante Transplantation 2 x 10⁶ CD34⁺ Zellen pro kg Körpergewicht des Patienten. Die gleiche Anzahl an Zellen wird – wenn möglich - als „Backup“ gesammelt. Das „Backup“ dient als Sicherheit, falls ein Transplantat bei den auf die Sammlung erfolgenden Verarbeitungsschritten (Transport, Kryokonservierung, Rücktransport) beschädigt wird. Für eine Transplantation werden demnach 4 x 10⁶ CD34⁺ Zellen benötigt. Bei geplanter Mehrfachtransplantation erhöht sich diese Zahl für jede weitere Transplantation um 2 x 10⁶. Die Leukapherese wird als erfolgreich betrachtet, wenn

die Mindestzahl der benötigten Stammzellen gesammelt worden ist. Das Zielvolumen, also die Menge an Leukapheresat, die gewonnen werden muss, um genügend Stammzellen zur Verfügung stellen zu können, wird aus der Menge der benötigten Stammzellen, der Konzentration der CD34⁺ Zellen im peripheren Blut und dem Anreicherungsfaktor (AF) berechnet. Der Anreicherungsfaktor stellt hier einen zentrumsinternen Erfahrungswert dar, der bei mehr als 1000 Leukapheresen ermittelt wurde. Da es sich hier um einen nicht exakt voraussagbaren Wert handelt, werden zusätzlich zu dem durch die unten genannte Formel errechneten Sammelvolumen 70 ml mehr gesammelt, um eventuelle Verluste bei weiteren Verarbeitungsschritten und Abweichungen im Anreicherungsfaktor auszugleichen. Hieraus ergibt sich folgende Formel zur Ermittlung des Zielvolumens bei einer Stammzellsammlung:

$$\text{Zielvolumen}(ml) = \frac{KG \times (\text{benötigte Stammzellen} / \text{kgKG})}{(CD34^+ \text{ Zellen} / \text{mlBlut}) \times AF} + 70ml$$

Formel 1: Berechnung des Zielvolumens in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG), benötigter Stammzellzahl und Konzentration CD34⁺-Zellen im peripheren Blut

Zur Prävention einer Gerinnung des Blutes im Schlauchsystem des Leukaphereseapparates wird als Antikoagulant eine Mischung aus Citrat und Dextrose (ACD: Acidum Citricum + Dextrose) zugegeben. Um die Menge an ACD zu begrenzen beträgt die maximale Leukapheresedauer 5 Stunden und es werden nicht mehr als 5 Leukapheresen an aufeinander folgenden Tagen durchgeführt. Die Blutstammzellen werden in tiefkaltem Stickstoff kryokonserviert.

2.6. Beurteilung der Mobilisation unter IEV und R-IEV

Zur Beurteilung der Stammzellmobilisation wurden die Leukaphereseprotokolle der Aphareseseinheit des Klinikums rechts der Isar herangezogen. Dabei wurden die Anzahl der gesammelten CD34⁺ Zellen, die Anzahl der Leukapheresesitzungen und die Zahl der vergangenen Tage seit Ende der Mobilisierungschemotherapie analysiert.

Dabei wurde die Mobilisation bei Patienten der IEV-Gruppe und der R-IEV-Gruppe miteinander verglichen. Da Rituximab zu einer erhöhten Rate an Neutropenie, Thrombopenie und Anämie im peripheren Blut führen kann, könnte es auch einen negativen Effekt auf den Erfolg der Mobilisation und der Stammzellsammlung haben (64). Aus diesem Grund wurde analysiert, ob bei Patienten, die Rituximab zusammen mit der IEV-Chemotherapie erhalten hatten, weniger oder mehr Stammzellen gesammelt werden konnten als bei denen, die nur IEV erhalten hatten.

2.7. Versagen der Mobilisation

Als Versagen der Mobilisation wurde definiert, dass es in einem Zyklus IEV oder R-IEV nicht möglich war, mindestens 2×10^6 CD34⁺ Zellen/kg KG zu gewinnen, unabhängig davon, ob eine oder mehrere Leukapheresen durchgeführt werden mussten. Im Einzelfall ist es aber möglich, dass in einer einzelnen Leukapherese die Zahl der benötigten Stammzellen annähernd erreicht wurde und dann aufgrund des geplanten Verwendungszweckes die Zahl der gewonnenen Zellen als ausreichend betrachtet wurden. Dies war z. B. dann der Fall, wenn in einem vorangegangenen Zyklus bereits die für eine Transplantation ausreichende Stammzellzahl gewonnen worden war und der Grund für die zweite Leukapherese die Gewinnung eines Back-up-Präparates war.

2.8. Analyse der Toxizität von IEV und R-IEV

Für das IEV-Chemotherapieprotokoll ist als wichtigste Nebenwirkung die Myelosuppression beschrieben. Durch die dabei auftretende Thrombozytopenie und Anämie ist es häufig nötig, den Patienten Blutprodukte zu transfundieren. Die ebenfalls entstehende Neutropenie kann zu Infektionen und Fieber führen (79) (80). Die Toxizität des (R-)IEV Schemas wurde anhand der Zahl der Zyklen, auf die Fieber in Neutropenie folgte, analysiert. Diese wurde anhand der nach dem jeweiligen Zyklus verfassten Arztbriefe bestimmt.

Zusätzlich wurde analysiert wie viele Patienten an den Folgen der verabreichten Chemotherapie gestorben sind.

Außerdem wurden aus den Aufzeichnungen des Blutdepots im Klinikum Rechts der Isar die Anzahl der für jeden Zyklus transfundierten Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate bestimmt. Hierfür wurden alle Transfusionsprotokolle aus dem Archiv der Blutdepots des Klinikums rechts der Isar herausgesucht, die Transfusionen dokumentieren, welche innerhalb von 30 Tagen nach Applikation von (R-)IEV stattfanden.

In prospektiven Studien werden festgelegte Toxizitätskriterien (common toxicity criteria: CTC) verwendet, um die Auswirkungen einer Chemotherapie auf den Organismus zu bestimmen. Dabei wird beispielsweise beobachtet, inwiefern sich die Therapie auf die kardiale Funktion auswirkt, da manche Zytostatika kardiotoxisch sind (72).

Diese Kriterien konnten in dieser retrospektiven Analyse allerdings nicht berücksichtigt werden, da hierfür die nötigen Untersuchungen, wie zum Beispiel routinemäßige Echokardiografieuntersuchungen vor und nach der Chemotherapie, fehlen.

3.1. Ansprechen auf (R-) IEV

Das Ansprechen des Tumors auf die IEV oder R-IEV-Therapie wurde bewertet, wenn mehr als ein Zyklus appliziert wurde oder der Verdacht auf einen Tumorprogress bestand. Von den 75 Chemotherapien, die demnach ausgewertet wurden, war bei 15 (20,0%) das Ansprechen des Tumors auf die Therapie unbekannt (Patienten-ID-Nummern: 197, 413, 514, 549, 257, 550, 287, 552, 546, 544, 542, 520, 512, 213, 523). Dies lag vor allem an mangelhaftem oder fehlendem Bildmaterial.

Von den 75 analysierbaren Chemotherapien waren 59 mit IEV durchgeführt worden. Davon führten 11 (18,6%) zu kompletter Remission (engl. Complete Remission; CR) und 13 (22,0%) zu partieller Remission (PR). Somit lag das Gesamtansprechen (engl.: overall response Rate; ORR) bei 40,7%. Eine stabile Erkrankung (engl.: No Change, NC) lag bei 15 Fällen (25,4%) vor, während eine Progression der Erkrankung (engl. Progressive Disease, PD) bei 7 Therapien (11,9%) beobachtet wurde.

In der R-IEV Gruppe finden sich 16 zu analysierende Fälle. Davon gingen 6 (37,5%) in komplette Remission (CR), während bei 5 (31,3%) eine partielle Remission (PR) erreicht wurde. Dies entspricht einem Gesamtansprechen (ORR) von 68,8%. Keine erkennbare Veränderung des Tumors (NC) lag in 2 Fällen (12,5%) vor. Es wurde ein Fall (6,3%) mit progredienter Grunderkrankung (PD) nach Therapie mit R-IEV beobachtet.

Vergleicht man das Gesamtansprechen bei IEV mit dem bei R-IEV ergibt die Prüfsumme im Vierfeldertest 3,98. Somit liegt ein signifikanter Unterschied vor.

Tabelle 8: Ansprechen auf IEV vs. R-IEV

	CR	PR	NC	PD	Signifikan z
IEV /n=43	18,6	22,0	25,4	11,9	
IEV-ORR	40,7				
R-IEV n=14	37,5	31,3	12,5	6,3	ja
R-IEV-ORR	68,8				

Die folgende Grafik stellt die Ansprechraten für beide Chemotherapieprotokolle gegenüber. Die grünen Balken stehen dabei für Patienten, die mit R-IEV behandelt wurden, die blauen Balken dagegen für Therapie mit IEV.

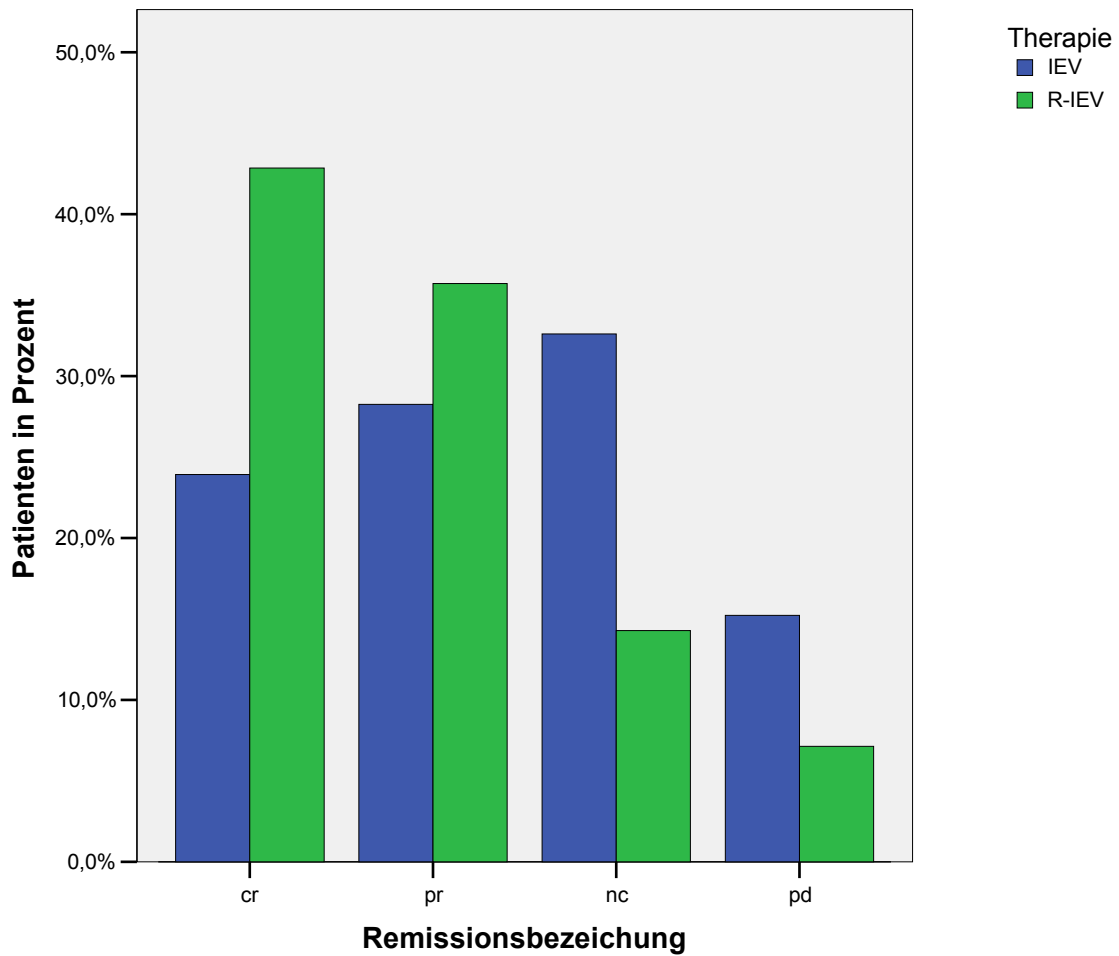


Abbildung 4: Remission bei IEV und R-IEV

Selbst in der Gruppe von 19 analysierbaren Patienten, bei denen (R-)IEV ≥ 3 rd line war, wurde bei 4 (21,1%) Patienten eine komplette Remission erreicht und bei 5 (26,3%) Patienten eine partielle Remission.

3.2. Mobilisation vom Stammzellen durch (R-)IEV

Die gesammelten Stammzellen werden immer in 10^6 Zellen/kg Körpergewicht angegeben. Die Zahl mobilisierter Stammzellen hat bei Patienten, die mit R-IEV mobilisiert wurden einen Mittelwert von 10,8 (Minimum: 1,7; Maximum: 26,0), eine Standardabweichung von 6,5 und einen Median von 10,0. Nach Mobilisation mit R-IEV fanden eine bis zwei Leukapheresesitzungen statt mit einem Mittelwert von 1,25, einem Median von 1,00 und einer Standardabweichung von 0,45.

In der R-IEV-Gruppe wurde bei 12 Patienten (75%) nur eine Leukapheresesitzung durchgeführt, während eine Leukapherese in der IEV-Gruppe bei 40 Patienten (76,8%) ausreichend war.

Der Mittelwert für gesammelte Stammzellen bei Mobilisation mit IEV beträgt 8,3 (Minimum: 1,4; Maximum: 33,0) bei einer Standardabweichung von 6,2 und einem Median von 6,4. Die Anzahl der Sitzungen betrug 1 bis 3 bei einem Mittelwert von 1,43, einem Median von 1,00 und einer Standardabweichung von 0,69.

Grafisch wird die Anzahl gesammelter Stammzellen anhand von Boxplots in der folgenden Abbildung dargestellt.

Dabei wird die so genannte „Box“ nach oben und unten durch die 75 bzw. 25%-Quartile begrenzt. Somit liegen 50 % der Werte innerhalb der Box. Durch die Länge der Box ist der Interquartilsabstand abzulesen. Dies ist ein Maß der Streuung, welches durch die Differenz des oberen und unteren Quartils bestimmt wird. Der Median ist innerhalb der Box als horizontale Linie eingezeichnet. Durch die vertikal nach oben und unten auslaufenden Striche, die so genannten Whisker werden Minimum bzw. Maximum dargestellt. Da diese Whisker maximal das 1,5fache des Interquartilsabstands betragen sind im Boxplot für die IEV-Gruppe zwei Werte gesondert als „Ausreißer“ eingetragen.

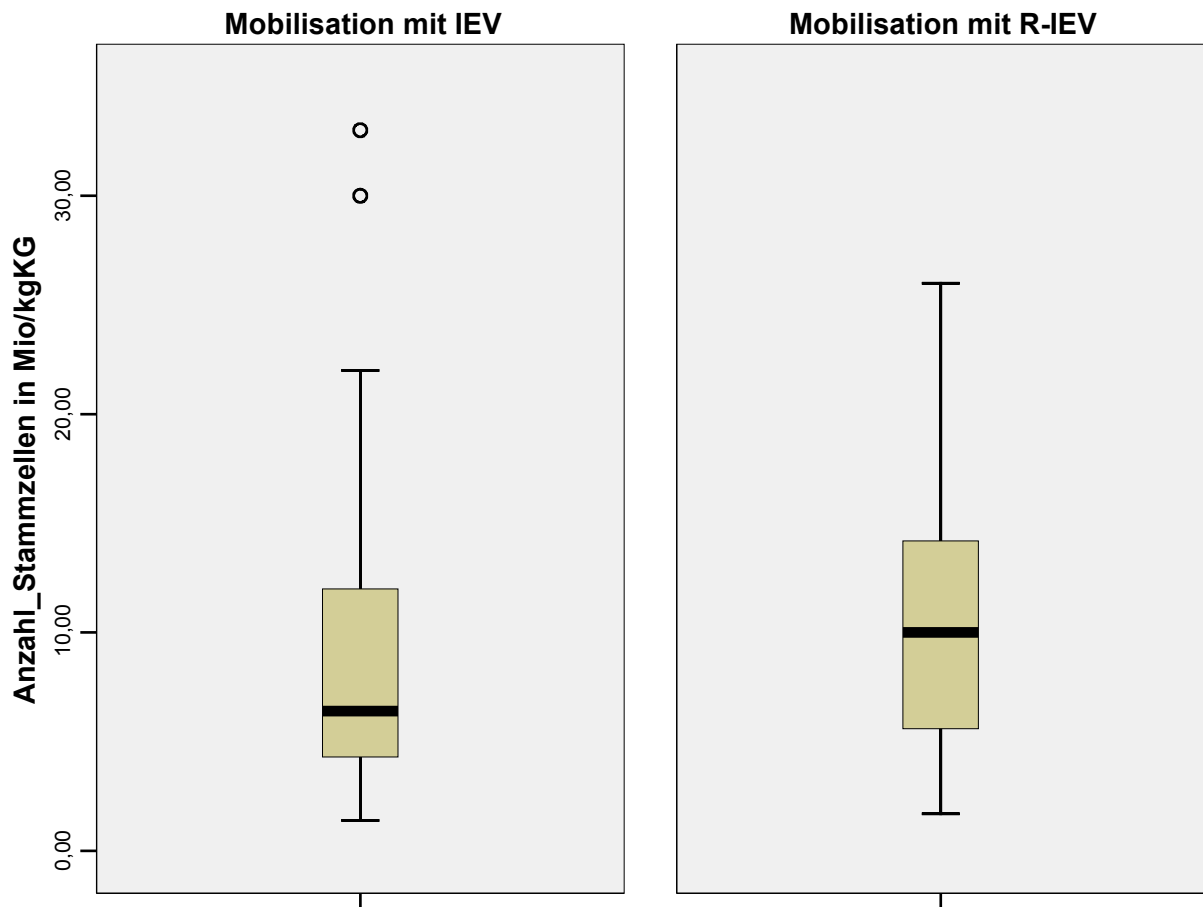


Abbildung 5: Anzahl gesammelter Stammzellen für IEV bzw. R-IEV

Vergleicht man die Anzahl der Leukapheresesitzungen mit der Zahl der gesammelten Stammzellen, so errechnet sich für die Mobilisationstherapie mit IEV ein durchschnittlicher Wert von $6,2 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen/kg KG pro Leukapheresesitzung. In der R-IEV Gruppe beträgt dieser durchschnittliche Wert $9,1 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen/kg KG pro Leukapheresesitzung.

Obwohl der Mittelwert gesammelter Stammzellen für Patienten, die mit R-IEV mobilisiert wurden deutlich über dem Mittelwert in der IEV-Gruppe liegt, ergab die Signifikanztestung im Mann-Whitney-U-Test einen Wert von 0,078. Somit ergibt

sich für die gesammelten Stammzellen nach Mobilisation mit R-IEV kein signifikant höherer oder niedrigerer Wert gegenüber IEV.

Die Sammlung der Stammzellen erfolgte bei Mobilisation mit IEV im Mittelwert nach 13,1 Tagen (min 8d, max 22d, Median 12d). Bei R-IEV beträgt der Mittelwert der Tage zwischen Mobilisation und Sammlung 12,9 (min 9d, max 19d, Median 13d).

3.3. Versagen der Mobilisation unter (R-)IEV

Von 85 Patienten war (R-)IEV bei 75 zur Stammzellmobilisation administriert worden. Von den 75 Patienten, die (R-)IEV zur Stammzellmobilisation erhalten hatten, wurden bei 4 (5,3%) Patienten weniger als 2×10^6 Stammzellen pro kg Körpergewicht gesammelt. Ein Patient (ID: 530) starb 3 Monate nach der Leukapherese bei Progress der Grunderkrankung an einer Sepsis und wurde daher nicht erneut mobilisiert. Allerdings wurden bei diesem Patienten $1,4 \times 10^6$ Zellen/kg KG in nur einer Sitzung gesammelt. Ein weiterer Patient (ID:185) bei dem die Anzahl an Stammzellen zunächst nicht ausreichte, wurde erneut mit IEV mobilisiert und leukapheresiert. Daraufhin konnte bei diesem Patienten eine ausreichende Zahl an Stammzellen gesammelt werden. Bei dem Patient mit der ID 552 wurde die Leukapherese zur Sammlung eines Backups durchgeführt, da bei ihm bereits vorher ein ausreichendes Transplantat vorhanden war. Ein Patient (ID:231) erreichte in der Leukapherese eine Zahl von $1,9 \times 10^6$ Stammzellen pro kg Körpergewicht und wurde ohne erneute Sammlung transplantiert. Insgesamt konnten lediglich bei einem (1,3%) Patienten (ID: 515) keine Stammzellen mobilisiert werden. In der IEV-Gruppe wurden 56 von 59 Patienten (94,9%) erfolgreich mobilisiert. Für die R-IEV-Gruppe beträgt die Rate erfolgreicher Mobilisationen 93,8% (15 von 16 Patienten. Insgesamt wurde bei 71 von 75 Patienten (94,7%) eine ausreichende Anzahl von Zellen gesammelt.

3.4. Toxizität von (R-)IEV

3.4.1 Auslösung infektiöser Komplikationen durch IEV und R-IEV

Zur Bestimmung der toxischen Nebenwirkungen durch IEV und R-IEV wurde zunächst die Gesamtzahl der verabreichten Zyklen beider Chemotherapien betrachtet. Um zu bestimmen, bei wie vielen dieser Zyklen Fieber in Neutropenie aufgetreten ist, wurden alle Arztbriefe des behandelnden Zentrums retrospektiv ausgewertet. Hier kann es zu einer Unterschätzung der Inzidenz der Komplikation „Fieber nach Chemotherapie“ kommen, wenn ein Patient mit einer fieberhaften Komplikation nach Beendigung der Chemotherapie nicht in ambulanter oder stationärer Behandlung am behandelnden Zentrum war *und* der Hausarzt keinen Bericht über die Komplikation verfertigt hat. Es kann angenommen werden, dass in den beiden Gruppen die Wahrscheinlichkeit eines solchen Datenerhebungsfehlers gleich groß ist.

Insgesamt wurden 137 Zyklen IEV verabreicht und 36 Zyklen R-IEV. In der IEV-Gruppe waren 32 (23,4%) Zyklen von neutropenem Fieber gefolgt. R-IEV löste neutropenes Fieber bei 7 (19,4%) Zyklen aus.

Tabelle 9: Anzahl von Zyklen mit und ohne neutropenem Fieber bei IEV/R-IEV

Therapie	Zyklen ohne Fieber	Zyklen mit Fieber	Prüfsumme im Vierfeldertest	Signifikanz
IEV n=137	105 (76,6%)	32 (23,2%)	0,25	nein
R-IEV n=36	29 (80,6%)	7 (19,4%)		

Insgesamt starben 3 Patienten (4,5%) an infektiösen Komplikationen in Neutropenie nach Gabe von IEV. Ein weiterer Patient starb nach alleiniger Gabe von Rituximab an infektiösen Komplikationen. In der R-IEV Gruppe gibt es keine derartigen Ereignisse.

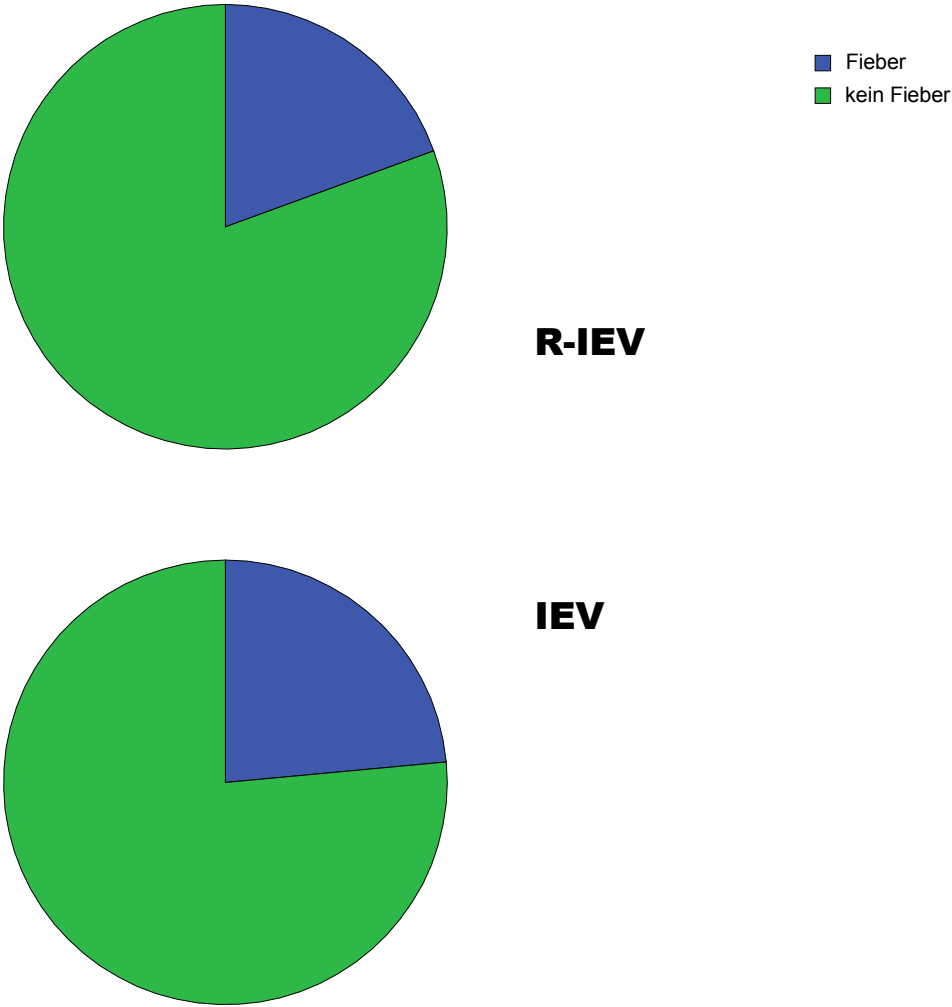


Abbildung 6: oberes Tortendiagramm: Prozentualer Anteil von Zyklen mit neutropenem Fieber bei R-IEV; unteres Tortendiagramm: Prozentualer Anteil von Zyklen mit neutropenem Fieber bei IEV

3.4.2 Abschätzung der Hämatotoxizität über die Zahl transfundierter Blutprodukte

Außerdem wurde zur Abschätzung der Hämatotoxizität analysiert nach wie vielen Zyklen eine Transfusion von Blutprodukten notwendig war und wie viele Konzentrate an Erythrozyten und/oder Thrombozyten verabreicht worden sind. Insgesamt wurden bei 58 (33,3%) von 174 Zyklen (R-)IEV Blutprodukte benötigt. Dabei wurden bei 33 Zyklen Erythrozytenkonzentrate (EKs), bei 7 Zyklen Thrombozytenkonzentraten (TKs) und bei 18 Zyklen sowohl EKs als auch TKs benötigt. Der prozentuale Anteil transfusionspflichtiger Zyklen lag mit 29,9% in der IEV-Gruppe niedriger als in der R-IEV-Gruppe (44,4%). Die folgende Tabelle stellt diesen Vergleich dar.

Bei 138 Zyklen IEV wurden 106 EKs und 51 TKs transfundiert. Dies entspricht durchschnittlich einer Transfusion von 0,77 EKs und 0,37 TKs pro Zyklus. Bei R-IEV-Therapie wurden für 36 Zyklen 27 EKs und 9 TKs verbraucht. Damit wurden pro Zyklus R-IEV durchschnittlich 0,75 EKs 0,25 TKs transfundiert. Somit war zwar für IEV der Anteil transfusionspflichtiger Zyklen niedriger als bei R-IEV, im Durchschnitt wurde aber pro Zyklus mehr Blutprodukte transfundiert.

Tabelle 10: Signifikanzanalyse der Anteile transfusionspflichtiger Zyklen bei IEV/R-IEV

Therapie	Transfusionspflichtige Zyklen	Nicht transfusionspflichtige Zyklen	Prüfsumme im Vierfeldertest	Signifikant ?
IEV (n=138)	42 (28,9%)	96 (69,6%)	2,52	nein
R-IEV (n=36)	16 (44,4%)	20 (55,6%)		

Hieraus ergibt sich eine Erhöhung der Transfusionshäufigkeit durch die Zugabe von Rituximab zur IEV-Chemotherapie. Berechnet man die Prüfsumme im Vierfeldertest ergibt sich hier kein signifikanter Unterschied.

Die folgenden Abbildungen stellen die Anzahl transfundierter Blutprodukte pro Zyklus Chemotherapie grafisch dar. In Abbildung 7 ist für verschiedene Mengen von Erythrozytenkonzentraten die relative Anzahl von Zyklen IEV bzw. R-IEV erkennbar, bei denen diese Anzahl an EKs transfundiert wurde.

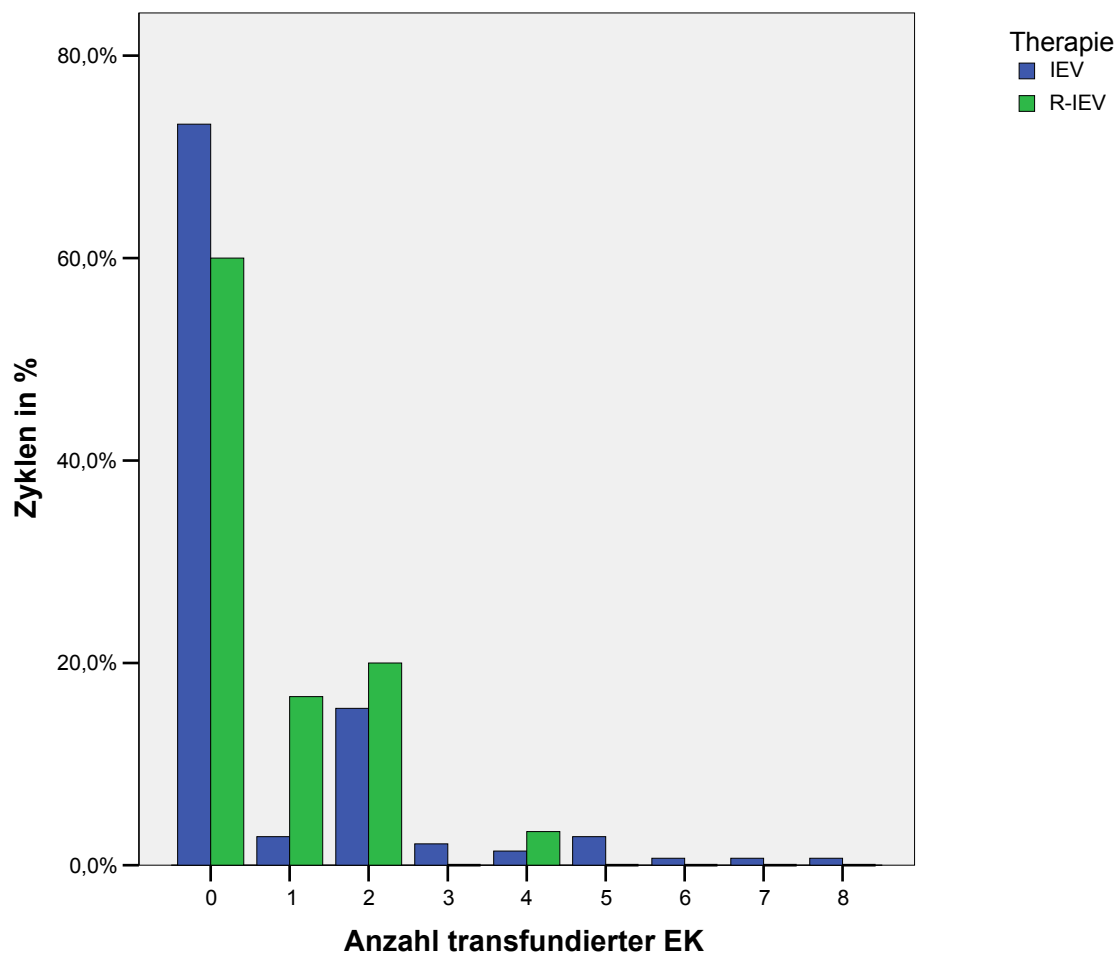


Abbildung 7: Anzahl transfundierter Erythrozytenkonzentrate pro Zyklus IEV/R-IEV

In Abbildung 8 sind die entsprechenden Informationen für alle transfundierten Thrombozytenkonzentrate dargestellt:

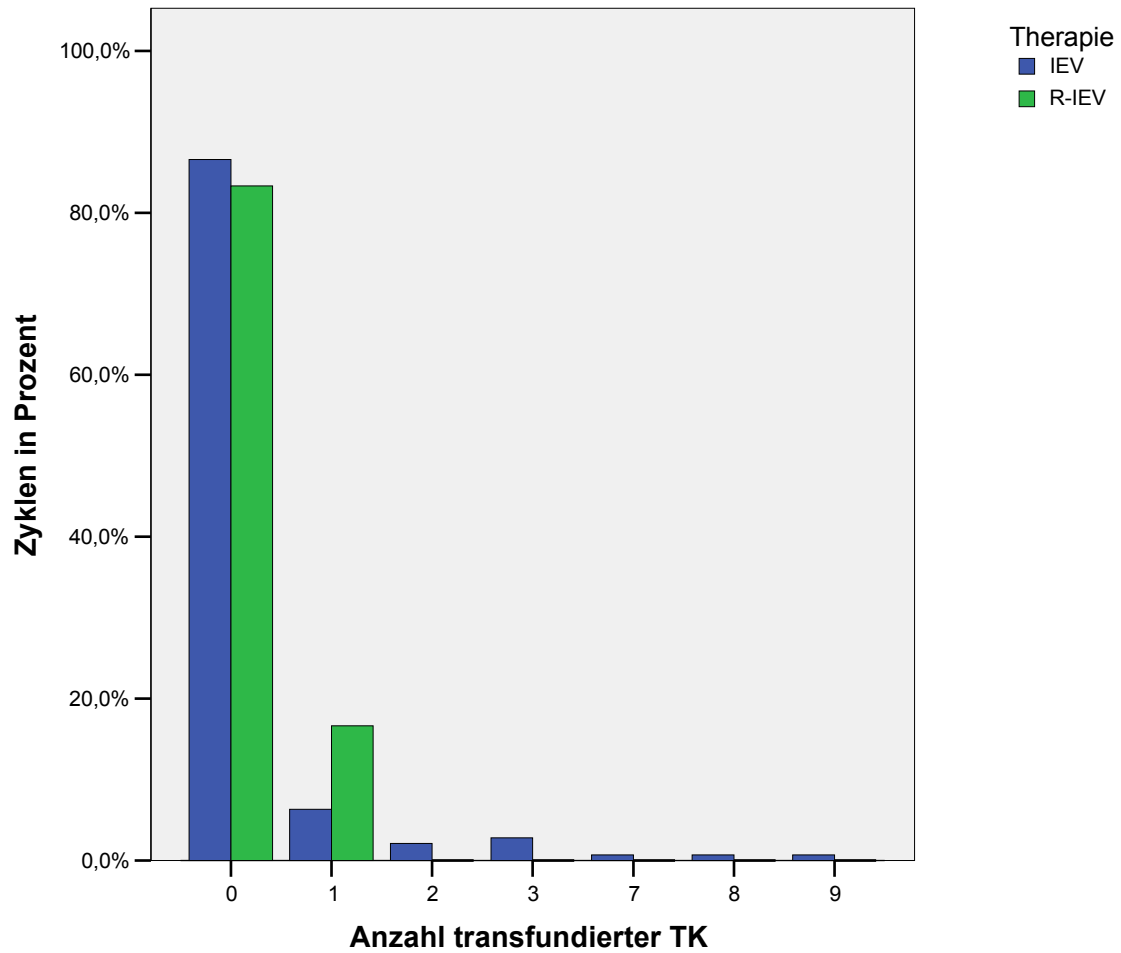


Abbildung 8: Anzahl transfundierter Thrombozytenkonzentrate pro Zyklus IEV/R-IEV

In weniger als 20% der Zyklen waren TK-Transfusionen notwendig.

3.5. Ansprechen des Patientenkollektivs auf die autologe Stammzelltransplantation

Eine autologe Stammzelltransplantation wurde bei 61 Patienten durchgeführt.

Davon war bei 42 Patienten IEV zur Stammzellmobilisation verabreicht worden. R-IEV war bei 13 Patienten die Mobilisierungstherapie. Sechs Patienten erhielten zur Mobilisation andere Chemotherapien. Von den 75 Patienten, die (R-)IEV zur Stammzellmobilisation erhalten hatten, wurde also bei 55 eine autologe Stammzelltransplantation durchgeführt.

Bei 40 dieser autologen Transplantationen liegen gesicherte Remissionskontrollbefunde jeweils nach (R-)IEV und nach der Transplantation vor. Dabei zeigt sich, dass bei 13 (32,5%) Transplantationen die Patienten vor der Hochdosistherapie bereits in kompletter Remission waren und nach der Transplantation ebenfalls eine komplette Remission bestand.

In der IEV-Gruppe wurde bei 5 Patienten eine vor der Transplantation bestehende partielle Remission nach der Hochdosistherapie in eine komplette Remission überführt. In 6 Fällen hatten die Chemotherapien vor der Hochdosistherapie keine Veränderung der Tumorgroße bewirkt (NC) und nach der Transplantation waren die Patienten in kompletter Remission. Bei 4 Patienten mit no change nach IEV bestand nach der Transplantation eine partielle Remission.

In der R-IEV-Gruppe verbesserte ein Patient sein Ansprechen von no change auf eine partielle Remission nach Transplantation. Bei 2 Patienten bestand vor Transplantation eine partielle Remission und danach eine komplette Remission.

Tabelle 11: Zusammenstellung aller Patienten mit kompletter Remission nach Transplantation

Remission vor Transplantation	Remission nach Transplantation	Anzahl der Patienten (n=27)
CR	CR	13 (48,1%)
PR	CR	7 (25,9%)
NC	CR	7 (25,9%)

Bei 10 der transplantierten Patienten wurde eine Doppeltransplantation mit hochdosierter Radioimmuntherapie (RAIT) und einer Hochdosischemotherapie jeweils gefolgt von einer autologen SZT durchgeführt. In einem dieser Fälle wurde für die 2. Transplantation IEV zur Mobilisation von Stammzellen eingesetzt. Die übrigen 9 wurden mit bereits vor der ersten Transplantation gesammelten Stammzellen transplantiert und somit nicht erneut mobilisiert. Dabei waren 8 Patienten für die erste Transplantation mit IEV mobilisiert worden und ein Patient mit R-CHOP. Hier wurde bei 4 (66,7%) von 6 auswertbaren Transplantationen eine komplette Remission erreicht. Bei 3 Patienten bestand diese bereits vor der Transplantation und bei einem Patienten hatte der Tumor auf die Therapie vor der Hochdosischemotherapie mit einer partiellen Remission angesprochen.

Von den 75 Patienten, bei denen durch Gabe von IEV oder R-IEV Stammzellen mobilisiert werden sollten, wurden 55 (73,3%) planmäßig transplantiert. Bei den übrigen 20 (26,7%) Patienten fand keine Stammzelltransplantation statt. In dieser Gruppe waren 3 Patienten mit R-IEV mobilisiert worden. Diese Patienten wurden nicht transplantiert, weil der Tumor weder auf R-IEV noch auf die darauf folgende Salvage-Chemotherapie ausreichend angesprochen hatte.

Auch in der IEV-Gruppe war mangelndes Ansprechen des Tumors auf Chemotherapie der Hauptgrund (9 (52,9%) von 17 Patienten) dafür, dass keine Transplantation durchgeführt worden ist. Wie bereits bei der Analyse der Toxizität von IEV erwähnt starben 3 Patienten nach Therapie mit IEV und erreichten deshalb nicht die geplante Hochdosistherapie und SZT. Ein weiterer Patient verstarb nach

der Hochdosischemotherapie und ein Patient (ID: 510) hat trotz vorheriger Zustimmung zur autologen SZT die Therapie nach der Mobilisation abgebrochen. Bei einem Patienten konnten durch Therapie mit IEV keine Stammzellen mobilisiert werden und bei 2 weiteren Patienten war das Apheresat mit Lymphomzellen kontaminiert. Die folgende Tabelle stellt diese Informationen zusammen:

Tabelle 12: Ursachen für geplante, aber nicht durchgeführte Transplantationen

Nicht erfolgte Transplantationen (n=20)		
Grund	R-IEV (n=3)	IEV (n=17)
Mangelndes Ansprechen des Tumors	3 (100%)	9 (52,9%)
Tod nach Mobilisation	0	3 (17,6%)
Tod unter Hochdosistherapie	0	1 (5,8%)
Keine Mobilisation nach (R-)IEV	0	1 (5,8%)
Apheresat kontaminiert	0	2 (11,6%)
Therapieabbruch durch Patienten	0	1 (5,8%)

3.6. Überlebensraten des Patientenkollektivs

In einer abschließenden Analyse wurde der im Juli 2006 aktuelle Zustand der Patienten ermittelt. Für alle Patienten, die sich nicht in unserer Nachsorge befinden wurden dafür anhand der in unserer Klinik verfassten Arztbriefe die Adressen der Hausärzte ermittelt und diese angeschrieben.

Von den 85 Patienten mit denen sich diese Arbeit beschäftigt, liegen bei 36 (42,4%) nicht verstorbenen Patienten aktuelle Remissionsuntersuchungen vor, die nicht älter sind als Februar 2005. Keine aktuellen Daten liegen bei 6 Patienten vor (ID: 510 517 528 533 506 540). Von diesen Patienten finden sich bei 3 Personen letzte Staginguntersuchungen aus dem Jahr 2002. Bei jeweils einem Patienten 2000 und 2001. In dieser Gruppe befindet sich auch der Patient (ID: 510), der die Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation nach anfänglicher Zustimmung verweigert hat. Dieser befand sich bei letzten Staging im Februar 2004 in kompletter Remission.

Von 79 Patienten mit erfolgreicher Nachbeobachtung befinden sich 31 (39,2%) in kompletter Remission.

Aus dem Gesamtkollektiv sind 43 (50,6% des Gesamtkollektivs) verstorben.

Darunter starben 22 Patienten (25,9% des Gesamtkollektivs) an einem Progress der Grunderkrankung. An infektiösen Komplikationen verstarben 10 Patienten (11,8% des Gesamtkollektivs). Zwei (2,4%) Patienten starben an einem Rezidiv ihrer Grunderkrankung, 2 (2,4%) weitere Patienten an Komplikationen einer nach der autologen durchgeführten allogenen Transplantation, ein (1,2%) Patient erkrankte sekundär an einer akuten myeloischen Leukämie und verstarb. Weitere 2 (2,4%) Patienten verstarben an Komplikationen wie Lungenembolie und Herz-Kreislaufversagen. Bei 4 (4,8%) der Patienten ist die Todesursache unklar.

Die folgende Abbildung vergleicht die Überlebensrate der 55 Patienten, bei denen eine autologe Stammzelltransplantation durchgeführt worden ist mit den 30

Patienten, die nicht transplantiert worden sind. Gemeinsamer Anfangspunkt ist dabei die Therapie mit (R-)IEV. Zensierte (mit senkrechten Strichen gekennzeichnete Fälle stehen dabei für Patienten deren Beobachtungszeitraum ohne das Zielereignis (Tod) endete.

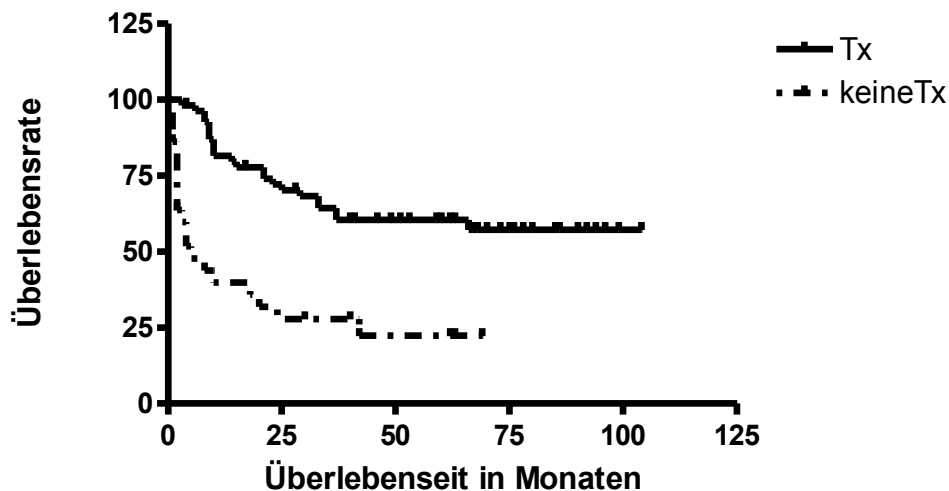


Abbildung 9: Überlebenskurven im Vergleich bei transplantierten und nicht transplantierten Patienten

Für die Gruppe der transplantierten Patienten beträgt die mittlere Nachbeobachtungszeit 23 Monate (Reichweite: 1-105 Monate) und die mittlere Überlebenseit ist noch nicht erreicht. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 59,8%. In der Gruppe der nicht transplantierten Patienten beträgt die mittlere Nachbeobachtungszeit 6 Monate (Reichweite: 1-69 Monate) mit einer mittleren Überlebenseit von 7 Monaten. Die 5-Jahres-Überlebensrate in dieser Gruppe beträgt 19,9%. Der Unterschied der beiden Gruppen ist statistisch hoch signifikant ($p < 0,0001$). Auch die Graphik zeigt einen deutlichen Überlebensvorteil für transplantierte Patienten gegenüber nicht transplantierten.

Zusätzlich kann man die Überlebenskurven der transplantierten Patienten danach aufschlüsseln, mit welcher Chemotherapie die Patienten mobilisiert wurden. Die folgende Abbildung stellt dies graphisch dar. Hier wurde das Überleben der 42 Patienten, die vor der Hochdosistherapie IEV erhalten hatten mit den 13 Patienten verglichen, die R-IEV erhalten hatten.

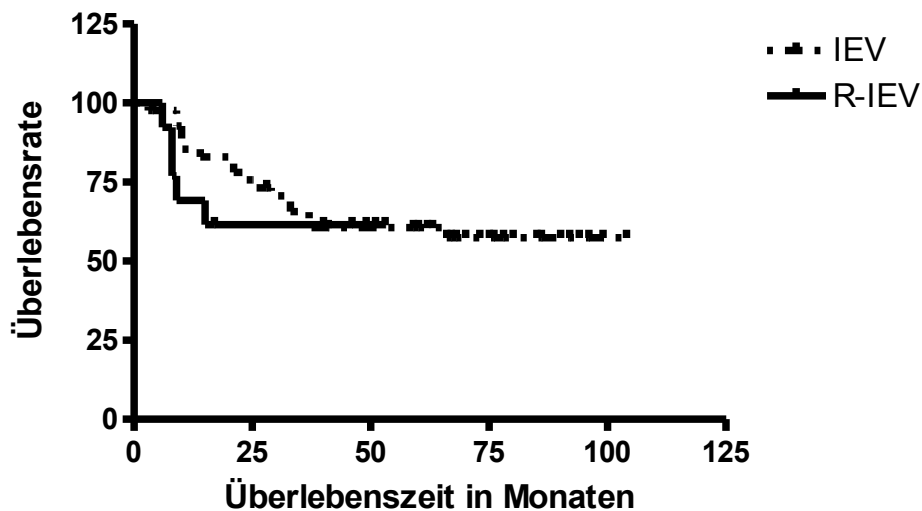


Abbildung 10: Überlebenskurven der transplantierten Patienten für IEV und R-IEV im Vergleich

In der IEV-Gruppe beträgt die mittlere Nachbeobachtungszeit 62 Monate (Reichweite: 4-104 Monate) und die mittlere Überlebenszeit ist noch nicht erreicht. Die Überlebensraten nach 12, 24 und 60 Monaten betragen 90,3%, 78,1% und 60,4%. Für die R-IEV-Gruppe beträgt die mittlere Nachbeobachtungszeit 40 Monate (Reichweite: 1-53 Monate) und die mittlere Überlebenszeit ist noch nicht erreicht. Die Überlebensraten nach 12 und 24 Monaten betragen 69,2% und 61,5%. Die Unterschiede in beiden Gruppen sind nicht statistisch signifikant ($p=0,57$). Die nun folgende Abbildung vergleicht die Überlebenskurven für hoch- und niedrigmaligne Lymphome. Bei Patienten mit hochmalignen Lymphomen beträgt die mittlere Nachbeobachtungszeit 51 Monate (Reichweite: 4-104 Monate) und die mittlere Überlebenszeit ist noch nicht erreicht. Die Überlebensraten nach 12, 24 und 60 Monaten betragen 64,7%, 58,8% und 58,8%. Für die Patienten mit niedrigmalignen Lymphomen beträgt die mittlere Nachbeobachtungszeit 52 Monate (Reichweite: 6-99 Monate) und die mittlere Überlebenszeit ist noch nicht erreicht. Die Überlebensraten nach 12, 24 und 60 Monaten betragen 89,2%, 78,3%

und 60,0%. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist statistisch nicht signifikant ($p=0,82$)

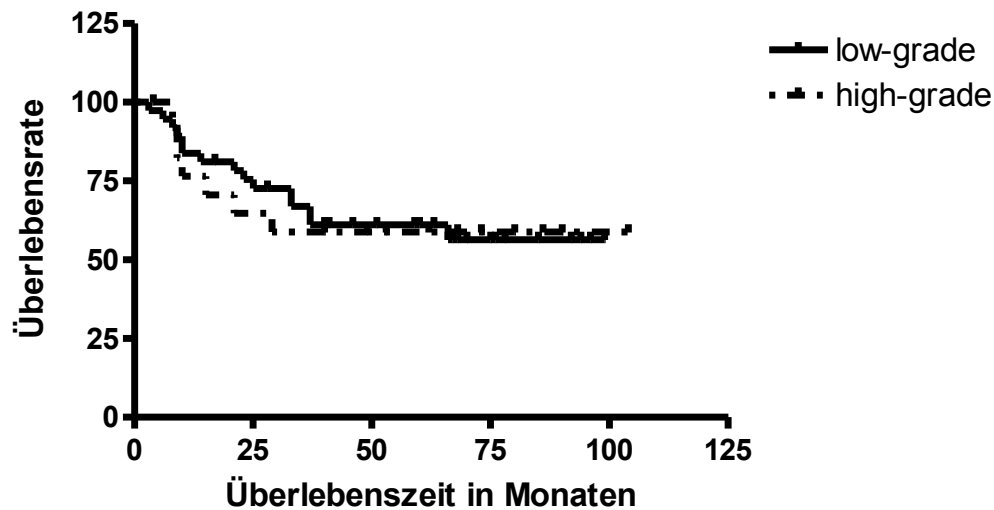


Abbildung 11: Überlebenskurven für hochmaligen und niedrigmalige Lymphome bei transplantierten Patienten im Vergleich

Als nächstes folgt ein Vergleich der Überlebenskurven für (R-)IEV als 2nd line Therapie mit Fällen, in denen (R-)IEV später eingesetzt wurde (≥ 3 rd line). Zwischen beiden Kurven besteht kein signifikanter Unterschied ($p=0,84$). Die mittlere Überlebenszeit ist für beide Gruppen noch nicht erreicht. Die Überlebensrate bei 66 Monaten beträgt 57,2% in der Gruppe der Patienten, die (R-)IEV als 2nd line Therapie erhalten hatten. In der >2 nd line Gruppe beträgt dieser Wert 57,1%.

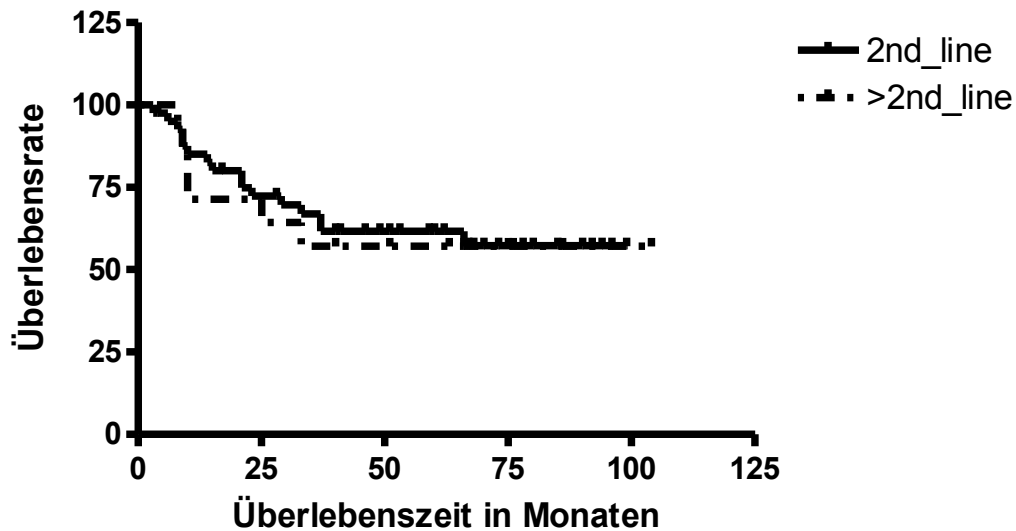


Abbildung 12: Überlebenskurven für (R-)IEV als 2nd-line Therapie und >2nd line Therapie bei transplantierten Patienten im Vergleich

Abschließend lässt sich das Gesamtüberleben sowie das Ereignisfreie Überleben für alle Patienten (sowohl transplantierte als auch nicht transplantierte) darstellen.

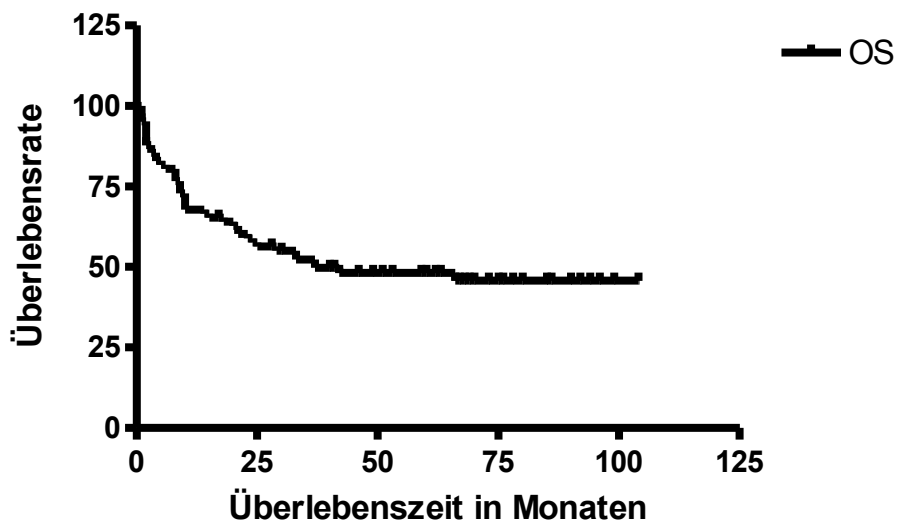


Abbildung 13: Gesamtüberleben aller in dieser Arbeit eingeschlossener Patienten

Die mittlere Überlebenszeit beträgt hier 37 Monate. Die Überlebensrate nach 104 Monaten Nachbeobachtungszeit beträgt 45,8%.

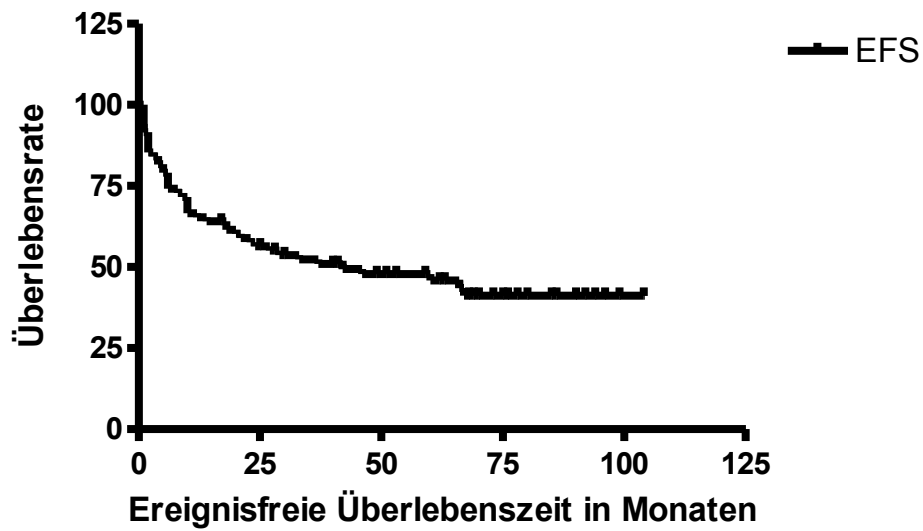


Abbildung 14: Ereignisfreies Überleben aller in dieser Arbeit eingeschlossener Patienten

Die mittlere ereignisfreie Überlebenszeit beträgt ebenfalls 37 Monate. Die ereignisfreie Überlebensrate nach 104 Monaten beträgt 40,3%.

4.1. Heterogenität des Patientenkollektivs

In der vorliegenden Analyse wurden die Daten von 85 Patienten ausgewertet, die an verschiedenen Formen von Non-Hodgkin-Lymphomen erkrankt sind und IEV oder R-IEV zur Tumorreduktion und/oder Stammzellmobilisation erhalten hatten. Durch den retrospektiven Charakter der Analyse unterscheiden sich die einzelnen Patienten in der Anzahl und Art ihrer Vortherapien.

Von 85 betrachteten Erstlinientherapien wurde der größte Teil (71,8%) mit CHOP oder R-CHOP durchgeführt. Daneben waren vor allem MCP und CHOEP vertreten. Als Zweitlinientherapie wurde bei 71,8% IEV oder R-IEV, zum Teil bereits zur Stammzellmobilisation, verabreicht. Die übrigen Patienten erhielten unterschiedliche Chemotherapien. Die Mobilisierungstherapie war bei den meisten Patienten die Zweit- oder Drittlinientherapie. Manche wurden allerdings erst in der 4. oder 5. Chemotherapie mobilisiert und ein Patient (ID:514) hatte vor seiner Mobilisierungstherapie mit IEV 9 andere Therapien erhalten.

Auch befinden sich im Gesamtkollektiv Patienten, bei denen bereits das 2. oder 3. Rezidiv therapiert wurde. Hier unterscheidet sich diese retrospektive Analyse von prospektiven Studien, in denen nur ausgewählte Patienten mit ähnlichem Krankheitsverlauf untersucht werden (z.B. ausschließlich hochmaligne B-NHL und erstes Rezidiv bzw. refraktäre Erkrankung mit gutem ECOG-Status in den ICE und RICE-Kollektiven). Für ein Therapiekonzept ist es allerdings auch wichtig, die Wirksamkeit auf alle Patienten zu prüfen, mit denen man im klinischen Alltag konfrontiert wird.

4.2. Altersverteilung des Patientenkollektivs

Die Patientengruppe mit hochmalignen Lymphomen weist ein durchschnittliches Erkrankungsalter von 51,9 Jahren auf. In der Gruppe der an niedrigmalignen Lymphomen erkrankten Patienten beträgt dieser Wert 47,7 Jahre.

Aus epidemiologischer Sicht erscheinen diese Werte relativ niedrig. Für die Gesamtheit der Non-Hodgkin-Lymphome wird ein durchschnittliches Erkrankungsalter von 60 Jahren für Männer und 65 Jahren für Frauen angegeben (78). Dieser Unterschied im Erkrankungsalter lässt sich dadurch erklären, dass das hier untersuchte Patientenkollektiv danach ausgewählt wurde, dass die Patienten IEV erhalten hatten. Da diese Chemotherapie bei den meisten Patienten zur Stammzellmobilisation verabreicht wurde, war die Mehrzahl der Patienten zur autologen Stammzelltransplantation vorgesehen. Dadurch findet sich in diesem Patientenkollektiv ein niedrigeres Erkrankungsalter als in der Allgemeinbevölkerung, da die Hochdosischemotherapie und Stammzelltransplantation für ältere Patienten oft ein zu hohes Risiko darstellt.

4.3. Ansprechen des Tumors auf (R-)IEV im Literaturvergleich

Zunächst wurde das (R-)IEV-Schema hinsichtlich des Kriteriums der Tumorreduktion ausgewertet. Dabei wurden Patienten, die Rituximab zusätzlich zu IEV erhalten hatten, getrennt bewertet.

Die IEV-Gruppe erreichte dabei eine CR-Rate von 18,6% und ein Gesamtansprechen von 40,7%. In der R-IEV-Gruppe erreichten 37,5% eine komplette Remission und die overall response rate lag bei 68,8%.

Zusätzlich lassen sich diese Ansprech-Raten nach hoch- und niedrigmalignen Lymphomen aufschlüsseln. Dabei wurden von 28 auswertbaren Chemotherapien bei Patienten mit hochmalignen Lymphomen 19 mit IEV und 9 mit R-IEV durchgeführt. In der IEV-Gruppe der Patienten mit hochmalignen Lymphomen waren 3 Fälle wegen mangelnder Remissionsdaten nicht auswertbar. Von den übrigen 16 Fällen erreichten 6 (37,5%) eine komplette Remission, 3 (18,8%) eine Teilremission (Gesamtansprechen 56,3 %), bei 2 (12,5%) Patienten änderte sich die Tumorgröße nicht und bei 5 (31,3%) musste ein Progress der Grunderkrankung dokumentiert werden. In der R-IEV-Gruppe der Patienten mit hochmalignen Lymphomen war ein Fall nicht auswertbar aufgrund mangelnder Remissionsdaten. Von den übrigen 8 Patienten erreichten 4 (50,0%) eine komplette und 2 (25,0%) eine partielle Remission, was einem Gesamtansprechen von 75,0% in dieser Gruppe entspricht. Keine Änderung gab es bei einem (12,5%) Patienten und ein (12,5%) weiterer Patient hatte eine fortschreitende Grunderkrankung (PD). Diese Daten sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 13: Ansprechen auf (R-)IEV bei hochmalignen NHL

	hochmaligne NHL (n=28)			
	CR	PR	NC	PD
IEV (n=16)	5 (31,3%)	3 (18,8%)	3 (18,8%)	5 (31,3%)
R-IEV (n=8)	4 (50,0%)	2 (25,0%)	1(12,5%)	1 (12,5%)

Die folgende Abbildung stellt das Ansprechen von Patienten mit hochmalignen Lymphomen nochmals graphisch dar.

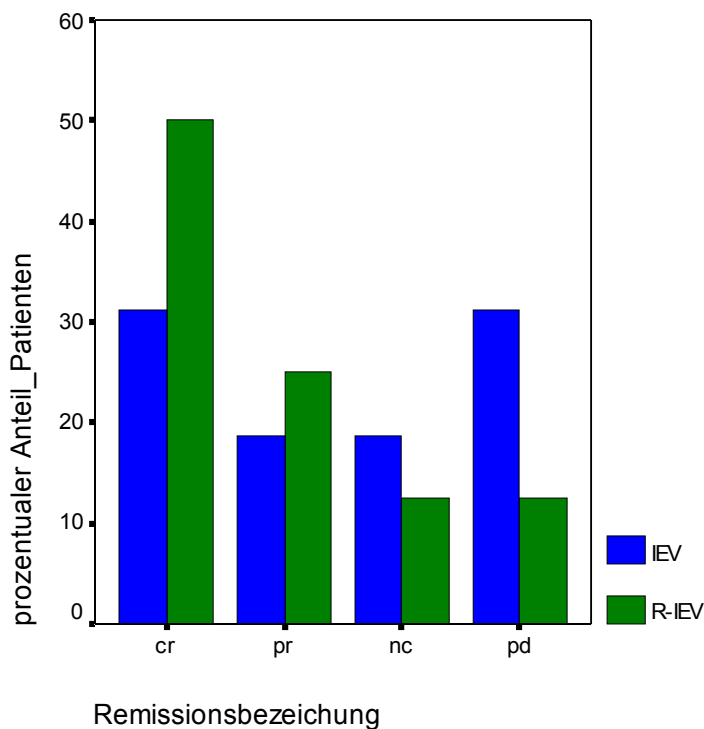


Abbildung 15: Response bei hochmalignem B-NHL

Für die Patienten mit niedrigmalignen Lymphomen lassen sich 35 Chemotherapien auswerten, 29 mit IEV und 6 mit R-IEV. In der IEV Gruppe fand sich bei 6 (20,7%) Patienten eine komplette und bei 10 (34,5%) Patienten eine partielle Remission. Das Gesamtansprechen beträgt in dieser Gruppe somit 55,2%. Keine Änderung der Tumorgröße gab es bei 11 (37,9%) Patienten und 2 (6,9%) Patienten hatten eine Progression der Erkrankung. In der R-IEV-Gruppe der Patienten mit

niedrigmalignen Lymphomen erreichten 2 (33,3%) eine komplette Remission und 3 (50,0%) eine partielle (ORR: 83,3%). Bei einem (16,7%) Patienten fand sich eine no change Situation und eine progressive Grunderkrankung fand sich nicht.

Tabelle 14: Ansprechen auf (R-)IEV bei niedrigmalignen NHL

niedrigmaligne NHL (n=36)				
	CR	PR	NC	PD
IEV (n=29)	6 (20,7%)	10 (34,5%)	11 (37,9%)	2 (6,9%)
R-IEV (n=6)	2 (33,3%)	3 (50,0%)	1 (16,7%)	0

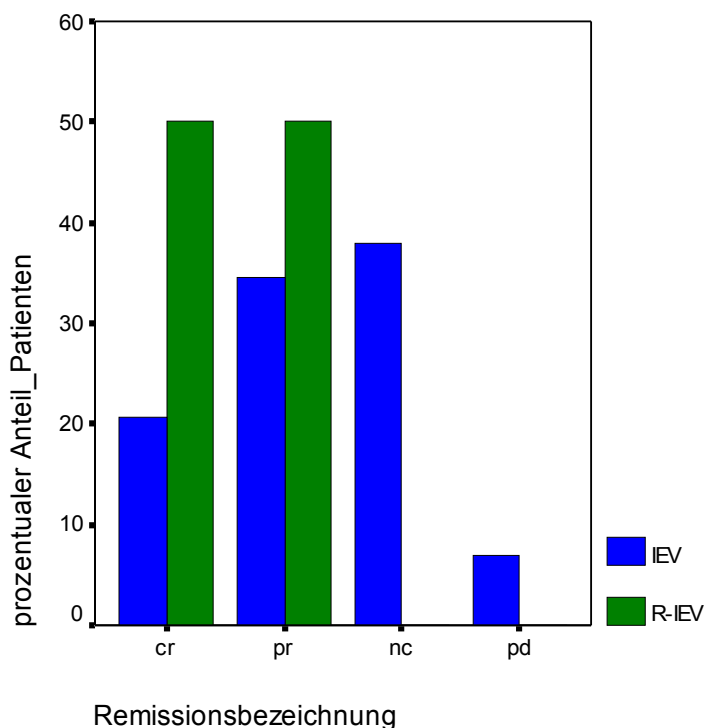


Abbildung 16: Response bei niedrigmalignen NHL

Für die Chemotherapie mit IEV beschrieben Pocali et al. bei Patienten mit hochmalignen NHL eine CR-Rate von 39% sowie ein Gesamtansprechen von 64% (65). Zinzani et al. ermittelten für eine derartige Patientenpopulation eine Komplettremissionsrate von 32% und eine overall response rate von 77% (80). In einer Arbeit von Clavio et al. wird das IEV-Schema bei einem Patientenkollektiv analysiert, in dem sowohl aggressive als auch indolente Non-Hodgkin-Lymphome vorkommen. Darin wird von einer overall response rate von 50% für aggressive NHL (CR-Rate: 41%) und 35% für indolente NHL (CR-Rate: 16,5%) berichtet (13).

Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen sich bezüglich der erreichten Remissionsraten sowohl bei den hochmalignen NHL als auch bei den niedrig malignen NHL somit in die Reihe der Vorpublikation einreihen und bestätigen die bereits publizierten Ergebnisse.

Ein Chemotherapieschema mit dem sich IEV vergleichen lässt ist die Kombinationstherapie aus Ifosphamid, Carboplatin und Etoposid (ICE). Moskowitz et al. stellten für dieses Schema ein Gesamtansprechen (ORR) von 66,3% für Patienten mit rezidivierten oder refraktären hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen fest (56). Bei Jerkeman et al. betrug das Gesamtansprechen auf ICE bei Patienten mit hochmalignem NHL 59%.

Für die Kombination dieses Schemas mit Rituximab fanden Vose et al. eine CR-Rate von 25% und eine PR-Rate von 46% (OR: 71%) (76). Kewalramani et al. berichten für R-ICE bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL im ersten Rezidiv mit gutem ECOG-Status eine CR-Rate von 53% und ein Gesamtansprechen von 80% (48).

Die zusätzliche Gabe von Rituximab zu jeder der hier genannten Therapieschemata verbesserte somit deutlich das Ansprechen CD20-positiver B-NHL. Dies konnte auch in der vorliegenden Analyse gezeigt werden. Wegen der geringen Fallzahl in der R-IEV- Gruppe sind die Unterschiede allerdings nicht signifikant.

	CR	PR	ORR
ICE Moskowitz et al. (56)	24%	42,3%	66,3%
R-ICE Vose et al. (76)	25%	46%	71%
IEV Pocali et al. (65)	39%	25%	64%
IEV Zinzani et al. (80)	32%	45%	77%
IEV (diese Arbeit)	18,6%	22,0%	40,7%
R-IEV (diese Arbeit)	37,5%	31,3%	68,8%

Tabelle 15: Ansprechraten der vorliegenden Arbeit im Vergleich mit publizierten Studien

4.4. Mobilisation von Stammzellen durch (R-)IEV im Literaturvergleich

Es ist bekannt, dass IEV gefolgt von G-CSF ein sehr gutes Protokoll zur Mobilisation hämatopoetischer Stammzellen in das periphere Blut bei Patienten mit rezidiviertem NHL ist (80).

In dieser Analyse wurde das Mobilisationspotenzial von IEV nochmals bestätigt. Zusätzlich wurde allerdings untersucht, ob die Zugabe von Rituximab einen positiven oder negativen Einfluss auf die Mobilisierbarkeit hämatopoetischer Stammzellen in das periphere Blut hat.

Die folgende Tabelle stellt die Anzahl der gesammelten Stammzellen sowie die Zahl der dafür benötigten Leukapheresesitzungen für IEV und R-IEV getrennt dar.

Tabelle 16: Mobilisation mit IEV/R-IEV

	IEV	R-IEV
Median gesammelte Stammzellen (in Mio/kg KG)	6,4	10,0
Range gesammelter Stammzellen (in Mio/kg KG)	1,4 – 33,0	1,7 – 26,0
Anzahl der Leukapheresesitzungen (Mittelwert)	1,43	1,25
Range der Anzahl der Leukapheresesitzungen	1 - 2	1 - 3

Lediglich bei einem (1,3%) von 75 Patienten konnten keine Stammzellen mobilisiert werden. Dieser Patient war allerdings zum Zeitpunkt der Mobilisationschemotherapie mit IEV bereits mit 8 Zyklen MCP und einem Zyklus VIP vorbehandelt worden. Die Kombinationstherapie MCP aus Mitoxantron, Chlorambucil und Prednison zeigt vor allem hämatotoxische Nebenwirkungen (77).

Es wäre daher gut denkbar, dass diese Vortherapie die Hämatopoese des betreffenden Patienten so stark eingeschränkt hat, dass keine Stammzellen mobilisiert werden konnten. Diesen Effekt der MCP Kombinationschemotherapie bestätigt die deutsche Studiengruppe für niedrig maligne Lymphome in einer kürzlich veröffentlichten Arbeit. Darin wird die Mobilisation bei Lymphompatienten unter CHOP mit der Mobilisation unter MCP verglichen. Dabei fand sich in der CHOP-Gruppe eine Rate erfolgreicher Mobilisationen von 93%, während in der MCP-Gruppe lediglich bei 44% eine ausreichende Zahl an Stammzellen gesammelt werden konnte (57).

In der vorliegenden Arbeit wurden bei insgesamt 4 (5,3%) Patienten weniger als 2×10^6 Zellen pro kgKG gesammelt. Somit war die Mobilisation bei 71 von 75 Patienten (94,7%) erfolgreich. Für IEV betrug dabei die Rate erfolgreicher Mobilisationen 94,9% (56 von 59 Patienten). In der R-IEV-Gruppe konnten bei 93,8% (15 von 16 Patienten) $>2 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen gesammelt werden.

In den Arbeiten von Zinzani et al. und Pocali et al. über aggressive Non-Hodgkin-Lymphome werden Erfolgsraten einer Mobilisation mit IEV von 71% bzw. 93% angegeben (65;80).

Kewalramani et al. berichten für Mobilisation mit dem ICE-Schema plus Rituximab (RICE) von einem Median an mobilisierten Stammzellen von $6,3 \times 10^6$ Zellen pro kg Körpergewicht (Range: 0-15,6) mit einem Anteil erfolgloser Mobilisationen von 18% (48). In der Arbeit von Jerkman et al. über ICE zur Tumorreduktion und Stammzellmobilisation wird von einer Rate erfolgloser Mobilisationen von 45% (!) berichtet (43).

Vergleicht man in der vorliegenden Analyse die Mobilisierungsdaten der IEV- mit der R-IEV-Gruppe, erkennt man, dass in der R-IEV Gruppe im Median mehr Stammzellen gesammelt wurden und dafür durchschnittlich weniger Leukapheresesitzungen nötig waren. Dies könnte daran liegen, dass in der IEV-Gruppe ältere Daten zu finden sind, während die Mobilisierungen mit R-IEV weniger lange zurückliegen. Vermutlich liegt die „bessere“ Mobilisation daran, dass die Leukapheresevorgänge optimiert wurden. Allerdings lässt sich auch

feststellen, dass Rituximab offenbar keinen störenden Einfluss auf die Stammzellmobilisation hatte. Dies bestätigt kürzlich veröffentlichte Daten der von Kamezaki et al., in der die Mobilisation unter CHOP mit und ohne Rituximab bei B-Zell-Lymphomen verglichen wurde (44). Ebenfalls bestätigt wird dieses Ergebnis durch eine französische Arbeitsgruppe (de Latour et al.), von der die Stammzellmobilisation unter DHAP und R-DHAP verglichen wurde (19). Die folgende Tabelle stellt den Mittelwert gesammelter Stammzellen sowie die Rate an erfolglosen Mobilisationen für die vorliegende Analyse von IEV und R-IEV zusammen mit den Ergebnissen von Moskowitz et al. für ICE (56) sowie von Kewalramani et al. für die Mobilisation mit R-ICE dar (48). Außerdem wird die Rate an Mobilisationsversagen bei Olivieri et al. (59) für DHAP dargestellt.

Tabelle 17: Vergleich des Mobilisationserfolgs bei IEV, R-IEV, ICE und RICE

	Stammzellen in 10 ⁶ Zellen/kg KG (Median, Range)	Versagen der Mobilisation
IEV (diese Arbeit)	8,3 (1,4-33,0)	5,1%
R-IEV (diese Arbeit)	10,8 (1,7-26,0)	6,2%%
ICE Moskowitz et al. (56)	8,4 (0,1-40,0)	14%
R-ICE Kewalramani et al. (48)	6,3 (0,0-15,6)	18%
ICE Jerkman et al. (43)	3,6 (1,4-12,5)	45%
DHAP Olivieri et al.(59)		24%

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in Konkordanz mit anderen publizierten Studien Rituximab als Zusatz zur Chemotherapie keinen negativen Einfluss auf die Stammzelltransplantation hat. (R-)IEV stellt sich im Literaturvergleich als hervorragendes Mobilisierungsprotokoll dar, das in Bezug auf Mobilisationsraten und Stammzellgewinnung alle verglichenen platinhaltigen Protokolle übertrifft.

Dies ist besonders bemerkenswert, da in der vorliegenden Arbeit auch einige Patienten im 2. oder 3. Rezidiv untersucht wurde, deren Mobilisierung aufgrund zahlreicher Vortherapien als erschwert anzusehen ist.

4.5. Anteil tatsächlich transplantiertter Patienten unter allen geplanten Transplantationen

Von 59 Patienten, die IEV zur Stammzellmobilisation erhalten hatten wurden 42 (71,2%) planmäßig transplantiert. In der R-IEV Gruppe wurden von 16 Patienten 13 (81,3%) transplantiert.

Insgesamt wurden also von 75 Patienten bei denen eine Stammzelltransplantation geplant war 55 (73,3%) transplantiert. Die folgende Tabelle vergleicht diese Raten mit anderen Ergebnissen in der Literatur.

Tabelle 18: Vergleich des Anteils durchgeführter Transplantationen bei IEV, R-IEV, ICE und RICE

Mobilisierungstherapie (Quelle)	Anzahl transplantiertter Patienten (%)
Mini-BEAM (28)	38 (37%)
ICE (56)	96 (59%)
R-ICE (48)	25 (69%)
IEV (diese Arbeit)	42 (71,2%)
R-IEV (diese Arbeit)	13 (81,3%)

Hiermit zeigt sich deutlich, dass der Anteil tatsächlich transplantiertter Patienten in der vorliegenden Arbeit im Vergleich mit den Daten aus der Literatur vergleichsweise hoch ist. Dies liegt unter anderem an der guten Mobilisationsrate von (R-)IEV. Außerdem war die Zahl toxischer Todesfälle vor Hochdosischemotherapie relativ niedrig und die Patienten erreichten eine vergleichsweise gute Remissionsrate nach (R-)IEV. Da - neben einer unzureichenden Stammzellmobilisation - mangelndes Ansprechen des Tumors auf die Initialtherapie der Hauptgrund für nicht erfolgte Transplantationen war, ergibt sich hier ebenfalls eine gute Voraussetzung für hohe Transplantationsraten.

4.6. Analyse der Toxizität von (R-)IEV

In dieser Arbeit wurden 2 gut dokumentierbare Parameter zur Analyse der Toxizität herangezogen: Die Rate an Fieber in Neutropenie und der Bedarf an Blutprodukten nach der Chemotherapie mit IEV vs. R-IEV.

Bezüglich der Inzidenz an Fieber in Neutropenie ergab sich kein signifikanter Unterschied in den beiden Armen. Hier ist anzumerken, dass sowohl IEV als auch R-IEV eine erhebliche Hämatotoxizität aufweisen und insgesamt 3 von 85 Patienten an Fieber in Neutropenie mit nachfolgender Sepsis nach der IEV-Chemotherapie verstarben. Alle Todesfälle traten nach IEV und keiner nach R-IEV auf, allerdings wurden weniger Zyklen R-IEV analysiert.

Ein Vergleich mit prospektiv durchgeführten Studien mit anderen Salvage-Protokollen ist bezüglich dieses Parameters besonders schwierig, da in prospektiven Studien ausschließlich Patienten mit einem guten Allgemeinzustand und mit weniger Vortherapien untersucht worden sind. Auch war in dieser retrospektiven Untersuchung die Parameter der in prospektiven Studien verwendeten CTC (common toxicity criteria) nicht bei einer ausreichenden Anzahl an Patienten dokumentiert worden.

In Bezug auf den Bedarf an Blutprodukten ergab sich kein signifikanter Unterschied, wobei ein Trend zu einem höheren Verbrauch von Erythrozytenkonzentraten bei R-IEV gegenüber IEV erkennbar ist.

4.7. Ergebnisse nach Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation

Es ist bekannt, dass die Chancen auf eine dauerhafte komplette Remission nach Stammzelltransplantation größer ist, wenn durch die Salvagechemotherapie eine möglichst gute Tumorreduktion erreicht wurde (65).

Analysiert man das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit, lässt sich feststellen, dass von 27 Patienten, die nach der Hochdosischemotherapie in kompletter Remission waren, 13 (48,1%) diese bereits vor der Hochdosistherapie erreicht hatten. Von den übrigen Patienten waren 7 (25,9%) in partieller Remission und bei 7 weiteren Patienten (25,9%) hatte sich der Tumor durch die Therapien vor der Hochdosischemotherapie nicht verkleinert.

Bei den 14 Patienten, die vor Hochdosistherapie in CR war trat bei einem (7,1%) nach der Transplantation ein Tumorprogress auf. Die übrigen 13 Patienten (92,9%) waren auch nach der Stammzelltransplantation in kompletter Remission.

Unter den 11 Patienten, bei denen vor der Hochdosistherapie eine partielle Remission festgestellt worden war, verbesserten 7 Patienten (63,6%) ihr Ansprechen auf eine komplette Remission und bei 4 Patienten (36,4%) trat danach ein Tumorprogress auf.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei Patienten, die bereits eine komplette Remission erreicht hatten, diese bei 92,9% (13 von 14 Patienten) auch nach der Hochdosistherapie festgestellt wurde.

4.8. Überlebensdaten im Literaturvergleich

Der Vergleich der Überlebensraten für transplantierte und nicht transplantierte Patienten zeigt einen signifikanten Überlebensvorteil für die Gruppe der transplantierten Patienten. Für die Gruppe der transplantierten Patienten beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 59,8%. In der Gruppe der nicht transplantierten Patienten beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 19,9%. Hier bestätigt sich die hochdosierte Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation als gute Therapiemöglichkeit bei refraktären oder rezidivierten NHL.

Ähnliche Ergebnisse erzielte bereits die Arbeitsgruppe Philip et al. beim Vergleich von transplantierten und nicht transplantierten Patienten. In dieser Arbeit erreichte die Gruppe der Patienten nach Knochenmarkstransplantation eine 5-Jahres-Überlebensrate von 53%. Allerdings erreichte die Gruppe der nicht transplantierten in dieser Arbeit immerhin eine 5-Jahres-Überlebensrate von 32% (62).

Die im Literaturvergleich deutlich niedrigere 5-Jahres-Überlebensrate für nicht transplantierte Patienten in der vorliegenden Arbeit wird allerdings auch dadurch bedingt, dass bei der Mehrzahl der hier untersuchten Patienten eine Transplantation geplant war. Nicht durchgeführt wurde diese bei schlechtem Ansprechen, mangelnder Mobilisation oder reduziertem Allgemeinzustand des Patienten. Das Kollektiv der nicht transplantierten Patienten enthält also auch diejenigen, bei denen aufgrund verschiedener Komplikationen keine Transplantation durchgeführt werden konnte und bei denen somit eine besonders eingeschränkte Prognose erwartet wurde. Die dokumentierte kürzere Überlebenszeit reflektiert daher auch die ungünstige Selektion der Patienten in dieser Gruppe.

Beim Vergleich zwischen IEV und R-IEV erkennt man, dass die R-IEV-Kurve zunächst steiler nach unten verläuft, sich aber auf einem höheren Niveau einpendelt

als die IEV-Kurve. Dies entspricht dem typischen Verlauf der Überlebenskurven für hochmaligne Lymphome nach autologer Stammzelltransplantation; Rezidive treten bei Patienten mit hochmaligner Histologie früher auf und führen dann schneller zum Tod des Patienten als bei Patienten mit niedrig maligner Histologie. Somit dürfte der hohe Anteil früher Rezidive und früher Todesfälle in der mit R-IEV behandelten Gruppe im Vergleich zu der mit IEV behandelten Gruppe das Ungleichgewicht der beiden Kohorten bezüglich der zugrunde liegenden Histologie reflektieren. In der R-IEV-Gruppe ist der Anteil hochmaligner Lymphome höher als in der IEV-Gruppe.

Des Weiteren fällt beim Betrachten der Kurven auf, dass die R-IEV-Kurve früher abbricht als die Kurve für IEV, weil die Patienten, die Rituximab erhalten hatten später behandelt wurden als die Patienten aus der IEV-Gruppe. Dadurch ist der Nachbeobachtungszeitraum für die R-IEV-Patienten kürzer. Um hier klarere Ergebnisse zu erzielen müsste man das Patientenkollektiv zu einem späteren Zeitpunkt nachuntersuchen.

Bei den Überlebenskurven für die Gesamtheit der Patienten fällt ein zunächst steiler Abfall auf. Diese Todesfälle sind durch toxische Nebenwirkungen der Chemotherapie, Infektionen unter Immunsuppression sowie Tumorprogress bei mangelndem Ansprechen bedingt. Zirka 10 Monate nach (R-)IEV Therapie wird die Überlebenskurve dann deutlich flacher und läuft schließlich in einem Plateau aus. Gesamtüberleben und Ereignisfreies Überleben (EFS) unterscheiden sich auf den ersten Blick kaum. Das EFS verläuft anfangs deutlich steiler nach unten als das OS. Die liegt vor allem daran, dass Frührezidive hier sofort registriert werden, während diese Fälle beim OS erst mit dem Tod des Patienten in der Kurve sichtbar werden. Die mittlere Überlebenszeit ist bei beiden Kurven identisch. Im weiteren Verlauf laufen beide Kurven in einem Plateau aus. Dieses Plateau liegt wie erwartet beim OS höher als beim EFS.

Die ereignisfreie Überlebensrate nach 40 Monaten beträgt 49,8%. In der ICE-Studie von Moskowitz et al. (56) beträgt die ereignisfreie Überlebensrate nach 40 Monaten 25%, wobei allerdings nur Patienten mit hochmalignem B-NHL sowie

frühem Rezidiv oder refraktärer Erkrankung untersucht worden sind. Für eine Analyse dieser prognostisch besonders ungünstigen Gruppe ist der hier untersuchte Datensatz zu klein, so dass kein direkter Vergleich möglich ist.

Analysiert man die Ansprechraten auf R-IEV vs. IEV, ergibt sich einen Vorteil für die Immunochemotherapie gegenüber der alleinigen Chemotherapie. Dies entspricht auch den Ergebnissen in den verglichenen Studien zu den Salvagetherapien R-D-HAP vs. D-HAP und R-ICE vs. ICE. Besonders zu diskutieren ist deshalb das Ergebnis, dass sich kein Überlebensvorteil für die Patienten ergibt, die nach R-IEV mit besserer Remission zur autologen SZT gelangen als die Patienten nach IEV. Dies kann unter anderem auf die Unausgewogenheit der Gruppen in Bezug auf die zugrunde liegenden Diagnosen zurückgeführt werden. So war in der R-IEV Gruppe der Anteil an Patienten mit hochmaligner Histologie im Vergleich zur IEV-Gruppe deutlich höher. Zudem befanden sich in der R-IEV-Gruppe mehr Patienten, die bereits in der Vortherapie Rituximab erhalten hatten. Die Refrakterität oder das frühe Rezidiv nach rituximabhaltiger Primärtherapie sind hier als schlechte prognostische Faktoren anzusehen, so dass in Bezug auf diesen Punkt die R-IEV-Gruppe im Vergleich zur IEV-Gruppe einen höheren Anteil an Patienten mit schlechtem Risiko bezüglich des rezidivfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens aufwies.

4.9. Stand der Therapie und Rolle von IEV

Als 2nd line Therapie für rezidierte hochmaligne Non-Hodgkin-Lyphome wird derzeit meist R-DHAP und R-ICE verabreicht. Diese Therapieschemata werden momentan in der Coral Studie (34) verglichen. Darin wird auch eine mobilisations-adaptierte Ansprechrate (mobilisation-adjusted response rate) untersucht. Das bedeutet, dass die Ansprechraten des Tumors für eine bestimmte Chemotherapie in Abhängigkeit von den Mobilisationsraten dieser Therapie ausgewertet werden. Somit wird ein Wert geschaffen durch den zwei verschiedene Chemotherapie-Schemata direkt sowohl in Bezug auf ihr Tumorreduktions- als auch ihr Mobilisationspotential verglichen werden können. Dieser Wert stellt aus unserer Sicht eine sinnvolle Ergänzung der Bewertungsmaßstäbe für Chemotherapien dar. Gerade bei den Non-Hodgkin-Lymphomen reicht es für eine Salvage-Chemotherapie nicht, ausreichend Stammzellen zu mobilisieren, wenn dabei die Tumorlast nicht so weit verringert wird, dass anschließend eine Hochdosistherapie sinnvoll durchgeführt werden kann. Ebenso ist eine Chemotherapie unbrauchbar, die zwar die Tumorlast hervorragend reduziert, aber schlechte Mobilisationsraten erzielt. Erst eine Chemotherapie die sowohl eine ausreichende Stammzellmobilistaion als auch eine gute Tumorreduktion bewirkt ist für diese Tumorgruppe sinnvoll.

R-IEV ist derzeit nicht Bestandteil der Standardtherapie bei rezidierten hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen. Dieses Schema wird auch nicht im Rahmen der Coral-Studie untersucht. Dennoch sollten die Ergebnisse für R-IEV nach Abschluss der Coral-Studie mit R-ICE und R-DHAP verglichen werden. Dabei wird es in Zukunft wichtig sein, rituximabhaltige Chemotherapien zu analysieren, die nach ebenfalls rituximabhaltigen Vortherapien verabreicht worden sind. In der vorliegenden Arbeit ist der Anteil an Patienten, die vor R-IEV bereits Rituximab erhalten hatten mit 22,2% zu niedrig, um signifikante Aussagen zu

treffen. Dieser Prozentsatz wird allerdings in Zukunft steigen, da mittlerweile Rituximab häufig Bestandteil von Erstlinientherapien ist (z.B. R-CHOP).

Zusammenfassend kann für IEV und für R-IEV ein sehr gutes Potential zur Mobilisierung und Sammlung von Blutstammzellen bei rezidivierten oder refraktären hoch- *und* niedrig-malignen B-NHL festgestellt werden. Die Zugabe von Rituximab erhöht die Ansprechrate und verbessert die Anprechtiefe von IEV ohne dabei die Toxizität substantiell zu erhöhen oder das Potential zur Stammzellmobilisation zu verschlechtern. Die höhere Ansprechrate führt zu einer höheren Rate an Patienten, die nach der Salvagechemotherapie mit R-IEV mit kompletter oder partieller Remission für eine Hochdosistherapie gefolgt von autologer SZT in Frage kommen. Ein Vorteil der R-IEV-Gruppe gegenüber der IEV-Gruppe nach der autologen Transplantation bezüglich des Überlebens oder des ereignisfreien Überlebens ließ sich am hier untersuchten Patientenkollektiv nicht dokumentieren. Der Vergleich mit anderen Salvageprotokollen ist schwierig, da oftmals nur Teilaspekte des hier beschriebenen Gesamtkonzeptes beschrieben worden sind. Untersucht werden beispielsweise die Ansprechrate nach Salvageherapie oder die Stammzellmobilisation. Daten zu dem Gesamtkonzept mit Analyse des Ansprechens, dann Evaluation der Mobilisation und anschließender Analyse des Ansprechens auf Stammzelltransplantation sind für ICE und R-ICE für Patienten mit hochmalignem B-NHL, nicht aber für D-HAP und R-D-HAP verfügbar.

Aktuell wird von unserer Gruppe eine retrospektive Analyse der am Klinikum rechts der Isar mit D-HAP und R-D-HAP behandelten Patienten mit der gleichen Fragestellung der vorgelegten Arbeit durchgeführt, hiernach sollte ein erster approximativer Vergleich bezüglich der Parameter Ansprechrate, Toxizität und Stammzellmobilisationspotential zwischen (R)-IEV und (R)-D-HAP möglich sein.

Literaturverzeichnis

- (1) Andrews RG, Singer JW, Bernstein ID. Monoclonal antibody 12-8 recognizes a 115-kd molecule present on both unipotent and multipotent hematopoietic colony-forming cells and their precursors. *Blood* 1986 March;67(3):842-5.
- (2) Avivi I, Goldstone AH. Conventional allograft and autograft in low grade lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005 March;18(1):113-28.
- (3) Belak-Fehir KM, Epstein RB. Restoration of hematopoiesis in dogs by infusion of cryopreserved autologous peripheral white cells following busulfan-cyclophosphamide treatment. *Transplantation* 1975 July;20(1):63-7.
- (4) Bender JG, Unverzagt KL, Walker DE, Lee W, Van Epps DE, Smith DH, Steward CC, To LB. Identification and comparison of CD34-positive cells and their subpopulations from normal peripheral blood and bone marrow using multicolor flow cytometry. *Blood* 1991 June 15;77(12):2591-6.
- (5) Bernard P, Reiffers J, Vezon G, Sarrat A, Marit G, David B, Broustet A. Collection of circulating haemopoietic cells after chemotherapy in acute non-lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 1985 November;61(3):577-8.
- (6) Bierman PJ, Sweetenham JW, Loberiza FR, Jr., Taghipour G, Lazarus HM, Rizzo JD, Schmitz N, van Besien K, Vose JM, Horowitz M, Goldstone A. Syngeneic hematopoietic stem-cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: a comparison with allogeneic and autologous transplantation--The Lymphoma Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry and the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2003 October 15;21(20):3744-53.
- (7) Bischof DA. The role of nuclear medicine in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Leuk Lymphoma* 2003;44 Suppl 4:S29-36.:S29-S36.
- (8) Blay J, Gomez F, Sebban C, Bachelot T, Biron P, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Chauvin F, Philip T. The International Prognostic Index correlates to survival in patients with aggressive lymphoma in relapse: analysis of the PARMA trial. *Parma Group. Blood* 1998 November 15;92(10):3562-8.
- (9) Cabanillas F, Hagemester FB, Bodey GP, Freireich EJ. IMVP-16: an effective regimen for patients with lymphoma who have relapsed after initial combination chemotherapy. *Blood* 1982 September;60(3):693-7.
- (10) Chakrabarti S, Mautner V, Osman H, Collingham KE, Fegan CD, Klapper PE, Moss PA, Milligan DW. Adenovirus infections following allogeneic stem cell transplantation: incidence and outcome in relation to graft manipulation, immunosuppression, and immune recovery. *Blood* 2002 September 1;100(5):1619-27.
- (11) Chervenick PA, Boggs DR. In vitro growth of granulocytic and mononuclear cell colonies from blood of normal individuals. *Blood* 1971 February;37(2):131-5.

- (12) Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, Lister TA, Vose J, Grillo-Lopez A, Hagenbeek A, Cabanillas F, Klippensten D, Hiddemann W, Castellino R, Harris NL, Armitage JO, Carter W, Hoppe R, Canellos GP. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 1999 April;17(4):1244.
- (13) Clavio M, Garrone A, Pierri I, Michelis GL, Balocco M, Albarello A, Varado R, Canepa P, Miglino M, Ballerini F, Canepa L, Gobbi M. Ifosfamide, epirubicin, etoposide (IEV) and autologous peripheral blood progenitor cell transplant: a feasible and effective salvage treatment for lymphoid malignancies. *Oncol Rep* 2005 October;14(4):933-40.
- (14) Coiffier B. Monoclonal antibodies in the treatment of indolent lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005 March;18(1):69-80.
- (15) Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, Engert A, Tilly H, Ma D, Johnson P, Lister A, Feuring-Buske M, Radford JA, Capdeville R, Diehl V, Reyes F. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood* 1998 September 15;92(6):1927-32.
- (16) Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van Den Neste E, Salles G, Gaulard P, Reyes F, Lederlin P, Gisselbrecht C. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002 January 24;346(4):235-42.
- (17) Couban S, Simpson DR, Barnett MJ, Bredeson C, Hubesch L, Howson-Jan K, Shore TB, Walker IR, Browett P, Messner HA, Panzarella T, Lipton JH. A randomized multicenter comparison of bone marrow and peripheral blood in recipients of matched sibling allogeneic transplants for myeloid malignancies. *Blood* 2002 September 1;100(5):1525-31.
- (18) Dahle J, Borrebaek J, Jonasdottir TJ, Hjelmerud AK, Melhus KB, Bruland OS, Press OW, Larsen RH. Targeted cancer therapy with a novel low dose rate alpha-emitting radioimmunoconjugate. *Blood* 2007 September 15;110(6):2049-56. Epub 2007 May 29;.
- (19) de Latour RP, Chaoui D, Bourhis JH, Belhocine R, Park S, Legrand O, Brault P, Rio B, Heshmati F, Assouad S, Decaudin D. Mobilization of peripheral blood progenitor cells after DHAP regimen with or without rituximab: A large multicenter comparative study in patients with malignant lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2007 May;48(5):897-904.
- (20) Doocey RT, Toze CL, Connors JM, Nevill TJ, Gascoyne RD, Barnett MJ, Forrest DL, Hogge DE, Lavoie JC, Nantel SH, Shepherd JD, Sutherland HJ, Voss NJ, Smith CA, Song KW. Allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive histology non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2005 October;131(2):223-30.

- (21) Duhrsen U, Villeval JL, Boyd J, Kannourakis G, Morstyn G, Metcalf D. Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on hematopoietic progenitor cells in cancer patients. *Blood* 1988 December;72(6):2074-81.
- (22) Eiflenbein GJ, Sackstein R. Primed marrow for autologous and allogeneic transplantation: a review comparing primed marrow to mobilized blood and steady-state marrow. *Exp Hematol* 2004 April;32(4):327-39.
- (23) Ersboll J, Schultz HB, Hougaard P, Nissen NI, Hou-Jensen K. Comparison of the working formulation of non-Hodgkin's lymphoma with the Rappaport, Kiel, and Lukes & Collins classifications. Translational value and prognostic significance based on review of 658 patients treated at a single institution. *Cancer* 1985 May 15;55(10):2442-58.
- (24) Fay JW, Wingard JR, Antin JH, Collins RH, Pineiro LA, Blazar BR, Saral R, Bierer BE, Przepiorka D, Fitzsimmons WE, Maher RM, Weisdorf DJ. FK506 (Tacrolimus) monotherapy for prevention of graft-versus-host disease after histocompatible sibling allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1996 April 15;87(8):3514-9.
- (25) Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, Glick JH, Coltman CA Jr, Miller TP. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993 April 8;328(14):1002-6.
- (26) Ford CD, Chan KJ, Reilly WF, Petersen FB. An evaluation of predictive factors for CD34+ cell harvest yields from patients mobilized with chemotherapy and growth factors. *Transfusion* 2003 May;43(5):622-5.
- (27) Gasova Z, Marinov I, Hrubá A, Benesová K, Turek P. The efficiency of PBPC collections and the relationship to the precollection concentration of CD 34+ cells in blood. *Transfus Sci* 1999 June;20(3):181-8.
- (28) Girouard C, Dufresne J, Imrie K, Stewart AK, Brandwein J, Prince HM, Pantolony D, Keating A, Crump M. Salvage chemotherapy with mini-BEAM for relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma prior to autologous bone marrow transplantation. *Ann Oncol* 1997 July;8(7):675-80.
- (29) Glass B, Kloess M, Bentz M, Schlimok G, Berdel WE, Feller A, Trümper L, Loeffler M, Pfreundschuh M, Schmitz N. Dose-escalated CHOP plus etoposide (MegaCHOEP) followed by repeated stem cell transplantation for primary treatment of aggressive high-risk non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006 April 15;107(8):3058-64.
- (30) Goldman JM, Th'ng KH, Park DS, Spiers AS, Lowenthal RM, Ruutu T. Collection, cryopreservation and subsequent viability of haemopoietic stem cells intended for treatment of chronic granulocytic leukaemia in blast-cell transformation. *Br J Haematol* 1978 October;40(2):185-95.
- (31) Goodman JW, Hodgson GS. Evidence for stem cells in the peripheral blood of mice. *Blood* 1962 June;19:702-14.:702-14.

- (32) Gorin NC, David R, Stachowiak J, Salmon C, Petit JC, Parlier Y, Najman A, Duhamel G. High dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation in acute leukemias, malignant lymphomas and solid tumors. A study of 23 patients. *Eur J Cancer* 1981 May;17(5):557-68.
- (33) Gustavsson A, Osterman B, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol* 2003;42(5-6):605-19.
- (34) Hagberg H, Gisselbrecht C. Randomised phase III study of R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by high-dose therapy and a second randomisation to maintenance treatment with rituximab or not: an update of the CORAL study. *Ann Oncol* 2006 May;17 Suppl 4:iv31-2.:iv31-iv32.
- (35) Haines ME, Goldman JM, Worsley AM, McCarthy DM, Wyatt SE, Dowding C, Kearney L, Th'ng KH, Wareham NJ, Pollock A. Chemotherapy and autografting for chronic granulocytic leukaemia in transformation: probable prolongation of survival for some patients. *Br J Haematol* 1984 December;58(4):711-21.
- (36) Hakki M, Riddell SR, Storek J, Carter RA, Stevens-Ayers T, Sudour P, White K, Corey L, Boeckh M. Immune reconstitution to cytomegalovirus after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: impact of host factors, drug therapy, and subclinical reactivation. *Blood* 2003 October 15;102(8):3060-7.
- (37) Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J. Lymphoma classification--from controversy to consensus: the R.E.A.L. and WHO Classification of lymphoid neoplasms. *Ann Oncol* 2000;11 Suppl 1:3-10.:3-10.
- (38) Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA, Bloomfield CD. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997. *Ann Oncol* 1999 December;10(12):1419-32.
- (39) Hennessy BT, Hanrahan EO, Daly PA. Non-Hodgkin lymphoma: an update. *Lancet Oncol* 2004 June;5(6):341-53.
- (40) Hiddemann W, Buske C, Dreyling M, Weigert O, Lenz G, Forstpointner R, Nickenig C, Unterhalt M. Treatment strategies in follicular lymphomas: current status and future perspectives. *J Clin Oncol* 2005 September 10;23(26):6394-9.
- (41) Hosing C, Saliba RM, McLaughlin P, Andersson B, Rodriguez MA, Fayad L, Cabanillas F, Champlin RE, Khouri IF. Long-term results favor allogeneic over autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory or recurrent indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2003 May;14(5):737-44.
- (42) Jansen J, Hanks S, Thompson JM, Dugan MJ, Akard LP. Transplantation of hematopoietic stem cells from the peripheral blood. *J Cell Mol Med* 2005 January;9(1):37-50.

- (43) Jerkeman M, Leppa S, Kvaloy S, Holte H. ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) as second-line chemotherapy in relapsed or primary progressive aggressive lymphoma--the Nordic Lymphoma Group experience. *Eur J Haematol* 2004 September;73(3):179-82.
- (44) Kamezaki K, Kikushige Y, Numata A, Miyamoto T, Takase K, Henzan H, Aoki K, Kato K, Nonami A, Kamimura T, Arima F, Takenaka K, Harada N, Fukuda T, Hayashi S, Ohno Y, Eto T, Harada M, Nagafuji K. Rituximab does not compromise the mobilization and engraftment of autologous peripheral blood stem cells in diffuse-large B-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2007 May;39(9):523-7.
- (45) Kaminski MS, Tuck M, Estes J, Kolstad A, Ross CW, Zasadny K, Regan D, Kison P, Fisher S, Kroll S, Wahl RL. 131I-tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2005 February 3;352(5):441-9.
- (46) Kessinger A, Armitage JO, Smith DM, Landmark JD, Bierman PJ, Weisenburger DD. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation for patients with lymphoma. *Blood* 1989 September;74(4):1260-5.
- (47) Kessinger A, Sharp JG. The whys and hows of hematopoietic progenitor and stem cell mobilization. *Bone Marrow Transplant* 2003 March;31(5):319-29.
- (48) Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, Portlock C, Straus D, Noy A, O'connor O, Filippa DA, Teruya-Feldstein J, Gencarelli A, Qin J, Waxman A, Yahalom J, Moskowitz CH. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2004 May 15;103(10):3684-8.
- (49) Khouri IF, Saliba RM, Giralt SA, Lee MS, Okoroji GJ, Hagemester FB, Korbling M, Younes A, Ippoliti C, Gajewski JL, McLaughlin P, Anderlini P, Donato ML, Cabanillas FF, Champlin RE. Nonablative allogeneic hematopoietic transplantation as adoptive immunotherapy for indolent lymphoma: low incidence of toxicity, acute graft-versus-host disease, and treatment-related mortality. *Blood* 2001 December 15;98(13):3595-9.
- (50) Korbling M, Anderlini P. Peripheral blood stem cell versus bone marrow allotransplantation: does the source of hematopoietic stem cells matter? *Blood* 2001 November 15;98(10):2900-8.
- (51) KURNICK JE, ROBINSON WA. Colony Growth of Human Peripheral White Blood Cells In Vitro. *Blood* 1971 February 1;37(2):136-41.
- (52) Lasky LC, Ash RC, Kersey JH, Zanjani ED, McCullough J. Collection of pluripotential hematopoietic stem cells by cytopheresis. *Blood* 1982 April;59(4):822-7.
- (53) Maartense E, Le CS, Kluin-Nelemans HC, Kluin PM, Snijder S, Wijermans PW, Noordijk EM. Age-related differences among patients with follicular lymphoma and the importance of prognostic scoring systems: analysis from a population-based non-Hodgkin's lymphoma registry. *Ann Oncol* 2002 August;13(8):1275-84.

- (54) Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, Adelstein DJ, Spier CM, Grogan TM, LeBlanc M, Carlin S, Chase E, Fisher RI. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998 July 2;339(1):21-6.
- (55) Milpied N, Deconinck E, Gaillard F, Delwail V, Foussard C, Berthou C, Gressin R, Lucas V, Colombat P, Harousseau JL. Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. *N Engl J Med* 2004 March 25;350(13):1287-95.
- (56) Moskowitz CH, Bertino JR, Glassman JR, Hedrick EE, Hunte S, Coady-Lyons N, Agus DB, Goy A, Jurcic J, Noy A, O'Brien J, Portlock CS, Straus DS, Childs B, Frank R, Yahalom J, Filippa D, Louie D, Nimer SD, Zelenetz AD. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide: a highly effective cytoreduction and peripheral-blood progenitor-cell mobilization regimen for transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1999 December;17(12):3776-85.
- (57) Nickenig C, Dreyling M, Hoster E, Ludwig WD, Dorken B, Freund M, Huber C, Ganser A, Trümper L, Forstpointner R, Unterhalt M, Hiddemann W. Initial chemotherapy with mitoxantrone, chlorambucil, prednisone impairs the collection of stem cells in patients with indolent lymphomas--results of a randomized comparison by the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Ann Oncol* 2007 January;18(1):136-42.
- (58) Nothdurft W, Bruch C, Fliedner TM, Ruber E. Studies on the regeneration of the CFU-C population in blood and bone marrow of lethally irradiated dogs after autologous transfusion of cryopreserved mononuclear blood cells. *Scand J Haematol* 1977 November;19(5):470-81.
- (59) Olivieri A, Brunori M, Capelli D, Montanari M, Massidda D, Gini G, Lucesole M, Poloni A, Offidani M, Candela M, Centurioni R, Leoni P. Salvage therapy with an outpatient DHAP schedule followed by PBSC transplantation in 79 lymphoma patients: an intention to mobilize and transplant analysis. *Eur J Haematol* 2004 January;72(1):10-7.
- (60) Perea G, Altes A, Montoto S, Lopez-Guillermo A, Domingo-Domenech E, Fernandez-Sevilla A, Ribera JM, Grau J, Pedro C, Angel Hernandez J, Estany C, Briones J, Martino R, Sureda A, Sierra J, Montserrat E. Prognostic indexes in follicular lymphoma: a comparison of different prognostic systems. *Ann Oncol* 2005 September;16(9):1508-13.
- (61) Perosa F, Favoino E, Caragnano MA, Prete M, Dammacco F. CD20: a target antigen for immunotherapy of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2005 November;4(8):526-31.
- (62) Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der LH, Bron D, Sonneveld P, Gisselbrecht C, Cahn JY, Harousseau JL. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995 December 7;333(23):1540-5.
- (63) Plancarte F, Lopez-Guillermo A, Arenillas L, Montoto S, Gine E, Muntanola A, Ferrer A, Villamor N, Bosch F, Colomo L, Balaguer O, Campo E, Montserrat E.

Follicular lymphoma in early stages: high risk of relapse and usefulness of the Follicular Lymphoma International Prognostic Index to predict the outcome of patients. *Eur J Haematol* 2006 January;76(1):58-63.

- (64) Plosker GL, Figgitt DP. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs* 2003;63(8):803-43.
- (65) Pocali B, De SM, Annunziata M, Palmieri S, D'Amico MR, Copia C, Viola A, Mele G, Schiavone EM, Ferrara F. Ifosfamide, epirubicin and etoposide (IEV) regimen as salvage and mobilization therapy for refractory or early relapsing patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2004 August;45(8):1605-9.
- (66) Rao AV, Akabani G, Rizzieri DA. Radioimmunotherapy for Non-Hodgkin's Lymphoma. *Clin Med Res* 2005 August;3(3):157-65.
- (67) Reyes F, Lepage E, Ganem G, Molina TJ, Brice P, Coiffier B, Morel P, Ferme C, Bosly A, Lederlin P, Laurent G, Tilly H. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med* 2005 March 24;352(12):1197-205.
- (68) Richman CM, Weiner RS, Yankee RA. Increase in circulating stem cells following chemotherapy in man. *Blood* 1976 June;47(6):1031-9.
- (69) Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Klasa R, MacPherson N, O'Reilly S, Spinelli JJ, Sutherland J, Wilson KS, Gascoyne RD, Connors JM. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol* 2005 August 1;23(22):5027-33.
- (70) Skvortsova I, Popper BA, Skvortsov S, Saurer M, Auer T, Moser R, Kamleitner H, Zwierzina H, Lukas P. Pretreatment with rituximab enhances radiosensitivity of non-Hodgkin's lymphoma cells. *J Radiat Res (Tokyo)* 2005 June;46(2):241-8.
- (71) Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, Au WY, Bellei M, Brice P, Caballero D, Coiffier B, Conde-Garcia E, Doyen C, Federico M, Fisher RI, Garcia-Conde JF, Guglielmi C, Hagenbeek A, Haioun C, LeBlanc M, Lister AT, Lopez-Guillermo A, McLaughlin P, Milpied N, Morel P, Mounier N, Proctor SJ, Rohatiner A, Smith P, Soubeyran P, Tilly H, Vitolo U, Zinzani PL, Zucca E, Montserrat E. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004 September 1;104(5):1258-65.
- (72) Trotti A, Byhardt R, Stetz J, Gwede C, Corn B, Fu K, Gunderson L, McCormick B, Morrisintegral M, Rich T, Shipley W, Curran W. Common toxicity criteria: version 2.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 April 1;47(1):13-47.
- (73) Van Besien K. Autologous and allogeneic stem cell transplantation in follicular lymphoma. *Transfus Apher Sci* 2005 February;32(1):45-53.
- (74) Van Besien K, Loberiza FR, Jr., Bajorunaite R, Armitage JO, Bashey A, Burns LJ, Freytes CO, Gibson J, Horowitz MM, Inwards DJ, Marks DI, Martino R,

- Maziarz RT, Molina A, Pavlovsky S, Pecora AL, Schouten HC, Shea TC, Lazarus HM, Rizzo JD, Vose JM. Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma. *Blood* 2003 November 15;102(10):3521-9.
- (75) von SC. Immunotherapy with anti-CD20 compounds. *Semin Cancer Biol* 2003 June;13(3):211-22.
- (76) Vose J, Sneller V. Outpatient regimen rituximab plus ifosfamide, carboplatin and etoposide (R-ICE) for relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2003;14 Suppl 1:i17-20.:i17-i20.
- (77) Wohrer S, Drach J, Hejna M, Scheithauer W, Dirisamer A, Puspok A, Chott A, Raderer M. Treatment of extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma) with mitoxantrone, chlorambucil and prednisone (MCP). *Ann Oncol* 2003 December;14(12):1758-61.
- (78) Zeeb H, Blettner M. [Increasing incidence and mortality of non-Hodgkin lymphomas. An epidemiological review of recent studies on risk factors for non-Hodgkin lymphoma]. *Med Klin (Munich)* 2001 February 15;96(2):87-100.
- (79) Zinzani PL, Barbieri E, Visani G, Gherlinzoni F, Perini F, Neri S, Bendandi M, Ammendolia I, Salvucci M, Babini L. Ifosfamide, epirubicin and etoposide (IEV) therapy in relapsed and refractory high-grade non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease. *Haematologica* 1994 November;79(6):508-12.
- (80) Zinzani PL, Tani M, Molinari AL, Stefoni V, Zuffa E, Alinari L, Gabriele A, Bonifazi F, Salvucci M, Tura S, Baccarani M. Ifosfamide, epirubicin and etoposide regimen as salvage and mobilizing therapy for relapsed/refractory lymphoma patients. *Haematologica* 2002 August;87(8):816-21.