

Aus dem Bereich Nuklearmedizin der Medizinischen Fakultät  
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar  
(Direktor: Prof. Dr. med. Samer Ezziddin)

**Die prognostische Wertigkeit des <sup>18</sup>F-FDG-PET-Scans bei follikulärem Lymphom  
nach Radioimmuntherapie: Prädiktion des Outcomes nach zwei verschiedener  
Ansprechkriterien IHP und D5PS**

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin*

**der Medizinischen Fakultät**

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2018

vorgelegt von: Fadi Khreish

geb. am: 21.06.1983 in Lattakia

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Zusammenfassung</b>	<b>4</b>
<b>2. Einleitung</b>	<b>6</b>
2.1 Die folliculären Lymphome	6
2.1.1 Epidemiologie und Klinik	6
2.1.2 Grading	6
2.1.3 Staging	7
2.1.4 Prognose	7
2.1.5 Therapie	8
2.2 Die Radioimmuntherapie	10
2.2.1 Antikörper Ibritumomab-Tiuxetan und das Isotop <sup>90</sup> Y	11
2.2.2 Kontraindikationen	12
2.2.3 Nebenwirkungen	13
2.2.4 Evaluation des Therapieansprechens	13
2.3 Ziel dieser Arbeit	16
<b>3. Methodik</b>	<b>17</b>
3.1 Patienten aus Radioimmuntherapieregister	17
3.2 Durchführung der RIT	17
3.3 Durchführung und Auswertung der <sup>18</sup> F-FDG-PET-Untersuchung	18
3.4 Die HERMES®- Online- Bilddatenbank	20
3.5 Evaluation des Ansprechens im PET-Scan	20
3.6 Die statistischen Analysen	22
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>24</b>
4.1 Patientencharakteristika	24
4.2 Stadium und FLIPI-Score bei der Erstdiagnose	24
4.3 Vortherapien	25
4.4 Hämatotoxizität und Knochenmarkinfiltration	26
4.5 Ansprechen im <sup>18</sup> F-FDG-PET-Scan	27
4.6 Vergleich beider Kriterien:	29
4.7 Das progressionsfreie Überleben (PFS)	29
4.7.1 PFS in Abhängigkeit vom Ansprechen nach IHP-Kriterien	30
4.7.2 PFS in Abhängigkeit vom Ansprechen nach D5PS-Kriterien	31
4.7.3 PFS in Abhängigkeit vom Einleiten der RIT als 2 <sup>nd</sup> -Therapielinie	32

4.7.4	PFS in Abhängigkeit vom Vergleich der beiden Kriterien: .....	33
4.8	Das Gesamtüberleben (OS).....	33
4.8.1	OS in Abhängigkeit vom Ansprechen nach IHP.....	34
4.8.2	OS in Abhängigkeit vom Ansprechen nach D5PS-Kriterien.....	35
4.8.3	OS in Abhängigkeit vom FLIPI-Score bei der Erstdiagnose .....	36
4.8.4	OS in Abhängigkeit von dem Vergleich der beiden PET-Kriterien: .....	37
<b>5.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>38</b>
5.1	<sup>18</sup> F-FDG-PET für die Evaluation des Ansprechens bei FL .....	38
5.2	<sup>18</sup> F-FDG-PET für die Vorhersage der Überlebenszeit.....	39
5.2.1	PFS.....	39
5.2.2	Gesamtüberleben .....	41
5.3	Analyse und Diskussion der Patientencharakteristika .....	42
5.3.1	FILUPI .....	42
5.3.2	RIT als 2 <sup>nd</sup> -Therapielinie: .....	42
5.3.3	Wertigkeit der Prä-therapeutischen <sup>18</sup> F-FDG-PET-Scan .....	43
<b>6.</b>	<b>Limitationen.....</b>	<b>44</b>
<b>7.</b>	<b>Schlussfolgerung und Ausblick .....</b>	<b>44</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>45</b>
<b>9.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>51</b>
<b>10.</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>52</b>
<b>11.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>53</b>
<b>12.</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>54</b>

## 1. Zusammenfassung

**Ziel:** Das Ziel dieser Studie war es, zwei Kriterien für die Evaluation des Ansprechens im  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET (PET-Scan) nach Radioimmuntherapie mit  $^{90}\text{Y}$  Ibritumomab Tiuxetan bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Non-Hodgkin-Lymphom (FL) zu vergleichen.

**Methode:** Wir haben die Daten von 27 rezidivierenden oder refraktären FL-Patienten, die mit  $^{90}\text{Y}$ -ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) in drei verschiedenen nuklearmedizinischen Abteilungen in Deutschland behandelt wurden, retrospektiv analysiert. Die Patienten erhielten jeweils ein PET-Scan vor und ein nach der RIT. Das Ansprechen wurde im PET-Scan 3 Monate  $\pm$  6 Wochen nach RIT anhand der Kriterien des internationalen Harmonisierungsprojekts (IHP) und Deauville (D5PS) bewertet. Das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) wurden mit dem Ansprechen auf RIT korreliert, welches aus den beiden oben genannten Kriterien abgeleitet wurde.

**Ergebnisse:** Von 27 Patienten waren 12 Responder (Gruppe I), 9 waren Non-Responder nach beiden Kriterien (Gruppe II) und 6 Patienten waren Responder nach IHP, aber gleichzeitig Non-Responder nach D5PS (Gruppe III). Alle Responder nach D5PS waren auch Responder nach IHP-Kriterien. Die Patienten wurden für 8 bis 150 (Median = 49,7) Monaten beobachtet. Die PFS der Gruppen I, II und III betragen NE (wurde nicht erreicht), 5 Monate (95%-CI: 3-8) bzw. 6 Monate (95%-CI:6-8). OS der Gruppen I, II und III waren NE (wurde nicht erreicht), 39 Monate (95%-CI: 21-77) bzw. 31 Monate (95%-CI:20-135). Die Kaplan-Meier Survival-Analyse wurde verwendet, um die PFS und OS dieser Gruppen zu vergleichen, diese für die Gruppe II und III signifikant kürzer waren als für die Gruppe I. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem PFS oder OS der Gruppe II im Vergleich zu denen der Gruppe III ( $p=0,98$  und  $0,54$ ).

**Schlussfolgerung:** Die Evaluation des Ansprechens auf die Radioimmuntherapie bei refraktärem oder rezidivierendem FL mittels  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-Scan mit D5PS-Kriterien kann das Outcome (PFS und OS) besser prädiktieren als mit IHP-Kriterien.

**Abstract:**

**Aim:** The aim of this study is to compare two criteria for evaluation of response on  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET (PET) after radioimmunotherapy with  $^{90}\text{Y}$  ibritumomab tiuxetan (RIT) on patients with non-Hodgkin follicular lymphoma (FL).

**Materials and Methods:** We retrospectively analyzed the data on 27 relapsed or refractory FL patients treated with  $^{90}\text{Y}$ -ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) in three different nuclear medicine departments of Germany, who had a PET study carried out before and after RIT. Response was assessed on PET, performed 3 months  $\pm$  6 weeks after RIT using the international harmonization project (IHP) and Deauville (D5PS) Criteria. Progressions-free survival (PFS) and overall survival (OS) were correlated with the response to RIT, derived from the two criteria stated above.

**Results:** Out of 27 patients, 12 were responder (Group I) and 9 were non-responder based on both criteria (Group II) and 6 patients were responders based on IHP but non-responders based on D5PS (Group III). All responders based on D5PS were also responders based on IHP criteria. Patients were followed for 8 to 150 (median= 49,7) months. PFS of Groups I, II and III were NE (has not been reached), 5 months (95%-CI: 3-8) and 6 months (95%-CI:6-8), respectively. OS of Groups I, II and III were NE (has not been reached), 39 months (95%-CI: 21-77) and 31 months (95%-CI:20-135), respectively. Kaplan-Meier Survival analysis was used to compare the PFS and OS of these groups, which were significantly shorter for Group II and III compared to those for Group I. There was no statistically significant difference between the PFS or OS of Group II in comparison to those of Group III ( $p=0.98$  and  $0.54$ ).

**Conclusions:** The response to radioimmunotherapy of refractory or recurrent FL using  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-Scan based on D5PS Criteria predicts outcome (PFS/OS) more accurately than the evaluation based on the IHP Criteria.

## **2. Einleitung**

### **2.1 Die folliculären Lymphome**

Die malignen Lymphome beinhalten eine sehr heterogene Gruppe von Neoplasien des lymphatischen Gewebes mit verschiedenen Krankheitsbildern bezüglich der Histologie, der klinischen Manifestation, dem Verlauf, der Prognose und der Therapie. Histomorphologisch unterscheidet man zwischen Hodgkin-Lymphomen (HL) und Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL). NHL werden anhand des überwiegend vorliegenden Zelltyps in B-, T- oder NK-Zell-Lymphomen unterteilt [1]. Darüber hinaus werden die NHL anhand des jeweiligen Reifegrads der Ursprungszelle in aggressive (hochmaligne) und indolente (niedrigmaligne) Subtypen eingeordnet [2]. Von der B-Zell-Reihe ausgehende Neoplasien sind in beiden Gruppen deutlich häufiger als T-Zell-Neoplasien [2]. Die häufigste aggressive Form ist das diffus großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL). An niedrig malignen NHL kommen vor allem das folliculäre Lymphom und das kleinzellige lymphozytische Lymphom häufig vor [1].

#### **2.1.1 Epidemiologie und Klinik**

Die jährliche Inzidenz des FL hat sich in den letzten Jahrzehnten erhöht und beträgt derzeit 5-7/100000 Menschen pro Jahr [3]. Aktuell stellt das folliculäre Lymphom (FL), mit einem Anteil von ca. 20–35% aller neu diagnostizierten malignen Lymphome nach dem DLBCL, den zweithäufigsten Subtyp der lymphatischen Malignome dar [1]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 60 und 65 Jahren mit einer leichten Dominanz des männlichen Geschlechts über das weibliche [3]. Während die aggressiven Lymphome einen rasch progredienten Krankheitsverlauf mit zum Teil ausgeprägten Begleitsymptomen wie Fieber > 38°C, Nachtschweiß und Gewichtsverlust zeigen, nehmen die indolenten Lymphome häufig einen protrahierten, asymptomatischen Verlauf [4]. Daher wird in der Mehrzahl der Fälle die Diagnose eines FL in den fortgeschrittenen Stadien gestellt, wobei eine schmerzlose Lymphadenopathie häufig als Hauptsymptom im Vordergrund steht. Die Diagnose erfolgt meistens durch eine Exzisions-Biopsie eines vergrößerten Lymphknotens. 80% der Fälle zeigen eine chromosomale Translokation t(14;18), welche durch die Bindung an den Immunglobulinpromotor zu einer Hyperexpression des antiapoptotischen BCL2-Onkogens führt [5].

#### **2.1.2 Grading**

In den meisten Fällen zeigt das FL ein folliculäres Wachstumsbild. Die Tumorzellpopulation besteht gewöhnlich aus Zentroblasten und Zentrozyten. Zytologisch wird anhand der Anzahl der Zentroblasten

der histologische Bericht nach WHO-Klassifikation in drei Gruppen (Grad I, II, III) eingeteilt, wobei Grad III in zwei weiteren Subgruppen, nämlich IIIa und IIIb eingeordnet werden. FL mit Grad I, II und Subtyp IIIa gehören zu den indolenten Lymphomen und FL mit Grad IIIb zu den aggressiven Lymphomen [5]. Für ein genaues FL-Grading sollte das gesamte entnommene Präparat grundsätzlich aufgearbeitet werden. In einigen Fällen kann eine Re-Biopsie erforderlich sein, wenn das Material nicht ausreichend ist [5].

### 2.1.3 Staging

Nach histologischer Sicherung der Diagnose sollte die Krankheitsausbreitung bestimmt werden. Dazu gehört die klinische Untersuchung mit der Frage nach der B-Symptomatik (Verlust von > 10 % des Körpergewichts in den letzten 6 Monaten, Fieber > 38 °C, deutlicher Nachtschweiß), die Laborbefunde, die Bildgebung und die Knochenmarkbiopsie. Die Kontrastmittel-unterstützte Computertomografie von Hals, Thorax und Abdomen ist das obligatorisch bildgebende Verfahren zum initialen Staging in FL. Das <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT-Scan (PET-Scan) kann eine genauere Evaluation der Erkrankungsausbreitung ermöglichen und zur Änderung des Tumorstadiums und damit zur Therapieentscheidung führen [6]. Nach Durchführung aller Untersuchungen erfolgt die Stadieneinteilung gemäß der Ann-Arbor-Klassifikation in vier Stadien (Tabelle 1), wonach die Behandlungsstrategie festgelegt wird [7]. Ferner wird der Zusatz A für das Fehlen von B-Symptomen und der Zusatz B für die Präsenz von mindestens einem B-Symptom verwendet. Darüber hinaus steht der Zusatz E für den Befall extranodaler Strukturen, der Zusatz S für den Befall der Milz und der Zusatz M für den Befall des Knochenmarks.

<b>Stage I</b>	Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I) oder eines einzigen extralymphatischen Organs (I E)
<b>Stage II</b>	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen oder lymphatischen Strukturen auf einer Seite des Zwerchfells (II) oder mit Beteiligung von angrenzenden extralymphatischen Strukturen (II E)
<b>Stage III</b>	Befall von Lymphknotenstationen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III), mit Beteiligung der Milz (III S) oder angrenzender extralymphatischer Strukturen (III E) oder beidem (III ES)
<b>Stage IV</b>	Diffuser oder disseminierter Befall einer oder mehrerer extralymphatischer Organe, mit oder ohne Lymphknotenbeteiligung

*Tabelle 1: Ann-Arbor-Klassifikation zur Stadieneinteilung von malignen Lymphomen[7]*

### 2.1.4 Prognose

Da der Verlauf und damit die Prognose des FL sehr variabel ist, ist dafür ein klinischer Score sehr wichtig, um den Patientenzustand zu beschreiben und die Therapiestrategie zu planen. Daher haben Solal-Celigny et al. [8], abgeleitet vom Internationalen Prognostischen Index (IPI), patienten- und er-

krankungsspezifische Faktoren an 4167 Lymphom-Patienten erarbeitet. Diese Patienten sind mit Bestrahlung und/oder Chemotherapie zwischen 1985 und 1992 behandelt worden. Daraus resultiert der „Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI), welcher für die Prognose des FL ausschlaggebend ist (Tabelle 2).

Kategorie	Kein Risikofaktor	Risikofaktor
Alter	≤ 60 Jahre	> 60 Jahre
Ann-Arbor-Stadium	I oder II	III oder IV
Betroffene Lymphknotenstationen	≤ 4	> 4
Serum LDH	≤ ONW*	> ONW*
Hämoglobin-Wert	≥ 12 g/dl	< 12 g/dl

Tabelle 2: Follicular Lymphoma International Prognostic Index-FLIPI-Risikofaktoren[8], \*ONW= oberer Normwert

Abhängig von der Anzahl der Risikofaktoren wird der Patient zur passenden Risikogruppe zugeordnet. Diese Risiko-Stratifizierung soll eine Vorhersage für das Überleben der Patienten ermöglichen (Tabelle 3).

Risikogruppe	Anzahl der Risikofaktoren	5-Jahres-Überlebensrate (%)	10-Jahres-Überlebensrate (%)
niedrig	0-1	91	71
mittel	2	78	51
hoch	≥ 3	53	36

Tabelle 3: FLIPI-Score und Prädikation des Überlebens bei Patienten mit FL[8]

## 2.1.5 Therapie

Für die Behandlung vom indolenten FL (Grad I bis IIIa) bei Erwachsenen stehen unterschiedliche Therapieoptionen zur Verfügung. Diese reichen von einer „Watch & Wait“ Option bis hin zu zahlreichen Chemotherapeutika und der Anwendung von monoklonalen Antikörpern. Die Auswahl des Therapieverfahrens hängt insbesondere von dem Krankheitsstadium und von begleitenden Symptomen ab.

### 2.1.5.1 Therapie des FL im Frühstadium

Nur 10–15% der FL-Patienten befinden sich bei Diagnosestellung im Frühstadium (I oder II), bei diesen Patienten besteht ein möglicher kurativer Ansatz. Ca. 50% der Patienten in Stadium I und 25% der Patienten in Stadium II erreichen allein durch Strahlentherapie die Heilung [9]. Neuere Daten zeigen, dass Strahlungsfelder reduziert werden können, ohne die Krankheitskontrolle negativ zu beeinflussen [10]. In einzelnen Fällen kann zur Meidung von Nebenwirkungen der Strahlung (z. B. Sicca-Syndrom, Hypothyreose, myeloablative Suppression) eine ‚Watch & Wait‘ Strategie oder Monotherapie mit Rituximab (Anti-CD20-Monoklonalen Antikörper) eingesetzt werden [11, 12]. Eine Studie zeigt, dass >50 % der FL Patienten im Frühstadium (Stadium I und II) nach einem langen Follow-up (medin-

an 6 Jahre) gar keine Therapie benötigten [13]. Andererseits sollte bei FL-Patienten in Frühstadium mit hoher Tumorlast, oder wenn die lokale Strahlentherapie nicht anwendbar ist (z.B. Befall der Lunge, Leber), eine systemische Therapie, die für fortgeschrittene Stadien angegeben ist, angewendet werden[12].

### 2.1.5.2 Therapie des FL im fortgeschrittenen Stadium

Die Mehrheit der FL-Patienten (85-90%) befindet sich bei der Diagnosestellung im fortgeschrittenen Krankheitsstadium. Da die Erkrankung hier als nicht heilbar zählt, wird die Einleitung einer Therapie durch verschiedene Faktoren beeinflusst, z.B. das Fehlen oder das Vorhandensein von B-Symptomen, die Tumorlast, das Patientenalter und die Komorbiditäten. Aus diesem Grund eignen sich z.B. die asymptomatischen FL-Patienten in Stadium III oder IV mit niedriger Tumorlast für eine Strategie der ‚Watch & Wait‘. Als weitere Therapieoption bei asymptomatischen FL-Patienten im fortgeschrittenen Stadium steht die Rituximab-Monotherapie zur Verfügung. Diese wurde in einer randomisierten klinischen Studie mit der Option, Watch & Wait bei Patienten mit FL und zuvor unbehandelter, asymptomatischer und niedriger Tumorlast verglichen[14]. Diese Studie deutet darauf hin, dass Rituximab als Monotherapie, welche für eine Gesamtdauer von 2 Jahren gegeben wurde, das progressionsfreie Überleben (PFS) und die Zeit bis zum Einsetzen der ersten Chemotherapie, verlängert. Die Einleitung einer Chemotherapie wird erst beim Auftreten krankheitsassoziierter Symptome z.B. hämatopoetische Insuffizienz oder Kompression viszeraler Organe angewandt[15-17].

Die aktuelle Standardbehandlung für fortgeschrittene symptomatische FL-Patienten, mit höherer Tumorlast umfasst die Immunchemotherapie (ICT) sowie die Kombination der Multiagent-Chemotherapie mit dem Anti-CD20-Monoklonalen Antikörper Rituximab (R). Verglichen mit der Chemotherapie allein, zeigt ICT eine hohe Responserate, ein längeres Progressionsfreies-Überleben (PFS) und ein längeres Gesamtüberleben (OS) [18-21]. Gegenwärtig ist die Wahl der Ersttherapie immer kontrovers, wobei die Anthracyclin-haltigen Regime von **C**yclophosphamid, **H**ydroxydaunorubicin, (**D**oxorubicin), Vincristin (**O**ncovin) und **P**rednison (CHOP) bisher am weitesten verbreitet sind [21-23]. Neben CHOP wurden auch andere Kombinationen wie **M**itoxantron, **C**hlorambucil und **P**rednison (MCP) oder **C**yclophosphamid, **V**incristin und **P**rednison (CVP) eingesetzt. Darüber hinaus ist das Bendamustin eine wichtige alternative Chemotherapie. Rummel et al. zeigten in einer Phase-3-Studie, aus der Studiengruppe indolentes Lymphom (StiL) mit 549 Patienten, die Bendamustin-Rituximab (BR) mit R-CHOP verglich, eine bessere Wirksamkeit und geringere Toxizität mit BR [24].

Das Rituximab additiv zur konventionellen Chemotherapie hat sowohl bei symptomatischen Patienten und als auch bei Patienten mit hoher Tumorlast von FL bessere Ergebnisse bzgl. der Ansprechraten, PFS, ereignisfreies Überleben und OS. Die Ergebnisse wurden in vier randomisierten klinischen Studien untersucht und bestätigt [19, 25-27]. Auch als Erhaltungstherapie zeigt das Rituximab gute Resultate. Die Phase 3 PRIMA-Studie hat sich mit der Fragestellung Erhaltungstherapie mit Rituximab nach der Ersttherapie R-Chemotherapie beschäftigt [28]. Die Studie bewertete die Wirksamkeit und das Sicherheitsprofil der Erhaltungstherapie mit Rituximab in neu diagnostizierten FL-Patienten, die auf die erste Behandlung mit Rituximab plus Chemotherapie angesprochen haben. Hier wurde kein signifikanter Unterschied im OS beobachtet. Daher kann die Entscheidung über die Nutzung von Erhaltungstherapie mit Rituximab bei sicherem Ansetzen bis zu zwei Jahren individualisiert werden.

### **2.1.5.3 Rezidivtherapie**

Bei rezidivierender oder refraktärer FL gibt es auch mehrere Therapieoptionen. Bendamustin ist in den Vereinigten Staaten zur Verwendung bei Patienten mit Rituximab-refraktärem indolentem B-Zell-Lymphom zugelassen. Eine Studie mit 100 Patienten berichtete über eine objektive Ansprechrate (ORR) von 75% mit einem medianen PFS von 9,3 Monaten [29]. Fludarabin-basierte Therapie ist eine weitere Option für Patienten, die nach einer alkylatorientierten Therapie ein Rezidiv aufweisen. Als weiterer effektiver Therapieansatz steht die Radioimmuntherapie für Patienten mit indolent B-Zell-NHL und minimaler Beteiligung des Knochenmarks zur Verfügung [30-32].

## **2.2 Die Radioimmuntherapie**

Die Radioimmuntherapie (RIT) besteht aus einer Immun- und Strahlentherapie. Dafür werden Antikörpermoleküle (mAb) mit einem radioaktiven Isotop, welches in der Regel Beta-Teilchen emittiert, markiert. Diese Verbindung ist bekannt als Immunkonjugat. Die Beta-Teilchen geben ihre Energie in wenigen Millimetern im Gewebe ab, was zu einer Strahlendosis für die Tumorzellen, zusätzlich zu den zytotoxischen Wirkungen des mAb selbst führt. Der Penetrationseffekt der Strahlung, welche von der Reichweite des Isotops abhängig ist, ermöglicht die Behandlung von großen und /oder gering vaskularisierten Tumoren. Dadurch können Tumorzellen, welche für den Antikörper unzugänglich sind, durch die ionisierende Strahlendosis aus der Entfernung (von den Nachbarzellen) zerstört werden (sog. Kreuzfeuer-Effekt) [33]. Auf Grund der Tatsache, dass Lymphome von Natur aus strahlenempfindlich

sind und vermehrt Antigene wie z.B. CD20 exprimieren [34], besitzt die RIT mehrere Vorteile für die Behandlung von Lymphomen.

Der erste Erfolg der RIT in der Behandlung von NHL konnte Anfang der neunziger Jahre erzielt werden [35, 36]. Derzeit sind zwei Radioimmunkonjugate zur Therapie maligner Lymphome zugelassen; Yttrium-90- ibritumomab tiuxetan ( $^{90}\text{Y}$ -IT; Handelsname: Zevalin®) und Iod I-131 tositumomab ( $^{131}\text{I}$ -T; Handelsname: Bexxar®). Für die Behandlung von rezidivierenden oder refraktären follikulären Non-Hodgkin-Lymphomen wurde die  $^{90}\text{Y}$ -IT (Zevalin®) zunächst in den USA im Jahre 2002 und in Europa 2004 zugelassen. Im Jahre 2009 folgte eine erweiterte Zulassung für die Konsolidierung nach Erreichen einer Remission bei FL. Die  $^{131}\text{I}$ -T (Bexxar®) ist seit 2002 nur in den USA zur Therapie der rezidivierenden oder refraktären indolenter, follikulärer oder transformierter NHL zugelassen.

## 2.2.1 Antikörper Ibritumomab-Tiuxetan und das Isotop $^{90}\text{Y}$

### 2.2.1.1 Das Isotop Yttrium-90

Die Auswahl geeigneter Radisotope für die RIT sollte immer unter Berücksichtigung der physikalischen und strahlenbiologischen Eigenschaften des jeweiligen Radioisotops erfolgen. Das ideale Isotop sollte folgende Eigenschaften besitzen: kurze physikalische Halbwertszeit, hoher emittierter Energie und Energieabgabe auf kurze Distanz. Daher sind  $\alpha$ -Strahler aufgrund ihrer geringen Gewebedurchdringung nicht für RIT geeignet. Auch reine  $\gamma$ -Strahler sind aufgrund ihrer geringen Energie und gleichzeitig relativ hohen Strahlenbelastung nicht für therapeutische Zwecke geeignet. Dagegen sind  $\beta$ -Strahler, welche durch ihre relativ längere Reichweite im Gewebe und hoher Energie, besonders gut geeignet für die RIT [37]. Die derzeit verwendeten Isotope für RIT sind Yttrium-90 ( $^{90}\text{Y}$ ) und Jod-131 ( $^{131}\text{I}$ ). Die unterschiedlichen Eigenschaften der beiden  $\beta$ -Strahler sind in der Tabelle 4 aufgelistet.

	$^{90}\text{Y}$	$^{131}\text{I}$
<b>Strahlungsart</b>	$\beta$	$\beta$ und $\gamma$
<b>Beta-Energie</b>	2,3 MeV	0,6 MeV
<b>Gewebedurchdringung</b>	5,3 mm	0,8 mm
<b>HWZ</b>	64 Stunden	8 Tagen

Tabelle 4: Unterschiedliche Eigenschaften der zwei Isotope  $^{90}\text{Y}$  und  $^{131}\text{I}$

Auch die  $\beta$ -Strahler haben unterschiedliche Gewebedurchdringungen, z.B.  $^{90}\text{Y}$  zeigt im Vergleich zu  $^{131}\text{I}$  eine längere Reichweite im Gewebe, weswegen der Kreuzfeuer-Effekt der RIT mit  $^{90}\text{Y}$  wesentlich eindeutiger ist als bei Verwendung von  $^{131}\text{I}$ . Ein weiterer Vorteil von  $^{90}\text{Y}$  gegenüber dem  $^{131}\text{I}$  ist, dass der Yttrium-90-Antikörper-Rezeptor-Komplex intrazellulär internalisiert wird und somit keine hepatoto-

xischen Stoffwechselprodukte entstehen. Im Gegenteil zu  $^{131}\text{I}$  besitzt  $^{90}\text{Y}$  keine  $\gamma$ -Komponente, daher muss eine Dosimetrie mit einem anderen Isotop durchgeführt werden. Hierfür kommen häufig Indium-111-markierte Antikörper zum Einsatz. Die Behandlung mit  $^{90}\text{Y}$ -IT kann ambulant durchgeführt werden, während die Behandlung mit  $^{131}\text{I}$ -T, aufgrund hoher Gamma-Anteile, stationär erfolgen muss.

### 2.2.1.2 Der Antikörper für RIT: Ibritumomab-Tiuxetan (IT)

Ein ideales Target für die Radioimmuntherapie ist ein Antigen, welches auf Tumorzellen aber nicht auf normalen Zellen exprimiert wird. Die derzeit verfügbaren Radioimmunkonjugate haben die Oberflächen-Antigene CD20 als Zielantigen. Das IT ist ein rekombinanter, muriner Antikörper, der spezifisch an das Oberflächenantigen CD20 bindet. Mehr als 90% der B-Zell-Lymphome exprimieren das Antigen CD20. Somit stellt es ein gutes Ziel für die RIT bei Lymphomen dar [38].

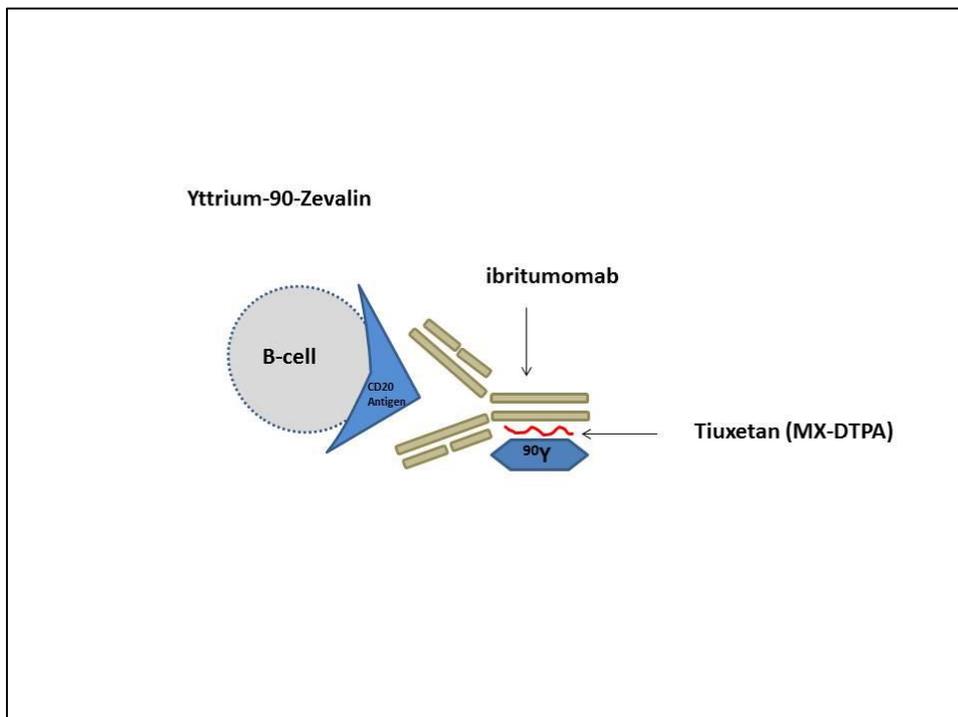


Abbildung 1: Bindung von  $^{90}\text{Y}$ -IT (Zevalin®)

Wie in Abbildung 1 dargestellt, wird zur Bildung von  $^{90}\text{Y}$ -IT der monoklonale Antikörper Ibritumomab mittels des Chelators Tiuxetan fest mit dem Radionuklid Yttrium-90 ( $^{90}\text{Y}$ ) verbunden.

### 2.2.2 Kontraindikationen

Als relative Kontraindikation für die RIT zählen eine  $>25\%$ -ige Infiltration des Knochenmarks durch das Lymphom, Neutrophilen/Granulozyten weniger als  $1500/\mu\text{l}$  oder Thrombozyten weniger als  $100000/\mu\text{l}$ . Als absolute Kontraindikationen sind die Schwangerschaft und bekannte Überempfindlich-

keiten gegenüber Bestandteilen der RIT (IT, Yttrium-Chlorid sowie andere murine Proteine) zu nennen.

### **2.2.3 Nebenwirkungen**

In der Regel wird die RIT gut vertragen. Dennoch können Nebenwirkungen auftreten. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen bei Patienten sind Thrombozytopenie, Leukozytopenie, Neutropenie, Anämie, Übelkeit, Asthenie und Fatigue. Nicht hämatologische Nebenwirkungen, wie Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Fieber und Kopfschmerzen sind in der Regel mild (Grad I-II) [39]. Darüber hinaus zeigte die RIT eine transiente und reversible Myelosuppression. Bei einer Dosis von 0,4 mCi/kg Körpergewicht <sup>90</sup>Y-IT erlitten 30% der Patienten eine Grad-IV-Neutropenie (Neutrophile Granulozyten < 500/μl), 10% eine Grad-IV-Thrombozytopenie (Thrombozyten < 10000/μl) und 3% eine Grad-IV-Anämie (Hb < 6,5 g/dl). Des Weiteren stellte sich heraus, dass eine Korrelation zwischen einer höheren Knochenmarkbeteiligung und einer größeren Wahrscheinlichkeit einer Grad-IV-Zytopenie besteht. Der Nadir der einzelnen Zellreihen trat sieben bis neun Wochen nach Anwendung der RIT auf. Die Zellreihen regenerierten sich innerhalb ein bis vier Wochen [39].

### **2.2.4 Evaluation des Therapieansprechens**

Im Jahre 1999 wurden internationale Arbeitskriterien (IWC= international working group Criteria) für die Evaluation des Therapieansprechens der NHL erarbeitet und publiziert. Diese Kriterien bildeten einen standardisierten Ansatz zur Beurteilung der Präsenz von NHL und die Evaluation des Ansprechens auf therapeutische Intervention durch die Auswertung von bildgebenden und klinischen Daten. Die bildgebenden Aspekte dieser Kriterien basierten hauptsächlich auf der Computertomografie (CT), die weit verbreitet ist.

Diese IWC-Kriterien definierten fünf Klassifikationen: die komplette Remission (CR), die unbestätigte komplette Remission (Cru), die partielle Remission (PR), die stabile Erkrankung (SD) und die Progression (PD). Hier wurde die Obergrenze für die Größe eines normalen Lymphknotens als 1 cm entlang seines kurzen Durchmessers definiert [40] (Tabelle 5) .

Klassifikation	Kriterien
<b>Komplette Remission (CR)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Verschwinden aller Anzeichen und Symptome einer Erkrankung bei klinischen und radiologischen Auswertungen</li> <li>*Regression zu normaler Größe im größten transversalen Durchmesser (<math>\leq 1,5</math> cm im LK welcher prätherapeutisch <math>&gt; 1,5</math> cm war; <math>\leq 1</math> cm im LK welcher prätherapeutisch 1,1-1,5 cm war)</li> <li>* Leber/Milz: Nicht palpabel + Verschwinden aller prätherapeutisch detektablen Läsionen</li> <li>*Knochenmark: Wiederholungsbiopsie ohne lymphatische Infiltrate, bei nicht eindeutiger Morphologie: negative Immunhistochemie</li> </ul>
<b>Unbestätigte komplette Remission (CRu)</b>	Erfüllung der kompletten Remission, ausgenommen: <ul style="list-style-type: none"> <li>* Vorhandensein von residualen Lymphknoten <math>&gt; 1.5</math> cm, welche <math>&gt; 75\%</math> in der Summe des Produktes von ihrem größten Durchmesser (SPD) regredient sind</li> </ul>
<b>Partielle Remission (PR)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* <math>\geq 50\%</math> <b>Abnahme</b> der SPD der Durchmesser der 6 initial größten Läsionen oder der Läsionen in der Milz oder Leber</li> <li>* keine Größenzunahme anderer Läsionen, Milz oder Leber</li> <li>*keine neu aufgetretenen Läsionen</li> </ul>
<b>Progression (PD)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Auftreten <math>\geq 1</math> neuer Läsion(en) <math>&gt; 1,5</math> cm in mindestens 1 Durchmesser</li> <li>* <math>\geq 50\%</math> <b>Zunahme</b> der SPD der Durchmesser in <math>&gt; 1</math> Läsion oder <math>\geq 50\%</math> Zunahme im größten Durchmesser einer prätherapeutisch messbaren Läsion mit <math>&gt; 1</math>cm im kleinsten prätherapeutischen Durchmesser</li> <li>* neu oder wieder aufgetretene lymphatische Infiltrate des Knochenmarks</li> </ul>
<b>Stabile Erkrankung (SD)</b>	Ergebnisse erfüllen weder CR, PR noch PD

*Tabelle 5: International-Working-Group-Kriterien zur Beurteilung des Therapieansprechens von malignen Lymphomen[40]*

Es ist jedoch bekannt, dass normal große Lymphknoten tumorinfiltriert und auch umgekehrt, hyperplastisch/reaktiv vergrößerte Lymphknoten tumorfrei sein können[41]. Aus diesem Grund ist der alleinige Bezug auf die Lymphknotengröße bei der Beurteilung des Therapieansprechens kritisch zu betrachten. Nach der Therapie kommt es zwar in der Mehrzahl der Fälle zu einer Regredienz der Größe, jedoch laufen auch reaktive intraparenchymale Umbauvorgänge im Rahmen der durch die applizierte Therapie induzierten destruktiven Vorgänge, wie z.B. Fibrosen, Nekrosen und/oder entzündliche Reaktionen, ab. Dabei kann, trotz histologisch nachweisbarer Tumorfreiheit, weiterhin eine Lymphknotenvergrößerung persistieren, welche morphologisch nicht von einem Lymphombefall zu unterscheiden ist [41]. Daher haben im Jahr 2005 Juweid et al. [42] das PET-Scan zu der ursprünglich CT-basierten IWC zur Erstellung der IWC-PET-Kriterien integriert. Hierzu fanden Juweid et al., dass IWC-PET das PFS in Patienten mit NHL besser vorhersagen kann als IWC.

Im Jahr 2007 wurden anhand von zwei Publikationen, eine von Cheson et al. [43] und die andere von Juweid et al.[44], die genauen Kriterien des IWC-PET festgelegt und die Empfehlungen für ihre klini-

sche Anwendung sowohl in HL als auch in NHL als Internationales Harmonisierungsprojekt (IHP) umgewandelt. Um falsche positive Ergebnisse im PET-Scan zu vermeiden, wie z.B. eine Postchemo- oder Strahlentherapie induzierte Entzündung, die bis zu 2 Wochen nach der Chemotherapie und bis zu 3 Monaten nach der Strahlentherapie bestehen können, empfehlen beide Leitlinien, dass das PET-Scan mindestens 3 Wochen und vorzugsweise 6-8 Wochen nach der Chemotherapie und 8-12 Wochen nach der Strahlentherapie stattfindet [44]. Für die Vitalität von Restmassen größer als 2 cm in ihren größten transversalen Durchmessern wurde die mediastinale Blut-Pool-Aktivität als Referenz empfohlen. Auf der anderen Seite war für Restmassen kleiner als 2 cm, die Hintergrundaktivität die empfohlene Referenz. Darüber hinaus wurden die residualen Leber- und Milzläsionen, die größer als 1,5 cm im CT, positiv im PET-Scan eingestuft, wenn ihre metabolische Aktivität höher war als die Aktivität der Leber bzw. der Milz. Diese Änderungen erlaubten die Beseitigung der unbestätigten kompletten Remission (CRu), wobei das Schema der klassischen Tetrade der kompletten Remission, der partiellen Remission, der stabilen Erkrankung und der Progression zurückgegeben wurde (Tabelle 6).

<b>Klassifikation</b>	<b>Kriterien</b>
<b>Komplette Remission (CR)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Posttherapeutisch LK-Restmasse jeglicher Größe ist zulässig, solange sie PET negativ (ohne Uptake) ist</li> <li>* Leber/Milz: Nicht palpabel +Verschwinden aller prätherapeutisch detektablen Läsionen</li> <li>*Knochenmark: Wiederholungsbiopsie ohne lymphatische Infiltrate, bei nicht eindeutiger Morphologie: negative Immunhistochemie</li> </ul>
<b>Partielle Remission (PR)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>*≥ 50% <b>Abnahme</b> der Summe der Produkte der Durchmesser der 6 initial größten Läsionen oder der Läsionen in der Milz oder Leber</li> <li>*PET positiv in mindestens 1 prätherapeutisch befallenen LK</li> <li>* keine Größenzunahme anderer Läsionen, Milz oder Leber</li> <li>*keine neu aufgetretenen Läsionen</li> </ul>
<b>Progression (PD)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Auftreten ≥ 1 neuer Läsion(en) &gt; 1,5 cm in mindestens 1 Durchmesser</li> <li>* ≥ 50% <b>Zunahme</b> der Summe der Produkte der Durchmesser in &gt; 1 Läsion oder ≥ 50% Zunahme im größten Durchmesser einer prätherapeutisch messbaren Läsion mit &gt; 1cm im kleinsten prätherapeutischen Durchmesser</li> <li>*PET-positive Lymphknoten</li> <li>* neu oder wieder aufgetretene lymphatische Infiltrate des Knochenmarks</li> </ul>
<b>Stabile Erkrankung (SD)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>*PET positiv in allen prätherapeutisch befallenen Läsionen, aber keine neu aufgetretenen Läsionen</li> <li>*keine Änderung der LK-Größe in CT</li> </ul>

*Tabelle 6: International-Harmonization-Project-Kriterien zur Beurteilung des Therapieansprechens von malignen Lymphomen[45]*

Im Jahr 2009 wurden während des internationalen Workshops in Deauville (Frankreich) neuartige Kriterien für die Response-Evaluation bei HL und NHL zusammengefasst[46]. Hierbei wird das Ansprechen qualitativ spezifisch in Form einer 5-Punkte-Skala (D5PS) beurteilt. Es wird anhand der

Intensität der <sup>18</sup>F-FDG-Aufnahme im Verhältnis zur Referenz-Aktivität (des mediastinalen Blutpools und der Leber) abgestuft (Tabelle 7).

Die Response-Evaluation am Ende der Therapie bei Patienten mit Lymphom ist in der Literatur weit verbreitet[47]. Im Falle von FL, die durch eine geringere Aggressivität gekennzeichnet sind, empfehlen die Leitlinien nicht die routinemäßige Verwendung von PET-Scans zur Response-Evaluation am Ende der Therapie. Allerdings gibt es einen Konsens unter den Klinikern, dass eine breitere klinische Anwendung vom PET-Scan zumindest in FL angemessen ist, da auftauchende Merkmale darauf hinweisen, dass die metabolische Evaluation am Ende der Behandlung eine bessere prognostische Stratifizierung von Patienten ermöglichen kann [48].

Klassifikation	Kriterien
1	Keine Anreicherung
2	Anreicherung ≤ Mediasitnum
3	Anreicherung > Mediasitnum aber ≤ Leber
4	Anreicherung mäßig > Leber
5	Anreicherung eindeutig >Leber

*Tabelle 7: Deauville-Kriterien für die PET-Auswertung: 5-stufige Einstellung der FDG-PET-Anreicherung von Lymphomherden[46]*

### 2.3 Ziel dieser Arbeit.

In dieser Arbeit haben wir den Verlauf von 27 Patienten mit refraktärem oder rezidivierendem FL nach Radioimmuntherapie mit Zevalin® beobachtet. Das Ziel war die Evaluation des Therapieansprechens anhand von zwei verschiedenen PET-Kriterien (IHP und D5PS) und die Prüfung ihrer prognostischen Aussagekraft auf das Outcome.

### **3. Methodik**

#### **3.1 Patienten aus Radioimmuntherapieregister**

Das Internationale Radioimmuntherapieregister (RIT-Register) ist ein im Februar 2004 eingerichtetes, unabhängiges Projekt der Abteilung Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Göttingen, um Daten von Langzeitüberwachungen von Patienten, welche mit einer RIT behandelt wurden, zu sammeln und auswerten zu können. Mit der pseudonymisierten Registrierung von Patienten sollen Daten bezüglich des Verlaufs, des Ansprechens sowie etwaiger Nebenwirkungen dieser Therapiemodalität gesammelt und ausgewertet werden. Die passwortgeschützte „remote“-Dokumentation von Patientendaten, welche mit Hilfe eines elektronischen Eingabesystems sowie digital vorliegenden Datenerhebungsbögen während Diagnostik und Therapieverlauf erhoben werden, ist nach erfolgter Registrierung unter [rit-deutschland.de](http://rit-deutschland.de) möglich. Das Studienzentrum ist am UKS/Homburg Saar, dort sollte eine zentrale Auswertung aller online archivierten Bilddatensätzen stattfinden. Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten über radioimmuntherapierte FL-Patienten wurden vom RIT-Register entnommen. Ursprünglich wurde die Studie als prospektives Projekt geplant [49], allerdings aufgrund der mangelnden Resonanz haben wir diese Arbeit retrospektiv ausgewertet.

Insgesamt 27 Patienten mit follikulärem Non-Hodgkin-Lymphom wurden in diese retrospektive Auswertung eingeschlossen. Neben dem Universitätsklinikum Homburg/Saar wurden diese Patienten aus dem Städtischen Klinikum Karlsruhe sowie dem Klinikum Rechts der Isar München rekrutiert. Alle Patienten erhielten eine Radioimmuntherapie mit  $^{90}\text{Y}$ -IT (Zevalin®) in zugelassener Indikation: Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem nach einer Behandlung mit Rituximab rezidivierenden oder refraktären CD20-positiven follikulären Non-Hodgkin-Lymphom vom B-Zell-Typ

#### **3.2 Durchführung der RIT**

Die RIT mit Zevalin® wurde ambulant an den o.g. Zentren durchgeführt. Das Applikationsschema der RIT beinhaltete eine zweimalige Vorbehandlung (kalte Antikörper) mit einer relativ niedrigen Dosis Rituximab (Mabthera®):

Tag 1: Intravenöse Applikation von  $250 \text{ mg/m}^2$  (Rituximab, Mabthera®)

Tag 7-9: erneute intravenöse Applikation von  $250 \text{ mg/m}^2$  (Rituximab, Mabthera®), gefolgt bei intravenöser Applikation von  $^{90}\text{Y}$ -IT.

Die Applikation vom kalten (nicht radioaktivmarkierten) Rituximab dient dazu, die CD20 an B-Zellen im peripheren Blut und in der Milz zu sättigen und dadurch die Biodistribution des radioaktiv markierten Rituximab zu verbessern und damit die Hämatotoxizität zu verringern [50].

Entsprechend der nationalen Leitlinie wurde die applizierte Aktivität anhand des Patientengewichtes und der Thrombozytenzahl berechnet [37, 38]:

- 15 MBq [ $^{90}\text{Y}$ ]-markiertes Zevalin® pro kg Körpergewicht, bis zu einer Maximaldosis von 1200 MBq bei Patienten mit  $\geq 150000$  Thrombozyten pro  $\text{mm}^3$ .
- 11 MBq [ $^{90}\text{Y}$ ]-markiertes Zevalin® pro kg Körpergewicht bis zu einer Maximaldosis von 1200 MBq bei Patienten mit  $\leq 150000$ , aber  $> 100000$  Thrombozyten pro  $\text{mm}^3$ . [39]

Bei oben genannten Patienten wurden im Mittel 992 MBq (594 -1200) des  $^{90}\text{Y}$ -IT appliziert.

### **3.3 Durchführung und Auswertung der $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-Untersuchung**

Alle Patienten erhielten ein prätherapeutisches Staging mit FDG-PET-, und optional zusätzlicher CT- oder PET-CT-Untersuchung bis 3 Monaten  $\pm$  6 Wochen vor dem Zeitpunkt der RIT-Applikation. Das Restaging erfolgte 3 Monate  $\pm$  6 Wochen nach der Therapie mit zumindest einem PET-Scan und einer optional zusätzlichen CT- oder PET-CT-Kontrolluntersuchung. Dabei wird eine Ganzkörper-Untersuchung von der Schädelbasis bis zu den proximalen Oberschenkeln durchgeführt. Die Messung wurde 60-90 Minuten nach intravenöser Injektion des Radiopharmakons (ca. 250-300 MBq  $^{18}\text{F}$ -FDG) begonnen. Es wurden aus Gründen der Homogenität nur Untersuchungen ausgewertet, bei denen die Akquisition mindestens 60 Minuten nach der Applikation begann. Die Patienten waren zuvor mindestens 6 Stunden nüchtern und der Blutzuckerspiegel betrug jeweils weniger als 150 mg/dl. Die Untersuchungen wurden an einem ECAT-947 oder ECAT-ART Scanner (Siemens-CTI, Knoxville, USA) oder Biograph 16 (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) durchgeführt. Das Emission-Scan bestand aus sechs oder sieben Bettpositionen im Feld von 16,2 cm. Vorinjektion erfolgten Transmissions-Scans mit zwei  $^{137}\text{Cs}$ -Quellen. Attenuations-korrigierte Schichten wurden iterativ unter Verwendung der ordered subsets expectation maximization (OSEM) Methode (zwei Iterationen, vier Subsets,  $128 \times 128$  Pixel auf 5,15 mm) berechnet.

Nach Bestimmung der anatomischen Lage der Läsionen wurden in den  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-Aufnahmen sowohl deren Volumen, als auch der höchste SUV ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ ) und der mittlere SUV ( $\text{SUV}_{\text{mean}}$ ), durch manuelles Umzeichnen der Läsionen mit einem sog. VOI (Volume of Interest) bzw. Anlegen einer ROI

(Region of Interest), zu maximal 2 Untersuchungszeitpunkten (vor RIT, 3 Monate nach RIT) gemessen[51].

$$SUV = \frac{\text{gemessene Aktivität (kBq)/Gewebe (ml)}}{\text{applizierte Aktivität(kg)/Körpergewicht(kg)}}$$

Als Referenz wurden das mediastinale Blutpool und die Leber ausgewählt. Es wurden im Aortenbogen, als Blutpool-Referenz, und in der Leber, als Leber-Referenz, dreidimensionale Kugel-ROIs (VOI) platziert und der mittlere SUV ( $SUV_{\text{mean}}$ ) gemessen (s. Abbildung 2 und 3). Um Partial-Volumen Effekte zu verhindern, hatten die Referenz VOIs des Hintergrunds einen einheitlichen Durchmesser von 2 cm [52]. Des Weiteren erfolgte eine vergleichende Volumenbestimmung in der PET sowie Dokumentation der Ergebnisse in ml. Dafür wurde die kraniokaudale Ausdehnung der Läsion in einer Ebene mithilfe einer Isokonturierung von 50% des maximalen SUV benutzt (sog. VOI)[53].

Für jede Läsion wurde der Total lesion glycolysis (TLG), wie bei Larson [54] definiert als Produkt von  $SUV_{\text{mean}}$  und das Volumen berechnet:  $TLG = SUV_{\text{mean}} \times \text{Volumen im PET}$ . Dann wurde die Summe von TLG der vorhandenen Läsionen pro Patient als TLG-Kumulativ berechnet. Die ermittelten Messwerte wurden im RIT-Register über einen gesonderten Account dokumentiert.

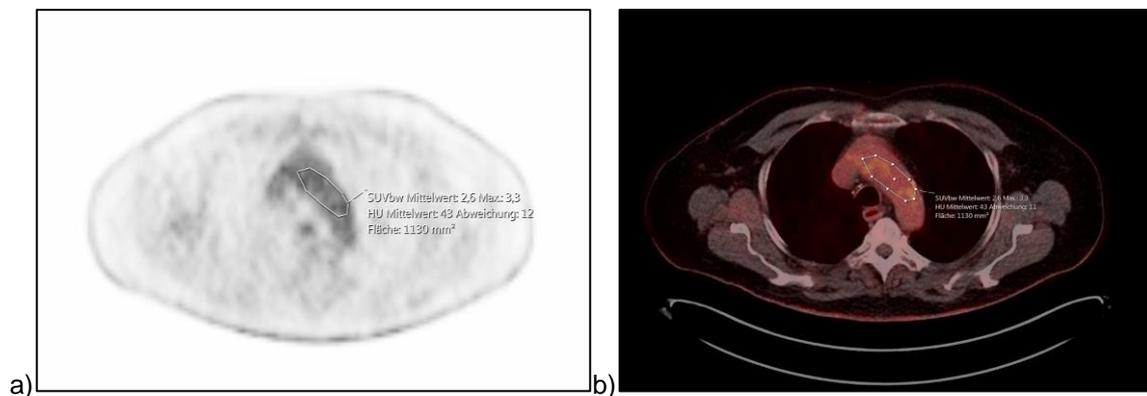


Abbildung 2: Messung des mittleren SUV ( $SUV_{\text{mean}}$ ) des mediastinalen Blutpools mit VOI in der Aortenbogen a) PET in axialer Schnitfführung, b) Fusionierte PET/CT in axialer Schnitfführung

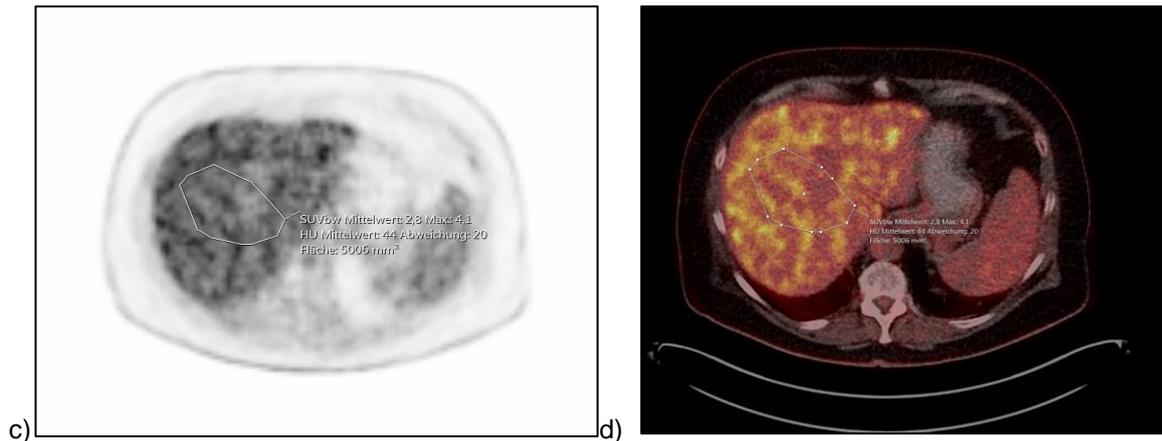


Abbildung 3: Messung des mittleren SUV ( $SUV_{mean}$ ) der Leber mit VOI a) PET in axialer Schnittführung, b) Fusionierte-PET/CT in axialer Schnittführung.

Alle PET-Scans wurden mit Hilfe der HERMES®-Software ausgewertet. Für die Auswertung wurden nur Befunde und Bilddaten dokumentiert, die nach den Vorgaben der entsprechenden gültigen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) durchgeführt wurden. Für die retrospektive Auswertung der Patienten, die mittels RIT therapiert wurden liegt ein positives Votum der lokalen Ethikkommission vor (Kenn-Nr.: 142/07).

### 3.4 Die HERMES®- Online- Bilddatenbank

Die HERMES®-Online-Bilddatenbank stellt ein eigens für die Datenerhebung eingerichtetes Online-Bildarchivierungs- und –Evaluationsprogramm der Firma HERMES® Medical Solutions (HERMES®) dar. Im Rahmen der Anmeldung für die Studie im RIT-Register ist man automatisch als neuer Benutzer der notwendigen Bilddokumentationssoftware registriert und erhält sein, für deren Verwendung benötigte, persönliche Kennung per Email von HERMES® zugeschickt. Sämtliche Bilderdaten wurden pseudonymisiert ausgewertet.

### 3.5 Evaluation des Ansprechens im PET-Scan

Für die Evaluation des Ansprechens auf die RIT im durchgeführten posttherapeutischen PET-Scan wurden zwei verschiedenen Kriterien verwendet. Zum einen die IHP-Kriterine, welche die Aktivität des mediasitnalen Blutpools als Referenz für die Positivität des PET-Scans verwendeten. Zum anderen die D5PS-Kriterien, welche die Aktivität der Leber als Referenzaktivität für die Positivität des PET-Scans verwendeten. Anhand der IHP-Kriterien zählen zu den Respondern die Patienten mit einer kompletten Remission (CR) (s. Abbildung 4 und 5) oder einer partiellen Remission (PR) (s. Abbildung 6 und 7) sowie zu den Non-Respondern die Patienten mit einer stabilen Erkrankung (SD) oder einer

Progression (PD). Anhand der D5PS-Kriterien zählten zu den Responder die Patienten mit PET-negativ (Score von 1-3) und zu den Non-Responder die Patienten mit PET-positiv (Score 4 oder 5). Im Rahmen des Follow-ups wurden die Patienten konventionell mit Computertomografie (CT) untersucht.

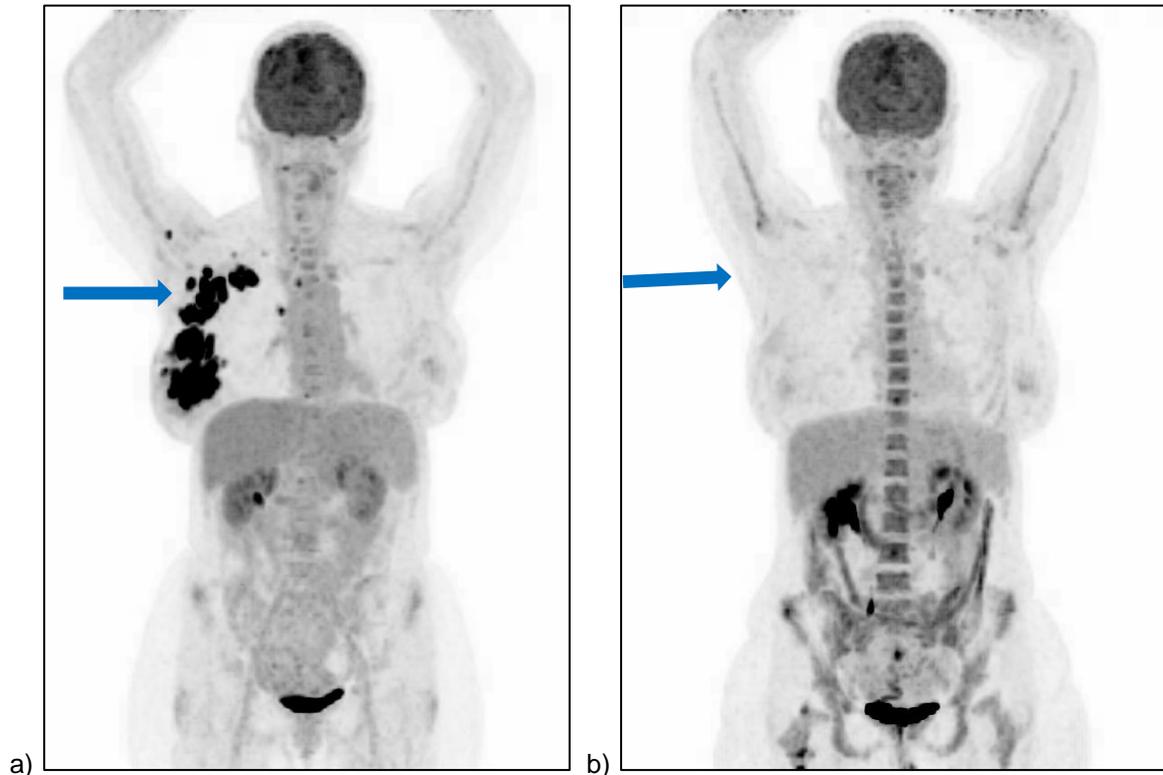


Abbildung 4: *Komplette Remission nach RIT: a) Prätherapeutisches PET-Scan-MIP und b) Posttherapeutisches PET-Scan-MIP (12 Wochen nach RIT).*

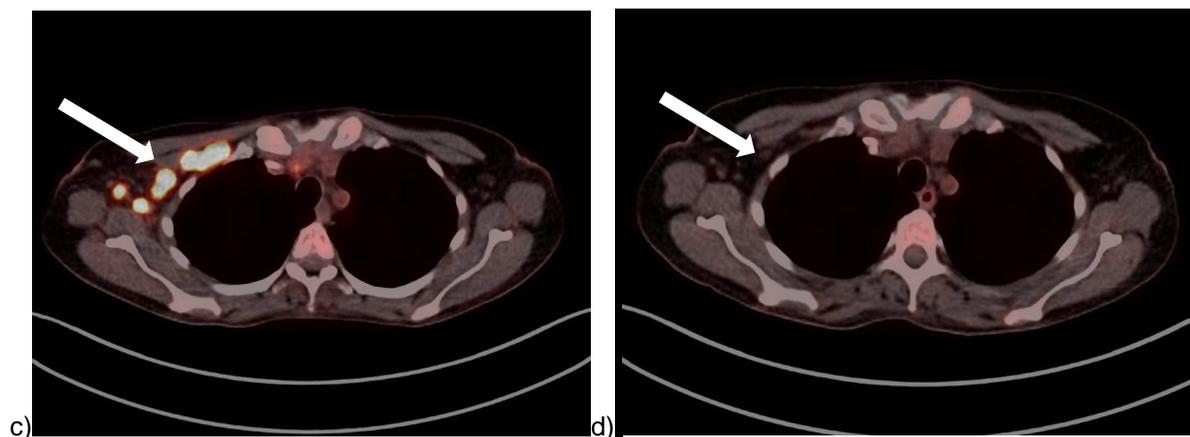


Abbildung 5: *Komplette Remission nach RIT: c) Prätherapeutisches PET-CT-Scan in axialer Schnitfführung und b) Posttherapeutisches PET-CT-Scan in axialer Schnitfführung (12 Wochen nach RIT).*

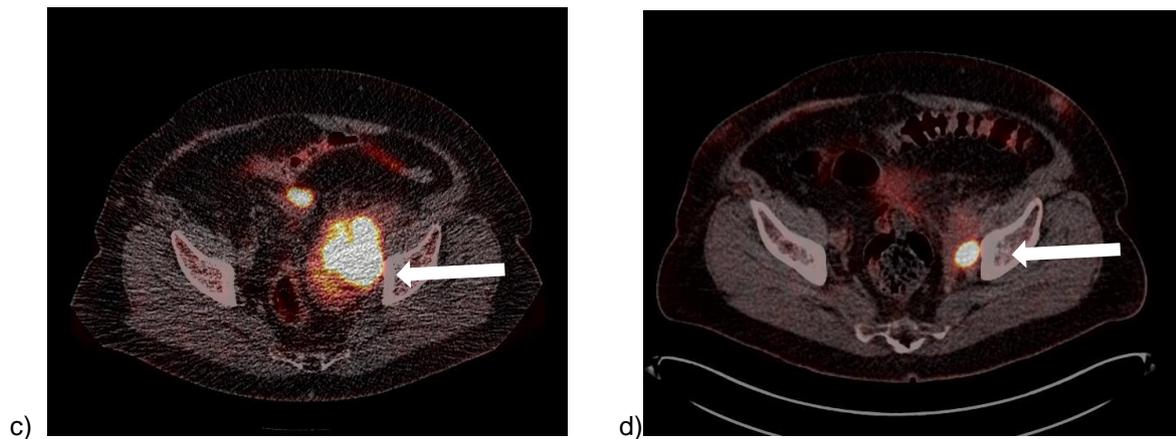
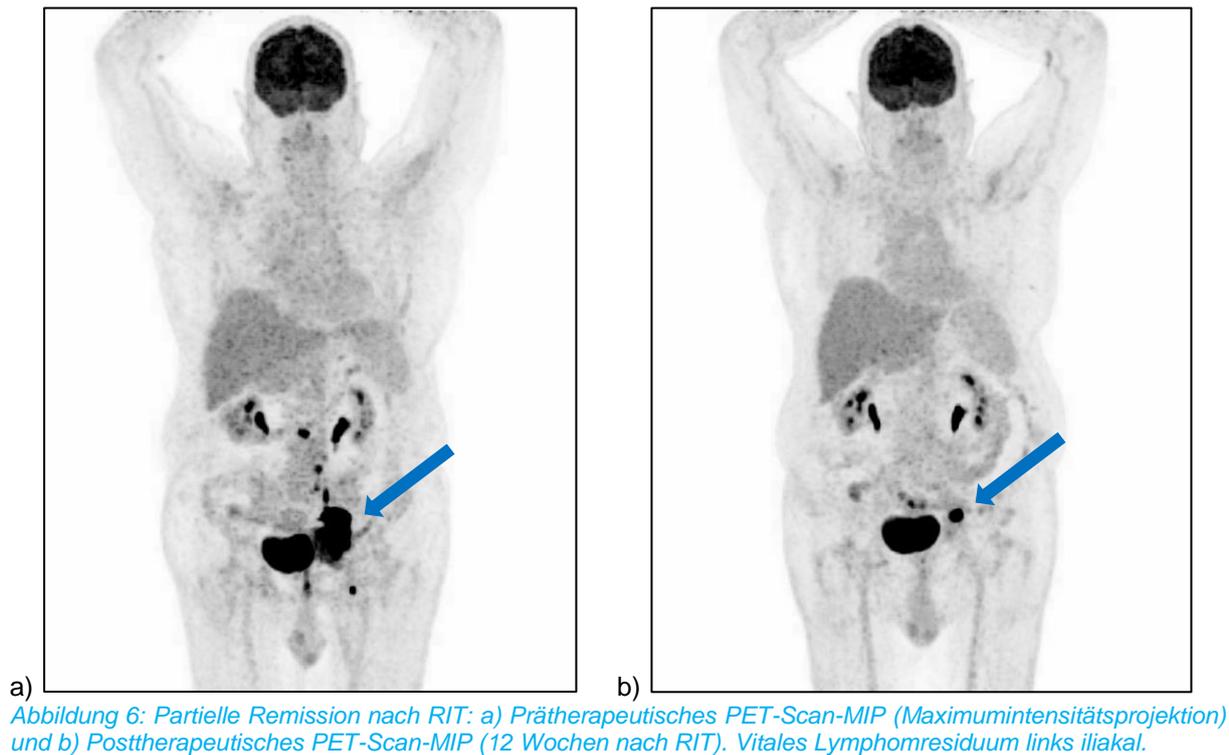


Abbildung 7: Partielle Remission nach RIT: c) Prätherapeutisches PET-CT-Scan in axialer Schnittführung und b) Posttherapeutisches PET-CT-Scan in axialer Schnittführung (12 Wochen nach RIT). Vitales Lymphomresiduum links iliakal.

### 3.6 Die statistischen Analysen

Bei dem beschriebenen Patientenkollektiv wurde eine Überlebenszeitanalyse nach der Kaplan-Meier Methode unterzogen. Hierzu erfolgte die Berechnung des medianen Gesamtüberlebens (OS) sowie des medianen progressionsfreien Überlebens (PFS). Die Patienten wurden im Verlauf konventionell mittels Computertomographie (CT) kontrolliert. Ende der Beobachtungszeit war am 15.12.2016. Das Gesamtüberleben wurde definiert als die Zeit von Beginn der RIT bis zum Tod des Patienten aus jeglichen Gründen oder bis zum letzten Kontakt mit dem Patienten. Das progressionsfreie Überleben wur-

de definiert als die Zeit von Beginn der RIT bis zum Nachweis einer Progression oder eines Rezidivs mittels Bildgebung. Verschiedene Variablen wurden mittels Log-Rank-Test auf Signifikanz hinsichtlich des Ansprechens und Outcomes (OS und PFS) geprüft. P-Werte <0,05 wurden im Log Rank Test als statistisch signifikant betrachtet. Es wurde das 95%- Konfidenzintervall (95%-KI) berechnet. In einzelnen Fällen konnte das 95%-KI nicht im SPSS-Programm berechnet werden. Das Programm StatsDirect hat zu dem Median bei Kaplan Meyer noch ein weiteres Konfidenzintervall berechnet, nämlich das Brookmeyer-Crowley 95% KI.

Zu den Variablen zählten, neben dem Ansprechen im PET nach IHP und nach D5PS, auch FLIPI bei der Erstdiagnose und RIT als 2<sup>nd</sup>-Therapielinie. Nach IHP Kriterien sind Patienten mit CR oder PR als Responder und Patienten mit PD oder SD als Non-Responder eingestuft. Nach D5PS sind Patienten mit negativem PET-Scan als Responder und die Patienten mit positiven PET-Scan als Non-Responder eingestuft. Für den SUVmax und die TLG-kum. wurde das Median als Cutoff definiert.

Die statistischen Analysen erfolgten mittels SPSS Version 23.0. (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) und mittels das Programm StatsDirect 3 (*StatsDirect Ltd, Cambridge, UK*).

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Patientencharakteristika

Insgesamt wurden in dieser Arbeit 27 Patienten für die Auswertung ausgewählt. Diese Patienten erhielten RIT mit <sup>90</sup>Y-IT (Zevalin®) im Zeitraum von Juli 2004 bis Oktober 2010. Die Beobachtung ist im Dezember 2016 beendet. Es handelte sich um 14/27 weibliche und 13/27 männliche Patienten, welche bei ED im Mittel 66,6 (42-92) Jahre alt waren. Die Verteilung der Patientencharakteristika und ihre absoluten und relativen Häufigkeiten in den einzelnen Subgruppen, das jeweils mediane PFS und mediane OS und die Ergebnisse der statistischen Analyse sind in der Tabelle 8 dargestellt.

Parameter	Patienten		Medianes PFS			Medianes OS		
	N	%	PFS (Mo)	95% CI	p	OS (Mo)	p	
<b>Alle Patienten</b>	27	100	10	2,5-17,5		NE		
<b>Alter in Jahren</b>	>60	15	56	10	0,3-19,7-	0,91	61,4	0,28
	≤60	12	44	9	0,0-18,0		NE	
<b>Stadium bei ED</b>	I + II	5	19	10	4,2-15,8	0,78	39	0,40
	III + IV	22	81	14	5,3-22,7		NE	
<b>FLIPI bei ED</b>	niedrig	13	48	9	7,3-10,6	0,52	NE	0,39
	mittel	12	44	16	0,0-32,9		Ne	
	hoch	2	8	8	-		13,6	
<b>Befall</b>	Rein nodulär	18	67	14	6,5-21,4	0,30	NE	0,27
	extranodulär	9	33	10	4,1-15,8		NE	
<b>RIT als 2nd-Linie</b>	Ja	10	37	25	0,9-49,0	0,33	NE	0,64
	nein	17	63	9	6,3-11,6		NE	
<b>Präthera. TLG</b>	>283	13	48	28	0,0-64,5	0,80	NE	0,73
	≤283	14	52	10	4,7-15,2		NE	
<b>Präthera-SUVmax</b>	≤7	14	52	25	0,0-55,6	0,66	NE	0,38
	>7	13	48	9	5,6-12,3		61,4	

Tabelle 8: Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier Methode für die einzelnen Subgruppen, NE: Nicht erreicht

### 4.2 Stadium und FLIPI-Score bei der Erstdiagnose

Von 27 Patienten waren bei der Erstdiagnose 22 im fortgeschrittenen Stadium (9 im Stadium III und 13 im Stadium IV). Im Stadium I war es nur ein Patient und im Stadium II waren es vier Patienten. Bei Betrachtung des FLIPI-Scores waren bei der Erstdiagnose 13 (48%) Patienten in der niedrigen und 14 Patienten (52%) entweder in der mittleren bzw. hohen FLIPI-Risikogruppen zugeordnet (Abbildung 8).

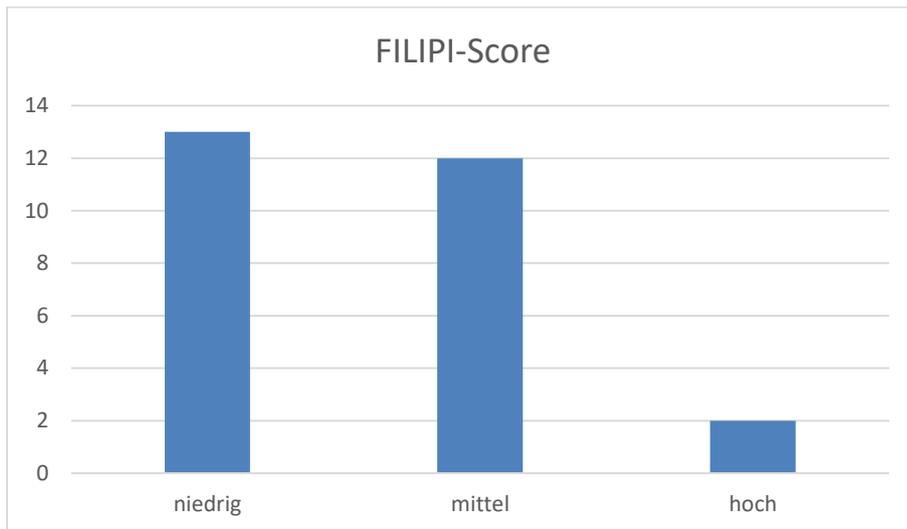


Abbildung 8: Vergleich der Prognoseindizes FLIPI bei Erstdiagnose

### 4.3 Vortherapien

Da die Radioimmuntherapie nur zur Behandlung von rezidivierenden und/oder refraktären FL bzw. zur Konsolidierungstherapie nach Induktionstherapie zugelassen ist, waren die einbezogenen Patienten zumeist multipel mit Chemotherapie (s. Abbildung 9) bzw. lokaler Bestrahlung vorbehandelt. 4/27 (15%) Patienten erhielten lokale Bestrahlung. Insgesamt 10/27 (37%) Patienten erhielten die RIT als 2<sup>nd</sup>-line Therapieregime, 5 /27(19%) als 3<sup>rd</sup>-line, 7 (26%) als 4<sup>th</sup>-line, 3 (11%) als 5<sup>th</sup>-line, 1(4%) als 6<sup>th</sup>-line und 1/27 (4%) Patienten als 7<sup>th</sup>-line Therapieregime.

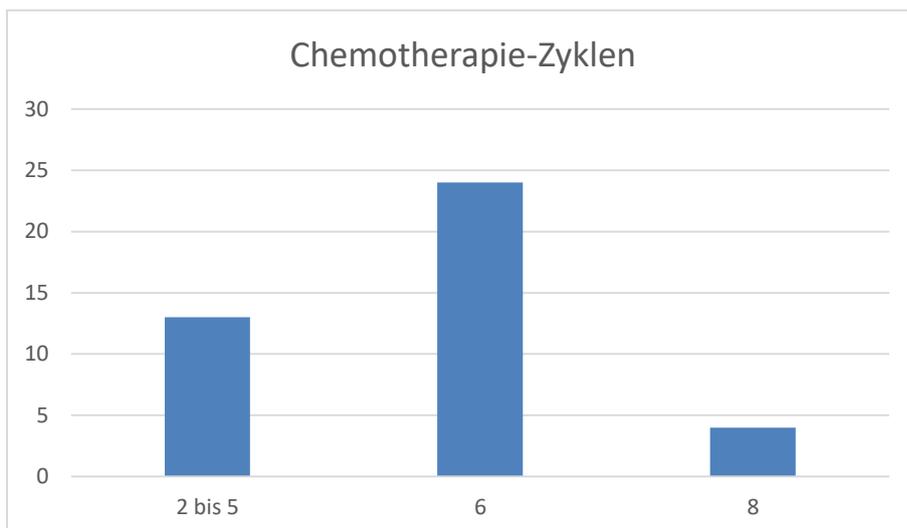


Abbildung 9. Anzahl der Chemotherapie-Zyklen

#### 4.4 Hämatotoxizität und Knochenmarkinfiltration

Im Rahmen dieser Arbeit wurden das Hämoglobin (Hb), die Thrombozyten und die Neutrophilen/Granulozyten im Verlauf betrachtet. Die Syntheseparameter in der vorliegenden Studie zeigten, dass die Thrombozyten (prozentuale Abnahme im Mittel -64%) gefolgt von den Granulozyten (prozentuale Abnahme im Mittel -25%) die am stärksten von der radiogenen funktionellen Knochenmarkdepression nach RIT betroffen sind. Die Auswirkungen auf den Hämoglobingehalt (prozentuale Abnahme des Hämoglobins vor RIT zum Nadir nach Therapie lag im Mittel bei -16%) des peripheren Blutes sind dagegen vergleichsweise geringer ausgefallen, was u.a. auch auf die höhere Lebensdauer reifer Erythrozyten zurückzuführen sein könnte. Schwere Zytopenien (Grad 3 bzw. 4, definiert nach Cytopenia of Common Toxicity Criteria CTC,) sind in der Abbildung 10 dargestellt.

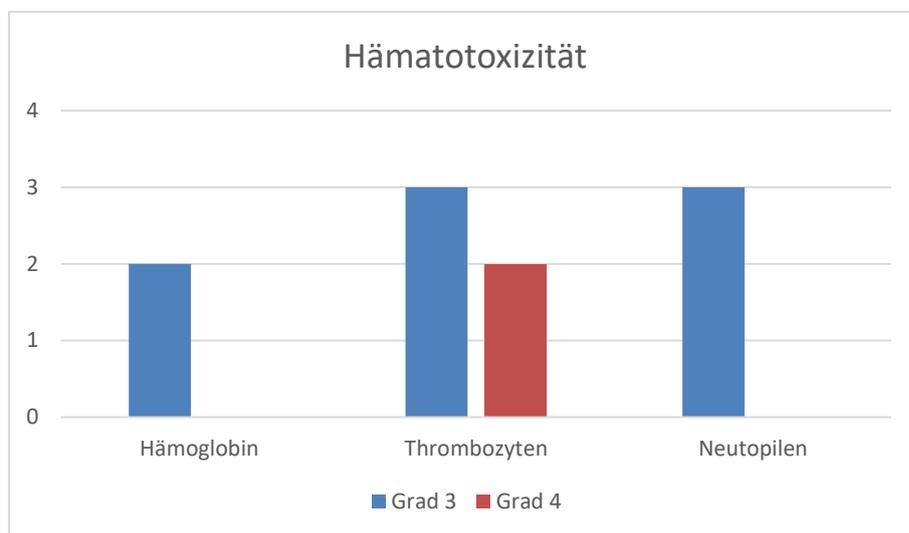


Abbildung 10: Hämatotoxizität nach RIT

Ein möglicher Risikofaktor für die Entwicklung schwerer hämatologischer Nebenwirkungen nach RIT ist die Knochenmarkinfiltration. Bei einer Knochenmarkinfiltration durch das FL vor RIT von im Mittel 8,8% ( $\pm 6,6$ ; 0-20%) benötigten 2/27 der Patienten innerhalb des myeloablativen Intervalls von 4 Wochen nach RIT knochenmarkstimulierende Präparate zur Blutbilderholung. Ein Patient erhielt 2 Erythrozyten- und 3 Thrombozytenkonzentraten sowie eine s.c.-Injektion mit 3 Mio. IE Granulozyten-Kolonien-stimulierendem Faktor (Granocyte®). Dieser Patient zeigte eine prätherapeutische Knochenmarkinfiltration von 5%. Der zweite Patient erhielt insgesamt 2 Erythrozyten- und 2 Thrombozytenkonzentraten sowie s.c.-Injektion von 48 Mio. IE Granulozyten-Kolonien-stimulierendem Faktor (Filgrastim®). Dieser Patient zeigte prätherapeutisch keine Knochenmarkinfiltration.

#### 4.5 Ansprechen im <sup>18</sup>F-FDG-PET-Scan

Die PET-Scans 3 Monate ± 6 Wochen nach RIT wurden mit zwei verschiedenen Kriterien (IHP und D5PS) evaluiert. Nach IHP-Kriterien zeigten 18 Patienten (66%) im posttherapeutischen PET-Scan ein Ansprechen. Unter diesen Responder waren 6 Patienten (22%) mit einer kompletten Remission und 12 Patienten (44%) mit einer partiellen Remission. Als Non-Responder waren 4 (15%) Patienten in einer stabilen Erkrankung. Insgesamt 5 Patienten (19%) zeigte eine Progression (s. Abbildung 11).

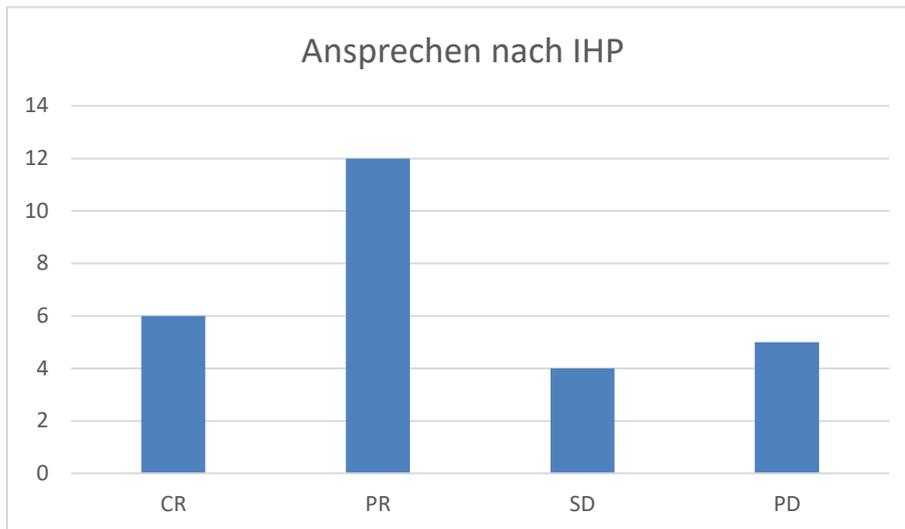


Abbildung 11: Ansprechen anhand IHP-Kriterien nach RIT

Nach Deauville score war das PET-Scan 3 Monate ± 6 Wochen nach RIT bei 15 Patienten (56%) positiv und bei 12 Patienten (44%) negativ (s. Abbildung 12).

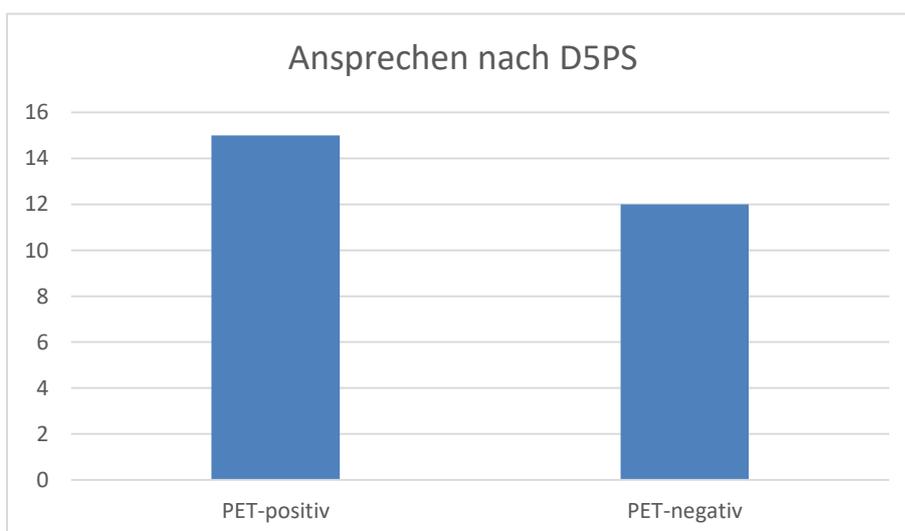


Abbildung 12: Ansprechen anhand D5PS-Kriterien nach RIT

Die Verteilung der Patientencharakteristika in der Erhebungsgruppe und ihre absoluten und relativen Häufigkeiten in den einzelnen Subgruppen, abhängig von den Ansprechkriterien im posttherapeutischen PET-Scan (IHP vs. D5PS), sind in der Tabelle 9 dargestellt.

Parameter		Ansprechen nach IHP			Ansprechen nach D5PS		
		Responder	Non-Responder	p-Wert	PET-negativ	PET-positiv	p-Wert
Stadium bei ED	I + II	3	2	0,73	1	4	0,24
	III + IV	15	7		11	11	
TLG	<283	8	6	0,29	5	9	0,36
	>283	10	3		7	6	
Alter	<60	7	5	0,43	6	6	0,62
	>60	11	4		6	9	
RIT als 2nd-Linie	Nein	12	5	0,59	7	10	0,67
	ja	6	4		5	5	
Befall	Rein nodal	12	6	1	8	10	1
	extranodal	6	3		4	5	
Präthera. SUVmax	≤7	11	3	0,21	9	5	0,65
	>7	7	6		3	10	

Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung in den einzelnen Subgruppen, Ansprechen nach IHP und nach D5PS

Die Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier Methode für die Subgruppen bei der Ansprechkriterien sind in der Tabelle 10 zusammengefasst dargestellt. Die Tabelle zeigt den Unterschied zwischen den Responder und Non-Responder anhand beider Kriterien und das Outcome (PFS und OS).

Parameter		N	PFS (Mo)	2-J-PFS %	P-Wert	OS (Mo)	5-J-OS %	P-Wert
Ansprechen nach IHP	Responder	18	28	53	<0,001	NE	76	0,018
	Non-Responder	9	5	0		39	20	
Ansprechen nach D5PS	PET-negativ	12	NE	81	<0,001	NE	90	0,006
	PET-positiv	15	6	0		40	35	

Tabelle 10: Die statistische Auswertung der beiden Kriterien und die Korrelation mit Outcome

#### 4.6 Vergleich beider Kriterien:

Im Vergleich beider Ansprechkriterien IHP und D5PS haben wir die Patienten in 3 Gruppen eingeteilt (Abbildung 13).

Gruppe I : Responder anhand beider Kriterien (n=12 /27 Patienten, 45%)

Gruppe II: Non-Responder anhand beider Kriterien (n=9 Patienten, 33%)

Gruppe III: Responder anhand IHP aber Non-Responder anhand D5PS (n=6 Patienten, 22%).

Alle Responder anhand D5PS waren auch als Responder anhand IHP.

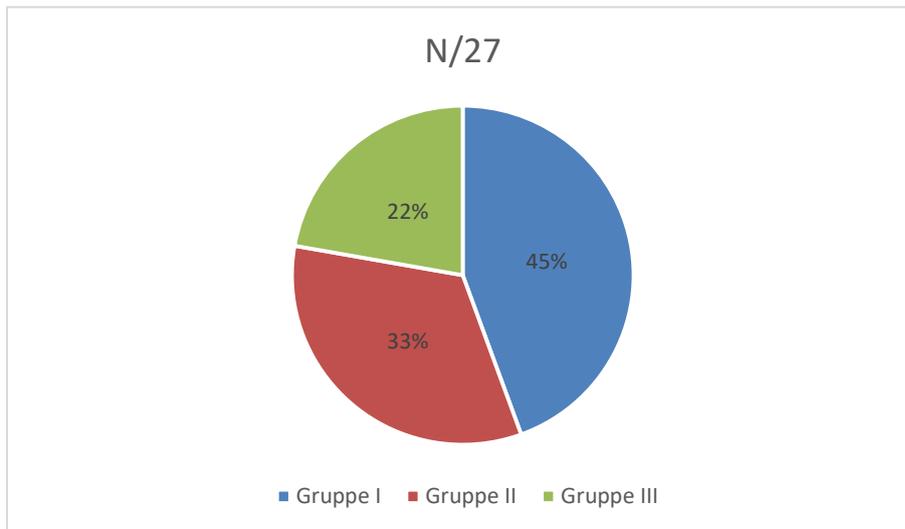


Abbildung 13: Vergleich beider Ansprechkriterien

#### 4.7 Das progressionsfreie Überleben (PFS)

Die progressionsfreie Zeit in Monaten wurde gemessen als Zeitraum zwischen dem Therapiebeginn, also der Durchführung der RIT, und dem Nachweis einer Progression. bzw. dem Ende der Beobachtungszeit. Das mediane Progressionsfreie Überleben des Gesamtkollektives lag bei 10 Monaten (95%-KI 2,4-17,5). Die 2-J-PFS betrug 41% (s. Abbildung 14).

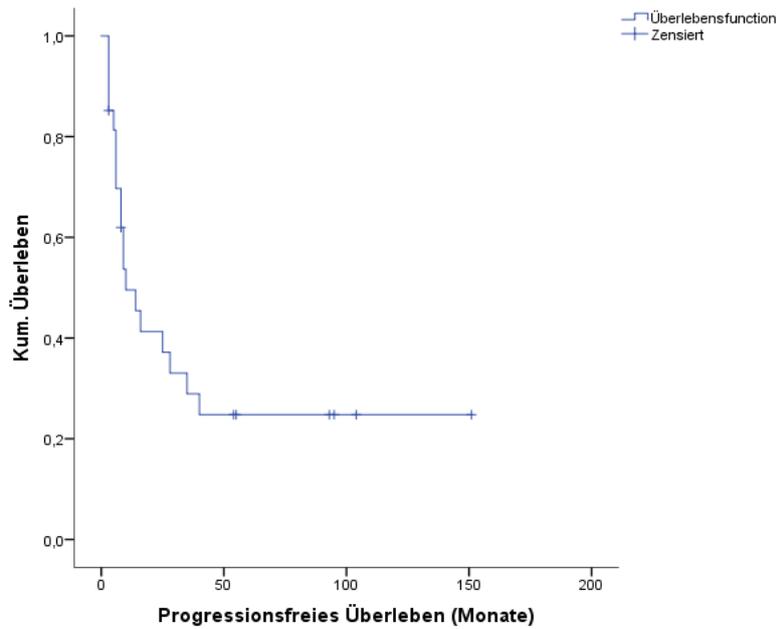


Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurve für die PFS des Gesamtkollektivs nach RIT

#### 4.7.1 PFS in Abhängigkeit vom Ansprechen nach IHP-Kriterien

Ein hochsignifikanter Unterschied ( $p < 0,0001$ ) bezüglich des PFS fand sich zwischen Respondern (CR+PR, definiert nach IHP) und Non-Respondern (SD+PD). So waren die Non-Responder im Median 5 Monate (95%-KI; 3-8) und die Responder im Median 28 Monate (95%-KI; 9-151) ohne Nachweis einer Progression (Abbildung 15). Eine weitere Analyse zeigte, dass das 2-J-PFS 0% bei Non-Respondern und 53% bei Respondern betrug.

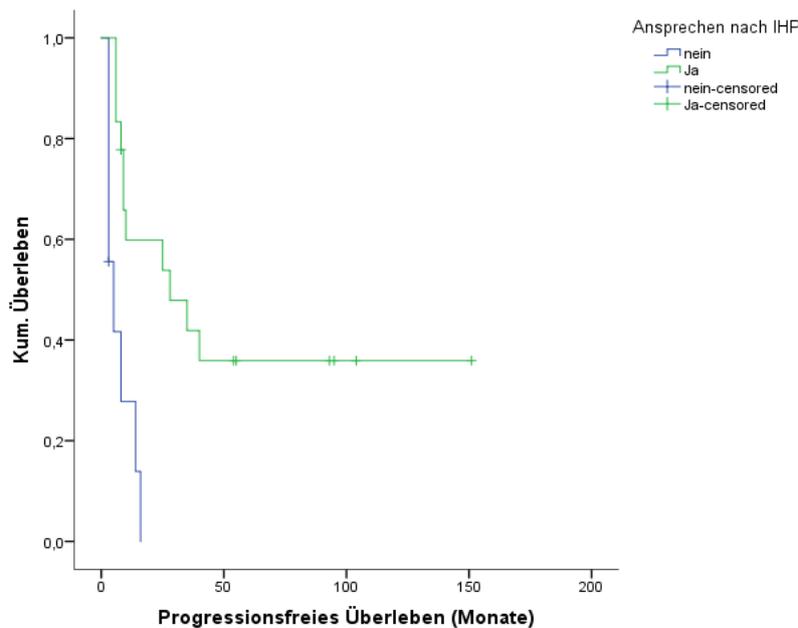


Abbildung 15: PFS in Abhängigkeit vom Ansprechen nach IHP

Das mediane PFS bei den Patienten mit kompletter Remission CR nach IHP-Kriterien wurde nicht erreicht. Im Gegenteil lebten die Patienten ohne eine komplette Remission (PR, SD oder PD) im Median 9 Monate. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ( $p=0,01$ ) (s. Abbildung 16).

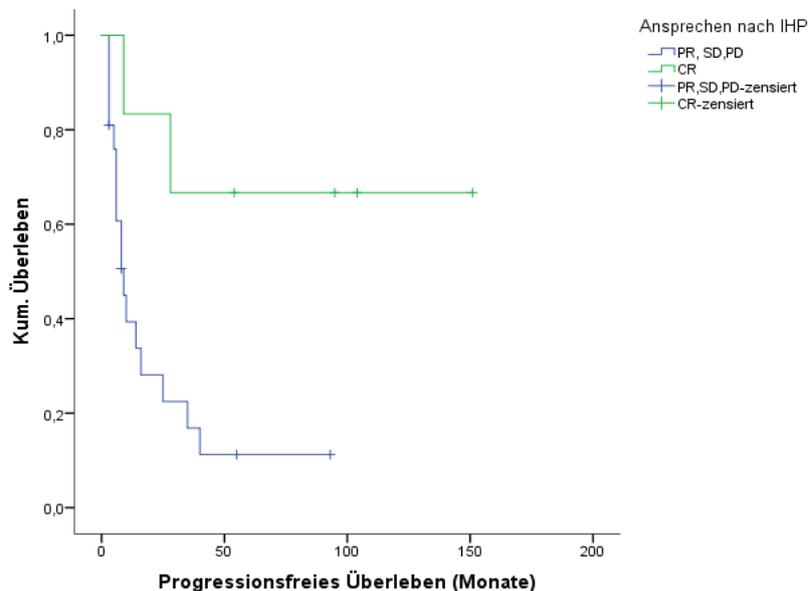


Abbildung 16: PFS in Abhängigkeit vom Ansprechen im PET-Scan nach IHP (CR vs. Non-CR)

#### 4.7.2 PFS in Abhängigkeit vom Ansprechen nach D5PS-Kriterien

Auch der Vergleich des Ansprechens nach D5PS-Kriterien zeigt einen hochsignifikanten Unterschied ( $p<0,0001$ ) bezüglich PFS. So wiesen die Patienten mit positivem PET-Scan nach RIT ein medianes PFS von 6 Monaten (95%-KI; 5 -8) auf. Hingegen wurde das mediane PFS bei Patienten mit negativem PET-Scan nach RIT bis Ende der Beobachtungszeit nicht erreicht. Eine weitere Analyse zeigte, dass das 2-Jahres-PFS 0% bei Patienten mit positivem PET-Scan und 81% bei Patienten mit negativem PET-Scan betrug (s. Abbildung 17).

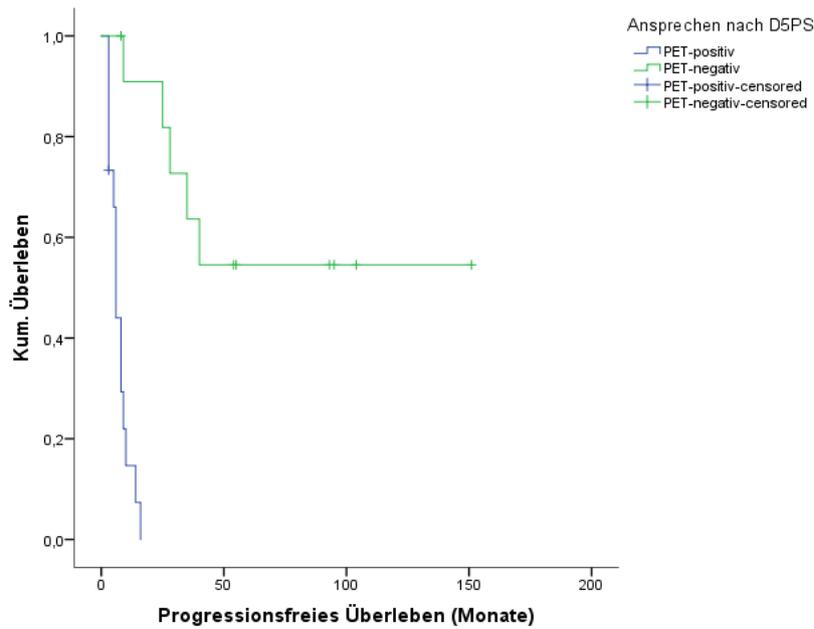


Abbildung 17: PFS in Abhängigkeit vom Ansprechen nach D5PS

#### 4.7.3 PFS in Abhängigkeit vom Einleiten der RIT als 2<sup>nd</sup>-Therapielinie

In der vorliegenden Studie waren die meisten Patienten multipel vorthapiert. In der Analyse zeigte das Ansetzen der RIT als 2<sup>nd</sup>-Linie Therapieregime keinen signifikanteren Unterschied bezüglich des PFS ( $p=0,33$ ) (s. Abbildung 18).

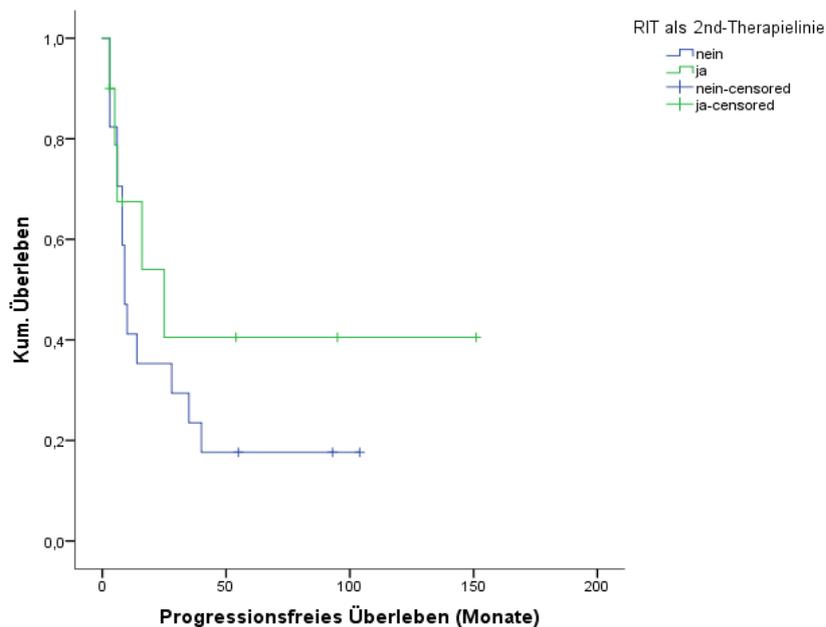


Abbildung 18: PFS in Abhängigkeit vom Einleiten der RIT als 2<sup>nd</sup>-Therapielinie

#### 4.7.4 PFS in Abhängigkeit vom Vergleich der beiden Kriterien:

Ein hochsignifikanter Unterschied ( $p < 0,0001$ ) bezüglich des PFS fand sich zwischen den 3 Gruppen. Das mediane PFS für die Patienten der Gruppe I (Responder anhand beider Kriterien) wurde nach einer langen Beobachtungszeit von 49,7 Monaten nicht erreicht. Das mediane PFS der Patienten der Gruppe II und Gruppe III lässt sich voneinander nicht unterscheiden ( $p = 0,93$ ). So lebten die Patienten der Gruppe II (Non-Responder anhand beider Kriterien) im Median 6 Monate (95%KI: 6-8), ähnlich wie die Patienten der Gruppe III (Responder anhand IHP aber Non-Responder anhand D5PS) im Median 5 Monate (95%KI: 3-8) ohne Progression (s. Abbildung 19).

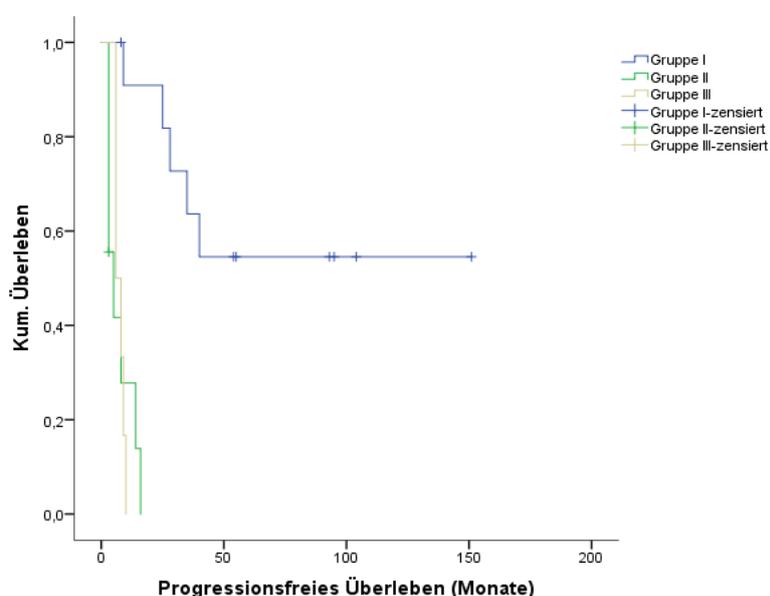


Abbildung 19: PFS in Abhängigkeit vom Vergleich der beiden PET-Kriterien (Gruppe I, II und III)

#### 4.8 Das Gesamtüberleben (OS)

Nach einem Beobachtungs-Zeitverlauf im Median von 49,7 Monaten (8-150) sind 10 (37%) Patienten an einer Lymphom-Progression verstorben. Eine Patientin mit fortgeschrittenem Alter ist aufgrund massiver Diarrhoe verstorben. Die anderen 16 Patienten haben den Beobachtungsendzeitpunkt überlebt. Daher wurde das mediane Gesamtüberleben (OS) des gesamten Patientenkollektivs nach RIT nicht erreicht. Die 5-Jahresüberlebensrate (5-J-OS) betrug beim gesamten Patientenkollektiv 59% (s. Abbildung 20).

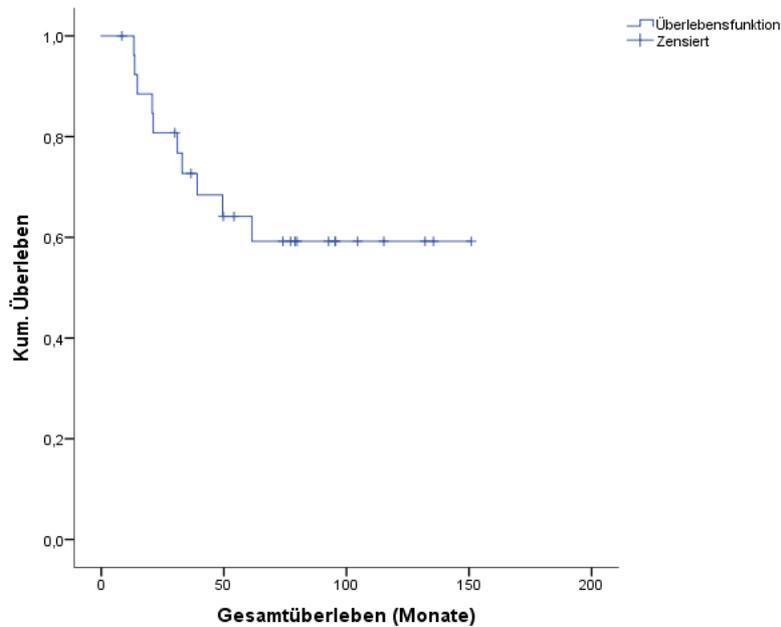


Abbildung 20: Kaplan-Meier Kurve für das kum. Überleben des Gesamtkollektivs nach RIT

#### 4.8.1 OS in Abhängigkeit vom Ansprechen nach IHP

Ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil ( $p=0,018$ ) zeigte sich für die Responder (CR + PR), definiert nach IHP, im Vergleich zu den Non-Respondern (SD+PD). So lebte die Kohorte, welche kein Ansprechen nach RIT zeigte, im Median 39 Monate (95%-KI: 16-61). Dem gegenüber wurde das mediane Gesamtüberleben bei Respondern nicht erreicht. Eine weitere Analyse zeigte, dass die 5-Jahresüberlebensrate  $20\pm 16\%$  bei Non-Respondern und  $76\pm 10\%$  bei Respondern betrug (s. Abbildung 21).

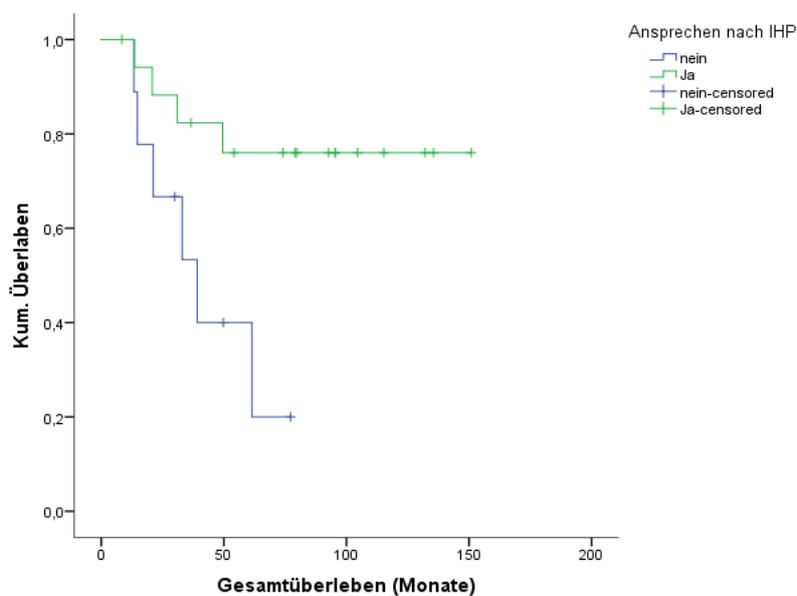


Abbildung 21: OS in Abhängigkeit vom Ansprechen nach IHP

Ein weiterer statistisch signifikanter Überlebensvorteil ( $p=0,049$ ) zeigte sich für die Patienten mit kompletter Remission CR nach RIT, definiert nach IHP-Kriterien, im Vergleich zu den Patienten ohne komplette Remission (Non-CR =PR+SD+PD). So lebten alle Patienten mit CR bis zum Ende der Beobachtungszeit. Die 5-Jahresüberlebenrate betrug bei Patienten CR 100% und bei den Patienten mit Non-CR (PR+SD+PD)  $47\pm 11\%$  (s. Abbildung 22).

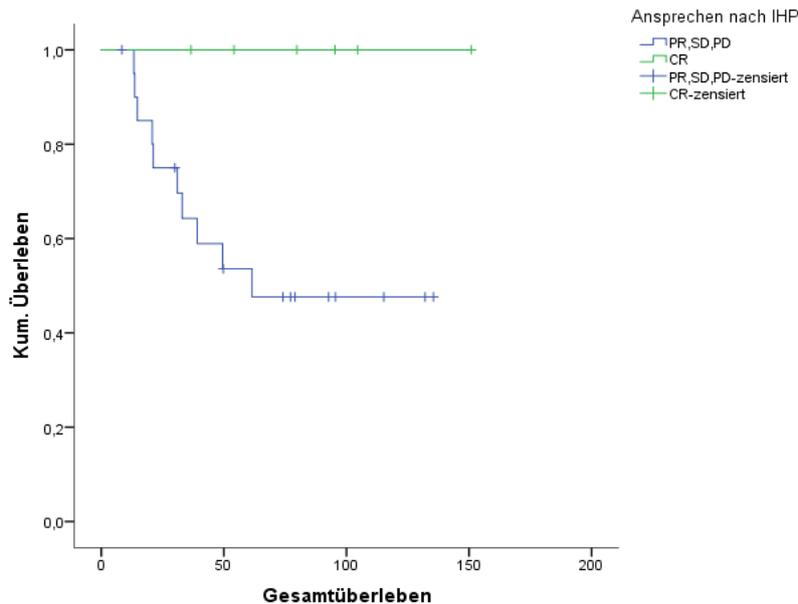


Abbildung 22: OS in Abhängigkeit vom Ansprechen nach IHP (CR vs. Non-CR)

#### 4.8.2 OS in Abhängigkeit vom Ansprechen nach D5PS-Kriterien

Im Log-Rank-Test weisen die Responder im Vergleich zu den Non-Respondern einen signifikanten Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens auf ( $p=0,006$ ). So lebte die Kohorte mit positivem PET-Scan nach RIT im Median 39 Monate (95%-KI: 24,9-53,0), allerdings wurde das mediane Überleben bei den Patienten mit negativem PET-Scan bis Ende der Beobachtung nicht erreicht. Die 5-Jahresüberlebensrate betrug bei Patienten mit positivem PET-Scan  $35\pm 13\%$  und bei den Patienten mit negativem PET-Scan  $90\pm 9\%$  (s. Abbildung 23).

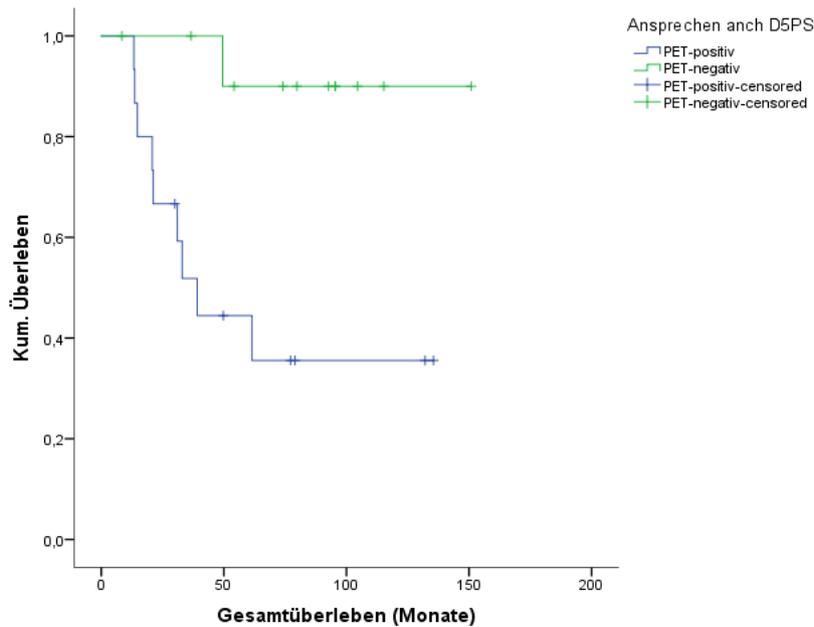


Abbildung 23: OS in Abhängig vom Ansprechen nach D5PS

#### 4.8.3 OS in Abhängigkeit vom FLIPI-Score bei der Erstdiagnose

Hierbei wird untersucht ob der FLIPI-Score bei der Erstdiagnose einen Einfluss auf das Gesamtüberleben bei FL-Patienten nach RIT zeigt. Aufgrund der geringeren Patientenzahl in dieser Studie wurden die Patienten für die Berechnung des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom FLIPI-Score in zwei Gruppen eingeteilt: eine Gruppe mit niedrigem FLIPI-Score gegenüber einer Gruppe mit mittlerem oder höherem FLIPI-Score. Nach der statistischen Analyse ergab es keinen signifikanten Überlebensvorteil zwischen beiden Gruppen ( $p=0,62$ ) (s. Abbildung 24).

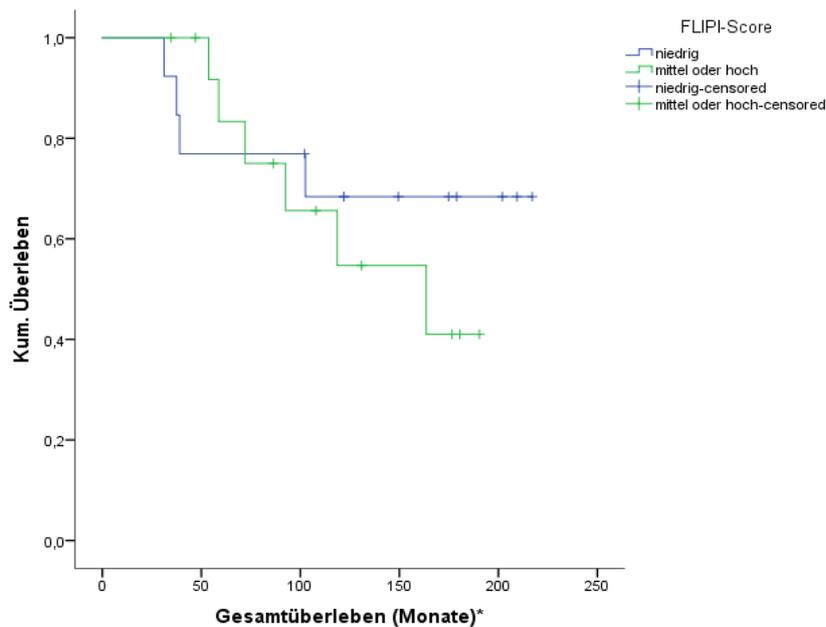


Abbildung 24: OS in Abhängig FLIPI-Score bei der Erstdiagnose

#### 4.8.4 OS in Abhängigkeit von dem Vergleich der beiden PET-Kriterien:

Ein hochsignifikanter Unterschied ( $p < 0,018$ ) bezüglich des OS fand sich zwischen den 3 Gruppen. Das mediane OS für die Patienten der Gruppe I (Responder anhand beider Kriterien) wurde nach einem langen Beobachtungszeitraum von median 49,7 Monaten (8-150) nicht erreicht. Das mediane OS der Patienten der Gruppe II und Gruppe III lässt sich voneinander nicht unterscheiden ( $p = 0,56$ ). So lebten die Patienten der Gruppe II (Non-Responder anhand beider Kriterien) im Median 39 Monate (95%KI: 21-77), ähnlich wie die Patienten der Gruppe III (Responder anhand IHP aber Non-Responder anhand D5PS) im Median 31 Monate (95%KI: 20-135) (s. Abbildung 25)

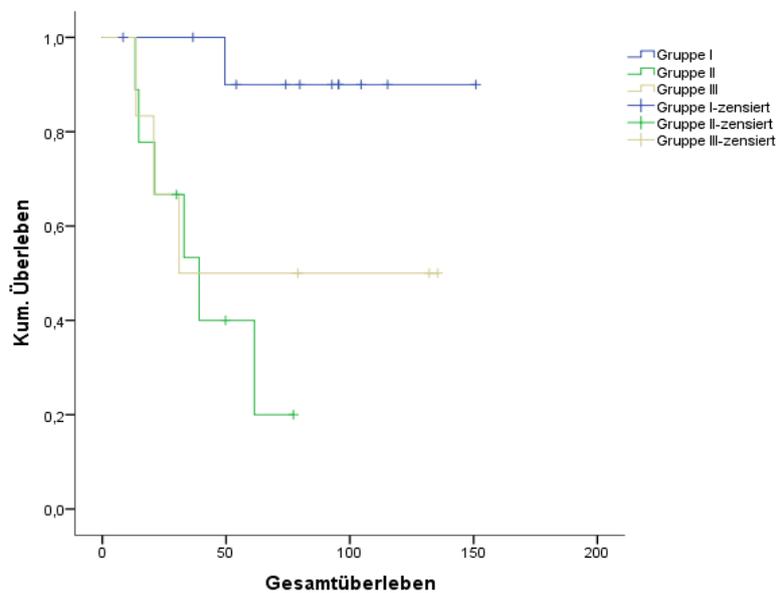


Abbildung 25: OS in Abhängigkeit vom Vergleich der beiden PET-Kriterien (Gruppe I, II und III)

## 5. Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war es, zwei qualitative Ansprechkriterien im PET-Scan (IHP vs. D5PS) nach RIT bei FL zu evaluieren, insbesondere ihre Wertigkeit bei Prädiktion des Outcomes nach RIT. Hierfür wurden die Daten von 27 Patienten mit rezidivierenden oder refraktären FL aus 3 Zentren in Deutschland (TU-München, städtisches Krankenhaus-Karlsruhe und UKS/Homburg) ausgewählt. Sämtliche Patienten wurden entsprechend der zugelassenen Indikation für Radioimmuntherapie mit <sup>90</sup>Y-IT (Zevalin®) behandelt.

### 5.1 <sup>18</sup>F-FDG-PET für die Evaluation des Ansprechens bei FL

Nach Auswertung der Daten lag die Gesamtansprechraten anhand IHP-Kriterien bei 66%, davon 22% in kompletter Remission und anhand der D5PS bei 44% (PET-negativ). 6/27 Patienten waren als Responder anhand IHP eingestuft, gleichzeitig als Non-Responder anhand D5PS. Ein Vergleich der Ansprechraten des Patientenkollektives dieser Arbeit und der Literatur ist aufgrund der unterschiedlichen verwendeten Ansprechkriterien (IWC, IHP, D5PS) nur eingeschränkt möglich.

Ähnlichkeiten zu den Ergebnissen dieser vorliegenden Arbeit zeigten die Studien von Wiseman et al. (ORR=64%, CR 28%) [55] und Witzig et al. (ORR= 74% CR=15%) [31] an FL Patienten nach RIT. Etwas bessere Ansprechraten lieferte die Arbeitsgruppe von Witzig et al. in einer multizentrischen, kontrollierten, offenen, prospektiv randomisierten Phase-III-Studie an 143 Patienten mit rezidivierenden oder refraktären niedrig-malignen, follikulären (N=55/143) oder transformierten B-NHL, indem die Wirksamkeit von Zevalin® mit der von Rituximab verglichen wurde. Die Patienten im Zevalin®-Arm wiesen im Vergleich zu den Patienten im Rituximab-Arm deutlich bessere Resultate auf, sowohl bezüglich der Gesamtansprechraten (ORR: 80% vs. 56%), als auch bezüglich der kompletten oder unbestätigten kompletten Remission-Raten (CR/CRu: 34% vs. 20%)[56]. Die 55 Patienten mit FL zeigten auch eine deutlich bessere CR/uCR-Rate von 30% im Vergleich zu den mit der Standard-Dosis Rituximab behandelten Patienten (CR/uCR 16%) [56]. Die Response-Evaluation bei den oben erwähnten Studien wurde anhand der IWC-Kriterien durchgeführt. Die PET-Kriterien spielten zur damaligen Zeit bei Response-Evaluation der Therapie bei Lymphompatienten untergeordnete Rolle.

Storto et al. zeigten im Jahr 2010 etwas bessere Ergebnisse mit einer CR-Rate von 53% (ORR 70%) im PET-Scan zwei Monate nach RIT an 23 Patienten mit refraktärem oder rezidivierendem FL. Diese Response-Ergebnisse konnten Storto et al. auch 6 Monate nach RIT weiter dokumentieren [57]. Ähnli-

che Resultate zeigten Lopci et al. mit einer CR-Rate von 45% (ORR 71%) an 59 Patienten mit FL nach einer Behandlung mit RIT[58]. In diesen zwei Studien ist die Response-Evaluation anhand der PET-Kriterien ausgewertet worden. Die ORR sind mit der vorliegenden Arbeit vergleichbar, allerdings sind die CR-Raten besser als die Daten dieser Arbeit. Eine Erklärung dafür kann die Anzahl der Rezidiven und entsprechend der Vortherapien sein. In der Studie von Lopci et al. war die RIT als 2nd-Therapielinie bei 56% der Patienten und bei Sorto et al bei 60% der Patienten. In der vorliegenden Arbeit waren die meisten Patienten multipel vorththerapiert und nur 37% der Patienten erhielten die RIT als 2nd-Therapielinie.

In der Arbeit von Kesavan et al. [59] lag die ORR bei 99% mit CR von 88% (CR definiert als Scor 1-3 nach D5PS). Diese Studien untersuchten 68 Patienten mit FL (Grad I oder II), welche die RIT mit Bexxar® (131-I-Rituximab) als eine First-Linie-Behandlung bekommen haben. Zusätzlich erhielten alle CR Patienten eine Konsolidierungstherapie mit Rituximab für ein Jahr. Daher sind diese Resultate mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit nicht vergleichbar. Zum einen wurde RIT in der vorliegenden Studie bei rezidivierenden oder refraktären FL und nicht als First-Linie-Therapie angesetzt, und zum anderen erhielten die CR-Patienten in der vorliegenden Arbeit keine Konsolidierungstherapie mit Rituximab.

Die vorliegende Arbeit beschreibt zum ersten Mal die Response-Evaluation im PET-Scan anhand D5PS nach Erhaltung einer RIT bei refraktären oder rezidivierenden FL-Patienten.

## **5.2 <sup>18</sup>F-FDG-PET für die Vorhersage der Überlebenszeit**

### **5.2.1 PFS**

Nach Auswertung der Überlebensdaten des Patientengutes lag das mediane PFS bei 10 Monaten nach RIT mit einem medianen Follow-Up von 49,7 Monaten (8-150). Davon lässt sich ein 2-Jahres-PFS von 41% ableiten.

Vergleichbare Daten lieferten Wiseman et al. [55] (die mediane Zeit bis Progression, TTP=9,3 Monate), Witzig et al. (mediane TTP=11,2 Monate) [56]. Etwa mit den Daten dieser Arbeit vergleichbare Resultate zeigten Lopci et al. ein PFS von 12 Monate nach RIT [58]. Daher liegen wir mit diesen Daten von 10 Monaten medianes PFS sowie von 41% Zwei-Jahres-PFS vergleichbar mit anderen Studien im akzeptablen Bereich.

Das Ansprechen auf RIT anhand IHP war mit PFS assoziiert. So lebten die Responder im Median 28 Monate deutlich länger als Non-Responder mit 5 Monaten ohne Progression ( $p > 0,0001$ ). Eine weitere wichtige Beobachtung war, dass die CR-Patienten (Patienten mit kompletter Remission) bis Ende der Beobachtungszeit im Median 49,7 Monate (8-150) ohne Hinweis auf eine Progression lebten. Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangte die Arbeit von Lopci et al. [58]. Bei denen war das mediane PFS bei Respondern (CR/PR) auch signifikant länger als bei Non-Respondern (SD/PD) und das 3-J-PFS mit 40% bei CR-Patienten signifikant mehr als bei Patienten ohne CR (3J-PFS=10%). In dieser Arbeit wurden 36 Patienten mit einem FL, nach RIT beobachtet. Auch Jacene et al. konnten in ihrer Untersuchung an 33 NHL-Patienten (23 davon FL) nach RIT zeigen, dass Patienten mit CR (definiert nach IWC) ein längeres medianes PFS hatten, im Vergleich zu Patienten mit PR bzw. Patienten mit SD (27,4 vs. 7,7 vs. 5,5 Monate) [60]. In einer japanischen Studie zeigten Uike et al. ein längeres PFS bei 50 NHL-Patienten (41 davon mit FL) nach einer Behandlung mit Zevalin® (2-J-PFS=50%)[61]. Bei Betrachtung des medianen PFS für die Patienten mit CR (nach IHP) und Patienten ohne CR konnten Uike et al. wieder die Überlegenheit der CR-Patienten dokumentieren [61].

Im Hinblick auf das Ansprechen nach D5PS war das mediane PFS bei Non-Respondern mit 6 Monaten statistisch signifikant kürzer ( $p < 0,0001$ ) als bei Respondern, indem das mediane PFS bis Ende der Beobachtungszeit (das Median 49,7 Monate; 8-150) nicht erreicht wurde. Zusätzlich wurden bessere Überlebensdaten beobachtet zugunsten der PET-negativen-Patienten, indem das 2-Jahres-PFS bei 81% lag vs. 0% bei PET-positiven-Patienten. Kesavan et al. zeigten 2017 in ihrer Studie an 68 FL-Patienten nach RIT als eine First-Linie-Therapie, dass es einen Überlebensvorteil für PET-negative-Patienten (nach D5PS) gegenüber den PET-positiven-Patienten gab. So war die Zeit bis zur nächsten Behandlung (Time to next treatment, TTNT) bei Non-Respondern 41 Monate und bei Respondern nach einer Beobachtungszeit von 10 Jahren (median 59 Monate) nicht erreicht. Diese Studie zeigt, ähnlich wie die Daten dieser Arbeit, einen Vorteil für D5PS-Kriterien nach RIT, allerdings wurde die RIT (Bexxar®) als First-Linie-Therapie angesetzt, und alle Patienten mit PET-negativ (Responder) erhielten eine Erhaltungstherapie mit Rituximab für ein Jahr [59].

Im direkten Vergleich beider PET-Kriterien (IHP vs. D5PS) fällt auf, dass 6/27 Patienten waren als Responder anhand IHP eingestuft und gleichzeitig als Non-Responder anhand D5PS. Wir haben diese Gruppe (Gruppe III) von Patienten einmal mit den Responder (Gruppe I) und einmal mit den Non-Responder anhand beider Kriterien (Gruppe II) verglichen. Bei der statistischen Analyse kam raus,

dass die Gruppe III ein ähnliches Outcome hat wie die Non-Responder anhand beider Kriterien (PFS: 5 Monate bzw. 6 Monate,  $p=0,983$ ). Diese Gruppe (III) welche 22% aller Patienten und ein Drittel der Responder anhand IHP entspricht, konnte mit D5PS identifiziert und als Non-Responder eingestuft werden. Somit kann die Evaluation des Ansprechens mittels D5PS das Outcome (PFS) bei FL nach RIT besser vorhersagen, als mit IHP-Kriterien.

### **5.2.2 Gesamtüberleben**

In der vorliegenden Arbeit ergab sich ein Gesamtüberleben von 63% bei einer medianen Beobachtungszeit von über vier Jahren, 49,7 Monaten (8-150). Die mediane Überlebenszeit der gesamten Kohorte wurde nicht erreicht. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben lag in der vorliegenden Studie bei 59%. Da die durchgeführten Therapien nach RIT (bei Progression) nicht berücksichtigt sind, ist die Beurteilbarkeit der OS-Daten eingeschränkt. Trotzdem korrelieren diese Resultate gut mit den Ergebnissen von Witzig et al. Sie berichten über 5-Jahres-Gesamtüberleben von 53% bei 211 mit RIT behandelt NHL Patienten (davon 154 Patienten mit FL =73%) [32]. In der japanischen Studie von Uike et al. wurde das mediane OS nach einer medianen Beobachtungszeit von 46,5 Monaten, ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit, nicht erreicht [61]. In dieser Studie wurden 50 Patienten (davon 41 mit FL) nach RIT beobachtet.

Das Ansprechen auf RIT anhand IHP war in der vorliegenden Arbeit mit OS assoziiert. Das 5-J-OS lag mit 76% bei Respondern statistisch signifikant höher ( $p=0,018$ ) mehr als bei Non-Respondern (5-J-OS war 20%). Eine weitere wichtige Beobachtung war, dass die CR-Patienten bis Ende der Beobachtungszeit im Median 49,7 Monate lebten. Ähnliche Ergebnisse beschrieben Jacene et al. [60] beispielsweise in ihrer Studie an 33 Patienten mit NHL (davon 23 Patienten mit FL) nach RIT mit (Bexxar® oder Zevalin®). Sie zeigten ebenso einen Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens OS für die Responder (CR/PR) im Vergleich zu den Non-Respondern (SD/PD) im PET-Scan 12 Wochen nach RIT. In dieser Studie war die Response-Evaluation mit PET-Scan nach IHP-Kriterien definiert. Das ausgezeichnete Outcome bei CR-Patienten mit 5-J-OS= 100% in der vorliegenden Studie konnten Jacene et al. in ihrer Arbeit nicht dokumentieren ( $p=0,48$ ).

Im Hinblick auf das Ansprechen nach D5PS war das 5-J-OS bei Non-Respondern mit 35% deutlich weniger als bei Respondern (5-J-OS= 90%). Die vorliegende Arbeit zeigt zum ersten Mal einen Überlebensvorteil für die Evaluation des Ansprechens im PET-Scan anhand D5PS nach Erhaltung einer

RIT bei refraktären oder rezidivierenden FL-Patienten. Diese Arbeit zeigt eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Ansprechen im posttherapeutischen PET-Scan und dem OS nach RIT bei FL und kann damit das OS vorhersagen.

Im direkten Vergleich beider PET-Kriterien (IHP vs. D5PS) bezüglich OS kam raus, dass die Gruppe III (Responder anhand IHP aber gleichzeitig Non-Responder anhand D5PS) ein ähnliches Outcome hat wie die (Gruppe II) Non-Responder anhand beider Kriterien (OS: 31 Monate bzw. 39 Monate,  $p=0,56$ ). Diese Gruppe III, welche 22% aller Patienten und ein Drittel der Responder anhand IHP entspricht, konnte mit D5PS identifiziert und als Non-Responder eingestuft werden. Somit kann die Evaluation des Ansprechens mittels D5PS das Outcome (OS) bei FL nach RIT besser vorhersagen, als mit IHP-Kriterien.

### **5.3 Analyse und Diskussion der Patientencharakteristika**

#### **5.3.1 FILIPI**

Ein wichtiger, weltweit etablierter, prognostischer Faktor bei FL ist der FLIPI-Index. In der vorliegenden Arbeit wurden keine Überlebensvorteile zwischen den Patienten mit niedrigem Score und den Patienten mit mittlerem/höherem Score beobachtet. In mehreren Studien mit NHL nach RIT war der höhere FLIPI-Score signifikant mit schlechteren PFS und OS korreliert [62] und der niedrigere FLIPI-Score signifikant mit einem höheren ORR [63], CR / CRu-Rate assoziiert [64]. Ibatıcı et al. zeigten 2014 ein schlechteres OS bei den Patienten mit einer höheren FLIPI ( $p = 0,039$ ) in der univariaten Analyse. Dies war aber in der multivariaten Analyse nicht statistisch signifikant [63]. Daher ist zurzeit noch nicht klar, ob FLIPI als Prognosefaktor für die Effizienz vor RIT verwendet werden kann. Aus diesem Grund sollte der weltweit etablierte FLIPI Score als sehr wichtiger Prädiktor, auch in nach Verwendung der RIT in dem Behandlungs-Schema des FL bleiben.

#### **5.3.2 RIT als 2<sup>nd</sup>-Therapielinie:**

Die meisten Patienten in der vorliegenden Arbeit waren multipel vorbehandelt. Nur 10 (37%) Patienten erhielten die RIT als 2<sup>nd</sup>-line Therapieregime. Die Applikation der RIT als 2nd-Therapieregime hat keinen signifikanten Überlebensvorteil OS ( $p=0,64$ ), PFS ( $p=0,33$ ) sowie keine signifikante Auswirkung auf die Remissionsrate ( $p=0,59$ ). Das deckt sich mit den Ergebnissen von einigen Studien, welche auch gezeigt haben, dass bei der Anzahl der bisherigen Therapien bei FL Patienten keine Auswirkung auf die Wahrscheinlichkeit einer langfristigen Remission (LTR) nach RIT [32] oder ORR, TTP [30] oder

PFS [58] beobachtet wurden. Im Gegensatz dazu zeigten anderen Studien doch Korrelation zwischen der Anzahl von früheren Therapien vor Applikation der  $^{90}\text{Y}$ -IT und bessere Response- und Überlebensraten nach RIT im Vergleich zu stark vortherafierten Patienten [63, 65-67]. Daher ist es auf der Grundlage der derzeit verfügbaren Studien noch nicht klar, ob die Anzahl der vorherigen Behandlungen die Response auf RIT beeinflusst oder nicht. Deshalb bleibt weiterhin die RIT unabhängig von den bisherigen durchgeführten Therapien als eine gute Therapieoption für FL-Patienten.

### **5.3.3 Wertigkeit der Prä-therapeutischen $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-Scan**

Die Wertigkeit des prätherapeutischen PET-Scans zur Vorhersage des Ansprechens nach verschiedenen Therapiemaßnahmen, das PFS und die Gesamtüberlebensrate bei Lymphompatienten wurde in mehreren Studien untersucht [68-74]. Mehrere Parameter im prätherapeutischen PET-Scan, vor allem das metabolische Volumen und die metabolische Aktivität, wurden als signifikante Prädiktoren der Response auf RIT angegeben [49, 75]. Diese haben wir in dieser Arbeit auch ausgewertet.

In der vorliegenden Arbeit war der prätherapeutische SUVmax bezüglich des Überlebens (PFS und OS) statistisch nicht signifikant ( $p=0,66$  bzw.  $p=0,38$ ). Als Target-Läsion wurde die Läsion mit dem höchsten SUVmax ausgewählt. Der mediane SUVmax im Kollektiv dieser Arbeit lag bei 7 (2-17). Bezüglich der Ansprechraten gab es keinen Unterschied zwischen den Patienten mit einem niedrigen  $^{18}\text{F}$ -FDG-Uptake (SUVmax <7) oder einem höheren  $^{18}\text{F}$ -FDG-Uptake (SUVmax  $\geq$  7). Ähnliche Ergebnisse wurden bereits von Lopci et al [58] und Cazanre et al. veröffentlicht [76].

Lopci et al zeigten in der univarianten Analyse einen Überlebensvorteil (längeres PFS) bei den Patienten mit relativ niedrigem  $^{18}\text{F}$ -FDG-Uptake (SUVmax <6) in den prätherapeutischen PET [58]. Diese Ergebnisse konnten in der multivarianten Analyse nicht bestätigt werden. In der Studie von Jacene et al. konnte der prätherapeutische SUVmax die Response nach RIT auch nicht vorhersagen. Trotzdem bezeichnete eine deutliche  $^{18}\text{F}$ -FDG-Abnahme nach RIT bei Patienten mit längerem PFS [60].

Ein weiterer möglicher prognostischer Faktor im prätherapeutischen PET-Scan ist die TLG, welche die beiden Faktoren, das  $^{18}\text{F}$ -FDG-Uptake (SUVmean) und das metabolische Volumen, berücksichtigt. Der mediane TLG-Wert im Kollektiv dieser Arbeit lag bei 283 (5-13778) und zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Respondern und Non-Respondern ( $p=0,29$ ). Cazaentre et al. welche retrospektiv 35 NHL-Patienten (davon 12 Patienten mit FL) nach RIT untersuchten, fanden bessere Response-Raten für die Patienten mit der niedrigen TLG (TLG <1060) im Vergleich zu den Patienten

mit der höheren TLG (TLG  $\geq$  1060) [76]. In der vorliegenden Arbeit nach Berücksichtigung der TLG, gab es auch keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben oder das progressionsfreie Überleben nach RIT (p=0,7 bzw. p=0,8).

## **6. Limitationen**

Die vorliegende Arbeit weist einige Einschränkungen auf. Vor allem sind als Schwachstellen ihre retrospektive Natur und sicherlich das relativ kleine Kollektiv zu nennen. Ein weiterer Einflussparameter auf die Ergebnisse ist die Feststellung der Progression. Diese wurde anhand der Bildgebung ohne histologische Sicherung festgestellt. Dieses Thema war jedoch nicht der Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Eine weitere Schwachstelle war die Analyse des Gesamtüberlebens, hier wurden es die durchgeführten Therapien nach RIT nicht berücksichtigt.

## **7. Schlussfolgerung und Ausblick**

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit konnten die Response-Evaluation im PET-Scan nach RIT bei rezidivierenden oder refraktären FL als statistisch unabhängige Prognosefaktoren identifizieren. Diese Resultate sollten in prospektiven Studien zunächst validiert werden, bevor diese Prognosefaktoren im klinischen Alltag eingesetzt werden können. Allerdings sind die Ergebnisse im Hinblick auf die Überlebenszeit (PFS und OS) eindeutig, sodass vor allem die D5PS-Kriterien das Potential aufweist, in der klinischen Routine eine breite Akzeptanz zu erlangen.

## 8. Literaturverzeichnis

1. Armitage, J.O. and D.D. Weisenburger, *New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project.* J Clin Oncol, 1998. **16**(8): p. 2780-95.
2. Swerdlow, S.H., et al., *The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms.* Blood, 2016. **127**(20): p. 2375-90.
3. Mounier, M., et al., *Changes in dynamics of excess mortality rates and net survival after diagnosis of follicular lymphoma or diffuse large B-cell lymphoma: comparison between European population-based data (EUROCare-5).* Lancet Haematol, 2015. **2**(11): p. e481-91.
4. Salles, G.A., *Clinical features, prognosis and treatment of follicular lymphoma.* Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2007: p. 216-25.
5. Bosga-Bouwer, A.G., et al., *Follicular lymphoma grade 3B includes 3 cytogenetically defined subgroups with primary t(14;18), 3q27, or other translocations: t(14;18) and 3q27 are mutually exclusive.* Blood, 2003. **101**(3): p. 1149-54.
6. Luminari, S., et al., *The use of FDG-PET in the initial staging of 142 patients with follicular lymphoma: a retrospective study from the FOLL05 randomized trial of the Fondazione Italiana Linfomi.* Ann Oncol, 2013. **24**(8): p. 2108-12.
7. Carbone, P.P., et al., *Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification.* Cancer Res, 1971. **31**(11): p. 1860-1.
8. Solal-Celigny, P., et al., *Follicular lymphoma international prognostic index.* Blood, 2004. **104**(5): p. 1258-65.
9. Wilder, R.B., et al., *Long-term results with radiotherapy for Stage I-II follicular lymphomas.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001. **51**(5): p. 1219-27.
10. Campbell, B.A., et al., *Minimising critical organ irradiation in limited stage Hodgkin lymphoma: a dosimetric study of the benefit of involved node radiotherapy.* Ann Oncol, 2012. **23**(5): p. 1259-66.
11. Solal-Celigny, P., et al., *Watchful waiting in low-tumor burden follicular lymphoma in the rituximab era: results of an F2-study database.* J Clin Oncol, 2012. **30**(31): p. 3848-53.
12. Friedberg, J.W., et al., *Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study.* J Clin Oncol, 2012. **30**(27): p. 3368-75.
13. Advani, R., S.A. Rosenberg, and S.J. Horning, *Stage I and II follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term follow-up of no initial therapy.* J Clin Oncol, 2004. **22**(8): p. 1454-9.
14. Ardeschna, K.M., et al., *Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial.* Lancet Oncol, 2014. **15**(4): p. 424-35.
15. Brice, P., et al., *Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte.* J Clin Oncol, 1997. **15**(3): p. 1110-7.

16. Young, R.C., et al., *The treatment of indolent lymphomas: watchful waiting v aggressive combined modality treatment*. Semin Hematol, 1988. **25**(2 Suppl 2): p. 11-6.
17. Ardeschna, K.M., et al., *Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial*. Lancet, 2003. **362**(9383): p. 516-22.
18. Marcus, R., et al., *CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma*. Blood, 2005. **105**(4): p. 1417-23.
19. Hiddemann, W., et al., *Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group*. Blood, 2005. **106**(12): p. 3725-32.
20. Herold, M., et al., *Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study*. J Clin Oncol, 2007. **25**(15): p. 1986-92.
21. Salles, G., et al., *Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: results of the GELA-GOELAMS FL2000 study*. Blood, 2008. **112**(13): p. 4824-31.
22. Friedberg, J.W., et al., *Follicular lymphoma in the United States: first report of the national LymphoCare study*. J Clin Oncol, 2009. **27**(8): p. 1202-8.
23. Federico, M., et al., *Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project*. J Clin Oncol, 2009. **27**(27): p. 4555-62.
24. Rummel, M.J., et al., *Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial*. Lancet, 2013. **381**(9873): p. 1203-10.
25. Marcus, R., et al., *Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma*. J Clin Oncol, 2008. **26**(28): p. 4579-86.
26. Herold, M., et al., *Randomized phase III study for the treatment of advanced indolent non-Hodgkin's lymphomas (NHL) and mantle cell lymphoma: chemotherapy versus chemotherapy plus rituximab*. Ann Hematol, 2003. **82**(2): p. 77-9.
27. Bachy, E., et al., *Long-term follow up of the FL2000 study comparing CHVP-interferon to CHVP-interferon plus rituximab in follicular lymphoma*. Haematologica, 2013. **98**(7): p. 1107-14.
28. Salles, G., et al., *Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial*. Lancet, 2011. **377**(9759): p. 42-51.
29. Kahl, B.S., et al., *Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: results from a Multicenter Study*. Cancer, 2010. **116**(1): p. 106-14.

30. Wiseman, G.A., et al., *Ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma and mild thrombocytopenia: a phase II multicenter trial*. *Blood*, 2002. **99**(12): p. 4336-42.
31. Witzig, T.E., et al., *Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma*. *J Clin Oncol*, 2002. **20**(15): p. 3262-9.
32. Witzig, T.E., et al., *Long-term responses in patients with recurring or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma treated with yttrium 90 ibritumomab tiuxetan*. *Cancer*, 2007. **109**(9): p. 1804-10.
33. Zelenetz, A.D., *Radioimmunotherapy for lymphoma*. *Curr Opin Oncol*, 1999. **11**(5): p. 375-80.
34. Anderson, K.C., et al., *Expression of human B cell-associated antigens on leukemias and lymphomas: a model of human B cell differentiation*. *Blood*, 1984. **63**(6): p. 1424-33.
35. Kaminski, M.S., et al., *Radioimmunotherapy of B-cell lymphoma with [131I]anti-B1 (anti-CD20) antibody*. *N Engl J Med*, 1993. **329**(7): p. 459-65.
36. Press, O.W., et al., *Radiolabeled antibody therapy of lymphoma*. *Cancer Treat Res*, 1993. **66**: p. 127-45.
37. Emmanouilides, C., *Radioimmunotherapy for non-hodgkin lymphoma : historical perspective and current status*. *J Clin Exp Hematop*, 2007. **47**(2): p. 43-60.
38. Chapuy, B., K. Hohloch, and L. Trumper, *Yttrium 90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin): a new bullet in the fight against malignant lymphoma?* *Biotechnol J*, 2007. **2**(11): p. 1435-43.
39. Witzig, T.E., et al., *Safety of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for relapsed low-grade, follicular, or transformed non-hodgkin's lymphoma*. *J Clin Oncol*, 2003. **21**(7): p. 1263-70.
40. Cheson, B.D., et al., *Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas*. *NCI Sponsored International Working Group*. *J Clin Oncol*, 1999. **17**(4): p. 1244.
41. Jerusalem, G., et al., *Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging*. *Blood*, 1999. **94**(2): p. 429-33.
42. Juweid, M.E., et al., *Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop Criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography*. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(21): p. 4652-61.
43. Cheson, B.D., et al., *Revised response criteria for malignant lymphoma*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(5): p. 579-86.
44. Juweid, M.E., et al., *Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(5): p. 571-8.
45. Cheson, B.D., *The International Harmonization Project for response criteria in lymphoma clinical trials*. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2007. **21**(5): p. 841-54.

46. Meignan, M., et al., *Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma*. Leuk Lymphoma, 2009. **50**(8): p. 1257-60.
47. Cheson, B.D., et al., *Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification*. J Clin Oncol, 2014. **32**(27): p. 3059-68.
48. Bodet-Milin, C., et al., *FDG-PET in Follicular Lymphoma Management*. J Oncol, 2012. **2012**: p. 370272.
49. Grgic, A., et al., *Retrospective web-based multicenter evaluation of (1)(8)F-FDG-PET and CT derived predictive factors. Radioimmunotherapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan in follicular non Hodgkin's lymphoma*. Nuklearmedizin, 2011. **50**(1): p. 39-47.
50. Wagner, H.N., Jr., et al., *Administration guidelines for radioimmunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with (90)Y-labeled anti-CD20 monoclonal antibody*. J Nucl Med, 2002. **43**(2): p. 267-72.
51. Kinahan, P.E. and J.W. Fletcher, *Positron emission tomography-computed tomography standardized uptake values in clinical practice and assessing response to therapy*. Semin Ultrasound CT MR, 2010. **31**(6): p. 496-505.
52. Soret, M., S.L. Bacharach, and I. Buvat, *Partial-volume effect in PET tumor imaging*. J Nucl Med, 2007. **48**(6): p. 932-45.
53. Greco, C., et al., *Evaluation of different methods of 18F-FDG-PET target volume delineation in the radiotherapy of head and neck cancer*. Am J Clin Oncol, 2008. **31**(5): p. 439-45.
54. Larson, S.M., et al., *Tumor Treatment Response Based on Visual and Quantitative Changes in Global Tumor Glycolysis Using PET-FDG Imaging. The Visual Response Score and the Change in Total Lesion Glycolysis*. Clin Positron Imaging, 1999. **2**(3): p. 159-171.
55. Wiseman, G.A., et al., *Radioimmunotherapy of relapsed non-Hodgkin's lymphoma with zevalin, a 90Y-labeled anti-CD20 monoclonal antibody*. Clin Cancer Res, 1999. **5**(10 Suppl): p. 3281s-3286s.
56. Witzig, T.E., et al., *Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma*. J Clin Oncol, 2002. **20**(10): p. 2453-63.
57. Storto, G., et al., *Assessment of metabolic response to radioimmunotherapy with 90Y-ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma*. Radiology, 2010. **254**(1): p. 245-52.
58. Lopci, E., et al., *FDG-PET in the assessment of patients with follicular lymphoma treated by ibritumomab tiuxetan Y 90: multicentric study*. Ann Oncol, 2010. **21**(9): p. 1877-83.
59. Kesavan, M., et al., *Imaging of Early Response to Predict Prognosis in the First-Line Management of Follicular Non-Hodgkin Lymphoma with Iodine-131-Rituximab Radioimmunotherapy*. Diagnostics, 2017. **7**(2).
60. Jacene, H.A., et al., *18F-FDG PET/CT for monitoring the response of lymphoma to radioimmunotherapy*. J Nucl Med, 2009. **50**(1): p. 8-17.

61. Uike, N., et al., *Factors associated with effects of 90Y-ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory low-grade B cell non-Hodgkin lymphoma: single-institution experience with 94 Japanese patients in rituximab era.* Int J Hematol, 2014. **100**(4): p. 386-92.
62. Press, O.W., et al., *A comparative analysis of prognostic factor models for follicular lymphoma based on a phase III trial of CHOP-rituximab versus CHOP + 131iodine--tositumomab.* Clin Cancer Res, 2013. **19**(23): p. 6624-32.
63. Leahy, M.F. and J.H. Turner, *Radioimmunotherapy of relapsed indolent non-Hodgkin lymphoma with 131I-rituximab in routine clinical practice: 10-year single-institution experience of 142 consecutive patients.* Blood, 2011. **117**(1): p. 45-52.
64. Leahy, M.F., et al., *Multicenter phase II clinical study of iodine-131-rituximab radioimmunotherapy in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma.* J Clin Oncol, 2006. **24**(27): p. 4418-25.
65. Olney, H.J., et al., *Prolonged progression-free survival and preserved quality of life in the Canadian prospective study of tositumomab and iodine(131)-tositumomab for previously treated, rituximab-exposed, indolent non-Hodgkin lymphoma.* Leuk Lymphoma, 2014. **55**(12): p. 2754-60.
66. Hohloch, K., et al., *Radioimmunotherapy for first-line and relapse treatment of aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma: an analysis of 215 patients registered in the international RIT-Network.* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014. **41**(8): p. 1585-92.
67. Tobinai, K., et al., *Japanese phase II study of 90Y-ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory indolent B-cell lymphoma.* Cancer Sci, 2009. **100**(1): p. 158-64.
68. Kostakoglu, L., et al., *PET predicts prognosis after 1 cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease.* J Nucl Med, 2002. **43**(8): p. 1018-27.
69. Spaepen, K., et al., *Early restaging positron emission tomography with ( 18)F-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma.* Ann Oncol, 2002. **13**(9): p. 1356-63.
70. Spaepen, K., et al., *Prognostic value of positron emission tomography (PET) with fluorine-18 fluorodeoxyglucose ([18F]FDG) after first-line chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: is [18F]FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods?* J Clin Oncol, 2001. **19**(2): p. 414-9.
71. Spaepen, K., et al., *Prognostic value of pretransplantation positron emission tomography using fluorine 18-fluorodeoxyglucose in patients with aggressive lymphoma treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation.* Blood, 2003. **102**(1): p. 53-9.
72. Haioun, C., et al., *[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome.* Blood, 2005. **106**(4): p. 1376-81.
73. Jerusalem, G., et al., *Persistent tumor 18F-FDG uptake after a few cycles of polychemotherapy is predictive of treatment failure in non-Hodgkin's lymphoma.* Haematologica, 2000. **85**(6): p. 613-8.

74. Torizuka, T., et al., *Early therapy monitoring with FDG-PET in aggressive non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's lymphoma*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2004. **31**(1): p. 22-8.
75. Hanaoka, K., et al., *Heterogeneity of intratumoral (111)In-ibritumomab tiuxetan and (18)F-FDG distribution in association with therapeutic response in radioimmunotherapy for B-cell non-Hodgkin's lymphoma*. EJNMMI Res, 2015. **5**: p. 10.
76. Cazaentre, T., et al., *Pre-therapy 18F-FDG PET quantitative parameters help in predicting the response to radioimmunotherapy in non-Hodgkin lymphoma*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010. **37**(3): p. 494-504.

## 9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bindung von <sup>90</sup> Y-IT (Zevalin®).....	12
Abbildung 2: Messung des mittleren SUV (SUV <sub>mean</sub> ) des mediastinalen Blutpools mit VOI in der Aortenbogen a) PET in axialer Schnittführung, b) Fusionierte PET/CT in axialer Schnittführung.....	19
Abbildung 3: Messung des mittleren SUV (SUV <sub>mean</sub> ) der Leber mit VOI a) PET in axialer Schnittführung, b) Fusionierte-PET/CT in axialer Schnittführung.....	20
Abbildung 4: Komplette Remission nach RIT: a) Prätherapeutisches PET-Scan-MIP und b) Posttherapeutisches PET-Scan-MIP (12 Wochen nach RIT).....	21
Abbildung 5: Komplette Remission nach RIT: c) Prätherapeutisches PET-CT-Scan in axialer Schnittführung und b) Posttherapeutisches PET-CT-Scan in axialer Schnittführung (12 Wochen nach RIT).....	21
Abbildung 6: Partielle Remission nach RIT: a) Prätherapeutisches PET-Scan-MIP (Maximumintensitätsprojektion) und b) Posttherapeutisches PET-Scan-MIP (12 Wochen nach RIT). Vitales Lymphomresiduum links iliakal.....	22
Abbildung 7: Partielle Remission nach RIT: c) Prätherapeutisches PET-CT-Scan in axialer Schnittführung und b) Posttherapeutisches PET-CT-Scan in axialer Schnittführung (12 Wochen nach RIT). Vitales Lymphomresiduum links iliakal. ....	22
Abbildung 8: Vergleich der Prognoseindizes FLIPI bei Erstdiagnose.....	25
Abbildung 9: Anzahl der Chemotherapie.....	25
Abbildung 10: Hämatotoxizität nach RIT.....	26
Abbildung 11: Ansprechen nach IHP-Kriterien 3-Monate nach RIT.....	27
Abbildung 12: Ansprechen nach IHP und D5PS-Kriterien 3-Monaten nach RIT.....	27
Abbildung 13: Vergleich beider Ansprechkriterien.....	29
Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurve für die PFS des Gesamtkollektivs nach RIT.....	30
Abbildung 15: PFS in Abhängigkeit vom Ansprechen nach IHP.....	30
Abbildung 16: PFS in Abhängigkeit vom Ansprechen im PET-Scan nach IHP (CR vs. Non-CR).....	31
Abbildung 17: PFS in Abhängigkeit vom Ansprechen nach D5PS.....	32
Abbildung 18: PFS in Abhängigkeit vom Einleiten der RIT als 2 <sup>nd</sup> -Therapielinie.....	32
Abbildung 19: PFS in Abhängigkeit vom Vergleich der beiden PET-Kriterien (Gruppe I, II und III).....	33
Abbildung 20: Kaplan-Meier Kurve für das kum. Überleben des Gesamtkollektivs nach RIT.....	34
Abbildung 21: OS in Abhängigkeit vom Ansprechen nach IHP.....	34
Abbildung 22: OS in Abhängigkeit vom Ansprechen nach IHP (CR vs. Non-CR).....	35
Abbildung 23: OS in Abhängig vom Ansprechen nach D5PS.....	36
Abbildung 24: OS in Abhängig FLIPI-Score bei der Erstdiagnose.....	36
Abbildung 25: OS in Abhängigkeit vom Vergleich der beiden PET-Kriterien (Gruppe I, II und III).....	37

## 10. Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Ann-Arbor-Klassifikation zur Stadieneinteilung von malignen Lymphomen[7].....</i>	<i>7</i>
<i>Tabelle 2: Follicular Lymphoma International Prognostic Index-FLIPI-Risikofaktoren[8], *ONW= oberer Normwert .....</i>	<i>8</i>
<i>Tabelle 3: FLIPI-Score und Prädikation des Überlebens bei Patienten mit FL[8] .....</i>	<i>8</i>
<i>Tabelle 4: Unterschiedliche Eigenschaften der zwei Isotope <sup>90</sup>Y und <sup>131</sup>I .....</i>	<i>11</i>
<i>Tabelle 5: International-Working-Group-Kriterien zur Beurteilung des Therapieansprechens von malignen Lymphomen[40]... </i>	<i>14</i>
<i>Tabelle 6: International-Harmonization-Project-Kriterien zur Beurteilung des Therapieansprechens von malignen Lymphomen[45] .....</i>	<i>15</i>
<i>Tabelle 7: Deauville-Kriterien für die PET-Auswertung: 5-stufige Einstellung der FDG-PET-Anreicherung von Lymphomherden[46] .....</i>	<i>16</i>
<i>Tabelle 8: Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier Methode für die einzelnen Subgruppen, NE: Nicht erreicht.....</i>	<i>24</i>
<i>Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung in den einzelnen Subgruppen, Ansprechen nach IHP und nach D5PS .....</i>	<i>28</i>
<i>Tabelle 10: Die statistische Auswertung der beiden Kriterien und die Korrelation mit Outcome .....</i>	<i>28</i>

## 11. Abkürzungsverzeichnis

CHOP	(Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, (Doxorubicin), Vincristin (Oncovin) und Prednison (CHOP))
CVP	(Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison)
CT	Computertomographie
D5PS	Deauville 5-Punkt-Scoring-System (D5PS)
DLBCL	diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
DTPA	Diethylenetriaminpentaessigsäure
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
FL	Follikuläres Lymphom
FLIPI	„Follicular Lymphoma International Prognostic Index
Hb	Hämoglobin
HL	Hodgkin Lymphom
ICT	Immunochemotherapie
IHP	Das Internationale harmonization Projekt Kriterien
IPI	Internationaler Prognostischer Index
IWC	International Workshop Criteria
MBq	Megabecquerel
mCi	Millicurie
MCP	(Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison)
MIP	Maximumintensitätsprojektion
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OS	Gesamtüberleben
OSEM	ordered subsets expectation maximization
PET-Scan	<sup>18</sup> F-FDG-PET-Scan
PFS	Progressionsfreies Überleben
R	Rituximab
ROI	Region of Interest
SPD	Summe des Produktes von ihrem größten Durchmesser
SUV	standardized uptake Value
TLG	Total lesion glycolysis (TLG)
TTP	Zeit bis zur Progression
TTNT	Zeit bis zur nächsten Behandlung
VOI	Volume of Interest
<sup>90</sup> Y-IT	90-Yttrium-Ibritumomab Tiuxetan

## **12. Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer Herrn PD Dr. Aleksandar Grgic, der unermüdlich die Entstehung dieser Arbeit von der Überlassung des Themas bis zur Fertigstellung gefördert hat. Auch Herrn Prof. Dr. C.-M. Kirsch, ehemaliger Direktor der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes sowie Herrn Prof. Dr. Samer Ezziddin, Direktor der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes danke ich für die Ermöglichung dieser Arbeit.

Darüber hinaus möchte ich mich herzlich bei Herrn PD Dr. Amir Sabet für die Hilfreichen Diskussionen.

Dank an MTRA's der Klinik für Nuklearmedizin/UKS für die Datenübertragung.

Ich danke meiner Frau, Lara Toubas, die mich ununterbrochen bestärkt und motiviert hat.

Und nicht zuletzt danke ich meinen Eltern (Georgeos Khreish und Mary Mansour), die in jeglicher Hinsicht die Grundsteine für meinen Weg gelegt haben.