

Prognosemodelle
für chemotherapieinduzierte hämatologische Nebenwirkungen
bei Patienten mit
aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. rer. med.

an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

Eingereicht von: **Dipl.-Math. Marita Ziepert**, geb. Jentsch
geb. 25.09.1965 in Leipzig

Angefertigt am: Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie
der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Betreuer: Prof. Dr. Markus Löffler

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 16.11.2010

Prädikat: summa cum laude

Bibliographische Beschreibung:

Ziepert, Marita

Prognosemodelle für chemotherapieinduzierte hämatologische Nebenwirkungen bei Patienten mit aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen

Universität Leipzig, Dissertation

139 S., 286 Lit., 13 Abb., 3 Tab., 9 Anl.

Referat:

Derzeit ist es gängige Praxis, die Chemotherapie entsprechend der Körperoberfläche des Patienten zu dosieren. Diese Praxis ist jedoch nicht ideal, da es Patienten gibt, die starke Nebenwirkungen haben und andere, die kaum Nebenwirkungen aufweisen. Damit intelligentere Dosierungsschemata entwickelt werden können und prophylaktische Maßnahmen zum Verhindern von Therapienebenwirkungen besser geplant werden können, ist die Kenntnis der Faktoren erforderlich, welche die Nebenwirkungen verursachen. Die hämatologischen Nebenwirkungen der Chemotherapie sind dabei am stärksten ausgeprägt und führen oft zu Dosiserosionen, Zeitverschiebungen zwischen den Chemotherapiezyklen oder sogar zu einem Abbruch der Therapie. Das hat wiederum negative Auswirkungen auf den Therapieerfolg.

In dieser Arbeit wurden daher Prognosemodelle für chemotherapieinduzierte hämatologische Nebenwirkungen aufgebaut. Die Daten von 1399 Patienten mit aggressivem Non-Hodgkin-Lymphom und einem breiten Altersspektrum von 18-75 Jahren aus der NHL-B1/B2-Studie (Pfreundschuh et al. 2004a und b) gingen in die Analyse ein. Es wurden für die jüngeren (≤ 60 Jahre) und die älteren Patienten (>60 Jahre) multivariate Proportionale Odds Regressionsmodelle für die drei hämatopoetischen Linien der Leukozytopenie, Thrombozytopenie und Anämie gerechnet und an zwei unabhängigen Datensätzen, auch unter Rituximab-haltigen Chemotherapieschemata, validiert.

Die hier entwickelten Modelle konnten ein breites Heterogenitätsspektrum für die hämatologischen Nebenwirkungen erklären. Bemerkenswert ist, dass einige der Faktoren für hämatologische Nebenwirkungen gleichzeitig auch Faktoren des Internationalen Prognostischen Index für das Therapieergebnis sind. Die im ersten Chemotherapiezyklus beobachtete Nebenwirkung war der stärkste prognostische Faktor. Mit einigen der Modelle konnte die kumulative Nebenwirkung über die Chemotherapiezyklen hinweg gezeigt werden. Die Demonstration des Zusammenhangs zwischen den für Leukozytopenie ermittelten Risikogruppen und den klinisch relevanten Größen Infektion, Antibiotikagabe, Hospitalisierungstage und therapieassoziierte Todesfälle ist ein sehr wichtiges Ergebnis der Arbeit. Es wurde eine Internetseite (www.toxcalculator.com) entwickelt, welche den Ärzten die Möglichkeit bietet, die bei dem Patienten vorliegenden Prognosefaktoren einzugeben und dann die Modellvorhersagen für die zu erwartenden hämatologischen Nebenwirkungen zu erhalten. Die Ergebnisse der Arbeit wurden in der hochrangigen Zeitschrift ‚Annals of Oncology‘ publiziert (Ziepert et al. 2008).

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abbildungsverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1 Einleitung	1
1.1 Vorwort	1
1.2 Aggressives Non-Hodgkin-Lymphom	2
1.3 Therapie des aggressiven Non-Hodgkin-Lymphoms	8
1.4 Nebenwirkungen der Chemotherapie.....	13
1.4.1 Hämatologische Nebenwirkungen.....	13
1.4.2 Nichthämatologische Nebenwirkungen	14
1.5 Potentielle Einflussgrößen für hämatologische Nebenwirkungen	14
2 Ziel der Arbeit	17
3 Datengrundlage und Methoden	18
3.1 Daten der NHL-B1 und der NHL-B2-Studie	18
3.2 Chemotherapieinduzierte hämatologische Nebenwirkung.....	19
3.3 Faktoren für hämatologische Nebenwirkungen	21
3.3.1 Einteilung der Faktoren	21
3.3.2 Patientenbezogene Faktoren	22
3.3.3 Tumorbezogene Faktoren	22
3.3.4 Therapiebezogene Faktoren	23
3.3.5 Faktor – hämatologische Nebenwirkung in Chemotherapiezyklus 1	24
3.4 Das Proportionale Odds Regressionsmodell	24
3.5 Prüfung der Modellvoraussetzungen.....	28
3.5.1 Prüfung der Proportionalen Odds.....	28
3.5.2 Prüfung des Grades der Abhängigkeit der Einflussgrößen.....	29
3.5.3 Prüfung der Unabhängigkeit der Zielgröße	29
3.6 Modellbildung.....	30
3.6.1 Trainings- und Validierungsstichprobe	30
3.6.2 Modell ohne die Information aus Chemotherapiezyklus 1 (PRÄ-Modell).....	30
3.6.3 Modell mit der Information aus Chemotherapiezyklus 1 (C1-Modell)	31
3.6.4 Modellaufbau	32
3.7 Prüfung der Modellgüte	34

3.8	Bildung der Risikogruppen zur Überprüfung der klinischen Relevanz der Modelle	35
3.9	Modellierung der hämatologischen Nebenwirkung als prognostischen Faktor für das Therapieergebnis.....	36
4	Ergebnisse	38
4.1	Beschreibung des Datensatzes	38
4.1.1	Patientencharakteristik.....	38
4.1.2	WHO-Grade - Zielgrößen der Modelle.....	38
4.2	Univariate Analysen	40
4.3	Multivariate Analysen.....	41
4.3.1	Einführung.....	41
4.3.2	Modellergebnisse ohne die Information aus Chemotherapiezyklus 1 (PRÄ-Modell)	42
4.3.3	Modellergebnisse mit der Information aus Chemotherapiezyklus 1 (C1-Modell)	45
4.4	Güte der Modelle.....	46
4.4.1	Heterogenität der hämatologischen Nebenwirkung.....	46
4.4.2	Modellgüte für die Trainingsstichprobe.....	48
4.4.3	Modellgüte für die interne Validierungsstichprobe.....	48
4.4.4	Modellgüte für die externe Validierungsstichprobe.....	49
4.5	Vergleich zwischen dem PRÄ- und dem C1- Modell.....	51
4.6	Ergebnis der Überprüfung der Modellvoraussetzungen	52
4.6.1	Annahme der Proportionalen Odds	52
4.6.2	Problem der Multikollinearität.....	52
4.6.3	Unabhängigkeit der Zielgröße.....	52
4.7	Sensitivitätsanalysen	53
4.7.1	Gabe von Konzentraten	53
4.7.2	Dosiseinhaltung	54
4.7.3	Chemotherapiezyklen mit fehlenden Laborwerten	54
4.7.4	Fehlwerte bei den prognostischen Faktoren.....	55
4.7.5	Repräsentativität der Trainings- und Validierungsstichprobe	55
4.8	Klinische Relevanz der Modelle.....	56
4.8.1	Hämatologische Nebenwirkungen und klinischer Verlauf	56
4.8.2	Modellanwendung zur Planung prophylaktischer Maßnahmen.....	58
4.9	Hämatologische Nebenwirkung als prognostischer Faktor für das Therapieergebnis	59
4.10	Internetseite für die Modellberechnungen	61
5	Diskussion	64
5.1	Allgemeines.....	64
5.2	Interpretation der Ergebnisse.....	64
5.2.1	Einleitende Bemerkungen.....	64
5.2.2	Therapiebezogene Faktoren.....	64
5.2.3	Tumorbezogene Faktoren.....	65
5.2.4	Patientenbezogene Faktoren.....	66
5.2.5	Faktor - Nebenwirkung aus Chemotherapiezyklus 1	67
5.2.6	Kumulative hämatologische Nebenwirkung.....	67
5.2.7	Faktor Alter.....	68

5.2.8	Immuntherapie mit dem Antikörper Rituximab	69
5.2.9	Zusammenhang zu weiteren klinischen Größen	69
5.2.10	Prophylaxeszenario	70
5.3	Fehlerquellen und Limitationen der Modelle	70
5.3.1	Zielgrößen WHO-Grade	70
5.3.2	Verwendung des Proportionalen Odds Regressionsmodells	72
5.3.3	Abhängigkeit der Chemotherapiezyklen.....	72
5.3.4	Proportionale Odds.....	73
5.3.5	Separate Modellierung der hämatopoetischen Linien	74
5.3.6	Konzentratgaben	75
5.3.7	Relative Dosis.....	75
5.4	Einfluss der hämatologischen Nebenwirkung auf das Therapieergebnis	75
5.5	Anwendung der Modellergebnisse	76
5.6	Übertragbarkeit und Grenzen bei der Anwendung der Modellergebnisse	77
5.7	Weitere Forschungsarbeiten – Ausblick.....	78
5.7.1	Pharmakogenetische Untersuchungen	78
5.7.2	Chemotherapiemodelle	78
5.7.3	Klinische Studien zum Prophylaxeeinsatz	80
5.8	Schlussbetrachtung	81
6	Zusammenfassung	82
7	Literaturverzeichnis	85
8	Referenzen mit eigenem Beitrag	108
9	Anhang	110
9.1	WHO - , REAL - und Kiel – Klassifikation	110
9.1.1	B – Zell Lymphome.....	110
9.1.2	T – Zell Lymphome	112
9.2	Immunophänotypische und zytogenetische Veränderungen	114
9.2.1	B – Zell Lymphome.....	114
9.2.2	T – Zell Lymphome	116
9.3	Ergebnis der univariaten Analyse.....	118
9.4	SAS – Programm für die multivariate Analyse	119
9.5	Ergebnis der Überprüfung der Voraussetzung der Proportionalen Odds.	120
9.6	Ergebnis der Sensitivitätsanalyse für die Gabe von Konzentraten	121
9.7	Ergebnis der Sensitivitätsanalyse für die Relative Dosis	122
9.8	SPSS – Programm zur Überprüfung der Modellgüte	123
9.9	Ergebnis der Überprüfung der Modellgüte	126
10	Erklärung	127
11	Danksagung	128
12	Lebenslauf	129

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Patientencharakteristik.....	39
Tabelle 2:	Hämatologische Nebenwirkungen und interventionelle Maßnahmen.....	40
Tabelle 3:	Prophylaxeszenarien.....	58

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Stapelbalken für Leukozytopenie - 14-tägige Therapiearme.....	21
Abbildung 2:	Darstellung des Proportionalen Odds-Modells.....	26
Abbildung 3:	Multivariate Proportionale Odds Regressionsmodelle (PRÄ-Modelle).....	43
Abbildung 4:	Multivariate Proportionale Odds Regressionsmodelle (C1-Modelle).....	44
Abbildung 5:	Modellgüte – Trainingsstichprobe.....	47
Abbildung 6:	Modellgüte – interne Validierungsstichprobe.....	49
Abbildung 7:	Modellgüte – externe Validierungsstichprobe (RICOVER-60-Studie).....	50
Abbildung 8:	Zusammenhang zwischen Leukozytopenie und Infektion.....	56
Abbildung 9:	Zusammenhang zwischen Leukozytopenie und Antibiotikagabe.....	57
Abbildung 10:	Zusammenhang zwischen Leukozytopenie und Hospitalisierung.....	57
Abbildung 11:	Internetseite www.toxcalculator.com – Nebenwirkung Chemotherapiezyklus 1....	61
Abbildung 12:	Internetseite www.toxcalculator.com – Einflussgrößen	62
Abbildung 13:	Internetseite www.toxcalculator.com – Modellvorhersagen PRÄ-Modell.....	63

Abkürzungsverzeichnis

aaIPI	altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index
ACVB	Polychemotherapieschemata (A = Adriamycin, C = Cyclophosphamid, V = Vindesine, B = Bleomycin)
CHOP	Polychemotherapieschemata (C = Cyclophosphamid, H = Hydroxy - Doxorubicin, O = Oncovin [Vincristin], P = Prednison)
CHOEP	Polychemotherapieschemata (C = Cyclophosphamid, H = Hydroxy - Doxorubicin, O = Oncovin [Vincristin], E = Etoposid, P = Prednison)
CTC	Common Toxicity Criteria
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSHNHL	Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	Event-free Survival (Ereignisfreies Überleben)
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
γGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
IPI	Internationaler Prognostischer Index
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
MACOP-B	Polychemotherapieschemata (M = Methotrexat, A = Adriamycin, C = Cyclophosphamid, O = Oncovin [Vincristin], P = Prednison, B = Bleomycin)
m-BACOD	Polychemotherapieschemata (m = Methotrexat, B = Bleomycin, A = Adriamycin, C = Cyclophosphamid, O = Oncovin [Vincristin], D = Dexamethason)
NOS	Not Otherwise Specified
ONW	Oberer Normwert
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival (Überleben)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
POM	Proportionales Odds Modell
ProMACE-CytaBOM	Polychemotherapieschemata (A = Adriamycin, C = Cyclophosphamid, E = Etoposid, CytaBOM: Cyta = Cytarabin, B = Bleomycin, O = Oncovin [Vincristin], M = Methotrexat)
RDI	Relative Dosisintensität
REAL	Revised European American Classification of Lymphoid Neoplasms
RR	Relatives Risiko
SAS	Statistical Analysis System (Software)
se	standard error (Standardfehler)
SPSS/PC+	Statistical Package for the Social Sciences (Software)

TMA	Tissue Micro Array
UNW	Unterer Normwert
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

1.1 Vorwort

Es ist heutzutage allgemeine Praxis, dass bei der Behandlung von Krebspatienten die Dosis der Chemotherapie auf die Körperoberfläche des Patienten bezogen wird. Dieses Vorgehen wurde im Jahre 1950 von Crawford et al. eingeführt. Die Autoren konnten für ein Antibiotikum zeigen, dass die Konzentration im Blut linear mit der Dosis korreliert ist, wenn die Patienten in vier Gruppen entsprechend ihrer Körperoberfläche eingeteilt werden. Die Körperoberfläche wird nach der Formel von D. und EF. Du Bois (1916) aus der Körpergröße und dem Körpergewicht berechnet. Trotz der Anpassung der Dosis an die Körperoberfläche tolerieren die Patienten die Verabreichung der Chemotherapie sehr unterschiedlich und diese Praxis erscheint nicht ideal (Gurney 1996 und 2002, Gurney et al. 1998, Ratain et al. 1991). Bei einem Teil der Patienten kommt es zu sehr starken Nebenwirkungen mit dem Auftreten von Infektionen (Bodey 1986), die zum Teil zu einer Sepsis führen. In einigen Fällen treten auch Blutungen auf (Elting et al. 2002). Bei einem anderen Teil der Patienten hingegen werden kaum Nebenwirkungen beobachtet und es bleibt die Frage, ob die Chemotherapie für diese Patienten eine ausreichende Wirksamkeit hatte. Eine Voraussetzung für die Wiederholung der Chemotherapiezyklen ist insbesondere die Erholung des Blutbildes. Wenn diese nicht gegeben ist, wird oft in den nachfolgenden Zyklen die Dosis reduziert, oder die Intervalle zwischen den Chemotherapiezyklen müssen verlängert werden. Damit kann allerdings der Tumor in den Therapiepausen zwischen den Chemotherapiezyklen wieder wachsen. Bei sehr starken Nebenwirkungen kann es sogar zu einem vorzeitigen Abbruch der Chemotherapie kommen. Diese Arten der Dosiserosion kompromittieren jedoch oft den Therapieerfolg (Hryniuk und Bush 1984, Kwak et al. 1990, Levin und Hryniuk 1987, Meyer et al. 1991, Pronzato et al. 1989).

Um oben genannte Risiken zu minimieren wäre es wünschenswert, zu einer individualisierten Dosierung mit einer besseren Dosis- und Dosisintensitätseinhaltung zu kommen, welche sich nicht nur an der Körperoberfläche orientiert. Es ist daher zu untersuchen, ob man weitere Faktoren identifizieren kann, welche die Nebenwirkungen beeinflussen. Sind diese Faktoren bekannt, so könnten zukünftig prophylaktische Maßnahmen besser geplant werden und die Dosierung der Chemotherapie unter Berücksichtigung des vorhergesagten Nebenwirkungsprofils erfolgen. Patienten bei denen kaum Nebenwirkungen erwartet werden, erhalten eine höhere Dosierung, wenn dabei auch eine bessere Wirksamkeit zu erwarten ist. Bei Patienten mit hohen Nebenwirkungen wird eine Dosisreduktion erwogen. Dabei darf durch die Dosisreduktion wegen erwarteter Nebenwirkungen die Wirksamkeit der Tumorbehandlung nicht beeinträchtigt werden und es ist immer eine Gratwanderung zwischen der Optimierung der Antitumortherapie und dem Tolerieren von Nebenwirkungen. Jede Anpassung der Chemotherapiedosis muss daher wohl überlegt sein und im Rahmen von Studien überprüft werden.

Damit ist die Kenntnis über die Faktoren, welche die hämatologischen Nebenwirkungen beeinflussen, Voraussetzung für die bessere Kontrolle und Behandlung der Nebenwirkungen und die individuell auf den Patienten zugeschnittene Therapie, die sicher zu besseren Therapieergebnissen führen wird.

1.2 Aggressives Non-Hodgkin-Lymphom

In dieser Arbeit werden die Daten von Patienten mit aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen ausgewertet und daher soll in diesem Abschnitt die Erkrankung näher beschrieben werden. Lymphknotenschwellungen unterschiedlicher Ursache bezeichnet man in der Medizin als Lymphome. In aller Regel sind diese ein Zeichen für eine gut funktionierende Immunabwehr. Wenn eine Infektion auftritt wandern sehr viele Abwehrzellen in die Lymphknoten ein, um die dort eingeschwemmten Erreger gezielt zu bekämpfen. Die Folge ist ein Anschwellen der Lymphknoten.

Von diesen gutartigen (benigen) Lymphomen werden die bösartigen (malignen) Lymphome unterschieden. Sie entstehen durch einen Fehler im Erbgut bestimmter Abwehrzellen, der so genannten B-Zellen beziehungsweise T-Zellen. Diese geschädigten Zellen vermehren sich ständig weiter. Dadurch schwillt der Lymphknoten an, ohne dass eine Entzündung im Körper vorliegt.

Die B-Zellen sind im lymphatischen System für die Produktion von Antikörpern zuständig. Sie entstehen aus Blutstammzellen im Knochenmark. Aus einer lymphatischen Vorläuferzelle entwickelt sich die B-Vorläuferzelle. Über verschiedene Zwischenstufen entsteht die Antikörper-produzierende B-Plasmazelle.

Die T-Zellen sind im lymphatischen System für die Steuerung der Immunantwort und für die Bekämpfung von Erregern, die in Zellen eindringen können, zuständig. Sie entstehen auch aus Blutstammzellen im Knochenmark. Aus der lymphatischen Vorläuferzelle entwickelt sich zunächst die T-Vorläuferzelle. Über mehrere Zwischenstufen entstehen schließlich ‚CD4- T-Zellen‘ und ‚CD8- T-Zellen‘.

Durch verschiedene Varianten der Schädigung resultieren unterschiedliche Non-Hodgkin-Lymphom-Erkrankungen.

Im Gegensatz zu den Non-Hodgkin-Lymphomen ist das Gewebebild des Hodgkin-Lymphoms durch das Vorkommen der sogenannten Sternberg-Reed-Zellen gekennzeichnet (Reed 1902, Sternberg 1898). Der Name der Erkrankung geht auf den englischen Arzt Thomas Hodgkin (1832) zurück, der diese im Jahre 1832 zum ersten Mal beschrieb.

Die erste Lymphomklassifikation wurde in den 50-er Jahren von Henry Rappaport et al. (1966) vorgeschlagen. In den 70-er Jahren wurde diese in Nordamerika durch die sogenannte ‚Working formulation‘ abgelöst (The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project 1982).

In weiten Teilen Europas wurde fast zeitgleich die Kiel-Klassifikation zur pathologischen Diagnostizierung der malignen Lymphome eingeführt und bis in die 90-er Jahre angewendet (Diebold et al. 1997, Engelhard et al. 1997, Gerard-Marchant et al. 1974, Lennert et al. 1975a und b, Lennert und Feller 1992, Stansfeld et al. 1988). Die Einteilung erfolgte dabei primär nach zytologischen und histologischen Kriterien und bildete mit den niedrigmalignen und hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen zwei Hauptgruppen.

Dabei überwiegen bei den niedrigmalignen Lymphomen die reifen lymphatischen Zellen und die unreifen lymphatischen Blasten kommen höchstens eingestreut zwischen den reifen Zellen vor.

Die hochmalignen Lymphome hingegen sind durch ein ausschließliches oder ein überwiegendes Vorkommen von lymphatischen Blasten charakterisiert.

Diese morphologischen Unterschiede spiegeln sich in verschiedenen klinischen Verläufen wieder. Während Patienten mit niedrigmalignen Lymphomen einen so genannten indolenten Verlauf meist über viele Jahre hinweg aufweisen, haben Patienten mit hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen oft einen rasch progredienten Verlauf.

Die ständige Forschung auf diesem Gebiet führt zu einer immer feineren Einteilung. Im Jahre 1994 wurde die sogenannte ‚REAL‘ (Revised European American Classification of Lymphoid Neoplasms) – Klassifikation publiziert (Harris et al. 1994). Diese stellt erstmals eine Vereinheitlichung zwischen der bis dahin in Amerika angewendeten ‚Working Formulation‘ und der in Europa angewendeten ‚Kiel-Klassifikation‘ dar. Die Einteilung in B- und T-Zell Lymphome wurde dabei aus der Kiel-Klassifikation übernommen.

Inzwischen existiert die, im Jahre 2001 von der ‚International Agency for the Research on Cancer‘ in Lyon publizierte, international akzeptierte Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation – die ‚WHO-Klassifikation‘ (Armitage et al. 1999, Harris et al. 1999, Jaffe et al. 1999 und 2001, The Non-Hodgkin’s Lymphoma Classification Project 1997).

Die Harmonisierung und Zusammenführung der verschiedenen Klassifikationssysteme hat zur Folge, dass für gleiche oder ähnliche Phänomene neue Begriffe verwendet werden. Während in der Kiel-Klassifikation beispielsweise Non-Hodgkin-Lymphome beziehungsweise ihre Zellen als ‚hochmaligne‘ oder ‚niedrigmaligne‘ qualifiziert werden, legt die WHO-Klassifikation den Schwerpunkt auf die Beschwerden und bezeichnet dieselben Non-Hodgkin-Lymphome als ‚aggressiv‘ oder ‚indolent‘. Der inhaltliche Hintergrund ist dabei gleich. Schnell und bösartig wachsende Non-Hodgkin-Lymphome sind ‚hochmaligne‘ beziehungsweise ‚aggressive‘; langsam wachsende und zunächst kaum Beschwerden verursachende Non-Hodgkin-Lymphome sind ‚niedrigmaligne‘ beziehungsweise ‚indolente‘.

Der Zusammenhang zwischen der Kiel-, REAL- und WHO-Klassifikation ist in Anhang 9.1 dargestellt.

Bei der Klassifizierung der Lymphome werden nicht nur die histologischen Merkmale berücksichtigt, sondern auch die immunophänotypischen und zytogenetischen Veränderungen mit in Betracht gezogen. Eine Übersicht über die charakteristischen immunophänotypischen und zytogenetischen Veränderungen befindet sich in Anhang 9.2.

Zur klinischen Charakterisierung der Erkrankung werden die aggressiven Non-Hodgkin-Lymphome je nach Fortschritt der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in unterschiedliche Stadien eingeteilt. Diese Ann Arbor Stadieneinteilung wurde ursprünglich für die Patienten mit Hodgkin-Lymphomen entwickelt (Carbone et al. 1971, Lister et al. 1989, Rosenberg et al. 1971) und durch

Musshoff und Schmidt-Vollmer (1975) für die Anwendung bei Patienten mit aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen modifiziert.

Diese modifizierte Ann Arbor Definition zur Stadieneinteilung ist nachfolgend angegeben (NHL-B1/B2 - Studienprotokoll der DSHNHL 1994):

Stadium I:

Nodaler Befall in einer einzigen Region (**I,N**) oder Vorliegen eines einzelnen lokalisierten extranodalen Herdes (**I,E**).

Stadium II:

Nodaler Befall (**II,N**) in zwei oder mehr Regionen auf einer Seite des Zwerchfells oder Vorliegen eines oder mehrerer lokalisierter extranodaler Herde (**II,E**) mit oder ohne Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (**II,N,E**).

Stadium III:

Nodaler Befall in zwei oder mehr Regionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (**III,N**) oder Befall von einem oder mehreren lokalisierten extranodalen Herden mit oder ohne Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen, so dass ein Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells vorliegt (**III,E** oder **III,N,E**).

Stadium IV:

Disseminierter Befall einer oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknoten. Ein Befall des Knochenmarks oder der Leber gilt grundsätzlich als Stadium IV.

Als lymphatisches Gewebe zählten in der NHL-B1/B2-Studie neben den Lymphknoten auch die Milz, der Thymus und der Waldeyer'sche Rachenring.

Neben der genauen Feststellung der betroffenen nodalen Regionen, wird auch die Anzahl der extranodalen Herde ermittelt. Der sogenannte E-Befall wird unterschiedlich definiert und gezählt. In der NHL-B1/B2-Studie, welche die Datenbasis für diese Dissertation darstellte, war dieser in dem entsprechenden Studienprotokoll wie folgt definiert (NHL-B1/B2 - Studienprotokoll der DSHNHL 1994):

E-Befall:

Umschriebene Beteiligung von extralymphatischem Gewebe (entweder durch direktes Einwachsen aus einem beteiligten Lymphknoten oder mit engem anatomischen Bezug), bei dem eine strahlentherapeutische Behandlung im Prinzip möglich wäre.

Der Anteil der Patienten, welche einen Befall von extranodalen Herden aufweist ist mit circa 50% sehr hoch (Pfreundschuh et al. 2004a und 2004b).

Die oben definierten Stadien I bis IV erhalten den Zusatz **B**, wenn ein oder mehrere der folgenden, sogenannten B-Symptome vorliegen und den Zusatz **A**, falls diese fehlen:

- nicht anderweitig erklärbares Fieber über 38°
- nicht anderweitig erklärbarer Nachtschweiß
- nicht anderweitig erklärbarer Gewichtsverlust von mehr als 10% des Körpergewichtes innerhalb von 6 Monaten

Der Allgemeinzustand des Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose kann durch die ECOG-Skala angegeben werden (Miller et al. 1981, NHL-B1/B2 - Studienprotokoll der DSHNHL 1994, Oken et al. 1982):

Grad 0:	Völlige Leistungsfähigkeit, keine Symptome
Grad 1:	Ambulanter Patient mit Symptomen, fähig zu leichter Arbeit
Grad 2:	Patient mit Symptomen, tagsüber weniger als 50% im Bett, versorgt sich selbst
Grad 3:	Patient mit Symptomen, tagsüber mehr als 50% im Bett, bedarf teilweise fremder Hilfe
Grad 4:	Völlig bettlägerig und auf fremde Hilfe angewiesen

In der Literatur wurden prognostische Faktoren für das Therapieergebnis untersucht (Coiffier et al. 1991). Allgemein anerkannt und zur Risikostratifizierung eingesetzt ist der Internationale Prognostische Index – IPI (Shipp 1994, The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project 1993).

Der IPI basiert auf 5 Risikofaktoren. So geht das Alter (≤ 60 Jahre versus > 60 Jahre), der Laktatdehydrogenase (LDH) - Wert (\leq Oberer Normwert (ONW) vs. $>$ ONW), das Ann Arbor Stadium (I/II versus III/IV), der Allgemeinzustand nach ECOG (0 oder 1 versus größer als 1) und die Anzahl der Extranodalbefälle (0 oder 1 versus größer als 1) in den internationalen Prognoseindex ein.

Die Patienten werden in vier Risikogruppen eingeteilt:

Risikogruppe	Anzahl der Risikofaktoren
niedrig	0 bis 1
niedrig-intermediär	2
hoch-intermediär	3
hoch	4 bis 5

Für die Patienten unter 60 Jahren wird der altersadjustierte IPI eingesetzt (The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project 1993). Dieser schließt nur die Risikofaktoren LDH, ECOG und Stadium ein. Die jungen Patienten werden entsprechend der Anzahl der vorliegenden Risikofaktoren in vier Risikogruppen eingeteilt. Dabei gehören Patienten ohne Risikofaktoren der Gruppe mit ‚niedrigem Risiko‘ an, Patienten mit einem Risikofaktor der Gruppe mit ‚niedrig-intermediärem Risiko‘, Patienten mit zwei Risikofaktoren der Gruppe ‚hoch-intermediäres Risiko‘ und Patienten mit allen drei Risikofaktoren zählen zu der Gruppe mit ‚hohem‘ Risiko.

Es gibt weitere Kriterien, die zur Beurteilung des Krankheitszustandes herangezogen werden, wenngleich diese auch nicht zu den für alle Patientenkollektive international akzeptierten Risikofaktoren gehören. Diese sind zum Beispiel das Vorliegen von B-Symptomen, der Knochenmarkbefall und das Vorliegen eines Bulkbefalls (größter Tumordurchmesser oder Konglomerattumor über einer definierten Größe; in der NHL-B1/B2-Studie $\geq 7,5$ cm).

Immer mehr auf dem Vormarsch ist die Risikoeinschätzung von Lymphomen über molekularbiologische Techniken (Lossos 2005, Lossos und Morgensztern 2006). Dabei wird aus Frischmaterial mit Hilfe von DNA-Mikroarrays versucht über die Genexpressionsmuster prognostische Gruppen zu definieren und diese genauer zu beschreiben (Abramson und Shipp 2005, Alizadeh et al. 2000, Lam et al. 2005 und 2008, Lenz et al. 2008, Lossos et al. 2000, Rosenwald et al. 2002, Shipp et al. 2002, Wright et al. 2003).

Rosenwald et al. (2002) konnten innerhalb der diffus großzelligen Non-Hodgkin-Lymphome mit Hilfe der Genchips zwei Subgruppen definieren:

- ‚germinal center B-like‘ – in dieser Gruppe sind Gene aktiviert, die charakteristisch für Keimzentrumszellen sind, wie bcl-6 und bcl-10
- ‚activated B-cell like‘ – in dieser Gruppe sind Gene aktiviert, die bei mitotisch aktiven B-Zellen hochreguliert sind, wie bcl-2 und CD 44

Es konnte gezeigt werden, dass die Gruppe der ‚germinal center B-like‘ Lymphome prognostisch günstiger ist im Vergleich zu der Gruppe mit einem ‚activated B-cell like‘.

Weitere Untersuchungen beschäftigen sich mit der prognostischen Relevanz von immunohistochemischen Parametern. Die Messungen erfolgten dabei zum Teil mit der neuen TMA (Tissue Micro Array) Technik an Paraffinmaterial und in einigen Fällen an Frischmaterial (Adida et al. 2000, DeJong et al. 2007, Hans et al. 2004, Nyman et al. 2007, Winter et al. 2006).

Andere Arbeiten untersuchten genetische und immunohistochemische Faktoren (Barrans et al. 2002, Colomo et al. 2003, DePaepe et al. 2005, Iqbal et al. 2007). Einige Autoren berichten über die Untersuchungen an einzelnen Genen (Ichikawa et al. 1997, Offit et al. 1994).

Es wurde viel über neue Prognosefaktoren und die sich daraus ergebenden klinischen Konsequenzen diskutiert (Loeffler et al. 2001). Mit Einführung des Antikörpers Rituximab, haben sich die Therapieergebnisse deutlich verbessert. Da jedoch der Internationale Prognostische Index (IPI) auch unter Rituximab die uneingeschränkte Gültigkeit behält (Daten der DSHNHL Studiengruppe, Publikation in Vorbereitung), sollten neue biologische Faktoren immer unabhängig von den einfach zu erhebenden und etablierten IPI-Faktoren gelten.

Die Beurteilung des Therapieerfolges wird bei den Patienten mit hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen nach international standardisierten Kriterien durchgeführt (Cheson et al. 2007).

Bei der Diagnosestellung und bei der Beurteilung des Therapieerfolges werden Röntgenaufnahmen gemacht und die Computertomografie eingesetzt. Der Lymphombefall des Knochenmarks wird durch eine Knochenmarkbiopsie gesichert. Darüber hinaus werden zahlreiche Laborwerte bestimmt. Zunehmend wird die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) verwendet, obwohl der Stellenwert dieser Untersuchung bei Patienten mit hochmalignem Non-Hodgkin-Lymphom noch nicht endgültig geklärt ist (Filmont et al. 2007, Haioun et al. 2005, Juweid et al. 2005, Spaepen et al. 2002, Zijlstra et al. 2006).

Betrachtet man die Non-Hodgkin-Lymphome aus epidemiologischer Sicht, so sind diese die zehnthäufigste Tumorart und machten im Jahre 2000 mit 288000 Neuerkrankungsfällen weltweit etwa 2,9% aller Krebserkrankungen aus (Parkin 2001). Die Neuerkrankungsrate für Non-Hodgkin-Lymphome lag in Deutschland im Jahre 1998 bei 2,7% in Bezug auf alle Krebserkrankungen (Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit 2004).

Die Non-Hodgkin-Lymphome treten hauptsächlich im höheren Lebensalter auf. Dabei nimmt die Inzidenz weltweit zu (Cartwright et al. 1999). Diese Zunahme ist auch innerhalb der Altersgruppen zu beobachten und ist nicht allein durch die Veränderungen der Alterspyramide zu erklären.

Die Lebenserwartung der 60-jährigen beträgt nach der Sterbetafel 2005/2007 (Pressemitteilung Nr. 304 des Statistischen Bundesamtes vom 22.08.2008) für Männer weitere 20,7 Lebensjahre und für Frauen 24,6 weitere Lebensjahre. So ist es erforderlich, dass nicht nur für die jüngeren Patienten, sondern insbesondere auch für das ältere Kollektiv die Krankheit noch weiter erforscht und die Therapie verbessert wird.

Generell sind die Therapieergebnisse der älteren Patienten deutlich schlechter als die der jüngeren Patienten (Armitage 1993, Solal-Celigny et al. 1987, The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project 1993, Tirelli et al. 1992). Dabei ist noch unklar, ob diese Unterschiede durch eine ungleiche Behandlung der jüngeren und älteren Patienten zu Stande kommen (z.B. höhere Chemotherapiedosen für die jüngeren), an der Veränderung der Konstitution im Alter liegen, oder es auch biologische Unterschiede in Bezug auf das Lymphom gibt (Connors und O'Reilly 1997).

Die Pathogenese der Non-Hodgkin-Lymphome ist noch in der Erforschung. Man geht davon aus, dass bei einem Großteil erworbene genetische Veränderungen entscheidend sind für die Entstehung der Erkrankung (DeVita et al. 1997, Magrath 1997).

Man vermutet jedoch einige Risikofaktoren, die eine genetische Prädisposition ergänzen und somit die Entstehung eines Lymphoms begünstigen können.

Es gilt als gesichert, dass Patienten mit Immundefektkrankheiten (Filipovich et al. 1992), Patienten mit Autoimmunkrankheiten (Gridley et al. 1993, Hoover 1992, Kinlen 1992, Mellekjaer et al. 2000) oder Patienten nach Organtransplantation (Birkeland et al. 1995, Opelz und Henderson 1993, Swinnen et al. 1990) eine Risikoerhöhung haben.

Bei einigen Subtypen des Non-Hodgkin-Lymphoms gilt eine Beteiligung von bestimmten onkogenen Viren [z.B. Epstein-Barr-Virus, humanes T-Zell-lymphotropes Virus Typ I] (Zeeb und Blettner 2001) und eine Beteiligung von Bakterien [*Helicobacter pylori* für das Magenlymphom] (Parsonnet et al. 1994) an der Entstehung als gesichert. Anzahlmäßig machen diese Entitäten jedoch nur einen sehr geringen Anteil aus.

In einer von dem Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit in Auftrag gegebenen ‚Epidemiologischen Fall-Kontrollstudie zur Ätiologie von Lymphomen‘ wurden anhand von 700 Fall- und Kontrollpaaren weitere Umweltfaktoren untersucht (Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit 2004).

Diese Studie konnte, entgegen der bisherigen Annahmen, kein erhöhtes Risiko für Lymphome durch ionisierende oder nicht ionisierende Strahlung zeigen. Die Faktoren, welche auch im Zusammenhang mit Allergien diskutiert werden, stimmten nur partiell überein. Einige Berufsgruppen (Landwirte, Chemiarbeiter, bestimmte Bau- und Elektroberufe) wiesen ein erhöhtes Risiko auf, an dem Lymphom zu erkranken.

1.3 Therapie des aggressiven Non-Hodgkin-Lymphoms

Die aggressiven Non-Hodgkin-Lymphome gehören zu den Entitäten innerhalb der hämatologisch-onkologischen Erkrankungen, die grundsätzlich heilbar sind und mit kurativer Intention behandelt werden (Armitage 1993). Selbst in den frühen Erkrankungsstadien werden diese als systemische Erkrankungen aufgefasst.

Die Behandlung erfolgt mit einer Kombinationschemotherapie, bestehend aus mehreren Zytostatika. Die Chemotherapie wird bei großen Tumormassen zum Teil mit einer Nachbestrahlung kombiniert. Bei einem Befall des Zentralen Nervensystems wird in einigen Ländern zusätzlich eine intrathekale zytostatische Therapie eingesetzt.

Heilungen auch bei der Behandlung von fortgeschrittenen Stadien konnten erstmalig durch die Einführung von Polychemotherapieschemata erreicht werden. Das sogenannte CHOP-Schema

bestehend aus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison wurde von McKelvey et al. (1976) vor über 30 Jahren eingeführt.

Abhängig von der Risikogruppe, entsprechend dem Internationalen Prognostischen Index (IPI), erreichten damals 44-87% aller Patienten eine komplette Remission, von denen ungefähr die Hälfte anhielt (The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project 1993).

Danach eingesetzte aggressivere Chemotherapieschemata deuteten zunächst auf bessere Therapieergebnisse hin (Canellos et al. 1987, Coiffier et al. 1989, Klimo und Connors 1985 und 1987, McMaster et al. 1991, Schneider et al. 1990, Straus et al. 1991, Sweetenham et al. 1991, Yi et al. 1990).

Trotz der Verwendung derselben Schemata wurden allerdings zum Teil sehr unterschiedliche Therapieergebnisse beobachtet. Diese kamen vermutlich durch die Nichtvergleichbarkeit der Patientenkollektive bezüglich ihres Risikofaktorprofils.

Erst eine von Fisher et al. 1993 publizierte randomisierte Phase-III Studie konnte zeigen, dass es keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das ‚Krankheitsfreie Überleben‘ und das ‚Überleben‘ zwischen dem CHOP-Schema, dem m-BACOD, ProMACE-CytaBOM und MACOP-B-Schema gibt. In der Toxizität der einzelnen Schemata wurden aber Unterschiede bei den therapieassoziierten Todesfällen beobachtet (CHOP: 1%, m-BACOD: 5%, ProMACE-CytaBOM: 3%, MACOP-B: 6%).

Das CHOP-Schema in 21-tägigen Intervallen wurde zum langjährigen Standard.

Modellberechnungen spielen bei der Entwicklung von Chemotherapieprotokollen eine große Rolle (DeVita et al. 1987, Goldie und Coldman 1979, Hryniuk und Bush 1984, Hryniuk 1987) und konnten innerhalb der Deutschen Hodgkin Studiengruppe und der Deutschen Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome bei der Planung von Studien erfolgreich eingesetzt werden (Hasenclever et al. 2001, Loeffler et al. 1998).

Nach vielen Jahren der Stagnation gelang es der Deutschen Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL) im Jahre 2004, im Rahmen zweier randomisierter Studien mit weit über 1000 Patienten, die Therapieergebnisse zu verbessern. Fast parallel dazu zeigte die französische Studiengruppe die Überlegenheit des ACVB Regimes im Vergleich zu dem CHOP-Schema in 21-tägigen Intervallen (Tilly et al. 2003).

In den DSHNHL-Studien (NHL-B1/B2) verbesserte die Hinzunahme von Etoposid zu dem CHOP-Schema die Therapieergebnisse für die jüngeren Niedrigrisikopatienten (Pfreundschuh et al. 2004a, Trümper et al. 1994) und für die älteren Patienten erwies sich das CHOP-Schema in 14-tägigen Intervallen als der günstigste Therapiearm der Studie (Pfreundschuh et al. 2004b). Die Gabe der Chemotherapie in 14-tägigen Intervallen war dabei nur durch die Gabe des Wachstumsfaktors G-CSF möglich. Dieser wurde in der NHL-B1/B2-Studie an den Tagen 4-13 eingesetzt.

Dabei scheint eine Verkürzung der Anzahl der Tage mit G-CSF nach Modellberechnungen (Engel et al. 1998) und klinischen Daten (Mantovani et al. 1999) möglich zu sein.

In neueren Studien wird eine bezüglich Rezeptorbindung, Granulozytenbildung und -funktion vergleichbare ‚pegylierte‘ Form des G-CSF’s namens Pegfilgrastim eingesetzt (Johnston et al. 2000, Molineux et al. 1999). Vorteil des Pegfilgrastim ist die einmalige Gabe pro Chemotherapiezyklus. Einige Studien konnten zeigen, dass das Nebenwirkungsprofil unter Pegfilgrastim im Vergleich zu der nicht-pegylierten Form des G-CSF nicht erhöht ist (Green et al. 2003, Holmes et al. 2002, Vose et al. 2003).

In einer Studie der DSHNHL konnte in einem randomisierten Vergleich nachgewiesen werden, dass Pegfilgrastim an Tag 2 schlechter ist als Pegfilgrastim an Tag 4, in Bezug auf die Leukozytopenie und die Infektionen (Hartmann et al. 2007, Pöschel et al. 2008).

Die Gruppe der jüngeren Patienten (≤ 60 Jahre) mit hohem Risiko stellt in der Behandlung eine besondere Herausforderung dar. Für diese Patienten werden Hochdosistherapien mit anschließender Stammzelltransplantation eingesetzt. In den letzten Jahren konnte dabei die Sicherheit deutlich verbessert (Schmitz et al. 1996) und die Altersgrenze angehoben werden (Kusnierz-Glaz et al. 1997, Rapoport et al. 1995).

Die Überlegenheit der Hochdosistherapie für Patienten im Rezidiv im Vergleich zu einer konventionellen Rezidivtherapie wurde in einer randomisierten Studie von Philip et al. (1995) gezeigt. Der Stellenwert der Hochdosistherapie mit autologem Stammzellersatz in der Primärtherapie gilt dabei auch nach einer Reihe von Studien bislang als nicht gesichert (Betticher et al. 2005, Gisselbrecht et al. 2002, Haioun et al. 1994, Kaiser et al. 2002, Kluin-Nelemans et al. 2001, Santini et al. 1998, Shipp et al. 1999, Verdonck et al. 1995).

In Subgruppenanalysen konnte ein möglicher Vorteil einer Hochdosistherapie für Patienten mit höherem Risiko entsprechend des IPI’s gezeigt werden (Haioun et al. 1997 und 2000). Die Mailänder Studie von Gianni et al. (1997) zeigt eine Überlegenheit der Hochdosistherapie, allerdings war die Fallzahl sehr klein. Die von Milpied et al. (2004) gezeigte Überlegenheit der Hochdosistherapie ist schwer interpretierbar, da die Chemotherapie vor der Hochdosistherapie anders zusammengesetzt war als in dem Standardtherapiearm.

Ob eine sequentielle hochdosierte, frühzeitig stammzellunterstützte CHOEP-Therapie möglicherweise die Prognose von Hochrisikopatienten verbessern kann wird derzeit durch die DSHNHL in einer randomisierten Phase-III Studie im Vergleich zu dem konventionellen CHOEP-14-Schema geprüft.

Die Ergebnisse aus den zugehörigen Phase-II Studien wurden bereits publiziert (Glass et al. 2005, Glass et al. 2006, Schmitz et al. 2006).

Die allogene Stammzelltransplantation wird derzeit nur bei Patienten mit Therapieversagen eingesetzt.

Die Machbarkeit einer weiteren Dosisescalation des CHOP-Schemas, ohne Stammzelltransplantation, konnte von Shipp et al. (1995) gezeigt werden. In den Studien der DSHNHL hatte eine weitere Dosisescalation des CHOEP-Schemas für jüngere Niedrigrisikopatienten jedoch nicht zu einer weiteren Verbesserung der Therapieergebnisse geführt (Pfreundschuh et al. 2008a, Trümper et al. 2008).

Ein großer Durchbruch konnte mit der Einführung des humanisierten monoklonalen Mausantikörpers gegen das CD20-Epitop (Rituximab) erzielt werden (Berinstein et al. 1998, Czuczman et al. 1999, Golay et al. 2000, Harjunpaa et al. 2000, Hofmeister et al. 2000, Maloney et al. 1994, 1997a und 1997b, Shan et al. 2000, Tedder und Engel 1994, Vose et al. 2001).

Der Antikörper wird in Kombination mit der Chemotherapie eingesetzt und hat nahezu keine zusätzlichen Nebenwirkungen (Czuczman et al. 1999, Vose et al. 2001), und falls Nebenwirkungen auftreten, sind diese gut zu behandeln (Byrd et al. 1999).

Nach der Überprüfung der Machbarkeit des neuen Ansatzes (Coiffier et al. 1998) konnte die Überlegenheit von CHOP in dreiwöchigen Intervallen in Kombination mit Rituximab im Vergleich zu der alleinigen Chemotherapie gezeigt werden. In diese große französische, multizentrische, randomisierte Studie wurden Patienten über 60 Jahre mit CD20 exprimierenden diffus großzelligen Lymphomen eingeschlossen (Coiffier et al. 2002, Feugier et al. 2005).

Kurz darauf wurden die Ergebnisse der internationalen MInT-Studie publiziert, welche die Überlegenheit von Rituximab bei CHOP-ähnlichen Therapien für junge Patienten mit niedrigem Risiko zeigte (Pfreundschuh et al. 2006). Unter dem Antikörper Rituximab gab es dabei keinen Unterschied mehr zwischen dem CHOP- und CHOEP-Schema (Pfreundschuh et al. 2005).

Für ältere Patienten wurde der Vorteil von Rituximab auch in Kombination mit 14-tägigen Intervallen des CHOP-Schemas in der RICOVER-60-Studie gezeigt (Pfreundschuh et al. 2008b). Mit derselben Studie wurde auch demonstriert, dass unter Rituximab-haltiger Chemotherapie 8 Zyklen des CHOP-14-Schemas nicht besser sind als 6 Zyklen.

Einige Daten aus der Literatur deuten darauf hin, dass eine Intensivierung der Antikörpertherapie mit Rituximab machbar ist und möglicherweise die Therapieergebnisse noch weiter verbessern kann (Bremer 2003, Hainsworth et al. 2003a und 2003b, O'Brien et al. 2001).

Pharmakokinetische Untersuchungen innerhalb einer Phase-II Studie der DSHNHL zeigten erhöhte Spiegel für dichtere Gaben zu Beginn der Chemotherapie (Poeschel et al. 2006, Reiser et al. 2006). Dabei gibt es Hinweise, dass dieses intensivierte Applikationsschema Vorteile für Patienten mit hohem Risiko hat (Pfreundschuh et al. 2007).

Ein zusätzlicher Effekt einer Erhaltungstherapie mit Rituximab nach einer Rituximab-haltigen Chemotherapie konnte bisher nicht gezeigt werden (Habermann et al. 2006).

Für Lymphome der T-Zellreihe kann Rituximab nicht eingesetzt werden. Für diese Patientengruppe wird derzeit der gegen das CD52 Antigen gerichtete monoklonale Antikörper Alemtuzumab für den Einsatz bei den aggressiven T-Zell Lymphomen geprüft. Im Rahmen von Phase-II Studien wurde die Machbarkeit des Einsatzes dieses Antikörpers bereits bestätigt (Binder et al. 2007, Enblad et al. 2004, Lundin et al. 2002 und 2003).

Der Stellenwert der Strahlentherapie bei der Behandlung der aggressiven Lymphome ist nach wie vor unklar (Kaiser et al. 1997, Rube et al. 2001, Shipp et al. 1989). Die aggressiven Lymphome werden zwar als strahlensensibel angesehen, aber eine alleinige Strahlentherapie wird in der Literatur allgemein bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen nicht empfohlen.

Nur bei lokalisiertem Stadium wird die alleinige Strahlentherapie prinzipiell als kurativ angesehen, insbesondere bei jungen Patienten (Vaughan Hudson et al. 1994). In zwei randomisierten Studien brachte eine additive Strahlentherapie bei Patienten mit lokalisierter Erkrankung jedoch keinen Vorteil gegenüber einer alleinigen Chemotherapie (Bonnet et al. 2007, Reyes et al. 2005). Miller et al. (1998) konnten in einer randomisierten Studie zeigen, dass die Reduktion der Chemotherapiezyklen zugunsten einer intensiveren Strahlentherapie bei lokalisierter Erkrankung zu besseren Therapieergebnissen führt. Die so erreichten Therapieergebnisse sind allerdings nicht besser, als die zum Teil mit anderen Chemotherapieschemata erreichten. Zu höheren Krankheitsstadien gibt es sehr wenige Daten. Eine Phase-II Studie, allerdings mit kleiner Fallzahl, von Köppler et al. (1989) zeigte hohe Raten an kompletten Remissionen bei Patienten mit einer ‚involved field‘ - Bestrahlung nach vorangehender Polychemotherapie.

Es gibt eine randomisierte mexikanische Studie, die den Vorteil einer Bulkbestrahlung zeigt (Aviles et al. 1994). Allerdings war die Fallzahl dieser Studie sehr klein. Generell wird die additive Bestrahlung in den Ländern der Erde sehr unterschiedlich gehandhabt. In Deutschland wird eine sogenannte ‚involved-field‘ Strahlentherapie bei Patienten mit Bulkbefall ($\geq 7,5$ cm) oder bei Patienten mit Extranodalbefall nach Abschluss der Chemotherapie durchgeführt, wobei der Stellenwert im Moment im Rahmen von Studien überprüft wird.

Für das Kollektiv der jüngeren Patienten mit einem altersadjustierten IPI gleich 1 oder gleich 0 mit Bulkbefall führt die DSHNHL eine Studie durch, in der die zusätzliche Bulk- beziehungsweise E-Befallbestrahlung nach 6 Zyklen Rituximab-haltigem CHOP-14 beziehungsweise CHOP-21 geprüft wird (UNFOLDER - Studienprotokoll der DSHNHL 2006). Für jüngere Patienten mit altersadjustiertem IPI gleich 0 ohne Bulkbefall konnte in der MInT-Studie eine sehr gute Prognose gezeigt werden (Pfreundschuh et al. 2004c). Für dieses Patientenkollektiv wird in der FLYER-Studie der DSHNHL untersucht, ob unter Rituximab-haltiger Chemotherapie CHOP-21 die Reduktion der Anzahl der Chemotherapiezyklen von 6 auf 4 möglich ist (FLYER – Studienprotokoll der DSHNHL 2006).

1.4 Nebenwirkungen der Chemotherapie

1.4.1 Hämatologische Nebenwirkungen

Nach der Behandlung mit Chemotherapie sind, insbesondere an Geweben mit sich rasch teilenden Zellen, Nebenwirkungen zu beobachten. Nach der Gabe der Zytostatika wird das Knochenmark als blutbildender Apparat geschädigt und die Bildung der Leukozyten, Thrombozyten und Erythrozyten unterdrückt. Diese Unterdrückung wird auch als Myelosuppression bezeichnet.

Da die im Blut zirkulierenden Leukozyten mit nur wenigen Tagen die geringste Lebensdauer aufweisen (Lippert 2006) und eine Neubildung und Nachlieferung in das Blut durch die Chemotherapie blockiert wird, sinken die Leukozytenwerte nach Gabe der Chemotherapie am schnellsten ab. Die tiefsten Werte im Blut werden als Nadirwerte bezeichnet.

Bei den Daten der NHL-B1 und der NHL-B2-Studie (Pfreundschuh et al. 2004a und 2004b) wurden bei Patienten mit aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen im Alter zwischen 18 und 75 Jahren die Nadirwerte für die 14-tägigen beziehungsweise 21-tägigen CHOP/CHOEP-Schemata an Tag 8-10 beziehungsweise an Tag 10-12 beobachtet.

Eine Voraussetzung für die Gabe des folgenden Chemotherapiezyklus ist die Erholung der Blutwerte. Bleiben zum Beispiel die Leukozytenwerte mehrere Tage unter einem kritischen Wert, so muss mit lebensbedrohlichen Infektionen gerechnet werden.

Mit der Einführung der Granulozytenkolonie-stimulierenden Wachstumsfaktoren (G-CSF) ist es gelungen nicht nur die Dauer, sondern auch die Schwere der Leukozytopenie erheblich zu reduzieren (Antman et al. 1988, Crawford et al. 1991, Doorduijn et al. 2003, Gabrilove et al. 1988, Garcia-Carbonero et al. 2001, Lyman und Delgado 2003, Morrison et al. 2001, Morstyn et al. 1988 und 1989, Ozer et al. 2000, Pettengell et al. 1992, Pfreundschuh et al. 2004a und 2004b, Price et al. 1996, Trillet-Lenoir et al. 1993, Vose und Armitage 1995).

Durch die Gabe des G-CSF war es auch möglich eine Dosisintensivierung des CHOP-Schemas von 21- auf 14-tägige Intervalle vorzunehmen.

Thrombozytopenien mit schwerwiegenden Nebenwirkungen (z.B. inneren Blutungen) treten eher selten auf. Die Gabe von Thrombozytenkonzentraten ist dann erforderlich. Bei den Patienten der NHL-B1 und der NHL-B2-Studie konnten auch für die Thrombozytenwerte deutliche Nadire beobachtet werden, die zwischen Tag 10 und 12 nach Beginn des Chemotherapiezyklus lagen.

Durch die ausführliche Beschreibung der Verläufe der Blutbilder konnte insbesondere für die Patienten über 60 Jahre gezeigt werden, dass die Nadire in den späteren Chemotherapiezyklen tiefer liegen (Wunderlich et al. 2003).

Durch die längere Lebensdauer der Erythrozyten von circa 120 Tagen (Lippert 2006) treten Anämien erst später auf. Die ausgeprägten Nadirbereiche, wie sie bei den Leukozyten- und Thrombozytenverläufen beobachtet werden können, findet man bei den Erythrozytenverläufen nicht.

Hier wurde für die Patienten der NHL-B1/B2-Studie mit einer CHOP/CHOEP - Therapie ein gleichmäßiger Abfall über alle Chemotherapiezyklen hinweg beschrieben (Wunderlich et al. 2003). Mit Erythrozytenkonzentraten kann einem zu starken Abfall entgegen gesteuert werden.

Die Erfassung des Grades der Chemotherapienebenwirkungen erfolgt durch die WHO-Grade, entsprechend dem von der WHO vorgeschlagenem System (Seegenschmiedt 1998, World Health Organization 1979) oder in neueren Studien mit dem moderneren System der ‚Common Toxicity Criteria (CTC)‘ (Common Toxicity Criteria 1999). Bei der Beurteilung der hämatologischen Nebenwirkungen sind diese beiden Systeme nahezu identisch.

1.4.2 Nichthämatologische Nebenwirkungen

Die nichthämatologischen Nebenwirkungen werden häufig da beobachtet, wo sich empfindliche Gewebe wie die Schleimhäute oder die Haarwurzelzellen befinden. So sind nach Chemotherapie häufiger gastrointestinale (Magen und Darm) Nebenwirkungen wie Durchfall, Übelkeit und Erbrechen zu beobachten. Teilweise tritt eine Mukositis (Entzündung der Mundschleimhaut, der Lippen oder der Speiseröhre) auf. Die Chemotherapie führt generell zu einer Alopezie (Haarausfall).

Akute Nebenwirkungen an den Organen Niere, Harnblase, Leber, Herz und Lunge werden nur bei einem sehr geringen Anteil der Patienten beobachtet. Als Folge von neurologischen Nebenwirkungen wird in den späteren Chemotherapiezyklen das Vincristin reduziert. So erhielt in der NHL-B2-Studie ein Drittel der älteren Patienten den sechsten Chemotherapiezyklus ohne Vincristin oder mit einer reduzierten Dosis.

Die oben aufgeführten nichthämatologischen Nebenwirkungen mit einem WHO-Grad 3 oder 4 wurden in der NHL-B1 und der NHL-B2-Studie (Pfreundschuh et al. 2004a und 2004b) in nur weniger als 3% (NHL-B1) und 4% (NHL-B2) der Chemotherapiezyklen berichtet. Dabei traten bei den Patienten über 60 Jahre die Mukositis und die Infektionen häufiger auf.

Es ist nicht ganz auszuschließen, dass die nichthämatologischen Nebenwirkungen etwas häufiger vorkamen als diese berichtet wurden. Dennoch zeigen diese Daten, dass die hämatologischen Nebenwirkungen (siehe auch Abschnitt 4.1.2) im Vergleich zu den nichthämatologischen Nebenwirkungen aufgrund des häufigeren Auftretens die Durchführbarkeit der Chemotherapie in viel größerem Ausmaß beeinflussen. Daher stehen in der Literatur (Zelenetz 2003) und auch in der hier vorgestellten Arbeit die hämatologischen Nebenwirkungen im Vordergrund.

1.5 Potentielle Einflussgrößen für hämatologische Nebenwirkungen

Die Faktoren, welche die hämatologischen Nebenwirkungen beeinflussen könnten, lassen sich in drei große Gruppen einteilen.

Eine Gruppe bilden die patientenbezogenen Faktoren. Dabei ist sicherlich das Alter des Patienten von Bedeutung. Das Alter ist jedoch ein Surrogat für eine veränderte Pharmakokinetik und

Pharmakodynamik. So ändert sich mit dem Alter das Verteilungsvolumen. Oft ist die Proteinbindung verändert, es findet eine geringere Metabolisierung statt und eine verringerte Ausscheidung über die Niere (Gundert-Remy 1995, Phister et al. 1989). Die Tumorerkrankungen gehören zu den sogenannten konsumierenden Erkrankungen. Da zusätzlich oft die Ernährung bei älteren Patienten nicht ausgewogen ist, kann es zu einem Protein- und Vitaminmangel und dadurch bedingt zu einer schlechteren Verträglichkeit der Chemotherapie kommen.

Bei Frauen und Männern werden auch verschiedene Reaktionen auf Arzneimittel beobachtet. Durch den Unterschied in den relativen Anteilen der Wasser-, Fett- und Muskelmasse kann man eine andere Verteilung der Zytostatika erwarten und vermutet bei den Frauen eher höhere Nebenwirkungen. Das trifft auch für übergewichtige Patienten zu.

Eine Beeinträchtigung der Organfunktion, insbesondere der Leber oder Niere, kann zu einer verringerten Metabolisierung führen und die Ausscheidung beeinflussen.

Es ist nicht auszuschließen, dass der Krankheitszustand selbst die hämatologischen Nebenwirkungen beeinflusst.

Zu den krankheitsbezogenen Faktoren gehört das Stadium der Erkrankung. Höhere Stadien gehen oft mit Organbefällen einher. Einige Zytostatika (Doxorubicin, Vincristin) werden durch die Leber entgiftet oder unterliegen vorwiegend einer biliären Elimination. Andere (Cyclophosphamid, Etoposid) werden wiederum über die Nieren ausgeschieden. Es könnte daher ein Zusammenhang zwischen dem Lymphombefall der Organe und der hämatologischen Nebenwirkung bestehen.

Bei einem Knochenmarkbefall durch das Lymphom ist die Hämatopoese gestört. Das kann Auswirkungen auf die hämatologischen Nebenwirkungen haben.

Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand und einer B-Symptomatik sind zu Beginn der Chemotherapie schon geschwächt und bringen schlechtere Voraussetzungen mit, die für den Körper oft anstrengende Chemotherapie zu meistern.

Die Albuminwerte könnten einen Einfluss haben, da diese zum Teil für die Proteinbindung der Zytostatika im Blut zuständig sind. So wird zum Beispiel Etoposid an Albumin gebunden. Bei erniedrigtem Albumin kann mehr ungebundenes Etoposid zu Nebenwirkungen führen (Arbuck et al. 1986, Karlsson et al. 1995).

Eine durch das Lymphom oder andere Ursachen gestörte Hämatopoese, mit niedrigen Blutwerten schon zu Beginn der Therapie, liefert keine guten Voraussetzungen für die Erholung der Blutwerte nach der myelosuppressiven Chemotherapie.

Schließlich könnte die Laktatdehydrogenase (LDH) als Surrogatmarker für den Gewebeerfall des Tumors die hämatologische Nebenwirkung beeinflussen. Patienten mit erhöhten LDH-Werten haben einen sehr schlechten Gesundheitszustand und könnten die Medikamente schlechter verstoffwechseln.

Die dritte Gruppe bilden die therapiebezogenen Faktoren. Es ist anzunehmen, dass eine intensivere Therapie zu stärkeren Nebenwirkungen führt. So können zusätzliche Zytostatika, höhere Dosen einzelner Substanzen oder zeitintensivierte Schemata zu höherer hämatologischer Nebenwirkung führen.

Die Chemotherapie wird bei Patienten mit aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen häufig in 6 bis 8 aufeinander folgenden Zyklen verabreicht. Es ist vorstellbar, dass aufgrund von kumulativen Nebenwirkungen in den späteren Chemotherapiezyklen stärkere Nebenwirkungen zu beobachten sind.

Unabhängig von den prognostischen Faktoren, welche vor Therapiebeginn erhoben werden können, könnte die in dem ersten Chemotherapiezyklus beobachtete hämatologische Nebenwirkung eine zusätzliche oder sogar alleinige prognostische Relevanz haben.

Welche Faktoren nun im Einzelnen in dieser Arbeit untersucht wurden, ist detailliert in Abschnitt 3.3 beschrieben.

2 Ziel der Arbeit

Das Ziel der Arbeit ist die Entwicklung von Prognosemodellen, mit denen die chemotherapieinduzierten hämatologischen Nebenwirkungen vorhergesagt werden können. In der Literatur findet man einige Arbeiten, die sich mit den hämatologischen Nebenwirkungen und den Faktoren, die zu dieser führen beschäftigen.

Diese Arbeiten haben allerdings oft methodische Nachteile. Außer bei Voog et al. (2000) wurde oft nur eine der hämatopoetischen Linien untersucht. Zum Teil erfolgten die Analysen nur univariat (Rahman et al. 1997) statt multivariat. Häufig wurden nur kleine Patientenskollektive betrachtet (Arbuck et al. 1986, Choi et al. 2003, Silber et al. 1998), oder es handelt sich um sehr heterogen behandelte Patientengruppen (Blay et al. 1996, Choi et al. 2003, Watkins 1993).

Es konnte in der Literatur keine Arbeit gefunden werden, welche die kumulative hämatologische Nebenwirkung über die Chemotherapiezyklen hinweg untersucht hat.

Die meisten der publizierten Modelle wurden nicht an unabhängigen Datensätzen validiert (Choi et al. 2003, Coiffier et al. 2001, Dumontet et al. 2002, Hensley et al. 2001, Intragumtornchai et al. 2000, Lyman und Delgado 2003, Morrison et al. 2001, Ohe et al. 2001, Voog et al. 2000).

Ein oft nicht zu kontrollierendes Problem ist die in den untersuchten Datensätzen vorhandene Dosiserosion nach Auftreten von Nebenwirkungen, welche zu einer Unterschätzung der hämatologischen Nebenwirkung in den nachfolgenden Chemotherapiezyklen führt.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte daher eine umfassende Analyse zur Ermittlung von prognostischen Faktoren für hämatologische Nebenwirkungen durchgeführt werden.

Dabei sollten alle drei hämatopoetischen Linien Berücksichtigung finden und ein breites Altersspektrum einbezogen werden. Die prognostischen Faktoren sollten in multivariaten Analysen ermittelt werden und die Modelle auf unabhängigen Datensätzen validiert werden.

Für diese Analyse eigneten sich in besonderer Weise die Datensätze der NHL-B1 und der NHL-B2-Studie der Deutschen Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome. Die Ergebnisse dieser Studien wurden im Jahre 2004 von Pfreundschuh et al. (2004a und 2004b) publiziert und lagen damit zum Zeitpunkt des Beginns der Arbeit vollständig vor. Der mit 1399 Patienten sehr umfangreiche Datensatz umfasst ein breites Altersspektrum von 18 bis 75 Jahren. Die Patienten wurden entsprechend eines Studienprotokolls einheitlich behandelt und es traten sehr wenige Dosiserosionen auf (Wunderlich et al. 2003), so dass eine durch Dosisadaptation unverzerrte Betrachtung der prognostischen Faktoren erfolgen konnte.

Sollte es mit dieser Arbeit gelingen, prognostische Faktoren zu identifizieren, die einen Großteil der Heterogenität der hämatologischen Nebenwirkungen vorhersagen können, so hat dies weit reichende klinische Konsequenzen. Die Basis für intelligentere Prophylaxe- und Dosierungsschemata wäre gelegt. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auch auf andere Tumorarten könnte überprüft werden.

3 Datengrundlage und Methoden

3.1 Daten der NHL-B1 und der NHL-B2-Studie

Die in dieser Arbeit vorgestellte Analyse zum Bestimmen von prognostischen Faktoren für die hämatologischen Nebenwirkungen bezieht sich auf einen Datensatz aus der NHL-B1 und NHL-B2-Studie. Im September 1993 startete die Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL) diese randomisierten Studien.

Die Rekrutierung von Patienten war im Juni des Jahres 2000 beendet und im Jahre 2004 wurden die Ergebnisse von Pfreundschuh et al. (2004a und 2004b) publiziert. Die Studien schlossen Patienten mit aggressiven B- und T-Zell Lymphomen ein. Die Patienten der NHL-B1-Studie sind zwischen 18 und 60 Jahren alt, mit niedrigem Risiko (gemessen an den LDH-Werten \leq ONW). Die Patienten der NHL-B2-Studie sind zwischen 61 und 75 Jahren alt, und es wurden alle Risikogruppen (LDH-Werte beliebig) eingeschlossen.

Die Aufnahmekriterien der Studien waren darüber hinaus ein Allgemeinzustand nach ECOG zwischen 0 und 3, normale Leukozytenwerte ($\geq 3000/\text{mm}^3$) und normale Thrombozytenwerte ($\geq 100000/\text{mm}^3$), keine schwere Begleiterkrankung oder eingeschränkte Organfunktion, kein Knochenmarkbefall mit einer Ausdehnung über 25%, kein Zweitumor und keine Vorbehandlung. Ausschließlich die Vorphasetherapie entsprechend dem Studienprotokoll (2mg Vincristin an Tag 1 und 100mg Steroide an Tag 1-7) war erlaubt.

Alle Patienten mussten ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an den Studien geben. Die obligaten Untersuchungen vor Therapiebeginn schlossen die klinische Untersuchung, die Knochenmarkbiopsie, das Röntgen des Thorax, die Computertomografie des Thorax und des Abdomen, das Sonogramm des Abdomen und die Erhebung der Blut- und Serumparameter ein. Die histologische Diagnose eines jeden Patienten musste an einem der fünf Referenzpathologiezentren der DSHNHL bestätigt worden sein.

Die NHL-B1 und NHL-B2-Studie sind randomisierte Studien mit identischem 2x2 faktoriellem Design. In den Studien mit jeweils vier Therapiearmen wurde die damalige Standardchemotherapie mit 6 Zyklen CHOP [750mg/m² Cyclophosphamid an Tag 1, 50mg/m² Doxorubicin an Tag 1, 2mg Vincristin an Tag 1, 100mg Prednisolon an Tag 1-5] in 21-tägigen Intervallen (CHOP-21) mit 6 Zyklen eines zeitverkürzten CHOP in 14-tägigen Intervallen (CHOP-14) verglichen. Darüber hinaus wurde die Wirksamkeit von Etoposid (100 mg/m² gegeben jeweils an Tag 1 bis 3 des Chemotherapiezyklus) geprüft und zwei weitere Therapiearme bildeten somit CHOEP-21 und CHOEP-14.

In den 14-tägig durchgeführten Therapiearmen erhielten die Patienten von Tag 4 bis Tag 13 den Wachstumsfaktor G-CSF (300 µg/Tag falls das Gewicht des Patienten <75kg betrug und 480 µg/Tag falls das Gewicht des Patienten \geq 75kg war) zur schnelleren Erholung der Leukozytenwerte nach Gabe der Chemotherapie.

Vor jedem Chemotherapiezyklus und zweimal pro Woche sollte, entsprechend des Studienprotokolls, der hämatologische Status erhoben werden. Der nächste Chemotherapiezyklus konnte appliziert werden, wenn sich die Leukozyten und Thrombozyten erholt hatten. Erst wenn sich die Erholung der Leukozyten ($>2500/\text{mm}^3$) oder der Thrombozyten ($>80000/\text{mm}^3$) um mehr als eine Woche verzögert hatte, sollte der nachfolgende Chemotherapiezyklus dosisreduziert verabreicht werden (Cyclophosphamid 75%, Doxorubicin 75%, Etoposid 75%). Bei Verzögerungen um mehr als 14 Tage sollte Cyclophosphamid, Doxorubicin und Etoposid auf 50% reduziert werden.

Für Patienten mit einem Bulkbefall (Befall $\geq 7,5$ cm vor Beginn der Chemotherapie) war in dem Studienprotokoll nach der Chemotherapie eine Bestrahlung dieser Bulkregion mit 36 Gy geplant. Bei Patienten mit Extranodalbefall (Befall der sich auf Organe, andere Gewebe, aber nicht auf Lymphknoten bezieht) wurde im Rahmen der Studien eine Strahlentherapie empfohlen.

Die Therapie konnte vorzeitig abgebrochen werden, wegen ungenügendem Ansprechen („Progress“=Weiterwachsen, oder neues Wachstum unter Therapie oder „No Change“=keine Größenänderung bei der Zwischenuntersuchung nach 3 Chemotherapiezyklen), wegen starker Nebenwirkungen, einer Begleiterkrankung oder auf Wunsch des Patienten.

Die NHL-B1 und NHL-B2-Studie sind multizentrische Studien, an denen 162 Zentren teilgenommen haben (39% Universitätskliniken, 59% Städtische Krankenhäuser und 2% Onkologische Praxen).

3.2 Chemotherapieinduzierte hämatologische Nebenwirkung

In dem Studienprotokoll der NHL-B1 und NHL-B2-Studie war vorgesehen, dass mindestens 2 Blutbilder pro Woche, während eines jeden Chemotherapiezyklus und ein Blutbild unmittelbar vor Beginn des Chemotherapiezyklus erhoben werden sollten. Die Dokumentation dieser Blutbilder erfolgte auf den studieneigenen Dokumentationsbögen. Es wurden die Leukozyten-, Thrombozyten- und die Hämoglobinwerte gemessen und dokumentiert.

Anders als ursprünglich geplant, wurden im Median nur 2 Blutbilder für die Patienten ≤ 60 Jahre und 3 Blutbilder für die Patienten > 60 Jahre während des Chemotherapiezyklus dokumentiert.

Eine Analyse der Messwertverläufe pro Patient über den gesamten Chemotherapiezyklus hinweg war auf Grund der zu geringen Anzahl der Laborwerte nicht möglich.

Da der Nadirwert (tiefster Wert) ein sehr charakteristisches Merkmal, auch für die Beschreibung des Gesamtverlaufes der Leukozytopenie und Thrombozytopenie ist, wurde in dieser Arbeit der Nadirwert als Surrogat zur Beschreibung der hämatologischen Nebenwirkung benutzt.

Bei nicht zu langen Therapieintervallen (14 bzw. 21 Tage), wie es in der NHL-B1/B2-Studie der Fall war, vollzieht sich der Abfall und die Erholung der Leukozyten und der Thrombozyten innerhalb weniger Tage. Deshalb ist der Nadirwert hoch korreliert mit der Fläche über der Kurve unter einem kritischen Wert.

Bei der hier durchgeführten Analyse konnten demzufolge nur Chemotherapiezyklen verwendet werden, bei denen mindestens eines der dokumentierten Blutbilder in dem erwarteten Nadirintervall lag.

Zur Bestimmung des Nadirintervalls wurden zunächst gestapelte Balkendiagramme erstellt, basierend auf der Gesamtheit aller dokumentierten Laborwerte. Dazu wurde jedem dokumentierten Laborwert der entsprechende WHO-Grad (World Health Organization 1979) zugeordnet.

Die WHO-Grade sind wie folgt definiert:

- Leukozytopenie: Grad 0: $\geq 4,0 \times 1000/\text{mm}^3$ Leukozyten
 Grad 1: 3,0 - 3,9
 Grad 2: 2,0 - 2,9
 Grad 3: 1,0 - 1,9
 Grad 4: $< 1,0$

- Thrombozytopenie: Grad 0: $\geq 100 \times 1000/\text{mm}^3$ Thrombozyten
 Grad 1: 75 - 99
 Grad 2: 50 - 74
 Grad 3: 25 - 49
 Grad 4: < 25

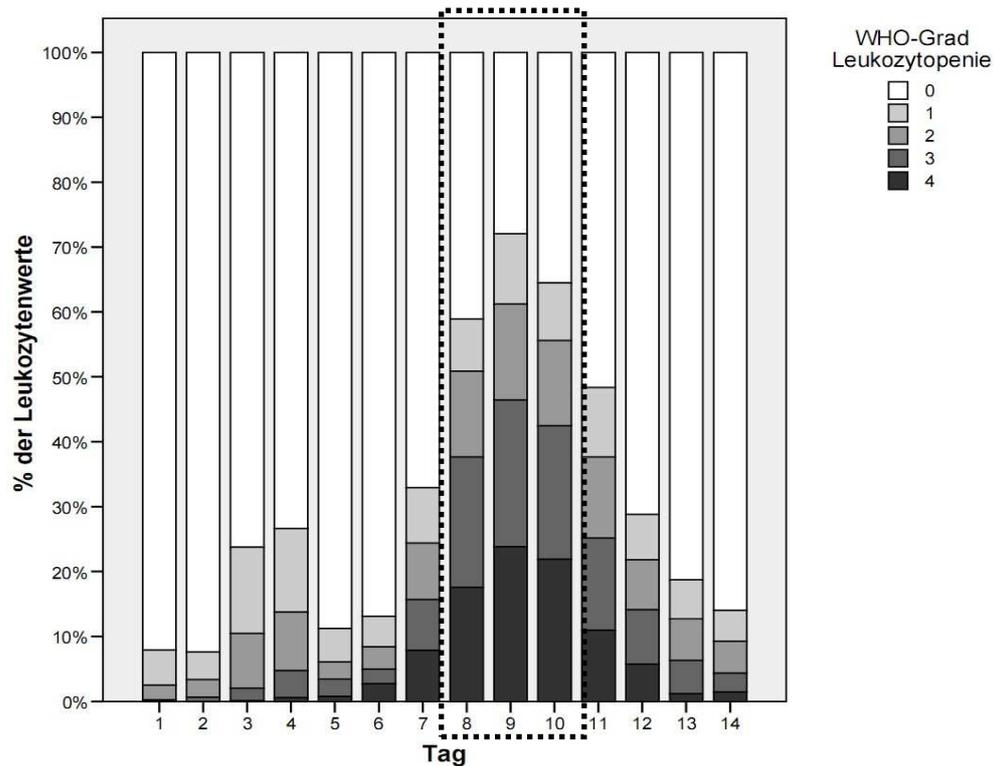
- Anämie: Grad 0: $\geq 11,0$ g/dl Hämoglobin
 Grad 1: 9,5 - 10,9
 Grad 2: 8,0 - 9,4
 Grad 3: 6,5 - 7,9
 Grad 4: $< 6,5$

Die Verteilung der WHO-Grade wurde für jeden Zyklustag der Chemotherapie grafisch dargestellt. Als Nadirintervall wurden dann jeweils die drei Chemotherapie tage gewählt, an denen die niedrigsten Laborwerte gemessen wurden.

Abbildung 1 demonstriert dieses Vorgehen am Beispiel der Leukozytopenie für die 14-tägigen Therapiearme CHOP-14 und CHOEP-14.

An der Grafik ist ersichtlich, dass für die Leukozytopenie das Nadirintervall für die 14-tägig durchgeführten Therapiearme (mit G-CSF) zwischen Tag 8 und Tag 10 liegt.

Bei den 21-tägigen Therapiearmen (ohne G-CSF) ist das Nadirintervall von Tag 10-12 definiert. Für die Thrombozytopenie wurde das Nadirintervall von Tag 10-12 für alle vier Therapiearme festgelegt.

Abbildung 1. Stapelbalken für Leukozytopenie - 14-tägige Therapiearme

Bei der Anämie (gemessen an den Hämoglobinwerten) gibt es während des Chemotherapiezyklus keine ausgeprägten Nadire, daher wird der kleinste dokumentierte Wert während des Chemotherapiezyklus verwendet.

Die Beurteilung der hämatologischen Nebenwirkungen erfolgt im klinischen Alltag über die oben schon eingeführten WHO-Grade. Daher sollen die WHO-Grade für Leukozytopenie, Thrombozytopenie und Anämie auch die Zielgrößen, der in dieser Arbeit zu entwickelnden Prognosemodelle für hämatologische Nebenwirkungen, darstellen. Von den Blutbildern, welche in den entsprechenden Nadirbereichen lagen, wurden dafür die zugehörigen WHO-Grade pro Chemotherapiezyklus für jeden Patienten bestimmt. Lag mehr als ein Laborwert in dem Nadirbereich, so wurde der niedrigste Laborwert verwendet.

3.3 Faktoren für hämatologische Nebenwirkungen

3.3.1 Einteilung der Faktoren

Die Faktoren mit Einfluss auf die hämatologischen Nebenwirkungen kann man in drei große Gruppen einteilen (siehe auch Abschnitt 1.5). Zum einen bringt der Patient selbst schon einige Faktoren mit. Des Weiteren kommt es durch die Tumorerkrankung zu Veränderungen im Organismus des Menschen, die das Auftreten von hämatologischen Nebenwirkungen verstärken können. Schließlich ist anzunehmen, dass die Therapie selbst und ihre Art der Applikation hämatologische Nebenwirkungen verursacht. In den folgenden drei Abschnitten sind die Einflussfaktoren aufgeführt, welche auf den Dokumentationsbögen der NHL-B1/B2-Studie erfragt wurden und eine

Berücksichtigung bei der Entwicklung der Prognosemodelle fanden. Es wird dabei zuerst die Gruppe aufgeführt, bei der eine ungünstige Prognose erwartet wird (z.B. > 60 Jahre) und danach die Gruppe, bei der mit einer günstigen Prognose in Bezug auf die hämatologischen Nebenwirkungen gerechnet wird (z.B. ≤ 60 Jahre).

3.3.2 Patientenbezogene Faktoren

Folgende patientenbezogene Faktoren wurden bei der Modellbildung berücksichtigt:

- *Alter* [>60 Jahre vs. ≤ 60 Jahre]
- *Geschlecht* [weiblich vs. männlich]
- *Übergewicht*
 - 1.) $\geq (1,15 \cdot \text{Brocca-Gewicht}^*)$ vs. $< (1,15 \cdot \text{Brocca-Gewicht}^*)$
 - 2.) $\geq (1,30 \cdot \text{Brocca-Gewicht}^*)$ vs. $< (1,30 \cdot \text{Brocca-Gewicht}^*)$

* *Brocca-Gewicht in kg = Körpergröße in cm - 100*
- *Leberfunktion* [$\gamma\text{GT} > \text{ONW}$ vs. $\gamma\text{GT} \leq \text{ONW}$]

Für das Übergewicht wurden zwei verschiedene Dichotomisierungen geprüft. Zum einen wurde ein Übergewicht von 15% über dem Normalgewicht nach Brocca geprüft und zum anderen ein Übergewicht von 30%. Das Brocca – Gewicht ist dabei als Körpergröße, gemessen in Zentimeter, minus 100 definiert.

Der Obere Normwert (ONW) für das γGT ist laborspezifisch und wurde auf den Dokumentationsbögen der Studien mit abgefragt.

In den Anämiemodellen dient der Faktor Geschlecht lediglich zur Adjustierung in den multivariaten Modellen. Das Geschlecht kann nicht als Faktor an sich betrachtet werden, da sich die Normwerte für Hämoglobin bei Männern und Frauen unterscheiden.

3.3.3 Tumorbezogene Faktoren

Folgende tumorbezogene Faktoren wurden bei der Modellbildung mit berücksichtigt:

- *Krankheitsstadium nach Ann Arbor* [III, IV vs. I, II]
- *LDH-Wert* [>ONW vs. ≤ONW]
- *Allgemeinzustand nach ECOG* [2, 3 vs. 0, 1]
- *Knochenmarkbefall* [ja vs. nein]
- *B-Symptome* [ja vs. nein]

- *Leukozytenwerte vor Therapiebeginn*
 - 1.) $< 4000/\text{mm}^3$ (WHO-Grad 1-4) vs. $\geq 4000/\text{mm}^3$ (WHO-Grad 0)
 - 2.) $\leq 4800/\text{mm}^3$ (UNW) vs. $> 4800/\text{mm}^3$ (UNW)
 - 3.) $\leq 7100/\text{mm}^3$ (Median) vs. $> 7100/\text{mm}^3$ (Median)
- *Thrombozytenwerte vor Therapiebeginn*
 - 1.) $\leq 150000/\text{mm}^3$ (UNW) vs. $> 150000/\text{mm}^3$ (UNW)
 - 2.) $\leq 277000/\text{mm}^3$ (Median) vs. $> 277000/\text{mm}^3$ (Median)
- *Hämoglobinwerte vor Therapiebeginn*
[\leq UNW vs. $>$ UNW; UNW = 12 g/dl für Frauen, UNW = 13 g/dl für Männer]
- *initiale Albuminwerte*
 - 1.) $\leq 3,64$ g/dl (UNW) vs. $> 3,64$ g/dl (UNW)
 - 2.) $\leq 4,27$ g/dl (Median) vs. $> 4,27$ g/dl (Median)

Die Laborwerte vor Therapiebeginn werden durch die Tumorerkrankung beeinflusst, sind aber aufgrund der interindividuellen Variabilität unter den Patienten gleichzeitig auch als patientenbezogene Faktoren anzusehen.

Für die Leukozytenwerte, die Thrombozytenwerte und die Albuminwerte vor Therapiebeginn wurden verschiedene Dichotomisierungen geprüft.

Die Leukozytenwerte vor Therapiebeginn werden als Faktor ausschließlich in die Leukozytopeniemodelle eingebracht und die Thrombozytenwerte vor Therapiebeginn ausschließlich in die Thrombozytopeniemodelle.

3.3.4 Therapiebezogene Faktoren

Folgende therapiebezogene Faktoren wurden bei der Modellbildung mit berücksichtigt:

- *Etoposidgabe* [ja vs. nein]
- *Vincristindosis* [$> 1,05$ mg/m² (Median) vs. $\leq 1,05$ mg/m² (Median)]
- *Chemotherapiezyklusdauer* [14 Tage vs. 21 Tage]
- *G-CSF Gabe* [nein vs. ja]
- *Chemotherapiezyklusnummer* [Zyklus 4-6 vs. Zyklus 1-3]
- *Vorphasetherapie* [ja vs. nein]

Die Chemotherapiezyklusdauer wird nur für die hämatopoetischen Linien Thrombozytopenie und Anämie modelliert. Für die Leukozytopenie wird hingegen die bei den 14-tägigen Schemata eingesetzte G-CSF Gabe modelliert.

Die Relative Dosis der zytostatischen Substanzen spielt sicher auch eine Rolle. Da die Dosiserhaltung innerhalb der NHL-B1 und NHL-B2-Studie ausgezeichnet war und die Patientengruppe mit Dosisreduktionen sehr klein ist, wird geprüft, ob dieses Merkmal mit modelliert werden kann.

3.3.5 Faktor – hämatologische Nebenwirkung in Chemotherapiezyklus 1

Für die Modelle, welche die im ersten Chemotherapiezyklus beobachtete hämatologische Nebenwirkung berücksichtigen (C1-Modelle) wird folgender Faktor in die jeweiligen Prognosemodelle eingebracht.

- *WHO-Grad für Leukozytopenie in Chemotherapiezyklus 1*
[WHO-Grad 0, WHO-Grad 1-2, WHO-Grad 3-4]
- *WHO-Grad für Thrombozytopenie in Chemotherapiezyklus 1*
[WHO-Grad 0, WHO-Grad 1-2, WHO-Grad 3-4]
- *WHO-Grad für Anämie in Chemotherapiezyklus 1*
[WHO-Grad 0, WHO-Grad 1-2, WHO-Grad 3-4]

Bei der Modellierung wurde dabei die Gruppe mit WHO-Grad 0 als Referenzkategorie betrachtet. Aus technischen Gründen wurden zwei Indikatorvariablen in die Modelle eingebracht. Das erlaubt sowohl den Vergleich zwischen WHO-Grad 1-2 und der Referenzkategorie mit WHO-Grad 0, als auch den Vergleich zwischen WHO-Grad 3-4 und der Referenzkategorie mit WHO-Grad 0.

3.4 Das Proportionale Odds Regressionsmodell

Für eine multivariate Analyse (simultane Betrachtung mehrerer Einflussgrößen) können mehrere Verfahren in Frage kommen. Welches dieser Verfahren das geeignete ist wird im Allgemeinen durch den Typ der Zielgröße bestimmt. Handelt es sich um eine dichotome Zielgröße (hämatologische Nebenwirkung ja vs. nein), so kommt die multiple logistische Regression zur Anwendung (Agresti et al. 1990, Collett 1991, Cox und Snell 1994, Kleinbaum 1994, McCullagh und Nelder 1994). Sie ist ein weit verbreitetes Verfahren bei der Analyse von Nebenwirkungen. Da im Rahmen dieser Arbeit die fünf WHO-Grad-Kategorien als Zielgröße modelliert werden sollten, musste eine Verallgemeinerung der logistischen Regression zum Einsatz kommen - das Proportionale Odds Regressionsmodell. Dieses wird im Folgenden beschrieben:

Die WHO-Grade 0, 1, 2, 3, 4 für die jeweiligen hämatologischen Nebenwirkungen Leukozytopenie, Thrombozytopenie und Anämie stellen die Zielgröße Y dar. Diese wird in jedem der n behandelten und dokumentierten Chemotherapiezyklen Z_i , $i = 1, \dots, n$ beobachtet. Zu jedem Chemotherapiezyklus

gehören q Einflussgrößen $x_l, l = 1, \dots, q$, die auf ihre prognostische Relevanz hin untersucht werden sollen. Der Vektor der Einflussgrößen für den i -ten Chemotherapiezyklus ist damit:

$$\mathbf{x}_i = (x_{i1}, x_{i2}, \dots, x_{iq}) \quad (\text{F 3.4.1})$$

Wenn der Vektor der Einflussgrößen des i -ten Chemotherapiezyklus den Wert \mathbf{x}_i annimmt, dann treten die j geordneten Kategorien $j = 1, \dots, k$ (für WHO-Grad=0, ..., 4 ist $k = 5$) der Zielgröße Y mit den folgenden Wahrscheinlichkeiten auf:

$$p_1(\mathbf{x}_i), p_2(\mathbf{x}_i), \dots, p_k(\mathbf{x}_i) \quad (\text{F 3.4.2})$$

Von Walker und Duncan (1967) wurde als natürliche Erweiterung des logistischen Regressionsmodells das so genannte kumulative Logitmodell vorgeschlagen:

$$L_j(\mathbf{x}_i) = \text{logit}[Q_j(\mathbf{x}_i)], \quad j = 1, \dots, k-1 \quad (\text{F 3.4.3})$$

$$= \ln \left[\frac{Q_j(\mathbf{x}_i)}{1 - Q_j(\mathbf{x}_i)} \right]$$

wobei $Q_j(\mathbf{x}_i) = P(Y \leq j | \mathbf{x}_i)$ (F 3.4.4)

$$= p_1(\mathbf{x}_i) + p_2(\mathbf{x}_i) + \dots + p_{k-1}(\mathbf{x}_i)$$

die kumulative Wahrscheinlichkeit für die j -te Kategorie der Zielgröße Y ist, wenn die Einflussgröße den Wert \mathbf{x}_i annimmt.

Das einfachste kumulative Logitmodell ist gegeben durch:

$$L_j(\mathbf{x}_i) = \alpha_j, \quad j = 1, \dots, k-1 \quad (\text{F 3.4.5})$$

und besagt, dass die Zielgröße Y unabhängig von allen Einflussgrößen ist.

Unter Berücksichtigung der Einflussgrößen \mathbf{x}_i ist das lineare Modell entsprechend McCullagh (1980) definiert durch:

$$L_j(\mathbf{x}_i) = \alpha_j + \boldsymbol{\beta}_j^T \mathbf{x}_i, \quad j = 1, \dots, k-1 \quad (\text{F 3.4.6})$$

wobei α_j das j -te Absolutglied und $\boldsymbol{\beta}_j^T \mathbf{x}_i$ der lineare Prädiktor ist.

Es wird vorausgesetzt, dass

$$\boldsymbol{\beta}_1 = \boldsymbol{\beta}_2 = \dots = \boldsymbol{\beta}_{k-1} = \boldsymbol{\beta} \quad (\text{Proportionale Odds Voraussetzung}) \quad (\text{F 3.4.7})$$

so dass

$$L_j(\mathbf{x}_i) = \alpha_j + \boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x}_i, \quad j = 1, \dots, k-1 \quad (\text{F 3.4.8})$$

Das bedeutet, dass der Effekt der Einflussgrößen \mathbf{x}_i auf das Odds der Zielgröße Y als gleich angenommen wird für alle Kategorien j . Nur das Absolutglied α_j ist für jede Kategorie verschieden und wird daher auch als ‚Cutpoint‘ Parameter bezeichnet.

Als Odds, oder auch als Chance des Auftretens eines Ereignisses, wird ganz allgemein die Wahrscheinlichkeit p (Ereignis tritt ein) geteilt durch die Wahrscheinlichkeit $1 - p$ (Ereignis tritt nicht ein) bezeichnet $[p / 1 - p]$. Setzt man die Chance des Auftretens eines Ereignisses (Odds) für zwei Patientengruppen zueinander in das Verhältnis, erhält man das Odds Ratio (OR).

Für zwei verschiedene Vektoren \mathbf{x}_1 und \mathbf{x}_2 der Einflussgrößen gilt nun:

$$L_j(\mathbf{x}_1) - L_j(\mathbf{x}_2) = \ln \left[\frac{P(Y \leq j | \mathbf{x}_1) / P(Y > j | \mathbf{x}_1)}{P(Y \leq j | \mathbf{x}_2) / P(Y > j | \mathbf{x}_2)} \right] \quad (\text{F 3.4.9})$$

$$= \boldsymbol{\beta}^T (\mathbf{x}_1 - \mathbf{x}_2) \quad (\text{F 3.4.10})$$

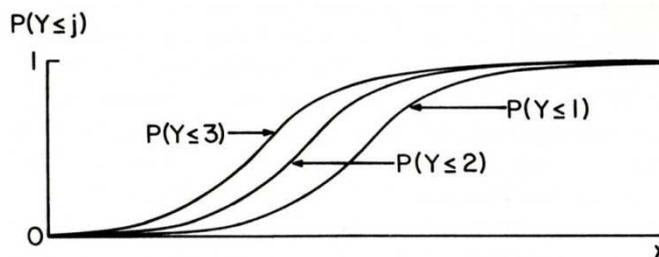
Der Logarithmus des Odds Ratios in Formel (F 3.4.9) mit den kumulativen Wahrscheinlichkeiten in diesem Ausdruck wird auch als ‚kumulatives log Odds Ratio‘ oder einfach als ‚log Odds Ratio‘ bezeichnet.

Der Logarithmus des kumulativen Odds Ratios ist proportional zu dem Abstand zwischen den Werten der Einflussgrößen und bleibt konstant über die Kategorien der Zielgröße Y . Auf Grund dieser Eigenschaft wird das Modell (F 3.4.8) auch als ‚Proportionales Odds Regressionsmodell‘ bezeichnet.

Da alle Chemotherapiezyklen der Gruppe von Patienten mit identischem Vektor von Einflussgrößen zu einer identischen Modellvorhersage führen und nicht die Chemotherapiezyklen pro Patient modelliert werden, heißt das Modell auch „population-average“ Modell (Kenward und Jones 1992).

Die Abbildung 2 ist aus Agresti (1990) entnommen und demonstriert die Bedeutung der „Proportionalen Odds“ in anschaulicher Weise:

Abbildung 2. Darstellung des Proportionalen Odds-Modells



In dieser Darstellung wird das Modell (F 3.4.8) für eine einzige metrische Einflussgröße und eine geordnete Zielgröße mit vier Kategorien gezeigt. Für eine feste Kategorie j sieht die Kurve für die Zielgröße wie eine logistische Regressionskurve für eine binäre Zielgröße mit $Y \leq j$ und $Y > j$ aus. Die Kurven der Zielgröße haben nun für $j = 1, 2$ und 3 dieselbe Form, aber die Kurve für $P(Y \leq j)$ ist

im Vergleich zu der Kurve für $P(Y \leq k-1)$ um $(\alpha_j - \alpha_{k-1}) / \beta$ Einheiten in die Richtung von x verschoben, d. h.

$$Q_j(x) = Q_{k-1} [x + (\alpha_j - \alpha_{k-1}) / \beta] \quad (\text{F 3.4.11})$$

Wenn $\beta_j > 0$ ist für die i -te Einflussgröße in dem Modell (F 3.4.8), dann wird jedes kumulative Logit mit zunehmenden x_i größer. Da, wie auch in dem in dieser Arbeit betrachteten Fall, $\beta_j > 0$ intuitiv eher bedeutet, dass höhere Werte der Einflussgröße x_i auch meist größere Werte der Zielgröße Y (also schlechtere WHO-Grade) nach sich ziehen, wird β in der Formel (F 3.4.8) durch $-\beta$ ersetzt und man erhält

$$L_j(\mathbf{x}_i) = \alpha_j - \beta^T \mathbf{x}_i, j = 1, \dots, k-1 \quad (\text{F 3.4.12})$$

Technisch wurde das in dem Statistikprogramm SAS durch Umcodieren der WHO-Grade gelöst (WHO-Grad 4=4, WHO-Grad 3=30, WHO-Grad 2=200, WHO-Grad 1=1000, WHO-Grad 0=10000).

Das Proportionale Odds Regressionsmodell ist "palindromic invariant" (McCullagh 1978). Das heißt, bei Umsortierung der Kategorien von „absteigender“ in „aufsteigende“ Reihenfolge ändert sich nur das Vorzeichen der Regressionskoeffizienten, aber der Betrag bleibt gleich. Damit können die Modelle gebildet werden und dann sowohl für die Vorhersage des Auftretens von Nebenwirkungen benutzt werden (z.B. höhere WHO-Grade), aber gleichzeitig auch für die Vorhersage des Nichtvorhandenseins von Nebenwirkungen (z.B. niedrigere WHO-Grade).

Liegt zum Beispiel der Vektor \mathbf{x}_i der dichotomisierten Einflussgrößen vor und soll mit dem so genannten ‚Baselinevektor‘ $\mathbf{0}$ (keine Einflussgröße liegt vor) verglichen werden, so muss man das Odds Ratio für diese beiden Gruppen bilden:

$$\left[\frac{Q_j(\mathbf{x}_i) / 1 - Q_j(\mathbf{x}_i)}{Q_j(\mathbf{0}) / 1 - Q_j(\mathbf{0})} \right] \quad (\text{F 3.4.13})$$

$$= e^{\alpha_j + \beta^T \mathbf{x}_i - [\alpha_j + \beta^T \mathbf{0}]} \quad (\text{F 3.4.14})$$

$$= e^{\beta^T \mathbf{x}_i} \quad (\text{F 3.4.15})$$

Daraus folgt für eine Einflussgröße:

- wenn $\beta_j > 0$, bzw. $e^{\beta_j} > 1$ dann ist der Chemotherapiezyklus unter dieser Einflussgröße ‚schlechter‘ als der Chemotherapiezyklus ohne Einflussfaktoren
- wenn $\beta_j < 0$, bzw. $e^{\beta_j} < 1$ dann ist der Chemotherapiezyklus unter dieser Einflussgröße ‚besser‘ als der Chemotherapiezyklus ohne Einflussfaktoren
- wenn $\beta_j = 0$, bzw. $e^{\beta_j} = 1$ dann ist der Chemotherapiezyklus unter dieser Einflussgröße ‚genau so gut oder schlecht‘ wie der Chemotherapiezyklus ohne Einflussfaktoren

Da nun bei den hier untersuchten Modellen alle Einflussgrößen dichotomisiert (mit 0 und 1 kodiert) wurden, lässt sich das Odds Ratio sehr schnell ausrechnen. Hat man zum Beispiel die zwei Einflussgrößen Geschlecht (1 = weiblich, 0 = männlich) und Etoposidgabe (1 = Etoposid, 0 = kein Etoposid), dann kann man das gemeinsame Odds Ratio für weibliches Geschlecht mit Etoposidgabe bestimmen, indem man entsprechend Formel (F 3.4.15) die Odds Ratios für weibliches Geschlecht und Etoposidgabe multipliziert.

Um einen Chemotherapiezyklus mit den Einflussgrößen x_1 mit einem Chemotherapiezyklus mit den Einflussgrößen x_2 zu vergleichen, muss das Odds Ratio für jede der beiden Gruppen ermittelt werden.

Das 95% - Konfidenzintervall für das Odds Ratio $e^{\hat{\beta}_l}$ ergibt sich aus:

$$e^{\hat{\beta}_l \pm 1,96 \text{ se } (\hat{\beta}_l)} \quad (\text{F 3.4.16})$$

wobei „se“ der Standardfehler („standard error“) ist.

Die Berechnungen der Modelle sind in dem Softwareprogramm SAS Vs. 8 mit der Prozedur PROC LOGISTIC erfolgt (Bender und Benner 2000, SAS user's guide 1986). Ein Beispielprogramm für das PRÄ-Modell der Leukozytopenie ist in Anhang 9.4 präsentiert.

3.5 Prüfung der Modellvoraussetzungen

3.5.1 Prüfung der Proportionalen Odds

Um die Voraussetzung der Proportionale Odds praktisch zu prüfen, werden bei Vorhandensein von k Kategorien der Zielgröße, $k - 1$ neue binäre Zielgrößen gebildet. Da die WHO-Grade für hämatologische Nebenwirkungen fünf Kategorien haben (WHO-Grad 0-4), werden demzufolge vier neue binäre Zielgrößen gebildet:

binäre Zielgröße Nr.	Gruppe 0	Gruppe 1
1	WHO-Grad 0	WHO-Grad 1, 2, 3, 4
2	WHO-Grad 0, 1	WHO-Grad 2, 3, 4
3	WHO-Grad 0, 1, 2	WHO-Grad 3, 4
4	WHO-Grad 0, 1, 2, 3	WHO-Grad 4

Dann wird für jede dieser vier binären Zielgrößen ein binär logistisches Regressionsmodell gerechnet. Die Schätzer des Vektors β , die logarithmierten Odds Ratios für die q Einflussgrößen, werden zwischen den vier logistischen Regressionsmodellen verglichen. Unter der Proportionalen Odds Annahme sind die Parameter $\beta_l, l=1, \dots, q$, die zu jeder der Einflussgrößen des Modells gehören, identisch für jedes der vier neu gebildeten logistischen Regressionsmodelle.

Das bedeutet:

$$\beta_1 = \beta_2 = \beta_3 = \beta_4 = \beta \quad (\text{F 3.5.1.1})$$

Für jedes Proportionale Odds Regressionsmodell in dieser Arbeit mussten demzufolge vier binär logistische Regressionsmodelle gerechnet werden, um die Voraussetzung der Proportionalen Odds zu überprüfen.

Darüber hinaus wurde der in dem Statistikprogramm SAS in der Prozedur „LOGISTIC“ verfügbare Score Test (Peterson 1990) angewendet, um die Annahme der Proportionalen Odds Voraussetzung statistisch zu prüfen.

3.5.2 Prüfung des Grades der Abhängigkeit der Einflussgrößen

Bei der Anwendung des Proportionalen Odds Regressionsmodells wird angenommen, dass die Einflussgrößen voneinander unabhängig sind. Gibt es starke Abhängigkeiten zwischen den Einflussgrößen, die in dem multivariaten Modell untersucht werden sollen, so spricht man von Multikollinearität.

Ein hoher Grad der Multikollinearität kann zu einer Instabilität der Modelle führen. Eine Möglichkeit der Prüfung stellt die Berechnung des Chiquadrat-Assoziationsmaßes dar. Mathematisch entspricht der Pearson'sche Korrelationskoeffizient exakt diesem Maß, wenn man diesen für dichotomisierte Einflussgrößen verwendet. Nach Berechnung der paarweisen Pearson'schen Korrelationskoeffizienten zwischen den dichotomisierten Einflussgrößen muss geprüft werden, ob diese hohe Werte annehmen ($>0,7$). Ist das der Fall, so können die gebildeten Modelle instabil sein.

3.5.3 Prüfung der Unabhängigkeit der Zielgröße

Eine der Voraussetzungen für die Anwendung von Regressionsmodellen im Allgemeinen ist die Unabhängigkeit der Zielgröße. Diese ist in dem hier zu untersuchenden Datensatz nicht erfüllt, da in die Zielgröße WHO-Grade mehrerer Chemotherapiezyklen pro Patient eingehen. Das in der hier vorliegenden Arbeit eingesetzte Proportionale Odds Regressionsmodell ist ein so genanntes ‚Population average‘ Modell, welches die Abhängigkeit zwischen den Chemotherapiezyklen der Patienten nicht modelliert, es aber gestattet, diese Abhängigkeit in den Modellen mit zu schätzen.

Das erfolgt, indem man die abhängige Größe selbst (hier die Chemotherapiezyklusnummer 4-6 versus 1-3) als Faktor mit in die Modelle einbringt. Damit hat man die Möglichkeit, die kumulativen hämatologischen Nebenwirkungen mit diesen Modellen zu beschreiben.

Nach Whitehead und Dawes (1995) sind die Schätzer für die Odds Ratios verlässliche (mathematisch ausgedrückt konsistente) Schätzer, aber durch die Verletzung der Unabhängigkeit werden die Standardfehler unterschätzt und demzufolge auch die p-Werte überschätzt.

Um das Ausmaß des Problems besser abschätzen zu können, wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt. So wurde geprüft, wie viele Chemotherapiezyklen pro Patient in den Modellen überhaupt berücksichtigt wurden. Die in Abschnitt 4.4.3 und 4.4.4 beschriebene interne und externe Validierung lieferte darüber hinaus ein gutes Instrument für die Einschätzung der Verlässlichkeit der Modellergebnisse.

Die direkte Modellierung der Abhängigkeit in patientenbezogenen Modellen setzt die komplette Information zu den hämatologischen Nebenwirkungen (WHO-Grade) über alle Chemotherapiezyklen pro Patient voraus. Das war in dem hier untersuchten Datensatz nicht gegeben. Außerdem sind die patientenbezogenen Modelle sehr schwer zu interpretieren und nicht sehr praktikabel. So haben diese Modelle in der Arbeit keine Anwendung gefunden.

3.6 Modellbildung

3.6.1 Trainings- und Validierungsstichprobe

Der Datensatz der NHL-B1 und NHL-B2-Studie wurde für den Aufbau der Prognosemodelle und für die interne Validierung benutzt. Dazu wurde per Zufallsstichprobe eine so genannte Trainingsstichprobe bestehend aus 2/3 der Patienten ermittelt. Mit dieser wurden alle multivariaten Modelle aufgebaut. An dem verbleibenden 1/3 der Patienten wurden dann in einem zweiten Schritt alle mit der Trainingsstichprobe aufgebauten Modelle validiert.

Da die interne Validität immer höher ist als die externe Validität ist es sehr wichtig, dass die Modelle auch an einem zweiten, vollkommen unabhängigen Datensatz geprüft werden. Dazu eignete sich in besonderer Weise der Datensatz der RICOVER-60-Studie (Pfreundschuh et al. 2008b), die Nachfolgestudie der NHL-B2-Studie. Im Rahmen dieser Studie wurden Patienten mit CD20-positiven B-Zell Lymphomen im Alter von 61-80 Jahren, mit 6 oder 8 Zyklen CHOP-14, mit oder ohne den Antikörper Rituximab behandelt. Da die Trainingsstichprobe der NHL-B2-Studie nur Patienten bis 75 Jahren beinhaltete, wurden für die Validierung auf dem RICOVER-60 Datensatz auch nur die Patienten zwischen 61 und 75 Jahren berücksichtigt.

Neben der externen Validierung war es mit diesem Datensatz gleichzeitig möglich zu prüfen, ob die Prognosemodelle auch unter dem heutzutage routinemäßig eingesetzten Antikörper Rituximab ihre Gültigkeit behalten.

3.6.2 Modell ohne die Information aus Chemotherapiezyklus 1 (PRÄ-Modell)

Es wurden zwei verschiedene Sichtweisen betrachtet. Zum einen wurden nur prognostische Faktoren untersucht, die vor Therapiebeginn erhoben werden können, also ohne die Information aus den Chemotherapiezyklen selbst (PRÄ-Modell). Zum anderen wird zusätzlich die im ersten Chemotherapiezyklus beobachtete hämatologische Nebenwirkung mit berücksichtigt (C1-Modell).

Es wurden für die Patienten ≤ 60 Jahre, LDH \leq ONW (NHL-B1-Studie) und die Patienten > 60 Jahre, LDH beliebig (NHL-B2-Studie) separate Modelle gerechnet. Darüber hinaus wurden innerhalb

der beiden Altersgruppen für jede der drei hämatopoetischen Linien (Leukozytopenie, Thrombozytopenie und Anämie) separate Modelle aufgebaut.

Da nur die Chemotherapiezyklen mit Laborwerten innerhalb der in Abschnitt 3.2 definierten Nadirintervalle verwendet werden konnten, ist je nach Modell eine unterschiedliche Anzahl von Chemotherapiezyklen verfügbar. Für die PRÄ-Modelle stehen in den Abschlussmodellen der Patienten ≤ 60 Jahre der NHL-B1-Studie von 4151 Chemotherapiezyklen für die Trainingsstichprobe/ Validierungsstichprobe 873/251 Chemotherapiezyklen für die Leukozytopenie, 699/196 für die Thrombozytopenie und 2077/647 für die Anämie (Hämoglobin) zur Verfügung. In den Abschlussmodellen der Patienten >60 Jahre der NHL-B2-Studie stehen von 3715 Chemotherapiezyklen für die Trainingsstichprobe/ Validierungsstichprobe 978/362 Chemotherapiezyklen für die Leukozytopenie, 834/306 für die Thrombozytopenie und 2085/729 für die Anämie (Hämoglobin) zur Verfügung.

3.6.3 Modell mit der Information aus Chemotherapiezyklus 1 (C1-Modell)

Es ist eine interessante Frage, ob die in dem ersten Chemotherapiezyklus beobachtete hämatologische Nebenwirkung unabhängig von den vor Therapiebeginn feststellbaren Prognosefaktoren eine Rolle spielt und wie stark der Beitrag der im ersten Chemotherapiezyklus beobachteten hämatologischen Nebenwirkung ist.

Daher wurden nach identischem Schema wie für die unter 3.6.2 beschriebenen Modelle auch hier, getrennt nach den beiden Altersgruppen (≤ 60 und >60 Jahre), separate Modelle für die Leukozytopenie, die Thrombozytopenie und die Anämie aufgebaut. Einziger Unterschied ist die Aufnahme des zusätzlichen Faktors zur Beschreibung der hämatologischen Nebenwirkung des ersten Chemotherapiezyklus und die sich daraus ergebende ausschließliche Verwendung der Daten der Chemotherapiezyklen 2-6 für die Zielgröße.

In den Abschlussmodellen stehen für die Patienten ≤ 60 Jahre der NHL-B1-Studie von 3441 Chemotherapiezyklen (hier wurden nur die Chemotherapiezyklen 2-6 berücksichtigt) für die Trainingsstichprobe/Validierungsstichprobe 357/116 Chemotherapiezyklen für die Leukozytopenie, 243/65 für die Thrombozytopenie und 1564/501 für die Anämie (Hämoglobin) zur Verfügung. In den Modellen für die Patienten >60 Jahre der NHL-B2-Studie stehen von 3028 Chemotherapiezyklen (hier wurden nur die Chemotherapiezyklen 2-6 berücksichtigt) für die Trainingsstichprobe/ Validierungsstichprobe 453/153 Chemotherapiezyklen für die Leukozytopenie, 324/121 für die Thrombozytopenie und 1560/534 für die Anämie (Hämoglobin) zur Verfügung.

Der Aufbau der Modelle mit Berücksichtigung der in Chemotherapiezyklus 1 beobachteten hämatologischen Nebenwirkung kann unterschiedlich vorgenommen werden. Man kann die in den PRÄ-Modellen gefundenen prognostischen Faktoren festhalten und zusätzlich den Faktor für die in Chemotherapiezyklus 1 beobachtete hämatologische Nebenwirkung aufnehmen. Eine andere Möglichkeit ist, für die C1-Modelle einen komplett neuen Modellaufbau vorzunehmen. Da die erste Variante zu nicht befriedigenden Modellergebnissen führte (das Festhalten der Faktoren führte zu

nicht signifikanten, oft instabilen Schätzern), werden im weiteren Verlauf der Arbeit nur noch die durch Modellaufbau bestimmten C1-Modelle beschrieben.

3.6.4 Modellaufbau

Die Art der Modellierung der Einflussgrößen hängt von dem Merkmalstyp ab. Liegen die Einflussgrößen in metrischer Form vor, so muss die Voraussetzung der Linearität erfüllt sein. Das heißt, bei Zunahme der Werte der Einflussgröße sollte sich der Logarithmus des Odds Ratios über den gesamten Wertebereich hinweg ebenfalls gleichmäßig verändern. Bei nicht normalverteilten Einflussgrößen kann man das oft nur durch geeignete Transformationen erreichen. Da die Interpretierbarkeit der Ergebnisse von transformierten Größen erschwert ist, wurde jede Variable sehr sorgfältig überprüft, ob eine Dichotomisierung (0=Einflussgröße liegt nicht vor, 1=Einflussgröße liegt vor) möglich und sinnvoll ist. Durch die Dichotomisierung erreicht man eine sehr einfache Interpretierbarkeit der Modellergebnisse. Sind alle Einflussgrößen mit 0 und 1 kodiert, kann man später bei der Interpretation der Modelle die Odds Ratios bei Vorliegen mehrerer Einflussgrößen einfach multiplizieren (siehe auch Abschnitt 3.4).

Bei den in dieser Arbeit vorgestellten Modellen erwies sich eine Dichotomisierung als möglich und sinnvoll. Zum Teil handelte es sich um Einflussgrößen, die von Natur aus dichotom sind (z.B. Geschlecht, B-Symptome) oder um Einflussgrößen, die auch im klinischen Alltag schon in dichotomisierter Form verwendet werden (z.B. LDH \leq ONW vs. LDH $>$ ONW, ECOG 0,1 vs. ECOG $>$ 1, Stadium I,II vs. III,IV). Bei den Laborwerten bilden der obere oder der untere Normwert oft benutzte Gruppengrenzen.

Bei einigen Einflussgrößen erschien es aber sinnvoll, verschiedene Gruppengrenzen zu überprüfen. Das betraf im Einzelnen das Übergewicht, die Leukozytenwerte vor Therapiebeginn, die Thrombozytenwerte vor Therapiebeginn und den Albuminwert vor Therapiebeginn (siehe auch Abschnitt 3.3.2 und 3.3.3).

Für alle diese Einflussgrößen, außer für die Leukozytenwerte vor Therapiebeginn, konnte die geeignete Gruppengrenze schon in der univariaten Analyse ermittelt werden. Für die Leukozytenwerte vor Therapiebeginn wurde die am besten geeignete Gruppengrenze durch Einsetzen der drei Varianten in die multivariaten Modellen herausgefunden.

Für den Modellaufbau wurden zunächst alle Einflussgrößen in einem univariaten Proportionalen Odds Regressionsmodell untersucht. In die multivariate Modellierung wurden danach alle Einflussgrößen mit eingeschlossen, die in der univariaten Analyse p-Werte kleiner als 0,1 aufwiesen.

Ist die Anzahl der zu untersuchenden Einflussgrößen sehr hoch, werden die Modelle sehr komplex und die in den statistischen Computerprogrammen verfügbaren automatischen Selektionsverfahren zur Variablenauswahl sind nicht mehr geeignet. Es wurde daher das von Collett (1999) vorgeschlagene Verfahren angewendet, um die Variablen mit dem größten Einfluss auf die hämatologischen Nebenwirkungen zu ermitteln.

Da univariat sehr viele Einflussgrößen signifikant waren, musste vor Beginn des Verfahrens von Collett (1999) noch ein Arbeitsschritt vorgeschaltet werden. Zur Bestimmung der Startmodelle wurden drei verschiedene Verfahren verwendet. Ein ‚Enter-Verfahren‘ (alle Einflussgrößen werden gleichzeitig eingeschlossen), ein ‚Backward (bedingt) – Verfahren‘ (alle zunächst eingeschlossenen Einflussgrößen werden auf Ausschluss geprüft) und ein ‚Forward (bedingt) – Verfahren‘ (die Einflussgrößen werden nacheinander auf Einschluss geprüft). Alle drei Verfahren sind als Prozedur in der Software SAS Vs. 8 verfügbar. Eine geeignete Schnittmenge aus diesen drei Verfahren bildete die Gruppe der Faktoren für die jeweiligen Startmodelle. Danach wurde der multivariate Modellaufbau durchgeführt.

Entsprechend dem Verfahren von Collett (1999) wurden in einem 1. Schritt die Einflussgrößen einzeln, nacheinander aus dem Startmodell entfernt und dieses nochmals ohne die jeweils entfernte Einflussgröße gerechnet. Da die Einflussgrößen eine unterschiedliche Anzahl von Fehlern aufwiesen, mussten die Daten entsprechend gefiltert werden, um die Fallzahl zu fixieren. Führt das Weglassen der jeweiligen Einflussgröße zu einer signifikanten Verschlechterung der Modellanpassung, so war davon auszugehen, dass diese Einflussgröße einen Beitrag leistet, um das Auftreten der hämatologischen Nebenwirkung besser zu erklären. Dabei wurde die signifikante Veränderung des Modells über den Vergleich des ‚-2 Log-Likelihood‘-Wertes, auch ‚Deviance‘ genannt, festgestellt. Da es sich um eine chi-Quadrat verteilte Prüfgröße mit einem Freiheitsgrad handelt sind Abweichungen, die größer als 3,84 sind, als signifikante Veränderungen ($p \leq 0,05$ zweiseitig) des Modells zu betrachten. Nachdem alle Einflussgrößen einzeln geprüft wurden, fielen diejenigen aus dem Modell heraus, die offensichtlich keinen Beitrag zur Erklärung der hämatologischen Nebenwirkung leisten konnten.

Im 2. Schritt wurde erneut ein Modell gerechnet, welches die aus Schritt 1 verbliebenen Einflussgrößen enthielt. Hier wurden genau wie im 1. Schritt, nacheinander alle Einflussgrößen einzeln entfernt und geprüft, welche keinen signifikanten Beitrag zum Modell leisten. Diese wurden wiederum aus dem Modell entfernt. Die Prozedur wiederholte sich so lange, bis keine Einflussgröße mehr weggelassen werden konnte.

In einem 3. Schritt wurde umgekehrt geprüft, ob die Hinzunahme einer zunächst weggelassenen oder univariat nicht signifikanten Einflussgröße doch noch zu einer signifikanten Verbesserung des Modells führte. War dies der Fall, so musste das Modell noch einmal zusammen mit diesen Einflussgrößen gerechnet werden.

In einer abschließenden Überprüfung des Modells erfolgte wiederum nacheinander der Ausschluss der Einflussgrößen, wie in dem 1. Schritt beschrieben. Konnte keine Einflussgröße mehr entfernt werden, ohne das Modell signifikant zu verschlechtern (signifikante Vergrößerung des ‚-2 Log-Likelihood‘-Wertes) und keine Einflussgröße mehr hinzugefügt werden, die das Modell signifikant verbessern würde (signifikante Verringerung des ‚-2 Log-Likelihood‘-Wertes), wurde dieses Modell als Abschlussmodell angenommen. Es verblieben so die untersuchten Einflussgrößen im

Abschlussmodell, die den Zusammenhang zu dem Auftreten von hämatologischen Nebenwirkungen am besten beschreiben.

Für den Test auf Interaktionen zwischen den Einflussgrößen der Abschlussmodelle wurden zunächst alle möglichen Interaktionsterme berechnet. Da die Interpretation der Wechselwirkungsterme oft schwierig ist und auch die Anwendbarkeit der Modelle erschwert, wurden bei der Ermittlung der relevanten Interaktionsterme strengere Kriterien angesetzt, als bei den oben beschriebenen Selektionsprozeduren. Auf Grund der hohen Anzahl der Wechselwirkungsterme für die Abschlussmodelle, wurde wie bei dem oben beschriebenen Modellaufbau ein Schritt vorgeschaltet. Durch ein ‚Enter‘, ‚Backward (bedingt)‘ und ‚Forward (bedingt)‘ – Verfahren wurde zunächst ein grober Überblick über mögliche Wechselwirkungsterme geschaffen. Alle in diesem ersten Schritt gefundenen signifikanten ($p \leq 0,05$) Wechselwirkungsterme wurden zu dem Abschlussmodell hinzugenommen und es wurde ein Enter-Verfahren gerechnet. Wechselwirkungen, die nicht signifikant waren, wurden weggelassen und das ‚Enter‘ – Verfahren erneut gerechnet. Am Ende des Modellaufbaus mussten nach strengen Kriterien sowohl die Wechselwirkungsterme als auch die einzelnen Variablen des Wechselwirkungsterms signifikant im Modell verbleiben. Wenn eine Modellvariable, die vorher signifikant war, nach Hinzufügen der Wechselwirkungsterme nicht mehr signifikant war, wurden nach und nach Wechselwirkungsterme mit den größten p-Werten entfernt, bis wieder alle Variablen des Abschlussmodells eine Signifikanz aufwiesen. Letztendlich wurden unter der Bedingung, dass die einzelnen Variablen der oben bestimmten Abschlussmodelle auch signifikant in den Modellen verbleiben, nur sehr starke Wechselwirkungsterme mit p-Werten kleiner als 0,0001 in dem Modell belassen.

3.7 Prüfung der Modellgüte

Zur Überprüfung der Modellanpassung wurden, für die Trainingsstichprobe und die beiden unabhängigen Validierungsstichproben, die tatsächlich beobachteten WHO-Grad-Kategorien mit den von dem Modell erwarteten WHO-Grad-Kategorien verglichen und die Übereinstimmung beurteilt. Dazu wurden für jeden Chemotherapiezyklus die zutreffenden Einflussgrößen in die Modellgleichung eingesetzt und somit die Disposition für die hämatologische Nebenwirkung bestimmt. Das Minimum und Maximum der so errechneten Disposition definiert die Spannweite des linearen Prädiktors. Ausgehend von dieser Spannweite wurden 5 äquidistante Risikogruppen R_s , $s=1, \dots, 5$ (niedrig, niedrig-intermediär, intermediär, hoch-intermediär, hoch) gebildet. Diese werden auch Logitintervalle genannt.

Die beobachtete Verteilung der WHO-Grade in den 5 Risikogruppen kann durch eine Häufigkeitsauszählung der WHO-Grade ermittelt werden. Die beobachtete Anzahl der Chemotherapiezyklen in der Risikogruppe R_s mit der WHO-Grad-Kategorie j wird mit O_{js} bezeichnet.

Die durch die Modelle erwartete Verteilung der WHO-Grade in den 5 Risikogruppen kann wie folgt berechnet werden. Für jede der 5 WHO-Grad-Kategorien j wird innerhalb jeder Risikogruppe R_s die Summe der Wahrscheinlichkeiten $p_j(\mathbf{x}_i)$, in der j -ten Kategorie zu sein, über alle Chemotherapie-

zyklen hinweg gebildet. Damit ist die durch das Modell erwartete Anzahl E_{js} von Chemotherapiezyklen in der j -ten Kategorie für die fünf Risikogruppen bestimmt.

Das SPSS – Programm zum Berechnen der beobachteten WHO-Grad-Verteilung und der durch das Modell erwarteten WHO-Grad-Verteilung ist beispielhaft für das PRÄ-Modell für Leukozytopenie der älteren Patienten in Anhang 9.8 dargestellt.

Die beobachteten Werte O_{js} und die erwarteten Werte E_{js} werden in Kreuztabellen dargestellt und verglichen. In der Literatur (Ashby et al. 1986) wird vorgeschlagen, die Chi-Quadrat-Teststatistik für den Vergleich einzusetzen:

$$X^2 = \sum_{j,s=1}^k (O_{js} - E_{js})^2 / E_{js} \quad (\text{F 3.7.1.})$$

Die Zahl der Freiheitsgrade berechnet sich dabei wie folgt:

$$(s - 1)(k - 1) - q$$

wobei s die Anzahl der Logitintervalle, k die Anzahl der Kategorien und q die Anzahl der Einflussgrößen ist.

Große p -Werte zeigen dabei eine sehr gute Übereinstimmung zwischen den beobachteten und erwarteten WHO-Graden in den Risikogruppen an.

3.8 Bildung der Risikogruppen zur Überprüfung der klinischen Relevanz der Modelle

Für die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen den Risikogruppen für hämatologische Nebenwirkung und dem Anteil der therapieassoziiert verstorbenen Patienten mussten die Risikogruppen patientenbezogen neu gebildet werden.

Dazu wurde durch Einsetzen der Risikofaktoren in die Modellgleichung zunächst für jeden Chemotherapiezyklus die Risikogruppe entsprechend des PRÄ-Modells für Leukozytopenie bestimmt. Danach konnte pro Patient der erste dokumentierte Chemotherapiezyklus ausgewählt werden, der Messungen im Nadirbereich hatte und bei dem alle Einflussgrößen komplett vorhanden waren. Die Risikogruppe dieses Chemotherapiezyklus wurde schließlich dem Patienten zugeordnet. Die so für die Patienten ermittelten Risikogruppen für Leukozytopenie wurden mit dem Merkmal ‚therapieassoziiertes Tod – ja / nein‘ in einer Kreuztabelle analysiert. Mit dem exakten Test von Fisher wurde auf Signifikanz geprüft.

Für die in Abschnitt 4.8.2 präsentierten Prophylaxeszenarien war auch eine patientenbezogene Bestimmung der Risikogruppen erforderlich. Dabei wurde für jedes berücksichtigte Modell (PRÄ und C1-Modell für jüngere und ältere Patienten) der lineare Prädiktor der Leukozytopeniemodelle verwendet und die sich daraus ergebenden fünf äquidistanten Risikogruppen. Dann wurde die Risikogruppe des ersten Chemotherapiezyklus ausgewählt und dem Patienten zugeordnet.

Als kritische hämatologische Nebenwirkung, wurde pro Patient für die Prophylaxeszenarien ein WHO-Grad 4 in mindestens einem der Chemotherapiezyklen (1-6) für das PRÄ-Modell und (2-6) für das C1-Modell angenommen.

3.9 Modellierung der hämatologischen Nebenwirkung als prognostischen Faktor für das Therapieergebnis

Es wurde eine Vielzahl multivariater Analysen durchgeführt, um zu prüfen, ob die aufgetretene hämatologische Nebenwirkung auch ein prognostischer Faktor für das Therapieergebnis ist. Der Therapieerfolg wurde dabei durch das ‚Ereignisfreie Überleben‘ (EFS) und das ‚Überleben‘ (OS) beschrieben.

Das ‚Ereignisfreie Überleben‘ ist in der NHL-B1/B2-Studie definiert, als die Zeit vom Therapiebeginn bis zum Eintritt eines Ereignisses (Progress, Beginn einer zusätzlichen, nicht im Studienprotokoll geplanten Antitumortherapie, Rezidiv nach erreichter kompletter Remission oder Tod jeglicher Ursache).

Das ‚Überleben‘ ist definiert als Zeit vom Therapiebeginn bis zum Tod jeglicher Ursache.

Die Zeiten für Patienten ohne Ereignis werden zensiert.

Zunächst wurde entsprechend der Publikation von Brosteanu et al. (2004) die Hypothese geprüft, dass wenig hämatologische Nebenwirkung das Therapieergebnis negativ beeinflusst.

Die Berechnung zu der hämatologischen Nebenwirkung erfolgte basierend auf dem publizierten Score:

$$\frac{1}{\text{Anzahl Zyklen}} \sum_{\text{Zyklen}} \left(\frac{\text{WHO - Grad für Leukozytopenie} + 1}{\text{RDI des Zyklus}} - 1 \right) \quad (\text{F 3.9.1})$$

Bei der Berechnung des Scores wurde für alle vier Therapiearme der NHL-B1/B2-Studie die Relative Dosisintensität (RDI) des Cyclophosphamid verwendet. Diese spiegelt die RDI der verabreichten Chemotherapiesubstanzen sehr gut wieder.

Der Score wurde dabei auf unterschiedliche Art und Weise gebildet. Zunächst wurde über alle vier Therapiearme hinweg dichotomisiert (Gruppe 1: \leq Median der Scoreverteilung; Gruppe 0: $>$ Median der Scoreverteilung). Da die Lage des Scores von den Therapiearmen nicht unabhängig ist, wurden darüber hinaus für jeden Therapiearm 5 bezüglich Patientenanzahl äquidistante Gruppen gebildet. Außerdem wurde der Score mit jeweils zwei Gruppen pro Therapiearm gebildet. Es wurden dabei 40% der Patienten mit hohen Scorewerten im Vergleich zu 60% der Patienten mit niedrigen

Scorewerten untersucht. Um die volle Vergleichbarkeit zu der oben erwähnten Publikation herzustellen, wurden die Gruppen zusätzlich mit den Gruppengrenzen der Publikation gebildet.

Es wurden für das EFS und OS univariate Analysen mit Kaplan-Meier Schätzern und dem Logrank-Test, für die verschiedenen Gruppeneinteilungen durchgeführt. Darüber hinaus wurden multivariate Coxmodelle für das EFS und OS gerechnet, bei denen neben dem Score für die hämatologische Nebenwirkung für die Faktoren des Internationalen Prognostischen Index und die Therapiearme adjustiert wurde.

In einer weiteren Analyse wurde nicht der von Brosteanu et al. (2004) vorgeschlagene Score verwendet, welcher für die gegebene Dosis gewichtet, sondern es wurden einfach die bei den Patienten beobachteten WHO-Grade über die Chemotherapiezyklen hinweg gemittelt. Zunächst wurde die Dichotomisierung wieder ohne die Berücksichtigung der vier Therapiearme durchgeführt (Gruppe 1: \leq Median der Verteilung der mittleren WHO-Grade pro Patient; Gruppe 0: $>$ Median der Verteilung der mittleren WHO-Grade pro Patient). Da der Mittelwert der WHO-Grade von den Therapiearmen nicht unabhängig ist, wurden darüber hinaus für jeden Therapiearm zwei Gruppen gebildet mit 40% der Patienten mit niedrigen mittleren WHO-Graden und 60% der Patienten mit hohen mittleren WHO-Graden.

Es wurden für das EFS und das OS univariate Analysen mit Kaplan-Meier Schätzern und dem Logrank-Test durchgeführt, sowie multivariate Coxmodelle gerechnet unter Berücksichtigung der Faktoren des Internationalen Prognostischen Index und der Therapiearme.

In einer abschließenden Analyse wurde die entgegengesetzte Hypothese überprüft, dass ein höherer mittlerer WHO-Grad für Leukozytopenie zu einem schlechteren Therapieergebnis führt.

Dazu wurden für jeden Therapiearm zwei Gruppen gebildet. Die Gruppeneinteilung basierte auf der Verteilung der mittleren WHO-Grade für Leukozytopenie über die Chemotherapiezyklen hinweg. Es wurden dabei für jeden Therapiearm drei verschiedene Gruppeneinteilungen untersucht (40% der Patienten mit höheren mittleren WHO-Graden versus 60% der Patienten mit niedrigeren mittleren WHO-Graden und dementsprechend 30% versus 70% der Patienten und 20% versus 80% der Patienten). Weitere Gruppeneinteilungen orientierten sich an der Verteilung der mittleren WHO-Grade für Leukozytopenie auf dem Gesamtkollektiv. Dabei wurden drei verschiedene Gruppeneinteilungen geprüft ($\geq 3,5$ versus $< 3,5$; > 3 versus ≤ 3 ; ≥ 3 versus < 3).

Es wurden für die verschiedenen Gruppeneinteilungen univariate Analysen mit Kaplan-Meier Schätzern und dem Logrank-Test für das EFS und OS durchgeführt, sowie multivariate Coxmodelle gerechnet unter zusätzlicher Berücksichtigung der Faktoren des Internationalen Prognostischen Index und der Therapiearme. Darüber hinaus wurde in den Modellen auch die Relative Dosis berücksichtigt.

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung des Datensatzes

4.1.1 Patientencharakteristik

Die wesentlichen Merkmale zur Beschreibung der Patientenkollektive der NHL-B1-Studie (≤ 60 Jahre, LDH \leq ONW) und der NHL-B2-Studie (> 60 Jahre, LDH beliebig) sind in Tabelle 1 angegeben. In der NHL-B1-Studie sind deutlich mehr Männer als Frauen. Die Patienten sind im Median 48 beziehungsweise 67 Jahre alt. Entsprechend dem Internationalen Prognostischen Index (IPI) gehören bei den jüngeren Patienten 90% der IPI-Gruppe 0 und 1 an, 9% der IPI-Gruppe 2 und 1% der IPI-Gruppe 3. Bei den älteren Patienten sind das 30%, 27%, 23% und 20% für die IPI-Gruppen 4 und 5. Patienten mit über 25% befallenem Knochenmark wurden nicht in die Studien aufgenommen. Daraus resultiert der mit 5% beziehungsweise 12% geringe Anteil von Patienten mit Knochenmarkbefall. Die meisten Patienten haben ein diffus großzelliges Lymphom (60% in der NHL-B1 und 71% in der NHL-B2-Studie). Das Blutbild zu Beginn der Chemotherapie durfte einen Leukozytenwert von $3 \times 10^3/\text{mm}^3$ und einen Thrombozytenwert von $100 \times 10^3/\text{mm}^3$ nicht unterschreiten. So liegen die Mediane der Blutwerte vor Beginn des ersten Chemotherapiezyklus im Normbereich. Die Protokolladhärenz der NHL-B1 und der NHL-B2-Studie war ausgezeichnet. Bei der Abschlussauswertung der Studien lag die mediane Relative Dosisintensität für die Zytostatika Cyclophosphamid (C), Doxorubicin (H) und Etoposid (E) für die 4 Therapiearme 6 x CHOP-21, 6 x CHOP-14, 6 x CHOEP-21 und 6 x CHOEP-14 bei 98%, 97%, 97%, 95% für die Patienten ≤ 60 Jahre und bei 97%, 93%, 96%, 83% für die Patienten > 60 Jahre. Eine detaillierte Beschreibung der Therapiedurchführung der NHL-B1 / B2-Studie findet man bei Wunderlich et al. (2003) und in den beiden Studienpublikationen bei Pfreundschuh et al. (2004a und 2004b).

4.1.2 WHO-Grade - Zielgrößen der Modelle

Die unter Chemotherapie beobachteten hämatologischen Nebenwirkungen (WHO-Grade) sind in Tabelle 2 dargestellt. Sie werden für Leukozytopenie, Thrombozytopenie und Anämie, getrennt nach der NHL-B1 / B2-Studie und auch separat für den ersten Chemotherapiezyklus angegeben. Wie es in dem Abschnitt 3.2 beschrieben ist, wurden die WHO-Grade für die hämatologischen Nebenwirkungen aus den im Rahmen der Studien dokumentierten Blutbildern bestimmt. Der Nadirbereich für die Leukozytopenie lag dabei für die 21-tägigen Therapiearme zwischen Tag 10-12 und für die 14-tägigen Therapiearme zwischen Tag 8-10. Der Nadirbereich für die Thrombozytopenie lag zwischen Tag 10-12 für alle vier Therapiearme. Während es zu ausgeprägten Leukozytopenien kommt (WHO-Grad 4 in 17% und 42% der Chemotherapiezyklen für die jüngeren und älteren Patienten), sind die beobachteten Nebenwirkungen für die Thrombozytopenie und die Anämie moderat. Das drückt sich auch in der geringen Anzahl der eingesetzten Thrombozytenkonzentrate (0,4% und 2% der Chemotherapiezyklen für die jüngeren und älteren Patienten) und Erythrozytenkonzentrate (4% und 16%) aus. Zur schnelleren Leukozytenerholung haben die Patienten in den 14-tägigen Therapiearmen im Median 10 Tage den Wachstumsfaktor G-CSF erhalten.

Tabelle 1. Patientencharakteristik

	NHL-B1 (n = 710)	NHL-B2 (n = 689)
Geschlecht		
männlich	62%	51%
weiblich	38%	49%
Medianes Alter in Jahren (Minimum, Maximum)	48 (18, 60)	67 (61, 75)
Risikofaktoren für das Therapieergebnis		
Alter > 60 Jahre	-	100%
LDH > ONW *	-	46%
Stadium III / IV	31%	51%
Allgemeinzustand nach ECOG >1**	5%	18%
Extranodalbefall >1	15%	25%
Internationaler Prognostischer Index (IPI = Anzahl der Risikofaktoren)		
IPI 0, 1	90%	30%
IPI 2	9%	27%
IPI 3	1%	23%
IPI 4, 5	-	20%
Altersadjustierter IPI <=60 Jahre (aalPI = Anzahl der Risikofaktoren LDH, Stadium, ECOG)		
aalPI 0	67%	
aalPI 1	30%	
aalPI 2	3%	
aalPI 3	-	
B-Symptome	21%	37%
Bulkbefall	28%	39%
Knochenmarkbefall	5%	12%
Histologie		
Diffus großzellige B-Zell	60%	71%
andere B-Zell / nicht spezifizierte B- Zell	26%	23%
T-Zell	14%	6%
Lymphoblastische, NOS***	0,4%	0,1%
Blutwerte vor dem 1. Chemotherapiezyklus (Median)		
Leukozyten, 10 ³ /mm ³	7,1	7,2
Thrombozyten, 10 ³ /mm ³	275	282
Hämoglobin (männlich/weiblich), g/dl	14,3/12,8	13,5/12,4
Relative Dosisintensität (Median)		
6xCHOP-21	98%	97%
6xCHOP-14	97%	93%
6xCHOEP-21	97%	96%
6xCHOEP-14	95%	83%

* LDH - Laktatdehydrogenase, ONW - Oberer Normwert

** ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group

*** NOS – ‘Not otherwise specified’

Tabelle 2. Hämatologische Nebenwirkungen und interventionelle Maßnahmen

	NHL-B1 (n = 4151 Zyklen)	NHL-B2 (n = 3715 Zyklen)
Leukozyten insgesamt/nur Zyklus 1		
WHO-Grad 0	20/14 %	8/8 %
WHO-Grad 1	11/12 %	6/6 %
WHO-Grad 2	21/21 %	14/14 %
WHO-Grad 3	31/34 %	29/28 %
WHO-Grad 4	17/19 %	42/43 %
Thrombozyten insgesamt /nur Zyklus 1		
WHO-Grad 0	74/79 %	52/56 %
WHO-Grad 1	10/11 %	14/15 %
WHO-Grad 2	8/5 %	16/17 %
WHO-Grad 3	6/3 %	12/9 %
WHO-Grad 4	2/1 %	7/4 %
Hämoglobin insgesamt/nur Zyklus 1		
WHO-Grad 0	55/76 %	32/52 %
WHO-Grad 1	27/16 %	30/25 %
WHO-Grad 2	14/6 %	28/18 %
WHO-Grad 3	4/1 %	8/4 %
WHO-Grad 4	1/0 %	1/1 %
Tage mit G-CSF pro Zyklus für CHOP-14/CHOEP-14 (Median)	10	10
Thrombozytenkonzentrate	0,4%	2%
Erythrozytenkonzentrate	4%	16%
Antibiotika	12%	20%
Krankenhaustage pro Zyklus (Median)*	1/ 2/ 3/ 3	3/ 2/ 4/ 5
Infektion (WHO-Grad 3/4)**	1%	3%
Mukositis (WHO-Grad 3/4)***	1%	2%

* separat für die Therapiearme CHOP-21/ CHOP-14/ CHOEP-21/ CHOEP-14;
0 Tage sind eingeschlossen

** 3=starke Infektion, 4=starke Infektion mit Hypotension

*** 3=Ulzera: Flüssignahrung erforderlich, 4=Ernährung nicht möglich

4.2 Univariate Analysen

In Vorbereitung der multivariaten Analyse und um einen ersten Einblick in die Daten zu bekommen, wurden zunächst univariate Proportionale Odds Regressionsmodelle gerechnet. Wie auch später in den multivariaten Modellen wurden die jungen und älteren Patienten separat betrachtet und jede der drei hämatopoetischen Linien untersucht. In den univariaten Analysen wies eine sehr hohe Anzahl der untersuchten Faktoren signifikante Odds Ratios relevanter Größenordnung auf. Im Anhang 9.3 ist beispielhaft das Ergebnis der univariaten Analyse der Patienten über 60 Jahre für das Modell ohne die Berücksichtigung der Information aus dem ersten Chemotherapiezyklus dargestellt.

4.3 Multivariate Analysen

4.3.1 Einführung

Es wurden multivariate Analysen für jede der drei hämatopoetischen Linien für junge Patienten (≤ 60 Jahre) und für ältere Patienten (> 60 Jahre) gerechnet. Die Anwendung der Proportionalen Odds Regressionsmodelle erlaubt dabei eine sehr einfache Interpretation. Die Ergebnisse wurden grafisch in so genannten ‚Forrestplots‘ dargestellt (siehe auch Abbildung 3 und 4 in den beiden folgenden Abschnitten).

Für jeden Einflussfaktor und jede der drei hämatopoetischen Linien ist das Odds Ratio mit dem 95% - Konfidenzintervall angegeben.

Die Symbole hinter den Konfidenzintervallen geben Auskunft über das erreichte Signifikanzniveau ($+ p \leq 0,05$; $++ p \leq 0,01$; $+++ p \leq 0,001$; $++++ p \leq 0,0001$).

Der Wert des grafisch dargestellten Odds Ratios wird am rechten Rand der Abbildung noch einmal separat angezeigt. In den drei Spalten sind die Ergebnisse des Leukozytopeniemodells (**L**), des Thrombozytopeniemodells (**T**) und des Anämiemodells (**A**) dargestellt.

Prognostische Faktoren mit einem Odds Ratio größer als 1 beschreiben dabei einen negativen Einfluss auf die hämatologische Nebenwirkung und Odds Ratios kleiner als 1 zeigen eine protektive Wirkung.

Ein Odds Ratio von 2,2 für den Faktor weibliches Geschlecht in dem Leukozytopeniemodell der jungen Patienten in Abbildung 3 bedeutet also eine 2,2-fach erhöhte Chance schlechtere WHO-Grad-Kategorien zu haben, im Vergleich zu den männlichen Patienten.

Treten mehrere Faktoren gleichzeitig auf, so multiplizieren sich die Odds Ratios.

Für prognostische Faktoren, die aus inhaltlichen Gründen in bestimmten Modellen nicht berücksichtigt wurden, ist das Feld zu diesem Odds Ratio frei gelassen. So fehlt zum Beispiel der Faktor LDH $>$ ONW in allen drei Modellen der jüngeren Patienten, da in der NHL-B1-Studie alle Patienten eine erniedrigte LDH hatten.

Bei nicht signifikanten Odds Ratios wurde das Symbol ‚-‘ angegeben.

Die Odds Ratios für die signifikanten Wechselwirkungsterme wurden nur im Text beschrieben und sind nicht grafisch dargestellt.

Wenn jeweils beide Faktoren des entsprechenden Wechselwirkungstermes zutreffend sind, dann muss das Odds Ratio des Wechselwirkungstermes mit den Odds Ratios der einzelnen Faktoren multipliziert werden.

4.3.2 Modellergebnisse ohne die Information aus Chemotherapiezyklus 1 (PRÄ-Modell)

Die Therapieintensivierung geht mit höheren hämatologischen Nebenwirkungen einher. In Abbildung 3 ist an der Größenordnung der Odds Ratios zu erkennen, dass die Etoposidgabe ein sehr starker Faktor für jüngere und ältere Patienten in allen drei hämatopoetischen Linien ist. Die 14-tägigen Chemotherapiezyklen führen zu mehr Thrombozytopenie und Anämie. Die Leukozytennebenwirkung der 14-tägig durchgeführten Therapiearme ist aber durch die Gabe des hämatopoetischen Wachstumsfaktors G-CSF im Vergleich zu den 21-tägigen Intervallen ohne G-CSF sogar verringert. Der hämatologische Status vor Therapiebeginn (Leukozyten-, Thrombozyten- und Hämoglobinwert) spielt sowohl bei älteren Patienten als auch bei jüngeren Patienten eine Rolle. Darüber hinaus haben die patientenbezogenen Faktoren ‚weibliches Geschlecht‘ und die ‚Leberfunktion (γ GT > ONW)‘ einen Einfluss. Das Übergewicht ($\geq 115\%$ Brocca-Index) führte zu geringerer Nebenwirkung. Unter den tumorbezogenen Faktoren erwiesen sich das erhöhte Stadium, der Knochenmarkbefall, der vor Therapiebeginn erhöhte LDH-Wert und ein schlechter Allgemeinzustand als bedeutsam. Der Knochenmarkbefall ($\leq 25\%$, da $> 25\%$ ein Ausschlusskriterium der NHL-B1/B2-Studie war) und das Stadium führten je nach Modell zu unterschiedlichen Ergebnissen. Eine kumulative hämatologische Nebenwirkung in Chemotherapiezyklus 4-6 ist für die Leukozytopenie nur für die älteren Patienten zu beobachten. Für die Thrombozytopenie und die Anämie jedoch ist diese sowohl für die Patienten unter 60 Jahren als auch für die Patienten über 60 Jahren vorhanden.

Wechselwirkungsterme verblieben nach dem Modellbildungsprozess nur in dem Anämiemodell.

Für die Patienten ≤ 60 Jahre:

- weibliches Geschlecht und initial niedriges Hämoglobin (OR = 0,4; 95%-KI: (0,3-0,6))
- initial niedriges Hämoglobin und Chemotherapiezyklus 4-6 (OR = 0,2; 95%-KI: (0,2-0,4))
- 14-tägige Therapieintervalle und Chemotherapiezyklus 4-6 (OR = 2,3; 95%-KI: (1,6-3,4))

Für die Patienten > 60 Jahre:

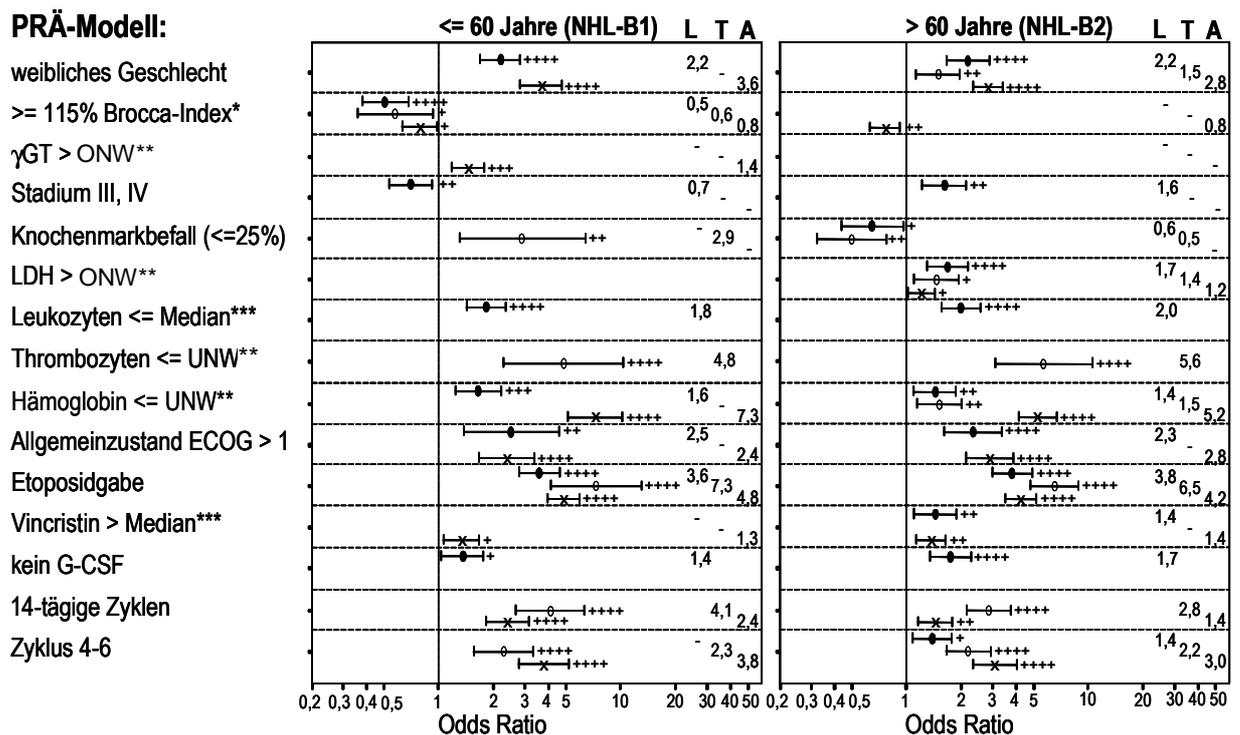
- schlechter Allgemeinzustand und Etoposidgabe (OR = 0,3; 95%-KI: (0,2-0,5))
- initial niedriges Hämoglobin und Chemotherapiezyklus 4-6 (OR = 0,3; 95%-KI: (0,2-0,5))
- 14-tägige Therapieintervalle und Chemotherapiezyklus 4-6 (OR = 2,8; 95%-KI: (2,0-3,9))

Zum Teil verringerten die Odds Ratios (OR) der Wechselwirkungsterme das Produkt der Odds Ratios zweier Einflussfaktoren (Wechselwirkungsterm < 1) oder sie verstärkten es noch (Wechselwirkungsterm > 1).

Die Faktoren B-Symptome, Albumin (kleiner oder gleich dem unteren Normwert) und die Vorphase-therapie waren in keinem der Modelle signifikant.

Die den Modellen zu Grunde liegenden Fallzahlen sind in Abschnitt 3.6.2 und 3.6.3 angegeben.

Abbildung 3. Multivariate Proportionale Odds Regressionsmodelle (PRÄ-Modelle)



* Brocca-Index = Größe (cm) - 100

** ONW – Oberer Normwert

UNW – Unterer Normwert

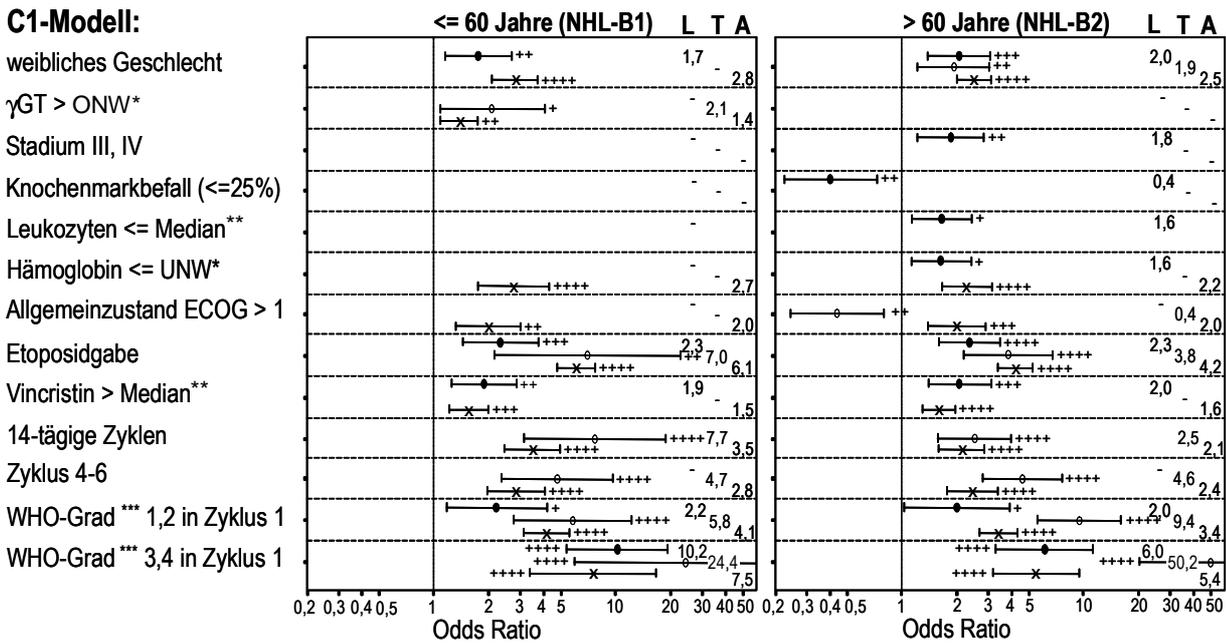
(für das γGT und die LDH wurden die laborspezifischen ONW's von den Dokumentationsbögen verwendet, für die Thrombozytenwerte $150 \cdot 10^3/\text{mm}^3$, für die Hämoglobinwerte 12 g/dl für Frauen und 13 g/dl für Männer)

*** Median (für die Leukozytenwerte $7100 \cdot 10^3/\text{mm}^3$, für das Vincristin $1,05 \text{ mg}/\text{m}^2$)

Anmerkungen zu der Abbildung 3:

- Für jeden signifikanten Faktor wird das Odds Ratio für die Leukozytopenie (L), die Thrombozytopenie (T) und die Anämie (A) mit dem 95% - Konfidenzintervall gezeigt. (Symbole: „●“ für L, „○“ für T, „x“ für A)
- Rechts neben der grafischen Darstellung des 95% - Konfidenzintervalls sind die Signifikanzniveaus angegeben:
(+ $p \leq 0,05$; ++ $p \leq 0,01$; +++ $p \leq 0,001$; ++++ $p \leq 0,0001$).
- Die gerundeten Werte der Odds Ratios sind am rechten Rand der Abbildung angegeben. Das Symbol „-“, kennzeichnet nicht signifikante Odds Ratios.
Bei Faktoren, die nicht mit modelliert wurden, ist das Feld zu dem Odds Ratio frei gelassen.

Abbildung 4. Multivariate Proportionale Odds Regressionsmodelle (C1-Modelle)



- * ONW – Oberer Normwert; UNW – Unterer Normwert
(für das γGT wurden die laborspezifischen ONW's von den Dokumentationsbögen verwendet, für die Hämoglobinwerte 12 g/dl für Frauen und 13 g/dl für Männer)
- ** Median (für die Leukozytenwerte $7100 \cdot 10^3 / \text{mm}^3$, für das Vincristin $1,05 \text{ mg} / \text{m}^2$)
- *** WHO-Grade für Leukozytopenie ($10^3 / \text{mm}^3$):
0: ≥ 4 ; 1: ≥ 3 und < 4 ; 2: ≥ 2 und < 3 ; 3: ≥ 1 und < 2 ; 4: < 1
- WHO-Grade für Thrombozytopenie ($10^3 / \text{mm}^3$):
0: ≥ 100 ; 1: ≥ 75 und < 100 ; 2: ≥ 50 und < 75 ; 3: ≥ 25 und < 50 ; 4: < 25
- WHO-Grade für Anämie (Hämoglobin g/dl):
0: $\geq 11,0$; 1: $\geq 9,5$ und $< 11,0$; 2: $\geq 8,0$ und $< 9,5$; 3: $\geq 6,5$ und $< 8,0$; 4: $< 6,5$

Anmerkungen zu der Abbildung 4:

- Für jeden signifikanten Faktor wird das Odds Ratio für die Leukozytopenie (L), die Thrombozytopenie (T) und die Anämie (A) mit 95% - Konfidenzintervall gezeigt.
(Symbole: „●“ für L, „○“ für T, „x“ für A)
- Rechts neben der grafischen Darstellung des 95% - Konfidenzintervalls sind die Signifikanzniveaus angegeben:
(+ $p \leq 0,05$; ++ $p \leq 0,01$; +++ $p \leq 0,001$; ++++ $p \leq 0,0001$).
- Die gerundeten Werte der Odds Ratios sind am rechten Rand der Abbildung angegeben.
Das Symbol „-“, kennzeichnet nicht signifikante Odds Ratios.
Bei Faktoren, die nicht mit modelliert wurden, ist das Feld zum Odds Ratio frei gelassen.

4.3.3 Modellergebnisse mit der Information aus Chemotherapiezyklus 1 (C1-Modell)

In den letzten beiden Zeilen der Abbildung 4 sind die Odds Ratios für den prognostischen Faktor ‚hämatologische Nebenwirkung in Chemotherapiezyklus 1‘ mit 95%-Konfidenzintervall dargestellt. Man erkennt deutlich, dass dieser Faktor zu einer sehr starken signifikanten Erhöhung der hämatologischen Nebenwirkungen der nachfolgenden Chemotherapiezyklen führt, und das unabhängig von anderen prätherapeutisch erheblichen Faktoren (z.B. weibliches Geschlecht). Das gilt sowohl für die Leukozytopenie, die Thrombozytopenie und die Anämie, für junge und für alte Patienten. Es gibt signifikante Unterschiede mit Odds Ratios zwischen 2,0 und 50,2, sowohl für den Vergleich der WHO-Grade 1, 2 vs. WHO-Grad 0, als auch für den Vergleich der WHO-Grade 3, 4 vs. WHO-Grad 0, gemessen im ersten Chemotherapiezyklus.

Unabhängig von der hämatologischen Nebenwirkung des ersten Chemotherapiezyklus führt die Therapieintensivierung, modelliert durch die Faktoren Etoposid und Vincristin, zu stärkerer Nebenwirkung.

Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.3.2 dargestellten Modellen, ohne die Information aus dem Chemotherapiezyklus 1, ist der Faktor ‚kein G-CSF‘ nicht mehr signifikant. Eine kumulative hämatologische Nebenwirkung in Chemotherapiezyklus 4-6 wurde bei jüngeren und älteren Patienten für die Thrombozytopenie und die Anämie, aber nicht für die Leukozytopenie beobachtet. Der hämatologische Status vor Therapiebeginn spielt im Vergleich zu den in Abschnitt 4.3.2 berichteten PRÄ-Modellen (ohne Berücksichtigung der Information aus Chemotherapiezyklus 1) eine untergeordnete Rolle. Unter den patienten- und tumorbezogenen Faktoren verlieren die Faktoren Übergewicht und LDH-Wert vor Therapiebeginn ihre prognostische Relevanz. Das weibliche Geschlecht führt auch in den C1-Modellen zu höherer Nebenwirkung. Der Allgemeinzustand führte je nach Modell zu unterschiedlichen Ergebnissen.

Es verblieben folgende Wechselwirkungsterme in den Abschlussmodellen für Anämie.

Für die Patienten ≤ 60 Jahre:

- weibliches Geschlecht und initial niedriges Hämoglobin (OR = 0,5; 95% KI: (0,3-0,8))
- initial niedriges Hämoglobin und Chemotherapiezyklus 4-6 (OR = 0,3; 95% KI: (0,2-0,4))
- 14-tägige Therapieintervalle und Chemotherapiezyklus 4-6 (OR = 2,2; 95% KI: (1,4-3,4))

Für die Patienten > 60 Jahre:

- schlechter Allgemeinzustand und Etoposidgabe (OR = 0,3; 95% KI: (0,2-0,5))
- initial niedriges Hämoglobin und Chemotherapiezyklus 4-6 (OR = 0,5; 95% KI: (0,3-0,7))
- 14-tägige Therapieintervalle und Chemotherapiezyklus 4-6 (OR = 2,4; 95% KI: (1,6-3,5))

In den Leukozytopenie- und Thrombozytopeniemodellen verblieben keine Wechselwirkungsterme.

Die Faktoren B-Symptome, niedriges Albumin, die Vorphasetherapie, das Übergewicht, die erhöhten LDH-Werte, die vor Therapiebeginn erniedrigten Thrombozytenwerte und die Chemotherapiezyklen ohne G-CSF, beziehungsweise die 21-tägigen Chemotherapiezyklusintervalle, waren in keinem der C1-Modelle signifikant.

4.4 Güte der Modelle

4.4.1 Heterogenität der hämatologischen Nebenwirkung

Die Abbildung 5 auf Seite 47 zeigt für die Trainingsstichprobe eine sehr große Heterogenität des Patientenkollektivs in Bezug auf die hämatologischen Nebenwirkungen. Von der Niedrigrisikogruppe bis zu der Hochrisikogruppe nimmt der Anteil der Chemotherapiezyklen mit starken Nebenwirkungen sehr zu (siehe durchgezogene Linien). Mit den mithilfe der Modelle ermittelten Prognosefaktoren ist es damit möglich geworden, diese Heterogenität abzubilden. Den Anstieg der hämatologischen Nebenwirkungen beobachtet man in allen drei hämatopoetischen Linien, sowohl für die jüngeren als auch für die älteren Patienten und in den beiden Modellklassen ohne (PRÄ-Modell) beziehungsweise mit Berücksichtigung der Information aus dem ersten Chemotherapiezyklus (C1-Modell).

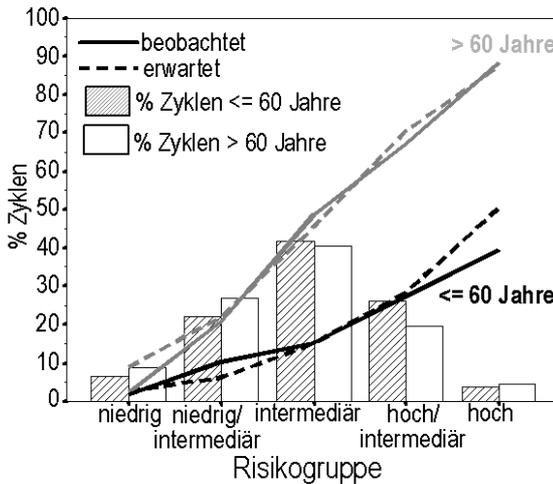
So reicht bei den **PRÄ-Modellen** (ohne die Berücksichtigung der Information aus Chemotherapiezyklus 1) für die Leukozytopenie der Anteil der beobachteten Chemotherapiezyklen mit WHO-Grad 4 von 2% (≤ 60 Jahre) und 2% (> 60 Jahre) für die Niedrigrisikogruppe bis zu 39% (≤ 60 Jahre) und 88% (> 60 Jahre) für die Hochrisikogruppe (siehe durchgezogene Linien). Für die Thrombozytopenie ist der Anteil der beobachteten Chemotherapiezyklen mit WHO-Grad 3 oder 4 gleich 1% (Patienten ≤ 60 Jahre) und 0% (Patienten > 60 Jahre) für die Niedrigrisikogruppe und 67% (Patienten ≤ 60 Jahre) und 74% (Patienten > 60 Jahre) für die Hochrisikogruppe. Bei der Anämie mit einem WHO-Grad von 3 oder 4 steigen die Werte von 0% auf 23% für die jüngeren Patienten ≤ 60 Jahre und von 1% auf 31% für die älteren Patienten > 60 Jahre.

Diese Beobachtung bestätigt sich auch bei der zweiten Modellklasse, den **C1-Modellen**, unter Berücksichtigung der hämatologischen Nebenwirkungen aus dem ersten Chemotherapiezyklus. Für die Leukozytopenie mit WHO-Grad 4 (siehe Abbildung 5 rechts) liegt der Anteil der Chemotherapiezyklen mit dieser Nebenwirkung in der Niedrigrisikogruppe bei 16% für die jüngeren Patienten und bei 0% für die älteren Patienten. Für die Hochrisikogruppe, entsprechend den prognostischen Faktoren, liegt dieser Anteil bei 38% für die jüngeren Patienten und bei 83% für die älteren Patienten. Für die Thrombozytopenie mit WHO-Grad 3 oder 4 steigen die Werte für die C1 – Modelle von 0% auf 50% für die Patienten ≤ 60 Jahre und von 0% auf 84% für die Patienten > 60 Jahre. Bei der Anämie mit WHO-Grad 3 oder 4 ist die Heterogenität nicht ganz so stark ausgeprägt, aber auch deutlich sichtbar mit einem Anstieg von 0% auf 50% für die jüngeren Patienten und einer Erhöhung des Anteils der Chemotherapiezyklen mit hämatologischer Nebenwirkung von 2% auf 35% für die älteren Patienten über 60 Jahre.

Abbildung 5. Modellgüte - Trainingsstichprobe

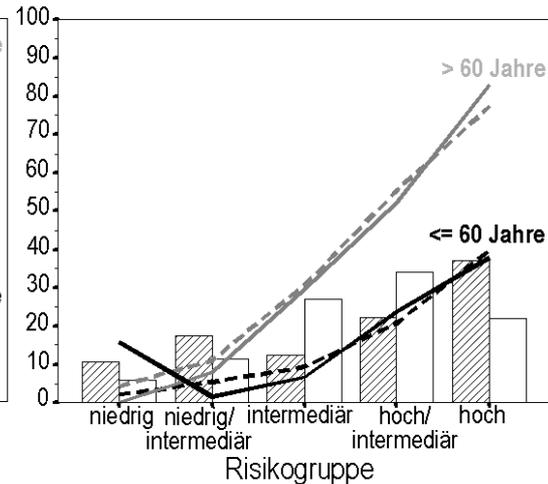
PRÄ-Modell:

Leukozytopenie (WHO-Grad 4):



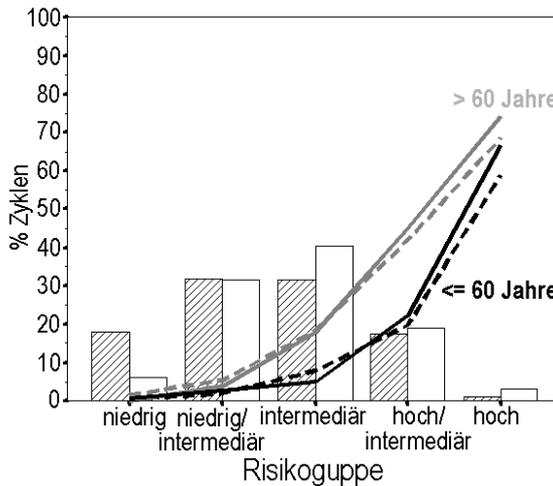
>60 Jahre:	86	263	397	189	43
<=60 Jahre:	55	193	365	227	33

C1-Modell:

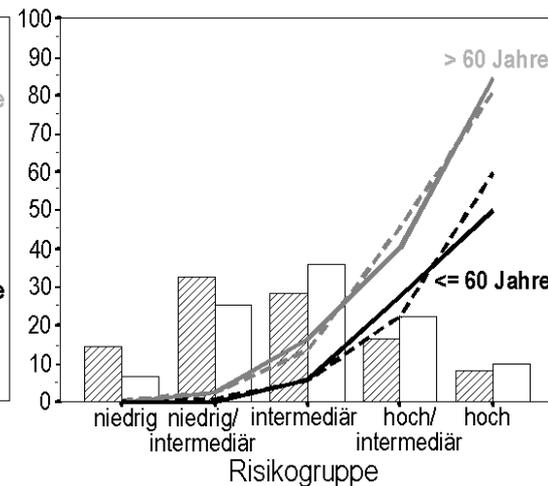


>60 Jahre:	26	51	122	155	99
<=60 Jahre:	38	62	45	80	132

Thrombozytopenie (WHO-Grad 3, 4):

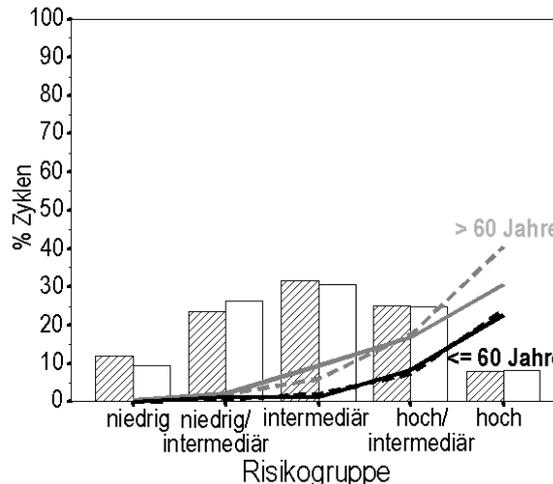


>60 Jahre:	51	263	337	156	27
<=60 Jahre:	126	223	220	121	9

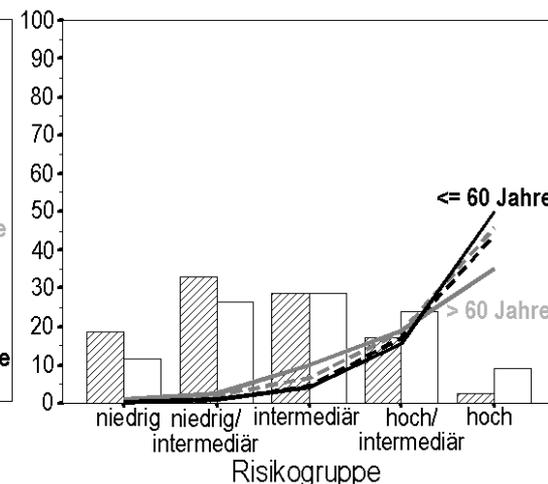


>60 Jahre:	22	82	116	72	32
<=60 Jahre:	35	79	69	40	20

Anämie (WHO-Grad 3, 4):



>60 Jahre:	203	548	643	522	169
<=60 Jahre:	248	489	656	521	163



>60 Jahre:	182	414	447	378	139
<=60 Jahre:	290	514	450	268	42

All diese Modelle zeigen, dass die älteren Patienten eine größere Heterogenität aufweisen. Bemerkenswert ist allerdings, dass ein großer Anteil älterer Patienten einen Grad der hämatologischen Nebenwirkungen hat, der mit den jüngeren Patienten unter 60 Jahren vergleichbar ist.

4.4.2 Modellgüte für die Trainingsstichprobe

In den Grafiken in Abbildung 5 sind nicht nur die beobachteten Anteile von Chemotherapiezyklen mit hämatologischen Nebenwirkungen eingezeichnet, sondern auch die mit dem Modell vorhergesagten Anteile (gestrichelte Linien) dargestellt. Da die durchgezogene Linie für die beobachteten Anteile und die gestrichelte Linie für die durch die Modelle vorhergesagten Anteile von Chemotherapiezyklen mit hämatologischen Nebenwirkungen sehr dicht beieinanderliegen, kann man von einer sehr hohen Vorhersagekraft der Modelle ausgehen. Nur in den schwächer besetzten Randgruppen sind die Modelle zum Teil etwas instabil und die Abweichungen sind demzufolge größer. Wenn man in dem Leukozytopeniemodell die Verteilung der Chemotherapiezyklen auf die 5 Risikogruppen zwischen dem PRÄ- und C1-Modell vergleicht, ist zu erkennen, dass es durch die zusätzliche Information aus dem ersten Chemotherapiezyklus zu einer Umverteilung zwischen den Risikogruppen kommt (siehe schraffierte und weiße Balken; Abbildung 5 oben). Damit verbunden ist eine genauere Vorhersage in Bezug auf den Patienten. Daher ist zu empfehlen, zunächst das Modell mit den prätherapeutisch vorhandenen Einflussgrößen anzuwenden und nach Absolvierung des ersten Chemotherapiezyklus die Vorhersage mit dem Modell, welches die im ersten Chemotherapiezyklus beobachtete hämatologische Nebenwirkung mit berücksichtigt, zu wiederholen.

Das Ergebnis der Überprüfung der Modellgüte für das C1-Modell für Thrombozytopenie für die Patienten ≤ 60 Jahre ist beispielhaft in Anhang 9.9 dargestellt und zeigt eine sehr gute Anpassung. Das Vorgehen zu der Überprüfung der Modellgüte ist in Abschnitt 3.7 erklärt.

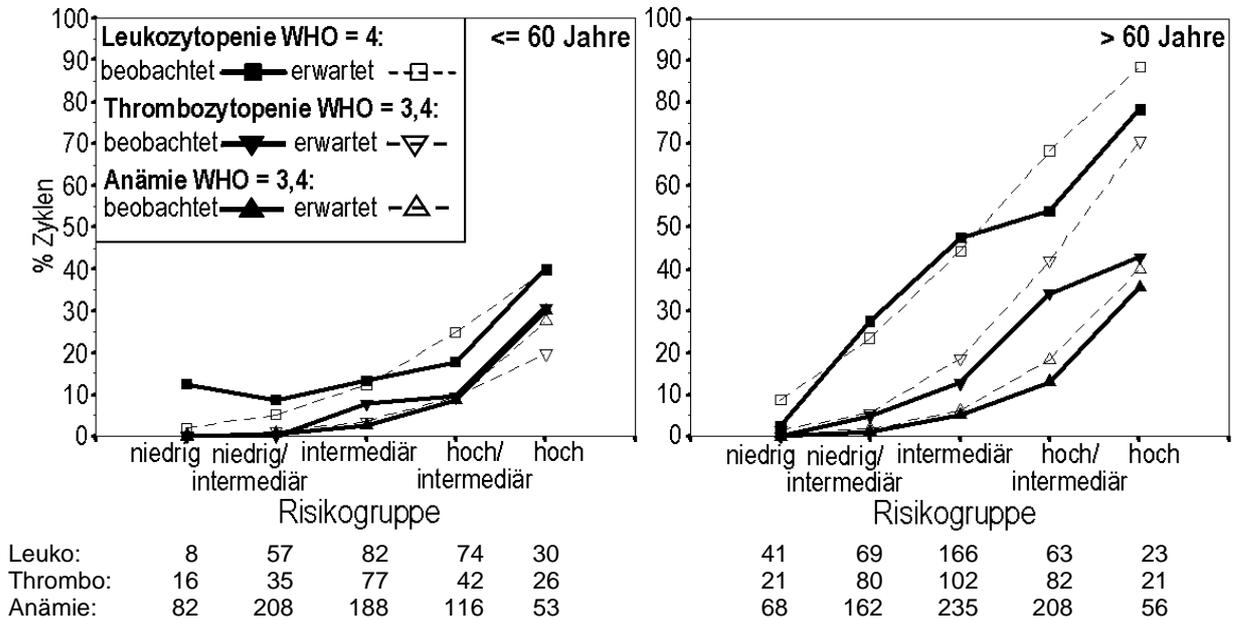
4.4.3 Modellgüte für die interne Validierungsstichprobe

Jedes der an der Trainingsstichprobe, mit einem Anteil von 2 / 3 der Patienten, ermittelte Modell, wurde an dem unabhängigen Datensatz des verbleibenden 1 / 3 der Patienten der NHL-B1/B2-Studie validiert. Da für diese interne Validierung nur Chemotherapiezyklen von einem Drittel der Patienten der NHL-B1/B2-Studie zur Verfügung standen, sind die Fallzahlen, insbesondere in den Modellen unter Berücksichtigung der Information aus dem ersten Chemotherapiezyklus (C1-Modell), sehr klein. Ursache dafür ist, dass die Modellierung nur auf den Daten der Chemotherapiezyklen 2 bis 6 basiert, statt wie bei den Modellen mit ausschließlich den prätherapeutischen Faktoren (PRÄ-Modell) auf den Chemotherapiezyklen 1 bis 6.

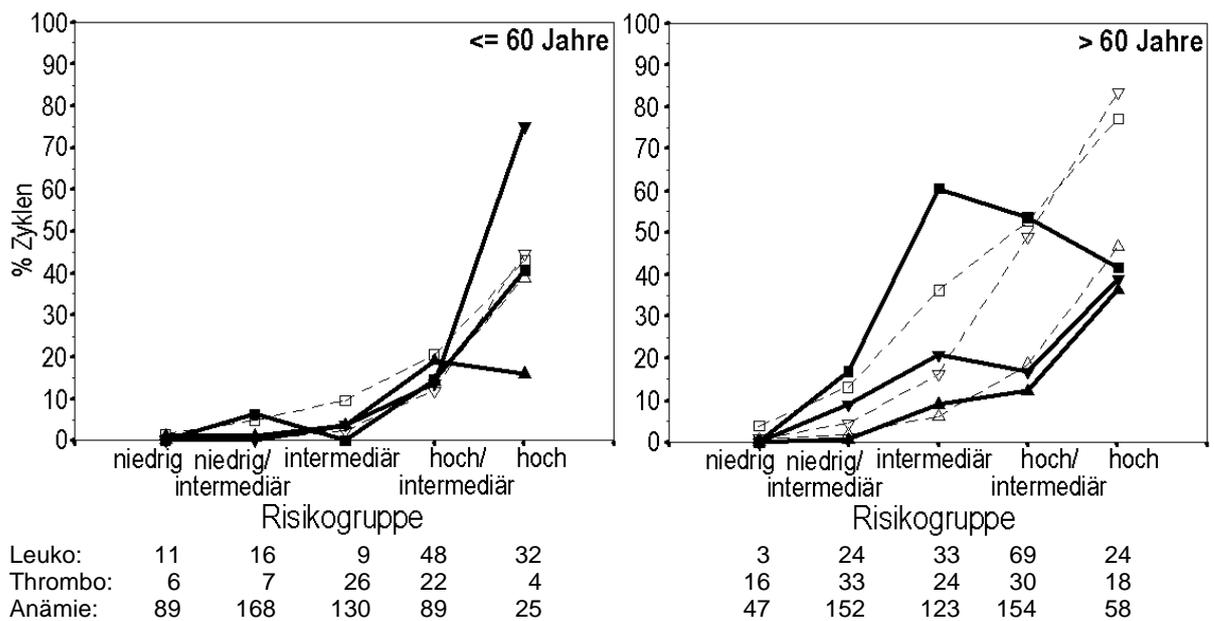
Die Modelle besitzen auch auf dem unabhängigen Validierungsdatensatz eine sehr gute Vorhersagekraft, bis auf einige Instabilitäten in den sehr schwach besetzten Gruppen und wenige Ausnahmen. Das ist in Abbildung 6 an der Übereinstimmung der durchgezogenen (beobachtete Nebenwirkung) und gestrichelten Linie (erwartete Nebenwirkung) zu erkennen.

Abbildung 6. Modellgüte – interne Validierungsstichprobe

PRÄ-Modell:



C1-Modell:



4.4.4 Modellgüte für die externe Validierungsstichprobe

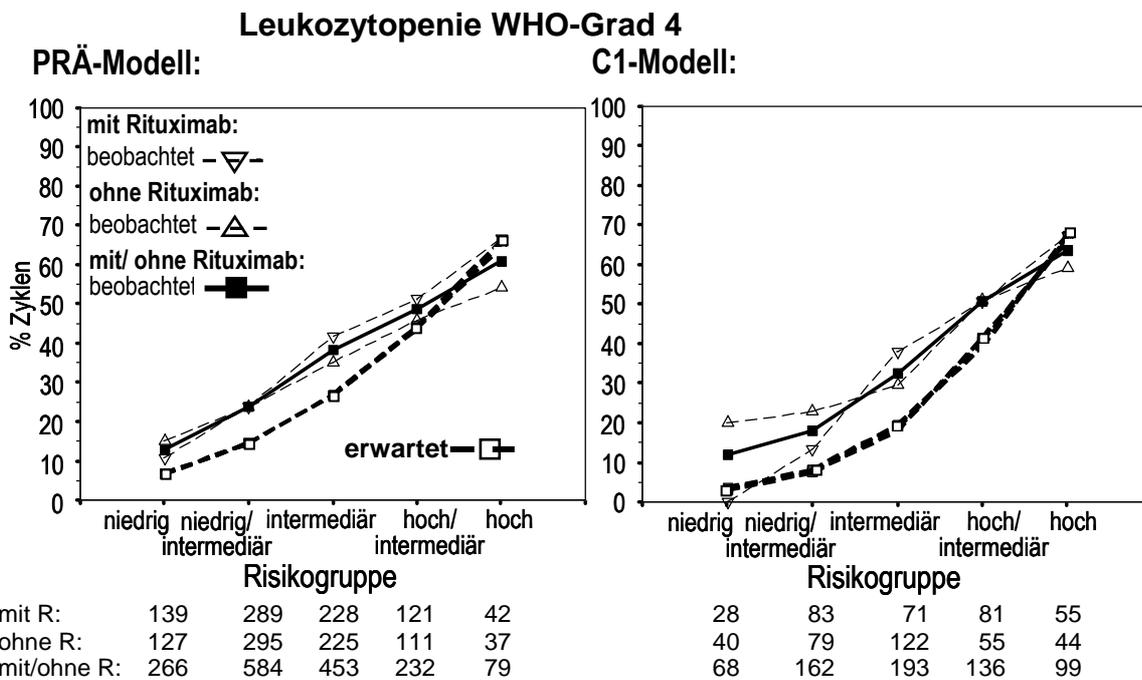
Für die externe Validierung der Modelle wurde ein Datensatz der RICOVER-60-Studie genutzt (Pfreundschuh et al. 2008b). Im Rahmen dieser Studie wurden Patienten mit hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen im Alter von 61-80 Jahren untersucht. Sie wurden in die vier Therapiearme 6 beziehungsweise 8 Chemotherapiezyklen CHOP in 14-tägigen Intervallen, mit oder ohne den Antikörper Rituximab (R) randomisiert. Damit konnte neben der externen Validierung der Modelle gleichzeitig noch geprüft werden, ob die Modelle auch unter Rituximab-haltigen Schemata ihre Vorhersagekraft behalten. Ein Vergleich der beobachteten hämatologischen Nebenwirkungen innerhalb der RICOVER-60-Studie zeigte keine relevanten Unterschiede zwischen den 4

Therapiearmen (6 Chemotherapiezyklen CHOP-14 ohne R, 8 Chemotherapiezyklen CHOP-14 ohne R, 6 Chemotherapiezyklen CHOP-14 mit R und 8 Chemotherapiezyklen CHOP-14 mit R) für:

- Leukozytopenie WHO Grad 4 (% der Zyklen): 32,8%, 31,1%, 35,5%, 30,7%
- Thrombozytopenie WHO Grad 3 oder 4 (% der Zyklen): 6,1%, 9,3%, 8,0%, 8,4%
- Anämie WHO-Grad 3 oder 4 (% der Zyklen): 5,5%, 5,5%, 4,9%, 6,6%.

In dieser Arbeit wurden alle Leukozytopeniemodelle auf dem unabhängigen Datensatz der RICOVER-60-Studie validiert. Dazu wurde das Altersfenster entsprechend der NHL-B2-Studie angepasst und auf 75 Jahre begrenzt. Entsprechend der Trainingsstichprobe aus der NHL-B2-Studie wurden nur die Chemotherapiezyklen 1-6 verwendet. In Abbildung 7 sind die Anteile der Chemotherapiezyklen mit einer Leukozytopenie vom WHO-Grad 4 in den einzelnen Risikogruppen dargestellt. Es werden die Ergebnisse des Gesamtkollektives, der Patienten mit Rituximab und der Patienten ohne Rituximab gezeigt.

Abbildung 7. Modellgüte – externe Validierungsstichprobe (RICOVER-60-Studie)



Obwohl in der RICOVER-60-Studie die nebenwirkungsreichsten Therapiearme der NHL-B2-Studie fehlen und keine etoposidhaltigen Schemata eingesetzt wurden, findet man auch hier eine erhebliche Heterogenität in Bezug auf die beobachteten hämatologischen Nebenwirkungen. Die Zunahme der hämatologischen Nebenwirkung über die fünf Risikogruppen hinweg ist deutlich zu erkennen und der Anteil der Chemotherapiezyklen mit Leukozytopenie WHO-Grad 4 in der Hochrisikogruppe liegt bei etwa 60%.

Der Vergleich zwischen der von den Modellen erwarteten Nebenwirkung (siehe gestrichelte Linie mit weißem Quadrat) und den beobachteten Nebenwirkungen der drei dargestellten Therapiegruppen (mit Rituximab, ohne Rituximab, mit/ ohne Rituximab) zeigt, dass die Modelle die beobachteten

hämatologischen Nebenwirkungen in den 5 Risikogruppen sehr gut schätzen. Eine geringe Abweichung ist zu erwarten, da der Datensatz der RICOVER-60-Studie nicht bei dem Modellaufbau verwendet wurde. Es ist eine leichte Unterschätzung zu beobachten, außer in der Hochrisikogruppe. Die Vorhersagegüte in den Therapiearmen mit Rituximab und ohne Rituximab ist nahezu gleich gut, was eine uneingeschränkte Anwendbarkeit der Modelle auch unter Rituximab-haltigen Schemata demonstriert.

4.5 Vergleich zwischen dem PRÄ- und dem C1- Modell

Ein direkter Vergleich der Modellgüte des Modells ohne die Information aus dem Chemotherapiezyklus 1 (PRÄ-Modell) mit der Modellgüte des Modells mit Berücksichtigung der Information aus Chemotherapiezyklus 1 (C1-Modell) ist nicht möglich. Die Ursache liegt in der unterschiedlichen Anzahl der Chemotherapiezyklen. Das prätherapeutische Modell berücksichtigt die Chemotherapiezyklen 1 bis 6 in der Zielgröße und das C1 – Modell berücksichtigt nur die Chemotherapiezyklen 2 bis 6. Dennoch ist ein indirekter Vergleich möglich, der im Folgenden beschrieben wird.

In den prätherapeutischen Modellen sammeln sich die Chemotherapiezyklen von Patienten mit wenigen zutreffenden Prognosefaktoren in der ‚Niedrigrisikogruppe‘. Bei Anwendung der C1 Modelle findet man, dass diese Patienten in dem ersten Chemotherapiezyklus kaum Nebenwirkungen aufweisen und sich fast alle dieser Chemotherapiezyklen auch wieder in der ‚Niedrigrisikogruppe‘ sammeln.

Die Chemotherapiezyklen der Patienten, die in den prätherapeutischen Modellen viele prognostische Faktoren aufweisen und damit zu der ‚Hochrisikogruppe‘ gehören, zeigen nach der Behandlung des ersten Chemotherapiezyklus häufig wiederum starke hämatologische Nebenwirkungen und sammeln sich daher bei den C1-Modellen fast alle wieder in der ‚Hochrisikogruppe‘.

Man kann in Abbildung 5 in Abschnitt 4.4.1 beobachten, dass bei den C1 – Modellen für Leukozytopenie der Gipfel für die mittleren Risikogruppen verschwindet. Die Chemotherapiezyklen von Patienten mit prätherapeutisch eher günstigen Faktoren und starker hämatologischer Nebenwirkung im ersten Chemotherapiezyklus finden sich in den C1-Modellen in den höheren Risikogruppen wieder, und die Chemotherapiezyklen von Patienten mit prätherapeutisch eher ungünstigen Faktoren, aber ohne relevante hämatologische Nebenwirkung in Chemotherapiezyklus 1 finden sich in den C1-Modellen eher in den Gruppen mit niedrigerem Risiko.

Unter der Randbedingung, dass sich die auf dem Datensatz beobachtete Verteilung der WHO-Grade nicht verändert (d.h. der Anteil der Chemotherapiezyklen mit WHO-Grad 0, 1, 2, 3, 4 gleich bleibt), verändert sich jedoch die prozentuale Verteilung der Chemotherapiezyklen auf die Risikogruppen für hämatologische Nebenwirkungen. Die geänderte Verteilung für das Leukozytopeniemodell ist sehr gut an den beiden obersten Grafiken in Abbildung 5 aus Abschnitt 4.4.1 zu erkennen. In Bezug auf die populationsbezogene Vorhersage für die hämatologischen Nebenwirkungen der Chemotherapie sind beide Modellklassen (PRÄ-Modell und C1-Modell) sehr gut, aber bezogen auf die Vorhersage für

den einzelnen Patienten hat das C1-Modell eine besondere Bedeutung. Dennoch hat die Anwendung des PRÄ-Modells vor Beginn der Chemotherapie auch einen sehr hohen Nutzen für die Vorhersage der insbesondere im ersten Chemotherapiezyklus zu erwartenden Nebenwirkungen.

Für die klinische Praxis ist daher zu empfehlen, das PRÄ-Modell vor Therapiebeginn einzusetzen und nach Behandlung des ersten Chemotherapiezyklus mit dem C1-Modell die Vorhersage nachzuadjustieren.

4.6 Ergebnis der Überprüfung der Modellvoraussetzungen

4.6.1 Annahme der Proportionalen Odds

Wie in dem Methodenteil in Abschnitt 3.5.1 beschrieben, wurden zur Überprüfung der Voraussetzung der Proportionalen Odds für jedes Regressionsmodell vier binär logistische Regressionsmodelle gerechnet. Danach wurden die Odds Ratios für die einzelnen Einflussfaktoren zwischen den vier neu gebildeten logistischen Regressionsmodellen verglichen. Diese Überprüfung wurde für jedes der zwölf in dieser Arbeit präsentierten Proportionalen Odds Regressionsmodelle durchgeführt. Die Voraussetzung der proportionalen Odds war dabei hinreichend gut erfüllt.

In Anhang 9.5 ist beispielhaft das Ergebnis der Überprüfung der Annahme der Proportionalen Odds für das PRÄ-Modell für Anämie bei älteren Patienten dargestellt. Die Odds Ratios in den vier logistischen Regressionsmodellen sind für alle Einflussgrößen in vergleichbarer Größenordnung. Ausnahme war das logistische Modell, bei dem WHO-Grad 4 mit WHO-Grad 0-3 verglichen wurde. Ursache ist die kleine Fallzahl für WHO-Grad 4 ($n=30$).

Bei Einflussgrößen, die nur in einem geringen Anteil der Patienten auftraten (ECOG >1, Knochenmarkbefall) oder bei binär logistischen Modellen, bei denen die Zielgröße für die entsprechende Einflussgröße sehr kleine Fallzahlen aufwies (z. B. logistisches Modell WHO-Grad 4 vs. 0,1,2,3 und initial niedriges Hämoglobin), waren die logistischen Regressionsmodelle zum Teil instabil und die Odds Ratios sehr schwer vergleichbar.

4.6.2 Problem der Multikollinearität

Zur Prüfung des Ausmaßes des Problems der Multikollinearität (Abhängigkeit der Einflussgrößen) wurden paarweise Pearson'sche Korrelationskoeffizienten zwischen den dichotomisierten Einflussfaktoren berechnet. Mathematisch entspricht der Korrelationskoeffizient von Pearson bei dichotomisierten Größen dem Chiquadrat-Assoziationsmaß. Keiner der berechneten Werte lag über 0,7, so dass kein hoher Grad der Multikollinearität vorlag und keine Probleme bei der Modellierung entstanden sind.

4.6.3 Unabhängigkeit der Zielgröße

Um den Grad der Abhängigkeit der Zielgröße (WHO-Grade für Hämatotoxizität) zu beurteilen, wurde die Anzahl der in den Modellen berücksichtigten Chemotherapiezyklen pro Patient berechnet. Die

mediane Anzahl der Chemotherapiezyklen pro Patient ist 2 für die einzelnen Leukozytopenie- und Thrombozytopeniemodelle. Einzige Ausnahme sind die Leukozytopeniemodelle mit Berücksichtigung des ersten Chemotherapiezyklus (C1-Modell), bei denen im Median 3 Chemotherapiezyklen in den Modellen der jüngeren und älteren Patienten verwendet wurden.

Für die Anämiemodelle besteht die Einschränkung des Vorhandenseins von Laborwerten aus dem Nadirbereich nicht, so dass hier mehr Chemotherapiezyklen in die Modelle eingeschlossen werden konnten. Für das Anämiemodell bei älteren Patienten mit Berücksichtigung der Information aus dem ersten Chemotherapiezyklus (C1-Modelle) werden im Median 4 Chemotherapiezyklen eingeschlossen und bei den übrigen Anämiemodellen 5 Chemotherapiezyklen.

Die Konsistenz der Ergebnisse zwischen den Leukozytopenie-, Thrombozytopenie- und Anämiemodellen spricht für unverzerrte Ergebnisse. Darüber hinaus konnte die Stabilität der Schätzer durch die interne und externe Validierung gezeigt werden (siehe Abschnitt 4.4.3 und 4.4.4).

4.7 Sensitivitätsanalysen

4.7.1 Gabe von Konzentraten

Eine direkte Adjustierung für die Gabe von Thrombozyten- und Erythrozytenkonzentraten war auf Grund der seltenen Gaben in den in den Abschnitten 4.3.2 und 4.3.3 präsentierten Abschlussmodellen nicht möglich. In der NHL-B1-Studie wurden in nur 0,4% der Chemotherapiezyklen und in der NHL-B2-Studie in nur 2% der Chemotherapiezyklen Thrombozytenkonzentrate verabreicht. Der Anteil der Erythrozytenkonzentrate lag höher, mit 4% für die jüngeren Patienten der NHL-B1-Studie und mit 16% für die älteren Patienten der NHL-B2-Studie.

Der Versuch, eine Adjustierung für die Konzentratgabe in den PRÄ- und C1-Modellen vorzunehmen zeigte, dass der Faktor Thrombozytenkonzentrat in den Thrombozytopeniemodellen, beziehungsweise der Faktor Erythrozytenkonzentrat in den Anämiemodellen für jüngere und ältere Patienten einen sehr starken negativen Effekt hat. Das hat seine Ursache darin, dass die Verabreichung von Konzentraten bei Patienten mit hoher hämatologischer Nebenwirkung erfolgte und die Konzentrate damit ein Surrogat für die anderen ursächlichen prognostischen Faktoren für die hämatologische Nebenwirkung sind.

In weiteren Sensitivitätsanalysen wurde zunächst die Modellierung unter Ausschluss der Chemotherapiezyklen mit Konzentratgaben durchgeführt. Darüber hinaus wurde die Modellierung unter Ausschluss aller Chemotherapiezyklen mit Konzentratgaben und der danach folgenden, durch die Konzentratgabe möglicherweise beeinflussten Chemotherapiezyklen, durchgeführt.

Dabei hat sich gezeigt, dass die Modelle im Wesentlichen unverändert bleiben. Das ist sicher darin begründet, dass wenige Konzentrate gegeben wurden und die Gabe meist in den letzteren Chemotherapiezyklen erfolgte. Außerdem werden erst die nach der Konzentratgabe applizierten Chemotherapiezyklen beeinflusst, so dass die Zahl der Chemotherapiezyklen, welche die Modelle verzerren konnten, vernachlässigbar gering war.

Beispielhaft sind in Anhang 9.6 die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für das Anämiemodell (PRÄ-Modell) der jüngeren Patienten dargestellt. In den verschiedenen Modellen im Rahmen der Sensitivitätsanalysen sind dabei die Odds Ratios für die verschiedenen Einflussgrößen sehr ähnlich.

4.7.2 Dosiseinhaltung

Die Dosiseinhaltung innerhalb der NHL-B1/B2-Studie war sehr gut. So liegt zum Beispiel für das Zytostatikum Cyclophosphamid das 5%-Perzentil der Relativen Dosis der verabreichten Chemotherapiezyklen für alle hier betrachteten Modellkollektive bei über 90% für die jüngeren Patienten und bei über 86% bei den älteren Patienten. Einzige Ausnahme ist das Kollektiv der älteren Patienten bei dem C1-Modell für Thrombozytopenie (5%-Perzentil=78%). Diese Zahlen machen deutlich, dass eine Berücksichtigung der Dosis bei der Modellierung seine Grenzen hat.

In Anhang 9.7 sind beispielhaft die PRÄ-Modelle für jüngere Patienten dargestellt. An den Odds Ratios und den 95%-Konfidenzintervallen für den Einflussfaktor ‚Relative Dosis des Cyclophosphamid‘ erkennt man, dass die Dosis nicht stabil geschätzt werden kann.

Bei den älteren Patienten waren die Odds Ratios für den Faktor ‚Relative Dosis‘ stabiler, aber nicht in jedem der Modelle lieferte die Dosis einen signifikanten Beitrag. Nach Adjustierung für die Dosis blieben die Modelle bei den älteren Patienten nahezu unverändert.

Aus den oben genannten Gründen und wegen der besseren Vergleichbarkeit der Modelle der jüngeren und älteren Patienten wurde die Dosis letztendlich nicht mit modelliert.

4.7.3 Chemotherapiezyklen mit fehlenden Laborwerten

In den Modellen konnten nur Chemotherapiezyklen mit vorhandener Dokumentation der Blutbilder verwendet werden. Für die Leukozytopenie- und die Thrombozytopeniemodelle mussten diese zusätzlich in dem Nadirintervall liegen.

Dadurch konnte ein erheblicher Anteil von Chemotherapiezyklen nicht in den Modellen berücksichtigt werden. Da es zunächst um differentielle Unterschiede zwischen der Gruppe mit vorhandenem Prognosefaktor und der Gruppe ohne den entsprechenden Prognosefaktor geht, sind die Modelle nicht sehr empfindlich gegenüber dieser Art der Selektion.

Außerdem wäre der Fehler größer, wenn man auch die Blutbilder außerhalb des Nadirbereiches verwendet hätte. Das würde unwillkürlich zu einer Unterschätzung der hämatologischen Nebenwirkungen führen.

Dennoch wurde geprüft, ob sich die Zusammensetzung der in den Modellen berücksichtigten Chemotherapiezyklen von der Zusammensetzung der nicht in den Modellen berücksichtigten Chemotherapiezyklen unterscheidet. Es fanden sich dabei größere Unterschiede (>10% der Chemotherapiezyklen) in Bezug auf die Etoposidgabe und die Gabe von G-CSF.

In dem ausgewerteten Kollektiv, welches das Kriterium der vorhandenen Laborwerte im Nadirbereich erfüllte, sind anteilig mehr Chemotherapiezyklen mit Etoposid und weniger 21-tägige Chemotherapiezyklen ohne G-CSF. Wenn damit verbunden auch mehr beziehungsweise weniger Laborwerte im Nadirbereich liegen, könnte der Etoposideffekt in den Modellen tendenziell zu stark ausgeprägt sein und der G-CSF Effekt könnte tendenziell zu schwach ausgeprägt sein.

Es wurde daher die Anzahl der Laborwerte im Nadirbereich für diese Gruppen geprüft. Im Median fand sich für jede der Gruppen nur ein Laborwert, so dass eine Verzerrung nahezu ausgeschlossen werden kann.

4.7.4 Fehlwerte bei den prognostischen Faktoren

Die untersuchten prognostischen Faktoren wiesen einen sehr hohen Grad der Vollständigkeit auf. Nur das initiale Albumin und das γ GT sind nicht sehr vollständig, und es haben 19% beziehungsweise 13% der Patienten fehlende Angaben. Die Vorphasetherapie wurde erst im Verlauf der NHL-B1 und der NHL-B2-Studie für Patienten mit großen Tumormassen eingeführt. Auf Grund dieser Tatsache ist es möglich, dass die Fallzahl in dieser Analyse nicht ausreichend war, um eine prognostische Relevanz der Vorphasetherapie in Bezug auf die hämatologischen Nebenwirkungen zu zeigen.

Durch den schrittweisen Aufbau der Modelle waren die Fehlwerte nicht sehr störend. Bei dem Modellaufbau musste darauf geachtet werden, dass bei dem Weglassen und dem Hinzunehmen von Einflussgrößen die Fallzahl konstant gehalten wird.

Für die Einflussgrößen, welche in den verschiedenen Abschlussmodellen verblieben, lag die Rate der Fehlwerte je nach Modell zwischen 0,0% und 3,7% der Chemotherapiezyklen und war damit vernachlässigbar niedrig. Einzige Ausnahme war das γ GT, welches in dem C1-Modell für Anämie bei den jungen Patienten in 12,6% der Chemotherapiezyklen fehlte.

4.7.5 Repräsentativität der Trainings- und Validierungsstichprobe

Insbesondere die Trainingsstichprobe sollte repräsentativ für das Kollektiv der NHL-B1 und der NHL-B2-Studie sein. Die Trainings- und Validierungsstichprobe wurde in dem Statistikprogramm SPSS/PC+ Vs. 10.0 durch das Ziehen einer Zufallsstichprobe ermittelt. Danach wurde die Repräsentativität, insbesondere an den Faktoren des Internationalen Prognostischen Index, überprüft.

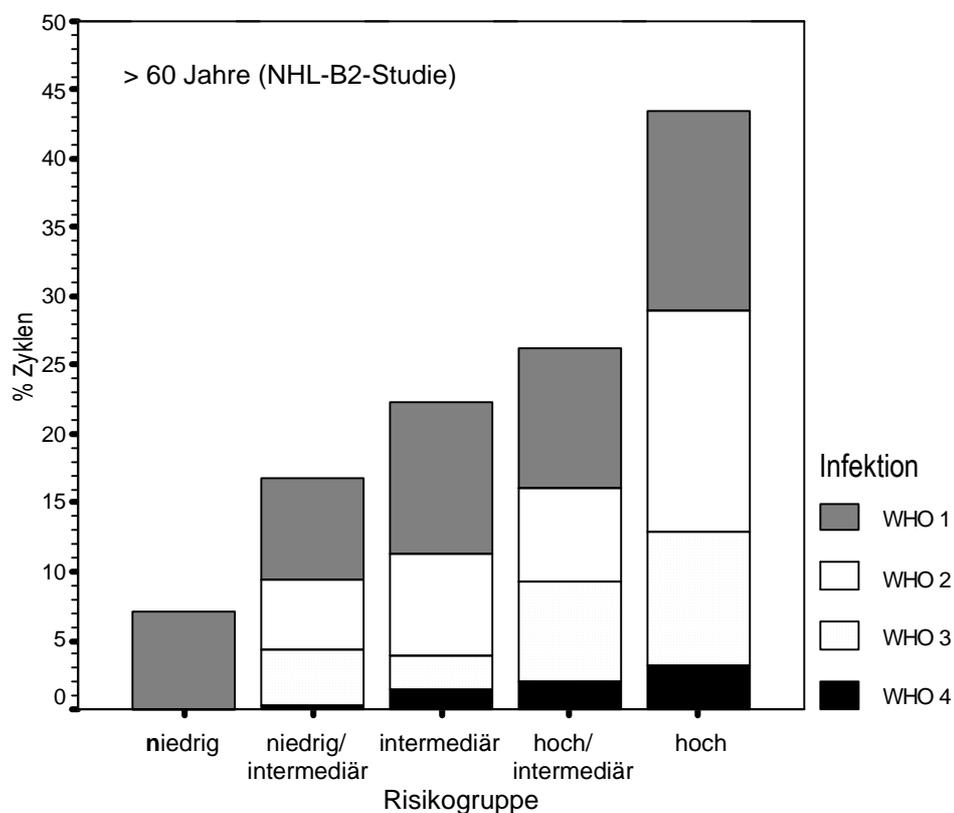
Da das Ergebnis nicht sofort zufrieden stellend war, musste eine zweite Zufallsstichprobe gezogen werden, die besser geeignet schien. Eine Überprüfung ergab nur noch geringfügige Unterschiede in der Zusammensetzung der Trainings- und Validierungsstichprobe, gemessen an den Abweichungen in den Gruppen des altersadjustierten Internationalen Prognostischen Index (IPI) für die jüngeren Patienten und des IPI's für die älteren Patienten. In den Prä- und C1-Modellkollektiven der jüngeren und älteren Patienten für die drei hämatopoetischen Linien betrug die Abweichung im Median 2,5% der Chemotherapiezyklen (Minimum: 0,0%, Maximum: 7,0%).

4.8 Klinische Relevanz der Modelle

4.8.1 Hämatologische Nebenwirkungen und klinischer Verlauf

In Abbildung 8 wird sichtbar, dass bei den Patienten über 60 Jahren (NHL-B2-Studie) die Häufigkeit der aufgetretenen Infektionen über die 5 Risikogruppen des Leukozytopeniemodells hinweg kontinuierlich zunimmt. So wurde in der ‚Niedrigrisikogruppe‘ ein Anteil von 7% der Chemotherapiezyklen mit einer Infektion Grad 1-4 beobachtet und in der ‚Hochrisikogruppe‘ liegt dieser Anteil bei 44% der Chemotherapiezyklen. Bei den jungen Patienten traten deutlich weniger Infektionen auf, so dass der Trend hier schwächer ausgeprägt ist mit 7% in der ‚Niedrigrisikogruppe‘ und 22% in der ‚Hochrisikogruppe‘ (ohne Abbildung).

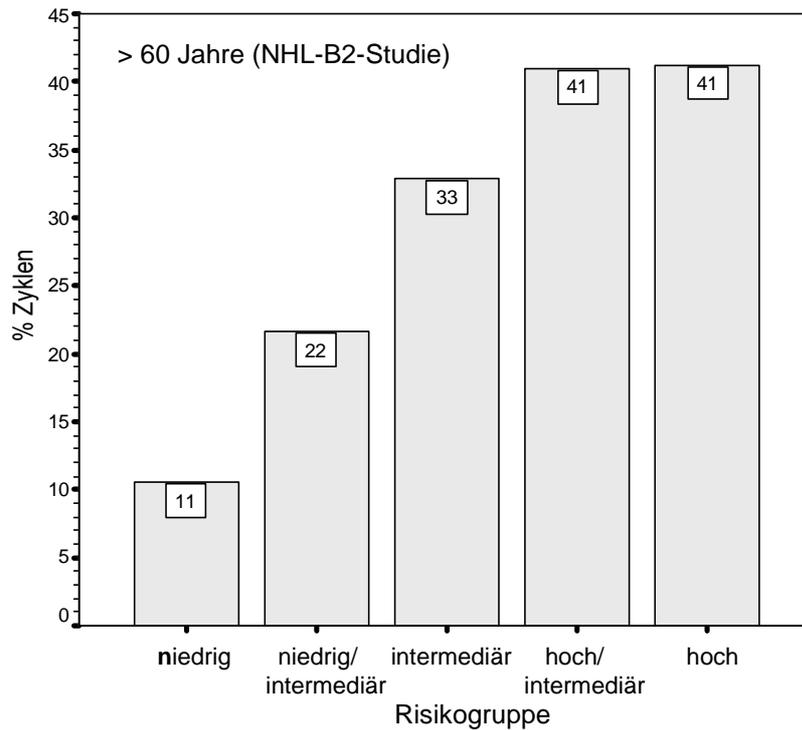
Abbildung 8. Zusammenhang zwischen Leukozytopenie und Infektion



Anzahl der Zyklen: 126 327 554 248 62

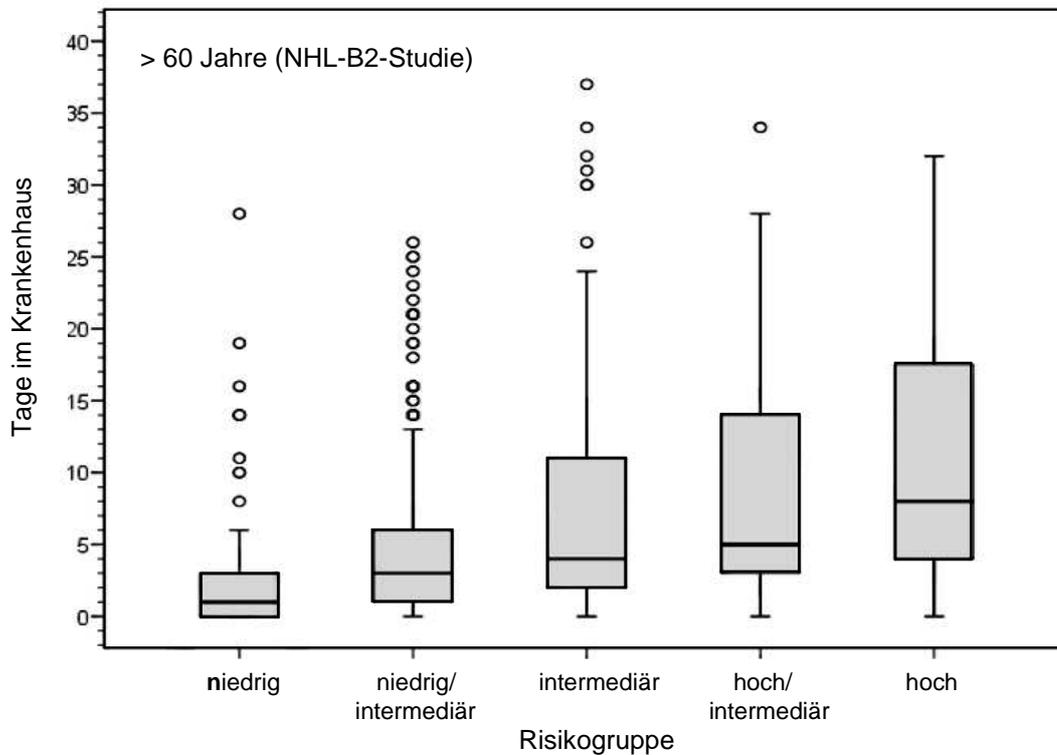
Der Einsatz von Antibiotika stieg für die älteren Patienten (siehe Abbildung 9) von 11% der Chemotherapiezyklen in der Niedrigrisikogruppe (Leukozytopeniemodell) auf 41% in der Hochrisikogruppe an [$p < 0,001$; Chiquadratstest]. Bei den jüngeren Patienten stieg der Anteil von 6% auf 23% an [$p = 0,001$; Chiquadratstest] (ohne Abbildung). Eine Hospitalisierung (0 Tage wurden mit berücksichtigt) erfolgte in den 5 Modellgruppen für Leukozytopenie im Median für 1, 3, 4, 5 oder 8 Tage bei den älteren Patienten [$p < 0,001$; Kruskal-Wallis Test] (siehe Abbildung 10) und für 2, 2, 3, 4 oder 5 Tage bei den jüngeren Patienten ≤ 60 Jahre [$p < 0,001$; Kruskal-Wallis Test] (ohne Abbildung). Es gab bei den Patienten > 60 Jahre einen signifikanten Zusammenhang [$p = 0,001$; Fisher's exakter Test] zwischen den 5 Modellgruppen für Leukozytopenie und dem Anteil der Patienten

Abbildung 9. Zusammenhang zwischen Leukozytopenie und Antibiotikagabe



Anzahl der Zyklen: 123 328 538 244 63

Abbildung 10. Zusammenhang zwischen Leukozytopenie und Hospitalisierung



ten, welche therapieassoziiert verstarben (4%, 1%, 3%, 6%, 25%). Bei den jüngeren Patienten war der Anteil der therapieassoziierten Todesfälle (n=3) für diese Betrachtung zu gering.

4.8.2 Modellanwendung zur Planung prophylaktischer Maßnahmen

In Tabelle 3 sind verschiedene Szenarien zur Planung des Einsatzes von prophylaktischen Maßnahmen dargestellt. Die Definition von Hochrisikogruppen erfolgte dabei mithilfe der fünf durch die Leukozytopeniemodelle ermittelten Gruppen. Als Hochrisikogruppe könnte man zum Beispiel alle Patienten definieren, die entsprechend den in dieser Arbeit präsentierten Leukozytopeniemodellen zu der Gruppe 2-5 gehören, oder 3-5, oder 4-5 oder sogar nur zu der Gruppe 5. So würde zum Beispiel die Hochrisikogruppe 75% aller Patienten einschließen, wenn diese über die Gruppe 3-5 entsprechend des Leukozytopeniemodells für Patienten unter 60 Jahren (NHL-B1) ohne Berücksichtigung der Information aus Chemotherapiezyklus 1 (PRÄ-Modell) definiert ist.

Tabelle 3. Prophylaxeszenarien

	Definition der 'Hochrisikogruppe' entsprechend der Risikogruppen für das Leukozytopeniemodell			
	(PRÄ/ C1 – Modell)			
	Gruppen 2 - 5*	Gruppen 3 - 5*	Gruppen 4 - 5*	Gruppe 5*
<= 60 Jahre (NHL-B1):				
% Patienten in der 'Hochrisikogruppe'	95/93	75/72	34/58	5/37
% <u>mit</u> Nebenwirkung**	35/41	31/41	19/38	4/29
% <u>ohne</u> Nebenwirkung	60/52	44/31	15/20	1/8
% Patienten in der 'Niedrigrisikogruppe'	5/7	25/28	67/42	95/63
% <u>mit</u> Nebenwirkung**	0/1	4/1	16/4	31/13
% <u>ohne</u> Nebenwirkung	5/6	21/27	51/38	64/50
> 60 Jahre (NHL-B2):				
% Patienten in der 'Hochrisikogruppe'	90/94	62/84	22/62	5/24
% <u>mit</u> Nebenwirkung**	55/62	45/61	16/50	5/22
% <u>ohne</u> Nebenwirkung	35/32	17/23	6/12	0/2
% Patienten in der 'Niedrigrisikogruppe'	10/6	38/16	78/38	95/76
% <u>mit</u> Nebenwirkung**	1/0	10/1	39/12	51/40
% <u>ohne</u> Nebenwirkung	9/6	28/15	39/26	44/36

* Risikogruppe des Leukozytopeniemodells:

2 = niedrig/ intermediär, 3 = intermediär, 4 = hoch/ intermediär, 5 = hoch

** definiert als das Auftreten von mindestens einem WHO-Grad 4 für Leukozytopenie während der Chemotherapiezyklen 1 bis 6 für das PRÄ-Modell und während der Chemotherapiezyklen 2 bis 6 für das C1-Modell

Als Niedrigrisikogruppe sind die übrigen 25% der Patienten definiert, die der Gruppe 1-2 angehören.

Als hämatologische Nebenwirkung, die verhindert werden soll, könnte man eine Leukozytopenie mit WHO-Grad 4 in mindestens einem der behandelten Chemotherapiezyklen pro Patient annehmen.

Basierend auf dieser Einteilung der Patienten kann man ausrechnen, wie viele Patienten der Niedrigrisikogruppe, die keiner prophylaktischen Maßnahme unterzogen werden, eine hämatologische Nebenwirkung bekommen werden. Dieser Anteil lag in dem ausgewerteten Datensatz der NHL-B1-Studie bei nur 4%.

Dafür könnte man bei einer hundertprozentig funktionierenden Prophylaxe, die man bei 75% der Patienten einsetzen muss, bei 31% der Patienten Leukozytopenien mit einem WHO-Grad 4 verhindern.

Wie in der Tabelle 3 zu sehen ist, findet man sogar noch kosteneffektivere Strategien. Nimmt man zum Beispiel, basierend auf den Modellen mit Berücksichtigung der Information aus Chemotherapiezyklus 1 (C1-Modell), für die Patienten ≤ 60 Jahre die Gruppe 4-5 in die Hochrisikogruppe auf, dann muss man nur 58% der Patienten einer Prophylaxestrategie in Chemotherapiezyklus 2-6 zuführen, um 38% der Patienten vor hämatologischen Nebenwirkungen zu schützen, bei einem Risiko von nur 4% der Patienten mit hämatologischen Nebenwirkungen innerhalb der Niedrigrisikogruppe ohne Prophylaxe.

Das Szenario für ältere Patienten zeigt ähnliche Resultate. Die Prognosemodelle bei dem älteren Kollektiv der Niedrigrisikogruppe erlauben es eine intensive Prophylaxestrategie für 10-38% der Patienten (PRÄ-Modell) und für 16-38% der Patienten (C1-Modell) einzusparen. Dabei würde man bei den entsprechenden Niedrigrisikogruppen eine Leukozytopenie vom WHO-Grad 4 in mindestens einem Chemotherapiezyklus pro Patient in 1-12% der Patienten in Kauf nehmen müssen. Man könnte aber 45-55% der Patienten (PRÄ-Modell) beziehungsweise 50-61% der Patienten (C1-Modell) durch eine effektive Prophylaxe schützen.

4.9 Hämatologische Nebenwirkung als prognostischer Faktor für das Therapieergebnis

Zunächst wurde wie in dem Methodenteil 3.9 beschrieben die Hypothese geprüft, dass wenig hämatologische Nebenwirkung das Therapieergebnis negativ beeinflusst. Diese Hypothese konnte auf dem hier verwendeten Datensatz nicht bestätigt werden. Unabhängig von der Art und Weise in der die Toxizitätsgruppen gebildet wurden (genaue Beschreibung siehe Abschnitt 3.9) gab es den Trend, dass Gruppen mit mehr Chemotherapie Nebenwirkung auch ein schlechteres Therapieergebnis hatten. Dieses Ergebnis fand sich nicht nur in den verschiedenen univariaten Analysen, sondern auch in den multivariaten Analysen, adjustiert für die einzelnen Faktoren des Internationalen Prognostischen Index (IPI) und die Therapiearme. Die Relativen Risiken für den Einflussfaktor ‚Score für Leukozytopenie‘ lagen für die berechneten Modelle sehr nah bei 1 und waren nicht signifikant.

Die Verwendung der ‚mittleren WHO-Grade für Leukozytopenie‘ pro Patient, anstelle des im Methodenteil 3.9 beschriebenen ‚Scores für Leukozytopenie‘, führte zu sehr ähnlichen Ergebnissen. In den verschiedenen multivariaten Analysen, adjustiert für die einzelnen Faktoren des Internationalen Prognostischen Index und die Therapiearme, liegen die Relativen Risiken für den Einflussfaktor ‚mittlerer WHO-Grad für Leukozytopenie‘, unabhängig von den entsprechend Abschnitt 3.9 gebildeten Gruppierungen, sehr nah bei 1 und waren nicht signifikant. Dieses Ergebnis ist nicht verwunderlich, wenn man die Spearman’schen Korrelationskoeffizienten zwischen dem ‚Score für Leukozytopenie‘ und den ‚mittleren WHO-Graden für Leukozytopenie‘ berechnet. Diese liegen für die 4 Therapiearme zwischen 0,91 und 0,97.

Da die Hypothese, dass weniger hämatologische Nebenwirkung zu schlechteren Therapieergebnissen führt, an dem hier untersuchten Kollektiv nicht bestätigt werden konnte, wurde die umgekehrte Hypothese geprüft. Patienten mit ausgeprägten hämatologischen Nebenwirkungen haben schlechtere Therapieergebnisse. Dazu wurden sehr unterschiedliche Gruppeneinteilungen untersucht (siehe Methodenteil 3.9). In allen multivariaten Coxmodellen, adjustiert für die fünf Prognosefaktoren (Alter > 60, LDH > ONW, ECOG > 1, Stadium III/IV, mehr als ein Extranodalbefall) und die vier Therapiearme der NHL-B1/B2-Studie, findet man unabhängig von diesen Faktoren den Trend zu schlechteren Therapieergebnissen für die Patienten mit mehr Chemotherapie-nebenwirkungen.

Bei der Gruppeneinteilung 20% der Patienten mit höheren mittleren WHO-Graden versus 80% der Patienten mit niedrigeren mittleren WHO-Graden ist das Relative Risiko (RR) in der multivariaten Analyse, adjustiert für die fünf IPI Faktoren und die Therapiearme, für das Ereignisfreie Überleben (RR = 1,3; 95% KI: (1,0-1,6); p = 0,025) und für das Überleben (RR = 1,5; 95% KI: (1,1-1,9); p = 0,005) signifikant erhöht für die Patienten mit höherer Chemotherapie-nebenwirkung.

Wenn man darüber hinaus in die verschiedenen Modelle noch den Faktor ‚Relative Dosis‘ [Cyclophosphamidosis der verabreichten Chemotherapiezyklen, geteilt durch die für 6 Chemotherapiezyklen geplante Dosis] einbringt, dann verringert sich das Relative Risiko für die Einflussgröße ‚hämatologische Nebenwirkung‘. Der Faktor ‚Relative Dosis‘ hat in allen untersuchten Modellen einen hochsignifikanten Einfluss auf das Therapieergebnis. Patienten mit niedriger Dosis haben ein schlechteres Therapieergebnis. Zum Beispiel findet man für den Faktor ‚hämatologische Nebenwirkung‘ mit der Gruppeneinteilung mittlerer WHO-Grad für Leukozytopenie größer oder gleich 3,5 versus kleiner als 3,5 in den für prognostische Faktoren des IPI und Therapiearm adjustierten Coxmodellen hochsignifikante Relative Risiken für das Ereignisfreie Überleben (RR = 1,7; 95% KI: (1,3-2,1); p < 0,001) und für das Überleben (RR = 1,7; 95% KI: (1,3-2,3); p < 0,001). Unter zusätzlicher Adjustierung für die Relative Dosis (<= 80% versus > 80%) in den Coxmodellen bleibt der Faktor mittlerer WHO-Grad für Leukozytopenie (>= 3,5 versus < 3,5) signifikant in den Coxmodellen als unabhängiger Faktor (Ereignisfreies Überleben: RR = 1,4; 95% KI: (1,1-1,8); p = 0,006 und Überleben: RR = 1,4; 95% KI: (1,1-1,9); p = 0,018). Die Relative Dosis (RD) selbst hat dabei in diesen Coxmodellen einen hochsignifikanten Einfluss auf das Ereignisfreie Überleben (RR = 5,5; 95% KI: (4,3-7,1); p < 0,001) und das Überleben (RR = 5,0; 95% KI: (3,8-6,6); p < 0,001).

4.10 Internetseite für die Modellberechnungen

Durch die Dichotomisierung der Einflussgrößen in den Modellen ist eine einfache Interpretation der Modellergebnisse möglich. Treffen mehrere Einflussfaktoren gleichzeitig zu, dann werden die Odds Ratios dieser Faktoren multipliziert (siehe auch Abschnitt 4.3.1). So können die Odds Ratios für verschiedene Kombinationen der Einflussgrößen einfach berechnet und verglichen werden.

Dennoch war es ein Anliegen dieser Arbeit die Modelle unmittelbar in der klinischen Praxis zur Anwendung zu bringen. Dazu wurde eine Internetseite entwickelt, die man über den leicht eingängigen Namen www.toxcalculator.com aufrufen kann.

Der Arzt hat die Möglichkeit das Therapieschema, das Alter des Patienten und die bei einem Patienten vorliegenden weiteren Prognosefaktoren direkt einzugeben (siehe Abbildung 12).

Wurde der erste Chemotherapiezyklus schon behandelt, dann können die dort beobachteten Nebenwirkungen mit eingetragen werden und es kommen die Modelle mit Berücksichtigung der Information aus dem ersten Chemotherapiezyklus (C1-Modelle) zur Anwendung (siehe Abbildung 11).

Nach Eingabe der Daten erhält der Arzt eine Anzeige der zu erwartenden hämatologischen Nebenwirkungen für eine Patientengruppe mit diesem Risikoprofil. Da die Nummer des Chemotherapiezyklus selbst auch ein prognostischer Faktor ist, erfolgt die Ausgabe der Ergebnisse separat für die Chemotherapiezyklen 1-3 und 4-6. Zunächst werden die WHO-Grade für die drei hämatopoetischen Linien als Stapelbalken angezeigt. Die Zuordnung des Patienten zu der jeweiligen Risikogruppe wird unterhalb des jeweiligen Balkens angezeigt. Darüber hinaus werden in Tabellen die erwarteten, prozentualen Verteilungen der WHO-Grade aufgelistet (siehe Abbildung 13).

Abbildung 11. Internetseite www.toxcalculator.com – Nebenwirkung Chemotherapiezyklus 1

Haematotoxicity from chemotherapy course 1 already observed?

Models with cycle 1 information will be presented

No

Yes

Leukopenia: WHO=4 (< 1)

(WBC*10⁹/mm³) WHO=3 (>= 1 and < 2)

WHO=2 (>= 2 and < 3)

WHO=1 (>= 3 and < 4)

WHO=0 (>= 4)

missing

Thrombopenia: WHO=4 (< 25)

(Platelets*10⁹/mm³) WHO=3 (>= 25 and < 50)

WHO=2 (>= 50 and < 75)

WHO=1 (>= 75 and < 100)

WHO=0 (>= 100)

missing

Anaemia: WHO=4 (< 6.5)

(Haemoglobin*g/dl) WHO=3 (>= 6.5 and < 8)

WHO=2 (>= 8 and < 9.5)

WHO=1 (>= 9.5 and < 11)

WHO=0 (>= 11)

missing

Abbildung 12. Internetseite www.toxcalculator.com - Einflussgrößen

Chemotherapy regimen

- 6 cycles CHOP and 14-day intervals with G-CSF
- 6 cycles CHOEP and 14-day intervals with G-CSF
- 6 cycles CHOP and 21-day intervals without G-CSF
- 6 cycles CHOEP and 21-day intervals without G-CSF

Factor

Age	<input type="radio"/> 18-60 years	<input checked="" type="radio"/> 61-75 years
Gender	<input type="radio"/> male	<input checked="" type="radio"/> female
Overweight (body size 180 cm*)	<input type="radio"/> weight <= 92.00 kg	<input checked="" type="radio"/> weight >= 92.00 kg
Initial γ GT	<input type="radio"/> γ GT <= Upper Normal Limit	<input type="radio"/> γ GT > Upper Normal Limit
Ann Arbor stage	<input checked="" type="radio"/> I, II	<input type="radio"/> III, IV
Bone marrow involvement	<input checked="" type="radio"/> no	<input type="radio"/> yes and <= 25%
Initial LDH	<input type="radio"/> LDH <= Upper Normal Limit	<input checked="" type="radio"/> LDH > Upper Normal Limit
Initial leucocyte count	<input type="radio"/> > 7100x10 ⁹ /mm ³	<input checked="" type="radio"/> <= 7100x10 ⁹ /mm ³
Initial thrombocyte count	<input type="radio"/> > 150x10 ⁹ /mm ³	<input checked="" type="radio"/> <= 150x10 ⁹ /mm ³
Initial haemoglobin	<input type="radio"/> female: > 12, male: > 13 g/dl	<input checked="" type="radio"/> female: <= 12, male: <= 13 g/dl
Performance status ECOG	<input type="radio"/> 0, 1	<input checked="" type="radio"/> 2, 3
Vincristine (body surface area 2.1 m ²)#	<input checked="" type="radio"/> <= 1.05 mg/m ²	<input type="radio"/> > 1.05 mg/m ²

* The limit is calculated as 115% Brocca-index (body size in cm - 100)
 # With the body surface area information it is possible to decide whether the dose limit is exceeded (2 mg / body surface area > 1.05 mg/m²) or not

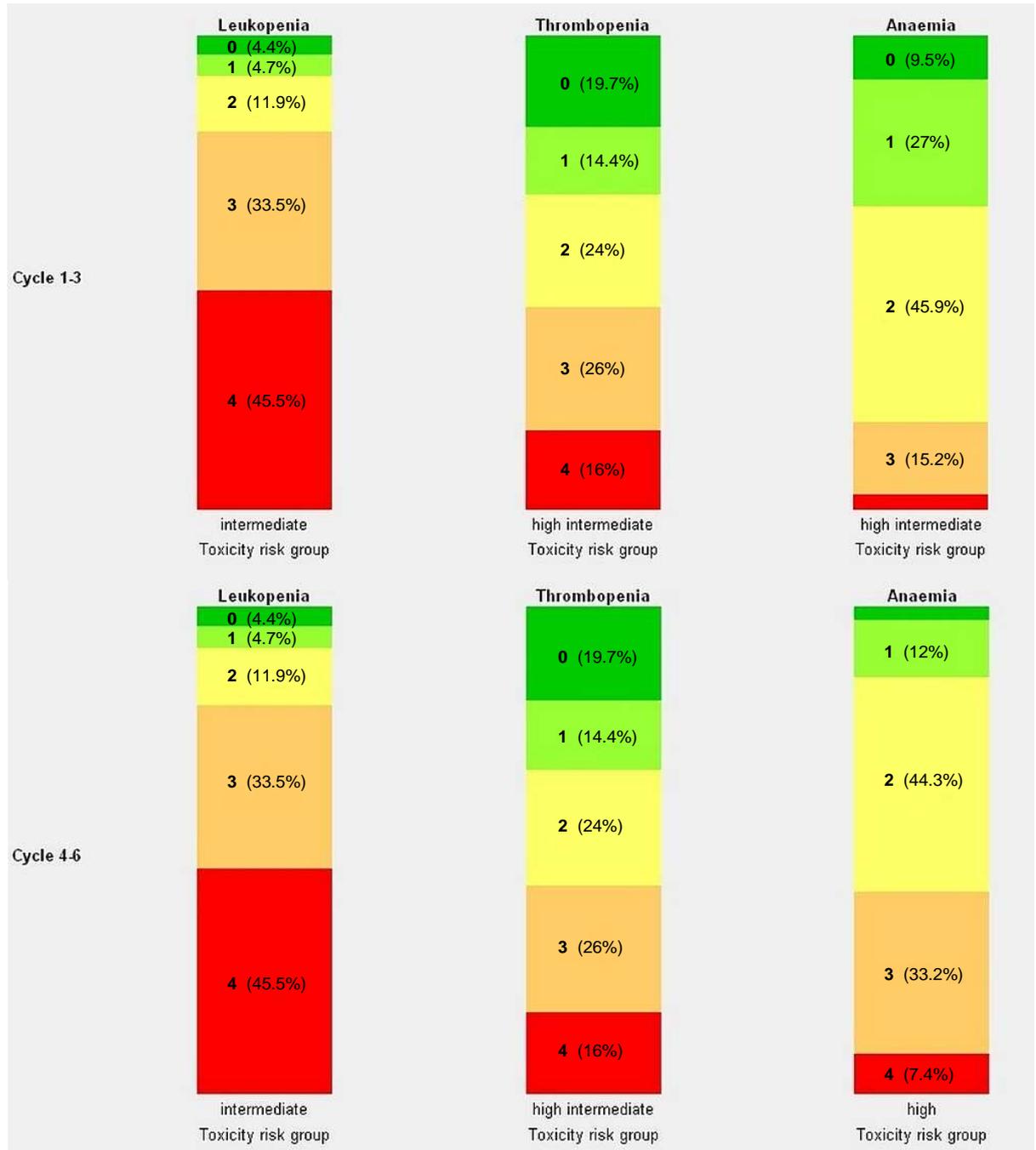
Show models
 Show expected toxicity for
 Colour scheme

Leukopenia
 Cycle 1-3
 Multicoloured

Thrombopenia
 Cycle 4-6
 Blue

Anaemia
 both

Abbildung 13. Internetseite www.toxcalculator.com – Modellvorhersagen PRÄ-Modell



	Model	WHO Grade	0	1	2	3	4	Toxicity risk group
Cycle 1-3	Leukopenia		4.4%	4.7%	11.9%	33.5%	45.5%	intermediate
	Thrombopenia		19.7%	14.4%	24%	26%	16%	high intermediate
	Anaemia		9.5%	27%	45.9%	15.2%	2.4%	high intermediate
Cycle 4-6	Leukopenia		4.4%	4.7%	11.9%	33.5%	45.5%	intermediate
	Thrombopenia		19.7%	14.4%	24%	26%	16%	high intermediate
	Anaemia		3.1%	12%	44.3%	33.2%	7.4%	high

5 Diskussion

5.1 Allgemeines

In Bezug auf die Anzahl der Patienten, die Anzahl der untersuchten Einflussgrößen, die Art der Betrachtungsweise aller drei hämatopoetischer Linien mit der Berücksichtigung von kumulativen Nebenwirkungen und des Effektes der im ersten Chemotherapiezyklus beobachteten hämatologischen Nebenwirkung konnte hier die komplexeste Analyse auf diesem Forschungsgebiet präsentiert werden. Der Datensatz der NHL-B1 und der NHL-B2-Studie war besonders gut geeignet, da er ein breites Altersspektrum abdeckt und die Dosiseinhaltung sehr gut war. Damit war eine durch Dosiserosion unverfälschte Bestimmung der Prognosefaktoren möglich. Die Modellergebnisse hielten einer internen und externen Validierung stand. Die Gültigkeit der Modellergebnisse konnte auch für die Therapie mit dem Antikörper Rituximab gezeigt werden, der während der Erstellung der Arbeit in den klinischen Einsatz gekommen ist. Dennoch sind die Ergebnisse kritisch zu diskutieren, und auf mögliche Verzerrungsquellen muss hingewiesen werden.

5.2 Interpretation der Ergebnisse

5.2.1 Einleitende Bemerkungen

Es gibt in der Literatur einige Arbeiten von Autoren, die sich mit den prognostischen Faktoren für Chemotherapie Nebenwirkungen beschäftigt haben. Diese Publikationen werden zur Interpretation der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit herangezogen. Kritisch ist dabei anzumerken, dass ein direkter Vergleich der Ergebnisse Grenzen hat. Das hat seine Ursache in den sich unterscheidenden Krankheiten (z.B. solide Tumoren, niedrigmaligne Lymphome), den verschiedenen Endpunkten, die untersucht wurden (z.B. absolute Neutrophilenanzahl, lebensbedrohliche Neutrozytopenie, früher Tod), den unterschiedlichen Chemotherapieschemata, die eingesetzt wurden und der verschiedenartigen biometrischen Modellierung (logistische Regressionsmodelle, Proportionale Odds Regressionsmodelle).

5.2.2 Therapiebezogene Faktoren

Die Modelle haben gezeigt, dass die therapiebezogenen Faktoren einen relevanten Einfluss auf die hämatologischen Nebenwirkungen haben. Mehrere Autoren (Joel et al. 1994 und 1996, Kaul et al. 1996, Mick und Ratain 1991, Miller et al. 1993) untersuchten den Effekt von Etoposid in pharmakodynamischen Modellen und wiesen auf die erhöhte hämatologische Nebenwirkung hin. Unsere Modelle konnten diese Beobachtung im Rahmen der klinischen Studien NHL-B1 und NHL-B2 bestätigen.

Die Verkürzung der Chemotherapiezyklen von 21- auf 14-tägige Intervalle, mit dem Zusatz des Wachstumsfaktors G-CSF, führte zu niedrigerer Leukozytennebenwirkung. Die erfolgreiche Verringerung der Leukozytopenien durch den Einsatz des Wachstumsfaktors G-CSF wurde in der Literatur schon von verschiedenen Autoren beschrieben (Antman et al. 1988, Crawford et al. 1991,

Doorduijn et al. 2003, Gabrilove et al. 1988, Garcia-Carbonero et al. 2001, Lyman und Delgado 2003, Morrison et al. 2001, Morstyn et al. 1988 und 1989, Ozer et al. 2000, Pettengell et al. 1992, Pfreundschuh et al. 2004a und 2004b, Price et al. 1996, Trillet-Lenoir et al. 1993, Vose und Armitage 1995).

Die Zytostatika des CHOP-Schemas werden nach der Körperoberfläche des Patienten dosiert. Das Vincristin ist neben dem Prednisolon der einzige Bestandteil des CHOP-Schemas, der nicht nach der Körperoberfläche, sondern absolut dosiert wurde. Daher war es möglich, die verabreichte Vincristindosis auf die Körperoberfläche der Patienten umzurechnen und diese als Faktor mit zu modellieren. In der Literatur wurde diese Untersuchung noch nicht durchgeführt. Es gibt nur eine Arbeit, in der Van den Berg et al. (1982) gezeigt haben, dass bei Vincristindosierungen, die $1\text{mg}/\text{m}^2$ übersteigen, ein unverhältnismäßiger Anstieg in der Vincristinplasmakonzentration zu beobachten ist. In den hier vorliegenden Daten konnte ein kleiner, aber signifikanter Beitrag des Vincristins zur Ausprägung der hämatologischen Nebenwirkung gezeigt werden.

5.2.3 Tumorbezogene Faktoren

Es ist bemerkenswert, dass mehrere der in dieser Arbeit identifizierten krankheitsbezogenen Faktoren für hämatologische Nebenwirkung gleichzeitig auch prognostische Faktoren für das Therapieergebnis bei Patienten mit aggressiven Lymphomen sind. So gehören ein LDH-Wert über dem oberen Normwert, der Allgemeinzustand nach ECOG größer als 1 und auch ein erhöhtes Stadium III/IV zu den prognostisch ungünstigen Faktoren des im ‚New England Journal of Medicine‘ publizierten Internationalen Prognostischen Index für das Therapieergebnis (The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project 1993).

In Bezug auf die hämatologischen Nebenwirkungen fanden Intragumtornchai et al. (2000) bei Patienten mit aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen die LDH als prognostischen Faktor für die lebensbedrohliche und febrile Neutrozytopenie. Dumontet et al. (2002) beschreiben die LDH als prognostischen Faktor für den frühen Tod.

Von Tam et al. (2004) wird berichtet, dass ein schlechter Allgemeinzustand eine prognostische Relevanz für das Auftreten von infektiösen Komplikationen bei Patienten mit indolenten Lymphomen hat. Darüber hinaus wird der schlechte Allgemeinzustand als prognostischer Faktor für den frühen Tod bei Patienten mit aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen (Dumontet et al. 2002, Gomez et al. 1998a) und mit soliden Tumoren (Ohe et al. 2001, Ray-Coquard et al. 2001) berichtet. Ein schlechter Allgemeinzustand wird auch im Zusammenhang mit der febrilen Neutrozytopenie und einer niedrigen Thrombozytenanzahl bei Patienten mit Lymphomen (Voog et al. 2000) und Krebspatienten allgemein (Blay et al. 1998) gesehen.

Mit den in dieser Arbeit entwickelten Modellen konnte ein negativer Einfluss von Blutbildern mit niedrigen Laborwerten zu Beginn der Chemotherapie auf die hämatologischen Nebenwirkungen gezeigt werden. Diese Ergebnisse findet man für ähnliche Nebenwirkungsendpunkte und Erkrankungen auch in der Literatur. So konnten Lyman und Delgado (2003) für Patienten mit

sogenanntem ‚intermediate grade‘ Non-Hodgkin-Lymphom die prognostische Relevanz von niedrigen absoluten Neutrophilenwerten in Bezug auf die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen febriler Neutrozytopenie zeigen. Andere Autoren (Tam et al. 2004) beschrieben diesen Zusammenhang für das Auftreten von infektiösen Komplikationen bei Patienten mit indolenten Lymphomen. Für Patienten mit soliden Tumoren (Hensley et al. 2001, Marec-Berard et al. 2003) und für Patienten mit soliden Tumoren oder Lymphomen (Coiffier et al. 2001, Ray-Coquard et al. 1999), welche niedrige Hämoglobinwerte vor Beginn der Chemotherapie hatten, wurde ein erhöhter Verbrauch an Erythrozytenkonzentraten beobachtet. Dumontet et al. (2002) zeigten den Einfluss der erniedrigten Hämoglobinwerte auf den frühen Tod bei Patienten mit aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen.

Im Gegensatz zu einigen anderen Autoren, die in meist univariaten (Bloomfield et al. 1976, Conlan et al. 1991, Kitay-Cohen et al. 1996, Seneviratne et al. 2001) und selten multivariaten Analysen (Intragumtornchai et al. 2000) zeigen, dass Knochenmarkbefall mit einer höheren hämatologischen Nebenwirkung einhergeht, beobachten wir das nur in einigen unserer Modelle. Ursache kann sein, dass ein Knochenmarkbefall über 25% ein Ausschlusskriterium der NHL-B1 und der NHL-B2-Studie war und ein Knochenmarkbefall kleiner oder gleich 25% die Hämatopoese nicht so stark beeinflusst. Es gibt jedoch auch andere Autoren, die den Zusammenhang zwischen hämatologischer Nebenwirkung und Knochenmarkbefall nicht fanden (Voog et al. 2000, Watkins 1993).

Die Interpretation der Ergebnisse zu dem Faktor Stadium erwies sich als schwierig, da insbesondere im Stadium IV oft mehrere und zum Teil diffuse Organbefälle auftreten, welche die Chemotherapie-nebenwirkungen sehr unterschiedlich beeinflussen können. In der Literatur wurde das Krankheitsstadium als prognostischer Faktor für hämatologische Nebenwirkung unseres Wissens noch nicht untersucht.

5.2.4 Patientenbezogene Faktoren

Schließlich spielten auch die patientenbezogenen Faktoren in dem Datensatz eine Rolle. Das weibliche Geschlecht ist ein negativer prognostischer Faktor für Leukozytopenie und Thrombozytopenie für jüngere und ältere Patienten. Eine ähnliche Beobachtung machten auch Lyman und Delgado (2003) für das Auftreten von febrilen Neutrozytopenien.

Auf Grund der von Natur aus verschiedenen hohen Hämoglobinwerte für Männer und Frauen vor Therapiebeginn, dienen die Hämoglobinwerte in den Anämiemodellen nur zur Adjustierung. Diese werden nicht als Prognosefaktor interpretiert.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Autoren (Brosteanu et al. 2004, Lyman und Delgado 2003) hatten übergewichtige Patienten weniger hämatologische Nebenwirkungen. Eine mögliche Erklärung für diese Tatsache ist die in den Studienprotokollen der NHL-B1 und der NHL-B2-Studie empfohlene Dosisreduktion für übergewichtige Patienten. In dem hier untersuchten Datensatz konnten auch tatsächlich niedrigere Dosierungen in Bezug auf die Körperoberfläche für übergewichtige Patienten im Vergleich zu den übrigen Patienten beobachtet werden. Georgiadis et al. (1995) untersuchten normal-, übergewichtige und sehr übergewichtige Patienten mit kleinzelligem

Lungenkarzinom. Die Autoren konnten keinen Zusammenhang zwischen erhöhtem Body-Mass-Index und erhöhter Therapienebenwirkung finden. Dieses Ergebnis stützt unsere Beobachtung.

5.2.5 Faktor - Nebenwirkung aus Chemotherapiezyklus 1

Der stärkste prognostische Faktor innerhalb der Modelle ist die im ersten Chemotherapiezyklus beobachtete hämatologische Nebenwirkung, mit Odds Ratios zwischen 5,4 und 50,2. Dieser Faktor spielte eine Rolle in allen drei hämatopoetischen Linien sowohl für die jüngeren Patienten (≤ 60 Jahre) als auch für die älteren Patienten (> 60 Jahre).

In den meisten Arbeiten wurden nur die prätherapeutischen Faktoren untersucht, und es gibt nur einige Arbeiten, welche die im ersten Chemotherapiezyklus beobachtete hämatologische Nebenwirkung untersuchen. Hinweise zu der prognostischen Relevanz des ersten Chemotherapiezyklus findet man für den Endpunkt absolute Neutrophilenanzahl $\leq 250/\mu\text{l}$ bei Silber et al. (1998), für den Endpunkt Neutrozytopenie bei Rivera et al. (2003) und für die febrile Neutrozytopenie bei einigen weiteren Autoren (Blay et al. 1996, Choi et al. 2003, Ray-Coquard et al. 2003).

Im Gegensatz zu den Beobachtungen von Rivera et al. (2003) konnte hier gezeigt werden, dass neben der Einflussgröße ‚hämatologische Nebenwirkung des ersten Chemotherapiezyklus‘ auch noch weitere der prätherapeutischen Größen als unabhängige Einflussgrößen im Modell verbleiben.

Der Vergleich der Modelle mit und ohne der Information aus dem ersten Chemotherapiezyklus zeigte wie auch bei Ray-Coquard et al. (2003) und Silber et al. (1998) eine Präzisierung der Vorhersage in Bezug auf den Patienten.

5.2.6 Kumulative hämatologische Nebenwirkung

Obwohl bekannt ist, dass es insbesondere bei älteren Patienten oft schwer ist die späteren Chemotherapiezyklen komplett zu verabreichen, gibt es nach bestem Wissen keine Arbeit in der Literatur, in der die kumulative hämatologische Nebenwirkung der Chemotherapie untersucht wurde.

Ein besonderes Anliegen der hier vorgestellten Arbeit war es daher, die Anzahl der Chemotherapiezyklen direkt mit zu modellieren. Dadurch war es möglich, eine Vorhersage sowohl für die ersten drei Chemotherapiezyklen als auch für die letzten drei Chemotherapiezyklen zu erhalten.

Mit den entwickelten Modellen ist es gelungen, die kumulative hämatologische Nebenwirkung für Thrombozytopenie und Anämie für jüngere und ältere Patienten zu zeigen. Bei den älteren Patienten konnte die kumulative hämatologische Nebenwirkung mit geringer Ausprägung auch für die Leukozytopenie beobachtet werden.

5.2.7 Faktor Alter

Es war nicht möglich den Effekt des Alters mit zu modellieren, da die Modelle, wie in den Therapiestudien zur Behandlung der Patienten mit aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen üblich, nach Alter getrennt wurden.

An den aufgetretenen hämatologischen Nebenwirkungen, die in Tabelle 2 auf Seite 40 aufgeführt sind, erkennt man jedoch die deutlich höheren hämatologischen Nebenwirkungen bei den älteren Patienten. Allerdings sind die beiden Patientengruppen der NHL-B1 und der NHL-B2-Studie nicht ganz vergleichbar, da alle jüngeren Patienten niedrige LDH-Werte hatten und die LDH in den Modellen ein prognostischer Faktor für hämatologische Nebenwirkung ist. Dennoch ist anzunehmen, dass das Alter bei dem Auftreten von Therapienebenwirkungen eine große Rolle spielt. In einer eigenen früheren Arbeit konnte das Alter (≤ 60 Jahre versus > 60 Jahre) als unabhängiger prognostischer Faktor für hämatologische Nebenwirkungen identifiziert werden (Kloess et al. 1999).

Viele andere Arbeiten widmeten sich ausführlich diesem Thema und untersuchten die Ursachen für die höheren Nebenwirkungen bei älteren Patienten (Balducci und Repetto 2004, Blay et al. 1996, Buchanan et al. 1996, Chatta et al. 1994a und 1994b, Chrischilles et al. 2002, Dumontet et al. 2002, Lee et al. 1989, Lyman und Delgado 2003, Mauch et al. 1982, Morrison et al. 2001, Rothstein 2003, Tam et al. 2004).

So muss das Alter selbst als eine Surrogatgröße für eine veränderte Pharmakokinetik und Pharmakodynamik angesehen werden (Gundert-Remy 1995, Phister et al. 1989). Die veränderte Pharmakokinetik ist dabei durch ein geändertes Verteilungsvolumen, eine geänderte Proteinbindung, eine geringere Metabolisierung und durch eine verringerte Ausscheidung über die Niere gekennzeichnet. Umwelteinflüsse wie Ernährung und Rauchen beeinflussen diese Größen noch zusätzlich. Im Zusammenhang mit der Pharmakodynamik spielen zum Beispiel die Rezeptoremfindlichkeit und Kompensationsmechanismen eine Rolle.

Die Tumorerkrankungen sind so genannte konsumierende Erkrankungen. Darüber hinaus ist die Ernährung bei älteren Patienten oft unzureichend. So kann es zu einer ausgeprägten Reduktion des Albumins kommen. Da zum Beispiel Etoposid an Albumin bindet treten höhere Nebenwirkungen auf.

In der Literatur werden für ältere Patienten Veränderungen in der Hämatopoese, insbesondere eine verlangsamte Regeneration berichtet (Rothstein 1993 und 2003). Die Reaktion auf die Gabe von Wachstumsfaktoren jedoch bleibt auch im Alter erhalten (Rothstein 2003, Shank und Balducci 1992).

Innerhalb des Kollektivs der über 60 jährigen wurde in den hier entwickelten Modellen das Alter nicht weiter berücksichtigt. In der Literatur (Gomez et al. 1998b) ist beschrieben, dass mit CHOP-21 behandelte 70 bis 84 jährige Non-Hodgkin-Lymphom Patienten signifikant häufiger Chemotherapiezyklen mit niedrigen Neutrophilenwerten, Thrombozytenwerten und Fieber hatten als 61 bis 69 jährige Patienten. Die Autoren d'Amore et al. (1992) beschreiben einen hochsignifikanten Unterschied im alterskorrigierten Überleben zwischen den unter 70 jährigen und den über 70 jährigen

Patienten. Da die NHL-B2-Studie nur Patienten von 61 bis 75 Jahren einschloss, war die Fallzahl für eine separate Modellierung der Altersgruppe der über 70-jährigen jedoch nicht ausreichend.

5.2.8 Immuntherapie mit dem Antikörper Rituximab

Neuere Therapiestudien haben die Überlegenheit des Antikörpers Rituximab in Kombination mit der Chemotherapie im Vergleich zu alleiniger Chemotherapie gezeigt (Coiffier et al. 2002, Pfreundschuh et al. 2006, Pfreundschuh et al. 2008b). Inzwischen ist die Hinzunahme von Rituximab allgemein anerkannter Standard bei der Behandlung von Patienten mit aggressiven CD20-positiven Non-Hodgkin-Lymphomen. Da die Daten zu den Rituximab-haltigen Schemata erst kürzlich publiziert wurden, standen diese Datensätze zum Zeitpunkt des Modellaufbaus für diese Arbeit nicht zur Verfügung. Für eine externe Validierung der Modelle konnten allerdings die Daten der RICOVER-60-Studie (Pfreundschuh et al. 2008b) verwendet werden. Aus den oben erwähnten Studienpublikationen gab es zwar keine Hinweise auf höhere hämatologische Nebenwirkungen durch die Hinzunahme von Rituximab, dennoch konnte erst die externe Validierung der Modelle auf Rituximab-haltigen Schemata die Gewissheit für die Übertragbarkeit der Modellergebnisse bringen. So wurde gezeigt, dass die Vorhersagekraft der Modelle auch unter Rituximab-haltigen Schemata erhalten bleibt und diese uneingeschränkt anwendbar sind.

5.2.9 Zusammenhang zu weiteren klinischen Größen

In vielen der Publikationen wurden nicht die beobachteten hämatologischen Nebenwirkungen (Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Anämie) modelliert, sondern sich daraus ergebende Größen wie die febrile Neutrozytopenie, die lebensbedrohliche Neutrozytopenie, infektiöse Komplikationen, die Antibiotikagabe, die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen Neutrozytopenie, die Gabe von Thrombozyten- oder Erythrozytenkonzentraten, oder die therapieassoziierten Todesfälle (siehe auch Abschnitte 5.2.2 bis 5.2.4).

Die Verwendung dieser unterschiedlichen Endpunkte zur Ermittlung der prognostischen Faktoren für hämatologische Nebenwirkungen und deren Auswirkungen führt möglicherweise zu uneinheitlichen Ergebnissen und erschwert die Vergleichbarkeit zwischen den Arbeitsgruppen. Außerdem sind diese abgeleiteten Größen, welche die Folgen der hämatologischen Nebenwirkungen beschreiben, oft nicht objektiv zu erheben und durch andere Größen, die nichts mit der hämatologischen Nebenwirkung zu tun haben, mit beeinflusst.

Dennoch sind diese abgeleiteten Größen von hoher klinischer Relevanz. Aus diesem Grund wurde entschieden, die objektiv messbare hämatologische Nebenwirkung zu modellieren und dann den Bezug zu den anderen klinischen Größen herzustellen. Dabei ist es gelungen, den Zusammenhang zwischen den hämatologischen Nebenwirkungen und dem Auftreten von Infektionen, der Gabe von Antibiotika, der Anzahl der Tage im Krankenhaus und der Anzahl der therapieassoziierten Todesfälle zu zeigen. Damit konnte die weit reichende klinische Relevanz der Modelle demonstriert werden.

In der Literatur gibt es nur wenige Arbeiten, die den Zusammenhang zwischen den hämatologischen Nebenwirkungen und weiteren klinischen Faktoren untersucht haben. In einer Arbeit von Bodey et al. (1966) konnte für Patienten mit akuter Leukämie sehr anschaulich der Zusammenhang zwischen niedrigen Leukozytenwerten und einem erhöhten Anteil der Patienten mit Infektionen gezeigt werden.

Zu erwähnen ist, dass bei Patienten mit Chemotherapie neben der Leukozytopenie auch andere Infektionsquellen bestehen. So werden zum Beispiel durch die Veränderung der Mundschleimhaut unter Chemotherapie Infektionen hervorgerufen (Laine et al. 1992).

5.2.10 Prophylaxeszenario

Die hier gezeigten Daten haben klar gezeigt, dass man mit den gefundenen Gruppen für hämatologische Nebenwirkung Hochrisikogruppen definieren kann, denen gezielt prophylaktische Maßnahmen zugeführt werden könnten. Das Risiko für die Niedrigrisikogruppe ohne Einsatz der entsprechenden Prophylaxe kann dabei kontrolliert werden. Mit einigen Szenarien konnte demonstriert werden, dass es möglich ist die entsprechenden Maßnahmen nur bei der reichlichen Hälfte der Patienten einzusetzen, um bei einer voll wirksamen Prophylaxe etwa 40% der Patienten, welche in der Hochrisikogruppe schwere hämatologische Nebenwirkungen bekommen hätten, zu schützen. Nur 4% der Patienten aus der Niedrigrisikogruppe blieben dabei ungeschützt. Derartige Überlegungen hat es in der Literatur bis jetzt noch nicht gegeben und die möglichen klinischen Anwendungen sind weit reichend.

5.3 Fehlerquellen und Limitationen der Modelle

Obwohl hier eine sehr umfassende Analyse zur Bestimmung der prognostischen Faktoren für hämatologische Nebenwirkungen durchgeführt wurde, gibt es einige wenige Limitationen, die in den folgenden Abschnitten erläutert werden sollen.

5.3.1 Zielgrößen WHO-Grade

In dieser Arbeit wurden die groben WHO-Grad-Kategorien verwendet. Diese Limitation ergab sich aus den zur Verfügung stehenden Daten. Für eine Modellierung der Einzelverläufe waren mit 3 Werten pro Patient und Chemotherapiezyklus im Median nicht genügend Laborwerte vorhanden. Außerdem waren die Leukozyten- und Thrombozytenwerte oft nicht in dem Nadirbereich. Aus den genannten Gründen war es darüber hinaus auch nicht möglich, einen ganz exakten Nadirwert pro Zyklus und pro Patient zu ermitteln. Im 3-tägigen Nadirbereich selbst, war für die Leukozyten und Thrombozyten im Median nur ein Laborwert vorhanden. Da die Beurteilung der Nadirwerte im klinischen Alltag über die gröberen WHO-Grad-Kategorien erfolgt und die Interpretierbarkeit von Modellen mit einer kategoriellen statt einer metrischen Zielgröße (z.B. Leukozytenwert im Nadirbereich) einfacher ist, wurden in dieser Arbeit die WHO-Grade modelliert. Durch die ausschließliche Verwendung von Laborwerten in definierten Nadirbereichen konnte die Verlässlichkeit der WHO-Grade erhöht werden.

Es wird allgemein behauptet, dass nicht der Leukozytennadir die kritische Größe für das Infektionsrisiko ist, sondern die Fläche über der Kurve, die unter einem kritischen Wert liegt. Dazu konnte aber kein Nachweis in der Literatur gefunden werden. Es gibt eine Arbeit, allerdings für Patienten mit Akuter Leukämie, die gezeigt hat, dass eine höhere Anzahl von Tagen unter einem kritischen Wert zu mehr Infektionen führt (Bodey et al. 1966). Moore et al. (2001) zeigten an einem Kollektiv von 78 HIV-Patienten, dass die schwere Infektion mit niedrigen Nadiren in Bezug auf die absolute Neutrophilenzahl verbunden war, aber nicht mit der Dauer der neutropenischen Episode.

Da die intensivsten Therapiearme der NHL-B1/B2-Studie mit 14 Tagen jedoch sehr kurze Therapieintervalle haben und die Erholung des Blutbildes bei nahezu allen Patienten nach 14 Tagen erfolgreich war, muss man von einer sehr hohen Korrelation des Nadirwertes mit der Fläche über der Kurve unter einem kritischen Leukozytenwert ausgehen. Wenn der Nadir im Tal des Kurvenverlaufes bei einem Patienten tiefer liegt im Vergleich zu einem anderen Patienten, dann muss man auch von einer größeren Fläche über der Kurve unter einem kritischen Wert ausgehen. Daher scheint die ausschließliche Verwendung der Blutbilder im Nadirbereich für die Modelle auch angemessen zu sein.

Es ist dennoch kritisch zu diskutieren, ob die dadurch bedingte Selektion von Chemotherapiezyklen mit vorhandenen Messungen im Nadirbereich zu einer Verzerrung führen kann. Zunächst ist anzunehmen, dass diese Messungen aus organisatorischen Gründen fehlen, oder nicht verwertbar sind, weil diese zufällig nicht in den in dieser Arbeit definierten Nadirbereichen liegen. Mit der Definition der Nadirbereiche konnte ein wichtiger Beitrag geleistet werden, dass die Laborwertmessungen zukünftig im klinischen Alltag bei allen Patienten an den kritischen Zyklustagen erfolgen.

Ein Vergleich der in die Modelle eingeschlossenen Chemotherapiezyklen mit den aus der Analyse ausgeschlossenen Chemotherapiezyklen zeigte einen höheren Anteil der Zyklen mit Etoposidgabe in den Modellkollektiven und einen niedrigeren Anteil der 21-tägigen Chemotherapiezyklen ohne G-CSF. Wenn damit verbunden auch mehr Nadirwerte bei den Patienten mit Etoposidgabe existieren, könnte die hämatologische Nebenwirkung in den Modellen überschätzt sein und der G-CSF Effekt könnte demzufolge unterschätzt sein. Auf Grund einer vergleichbaren Anzahl von Laborwerten im Nadirbereich konnte eine Verzerrung der Ergebnisse jedoch nahezu ausgeschlossen werden.

Eine weitere Verzerrungsquelle könnte vorliegen, wenn eine je nach Risikofaktor unterschiedliche Anzahl von Blutbildern im Nadirbereich erhoben wurde. Analysen hierzu haben ergeben, dass sowohl bei jüngeren als auch älteren Patienten, in allen 4 Therapiearmen, in jedem der 6 Zyklen und auf dem Gesamtkollektiv im Median im Nadirbereich genau eine Messung vorliegt. Diese Tatsache spricht auch dafür, die größeren WHO-Grad-Kategorien zu modellieren, statt eine nicht vorhandene Genauigkeit durch die Modellierung von Nadirwerten als Zielgröße vorzutauschen.

Es ist in der Literatur allgemein akzeptiert, dass es einen quantitativen Zusammenhang zwischen der absoluten Granulozytenzahl und dem Auftreten von Infektionen gibt (Bodey et al. 1966, Lokich 1976, Pizzo 1984, Young 1981). Die WHO-Grade dieser Arbeit basieren auf den Leukozytenwerten, da in

der NHL-B1/B2-Studie unter Chemotherapie keine Differentialblutbilder erhoben wurden. Damit standen keine Granulozyten- und auch keine Neutrophilenwerte zur Verfügung.

Es gibt allerdings Arbeiten, die eine sehr hohe Korrelation zwischen den absoluten Granulozytenwerten und den Leukozytenwerten für Patienten mit soliden Tumoren und hämatologischen, nicht leukämischen Erkrankungen zeigen (Benson et al. 1985, Brigden et al. 1991). Li et al. (1984) beschrieben einen starken Zusammenhang zwischen der absoluten Neutrophilenanzahl und der Leukozytenanzahl und gehen nicht davon aus, dass die Neutrophilenanzahl im Vergleich zu der Leukozytenanzahl ein besserer Prädiktor für hämatologische Nebenwirkungen ist.

5.3.2 Verwendung des Proportionalen Odds Regressionsmodells

In vielen vergleichbaren Arbeiten wurden für die Analyse der hämatologischen Nebenwirkungen logistische Regressionsmodelle mit einer binären Zielgröße (hämatologische Nebenwirkung ja/nein) eingesetzt. Dabei liegt es nahe, die oft feiner erhobenen Informationen zu den Nebenwirkungen voll auszuschöpfen und damit eine höhere Power zu erreichen (Cox und Hinkley 1974).

Von Armstrong und Sloan (1989) durchgeführte Simulationen zeigen, dass die Effizienz der einfachen logistischen Regression im Vergleich zu dem Proportionalen Odds Modell (POM) von der Anzahl der Kategorien und deren Besetzung abhängt. Bei ungleich besetzten Kategorien und bei Abspaltung der am schwächsten besetzten Kategorien ist die Effizienz des logistischen Modells deutlich schlechter als die Effizienz des Proportionalen Odds Regressionsmodells.

Diese Situation liegt aber gerade vor, wenn es um die Modellierung der WHO-Grade für hämatologische Nebenwirkungen geht. Die WHO-Grade 3 und 4 sind aus medizinischer Sicht die relevantesten Kategorien. Das sind bei Thrombozytopenie und Anämie aber gerade die am schlechtesten besetzten Kategorien.

Aus diesem Grund wurde in dieser Arbeit das mathematisch aufwändigere Proportionale Odds Regressionsmodell verwendet, welches über die Interpretation der Odds Ratios aber dennoch sehr einfach darstellbar und interpretierbar ist.

5.3.3 Abhängigkeit der Chemotherapiezyklen

Die in dieser Arbeit verwendeten Proportionalen Odds Regressionsmodelle werden auch als ‚Population Average‘ Modell bezeichnet. Bei diesem Modelltyp werden nicht die hämatologischen Nebenwirkungen in den einzelnen Chemotherapiezyklen pro Patient im Verlauf modelliert, sondern alle Chemotherapiezyklen werden als unabhängig voneinander betrachtet.

Diese Annahme ist jedoch nicht zutreffend, da pro Patient mehr als ein Chemotherapiezyklus in die Auswertung eingegangen ist und man davon ausgehen muss, dass die interindividuelle Variabilität zwischen den Patienten größer ist als die intraindividuelle Variabilität bei einem Patienten.

Die nicht vorhandene Unabhängigkeit der Chemotherapiezyklen pro Patient führt dabei nicht zu einer Verzerrung der Modellschätzer (Whitehead und Dawes 1995), wohl aber zu einer Unterschätzung der Standardfehler und damit zu einer Überschätzung der p-Werte für die Signifikanztestung.

Aus folgenden Gründen kann man jedoch von einem nur geringen Einfluss auf die Modellgüte ausgehen.

Erstens wurden die Modelle für die Chemotherapiezyklen (1-3 und 4-6) adjustiert. Zweitens sind pro Patient im Median nur zwei Chemotherapiezyklen für die Leukozytopenie und Thrombozytopenie (auf Grund fehlender Messungen im Nadirbereich) eingegangen. Nur bei der Anämie wurden im Median fünf Chemotherapiezyklen berücksichtigt. Drittens waren die Schätzer über die drei hämatopoetischen Linien hinweg sehr konsistent, obwohl sich die Anzahl der Chemotherapiezyklen pro Patient unterscheidet. Viertens konnten die Modellergebnisse durch eine interne und zwei externe Validierungen bestätigt werden.

Trotz der oben angeführten Limitation muss man auf der anderen Seite feststellen, dass es diese Art der Modellierung erst ermöglicht hat, die kumulative hämatologische Nebenwirkung mit zu untersuchen. Das wurde durch die zusätzliche Einbringung der Chemotherapiezyklusnummer (4-6 vs. 1-3) in die Modelle erreicht.

Es gibt in der Literatur mehrere Arbeiten zu Modellen mit wiederholten geordneten kategoriellen Zielgrößen, wie sie in diesem Datensatz vorliegen (Agresti 1989, 1990, Agresti und Lang 1993, Ashby et al. 1992, Diggle et al. 1994, Kenward und Jones 1992, Koch et al. 1977, Tutz und Hennevogel 1996). In diesen Arbeiten werden zur Modellierung der Abhängigkeit Übergangswahrscheinlichkeiten verwendet, so genannte ‚random-effect‘ – Terme eingesetzt oder auch Log-lineare Modelle genutzt.

Diese Modelle setzen jedoch voraus, dass die hämatologischen Nebenwirkungen lückenlos über die Zeit hinweg erhoben werden können. Das war bei dem hier untersuchten Datensatz nicht der Fall, da das Kriterium des Vorhandenseins der Laborwerte im Nadirbereich nur in einem Teil der Chemotherapiezyklen erfüllt war. Außerdem sind diese Modelle sehr schwer interpretierbar, so dass diese Modelle in der hier vorgestellten Arbeit keine Anwendung fanden.

Das Problem der Abhängigkeit der Chemotherapiezyklen tritt auch bei der Testung des Zusammenhangs zwischen den Risikogruppen und den weiteren klinischen Größen auf. Da im Median 2 Chemotherapiezyklen pro Patient in die Modelle eingehen, sind die Risikogruppen nicht komplett unabhängig und innerhalb der Risikogruppen sind die Chemotherapiezyklen nicht alle unabhängig. Es ist auch hier anzunehmen, dass die Schätzer stabil, aber die Signifikanzen etwas überschätzt sind.

5.3.4 Proportionale Odds

Das Proportionale Odds Regressionsmodell setzt voraus, dass die Odds Ratios über die WHO-Grad-Kategorien hinweg proportional sind. Diese Voraussetzung wurde überprüft und das Ergebnis ist in

Abschnitt 4.6.1 beschrieben. Bei der Mehrzahl der Modelle war diese Voraussetzung zufriedenstellend erfüllt.

Alternativ kann man bei Verletzung dieser Voraussetzung auf das gröbere binär logistische Modell zurückgreifen, bei dem durch die Wahl eines geeigneten Schnittpunktes die 5 WHO-Grad-Kategorien (WHO-Grad 0 bis WHO-Grad 4) in zwei Gruppen eingeteilt werden. Dabei ist es aus medizinischer Sicht sinnvoll Gruppen mit sehr hohen WHO-Graden abzuspalten, zum Beispiel WHO-Grad 4 versus WHO-Grad 0-3, oder WHO-Grad 3-4 versus WHO-Grad 0-2. Die gebildeten Gruppen wurden nun allerdings je nach Modell oft sehr klein und damit die entsprechenden binär logistischen Modelle instabil.

Die Nichterfüllung der Proportionalen Odds Voraussetzung lag aber in vielen Fällen auch gerade daran, dass die Randgruppen der WHO-Grad-Kategorien bei einigen Modellen schwach besetzt waren.

Auch wenn die Voraussetzung der Proportionalen Odds nicht erfüllt ist, scheint es daher dennoch sinnvoller das Proportionale Odds Regressionsmodell als ‚mittleres‘ Modell einzusetzen, statt ein instabiles binär logistisches Modell mit einem festgelegten Schnittpunkt zwischen den WHO-Grad-Kategorien (Empfehlung aus dem Kurs „Statistical methods for ordered categorical data“; Whitehead und Dawes 1995).

Der zur Überprüfung der Proportionalen Odds Voraussetzung zusätzlich eingesetzte Score Test ist bei großen Datensätzen sehr konservativ (Woodward et al. 1995). Diese Beobachtung konnte auch an dem hier analysierten Datensatz gemacht werden. Daher wurde in dem Ergebnisteil in Abschnitt 4.6.1 auf die Testergebnisse nicht explizit eingegangen.

5.3.5 Separate Modellierung der hämatopoetischen Linien

Die drei hämatopoetischen Linien wurden als unabhängig betrachtet und die Modelle separat für jede der drei Linien gerechnet. Die Anwendung von Modellen, die der Abhängigkeit der hämatopoetischen Linien Rechnung tragen, hätte die Komplexität der hier präsentierten Auswertung noch weiter erhöht. Außerdem wäre die Interpretierbarkeit der Modellergebnisse erschwert.

Eine Analyse der vorliegenden paarweisen Korrelationen zwischen den WHO-Graden für Leukozytopenie, Thrombozytopenie und Anämie zeigte überraschenderweise eine nur moderate Korrelation (Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman zwischen 0,43 und 0,47). Das stützt wiederum die separate Modellierung der drei hämatopoetischen Linien. Damit ist auch die gezielte Einbringung der prätherapeutisch erhobenen Laborwerte für die entsprechende hämatopoetische Linie möglich (z.B. Leukozytenwert vor Therapiebeginn ausschließlich in dem Leukozytopeniemodell).

5.3.6 Konzentratgaben

In die Modelle wurden Chemotherapiezyklen eingeschlossen, die durch die Gabe von Blutkonzentraten beeinflusst sind. Auf Grund der relativ geringen Anzahl von Konzentratgaben (Thrombozytenkonzentrate: NHL-B1: 0,4% und NHL-B2: 2,0% und Erythrozytenkonzentrate: NHL-B1: 4,0% und NHL-B2: 16,0%) war eine Adjustierung für die Konzentratgaben in den Modellen nicht möglich. Man kann davon ausgehen, dass die Beeinflussung der Modellergebnisse auf Grund der geringen Anzahl der Gaben nicht sehr stark ist.

Eine Sensitivitätsanalyse bestätigte diese Vermutung. Die Modellergebnisse blieben nahezu unverändert nach Weglassen der Chemotherapiezyklen mit Konzentratgaben und nach Weglassen auch aller nachfolgenden Chemotherapiezyklen, die durch die Gabe von Konzentraten beeinflusst sein könnten.

5.3.7 Relative Dosis

Die Menge der gegebenen Dosis ist mit Sicherheit ein Faktor, der die hämatologischen Nebenwirkungen beeinflusst. Im Extremfall kann man prognostische Faktoren für hämatologische Nebenwirkungen gar nicht mehr identifizieren, wenn bei dem Auftreten dieser sofort mit Dosisreduktionen gegengesteuert wird. Wenn zum Beispiel bei älteren Patienten eine geringere Dosis als bei jüngeren Patienten eingesetzt wird, oder die Dosis auf Grund von Nebenwirkungen häufiger reduziert wird, kann der Faktor Alter in den Modellen zur Prognostizierung hämatologischer Nebenwirkungen verschwinden.

Mit der NHL-B1 und NHL-B2-Studie lag nun die besondere Situation vor, dass bei ausgezeichneter Dosiseinhaltung die prognostischen Faktoren für hämatologische Nebenwirkungen nahezu durch Dosiserosionen unverfälscht erforscht werden konnten. So lag das 5% Perzentil der Relativen Dosis pro Zyklus bei den Patienten unter 60 Jahre bei allen Modellen über 90% und für die Patienten über 60 Jahre über 86% bei nahezu allen Modellen.

Auf Grund der exzellenten Dosiseinhaltung in den verabreichten Chemotherapiezyklen in der NHL-B1 und NHL-B2-Studie war es technisch nicht möglich, aber auch nicht nötig, die verabreichte Dosis in den Modellen mit zu berücksichtigen.

5.4 Einfluss der hämatologischen Nebenwirkung auf das Therapieergebnis

Es ist eine interessante Frage, ob die aufgetretene hämatologische Nebenwirkung das Therapieergebnis beeinflusst. Für Patienten mit Hodgkin-Lymphomen konnten Modelle entwickelt werden, die zunächst den Zusammenhang zwischen effektiver Dosis und dem Therapieergebnis beschreiben (Hasenclever et al. 1996 und 2001). Mit Hilfe dieser Modelle konnte die Größenordnung der zu erwartenden Verbesserung der Therapieergebnisse vorhergesagt werden und durch eine große randomisierte Phase-III Studie der Deutschen Hodgkin Studiengruppe bestätigt werden (Diehl et al. 1998a und 1998b und 2003, Loeffler et al. 1998).

Darüber hinaus wurde auch mit den Ergebnissen der randomisierten NHL-B1 und NHL-B2-Studie gezeigt, dass die Therapieintensivierung zu besseren Therapieergebnissen führt. Die Hinzunahme von Etoposid bei Patienten unter 60 Jahren (Pfreundschuh et al. 2004a) und die Intervallverkürzung auf 14 Tage bei Patienten über 60 Jahren (Pfreundschuh et al. 2004b) verbesserte das ‚Ereignisfreie Überleben‘ und das ‚Überleben‘ für Patienten mit aggressiven Lymphomen.

Eine weitere Dosisescalation des CHOEP-Schemas konnte bei jüngeren Patienten mit niedrigem Tumorrisiko nicht zu einer weiteren Verbesserung der Therapieergebnisse führen (Pfreundschuh et al. 2008a, Trümper et al. 2008).

In den aufgeführten Studien war die intensivere Therapie mit stärkeren hämatologischen Nebenwirkungen verbunden.

Es ist eine wichtige Frage, ob innerhalb eines bestimmten Therapieschemas Patienten mit stärker ausgeprägter hämatologischer Nebenwirkung auch ein besseres Therapieergebnis haben. Die zu Grunde liegende Vermutung ist eine intensivere Behandlung der Tumorzellen, wenn die Blutzellen stärkere Nebenwirkungen zeigen. Brosteanu et al. (2004) konnten für Patienten mit Hodgkin-Lymphomen zeigen, dass die stärkere hämatologische Nebenwirkung in Bezug auf die Leukozytenwerte zu besseren Therapieergebnissen führt. Saarto et al. (1997) machten ähnliche Beobachtungen und auch in einigen weiteren Arbeiten gibt es Hinweise auf diesen Zusammenhang (Carpenter et al. 1982, Horwich et al. 1997, Poikonen et al. 1999).

Für aggressive Non-Hodgkin-Lymphome wurde diese Untersuchung in der Literatur bisher noch nicht durchgeführt. An dem Datensatz der NHL-B1 und NHL-B2-Studie konnte in der hier präsentierten Arbeit dieser Zusammenhang nicht gezeigt werden. Im Gegenteil, die berechneten Modelle wiesen auf schlechtere Therapieergebnisse bei höherer Nebenwirkung hin. Dabei ist bemerkenswert, dass die hämatologische Nebenwirkung unabhängig von den fünf IPI-Faktoren ein prognostischer Faktor für das Therapieergebnis war. Das galt auch nach zusätzlicher Adjustierung für die Relative Dosis.

5.5 Anwendung der Modellergebnisse

Die in dieser Arbeit entwickelten Prognosemodelle können verwendet werden, um Patienten mit erhöhtem Risiko für hämatologische Nebenwirkungen vor Therapiebeginn zu identifizieren. Diesem erhöhten Risiko kann dann im klinischen Alltag durch besondere supportive Maßnahmen besser Rechnung getragen werden. Durch die in dem ersten Chemotherapiezyklus beobachtete hämatologische Nebenwirkung kann die Modellvorhersage sogar noch verbessert werden.

Das in Abschnitt 4.8.2 durchgeführte Prophylaxeszenario zeigt darüber hinaus, dass die Modelle dieser Arbeit zur Planung von Prophylaxestudien eingesetzt werden können.

Auf der Basis der hier entwickelten Prognosemodelle für die hämatologische Nebenwirkung besteht erstmalig die Chance, die derzeit angewendeten Chemotherapieschemata grundlegend zu verbessern. Um dieses Ziel zu erreichen, sollten Studien mit individuell angepassten Dosierungen geplant werden, die dem Behandlungsideal näher kämen. Durch die Möglichkeit einer höheren

Dosierung für Patienten, bei denen wenig Nebenwirkungen erwartet werden und durch die Vermeidung von therapiebedingten Dosisreduktionen und Therapieabbrüchen bei den übrigen Patienten, kann auf dem Patientenkollektiv eine höhere Gesamtdosis über alle Chemotherapiezyklen hinweg erreicht werden. Diese wiederum kann zu besseren Therapieergebnissen führen.

5.6 Übertragbarkeit und Grenzen bei der Anwendung der Modellergebnisse

Generell ist eine Extrapolation von Modellergebnissen nicht statthaft. Jedes Modell kann nur verlässlich auf ein anderes Kollektiv übertragen werden, wenn es in seiner Zusammensetzung dem bei dem Modellaufbau verwendeten Patientenkollektiv nahezu entspricht. Zum Beispiel ist eine Extrapolation auf ein Patientenkollektiv über 75 Jahre nicht ohne weitere externe Validierung der Modelle möglich.

Das bedeutet eine gewisse Einschränkung, da man davon ausgehen muss, dass ein großer Teil der sehr alten Patienten nicht in den Studien behandelt wird und die Daten dieser Patienten für den Aufbau von Modellen zu hämatologischen Nebenwirkungen nicht zur Verfügung stehen.

Da der Trainingsdatensatz der NHL-B1 und NHL-B2-Studie ansonsten ein sehr breites Patientenspektrum in Bezug auf den Grad der Erkrankung umfasst, ist der Anwendungsbereich sehr groß im Vergleich zu vielen anderen Modellen, die in der Literatur berichtet wurden.

Bei der Anwendung der Modelle ist zu beachten, dass die hier verwendeten so genannten ‚Population average‘ Modelle die Vorhersage immer auf eine Gruppe von Patienten, oder besser auf eine Gruppe von Chemotherapiezyklen beziehen und nicht auf einzelne Patienten beziehungsweise einzelne Chemotherapiezyklen. Das Ergebnis der Modellvorhersage ist die erwartete Verteilung der WHO-Grade für hämatologische Nebenwirkung unter einer bestimmten Konstellation von prognostisch relevanten Einflussgrößen.

Bei dem Modellaufbau konnten nur Faktoren modelliert werden, die auch im Rahmen der NHL-B1 und NHL-B2-Studie auf den Dokumentationsbögen abgefragt wurden. Parameter wie zum Beispiel der Ernährungszustand, welcher insbesondere bei älteren Patienten eine Rolle spielt, oder die verschiedenen Organfunktionen konnten daher nicht in die Modelle integriert werden. Dennoch war es zumindest für die Leukozytopenie möglich, mit den zur Verfügung stehenden Faktoren nahezu das gesamte Heterogenitätsspektrum zu erklären, das von keiner Nebenwirkung bis hin zur Nebenwirkung in nahezu allen Chemotherapiezyklen reicht.

Die Prognosemodelle dieser Arbeit sind derzeit verwendbar für Patienten mit aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen, welche mit konventioneller CHOP oder CHOEP Chemotherapie behandelt werden. Es ist jedoch zu erwarten, dass verschiedene der patientenbezogenen Faktoren wie Geschlecht und Gewicht auch allgemein gelten, während andere Faktoren wie die LDH oder die initialen Blutbilder sicher nicht ohne weiteres auf andere Tumorerkrankungen und Therapien übertragbar sind. Es ist daher eine sehr interessante Frage zu prüfen, ob die hier gefundenen Faktoren auf andere Therapien und Erkrankungen übertragbar sind.

Die Validität der Modelle für Rituximab-haltige CHOP-Schemata konnte in dieser Arbeit gezeigt werden.

Die Leukozytopenie wird durch die Gabe von Wachstumsfaktoren beeinflusst. Im Rahmen der Studien der Deutschen Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome konnte jedoch gezeigt werden, dass sich die Leukozytenverläufe für die G-CSF Gabe an Tag 4-13 (NHL-B1/B2-Studie) nicht wesentlich von der Gabe an Tag 6-12 (RICOVER-60) unterscheiden (Publikation in Vorbereitung). Bei dem kürzlich in den klinischen Einsatz gekommenen Pegfilgrastim ist der Nadir bei der Gabe an Tag 2 tiefer als bei einer Gabe an Tag 4. Der Leukozytopenieverlauf für Pegfilgrastim, gegeben an Tag 4, war dabei mit den beiden G-CSF Verläufen (Tag 4-13 und Tag 6-12) vergleichbar (Publikation in Vorbereitung). So ist davon auszugehen, dass die in dieser Arbeit präsentierten Modelle uneingeschränkt auch auf andere Applikationsformen des G-CSF übertragbar sind.

5.7 Weitere Forschungsarbeiten – Ausblick

5.7.1 Pharmakogenetische Untersuchungen

Die durch diese Arbeit vorliegenden Prognosemodelle für hämatologische Nebenwirkung enthalten Merkmale, die im klinischen Alltag schnell zu erheben sind. Es ist jedoch möglich, dass bestimmte Polymorphismen in den Genen auch ein erhöhtes Risiko für die Ausprägung von hämatologischen Nebenwirkungen verursachen. Genetische Polymorphismen können die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik bei dem Abbau der Chemotherapiesubstanzen verändern (Innocenti et al. 2000, Iyer und Ratain 1998).

In der Arbeitsgruppe von Professor Brockmüller, der Abteilung Klinische Pharmakologie der Georg-August-Universität Göttingen, wurden daher verschiedene Kandidatengene ausgewählt. Diese werden derzeit auf den Zusammenhang mit den in der NHL-B1/B2-Studie aufgetretenen hämatologischen Nebenwirkungen geprüft. Nach Abschluss dieser Analysen könnte man untersuchen, ob die hier vorgestellten Prognosemodelle durch die Berücksichtigung pharmakogenetischer Faktoren noch weiter verbessert werden können.

5.7.2 Chemotherapiemodelle

Mit dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die für alle Patienten gleiche Dosierung der Zytostatika pro Körperoberfläche nicht angemessen ist. Die hier präsentierten Modelle eröffnen die Möglichkeit, intelligentere Dosierungsschemata zu entwickeln. Wünschenswert wäre eine individualisierte Dosierung, welche unter Berücksichtigung der bei dem Patienten zu erwartenden Nebenwirkungen die bestmögliche Therapiewirksamkeit erzielt. Dabei kann das erlaubte Maß der Nebenwirkungen je nach Studienkollektiv unterschiedlich sein. So wird man zum Beispiel bei jüngeren Patienten mit hohem Risiko für Therapieversagen eine höhere Grenze in Kauf nehmen als bei jüngeren Patienten mit niedrigem Risiko für Therapieversagen.

Um das Konzept der individualisierten Dosierung zu prüfen, wäre es interessant, eine randomisierte klinische Studie zu planen. Dabei werden in dem einen Therapiearm die auf die Körperoberfläche bezogenen Standarddosen für alle Patienten eingesetzt und in dem anderen Therapiearm gibt es verschiedene Gruppen mit modifizierten Dosen. So könnten zum Beispiel Patienten der ‚Niedrigrisikogruppe‘ für hämatologische Nebenwirkungen in einer Gruppe mit höherer Dosis behandelt werden und Patienten der ‚Hochrisikogruppe‘ in einer Gruppe mit einer Dosis, die niedriger als die Standarddosis ist. Patienten der mittleren Risikogruppen in Bezug auf die hämatologische Nebenwirkung erhalten die Standarddosis.

Die Nebenwirkungsprofile in diesen beiden Therapiearmen unterscheiden sich und sind deutlich homogener in dem bezüglich Dosis stratifizierten Therapiearm. Die Dosis der drei Gruppen in dem stratifizierten Therapiearm wird dabei so austitriert, dass die Gesamtdosis des stratifizierten Therapiearmes der geplanten Gesamtdosis des Standardtherapiearmes entspricht.

Biomathematische Modelle der Granulopoese wurden von Scholz et al. (2005a) und Engel et al. (2004) entwickelt und sind in der Lage modellbasiert zu berechnen, wie sich eine Änderung der Zytostatikadosierungen auf die hämatologische Nebenwirkung auswirkt (Scholz et al. 2005b). Diese Modelle könnten im Studienplanungsprozess Verwendung finden.

Selbst bei identischer geplanter Gesamtdosis in den beiden Therapiearmen ist zu erwarten, dass der nach Dosis stratifizierte Therapiearm zu besseren Therapieergebnissen führt. Die Einhaltung der geplanten Zahl der Chemotherapiezyklen mit einer etwas niedrigeren Dosis könnte für Patienten mit hohem Toxizitätsrisiko günstiger für das Therapieergebnis sein, als zu hoch dosierte Chemotherapiezyklen, die zu vorzeitigen Abbrüchen, starken Dosisreduktionen oder therapieassoziierten Todesfällen führen. Möglicherweise ist die erreichte Gesamtdosis und Gesamtdosisintensität über alle Chemotherapiezyklen hinweg sogar höher im Vergleich zu der Standarddosis, welche für diese Patienten zu nebenwirkungsreich war. Zusätzlich können für die Patienten der ‚Niedrigrisikogruppe‘, welche in dem stratifizierten Therapiearm höhere Dosierungen erhalten, bessere Therapieergebnisse erwartet werden.

Besonders interessant ist eine derartige Studie im Kontext von Therapieschemata, deren Überlegenheit im Rahmen von Therapieoptimierungsstudien schon gezeigt wurde, bei denen aber Dosisreduktionen und vorzeitige Therapieabbrüche bei Patienten mit hohem Nebenwirkungsrisiko erforderlich waren.

Die große Chance ist darüber hinaus, dass die mit dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse auch für andere Krebsarten, die mit Chemotherapie behandelt werden, nutzbar gemacht werden. Um das zu erreichen, sind analoge Auswertungen für jede Krebsart unter Einbeziehung der krankheitsspezifischen Einflussfaktoren notwendig.

5.7.3 Klinische Studien zum Prophylaxeeinsatz

In den Studienprotokollen zur Behandlung der Lymphompatienten findet man Empfehlungen zu der Durchführung von prophylaktischen Maßnahmen, um Chemotherapie Nebenwirkungen zu verringern. Dabei ist die Empfehlung für alle Patienten gleich, egal welches Risikoprofil der jeweilige Patient in Bezug auf die entsprechende Nebenwirkung hat. Das betrifft auch die Gabe des Wachstumsfaktors G-CSF, der für alle Patienten in den zwei Gewichtsgruppen (<75kg und \geq 75kg) in identischer Dosis eingesetzt wird.

Mit dem in dieser Arbeit vorgestellten Szenario zur Prophylaxeplanung konnte gezeigt werden, dass es ein Potenzial gibt, die Prophylaxe gezielter einzusetzen als derzeit üblich.

Es könnte randomisiert geprüft werden, ob Patienten mit individuell eingesetzter Prophylaxe (entsprechend den prognostischen Faktoren für hämatologische Nebenwirkung) eine vergleichbare oder sogar niedrigere Infektionsrate und Rate therapieassoziiierter Todesfälle haben im Vergleich zu Patienten mit dem herkömmlichen Einsatz von prophylaktischen Maßnahmen (identisch für alle Patienten).

In einem dementsprechenden Studienprotokoll könnten zur Sicherheit sogar Abbruchregeln definiert werden, falls die Nebenwirkungsrate in der Patientengruppe mit gezielter Prophylaxe wider Erwarten zu hoch ausfällt.

Eine derart geplante Prophylaxestudie könnte auch im Rahmen einer Therapieoptimierungsstudie durchgeführt werden. Die Planung muss sehr sorgfältig erfolgen, damit die Beantwortung der Hauptfrage der Therapieoptimierungsstudie nicht gefährdet wird.

Für die Untersuchung von individuell angepassten Dosierungen des Wachstumsfaktors G-CSF könnten im Studienplanungsprozess die Blutmodelle von Scholz et al. (2005a) und Engel et al. (1998) zur Anwendung kommen.

5.8 Schlussbetrachtung

In dieser Arbeit erfolgte soweit bekannt die derzeit komplexeste und umfassendste Analyse von prognostischen Faktoren für hämatologische Nebenwirkungen.

Erstens war es möglich, ein validiertes Prognosemodell für die hämatologischen Nebenwirkungen für alle drei hämatopoetischen Linien für Patienten mit aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen aufzustellen.

Zweitens zeigen alle Modelle eine überraschend große Heterogenität der hämatologischen Nebenwirkungen. Bei der Leukozytopenie war es sogar möglich Patientengruppen zu unterscheiden, die das gesamte Spektrum von keiner Nebenwirkung bis hin zu nahezu 100%-igem Auftreten der Nebenwirkung umfassen.

Drittens tragen eine Vielzahl von Faktoren zur Prognose der hämatologischen Nebenwirkung bei. Neben der Therapie selbst sind das konstitutive Faktoren des Patienten (Geschlecht und Gewicht), aber auch krankheitsbezogene Faktoren (LDH, initiale Blutwerte und der Allgemeinzustand).

Viertens konnte durch die Einbeziehung der im ersten Chemotherapiezyklus beobachteten hämatologischen Nebenwirkung die Vorhersage für den Patienten noch weiter verbessert werden.

Fünftens wurde die kumulative hämatologische Nebenwirkung für die Thrombozytopenie und die Anämie für beide Altersgruppen demonstriert.

Sechstens war ein höheres Risiko für hämatologische Nebenwirkungen auch mit einer höheren Infektionsrate, einem höheren Antibiotikaverbrauch, mehr Hospitalisierungstagen und für die älteren Patienten mit einer höheren Rate therapiebedingter Todesfälle verbunden.

Siebtens wurde gezeigt, dass die gefundenen Faktoren auch benutzt werden können, um die prophylaktischen Maßnahmen besser planen zu können und bei bestimmten Kollektiven gezielter einzusetzen.

Achtens werden derartige Modelle erstmals anwenderfreundlich für den klinischen Einsatz auf einer Internetseite (www.toxcalculator.com) präsentiert.

Neuntens wurde mit dieser Arbeit die Grundlage zur Erforschung der prognostischen Faktoren für hämatologische Nebenwirkungen auch für andere Krebsarten gelegt.

Zehntens konnten die Ergebnisse in der international anerkannten Zeitschrift ‚Annals of Oncology‘ hochrangig publiziert werden (Ziepert et al. 2008). Die Arbeit wurde als eine der drei Hauptthemen der Zeitschrift aus ca. 30 Beiträgen ausgewählt und auf dem Titelblatt extra erwähnt und auf der ersten Seite gesondert vorgestellt.

Diese Arbeit liefert die Basis, um intelligentere Prophylaxestrategien und intelligentere Dosierungsschemata der Chemotherapie im Rahmen von klinischen Studien zu prüfen.

6 Zusammenfassung

Derzeit ist es gängige Praxis, die Chemotherapie entsprechend der Körperoberfläche des Patienten zu dosieren. Diese Praxis ist jedoch nicht ideal, da es auf der einen Seite Patienten gibt, die starke Nebenwirkungen bekommen, und auf der anderen Seite gibt es Patienten, die kaum Nebenwirkungen aufweisen. Wünschenswert wäre eine individualisierte Dosierung, welche die bestmögliche Therapiewirksamkeit unter Berücksichtigung der Therapienebenwirkungen erzielt. Damit intelligentere Dosierungsschemata entwickelt werden können und prophylaktische Maßnahmen zum Verhindern von Therapienebenwirkungen besser geplant werden können, ist die Kenntnis der Faktoren erforderlich, welche die Nebenwirkungen verursachen. Die hämatologischen Nebenwirkungen der Chemotherapie sind dabei am stärksten ausgeprägt und führen oft zu Dosiserosionen, Zeitverschiebungen zwischen den Chemotherapiezyklen oder sogar zu einem Abbruch der Therapie. Das hat wiederum negative Auswirkungen auf den Therapieerfolg.

Ziel dieser Arbeit war es daher Faktoren zu ermitteln, welche die hämatologischen Nebenwirkungen beeinflussen. Es sollten Modelle aufgebaut werden, die es ermöglichen die zu erwartenden hämatologischen Nebenwirkungen möglichst frühzeitig vorherzusagen. Die Vorhersage sollte dabei die drei hämatopoetischen Linien der Leukozytopenie, Thrombozytopenie und Anämie berücksichtigen.

Um diese Aufgabe zu lösen stand der im Jahre 2004 von Pfreundschuh et al. publizierte Datensatz der NHL-B1-Studie (Patienten 18-60 Jahre mit niedrigem Risiko, LDH \leq ONW) und der NHL-B2-Studie (Patienten 61-75 Jahre, alle Risikogruppen) zur Verfügung (Pfreundschuh et al. 2004a und b). 1399 Patienten mit einem breiten Altersspektrum von 18-75 Jahren mit aggressivem Non-Hodgkin-Lymphom wurden im Rahmen dieser randomisierten Phase-III Studien behandelt. Sie erhielten 6 Zyklen CHOP-Chemotherapie in 14- oder 21-tägigen Intervallen mit oder ohne zusätzliches Etoposid. Die Besonderheit dieses Datensatzes ist die exzellente Protokolladhärenz innerhalb der NHL-B1/B2-Studie, so dass Dosisreduktionen und Therapieverzögerungen im Anschluss an Chemotherapiezyklen mit starken Nebenwirkungen nahezu vernachlässigbar sind. Damit war die unverfälschte Ermittlung von prognostischen Faktoren für hämatologische Nebenwirkungen möglich.

Das Problem wurde dabei in folgenden Schritten gelöst:

- Ermittlung einer Trainingsstichprobe (2/3 der Patienten) und einer Validierungsstichprobe (1/3 der Patienten)
- univariate Analysen für die drei hämatopoetischen Linien (Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Anämie) und die einzelnen Einflussgrößen getrennt nach Alter [\leq 60 Jahre (NHL-B1-Studie) und $>$ 60 Jahre (NHL-B2-Studie)]
- Aufbau von Modellen, die nur die prätherapeutisch vorliegenden Einflussgrößen berücksichtigen (**PRÄ-Modelle**) und Aufbau von Modellen, die neben den prätherapeutisch vorliegenden Faktoren auch die im ersten Chemotherapiezyklus beobachtete hämatologische

Nebenwirkung mit berücksichtigen (**C1-Modelle**); Durchführung der multivariaten Proportionalen Odds Regressionsanalysen für die beiden Modellklassen (**PRÄ- und C1**) für alle drei hämatopoetischen Linien getrennt für die Patienten ≤ 60 Jahre und > 60 Jahre

- Prüfung der Modellvoraussetzungen für die Abschlussmodelle (proportionale Odds, Multikollinearität, Unabhängigkeit der Zielgrößen)
- Überprüfung der Güte der Modelle der Trainingsstichprobe durch Vergleich der durch die Modelle erwarteten hämatologischen Nebenwirkungen mit den beobachteten Nebenwirkungen
- Überprüfung der Güte der Modelle auf der Validierungsstichprobe der NHL-B1 und der NHL-B2-Studie (interne Validierung)
- Überprüfung der Güte der Modelle auf dem Validierungsdatensatz der nicht bei dem Modellaufbau verwendeten RICOVER-60-Studie (externe Validierung), mit Prüfung der Validität unter Rituximab-haltigen Schemata (Antikörper, der in den Nachfolgestudien der NHL-B1 und der NHL-B2-Studie routinemäßig eingesetzt wird)
- Vergleich des PRÄ- und des C1- Modells
- Durchführung verschiedener Sensitivitätsanalysen (Gabe von Konzentraten, Dosisinhaltung bei der Chemotherapie, fehlende Laborwerte, Fehlwerte bei den prognostischen Faktoren)
- Überprüfung der klinischen Relevanz (Zusammenhang zwischen den Modellrisikogruppen für Leukozytopenie und dem Auftreten von Infektionen, Verbrauch von Antibiotika, Krankenhaustagen, therapieassoziierten Todesfällen)
- Überprüfung der Modellanwendung durch Beschreibung verschiedener Szenarien zur Planung des Einsatzes prophylaktischer Maßnahmen

In Bezug auf die drei hämatopoetischen Linien, die Zahl der untersuchten prognostischen Faktoren und die Zahl der Patienten, handelt es sich hier wohl um die umfassendste Analyse auf dem Forschungsgebiet zur Prognostizierung der hämatologischen Nebenwirkung bei der Chemotherapie.

Die wichtigsten Ergebnisse dieser Arbeit sind:

- Mit den hier präsentierten Modellen konnten die prognostischen Faktoren ermittelt werden, welche ein breites Heterogenitätsspektrum für die hämatologischen Nebenwirkungen erklären. Insbesondere bei dem älteren Kollektiv wurden Untergruppen von Patienten identifiziert, die fast alle sehr starke hämatologische Nebenwirkungen aufweisen und andere Untergruppen, die so gut wie keine Nebenwirkungen zeigen. Das gilt insbesondere für die Leukozytopenie, aber auch für die Thrombozytopenie und in einem etwas geringeren Grad sogar für die Anämie.

- Es wurde gezeigt, dass die in dem ersten Chemotherapiezyklus beobachtete hämatologische Nebenwirkung eine sehr hohe Vorhersagekraft für die nachfolgenden Chemotherapiezyklen hat und damit als eine Art ‚in vivo Sensitivitätstestung‘ aufgefasst werden kann.
- Die kumulative hämatologische Nebenwirkung über die Chemotherapiezyklen hinweg konnte insbesondere für die Thrombozytopenie und die Anämie demonstriert werden.
- Mit den gefundenen prognostischen Faktoren können die Patienten in prognostische Risikogruppen eingeteilt werden und es konnte die klinische Relevanz für diese gezeigt werden. So war ein höheres Leukozytopenierisiko mit mehr Infektionen, einem höheren Antibiotikaverbrauch, häufigerer Hospitalisierung und mehr therapieassoziierten Todesfällen verbunden.
- Erstmals wurde für die praktische Verwendung der prognostischen Faktoren für hämatologische Nebenwirkungen eine Internetseite mit dem eingängigen Namen www.toxcalculator.com bereitgestellt, die es ermöglicht die bei einem Patienten vorliegenden Risikofaktoren direkt einzugeben, um eine Vorhersage der zu erwartenden hämatologischen Nebenwirkungen zu erhalten.

Die Ergebnisse konnten in der internationalen Zeitschrift ‚Annals of Oncology‘ hochrangig publiziert werden (Ziepert et al. 2008). Die Publikation wurde ausgewählt und gesondert kommentiert, sowie auf der Titelseite der Zeitschrift besonders hervorgehoben.

Mit dieser Arbeit ist es gelungen, umfassende Modelle zur Prognose von hämatologischen Nebenwirkungen zu entwickeln. Diese erlauben eine direkte Anwendung im klinischen Alltag. Das Wissen über die prognostischen Faktoren kann zukünftig genutzt werden, um intelligentere Dosierungs- und Prophylaxeschemata zu entwickeln, welche die individuellen Unterschiede der Patienten in Bezug auf die zu erwartenden Nebenwirkungen berücksichtigen, damit besser dem Behandlungsideal entsprechen und sicher zu besseren Therapieergebnissen führen werden.

7 Literaturverzeichnis

- Abramson, JS. and Shipp, MA. (2005): Advances in the biology and therapy of diffuse large B-cell lymphoma: moving toward a molecularly targeted approach. *Blood*. 106(4), 1164-74.
- Adida, C., Haioun, C., Gaulard, P., Lepage, E., Morel, P., Briere, J., Dombret, H., Reyes, F., Diebold, J., Gisselbrecht, C., Salles, G., Altieri, DC. and Molina, T.J. (2000): Prognostic significance of survivin expression in diffuse large B-cell lymphomas. *Blood*. 96(5), 1921-5.
- Agresti, A. (1989): A survey of models for repeated ordered categorical response data. *Stat Med*. 8(10), 1209-24.
- Agresti, A. (1990): *Categorical Data Analysis*. New York: John Wiley & Sons, 322-31, 401, 499.
- Agresti, A. and Lang, JB. (1993): A proportional odds model with subject-specific effects for repeated ordered categorical responses. *Biometrika*. 80(3), 527-34.
- Alizadeh, AA., Eisen, MB., Davis, RE., Ma, C., Lossos, IS., Rosenwald, A., Boldrick, JC., Sabet, H., Tran, T., Yu, X., Powell, JI., Yang, L., Marti, GE., Moore, T., Hudson, J. Jr., Lu, L., Lewis, DB., Tibshirani, R., Sherlock, G., Chan, WC., Greiner, TC., Weisenburger, DD., Armitage, JO., Warneke, R., Levy, R., Wilson, W., Grever, MR., Byrd, JC., Botstein, D., Brown, PO. and Staudt, LM. (2000): Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 403(6769), 503-11.
- Antman, KS., Griffin, JD., Elias, A., Socinski, MA., Ryan, L., Cannistra, SA., Oette, D., Whitley, M., Frei, E. and Schnipper, LE. (1988): Effect of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on chemotherapy-induced myelosuppression. *N Engl J Med*. 319(10), 593-8.
- Arbuck, SG., Douglass, HO., Crom, WR., Goodwin, P., Silk, Y., Cooper, C. and Evans, WE. (1986): Etoposide pharmacokinetics in patients with normal and abnormal organ function. *J Clin Oncol*. 4(11), 1690-5.
- Armitage, JO. (1993): Treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *New Engl J Med*. 328, 1023-30.
- Armitage, JO. Cavalli, F. and Longo, DL. (1999): *Text Atlas of Lymphomas*. First edition. London: Martin Dunitz Ltd, 1-133, 177-99.
- Armstrong, BG. and Sloan, M. (1989): Ordinal regression models for epidemiologic data. *Am J Epidemiol*. 129(1), 191-204.
- Ashby, D., Pocock, SJ. and Shaper, AG. (1986): Ordered polytomous regression: an example relating serum biochemistry and haematology to alcohol consumption. *Appl Stat*. 35, 289-301.
- Ashby, M., Neuhaus, JM., Hauck, WW., Bacchetti, P., Heilbron, DC., Jewell, NP. Segal, MR. and Fusaro, RE. (1992): An annotated bibliography of methods for analysing correlated categorical data. *Stat Med*. 11(1), 67-99.
- Aviles, A., Delgado, S., Nambo, MJ., Alatraste, S. and Diaz-Maqueo, JC. (1994): Adjuvant radiotherapy to sites of previous bulky disease in patients stage IV diffuse large cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 30(4), 799-803.
- Balducci, L. and Repetto, L. (2004): Increased risk of myelotoxicity in elderly patients with non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 100(1), 6-11.
- Barrans, SL., Carter, I., Owen, RG., Davies, FE., Patmore, RD., Haynes, AP., Morgan, GJ. and Jack, AS. (2002): Germinal center phenotype and bcl-2 expression combined with the International Prognostic Index improves patient risk stratification in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 99(4), 1136-43.

- Bender, R. and Benner, A. (2000): Calculating ordinal regression models in SAS and S-plus. *Biometrical J.* 42 (6), 677-99.
- Benson, AB., Read, TR., Goebel, SL., Koeller, JM. and Tourmey, DC. (1985): Correlations between leukocyte count and absolute granulocyte count in patients receiving cancer chemotherapy. *Cancer.* 56(6), 1350-5.
- Berinstein, NL., Grillo-López, AJ., White, CA., Bence-Bruckler, I., Maloney, D., Czuczman, M., Green, D., Rosenberg, J., McLaughlin, P. and Shen, D. (1998): Association of serum Rituximab (IDEC-C2B8) concentration and anti-tumor response in the treatment of recurrent low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 9(9), 995-1001.
- Betticher, D., von Rohr, A., Kovacsovics, T., Martinelli, G. (SAKK), Cerny, T. (IEO Milano), Linch, DC., Dyer, MJ., Radford, JA. (UKCCCR), Kaiser, U., Kaufmann, M., Aulitzky, WE., Beck, J. (German Lymphoma Study Group), Maibach, R. and Cina, S. (SAKK Trials Office) (2005): Sequential high-dose chemotherapy (SHDC) with autologous stem cell transplantation (ASCT) vs standard CHOP regimen for pts with untreated aggressive NHL. Results of the MISTRAL trial from the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Ann Oncol.* 16(Suppl 5), abstract #217.
- Binder, C., Ziepert, M., Loeffler, M. Pfreundschuh, M., Schmitz, N., Duehrsen, U., Eimermacher, H., Haas, A., Aldoud, A. and Truemper, L. (2007): Final analysis of phase II study of CHOP/CHOEP-14 followed by consolidation with Alemtuzumab in untreated aggressive T-Cell Lymphomas (DSHNHL 2003-1). *Blood.* 110(11), abstract #3431.
- Birkeland, SA., Storm, HH., Lamm, LU., Barlow, L., Blohmé, I., Forsberg, B., Eklund, B., Fjeldborg, O., Friedberg, M., Frödin, L., Glatte, E., Halvorsen, S., Holm, NV., Jakobsen, A., Jorgensen, HE. Ladefoged, J., Lindholm, T., Lundgren, G. and Pukkala, E. (1995): Cancer risk after renal transplantation in the nordic countries, 1964-1986. *Int J Cancer.* 60(2), 183-9.
- Blay, JY., Chauvin, F., Le Cesne, A., Anglaret, B., Bouhour, D., Lasset, C., Freyer, G., Philip, T. and Biron, P. (1996): Early lymphopenia after cytotoxic chemotherapy as a risk factor for febrile neutropenia. *J Clin Oncol.* 14(2), 636-43.
- Blay, JY., Le Cesne, A., Mermet, C., Maugard, C., Ravaud, A., Chevreau, C., Sebban, C., Guastalla, J., Biron, P. and Ray-Coquard, IR. (1998): A risk model for thrombocytopenia requiring platelet transfusion after cytotoxic chemotherapy. *Blood.* 92(2), 405-10.
- Bloomfield, CD., McKenna, RW. and Brunning, RD. (1976): Significance of haematological parameters in the non-Hodgkin's malignant lymphomas. *Br J Haematol.* 32(1), 41-6.
- Bodey, GP., Buckley, M., Sathe, YS. and Freireich, EJ. (1966): Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with akute leukemia. *Ann Intern Med.* 64(2), 328-40.
- Bodey, GP. (1986): Infection in cancer patients. A continuing association. *Am J Med.* 81(1A), 11-26.
- Bonnet, C., Fillet, G., Mounier, N., Ganem, G., Molina, TJ., Thieblemont, C., Ferme, C., Quesnel, B., Martin, C., Gisselbrecht, C., Tilly, H. and Reyes, F. (2007): CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol.* 25(7), 787-92.
- Bremer K. (2003): Semi-extended, six weekly rituximab infusions in pre-treated advanced low-grade B cell non-Hodgkin's lymphoma: a phase II study. *Anticancer Drugs.* 14(10), 809-15.
- Brigden, ML., Mawji, KB., Wilson, KS. and Spinelli, JJ. (1991): The relationship between the absolute granulocyte count, platelet count and total leukocyte count in cancer chemotherapy patients. *Clin Invest Med.* 14(5), 395-401.

- Brosteanu, O., Hasenclever, D., Loeffler, M. and Diehl, V. (2004): Low acute hematological toxicity during chemotherapy predicts reduced disease control in advanced Hodgkin's disease. *Ann Hematol.* 83(3), 176-82.
- Buchanan, JP., Peters, CA., Rasmussen, CJ. and Rothstein, G. (1996): Impaired expression of hematopoietic growth factors: a candidate mechanism for the hematopoietic defect of aging. *Exp Gerontol.* 31(1-2), 135-44.
- Byrd, JC., Waselenko, JK., Maneatis, TJ., Murphy, T., Ward, FT., Monahan, BP., Sipe, MA., Donegan, S. and White, CA. (1999): Rituximab therapy in hematologic malignancy patients with circulating blood tumor cells: association with increased infusion-related side effects and rapid blood tumor clearance. *J Clin Oncol.* 17(3), 791-5.
- Canellos, GP., Skarin, AT., Klatt, MM., Rosenthal, DS., Case, DC. Jr., Pinkus, GS., Jochelson, MS., Yeap, BV. and Shipp, MA. (1987): The m-BACOD combination chemotherapy regimen in the treatment of diffuse large cell lymphoma. *Semin Hematol.* 24(2 Suppl 1), 2-7.
- Carbone, PP., Kaplan, HS., Musshoff, K., Smithers, DW. and Tubiana, M. (1971): Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res.* 31(11), 1860-1.
- Carpenter, JT., Maddox, WA., Laws, HL., Wirtschafter, DD. and Soong, SJ. (1982): Favorable factors in the adjuvant therapy of breast cancer. *Cancer.* 50(1), 18-23.
- Cartwright, R., Brincker, H., Carli, PM., Clayden, D., Coebergh, JW., Jack, A., McNally, R., Morgan, G., de Sanjose, S., Tumino, R. and Vornanen, M. (1999): The rise in incidence of lymphomas in Europe 1985-1992. *Eur J Cancer.* 35(4), 627-33.
- Chatta, GS., Price, TH., Allen, RC. and Dale, DC. (1994a): Effects of in vivo recombinant methionyl human granulocyte colony-stimulating factor on the neutrophil response and peripheral blood colony-forming cells in healthy young and elderly adult volunteers. *Blood.* 84(9), 2923-9.
- Chatta, GS., Price, TH., Stratton, JR. and Dale, DC. (1994b): Aging and marrow neutrophil reserves. *J Am Geriatr Soc.* 42(1), 77-81.
- Cheson, BD., Pfistner, B., Juweid, ME., Gascoyne, RD., Specht, L., Horning, SJ., Coiffier, B., Fisher, RI., Hagenbeek, A., Zucca, E., Rosen, ST., Stroobants, S., Lister, TA., Hoppe, RT., Dreyling, M., Tobinai, K., Vose, JM., Connors, JM., Federico, M. and Diehl, V. (2007): Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 25(5), 579-86.
- Choi, CW., Sung, HJ., Park, KH., Yoon, SY., Kim, SJ., Oh, SC., Seo, JH., Kim, BS., Shin, SW., Kim, YH. and Kim, JS. (2003): Early lymphopenia as a risk factor for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Am J Hematol.* 73(4), 263-6.
- Chrischilles, E., Delgado, DJ., Stolshek, BS., Lawless, G., Fridman, M. and Carter, WB. (2002): Impact of age and colony-stimulating factor use on hospital length of stay for febrile neutropenia in CHOP-treated non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Control.* 9(3), 203-11.
- Coiffier, B., Gisselbrecht, C., Herbrecht, R., Tilly, H., Bosly, A. and Brousse, N. (1989): LNH-84 regimen: a multicenter study of intensive chemotherapy in 737 patients with aggressive malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 7(8), 1018-26.
- Coiffier, B., Gisselbrecht, C., Vose, JM., Tilly, H., Herbrecht, R., Bosly, A. and Armitage, JO. (1991): Prognostic factors in aggressive malignant lymphomas: description and validation of a prognostic index that could identify patients requiring a more intensive therapy. *The Groupe d'Etudes des Lymphomes Agressifs. J Clin Oncol.* 9(2), 211-9.

- Coiffier, B., Haioun, C., Ketterer, N., Engert, A., Tilly, H., Ma, D., Johnson, P., Lister, A., Feuring-Buske, M., Radford, J.A., Capdeville, R., Diehl, V. and Reyes, F. (1998): Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood*. 92(6), 1927-32.
- Coiffier, B., Guastalla, J.P., Pujade-Lauraine, E. and Bastit, P. (2001): Predicting cancer-associated anaemia in patients receiving non-platinum chemotherapy: results of a retrospective survey. *Eur J Cancer*. 37(13), 1617-23.
- Coiffier, B., Lepage, E., Briere, J., Herbrecht, R., Tilly, H., Bouabdallah, R., Morel, P., Van Den Neste, E., Salles, G., Gaulard, P., Reyes, F., Lederlin, P. and Gisselbrecht, C. (2002): CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 346(4), 235-42.
- Collet, D. (1991): *Modelling Binary data*. London, England, Chapman & Hall.
- Collet, D. (1999): *Modelling Survival Data in Medical Research*. Florida, USA, Chapman & Hall/CRC, 80-1.
- Colomo, L., López-Guillermo, A., Perales, M., Rives, S., Martínez, A., Bosch, F., Colomer, D., Falini, B., Montserrat, E. and Campo, E. (2003): Clinical impact of the differentiation profile assessed by immunophenotyping in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 101(1), 78-84.
- Conlan, M.G., Armitage, J.O., Bast, M. and Weisenburger, D.D. (1991): Clinical significance of hematologic parameters in non-Hodgkin's lymphoma at diagnosis. *Cancer*. 67(5), 1389-95.
- Connors, J.M. and O'Reilly, S.E. (1997): Treatment considerations in the elderly patient with lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 11(5), 949-61.
- Cox, D.R. and Hinkley, D.V. (1974): *Theoretical statistics*. London, England, Chapman & Hall, 304-97.
- Cox, D.R. and Snell, E.J. (1994): *Analysis of binary data*. London, England, Chapman & Hall.
- Crawford, J.D., Terry, M.E. and Rourke, G.M. (1950): Simplification of drug dosage calculation by application of the surface area principle. *Pediatrics*. 5(5), 783-90.
- Crawford, J., Ozer, H., Stoller, R., Johnson, D., Lyman, G., Tabbara, I., Kris, M., Grous, J., Picozzi, V., Rausch, G., Smith, R., Gradishar, W., Yahanda, A., Vincent, M., Stewart, M. and Glaspy, J. (1991): Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 325(3), 164-70.
- Czuczman, M.S., Grillo-Lopez, A.J., White, C.A., Saleh, M., Gordon, L., LoBuglio, A.F., Jonas, C., Klippenstein, D., Dallaire, B. and Varns, C. (1999): Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol*. 17(1), 268-76.
- D'Amore, F., Brincker, H., Christensen, B.E., Thorling, K., Pedersen, M., Nielsen, J.L., Sandberg, E., Pedersen, N.T. and Sorensen, E. (1992): Non-Hodgkin's lymphoma in the elderly. A study of 602 patients aged 70 or older from a Danish population-based registry. The Danish LYEO-Study Group. *Ann Oncol*. 3(5), 379-86.
- DeJong, D., Rosenwald, A., Chhanabhai, M., Gaulard, P., Klapper, W., Lee, A., Sander, B., Thorns, C., Campo, E., Molina, T., Norton, A., Hagenbeek, A., Horning, S., Lister, A., Raemaekers, J., Gascoyne, R.D., Salles, G. and Weller, E.; Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium (2007): Immunohistochemical prognostic markers in diffuse large B-cell lymphoma: validation of tissue microarray as a prerequisite for broad clinical applications--a study from the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. *J Clin Oncol*. 25(7), 805-12.

- De Paepe, P., Achten, R., Verhoef, G., Wlodarska, I., Stul, M., Vanhentenrijk, V., Praet, M. and De Wolf-Peeters, C. (2005): Large cleaved and immunoblastic lymphoma may represent two distinct clinicopathologic entities within the group of diffuse large B-cell lymphomas. *J Clin Oncol.* 23(28), 7060-8.
- DeVita, VT., Hubbard, SM. and Longo, DL. (1987): The chemotherapy of lymphomas: looking back, moving forward - the Richard and Hinda Rosenthal Foundation award lecture. *Cancer Res.* 47(22), 5810-24.
- DeVita, VT., Hellman, S. and Rosenberg, SA. (1997): *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 5th edition. Philadelphia, Baltimore, New York, Lippincott-Raven.
- Diebold, J., Audouin, J. and Molina, T. (1997): Classification of malignant lymphomas: the updated Kiel classification. *Haematologia (Budap).* 28(3), 155-67.
- Diehl, V., Franklin, J., Hasenclever, D., Tesch, H., Pfreundschuh, M., Lathan, B., Paulus, U., Sieber, M., Rueffer, JU., Sextro, M., Engert, A., Wolf, J., Hermann, R., Holmer, L., Stappert-Jahn, U., Winnerlein-Trump, E., Wulf, G., Krause, S., Glunz, A., von Kalle, K., Bischoff, H., Haedicke, C., Duehmke, E., Georgii, A. and Loeffler, M. (1998a): BEACOPP, a new dose-escalated and accelerated regimen, is at least as effective as COPP/ABVD in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: interim report from a trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol.* 16(12), 3810-21.
- Diehl, V., Franklin, J., Hasenclever, D., Tesch, H., Pfreundschuh, M., Lathan, B., Paulus, U., Sieber, M., Ruffer, JU., Sextro, M., Engert, A., Wolf, J., Hermann, R., Holmer, L., Stappert-Jahn, U., Winnerlein-Trump, E., Wulf, G., Krause, S., Glunz, A., von Kalle, K., Bischoff, H., Haedicke, C., Dühmke, E., Georgii, A. and Loeffler, M. (1998b): BEACOPP: a new regimen for advanced Hodgkin's disease. German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Ann Oncol.* 9(Suppl 5), S67-71.
- Diehl, V., Franklin, J., Pfreundschuh, M., Lathan, B., Paulus, U., Hasenclever, D., Tesch, H., Herrmann, R., Dörken, B., Müller-Hermelink, HK., Dühmke, E. and Loeffler, M. (2003): Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 348(24), 2386-95.
- Diggle, PJ., Heagerty, P., Liang, KY. and Zeger, SL. (1994): *Analysis of Longitudinal Data*. Oxford, England, Oxford University Press.
- Doorduijn, JK., van der Holt, B., van Imhoff, GW., van der Hem, KG., Kramer, MH., van Oers, MH., Ossenkoppele, GJ., Schaafsma, MR., Verdonck, LF., Verhoef, GE., Steijaert, MM., Buijt, I., Uyl-de Groot, CA., van Agthoven, M., Mulder, AH. and Sonneveld, P. (2003): CHOP compared with CHOP plus granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 21(16), 3041-50.
- Du Bois, D. and Du Bois, EF. (1916): A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Archives of Internal Medicine.* 17, 863-71.
- Dumontet, C., Mounier, N., Munck, JN., Bosly, A., Morschhauser, F., Simon, D., Marit, G., Casasnovas, O., Reman, O., Molina, T., Reyes, F. and Coiffier, B. (2002): Factors predictive of early death in patients receiving high-dose CHOP (ACVB regimen) for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a GELA study. *Br J Haematol.* 118(1), 210-7.
- Elting, LS., Martin, CG., Kurtin, DJ., Cantor, SB., Rubenstein, EB., Rodriguez, S., Kanesan, K., Vadhan-Raj, S. and Benjamin, RS. (2002): The Bleeding Risk Index: a clinical prediction rule to guide the prophylactic use of platelet transfusions in patients with lymphoma or solid tumors. *Cancer.* 94(12), 3252-62.

- Enblad, G., Hagberg, H., Erlanson, M., Lundin, J., Porwit MacDonald, A., Repp, R., Scheteling, J., Seipelt, G. and Osterborg, A. (2004): A pilot study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) therapy for patients with relapsed or chemotherapy-refractory peripheral T-cell lymphomas. *Blood*. 103(8), 2920-4.
- Engel, C., Stumpp, P., Franke, H., Schmitz, S. and Loeffler, M. (1998): Model based optimization of G-CSF scheduling in intensified CHOP-chemotherapies for NHL. *Blood*. 92(10 Suppl 1), abstract #3745.
- Engel, C., Scholz, M. and Loeffler, M. (2004): A computational model of human granulopoiesis to simulate the hematotoxic effects of multicycle polychemotherapy. *Blood*. 104(8), 2323-2331.
- Engelhard, M., Brittinger, G., Huhn, D., Gerhartz, HH., Meusers, P., Siegert, W., Thiel, E., Wilmanns, W., Aydemir, U., Bierwolf, S., Griesser, H., Tiemann, M. and Lennert, K. (1997): Subclassification of diffuse large B-cell lymphomas according to the Kiel classification: distinction of centroblastic and immunoblastic lymphomas is a significant prognostic risk factor. *Blood*. 89(7), 2291-7.
- Feugier, P., Van Hoof, A., Sebban, C., Solal-Celigny, P., Bouabdallah, R., Ferme, C., Christian, B., Lepage, E., Tilly, H., Morschhauser, F., Gaulard, P., Salles, G., Bosly, A., Gisselbrecht, C., Reyes, F. and Coiffier, B. (2005): Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*. 23(18), 4117-26.
- Filipovich, AH., Mathur, A., Kamat, D. and Shapiro, RS. (1992): Primary immunodeficiencies: genetic risk factors for lymphoma. *Cancer Res*. 52(19 Suppl), 5465s-7s.
- Filmont, JE., Gisselbrecht, C., Cuenca, X., Deville, L., Ertault, M., Brice, P., De Kerviler, E., Briere, J., Larghero, J., Moretti, JL. and Mounier, N. (2007): The impact of pre- and post-transplantation positron emission tomography using 18-fluorodeoxyglucose on poor-prognosis lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Cancer*. 110(6), 1361-9.
- Fisher, RI., Gaynor, ER., Dahlberg, S., Oken, MM., Grogan, TM., Mize, EM., Glick, JH., Coltman, CA. and Miller, TP. (1993): Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *New Engl J Med*. 328(14), 1002-6.
- Gabrilove, JL., Jakubowski, A., Scher, H., Sternberg, C., Wong, G., Grous, J., Yagoda, A., Fain, K., Moore, MA., Clarkson, B., Oettgen, HF., Alton, K., Welte, K. and Souza, L. (1988): Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia and associated morbidity due to chemotherapy for transitional-cell carcinoma of the urothelium. *N Engl J Med*. 318(22), 1414-22.
- Garcia-Carbonero, R., Mayordomo, JI., Tornamira, MV., Lopez-Brea, M., Rueda, A., Guillem, V., Arcediano, A., Yubero, A., Ribera, F., Gomez, C., Tres, A., Perez-Gracia, JL., Lumberras, C., Hornedo, J., Cortes-Funes, H. and Paz-Ares, L. (2001): Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of high-risk febrile neutropenia: a multicenter randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 93(1), 31-8.
- Georgiadis, MS., Steinberg, SM., Hankins, LA., Ihde, DC. and Johnson, BE. (1995): Obesity and therapy-related toxicity in patients treated for small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 87(5), 361-6.
- Gerard-Marchant, R., Hamlin, I., Lennert, K., Rilke, F., Stansfeld, A. and van Unnik, J. (1974): Classification of non-Hodgkin's lymphomas. *The Lancet*. 304(7877), 405-8.

- Gianni, AM., Bregni, M., Siena, S., Brambilla, C., Di Nicola, M., Lombardi, F., Gandola, L., Tarella, C., Pileri, A., Ravagnani, F., Valagussa, P. and Bonadonna, G.; Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (1997): High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation compared with MACOP-B in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 336(18), 1290-7.
- Gisselbrecht, C., Lepage, E., Molina, T., Quesnel, B., Fillet, G., Lederlin, P., Coiffier, B., Tilly, H., Gabarre, J., Guilmin, F., Hermine, O. and Reyes, F. (2002): Shortened first-line high-dose chemotherapy for patients with poor-prognosis aggressive lymphoma. *J Clin Oncol.* 20(10), 2472-9.
- Glass, B., Kloess, M., Reiser, M., Metzner, B., Truemper, L., Loeffler, M., Pfreundschuh, M. and Schmitz, N. (2005): Dose escalated CHOP plus etoposide followed by repetitive autologous stem cell transplantation (MegaCHOEP) with or without rituximab for primary treatment of aggressive NHL. *Blood.* 106(11), abstract #1492.
- Glass, B., Kloess, M., Bentz, M., Schlimok, G., Berdel, WE., Feller, A., Trümper, L., Loeffler, M., Pfreundschuh, M. and Schmitz, N.; German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (2006): Dose-escalated CHOP plus etoposide (MegaCHOEP) followed by repeated stem cell transplantation for primary treatment of aggressive high-risk non-Hodgkin lymphoma. *Blood.* 107(8), 3058-64.
- Golay, J., Zaffaroni, L., Vaccari, T., Lazzari, M., Borleri, GM., Bernasconi, S., Tedesco, F., Rambaldi, A. and Introna, M. (2000): Biologic response of B lymphoma cells to anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in vitro: CD55 and CD59 regulate complement-mediated cell lysis. *Blood.* 95(12), 3900-8.
- Goldie, JH. and Coldman, AJ. (1979): A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep.* 63(11-12), 1727-33.
- Gomez, H., Hidalgo, M., Casanova, L., Colomer, R., Pen, DL., Otero, J., Rodriguez, W., Carracedo, C., Cortes-Funes, H. and Vallejos, C. (1998a): Risk factors for treatment-related death in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of a multivariate analysis. *J Clin Oncol.* 16(6), 2065-9.
- Gomez, H., Mas, L., Casanova, L., Pen, DL., Santillana, S., Valdivia, S., Otero, J., Rodriguez, W., Carracedo, C. and Vallejos, C. (1998b): Elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with CHOP chemotherapy plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: identification of two age subgroups with differing hematologic toxicity. *J Clin Oncol.* 16(7), 2352-8.
- Green, MD., Koelbl, H., Baselga, J., Galid, A., Guillem, V., Gascon, P., Siena, S., Lalisang, RI., Samonigg, H., Clemens, MR., Zani, V., Liang, BC., Renwick, J. and Piccart, MJ.; International Pegfilgrastim 749 Study Group (2003): A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol.* 14(1), 29-35.
- Gridley, G., McLaughlin, JK., Ekbohm, A., Klareskog, L., Adami, HO., Hacker, DG., Hoover, R. and Fraumeni, JF. Jr. (1993): Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. *J Natl Cancer Inst.* 85(4), 307-11.
- Gundert-Remy, U. (1995): Age as a factor in dose-response relationship of drugs. *Z Gerontol Geriatr.* 28(6), 408-414.
- Gurney, H. (1996): Dose calculation of anticancer drugs: a review of the current practice and introduction of an alternative. *J Clin Oncol.* 14(9), 2590-611.

- Gurney, H., Ackland, S., GebSKI, V. and Farrell, G. (1998): Factors affecting epirubicin pharmacokinetics and toxicity: evidence against using body-surface area for dose calculation. *J Clin Oncol.* 16(7), 2299-304.
- Gurney, H. (2002): How to calculate the dose of chemotherapy. *Br J Cancer.* 86(8), 1297-302.
- Habermann, TM., Weller, EA., Morrison, VA., Gascoyne, RD., Cassileth, PA., Cohn, JB., Dakhil, SR., Woda, B., Fisher, RI., Peterson, BA. and Horning, SJ. (2006): Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 24(19), 3121-7.
- Hainsworth, JD., Litchy, S., Barton, JH., Houston, GA., Hermann, RC., Bradof, JE. and Greco, FA.; Minnie Pearl Cancer Research Network (2003a): Single-agent rituximab as first-line and maintenance treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol.* 21(9), 1746-51.
- Hainsworth, JD., Litchy, S., Lamb, MR., Rodriguez, GI., Scroggin, C. Jr. and Greco, FA. (2003b): First-line treatment with brief-duration chemotherapy plus rituximab in elderly patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma: phase II trial. *Clin Lymphoma.* 4(1), 36-42.
- Haioun, C., Lepage, E., Gisselbrecht, C., Coiffier, B., Bosly, A., Tilly, H., Morel, P., Nouvel, C., Herbrecht, R. and D'Agay, MF. (1994): Comparison of autologous bone marrow transplantation with sequential chemotherapy for intermediate-grade and high-grade non-Hodgkin's lymphoma in first complete remission: a study of 464 patients. *J Clin Oncol.* 12(12), 2543-51.
- Haioun, C., Lepage, E., Gisselbrecht, C., Bastion, Y., Coiffier, B., Brice, P., Bosly, A., Dupriez, B., Nouvel, C., Tilly, H., Lederlin, P., Biron, P., Briere, J., Gaulard, P. and Reyes, F. (1997): Benefit of autologous bone marrow transplantation over sequential chemotherapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: updated results of the prospective study LNH87-2. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol.* 15(3), 1131-7.
- Haioun, C., Lepage, E., Gisselbrecht, C., Salles, G., Coiffier, B., Brice, P., Bosly, A., Morel, P., Nouvel, C., Tilly, H., Lederlin, P., Sebban, C., Briere, J., Gaulard, P. and Reyes, F. (2000): Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final analysis of the prospective LNH87-2 protocol--a groupe d'Etude des lymphomes de l'Adulte study. *J Clin Oncol.* 18(16), 3025-30.
- Haioun, C., Itti E., Rahmouni, A., Brice, P., Rain, JD., Belhadj, K., Gaulard, P., Garderet, L., Lepage, E., Reyes, F. and Meignan, M. (2005): (18F)fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood.* 106(4), 1376-81.
- Hans, CP., Weisenburger, DD., Greiner, TC., Gascoyne, RD., Delabie, J., Ott, G., Mueller-Hermelink, HK., Campo, E., Braziel, RM., Jaffe, ES., Pan, Z., Farinha, P., Smith, LM., Falini, B., Banham, AH., Rosenwald, A., Staudt, LM., Connors, JM., Armitage, JO. and Chan, WC. (2004): Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood.* 103(1), 275-82.
- Harjunpaa, A., Junnikkala, S. and Meri, S. (2000): Rituximab (anti-CD20) therapy of B-cell lymphomas: direct complement killing is superior to cellular effector mechanisms. *Scand J Immunol.* 51(6), 634-41.

- Harris, NL., Jaffe, ES., Stein, H., Banks, PM., Chan, JK., Cleary, ML., Delsol, G., deWolf-Peeters, C., Falini, B., Gatter, KC., Grogan, TM., Isaacson, PG., Knowles, DM., Mason, DY., Müller-Hermelink, H-K., Pileri, S., Piris, MA., Ralfkiaer, E. and Warnke, RA. (1994): A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*. 84(5), 1361-92.
- Harris, NL., Jaffe, ES., Diebold, J., Flandrin, G., Müller-Hermelink, HK., Vardiman, J., Lister, TA. and Bloomfield, CD. (1999): World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting - Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol*. 17(12), 3835-49.
- Hartmann, F., Zeynalova, S., Nickenig, C., Reiser, M., Lengfelder, E., Duerk, H., de Witt, M., Schubert, J., Loeffler, M. and Pfreundschuh, M. (2007): Peg-filgrastim (Peg-F) on day 4 of (R-)CHOP-14 chemotherapy compared to day 2 in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBC): results of a randomized trial of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). *J Clin Oncol*. 25(18 Suppl), abstract #19511.
- Hasenclever, D., Loeffler, M. and Diehl, V. (1996): Rationale for dose escalation of first line conventional chemotherapy in advanced Hodgkin's disease. German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Ann Oncol*. 7(Suppl 4), 95-8.
- Hasenclever, D., Brosteanu, O., Gerike, T. and Loeffler, M. (2001): Modelling of chemotherapy: the effective dose approach. *Ann Hematol*. 80(Suppl 3), B89-B94.
- Hensley, ML., Lebeau, D., Leon, LF., Venkatraman, E., Waltzman, R., Sabbatini, P., Almadrones, L., Chi, D. and Spriggs, D. (2001): Identification of risk factors for requiring transfusion during front-line chemotherapy for ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 81(3), 485-9.
- Hodgkin, T. (1832): On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. *Medico-Chirurgical Transactions*. 17, 68-114.
- Hofmeister, JK., Cooney, D. and Coggeshall, KM. (2000): Clustered CD20 induced apoptosis: src-family kinase, the proximal regulator of tyrosine phosphorylation, calcium influx, and caspase 3-dependent apoptosis. *Blood Cells Mol Dis*. 26(2), 133-43.
- Holmes, FA., O'Shaughnessy, JA., Vukelja, S., Jones, SE., Shogan, J., Savin, M., Glaspy, J., Moore, M., Meza, L., Wiznitzer, I., Neumann, TA., Hill, LR. and Liang, BC. (2002): Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol*. 20(3), 727-31.
- Hoover, RN. (1992): Lymphoma risks in populations with altered immunity--a search for mechanism. *Cancer Res*. 52(19 Suppl), 5477s-8s.
- Horwich, A., Sleijfer, DT., Fossa, SD., Kaye, SB., Oliver, RT., Cullen, MH., Mead, GM., de Wit, R., de Mulder, PH., Dearnaley, DP., Cook, PA., Sylvester, RJ. and Stenning, SP. (1997): Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a Multiinstitutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial. *J Clin Oncol*. 15(5), 1844-52.
- Hryniuk, W. and Bush, H. (1984): The importance of dose intensity in chemotherapy of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2(11), 1281-8.
- Hryniuk, WM. (1987): Average relative dose intensity and the impact on design of clinical trials. *Semin Oncol*. 14(1), 65-74.

- Ichikawa, A., Kinoshita, T., Watanabe, T., Kato, H., Nagai, H., Tsushita, K., Saito, H. and Hotta, T. (1997): Mutations of the p53 gene as a prognostic factor in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 337(8), 529-34.
- Innocenti, F., Iyer, L. and Ratain, MJ. (2000): Pharmacogenetics: a tool for individualizing antineoplastic therapy. *Clin Pharmacokinet.* 39(5), 315-25.
- Intragumtornchai, T., Sutheesophon, J., Sutcharitchan, P. and Swasdikul, D. (2000): A predictive model for life-threatening neutropenia and febrile neutropenia after the first course of CHOP chemotherapy in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 37(3-4), 351-60.
- Iqbal, J., Greiner, TC., Patel, K., Dave, BJ., Smith, L., Ji, J., Wright, G., Sanger, WG., Pickering, DL., Jain, S., Horsman, DE., Shen, Y., Fu, K., Weisenburger, DD., Hans, CP., Campo, E., Gascoyne, RD., Rosenwald, A., Jaffe, ES., Delabie, J., Rimsza, L., Ott, G., Müller-Hermelink, HK., Connors, JM., Vose, JM., McKeithan, T., Staudt, LM. and Chan, WC.; Leukemia/Lymphoma Molecular Profiling Project (2007): Distinctive patterns of BCL6 molecular alterations and their functional consequences in different subgroups of diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia.* 21(11), 2332-43.
- Iyer, L. and Ratain, MJ. (1998): Pharmacogenetics and cancer chemotherapy. *Eur J Cancer.* 34(10), 1493-9.
- Jaffe, ES., Harris, NL., Diebold, J. and Müller-Hermelink, HK. (1999): World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. A progress report. *Am J Clin Pathol.* 111(1 Suppl 1), S8-12.
- Jaffe, ES., Harris, NL., Stein, H. and Vardiman, JW. (2001): Pathology & Genetics - Tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. First edition. Lyon: IARC Press, 10-13, 119-185.
- Joel, SP., Shah, R. and Slevin, ML. (1994): Etoposide dosage and pharmacodynamics. *Cancer Chemother Pharmacol.* 34(Suppl), S69-75.
- Joel, SP., Shah, R., Clark, PI. and Slevin, ML. (1996): Predicting etoposide toxicity: relationship to organ function and protein binding. *J Clin Oncol.* 14(1), 257-67.
- Johnston, E., Crawford, J., Blackwell, S., Bjurstrom, T., Lockbaum, P., Roskos, L., Yang, BB., Gardner, S., Miller-Messana, MA., Shoemaker, D., Garst, J. and Schwab, G. (2000): Randomized, dose-escalation study of SD/01 compared with daily filgrastim in patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol.* 18(13), 2522-8.
- Juwaid, ME., Wiseman, GA., Vose, JM., Ritchie, JM., Menda, Y., Wooldridge, JE., Mottaghy, FM., Rohren, EM., Blumstein, NM., Stolpen, A., Link, BK., Reske, SN., Graham, MM. and Cheson, BD. (2005): Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop Criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol.* 23(21), 4652-61.
- Kaiser, U., Pfab, R. and Havemann, K. (1997): Value of radiotherapy in disseminated high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Strahlenther Onkol.* 173(3), 136-40.
- Kaiser, U., Uebelacker, I., Abel, U., Birkmann, J., Trümper, L., Schmalenberg, H., Karakas, T., Metzner, B., Hossfeld, DK., Bischoff, HG., Franke, A., Reiser, M., Müller, P., Mantovani, L., Grundeis, M., Rothmann, F., von Seydewitz, CU., Mesters, RM., Steinhauer, EU., Krahl, D., Schumacher, K., Kneba, M., Baudis, M., Schmitz, N., Pfab, R., Köppler, H., Parwaresch, R., Pfreundschuh, M. and Havemann, K. (2002): Randomized study to evaluate the use of high-dose therapy as part of primary treatment for "aggressive" lymphoma. *J Clin Oncol.* 20(22), 4413-9.

- Karlsson, MO., Port, RE., Ratain, MJ. and Sheiner, LB (1995): A population model for the leukopenic effect of etoposide. *Clin Pharmacol Ther.* 57(3), 325-34.
- Kaul, S., Srinivas, NR., Igwemezie, LN. and Barbhैया, RH. (1996): A pharmacodynamic evaluation of hematologic toxicity observed with etoposide phosphate in the treatment of cancer patients. *Semin Oncol.* 23(6 Suppl 13), 15-22.
- Kenward, MG. and Jones, B. (1992): Alternative approaches to the analysis of binary and categorical repeated measurements. *J Biopharm Stat.* 2(2), 137-70.
- Kinlen, L. (1992): Immunosuppressive therapy and acquired immunological disorders. *Cancer Res.* 52(19 Suppl), 5474s-6s.
- Kitay-Cohen, Y., Lishner, M., Shelef, A., Ravid, M. and Manor, Y. (1996): Bone marrow involvement, in intensively treated patients with intermediate grade non-Hodgkin's lymphoma, is a risk factor for granulocytopenia and fever. *Leuk Lymphoma.* 20(3-4), 333-6.
- Kleinbaum, DG. (1994): Logistic regression. New York: Springer.
- Klimo, P. and Connors, JM. (1985): MACOP-B chemotherapy for the treatment of diffuse large-cell lymphoma. *Ann Intern Med.* 102 (5), 596-602.
- Klimo, P. and Connors, JM. (1987): Updated clinical experience with MACOP-B. *Semin Hematol.* 24(2 Suppl 1), 26-34.
- Kloess, M., Wunderlich, A., Truemper, L., Pfreundschuh, M. and Loeffler, M. (1999): Predicting hematotoxicity in multicycle chemotherapy. *Blood.* 94(10 Suppl 1), abstract #381.
- Kluin-Nelemans, HC., Zagonel, V., Anastasopoulou, A., Bron, D., Roozendaal, KJ., Noordijk, EM., Musson, H., Teodorovic, I., Maes, B., Carbone, A., Carde, P. and Thomas, J. (2001): Standard chemotherapy with or without high-dose chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: randomized phase III EORTC study. *J Natl Cancer Inst.* 93(1), 22-30.
- Koch, GG., Landis, JR., Freeman, JL., Freeman, DH. Jr. and Lehnen, R. (1977): A general methodology for the analysis of experiments with repeated measurement of categorical data. *Biometrics.* 33(1), 133-58.
- Köppler, H., Pflüger, KH., Eschenbach, I., Pfab, R., Lennert, K., Wellens, W., Schmidt, M., Gassel, WD., Kolb, T., Hässler, R., Schumacher, K., Speth, GV., Holle, R. and Havemann, K. (1989): CHOP-VP16 chemotherapy and involved field irradiation for high grade non-Hodgkin's lymphomas: a phase II multicentre study. *Br J Cancer.* 60(1), 79-82.
- Kusnierz-Glaz, CR., Schlegel, PG., Wong, RM., Schriber, JR., Chao, NJ., Amylon, MD., Hu, WW., Negrin, RS., Lee, Y., Blume, KG., and Long, GD. (1997): Influence of age on the outcome of 500 autologous bone marrow transplant procedures for hematologic malignancies. *J Clin Oncol.* 15(1), 18-25.
- Kwak, LW., Halpern, J., Olshen, RA. and Horning, SJ. (1990): Prognostic significance of actual dose intensity in diffuse large-cell lymphoma: results of a tree-structured survival analysis. *J Clin Oncol.* 8(6), 963-77.
- Laine, PO., Lindqvist, JC., Pyrhönen, SO., Strand-Pettinen, IM., Teerenhovi, LM. and Meurman, JH. (1992): Oral infection as a reason for febrile episodes in lymphoma patients receiving cytostatic drugs. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 28B(2), 103-7.
- Lam, LT., Davis, RE., Pierce, J., Hepperle, M., Xu, Y., Hottel, M., Nong, Y., Wen, D., Adams, J., Dang, L. and Staudt, LM. (2005): Small molecule inhibitors of I κ B kinase are selectively toxic for subgroups of diffuse large B-cell lymphoma defined by gene expression profiling. *Clin Cancer Res.* 11(1), 28-40.

- Lam, LT., Wright, G., Davis, RE., Lenz, G., Farinha, P., Dang, L., Chan, JW., Rosenwald, A., Gascoyne, RD. and Staudt, LM. (2008): Cooperative signaling through the signal transducer and activator of transcription 3 and nuclear factor- κ B pathways in subtypes of diffuse large B cell lymphoma. *Blood*. 111(7), 3701-13.
- Lee, MA., Segal, GM. and Bagby, GC. (1989): The hematopoietic microenvironment in the elderly: defects in IL-1-induced CSF expression in vitro. *Exp Hematol*. 17(9), 952-6.
- Lennert, K., Mohri, N., Stein, H. and Kaiserling, E. (1975a): The histopathology of malignant lymphoma. *Br J Haematol*. 31(Suppl), 193-203.
- Lennert, K., Stein, H. and Kaiserling, E. (1975b): Cytological and functional criteria for the classification of malignant lymphomata. *Br J Cancer*. 31(Suppl 2), 29-43.
- Lennert, K. and Feller, A. (1992): *Histopathology of Non-Hodgkin's Lymphomas*. 2nd ed. New York: Springer.
- Lenz, G., Wright, G., Dave, SS., Xiao, W., Powell, J., Zhao, H., Xu, W., Tan, B., Goldschmidt, N., Iqbal, J., Vose, J., Bast, M., Fu, K., Weisenburger, DD., Greiner, TC., Armitage, JO., Kyle, A., May, L., Gascoyne, RD., Connors, JM., Troen, G., Holte, H., Kvaloy, S., Dierickx, D., Verhoef, G., Delabie, J., Smeland, EB., Jares, P., Martinez, A., Lopez-Guillermo, A., Montserrat, E., Campo, E., Braziel, RM., Miller, TP., Rimsza, LM., Cook, JR., Pohlman, B., Sweetenham, J., Tubbs, RR., Fisher, RI., Hartmann, E., Rosenwald, A., Ott, G., Muller-Hermelink, HK., Wrench, D., Lister, TA., Jaffe, ES., Wilson, WH., Chan, WC. and Staudt, LM.; Lymphoma/Leukemia Molecular Profiling Project (2008): Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas. *N Engl J Med*. 359(22), 2313-23.
- Levin, L. and Hryniuk, WM. (1987): Dose intensity analysis of chemotherapy regimens in ovarian carcinoma. *J Clin Oncol*. 5(5), 756-67.
- Li, FP., Danahy, J. and Gelman, R. (1984): Utility of differential leukocyte counts in cancer management. *JAMA*. 252(10), 1312-4.
- Lippert, H. (2006): *Lehrbuch Anatomie*. Urban & Fischer.
- Lister, TA., Crowther, D., Sutcliffe, SB., Glatstein, E., Canellos, GP., Young, RC., Rosenberg, SA., Coltman, CA. and Tubiana, M. (1989): Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol*. 7(11), 1630-6.
- Loeffler, M., Hasenclever, D. and Diehl, V. (1998): Model based development of the BEACOPP regimen for advanced stage Hodgkin's disease. German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Ann Oncol*. 9(Suppl 5), S73-8.
- Loeffler, M., Shipp, M. and Stein, H. (2001): 2. Report on the workshop: "Clinical consequences of pathology and prognostic factors in aggressive NHL". *Ann Hematol*. 80(Suppl 3), B8-12.
- Lokich, JJ. (1976): Managing chemotherapy-induced bone marrow suppression in cancer. *Hosp Pract*. 11(8), 61-7.
- Lossos, IS., Alizadeh, AA., Eisen, MB., Chan, WC., Brown, PO., Botstein, D., Staudt, L.M. and Levy, R. (2000): Ongoing immunoglobulin somatic mutation in germinal center B cell-like but not in activated B cell-like diffuse large cell lymphomas. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 97(18), 10209-13.
- Lossos, IS. (2005): Molecular pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 23(26), 6351-7.
- Lossos, IS. and Morgensztern, D. (2006): Prognostic biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 24(6), 995-1007.

- Lundin, J., Kimby, E., Bjorkholm, M., Broliden, P., Celsing, F., Hjalmar, V., Mollgard, L., Rebello, P., Hale, G., Waldmann, H., Mellstedt, H. and Osterborg, A. (2002): Phase II trial of subcutaneous anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab (Campath-1H) as first-line treatment for patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). *Blood*. 100(3), 768-73.
- Lundin, J., Hagberg, H., Repp, R., Cavallin-Stahl, E., Freden, S., Juliusson, G., Rosenblad, E., Tjonnfjord, G., Wiklund, T. and Osterborg, A. (2003): Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Blood*. 101(11), 4267-72.
- Lyman, GH. and Delgado, DJ. (2003): Risk and timing of hospitalization for febrile neutropenia in patients receiving CHOP, CHOP-R, or CNOP chemotherapy for intermediate-grade non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 98(11), 2402-9.
- Magrath, I. (1997): *The non-Hodgkins' s lymphomas*. London, England: Arnold.
- Maloney, DG., Liles, TM., Czerwinski, DK., Waldichuk, C., Rosenberg, J., Grillo-Lopez, A. and Levy, R. (1994): Phase I clinical trial using escalating single-dose infusion of chimieric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8) in patients with recurrent B-cell lymphoma. *Blood*. 84(8), 2457-66.
- Maloney, DG., Grillo-Lopez, AJ., Bodkin, DJ., White, CA., Liles, TM., Royston, I., Varns, C., Rosenberg, J. and Levy, R. (1997a): IDEC-C2B8: results of a phase I multiple-dose trial in patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 15(10), 3266-74.
- Maloney, DG., Grillo-López, AJ., White, CA., Bodkin, D., Schilder, RJ., Neidhart, JA., Janakiraman, N., Foon, KA., Liles, TM., Dallaire, BK., Wey, K., Royston, I., Davis, T. and Levy, R. (1997b): IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 90(6), 2188-95.
- Mantovani, L., Engel, C., Liebmann, A., Lehmann, T., Loeffler, M. and Niederwieser, D. (1999): Shortening of G-CSF support in 2-weekly CHOP chemotherapy for aggressive NHL: first clinical evaluation of a 5-day scheduling. *Onkologie*. 22(Suppl 1), abstract #0597.
- Marec-Berard, P., Blay, JY., Schell, M., Buclon, M., Demaret, C. and Ray-Coquard, I. (2003): Risk model predictive of severe anemia requiring RBC transfusion after chemotherapy in pediatric solid tumor patients. *J Clin Oncol*. 21(22), 4235-8.
- Mauch, P., Botnick, LE., Hannon, EC., Obbagy, J. and Hellman, S. (1982): Decline in bone marrow proliferative capacity as a function of age. *Blood*. 60(1), 245-52.
- McCullagh, P. (1978): A class of parametric models for the analysis of square contingency tables with ordered categories. *Biometrika*. 65(2), 413-8.
- McCullagh, P. (1980): Regression models for ordinal data. *J R Statist Soc B*. 42(2), 109-42.
- McCullagh, P. and Nelder, JA. (1994): *Generalized linear models*. London, England: Chapman & Hall.
- McKelvey, EM., Gottlieb, JA., Wilson, HE., Haut, A., Talley, RW., Stephens, R., Lane, M., Gamble, JF., Jones, SE., Grozea, PN., Gutterman, J., Coltman, C. and Moon, TE. (1976): Hydrxoyldaunomycin (Adriamycin) combination chemotherapy in malignant lymphoma. *Cancer*. 38(4), 1484-93.
- McMaster, ML., Greer, JP., Greco, FA., Johnson, DH. Wolff, SN. and Hainsworth, JD. (1991): Effective treatment of small-non-cleaved-cell lymphoma with high-intensity, brief-duration chemotherapy. *J Clin Oncol*. 9(7), 941-6.
- Mellemkjaer, L., Alexander, F. and Olsen, JH. (2000): Cancer among children of parents with autoimmune diseases. *Br J Cancer*. 82(7), 1353-7.

- Meyer, RM., Hryniuk, WM. and Goodyear, MD. (1991): The role of dose intensity in determining outcome in intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 9(2), 339-47.
- Mick, R. and Ratain, MJ. (1991): Modeling interpatient pharmacodynamic variability of etoposide. *J Natl Cancer Inst.* 83(21), 1560-4.
- Miller, AA., Tolley, EA., Niell, HB., Griffin, JP. and Mauer, AM. (1993): Pharmacodynamics of prolonged oral etoposide in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 11(6), 1179-88.
- Miller, AB., Hoogstraten, B., Staquet, M. and Winkler, A. (1981): Reporting results of cancer treatment. *Cancer.* 47(1), 207-14.
- Miller, TP., Dahlberg, S., Cassady, JR., Adelstein, DJ., Spier, CM., Grogan, TM., LeBlanc, M., Carlin, S., Chase, E. and Fisher, RI. (1998): Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 339(1), 21-6.
- Milpied, N., Deconinck, E., Gaillard, F., Delwail, V., Foussard, C., Berthou, C., Gressin, R., Lucas, V., Colombat, P. and Harousseau, JL.; Groupe Ouest-Est des Leucémies et des Autres Maladies du Sang (2004): Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. *N Engl J Med.* 350(13), 1287-1295.
- Molineux, G., Kinstler, O., Briddell, B., Hartley, C., McElroy, P., Kerzic, P., Sutherland, W., Stoney, G., Kern, B., Fletcher, FA., Cohen, A., Korach, E., Ulich, T., McNiece, I., Lockbaum, P., Miller-Messana, MA., Gardner, S., Hunt, T. and Schwab, G. (1999): A new form of Filgrastim with sustained duration in vivo and enhanced ability to mobilize PBPC in both mice and humans. *Exp Hematol.* 27(12), 1724-34.
- Moore, DA., Benepal, T., Portsmouth, S., Gill, J. and Gazzard, BG. (2001): Etiology and natural history of neutropenia in human immunodeficiency virus disease: a prospective study. *Clin Infect Dis.* 32(3), 469-75.
- Morrison, VA., Picozzi, V., Scott, S., Pohlman, B., Dickman, E., Lee, M., Lawless, G., Kerr, R., Caggiano, V., Delgado, D., Fridman, M., Ford, J. and Carter, WB.; Oncology Practice Pattern Study Working Group (2001): The impact of age on delivered dose intensity and hospitalizations for febrile neutropenia in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving initial CHOP chemotherapy: a risk factor analysis. *Clin Lymphoma.* 2(1), 47-56.
- Morstyn, G., Campbell, L., Souza, LM., Alton, NK., Keech, J., Green, M., Sheridan, W., Metcalf, D. and Fox, R. (1988): Effect of granulocyte colony stimulating factor on neutropenia induced by cytotoxic chemotherapy. *Lancet.* 1(8587), 667-72.
- Morstyn, G., Campbell, L., Lieschke, G., Layton, JE., Maher, D., O'Connor, M., Green, M., Sheridan, W., Vincent, M., Alton, K., Souza, L., McGrath, K. and Fox, RM. (1989): Treatment of chemotherapy-induced neutropenia by subcutaneously administered granulocyte colony-stimulating factor with optimization of dose and duration of therapy. *J Clin Oncol.* 7(10), 1554-62.
- Musshoff, K. and Schmidt-Vollmer, H. (1975): Proceedings: Prognosis of non-Hodgkin's lymphomas with special emphasis on the staging classification. *Cancer Res Clin Oncol.* 83(4), 323-41.
- Nyman, H., Adde, M., Karjalainen-Lindsberg, ML., Taskinen, M., Berglund, M., Amini, RM., Blomqvist, C., Enblad, G. and Leppä, S. (2007): Prognostic impact of immunohistochemically defined germinal center phenotype in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with immunochemotherapy. *Blood.* 109(11), 4930-5.

- O'Brien, SM., Kantarjian, H., Thomas, DA., Giles, FJ., Freireich, EJ., Cortes, J., Lerner, S. and Keating, MJ. (2001): Rituximab dose-escalation trial in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 19(8), 2165-70.
- Offit, K., Lo Coco, F., Louie, DC., Parsa, NZ., Leung, D., Portlock, C., Ye, BH., Lista, F., Filippa, DA., Rosenbaum, A., Ladanyi, M., Jhanwar, S., Dalla-Favera, R. and Chaganti, RSK. (1994): Rearrangement of the bcl-6 gene as a prognostic marker in diffuse large-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 331(2), 74-80.
- Ohe, Y., Yamamoto, S., Suzuki, K., Hojo, F., Kakinuma, R., Matsumoto, T., Ohmatsu, H. and Nishiwaki, Y. (2001): Risk factors of treatment-related death in chemotherapy and thoracic radiotherapy for lung cancer. *Eur J Cancer.* 37(1), 54-63.
- Oken, MM., Creech, RH., Tormey, DC., Horton, J., Davis, TE., McFadden, ET. and Carbone, PP. (1982): Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 5(6), 649-55.
- Opelz, G. and Henderson, R. (1993): Incidence of non-Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *Lancet.* 342(8886-7), 1514-6.
- Ozer, H., Armitage, JO., Bennett, CL., Crawford, J., Demetri, GD., Pizzo, PA., Schiffer, CA., Smith, TJ., Somlo, G., Wade, JC., Wade, JL., Winn, RJ., Wozniak, AJ. and Somerfield, MR.; American Society of Clinical Oncology (2000): 2000 Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol.* 18(20), 3558-85.
- Parkin, DM. (2001): Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol.* 2(9), 533-43.
- Parsonnet, J., Hansen, S., Rodriguez, L., Gelb, AB., Warnke, RA., Jellum, I., Orentreich, N., Vogelstein, JH. and Friedman, GD. (1994): *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med.* 330(18), 1267-71.
- Peterson, B. (1990): Re: "Ordinal regression models for epidemiologic data". *Am J Epidemiol.* 131(4), 745-8.
- Pettengell, R., Gurney, H., Radford, JA., Deakin, DP., James, R., Wilkinson, PM., Kane, K., Bentley, J. and Crowther, D. (1992): Granulocyte colony-stimulating factor to prevent dose-limiting neutropenia in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized controlled trial. *Blood.* 80(6), 1430-6.
- Pfreundschuh, M., Trümper, L., Kloess, M., Schmits, R., Feller, AC., Rudolph, C., Reiser, M., Hossfeld, DK., Metzner, B., Hasenclever, D., Schmitz, N., Glass, B., Rube, C. and Loeffler, M.; German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (2004a): Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood.* 104(3), 626-33.
- Pfreundschuh, M., Trümper, L., Kloess, M., Schmits, R., Feller, AC., Rube, C., Rudolph, C., Reiser, M., Hossfeld, DK., Eimermacher, H., Hasenclever, D., Schmitz, N. and Loeffler, M.; German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (2004b): Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood.* 104(3), 634-41.

- Pfreundschuh, M., Truemper, L., Gill, D., Osterborg, A., Pettengell, R., Trneny, M., Imrie, K., Walewski, J., Zinzani, PL. and Loeffler, M. (2004c): First analysis of the completed Mabthera International (MInT) trial in young patients with low-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): addition of rituximab to a CHOP-like regimen significantly improves outcome of all patients with the identification of a very favorable subgroup with IPI=O and no bulky disease. *Blood*. 104(11), abstract #157.
- Pfreundschuh, M., Ho, A., Wolf, M., Cavallin-Stahl, E., Pettengell, R., Vasova, I., Belch, A., Walewski, J., Zinzani, PL., Mingrone, W., and Loeffler, M. (2005): Treatment results of CHOP-21, CHOEP-21, MACOP-B and PMitCEBO with and without rituximab in young good-prognosis patients with aggressive lymphomas: rituximab as an "equalizer" in the MInT (MABTHERA International Trial Group) study. *J Clin Oncol*. 23(16 Suppl), abstract #6529.
- Pfreundschuh, M., Trümpfer, L., Osterborg, A., Pettengell, R., Trneny, M., Imrie, K., Ma, D., Gill, D., Walewski, J., Zinzani, PL., Stahel, R., Kvaloy, S., Shpilberg, O., Jaeger, U., Hansen, M., Lehtinen, T., López-Guillermo, A., Corrado, C., Scheliga, A., Milpied, N., Mendila, M., Rashford, M., Kuhnt, E. and Loeffler, M.; MabThera International Trial Group (2006): CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. 7(5), 379-91.
- Pfreundschuh, M., Zeynalova, S., Poeschel, V., Haenel, M., Schmitz, N., Hensel, M., Reiser, M., Loeffler, M. and Schubert, J. (2007): Dose-dense rituximab improves outcome of elderly patients with poor-prognosis diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): Results of the DENSE-R-CHOP-14 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Blood*. 110(11), abstract #789.
- Pfreundschuh, M., Zwick, C., Zeynalova, S., Dührsen, U., Pflüger, KH., Vrieling, T., Mesters, R., Mergenthaler, HG., Einsele, H., Bentz, M., Lengfelder, E., Trümpfer, L., Rube, C., Schmitz, N. and Loeffler, M.; German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL) (2008a): Dose-escalated CHOEP for the treatment of young patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: II. Results of the randomized high-CHOEP trial of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Ann Oncol*. 19(3), 545-52.
- Pfreundschuh, M., Schubert, J., Ziepert, M., Schmits, R., Mohren, M., Lengfelder, E., Reiser, M., Nickenig, C., Clemens, M., Peter, N., Bokemeyer, C., Eimermacher, H., Ho, A., Hoffmann, M., Mertelsmann, R., Trümpfer, L., Balleisen, L., Liersch, R., Metzner, B., Hartmann, F., Glass, B., Poeschel, V., Schmitz, N., Ruebe, C., Feller, AC. and Loeffler, M.; German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL) (2008b): Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol*. 9(2), 105-16.
- Philip, T., Guglielmi, C., Hagenbeek, A., Somers, R., Van der Lelie, H., Bron, D., Sonneveld, P., Gisselbrecht, C., Cahn, JY. and Harousseau, JL. (1995): Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 333(23), 1540-5.
- Phister, JE., Jue, SG. and Cusack, BJ. (1989): Problems in the use of anticancer drugs in the elderly. *Drugs*. 37(4), 551-65.
- Pizzo, PA. (1984): Granulocytopenia and cancer therapy. Past problems, current solutions, future challenges. *Cancer*. 54(11 Suppl), 2649-61.
- Poikonen, P., Saarto, T., Lundin, J., Joensuu, H. and Blomqvist, C. (1999): Leucocyte nadir as a marker for chemotherapy efficacy in node-positive breast cancer treated with adjuvant CMF. *Br J Cancer*. 80(11), 1763-6.

- Pöschel, V., Nickelsen, M., Hanel, M., Kremers, S., Wessendorf, S., Eimermacher, H., Peter, N., Wenger, M., Reiser, M., Schmitz, N. and Pfreundschuh, M. (2006): Dose-dense rituximab in combination with biweekly CHOP-14 for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): results of phase-I/II and pharmacokinetic study of the German High-grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Blood*. 108(11), abstract #2738.
- Pöschel, V., Hartmann, F., Zeynalova, S., Nickenig, C., Reiser, M., Lengfelder, E., Dürk, H., Murawski, N., Schubert, J., Löffler, M and Pfreundschuh, M. (2008): PEG-filgrastim (PEG-F) on day 4 of (R-)CHOP-14 chemotherapy is superior to day 2 in elderly patients with diffuse large B-Cell-Lymphoma (DLBCL): Results of a randomized trial of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Ann Oncol*. 19(Suppl 4), abstract #215.
- Price, TH., Chatta, GS. and Dale, DC. (1996): Effect of recombinant granulocyte colony-stimulating factor on neutrophil kinetics in normal young and elderly humans. *Blood*. 88(1), 335-40.
- Pronzato, P., Campora, E., Amoroso, D., Bertelli, G., Botto, F., Conte, PF., Sertoli, MR. and Rosso, R. (1989): Impact of administration-related factors on outcome of adjuvant chemotherapy for primary breast cancer. *Am J Clin Oncol*. 12(6), 481-5.
- Rahman, Z., Esparza-Guerra, L., Yap, HY., Frascini, G., Bodey, G. and Hortobagyi, G. (1997): Chemotherapy-induced neutropenia and fever in patients with metastatic breast carcinoma receiving salvage chemotherapy. *Cancer*. 79(6), 1150-7.
- Rapoport, AP., DiPersio, JF., Martin, BA., Duerst, RE., Kouides, PA., Liesveld, JL., Abboud, CN., Packman, CH., Eberly, SW., Sherman, M., Tanner, MA., Constine, LS. and Rowe, JM. (1995): Patients \geq age 40 years undergoing autologous or allogeneic BMT have regimen-related mortality rates and event-free survivals comparable to patients $<$ age 40 years. *Bone Marrow Transplant*. 15(4), 523-30.
- Rappaport, H. (1966): Tumors of the hematopoietic system. In: Atlas of Tumor Pathology, section III. Armed Forces Inst Pathol. 6, 97-161.
- Ratain, MJ., Mick, R., Schilsky, RL. Vogelzang, NJ. and Berezin, F. (1991): Pharmacologically based dosing of etoposide: a means of safely increasing dose intensity. *J Clin Oncol*. 9(8), 1480-6.
- Ray-Coquard, I., Le Cesne, A., Rubio, MT., Mermet, J., Maugard, C., Ravaud, A., Chevreau, C., Sebban, C., Bachelot, T., Biron, P. and Blay, JY. (1999): Risk model for severe anemia requiring red blood cell transfusion after cytotoxic conventional chemotherapy regimens. The Elypse 1 Study Group. *J Clin Oncol*. 17(9), 2840-6.
- Ray-Coquard, I., Ghesquiere, H., Bachelot, T., Borg, C., Biron, P., Sebban, C., Le Cesne, A., Chauvin, F. and Blay, JY.; ELYPSE study group (2001): Identification of patients at risk for early death after conventional chemotherapy in solid tumours and lymphomas. *Br J Cancer*. 85(6), 816-22.
- Ray-Coquard, I., Borg, C., Bachelot, T., Sebban, C., Philip, I., Clapisson, G., Le Cesne, A., Biron, P., Chauvin, F. and Blay, JY.; ELYPSE study group (2003): Baseline and early lymphopenia predict for the risk of febrile neutropenia after chemotherapy. *Br J Cancer*. 88(2), 181-6.
- Reed, DM. (1902): On the pathological changes in Hodgkin's disease, with especial reference to its relation to tuberculosis. *Johns Hopkins Hosp Rep*. 10, 133-99.
- Reiser, M., Wenger, M., Nickenig, C., Peter, N., Metzner, B. and Pfreundschuh, M. (2006): Serum levels and pharmacokinetic of rituximab in bi-weekly R-CHOP in elderly patients with DLBCL treated in the RICOVER-60 trial. *J Clin Oncol*. 24(18 Suppl), abstract #7537.

- Reyes, F., Lepage, E., Ganem, G., Molina, T.J., Brice, P., Coiffier, B., Morel, P., Ferme, C., Bosly, A., Lederlin, P., Laurent, G. and Tilly, H.; Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) (2005): ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med.* 352(12), 1197-1205.
- Rivera, E., Haim Erder, M., Fridman, M., Frye, D. and Hortobagyi, GN. (2003): First-cycle absolute neutrophil count can be used to improve chemotherapy-dose delivery and reduce the risk of febrile neutropenia in patients receiving adjuvant therapy: a validation study. *Breast Cancer Res.* 5(5), R114-20.
- Rosenberg, SA., Boiron, M., DeVita, VT. Jr., Johnson, RE., Lee, BJ., Ultmann, JE. and Viamonte, M. Jr. (1971): Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Procedures. *Cancer Res.* 31(11), 1862-3.
- Rosenwald, A., Wright, G., Chan, WC., Connors, JM., Campo, E., Fisher, RI., Gascoyne, RD., Muller-Hermelink, HK., Smeland, EB., Giltner, JM., Hurt, EM., Zhao, H., Averett, L., Yang, L., Wilson, WH., Jaffe, ES., Simon, R., Klausner, RD., Powell, J., Duffey, PL., Longo, DL., Greiner, TC., Weisenburger, DD., Sanger, WG., Dave, BJ., Lynch, JC., Vose, J., Armitage, JO., Montserrat, E., López-Guillermo, A., Grogan, TM., Miller, TP., LeBlanc, M., Ott, G., Kvaloy, S., Delabie, J., Holte, H., Krajci, P., Stokke, T. and Staudt, LM.; Lymphoma/Leukemia Molecular Profiling Project (2002): The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 346(25), 1937-47.
- Rothstein, G. (1993): Hematopoiesis in the aged: a model of hematopoietic dysregulation? *Blood.* 82(9), 2601-4.
- Rothstein, G. (2003): Disordered hematopoiesis and myelodysplasia in the elderly. *J Am Geriatr Soc.* 51(3 Suppl), S22-6.
- Rübe, C., Nguyen, TP., Klöss, M., Loeffler, M., Trumper, L. und Pfreundschuh, M. (2001): Consolidation radiotherapy to bulky disease in aggressive NHL. First results of the NHL B-94 trial of the DSHNHL. *Ann Hematol.* 80(Suppl 3), B84-5.
- Saarto, T., Blomqvist, C., Rissanen, P., Auvinen, A. and Elomaa, I. (1997): Haematological toxicity: a marker of adjuvant chemotherapy efficacy in stage II and III breast cancer. *Br J Cancer.* 75(2), 301-5.
- Santini, G., Salvagno, L., Leoni, P., Chisesi, T., De Souza, C., Sertoli, MR., Rubagotti, A., Congiu, AM., Centurioni, R., Olivieri, A., Tedeschi, L., Vespignani, M., Nati, S., Soracco, M., Porcellini, A., Contu, A., Guarnaccia, C., Pescosta, N., Majolino, I., Spriano, M., Vimercati, R., Rossi, E., Zambaldi, G., Mangoni, L. and Rizzoli, V. (1998): VACOP-B versus VACOP-B plus autologous bone marrow transplantation for advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma: results of a prospective randomized trial by the non-Hodgkin's Lymphoma Cooperative Study Group. *J Clin Oncol.* 16(8), 2796-802.
- Schmitz, N., Linch, DC., Dreger, P., Goldstone, AH., Boogaerts, MA., Ferrant, A., Demuyneck, HM., Link, H., Zander, A. and Barge, A. (1996): Randomised trial of filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in lymphoma patients. *Lancet.* 347(8998), 353-7.
- Schmitz, N., Kloess, M., Reiser, M., Berdel, WE., Metzner, B., Dorken, B., Kneba, M., Trumper, L., Loeffler, M., Pfreundschuh, M. and Glass, B.; German High-Grade Non Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL) (2006): Four versus six courses of a dose-escalated cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) regimen plus etoposide (megaCHOEP) and autologous stem cell transplantation: early dose intensity is crucial in treating younger patients with poor prognosis aggressive lymphoma. *Cancer.* 106(1), 136-45.

- Schneider, AM., Straus, DJ., Schluger, AE., Lowenthal, DA., Koziner, B., Lee, BJ., Wong, G. and Clarkson, BD. (1990): Treatment results with an aggressive chemotherapeutic regimen (MACOP-B) for intermediate- and some high-grade non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol.* 8(1), 94-102.
- Scholz, M., Engel, C. and Loeffler, M. (2005a): Modelling human granulopoiesis under poly-chemotherapy with G-CSF support. *J Math Biol.* 50(4), 397-439.
- Scholz, M., Engel, C. and Loeffler, M.; German High Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL) (2005b): Model-based design of chemotherapeutic regimens that account for heterogeneity in leucopenia. *Br J Haematol.* 132, 723-35.
- Seegenschmiedt, MH. (1998): Nebenwirkungen in der Onkologie. Internationale Systematik und Dokumentation. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Seneviratne, L., Espina, BM., Nathwani, BN., Chan, JA., Brynes, RK. and Levine, AM. (2001): Clinical, immunologic, and pathologic correlates of bone marrow involvement in 291 patients with acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma. *Blood.* 98(8), 2358-63.
- Shan, D., Ledbetter, JA. and Press, OW. (2000): Signaling events involved in anti-CD20-induced apoptosis of malignant human B cells. *Cancer Immunol Immunother.* 48(12), 673-83.
- Shank, WA. Jr. and Balducci, L. (1992): Recombinant hemopoietic growth factors: comparative hemopoietic response in younger and older subjects. *J Am Geriatr Soc.* 40(2), 151-4.
- Shipp, MA., Klatt, MM., Yeap, B., Jochelson, MS., Mauch, PM., Rosenthal, DS., Skarin, AT. and Canellos, GP. (1989): Patterns of relapse in large-cell lymphoma patients with bulk disease: implications for the use of adjuvant radiation therapy. *J Clin Oncol.* 7(5), 613-8.
- Shipp, MA. (1994): Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: who has "high-risk" disease? *Blood.* 83(5), 1165-73.
- Shipp, MA., Neuberg, D., Janicek, M., Canellos, GP. and Shulman, LN. (1995): High-dose CHOP as initial therapy for patients with poor-prognosis aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a dose-finding pilot study. *J Clin Oncol.* 13(12), 2916-23.
- Shipp, MA., Abeloff, MD., Antman, KH., Carroll, G., Hagenbeek, A., Loeffler, M., Montserrat, E., Radford, JA., Salles, G., Schmitz, N., Symann, M., Armitage, JO., Philip, T. and Coiffier, B. (1999): International Consensus Conference on High-Dose Therapy with Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphomas: report of the jury. *J Clin Oncol.* 17(1), 423-9.
- Shipp, MA., Ross, KN., Tamayo, P., Weng, AP., Kutok, JL., Aguiar, RC., Gaasenbeek, M., Angelo, M., Reich, M., Pinkus, GS., Ray, TS., Koval, MA., Last, KW., Norton, A., Lister, TA., Mesirov, J., Neuberg, DS., Lander, ES., Aster, JC. and Golub, TR. (2002): Diffuse large B-cell lymphoma outcome prediction by gene-expression profiling and supervised machine learning. *Nat Med.* 8(1), 68-74.
- Silber, JH., Fridman, M., DiPaola, RS., Erder, MH., Pauly, MV. and Fox, KR. (1998): First-cycle blood counts and subsequent neutropenia, dose reduction, or delay in early-stage breast cancer therapy. *J Clin Oncol.* 16(7), 2392-400.
- Solal-Celigny, P., Chastang, C., Herrera, A., Desaint, B., Renoux, M., Gaulard, P., Bernard, JF., Brousse, N. and Boivin, P. (1987): Age as the main prognostic factor in adult aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med.* 83(6), 1075-9.

- Spaepen, K., Stroobants, S., Dupont, P., Vandenberghe, P., Thomas, J., de Groot, T., Balzarini, J., De Wolf-Peeters, C., Mortelmans, L. and Verhoef, G. (2002): Early restaging positron emission tomography with (¹⁸F)-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 13(9), 1356-63.
- Stansfeld, AG., Diebold, J., Noel, H., Kapanci, Y., Rilke, F., Kelenyi, G., Sundstrom, C., Lennert, K., van Unnik, JA. and Mioduszezewska, O. (1988): Updated Kiel classification for lymphomas. *Lancet.* 1(8580), 292-3.
- Sternberg, C. (1898): Über eine eigenartige unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufende Tuberculose des lymphatischen Apparates. *Zeitschrift für Heilkunde.* 19, 21-91.
- Straus, DJ., Wong, GY., Liu, J., Oppenberg, J., Filippa, DA., Gold, JW., Offit, K. and Clarkson, BD. (1991): Small non-cleaved-cell lymphoma (undifferentiated lymphoma, Burkitt's type) in American adults: results with treatment designed for acute lymphoblastic leukemia. *Am J Med.* 90(3), 328-37.
- Sweetenham, JW., Mead, GM. and Whitehouse, JM. (1991): Intensive weekly combination chemotherapy for patients with intermediate-grade and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 9(12), 2202-9.
- Swinnen, LJ., Costanzo-Nordin, MR., Fisher, SG., O'Sullivan, EJ., Johnson, MR., Heroux, AL., Dizikes, GJ., Pifarre, R. and Fisher, RI. (1990): Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med.* 323(25), 1723-8.
- Tam, CS., Wolf, MM., Januszewicz, EH., Grigg, AP., Prince, HM., Westerman, D. and Seymour, JF. (2004): A new model for predicting infectious complications during fludarabine-based combination chemotherapy among patients with indolent lymphoid malignancies. *Cancer.* 101(9), 2042-9.
- Tedder, TF., Engel, P. (1994): CD20: a regulator of cell-cycle progression and B lymphocytes. *Immunol Today.* 15(9), 450-4.
- Tilly, H., Lepage, E., Coiffier, B., Blanc, M., Herbrecht, R., Bosly, A., Attal, M., Fillet, G., Guettier, C., Molina, TJ., Gisselbrecht, C. and Reyes, F.; Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (2003): Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood.* 102(13), 4284-9.
- Tirelli, U., Zagonel, V., Errante, D., Serraino, D., Talamini, R., De Cicco, M., Carbone, A. and Monfardini, S. (1992): A prospective study of a new combination chemotherapy regimen in patients older than 70 years with unfavorable non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 10(2), 228-36.
- Trillet-Lenoir, V., Green, J., Manegold, C., von Pawel, J., Gatzemeier, U., Lebeau, B., Depierre, A., Johnson, P., Decoster, G., Tomita, D. and Ewen, C. (1993): Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer.* 29A(3), 319-24.
- Trümper, L., Renner, C., Nahler, M., Engert, A., Koch, P., Diehl, V. and Pfreundschuh, M. (1994): Intensification of the CHOEP regimen for high-grade non-Hodgkin's lymphoma by G-CSF: feasibility of a 14-day regimen. *Onkologie.* 17, 69-71.

- Trümper, L., Zwick, C., Ziepert, M., Hohloch, K., Schmits, R., Mohren, M., Liersch, R., Bentz, M., Graeven, U., Wruck, U., Hoffmann, M., Metzner, B., Hasenclever, D., Loeffler, M. and Pfreundschuh, M.; German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL) (2008): Dose-escalated CHOEP for the treatment of young patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: I. A randomized dose escalation and feasibility study with bi- and tri-weekly regimens. *Ann Oncol.* 19(3), 538-44.
- Tutz, G. and Hennevogl, W. (1996): Random effects in ordinal regression models. *Computational Statistics & Data Analysis.* 22, 537-57.
- Van den Berg, HW., Desai, ZR., Wilson, R., Kennedy, G., Bridges, JM. and Shanks, RG. (1982): The pharmacokinetics of vincristine in man: reduced drug clearance associated with raised serum alkaline phosphatase and dose-limited elimination. *Cancer Chemother Pharmacol.* 8(2), 215-9.
- Vaughan Hudson, B., Vaughan Hudson, G., MacLennan, KA., Anderson, L. and Linch, DC. (1994): Clinical stage 1 non-Hodgkin's lymphoma: long-term follow-up of patients treated by the British National Lymphoma Investigation with radiotherapy alone as initial therapy. *Br J Cancer.* 69(6), 1088-93.
- Verdonck, LF., van Putten, WLJ., Hagenbeek, A., Schouten, HC., Sonneveld, P., van Imhoff, GW., Kluin-Nelemans, HC., Raemaekers, JM., van Oers, RH., Haak, HL., Schots, R., Dekker, AW., de Gast, GC. and Lowenberg, B. (1995): Comparison of CHOP chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for slowly responding patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 332(16), 1045-51.
- Voog, E., Bienvu, J., Warzocha, K., Moullet, I., Dumontet, C., Thieblemont, C., Monneret, G., Gutowski, MC., Coiffier, B. and Salles, G. (2000): Factors that predict chemotherapy-induced myelosuppression in lymphoma patients: role of the tumor necrosis factor ligand-receptor system. *J Clin Oncol.* 18(2), 325-31.
- Vose, JM. and Armitage, JO. (1995): Clinical applications of hematopoietic growth factors. *J Clin Oncol.* 13(4), 1023-35.
- Vose, JM., Link, BK., Grossbard, ML., Czuczman, M., Grillo-Lopez, A., Gilman, P., Lowe, A., Kunkel, LA. and Fisher, RI. (2001): Phase II study of rituximab in combination with CHOP chemotherapy in patients with previously untreated, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 19(2), 389-97.
- Vose, JM., Crump, M., Lazarus, H., Emmanouilides, C., Schenkein, D., Moore, J., Frankel, S., Flinn, I., Lovelace, W., Hackett, J. and Liang, BC. (2003): Randomized, multicenter, open-label study of pegfilgrastim compared with daily filgrastim after chemotherapy for lymphoma. *J Clin Oncol.* 21(3), 514-9.
- Walker, SH. and Duncan, DB. (1967): Estimation of the probability of an event as a function of several independent variables. *Biometrika.* 54(1), 167-79.
- Watkins, SM. (1993): Predicting neutropenia after chemotherapy for lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 9(1-2), 107-9.
- Winter, JN., Weller, EA., Horning, SJ., Krajewska, M., Variakojis, D., Habermann, TM., Fisher, RI., Kurtin, PJ., Macon, WR., Chhanabhai, M., Felgar, RE., Hsi, ED., Medeiros, LJ., Weick, JK., Reed, JC. and Gascoyne, RD. (2006): Prognostic significance of Bcl-6 protein expression in DLBCL treated with CHOP or R-CHOP: a prospective correlative study. *Blood.* 107(11), 4207-13.
- Woodward, M., Laurent, K. and Tunstall-Pedoe, H. (1995): An analysis of risk factors for prevalent coronary heart disease by using the proportional odds model. *The Statistician.* 44(1), 69-80.

- Wright, G., Tan, B., Rosenwald, A., Hurt, EH., Wiestner, A. and Staudt, LM. (2003): A gene expression-based method to diagnose clinically distinct subgroups of diffuse large B cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 100(17), 9991-6.
- Wunderlich, A., Kloess, M., Reiser, M., Rudolph, C., Truemper, L., Bittner, S., Schmalenberg, H., Schmits, R., Pfreundschuh, M. and Loeffler, M.; German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL) (2003): Practicability and acute haematological toxicity of 2- and 3-weekly CHOP and CHOEP chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results from the NHL-B trial of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Ann Oncol*. 14(6), 881-893.
- Yi, PI., Coleman, M., Saltz, L., Norton, L., Topilow, AA., Adler, K. and Bernhardt, B. (1990): Chemotherapy for large cell lymphoma: a status update. *Semin Oncol*. 17(1), 60-73.
- Young, LS. (1981): Infection in the compromised host. *Hosp Pract (Off Ed)*. 16(9), 73-84.
- Zeeb, H. und Blettner, M. (2001): Steigende Inzidenz und Mortalität der Non-Hodgkin-Lymphome. *Medizinische Klinik*. 96(2), 87-100.
- Zelenetz, AD. (2003): Risk models for chemotherapy-induced neutropenia in non-Hodgkin's lymphoma. *Oncology (Williston Park)*. 17(11 Suppl 11), 21-6.
- Ziepert, M., Schmits, R., Trümper, L., Pfreundschuh, M. and Loeffler, M.; German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL) (2008): Prognostic factors for hematotoxicity of chemotherapy in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 19(4), 752-62.
- Zijlstra, JM., Lindauer-van der Werf, G., Hoekstra, OS., Hooft, L., Riphagen, II. and Huijgens, PC. (2006): 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review. *Haematologica*. 91(4), 522-9.

Referenzen ohne Autor:

- Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (2004): Epidemiologische Fall-Kontrollstudie zur Ätiologie von Lymphomen. Schriftenreihe Reaktorsicherheit und Strahlenschutz Nr. 639.
- Common Toxicity Criteria Version 2.0 (1999): Cancer Therapy Evaluation Program. National Cancer Institute.
- SAS User's Guide. 1986. Version 6. SAS Institute Inc., Cary, NC.
- The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project (1982): National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer*. 49(10), 2112-35.
- The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project (1993): A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 329(14), 987-94.
- The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project (1997): A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 89(11), 3909-18.
- World Health Organization (1979): WHO Handbook for reporting results of cancer treatment. World Health Organization Offset Publication No. 48, Geneva.

Weitere Quellen:

- FLYER - Studienprotokoll der DSHNHL (2006)
- NHL-B1/B2 - Studienprotokoll der DSHNHL (1994)
- Pressemitteilung Nr. 304 des Statistischen Bundesamtes vom 22.08.2008
- UNFOLDER - Studienprotokoll der DSHNHL (2006)
- Whitehead, J. and Dawes, K. (1995):
Course material: Statistical methods for ordered categorical data. University Reading, UK.

8 Referenzen mit eigenem Beitrag

- Binder, C., **Ziepert, M.**, Loeffler, M., Pfreundschuh, M., Schmitz, N., Duehrsen, U., Eimermacher, H., Haas, A., Aldoud, A. and Truemper, L. (2007): Final analysis of phase II study of CHOP/CHOEP-14 followed by consolidation with Alemtuzumab in untreated aggressive T-Cell Lymphomas (DSHNHL 2003-1). *Blood*. 110(11), abstract #3431.
- Glass, B., **Kloess, M.**, Reiser, M., Metzner, B., Truemper, L., Loeffler, M., Pfreundschuh, M. and Schmitz, N. (2005): Dose escalated CHOP plus etoposide followed by repetitive autologous stem cell transplantation (MegaCHOEP) with or without rituximab for primary treatment of aggressive NHL. *Blood*. 106(11), abstract #1492.
- Glass, B., **Kloess, M.**, Bentz, M., Schlimok, G., Berdel, WE., Feller, A., Trümper, L., Loeffler, M., Pfreundschuh, M. and Schmitz, N.; German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (2006): Dose-escalated CHOP plus etoposide (MegaCHOEP) followed by repeated stem cell transplantation for primary treatment of aggressive high-risk non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 107(8), 3058-64.
- Kloess, M.**, Wunderlich, A., Truemper, L., Pfreundschuh, M. and Loeffler, M. (1999): Predicting hematotoxicity in multicycle chemotherapy. *Blood*. 94(10 Suppl 1), abstract #381.
- Pfreundschuh, M., Trümper, L., **Kloess, M.**, Schmits, R., Feller, AC., Rudolph, C., Reiser, M., Hossfeld, DK., Metzner, B., Hasenclever, D., Schmitz, N., Glass, B., Rube, C. and Loeffler, M.; German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (2004a): Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood*. 104(3), 626-33.
- Pfreundschuh, M., Trümper, L., **Kloess, M.**, Schmits, R., Feller, AC., Rube, C., Rudolph, C., Reiser, M., Hossfeld, DK., Eimermacher, H., Hasenclever, D., Schmitz, N. and Loeffler, M.; German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (2004b): Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood*. 104(3), 634-41.
- Pfreundschuh, M., Schubert, J., **Ziepert, M.**, Schmits, R., Mohren, M., Lengfelder, E., Reiser, M., Nickenig, C., Clemens, M., Peter, N., Bokemeyer, C., Eimermacher, H., Ho, A., Hoffmann, M., Mertelsmann, R., Trümper, L., Balleisen, L., Liersch, R., Metzner, B., Hartmann, F., Glass, B., Poeschel, V., Schmitz, N., Rube, C., Feller, AC. and Loeffler, M.; German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL) (2008b): Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol*. 9(2), 105-16.
- Rube, C., Nguyen, TP., **Kloess, M.**, Loeffler, M., Trumper, L. und Pfreundschuh, M. (2001): Consolidation radiotherapy to bulky disease in aggressive NHL. First results of the NHL B-94 trial of the DSHNHL. *Ann Hematol*. 80(Suppl 3), B84-5.
- Schmitz, N., **Kloess, M.**, Reiser, M., Berdel, WE., Metzner, B., Dorken, B., Kneba, M., Trumper, L., Loeffler, M., Pfreundschuh, M. and Glass, B.; German High-Grade Non Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL) (2006): Four versus six courses of a dose-escalated cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) regimen plus etoposide (megaCHOEP) and autologous stem cell transplantation: early dose intensity is crucial in treating younger patients with poor prognosis aggressive lymphoma. *Cancer*. 106(1), 136-45.

Trümper, L., Zwick, C., **Ziepert, M.**, Hohloch, K., Schmits, R., Mohren, M., Liersch, R., Bentz, M., Graeven, U., Wruck, U., Hoffmann, M., Metzner, B., Hasenclever, D., Loeffler, M. and Pfreundschuh, M.; German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL) (2008): Dose-escalated CHOEP for the treatment of young patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: I. A randomized dose escalation and feasibility study with bi- and tri-weekly regimens. *Ann Oncol.* 19(3), 538-44.

Wunderlich, A., **Kloess, M.**, Reiser, M., Rudolph, C., Truemper, L., Bittner, S., Schmalenberg, H., Schmits, R., Pfreundschuh, M. and Loeffler, M.; German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL) (2003): Practicability and acute haematological toxicity of 2- and 3-weekly CHOP and CHOEP chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results from the NHL-B trial of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Ann Oncol.* 14(6), 881-893.

Ziepert, M., Schmits, R., Trümper, L., Pfreundschuh, M. and Loeffler, M.; German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL) (2008): Prognostic factors for hematotoxicity of chemotherapy in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 19(4), 752-62.

(Ziepert, M. vormals Kloess, M.)

9 Anhang

9.1 WHO - , REAL - und Kiel – Klassifikation

9.1.1 B – Zell Lymphome

WHO 2001*	R.E.A.L. 1994*	Updated Kiel 1988 and 1992*
Precursor B-cell diseases	Precursor B-cell diseases	
Precursor B-lymphoblastic lymphoma/ leukemia	Precursor B-lymphoblastic lymphoma/ leukemia	B-lymphoblastic
Mature B-cell disease	Peripheral B-cell disease	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chron. lymphocytic leukemia ▪ small lymphocytic lymphoma ▪ Prolymphocytic leukemia 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chron. lymphocytic leukemia ▪ small lymphocytic lymphoma ▪ Prolymphocytic leukemia 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chron. lymphocytic leukemia ▪ Immunocytoma, lymphoplasmacytoid type ▪ Prolymphocytic leukemia
Lymphoplasmacytic lymphoma/ Waldenström macroglobulinemia	Lymphoplasmacytic lymphoma/ Waldenström macroglobulinemia	Immunocytoma, lymphoplasmacytic type
Splenic marginal zone lymphoma	Splenic marginal zone lymphoma (provisional)	
Hairy cell leukemia	Hairy cell leukemia	Hairy cell leukemia
Plasma cell neoplasms	Plasmacytoma/ myeloma	Plasmacytic lymphoma
Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type	Extranodal low grade B-cell lymphoma of MALT type	Immunocytoma/ MALT type lymphoma
Nodal marginal zone B-cell lymphoma	Nodal marginal zone B-cell lymphoma (provisional)	Monocytoid, including marginal zone
Follicular lymphoma, Variants: <ul style="list-style-type: none"> ▪ grade 1 ▪ grade 3 a and b 	Follicle centre lymphoma, Variants: <ul style="list-style-type: none"> ▪ grade I, II ▪ grade III 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Centroblastic-centrocytic, follicular and diffuse ▪ Centroblastic, follicular
Mantle cell lymphoma, Variant: blastic	Mantle cell lymphoma	Centrocytic

* Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die englischen Bezeichnungen beibehalten.

WHO 2001*	R.E.A.L. 1994*	Updated Kiel 1988 and 1992*
Diffuse large B-cell lymphoma Variants: <ul style="list-style-type: none"> ▪ centroblastic, ▪ immunoblastic ▪ T-cell or histiocyte rich ▪ anaplastic large cell 	Diffuse large B-cell lymphoma	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Centroblastic, ▪ B-immunoblastic ▪ B-large cell anaplastic
Mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma	Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma	
Intravascular large B-cell lymphoma	Diffuse large B-cell lymphoma	Angio-endotheliotropic (intravascular) lymphoma
Primary effusion lymphoma		
Burkitt lymphoma (BL) Variants: <ul style="list-style-type: none"> ▪ BL with plasmacytoid differentiation ▪ atypical Burkitt/ Burkitt-like 	Burkitt lymphoma Variants: <ul style="list-style-type: none"> ▪ high grade B-cell lymphoma ▪ Burkitt-like (provisional) 	Burkitt and Burkitt lymphoma with intracytoplasmic immunoglobulin
Lymphomatoid granulomatosis		

* Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die englischen Bezeichnungen beibehalten.

Quelle:  **Onkologie, Hämatologie - Daten und Informationen**

http://www.onkodin.de/zms/content/e106/e12154/e12240/index_ger.html

9.1.2 T – Zell Lymphome

WHO 2001*	R.E.A.L. 1994*	Updated Kiel 1988*
Precursor T-cell diseases	Precursor T-cell diseases	
Precursor T-lymphoblastic lymphoma/ leukemia	Precursor T-lymphoblastic lymphoma/ leukemia	T-lymphoblastic
Mature T-cell / NK-cell disease	Peripheral T-cell disease	
Prolymphocytic leukemia	Prolymphocytic leukemia/ T-cell chronic lymphocytic leukemia	Prolymphocytic leukemia/ T-cell lymphocytic leukemia, CLL type
T-cell large granular lymphocyte leukemia	Large granular lymphocytic leukemia (T-cell type)	
Aggressive NK-cell leukemia	Large granular lymphocytic leukemia (NK-cell type)	
Adult T-cell leukemia/ lymphoma (HTLV-1+)	Adult T-cell leukemia/ lymphoma (HTLV-1+)	T-cell lymphoma, small cell type, pleomorphic medium and large cell type (HTLV-1+)
Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type	Angiocentric T-cell lymphoma	
Enteropathy-type T-cell lymphoma	Intestinal T-cell lymphoma	
Hepatosplenic T-cell lymphoma	Hepatosplenic γ / δ -T-cell lymphoma (provisional)	
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma	Subcutaneous panniculitic-like T-cell lymphoma (provisional)	
Blastic NK-cell lymphoma		
Mycosis fungoides and Sézary syndrome	Mycosis fungoides and Sézary syndrome	Small cell cerebriform (mycosis fungoides, Sézary syndrome)
Primary cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders <ul style="list-style-type: none"> ▪ primary cutaneous anaplastiv large cell lymphoma ▪ lymphomatoid papulosis 		

* Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die englischen Bezeichnungen beibehalten

WHO 2001*	R.E.A.L. 1994*	Updated Kiel 1988*
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma	Angioimmunoblastic lymphadenopathy
Peripheral T-cell lymphoma, unspecified; Variants: <ul style="list-style-type: none"> ▪ lymphoepithelioid cell ▪ T-zone lymphoma 	Peripheral T-cell lymphoma, unspecified	<ul style="list-style-type: none"> ▪ T-zone lymphoma ▪ lymphoepithelioid cell (Lennert) lymphoma ▪ pleomorphic T-cell lymphoma (small, medium-sized, and large cell types) ▪ T-immunoblastic
Anaplastic large cell lymphoma, primary systemic	Anaplastic large cell lymphoma (T/null-cell type)	Large cell anaplastic (Ki-1+)

* Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die englischen Bezeichnungen beibehalten.

Quelle:  **ONKODIN Onkologie, Hämatologie - Daten und Informationen**

http://www.onkodin.de/zms/content/e106/e12154/e12240/index_ger.html

9.2 Immunophänotypische und zytogenetische Veränderungen

9.2.1 B – Zell Lymphome

WHO 2001*	Immunphänotyp* (nur positive Expression)	Zytogenetische Veränderungen*
Precursor B-cell diseases		
Precursor B-lymphoblastic lymphoma/ leukemia	Depending on degree of differentiation: TdT, HLA-DR, CD19, CD10, CD24, CD22, CD20, cCD79a, cCD22, cIgM	<ul style="list-style-type: none"> ▪ t(9;22)(q34;q11.2) BCR/ ABL ▪ t(4;11)(q21;q23) AF4/ MLL ▪ t(1;19)(q23;p13.3) PBX/ E2A ▪ t(12;21)(p13;q22) TEL/ AML1 ▪ hypodiploid, hyperdiploid > 50
Mature B-cell disease		
Chron. lymphocytic leukemia/ small lymphocytic lymphoma	sIg dim; CD5, CD19, CD20 weak; CD22 weak; CD79a; CD23, CD11c weak	del 6(q21), del11(q22-23), del13(q14), del17(p13); Trisomies 3, 8, 12; abn.14q32, t(11;14)(q13;q32)
Prolymphocytic leukemia	sIgM/IgD, CD19, CD20, CD22, CD79a/b, FMC7, CD5 in 1/3 of cases	del 11(q23), del13(q14)
Lymphoplasmacytic lymphoma/ Waldenström macroglobulinemia	cIgM, CD19, CD20, CD22, CD79a, CD38, CD43+/-	t(9;14)(p13;q32)
Splenic marginal zone lymphoma	sIgM/D, CD20, CD79a	del 7(q21-32), trisomy +3
Hairy cell leukemia	sIg+, CD19, CD20, CD22, CD79a, CD11c, CD25, FMC7, CD103	no specific abnormalities
Plasma cell neoplasms	cIgG/A/D/E/M, CD38, CD79a, CD56/58, CD138	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Structural/numeric aberrations: 1; 11; 14 ▪ gains (3, 5, 7, 9, 11, 15, 19) ▪ losses (8, 13, 14, X); 13q14, del 7q, del 17(p13); t(11;14)(q13;q32)
Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type	sIgM, κ/λ restriction, CD20, CD79a, CD43+/-, CD11c+/-, CD21, CD35	trisomy 3 t(11;18)(q21;q21) API2/MLT
Nodal marginal zone B-cell lymphoma	Similar to extranodal marginal zone lymphoma	no consistent pattern
Follicular lymphoma, Variants: <ul style="list-style-type: none"> ▪ grade 1, 2 ▪ grade 3 a and b 	sIg+, BCL2+, CD10, CD19, CD20, CD22, CD79a	<ul style="list-style-type: none"> ▪ t(14;18)(q32;q21) IgH/BCL2 ▪ t(2;18)(p12;q21) IgL/BCL2 ▪ +7, +18, del6q(23-26), abn. 17p13, 3q27

* Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die englischen Bezeichnungen beibehalten

WHO 2001*	Immunphänotyp* (nur positive Expression)	Zytogenetische Veränderungen*
Mantle cell lymphoma, Variant: blastic	sIgM, CD5, CD23+/-, FMC7, CD43	<ul style="list-style-type: none"> ▪ t(11;14)(q13;q32) IgH/BCL1 ▪ del 17p, del 13(q14), trisomy +12
Diffuse large B-cell lymphoma	CD19, CD20, CD22, CD79a, s/cIg+, CD10+/-, BCL2+/-, Ki67	t(14;18)(q32;q21) IgH/BCL2
Variants: <i>centroblastic</i> <i>immunoblastic</i> <i>T-cell or histiocyte</i> <i>rich</i> <i>anaplastic large cell</i>	CD30	abn. 3q27 BCL6
Mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma	CD19, CD20, CD30 weak, CD45	hyperdiploid gains 9p
Intravascular large B-cell lymphoma	CD19, CD20, CD22, CD79a, CD5+/-	no consistent pattern
Primary effusion lymphoma	CD45, CD30, CD38, CD138, aberrant CD5	no consistent pattern
Burkitt lymphoma (BL) Variants: BL <i>with</i> <i>plasmacytoid</i> differentiation; atypical Burkitt/Burkitt-like	sIgM, κ/λ restriction, CD19, CD20, CD22, CD10, BCL6+, EBV+/-	<ul style="list-style-type: none"> ▪ t(8;14)(q24;q32) IgH/MYC ▪ t(2;8)(q11;q32) Igκ/MYC ▪ t(8;22)(q32;q11) Igλ/MYC
Lymphomatoid granulomatosis	EBV+, CD20, CD30+/-, CD79a+/-	No alterations identified

* Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die englischen Bezeichnungen beibehalten

t = Translokation

del = Deletion

abn. = Abnormalitäten

+/- in einigen Fällen positiv

sIg = Oberflächenimmunglobuline

cIg = zytoplasmische Immunglobuline

IgH = Schwereketten-Gen der Immunglobulin

IgL = Leichtketten-Gen der Immunglobuline

Quelle:  **Onkologie, Hämatologie - Daten und Informationen**

http://www.onkodin.de/zms/content/e106/e12154/e12245/index_ger.html

9.2.2 T – Zell Lymphome

WHO 2001*	Immunphänotyp* (nur positive Expression)	Zytogenetische Veränderungen*
Precursor T-cell diseases		
Precursor T-lymphoblastic lymphoma/ leukemia	TdT, CD1a, CD2, CD3, CD4, CD8, CD13+/-, CD33+/-	<ul style="list-style-type: none"> ▪ t14(q11.2) TCRα/δ, ▪ t7(q35) TCRβ, ▪ t7(p14-15) TCRγ with 8q24.1 MYC, ▪ 1p32 TAL-1, ▪ 11p15 RBTN1, ▪ 11p13 RBTN2, ▪ 10q24 HOX11, ▪ 1p34-35 LCK
Mature T-cell/ NK-cell disease		
Prolymphocytic leukemia	CD2, CD3, CD7, CD4/CD8+/-	<ul style="list-style-type: none"> ▪ t14(q11), t14(q32), ▪ t(14;14)(q11;q32) TCRα/β/TCL1 ▪ t(8;8)(p11-12;q12); trisomy 8q; ▪ del 12(p13); del 11(q23) ATM ▪ t(X;14)(q28;q11) TCRα/β/MTCP1
T-cell large granular lymphocyte leukemia	CD3, TCR α / β , CD4/8+/-, CD11b+/-, CD56+/-, CD57+/-	no consistent pattern
Aggressive NK-cell leukemia	CD2, CD3 ϵ , CD56	del6(q21q25)
Adult T-cell leukemia/lymphoma (HTLV-1+)	CD2, CD3, CD5, CD4/8+/-, CD25	no specific abnormalities
Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type	CD2, CD56, cCD3 ϵ , CD7+/-, CD30+/-	del6(q21q25); i6(p10)
Enteropathy-type T-cell lymphoma	CD3, CD7, CD8+/-, CD103, CD30+/-	no specific abnormalities
Hepatosplenic T-cell lymphoma	CD3, CD56+/-, TCR δ 1	i7q; trisomy 8
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma	CD3, CD8, CD56	no specific abnormalities
Blastic NK-cell lymphoma	CD56, CD4, CD43	no specific abnormalities
Mycosis fungoides and Sézary syndrome	CD2, CD3, TCR β , CD5, CD4	no specific abnormalities

* Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die englischen Bezeichnungen beibehalten

WHO 2001*	Immunphänotyp* (nur positive Expression)	Zytogenetische Veränderungen*
Primary cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders <ul style="list-style-type: none"> ▪ primary cutaneous anaplastiv large cell lymphoma ▪ lymphomatoid papulosis 	CD2, CD3, CD4, CD5, CD30	no specific abnormalities
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma <ul style="list-style-type: none"> ▪ Peripheral T-cell lymphoma, unspecified 	CD3, CD4, CD8	trisomy 3; trisomy 5; +X
Variants: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>lymphoepithelioid cell</i> ▪ <i>T-zone lymphoma</i> 		trisomy 3 (lymphoepithelioid cell)
Anaplastic large cell lymphoma, primary systemic	CD30, ALK, EMA, CD3+/-, CD2, CD4, CD43+/-, CD25	<ul style="list-style-type: none"> ▪ t(2;5)(p23;35) ALK/NPM ▪ t(1;2)(q25;p23) TPM3/ALK ▪ t(2;3)(p23;q35) ALK/TFG ▪ inv 2(p23q35) ATIC/ALK ▪ t(2;17)(p23;q11) ALK/CLTC

* Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die englischen Bezeichnungen beibehalten.

t = Translokation

del = Deletion

abn. = Abnormalitäten;

i = Isochromosom

inv = Inversion

+/- in einigen Fällen positiv

TCR = T-Zell Rezeptor Gen

Quelle:  **Onkologie, Hämatologie - Daten und Informationen**

http://www.onkodin.de/zms/content/e106/e12154/e12245/index_ger.html

9.3 Ergebnis der univariaten Analyse

Modelle ohne die Berücksichtigung der Information aus Chemotherapiezyklus 1 (PRÄ-Modelle) - Patienten > 60 Jahre (Trainingsstichprobe)									
	Leukozytopenie			Thrombozytopenie			Anämie (Hämoglobin)		
	OR	95%-KI	p-Wert	OR	95%-KI	p-Wert	OR	95%-KI	p-Wert
weibliches Geschlecht	2.365	1.873;2.986	<0.0001	1.418	1.097;1.833	0.0077	2.475	2.119;2.892	<0.0001
>= 115% Brocca-Index	0.803	0.621;1.038	0.0943	0.833	0.626;1.108	0.2084	0.656	0.553;0.778	<0.0001
γGT > ONW	1.016	0.792;1.303	0.8993	1.001	0.755;1.326	0.9963	1.299	1.096;1.538	0.0025
Stadium III/IV	1.870	1.486;2.354	<0.0001	1.299	1.006;1.676	0.0447	1.608	1.380;1.872	<0.0001
LDH > ONW	2.398	1.899;3.028	<0.0001	1.577	1.221;2.037	0.0005	1.885	1.616;2.198	<0.0001
ECOG >1	2.662	1.946;3.641	<0.0001	1.194	0.874;1.631	0.2656	2.450	1.987;3.021	<0.0001
Knochenmarkbefall	1.104	0.787;1.550	0.5659	0.662	0.442;0.992	0.0459	1.501	1.193;1.888	0.0005
B-Symptome	1.546	1.209;1.977	0.0005	1.118	0.856;1.460	0.4132	1.591	1.356;1.866	<0.0001
L < 4000/mm ³ (=WHO 1-4)	1.900	1.035;3.488	0.0384						
L ≤ 4800/mm ³ (UNW)	1.287	0.917;1.806	0.1450						
L ≤ 7100/mm ³ (Median)	1.727	1.373;2.172	<0.0001						
T ≤ 150000/mm ³ (UNW)				4.470	2.489;8.028	<0.0001			
Hämoglobin ≤ UNW	1.803	1.430;2.274	<0.0001	1.544	1.195;1.995	0.0009	3.074	2.621;3.607	<0.0001
Albumin ≤ 3,64g/dl (UNW)	1.427	1.085;1.876	0.0109	1.079	0.797;1.460	0.6241	2.111	1.752;2.544	<0.0001
Etoposidgabe	2.785	2.202;3.522	<0.0001	5.049	3.801;6.708	<0.0001	2.478	2.121;2.896	<0.0001
Vincristin > Median	1.929	1.529;2.434	<0.0001	1.209	0.935;1.563	0.1479	2.001	1.712;2.338	<0.0001
14-tägige Zyklen				2.206	1.702;2.860	<0.0001	2.040	1.749;2.379	<0.0001
kein G-CSF	1.355	1.061;1.729	0.0148						
Zyklus 4-6	1.279	1.017;1.608	0.0356	1.612	1.248;2.082	0.0003	2.444	2.091;2.858	<0.0001
Vorphasetherapie	1.469	1.113;1.938	0.0066	1.432	1.060;1.936	0.0194	1.737	1.440;2,095	<0.0001
OR = Odds Ratio			L = Leukozyten				UNW = Unterer Normwert		
95%-KI = 95%-Konfidenzintervall			T = Thrombozyten				ONW = Oberer Normwert		

9.4 SAS – Programm für die multivariate Analyse

Leukozytopeniemodell

ohne die Berücksichtigung der Information aus Chemotherapiezyklus 1 (PRÄ-Modell) –
Patienten > 60 Jahre (Trainingsstichprobe):

```
proc logistic data=sasdat.daten;
where t_v_neu=1 and alterd=1 and gestryn=0 and protokol=1 and
pathoges>=1000 and pathoges<3070 and vwhol2=1;
model labwhols=sexd ecsd ldhd kmdb leukod3 whod ehbnd etopd gcsfd vincrd
zyklusd
/CL;
run;
```

Beschreibung der Variablen:

t_v_neu = 1Trainingsstichprobe
 alterd = 1Patienten > 60 Jahre
 gestryn = 0 &
 protokol = 1 &
 pathoges >= 1000 &
 pathoges < 3070 Patienten, welche die Aufnahmekriterien
 der NHL-B1/B2 – Studie erfüllen
 vwhol2 = 1 Chemotherapiezyklen mit Leukozytenwerten im Nadirbereich
 labwhols WHO-Grade für Leukozytopenie
 sexd usw. Einflussgrößen des Abschlussmodells
 z.B. sexd = dichotomisierte Größe für das Geschlecht
 (1 = weiblich, 0 = männlich)

9.5 Ergebnis der Überprüfung der Voraussetzung der Proportionalen Odds

Anämiemodell ohne Berücksichtigung der Information aus Chemotherapiezyklus 1 (PRÄ-Modell) - Patienten > 60 Jahre (Trainingsstichprobe)					
	Odds Ratios				
	alle WHO-Grade	LM 1	LM 2	LM 3	LM 4
		WHO-Grad 4 vs. 0-3	WHO-Grad 3,4 vs. 0-2	WHO-Grad 2-4 vs. 0,1	WHO-Grad 1-4 vs. 0
n		30/2055	214/1871	798/1287	1413/672
weibliches Geschlecht	2.791	2.691	2.224	2.825	3.240
>= 115% Brocca-Index	0.755	0.725	0.732	0.784	0.797
LDH > ONW	1.189	1.087	1.170	1.123	1.253
ECOG > 1	2.852	6.820	3.258	2.913	3.014
Hämoglobin <= UNW	5.232	0.744	2.550	5.055	6.310
Etoposidgabe	4.229	4.344	4.542	4.371	4.732
Vincristin > Median	1.353	0.615	1.132	1.385	1.463
14-tägige Zyklen	1.426	2.291	1.258	1.247	1.579
Zyklus 4-6	3.037	0.583	1.401	2.547	3.446
ECOG > 1 * Etoposid	0.291	0.274	0.276	0.288	0.247
Hämoglobin <= UNW * Zyklus 4-6	0.326	0.685	0.814	0.407	0.273
14-tägige Zyklen * Zyklus 4-6	2.770	2.772	2.054	3.813	3.613
LM = Logistisches Regressionsmodell					
ONW = Oberer Normwert					
UNW = Unterer Normwert					

9.6 Ergebnis der Sensitivitätsanalyse für die Gabe von Konzentraten

Anämiemodell ohne die Berücksichtigung der Information aus Chemotherapiezyklus 1 (PRÄ-Modell) - Patienten ≤ 60 Jahre (Trainingsstichprobe)									
	Konzentrate in das Modell aufgenommen			Zyklen ohne Konzentratgabe ausgewählt			Zyklen ab Konzentratgabe weggelassen		
	OR	95%-KI	p-Wert	OR	95%-KI	p-Wert	OR	95%-KI	p-Wert
weibliches Geschlecht	3.283	2.525;4.269	<0.0001	3.343	2.546;4.389	<0.0001	3.213	2.434;4.241	<0.0001
≥115% Brocca-Index	0.874	0.698;1.095	0.2416	0.877	0.696;1.104	0.2638	0.902	0.713;1.141	0.3898
γGT > ONW	1.430	1.164;1.758	0.0007	1.452	1.171;1.799	0.0007	1.454	1.166;1.813	0.0009
ECOG >1	2.113	1.478;3.019	<0.0001	2.023	1.386;2.954	0.0003	1.678	1.121;2.513	0.0119
Hämoglobin ≤ UNW	6.655	4.732;9.360	<0.0001	6.709	4.723;9.530	<0.0001	6.242	4.359;8.938	<0.0001
Etoposidgabe	4.239	3.474;5.174	<0.0001	4.393	3.580;5.390	<0.0001	4.374	3.543;5.398	<0.0001
Vincristin > Median	1.380	1.101;1.730	0.0052	1.364	1.078;1.726	0.0098	1.399	1.098;1.781	0.0065
14-tägige Zyklen	2.270	1.726;2.986	<0.0001	2.235	1.690;2.957	<0.0001	2.207	1.664;2.927	<0.0001
Zyklus 4-6	3.716	2.710;5.096	<0.0001	3.538	2.564;4.882	<0.0001	3.576	2.582;4.955	<0.0001
weiblich * Hämoglobin ≤ UNW	0.424	0.283;0.633	<0.0001	0.450	0.296;0.685	0.0002	0.504	0.326;0.779	0.0020
Hämoglobin ≤ UNW * Zyklus 4-6	0.241	0.161;0.359	<0.0001	0.236	0.156;0.358	<0.0001	0.217	0.140;0.336	<0.0001
14-tägige Zyklen * Zyklus 4-6	2.013	1.387;2.921	0.0002	2.425	1.651;3.562	<0.0001	2.336	1.577;3.462	<0.0001
Erythrozytenkonzentrate	19.318	12.112;30.811	<0.0001						
OR = Odds Ratio									
95%-KI = 95%-Konfidenzintervall									
UNW = Unterer Normwert									
ONW = Oberer Normwert									

„Prognosemodelle für chemotherapieinduzierte hämatologische Nebenwirkungen bei Patienten mit aggressiven Non-Hodgkin Lymphomen“

9.7 Ergebnis der Sensitivitätsanalyse für die Relative Dosis

Modelle ohne die Berücksichtigung der Information aus Chemotherapiezyklus 1 (PRÄ-Modell) - Patienten <= 60 Jahre (Trainingsstichprobe)									
	Leukozytopenie			Thrombozytopenie			Anämie (Hämoglobin)		
	OR	95%-KI	p-Wert	OR	95%-KI	p-Wert	OR	95%-KI	p-Wert
weibliches Geschlecht	2.186	1.705;2.802	<0.0001				3.781	2.906;4.918	<0.0001
>= 115% Brocca-Index	0.537	0.399;0.721	<0.0001	0.652	0.402;1.059	0.0837	0.861	0.686;1.081	0.1964
γGT>ONW							1.464	1.192;1.798	0.0003
Stadium III/IV	0.703	0.537;0.922	0.0108						
Knochenmarkbefall				2.617	1.165;5.876	0.0198			
Leukozyten <= Median	1.927	1.501;2.474	<0.0001						
Thrombozyten <= UNW				5.141	2.421;10.916	<0.0001			
ECOG > 1	2.434	1.333;4.447	0.0038				2.284	1.601;3.258	<0.0001
Hämoglobin <= UNW	1.684	1.272;2.230	0.0003				7.654	5.435;10.779	<0.0001
Etoposidgabe	3.722	2.854;4.853	<0.0001	7.946	4.450;14.188	<0.0001	5.124	4.192;6.262	<0.0001
Vincristin > Median							1.260	1.005;1.580	0.0453
kein G-CSF	1.390	1.065;1.814	0.0153						
14-tägige Zyklen				3.979	2.580;6.138	<0.0001	2.430	1.844;3.201	<0.0001
Zyklus 4-6				2.362	1.618;3.448	<0.0001	3.945	2.866;5.429	<0.0001
weiblich * Hämoglobin <= UNW							0.406	0.272;0.606	<0.0001
Hämoglobin <= UNW * Zyklus 4-6							0.251	0.168;0.373	<0.0001
14-tägige Zyklen * Zyklus 4-6							2.242	1.543;3.256	<0.0001
RD Cyclophosphamid	25.724	1.341;493.531	0.0312	456.015	3.209;>999.999	0.0155	294.709	30.019;>999.999	<0.0001
OR = Odds Ratio									
95%-KI = 95%-Konfidenzintervall									
UNW = Unterer Normwert									
RD = Relative Dosis									

9.8 SPSS – Programm zur Überprüfung der Modellgüte

Leukozytopeniemodell

ohne die Berücksichtigung der Information aus Chemotherapiezyklus 1 (PRÄ-Modell) –

Patienten > 60 Jahre (Trainingsstichprobe):

* ! In 2 Schritten abarbeiten !

* 1. Schritt

```
IF (t_v_neu=1 & alterd=1 & gestryn=0 & protokol=1 &
  pathoges>=1000 & pathoges<3070 & vwhol2=1 & sexd>=0 & ecscd>=0 & ldhd>=0 &
  kmdbd>=0 & leukod3>=0 & whod>=0 & ehdbd>=0 & etopd>=0 & gcsfd>=0 & vincrd>=0 & zyklusd>=0)
```

```
laettsc0 = 0.7734*sexd + 0.4687*ecscd + 0.5113*ldhd - 0.4399*kmdbd + 0.6815
*leukod3 + 0.8359*whod + 0.3513*ehdbd + 1.3327*etopd + 0.5523*gcsfd + 0.3591*vincrd +
0.3206*zyklusd.
EXECUTE .
```

Beschreibung der Variablen:

t_v_neu = 1Trainingsstichprobe

alterd = 1Patienten > 60 Jahre

gestryn = 0 &

protokol = 1 &

pathoges >= 1000 &

pathoges < 3070 Patienten, die Aufnahmekriterien der NHL-B1/B2–Studien erfüllen

vwhol2 = 1Chemotherapiezyklen mit Leukozytenwerten im Nadirbereich

sexd >= 0 &

ecscd >= 0 usw. Einflussgrößen des Abschlussmodells müssen alle vorhanden sein
z.B. sexd = dichotomisierte Größe für das Geschlecht
(1 = weiblich, 0 = männlich)

laettsc0 linearer Prädiktor

l Leukozytopenie

a alte Patienten (> 60 Jahre)

et Name des linearen Prädiktors = Eta

ts Trainingsstichprobe

c0 PRÄ - Modell

labwhols beobachtete WHO-Grade für Leukozytopenie

```

COMPUTE lab1tsc0 = laettsc0 - 3.1349 .
EXECUTE .
COMPUTE lab2tsc0 = laettsc0 - 1.5903 .
EXECUTE .
COMPUTE lab3tsc0 = laettsc0 - 0.5932 .
EXECUTE .
COMPUTE lab4tsc0 = laettsc0 + 0.1876 .
EXECUTE .
COMPUTE laq1tsc0 = 1/(1+EXP(-lab1tsc0)) .
EXECUTE .
COMPUTE laq2tsc0 = 1/(1+EXP(-lab2tsc0)) .
EXECUTE .
COMPUTE laq3tsc0 = 1/(1+EXP(-lab3tsc0)) .
EXECUTE .
COMPUTE laq4tsc0 = 1/(1+EXP(-lab4tsc0)) .
EXECUTE .
COMPUTE laq5tsc0 = 1.
EXECUTE .

COMPUTE lap1tsc0 = laq1tsc0 .
EXECUTE .
COMPUTE lap2tsc0 = laq2tsc0 - laq1tsc0 .
EXECUTE .
COMPUTE lap3tsc0 = laq3tsc0 - laq2tsc0 .
EXECUTE .
COMPUTE lap4tsc0 = laq4tsc0 - laq3tsc0 .
EXECUTE .
COMPUTE lap5tsc0 = laq5tsc0 - laq4tsc0 .
EXECUTE .

COMPUTE laertsc0 = RND(laettsc0*1000000)/1000000.
EXECUTE.

```

FORMATS laertsc0 (F8.5).

FREQUENCIES

```

VARIABLES=laertsc0 /FORMAT=NOTABLE
/STATISTICS=MINIMUM MAXIMUM
/ORDER= ANALYSIS .

```

* 2. Schritt (min und max einsetzen)

```

COMPUTE lamitsc0 = 0.00000 .
EXECUTE .

COMPUTE lamatsc0 = 5.83550.
EXECUTE .

COMPUTE laditsc0 = (lamatsc0 - lamitsc0)/5 .
EXECUTE .

COMPUTE ladrts0 = RND(laditsc0*1000000)/1000000 .
EXECUTE .

```

FORMATS ladrts0 (F8.5).

FREQUENCIES

```

VARIABLES=ladrts0 /FORMAT=NOTABLE
/STATISTICS=MINIMUM MAXIMUM
/ORDER= ANALYSIS .

```

```
IF (laertsc0>=lamitsc0 and laertsc0<=lamitsc0 + ladrts0) lagrtsc0 = 1.
EXECUTE .
```

```
IF (laertsc0>lamitsc0 + ladrts0 and laertsc0<=lamitsc0 + 2*ladrts0) lagrtsc0 = 2.
EXECUTE .
```

```
IF (laertsc0>lamitsc0 + 2*ladrts0 and laertsc0<=lamitsc0 + 3*ladrts0) lagrtsc0 = 3.
EXECUTE .
```

```
IF (laertsc0>lamitsc0 + 3*ladrts0 and laertsc0<=lamitsc0 + 4*ladrts0) lagrtsc0 = 4.
EXECUTE .
```

```
IF (laertsc0>lamitsc0 + 4*ladrts0 and laertsc0<=lamatsc0) lagrtsc0 = 5.
EXECUTE .
```

```
USE ALL.
```

```
COMPUTE filter_$=(t_v_neu=1 & alterd=1 & gestryn=0 & protokol=1 &
  pathoges>=1000 & pathoges<3070 & vwhol2=1 & sexd>=0 & ecsd>=0 & ldhd>=0 &
  kmbd>=0 & leukod3>=0 & whod>=0 & ehbd>=0 & etopd>=0 & gcsfd>=0 & vincrd>=0 &
  zyklusd>=0).
FORMAT filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE .
```

```
FREQUENCIES
```

```
VARIABLES=lagrtsc0
/ORDER= ANALYSIS .
```

```
SORT CASES BY lagrtsc0 .
```

```
SPLIT FILE
```

```
SEPARATE BY lagrtsc0 .
```

```
USE ALL.
```

```
COMPUTE filter_$=(t_v_neu=1 & alterd=1 & gestryn=0 & protokol=1 &
  pathoges>=1000 & pathoges<3070 & vwhol2=1 & sexd>=0 & ecsd>=0 & ldhd>=0 &
  kmbd>=0 & leukod3>=0 & whod>=0 & ehbd>=0 & etopd>=0 & gcsfd>=0 & vincrd>=0 &
  zyklusd>=0).
FORMAT filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE .
```

```
FREQUENCIES
```

```
VARIABLES=labwhols
/ORDER= ANALYSIS .
```

```
USE ALL.
```

```
COMPUTE filter_$=(t_v_neu=1 & alterd=1 & gestryn=0 & protokol=1 &
  pathoges>=1000 & pathoges<3070 & vwhol2=1 & sexd>=0 & ecsd>=0 & ldhd>=0 &
  kmbd>=0 & leukod3>=0 & whod>=0 & ehbd>=0 & etopd>=0 & gcsfd>=0 & vincrd>=0 &
  zyklusd>=0).
FORMAT filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE .
```

```
FORMATS lap1tsc0 lap2tsc0 lap3tsc0 lap4tsc0 lap5tsc0 (F8.2).
```

```
FREQUENCIES
```

```
VARIABLES=lap1tsc0 lap2tsc0 lap3tsc0 lap4tsc0 lap5tsc0 /FORMAT=NOTABLE
/STATISTICS=SUM
/ORDER= ANALYSIS .
```

9.9 Ergebnis der Überprüfung der Modellgüte

Thrombozytopeniemodel mit der Information aus Chemotherapiezyklus 1 (C1-Modell) - Patienten <=60 Jahre (Trainingsstichprobe)										
(n=243)										
	WHO-Grad									
Logit Intervall	0		1		2		3		4	
	Observed	Expected								
<= 1.89242	35	34,64	0	0,21	0	0,11	0	0,03	0	0,01
<= 3.78484	70	72,84	6	3,48	3	2,03	0	0,47	0	0,17
<= 5.67726	49	44,13	8	11,23	8	9,71	4	2,82	0	1,1
<= 7.56968	9	11,36	9	7,65	11	12,04	6	5,95	5	2,99
<= 9.46210	2	1,27	1	1,56	7	5,24	5	5,94	5	5,99
	(O-E) ² /E		(O-E) ² /E		(O-E) ² /E		(O-E) ² /E		(O-E) ² /E	
	0,00374134		0,21		0,11		0,03		0,01	
	0,11073037		1,82482759		0,46349754		0,47		0,17	
	0,53743259		0,92902048		0,30114315		0,49375887		1,1	
	0,49028169		0,23823529		0,08983389		0,00042017		1,35120401	
	0,4196063		0,20102564		0,59114504		0,14875421		0,1636227	
Chi ² =	10,4582809									
p=	0,40124712									
Observed (O) = beobachtete Anzahl der Chemotherapiezyklen										
Expected (E) = erwartete Anzahl der Chemotherapiezyklen										

10 Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

Leipzig, den 06.12.2009

Unterschrift:

11 Danksagung

Es ist ein schönes Gefühl, die fertige Arbeit in den Händen zu halten und das ist auch ein guter Zeitpunkt, ein Dankeschön zu sagen. An erster Stelle möchte ich Herrn Professor Markus Löffler nennen. Ihm verdankt das Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie sehr interessante Forschungsthemen. Viele Jahre schon schätze ich die spannenden fachlichen Diskussionen, die mit viel Freude geführt werden. So haben diese nicht zuletzt auch zu dem guten Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Ein weiteres Dankeschön gilt Herrn Professor Pfreundschuh, dem Leiter der Deutschen Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL) und Studienleiter der NHL-B1 und NHL-B2-Studie, deren Daten in dieser Promotion ausgewertet werden konnten. Die Deutsche Krebshilfe unterstützt die Studien der DSHNHL finanziell. Weit über tausend Patienten haben ihre Daten für die wissenschaftliche Forschung zur Verfügung gestellt, und ein großer Kreis von Mitarbeitern national und zum Teil auch international war an den Studien beteiligt.

Die Fertigstellung der Promotionsarbeit ist auch Anlass denen zu danken, die mir privat sehr nahe stehen. Meine Eltern haben mir die Freude vermittelt, Neues zu entdecken. Sie gaben mir eine gewisse Beharrlichkeit mit auf den Weg, die Aufgaben bis zu Ende zu lösen, auch wenn der Weg bis zum Ziel kompliziert ist. Meinem Mann möchte ich in besonderer Weise für seine Unterstützung danken. Obwohl sich unsere Fachgebiete unterscheiden, habe ich von ihm wertvolle Anregungen für die Arbeit erhalten. Darüber hinaus hat er mich bei der technischen Bearbeitung der Dissertation unterstützt. Ein Dankeschön richte ich an Bettina Hentschel, Dr. Maike Nickelsen und PD Dr. Ernst Schuster, die bereit waren Teile der Arbeit unter fachlichen Aspekten kritisch zu sichten.

12 Lebenslauf

Name Marita Kerstin Ziepert, geb. Jentsch
Geburt 25.09.1965 in Leipzig
Eltern Traute Jentsch, Drogistin
Lothar Jentsch, Universitätsprofessor für Mathematik
(im Ruhestand seit 1999)

Ausbildung

1972-1980 Polytechnische Oberschule in Leipzig
1980-1984 Erweiterte Oberschule „Georgi Dimitroff“ in Leipzig
1984 Abitur
1984-1989 Studium der Mathematik an der Universität Leipzig
1989 Hochschulabschluss als Diplommathematikerin

Beruf

seit 1989 wissenschaftliche Mitarbeiterin des Institutes für
Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE)
der Universität Leipzig
seit 1994 Biometrikerin der Deutschen Studiengruppe
Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome
Projektgruppenleiterin am IMISE