

Evaluation der Hochdosismotherapie mit autologer
Stammzelltransplantation in der Behandlung maligner Lymphome an der
Medizinischen Klinik und Poliklinik I der Universität Bonn

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Vandana Jha
aus Darbhanga/Indien

2010

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. med U. J .M. Mey
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Fischer

Tag der Mündlichen Prüfung: 07.04.2010

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik I
des Universitätsklinikums Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. T. Sauerbruch

Gewidmet meinen Eltern Heera und Shubhankar Jha

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung	8
1.1 Historischer Überblick	8
1.2 Epidemiologie, Klassifikation und Prognose des MH und der NHL	9
1.3 Therapieoptionen der NHL	11
1.4 Geschichtlicher Überblick zur Hochdosischemotherapie	12
1.5 Allgemeine Grundlagen der Hochdosischemotherapie	13
1.6 Fragestellung der Studie	14
2. Patienten und Methoden	17
2.1 Patientencharakteristika	17
2.2 Staging, Response-Kriterien und Follow-up	19
2.2.1 Tumorstadieneinteilung (=Staging)	19
2.2.2 Remissionskriterien	20
2.2.3 Beurteilung des Langzeitergebnisses	21
2.2.4 Nachbeobachtung (Follow- up)	22
2.3 Gewinnung und Weiterverarbeitung der Stammzellen	23
2.4 Hochdosischemotherapieregime	25
2.5 Autologe Stammzelltransplantation	26
2.6 Pflegerische Maßnahmen	27
2.7 Antimikrobielle Prophylaxe, Begleitmedikation und Supportivetherapie	27
2.8 Toxizität	28
2.9 Kriterien der Patienteneinteilung zur Hochdosistherapie	28
2.10 Datenerhebung und Definierung der Ereignisse	29
2.11 Statistische Auswertung	30
3. Ergebnisse	32
3.1 Patientencharakteristika	32
3.1.1 Altersverteilung und Geschlecht	32
3.1.2 Performance Status	32
3.1.3 Vorbehandlung	34
3.1.4 Zuordnung zum IPI oder Second-line IPI	34
3.1.5 Stadiumeinteilung	35
3.1.6 Remissionsstatus vor HDT	36
3.1.7 Indikation zur HDT mit ASZT	36
3.2 Effizienz der Hochdosischemotherapie	37
3.2.1 Remissionsraten und Gesamtüberleben	37
3.2.2 Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier	39
3.3 Nachbeobachtung	44
3.3.1 Rezidiv nach der Hochdosischemotherapie	44
3.3.2 Weitere Therapien nach Hochdosischemotherapie	44

3.4 Einfluss von prognostischen Faktoren auf das Gesamtüberleben	45
3.5 Toxizität der Hochdosischemotherapie	47
3.5.1 Hämatologische Toxizität und Rekonstitution der Hämatopoese	47
3.5.2 Allgemeine nicht-hämatologische Toxizitäten	48
3.5.3 Infektionen	51
3.5.4 Antibiotische Behandlung	51
3.5.5 Späte Nebenwirkung der Hochdosischemotherapie	53
4. Diskussion	54
4.1 Signifikante prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben	55
4.1.1 Alter	55
4.1.2 Tumorstadium	58
4.1.3 Der internationale prognostische Index	58
4.1.4 Chemosensitivität und Krankheitsstatus vor der Transplantation (CR versus keine CR)	61
4.1.5 Extranodale Beteiligung	63
4.1.6 Lymphomgröße („Bulky disease“) und Performance Status	64
4.2 Hochdosistherapie als First-line Therapie vs. Rezidivtherapie	65
4.3 Therapieerfolg und Remissionsdauer	67
4.4 Komplikationen der Hochdosischemotherapie	68
4.4.1 Therapieassoziierte Mortalität	68
4.4.2 Infektion	69
4.4.2.1 Engraftmentdauer	70
4.4.2.2 Transplantatgröße	70
4.4.2.3 Schweregrad der Mukositis	71
4.4.2.4 Alter	71
4.5 Späte Nebenwirkungen der Hochdosischemotherapie	71
4.6 Schlussfolgerung	73
5. Zusammenfassung	74
6. Anhang	76
7. Literaturverzeichnis	79
8. Danksagung	98
9. Lebenslauf	99

Abkürzungsverzeichnis

ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
ABMT	Autologe Knochenmarktransplantation
AraC	Arabinosylcytosin, Cytarabin
AT	Antibiotikage
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BCNU	1, 3 Bis (2-chlorethyl)-1-nitrosoharnstoff, Carmustin
CHOEP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Etoposid, Cisplatin
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Cisplatin
CR	Complete remission
DSHNHL	Deutsche Studiengruppe für hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome
DFS	Disease free survival
DLBCL	Diffus large B-cell lymphoma
EBV	Ebstein-Barr-Virus
ED	Erstdiagnose
EFS	Event-free survival
EK	Erythrozytenkonzentrat
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor
GM-CSF	Granulozyten/Macrophagen-colony stimulating factor
GLSG	German low grade lymphoma study group
Gy	Gray
HIV	human Immuno Deficiency Virus
HL	Hodgkin-Lymphom
HDT	Hochdosischemotherapie
IPI	Internatioal prognostic Index
LDH	Lactatdehydrogenase
MR	Minimal response
NC	No change
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
n	Umfang der Stichprobe
OS	Overall survival
ORR	Overall response Rate
PR	Partial remission
PD	Progressive disease
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
R	Rituximab
s	Standardabweichung
TK	Thrombozytenkonzentrat
TTF	Time to treatment failure
TTP	Time to progression
\bar{x} _{mittel}	Statistischer Mittelwert
x _{median}	Statistischer Median
Z.n.	Zustand nach

1 Einleitung

1.1 Historischer Überblick

Maligne Lymphome sind Folge einer neoplastischen Proliferation der Zellen des lymphatischen Systems. Sie umfassen eine große Gruppe von Entitäten unterschiedlichen Charakters, die alle vom lymphatischen System ausgehen, sich aber im klinischen Verlauf, hinsichtlich der Notwendigkeit einer Therapie, der Erfolgsaussichten und der subjektiven Beschwerden deutlich voneinander unterscheiden.

Die malignen Lymphome können in zwei Gruppen grob unterteilt werden: das Hodgkin-Lymphom (Morbus-Hodgkin - MH) und die Non-Hodgkin-Lymphome (NHL). Es gibt auch Sonderformen wie das Plasmozytom und die chronische lymphatische Leukämie. Erstmals in der wissenschaftlichen Literatur wurde der Morbus Hodgkin 1832 von dem englischen Arzt Thomas Hodgkin (1798-1866) in einem Artikel mit dem Titel „On the morbid appearances of the absorbent glands and spleen“ beschrieben. Er beschrieb die Autopsiebefunde von sieben Patienten, die an der durch Lymphknotenvergrößerung und Splenomegalie charakterisierten Erkrankung gestorben waren. In diesem Zusammenhang wurden 1892 charakteristische riesige Zellen und nekrotische Gebiete von Sternberg beschrieben. Allerdings wurden diese Beobachtungen einer „aussergewöhnlichen Tuberkulosereaktion“ zugeschrieben. In späteren Jahren stellte sich heraus, dass es sich nicht bei allen beschriebenen Fällen wirklich um M. Hodgkin sondern auch um NHL, Tuberkulose oder andere verwandte lymphatische Erkrankungen handelte, die jedoch ähnliche Merkmale aufwiesen.

Die Ätiologie maligner Lymphome ist noch weitgehend ungeklärt. Eine Studie an Mienenarbeitern in Australien zeigte, dass für diese Berufsgruppe das Risiko an M. Hodgkin zu erkranken 7-fach und an NHL 3,27-fach erhöht ist (Corbett und O’Niell, 1988). Eine schwedische Studie von Männern, die beruflich mit organischen Lösungsmitteln gearbeitet haben zeigte, dass sie ein 3-fach höheres Risiko an einem NHL zu erkranken hatten. Dieses Risiko stieg mit der Dauer der Exposition (Olsson und Brandt, 1988). Als ursächliche oder prädisponierende Faktoren werden auch bestimmte onkogene Viren, wie z.B. das EBV, Herpesvirus-6 oder das HTLV-1 (oder 2) diskutiert. Jarrett et al. (1988) haben Herpesvirus-6 Sequenzen in 2 von 117 Patienten mit Lymphomen studiert. Der Mechanismus, wie das EBV B-Zell-Tumoren induziert, ist nicht ganz

geklärt. Es ist aber bewiesen, dass defekte T-Zellen eine wichtige Rolle spielen.

Chromosomale Abnormalitäten sind in Lymphomen universell nachweisbar, wobei am häufigsten Veränderungen der Chromosomen 1, 3, 7, 14, 17 und 18 beschrieben wurden (Cabanillas et al., 1988). Chronische bakterielle Infekte (*Helicobacter pylori*), angeborene oder erworbene Alterationen des Immunsystems, durch Translokation entstandene Hybrid-Gene, Spätkomplikationen nach Bestrahlung oder Exposition gegenüber radioaktiven Stoffen sind die am häufigsten diskutierten Risikofaktoren. Formalpathogenetisch wird von der Annahme ausgegangen, dass sich die Neoplasien von definierbaren Entwicklungsstadien der normalen Lymphozytopoese herleiten. Lymphome können von B-Zellen oder T-Zellen ausgehen. T-Zell-Lymphome zeigen oft einen biologisch aggressiveren Verlauf und sind mit ca. 15% aller NHL im Vergleich zu B-Zellen wesentlich seltener. Etwa 85% aller NHL gehen von B-Zellen aus. Weiterhin stellt das NHL eine HIV-assoziierte Neoplasie dar, die bei 5 bis 20% aller HIV-positiven Patienten auftritt (Kaplan et al., 1989)

1.2 Epidemiologie, Klassifikation und Prognose des MH und der NHL

Per definitionem sind NHL maligne klonale Neoplasien, die von B- oder T-Lymphozyten ihren Ausgang nehmen. Der M. Hodgkin ist ein monoklonales B-Zell-Lymphom, das sich vom NHL vor allem durch histomorphologische Aspekte abgrenzen lässt. Die Hodgkin-Reed-Sternberg-(HRS-) Zellen sind monoklonale B-Lymphozyten aus dem Keimzentrum der Lymphknoten. Insbesondere in fortgeschrittenen Stadien müssen maligne Lymphome als Systemerkrankungen betrachtet werden, die sich auch extranodal in extralymphatischen Organen manifestieren können.

Das Hodgkin-Lymphom beginnt in der Regel lokalisiert in einer Lymphknotengruppe, oft im Kopf-Hals-Gebiet. Die Ausbreitung erfolgt anfangs lymphogen oder per continuitatem, später aber auch hämatogen.

NHL können *klinisch* grob in zwei Gruppen eingeteilt werden: *indolente*, d.h. eher langsam wachsende (früher „niedrig-maligne“) und *aggressive*, schnell wachsende (früher „hoch-maligne“) Lymphome. Erstere haben eine relativ gute Prognose mit einer mittleren Überlebensrate von > 10 Jahren. In fortgeschrittenen klinischen Stadien sind sie jedoch durch konventionelle Chemotherapie in aller Regel nicht heilbar. Bei circa 60% aller malignen Lymphome handelt es sich um indolente, bei circa 40% um aggressive

NHL. Etwa 5-10/100.000 Einwohner erkranken jährlich, wobei Männer nahezu doppelt so häufig betroffen sind wie Frauen. Etwa zwei Drittel der Erkrankungen entwickeln sich zwischen dem 50.-80. Lebensjahr, mehr als die Hälfte der neudiagnostizierten NHL-Patienten sind älter als 60 Jahre; diese Patienten haben eine schlechtere Prognose als jüngere Patienten (The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project, 1993).

Unter den aggressiven NHL ist das diffus großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) mit ca. 30% aller neudiagnostizierten Fälle das häufigste, während das meist indolente, folliculäre Lymphom 20-25% der Erkrankungsfälle ausmacht (Armitage et al., 1998). Das DLBCL ist durch einen raschen Krankheitsbeginn und einen aggressiven Spontanverlauf gekennzeichnet. Die Symptomatik ist meist ausgeprägt, aber auch weitgehende Beschwerdefreiheit ist möglich. Anfangs machen sich meist Lymphknotenschwellungen bemerkbar, die in der Regel nicht schmerzhaft sind.

Die NHL stellen eine prognostisch bei weitem heterogenere Gruppe dar als der M. Hodgkin. Sie bleiben zumeist kürzer lokalregional begrenzt und weisen eine höhere Tendenz zum generalisierten extranodalen Befall auf. So sind beispielsweise der Gastrointestinaltrakt, die Leber, das Knochenmark, der Hals-Nasen-Ohren-Bereich und das periphere Blut viel häufiger betroffen als beim HL. Die Stadieneinteilung orientiert sich im Wesentlichen an der „Ann Arbor“-Klassifikation.

Über Jahrzehnte standen sich konkurrierende und nur eingeschränkt vergleichbare Klassifikationen der malignen Lymphome gegenüber, wobei die „Kiel-Klassifikation“ vor allem in Europa und die „Working Formulation“ vornehmlich in den USA Anwendung fand. Anfang der 90er-Jahre wurde eine neue Lymphomklassifikation, die Revised-European-American-Lymphoma-(REAL-) Klassifikation erarbeitet. Ein von der WHO eingesetztes internationales Pathologenpanel aktualisierte die REAL-Klassifikation, die in dieser Version unter der Bezeichnung WHO-Klassifikation publiziert wurde. Die WHO-Klassifikation dient als Standard der näheren Spezifizierung der unterschiedlichen Neoplasien und berücksichtigt morphologische, immunologische und molekularbiologische Kriterien.

Wie beim M. Hodgkin spricht man auch bei den aggressiven Lymphomen von der sogenannten „B-Symptomatik“ (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust).

Wenn eine, in den meisten Fällen schmerzlose, Lymphknotenschwellung, länger als 3 Wochen besteht, muss der Verdacht auf ein malignes Lymphom geäußert werden. Zur histologischen Diagnosesicherung wird möglichst ein vollständiger Lymphknoten entnommen. Eine Knochenmarksuntersuchung ist immer notwendig, da ein Befall des Knochenmarks einer generalisierten Erkrankung gleich kommt und für die Prognose-/Risikoabschätzung von Bedeutung ist. Ausserdem gehören die klinische Untersuchung und die Labordiagnostik zur initialen Diagnostik. Die bildgebende Diagnostik spielt ebenfalls eine zentrale Rolle. Hierzu gehören insbesondere CT-, Röntgenaufnahmen, die Sonographie und gegebenenfalls eine PET-CT-Untersuchung. Hiernach richtet sich die definitive Festlegung des Krankheitsstadiums.

Der Krankheitsverlauf beziehungsweise die Prognose der verschiedenen NHL wird durch zahlreiche Faktoren in unterschiedlichem Ausmaß beeinflusst, die in entsprechenden weiteren Kapiteln der Arbeit diskutiert werden.

1.3 Therapieoptionen des NHL

Die Art der Behandlung der NHL bei Erwachsenen hängt vom Stadium der Erkrankung, dem histologischen Subtyp und der Einschätzung des Differenzierungsgrades (Grading), dem Alter des Patienten und seinem Allgemeinzustand ab. Das Spektrum der therapeutischen Möglichkeiten reicht von einer beobachtenden Haltung („watch and wait“) bis hin zur autologen oder allogenen Stammzelltransplantation und umfasst zahlreiche Chemotherapieschemata mit oder ohne strahlentherapeutische Zusatztherapie sowie Therapien mit verschiedenen monoklonalen Antikörpern, Zytokinen, Modifikatoren der Zytostatikaresistenz und Zytoprotektiva.

In den letzten 30 Jahren hat sich die Therapie des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) sehr gewandelt. In den Anfängen der Lymphomtherapie wurde die Radiatio als einzige Therapiemöglichkeit eingesetzt. Danach kam die Chemotherapie und Kombinationschemotherapie mit oder ohne Radiatio als Therapieoption in Frage. Nach Einführung von Rituximab (einem monoklonalen Anti-CD20-Antikörper) wurde diese Substanz im Sinne einer Immun-Chemotherapie in Kombination mit konventioneller Chemotherapie eingesetzt.

Die Behandlung von Patienten mit B-Zell-NHL hat sich seit der Ergänzung der konventionellen Chemotherapie durch Rituximab erheblich verbessert (Cheson et al., 2006; Coiffier et al., 2007). In mehreren randomisierten Studien, in denen Rituximab im Rahmen einer Vielzahl unterschiedlicher Chemotherapieregime eingesetzt wurde, konnte die Überlegenheit von Rituximab plus Chemotherapie für die meisten B-Zell-Lymphom-Subtypen nachgewiesen werden, insbesondere beim DLBCL sowie beim follikulären Lymphom (FL) (Coiffier et al., 2002; Forstpointner et al., 2004; Habermann et al., 2006; Hiddermann et al., 2005; Lenz et al., 2005; Marcus et al., 2005; Pfreundschuh et al., 2006). Die Hochdosischemotherapie (HDT) mit autologer Stammzelltransplantation (ASZT) stellt über die konventionell dosierte Chemotherapie hinaus eine zusätzliche Option dar und wird häufig bei Patienten mit refraktärer Erkrankung oder Rezidiv nach konventioneller Chemotherapie eingesetzt (Gisselbrecht und Mounier, 2004; Moskowitz, 2006; Stiff et al., 1998; Van Besien, 2006). Die HDT mit ASZT hat sich in den letzten Jahren zur häufigsten Transplantationsform in der Hämatologie und Onkologie entwickelt und ist heute für maligne Lymphome oder multiple Myelome zu einer etablierten Therapieoption geworden.

1.4 Geschichtlicher Überblick zur Hochdosischemotherapie

Die Transplantation autologer Knochenmarksstammzellen als supportive Therapie nach Hochdosischemotherapie (HDT) fand seit den siebziger Jahren zunehmende Verwendung in der Behandlung hämatologischer Erkrankungen und solider Tumoren. Die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen hat heute nicht mehr den Stellenwert einer Therapie der letzten Wahl im Endstadium schwerer Krankheit, sondern wird in modernen Therapiekonzepten frühzeitiger integriert. Dies spiegelt sich in der Zahl der weltweit durchgeführten Transplantationen wieder. Während es vor 25 Jahren jährlich noch knapp ein Dutzend Transplantationen waren, so stieg diese Zahl 1994 allein in Europa auf ca. 10.000 (Gratwohl et al., 1996). 1979 berichtete Goldman Patienten mit chronischer myeloischer Leukämien erfolgreich mit der Transplantation peripher gewonnener Stammzellen behandelt zu haben (Goldman, 1979). Die reguläre Verwendung von hämatopoetischen Stammzellen aus dem Blut für Transplantationen begann Mitte der 80er Jahre (Gorin et al., 1991; Juttner et al., 1993; Kessinger et al., 1986; Korbling et al., 1986; Reiffers et al., 1986). 1990 wurde E.D. Thomas, dem Pionier der Knochenmarktransplantation, der Nobelpreis für Medizin verliehen und somit die Bedeutung der Knochenmarktransplantation als etablierte Therapieform besonders hervorgehoben.

Generell wird bei der Transplantation von Blutstammzellen, zwischen einer allogenen Form, also der Verwendung von Spenderstammzellen eines anderen Menschen, und einer autologen Form, also der Retransplantation von zuvor entnommenen patienteneigenen Stammzellen unterschieden. Bei der autologen Transplantation werden dem Patienten eigene Zellen entnommen, kryokonserviert und nach Konditionierung reinfundiert. Primäres Ziel ist die Überbrückung der hämatopoetischen Aplasiaphase nach intensiver zytotoxischer Therapie. Die Indikation beschränkt sich derzeit auf radio- und chemosensitive Tumoren.

Die Verwendung autologer hämatopoetischer Stammzellen erlaubt beim Einsatz von Zytostatika oder ionisierender Strahlen, für die die zu erwartende Hämatotoxizität dosislimitierend ist, eine Dosisescalation bis zu einem Faktor zwanzig (Nitz et al., 1998). Voraussetzung für die Therapiedurchführung dieser Therapiemodalität ist die vorherige Mobilisierung und Asservation peripherer Blutstammzellen durch Chemotherapie und/ oder Gabe hämatopoetischer Wachstumsfaktoren mit anschließender Zytapherese (Hohaus et al., 1993; Shipp et al., 1999).

1.5 Allgemeine Grundlagen der Hochdosischemotherapie

Die grundlegende Idee der HDT beruht auf der Verabreichung höchstmöglicher Zytostatikadosen unter Umgehung der sonst dosislimitierenden Myelosuppression durch Transplantation hämatopoetischer Stammzellen. Deshalb kommen im Rahmen der HDT in erster Linie solche Substanzen zum Einsatz, deren primär dosislimitierende Nebenwirkung die Myelosuppression ist und bei denen andere limitierende Nebenwirkungen wie zum Beispiel renale oder hepatische Toxizität erst bei extrem hohen Dosen auftreten. Es wurde in Tumormodellen zum einen eine steile Dosis-Wirkungs-Beziehung, zum anderen eine Überwindung von Resistenzen durch Dosiserhöhung insbesondere für alkylierende Substanzen belegt (Frei et al., 1985; Frei und Canellos, 1980).

Das Verhältnis zwischen der maximal tolerablen Dosis im Rahmen der HDT und der Standarddosis ist die Dosis-Ratio, welche für Alkylantien sehr hoch geschätzt wird. Die Dosis-Ratio für Thiopeta beträgt 30, für die meisten anderen Substanzen liegt der Wert zwischen 4 und 10. Viele Nicht-Alkylantien haben eine Dosis-Ratio von 1, hervorgerufen durch ihre im Vordergrund stehende nicht-myeloische Toxizität, wobei hier einige Ausnahmen wie Cytarabin, Etoposid und Mitoxantron ebenfalls bei der HDT

eingesetzt werden. Somit eignen sich nur bestimmte Medikamente bei der HDT, wobei es das Ziel der Kombinationstherapie ist eine additive Toxizität zu verhindern bzw. zu minimieren und gleichzeitig die antitumorale Aktivität zu intensivieren.

Neben der Intensivierung der Zytostatika-Dosis ist die HDT durch die nachfolgende Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen zur Rekonstitution der Hämatopoese charakterisiert. Die Entdeckung, dass sich hämatopoetische Progenitor-Zellen in der Fraktion mononukleärer Zellen im peripheren Blut befinden (Barr et al., 1962; Goodman und Hodgson, 1962), führte Wissenschaftler zu der Annahme, dass eine Transplantation dieser Zellen eine ebensolche Wiederherstellung der Knochenmarksfunktion ermöglicht, wie sie durch eine Knochenmarkstransplantation bisher erzielt wurde. Nachdem Versuche an Tiermodellen erfolgreich verliefen (Nothdurft et al., 1977) wurden erste klinische Einsätze unternommen (Abrams et al., 1980; Castaigne et al., 1986; Korbling et al., 1986; Reiffers et al., 1986).

Es wurde mehrmals über die Überlegenheit der ASZT gegenüber der autologen Knochenmarkstransplantation (ABMT- Autologous Bone Marrow Transplantation) diskutiert. Es gibt inzwischen zahlreiche Studien, die diese These unterstützen (Kessinger, 1998; Liberti et al., 1994; Schmitz et al., 1996; Hartmann et al., 1997; Vose et al., 1997). In einer Fall-kontrollierten Analyse wurden 83 Lymphompatienten, die eine ASZT erhalten hatten, mit 83 Lymphom Patienten, die eine ABMT erhalten haben, verglichen (Liberti et al., 1994). Patienten mit ASZT hatten eine schnellere hämatopoetische Erholung und weniger Episoden von interstitiellen Pneumonien und Pilzinfektionen als die mit ABMT. In einer anderen randomisierten Studie erhielten 58 Patienten mit HL oder NHL entweder eine ASZT oder eine ABMT (Schmitz et al., 1996). Auch hier waren die Engraftmentzeiten wesentlich kürzer bei Patienten mit ASZT als mit der ABMT.

1.6 Fragestellung der Studie

Die vorliegende Arbeit stellt eine retrospektive Analyse von allen konsekutiven Patienten dar, die wegen eines malignen Lymphoms (M. Hodgkin oder NHL) in den Jahren zwischen 1996 und 2004 mit einer HDT und nachfolgender ASZT an der Universitätsklinik Bonn therapiert worden sind. Aufgrund der Heterogenität der Patientenpopulation in Hinblick auf die zugrunde liegenden Subentitäten konzentriert sich die vorliegende Arbeit auf die Gruppe der Patienten, die an einem diffus großzelligen B-Zell Lymphom erkrankt sind, um eine Optimierung der Aussagekraft zu erzielen.

Die HDT mit nachfolgender ASZT ist eine etablierte Therapieoption für einige Untergruppe von Patienten mit aggressiven NHL. Bei Patienten mit aggressiven NHL in der *Rezidivsituation* zeigte die sogenannte „PARMA-Studie“ eindeutig einen Vorteil für die Patientengruppe, die nach Ansprechen auf eine Therapie nach dem DHAP-Schema eine HDT mit Stammzellsupport anstatt weiterer konventioneller DHAP-Zyklen erhielt. Das ereignisfreie Überleben nach fünf Jahren lag bei 42 versus 12% ($p = 0,01$), das Gesamtüberleben betrug 53 versus 32% ($p = 0,38$) (Philip et al., 1995). Aufgrund der Ergebnisse dieser einzigen prospektiv randomisierten Studie wurde die HDT mit ASZT als Standardtherapie für Patienten mit *chemotherapiesensiblen Rezidiv* nach konventioneller Erstlinientherapie etabliert.

Obwohl einige Phase I/II Studien auch günstige Ergebnisse für eine HDT gefolgt von ASCT für die *Erstlinientherapie* für Patienten mit hohem Rezidivrisiko berichtet haben, sind die Berichte von größeren prospektiven randomisierten Studien für diese Indikation widersprüchlich (Gianni et al., 1997; Gisselbrecht et al., 2002; Haioun et al., 1997; Kaiser et al., 2002; Martelli et al., 1996 und 2003; Milpied et al., 2004; Santini et al., 1998; Verdonck et al., 1995). In einigen Studien, in denen der IPI (International Prognostic Index) retrospektiv angewendet wurde, haben Patienten mit high-intermediate und high-risk Profil ein signifikant besseres Ergebnis mit HDT gefolgt von ASCT erzielt als mit der konventionellen Chemotherapie (Cortelazzo et al., 1999; Fanin et al., 2000; Haioun et al., 2000; Kluin-Nelemans et al., 2001; Pettengell et al., 1996). Infolgedessen haben die neueren prospektiven Studien den Effekt der HDT mit ASZT in Bezug auf den IPI evaluiert. In einer Meta-Analyse von elf randomisierten prospektiven Studien, in denen eine primäre HDT gefolgt von ASZT mit konventioneller Chemotherapie verglichen wurde, war die HDT mit ASZT bei Patienten mit high und high-intermediate Risk in Bezug auf das Gesamtüberleben überlegen, wenn diese Strategie nach maximaler Tumorreduktion durchgeführt wurde (Strehl et al., 2003). Allerdings ist eine kombinierte Analyse der verschiedenen randomisierten Studien aufgrund zum Teil ausgeprägter Heterogenität der einzelnen Untersuchungen untereinander (v.a. in Hinblick auf Patientencharakteristika und die Auswahl der verabreichten Therapien) schwierig, wenn nicht sogar unmöglich. Eine generelle Überlegenheit der HDT gefolgt von ASZT als Erstlinientherapie aggressiver NHL konnte bis heute nach wie vor für keine Subgruppe zweifelsfrei demonstriert werden.

Die Antwort auf die Frage, ob die HDT bei *primär refraktären* Patienten sinnvoll bzw. der konventionellen Therapie überlegen ist, wird ebenfalls kontrovers beurteilt und ist vor allem aufgrund der unterschiedlich angewandten Definitionen für das Vorliegen einer „chemorefraktären Erkrankung“ innerhalb der verschiedenen publizierten Studien schwierig zu beantworten. Jurymitglieder der „International Concensus Conference on High-Dose Therapy with Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Aggressive Non-Hodgkin’s-Lymphomas“, welche im April 1998 stattfand, waren sich einig, dass eine HDT bei Patienten mit *chemorefraktärem* Rezidiv *nicht* sinnvoll ist. (Shipp et al., 1999). Andererseits kann die HDT bei einer kleinen Population von Patienten mit *primär refraktärer* Erkrankung von Vorteil sein (Ardeschna et al., 2005; Josting et al., 2000 und 2005; Vose et al., 2001). Aufgrund dessen können einige Induktionsversager lange Zeit krankheitsfrei nach HDT und ASCT überleben.

Das Anliegen der vorliegenden Dissertationsarbeit ist es durch die retrospektive Erfassung und detaillierte Analyse der Daten sämtlicher an der Universitätsklinik Bonn in den Jahren 1996 bis 2004 wegen eines diffus grosszelligen B-Zell-Lymphoms autolog transplantierter Patienten einen weiteren Beitrag zum bereits vorhandenen wissenschaftlichen Erkenntnisstand in Hinblick auf die Rolle der HDT mit ASZT in dieser Patientenpopulation zu leisten.

Subgruppenanalysen und sowohl uni- als auch multivariate Analysen in Bezug auf mögliche prognostische Faktoren werden dargestellt und diskutiert. Die vorliegenden monozentrischen Ergebnisse werden in Zusammenschau mit bisher in der Literatur publizierten Daten ausführlich erörtert.

2. Patienten und Methoden

2.1 Patientencharakteristika

Zwischen 1996 und 2004 wurden an der Medizinischen Klinik I der Universität Bonn insgesamt 52 Patienten wegen einer malignen Lymphomkrankung mit HDT und anschließender ASZT behandelt. Das Alter der Patienten lag zwischen 18 und 69 Jahren bei einem Median von 46,5 Jahren; 30 Patienten waren männlichen und 22 weiblichen Geschlechts. Die Behandlung erfolgte bei 7 Patienten aufgrund eines M. Hodgkin und bei 45 Patienten wegen eines NHL (25 DLBCL, 4 Mantelzelllymphom, 9 Follikuläres Lymphom, 3 Burkitt Lymphom, 3 aggressives T-Zell Lymphom).

Insgesamt wurden bei diesen Patienten 84 Blutstammzelltransplantationen durchgeführt, 31 Patienten wurden einfach, 10 Patienten doppelt und 11 Patienten dreifach autolog transplantiert. Das Ausmaß der chemotherapeutischen Vorbehandlung der Patienten vor Beginn der HDT, ein Marker für die Vorschädigung des Knochenmarks, war unterschiedlich. Bei 24 Patienten war die HDT Teil der Erstlinienbehandlung, bei 8 Patienten bestanden (unter Mitberücksichtigung der ersten Salvagetherapie) zwei Vortherapien und 20 Patienten waren dreimal oder öfter chemotherapeutisch vorbehandelt. Hinsichtlich des Ann-Arbor-Stadiums befanden sich von insgesamt 52 Patienten 3 Patienten im Stadium I, 14 im Stadium II, 10 im Stadium III und 25 im Stadium IV.

Um die Studienergebnisse der vorliegenden Analyse nicht durch die ausgeprägte Heterogenität in Bezug auf die zugrunde liegenden Histologien zu verzerren, wurde beschlossen die Analyse auf die grösste und klinisch relevanteste Gruppe jener Patienten mit diffus grosszelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) zu beschränken. In Tabelle 1 sind die Merkmale sämtlicher 52 Patienten noch einmal in ihrer Gesamtheit erfasst; in den nachfolgenden Abschnitten dieser Arbeit beschränkt sich die Auswertung ausschliesslich auf die homogene Gruppe aller Patienten mit DLBCL.

Patientenzahl	Gesamt	52
	Männlich	30
	Weiblich	22
Alter	Streubreite	18-69
	Mittelwert	44,38
	Median	46,5
Diagnosen	M. Hodgkin	7
	NHL (gesamt)	45
	DLBCL	25
	Mantelzelllymphom	4
	Folikuläres Lymphom	9
	Burkitt Lymphom	3
	Aggressives T-Zell Lymphom	3
Anzahl der Transplantationen	Gesamt	84
	Einfach	31
	Doppelt	10
	Dreifach	11
Regimeanzahl der konventionellen Vortherapien (incl. Salvageregime)	0-1	24
	2	8
	3	10
	≥ 4	10
Ann Arbor Stadium	I (A und B)	3
	II (A und B)	14
	III (A und B)	10
	IV (A und B)	25

Tabelle 1: Übersicht der Patientencharakteristika von allen 52 Patienten

Alle Patienten hatten eine adäquate Organfunktion, definiert durch eine Kreatinin-Clearance von mehr als 60 ml/min, adäquate kardiale Funktion (Ejektionsfraktion $\geq 50\%$), Serumtransaminasen weniger als das Dreifache des oberen Normwertes; Bilirubin weniger als 3 mg/dl; adäquate hämatopoetische Funktion (Leukozytenzahl $\geq 3,0$ G/l und Thrombozytenzahl ≥ 80 G/l), keine aktive unkontrollierte Infektion oder Human immunodeficiency Virus (HIV)-positive Serologie, und ein Performance Status von ≥ 2 nach der „Eastern Cooperative Oncology Group classification scale“.

2.2 Staging, Response Kriterien und Follow-up

2.2.1 Tumorstadieneinteilung (= Staging)

Die initiale Tumorstadieneinteilung bei der Erstdiagnose oder bei Rezidiv erfolgte nach standardisierten Richtlinien (s. Anhang, Tabelle I). Körperliche Untersuchung, Laborchemische Befunde, Knochenmarkszytologie und -histologie, sonographische sowie radiologische Untersuchungen (Röntgen, CT, MRT) wurden bei allen Patienten durchgeführt. Ein erstes Restaging wurde in der Regel nach zwei Zyklen konventioneller Chemotherapie, unmittelbar vor der Transplantation und vier Wochen nach der HDT mit ASZT durchgeführt.

Die Patienten wurden bei Diagnosestellung bzw. im Rezidiv anhand des Internationalen prognostischen Index (IPI) klassifiziert (1993).

Dabei wurden die in den Tabellen 2 und 3 aufgeführten Kriterien für die Prognoseeinteilung genutzt:

International Prognostic Factor Index für NHL	
Faktor	Ungünstige Prognose
Alter	> 60 Jahre
Ann-Arbor Stadium	III oder IV
Serum LDH-Spiegel	Über Normalwert
Anzahl der extranodalen Manifestationen	≥2
Performance-Status	ECOG/ WHO PS ≥ 2

Tabelle 2: International Prognostic Faktor Index für Non-Hodgkin-Lymphom

Risikogruppe	IPI-Score
Low	0-1
Low-intermediate	2
High-intermediate	3
High	4-5

Tabelle 3: Risikogruppeneinteilung nach International Prognostic Index Score

2.2.2 Remissionskriterien

Das Therapieansprechen wurde entsprechend der anerkannten und standardisierten Kriterien der „NCI-sponsored International Working Group“ gemessen (Cheson et al., 1999). Im Ergebnis- und Diskussionsteil sind Therapieerfolge der Vorbehandlung und die erzielten Erfolge der HDT mit ASZT unter Berücksichtigung von Remissionskriterien dokumentiert, die wie folgt definiert werden:

Komplette Remission (CR)

Verschwinden aller Krankheitszeichen (klinisch, radiologisch und labordiagnostisch [LDH]). Aufgrund Lymphombefalls vergrößerte Organe (Milz, Leber, Niere) müssen in ihrer Größe zurückgegangen sein und dürfen keine Raumforderungen mehr aufweisen. Bei vorausgegangenem Knochenmarkbefall muss, durch eine Knochenmarkbiopsie gesichert, das Knochenmark lichtmikroskopisch lymphomfrei sein. Das Blutbild muss sich normalisiert haben mit Granulozyten $> 1500/\mu\text{l}$, Hb $> 12 \text{ g/dl}$ und Thrombozyten $> 100000/\mu\text{l}$. Nach Therapieende muss der Befund einer CR vom Zeitpunkt des Abschlussrestagings gerechnet für mindestens 2 Monate vorliegen.

Komplette Remission mit verbleibender Unsicherheit (CRu)

Sind alle Kriterien für eine CR erfüllt, aber in den bildgebenden Verfahren noch residuelle Veränderungen vorhanden, so ist das Therapieergebnis als "CR mit verbleibender Unsicherheit" (kurz CRu) zu bezeichnen. Bei Vorhandensein von persistierenden Lymphomzellen in einer Re-Biopsie kann der Therapieerfolg nicht als CRu gewertet werden. Analog zur CR muss nach Therapieende der Befund einer CRu, gemessen vom Zeitpunkt des Abschlussrestaging, für mindestens 2 Monate vorliegen. Eine CRu am Ende der Therapie bedeutet, dass der behandelnde Arzt zum Zeitpunkt der Beurteilung keinen weiteren Therapiebedarf sieht.

Partielle Remission (PR)

Eine partielle Remission liegt vor, wenn die folgenden Kriterien erfüllt sind:

1. Weiterhin Vorliegen von Lymphomgewebe (im Zweifelsfall histologisch gesichert), jedoch deutliche Reduktion in allen Befallslokalisationen und Reduktion des Gesamtvolumens um mindestens 50%.
2. Keine neuen Lymphommanifestationen
3. Normalisierung des Blutbildes

Stabile Erkrankung (= stable disease, SD)

Weiterhin Vorliegen von Lymphommanifestationen mit nur geringer Größenabnahme bzw. geringer Größenzunahme der Lymphome oder Organbefälle. Ein SD liegt vor, wenn gilt:

- kein Lymphom hat um mehr als 25% im größten Durchmesser zugenommen;
- die Erkrankungsrückbildung erfüllt nicht die Kriterien für eine PR (d. h. Rückbildung < 50%)

Progress (= progressive disease, PD)

Ein Progress der Erkrankung liegt vor bei:

- Wiederauftreten von Krankheitssymptomen
- Auftreten neuer lymphatischer oder extralymphatischer Läsionen
- deutliche Zunahme der Lymphommanifestationen um mehr als 25% im Vergleich zum Initialbefund

Primär refraktäre Erkrankung:

Als primär refraktäre Therapiesituation werden die Patienten klassifiziert, die auf eine CHOP-ähnliche Primärtherapie entweder progredient sind oder nur eine Krankheitsstabilisierung erreichten (stable disease).

Rezidiv

Auftreten neuer oder Wiedererscheinen bekannter Tumormanifestation nach CR, wenn diese zuvor mindestens acht Wochen bestand. In diesem Zusammenhang ist eine histologische Sicherung anzustreben.

2.2.3 Beurteilung des Langzeitergebnisses

Die Beurteilung des Langzeitergebnisses ist bei der Therapie von NHL relevanter als die Ansprechrate. Wichtige Langzeit-Ergebnisse sind Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) und ereignisfreies Überleben (Event-free Survival, EFS). Das OS wird als Zeit vom Behandlungsbeginn bis zum Tod jeglicher Ursache definiert. Das EFS wird definiert als Zeit vom Therapiebeginn bis Progression/Rezidiv/Tod (alle Todesursachen), je nachdem, welches der Ereignisse als erstes eintritt. Das progressionsfreie Überleben (Progression-free Survival, PFS) wird als Zeit vom Therapiebeginn bis Krankheitsprogression oder Tod aufgrund des NHL bezeichnet. Das PFS ist wichtiger bei aggressiven NHL, weil es mit dem Überleben besser korreliert als bei dem folliculären Lymphom. Weitere wichtige Langzeitergebnisse sind die Länge der Remission (= Response duration (RD)), krankheitsfreies Überleben (Disease-free survival DFS) und

ursachenspezifisches Überleben (Cause-specific survival, CSS). Das DFS für Patienten in CR oder CRu wird als die Zeit zwischen der ersten Feststellung einer CR/CRu und Krankheitsprogression definiert.

Die frühe behandlungsbedingte Mortalität (Treatment-Related Mortality, TRM) beinhaltet sämtliche nicht durch ein Rezidiv verursachte Todesfälle innerhalb der ersten 100 Tage nach ASZT oder nach dem letzten Chemotherapiezyklus.

Die folgende Tabelle fasst die Kriterien der wichtigsten klinischen Endpunkte zusammen.

Endergebnis	Response-Kategorie	Definition	Messzeitpunkt
Gesamtüberleben	Alle Patienten	Tod jeglicher Ursache	Ab Tag 1 der Therapie
Ereignisfreies-Überleben	CR, CRu, PR	Versagen oder Tod jeglicher Ursache	Ab Tag 1 der Therapie
Progressionsfreies-Überleben	Alle Patienten	Krankheitsprogression oder Tod aufgrund des NHL	Ab Tag 1 der Therapie
Krankheitsfreies-Überleben	CR, CRu	Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs	Dokumentation des Therapieansprechens
Remissionsdauer	CR, CRu, PR	Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs oder einer Progression	Dokumentation des Therapieansprechens
Zeit bis zur nächsten Therapie	Alle Patienten	Zeit bis eine neue Therapie gebraucht wird	Ab Tag 1 der Therapie

Tabelle 4: Definitionen klinischer Endpunkte. CR= Komplette Remission, CRu= Komplette Remission mit verbleibender Unsicherheit, PR= Partielle Remission, NHL= Non-Hodgkin-Lymphom

2.2.4 Nachbeobachtung (Follow-up)

Die wichtigste Untersuchungsmethode für das Follow-up der Patienten sind die regelmässige gezielte Anamneseerhebung sowie die sorgfältige körperliche Untersuchung. Oft werden darüber hinaus eine Reihe von laborchemischen Untersuchungen und bildgebender Verfahren (CT, MRT) regelmässig nach einigen Therapiezyklen sowie nach ein paar Monaten durchgeführt. Der klinische Nutzen solcher Untersuchungen wird kontrovers diskutiert. Weeks et al. (1991) untersuchten die Rolle der konventionellen Screening-Verfahren für die Entdeckung des Rezidivs. Nur 2 von 36 Rezidiven bei der DLBCL waren vor dem Auftritt der Symptome festgestellt worden. Die sensitivsten Methoden sind SPECT (single-Photon emission computed tomography), körperliche Untersuchungen und Serum LDH; 67%

der Patienten hatten ein Rezidiv an einer neuen Lokalisation. Es wurde vorgeschlagen, dass die Screening-Methoden nicht ortsspezifisch sein sollten und die Häufigkeit der Untersuchung sollte nach dem Rezidivrisiko festgelegt werden.

Im hier vorliegenden Patientengut wurden in den ersten zwei Jahren der Nachbeobachtungszeit üblicherweise alle drei Monate körperliche- und laborchemische Untersuchungen, CT und Ultraschall der befallenen Regionen wiederholt untersucht. Im dritten, vierten und fünften Jahr nach der Transplantation wurden die Untersuchungen alle sechs Monate und danach einmal pro Jahr für bis zu fünf Jahre nach Therapieende durchgeführt.

2.3 Gewinnung und Weiterverarbeitung der Stammzellen

Neben dem Knochenmark hat die Transplantation und Transfusion von hämatopoetischen Stammzellen, die aus dem peripheren Blut gewonnen werden, zunehmend Bedeutung bei der Behandlung hämatologischer und onkologischer Erkrankungen gewonnen (Link et al., 1994). Hämatopoetische Stammzellen zeichnen sich durch das CD34⁺- und das Thy-1-Oberflächenantigen bei gleichzeitigem Fehlen von zellreihenspezifischen Antigenen aus, wobei anzumerken ist, dass hämatopoetische Stammzellen nur einen Teil der Fraktion CD 34⁺-Zellen ausmachen. Der Anteil CD 34⁺-Zellen im Knochenmark beträgt etwa 1-2%, im peripheren Blut 0,1 bis 0,2% und im Nabelschnurblut 0,8 bis 1,2% der mononuklearen Zellen; durch entsprechende Stimulations- und Mobilisierungsprozesse lässt sich ihr Anteil im peripheren Blut auf etwa 1-2% steigern (Engert et al., 1999).

Die Quelle der hämatopoetischen Progenitorstammzellen war peripheres Blut. Da die Entnahme der Stammzellen aus dem peripheren Blut unter „Normalbedingungen“ ein zeitaufwendiger Prozess ist und viele Leukapherese-Sitzungen von zwei bis vier Stunden Dauer erfordert, wurden Methoden entwickelt, um eine Expansion des zirkulierenden Stammzell-Pools zu erreichen und damit die Ausbeute während der Sammelperiode zu erhöhen. Dieser Prozess der Mobilisierung wurde entweder durch die vorherige Verabreichung einer myelotoxischen Chemotherapie oder durch die Gabe von Zytokinen wie Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor oder Granulozyten-/Makrophagen-Kolonie stimulierender-Faktor (G-CSF bzw. GM-CSF) oder die Kombination beider erreicht.

Der Haupteffekt von G-CSF, dem zur Zeit klinisch am meisten eingesetzten Wirkstoff, ist die Stimulation des Wachstums von relativ reifen Vorstufen der neutrophilen Granulozyten (Metcalf et al., 1986; Souza et al., 1986). Im Gegensatz zu GM-CSF oder Interleukin 3 werden weniger reife myeloische, erythropoetische oder megakaryopoetische Vorläuferzellen nicht direkt stimuliert, jedoch wirkt es synergistisch mit anderen Zytokinen bezüglich der Proliferation myeloischer Vorläuferzellen.

Im vorliegenden Patientengut wurden die peripheren Stammzellen bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten mittels zytostatischer Chemotherapie und anschließender Gabe von G-CSF (Filgrastim/Neupogen®) mobilisiert, bei einigen wenigen aus dem „steady state“ heraus, das heißt mit alleiniger Gabe von Wachstumsfaktoren. Nach entsprechender Voruntersuchung und Aufklärung erfolgte die Stammzellapherese mit dem Zellseparator Cobe Spectra™ Apheresystem mit Spectra Software-Version 6.0 gemäß der Bedienungsanleitung des Herstellers und den Empfehlungen der Hämaapherese-Kommission der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie durch entsprechend geschultes Personal für Zellapherese, Immunadsorption und Plasmapherese der Transfusionsmedizin der Universitätskliniken Bonn.

Hierbei wurden ausschließlich großvolumige Apherese durchgeführt, d.h. bei Patienten, die über 60 Kg wogen, wurden 20 l Blut prozessiert. Der Anteil der CD 34⁺ -Zellen im Apheresepräparat wurde mittels Durchflusszytometrie (FACSsort, Fa.Beckton + Dickinson) bestimmt. Das fertige Suspensat (ca. 100 ml), das neben den Stammzellen eine geringe Menge an Leukozyten und Erythrozyten enthielt, bestand aus dem Zellanteil, 30-60 ml patienteneigenem Plasma, 5-15 ml Dimethylsulfoxid (DMSO) zur Kryokonservierung. Nach kontrolliertem Einfrierprozess mit dem Einfriergerät Kryo 10, Modell 1016 der Firma Messer Griesheim, erfolgte die Lagerung bei -196°C in flüssigem Stickstoff (Flüssigstickstofftank Apollo, Fa. Messer Griesheim). Vor Einfrierung wurde der Patient auf die gesetzlich vorgeschriebenen Infektiosparameter (Hepatitis B, C, HIV) untersucht. Ebenfalls lief eine Sterilitätskontrolle am Ende des Herstellungsprozesses unter repräsentativen und standardisierten Bedingungen.

2.4 Hochdosischemotherapieregime

Die HDT erfolgte inner- oder ausserhalb klinischer Studienprotokolle nach folgenden Schemata: elf Patienten haben Mega-CHOEP, sechs Patienten BEAM, fünf Patienten CEI, zwei Patienten CEIAP und ein Patient hat eine intensive Chemotherapie (IC) mit Thiopeta, Busulfan und Cyclophosphamid (TT/Bu/Cyc) erhalten. Eine Übersicht der verschiedenen Hochdosistherapien ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

Zahl der Patienten	Hochdosisregime	Einzelnen Chemotherapeutika mit dosis
11	Mega-CHOEP Zyklus I	Cyclophosphamid 750 mg/m ² d 1-2, Adriamycin 35 mg/m ² d 1-2, Vincristin 2 mg (absolut) d 1, Etoposid 200 mg/m ² d 1-4, Prednison 100 mg (absolut) d 1-5
	Mega-CHOEP Zyklus II und III	Cyclophosphamid 1125 mg/m ² d 1-2, Adriamycin 35 mg/m ² d 1-2, Vincristin 2 mg (absolut) d 1, Etoposid 240 mg/m ² d 1-4, Prednison 100 mg (absolut) d 1-5
	Mega-CHOEP Zyklus IV	Cyclophosphamid 3000 mg/m ² d 1-2, Adriamycin 35 mg/m ² d 1-2, Vincristin 2 mg (absolut) d 1, Etoposid 370 mg/m ² d 1-4, Prednison 100 mg (absolut) d 1-5
6	BEAM	BCNU 300 mg/m ² d 1, Etoposid 300 mg/m ² d 1-4, Cytarabin 400 mg/m ² d 1-4, Melphalan 140 mg/m ² d 5
5	CEI	Carboplatin 375mg/m ² d 1-4, Etoposid 600 mg/m ² d 1-4, Ifosfamid 2,5 mg/m ² d 1-4
2	CEIAP	Carboplatin 500 mg/m ² d 2-3, Etoposid 400 mg/m ² d 1-3, Ifosfamid 2500 mg/m ² d 1-3, Adriamycin 50 mg/m ² d 1, Dexamethason 20 mg (absolut) d 1-3
1	TT/Bu/Cyc	Thiotepa 250 mg/m ² d 1-3, Busulfan 10 mg/kg d 4-6, Cyclophosphamid 60 mg/m ² d 7-8

Tabelle 5: Übersicht der verwendeten Hochdosisregime

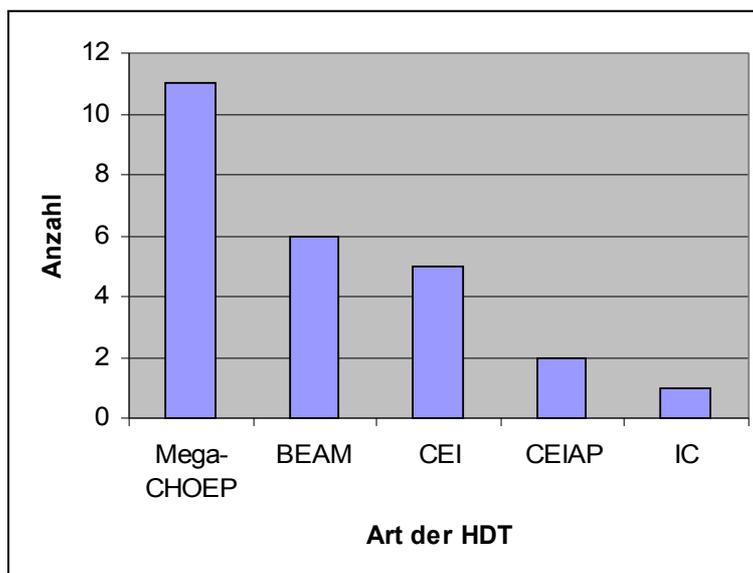


Abbildung 1: Anzahl der unterschiedlichen Hochdosischemotherapie

2.5 Autologe Stammzelltransplantation

Die Transplantation der aufgetauten Stammzellprodukte erfolgte 24-72 h nach Abschluss der Hochdosischemotherapie über einen zentralvenösen Zugang unter Monitorüberwachung, da es sowohl durch die Zufuhr der noch kalten Lösung zu Kreislaufreaktionen als auch durch die Zusatzstoffe zur Kryokonservierung zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen könnte. Dieser Tag wurde als Tag 0 definiert.

Die Menge der transplantierten Stammzellen lag im Median bei $2,94 \times 10^6$ CD 34⁺ -Zellen pro kg Körpergewicht, der Mittelwert betrug $4,99 \times 10^6$ /kg KG. Minimal wurden $1,96 \times 10^6$ /kg KG und maximal $19,94 \times 10^6$ /kg KG transplantiert. Analog ähnlicher Untersuchungen teilte man die Transplantationen für weitere vergleichende Beobachtungen in zwei Gruppen ein, wobei $<2,5$ und $\geq 2,5$ /kg KG transplantiertes CD34⁺ Zellen als Unterscheidungsmerkmale dienten. Insgesamt haben 8 Patienten weniger als $2,5 \times 10^6$ /kg KG und 16 gleich oder mehr als $2,5 \times 10^6$ /kg KG erhalten. Die Anzahl der durchgeführten Hochdosistherapien war bei den Patienten unterschiedlich: 12 Patienten wurden einfach, 4 Patienten zweifach und 9 Patienten wurden dreifach transplantiert. Die mediane Gesamtmenge von transplantierten Stammzellen lag bei 220×10^6 (Streubreite: 129 - 1369×10^6 Zellen, Mittelwert: $377,33 \times 10^6$ Zellen)

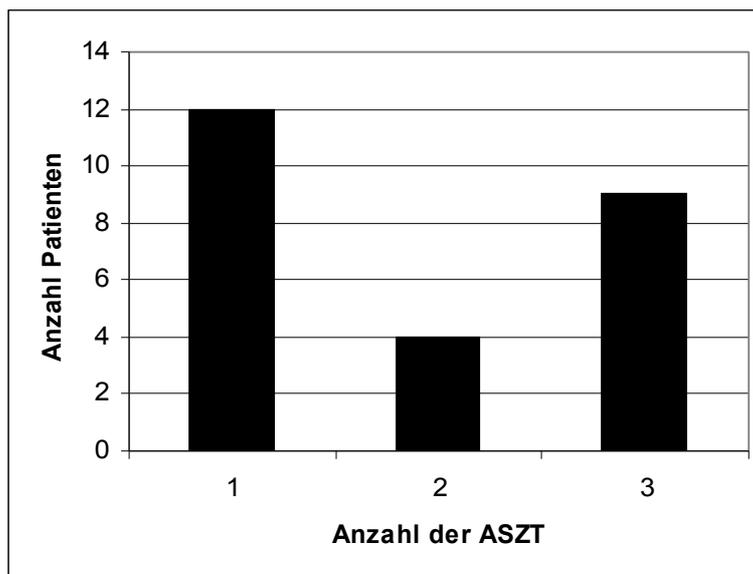


Abbildung 2: Anzahl der autologen Stammzelltransplantationen bei Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom

2.6 Pflegerische Maßnahmen

Alle Patienten wurden ab dem ersten Therapietag in Einzel- oder Zweibett-Zimmern behandelt. Vor Beginn der Therapie wurden die Patienten ausführlich vom Pflegepersonal über die Besonderheiten der Isolationsphase aufgeklärt. Patienteneigene Kleidung und Pflegeutensilien wurden auf ein Mindestmaß reduziert. Zu dieser keimarmen Umweltgestaltung gehörten neben einer strengen Kittelpflege inklusive Mundschutz, Schutzhaube, sterilen Kitteln und Einmalhandschuhe eine keimarme Kost (kein frisches Gemüse oder Salate, nur abgekochte Produkte, keine Schimmel- oder Roh-Milchkäse-Sorten etc.) sowie die Reduktion von mikrobiellen Partikeln in der räumlichen Umgebung durch Raumluft- und Wasserfilterung

2.7 Antimikrobielle Prophylaxe, Begleitmedikation und Supportivtherapie

Zur weiteren Verhinderung einer infektiösen Komplikation in der Aplasiaphase erhielten alle Patienten für die Dauer der Aplasie eine orale antimikrobielle, antifungale und antivirale Prophylaxe bestehend aus Cotrimoxazol (960 mg jeden 2.Tag), Itraconazol (200 mg/d) und Amphotericin Suspension und Aciclovir (3 x 400mg/d). Unmittelbar vor und während der Aplasiaphase wurden routinemäßig (2 x /Woche) Abstriche von Naseneingang, Rachen und Anus genommen sowie Urinkulturen mikrobiologisch untersucht. Intravenöse Antibiotika wurden bei Auftreten von Fieber $\geq 38^{\circ}$ während der Aplasiaphase angefangen und wurden für mindestens drei fieberfreie Tage danach noch durchgeführt. Es wurde mit Tazobac[®]/Refobacin[®] als First-line Antibiotika therapiert. Zusätzlich wurden auch andere Antibiotika wie Ceftazidim, Doxycyclin, Imipenem-Cilastatin-Narium, Meronem, Metronidazol, Teicoplanin, Amikacin, Vancomycin, Gentamycin, Ciprofloxacin, Erythromycin in Anspruch genommen. Es wurden Blutkulturen aus einer peripheren Vene entnommen und entsprechende weiterführende Diagnostik (Röntgen-Thorax, Ultraschall-Abdomen etc.) nach den klinischen Befunden eingeleitet.

Im Rahmen der supportiven Therapie wurde bei einigen Patienten die Gabe des Wachstumsfaktors G-CSF (Filgrastim/Neupogen[®]) in einer Dosierung von 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KG subcutan von Tag 1+1 (ein Tag vor der Stammzelltransplantation) bis zu einem Wiederanstieg der Leukozyten $>1000/\mu\text{l}$ und der Neutrophilen $>500/\mu\text{l}$ durchgeführt. Über den Einsatz von G-CSF wurde auf individueller Basis entschieden.

Bei fehlenden signifikanten Blutungen wurden Thrombozytenkonzentrate nach Bedarf zum Erhalt einer Thrombozytenzahl größer als 10×10^9 /L transfundiert. Die Erythrozytenkonzentrate wurden nach individuellem Bedarf transfundiert. Ein Hämoglobin Wert von >8 g/dl wurde angestrebt. Alle filtrierten Konzentrate wurden vorher mit 30 Gy bestrahlt. Eine parenterale Ernährung und Analgetikagabe bei Mukositis wurde nach klinischer Indikation durchgeführt.

Desweiteren wurde die antiemetische Therapie je nach Schweregrad mit Metoclopramid, 5-HT₃-Rezeptorantagonisten und Dexamethason durchgeführt. Eine Harnsäurenephropathie wurde durch viel Flüssigkeitszufuhr (mindestens 3l/d) und Alkalisierung des Urins plus Allopurinol verhindert. Um eine hämorrhagische Zystitis durch Cyclophosphamid/ Ifosfamid zu verhindern wurde prophylaktisch Mesna (Uromitexan®) gegeben sowie auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr geachtet.

Die Patienten wurden nach Abschluss der Hochdosistherapiephase auf Neuro-, Oto-, oder andere längerfristige bestehende Toxizitäten untersucht. Nach der HDT wurden bei einigen Patienten noch Radiatio, Immuntherapie und weitere andere Chemotherapien durchgeführt. Der Erfassungszeitraum endete mit:

- dem erkrankungsbedingten, therapiebedingten oder durch andere Ursachen hervorgerufenen Tod des Patienten
- dem „Lost to follow up“ des Patienten (ab einem bestimmten Zeitpunkt liegen keine Information mehr über den weiteren Krankheitsverlauf des Patienten vor, z.B. durch Rückkehr eines ausländischen Patienten in das jeweilige Heimatland)
- dem letzten Dokumentationstag dieser Studie (01.10.2005).

2.8 Toxizität

Eine der Hauptkomplikationen der Hochdosistherapie ist das Auftreten von Infektionen und hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizitäten. Die Toxizität wurde anhand der „common toxicity criteria“ des National Cancer Institute beurteilt (s. Anhang Tabelle II und III)

2.9 Kriterien der Patienteneinteilung zur Hochdosistherapie

Der Krankheitsstatus vor Transplantation sowie die Indikation zur HDT mit ASZT wurden wie folgt kategorisiert und definiert:

Upfront HDT oder Konsolidation

Alle Patienten, die eine sequenzielle primäre HDT mit ASZT im Sinne einer „Upfront-HDT“ erhalten haben sowie jene Patienten, die eine HDT mit ASZT als konsolidierende Therapie nach Erreichen einer kompletten Remission (CR) im Rahmen der konventionellen Erstlinientherapie erhalten haben, sind unter dieser Gruppe erfasst.

Primär refraktäre, chemosensitive Erkrankung: Patienten mit inadäquatem Ansprechen auf konventionelle Erstlinientherapie (keine CR), die jedoch zumindest eine PR auf eine Salvagetherapie vor HDT erreicht haben.

Primär refraktäre, chemoresistente Erkrankung: Patienten mit inadäquatem Ansprechen auf konventionelle Erstlinientherapie (keine CR), die auch auf eine Salvagetherapie vor HDT kein Ansprechen (PR oder CR) erreichen konnten.

Rezidierte Erkrankung (chemosensitiv oder chemoresistent): Patienten mit rezidivierter Erkrankung, d.h. Patienten, bei denen die Erkrankung nach vorherigem Erreichen einer CR oder CRu wieder aufgetreten ist, werden hinsichtlich ihres Chemosensibilitätsstatus vor HDT analog der Kriterien bei den primär refraktären Patienten (s.o.) klassifiziert:

Rezidierte, chemosensitive Erkrankung: Erreichen einer PR oder CR nach 2 Zyklen einer Salvagechemotherapie vor HDT.

Rezidierte, chemorefraktäre Erkrankung: keine Remission nach zwei Zyklen einer Salvagechemotherapie vor HDT (d.h. SD oder PD).

2.10 Datenerhebung und Definierung der Ereignisse

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden retrospektiv anhand der Patientenakten sowie unter Berücksichtigung von etwaig vorhandener Studiendokumentationsbögen erhoben. Hierbei wurde mittels eines zuvor erstellten standardisierten Fragebogens vorgegangen.

Dieser Fragebogen ermittelte neben den persönlichen Daten der Patienten in codierter Form folgende Parameter: Diagnose, Krankheitsverlauf, Vortherapie, Remissionsstatus nach Vortherapie, Art der Stammzellmobilisierung, zeitliche Durchführung sowie Schema und Dosis der Hochdosistherapie, Zeitpunkt und Anzahl der transplantierten Stammzellen, Verlauf der hämatopoetischen Parameter (Leukozyten,

Neutophile, Thrombozyten, Hämoglobin), die verabreichte Menge an Blutprodukten und Wachstumsfaktoren, Art und Dauer der prophylaktischen und therapeutischen Antibiotikagaben, Ergebnisse des mikrobiologischen Monitorings, Komplikationen und Toxizitätsbeurteilung nach den Kriterien des National Cancer Institute (NCI), Dokumentation des Therapieerfolges sowie die weiteren Kontrolluntersuchungen zur Tumorevaluation inklusive Remissionsstatus und eventueller Todesursache.

Ein wichtiger Parameter dieser Untersuchung war die Rekonstitution der Hämatopoese nach erfolgter Transplantation. Das Engraftment, d.h. Anwachsen des Transplantats wurde ab dem Tag der Reinfusion der kryokonservierten/ aufgetauten Blutstammzellen (= Tag 0) gerechnet. Das "Engraftment" wurde jenem Tag zugeschrieben, an dem der Patient in der Posttransplantationsphase erstmals Leukozyten $>1.000/\mu\text{l}$, Granulozyten $>500/\mu\text{l}$ und Thrombozyten $>20.000/\mu\text{l}$ im peripheren Blut erreicht hat und im weiteren Verlauf des stationären Aufenthalts die Zellzahlen über diesem Niveau blieben. Dementsprechend wurde die Dauer der Aplasie vom ersten Tag des Unterschreitens der Neutrophilen unter diese Grenzwerte bis zum ersten Tag des Wiederanstiegs über diese Schwellenwerte bestimmt. Die Erholungsdauer hinsichtlich der Thrombozytenwerte wurde parallel dazu (unter Ausschluss transfusionsbedingter Veränderungen) für Schwellenwerte von $20.000/\mu\text{l}$ (Zeitpunkt I) bzw. $50.000/\mu\text{l}$ (Zeitpunkt II) bestimmt.

2.11 Statistische Auswertung

Demographische Daten und Erkrankungsbesonderheiten wurden unter der Verwendung der deskriptiven Statistik summiert. Die Überlebensanalysen wurden unter Zuhilfenahme der Kaplan-Meier-Methode und des log-rank-Tests berechnet. Die folgenden in der Tabelle 11 beschriebenen Variablen wurden hinsichtlich ihres möglichen prognostischen Einflusses auf das Gesamtüberleben der Patienten analysiert.

Alter	≤ 60 versus > 60 Jahre
Geschlecht	Männlich versus weiblich
Krankheitsstatus	I oder II versus III oder IV anhand der Ann-Arbor Klassifikation
Performance Status	ECOG 0 versus ECOG 1 oder 2
LDH Spiegel	Normal oder erhöht
Zahl der extranodalen Manifestationen	≤ 1 versus > 1
Zahl der vorausgegangenen Chemotherapieregime	≤ 1 versus > 1
IPI	Low oder low-intermediate vs. high-intermediate oder high
Vorhandensein von "Bulky Disease"	Ja/Nein
Knochenmarksbeteiligung	Ja/Nein
Befall von > 2 extralymphatischen Organen	Ja/Nein
Chemosensitivität vor der HDT	Ja/Nein
Krankheitsstatus vor der Transplantation	CR versus keine CR

Tabelle 11: Potenziell prognostisch relevante Faktoren für das Gesamtüberleben. HDT= Hochdosischemotherapie, LDH= Laktatdehydrogenase, IPI= International Prognostic Index, CR= Komplette Remission

Unterschiede im Gesamtüberleben wurden durch Log-Rank-Analysen ermittelt. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Ein statistisch signifikanter Unterschied ergibt sich bei p-Werten kleiner als 0,05. Multivariate Analysen wurden gemäß Cox-Proportional-Hazard-Regressions-Model durchgeführt. Für die multivariate Analyse wurden die Variablen berücksichtigt, die mindestens eine „grenzwertige“ Signifikanz in der univariaten Analyse (p-Wert < 0,08) gezeigt haben.

Die statistische Evaluation wurde mittels Microsoft Excel und SPSS für Windows (Version 16.0) durchgeführt. Die Niederschrift der Arbeit erfolgte in Microsoft Word.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Daten zur Wirksamkeit, Toxizität sowie zur Beurteilung der Langzeitergebnisse der HDT sind mit einer Ausnahme für alle Patienten vorhanden. Aufgrund der nicht europäischen Herkunft dieser Patienten lagen ab einem bestimmten Zeitpunkt keine Informationen mehr über den weiteren Krankheitsverlauf vor.

Die unten eingezeichnete Tabelle zeigt die statistischen Basismerkmale von allen 25 Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom.

3.1.1 Altersverteilung und Geschlecht

Bei den 25 Patienten handelt es sich um 13 männliche und 12 weibliche Patienten im Alter von 18 bis 69 Jahren.

Patientencharakteristika	Zahl	Angaben in %
Zahl der Patienten	25	
Alter (Median, Spannweite in Jahren)	43 (18-69)	
50 Jahre und jünger	15	60
Geschlecht		
männlich	13	52
weiblich	12	48

Tabelle 12: Patientencharakteristika

3.1.2 Performance-Status

Der ECOG- oder Zubrod-Status bzw. der Karnofsky-Index wurden zur Beurteilung des Allgemeinzustandes von Tumorpatienten eingeführt. Die Eigenschaften zur Einteilung in die jeweiligen Scoringsysteme sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Prozent	Karnofsky Index		ECOG Zubrod/WHO AJCC
100%	Normalzustand, keine Beschwerden Keine manifeste Erkrankung	0	Volle Aktivität, normales Leben möglich.
90%	Normale Leistungsfähigkeit, minimale Krankheitssymptome		
80%	Normale Leistungsfähigkeit bei Anstrengung, geringe Krankheitssymptome	1	Eingeschränkte Aktivität, aber noch leichte Arbeit möglich
70%	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich selbst versorgen		
60%	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht gelegentlich fremde Hilfe	2	Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig, muss sich weniger als 50% der Tageszeit hinlegen/ruhen; nicht bettlägerig
50%	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht krankenpflegerische und häufige ärztliche Betreuung, nicht dauernd bettlägerig		
40-30%	Bettlägerig bis schwerkrank	3	Mehr als 50% der Tageszeit ruhebedürftig
10-0%	Patient ist schwerkrank bzw. tot.	4	Bettlägerig und völlig pflegebedürftig

Tabelle 13: Performance Status

Die Patienten mit einem ECOG Performance Status von ≤ 3 sind zur HDT aufgrund der hohen zu erwartenden Toxizität nicht geeignet.

Von 25 Patienten hatten 13 (52%) einen ECOG Performance-Status 0, 11 (44%) einen Status 1 und lediglich 1 Patient einen Status 2. Bei 23 Patienten (92%) war der LDH-Spiegel erhöht. Der Basis-Hämoglobinwert lag im Median bei 11,3 g/dl, mit einer Streubreite von 9,5-14,9 g/dl.

Bei 18 Patienten wurde ein extranodaler Lymphombefall nachgewiesen. Die Streubreite für die Anzahl extranodaler Manifestationen betrug 1-7, wobei 15 Patienten (60%) eine Beteiligung von mehr als nur einem extranodalen Organsystem aufwiesen. Eine Beteiligung des Knochenmarks wurde bei drei Patienten festgestellt, wobei das Knochenmark bei zwei Patienten zu mehr als 25% infiltriert war, bei einem Patienten zu unter 25%.

Die maximale Größe der Lymphome betrug zwischen 1-9 cm. Bei 15 Patienten lag die maximale Lymphomgröße unter 7,5 cm und bei 10 Patienten über 7,5 cm. Damit wurde bei 40% der Patienten ein „bulky disease“ diagnostiziert.

Die beschriebenen Patientencharakteristika sind in der folgenden Tabelle noch einmal zusammen gestellt:

ECOG Performance Status	Zahl der Patienten	Prozent
0	13	52
1	11	44
2	1	4
Knochenmarksbeteiligung	3	12
Erhöhter LDH Spiegel	23	92
Extranodale Beteiligung von > 1 Organ	15	60
Hämoglobinwert (median, Spannweite)	11,3 (9,5-14,9)	
„Bulky disease“ (>7,5 cm)	10	40

Tabelle 15: International Prognostic Faktor Index für Non-Hodgkin-Lymphom

3.1.3 Vorbehandlung

Acht Patienten wurden vor der HDT strahlentherapiert und vier Patienten erhielten zuvor eine Antikörperbehandlung mit Rituximab oder eine Immuntherapie mit Interferon.

Das am häufigsten eingesetzte konventionelle Therapieschema in der Vorbehandlung der Patienten war das CHOP-Regime. Andere verabreichte Chemotherapieregime waren CHOEP, DHAP, R-DHAP, Dexa-BEAM und IMPV-16.

3.1.4 Zuordnung zum IPI oder Second-line IPI- Score

Zur Einschätzung des Krankheitsrisikos zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bzw. im Rezidiv (2nd-line IPI-Score) steht der internationale prognostische Index (IPI) zur Verfügung. 13 von 25 Patienten wurden als „high-intermediate“ oder „high“ risk eingestuft.

IPI Score	Zahl	Prozent
low (0-1 Risikofaktoren)	6	24
low-intermediate (2 Risikofaktoren)	6	24
high-intermediate (3 Risikofaktoren)	12	48
high (4 oder 5 Risikofaktoren)	1	4

Tabelle 16: International prognostic Index der Patientenauswahl

3.1.5 Stadieneinteilung

Mit 44% wiesen die meisten Patienten (n = 11) das Stadium IV (A oder B) auf. Neun Patienten (36%) waren dem Stadium II, drei (12%) dem Stadium III und zwei (8%) dem Stadium I zuzuordnen. Die Parameter A und B stehen für das Vorliegen bzw. die Abwesenheit einer B-Symptomatik. Abbildung 3 zeigt die Stadienverteilung nach Ann Arbor.

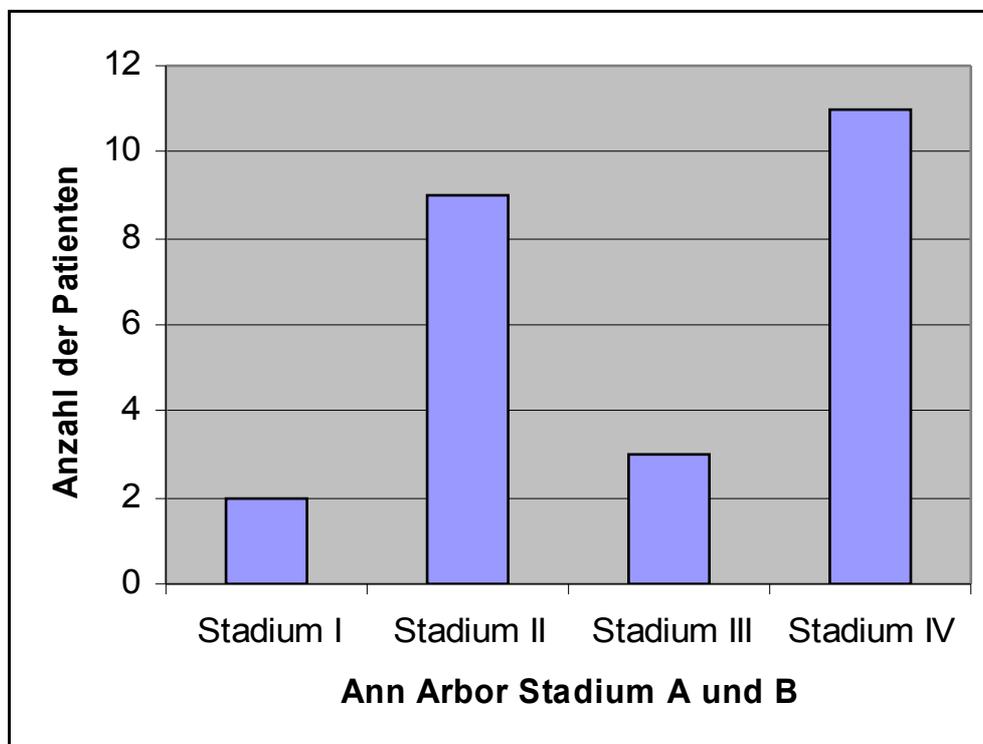


Abbildung 3: Stadienverteilung nach Ann Arbor

3.1.6 Remissionsstatus vor HDT

Nur zwei von 25 Patienten waren unmittelbar vor Durchführung der HDT bereits im Status der kompletten Remission (CR). Bei 15 Patienten (60%) lag zum Transplantationszeitpunkt eine partielle Remission (PR) vor. Bei 4 Patienten (16%) lag eine „stable disease“-Situation vor und bei weiteren vier Patienten war der Krankheitsverlauf zum Zeitpunkt unmittelbar vor HDT progredient (siehe Abbildung 4).

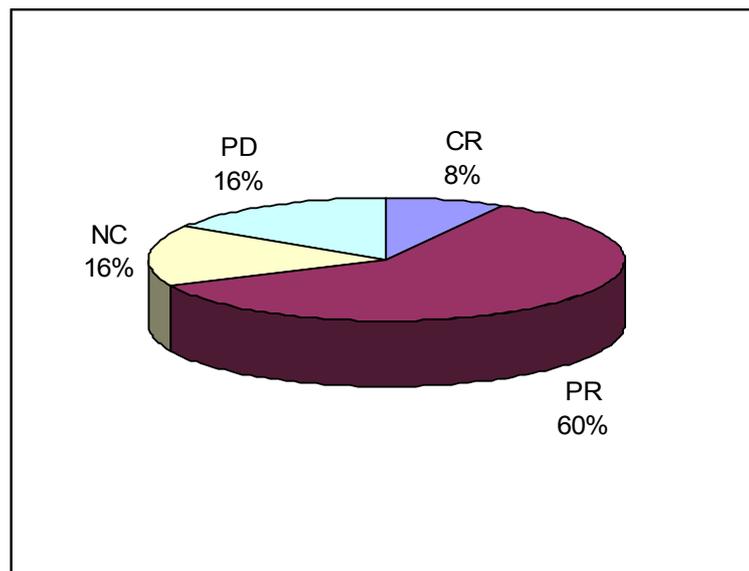


Abbildung 4: Remissionsstatus unmittelbar vor der Hochdosischemotherapie

3.1.7 Indikation zur HDT mit ASZT

Acht Patienten haben die HDT mit ASZT als Bestandteil der Erstlinientherapie - entweder als sogenannte „*up-front*“-HDT oder als *konsolidierende Therapie* nach Erreichen einer CR durch die konventionelle Erstlinientherapie erhalten.

Weitere zehn Patienten erhielten die Hochdosistherapie, da mit der konventionellen Erstlinientherapie keine komplette Remission erzielt werden konnte und sie somit als *primär refraktär* angesehen werden mussten. Von diesen zehn Patienten wurden vier Patienten als *chemotherapiesensibel* eingestuft, da sie auf die vor der HDT verabreichte konventionelle Therapie zumindest eine partielle Remission erzielt hatten. Sechs Patienten mussten demgegenüber als *chemotherapieresistent* eingestuft werden.

Sieben Patienten wurden wegen eines *Rezidivs* des diffus grosszelligen B-Zell-Lymphoms mittels HDT therapiert. Davon konnte bei fünf Patienten durch eine unmittelbar vorgeschaltete konventionelle Salvagetherapie eine Remission erreicht werden, sodass diese Patienten als *chemotherapiesensitiv* eingestuft werden konnten. Zwei Patienten mussten bei Nicht-Ansprechen auf die eine konventionelle Salvagetherapie vor HDT als *chemotherapierefraktär* klassifiziert werden.

Krankheitsstatus	Zahl	Prozent
„Up-front“-HDT oder konsolidierende HDT	8	32
Primär refraktäre Situation, chemosensitiv	4	16
Primär refraktäre Situation, chemoresistent	6	24
Rezidivsituation, chemosensitiv	5	20
Rezidivsituation, chemoresistent	2	8

Tabelle 17: Indikation zur Hochdosischemotherapie

3.2 Effizienz der Hochdosischemotherapie

3.2.1 Remissionsraten und Gesamtüberleben

Das Ansprechen auf die Therapie und die Überlebensdaten sind in Tabelle 18 zusammengefasst. Nach HDT gefolgt von ASZT wurde eine CR bei 14 Patienten (56%) erreicht. Als entscheidender Faktor ist hier anzumerken, dass sieben der 14 Patienten mit CR oder CRu, eine Up-front oder konsolidierende HDT erhalten haben. Dementsprechend ist anzunehmen, dass die HDT mit ASZT die besten Ergebnisse bei den Patienten mit Up-front oder konsolidierender Therapie erzielt hat. Sechs von acht Patienten in dieser Gruppe hatten mindestens einen IPI-Score ≥ 3 und alle hatten einen erhöhten LDH-Wert bei der Diagnosestellung. Insgesamt zeigten CR- und Gesamtremissionsraten (= overall remission rates- ORR) zwischen chemosensitiven Patienten mit Rezidiv und chemosensitiven Patienten mit unvollständigem Ansprechen auf die Erstlinientherapie keine signifikanten Unterschiede. Im Gegensatz dazu hatte nur ein einziger Patient in der

primär refraktären chemoresistenten Krankheitssituation und kein Patient in der *rezidierten chemoresistenten* Gruppe eine komplette Remission erreicht. Eine partielle Remission (PR) erreichten insgesamt sieben Patienten. In diesem Zusammenhang wurden keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Untergruppen festgestellt. Bei einem Patienten war die Erkrankung unter HDT progredient. Dieser Patient stammte aus der *primär refraktären chemoresistenten* Krankheitsgruppe. Bei drei Patienten war der Remissionsstatus nicht beurteilbar. Alle drei Patienten verstarben vorzeitig, entweder tumorbedingt oder aufgrund der hohen Therapietoxizität.

Krankheitsstatus	Alle Patienten n=25	„Up-front“ n=8	1st-line sensitiv n=4	1st-line resistent n=6	2nd-line sensitiv n=5	2nd-line resistent n=2	p-wert
Response Daten							
CR/CRu(%)	14 (56,0)	7 (87,5)	2 (50,0)	1 (16,7)	4 (80,0)	0 (0,0)	
PR(%)	7 (28,0)	1 (12,5)	2 (50,0)	3 (50,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0,029
PD(%)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	
N.b.(%)	3 (12,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (20,0)	1 (50,0)	
Überlebensdaten							
3-Jahres-Gesamtüberleben OS (n=25)	48,0%	87,5%	50%	0%	60%	0%	0,0001
Median OS (Monaten)	17,1	n.e	13,4	3,58	n.e	0,72	

Tabelle 18: Remissionrate nach Hochdosischemotherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation, 3- Jahres- Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben

Krankheitsstatus

Up-front = HDT als Erstlinientherapie oder konsolidierende HDT nach Erreichen der CR nach konventioneller Chemotherapie

1st-line sensitiv = primär refraktär, chemosensitive Krankheit

1st-line resistent = primär refraktär, chemoresistente Krankheit

2nd-line sensitive = Rezidive, chemosensitive Krankheit

2nd-line resistent = Rezidive, chemoresistente Krankheit.

Remissionskriterien

CR/CRu = komplette Remission oder nicht bestätigte CR

PR = Partial Remission

PD = Krankheitsprogression

N.b. = nicht beurteilbar.

n.e. = nicht erreicht

p-Wert: Erreichen der CR versus nicht Erzielen einer CR nach HDT/ASZT

3.2.2 Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier

Gesamtüberleben („Overall Survival“ = OS): Die Zeit vom ersten Tag der Hochdosischemotherapie bis zum Tod aufgrund diverser Ursachen, bzw. zum Ende des Beobachtungszeitraumes.

Die Abbildung 4 zeigt die Gesamtüberlebenskurven von Patienten, aufgeteilt nach unterschiedlichem Krankheitsstatus vor der HDT. Entsprechend des „Log-rank test“ wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Gesamtüberlebenskurven beobachtet. Für das gesamte Patientenkollektiv betrug das 3-Jahres-Gesamtüberleben 48% bei einem medianen OS von 17,1 Monaten.

Die Patienten mit Up-front HDT hatten ein geschätztes 3-Jahres-Überleben von 87,5%. Sieben von acht Patienten in dieser Gruppe erreichten eine CR/CRu. Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit Up-front HDT/ASCT oder chemosensitivem Rezidiv wurde im Beobachtungszeitraum nicht erreicht. Im Gegensatz dazu erreichte kein Patient mit *chemorefraktärem* Krankheitsstatus vor der Transplantation ein langzeit-progressionsfreies Überleben.

Das OS bei den Patienten mit *primär refraktärer chemosensitiver* Erkrankung sowie *chemosensitiver Rezidiv*-Erkrankung betrug 50% bzw. 60%. In der Nachbeobachtungszeit haben in beiden Gruppen zwei bzw. drei Patienten überlebt. Während das mediane OS bei *rezidierten chemosensitiven* Patienten noch nicht erreicht war, wurde bei den *primär refraktären chemosensitiven* Patienten ein medianes OS von 13,4 Monaten festgestellt. Von den Patienten mit *primär refraktärem chemoresistenten* und *rezidiertem chemoresistenten* Erkrankungsstatus blieb kein Patient in der Nachbeobachtungsperiode progressionsfrei. Das mediane OS betrug 3,58 bzw. 0,72 Monate.

Die Unterschiede hinsichtlich der relativen Häufigkeit des Erreichens einer CR versus Nicht-Erreichens einer CR nach der HDT mit ASZT zwischen

den nach Krankheitsstatus aufgeteilten Gruppen erwiesen sich im statistischen Test mit $p = 0,029$ als statistisch signifikant.

Progressionsfreie Überlebenszeit (Progressionfree survival = PS): Die Zeit vom ersten Tag der HDT bis zur Krankheitsprogression oder zum Tod aufgrund der NHL.

Elf Patienten hatten nach der HDT einen progredienten Krankheitsverlauf und elf Patienten blieben progressionsfrei. Wie schon erwähnt, verstarben drei Patienten während oder unmittelbar nach der HDT. Nur bei einem der zwölf überlebenden Patienten wurde eine Krankheitsprogression nach HDT beobachtet. Diese Patientin gehörte zur Gruppe der *primär refraktären chemosensitiven* Erkrankung. Alle anderen überlebenden Patienten blieben im Nachbeobachtungszeitraum progressionsfrei.

Der Median des progressionsfreien Überlebens betrug im gesamten Patientenkollektiv 9,7 Monate (Mittelwert 22,1 Monate, Streubreite 1,7-63,6 Monate). Die zehn Patienten, die aufgrund einer Krankheitsprogression verstarben, hatten ein medianes PS von 4,8 Monaten (Mittelwert 4,89 Monate, Streubreite 1,7-9,3 Monate).

Die Ann Arbor Krankheitsstadien: Die Ann-Arbor-Stadien (Ann-Arbor-Stadium I und II versus III oder IV) vor der Transplantation sowie IPI-Score (low oder low- intermediate versus high-intermediate oder high) hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben: mit einem p -Wert von 0,8129 ist das Ergebnis nicht signifikant. Die Abbildungen 5 und 6 zeigen die Kaplan-Meier Überlebenskurven in Abhängigkeit von der Ann-Arbor-Klassifikation und vom IPI-Score.

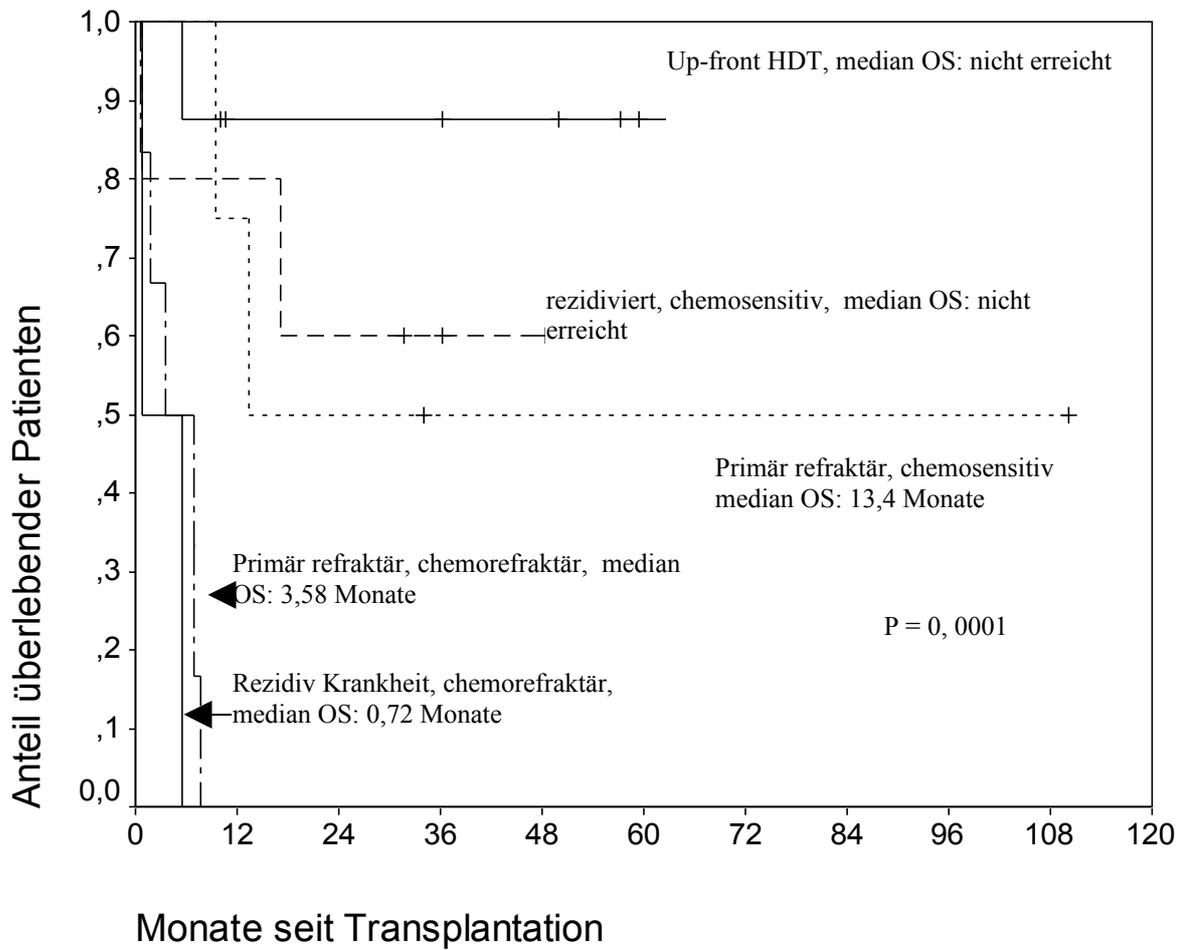


Abbildung 5: Kaplan-Meier Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium zum Zeitpunkt der Hochdosischemotherapie

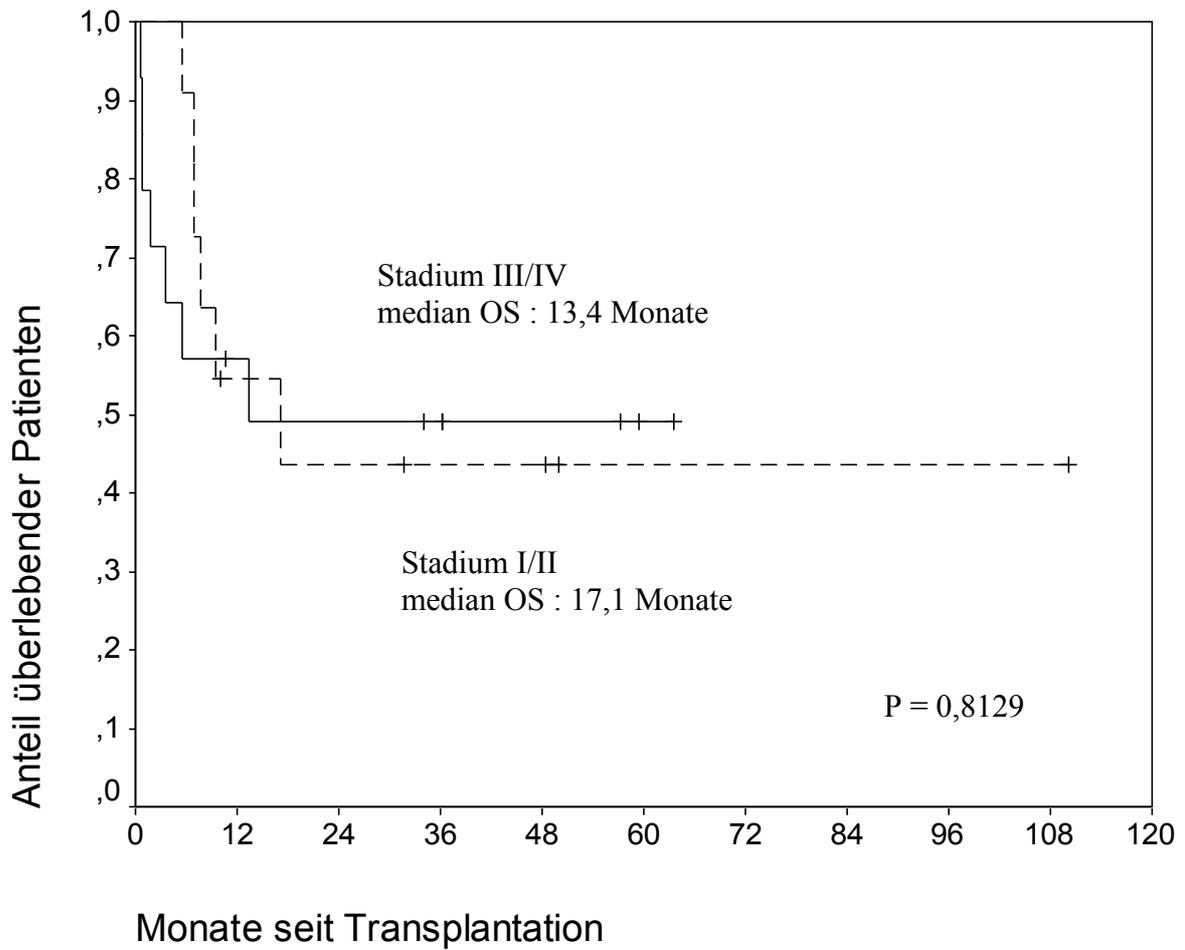


Abbildung 6: Kaplan-Meier – Überlebensfunktion im Bezug auf das Krankheitsstadium vor der Transplantation.

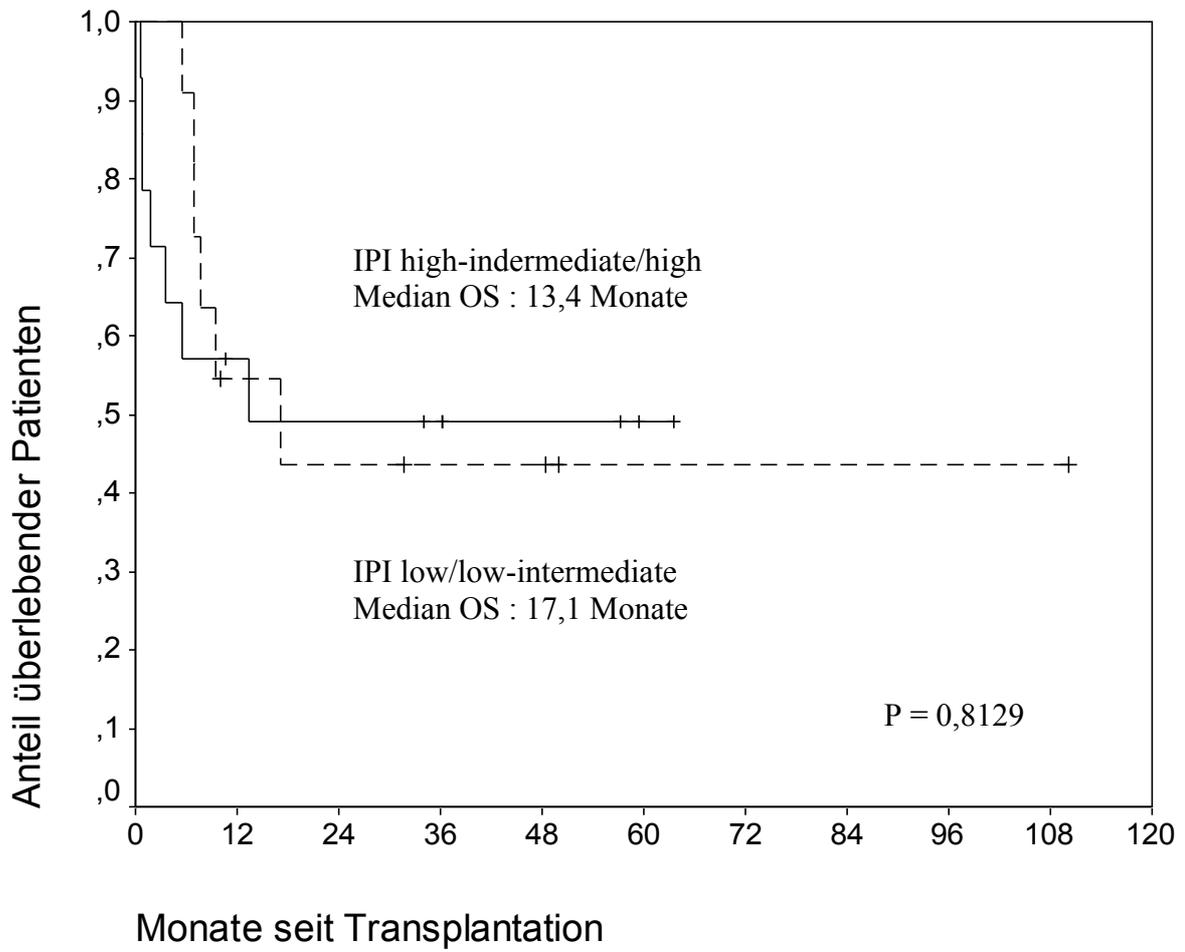


Abbildung 7: Kaplan Meier – Überlebensfunktion im Bezug auf den IPI-Score

3.3 Nachbeobachtung

In der Nachbeobachtungsperiode mit einer medianen Dauer von 42 Monaten (Streubreite 10-110 Monaten) überlebten zwölf Patienten. Von den verstorbenen dreizehn Patienten verstarben zehn Patienten aufgrund einer Krankheitsprogression. Drei Patienten verstarben aufgrund von Infektkomplikationen in der immunsuppressiven Phase der HDT mit ASZT. Bis zum heutigen Zeitpunkt wurde weder ein Zweitmalignom noch ein Myelodysplastisches Syndrom festgestellt.

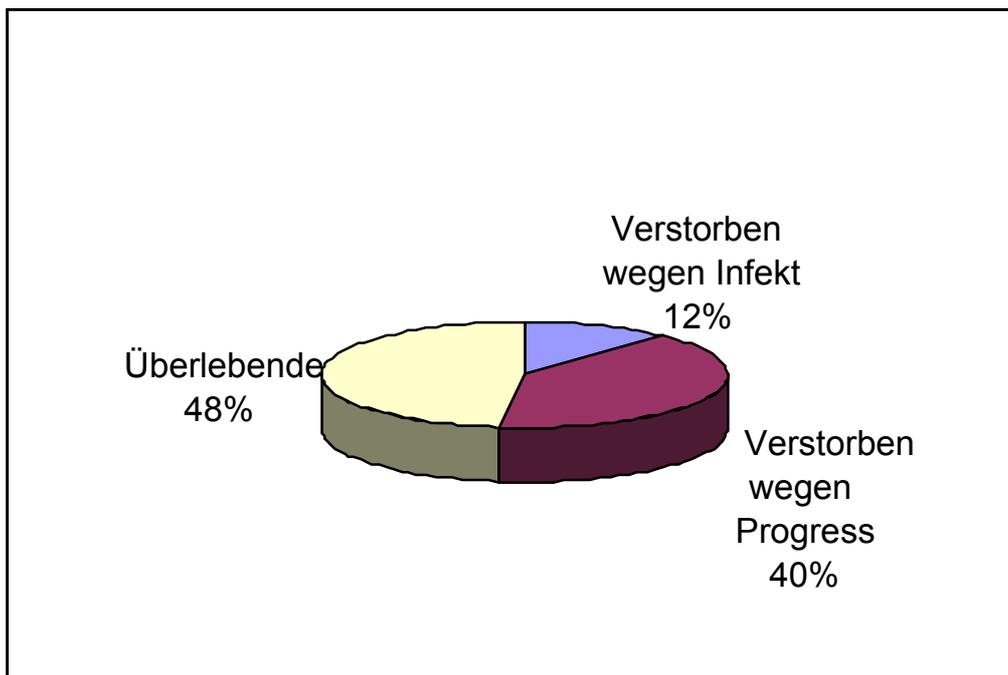


Abbildung 8: Prozentuale Angabe der Todesfälle nach der Hochdosischemotherapie

3.3.1 Rezidiv nach HDT

In der Nachbeobachtungszeit wurde bei einer Patientin ein Rezidiv nach der HDT festgestellt. Das Rezidiv trat sechs Monate nach der HDT. Die Patientin wurde mit einer Radiatio, weiterer Chemotherapie und allogener, nicht-verwandter HLA-kompatibler peripherer Blutstammzelltransplantation behandelt.

3.3.2 Weitere Therapien nach Hochdosischemotherapie

Nach der HDT haben 23 Patienten eine weitere Therapie im Sinne einer Strahlentherapie, einer Chemotherapie, einer Immuntherapie oder einer operativen Versorgung erhalten. Unter den acht Patienten mit Up-front HDT

Therapie erreichten sieben eine CR/CRu. Ein Patient erreichte eine PR. Er erhielt nach HDT eine Radiatio mit kurativer Intention sowie eine Chemotherapie mit R-DHAP. Trotz dieser Maßnahmen verstarb der Patient nach 5,5 Monaten, gerechnet ab dem ersten Tag der HDT. In der „Up-front“ HDT Therapie Gruppe erhielten sechs Patienten eine additive Radiatio in kurativer Intention und zwei Patienten weitere Chemotherapien. Einer dieser zwei Patienten hatte zuvor eine CR/CRu nach HDT erreicht. Dieser Patient bekam weitere zwei Zyklen CHOP zur Konsolidierung.

Insgesamt wurden bei 22 Patienten 22 x eine Radiatio, 10 x eine weitere Chemotherapie und 3 x eine Immuntherapie durchgeführt. Zwei Patienten wurden operativ versorgt und ein Patient erhielt eine allogene KM-Transplantation.

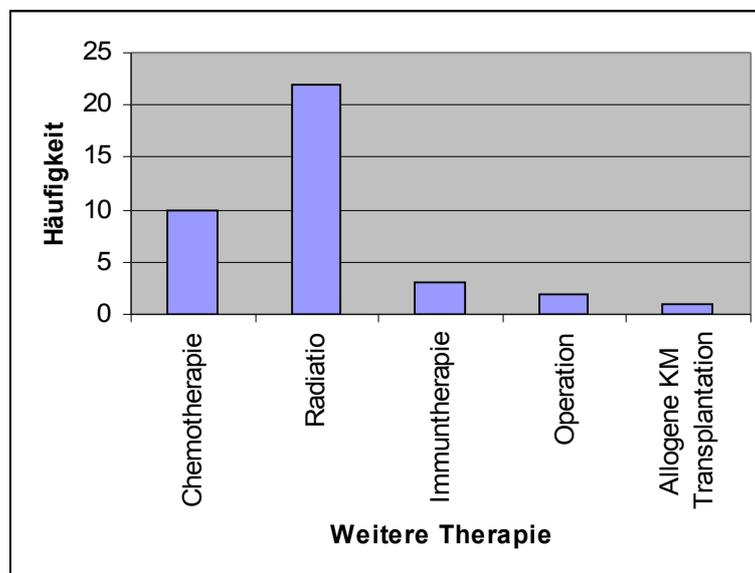


Abbildung 9: Häufigkeit der weiteren Therapie nach der Hochdosischemotherapie

3.4 Einfluss von prognostischen Faktoren auf das Gesamtüberleben

Im Bezug auf das Gesamtüberleben waren Performance Status, Basis-LDH-Wert und Chemosensitivität die wichtigsten prognostischen Faktoren in der univariaten Analyse. Sie wurden anhand des „Cox regressions-Modells“ multivariat analysiert. Hier wurde für den Performance Status und LDH-Wert ein p-Wert von 0,082 bzw. 0,766 festgestellt.

Im Hinblick auf des Gesamtüberleben erwies sich einzig der Grad der *Chemotherapiesensitivität* unmittelbar vor autologer Transplantation als prognostisch bedeutsame Einflussgrösse. Hier wurde ein signifikanter p-

Wert von $<0,001$ erreicht. Die p-Werte für die unterschiedlichen Einflussgrößen sind in Tabelle 19 gelistet.

Variable	univariat (p-Wert)	multivariat (p-Wert)
Alter		
≤ 50	0,604	-
> 50		
Geschlecht		
Männlich	0,124	-
Weiblich		
Stadium		
I oder II	0,814	-
III oder IV		
Performance Status		
ECOG 0	0,038	0,082
ECOG 1 oder 2		
Basis LDH Spiegel	0,066	0,766
Extranodaler Befall		
≤ 1 Region	0,833	-
> 1 Region		
IPI		
I oder II	0,519	-
III oder IV		
„Bulky disease“		
Ja	0,485	-
Nein		
Knochenmarkbeteiligung		
Ja	0,339	-
Nein		
Anzahl der HDT Regimen		
1	0,287	-
2 oder 3		
Chemosensitivität		
Nein	$<0,0001$	$<0,001$
Ja		
Krankheitsstatus vor der Transplantation		
CR	0,405	-
Kein CR		
Anzahl der Vortherapien		
≤ 1	0,135	-
> 1		

Tabelle 21: Prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben

3.5 Toxizität der Hochdosischemotherapie

3.5.1 Hämatologische Toxizität und Rekonstitution der Hämatopoese

Durch die eingesetzten Chemotherapeutika in hoher Dosisintensität ergeben sich bei der Hochdosischemotherapie vor allem Komplikationen durch die hämatologische Toxizität, dabei stehen Infektionen aufgrund schwerer Neutropenie im Vordergrund.

Alle 25 Patienten haben ein komplettes hämatologisches Engraftment durchgemacht. Die Zeit bis zum Erreichen einer Neutrophilenzahl von $500/\mu\text{l}$ betrug für das Gesamtkollektiv im Median zehn Tage (Mittelwert 10,88 Tage). Bis zu einer Thrombozytenzahl von $20.000/\mu\text{l}$ bzw. $50.000/\mu\text{l}$ vergingen im Median fünf bzw. neun Tage (Mittelwert 6,68 bzw. 10,80 Tage).

Die Menge der transplantierten Stammzellen lag im Median bei $2,94 \times 10^6$ CD 34⁺-Zellen pro kg Körpergewicht, der Mittelwert betrug $4,99 \times 10^6$ /kg KG. Minimal wurden $1,96 \times 10^6$ /kg KG und maximal $19,94 \times 10^6$ /kg KG transplantiert. Analog ähnlicher Untersuchungen teilte man die Transplantationen für weitere vergleichende Beobachtungen in zwei Gruppen ein, wobei $<2,5$ und $\geq 2,5$ /kg KG transplantiertes CD34⁺-Zellen als Unterscheidungsmerkmale dienten. Insgesamt haben 8 Patienten weniger als $2,5 \times 10^6$ /kg KG und 16 gleich oder mehr als $2,5 \times 10^6$ /kg KG erhalten.

Neunzehn Patienten haben G-CSF (Neupogen®) bis zum Anstieg der absoluten Neutrophilenzahl (ANC) auf mehr als $1,0 \times 10^9/\text{l}$ erhalten. G-CSF wurde im Median für zehn Tage (Streuung 2-15 Tage, Mittelwert 10,26 Tage) verabreicht.

Den 20 Patienten wurden insgesamt 118 (Streuung 2-17) Erythrozytenkonzentrate transfundiert. Im Durchschnitt bekam jeder Patient sechs EKs. Den 23 Patienten wurden insgesamt 94 Thrombozytenkonzentrate (Streuung 0,5-16) transfundiert. Dementsprechend bekam jeder Patient durchschnittlich vier TK's verabreicht. Die Tabelle 20 zeigt eine detaillierte Übersicht über die Engraftmentdauer und die Anzahl der Transfusionen.

Nach der WHO-Einteilung der hämatologischen Toxizitäten haben alle Patienten (100%) mindestens eine Neutropenie oder Thrombozytopenie von Grad III und 24 Patienten (96%) eine Grad IV Toxizität durchgemacht.

Parameter	Gesamt
N	25
X _{mittel} Granulozyten <500 Thrombozyten <20.000 Thrombozyten <50.000	10,88 Tage 6,68 Tage 10,80 Tage
X _{median} Granulozyten <500 Thrombozyten <20.000 Thrombozyten <50.000	10 Tage 5 Tage 9 Tage
s Granulozyten <500 Thrombozyten <20.000 Thrombozyten <50.000	5,04 Tage 5,55 Tage 5,62 Tage
Streu- breite Granulozyten <500 Thrombozyten <20.000 Thrombozyten <50.000	4-30 Tage 0-18 Tage 3-25 Tage
G-CSF Gabe	Anzahl (Prozent)
Ja Nein Tage	19(76) 6(24) 2-15
Transfusionen	Anzahl (Prozent)
Erythrozyten Konzentrate Ja Nein Mittelwert Median Anzahl der Transfusionen	20(80) 4(20) 4,72 4,0 118
Thrombozyten Konzentrate Ja Nein Mittelwert Median Anzahl der Transfusionen	23(92) 2(8) 3,76 2,0 94

Tabelle 20: Engraftment-Dauer und Anzahl der Transfusionen

3.5.2 Nicht- hämatologische Toxizitäten

Die folgende Tabelle zeigt eine Aufstellung der aufgetretenen nicht-hämatologischen Toxizitäten, die im Rahmen dieser Untersuchung beobachtet wurden. Die Toxizitätsbeurteilung erfolgte nach den Kriterien des „National Cancer Institute“ (s. Anhang, Tabelle II).

Wie aus der Tabelle zu entnehmen ist, handelt es sich in der Regel um leichte bis mittelgradige Nebenwirkungen der Hochdosistherapie. Höhergradige Toxizitäten (NCI-Grad III und IV) bei einigen wichtigen Parametern sind in der Tabelle 21 mit Prozentzahlen angegeben. Die erwarteten Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Mukositis und insbesondere Infektionen standen im Vordergrund. Unter den sonstigen Toxizitäten sind besonders Epistaxis (5x, WHO Grad I und IV), Schluckbeschwerden (2x, WHO Grad II), Sehstörung (1x, WHO Grad 2), Elektrolytentgleisung (1x, WHO Grad II) und Transaminasenerhöhung mit Cholezystitis (2x, WHO I bis IV) hervorzuheben. Die Therapie wurde einmal aufgrund der höheren Toxizität verschoben.

Vier Patienten wurden nach HDT intensiv-medizinisch behandelt, davon sind drei aufgrund der lebensbedrohlichen Komplikationen (Sepsis, akutes Nierenversagen, neutropenische Enterokolitis, pulmonaler Infekt, Multiorganversagen) gestorben. Die beobachteten höhergradigen hepatischen Komplikationen führten nicht zu einer nachweisbaren dauerhaften Schädigung; bei allen Patienten ließ sich eine Normalisierung der Transaminasen bzw. Cholestaseparameter im Verlauf beobachten. Eine Patientin wurde wegen Cholezystitis in der Aplasiephase operiert. Bei der höhergradigen kardialen Nebenwirkung handelte es sich um eine supraventrikuläre Tachykardie, die ein Monitoring auf der Überwachungsstation für kurze Zeit erforderte. Die erheblichen pulmonalen Komplikationen sind im Zusammenhang mit schweren pulmonalen Infektionen aufgetreten. Ein Patient erlitt einen Grand-Mal-Anfall bei Hypokalzämie am ersten Tag der Hochdosistherapie. Die Therapie wurde daraufhin verschoben. Nach Wiederaufnahme der Therapie unter hochdosiertem Ifosfamid litt der Patient unter einer Enzephalopathie mit komatösen Zuständen. Es kam nach adäquater Therapie nur langsam zu einer Besserung (Patient war erst nach wenigen Tagen wieder ansprechbar). Bei der Grad IV Nephrotoxizität kam es zum akuten Nierenversagen mit einem Kreatininanstieg $>4,3$ mg/dl, Azidose und Harnstofferrhöhung. Bei der Grad IV Epistaxis wurden mehrmals Nasentamponaden durchgeführt.

Toxizität	Grad					Gesamt
	0	I	II	III (%)	IV (%)	
Übelkeit	0	16	8	1(4)	0	25
Erbrechen	6	9	9	1(4)	0	25
Diarrhöe	8	8	6	2(8)	1(4)	25
Mukositis	8	5	7	2(8)	3(12)	25
Schmerzen	0	11	11	2(8)	1(4)	25
Pulmonale NW	9	11	3	0	2(8)	25
Infektion	7	2	2	11(44)	3(12)	25
Obstipation	23	2	0	0	0	25
Myalgie	9	10	6	0	0	25
Periphere Neurotoxizität	20	1	2	0	2(8)	25
Fieber	4	3	16	1(4)	1(4)	25
Haut	23	2	0	0	0	25
Haarverlust	0	8	17	0	0	25
Ototoxizität	24	1	0	0	0	25
Nephrotoxizität	15	2	4	2(8)	2(8)	25
Rhythmusstörung	15	8	1	1(4)	0	25
Asthenie	5	12	6	2(8)	0	25

Tabelle 21: Allgemeine nicht-hämatologische Toxizitäten

3.5.3 Infektionen

Die Infektionen nehmen eine besondere Rolle im Nebenwirkungsprofil der Hochdosismethotherapie ein. Die meisten Infektionen treten in der Frühphase nach der Hochdosismethotherapie (<30 Tage post transplantationem) auf. Klinisch dokumentierte Infektionen wurden definiert als Zeichen oder Symptome einer Infektion begleitet von lokalisierten Krankheitszeichen wie z.B. pulmonale Infiltrate im Röntgenbild. Hiervon ausgenommen wurden klinisch nachgewiesene Mukosiden bzw. Enteritiden, da diese auch nicht- infektiöser Genese sein können. Fieber ohne Nachweis eines mikrobiellen Pathogens bzw. ohne lokalisierte Symptome und ohne Assoziation zu Medikamenten bzw. Transfusionen wurde als Fieber unklarer Genese definiert. Insgesamt wurden bei 35 von 47 Transplantationen klinische Infektionen nachgewiesen, wobei febrile Infektionen in allen 35 Fällen vorlagen. Nur bei zehn Patienten liess sich ein Fokus nachweisen. Die Dauer der febrilen Periode lag zwischen 1 und 14 Tagen mit einem Median von drei Tagen. Ein Überblick über die verschiedenen klinischen Infektionen ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

Diagnose	Ereignisse
Fieber unklarer Genese	25
Pneumonien	4
Cholezystitis mit Sepsis	1
febrile Bakteriämie	1
Neutropenische Enterokolitis	1
Katheterinfektion	2
Phlegmonöse Appendizitis	1
Summe	35

Tabelle 22: Übersicht der aufgetretenen Infektionen

3.5.4 Antibiotische Behandlung

Der Schweregrad der Infektionen wurde analog den Kriterien der Toxizitätsbeurteilung des National Cancer Institute definiert, wobei die Definition einer Grad III Infektion den Einsatz einer intravenösen Antibiotikatherapie erfordert. Vor diesem Hintergrund finden sich in unserer Untersuchung überwiegend Infektionen mit höherem Schweregrad, da in der Aplasiaphase nach Hochdosistherapie bei einem febrilen Infekt entsprechend des hohen Risikos stets unmittelbar mit einer intravenösen

Antibiotikagabe begonnen werden musste. Die Wahl der antibiotischen Therapie erfolgt nach einem Schema, welches von dem verantwortlichen Infektiologen unter Einbeziehung der lokal erhobenen mikrobiologischen Befunde und der nachgewiesenen Resistenzen erstellt wurde. Dieses Schema wird bei den meisten nosokomialen Infektionen in Form einer empirischen antibiotischen Therapie angewendet. Bei diesem empirischen Behandlungsschema erfolgt bei Auftreten eines febrilen nosokomialen Infektes in der ersten Stufe die Gabe des Acylureido-Penicillins in fester Kombination mit dem β -Lactamasehemmer Tazobactam (Tazobac[®]) plus/minus des Aminoglykosids Gentamicin (Refobacin[®]). Bei fortbestehendem Fieber über 48 bis 72 Stunden hinaus wurde zusätzlich das Chinolon Ciprofloxacin verabreicht, um die gramnegative Seite des mikrobiellen Spektrums intensiver zu behandeln, insbesondere wegen seiner guten Pseudomonas-Wirkung. Bei Therapie-Versagen ist in der dritten Stufe eine Kombinationstherapie aus dem β -Lactam-Antibiotikum Imipenem (Zienam[®]), dem Aminoglykosid Amikacin (Miklin[®]) und Vancomycin vorgesehen, wobei bei klinischen Risikofaktoren (z.B. lange Neutropeniedauer, Pilzinfektion in der Anamnese etc.) für eine Pilzinfektion Fluconazol bzw. Amphotericin B zusätzlich verabreicht wurden.

Bei der Entscheidung für die individuelle Therapieform spielen natürlich der klinische Verlauf des einzelnen Patienten, die Ergebnisse wiederholter körperlicher Untersuchungen, radiologische und sonographische Befunde, vorbestehende Allergien oder eventuell eintreffende spezifische mikrobiologische Befunde eine wichtige Rolle. Ciprobay und Tazobac wurden auch prophylaktisch verabreicht. Die vorbestehende prophylaktische Gabe bei dem beobachteten Patientenkollektiv führte häufig zu einer Änderung des oben beschriebenen Schemas, so dass meist in der zweiten Eskalationsstufe Imipenem und/ oder Vancomycin verabreicht wurden.

Klinische Marker für die Effektivität der antibiotischen Behandlung waren eine Besserung des klinischen Befindens, Rückgang von Fieber und anderer Infektionsparameter und somit auch eine fehlende Umstellung der Therapie auf eine Second-line-Antibiotikatherapie.

Von den 25 transplantierten Patienten erhielten 21 Patienten eine First-line-Antibiotikatherapie. Diese wurde wie oben erwähnt 18x mit Tazobac durchgeführt. Ein Patient erhielt als First-line Therapie Meronem/Zienam, und zwei Patienten erhielten Ciprobay. Zwölf Patienten wurde eine Second-line Antibiotikatherapie und acht Patienten eine Third-line-

Antibiotikatherapie verabreicht. Vier Patienten erhielten noch mehrere Antibiotika-Kombinationstherapien. Die Effektivität der First-line Therapie lag bei 38%. Mit der Kombination aus First- und Second-line-Antibiotikatherapie wurden 13 von 21 Fällen (61%) erfolgreich behandelt.

3.5.5 Späte Nebenwirkung der Hochdosischemotherapie

Die späten Nebenwirkungen der Hochdosistherapie bezogen sich hauptsächlich auf die Nieren und das Nervensystem. Durch das Medikament Vincristin kann es zu einer Schädigung der kleinsten Nerven im Bereich der Finger- und Fußspitzen kommen (periphere Polyneuropathie). Diese Schädigung ist in der Regel milde ausgeprägt und bildet sich nach Ende der Therapie langsam zurück. Bei zwei Patienten waren diese Funktionsstörungen nicht rückgängig. Diese beiden Patienten hatten eine Mega-CHOEP-HDT erhalten. Ein Patient wurde zweifach, der andere dreifach transplantiert. Bei einer Patientin kam es zu einem fokalen Krampfanfall mit Starre der linken Gesichtshälfte, motorischer Aphasie und klonischen Zuckungen des rechten Auges. Bei dieser Patientin war die rechte Iris sowie der Ciliarkörper vom Lymphom befallen.

Die nephrologischen späten Nebenwirkungen führten zu Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention sowie Proteinurie unklarer Genese (ggf. Nephropathie nach Hochdosischemotherapie)

Das Auftreten von Zweitmalignomen oder sekundären myelodysplastischen Syndromen oder sekundären akuten Leukämien war im Nachbeobachtungszeitraum bei keinem der untersuchten Patienten dokumentiert.

4 Diskussion

Durch die initiale Therapie des DLBCL mit anthrazyklinhaltigen Kombinationschemotherapieregimen werden ungefähr 40% bis 50% der Patienten geheilt. Allerdings reagieren 50 bis 60% des Patientenkollektivs entweder refraktär auf die initiale Therapie oder rezidivieren nach einer CR (Fisher et al., 1993).

Eine im Jahre 1995 veröffentlichte prospektiv randomisierte Studie konnte belegen, dass die konsolidierende HDT gefolgt von ASZT bei Patienten mit rezidiviertem aggressiven NHL effektiver ist als eine konventionelle Salvagetherapie (Philip et al., 1995). In diese Studie wurden 215 Patienten mit chemotherapiesensitivem intermediär- oder hochmalignen NHL im Alter von 18 bis 60 Jahren (Median 43 Jahre) im ersten oder zweiten Rezidiv eines DLBCL eingeschlossen. Allen Patienten wurden initial zwei Zyklen des DHAP-Regimes verabreicht, das eine Ansprechrate von 58% bewirkte. Die verbliebenen 109 Patienten mit Therapieansprechen wurden in zwei Gruppen randomisiert, wobei eine Gruppe (54 Patienten) die konventionelle Therapie erhielt und die zweite Gruppe (55) eine hochdosierte Chemotherapie nach dem BEAC-Schema (Carmustin, Etoposid, Cytarabin und Cyclophosphamid) mit einer sich anschließenden autologen Knochenmarkstransplantation erhielt. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich prognostischer Faktoren (histologischer Subtyp, Erst- oder Zweitrezidiv, erhöhte LDH oder Tumorgröße). Das mediane follow-up betrug 63 Monate. Die Ansprechrate nach Knochenmarkstransplantation belief sich auf 84%, die nach der Chemotherapie ohne Transplantation auf 44%. Nach fünf Jahren betrug die Rate des ereignisfreien Überlebens (EFS = event free survival) in der Gruppe der Transplantierten 44%, in der Gruppe nach konventioneller Therapie 12% ($p = 0,001$). Die allgemeine 5-Jahres-Überlebensrate zeigte einen Vorteil der Patienten nach Transplantation von 53% gegenüber den Patienten mit konventioneller Therapie mit 32% ($p = 0,038$). Ein ähnliches Ergebnis bei den Patienten mit primär refraktären aggressiven Lymphomen, die chemosensitiv auf Second-line Therapie waren, wurde von anderen Studiengruppen bestätigt (Kewelramani et al., 2000).

Eine der Ursachen, die den Erfolg der HDT limitiert, ist das Auftreten eines Rezidivs nach Beendigung der Therapie. In dieser Hinsicht sind prognostische Faktoren von grosser Bedeutung, die ein gutes Langzeit-Ergebnis vorhersagen können und die Auswahl der Patienten für die HDT erleichtern. Aus den frühen Studien geht hervor, dass eine erhaltene

Chemotherapiesensitivität auf die Salvage-Chemotherapie einen signifikanten prognostischen Faktor für das Endergebnis darstellt (Hamlin et al., 2003; Shim et al., 2004). Viele Faktoren wie das Vorhandensein von „Bulky disease“, drei oder mehr Chemotherapie-Regime vor der HDT, ein erhöhter LDH-Spiegel, kurze Remissionsphase mit Früh-Rezidiv und hohe Tumorlast sind in Hinblick auf die Therapieergebnisse ebenfalls von prädiktivem Wert (Guglielmi et al., 1998; Hoskins et al., 1997; Prince et al., 1996; Vose et al., 1993). Aufgrund der Heterogenität der verschiedenen Patientenpopulation, die den erhobenen Daten zugrunde liegen, hat jedoch keiner der genannten prognostischen Faktoren eine weitreichende Akzeptanz in der Behandlung *refraktärer* oder *rezidivierter* NHL erlangt. In unserer Evaluation erwiesen sich der Performance-Status und die Chemosensitivität in Bezug auf das Gesamtüberleben in der univariaten Analyse als Einflussgrößen von prognostischer Relevanz. Die Korrelation mit dem Basis-LDH-Wert erwies sich demgegenüber im statistischen Test nur als grenzwertig signifikant. In der multivariaten Analyse blieb die Chemosensitivität der einzige Faktor von zweifelsfreier prognostischer Bedeutung. Die kleine Stichprobe unsere Arbeit begrenzt die Aussagekraft im Vergleich zu anderen großen statistischen Auswertungen.

4.1 Signifikante prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben (OS)

Es existieren Arbeiten von zahlreichen Gruppen, die sich mit der Entwicklung und Auswertung von unterschiedlichen prognostischen Faktoren beschäftigt haben. Der Einfluss dieser prognostischen Faktoren auf das Gesamtüberleben bei den Patienten mit DLBCL ist sehr bedeutsam und bedarf der Diskussion. In dieser Arbeit werden wir die wichtigen prognostischen Faktoren und deren Einfluss auf das Endergebnis sowie die Ergebnisse anderer Arbeiten untereinander vergleichen und einzeln darstellen.

4.1.1 Alter

Chen et al konnten in einer Studie die prognostische Signifikanz des Alters in Bezug auf das OS nachweisen (Chen et al., 2001). Retrospektiv untersucht wurden 35 Patienten mit histologisch transformierten NHL, die eine HDT gefolgt von autologer Stammzell- oder Knochenmarktransplantationen erhielten. Die Mehrzahl der Patienten (69%) hatte ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium (Stadium III und IV) und eine Knochenmarkbeteiligung war häufig (49%). 26 (74%) Patienten waren in PR und 9 (26%) in CR vor der Transplantation. Mit einen medianen follow-

up von 52 Monaten nach Transplantation verstarben 19 (54%) Patienten. Die Todesursache war eine Lymphomprogression bei 19 (54%) Patienten, eine therapieassoziierte Mortalität bestand bei 7 (20%) und eine Myelodysplasie trat in 3 (8%) Fällen auf. Von den fünf therapieassoziierten Todesfällen waren 5 Patienten über 60 Jahre alt und die Todesursache war meistens eine pulmonale Infektion. Das 5-Jahres-Gesamt- bzw. progressionsfreie Überleben lag bei 37 bzw. 36%. In der multivariaten Analyse in Bezug auf verschiedene potenziell prognostische Faktoren (Geschlecht, Anzahl der Chemotherapiezyklen vor Transplantation, Alter, Stadium, Krankheitsstatus vor Transplantation, Remissionsstatus und CR/PR bei Transplantation) wurde keine signifikante Korrelation außer der Beziehung zwischen Alter und OS festgestellt. Diese Studie zeigte somit, dass fortgeschrittenes Patientenalter mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist.

Von besonderer Bedeutung sind die Ergebnisse von Coiffier et al. vom Januar 2002. In einer großen prospektiven randomisierten Phase-III-Studie untersuchte die Arbeitsgruppe im Zeitraum 07/98 bis 03/00, 399 ältere Patienten (60-80 Jahre; Altersmedian 69 Jahre) mit primär unbehandeltem, diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (Stadium II-IV). Die alleinige CHOP-Therapie wurde einer Kombinationstherapie mit CHOP und Rituximab gegenübergestellt. Es konnte gezeigt werden, dass die Rate kompletter Remission (CR) bei den Patienten, welche die Kombinationstherapie R-CHOP erhalten hatten, signifikant höher lag als bei den Patienten mit alleiniger CHOP-Chemotherapie (76% vs. 63%; $p = 0,005$). Diese Studie belegte zweifelsfrei einen signifikanten Anstieg der Ansprechrate sowie eine Verlängerung sowohl des ereignisfreien wie auch des Gesamtüberlebens mit der kombinierten Immun-Chemotherapie in der Primärbehandlung bei älteren Patienten mit aggressivem B-Zell Lymphom. Dieser Therapieansatz wurde bald darauf weltweit als neue Standardtherapie für ältere Patienten mit aggressivem NHL anerkannt. In einem Update von Coiffier et al. 2003 wurden das ereignisfreie Überleben (EFS) und das Gesamtüberleben (OS) mit einem medianen Follow-up von 3,1 Jahren sowie der Zusammenhang zwischen Überleben und eventueller Komorbidität der Patienten erneut analysiert. Es konnte gezeigt werden, dass die Patienten nach R-CHOP-Therapie weiterhin einen signifikanten Überlebensvorteil haben, sowohl bezogen auf das 3-Jahres-EFS (53% vs. 35%; $p = 0,00008$) als auch bezüglich des 3-Jahres-OS (62% vs. 51%; $p = 0,008$). Dieser Benefit war auch bei Patienten mit nennenswerten Komorbiditäten nachweisbar.

Da mit dem konventionellen CHOP-Schema (CHOP-21), das über mehr als drei Jahrzehnte die Standardprimärbehandlung für ältere Patienten mit aggressivem NHL darstellte, nach fünf Jahren nur etwa ein Drittel der behandelten Patienten > 60 Jahre rezidivfrei überlebten, führten Pfreundschuh et al. (2004) im Rahmen der Deutschen Studiengruppe für hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL) eine grosse randomisierte Studie an 689 Patienten im Alter von 61 bis 75 Jahren durch. Hier wurde untersucht, ob die Verkürzung des Therapieintervalls von drei auf zwei Wochen oder die Hinzunahme von Etoposid zum CHOP-Regime (oder die Kombination von beidem) die Prognose von älteren Patienten mit aggressiven NHL verbessern kann. Bei einem medianen Beobachtungszeitraum von 58 Monaten für alle Patienten beliefen sich 5-Jahres-EFS und –OS auf 32,5% und 40,6% nach CHOP-21, und auf 43,8% und 53,3% nach CHOP-14. Die Hinzunahme von Etoposid erwies sich in dieser Studie insbesondere im intervallverkürzten Schema als zu toxisch. Aufgrund der überzeugenden Resultate und des günstigen Toxizitätsprofils wurde die Therapie mit dem wachstumsfaktor-(G-CSF)-unterstützten CHOP-14-Schema als gleichermassen dem CHOP-21-Regime überlegene Standardoption zur Behandlung von älteren Patienten mit aggressiven NHL vorgeschlagen.

In der Nachfolgestudie von 2008, der sogenannten RICOVER-60-Studie, haben Pfreundschuh et al. das in der Vorläuferstudie sich als überlegen erwiesene CHOP-14-Regime mit der Kombinationstherapie desselben Schemas mit Rituximab verglichen. Zusätzlich wurde die Frage untersucht, ob die Gabe von acht gegenüber nur sechs Chemotherapiezyklen einen Vorteil bringt. Hier konnte ein Vorteil für das ereignisfreie, das progressionsfreie und das Gesamt-Überleben für die Hinzunahme von Rituximab zum CHOP-14 Regime gegenüber der alleinigen Chemotherapie nachgewiesen werden, sodass dieses Regime zumindest innerhalb der deutschen Studiengruppe für aggressive NHL für ältere Patienten das bevorzugte Regime darstellt, das als Referenzstandard für neuere Therapiestrategien gelten sollte (Pfreundschuh et al., 2008). Die Untersuchung des Stellenwertes der Intervallverkürzung im Rahmen der kombinierten Immunchemotherapie (d.h. die Frage nach der etwaigen Überlegenheit von R-CHOP-14 gegenüber R-CHOP-21) ist allerdings noch Gegenstand laufender randomisierter Studien.

In einer retrospektiven Kohortenstudie wurde der Zusammenhang zwischen OS und Komorbiditäten bei den Patienten mit Rezidiv-NHL, die eine HDT mit ASZT erhalten hatten, untersucht (Wildes et al., 2008). Das OS und

Toxizität waren bei den beiden Patientenpopulation ähnlich (Patienten > 60 Jahre und < 60 Jahre). Die Begleiterkrankung hatte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

In der hier vorliegenden Patientenpopulation waren 15 Patienten \leq 50 Jahre und 10 Patienten älter. In der univariaten Analyse ($p = 0,604$) konnten wir keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Alter und OS feststellen.

4.1.2 Tumorstadium

Velasques et al. konnten in ihrer Studie 1988 zeigen, dass Patienten in einem weniger fortgeschrittenen Stadium ihrer Erkrankung nach einer Therapie mit dem DHAP-Salvageschema höhere CR- und Überlebensraten aufwiesen als solche mit fortgeschrittenem Tumorwachstum. Bei Patienten mit vorhandener B-Symptomatik zeigte sich eine CR-Rate von 20%, hingegen ergaben sich Raten kompletter Remission von 39%, wenn keine B-Symptomatik vorlag.

Auch Vose et al. untersuchten in ihrer Studie (2001) das Ansprechen auf die Therapie mit R-CHOP u.a. unter Berücksichtigung des Stadiums der Patienten. Hier zeigte sich, dass Patienten im Stadium I oder II eine Ansprechrate von 89% aufwiesen bei einer CR-Rate von 44%, wohingegen Patienten im Stadium III oder IV eine Ansprechrate von 96% und eine CR-Rate von 67% erreichten.

In unserer Studie waren 11 Patienten im Stadium I oder II und 14 Patienten in Stadium III oder IV. Mit einem p-Wert von 0,814 konnte kein signifikanter Zusammenhang in Bezug auf das Gesamtüberleben nachgewiesen werden. Somit konnte die Aussage von Vose et al. bestätigt werden, dass auch bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium gute Therapieergebnisse erzielt werden können.

4.1.3 Der internationale prognostische Index (IPI)

Der IPI gilt weltweit als etablierter Prognosefaktor bei Patienten mit DLBCL (Shipp et al., 1993). Blay et al. (1998) haben die sogenannte „Parma-Studie“ retrospektiv in Hinblick auf die prognostische Aussagekraft des IPI analysiert. Die Autoren konnten die prognostische Signifikanz des aalPI auch bei Patienten mit rezidivierter Erkrankung nachweisen. Es wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen nach dem IPI aufgeteilten Risikogruppen in Bezug auf die 5- Jahres-Überlebensrate bei

den mit DHAP behandelten Patienten festgestellt (48%, 21%, 33% und 0% für IPI 0, 1, 2 und 3; $p = 0,9$). Dagegen war der aalPI nicht in der Lage das Gesamtüberleben in der ABMT- Gruppe vorauszusagen: anhand des aalPI war das 5-Jahres-OS in allen Risikogruppen vergleichbar (51%, 47%, 50% und 50% für IPI 0, 1, 2 und 3; $p = 0,9$). Es darf bei der Interpretation dieser Daten allerdings nicht übersehen werden, dass in dieser Studie nicht nur Patienten mit DLBCL eingeschlossen worden waren sondern auch Patienten mit anderen Lymphomentitäten, sodass die Aussagekraft der Ergebnisse hierdurch deutlich abgeschwächt wird.

In einer weiteren retrospektiven Analyse wurden die Ergebnisse dreier sequentiell zwischen 1993 und 2000 durchgeführter klinischer Studien an insgesamt 150 Patienten mit DLBCL zusammengefasst. Hamlin et al konnten auch in dieser Untersuchung zeigen, dass der zu Beginn einer Salvage-Therapie berechnete „second-line aalPI“ in Hinblick auf das Gesamtüberleben sowie das progressionsfreie Überleben von prognostischer Bedeutung war. Diese Studie konnte weiterhin zeigen, dass das Erreichen einer CR nach konventioneller Salvage-Chemotherapie mit einem besseren Gesamtüberleben verbunden ist als wenn nur eine PR erreicht werden konnte. Dieser Befund ist insofern sehr wichtig, weil es die Hypothese nahelegt, dass möglicherweise das Gesamtüberleben von Patienten mit rezidiviertem aggressiven B-Zell Lymphom durch eine Intensivierung der konventionellen Chemotherapie mit dem Ziel des Erreichens höherer CR-Raten verbessert werden kann.

Eine hohe Remissionsrate konnte in einer Studie mit einer cisplatin-haltigen Salvagechemotherapie nach dem DHAP+Rituximab-Schema bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem NHL gezeigt werden (Mey et al., 2006). Ähnlich konnten Moskowitz et al. (1999) zeigen, dass nach Gabe von drei Zyklen des ICE-Regimes (Ifosamid, Carboplatin und Etoposid) bei Patienten mit rezidivierten oder primär refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphomen (DLBCL) ein Gesamtansprechen (ORR) von ca. 66% und eine CR-Rate von ca. 25% erreicht werden konnten. Kewalramani et al. (2004) führten daraufhin eine Studie durch, in der sie Rituximab in Kombination mit dem ICE-Regime verabreichten (R-ICE). Es wurden 36 Patienten im Alter von 18 bis 72 Jahren untersucht, die alle ein rezidiviertes oder primär refraktäres DLBCL aufwiesen. Nach dem Erhalt von drei Zyklen der Immunochemotherapie R-ICE zeigte sich eine ORR von 78%, eine PR-Rate von 25% und eine CR-Rate von 53%. Im Vergleich mit der historischen Kontrollgruppe (nach den Ergebnissen von Moskowitz et al., 1999) mit ICE alleine ($p = 0,01$) konnten somit eine Verdopplung der

CR-Raten durch Hinzugabe von Rituximab zum ICE-Regime erzielt (53 versus 27%). Ob die Erhöhung der CR-Rate tatsächlich zu verbesserten Überlebensraten führt, bleibt jedoch eine kritische Frage und kann erst nach längerem Follow-up beantwortet werden (Hagemeister et al., 2002).

Vose et al. (2001) untersuchten in ihrer Studie mit CHOP + Rituximab auch, wie sich die Ansprechrate unter der Berücksichtigung des IPI-Scores verhält. Insgesamt erzielten sie bei 33 untersuchten Patienten nach sechs Zyklen der Kombinationstherapie eine Gesamtansprechrate von 94% mit einer CR-Rate von 61% und einer PR-Rate von 33%. Patienten mit einem IPI-Score von 0-1 wiesen eine Gesamtansprechrate (ORR) von 100% und eine CR-Rate von 67% auf, wohingegen eine etwas niedrigere ORR von 89% und eine CR von 56% bei Patienten mit einem IPI-Score ≥ 2 erreicht wurde. Als weitere ungünstige prognostische Faktoren bezüglich des Erreichens einer CR stellten sich eine bei Therapiebeginn vorhandene Tumorgroße ≥ 5 cm, ein erhöhter LDH-Wert, ein Stadium I und II und eine Knochenmarkinfiltration sowie ein höheres Alter der Patienten (>60 Jahre) heraus.

Ein sehr interessantes Ergebnis in unserer Studie war, dass die Patienten mit einem hohen IPI-Score (high- intermediate oder high) kein schlechteres Ergebnis als die mit niedrigem IPI-Score (low oder low- intermediate) hatten. Leider wurde in keiner der oben beschriebenen retrospektiven Studien der IPI-Score als wichtiger prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben mit einbezogen.

In einer retrospektiven Analyse wurden 148 Patienten untersucht, die einheitlich mit dem BEAM-Regime therapiert wurden (Caballero et al., 1997). Hier konnte eine grenzwertige Signifikanz zwischen dem aalPI und dem Gesamtüberleben bei 112 Patienten gezeigt werden. Bemerkenswert in dieser Studie ist, dass sowohl 28 Patienten mit „low-grade“ Lymphomen als auch 16 Patienten mit lymphoblastischen high-grade Lymphomen eingeschlossen waren. Bei einer im Jahr 2005 analysierten retrospektiven Studie wurden 40 NHL-Patienten (inklusive 33 Patienten mit DLBCL) untersucht (Jabbour et al., 2005). Die OS-Rate war 60% für die Patienten der low- oder low-intermediate-Risikogruppe im Vergleich zu 30% für die high-intermediate- oder High-risk-Gruppe.

Bertz et al. (2004) untersuchten 33 chemosensitive Patienten mit high-grade B-NHL, die HDT gefolgt von ASZT als Teil der initialen Therapie bekommen hatten. In Bezug auf den aalPI hatten 23 von 33 Patienten zwei

oder drei Risikofaktoren. Die kumulative Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv nach einem medianen follow-up von 10 Jahren war 16% für 31 von 33 Patienten mit CR. Das OS bei einem medianen follow-up von 122 Monaten lag bei 79%. Diese Studie wies darauf hin, dass eine Up-front-HDT mit ASZT bei chemosensitiven Patienten einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben im Gegensatz zur in der Vergangenheit beschriebenen alleinigen konventionellen Chemotherapie haben könnte. Darüberhinaus wurde dargestellt, dass das Langzeitüberleben der high-risk (2-3 Risikofaktoren) Patienten durchaus mit dem der low-risk Patienten (0-1 Risikofaktoren) vergleichbar ist. Ein ähnliches Ergebnis haben wir in unserer Studie auch erzielt.

Allerdings weisen alle beschriebenen Studien inklusive unserer eigenen eine zu kleine Fallzahl auf, um eine definitive Aussage zur prognostischen Bedeutung des internationalen prognostischen Index in der Rezidivtherapie mittels HDT und nachfolgender ASZT in Bezug auf das Gesamtüberleben machen zu können.

4.1.4 Chemosensitivität und Krankheitsstatus vor der Transplantation (CR vs kein CR)

Prince et al. (1996) konnten zeigen, dass der Remissionsstatus vor der Transplantation bei 81 Patienten mit aggressivem NHL den höchsten Vorhersagewert für das Endergebnis hatte. Patienten mit unvollständigem Ansprechen auf die Erstlinientherapie und Patienten mit rezidivierter Erkrankung, die nur eine PR mit konventioneller Salvage-Chemotherapie erzielt hatten, hatten ein deutlich schlechteres Ergebnis nach einer HDT mit ASZT als jene Patienten, die im Status einer CR transplantiert wurden. Im Gegensatz dazu konnte in einer retrospektiven Untersuchung an 123 Lymphom-Patienten in Hinblick auf den Remissionstatus vor der Transplantation kein Bezug zum krankheitsfreien Überleben nachgewiesen werden (Mahendra et al., 1996). Allerdings waren die Ergebnisse dieser Studie aufgrund der Heterogenität der in dieser Patientenpopulation vorliegenden Histologien wenig aussagekräftig.

Studien zur HDT mit ASZT bei Patienten mit Induktionsversagen, d.h. Nicht-Erreichen einer CR nach der konventionellen Induktionschemotherapie, haben progressionsfreie Überlebensraten von 27-69% gezeigt (Martelli et al., 1996; Mills et al., 1995; Rodriguez et al., 2004). Die umfangreichsten Therapieerfahrungen bei Patienten mit aggressivem NHL, die eine autologe Transplantation wegen Nicht-

Erreichens einer CR nach konventioneller Erstlinientherapie erhalten hatten, wurde von Vose et al. 2001 publiziert: in dieser retrospektiven Analyse von 184 Fällen aus einem grossen autologen Blut- und Knochenmarkstransplantations-Register fand sich eine Fünf-Jahres-Wahrscheinlichkeit für das PFS und OS von 31 bzw. 37%. Vor allem chemosensitive Patienten mit gutem Performance-Status, jüngere Patienten (≤ 55 Jahre), Patienten mit nur 1-2 voraus gegangenen Chemotherapie-Regimen in der Vorgeschichte und solche, die eine involved-field Strahlentherapie vor oder nach Transplantation erhalten hatten, profitierten von diesem Therapieansatz.

Folglich wurde die HDT von vielen Ärzten für Patienten mit primär refraktärer Erkrankung als eine gute therapeutische Option akzeptiert, vorausgesetzt, dass eine Chemosensitivität auf die zuvor verabreichte konventionelle Salvage-Therapie noch vorhanden war. Diese Ergebnisse wurden in einer retrospektiven spanischen Studie bestätigt, in der 114 Patienten, die keine CR in der Erstlinieninduktionstherapie erzielt hatten und eine HDT/ASZT als Salvage-Chemotherapie erhielten (Rodriguez et al., 2004). Die 60% Drei-Jahres-Gesamtüberlebensrate bei Patienten mit rezidivierter Erkrankung in unsere Studie korreliert gut mit den Ergebnissen der oben beschriebenen Studien mit 45-60% Langzeitüberlebenden.

Im Gegensatz dazu sind die Ergebnisse von chemorefraktären Patienten im engeren Sinne sehr schlecht. Die 5- Jahres Überlebensrate liegt ungefähr bei nur noch 10% in den meisten publizierten Studien (Josting et al., 2000; Vose et al., 1993; Saez et al., 1994; Freedman et al., 1993; Rapoport et al., 1993). In der „PARMA-Studie“ erhielten 18 Patienten, die nicht mehr auf zwei zuvor verabreichte konventionelle Zyklen einer Salvagetherapie nach dem DHAP-Regime angesprochen hatten, trotzdem eine HDT mit ABMT. Bemerkenswerterweise profitierten zumindest Patienten mit einem niedrigen IPI-Risikoscore von der autologen Transplantation im Vergleich zu den Patienten, die keine HDT/ASZT erhalten haben (Blay et al., 1998). Glossman et al. haben im Jahr 2005 über ihre Erfahrung mit Tandem-Transplantation bei Patienten mit primär refraktären oder rezidivierten Lymphomen, die refraktär auf Salvage-Chemotherapie waren, berichtet. Die Tandem-Transplantation bot zumindest noch eine kleine Heilungschance für einige wenige Patienten in dieser Studie, so dass nicht primär alle Patienten mit fehlender Chemosensitivität kategorisch von einer Transplantation ausgeschlossen werden sollten. Dies gilt ins besondere für junge Patienten.

Besondere Aufmerksamkeit sollte den Patienten mit primär refraktärer Erkrankung oder chemotherapierefraktärem Rezidiv geschenkt werden. Die Rolle der HDT mit ASZT ist für diese Patienten bis jetzt nicht eindeutig definiert worden. Eine Ursache dafür ist, dass wir bis zum heutigen Datum keine randomisierte Studien für diese Patienten haben. Darüberhinaus ist die prognostische Bedeutung der Chemosensitivität in den vorhandenen Studien, aufgrund des Einschlusses von Patienten mit unterschiedlichen Histologien und insbesondere der verschiedenen Definitionen für das Vorliegen einer „refraktären“ Erkrankungssituation, verzerrt. Obschon wir uns unter Berücksichtigung der kleinen Fallzahl der nur begrenzten Aussagekraft unserer Studie bewusst sind, möchten wir die hier vorgenommene differenzierte Einteilung in Bezug auf den Krankheitsstatus und den Grad einer noch erhaltenen Chemosensitivität als eine Stärke unserer Studie in den Vordergrund heben.

Die Ergebnisse einer retrospektiven Analyse von 57 aus insgesamt 425 Patienten mit rezidierten oder refraktären Lymphomen (17 M. Hodgkin, 26 aggressives NHL, 14 indolentes NHL), die noch ein *zweites* Salvage-Regime nach Versagen des *ersten* Salvage-Regimes erhalten haben, sind sehr hilfreich zur Einschätzung der Relevanz von Chemosensitivität in der Therapie refraktärer NHL: Von 15 Patienten mit SD nach erster Salvage-Therapie haben fünf Patienten (33%) auf die zweite Salvage-Therapie angesprochen. In der Gruppe der Patienten mit PD hat nur ein Patient (4%) von 24 nach der ersten Salvage-Therapie auf die zweite Salvage-Chemotherapie angesprochen (Ardeschna et al., 2005). Die 3-Jahres Überlebensrate in der ersten Gruppe war 25% im Gegensatz zur zweitgenannten Gruppe mit nur 4% (der einzige Patient, der länger als drei Jahre in dieser Gruppe überlebt hatte, hatte ein indolentes Lymphom). Diese Ergebnisse stimmen mit unseren Beobachtungen gut überein: Alle Patienten unserer Studie mit PD nach Salvage-Chemotherapie sind innerhalb von acht Monaten nach HDT/ASZT gestorben. Insofern stützen unsere Ergebnisse die Empfehlung, dass Patienten mit PD nach konventioneller Salvage-Chemotherapie generell nicht Kandidaten für eine HDT mit nachfolgender ASZT sein sollten.

4.1.5 Extranodale Beteiligung

Eine retrospektive Studie von 82 Patienten mit Rezidiv oder refraktärer Hodgkin Krankheit, welche eine HDT mit ASZT erhalten hatten, zeigte, dass eine extranodale Beteiligung und ein refraktärer Krankheitsstatus vor der Transplantation signifikante prognostische Faktoren für PFS, EFS und

OS waren (Neben et al., 2000). Vor der Transplantation waren 36 Patienten in CR, 34 in PR und 12 waren refraktär nach Salvage-Therapie. Das progressionsfreie Überleben (PFS), Gesamtüberleben (OS) und ereignisfreie Überleben nach 5 Jahren für das gesamte Patientenkollektiv war 63%, 61% und 54%. Keiner der refraktären Patienten hatte mehr als 3,5 Jahre überlebt. Die multivariate Untersuchung ergab, dass die extranodale Beteiligung und der Krankheitsstatus vor der Transplantation die besten Prädiktoren für das Überleben waren. In unserer Studie wurde kein direkter Zusammenhang zwischen extranodaler Beteiligung und OS beobachtet.

4.1.6 Lymphomgröße („Bulky disease“) und Performance Status

„Bulky disease“ und schlechter Performance Status werden als prognostisch ungünstige Faktoren angesehen (Phillips et al., 1990; Peterson et al., 1990; Freedman und Nadler, 1993; Bosly et al., 1992; Takvorian et al., 1987; Conde et al., 1994; Milpied et al 1994). Andererseits gibt es zahlreiche Studien, die nur eine grenzwertige Abhängigkeit des Gesamtüberlebens von der Tumormasse sowie des Performance Status in Bezug auf das Gesamtüberleben nahe legen (Prince et al., 1995; Guglielmi et al., 1998; Hoskins et al., 1997; Vose et al., 1993).

Eine japanische Studie zeigte, dass eine große Tumormasse, d.h. „Bulky disease“ ein wichtiger prognostischer Faktor bei Patienten mit lokalisiertem aggressivem NHL ist (Ouchi et al., 2000). Ein verkürztes Chemotherapieregime gefolgt von Radiatio führte zum Langzeitüberleben bei diesen Patienten mit aggressivem Lymphom mit extranodaler Beteiligung und 0-1 Risikofaktoren. Bereits die Studie von Velasquez et al. (1988) zeigte, dass Patienten mit kleinerer Tumormasse ein besseres Ansprechen (CR = 47%) auf die angewendete DHAP-Therapie hatten als Patienten mit großer Tumormasse (CR = 3%). Coiffier et al. beschrieben 1998 in ihrer Studie, dass ein Zusammenhang zwischen der Ansprechrate auf die Rituximab-Therapie und dem histologischen Subtyp bestand, und dass eine große Tumormasse (> 5 cm) prognostisch ungünstiger war. Das Ansprechen beim diffus großzelligen B-Zell Lymphom lag bei 37%, Patienten mit Mantelzell-Lymphom oder nicht näher spezifizierten Entitäten sprachen zu 33% bzw. nur zu 11% auf die Therapie an. Bei einer Tumormasse < 5 cm Durchmesser konnte eine Ansprechrate von 46% erzielt werden, bei 5-10 cm Durchmesser von 21% und ≥ 10 cm 0%.

Bei der Studie mit CHOP+Rituximab von Vose et al. 2001 war ebenfalls ein Zusammenhang zwischen dem Tumordurchmesser und der Rate kompletter Remissionen erkennbar. In 92% der Fälle wurde bei einem Durchmesser von < 5 cm eine CR erreicht, lediglich in 50% der Fälle bei 5-10 cm Tumorgöße und bei Patienten mit Tumorgößen > 10 cm kam es nur zu partiellen Remissionen. Bezüglich des histologischen Subtyps beliefen sich die kompletten Remissionen sowohl beim diffus großzelligen B-Zell-Lymphom als auch bei anderen Entitäten auf 50%.

Bis dato gibt es in der aktuellen Literatur keine einheitliche Meinung bezüglich der prognostischen Faktoren Tumorgöße und Performance Status. In unserer Evaluation wurde nur eine grenzwertige Korrelation zwischen dem Performance Status und dem Gesamtüberleben festgestellt. In der univariaten Analyse waren die p-Werte für Performance Status und „Bulky disease“ 0,038 sowie 0,485. Aufgrund der grenzwertigen Signifikanz des Performance Status in der univariaten Analyse wurde eine multivariate Analyse durchgeführt. Hier war das Ergebnis mit $p = 0,082$ nicht signifikant. Die Tumorgöße hatte in der univariaten Analyse keine Korrelation zum Gesamtüberleben gezeigt. Somit wurde ein Zusammenhang zwischen der Lymphomgröße und dem Therapieerfolg nicht festgestellt.

4.2 HDT als First-line Therapie vs. Rezidivtherapie

Der Einsatz der HDT mit ASZT im Rahmen der Primärtherapie erwies sich besonders bei Patienten mit initial intermediär hohem oder hohem Risiko nach dem IPI als sehr effektiv. Hier hat die HDT in einigen Studien deutlich bessere Ergebnisse als die konventionelle Chemotherapie erzielt (Haioun et al., 2000; Kluin-Nelemans et al., 2001; Cortelazzo et al., 1999; Fanin et al., 2000; Pettengell et al., 1996). Jedoch wird der Stellenwert der HDT/ASZT im Rahmen der First-line Therapie kontrovers diskutiert. In vielen großen prospektiven randomisierten Studien waren die Ergebnisse sehr widersprüchlich (Gianni et al., 1997; Milpied et al., 2004; Martelli 1996., 1996; Hairoun et al., 1997; Santini et al., 1998; Kaiser et al., 2002; Martelli et al., 2003; Gisselbrecht et al., 2002; Verdonck et al., 1995). In einer Meta-Analyse von elf randomisierten Studien, in der die HDT gefolgt von ASZT mit der konventionellen Chemotherapie verglichen wurde, waren die Ergebnisse mit HDT/ASZT für jene Patienten der konventionellen Therapie überlegen, die initial ein hohes oder intermediär-hohes Risiko nach dem IPI hatten und zuvor eine maximale Tumorreduktion mittels konventioneller Therapie erzielt hatten (Strehl et al., 2003). Die HDT konnte jedoch auf dem Boden der vorliegenden Daten für keine definierbare

Subgruppe als Standard-Erstlinientherapie aggressiver B-Zell-NHL empfohlen werden.

In einer 2008 publizierten Metaanalyse wurde erneut überprüft, ob HDT mit ASZT als Erstlinientherapie bei Patienten mit aggressivem NHL das Gesamtüberleben verbessert (Greb et al., 2008). 15 randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 3079 Patienten wurden für die Meta-Analyse untersucht. Die therapieassoziierte Mortalität war mit 6,0% in der HDT-Gruppe nicht signifikant höher als in der konventionellen Chemotherapiegruppe (OR = 1,33; $p = 0,14$). In 13 Studien mit insgesamt 2018 Patienten wurde in der HDT-Gruppe im Vergleich zur konventionell behandelten Gruppe eine signifikant höhere CR-Rate erreicht (OR = 1,32; $p = 0,004$) gezeigt. Jedoch hatte der Einsatz der HDT verglichen mit der konventionellen Chemotherapie keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben. In Subgruppenanalysen fand sich unter Berücksichtigung von Daten aus 12 entsprechend auswertbaren Studien auch innerhalb der nach dem IPI-Score aufgeteilten Risikogruppen kein Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben zwischen den beiden Therapiegruppen (low und low-intermediate Risiko, $p = 0,09$; high-intermediate and high Risiko IPI, $p = 0,71$). Das ereignisfreie Überleben (EFS) war ebenfalls nicht unterschiedlich ($p = 0,31$). Die anderen möglichen Prognosefaktoren wie z.B. der Anteil der Patienten mit DLBCL, Art des gewählten HDT-Regimes, Remissionsstatus vor der HDT wurden auch untersucht, jedoch wurde kein Zusammenhang zwischen diesen Faktoren und Analyseergebnissen festgestellt.

Allerdings sind die auf den gepoolten Daten der unterschiedlichen Studien basierenden Ergebnisse durch die Heterogenität der Patientenkollektive und des Studiendesigns erschwert, wenn nicht gar unmöglich. Eine vor kurzem publizierte monozentrische Studie analysierte retrospektiv 47 Patienten unter 65 Jahren, die wegen eines aggressiven NHL (unterschiedliche Histologien) mittels HDT gefolgt von ASZT als Erstlinientherapie behandelt wurden (Vranovsky et al., 2008). Eine CR-Rate von 79% und ein 5-Jahres progressionsfreies Überleben von 66% wurden festgestellt. Bei einem medianen follow-up von 35 Monaten wurde das 5-Jahres-Gesamtüberleben mit 59% geschätzt. Es waren vier therapieassoziierte Todesfälle aufgetreten. 29 von 47 Patienten sind weiterhin in CR. Auch mit diesen Daten konnte noch einmal belegt werden, dass die HDT mit ASZT als Erstlinientherapie bei aggressivem NHL mit schlechter Prognose sehr effektiv sein kann und eine Vielzahl von Patienten auf diese Weise geheilt werden können. Die Ergebnisse unserer

Studie ergaben ebenfalls ein hohes geschätztes 3-Jahres Gesamtüberleben für jene Patienten, die im Rahmen der Erstlinientherapie mittels HDT/ ASZT behandelt wurden. In der Gruppe der Patienten mit „Up-front“ Therapie wurde bei 87,5% eine CR nach HDT erreicht. Das 3-Jahres Gesamtüberleben wurde auf 87,5% geschätzt. Dies deutet ebenfalls auf eine gute Prognose für die Patienten in der „Up-front“ Therapiegruppe nach HDT/ASZT hin.

4.3 Therapieerfolg und Remissionsdauer

In unserer Analyse waren nicht nur Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung eingeschlossen sondern auch acht Patienten (32%), die HDT mit ASZT als Erstlinientherapie bzw. HDT als konsolidative Therapie nach Erreichen eines CR nach einer primären konventionellen Chemotherapie erhalten hatten. Insofern stimmen unsere Ergebnisse mit den oben beschriebenen Ergebnissen anderer Autoren mit medianen OS-Raten zwischen 46-81% und einer medianen Beobachtungszeit zwischen 36-60 Monaten überein. Dies ist eine wichtige Erkenntnis, wenn man berücksichtigt, dass sechs von acht Patienten in dieser Gruppe zur intermediär-hohen bzw. hohen Risikogruppe in Bezug auf den IPI gehören. Bei allen acht Patienten wurde ein erhöhter LDH Spiegel vor der Hochdosistherapie festgestellt.

Die Ergebnisse der HDT mit ASZT bei rezidivierten oder refraktären Patienten mit erhaltener Chemosensibilität stimmten ebenfalls im wesentlichen mit den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen aus anderen Studien überein. Es waren vier Patienten in der primär refraktären und fünf Patienten in der rezidivierten Gruppe. Die geschätzten 3-Jahres Überlebensraten lagen bei 50% und 60%. Diese Überlebensanalysen sind wertvoll, weil sie von einem homogenen Patientenkollektiv mit gleichen Histologien erhoben worden sind.

Da die Überlegenheit der HDT mit ASZT als Erstlinientherapie bei Patienten mit aggressiven NHL nach wie vor nicht bewiesen ist, bleibt dieser Therapieansatz weiterhin experimentell und bedarf weiterer Forschungen und Diskussionen. Andererseits stellt die HDT mit ASZT bei Patienten mit rezidivierter bzw. refraktärer Erkrankung und erhaltener Chemosensibilität die Therapie der Wahl dar.

4.4 Komplikationen der Hochdosischemotherapie

4.4.1 Therapieassoziierte Mortalität

Bezüglich der therapieassoziierten Mortalität ergibt sich für unser Patientenkollektiv eine Rate von 12%. Alle drei Patienten sind aufgrund einer Sepsis verstorben. Dieser Wert ist, verglichen mit den Beobachtungen anderer Untersucher, als recht hoch zu bezeichnen. In einer Studie von Philip et al. (1995) wurden 214 Patienten mit rezidiviertem NHL behandelt. 54 Patienten bekamen eine konventionelle Chemotherapie mit Radiotherapie, 55 Patienten erhielten eine HDT mit autologer Knochenmarktransplantation (ABMT). Drei Patienten von der Gruppe der transplantierten Patienten sind aufgrund der therapieassoziierten Mortalität verstorben. Von den Nicht-Transplantierten ist keiner gestorben. Die Todesursachen waren septischer Schock, Pilzinfektion und kardiologische Toxizität bei den drei verstorbenen Patienten. Ein weiterer Patient verstarb nach 406 Tagen aufgrund einer Lungeninfektion. Die Todesursache wurde der späten Nebenwirkung der HDT zugeschrieben.

In der Studie von Blay et al. (1998) bekamen 18 Patienten mit NHL eine HDT mit ASZT oder ABMT. Kein einziger Patient ist aufgrund einer therapieassoziierten Toxizität verstorben. Prince et al (1995) haben 81 Patienten mit NHL und HDT mit ASZT/ABMT untersucht. Die therapieassoziierte Mortalität betrug 9,8%. Fünf Todesfälle wurden auf eine Sepsis und die restlichen auf eine interstitielle Pneumonie, eine veno-occlusive Krankheit und eine hämorrhagischer Diathese zurückgeführt. Die transplantationsassoziierte Mortalität war eng mit dem Krankheitsstatus vor der Transplantation verbunden (2/51 in CR vs 6/30 in PR, $p = 0,02$). In einer Studie an 522 Patienten mit DLBCL und 223 Patienten mit follikulärem Lymphom (FL) wurden die Patienten mit sequentieller HDT mit oder ohne Rituximab therapiert (Tarella et al., 2008). 355 Patienten (90%) in der R⁻-Gruppe (ohne Rituximab) sowie 309 Patienten (88%) in der R⁺-Gruppe (mit Rituximab) beendeten die ASZT. Die frühe behandlungsbedingte Mortalität betrug 3,3% in der R⁻-Gruppe und 2,8% in der R⁺-Gruppe ($p =$ nicht signifikant). Es ist jedoch anzumerken, dass ein direkter Vergleich der Mortalitätsraten verschiedener Studien aufgrund der Vielzahl an Unterschieden in Bezug auf Aspekte wie Patientenselektion, Hochdosisregime, Art und Ausmaß der Vorbehandlung etc. kaum möglich ist. Trotzdem soll der Versuch, Gemeinsamkeiten und Unterschiede herauszuarbeiten, in dieser Zusammenstellung nicht fehlen. Als Tatsache ist sicher festzustellen, dass die therapieassoziierte Mortalität bei den

Patienten, die mit einer HDT und ASZT behandelt werden, deutlich höher ist als bei Patienten, die ausschliesslich mit konventioneller Chemotherapie therapiert werden.

4.4.2 Infektionen

Obwohl lange Phasen schwerer Neutropenien und eine dauerhafte Beeinträchtigung der Immunkompetenz, wie sie im Rahmen der allogenen Knochenmarkstranplantation beobachtet werden, im Zusammenhang mit der Transplantation autologer Blutstammzellen nicht in gleichem Maße anzutreffen sind, sind Infektionen eine Hauptursache von Morbidität und Mortalität dieser Behandlungsform. Philipp et al. (1995) haben über eine hohe Morbidität nach einer HDT und ABMT (49 Patienten) berichtet. Es wurde ein Fall von septischem Schock, 30 Episoden von bakteriellen Infektionen, sechs Pilzinfektionen, fünf Fälle von renalen Toxizitäten, vier Fälle von hepatischen Toxizitäten und drei Fälle von Pneumonien beschrieben. 27 Patienten hatten eine Mukositis (Grad 3 bei 7 Patienten), 16 Diarrhöe (Grad III bei 6) und ein Patient entwickelte eine Grad IV Kardiotoxizität. Die Morbidität war leichter ausgeprägt bei den Patienten, die mit einer konventionellen Chemotherapie behandelt wurden (54 Patienten). Es gab einen Fall von septischem Schock, sechs Episoden von bakteriellen Infektionen, zwei virale Infektionen, eine Pilzinfektion, drei Pneumonien und eine hepatische Toxizität. Vier Patienten hatten eine Mukositis, drei eine Diarrhöe (Grad III bei einem Patient) und zwei zeigten kardiologische Toxizitäten (Grad I bei den beiden). Nur die nephrologische Toxizität war in dieser Gruppe schwerer ausgeprägt als in der vorherigen Gruppe. 14 Patienten wiesen (Grad III= 1) eine nephrologischen Toxizitäten auf. Gil et al. (2007) haben infektiöse Komplikationen in der Neutropeniephase nach der HDT und ASZT untersucht. 314 Patienten wurden mit unterschiedlichen Lymphom-Erkrankungen in einer monozentrischen Studie behandelt. Infektiöse Komplikationen in der Neutropeniephase wurden bei 92,3% der Patienten festgestellt. Fieber unklarer Genese wurde bei 51,7% der Patienten, klinisch dokumentierte Infektionen bei 9,3% und mikrobiologisch festgestellte Infektionen bei 38,9% Patienten dokumentiert.

In unseren Untersuchungen kam es bei 35 von 47 durchgeführten Transplantationen zu infektiösen Komplikationen (74,4%), wobei alle als febrile Infektionen zu bewerten sind. Der überwiegende Anteil dieser Komplikationen wurde als Fieber unklarer Genese klassifiziert (25 von 35, 57,1%), von den dokumentierten Infektionen wurden drei (8,5%)

mikrobiologisch und sieben (20%) klinisch festgestellt. Insgesamt fanden sich zwei Katheterinfekte (*Staphylococcus aureus*), vier Pneumonien, eine Bacteriämie, eine Cholezystitis, eine Appendizitis und eine neutropenische Enterokolitis. Die hohe Infektionsrate hängt von vielen Faktoren ab, welche wir im Folgenden besprechen werden.

4.4.2.1 Engraftmentdauer

Aufgrund der physiologischen Funktionen, die die neutrophilen Granulozyten als Teil der zellulären Immunantwort im Rahmen von Infektionen erfüllen, liegt es nahe anzunehmen, dass bei längerer Neutropeniedauer mit erhöhter Infektionsgefahr zu rechnen ist. Bodey et al. (1996) beschrieben ein umgekehrt proportionales Verhältnis zwischen Häufigkeit und Schwere von Infektionen und der Neutrophilenkonzentration. Zusätzlich definierten sie eine protrahierte Neutropenie (z.B. eine Neutropenie $< 500/\mu\text{l}$ länger als 10 Tage) als immanenten Risikofaktor für aufkommende Infektionen. Blay et al. (1998) haben bei 18 Patienten von einer Neutropenie- und Thrombozytopeniedauer von 13 Tagen berichtet. Prince et al. (1995) haben bei allen 62 Knochenmarktransplantierten Patienten eine Aplasiephase (Neutrophile Granulozyten $\leq 0,5 \times 10^9/\text{l}$) von 15 Tagen und eine Thrombozytopeniedauer ($\leq 20 \times 10^9/\text{l}$) von 35 Tagen festgestellt. In der Studie von Gil et al. (2007) wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen Neutropeniedauer und Infektionsrate festgestellt ($p < 0,001$). Unsere Patienten hatten eine mediane Granulozytopeniedauer von zehn Tagen und eine Thrombozytopeniedauer von neun Tagen. Dieser Befund ist somit mit den publizierten Ergebnissen anderer Autoren vergleichbar.

4.4.2.2 Transplantatgröße

Die Menge transplantierte CD 34⁺-Zellen hat einen Einfluss auf die Engraftmentkinetik der Neutrophilen und Thrombozyten. Somit liegt es nahe zu vermuten, dass auch die Infektionsrate durch die Transplantatgröße beeinflusst wird. Die Auswertungen verschiedener Studien kommen jedoch zu unterschiedlichen Ergebnissen. Manche Arbeiten konnten keinen positiven Effekt der höheren CD 34⁺ Zellzahl auf die Infektionsrate nachweisen (Ketterer et al., 1999; Offidani et al., 1999). Ketterer et al. beobachtete eine erhöhte Infektionsrate bei den Patienten, die $\leq 2,5 \times 10^6$ CD 34⁺-Zellen erhielten, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Schulman et al. (1999) berichtete, dass die Patienten mit einer Transplantatgröße $< 5 \times 10^6$ CD 34⁺-Zellen/kg im Mittel drei Tage mehr

Antibiotikatherapie und 0,75 Tage mehr Antimykotikatherapie ($p < 0,0001$) brauchten. In unserer Studie haben acht Patienten $< 2,5$ und 16 Patienten $\geq 2,5 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg erhalten. Es wurde dabei kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Menge transfundierter CD34⁺-Zellen und der Häufigkeit infektiöser Komplikationen während der neutropenischen Phase festgestellt.

4.4.2.3 Schweregrad der Mukositis

MaCann et al. (2008) haben in einer multizentrischen Studie die Wahrscheinlichkeit einer oralen Mukositis bei 197 Patienten mit Multiplem Myelom (MM) und NHL nach einer HDT mit ASZT untersucht. Eine schwere orale Mukositis (WHO Grad III und IV) wurde bei 44% der Patienten beobachtet. Die Dauer der schweren Mukositis (Mittelwert 5,4 Tage) korrelierte mit der Engraftmentdauer. Verschiedene Parameter wie z.B. die Opioidgabe ($p < 0,001$), parenterale Ernährung ($p < 0,001$) und Antibiotikagabe ($p = 0,045$) hatten einen signifikanten Zusammenhang mit dem Schweregrad der Mukositis. Wir haben bei 5 von 25 Patienten (20%) eine schwere orale Mukositis festgestellt. Dieser Prozentsatz ist relativ klein im Vergleich mit den in der Literatur beschriebenen Daten. Eine Erklärung dafür könnte die gute Supportivtherapie in der Neutropeniephase sein.

4.4.2.4 Alter

Der alternde Mensch erscheint aufgrund seiner konstitutionellen Unterschiede und der beginnenden Verschlechterung von Funktionen einzelner Organsysteme auch in Bezug auf das Auftreten von Infektionen einer dosisintensiveren Chemotherapie gefährdeter zu sein. Eine Mehrzahl von Studien haben allerdings keine signifikanten Änderungen der Infektionsrate bei steigendem Lebensalter zeigen können (Hoffmann et al., 2001; Ketterer et al., 1999; Offidani et al., 1999). Lediglich in der Arbeit von Fujii et al. (2002) wurde eine signifikant höhere Anzahl an Infektionen in der Subgruppe der > 50 -jährigen Patienten beobachtet. In unserer Arbeit konnten wir keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Alter und Häufigkeit von Infektion feststellen.

4.5 Späte Nebenwirkungen der Hochdosischemotherapie/ASZT

Um einen möglichen Einfluss von Hochdosischemotherapie mit ASZT auf das Entstehen von Sekundärneoplasien beurteilen zu können, ist ein längeres Follow-up notwendig. In unserer Studie haben wir bis jetzt kein

sekundäres myelodysplastischen Syndrom/ akute myeloische Leukämie (MDS/AML) dokumentiert.

Es gibt aber zahlreiche Studien, die den Zusammenhang zwischen hoch dosierter Chemotherapie mit nachfolgender ASZT und dem Risiko einer sekundären Neoplasie schildern. Park et al. (2000) haben über 395 Patienten mit MH und NHL berichtet, die mehrere Zyklen Chemotherapie vor ASZT erhielten. Elf Patienten (2,8%) entwickelten ein MDS/AML. Die mediane Zeit des Auftretens einer sekundären Neoplasie war 32 Monate nach ASZT und 71 Monate nach Erstdiagnose. Fünf von elf Patienten hatten eine lokalisierte Radiatio und fünf weitere haben eine Ganzkörperbestrahlung als Konditionierungsregime vor der ASZT erhalten. Diese Studie legt nahe, dass ein kumulatives leukämogenes Potential aufgrund einer Radiatio/Chemotherapie vor ASZT bedeutsamer ist als die ASZT selbst. Eine retrospektive Studie von der Universität Chicago mit 649 Patienten konnte zeigen, dass sieben Patienten (1,1%) nach 5,5 Jahren (mediane Zeit nach Erstdiagnose) ein therapieassoziiertes sekundäres Malignom entwickelten (Sobecks et al., 1999). Ein Patient hatte eine akute lymphoblastische Leukämie und die anderen 6 hatten ein MDS/AML. Alle sieben Patienten hatten klonale cytogenetische Aberrationen. Nach der gleichen Latenzperiode besteht auch bei den Patienten mit einer alleinigen konventionellen Chemotherapie die Gefahr ein sekundäres Malignom zu entwickeln.

Eine vor kurzem durchgeführte multizentrische Studie der GOELAMS-Gruppe (Studie von leukämischen und anderen Erkrankungen des Blutes) randomisierte 172 Patienten mit folliculären Lymphom, die entweder mit Immunchemotherapie oder HDT mit ASZT behandelt wurden (Gyan et al., 2005 und 2008). Die Konditionierung wurde mit Ganzkörperbestrahlung und Cyclophosphamid durchgeführt. Nach Langzeit follow-up war das 9- Jahres Gesamtüberleben in beiden Gruppen ungefähr gleich (76% für die HDT und 80% für die Immunchemotherapie). Das 9- Jahres PFS war in der HDT Gruppe höher als in der konventionellen Chemotherapiegruppe (64% vs. 39%; $p = 0,004$). Ein PFS-Plateau wurde bei der HDT nach sieben Jahren beobachtet. In der multivariaten Analyse wurden das OS und PFS von dem ECOG Performance-Status sowie vom Ausmass der nodalen Beteiligung beeinflusst. Sekundäre Malignome waren nach HDT häufiger als nach konventioneller Chemotherapie (6 MDS/AML und 6 Zweitmalignome bei der HDT vs 1 AML bei konventioneller Chemotherapie, $p = 0,01$). Somit haben die Autoren zeigen können, dass in Hinblick auf das progressionsfreie Überleben Patienten mit folliculärem Lymphom von der HDT/ASZT im

Vergleich zur konventionellen Therapie profitieren können. Trotzdem wird aufgrund höherer Akuttoxizität und höherer Raten von Zweitmalignomen die HDT/ASZT nicht die bevorzugte Wahl in der Erstlinientherapie sein.

4.6 Schlußfolgerung

Die Ergebnisse dieser Studie belegen, dass die HDT mit ASZT eine sehr effektive Therapie zur Behandlung des diffus grosszelligen B-Zell-Lymphoms darstellt und ihr Einsatz im chemotherapiesensitiven Rezidiv bzw. bei Refraktärität (mit erhaltener Chemotherapiesensibilität) auf die konventionelle Erstlinientherapie und möglicherweise auch in bestimmten Hochrisikosituationen im Rahmen der Erstlinientherapie gerechtfertigt ist. Der Einsatz als Teil der Erstlinientherapie sollte aufgrund der uneinheitlichen Datenlage jedoch klinischen Studien vorbehalten bleiben. Mit der HDT werden hohe Remissionsraten erreicht, wobei die Mehrheit der ansprechenden Patienten eine gute Langzeit-Prognose hat. Andererseits gewinnen refraktäre bzw. rezidierte Patienten mit chemotherapierestistenter Erkrankung keinen Nutzen durch die HDT mit ASZT. Bei diesen Patienten sollten palliative oder experimentelle Therapieverfahren in Betracht gezogen werden.

5. Zusammenfassung

Die Hochdosischemotherapie (HDT) mit autologer Stammzelltransplantation (ASZT) spielt in der Behandlung aggressiver Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) eine wichtige Rolle. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Ergebnisse einer umfangreichen retrospektiven Auswertung sämtlicher Patienten mit diffus großzelligem Non-Hodgkin-Lymphom (DLBCL), die im Zeitraum zwischen 1996 und 2004 an der Universitätsklinik Bonn mittels HDT und nachfolgender ASZT behandelt worden sind, zu präsentieren und zu diskutieren.

Insgesamt wurden im genannten Zeitraum 25 Patienten (mittleres Alter: 43 Jahre) mit diffus großzelligem B-Zell Lymphom mittels HDT gefolgt von ASZT behandelt. Bei acht Patienten erfolgte die HDT als fest geplanter Bestandteil der Erstlinientherapie (sogenannte „up-front“-HDT). Zehn Patienten wurden wegen inkompletten Ansprechens (d.h. wegen Nicht-Ereichens einer kompletten Remission) auf die konventionelle Erstlinientherapie mittels HDT/ ASZT therapiert. Von diesen zehn Patienten wiesen vier die Kriterien einer chemotherapiesensiblen Erkrankung auf, während sechs Patienten als chemotherapieresistent eingestuft werden mussten. Weitere sieben Patienten erhielten die HDT wegen eines Rezidivs des DLBCL.

Wesentlicher Bestandteil dieser Analyse war es auch, die Langzeitüberlebensergebnisse zu erfassen. Hierbei wurden das Gesamtüberleben (overall survival, OS) und das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) erfasst. Die Patienten wurden hinsichtlich des vorliegenden Krankheitsstadiums, des internationalen prognostischen Index-Scores sowie des Remissionsstatus zum Zeitpunkt der HDT anhand von Standardkriterien kategorisiert. Das Gesamtüberleben wurde mit der Kaplan-Meier-Methode analysiert. Unterschiede im Überleben wurden durch Log-Rank-Analysen statistisch evaluiert.

Mittels uni- und multivariater Analyse wurden verschiedene klinische Faktoren im Zusammenhang mit der HDT hinsichtlich ihres prognostischen Einflusses auf das OS untersucht. Die hämatologischen sowie die nicht-hämatologischen Toxizitäten der HDT wurden erfasst und präsentiert.

In unserer Analyse wurde eine komplette Remission (CR) bei 14 der 25 Patienten (56%) erreicht. Das geschätzte 3-Jahres-Überleben von Patienten, die die HDT als Teil der Erstlinientherapie erhielten, lag bei

87,5%; für chemosensitive Patienten mit inkompletten Ansprechen auf die Erstlinientherapie und Patienten mit chemosensitiver rezidivierter Erkrankung lagen die entsprechenden Werte bei 50% bzw. 60%. Demgegenüber lebte in der Gruppe der primär refraktären bzw. rezidivierten Patienten mit chemotherapierefraktärer Erkrankung kein Patient länger als acht Monate nach durchgeführter HDT.

In der univariaten Analyse zeigte sich lediglich für den Performance-Status sowie das Vorliegen einer erhaltenen Chemosensitivität zum Zeitpunkt der HDT eine statistisch signifikante Korrelation zum Gesamtüberleben (OS). Der LDH-Spiegel erwies sich als prognostischer Faktor als grenzwertig signifikant. In der multivariaten Analyse erwies sich einzig die Chemosensitivität als prognostisch signifikanter Parameter für das Gesamtüberleben der Patienten. Insgesamt hatten somit das Vorliegen einer erhaltenen Chemosensitivität (in Bezug auf die unmittelbar vor der HDT verabreichte konventionelle Salvagechemotherapie) bzw. der Erkrankungs- und Remissionsstatus zum Zeitpunkt der HDT den grössten prognostischen Einfluss auf die Gesamtüberlebensrate.

Die Dauer der schweren Neutropenie- ($ANC < 500/\mu l$) betrug im Median 10 Tage, die Dauer der schweren Thrombozytopenie (Thrombozyten $< 50.000/\mu l$) lag im Median bei neun Tagen. Drei Todesfälle unter Therapie waren auf letal verlaufende Infektionen zurückzuführen.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die HDT mit nachfolgender ASZT in der Behandlung von Patienten mit DLBCL eine hocheffektive Therapie darstellt, die einem Großteil der Patienten ein Langzeitüberleben ermöglicht. Patienten, die die HDT in Hochrisikosituationen als Teil der Erstlinientherapie erhalten oder aufgrund eines inkompletten Ansprechens auf die konventionelle Chemotherapie bzw. im chemotherapiesensiblen Rezidiv autolog transplantiert werden, haben eine gute Prognose. Im Gegensatz dazu profitieren Patienten mit primär refraktärer Erkrankung ohne erhaltene Chemotherapiesensibilität auf konventionelle Salvagechemotherapie sowie Patienten im chemotherapieresistenten Rezidiv nicht von einer HDT und sollten demnach palliativen oder experimentellen Therapiekonzepten zugeführt werden.

6 Anhang

Tabelle I Ann-Arbor Staging Klassifikation für Non-Hodgkin-Lymphome

Stadium	Primär nodale Manifestation (70%)	Primär extranodale Manifestation (30%)
I	Befall einer Lymphknotenregion	Befall eines extralymphatischen Organs oder Gewebes
II 1	Befall von benachbarten Lymphknotenregionen ober- oder unterhalb des Zwerchfells (II1) oder einer Lymphknotenregion mit lokalisiertem Übergang auf ein benachbartes Organ oder Gewebe (II E)	Befall eines extralymphatischen Organs einschließlich der regionalen Lymphknoten (II 1) oder eines weiteren benachbarten extralymphatischen Organs (II 1E) ober- oder unterhalb des Zwerchfells.
II 2	Befall von 2 nicht benachbarten oder mehr als 2 benachbarten Lymphknotenregionen ober- oder unterhalb des Zwerchfells (II2) einschließlich eines lokalisierten Befalls eines extralymphatischen Organs oder Gewebes (II 2E)	Befall eines extralymphatischen Organs und Lymphknotenbefall, der über die regionalen Lymphknoten hinausgeht und auch einen weiteren lokalisierten Organbefall einschließen kann (II 2E)
III	Befall von benachbarten Lymphknotenregionen ober und unterhalb des Zwerchfells (III) einschließlich eines lokalisierten Befalls eines extralymphatischen Organs oder Gewebes (III E) oder der Milz (III S) oder beide (III SE)	Befall eines extralymphatischen Organs und Lymphknotenbefall ober- und unterhalb des Zwerchfells (III) einschließlich eines lokalisierten Befalls eines extralymphatischen Organs oder Gewebes (III E) oder der Milz (III S) oder beide (III SE)
IV	Lymphknotenbefall mit diffusem oder disseminiertem Befall extralymphatische Organe und Gewebe	Diffuser oder disseminierter Organbefall mit oder ohne Lymphknotenbefall

Tabelle I: Ann-Arbor Staging Klassifikation für NHL

Bei allen Stadien wird zusätzlich beurteilt, ob ein Stadium A oder B vorliegt, wobei

A: Kein Fieber
Kein Nachtschweiß
Kein Gewichtsverlust

und

B: mit Fieber (>38°C) und/oder
mit Nachtschweiß und/oder
mit Gewichtsverlust >10% des Körpergewichts während der letzten 6 Monate ohne sonstige Erklärung

bedeutet.

Ein extranodaler Befall wird durch den Zusatz „E“ gekennzeichnet

Tabelle II Nicht-hämatologische Toxizitätsbeurteilung nach NCI-Kriterien

Kriterium	Grad 0	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV
Übelkeit	Nicht vorhanden	Nahrungsaufnahme möglich	Reduzierte Nahrungsaufnahme möglich	Keine Nahrungsaufnahme möglich	
Erbrechen	Nicht vorhanden	1X/d	2-5X/d	6-10X/d	>10X/d, parenterale Ernährung.
Diarrhoe	Nicht vorhanden	2-3X/d	4-6X/d, mäßige Krämpfe	7-9X/d, schwere Krämpfe Inkontinenz	>10X/d, blutige Diarrhoe
Obstipation	Nicht vorhanden	Gebrauch von Stuhl Weichmacher	Laxantiengebrauch notwendig	Manuelle Stuhlevakuation	Obstruktion oder toxisches Megacolon
Mukositis	Nicht vorhanden	Schmerzlose Erosionen	Schmerzhafte, Erosionen, feste Speise möglich	Schmerzhafte Erosionen, flüssige Kost	Nahrungsaufnahme unmöglich
Gewichtsabnahme	<5%	5-9%	10-19%	>20%	
Sensorium	keine	Milde Störung Parästhesien, tiefe Reflexe↓	Mäßig Parästhesien. Objektivierbare Störung	Ausgeprägte Parästhesien Funktionsverlust	
Asthenie	Keine	Leicht, normale Aktivitäten nicht beeinflusst	Mäßig, Schwierigkeiten bei einigen Aktivitäten	Sehr stark, Funktionsverlust bei einigen Tätigkeiten	Bettlägerig
Zweit Malignom	keine	-	-	-	Vorhanden
Transaminasen	Normal	≤2,6 x N	2,6-5 x N	5,1-20 x N.	>20 x N
Bilirubin	Normal		<1, 5 x N	1,5-3 x N	<3 x N
Kreatinin	Normal	<1,5 x N	1,5-3 x N	3,1-6 x N	>6 x N
Hämorrhagische Zystitis	Keine	Mikrohämaturie	Makrohämaturie	Blasenspülung erforderlich	Tranfusion oder Zystektomie
Dyspnoe	Keine	Asymptomatisch bei eingeschränkter LuFu	Dyspnoe unter starker Belastung	Dyspnoe unter normaler Belastung	Ruhedyspnoe
pO ₂ / pCO ₂	>85 ≤40	71-85 41-50	61-60 51-60	51-60 61-70	≤50 mmHg >70 mmhg
Arrhythmien	keine	Asymptomatisch, flüchtig, keine Therapie	Wiederkehrend o. persistierend, keine Therapie	Persistierend, therapiebedürftig	Ventrikuläre Tachykardie, Monitoring erforderlich
Kardiale Funktion	Unauffällig	Asymptomatisch, LVEF↓ um <20%	Asymptomatisch, LVEF↓ um >20%	Symptom. Insuffizienz, Ansprechen auf Therapie	Symptom. Insuffizienz, therapie-refraktär
Bewußtsein	Klar	Leichte Somnolenz o. Agitiertheit	Mäßige Somnolenz o. Agitiertheit	Starke, Somnolenz, Agitiertheit, Halluzinationen	Koma, Anfälle, toxische Psychose

Kriterium	Grad 0	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV
Neurologie/ Sonstiges		Gering	Mäßig	Schwer	Lebens- bedrohlich
Haut	Keine	Erythem o.gestreute Makulopapulöse Effloreszenzen	Dichte Effloreszenzen Pruritus	Generalisierte makulopapulöse Effloreszenzen., Eruption	Exfoliative o.ulzeierende Dermatitis
Alopezie	Keine	Minimal, nicht sichtbar	Mäßige, fleckige Alopezie	Komplette Alopezie	Komplette Alopezie, irreversibel
Fieber	Kein	≤38°C	38, 1-40°C	>40°C für ≤ 24h	>40°C für >24h
Infekt	Kein	Leichter Infekt. keine Therapie	Mäßiger Infekt. orale Antibiose	Schwerer infekt, i.v. Antibiose	Lebensbedrohli- cher Sepsis
Schmerzen	Keine	Leichte Schmerzen, keine Funktionsbeein- trächtigung	Mäßige Schmerzen, Funktionsein- schränkung	Starke Schmerzen mit Funktions- einbuß im alltäglichen Leben.	Behinderung
Sonstige					

Tabelle II: Nicht-hämatologische Toxizitätsbeurteilung nach National Cancer Institute-Kriterien

Tabelle III Hämatologische Toxizitätsbeurteilung nach NCI-Kriterien

Toxizität	Grad 0	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV
Hämoglobin	≥11g/dl	10-10, 9g/dl	8-9, 9g/dl	6, 5-7, 9g/dl	>6, 5g/dl
Leukozyten	≥4000/µl	3000-3999/µl	2000-2999/µl	1000-1999/µl	<1000/µl
Granulozyten	≥2000/µl	1500-1999/µl	1000-1499/µl	500-999/µl	<500/µl
Thrombozyten	≥ 100000/µl	75000-99999/µl	50000-74999/µl	25000-49999/µl	<25000/µl
Sonstige					

Tabelle III: Hämatologische Toxizitätsbeurteilung nach National Cancer Institute-Kriterien

7 Literaturverzeichnis

Abrams RA, Glaubiger D, Appelbaum FR, Deisseroth AB. Result of attempted hematopoietic reconstitution using isologous blood mononuclear cells: A case report: *Blood* 1980; 56: 516-520

Allday MJ, Crawford DH. Role of epithelium in EBV persistence and pathogenesis of B-cell tumours. *Lancet*. 1988; 1: 855-857

A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med*. 1993; 329: 987-994

Ardeschna KM, Kakouros N, Qian W, Powell MG, Saini N, D'Sa S, Mackinnon S, Hoskin PJ, Goldstone AH, Linch DC. Conventional second-line salvage chemotherapy regimens are not warranted in patients with malignant lymphomas who have progressive disease after first-line salvage therapy regimens. *Br J Haematol*. 2005; 130: 363-372

Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: Clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol*. 1998; 16: 2780-2795

Barr RD, Whang-Peng J, Perry S. Hematopoietic stem cells in human peripheral blood. *Science*. 1975; 190: 284-285

Blay J, Gomez F, Sebban C, Bachelot T, Biron P, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Chauvin F, Philip T. The International Prognostic Index correlates to survival in patients with aggressive lymphoma in relapse: analysis of the PARMA trial. Parma Group. *Blood*. 1998; 92: 3562-3568

Bertz H, Zeiser R, Lange W, Fetscher S, Waller CF, Finke J. Long-term follow-up after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for high-grade B-cell lymphoma suggests an improved outcome for high-risk patients with respect to the age-adjusted International prognostic Index. *Ann Oncol*. 2004; 15: 1419-1424

Bosley A, Coiffier B, Gisselbrecht C, Tilly H, Auzanneau G, Andrien F, Herbrecht R, Legros M, Devaux Y, Jaubert J, Pignon B, Michaux J, Humblet Y, Dupriez B, Thyss A, Lederlin P. Bone marrow transplantation

prolongs survival after relapse in aggressive-lymphoma patients with the LNH-84 regimen. *J Clin Oncol.* 1992; 10: 1615-1623

Buchheidt D, Böhme A, Cornely O, Fätkenheuer G, Fuhr HG, Heußel G, Junghanss Ch., Karthaus M, Kellner O, Kern WV, Schiel X, Sezer O, Südhoff Th, Szelenyi H. Infectious Disease Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2003; 82: 127-132

Caballero MD, Rubio V, Rifon J, Heras I, Garcia-Sanz R, Vazquez L, Vidriales B, del Crizo MC, Corral M, Gonzalez M, Leon A, Jean-Paul E, Rocha E, Moraleda JM, San Miguel JF. BEAM chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in lymphoma patients: analysis of efficacy, toxicity and prognostic factors. *Bone marrow Transplant.* 1997; 20: 451-458

Cabanillas F, Pathak S, Triyillo J, Manning J, Katz R, Mclaughlin P, Velasquez WS, Hagemesiter FB, Goodscre A, Cork A, Butler JJ, Friedrich EJ. Frequent non random Chromosome abnormalities in 27 patients with untreated large cell lymphoma and immunoblastic lymphoma. *Cancer. Research* 1988; 48: 5557-5564

Castaigne S, Calvo F, Douay L, Thomas F, Benbunan M, Gerota J, Degos L. Successful haematopoietic reconstitution using autologous peripheral blood mononucleated cells in a Patient with acute promyelocyte leukemia. *Br J Haematol.* 1986; 62: 209-211

Chen CI, Crump M, Tsang R, Stewart AK, Keating A. Autotransplants for histologically transformed follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol.* 2001; 113: 202-208

Cheson BD: Monoclonal antibody therapy for B-Cell malignancies. *Semin Oncol.* 2006; 33: 02-14

Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, Lister TA, Vose J, Grillo-Lopez A, Hagenbeek A, Cabanillas F, Klippensten D, Hiddemann W, Castellino R, Harris NL, Armitage JO, Carter W, Hoppe R, Canellos GP. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 1244. Erratum in: *J.Clin Oncol.* 2000; 18: 2351

Coiffier B. Rituximab in combination with CHOP improves survival in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol.* 2002; 29: 18-22

Coiffier B: Rituximab therapy in malignant lymphoma. *Oncogene.* 2007; 26: 3603-3613

Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdillah R, Morel P, Van den Neste E, Salles G, Gaulard P, Reyes F, Lederlin P, Gisselbrecht C. CHOP chemotherapy plus Rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell-lymphoma. *N Eng J Med.* 2002; 346: 235-242

Coiffier B, Herbrecht R, Tilly H, Sebban C, Feugier P, Morel P, Bosly A, Salles G, Reyes F, Gisselbrecht C. GELA study comparing CHOP and Rituximab in elderly patients with DLBCL: 3-year median follow-up with an analysis according to co-morbidity factors: *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003; 22: 596

Conde, E, Sierra J, Iriando A, Domingo A, Garcia Larana J, Marin J, Cabarello D, Martinez F, Leon A, Garcia-Conde J, Heranadez F, Carrera D, Mataix R, Zuazu J, Cuesta B, Diaz Mediavilla J, Lahuerta JJ, Richard C, Baro J, Montserrat E. Prognostic factors in patients who received autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: report of 104 patients from the Spanish Cooperative Group GEL/TAMO. *Bone Marrow transplantation.* 1994; 14: 279-286

Copelan EA, Penza SL, Pohlman B, Avalos BR, Goormastic M, Andresen SW, Kalaycio M, Bechtel TP, Scholl MD, Elder PJ, Ezzone SA, O'Donnell LC, Tighe MB, Risley GL, Young DC, Bolwell BJ. Autotransplantation following busulfan, etoposide and cyclophosphamide in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2000 ; 25: 1243-1248

Corbett S, O'Niell BJ. A Cluster of cases of lymphoma in an underground colliery. *Med. J. austral.* 1988; 149: 178-185

Cortelazzo S, Rossi A, Bellavita P, Oldani E, Viero P, Buelli M, Rambaldi A, Barbui T. Clinical outcome after autologous transplantation in non-Hodgkin's lymphoma patients with high international prognostic index (IPI). *Ann Oncol.* 1999; 10: 427-432

Engert A, Josting A, Reiser M, Söhnngen D, Diehl V. Aktueller Stellenwert der Hochdosistherapie in der Hämatologie und internistischen Onkologie. *Med Klin.* 1999; 94: 431-442

Fanin R, Sperotto A, Ruiz De Elvira C, Zaja F, Stocchi R, Geromin A, Cerno M, Patriarca F, Fanni Canelles M, Damiani D, Baccarani M. A retrospective analysis of 144 patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: impact of autologous stem cell transplantation in first remission on outcome. *Haematologica.* 2000; 85: 943-951

Fischer RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, Glick JH, Coltman CA, Miller TP. Comparison of standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy for advanced Non-Hodgkin's Lymphoma: *N Eng J Med.* 1993; 328: 1002-1006

Forstpointer R, Dreyling M, Repp R, Hermann S, Hänel A, Metzner B, Pott C, Hartmann F, Rothmann F, Rohrberg R, Böck HP, Wandt H, Unterhalt M, Hiddemann W; German Low-Grade Lymphoma Study Group. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade. *Blood.* 2004; 104: 3064-3071

Freedman AS, Nadler LM. Which patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma benefit from high-dose therapy and hematopoietic stem cell transplantation? *J Clin Oncol.* 1993; 11: 1841-1843

Freedman AS, Takvorian T, Neuberg D, Mauch P, Rabinowe SN, Anderson KC, Soiffer RJ, Spector N, Grossbard M, Robertson MJ. Autologous bone marrow transplantation in poor-prognosis intermediate-grade and high-grade B-cell non-Hodgkin's lymphoma in first remission: a pilot study. *J Clin Oncol.* 1993; 11: 931-936

Frei E III, Canellos G. Dose: a critical factor in cancer chemotherapy. *Am J. Med.* 1980; 69: 585-594

Frei E III, Cucchi C, Rosowsky A, Tantravahi R, Bernal S, Ervin TJ, Ruprecht RM, Haseltine WA. Alkylating agent resistance: in vitro studies with human cell lines: *Proc Natl Acad Sci USA.* 1985; 82: 2158-2162

Fujii K, Aoyama M, Shinagawa K, Matsuo K, Takenaka K, Ikeda K, Kojima K, Ishimara F, Kiura K, Ueoka H, Niiya K, Tanimoto M, Harada M. Risk of neutropenic fever and early complications after autologous peripheral blood stem cell transplantation for malignant diseases. *Int J Hematol.* 2002; 76: 186-191

Gianni AM, Bregni M, Siena S, Brambilla C, Di Nicola M, Lombardi F, Gandola L, Tarella C, Pileri A, Ravagnani F, Valagussa P, Bonadonna G. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation compared with MACOP-B in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 1997; 336: 1290-1297

Gil L, Styczynski J, Komarnicki M. Infectious complication in 314 patients after high-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation: risk factors analysis and outcome. *Infection.* 2007; 35: 421-427

Gisselbrecht C, Lepage E, Molina T, Quesnel B, Fillet G, Lederlin P, Coiffier B, Tilly H, Gabarre J, Guilmin F, Hermine O, Reyes F; Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Shortened first-line high-dose chemotherapy for patients with poor-prognosis aggressive lymphoma. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 2472-2479.

Gisselbrecht C, Mounier N. Improving second-line therapy in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol.* 2004; 31: 12-26

Glossmann JP, Staak JO, Nogova L, Diehl V, Scheid C, Kisro J, Reis HE, Peter N, Engert J, Staging A. Autologous tandem transplantation in patients with primary progressive or relapsed/refractory lymphoma. *Ann Hematol.* 2005; 84: 517-525

Goldmann JM. Autografting cryopreserved buffy coat cells für chronic granulocytic leukaemia in transformation: *Exp Hematol.* 1979; 7: 389-397

Goodman JW, Hodgson GS. Evidence for stem cells in the peripheral blood of mice. *Blood.* 1962; 19: 702-714

Gorin NC, Labopin M, Meloni G, Korbling M, Carella A, Herve P, Burnett A, Rizzoli V, Alessandrino EP, Bjorkstrand B. Autologous bone marrow transplantation for acute myeloblastic leukemia in Europe: further Evidence of the role of marrow purging by mafosfamide. *European Cooperative*

Group for Bone Marrow Transplantation (EBMT). *Leukemia*. 1991; 5: 896-904

Gradwohl A, Hermans J, Baldomero H. Hematopoietic Precursor cell transplants in Europe: Activity in 1994. Report from the European Group for Blood and Marrow Transplant. 1996; 17: 137-148

Greb A, Bohlius J, Schiefer D, Schwarzer G, Schulz H, Engert A. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in the first line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL) in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 1: CD004024

Guglielmi C, Gomez F, Philip T, Hagenbeek A, Martelli M, Sebban C, Milpied N, Bron D, Cahn JY, Somers R, Sonneveld P, Gisselbrecht C, Van Der Lelie H, Chauvin F. Time to relapse has prognostic value in patients with aggressive lymphoma enrolled onto the Parma trial. *J Clin Oncol*. 1998; 16: 3264-3269

Gyan E, Foussard C, Bertrand P, Michenet P, Le Gouill S, Berthou C, Maisonneuve H, Delwail V, Gressin R, Quittet P, Vilque JP, Desablens B, Jaubert J, Ramee JF, Arakelyan N, Thyss A, Molucon-Chabrot C, Delepine R, Milpied N, Colombat P, Deconinck E. High dose therapy by autologous purged stem cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: A randomized multicentre study by the GOELAMS. Final results with a median follow-up of nine years. *Blood*. 2005; 105: 3817-3823. *Blood*. 2009; 113: 995-1001

Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, Gascoyne RD, Cassileth PA, Cohn JB, Dakhil SR, Woda B, Fisher RI, Peterson BA, Horning SJ. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 3121-3127

Hagemeister FB. Treatment of relapsed aggressive lymphomas: regimens with and without high-dose therapy and stem cell rescue. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2002; 49: 13-20

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, Reyes F. 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*. 1997; 15: 1131-1137

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, Reyes F. 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 lymphoms de l'adulte study. *J Clin Oncol*. 2000; 18: 3025-3030

Hamlin PA, Zelenetz AD, Kewalramani T, Qin J, Satagopan JM, Verbel D, Noy A, Portlock CS, Straus DJ, Yahalom J, Nimer SD, Moskowitz CH. Age-adjusted International Prognostic Index predicts autologous stem cell transplantation outcome for patients with relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2003; 102: 1989-1996

Hartmann O, Le Corroller AG, Blaise D, Michon J, Philip I, Norol F, Janvier M, Pico JL, Baranzelli MC, Rubie H, Coze C, Pinna A, Meresse V, Benhamou E. Peripheral blood stem cell and bone marrow transplantation for solid tumors and lymphomas: hematologic recovery and costs. A randomised, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1997; 126: 600-607

Hiddermann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R, Reiser M, Metzner B, Harder H, Hegewisch-Becker S, Fischer T, Kropff M, Reis HE, Freund M, Wörmann B, Fuchs R, Planker M, Schminke J, Eimermacher H, Trümper L, Aldaoud A, Parwaresch R, Unterhalt M. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma. *Blood*. 2005; 106: 3725-3732

Hoffmann M, Henrich D, Hackenberg U, Mewes D, Hellstern P, Uppenkamp M. Complications after high dose therapy and autologous stem cell transplantation. Retrospective study of an unselected patient sample. *Med Klin (Munich)*. 2001; 96: 196-201

Hohaus S, Goldschmidt H, Ehrhardt R, Haas R. Successful autografting following myeloblastic conditioning therapy with blood stem cells mobilized by Chemotherapy plus rhG-CSF. *Exp Hematol* 1993; 21: 508-514

Horning SJ, Negrin RS, Chao JC, Long GD, Hoppe RT, Blume KG. Fractionated total-body irradiation, etoposide, and cyclophosphamide plus autografting in Hodgkin's Disease and non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 1994; 12: 2552-2558

Hoskins PJ, Le N, Gascoyne RD, Klasa R, Shenkier T, O'Reilly S, Connors JM. Advanced diffuse large-cell lymphoma treated with 12-week combination chemotherapy: natural history of relapse after initial complete response and prognostic variables defining outcome after relapse. *Ann Oncol.* 1997; 8: 1125-1132

Jabbour E, Peslin N, Arnaud P, Ferme C, Carde P, Vantelon J, Bocaccio C, Bourhis J, Koscielny S, Ribrag V. Prognostic value of age-adjusted International prognostic Index in chemosensitive recurrent or refractory non-Hodgkin's lymphomas treated with high dose BEAM therapy and autologous stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma.* 2005; 46: 861-867

Jarrett RF, Gledhill S, Qureschi F, Crae SH, Madhok R, Brown I, Evans I, Krajewski A, O'Brien CJ, Cartwright RA, Venables P, Onions DE. Identification of human herpesvirus 6 specific DNA Sequences in two patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia.* 1988; 2: 496-502

Josting A, Reiser M, Rueffer U, Salzberger B, Diehl V, Engert A. Treatment of primary progressive Hodgkin's and aggressive non-Hodgkin's lymphoma: is there a chance for cure? *J Clin Oncol.* 2000; 18: 332-339

Josting A, Sieniawski M, Glossmann JP, Staak O, Nogova L, Peters N, Mapara M, Dorken B, Ko Y, Metzner B, Kisro J, Diehl V, Engert A. High-dose sequential chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of a multicenter phase II study. *Ann Oncol.* 2005; 16: 1359-1365

Juttner CA, To LB, Haylock DN, Brandford A, Kimnber R. Circulating autologous stem cells collected in very early remission from acute non-lymphoblastic leukemia produce prompt but incomplete haemopoietic reconstitution after high dose melphalan or supralethal Chemotherapy: *Br J Haematol.* 1985; 61: 739-745

Kaiser U, Uebelacker I, Abel U, Birkmann J, Trumper L, Schmalenberg H, Karakas T, Metzner B, Hossfeld DK, Bischoff HG, Franke A, Reiser M,

Muller 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, Koppler H, Parwaresch R, Pfreundschuh M, Havemann K. Randomized study to evaluate the use of high-dose therapy as part of primary treatment for "aggressive" lymphoma. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 4413-4419

Kaplan LD, Abrams DI, Feigel E, McGrath M, Kahn J, Neville P, Ziegler J, Volberding PA. AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma in San Francisco. *JAMA* 1989; 261: 719-724

Kessinger A, Armitage JO, Landmark JD, Weisenburger DD. Reconstitution of human hematopoietic function with autologous cryopreserved circulating stem cells. *Exp Hematol.* 1986; 14: 192-196

Kessinger A. Consensus conference on high-dose therapy with hematopoietic stem cell transplantation in diffuse large-cell lymphoma. Type of cells, optimal mobilisation of stem cells- positive and negativ selection. *Ann Oncol.* 1998; 9: 23-30

Ketterer N, Espinouse D, Chomarar M, Dumontet C, Moullet I, Rieux C, Neidhardt-Berard EM, Bouafia F, Coiffier B, Salles G. Infections following peripheral blood progenitor cell transplantation for lymphoproliferative malignancies: etiology and potential risk factors. *Am J Med.* 1999; 106: 191-197

Ketterer N, Sonet A, Dumontet C, Moullet I, Thieblemont, Espinouse D, Bouafia F, Coiffier B, Salles G. Toxicities after peripheral blood transplantation for lymphoid malignancies: analysis of 300 cases in a single institution. *Bone marrow Transplant.* 1999; 23: 1309-1315

Kewalramani T, Zelenetz AD, Hedrick EE, Donnelly GB, Hunte S, Priovolos AC, Qin J, Lyons NC, Yahalom J, Nimer SD, Moskowitz CH. High-dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with primary refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma: an intention-to-treat analysis. *Blood.* 2000; 96: 2399-2404

Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, Portlock C, Straus D, Noy A, O'Connor O, Filippa DA, Teruya-Feldstein J, Gencarelli A, Qin J, Waxman A, Yahalom J, Moskowitz CH. Rituximab and ICE as second-line therapy

before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2004; 103: 3684-3688

Kluin-Nelemans HC, Zagonel V, Anastasopoulou A, Bron D, Roozendaal KJ, Noordijk EM, Musson H, Teodorovic I, Maes B, Carbone A, Carde P, Thomas J. Standard chemotherapy with or without high-dose chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: randomized phase III EORTC study. *J Natl Cancer Inst*. 2001; 93: 22-30

Korbling M, Dorken B, Ho AD, Pezzutto A, Hunstein W, Fliedner TM. Autologous transplantation of blood-derived hematopoietic stem cells after myeloablative therapy in a Patient with Burkitt's Lymphoma. *Blood*. 1986; 67: 529-532

Lenz G, Dreyling M, Hoster E, Wörmann B, Dührsen U, Metzner B, Eimermacher H, Neubauer A, Wandt H, Steinhauer H, Martin S, Heidemann E, Aldaoud A, Parwaresch R, Hasford J, Unterhalt M, Hiddemann W. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG) *J Clin Oncol*. 2005; 23: 1984-1992

Liberti G, Pearce R, Taghipour G, Majolino I, Goldstone AH. Comparison of peripheral blood stem-cell and autologous bone marrow transplantation for lymphoma patients: a case-controlled analysis of the EBMT Registry data. Lymphoma Working Party of the EBMT. *Ann Oncol*. 1994; 5: 151-153

Link H, Kolb HJ, Niethammer D, Hossfeld DK, Kubanek B, Heimpel H: Voraussetzungen von hämatopoetischen Stammzellen. *Dt. Ärzteblatt*. 1994; 91: 2592-2594

Longo DL, Duffey PL, Young RC, Hubbard SM, Ihde DC, Glatstein E, Phares JC, Jaffe ES, Urba WJ, DeVita VT Jr. Conventional-dose salvage combination chemotherapy in patients relapsing with Hodgkin's disease after combination chemotherapy: the low probability of cure. *J Clin Oncol*. 1992; 10: 210-218

MaCann S, Schwenkglenks M, Bacon P, Einsele H, D'Addio A, Maertens J, Niederweiser D, Rabitsch W, Roosaar A, Ruutu T, Schouten H, Stone R,

Vorkurka S, Quinn B, Blijlevens N. The Prospective Oral Mucositis Audit: relationship of severe oral mucositis with clinical and medical resource use outcomes in patients receiving high-dose melphalan or BEAM-containing chemotherapy and autologous SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2009; 43: 141-147

Mahendra P, Johnson D, Hood IM, Scott MA, Barker P, Bass G, Jestice HK, Bloxham DM, Bpraks P, Wimperis JZ, Baglin TP, Marcus RE. High-dose therapy and autologous stem cell rescue for poor risk and refractory lymphoma: a single centre experience of 123 patients. *Bone Marrow Transplant.* 1996; 17: 973-978

Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J, Solal-Celigny P, Offner F, Walewski J, Rasoso J, Jack A, Smith P. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for the advanced follicular lymphoma. *Blood.* 2005; 105: 1417-1423.

Marin J, Garcia JC, Fernandez De Sevilla A, Rifon J, Varela R, Jarque I, Albo C, Leon A, SanMiguel J, Conde E. Autologous stem cell transplantation in diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma not achieving complete response after induction chemotherapy: the GEL/TAMO experience. *Ann Oncol.* 2004; 15: 1504-1509

Martelli M, Gherlinzoni F, De Renzo A, Zinzani PL, De Vivo A, Cantonetti M, Falini B, Storti S, Meloni G, Rizzo M, Molinari AL, Lauria F, Moretti L, Lauta VM, Mazza P, Guardigni L, Pescarmona E, Pileri SA, Mandelli F, Tura S. Early autologous stem cell transplantation versus conventional chemotherapy as front-line therapy in high-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma: an Italian multicenter randomized trial. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 1255-1262

Martelli M, Vignetti M, Zinzani PL, Gherlinzoni F, Meloni G, Fiacchini M, De Sanctis V, Papa G, Martelli MF, Calabresi F, Tura S, Mandelli F. High-dose chemotherapy followed by autologous bone marrow transplantation versus dexamethasone, cisplatin, and cytarabine in aggressive non-Hodgkin's lymphoma with partial response to front-line chemotherapy: a prospective randomized italian multicenter study. *J Clin Oncol.* 1996; 14: 534-542

Metcalf D. The molecular biology and cloning of the granulocyte-macrophage colony-stimulating factors. *Blood.* 1986; 67: 257-274

Mey UJ, Olivieri A, Orlopp KS, Rabe C, Strehl JW, Gorschluer M, Hensel M, Flieger D, Glasmacher AG, Schmidt-Wolf IG. DHAP in combination with rituximab vs DHAP alone as salvage treatment for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a matched-pair analysis. *Leuk Lymphoma*. 2006; 47: 2558-2566

Mills W, Chopra R, McMillan A, Pearce R, Linch DC, Goldstone AH. BEAM chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 1995; 13: 588-95

Milpied N, Deconinck E, Gaillard F, Delwail V, Foussard C, Berthou C, Gressin R, Lucas V, Colombat P, Harousseau JL; Groupe Ouest-Est des Leucemies et des Autres Maladies du Sang. Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem cell support. *N Engl J Med*. 2004; 350: 1287-1295

Milpied N, Lamy T, Sensebe L, Colombat P, Deconinck, Foussard B, Desablens B, Delwail V, Harousscau JL. Intensive short-term therapy for adults with histological aggressive disseminated non-Hodgkin's lymphomas: evaluation of feasibility and results in a prospective multicentre trial. *Blood*. 1994; 84: 384

Moskowitz CH. Pretreatment prognostic factors and outcome in patients with relapsed or primary-refractory diffuse large B-cell lymphoma treated with second-line chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Ann Oncol*. 2006; 17: 37-39

Moskowitz CH, Bertino JR, Glassman JR, Hedrick EE, Hunte S, Coady-Lyons N, Agus DB, Goy A, Jurcic J, Noy A, O'Brien J, Portlock CS, Straus DS, Childes B, Frank R, Yaahalom J, Filippa D, Louie D, Nimer SD, Zelenetz AD. Ifosfamide, carboplatin and etoposide: a highly effective cytoreduction and peripheral-blood progenitor-cell mobilisation regimen for transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 1999; 17: 3776-3785

Neben K, Hohaus S, Goldschmidt H, Egerer G, Voso MT, Ho AD, Haas R. High-dose therapy with peripheral blood stem cell transplantation for patients with relapsed or refractory Hodgkin's disease: long-term outcome and prognostic factors. *Ann Hematol*. 2000; 79: 547-555

Nitz U, Adomeit A, Mohrmann S, Fossari A, Frick M: Studien zur Hochdosischemotherapie und nachfolgender autologen Stammzelltransplantation beim Mamma Karzinom Übersichtsartikel, Praxis. 1998; 87: 578-583

Nothdurft W, Brunch C, Fliedner TM, Rüber E. Studies on the regeneration of the CFU-C population in blood and bone marrow of lethally irradiated dogs after autologous transfusion of cryopreserved mononuclear blood cells. Scand J. Haematol. 1977; 19: 470-481

Offidani M, Corvatta L, Olivieri A, Rupoli S, Frayfer J, Mele A, Manso E, Montanari M, Centurioni R, Leoni P. Infectious complications after autologous peripheral Blood progenitor stem cell transplantation followed by G-CSF. Bone Marrow Transplantat. 1999; 24: 1079-1087

Oguchi M, Ikeda H, Isobe K, Hirota S, Hasegawa M, Nakamura K, Sasai K, Hayabuchi N. Tumor bulk as a prognostic factor for the management of localized aggressive non-Hodgkin's Lymphoma: a survey of the Japan Lymphoma Radiation Therapy Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000; 48: 161-168

Olsson H, Brandt L. Risk of non-Hodgkin's lymphoma among men occupation-ally exposed to organic solvents. Scand. J. Work Environ Health. 1988; 14: 246-251

Park S, Brice P, Noguerra ME, Simon D, Rousselot P, Kerneis Y, Morel P, Marolleau JP, Gisselbrecht C. Myelodysplasies and leukemias after autologous stem cell transplantation for lymphoid malignancies. Bone marrow Transplant. 2000; 26: 321-326

Peterson FB, Appelbaum FR, Hill R, Fisher LD, Bigelow CL, Sanders JE, Sullivan KM, Bensinger WL, Witherspoon RP, Storb R, Clift RA, Fefer A, Press OW, Weiden PL, Singer J, Thoas ED, Buckner CD. Autologous marrow transplantation for malignant lymphoma: a report of 101 cases from Seattle. J Clin Oncol. 1990; 8: 638-647

Pettengell R, Radford JA, Morgenstern GR, Scarffe JH, Harris M, Woll PJ, Deakin DP, Ryder D, Wilkinson PM, Crowther D. Survival benefit from high-dose therapy with autologous blood progenitor-cell transplantation in poor-prognosis non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 1996; 14: 586-592

Pfreundschuh M, Ho AD, Cavallin-Stahl E, Wolf M, Pettengell R, Vasova I, Belch A, Walewski J, Zinzani PL, Mingrone W, Kvaloy S, Shpilberg O, Jaeger U, Hansen M, Corrado C, Scheliga A, Loeffler M, Kuhnt E; Mabthera International Trial (MInT) Group. Prognostic significance of maximum tumor (bulk) diameter in young patients with good-prognosis diffuse large B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: an exploratory analysis of the MabThera International Trial Group (MInT) study. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 435-444

Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rube C, Rudolph C, Reiser M, Hossfeld DK, Eimermacher H, Hansenclever D, Schmitz N, Loeffler M. The German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study group (DSHNHL). Two weekly or three 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.* 2004; 104: 634-641

Pfreundschuh M, Trümper 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, Lopez-Guillermo A, Corrado C, Scheliga A, Milpied N, Mendila M, Rashford M, Kuhnt E, Loeffler M; MabThera International Trial Group. 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.* 2006; 7: 379-391

Philip T, Guglielmi C, Hagenbeck A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, Sonneveld P, Gisselbrecht C, Cahn JY, Harousseau JL. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1995; 333: 1540-1545

Phillips GL, Fay JW, Herzig RH, Lazzarus HM, Wolff SN, Lin H, Shina DC, Glasgow GP, Griffith RC, Lamb CW, Herzig GP. The treatment of progressive non-Hodgkin's lymphoma with intensive chemoradiotherapy and autologous marrow transplantation. *Blood.* 1990; 75: 831-838

Prince HM, Crump M, Imrie K, Stewart AK, Girouard C, Brandwein JM, Carstairs K, Pantalony D, Scott G, Sutcliffe S, Sutton DM, Tsang R, Keating A. Intensive therapy and autotransplant for patients with an incomplete

response to front-line therapy for lymphoma. *Ann Oncol.* 1996; 7: 1043-1049

Prince HM, Imrie K, Crump M, Stewart AK, Girouard C, Colwill R, Brandwein J, Tsang RW, Scott JG, Sutton DM, Pantalony D, Carstairs K, Sutcliffe SB, Keating A. The role of intensive therapy and autologous blood and marrow transplantation for chemotherapy-sensitive relapsed and primary refractory non-Hodgkin's lymphoma: identification of major prognostic groups. *Br J Haematol.* 1996; 92: 880-889

Rapoport AP, Meisenberg B, Sarkodee-Adoo C, Fassas A, Frankel SR, Mookerjee B, Takebe N, Fenton R, Heyman M, Badros A, Kennedy A, Jacobs M, Hudes R, Rühle K, Smith R, Kight L, Chambers S, MacFadden M, Cottler-Fox M, Chen T, Phillips G, Tricot G. Autotransplantation for advanced lymphoma and Hodgkin's disease followed by post-transplant rituxan/GM-CSF or radiotherapy and consolidation chemotherapy. *Bone Marrow Transplant.* 2002; 29: 303-312

Rapoport AP, Lifton R, Constone LS, Duerst RE, Abboud CN, Liesveld JL, Packman CH, Eberly S, Raubertas RF, Martin BA, Flesher WR, Kouides PA, DiPersio JF, Rowe JM. Autotransplantation for relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma (NHL): long-term follow-up and analysis of prognostic factors. *Bone Marrow Transplant.* 1997; 19: 883-890

Rapoport AP, Rowe JM, Kouides PA, Duerst RA, Abboud CN, Liesveld JL, Packman CH, Eberly S, Sherman M, Tanner MA. One hundred autotransplants for relapsed or refractory Hodgkin's disease and lymphoma: value of pretransplant disease status for predicting outcome. *J Clin Oncol.* 1993; 11: 2351-2361

Reiffers J, Bernard P, David B, Verzón G, Serrat A, Marit G, Moulinier J, Broustet A. Successful autologous transplantation with peripheral blood haematopoietic cells in a Patient with acute leukaemia. *Exp Haematol.* 1986; 14: 312-315

Rodríguez J, Caballero MD, Gutiérrez A, Solano C, Arranz R, Lahuerta JJ, Sierra J, Gandarillas M, Pérez-Simon JA, Zuazu J, López-Guillermo A, Sureda A, Carreras E, García-Larana J, Marín J, García JC, Fernández De Sevilla A, Rifón J, Varela R, Jarque I, Albo C, León A, SanMiguel J, Conde E. Autologous stem-cell transplantation in diffuse large B-cell non Hodgkin's

lymphoma not achieving complete response after induction chemotherapy: the GEL/TAMO experience. *Ann Oncol.* 2004; 15: 1504-1509

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, Rizzoli V. 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.* 1998; 16: 2796-2802

Saez R, Dahlberg S, Appelbaum FR, Hartsock RJ, Lemaistre F, Coltman CA Jr, Fisher RI. Autologous bone marrow transplantation in adults with non-Hodgkin's lymphoma: a Southwest Oncology Group study. *Hematol Oncol.* 1994; 12: 75-85

Schmitz N, Linch DC, Dreger P, Goldstone AH, Boogaerts MA, Ferrant A, Demuyneck HM, Link H, Zander A, Barge A. Randomised trial of filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in lymphoma patients. *Lancet.* 1996; 34: 353-357

Schulman KA, Birch R, Zhen B, Pania N, Weaver CH. Effect of CD34 cell dose on resource utilization in patients after high-dose chemotherapy with peripheral blood stem cell support. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 1227-1233

Shim BY, Lee MA, Byun JH, Roh SY, Song CW, Park JN, Lee JW, Min WS, Hong YS, Kim CC. High dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for poor risk and recurrent non-Hodgkin's lymphoma: a single-center experience of 50 patients. *Korean J Intern Med.* 2004; 19: 114-120

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, Coiffier B. 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.* 1999; 17: 423-429

Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR, Armitage JO, Bonadonna G, Brittinger G. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's Lymphoma.

The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *New Engl J Med.* 1993; 329: 987-994

Sobeck RM, Le Beau MM, Anastasi J, Williams SF. Myelodysplasia and acute leukemia following high-dose chemotherapy and autologous bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow transplant.* 1999; 23: 1161-1165

Soussain C, Suzan F, Hoang-Xuan K, Cassoux N, Levy V, Azar N, Belanger C, Achour E, Ribrag V, Gerber S, Delattre JY, Leblond V. Results of intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue in 22 patients with refractory or recurrent primary CNS lymphoma or intraocular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 742-749

Souza L, Boone T, Gabilove J, Lai PH, Zsebo KM, Murdock DC, Chazin VR, Bruzewski J, Lu H, Chen KK. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor: effects on normal and leukemic myeloid cells. *Science* 1986; 232: 62-67

Stiff PJ, Dahlberg S, Forman SJ, McCall AR, Horning SJ, Nademanee AP, Blume KG, LeBlanc M, Fisher RI. Autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed or refractory diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: value of augmented preparative regimens- a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol.* 1998; 16: 48-55

Strehl J, Mey U, Glasmacher A, Djulbegovic B, Mayr C, Gorschluter M, Ziske C, Schmidt-Wolf IG. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as first-line therapy in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis. *Haematologica.* 2003; 88: 1304-1315

Surbone A, Armitage JO, Gale RP. Autotransplantation in Lymphoma: better therapy for healthier patients? *Ann Intern Med* 1991; 114: 1059-1060

Takvorian T, Canellos GP, Ritz J, Freedman AS, Anderson KC, Mauch P, Tarbell N, Carol F, Daley H, Yeap B, Schlossman SF, Nadler LM. Prolonged disease-free survival after autologous bone marrow transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma with a poor prognosis. *N Eng J Med.* 1987; 316: 1499-1505

Tarella C, Zanni M, Magni M, Benedetti F, Patti C, Barbui T, Pileri A, Boccadoro M, Ciceri F, Gallamini A, Cortelazzo S, Majolino I, Mirto S,

Corradini P, Passera R, Pizzolo G, Gianni AM, Rambaldi A. Rituximab improves the efficacy of high-dose chemotherapy with autograft for high-risk follicular and diffuse large B-cell lymphoma: a multicenter Gruppo Italiano Terapie Innovative nei linfomi survey. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 3166-3175

Usui N, Yano S, Asai O, Dobashi N, Osawa H, Takei Y, Sugiyama K, Takahara S, Otubo H, Saito T, Okawa Y, Hagino T, Kaito K, Kobayashi M. Long-Term follow-up high-dose chemotherapy (Drug-Only Program) followed by autologous stem cell transplantation for aggressive Non-Hodgkin's lymphomas. *Clin Lymphoma*. 2005; 6: 31-36

Van Besien K. The evolving role of autologous and allogenic stem cell transplantation in follicular lymphoma. *Blood*. 2006; 20: 235-244

Velasquez WS, Cabanillas F, Salvador P, McLaughlin P, Fridrik M, Tucker S, Jagannath S, Hagemester FB, Redman JR, Swan F, Barlogie B. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethason (DHAP). *Blood*. 1988; 117-122

Verdonck LF, van Putten WL, Hagenbeek A, Schouten HC, Sonneveld P, van Imhoff GW, Kluin-Nelemans HC, Raemaekers JM, van Oers RH, Haak HL. Comparison of CHOP chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for slowly responding patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1995; 332: 1045-1051

Vose JM, Anderson JR, Kessinger A, Bierman PJ, Coccia P, Reed EC, Gorden B, Armitage JO. High-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 1993; 11: 1846-1851

Vose JM, Zhang MJ, Rowlings PA, Lazarus HM, Bolwell BJ, Freytes CO, Pavlovsky S, Keating A, Yanes B, van Besien K, Armitage JO, Horowitz MM; Autologous Blood and Marrow Transplant Registry Lymphoma Working Committee. Autologous transplantation for diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma in patients never achieving remission: a report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 406-413

Vranovsky A, Ladicka M, Lakota J. Autologous stem cell transplantation in first-line treatment of high-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Neoplasma*. 2008; 55: 107-112

Weaver CH, Peterson F, Appelbaum FR, Bensinger WL, Press OW, Martin P, Sandmeier B, Deeg HJ, Hansen JA, Brundvand M, Rowly S, Benyumes K, Chauncey T, Fefer A, Hackman R, Gooly T, Schiffman K, Storb R, Sullivan KM, Weiden P, Witherspoon R, Buckern CD. High-dose fractionated total-body irradiation etoposide and cyclophosphamide followed by autologous stem cell support in patients with malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 1994; 12: 2559-2566

Weeks JC, Yeap BY, Canellos GP. Value of follow-up procedures in patients with large-cell lymphoma who achieve a complete remission. *J Clin Oncol.* 1991; 9: 1196-1203

Wheeler C, Strawderman Mayesh L, Churchill WH, Bierer BE, Elias A, Gilliland DG, Antman K, Guinan EC, Eder JP. Prognostic factors for treatment outcome in autotransplantation of intermediate-grade and high-grade non-Hodgkin's lymphoma with cyclophosphamide, carmustine, and etoposide. *J Clin Oncol.* 1993; 11: 1085-1091

Wildes TM, Augustin KM, Sempek D, Zhang QJ, Vij R, Dipersio JF, Devine SM. Comorbidities, not age, impact outcomes in autologous stem cell transplant for relapsed non-Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008; 14: 840-846

8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, für die Vergabe des Themas sowie für die freundliche Unterstützung und zügige Korrektur der zahlreichen Zwischenversionen der Arbeit.

Danken möchte ich ebenfalls Fr. Moser aus der Bibliothek, Dr Fimmers (Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie) und mir nahstehenden Freunden für deren großzügige Hilfe.

Mein herzlichster Dank an meinem Schwiegervater für seine stetige Unterstützung. Ein großer Dank an meinem Mann und Sohn Arjun ohne deren liebevolle Unterstützung diese Arbeit nicht entstanden wäre.

Publikationen

Die Ergebnisse meiner Doktorarbeit wurden in GMS (German Medical Science- an Interdisciplinary Journal) im Juni 2007 publiziert.
(Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Patienten mit diffus großzelligem Non-Hodgkin-Lymphom-GMS Ger Med Sci 2007)