

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. Hermann Einsele

**Stellenwert der Nachsorge bei der Rezidiverkennung
von aggressiven B-Zell-Lymphomen**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von

Patricia Bentlage

aus Velbert

Würzburg, März 2008

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Peter Reimer
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Zettl
Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 16.07.2008

Die Promovendin ist Ärztin.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Maligne Lymphome.....	1
1.2 Aggressive B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome.....	2
1.3 Epidemiologie/ Ätiologie.....	2
1.4 Klinik	4
1.5 Diagnostik.....	4
1.6 Prognosefaktoren	6
1.7 Komplette Remission.....	8
1.8 Rezidiv	8
1.9 Therapie	9
1.10 Medizinische Nachsorge bei malignen Lymphomen	11
1.10.1 Nachsorge-Schema	12
1.10.2 Anamnese	13
1.10.3 Körperliche Untersuchung.....	13
1.10.4 Labor.....	14
1.10.5 Bildgebung	14
1.10.6 Psychosoziale Nachsorge	14
1.11 Ziel der Untersuchung.....	15
2. Patienten und Methoden	17
2.1 Patienten und Auswahlkriterien.....	17
2.2 Erfassung der Daten.....	17
2.3 Bearbeitung der Daten	21
2.4 Statistik	21
3. Ergebnisse.....	24
3.1 Patientencharakteristik.....	24
3.1.1 Alter der Patienten	24
3.1.2 Geschlecht der Patienten	25
3.1.3 Stadieneinteilung nach Ann-Arbor.....	25
3.1.4 Histologie	26
3.1.5 Therapie der Primärerkrankung.....	27

3.2	Zeitliches Auftreten der Rezidive	29
3.3	Akzeptanz der Nachsorge	30
3.4	Hypothesen-prüfender Teil	32
3.4.1	Strukturierte Nachsorge	32
3.4.2	B-Symptome bei Rezidiv	33
3.4.3	Neu aufgetretene Lymphknotenvergrößerung bei Rezidiv	34
3.4.4	Schmerzen in der Anamnese	34
3.4.5	Symptome	35
3.4.6	Auffälliger Untersuchungsbefund	36
3.4.7	Laktatdehydrogenase	37
3.4.8	Hämoglobin	37
3.4.9	Röntgen-Thorax-Untersuchung	38
3.4.10	Sonographie	38
3.4.11	Schnittbildverfahren	39
4.	Diskussion	41
5.	Zusammenfassung	52
6.	Literaturverzeichnis.....	54
7.	Anhang.....	65

Abkürzungsverzeichnis

2-JÜR	Zwei-Jahresüberlebensrate
4-JÜR	Vier-Jahresüberlebensrate
5-JÜR	Fünf-Jahresüberlebensrate
aaIPI	altersadaptierter Internationaler Prognostischer Index
B-ALL	Akute lymphatische Leukämie der B-Zellen
B-NHL	B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
CHOP	Cyclophosphamid, Adriamycin, Vincristin, Prednison
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CR	komplette Remission
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
EBV	Ebstein-Barr-Virus
GMALL	German multicenter study group for adult acute lymphoblastic leukemia
GOT	Glutamatoxalacetattransaminase
GPT	Glutamatpyruvattransaminase
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
H.p.	Helicobacter pylori
HTLV-I	Humanes T-lymphotropes Virus Typ I
IPI	Internationaler Prognostischer Index
i.v.	intravenös
JÜR	Jahresüberlebensrate
LDH	Laktatdehydrogenase
LK	Lymphknoten
MALT-Lymphom	Lymphom des Mucosa-assoziierten lymphatischen Gewebes
Mega-CEOP	hochdosiertes Cyclophosphamid, Epirubicin, Vincristin, Prednison
Mega-CHOEP	hochdosiertes Cyclophosphamid, Adriamycin, Vincristin, Etoposid, Prednisolon
mg/m ²	Milligramm pro Quadratmeter

MRT	Magnetresonanztomographie
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
PET	Positronenemissionstomographie
R-CHOP	Rituximab und CHOP
T-NHL	T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
γ GT	Gamma-Glutamyltranspeptidase
vs.	versus
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)

1. Einleitung

1.1 Maligne Lymphome

Die Gesamtheit des lymphatischen Gewebes setzt sich aus den Lymphozyten und den lymphatischen Organen zusammen. Die Lymphozyten entstammen den lymphatischen Stammzellen aus dem Knochenmark, dem Dottersack und der fetalen Leber. Innerhalb der Fetalzeit und des ersten Lebensjahres erwerben diese Zellen ihre Immunkompetenz in den primären lymphatischen Geweben. Zu diesen Organen zählen neben Knochenmark und fetaler Leber zusätzlich der Thymus, in denen die lymphatischen Stammzellen proliferieren und sich zu reifen Lymphozyten differenzieren. Lymphozyten aus dem Thymus werden als T-, die im Knochenmark geprägten Zellen als B-Lymphozyten bezeichnet – ursprünglich nach ihrem Bildungsort bei Vögeln, der Bursa Fabricii, sekundär dann nach dem englischen `bone marrow` für den Entstehungsort bei Säugetieren.¹ Die reifen, immunkompetenten Zellen werden in den sekundären lymphatischen Organen gespeichert, können dort bei einem entsprechenden Antigenkontakt proliferieren und von dort in die Blut- und Lymphbahn freigesetzt werden. Zu diesen sekundären Organen gehören die Lymphknoten (Nodi lymphatici) mit den Lymphgefäßen, der Waldeyer-Rachenring mit Tonsilla palatina, Tonsilla pharyngealis und Tonsilla linguallis, die Milz, die Peyer-Plaques und die mucosaassoziierten Lymphfollikel des Gastrointestinaltraktes.²

Maligne Lymphome sind Neoplasien des lymphatischen Gewebes. Generell unterscheidet man die Hodgkin-Lymphome mit den diese morphologisch charakterisierenden typischen Sternberg-Reed- und Hodgkin-Zellen von den Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL), bei denen diese Zellen nicht nachgewiesen werden können. Bei den Non-Hodgkin-Lymphomen können die Lymphozyten auf verschiedenen Differenzierungsstufen ungehemmt proliferieren. Nach dem Differenzierungsgrad klassifiziert man verschiedene Neoplasien zum Beispiel der Lymphoblasten, d.h. der Vorläuferzellen, oder der reifen B-Zellen. Mit dem Differenzierungsgrad der malignen Zelle unterscheidet sich auch der biologische Verlauf der B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome (B-NHL). Reife lymphatische Neoplasien sind in der Regel niedrigmaligne oder indolent, unreife Neoplasien dagegen aggressive oder hochmaligne Lymphome.^{3,4} Mit Einführung der

WHO-Klassifikation für maligne Lymphome (siehe Tabelle 14 im Anhang) wurde 2001 erstmals eine international einheitliche und weltweit gültige Klassifikation etabliert.^{5,6} Diese unterteilt B- und T-Zell-Lymphome und berücksichtigt neben Pathogenese, Genetik, Immunphänotyp und Morphologie der Lymphome auch den klinischen Verlauf sowie die unterschiedlichen Reifungsstufen der Lymphopoese. Die Non-Hodgkin-Lymphome manifestieren sich primär zu 70% in den Lymphknoten, d.h. nodal. Bei ungefähr 30% der Patienten hingegen liegt ein primär extranodaler Befall vor.⁴

1.2 Aggressive B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome

Der Anteil der aggressiven NHL an allen Lymphomen beträgt 30%. Diese hochmalignen Lymphome entstammen zu 85- 90% der B-Zell-Reihe, die übrigen 10-15% sind Neoplasien der T-Zell-Reihe.^{6,7}

Zu den aggressiven B-Zell-Lymphomen gehören die folgenden Entitäten

- Mantelzell-Lymphom
- Follikuläres Keimzentrumslymphom Grad 3
- Diffuses großzelliges B-NHL
- Mediastinales B-NHL
- Burkitt- und Burkitt-like B-NHL
- B-lymphoblastisches Lymphom.

Die typischen Charakteristika der aggressiven NHL sind die rasche Progredienz, eine hohe Rate an generalisierten Stadien (85-90%), eine kurze Überlebenszeit ohne Therapie, sowie eine hohe Ansprechrate auf eine Chemotherapie.⁷

1.3 Epidemiologie/ Ätiologie

Die Inzidenz der Non-Hodgkin-Lymphome ist in den letzten Jahren kontinuierlich gestiegen, ohne dass die Ursache dafür bislang geklärt werden konnte. Die Inzidenz liegt bei ca. 14,6/100.000 Männern und bei 14,8/100.000 Frauen.⁸ Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt 53% bei Männern und 61% bei Frauen. Männer erkranken im Median mit 66 Jahren, Frauen mit 70 Jahren.⁸ Für die histologischen Subtypen zeigen

sich dabei charakteristische Unterschiede: Das mediane Alter bei chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), Mantelzell-Lymphom und lymphoplasmocytischem Lymphom liegt bei 63-65 Jahren. Patienten mit Burkitt-Lymphom sind im Median 34 Jahre alt.⁹ Patienten mit diffusem großzelligem Lymphom, dem häufigsten histologischen Subtyp der B-NHL, erkranken im Mittel mit 64 Jahren.¹⁰

Die Ätiologie der Non-Hodgkin-Lymphome ist weitgehend ungeklärt. Als Pathogenese wird eine Störung im physiologischen Ablauf von Proliferation und Apoptose (programmierter Zelltod) der Lymphozyten und ihrer Vorläuferzellen angenommen.¹¹ Gaidano et al. nennen vier Hauptmechanismen der Lymphomentstehung. Zu diesen gehören die Akkumulation von Genmutationen, die Infektion der Zelle durch ein onkogenes Virus, die Stimulation und Selektion der Zelle durch ein Antigen und schließlich eine Immunschwäche des Patienten.¹² Diese Prozesse können durch immunologische, toxische oder infektiöse Einflüsse begünstigt werden.⁹ Zu den ursächlichen infektiösen Agentia zählen das humane T-lymphotrope Virus Typ I (HTLV-I) beim adulten T-Zell-Lymphom bzw. der adulten T-Zell-Leukämie¹³, das Epstein-Barr-Virus (EBV) beim Burkitt-Lymphom, beim Morbus Hodgkin und beim nasalen T-NHL¹⁴ und das Bakterium *Helicobacter pylori* (H.p.) beim MALT-Lymphom des Magens.¹⁵ Diskutiert werden Zusammenhänge zwischen *Borrelia burgdorferi*- und Hepatitis C-Infektionen und dem Auftreten von Non-Hodgkin-Lymphomen.^{16,17} Eine Infektion mit dem HI-Virus¹⁸ scheint – ähnlich wie bei Patienten unter Immunsuppression¹⁹ – durch den erworbenen Immundefekt die Entstehung von Lymphomen zu begünstigen (z.B. primäres Ergußlymphom bei HIV²⁰). Ähnliche Hinweise gibt es bei einigen Autoimmunerkrankungen, zum Beispiel dem Sjögren-Syndrom (Marginalzonenlymphom/ MALT-Lymphom)^{21,22}, der rheumatoiden Arthritis (diffuses großzelliges B-NHL, Morbus Hodgkin)^{23,24,25}, dem systemischen Lupus erythematoses (B-NHL)²⁶, der Dermatitis herpetiformis (B- und T-NHL)²⁷ und der Zöliakie (Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom)²⁸. Zu den umwelttoxischen Einflüssen, die möglicherweise die Entstehung von Non-Hodgkin-Lymphomen beeinflussen, gehören organische Lösungsmittel²⁹, Herbizide³⁰ und Strahlung³¹.

1.4 Klinik

Charakteristisches Hauptmerkmal der Non-Hodgkin-Lymphome ist eine persistierende, schmerzlose Lymphadenopathie. Zusätzlich zu den Lymphknoten können auch andere lymphatische Gewebe wie zum Beispiel der Waldeyersche Rachenring oder die Tonsillen befallen sein oder es kann eine Splenomegalie vorliegen. Ein Teil der Patienten mit malignem Lymphom leidet an der sogenannten B-Symptomatik, worunter die Symptome

- nicht erklärbares Fieber $> 38^{\circ} \text{C}$
- nicht erklärbarer Nachtschweiß (mit Wäschewechsel)
- nicht erklärbarer Gewichtsverlust ($>10\%$ des Körpergewichts innerhalb von 6 Monaten)³²

zusammengefasst werden.

Bei einer extranodalen Manifestation fallen Patienten häufig durch Symptome auf, die durch lokale Verdrängung oder Infiltration durch das Lymphom entstehen. Dieses können sein:

- chronische Sinusitis bei Befall der Nasennebenhöhlen
- neurologische Ausfälle bei Lymphomen des zentralen Nervensystems
- chronische Schmerzen, Völlegefühl oder Blutungen bei Befall des Gastrointestinaltraktes
- pathologische Frakturen oder Schmerzen bei Befall des Skelettsystems.

Im Falle einer Knochenmarkinfiltration kann es zu einer Verdrängung der Hämatopoese mit Verringerung aller Zellreihen kommen. Mögliche Folgen sind eine Anämie mit Blässe und Leistungsabfall, eine Thrombozytopenie mit erhöhter Neigung zu petechialen Blutungen oder eine Leukozytopenie mit vermehrter Infektneigung durch Mangel an Granulozyten oder funktionsfähigen Lymphozyten.^{33,34}

1.5 Diagnostik

Zur Diagnostik von nodalen Lymphomen gehören neben der Anamnese, die insbesondere mögliche B-Symptome erfassen muss, die gründliche körperliche Untersuchung unter Berücksichtigung der peripheren Lymphknotenstationen, des Waldeyerschen Ra-

chenrings und der Milz.³⁵ Labordiagnostisch sollten die Bestimmung von Differenzialblutbild, Elektrophorese und Laktatdehydrogenase (LDH) eingeschlossen sein.³³

Vergrößerte Lymphknoten, die länger als vier Wochen bestehen, bedürfen einer weiteren Abklärung. Zunächst können auffällige Lymphknoten (LK) klinisch und sonografisch kontrolliert werden, bei länger bestehenden Befunden sollte eine LK-Biopsie mit histologischer Aufarbeitung erfolgen. Nach der möglichst kompletten Exstirpation eines Lymphknoten kann dieser in seiner Mikroarchitektur beurteilt werden. Zusatzuntersuchungen wie Immunhistochemie und molekulare Untersuchungen dienen der genauen Subtypisierung des Lymphoms.⁵

Zur Ausbreitungsdiagnostik (Staging) wird in der Regel eine Computertomographie (CT) von Hals, Thorax, Abdomen und Becken durchgeführt.^{36,37} Eine Knochenmarkpunktion mit Biopsie und Knochenmarkaspiration gehört ebenfalls zum Staging, wobei das Knochenmark zytomorphologisch, (immun-) histologisch und immunphänotypisch untersucht wird.^{38,39}

Eine neue Untersuchungstechnik, die vor allem an größeren Zentren zur Verfügung steht, ist die Positronenemissionstomographie (PET). Mit diesem bildgebenden Verfahren der Nuklearmedizin können mit Hilfe radioaktiv markierter Substanzen (z.B. ¹⁸F-Fluor-Deoxyglucose) Stoffwechselforgänge in Körpergeweben dargestellt werden. Durch Messung des Glucose-Stoffwechsels und der damit verbundenen Intensität der Anreicherung der radioaktiv markierten Substanz kann Normalgewebe von entzündlichen Veränderungen oder malignem Gewebe unterschieden werden. Dieses Verfahren eignet sich vor allem zur Verlaufsbeurteilung unter und nach Therapie, insbesondere bei unklaren Befunden in der klassischen Schnittbildgebung.^{40,41}

Unter Berücksichtigung der Befunde kann die Einteilung der nodalen B-NHL in die Stadien I bis IV nach der Ann-Arbor-Klassifikation erfolgen:

- Stadium I Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I) oder Vorliegen eines einzigen oder lokalisierten extranodalen Herdes (I/E)
- Stadium II Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II) oder Vorliegen lokalisierter extranodaler Herde (II/E)

- und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/E)
- Stadium III Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III) oder Befall von lokalisierten extranodalen Herden und Lymphknotenbefall, so dass ein Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells vorliegt (III/E)
- Stadium III1 Subphrenische Lokalisation, beschränkt auf Milz, zöliakale und/oder portale Lymphknoten allein oder gemeinsam
- Stadium III2 Subphrenische Lokalisation mit Beteiligung paraaortaler, mesenterialer, iliakaler und/oder inguinaler Lymphknoten allein oder gemeinsam
- Stadium IV Disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknoten

Zu den lymphatischen Geweben zählen: Lymphknoten, Milz, Thymus, Waldeyerscher Rachenring und Appendix.

Die Stadien erhalten den Zusatz „A“ bei Fehlen, den Zusatz „B“ bei Vorliegen mindestens eines Symptoms der „B-Symptomatik“.³²

1.6 Prognosefaktoren

Da der Verlauf der Erkrankung auch bei identischem histologischen Befund variiert, wurden Prognosefaktoren definiert, die Patienten mit unterschiedlichem Verlauf zu differenzieren vermögen. Die Stadieneinteilung nach Ann-Arbor allein trennt nur unzureichend zwischen Patienten mit unterschiedlichen Langzeitprognosen.

Zur Einschätzung der Prognose bei Patienten mit hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen wird der Internationale Index (IPI) oder der altersadaptierte Internationale Index (aaIPI) verwendet. Hierbei wurden in einer internationalen Multivarianzanalyse fünf Risikofaktoren, die die Prognose eines Lymphompatienten vor Behandlungsbeginn beeinflussen, definiert:⁴²

- Alter > 60 Jahre
- Stadium > II

- Befall mehr als einer extranodalen Manifestation
- erhöhte LDH
- Karnofsky-Index < 80%

Für den altersadaptierten IPI bei Patienten unter 60 Jahre werden nur das Stadium, die Erhöhung der LDH und der Karnofsky-Index gewertet.

Entsprechend der Anzahl der Risikofaktoren werden die Patienten in vier Risikogruppen eingeteilt: Die Niedrigrisiko-Gruppe weist maximal einen Risikofaktor auf. Die Gruppe mit Niedrig-Intermediärrisiko weist zwei, die Hoch-Intermediärrisikogruppe drei und die Gruppe mit hohem Risiko vier oder fünf Risikofaktoren auf.

Den vier Risikogruppen entsprechen unterschiedliche 5-Jahres-Überlebensraten von 73% (Niedrigrisiko), 51% (Niedrig-Intermediär-Risiko), 43% (Hoch-Intermediär-Risiko) und 26% (Hochrisiko). Bei den Patienten unter 60 Jahren liegen die 5-Jahres-Überlebensraten in der Niedrigrisiko-Gruppe bei 83 %, in der Niedrig-Intermediär-Risiko-Gruppe bei 69%, in der Hoch-Intermediär-Risiko-Gruppe bei 46% und in der Hochrisiko-Gruppe bei 32%. Die schlechten Überlebenschancen bei Vorliegen mehrerer Risikofaktoren liegt zum einen an einer niedrigeren Rate an kompletten Remissionen, zum anderen an einer höheren Rezidivrate.⁴²

Da sich die Bedeutung des IPI auf den Krankheitsverlauf nach einer konventionellen Anthrazyklin-basierten Polychemotherapie bezog, wurde nach Einführung des Rituximab, eines monoklonalen Antikörpers gegen das CD20-Antigen, welches bei den meisten B-Zell-Lymphomen gefunden wird, die Bedeutung des IPI auch für Rituximab-haltige Therapiekonzepte überprüft. Für Patienten, die eine Kombinationstherapie aus Anthrazyklin-basierter Chemotherapie und Rituximab erhielten, wurde 2005 die Einstufung in die unterschiedlichen Risikogruppen untersucht. Sowohl zwischen den beiden Niedrigrisiko-, als auch zwischen den beiden Hochrisikogruppen erschien eine Unterteilung nicht zweckmäßig, da der Voraussagewert in Bezug auf Progressions-freies Überleben und Gesamtüberleben gering war. Der sogenannte Revised-IPI, teilt Patienten unter Rituximab-Therapie statt in vier in drei verschiedene Risikogruppen ein. Patienten ohne Risikofaktoren haben demnach eine sehr gute Prognose (4-JÜR 94%), Patienten mit ein bis zwei Risikofaktoren eine gute Prognose (4-JÜR 79%) und Patienten

mit drei bis fünf Risikofaktoren werden in eine Gruppe mit schlechter Prognose eingeteilt (4-JÜR 55%).⁴³

1.7 Komplette Remission

Die komplette Remission (CR) ist definiert als völliges Verschwinden sämtlicher Lymphommanifestationen inklusive vorher vorhandener B-Symptomatik und labormedizinischer Veränderungen (zum Beispiel LDH-Erhöhung) für mindestens vier Wochen.⁴⁴

Die Patienten mit aggressiven Lymphomen, die im Rahmen des Projekts für den Internationalen Prognostischen Index untersucht wurden, erreichten durch eine alleinige Chemotherapie (ohne Gabe von Rituximab) zu 66% eine komplette Remission. Dabei unterschieden sich die Patienten mit einem Niedrigrisiko (CR-Rate 87%) von denen mit hohem Risiko (CR-Rate 44%). Bei Patienten unter 60 Jahre lag die CR-Rate bei Niedrigrisiko bei 92%, bei hohem Risiko bei 46%.⁴² Unter Zugabe von Rituximab finden sich durchschnittliche CR-Raten bis 76%. Dabei unterschieden sich wiederum Patienten mit zwei oder weniger Risikofaktoren (CR-Rate 81%) von denen mit mehr als zwei Risikofaktoren (CR-Rate 52%).^{45,46}

1.8 Rezidiv

Ein Rezidiv ist definiert als Auftreten Progressions-definierender Parameter bei Patienten in Remission. Zu den Progressions-definierenden Parametern gehören:

- Auftreten nodaler oder extranodaler Lymphome
- Auftreten Lymphom-assoziiertes Symptome⁴⁴

Patienten im Rahmen des Projekts für den Internationalen Prognostischen Index, die eine komplette Remission erreichten, zeigten ein Rezidiv-freies Überleben nach fünf Jahren von 59%. Niedrigrisiko-Patienten hatten mit 70% eine deutlich höhere Rate des Rezidiv-freien Überlebens als Patienten mit hohem Risiko (40%).⁴² Elis et al. berichteten 2002 von einer CR-Rate bei aggressiven diffusen NHL von 60-80%; von denen 20-40% ein Rezidiv erlitten. Die Mehrzahl der Patienten erkrankte vor allem in den ersten zwei bis drei Jahren nach Beendigung der Therapie.⁴⁷ Bei Feugier et al. lag bei älteren

Patienten im R-CHOP-Arm das Progressions-freie Überleben nach zwei Jahren bei ca. 62%, nach fünf Jahren bei 54%.⁴⁸

Treny et al. zeigten in einer Studie mit jüngeren Patienten und diffusem großzelligen B-NHL nach Therapie mit Rituximab und einer Anthrazyklin-basierten Chemotherapie ein Progressions-freies Überleben nach zwei Jahren von insgesamt 85,5% und von 75,8% bei Hochrisiko-Patienten.⁴⁹

1.9 Therapie

Das Standard-Chemotherapie-Protokoll in der Behandlung aggressiver B-NHL ist das CHOP-Regime:⁵⁰

- Cyclophosphamid 750 mg/m² i.v. Tag 1
- Adriamycin 50 mg/m² i.v. Tag 1
- Vincristin 1,4 mg/m² i.v. Tag 1
- Prednison 100 mg/m² p.o. Tag 1-5

Das oben dargestellte Schema wird klassischerweise an Tag 22 wiederholt.

Bei älteren Patienten (>60 Jahre) wurde eine Verbesserung des Gesamtüberlebens nach 14-tägiger Durchführung der CHOP-Therapie im Vergleich zur 21-tägigen Gabe festgestellt. Auch die Zugabe von Rituximab (375mg/m² Tag 1 i.v.), einem monoklonalen Antikörper, konnte im Vergleich zur alleinigen CHOP-Therapie die Rate an kompletten Remissionen (81% vs. 73%) und das Gesamtüberleben (70% vs. 57%) steigern.^{51,52}

Nach einer neueren Studie sind sechs Zyklen CHOP-14 in Kombination mit achtmal Rituximab das Referenzregime für weitere Studien bei Patienten älter als 60 Jahre.⁵³

Bei jüngeren Patienten konnte ebenfalls eine signifikante Besserung des Gesamtüberlebens und des Ereignis-freien Überlebens nach Kombination von CHOP-artigen Chemotherapien mit Rituximab festgestellt werden. Im Vergleich mit alleiniger Chemotherapie war das Progressions-freie Überleben innerhalb von zwei Jahren höher mit 86% versus 66%, ebenso war die 2-Jahres-Überlebensrate nach Behandlung mit Rituximab höher (91% vs. 78%). Dieser Effekt wurde sowohl bei Niedrigrisikopatienten als auch bei Patienten mit einem hohen Risiko nach dem IPI-Score beobachtet.⁵⁰

Als Standardtherapie aggressiver B-Zell-Lymphome gilt daher mittlerweile die kombinierte Chemo-Immuntherapie (Rituximab – CHOP).

Andere Regime, die eine höhere Dosis oder Kombinationen mit zusätzlichen Medikamenten vorschlagen, konnten bisher keinen Überlebensvorteil zeigen, wobei die Langzeittoxizität gegenüber dem CHOP-Regime erhöht war.⁵⁴ Studien zur Weiterentwicklung der CHOP-Therapie befassen sich weiterhin mit einer Eskalation von zeitlicher Abfolge und Höhe der Dosis, unterstützt durch die Gabe hämatopoetischer Wachstumsfaktoren.^{55,56,57}

Die Strahlentherapie in der Primärbehandlung aggressiver B-NHL hat untergeordnete Bedeutung. 1998 empfahlen Miller und Dahlberg für die lokalisierten Stadien I, I E, II und II E ohne `bulky disease`, dass heißt bei einer maximalen Tumorausdehnung kleiner als 10cm, eine Kombination aus drei Zyklen CHOP gefolgt von einer Involved-Field-Bestrahlung, also einer Bestrahlung der primär befallenen Lymphknotenregionen mit 40-55 Gy. Diese Therapie zeigte gegenüber der alleinigen Chemotherapie mit acht Zyklen CHOP ein signifikant besseres Gesamtüberleben (5-JÜR 82% vs. 72%) und Progressions-freies Überleben (77% vs. 64%).⁵⁸

Für ältere Patienten mit einem Niedrigrisiko wurde aber 2005 von Fillet et al. gezeigt, dass eine kombinierte Radiochemotherapie keine zusätzliche Verbesserung in Bezug auf CR-Rate (89% vs. 90%), Ereignis-freies Überleben (64% vs. 61%) oder Gesamtüberleben (5-JÜR 72% vs. 68%) im Vergleich zu einer alleinigen Chemotherapie bedeutete. Als Therapie wurde die alleinige Kombinationsbehandlung aus CHOP und Rituximab empfohlen.⁵⁹ Die zusätzliche Bestrahlung eines Extranodalbefalls oder eines initialen Bulk nach Abschluss einer Chemotherapie, die in einigen Zentren durchgeführt wird, ist durch vergleichende Studien bislang nicht gesichert.⁶⁰

Um das 5-Jahres-Gesamtüberleben bei Patienten mit mehr als einem Risikofaktor zu verbessern, wurden für diese Patienten in mehreren Arbeitsgruppen die Möglichkeiten einer primären Hochdosistherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation untersucht. Dabei zeigten sich unterschiedliche Ergebnisse. In der französische Studie LNH93 profitierten die Patienten nicht von einer intensivierten Therapie. Das 5-Jahres-Überleben war mit 46% vs. 60% Im Vergleich zur Kontrollgruppe (Anthracyclin) schlechter.⁶¹ Gianni et al. dagegen berichteten von einem höheren Ereignis-

freien Überleben (76% vs. 49%) nach einer durchschnittlichen Beobachtung von 55 Monaten im Hochdosis-Arm. Auch die 7-Jahres-Überlebensrate war in dieser Studie im Hochdosis-Arm höher als bei konventionell dosierter Chemotherapie (MACOP-B) (81% vs. 55%).⁶² Diese Studien berücksichtigten jedoch noch nicht den Effekt des Rituximab, welches mittlerweile Standard ist. Die autologe Stammzelltransplantation als Erstlinientherapie bei Hochrisiko-Patienten wurde inzwischen in mehreren Studien mit R-CHOP verglichen, allerdings liegen bislang aus Phase III- Studien noch keine abschließenden Ergebnisse vor. Vitolo et al. fanden in einer Phase II-Studie, dass die Therapie mit Rituximab und Mega-CEOP (Cyclophosphamid, Epirubicin, Vincristin, Prednison) einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation sowohl hinsichtlich der Rate an kompletten Remissionen (CR-Rate 78% vs. 68%) als auch dem Ereignis-freien Überleben (70% vs. 49%) überlegen war.⁶³ Glass et al. verglichen die Gabe von MegaCHOEP mit und ohne Zugabe von Rituximab: Nach einer Beobachtungszeit von drei Jahren lag das Ereignis-freie Überleben mit 70% bei Zugabe von Rituximab höher als im Hochdosisarm (50%).⁶⁴ In einer Kohortenanalyse verglichen Sieniawski et al. vorhandene Daten zur Behandlung mit Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation mit neu erhobenen Daten unter gleicher Therapie mit Zugabe von Rituximab. Dabei lag die 2-Jahres-Überlebensrate nach Immunchemotherapie und autologer Stammzelltransplantation mit 77% deutlich höher als in der Vergleichsgruppe (37%). Eine Zugabe von Rituximab zu intensivierten Chemotherapie-Regimen wird empfohlen.⁶⁵ Ob der Einsatz einer primären Hochdosischemotherapie bei aggressiven B-NHL zusätzlich einen Vorteil darstellt ist bislang ungeklärt und kann außerhalb von Studien nicht empfohlen werden.

1.10 Medizinische Nachsorge bei malignen Lymphomen

Studien zur strukturierten Nachsorge bei Lymphompatienten fehlen. Dennoch werden weltweit so auch in Deutschland diese Patienten nach überstandener Krankheit in der Regel engmaschig weiter betreut und regelmäßig untersucht. Diese Untersuchungen dienen der Beurteilung von Remissionsstatus und Langzeittoxizität und sollen Rezidive frühzeitig erkennen.^{33,66} Ebenso sollen sekundäre, das bedeutet nach Chemotherapie, Bestrahlung oder Immunsuppression auftretende Malignome diagnostiziert werden.

1.10.1 Nachsorge-Schema

In der Medizinischen Klinik und Poliklinik II wird eine strukturierte Nachsorge empfohlen. Anamnese, körperliche Untersuchung und Laboruntersuchungen gehören zu den festen Bestandteilen einer Untersuchung, die bildgebenden Verfahren werden entsprechend der ursprünglichen befallenen Regionen sowie der aktuellen Symptome durchgeführt.

Da Studienpatienten besonders engmaschig kontrolliert werden, um die Remissionsdauer zu beurteilen, sind im Rahmen von Studien auch Empfehlungen zur Nachsorge verfügbar. Die folgende Tabelle wurde im Rahmen des GMALL-B-ALL/NHL Protokolls 2002 verwendet (GMALL= German multicenter study group for adult acute lymphoblastic leukemia) und kann als Grundlage für die Nachsorge bei potenziell kurativ behandelten Lymphompatienten gelten.

Tabelle 1: Nachsorgeuntersuchungen bei potenziell kurativ behandelten Lymphompatienten⁵⁷

Jahre nach Primärtherapie	1. und 2. Jahr					3. bis 5. Jahr									
Monate nach Primärtherapie	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48	54	60	
1. Anamnese	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
2. Körperliche Untersuchung	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
3. Labor	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
4. Röntgen-Thorax	X		X		X		X		X		X		X		
5. Sonographie Abdomen/ betroffener Regionen	X		X		X		X		X		X		X		
6. CT der betroffenen Regionen		X		X		X		X	bei V. a. Rezidiv						
7. PET	bei bildmorphologischem Resttumor oder V. a. Rezidiv														
8. Knochenmarksbiopsie, Liquor-, punktion, Skelettszintigraphie	bei initialem Befall oder Beschwerden														

Danach sind innerhalb der ersten zwei Jahre die Nachsorgeuntersuchungen in vierteljährlichen Abständen vorgesehen. Ab dem dritten Jahr nach Primärtherapie sollten sich die Patienten jedes halbe Jahr vorstellen. Mit dem fünften Jahr nach der Primärtherapie endet diese Nachsorgeempfehlung.

Zu jedem Nachsorgetermin gehört die Anamnese, die körperliche Untersuchung des Patienten sowie Laboruntersuchungen. In den ersten zwei Jahren ist halbjährlich eine Röntgenaufnahme des Thorax und eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens und ursprünglich befallener Regionen vorgesehen. Mit diesem Untersuchungsraaster wird bei der ersten Untersuchung nach drei Monaten begonnen und in den Monaten 9, 15 und 21 und danach im 3. bis 5. Jahr jährlich fortgesetzt.

Im Wechsel dazu wird in den ersten zwei Jahren eine Computertomographie der betroffenen Regionen empfohlen. Bei der weiteren Nachsorge sollen Computertomographien nur bei Verdacht auf ein Rezidiv angeordnet werden und gehören – laut diesem Schema – nicht zur Routineuntersuchung.

Zu den fakultativen Untersuchungen zählen die Positronenemissionstomographie, die Knochenmarkbiopsie, die Endoskopie, die Liquorpunktion und die Skelettszintigraphie. Diese Untersuchungen werden bei klinischen Beschwerden oder dem Verdacht auf ein Rezidiv durchgeführt. Routinemäßig können diese Verfahren angewandt werden, wenn bei Primärdiagnose hierdurch Lymphommanifestationen entdeckt wurden.^{67,37}

Insbesondere bei primär extranodalen Lymphomen sollte die Nachsorge auf die ursprünglich betroffene Region ausgeweitet werden. Dies gilt vor allem für die gastrointestinalen Lymphome, bei denen in regelmäßigen Abständen eine endoskopische Untersuchungen zur Nachsorge gehört.⁶⁸ Die Positronenemissionstomographie kann zur weiteren Abklärung unklarer Befunde in der konventionellen Schnittbildgebung dienen.^{40,41}

1.10.2 Anamnese

Die Anamnese bildet die Grundlage jeder Nachsorgeuntersuchung.³⁵ Besonders erfragt werden sollten das Vorhandensein von B-Symptomen. Ferner sollte eruiert werden, ob Schwellungen von Lymphknoten, Schmerzen, gehäufte Infektionen, eventuell lymphombedingte Beschwerden oder anderen Erkrankungen bestehen.⁶⁷

1.10.3 Körperliche Untersuchung

Die Beurteilung des Patienten bei der Nachsorge umfasst alle Aspekte der internistischen Untersuchung.³⁵ Zur Beurteilung der Lymphknotenstationen werden die zervikalen, nuchalen, supra- und infraklavikulären, axillären und inguinalen Lymphknoten pal-

piert. Zusätzlich wird der Rachenraum inklusive der Tonsillen und des Waldeyerschen Rachenringes und das Abdomen auf eine mögliche Splenomegalie untersucht.⁶⁷

1.10.4 Labor

Die Laborwerte sollen in den ersten zwei Jahren alle drei Monate, danach halbjährlich bestimmt werden. Dabei werden, neben Blut- und Differenzialblutbild, LDH, Leberwerte, Elektrolyte und Nierenparameter bestimmt.⁶⁷

1.10.5 Bildgebung

Zu den bildgebenden Verfahren, die routinemäßig in der Nachsorge angewandt werden, gehören der Ultraschall, die Röntgen-Thoraxuntersuchung sowie moderne Schnittbildverfahren wie die Computertomographie (CT).

Vorteile der Ultraschalluntersuchung sind die ubiquitäre Verfügbarkeit und eine gute Beurteilung der oberflächlichen Lymphknotenstationen.³⁷ Andere Regionen dagegen sind nur schlecht einer Ultraschall-Untersuchung zugänglich; dazu gehören zum Beispiel das Mediastinum oder der Retroperitonealraum.⁶⁹ Zu den Nachteilen des Ultraschalls gehören zudem die Abhängigkeit von der Erfahrung des Untersuchers und das mögliche Vorliegen schlechter Schallbedingungen bei Adipositas oder Meteorismus des Patienten. Bei der Computertomographie (CT) ist die Strahlenbelastung und eine mögliche Schädigung der Nieren durch Kontrastmittelgabe zu bedenken. Brado et al. empfehlen zur Lymphomdiagnostik die Kombination mehrerer Verfahren wie zum Beispiel CT und Sonographie. Zudem weisen sie auf den Vorteil der Magnetresonanztomographie hin, die bei der Darstellung von Weichteilgeweben und Gefäßen der CT überlegen ist.³⁷

1.10.6 Psychosoziale Nachsorge

Nachsorgeuntersuchungen haben nicht die alleinige Aufgabe, Rezidive frühzeitig zu entdecken, sondern dienen auch der psychischen Nachbetreuung von Patienten, die an einer bösartigen Erkrankung litten. Bis zu 47% der Tumorpatienten haben Angststörungen.⁷⁰ Diese Störungen manifestieren sich vor allem nach dem Überstehen der belasten-

den Situation, wenn die Therapie vorüber ist und der Patient mit seiner Angst vor einer erneuten Erkrankung bzw. einem Rückfall konfrontiert wird. Ebenso besteht häufig eine chronische Stressreaktion durch die geänderte Gesamtsituation. Die persönlichen Lebensumstände im Privat- aber auch Berufsleben können sich durch eine maligne Krankheit verändern, der Patient ist häufig weniger leistungsfähig als vor der Erkrankung, finanzielle und soziale Schwierigkeiten können eine Überforderung darstellen. Die Angst vor einem Rückfall beherrscht oft die Patienten und beeinträchtigt sie bei der Wiederaufnahme der gewohnten Lebensführung, eventuell ist eine Rückkehr in den vorherigen Alltag nicht möglich. Daher sollten den Patienten Hilfsangebote gemacht werden, um diese Situation besser zu meistern. Dazu zählen Lebensstiländerungen wie ausgewogene Ernährung oder ausreichende Bewegung, aber auch die Bekämpfung akuter Stressoren durch Atemtherapie, soziale und psychologische Unterstützung und Methoden der Affekt- und Spannungsregulation. Onkologische Patienten sollten neben den Untersuchungen der physischen Parameter auch regelmäßig nach ihrem psychischen Wohlergehen gefragt werden und ggf. die Möglichkeit erhalten an verhaltensmedizinischen Programmen zur Stressreduktion teilnehmen.⁷¹ Den Patienten beschäftigen in dieser Phase, in der die eigentliche Krankheit überstanden scheint, aber auch Fragen zur Arbeits- und Berufsfähigkeit oder der vorzeitigen Berentung. Der behandelnde Arzt sollte sich daher seiner beratenden psychosozialen Tätigkeit bewusst sein und dem Patienten professionelle Beratung anbieten, um die psychische Stabilität des Patienten zu unterstützen und ein Leben nach überstandener Krankheit zu erleichtern.⁶⁷

1.11 Ziel der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, den Stellenwert der ambulanten Nachsorge zu beurteilen und eine Empfehlung für den strukturierten Aufbau von Nachsorgeuntersuchungen bei Patienten mit aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zell-Reihe zu geben. Dabei sollte anhand von Daten aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II der Universitätsklinik Würzburg insbesondere geklärt werden, welche klinische Relevanz die strukturierte Nachsorge in der Rezidiverkennung einnahm und welche Untersuchungsbefunde zur Verdachtsdiagnose eines Rezidivs führten.

Für zukünftige Patienten sollte anhand der klinischen Ergebnisse die ambulante Nachsorge entsprechend strukturiert werden. Dies schloss eine Beurteilung der Untersuchungen, die zur routinemäßigen Nachsorge gehören sollten, ein. Zudem sollten die zeitlichen Abstände der Nachsorgeintervalle bewertet und entsprechende Richtwerte für die Nachsorge angegeben werden.

2. Patienten und Methoden

2.1 Patienten und Auswahlkriterien

Die analysierten Daten stammen von Patienten der Medizinischen Klinik und Poliklinik II der Universität Würzburg. Bei diesen Patienten wurde im Zeitraum vom 01.01.1991 bis zum 31.12.2001 die Primärdiagnose eines aggressiven B-NHL gestellt. Der Zeitraum der Nachsorge umfasste zusätzlich die Jahre 2002 - 2003 um jeden Patienten über mindestens zwei Jahre verfolgen zu können. Um den Stellenwert der ambulanten Nachsorge besser zu evaluieren, wurden nur Patienten ausgewählt, die sich nach einer Erstlinientherapie bestehend aus Chemotherapie und /oder Bestrahlung in kompletter Remission befanden. Ein weiteres Auswahlkriterium war das Vorhandensein von mindestens einem ambulanten Nachsorgetermin in der Medizinischen Klinik und Poliklinik II. Die strenge Regelmäßigkeit der Nachsorgeuntersuchungen war keine Bedingung, da das reale Verhalten der Patienten adäquat dargestellt werden sollte. Der weitere Krankheitsverlauf nach Diagnose eines Rezidivs war nicht Gegenstand dieser Arbeit.

Insgesamt wurde in der Medizinischen Klinik und Poliklinik II zwischen dem 01.01.1991 und dem 31.12.2001 bei 452 Patienten die Primärdiagnose eines aggressiven B-NHL gestellt. Davon wurden 216 Patienten mit einer kompletten Remission registriert. 141 Patienten in kompletter Remission erfüllten die weiteren Auswahlkriterien der Therapiemodalitäten und ambulanten Nachsorge.

2.2 Erfassung der Daten

Der vorliegenden Arbeit liegt eine retrospektive Datenerhebung zugrunde. Die Daten zur Primärdiagnose und zur ambulanten Nachsorge der Patienten entstammen überwiegend der ambulanten Krankenakte, gegebenenfalls ergänzt durch Informationen aus der stationären Krankenakte des jeweiligen Patienten. Fehlende Angaben beruhen auf unvollständiger Dokumentation der jeweiligen Nachsorgeuntersuchung oder aber dem Fehlen weiterer Nachsorgen.

Abbildung 1: Auswertungsbogen

Rezidive bei NHL Patient Initial Geb_Datum Geschlecht

Nebendiagnosen

Diagnose Lokalisation Datum der PD

Stadium KM-Punktion

Chemotherapie
 Schema
 Zyklen Stammzelltransplantation
 Radiatio

Therapiereduzierung Grund
 Therapieverzögerung Grund
 Dosisreduktion Grund
 Besonderheiten Grund

Therapiebeginn Therapieende Datum 1. Remission Dokumentation

Termin planmaessig Grund KM-Punktion

B-Symptomatik Schwellung lymphatischer Gewebe Lokalisation Leistungsabfall unzureichende Erholung
 Infektionen Schmerzen Lokalisation weitere Symptome

LK-Schwellung Art Lokalisation tastbare Milz Schwellung der Tonsillen
 Gewichtsverlust weitere Befunde

Blutbild Leukozyten Lymphozyten atyp. Zellen Thrombozyten Hämoglobin Eisen Ferritin
 Bilirubin IgG IgA IgM b2-Mikroglobulin Kreatinin Harnsäure LDH
 alk. Phosphatase GGT GOT GPT CRP Haptoglobin

Sono-Abdomen Sono-cervical Sono-axillär Sono-inguinal Sono-sonstiges Lokalisation
 path. Befund

Röntgen-Thorax Röntgen-Abdomen Röntgen-Skelett Röntgen-Schädel Röntgen-sonstiges Lokalisation
 path. Befund

CT-Schädel CT-Hals CT-Thorax CT-Abdomen CT-Extremitäten CT-sonstiges Lokalisation
 path. Befund

NMR-Schädel NMR-Hals NMR-Thorax NMR-Abdomen NMR-Extremitäten NMR-sonstige Lokalisation
 path. Befund

Szintigraphie Beschreibung
 path. Befund

PET Beschreibung
 path. Befund

Bronchoskopie Coloskopie
 Gastroskopie Endosonographie

Rezidiv Lokalisation Probenbiopsie Histologie
 Verdacht auf Rezidiv Grund Therapie
 weiteres Vorgehen Verlaufskontrolle

Zur Erfassung der Daten wurde mit Hilfe von Microsoft Access eine Datenbank erstellt. Der erste Teil des vorliegenden Dokuments diente der Erfassung von Patientendaten und Primärdiagnose. Im zweiten Teil des Formulars wurden die einzelnen Nachsorguntersuchungen dokumentiert (vergleiche Abbildung 1).

Jeder Patient wurde mit Hilfe seiner Initialen und seines Geburtstages verschlüsselt, um eine anonyme Auswertung zu gewährleisten. Die Parameter, die im oberen Teil des Formulars zur Primärdiagnose erfasst wurden, sind:

- Geschlecht
- Primärdiagnose mit Histologie, Lokalisation und Stadium
- Knochenmarkbefall
- Zeitpunkt der Diagnosestellung
- Nebendiagnosen, die die Häufigkeit an Nachsorgeterminen beeinflussen könnten.

Ferner wurden Angaben zur Therapie dokumentiert:

- Therapiebeginn
- Therapieende
- Datum der erstmals dokumentierten kompletten Remission
- Chemotherapie ja/nein
- Chemotherapie-Regime
- Anzahl der Chemotherapie-Zyklen
- Bestrahlung ja/nein
- Ausmaß des Bestrahlungsfeldes (involved/extended field)
- Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation ja/nein.

Der zweite Teil des Dokuments Formular wurde in zwölf Abschnitte unterteilt, entsprechend der unterschiedlichen Untersuchungseinheiten. Im ersten Abschnitt wurde das Datum des Nachsorgetermins erfasst, der Termin aufgrund seiner Planmäßigkeit beurteilt und gegebenenfalls ein Grund für die Vorstellung des Patienten notiert. Der zweite Abschnitt umfasste die Anamnese des Patienten unter Berücksichtigung von:

- B-Symptomatik
- neu aufgetretenen Schwellungen lymphatischen Gewebes mit Lokalisation
- Leistungsabfall

- unzureichender Erholung
- Infektionen
- Schmerzen mit Lokalisation
- weiteren Symptomen.

Im folgenden Abschnitt wurde die körperliche Untersuchung dokumentiert:

- Lymphknotenvergrößerung
- Art der Lymphknotenvergrößerung: neu, persistierend oder progredient
- Lokalisation der Lymphknotenvergrößerung
- tastbare Milz
- Vergrößerung der Tonsillen/des Waldeyerschen Rachenrings
- Gewichtsverlust
- weitere Befunde.

Der vierte Abschnitt diente der Erfassung des Blutbildes, wobei nur pathologische Laborparameter notiert wurden. Zu den untersuchten Parametern gehörten:

- Blutbild (Leukozyten, Lymphozyten, atypische Zellen, Hämoglobin, Thrombozyten)
- Leberparameter (Bilirubin, GOT, GPT, γ -GT, alkalische Phosphatase)
- Eisen, Ferritin
- Plasmaproteine (Immunglobulin A, G und M, β 2-Mikroglobulin, Haptoglobin, CRP)
- Kreatinin
- Harnsäure
- Laktatdehydrogenase (LDH).

In den weiteren sechs Abschnitten wurden die bildgebenden Verfahren dokumentiert:

- Sonographie (Abdomen, Hals, axilläre und inguinale Lymphknoten, sonstige Regionen)
- Konventionelles Röntgen
- Computertomographie/ Magnetresonanztomographie (Schädel, Hals, Thorax, Abdomen, Extremitäten, sonstige Regionen)
- Skelettszintigraphie
- Positronenemissionstomographie (PET)

- Endoskopie (Gastroskopie, Koloskopie, Bronchoskopie, Endosonographie).

Der letzte Abschnitt diente der Beurteilung der kompletten Nachsorgeuntersuchung:

- Besteht ein Rezidiv beim Patienten oder der Verdacht auf ein Rezidiv?
- Aus welchem Grund?
- Wird eine Verlaufskontrolle oder weitere Untersuchungen angeordnet?
- Welche Lokalisation ist betroffen?
- Welches histologische Ergebnis hatte eine vorgenommene Probenentnahme?

Bei Vorliegen eines Rezidivs wurde die erneute Therapie des Patienten erfasst.

Der zweite Teil des Formulars konnte beliebig oft erweitert werden, abhängig von der Anzahl an Nachsorgeterminen.

2.3 Bearbeitung der Daten

Nach Erfassung der Daten wurden diese zuerst geordnet und klassifiziert, um vergleichbare Inhalte herzustellen. So wurden zum Beispiel mehrere Therapiearten, die eine Modifikation des CHOP-Schemas darstellen, zu dem Begriff „CHOP-like Chemotherapie“ zusammengefasst. Zudem wurden Angaben klassifiziert, zum Beispiel in Bezug auf die folgenden anamnestischen Angaben zur Schmerzsymptomatik: Schmerzen am Knie, Rückenschmerzen, Ziehen im Halsbereich, Stechen in der Brust, etc. Um diese Daten auszuwerten, wurden Kategorien gebildet: Gelenk-/ Knochenschmerzen, Schmerzen im Narbenbereich, Schmerzen an Lymphknotenstationen und andere Schmerzen.

Diese Schritte dienten der Vorbereitung der Verschlüsselung: In jeder einzelnen Spalte wurden die Inhalte durch Zahlen ersetzt, um eine Tabelle zu erhalten, in der ausschließlich numerische Informationen enthalten sind. Diese Tabelle wurde dann als Datenbank in das Statistikprogramm SPSS übernommen.

2.4 Statistik

Um einen Zusammenhang zwischen einzelnen Parametern und dem Auftreten eines Rezidivs zu untersuchen, wurde eine „matched-pair“-Analyse durchgeführt.⁷² Dazu wurde jedem Patienten, der ein Rezidiv erlitt, nach den unten aufgeführten Kriterien ein

Patient zugeordnet, der im Untersuchungszeitraum nicht wieder erkrankte. Folgende Kriterien wurden bei der Zuordnung berücksichtigt:

- Alter (älter als 60 Jahre/ jünger als 60 Jahre)
- Stadium bei Primärdiagnose
- extranodaler Befall: ja/nein
- Knochenmarkbefall bei Primärdiagnose: ja/nein
- Art der Chemotherapie
- Bestrahlung: ja/nein
- autologe Stammzelltransplantation: ja/nein
- zeitlicher Abstand der Nachsorgeuntersuchungen vom Therapieende

Daraus entstand eine Tabelle mit 70 Patienten. Bei jedem dieser Patienten wurde nur ein Nachsorgetermin berücksichtigt: der Termin, an dem das Rezidiv erkannt wurde bzw. beim gesunden Kollektiv ein Nachsorgetermin, der zeitlich ähnlich weit vom Therapieende entfernt war.

Zur Untersuchung des Zusammenhangs verschiedener Parameter und dem Erkennen eines Rezidivs wurde der Fisher-Yates-Test angewandt. Dieser dient dem Vergleich zweier unabhängiger Stichproben bezüglich eines kategorialen Merkmals. Kategoriale Merkmale können zwei- oder mehrfach gestuft sein.⁷² Dies bedeutet, dass mindestens zwei verschiedene Ausprägungen hinsichtlich eines Parameters vorliegen (z.B. ja/nein oder erhöht/im Normbereich/erniedrigt).

Für den Fisher-Yates-Test wurden die Patienten in zwei Kollektive eingeteilt: entweder mit oder ohne Rezidiv im Beobachtungszeitraum. Für jedes untersuchte Merkmal wurde dann, mit Hilfe des Programms SPSS, die Häufigkeit im jeweiligen Kollektiv gezählt und in einer Vierfeldertafel angeordnet. Zudem berechnete das Statistikprogramm SPSS die Wahrscheinlichkeit des zufälligen Zusammenhangs zwischen zwei Merkmalen, den p-Wert.

Da bei den Fisher-Yates-Tests vorher bestimmt wurde, welche Merkmale untersucht und somit welche Anzahl (n) an Tests durchgeführt werden musste, konnte das Signifikanzniveau α mit Hilfe der Bonferroni-Holm-Korrektur berechnet werden. Dazu wur-

den die p-Werte der durchgeführten Untersuchungen nach ihrer Größe geordnet und entsprechend ihrer Rangfolge x nummeriert. Das korrigierte Signifikanzniveau berechnet sich aus der Wahrscheinlichkeit $\alpha=0,05$ und der Anzahl der Tests: $\alpha^*=\alpha/n-(x-1)$. Ist ein p-Wert kleiner als das berechnete Signifikanzniveau, so wird er als signifikant bezeichnet; das bedeutet, es besteht ein nicht zufälliger Zusammenhang zwischen dem untersuchten Merkmal und dem Auftreten eines Rezidivs mit der Wahrscheinlichkeit $1-\alpha^*$.⁷³

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristik

Im Rahmen dieser Analyse wurden 141 Patienten untersucht.

3.1.1 Alter der Patienten

Das mediane Alter betrug bei Primärdiagnose 52 Jahre, das der weiblichen Patienten 58, das der Männer 50 Jahre, der jüngste Patient war 17 Jahre, der älteste 83 Jahre alt. Abbildung 2 zeigt die Verteilung des Alters über alle Altersgruppen.

Abbildung 2: Alter der Patienten bei Primärdiagnose

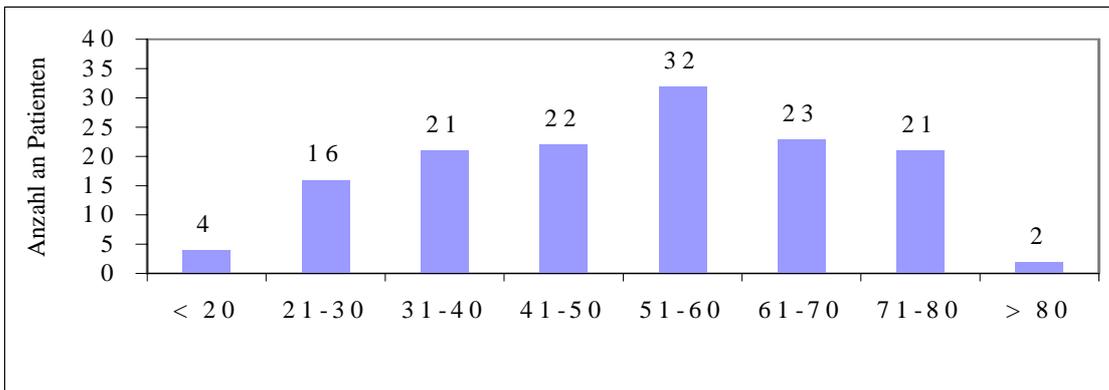
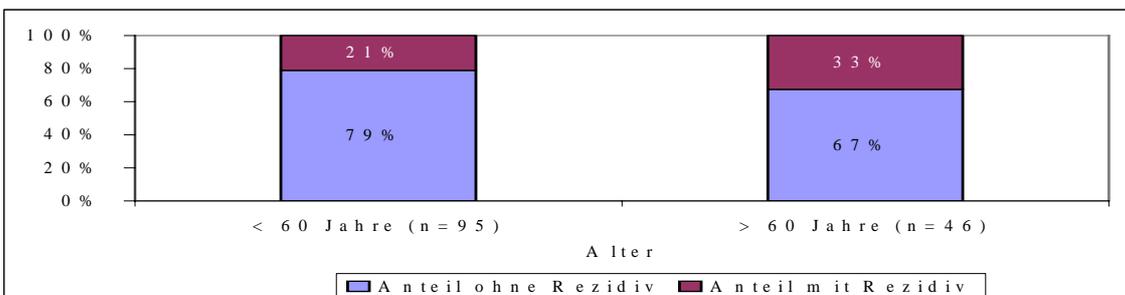


Abbildung 3 unterteilt die Patienten anhand ihres Alters in Patienten über und unter 60 Jahren. In der Gruppe der Patienten bis einschließlich 60 Jahren erlitten 20 Patienten (21%) ein Rezidiv. In der Gruppe der Patienten älter als 60 Jahre traten 15 Rezidive auf (33%).

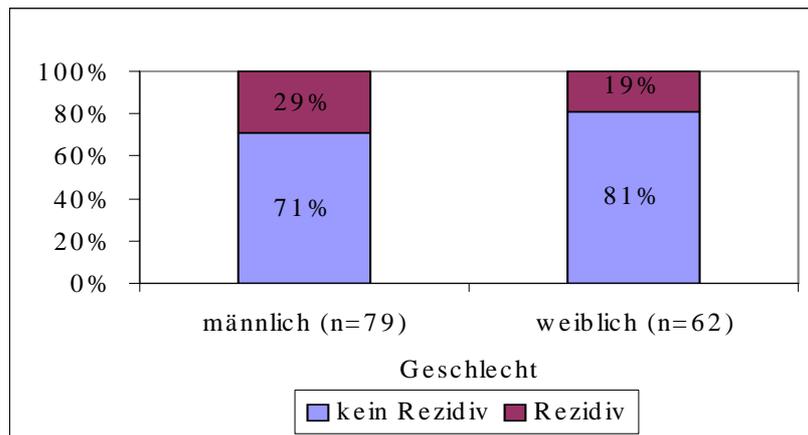
Abbildung 3: Alter (bei Primärdiagnose) und Rezidivrate



3.1.2 Geschlecht der Patienten

62 Patientinnen waren weiblich (44%) und 79 Patienten männlich (56%). Von den 79 Männern erlitten 23 (29%) ein Rezidiv. Bei den Frauen wurde bei 12 von 62 Patientinnen (19%) ein Wiederauftreten der Erkrankung diagnostiziert (Abbildung 4).

Abbildung 4: Geschlecht und Rezidivrate

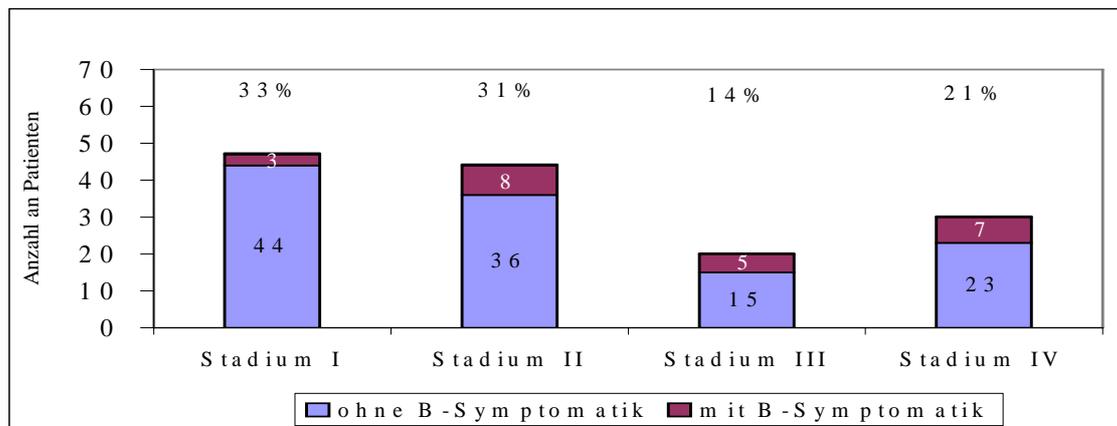


3.1.3 Stadieneinteilung nach Ann-Arbor

Bei 47 Patienten wurde das B-Zell-Lymphom in Stadium I diagnostiziert (33%). 44 Patienten befanden sich bei Primärdiagnose in Stadium II (31%), 20 Patienten in Stadium III (14%) und 30 Patienten in Stadium IV (21%).

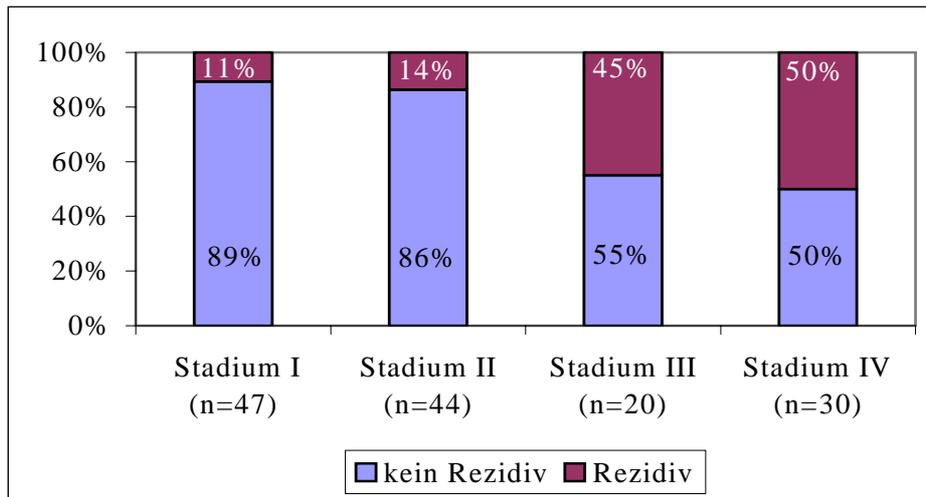
Über B-Symptome klagten 23 Patienten (16%) (vergleiche hierzu Abbildung 5).

Abbildung 5: Stadieneinteilung bei Primärdiagnose



Die Rezidivrate nahm in den fortgeschritteneren Stadien zu. Im Stadium I erkrankten 5 von 47 Patienten (10,6%) erneut. Von den 44 Patienten mit Stadium II erlitten 6 (13,6%) ein Rezidiv. Im Stadium III rezidierten 9 von 20 Patienten(45%). Bei den Patienten mit Stadium IV wurde bei 15 von 30 Patienten (50%) ein Rezidiv diagnostiziert (vergleiche Abbildung 6).

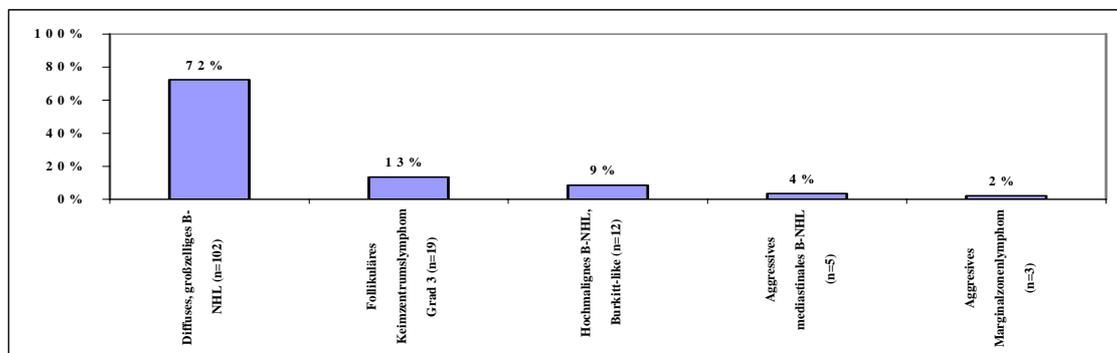
Abbildung 6: Rezidivrate in einzelnen Ann-Arbor-Stadien



3.1.4 Histologie

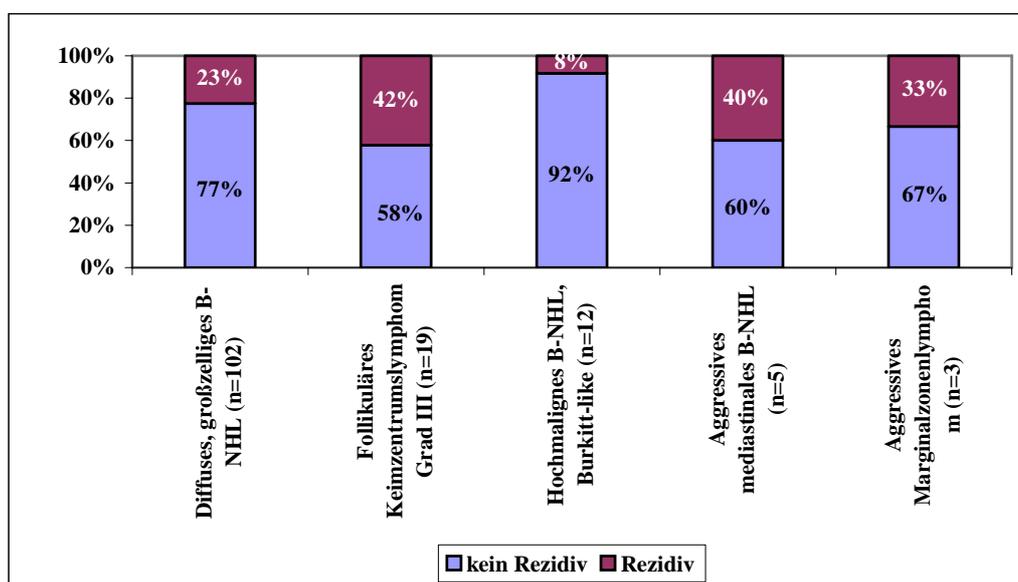
Von den 141 Fällen entfielen 102 auf das diffuse, großzellige B-NHL (72%). Es folgte das folliculäre Lymphom Grad 3 (13%), gefolgt vom Burkitt-like B-NHL (9%), dem aggressiven mediastinalen B-NHL (4%) und dem aggressiven Marginalzonenlymphom (2%) (vergleiche hierzu Abbildung 7).

Abbildung 7: Histologie bei Primärdiagnose



Von den Patienten mit einem diffusen, großzelligen B-NHL erkrankten 23 von 102 Patienten (23%) erneut. Von den 19 Patienten mit einem folliculären Keimzentrumslymphom Grad 3 rezidierten acht Patienten (42%), während nur einer der elf Patienten mit einem Burkitt-like NHL erneut erkrankte (8%). Bei zwei von fünf Patienten (40%) mit einem aggressiven mediastinalen B-NHL wurde erneut das Lymphom diagnostiziert. Unter den Patienten mit einem aggressiven Marginalzonenlymphom fand sich bei einem von drei Patienten (33%) ein Rezidiv (vergleiche Abbildung 8).

Abbildung 8: Histologie und Rezidivrate



3.1.5 Therapie der Primärerkrankung

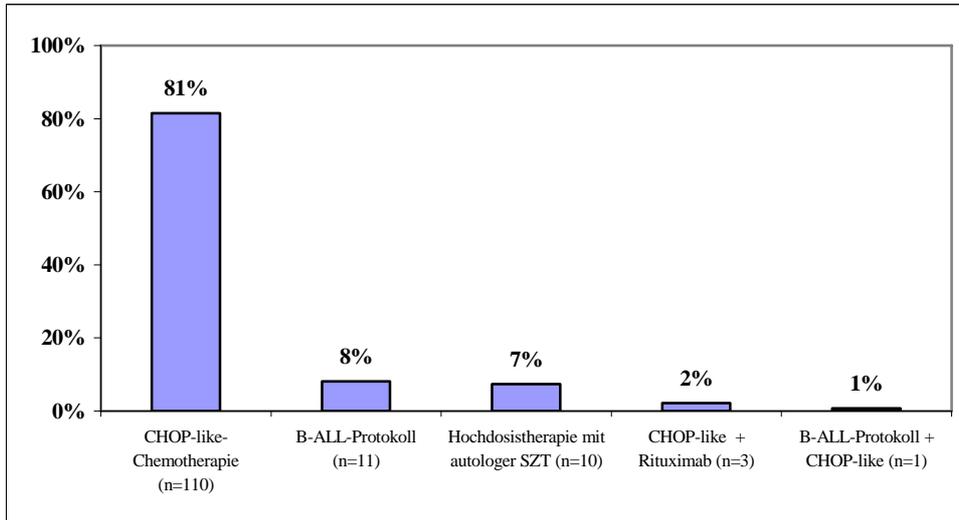
79 Patienten (56%) erhielten eine alleinige Chemotherapie, 56 Patienten (40%) eine Kombination aus Chemotherapie und Bestrahlung und sechs Patienten (4%) wurden mit einer alleinigen Bestrahlung behandelt.

Die Chemotherapie aller 135 Patienten (mit oder ohne Bestrahlung) verteilte sich wie folgt auf die unterschiedlichen Protokolle:

113 Patienten erhielten das CHOP-Regime oder eine CHOP-ähnliche Chemotherapie (81%), davon drei Patienten in Kombination mit Rituximab (2%). Elf Patienten wurden nach dem GMALL/B-NHL-Protokoll behandelt (8%).

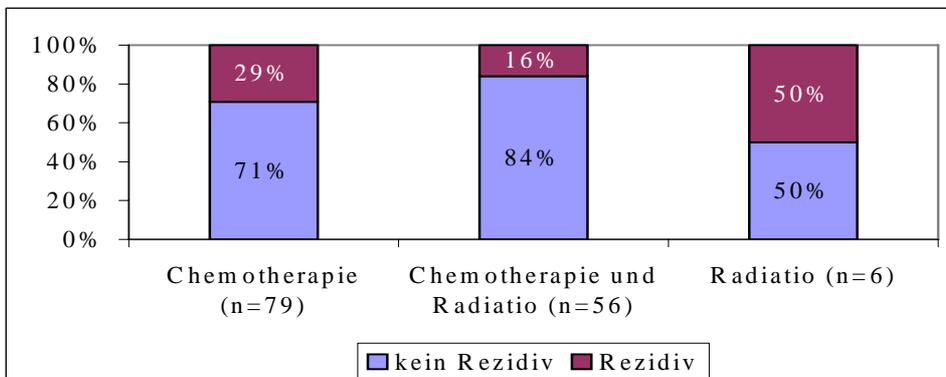
Eine primäre Hochdosistherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation wurde bei zehn Patienten durchgeführt (7%) und ein Patient erhielt eine Kombination des B-ALL-Protokolls mit einer CHOP-artigen Chemotherapie (vergleiche hierzu Abbildung 9).

Abbildung 9: Art der Chemotherapie (Primärbehandlung)



Bei 23 der 79 Patienten (29%), die als Primärtherapie eine alleinige Chemotherapie erhielten, wurde ein Rezidiv diagnostiziert. Eine Kombinationstherapie aus Chemotherapie und Bestrahlung wurde bei 40% der Patienten eingesetzt. Neun von diesen 56 Patienten (16%) erlitten einen Rückfall der Erkrankung. Von den sechs Patienten, die ausschließlich bestrahlt wurden, blieben drei Patienten (50%) krankheitsfrei, die übrigen drei (50%) erkrankten erneut an ihrem Lymphom (vergleiche Abbildung 10).

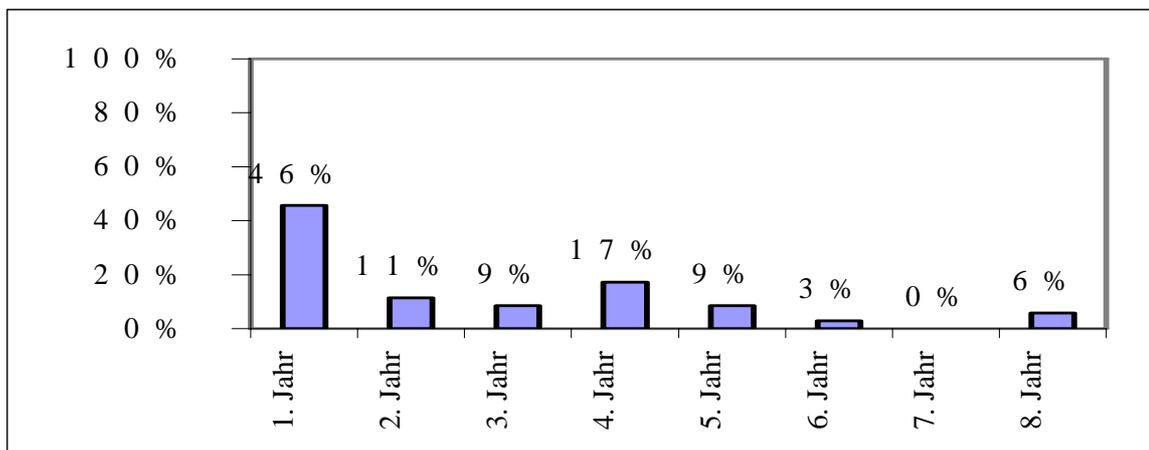
Abbildung 10: Primärtherapie und Rezidivrate



3.2 Zeitliches Auftreten der Rezidive

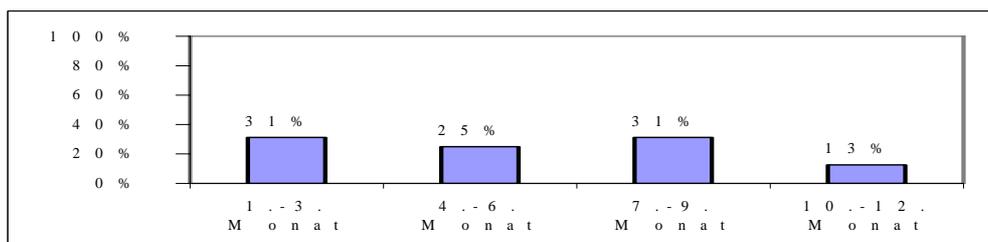
Von den insgesamt 141 Lymphompatienten, die im Rahmen dieser Untersuchung erfasst wurden, wurde bei 35 im Rahmen der ambulanten Nachsorge ein Rezidiv diagnostiziert (25%). Von den 35 Rezidiven traten 16 (46%) innerhalb des ersten Jahres nach Beendigung der Therapie auf. Im zweiten Jahr wurden 11% der Rezidive diagnostiziert, im dritten Jahr 9%, im vierten Jahr 17% und im fünften Jahr nach Therapieende 9%. In die ersten fünf Jahre nach Beendigung der Therapie entfielen demnach 91,4% aller Rezidive. Im sechsten Jahr der Nachsorge wurde bei einem Patienten ein Rezidiv entdeckt (3%), im siebten Jahr bei keinem Patienten und im achten Jahr bei zwei Patienten (6%) (vergleiche hierzu Abbildung 11).

Abbildung 11: Zeitliches Auftreten der Rezidive



Eine genaue Aufteilung der Rezidive im ersten Jahr zeigt, dass von diesen 16 Rezidiven fünf (31%) in den ersten drei Monaten nach Beendigung der Therapie auftraten. Im 4.-6. Monat wurden vier (25%) und im 7.-9. Monat fünf (31%) Rezidive diagnostiziert. Zwei Patienten (13%) erkrankten innerhalb des 10.-12. Monats der Nachsorge (vergleiche Abbildung 12).

Abbildung 12: Zeitliches Auftreten der Rezidive im ersten Jahr

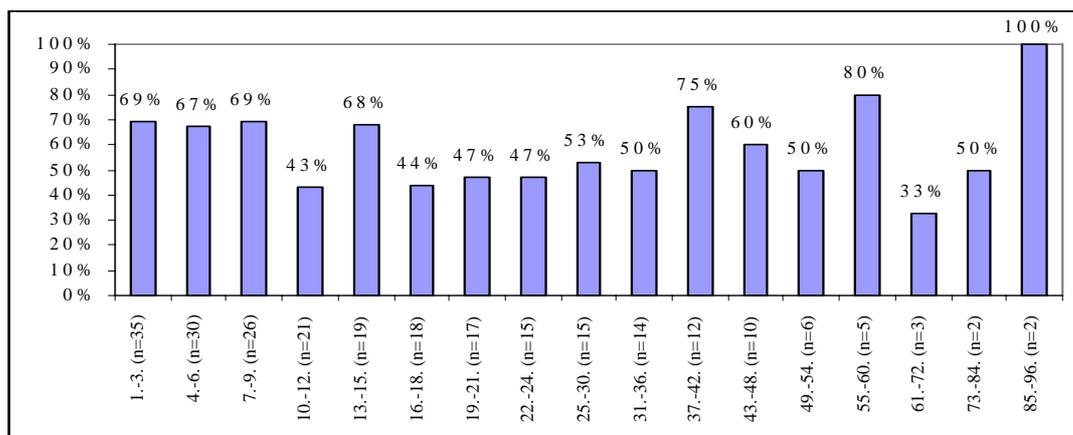


3.3 Akzeptanz der Nachsorge

Im Rahmen der Nachsorge wurden bei 141 Patienten in dem Zeitraum vom 01.01.1991 bis zum 31.12.2003 insgesamt 1213 Untersuchungen durchgeführt. Im Median wurden die Patienten über 44 Monate beobachtet. Aufgrund des gewählten Zeitraumes, hätte bei jedem Patienten eine Dokumentation über mindestens zwei Jahre erfolgen können. Abbildung 14 zeigt den Anteil der Patienten, die ihren Nachsorgetermin im jeweiligen Zeitraum wahrnahmen. Dabei werden die Patienten berücksichtigt, die schon vorher ein Rezidiv erlitten. Ebenso werden bei den 100%-Angaben die Patienten abgezogen, die im jeweiligen Intervall noch keine Nachsorge wahrnehmen konnten, da ihr Therapieende noch nicht weit genug zurücklag.

Entsprechend dem empfohlenen Nachsorge-Schema, wurden in den ersten zwei Jahren vierteljährliche, in den Jahren 3-5 halbjährliche und danach jährliche Intervalle der Nachsorge gewählt. Im ersten Jahr nach Therapieende erschienen 57-74% der Patienten zur ambulanten Nachsorgeuntersuchung. Die Akzeptanz der Nachsorge lag im zweiten Jahr nach Therapieende bei 39-62%. In den Jahren drei bis fünf nach Therapieende wurden zwischen 55-70% der Patienten untersucht. Männer gingen in diesem Zeitraum deutlich häufiger zur Nachsorge als Frauen (zwischen 50-72% versus 7-72%). Bei den Rezidivpatienten fanden sich im ersten Jahr 43-69% zur ambulanten Kontrolluntersuchung ein, in den folgenden vier Jahren lagen die Zahlen zwischen 44 und 80% (vergleiche Abbildung 13).

Abbildung 13: Nachsorge der Rezidivpatienten im zeitlichen Verlauf



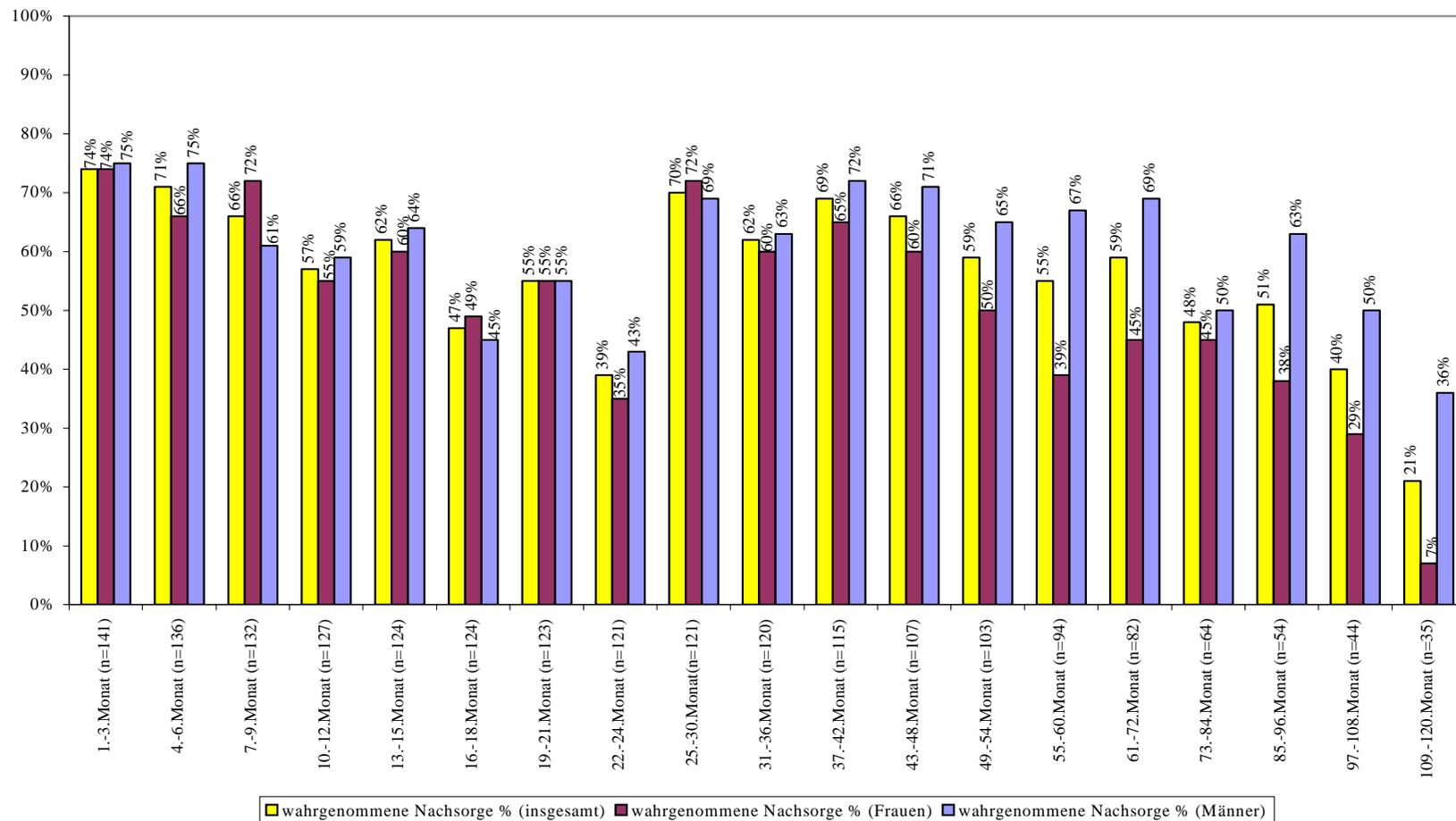


Abbildung 14: Nachsorge im zeitlichen Verlauf

3.4 Hypothesen-prüfender Teil

In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse aus den Fisher-Yates-Tests zu den elf ausgewählten Hypothesen dargestellt. Mit Hilfe der Bonferroni-Holm-Korrektur wurde das Signifikanzniveau α der Anzahl an simultanen Tests angepasst. Die Charakteristika, nach denen die 70 Patienten für die „matched-pair“-Analyse ausgewählt wurden, sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Rezidivpatienten vs. Patienten ohne Rezidiv (Matched Pair)

	Rezidivpatienten (n=35)	Patienten ohne Rezidiv (n=35)
Alter > 60	16	12
Stadium I	5	7
Stadium II	6	12
Stadium III	9	6
Stadium IV	15	10
extranodaler Befall	13	11
Knochenmarkbefall	10	7
Chemotherapie	32	34
CHOP-like Chemotherapie	26	30
B-ALL-Protokoll	0	1
CHOP-like Chemotherapie + Rituximab	2	0
Hochdosistherapie	3	3
unbekannt	1	0
Bestrahlung	12	14
Autologe Stammzelltransplantation	3	4
zeitlicher Abstand des Nachsorgetermins vom Therapieende (Median/ Mittelwert)	18 / 27,4 Monate	18 / 27,8 Monate

3.4.1 Strukturierte Nachsorge

Ein kontinuierliches Wahrnehmen der Untersuchungen im Rahmen der strukturierten Nachsorge bedeutete, dass:

- die Nachsorge maximal ein halbes Jahr nach Therapieende begonnen wurde.

- der vorgeschriebene Abstand zur vorherigen Untersuchung weniger als das Doppelte des empfohlenen Abstands betrug.
- die Termine zur Nachsorge vereinbart wurden (Überweisung).

Termine, die nach einer Unterbrechung der Untersuchungsfolge wieder dem Schema entsprachen, wurden ebenfalls als Bestandteil der kontinuierlichen Nachsorge gewertet. Entsprechend dieser Einteilung waren von den 70 betrachteten Untersuchungen im Rahmen der matched-pair-Analyse 24 (34,3%) nicht im Rahmen der Empfehlungen zur Nachsorge. Die übrigen 46 Termine (65,7%) entsprachen dem Nachsorge-Schema. Bei den 35 Rezidivpatienten wurde die Hälfte (18 von 35) der Wiedererkrankungen innerhalb der strukturierten Nachsorge entdeckt, die andere Hälfte der Patienten (17 von 35) kam mit Symptomen zu Untersuchungen, die nicht vorgesehen waren und in deren Rahmen das Rezidiv diagnostiziert wurde. Bei den gesunden Patienten kam der Großteil (80%) zu den vorgeschriebenen Terminen, nur 7 Patienten (20%) lagen mit ihrem Termin nicht innerhalb des empfohlenen Intervalls (Vergleiche Tabelle 3). Mit dem Fisher-Yates-Test wurde die Hypothese überprüft, ob die Diagnose eines Rezidivs und das Wahrnehmen eines Termins innerhalb der strukturierten Nachsorge voneinander unabhängig waren. Der p-Wert bestätigte die Unabhängigkeit mit $p=0,011$. Das weist darauf hin, dass Patienten mit einem Rezidiv häufig außerhalb des Nachsorgeplans entdeckt wurden. Die Irrtumswahrscheinlichkeit für diese Aussage war kleiner 1,3% ($\alpha=0,013$).

Tabelle 3: Kreuztabelle Nachsorge

		Rezidiv		Gesamt (n=70)
		ja (n=35)	nein (n=35)	
strukturierte Nachsorge	ja	18	28	46
	nein	17	7	24

3.4.2 B-Symptome bei Rezidiv

Sechzehn von 70 Patienten (22,9%) berichteten beim analysierten Nachsorgetermin über B-Symptome. Von diesen 16 Patienten hatten 13 (81,3%) zu diesem Zeitpunkt ein Rezidiv. Nur drei von 16 Patienten (18,8%) zeigten eine scheinbare B-Symptomatik,

ohne dass ein Rezidiv vorlag. Die geprüfte Unabhängigkeit zwischen dem Auftreten von B-Symptomen und der Diagnose eines Rezidivs konnte mit einem p-Wert von 0,005 widerlegt werden. Das heißt, ein Zusammenhang zwischen B-Symptomen und Rezidiv war mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 1% ($\alpha=0,01$) nicht zufällig (vergleiche Tabelle 4).

Tabelle 4: Kreuztabelle B-Symptome

		Rezidiv		Gesamt
		ja (n=35)	nein (n=35)	
B-Symptome	ja	13	3	16
	nein	22	32	54

3.4.3 Neu aufgetretene Lymphknotenvergrößerung bei Rezidiv

Neue Lymphknotenvergrößerungen wurden von 13 Patienten in der Anamnese angegeben. Bei diesen Patienten wurde die Diagnose eines Rezidivs gestellt. In der Gruppe ohne Rezidiv fiel den Patienten keine Vergrößerung lymphatischen Gewebes auf. Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von kleiner 0,5% waren anamnestisch neu aufgetretene Lymphknotenvergrößerungen und das Auftreten eines Rezidivs nicht voneinander unabhängig ($p=0,0001$) (vergleiche Tabelle 5).

Tabelle 5: Kreuztabelle LK-Schwellung (Anamnese)

		Rezidiv		Gesamt
		ja (n=35)	nein (n=35)	
Neue LK-Schwellung (Anamnese)	ja	13	0	13
	nein	22	35	57

3.4.4 Schmerzen in der Anamnese

Insgesamt klagten 14 der 70 Patienten (20%) bei der Nachsorge über Schmerzen. In der Rezidivgruppe waren 11 Patienten (31%) betroffen, wobei nur drei Patienten (8%) in der Gruppe ohne Rezidiv Schmerzen angaben. Die Abhängigkeit zwischen dem Auftre-

ten von Schmerzen und eines Rezidivs wurde mit dem Fisher-Yates-Test untersucht. Dabei stellten sich Schmerzen und Rezidiv als voneinander unabhängige Variablen dar ($p=0,017$, Irrtumswahrscheinlichkeit 1,7%) (vergleiche Tabelle 6).

Tabelle 6: Kreuztabelle Schmerz

		Rezidiv		Gesamt
		ja (n=35)	nein (n=35)	(n=70)
Schmerz	ja	11	3	14
	nein	24	32	56

3.4.5 Symptome

Als `symptomatisch` galten Patienten, bei denen in der Nachsorge mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt war:

- B-Symptomatik
- Lymphknotenschwellung
- Infekt
- Schmerzen an Lymphknotenstationen/ im Narbenbereich
- Juckreiz

Von den 35 Patienten mit Rezidiv hatten 26 (72,2%) mindestens eines der genannten Symptome. Von den 35 rezidivfreien Patienten waren sieben (20%) symptomatisch. Dementsprechend zeigten neun von 35 rezidierten Patienten (25,7%) keines dieser Symptome und 28 von 35 Patienten (80%) im gesunden Kollektiv waren ebenfalls symptomlos (Vergleiche Tabelle 7). Als Nullhypothese wurde die Unabhängigkeit zwischen dem Auftreten von Symptomen und eines Rezidivs angenommen. Aus den vorliegenden Angaben berechnete sich ein p-Wert von 0,0001. Das bedeutet, mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 0,6% waren die beiden Variablen nicht voneinander unabhängig, eine Abhängigkeit voneinander kann angenommen werden.

Tabelle 7: Kreuztabelle Symptome

		Rezidiv		Gesamt
		ja (n=35)	nein (n=35)	(n=70)
Symptome	ja	26	7	33
	nein	9	28	37

3.4.6 Auffälliger Untersuchungsbefund

Bei der körperlichen Untersuchung, die insbesondere die Palpation von Lymphknotenstationen und Milz, aber auch die Inspektion des Nasen-Rachen-Raums mit Beurteilung des Waldeyerschen Rachenrings beinhalten sollte, wurde bei 20 von 70 Patienten (28,6%) ein auffälliger Befund erhoben. Bei 18 Patienten waren Lymphknoten an mindestens einer Lymphknotenstation vergrößert tastbar, bei vier Patienten davon war zusätzlich eine Schwellung der Tonsillen feststellbar, bei einem Patienten fand sich zudem eine Infiltration des Oberschenkels durch ein Lymphom. Ein Patient fiel ausschließlich durch eine Hautinfiltration auf, bei einem anderen imponierte eine Splenomegalie als einziger Befund bei der körperlichen Untersuchung.

In der Rezidiv-Gruppe hatten 18 Patienten (51%) eine der vorher beschriebenen Auffälligkeiten, insbesondere vergrößert tastbare Lymphknoten in 15 Fällen. Von den 35 Patienten ohne Rezidiv hatten zwei Patienten (6%) vergrößert tastbare Lymphknoten, die jedoch in der weiteren Diagnostik keinen Anhalt für Malignität zeigten und vermutlich Infekt-assoziiert auftraten bzw. als reaktiv einzuschätzen waren. Bei der Analyse der Unabhängigkeit von auffälligem Untersuchungsbefund und dem Auftreten eines Rezidivs berechnete sich ein p-Wert von 0,0001. Das bedeutet, die beiden Variablen waren mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,5% ($\alpha=0,005$) nicht voneinander unabhängig (vergleiche Tabelle 8).

Tabelle 8: Kreuztabelle Schwellung lymphatischer Gewebe

		Rezidiv		Gesamt (n=70)
		ja (n=35)	nein (n=35)	
Auffälliger Untersuchungsbefund	ja	18	2	20
	nein	17	33	50

3.4.7 Laktatdehydrogenase

Eine Erhöhung der Laktatdehydrogenase (LDH) lieferte einen signifikanten Hinweis auf das Vorliegen eines Rezidivs ($p=0,0001$, Irrtumswahrscheinlichkeit 0,6%). Die Nullhypothese mit angenommener Unabhängigkeit zwischen LDH-Erhöhung und Rezidiv konnte somit widerlegt werden. Von den 35 Rezidivpatienten fand sich bei 10 (29%) eine erhöhte LDH. In der Gruppe ohne Rezidiv lag die LDH bei allen Patienten im Normbereich (vergleiche Tabelle 9).

Tabelle 9: Kreuztabelle Laktatdehydrogenase

		Rezidiv		Gesamt (n=70)
		ja (n=35)	nein (n=35)	
Laktatdehydrogenase	erniedrigt	1	0	1
	im Normbereich	24	35	59
	erhöht	10	0	10

3.4.8 Hämoglobin

Eine Erniedrigung des Hämoglobin-Wertes korrelierte nicht mit dem Vorliegen eines Rezidivs, beide Variablen waren voneinander unabhängig ($p=0,412 > \alpha=0,025$). Von den 70 Patienten hatten 17 (24,3%) einen Hämoglobin-Wert unterhalb des Normbereiches, davon waren 10 Patienten (58,8%) erkrankt und 7 (41,2%) gesund (vergleiche Tabelle 10).

Tabelle 10: Kreuztabelle Hämoglobin

		Rezidiv		Gesamt (n=70)
		ja (n=35)	nein (n=35)	
Hämoglobin	erniedrigt	10	7	17
	im Normbereich	24	28	52
	erhöht	1	0	1

3.4.9 Röntgen-Thorax-Untersuchung

Bei den 70 betrachteten Nachsorgeuntersuchungen wurde bei 36 Patienten eine Röntgenaufnahme des Thorax angefertigt. Bei 16 dieser 36 Patienten fand sich ein Rezidiv, wovon nur bei einem Patient eine mediastinale Raumforderung als Hinweis für ein Rezidiv festgestellt wurde. Die übrigen 35 Röntgenaufnahmen des Thorax waren ohne pathologischen Befund. Der Fisher-Yates-Test zeigte keinen Zusammenhang zwischen einem pathologischen Röntgenbefund und dem Auftreten eines Rezidivs ($p=0,444$, Irrtumswahrscheinlichkeit 0,5%) (Vergleiche Tabelle 11).

Tabelle 11: Kreuztabelle Röntgen

		Rezidiv		Gesamt (n=36)
		ja (n=16)	nein (n=20)	
Pathologische Röntgenuntersuchung	ja	1	0	35
	nein	15	20	35

3.4.10 Sonographie

Im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen wurde bei 50 von 70 Patienten (71,4%) eine Sonographie durchgeführt. Von den untersuchten 21 Patienten, die ein Rezidiv erlitten, hatten 15 (71,4%) einen pathologischen Ultraschallbefund, dabei wurden bei 12 Patienten vergrößerte Lymphknoten und bei fünf Patienten eine Splenomegalie festgestellt. Bei den übrigen sechs erkrankten Patienten (28,6%) fanden sich unauffällige Befunde.

Ebenso zeigten 25 der 29 gesunden Patienten (86,2%) einen regelrechten Ultraschallbefund. Vier Patienten (13,8%) hatten sonographisch vergrößerte Lymphknoten, die in der durchgeführten Verlaufskontrolle unauffällig waren, so dass kein Hinweis auf ein Rezidiv vorlag (vergleiche Tabelle 12).

Als Nullhypothese wurde die Unabhängigkeit zwischen einem pathologischen Ultraschallbefund und einem Rezidiv angenommen. Mit einem p-Wert von 0,0001 konnte diese abgelehnt werden. Es bestand ein nicht zufälliger Zusammenhang zwischen pathologischem Sonographiebefund und Rezidiv. Die Irrtumswahrscheinlichkeit betrug 0,8%.

Tabelle 12: Kreuztabelle Sonographie

		Rezidiv		Gesamt (n=50)
		ja (n=21)	nein (n=29)	
Pathologische Ultraschalluntersuchung	ja	15	4	19
	nein	6	25	31

3.4.11 Schnittbildverfahren

Wie in Tabelle 13 erkennbar, wurden 41 Patienten mit einem der Schnittbildverfahren CT oder MRT untersucht. Von den 31 Patienten mit einem auffälligen Befund, bestätigte sich bei 28 (90,3%) das Rezidiv. Bei drei Patienten (9,7%) mit sichtbaren Veränderungen (grenzwertig vergrößerte Lymphknoten; echoarme Läsionen in der Leber) konnten in der Endosonographie und bei Verlaufskontrollen keine Befunde im Sinne eines Rezidivs festgestellt werden. Zwei von zehn Patienten (20%) ohne Auffälligkeiten in der Bildgebung waren dennoch rezidiviert. Bei einem von ihnen fand sich eine Infiltration der Bauchhaut, der andere Patient hatte zervikale Lymphome, die histologisch erkannt wurden. Bei acht von zehn Patienten (80%) war die Untersuchung ohne pathologischen Befund und es fand sich kein Anhalt für ein Lymphom.

Als Nullhypothese lag der Analyse die Unabhängigkeit zwischen einem pathologischen Befund in der Bildgebung und dem diagnostizierten Rezidiv zugrunde. Mit einem p-Wert von 0,0001 konnte diese mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,7% abgelehnt

werden. Es konnte damit keine Unabhängigkeit zwischen pathologischen Befunden in den bildgebenden Verfahren und diagnostizierten Rezidive festgestellt werden.

Tabelle 13: Kreuztabelle Bildgebung

		Rezidiv		Gesamt
		ja (n=30)	nein (n=11)	
Pathologischer Befund in der Bildgebung	ja	28	3	31
	nein	2	8	10

4. Diskussion

Aggressive Lymphome sind hochmaligne Neoplasien, bei denen durch eine konventionelle Chemotherapie in bis zu 66% komplette Remissionen erreicht werden können.⁸¹ Diese kompletten Remissionen bedeuten allerdings nicht in jedem Fall eine dauerhafte Heilung des Patienten, weil auch nach längerer Zeit Rezidive auftreten können. Da rezidivierende Erkrankungen ebenfalls mit kurativer Zielsetzung behandelt werden können, soll im Rahmen von Nachsorgeuntersuchungen das erneute Auftreten von Lymphomen erkannt werden.

Studien zur strukturierten Nachsorge bei Lymphompatienten in Deutschland fehlen bisher. Dennoch werden in Deutschland diese Patienten nach überstandener Krankheit engmaschig weiter betreut und regelmäßig untersucht. Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, den Stellenwert der ambulanten Nachsorge zu beurteilen und eine Empfehlung für den strukturierten Aufbau von Nachsorgeuntersuchungen bei Patienten mit aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zell-Reihe zu geben.

In der Medizinischen Klinik und Poliklinik II der Universitätsklinik Würzburg wurde zwischen 1991 und 2001 bei 141 Patienten mit aggressiven B-Zell-Lymphomen in kompletter Remission mindestens eine Nachsorgeuntersuchung durchgeführt und diese Daten für die vorliegende Analyse verwendet. Daher ist bei den Schlussfolgerungen dieser Untersuchung zu beachten, dass sie auf einer relativ geringen Patientenzahl basieren.

Die für die Untersuchung herangezogenen 141 Patienten mit aggressivem B-NHL wiesen einen Altersmedian von 52 Jahren auf (Männer: 50 Jahre/ Frauen: 58 Jahre). In der Literatur liegt das mediane Erkrankungsalter der Patienten mit diffusem großzelligem Lymphom, dem häufigsten histologischen Typ der B-NHL, bei 64, beim folliculären B-NHL bei 59 Jahren. Beim Burkitt-Lymphom dagegen liegt das mediane Erkrankungsalter bei 31, beim primär mediastinalen Lymphom bei 37 Jahren.¹⁰ Obwohl der Großteil der Patienten (72%) an einem diffusen großzelligem B-NHL oder einem folliculären Lymphom Grad III (13%) erkrankte, liegt der erhobene Altersmedian niedriger als in der Literatur. Dafür könnte das Einschlusskriterium der kompletten Remission mitver-

antwortlich sein, da jüngere Patienten laut IPI eine bessere Prognose und somit eine höhere Heilungschance haben.

Bei Feststellung der Primärdiagnose des aggressiven B-NHL befanden sich nach der Ann-Arbor-Klassifikation 33% der Patienten in Stadium I, 31% in Stadium II, 14% in Stadium III und 21% in Stadium IV. Im Tumorregister des Saarlandes von 1996-2000 verteilten sich die Patienten mit aggressiven B-NHL wie folgt in die verschiedenen Stadien: 28% in Stadium I, 21% in Stadium II, 20% in Stadium III und 31% in Stadium IV.⁷⁴ Ein Grund für den höheren Anteil an Patienten in den frühen Stadien I und II im vorliegenden Kollektiv könnte in der Tatsache begründet liegen, dass in dieser Arbeit nur Patienten betrachtet wurden, die eine komplette Remission erreicht hatten. Dementsprechend verschiebt sich das Patientenkollektiv hin zu Patienten mit günstigerer Prognose, also unter anderem zu niedrigeren Krankheitsstadien, in denen Patienten häufiger eine komplette Remission erreichen.

Von den 141 Patienten, die Gegenstand dieser Untersuchung waren, wurde bei 35 im Rahmen von ambulanten Nachuntersuchungen im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv diagnostiziert. Dies entspricht einer Rezidivrate von 25%. Das Rezidiv-freie Überleben nach fünf Jahren lag bei 77%. Unberücksichtigt sind Patienten mit einem Rezidiv, welches nicht in der Medizinischen Klinik und Poliklinik II diagnostiziert und behandelt wurden. Elis et al. berichteten, dass Patienten mit aggressiven B-NHL in kompletter Remission zu 20-40% ein Rezidiv erleiden würden.⁴⁷ Eine Rezidivrate von 25% steht im Einklang mit den Daten der Literatur.

Die Patienten in dieser Analyse wurden im Median über 44 Monate hinweg betreut. Der Anteil der Patienten, die regelmäßig untersucht wurden, lag in den ersten zwei Jahren nach Therapieende in den verschiedenen Nachsorgeintervallen zwischen 39 und 74% und in den folgenden drei Jahren zwischen 55 und 70% (Vergleiche Abbildung 12, Kapitel 4). Bei den Rezidivpatienten fanden sich im ersten Jahr zwischen 43 und 69% zur ambulanten Kontrolluntersuchung ein, in den folgenden vier Jahren lagen die Zahlen zwischen 44 und 80%.

Dies zeigt eine mäßige Akzeptanz der Nachsorge. Eine strukturierte und zumindest in den ersten Jahren auch engmaschige Nachsorge wurde also offenbar von einem Großteil der Patienten nicht, oder nicht im ambulanten Rahmen in der Medizinischen Klinik und Poliklinik II, wahrgenommen. Auffällig ist dabei nach den ersten beiden Jahren die höhere Akzeptanz der Nachsorge bei Männern im Vergleich zu Frauen (zwischen 50-72% versus 7-72%). Zur Krebsvorsorge dagegen gehen nur ungefähr 20% der Männer ab dem 45. Lebensjahr regelmäßig. Bei den Frauen nehmen ca. 50% ab dem 20. Lebensjahr das Angebot einer regelmäßigen Vorsorgeuntersuchung mit Krebsfrüherkennung wahr, 55% der Frauen in der Postmenopause gehen zusätzlich zur Mammographie.⁷⁵

Im Rahmen dieser Analyse erlitten 35 von 141 Patienten ein Rezidiv. Sechzehn dieser 35 Rezidive (46%) traten innerhalb des ersten Jahres nach Beendigung der Therapie auf. Zu beachten ist, dass einige Rezidive möglicherweise nicht erfasst wurden, wenn sie in anderen Kliniken oder Praxen diagnostiziert und therapiert wurden.

Abbildung 11 (siehe Kapitel 4) zeigt, dass sich innerhalb dieses ersten Jahres die Erkrankungsrate gleichmäßig verteilte. In den folgenden Jahren nach Therapie erkrankten deutlich weniger Patienten an einem Rezidiv: vier (11%) wurden im 2. Jahr, drei (9%) im 3. Jahr, sechs (17%) im 4. Jahr und drei Rezidive (9%) im 5. Jahr diagnostiziert. In den ersten fünf Jahre nach Therapieende waren 92% der ambulant diagnostizierten Wiedererkrankungen aufgetreten.

Daraus lässt sich folgern, dass sich eine strukturierte Nachsorge zur Erkennung von Rezidiven bei aggressiven B-NHL auf die ersten fünf Jahre nach Therapieende erstrecken sollte. Eine Wiedervorstellung der Patienten zunächst mindestens alle drei Monaten erscheint vom zeitlichen Abstand sinnvoll, da insbesondere im ersten Jahr ein großer Anteil der Rezidive auftrat. Bei Symptomen jeder Art sollten die Patienten früher zur Nachsorgeuntersuchung erscheinen. Auch die bisher übliche Wiedervorstellung der Patienten alle sechs Monate ab dem zweiten Jahr bis zum fünften Jahr ist gut gewählt, da die Rezidivrate mit 9-17% geringer war als innerhalb des ersten Jahres, aber noch deutlich höher als nach Ablauf der Fünf-Jahres-Frist (0-6%).

In der vorliegenden Untersuchung wurde allerdings auch deutlich, dass nur gut die Hälfte (51%) der Rezidive im Rahmen der strukturierten Nachsorge, also anlässlich eines vorher vereinbarten Termin im Rahmen des Nachsorgeschemas, entdeckt wurden.

Die übrigen 17 Patienten mit Rezidiv (49%) erschienen aufgrund von Symptomen außerhalb des empfohlenen Schemas. Bei den gesunden Patienten lagen 80% aller Vorstellungen innerhalb der empfohlenen Nachsorgeabstände, nur 20% dieser Patienten erschienen mit kürzeren oder längeren Abständen oder Unterbrechungen der empfohlenen Untersuchungsintervalle.

Weeks et al. zeigten 1991 in einer retrospektiven Studie mit 82 Patienten, dass 94% der Rezidive bei diffusen großzelligen Non-Hodgkin-Lymphomen trotz regelmäßiger Nachsorgeuntersuchungen aufgrund von Symptomen diagnostiziert wurden. Diese Patienten vereinbarten alle einen früheren Termin zur Nachsorgeuntersuchung. Nur zwei von 36 Rezidiven wurden in der regulären Nachsorge vor dem Auftreten von Symptomen diagnostiziert.⁷⁶

In einer Untersuchung zur Nachsorge bei Hodgkin-Lymphomen von Radford et al. wurde beobachtet, dass 81% der Rezidivpatienten von Symptomen berichteten. Bei der Hälfte dieser Patienten wurde aufgrund dieser Symptome ein früherer Termin zur Nachsorgeuntersuchung vereinbart und bei diesem das Rezidiv erkannt. In nur vier Fällen wurde das Rezidiv durch Untersuchungen der routinemäßigen Nachsorge diagnostiziert, ohne das bei den Patienten Symptome vorlagen. Die 210 Patienten erschienen im ersten Jahr alle zwei, im zweiten Jahr alle drei und im dritten Jahr alle vier Monate und in den Jahren vier und fünf nach Therapieende in halbjährlichen Abständen. Zur Routine gehörten Anamnese, körperliche Untersuchung, Laboruntersuchungen und, bei vorherigem mediastinalen Befall, eine Röntgen-Thoraxaufnahme. Zu den am häufigsten aufgetretenen Symptomen gehörten bei insgesamt 37 Rezidiven Lymphknotenschwellungen (n=10), Husten (n=7), Nachtschweiß (n=6) und Gewichtsverlust (n=6).⁷⁷

Die bewusste Wahrnehmung von neu aufgetretenen Symptomen und die kurzfristige Vorstellung in der Klinik sind somit wichtige Bestandteile der Nachsorge.

Folgende anamnestische Angaben des Patienten weisen möglicherweise auf eine erneute Erkrankung hin: B-Symptomatik, Lymphknotenschwellung, Infekt, Schmerzen an Lymphknotenstationen und Juckreiz. In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich,

dass Patienten mit Rezidiv signifikant häufiger über Symptome klagten. Von den Rezidivpatienten hatten 72% (26 von 35 Patienten) eine der oben genannten Beschwerden, von den gesunden Patienten dagegen nur 20% (7 von 35 Patienten). Insgesamt waren 33 Patienten symptomatisch, davon 26 mit Rezidiv und sieben gesunde Patienten. Nahezu umgekehrt verhielt es sich bei den 37 asymptomatischen Patienten. In dieser Gruppe fanden sich neun erkrankte und 28 gesunde Patienten

Analysiert man diese Symptome genauer, so zeigte sich, dass B-Symptome und neu aufgetretene Lymphknotenvergrößerungen einen signifikanten Hinweis auf ein Rezidiv gaben. Die p-Werte lagen mit $p=0,005$ bzw. $p=0,0001$ unterhalb des Signifikanzniveaus. Von 16 Patienten mit B-Symptomatik waren 13 zu diesem Zeitpunkt wieder erkrankt. Neu aufgetretene Lymphknotenschwellungen wurden von 13 Patienten berichtet, die alle ein Rezidiv erlitten hatten. Schmerzen in der Anamnese bestärkten hingegen einen Hinweis auf ein Rezidiv nicht. Zwei Patienten dagegen berichteten einzig von neu aufgetretenen neurologischen Ausfällen. Bei beiden wurde ein Befall des zentralen Nervensystems festgestellt.

Insgesamt fiel auf, dass die Anamnese wichtige Hinweise auf das Vorhandensein eines Rezidivs ergab, da insgesamt 28 von 35 Rezidivpatienten (80%) unter anderem durch ihre berichteten Symptomen auffielen. Insbesondere die Frage nach B-Symptomatik und neu aufgetretenen Lymphknotenschwellungen gab Anhaltspunkte für die erneute Erkrankung und kann von den Patienten leicht beantwortet werden.

Radford et al. berichteten von 81% der Rezidivpatienten mit Symptomen, allerdings wurden in dieser Untersuchung Patienten mit Hodgkin-Lymphomen analysiert.⁷⁷ Die Untersuchung von Elis et al. bestätigten dieses Ergebnis in einer Studie zur Rolle der Nachsorge bei Non-Hodgkin-Lymphomen. Bei der Nachsorgeuntersuchung fiel dort die Mehrzahl der Rezidivpatienten durch Symptome auf. Nach Anamnese und körperlicher Untersuchung der Patienten wurde bei 83% der rezidiert erkrankten Patienten der Verdacht auf eine Wiedererkrankung geäußert. Am häufigsten war dabei eine erneute Lymphknotenvergrößerung aufgefallen. Zudem berichteten die Patienten von Schwäche, Gewichtsverlust und Rückenschmerzen, gefolgt von Appetitlosigkeit, Fieber und Nachtschweiß.⁴⁷

Es wird deutlich, dass rezidiert erkrankte Patienten häufig körperliche Symptome zeigten. Daher sollten alle Patienten speziell auf diese Symptome geschult und bei jedem Nachsorgetermin darauf hingewiesen werden, auch zwischen den Untersuchungen auf diese Symptome zu achten und bei Wiederauftreten frühzeitig einen Arzt aufzusuchen.

Ebenso wie die anamnestisch berichtete Lymphknotenschwellung gaben vergrößert tastbare Lymphknoten einen Hinweis auf Rezidive. Fünfzehn Patienten mit Rezidiv (43%) hatten vergrößert tastbare Lymphknoten. Von den 35 Patienten ohne Rezidiv hatten zwei Patienten (6%) vergrößert tastbare Lymphknoten, die jedoch in der weiteren Diagnostik keinen Anhalt für Malignität zeigten und vermutlich Infekt-assoziiert auftraten bzw. als reaktiv einzuschätzen waren. Einen besonderen Stellenwert in der internistischen Untersuchung nahmen, zusätzlich zur Palpation der Lymphknotenstationen, die Untersuchung von Milz und Nasen-Rachenraum ein. Dort fand sich bei einem Patienten eine alleinige Splenomegalie als Hinweis auf ein Rezidiv. Zudem fanden sich bei zwei Rezidivpatienten Haut- bzw. Weichteilinfiltrationen, die bei der Inspektion der Patienten aufgefallen waren. Insgesamt hatten 20 der 35 Rezidiv-Patienten (51%) einen auffälligen Untersuchungsbefund.

Eine Erhöhung der Laktatdehydrogenase (LDH) kann ebenfalls mit einem Rezidiv korrelieren. Zehn der 35 Patienten mit Rezidiv (29%) hatten eine erhöhte LDH. Bei allen gesunden Patienten lag die LDH innerhalb des Normbereiches. Weeks et al. fanden bei Patienten, die ein Rezidiv bekamen, vor dem Auftreten von klinischen Symptomen mit einer Spezifität von 85% und einer Sensitivität von 42% eine LDH-Erhöhung. Insgesamt war bei 65% der Patienten mit sicher diagnostiziertem Rezidiv die LDH erhöht.⁷⁶ Dagegen war die Bestimmung des Hämoglobinwertes für die Rezidivdiagnostik nicht geeignet. Eine Erniedrigung fiel in der vorliegenden Untersuchung sowohl bei rezidierten als auch bei gesunden Patienten auf und kann unter anderem auch als Ausdruck der Knochenmarkschädigung durch die vorangegangene Chemotherapie gedeutet werden.

Die Kombination von Anamnese, körperlicher Untersuchung und LDH-Bestimmung ist eine einfache und kostengünstige Basis zur effektiven Nachsorge bei Non-Hodgkin-Lymphomen: 33 der 35 Rezidivpatienten (94%) fielen am untersuchten Nachsorgetermin durch eine dieser Maßnahmen auf und konnten einer weiteren Diagnostik zugeführt werden. Nur zwei Rezidive konnten nicht entdeckt werden. Bei einem Patient wurde ein im Monat vor der Rezidivdiagnose grenzwertig vergrößerter Lymphknoten bei der körperlichen Untersuchung und in den Schnittbildverfahren festgestellt. In einer Kontrollsonographie zeigten sich diese Lymphknoten progredient und nach Biopsie wurde das Rezidiv diagnostiziert. Demnach führte auch hier ein auffälliger Befund der körperlichen Untersuchung durch Kontrollen zur Diagnosestellung am untersuchten Nachsorgetermin.

Ein Rezidiv (3%) mit abdominalem Befall konnte allein durch die Bildgebung mit CT bzw. MRT erkannt werden.

Elis et al. berichteten über ähnliche Ergebnisse bei der Beurteilung der Nachsorge. 83% der Rezidive wurden durch die Kombination von Anamnese und körperlicher Untersuchung entdeckt. Nur 17% der erkrankten Patienten wurden durch routinemäßige Bildgebung oder Laboruntersuchungen diagnostiziert.⁴⁷ In der Arbeit von Guppy et al. fanden sich nur 5,7% der Rezidive, die durch routinemäßige Bildgebung allein entdeckt wurden. Von den rezidierten Patienten berichteten 86% von Symptomen oder zeigten klinische Hinweise auf ein Rezidiv.⁷⁸

Der Stellenwert der Röntgen-Thoraxuntersuchung in der Rezidiverkennung ist gering. Die angefertigten Röntgenbilder waren bei 15 von 16 Rezidivpatienten unauffällig. Drei Patienten hatten ein unauffälliges Röntgenbild trotz mediastinaler Raumforderungen, nur bei einem Patienten wurde eine mediastinale Lymphknotenvergrößerung im Röntgenbild festgestellt. Alle vier Patienten hatten zusätzlich andere Lymphommanifestationen und kamen mit Symptomen (Schmerzen, LK-Schwellung; B-Symptome) zur Nachsorge, so dass ein Rezidiv vermutet wurde und eine weitere Diagnostik stattfand.

Die Sonographie hingegen, ebenfalls Routine in der Nachsorge, ist ein geeignetes Verfahren in der Nachbetreuung von Lymphomkrankungen. Von 21 untersuchten Rezidivpatienten hatten 15 Patienten einen auffälligen Sonographie-Befund, insbesondere

wurden in zwölf Fällen vergrößerte und potentiell maligne veränderte Lymphknoten gefunden, bei fünf Patienten fand sich eine Splenomegalie. Die 29 gesunden Patienten zeigten zu 86% einen regelrechten Ultraschallbefund. Bei vier Patienten (14%) wurden grenzwertig vergrößerte Lymphknoten festgestellt, die sich in weiteren Kontrollen als unauffällig herausstellten. In der Literatur wird ebenfalls in Hinblick auf die Beurteilung von peripheren Lymphknotenstationen die Ultraschalluntersuchung hervorgehoben.³⁷ Vorteile der Sonographie sind neben der Größenmessung der Befunde auch die mögliche Beurteilung anhand von Echogenität und Form. Manifestationen im Mediastinum oder Retroperitonealraum dagegen sind gar nicht oder teilweise schlecht einsehbar, so dass der Ultraschall hier nur sehr begrenzt einsetzbar ist.⁶⁹

Mit Hilfe der Schnittbildverfahren wurden 30 Rezidivpatienten untersucht. Bei 28 von ihnen fand sich ein pathologischer Befund, der mit einem Lymphom vereinbar war. Nur zwei Rezidivpatienten hatten trotz eines Lymphomrezidivs unauffällige Befunde in der CT. Bei einem Patienten wurden zervikale Lymphknoten als reaktiv gedeutet, die sich in der Histologie jedoch als Lymphom herausstellten. Bei einem anderen Patienten fanden sich Infiltrationen der Bauchhaut, die in den Schnittbildverfahren nicht erkannt werden konnten. Bei drei von 35 Patienten ohne Rezidiv fanden sich pathologische Veränderungen in Form hypodenser Raumforderungen in der Leber und eines grenzwertig großen Lymphknotens an der Niere. In Verlaufskontrollen und der Endosonographie konnten allerdings keine progredienten Lymphknotenbefunde im Sinne eines Rezidivs bestätigt werden.

Wie oben schon erwähnt, wurde ein Rezidiv (3%) mit abdominalen Befall ausschließlich durch die Bildgebung mit CT bzw. MRT erkannt. Das bedeutet, einer von 36 Patienten hat unmittelbar von der routinemäßigen Bildgebung profitiert.

In der Literatur wird die routinemäßige Durchführung der Computertomographie von Thorax und Abdomen als das geeignetste Verfahren zur Diagnostik, zum Staging und zur Nachsorge bei malignen Lymphomen angesehen.⁷⁹

Allerdings wird von Guppy et al. berichtet, dass nur 5,7% der Rezidive ausschließlich durch routinemäßige Computertomographien entdeckt wurden.⁷⁸

Bei der CT führt vor allem die Größe eines Lymphknotens zur Verdachtsdiagnose, so dass bei kleinen Lymphknoten (<1cm), die dem Untersucher zugänglich sind, weiterhin die Kombination mit einer Ultraschalluntersuchung empfohlen wird.³⁷ In einer kanadischen Studie zum M. Hodgkin wird betont, dass durch die routinemäßige CT nur 9% der rezidierten Erkrankungen erkannt wurden und somit die Computertomographie nicht zur Routine bei der Nachsorge gehören sollte.⁸⁰ Armitage et al. berichten von 20% der Rezidivpatienten, deren Diagnose ausschließlich aufgrund auffälliger Befunde in der routinemäßigen Bildgebung gestellt wurde. Ein Überlebensvorteil dieser vor Auftreten von Symptomen diagnostizierten Rezidive sei allerdings bisher nicht nachgewiesen worden.⁸¹

Die vorliegenden Ergebnisse aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II in Würzburg widersprechen dieser Aussage in Bezug auf die Lymphknotendiagnostik bei aggressiven B-NHL. Die CT kann als das Standardverfahren zur Sicherung einer Verdachtsdiagnose angesehen werden, da nur bei zwei von 30 untersuchten und gleichzeitig erkrankten Patienten die Manifestation des Rezidivs nicht erkannt wurde.

Allerdings ist der routinemäßige Einsatz der CT bei jedem Nachsorgetermin nicht zu befürworten, da nur bei einem von 35 Rezidivpatienten die Diagnose ausschließlich durch diese Bildgebung gestellt wurde. Dafür würden alle gesunden Patienten ohne auffällige Symptome oder Untersuchungsbefunde einer unnötigen Strahlenbelastung ausgesetzt, mit dem zu erwartenden Ergebnis einer weiterhin bestehenden Remission.

Die Magnetresonanztomographie bleibt aufgrund der schlechteren Verfügbarkeit und der höheren Kosten weiterhin im Hintergrund, auch wenn Studien eine bessere Beurteilung von Weichteilgeweben und Gefäßen zeigen.^{37,82}

Ebenso wird bislang die Positronenemissionstomographie nicht standardmäßig in der Rezidivdiagnostik angewandt.^{40,83} Zu beachten ist, dass die Ausführlichkeit der Dokumentation nicht immer Aussagen über den Stellenwert einzelner Untersuchungen zuließ. Es konnte ausschließlich analysiert werden, dass Untersuchungen oder Befunde erhoben wurden. Die Frage, ob bestimmte Untersuchungen als Routine oder aufgrund geringer Verdachtsmomente durchgeführt wurden, ist im nachhinein nicht immer zweifelsfrei zu klären.

Aufgrund der vorliegenden Untersuchung kann der Nutzen und die Struktur der ambulanten Nachsorge beim Facharzt in Frage gestellt werden. Dafür sprechen zwei Ergebnisse. Zum einen fielen 28 von 35 Rezidivpatienten durch Symptome auf und zum anderen wurden 49% der ambulant diagnostizierten Rezidive außerhalb der strukturierten Nachsorge festgestellt. Ein möglicher neuer Aufbau der Nachsorge könnte die Patienten gezielt auf das Auftreten bestimmter Symptome (B-Symptome, LK-Schwellung) schulen und die weiteren Kontrollen dem niedergelassenen Hausarzt überlassen. Sollten in der Anamnese, der körperlichen Untersuchung oder den Laborwerten insbesondere der LDH-Bestimmung pathologische Befunde erhoben werden, könnte erst dann die Überweisung zur Nachsorge an eine Einrichtung mit entsprechender Erfahrung erfolgen. In der vorliegenden Untersuchung wurde gezeigt, dass durch diese Basismaßnahmen 34 von 35 rezidierten Patienten erkannt wurden.

Auch wenn die hohe Rate an symptomatischen Patienten zum Zeitpunkt des Rezidivs den Verzicht auf regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen nahe legen könnte, wäre ein Argument für die strukturierte Nachsorge, dass 51% der Rezidive dennoch im Rahmen der regelmäßigen Kontrollen diagnostiziert wurden. Ein weiteres Argument wäre die psychische Situation der Patienten. Die Patienten bekommen nicht nur frühzeitig Gewissheit, wenn sie erneut erkranken, sondern erfahren auch Beruhigung und Bestätigung, wenn die Erkrankung nicht wieder aufgetreten ist.

Als zeitliche Struktur erscheinen engmaschige Kontrollen im Abstand von drei Monaten innerhalb des ersten Jahres nach Therapieende und darauf folgende halbjährliche Nachsorgeuntersuchungen für die weiteren vier Jahre sinnvoll, um Rezidive frühzeitig zu erkennen. Bei Auftreten von Symptomen sollen die Patienten sich außerhalb der Intervalle zur Untersuchung vorstellen. Zu diesen Symptomen, die unabhängig vom zeitlichen Abstand zum Therapieende auftreten können, zählen die sogenannten B-Symptome wie Nachtschweiß, Fieber oder Gewichtsverlust, aber auch tastbare Lymphknotenvergrößerungen, allgemeiner Leistungsabfall, Juckreiz, Schmerzen an Lymphknotenstationen, gehäufte Infekte und jede auffallende Abweichung vom Wohlbefinden.

Ziel dieser Arbeit war, den Stellenwert der Nachsorge bei der Erkennung von Rezidiven zu untersuchen. Als Folge könnte in weiteren Untersuchungen die Überlebenszeit der

rezidiert erkrankten Patienten analysiert werden. Dabei stellt sich die Frage, ob die frühe Diagnose eines Rezidivs das Gesamtüberleben der Patienten oder allein die Phase des bewussten Krankseins verlängert. Eine Studie zum psychischen Befinden der Patienten mit und ohne Nachsorge könnte ebenfalls zur Verbesserung der Nachsorge beitragen.

5. Zusammenfassung

Der vorliegenden retrospektiven Untersuchung zum Stellenwert der strukturierten ambulanten Nachsorge in der Rezidiverkennung von aggressiven B-NHL liegen Patientendaten der Medizinischen Klinik und Poliklinik II der Universität Würzburg aus den Jahren 1991- 2003 zugrunde. Bei den eingeschlossenen 141 Patienten wurde im Zeitraum vom 01.01.1991 bis zum 31.12.2001 die Primärdiagnose eines aggressiven B-NHL gestellt und nach Erstlinientherapie mit Erreichen einer kompletten Remission die ambulante Nachsorge begonnen.

Von den 35 ambulant diagnostizierten Rezidiven traten 46% innerhalb des ersten Jahres nach Beendigung der Therapie auf. Innerhalb der ersten fünf Jahre nach Therapieende waren 92% der ambulant diagnostizierten Wiedererkrankungen aufgetreten. Auffallend ist, dass nur 51% der Rezidive anlässlich eines vereinbarten Termins im Rahmen des Nachsorgeschemas entdeckt wurden. Die übrigen Patienten erschienen aufgrund von Symptomen außerhalb des empfohlenen Schemas. Das Wahrnehmen von Symptomen durch den Patienten zählt somit zu den Bestandteilen einer erfolgreichen Nachsorge. In der vorliegenden Untersuchung wurde dies signifikant bestätigt. 72% der Rezidivpatienten berichteten über mindestens eines der Symptome: B-Symptomatik, Lymphknotenschwellung, Infekten, Schmerzen an Lymphknotenstationen oder Juckreiz. Bei den gesunden Patienten fanden sich diese Symptome nur in 20% der Fälle. Die Patientenschulung sollte daher neben der Anamnese einen Schwerpunkt der Nachsorge darstellen. Bei Auftreten der oben genannten Symptome sollen sich die Patienten außerhalb der empfohlenen Nachsorgeintervalle vorstellen.

Ebenso nahm die körperliche Untersuchung einen hohen Stellenwert in der Rezidiverkennung ein. 20 der 35 Rezidivpatienten hatten einen auffälligen Untersuchungsbefund, davon in 15 Fällen (43%) vergrößert tastbare Lymphknoten.

Eine Erhöhung der Laktatdehydrogenase (LDH) trat bei 10 der 35 Rezidivpatienten (29%) auf.

Durch die Kombination aus Anamnese, körperlicher Untersuchung und LDH-Bestimmung wurden 34 von 35 Rezidivpatienten erkannt.

Empfohlen werden kann aufgrund der analysierten Daten eine Nachsorgestruktur mit engmaschigen Kontrollen im Abstand von drei Monaten innerhalb des ersten Jahres nach Therapieende und darauf folgende halbjährliche Kontrollen für weitere vier Jahre. Die Sonographie, ein Routineverfahren der Nachsorge, zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung als geeignetes Verfahren zur Bestätigung eines Rezidivs. Bei 28 von 30 untersuchten Rezidivpatienten wurde ein pathologischer Befund im Sinne eines Rezidivs erhoben. Von der routinemäßigen Bildgebung mithilfe der Schnittbildverfahren CT oder MRT profitierte nur ein Patient, welcher ausschließlich durch die Bildgebung auffiel. Diese Verfahren sollten nicht routinemäßig, sondern erst bei Vorliegen auffälliger Befunde durchgeführt werden.

Der Nutzen der strukturierten ambulanten Nachsorge scheint aufgrund der vorliegenden Arbeit nur begrenzt geeignet Rezidive zu erkennen, da 49% der Rezidive außerhalb der strukturierten Nachsorge diagnostiziert wurden. Sie bietet aber zugleich ein notwendiges Raster für die systematische Nachbetreuung der Patienten und sollte durch eine gründliche Patientenschulung ergänzt werden, um die Patienten frühzeitig auf suspekten Symptome aufmerksam zu machen. Ein weiteres Argument für die strukturierte Nachsorge stellt die psychische Belastungssituation dar, in der sich die meisten Patienten nach der Therapie eines Lymphoms befinden. Die Patienten bekommen nicht nur frühzeitig Gewissheit, wenn sie erneut erkranken, sondern erfahren auch Beruhigung und Bestätigung, wenn die Erkrankung nicht wieder aufgetreten ist.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Schiebler T.H., Schmidt W., Zilles K. (Hrsg.): Anatomie: Zytologie, Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen, 9. vollst. überarb. und aktualisierte Auflage; Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Singapur, Tokio: Springer, 2005
- 2 Weiss C., Jelkmann W.: Funktionen des Blutes, in Schmidt R.F., Thews G., Lang F. (Hrsg.): Physiologie des Menschen, 30. korrigierte und aktualisierte Auflage; Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Singapur, Tokio: Springer, 2007
- 3 Engert A., Reiser M.: Nodale Non-Hodgkin-Lymphome, in Berdel W.E., Böhm M., Classen M., Diehl V., Kochsiek K., Schmiegel W. (Hrsg): Innere Medizin, Urban & Fischer, 5. völlig überarbeitete Auflage, 2004, S. 762-769
- 4 Harris N.L.: Mature B-cell neoplasms, in Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H., Vardiman J.W. (eds): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues IARC Press: Lyon 2001
- 5 Fend F., Ihrler S., Kremer M., Permanetter W.: Pathologisch-anatomische Grundlagen maligner Lymphome, in Emmerich B/ Hiller E. (Hrsg): MANUAL Maligne Lymphome, Zuckschwerdt, 7. Auflage, 2004, S. 9-25
- 6 Harris N.L., Jaffe E.S., Stein H., Banks P.M., Chan J.K.C., Cleary M.L., Delsol G., De Wolf-Peters C., Falini B., Gatter K.C., Grogan T.M., Isáacson P.G., Knowles D.M., Mason D.Y., Müller-Hermelink H.-K., Pileri S.A., Piris M.A., Ralfkiaer E., Warnke R.A.: A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the international lymphoma study group Blood 1994; 84(5): 1361-1392
- 7 Herold G. (Hrsg.): Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung; Herold G. und Mitarbeiter, 2008, S. 65-69
- 8 Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.) in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut: Krebs in Deutschland, Häufigkeiten und Trends 5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe, Saarbrücken 2006

- 9 Schmidt S., Dreyling M., Hölzel D.:
Epidemiologie maligner Lymphome, in Emmerich B., Hiller E.(Hrsg):
MANUAL Maligne Lymphome, Zuckschwerdt, 7. Auflage, 2004, S. 1-8
- 10 The Non-Hodgkin´s classification project
A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification
of non-Hodgkin´s lymphoma.
Blood 1997 Jun 1; 89(11): 3909-3918
- 11 Boise L.H., Thompson C.B.:
Hierarchical control of lymphocyte survival
Science 1996 Oct 4;274(5284): 67-68
- 12 Gaidano G., Dalla-Favera R.:
Pathobiology of Non-Hodgkins lymphomas, in Hematology: Basic principles
and practice
Hrsg.: Hoffmann R., Benz E.J., Shattil S.J., Furie B., Cohen H.J., Silberstein
L.E., McGlave P.
4. Edition, Elsevier 2005, S.1307-1323
- 13 Cleghorn F.R., Manns A., Falk R., Hartge P., Hanchard B., Jack N., Williams E.,
Jaffe E., White F., Bartholomew et al.:
Effect of human T-lymphotropic virus type I infection on non-Hodgkin´s
lymphoma incidence.
J Natl Cancer Inst 1995 Jul 5; 87(13): 1009-1014
- 14 Young L.S., Murray P.G.:
Epstein-Barr virus and oncogenesis: from latent genes to tumours
Oncogene 2003 Aug 11; 22(33): 5108-5121
- 15 Eck M., Schmausser B., Haas R., Greiner A., Czub S., Müller-Hermelink H.K.:
MALT-type lymphoma of the stomach is associated with Helicobacter pylori
strains expressing the CagA protein
Gastroenterology 1997; 112: 1482-1486
- 16 Goodlad J.R., Davidson M.M., Hollowood K., Ling C., MacKenzie C., Christie
I., Batstone P., Ho-Yen D.:
Primary cutaneous B-cell lymphoma and Borrelia burgdorferi infection in
patients from the highlands of Scotland
Am J Surg Pathol 2000 Sep; 24(9): 1279-1285
- 17 Weng W.K., Levy S.:
Hepatitis C virus and lymphomagenesis
Leuk Lymphoma 2003 Jul; 44 (7): 1113-1120

- 18 Dal Maso L., Franceschi S., Polesel J., Braga C., Piselli P., Crocetti E., Falcini F., Guzzinati S., Zanetti R., Vercelli M., Rezza G.: Cancer and AIDS Registry Linkage Study:
Risk of cancer in persons with AIDS in Italy, 1985-1998
Br J Cancer 2003 Jul 7; 89 (1): 94-100
- 19 Birkeland S.A., Storm H.H., Lamm L.U., Barlow L., Blohme I., Forsberg B., Eklund B., Fjeldborg O., Friedberg M., Frodin L. et al.:
Cancer risk after renal transplantation in the Nordic countries, 1964-1986
Int J Cancer 1995 Jan 17; 60(2): 183-189
- 20 Carbone A., Gloghini A.:
AIDS-related lymphomas: from pathogenesis to pathology
Br J Haematol 2005 Sept; 130 (5): 662-670
- 21 Hansen A., Reiter K., Pruss A., Loddenkemper C., Kaufmann O., Jacobi A.M., Scholze J., Lipsky P.E., Dörner T.:
Dissemination of a Sjögren´s syndrome-associated extranodal marginal-zone B cell lymphoma: Circulating lymphoma cells and invariant mutation pattern of nodal Ig heavy- and light-chain variable-region gene rearrangements
Arthritis Rheum. 2006 Jan; 54(1): 127-37
- 22 Tonami H, Matoba M, Yokota H., Higashi K., Yamamoto I., Sugai S.:
Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in Sjögren´s syndrome: Initial and follow-up imaging features
Am J Rheumatol 2002; 179: 485-489
- 23 Kauppi M., Pukkala E., Isomäki H.:
Elevated incidence of hematologic malignancies in patients with Sjögren´s syndrome compared with patients with rheumatoid arthritis (Finland)
Cancer Causes Control 1997; 8: 201-204
- 24 Kojima M., Motoori T., Nakamura S.:
Benign, atypical and malignant lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis patients
Biomed Pharmacother 2006 Dec; 60(10): 663-672
- 25 Whelan P.:
Der Zusammenhang zwischen rheumatoider Arthritis und Krebs
Z Rheumatol 2006 Oct; 65(6): 497-504
- 26 Mellekjaer L., Andersen V., Linet M.S., Gridley G., Hoover R., Olsen J.H.:
Non-Hodgkin´s lymphoma and other cancers among a cohort of patients with systemic lupus erythematosus
Arthritis Rheum 1997 Apr; 40(4): 761-768

- 27 Hervonen K., Vornanen M., Kautiainen H., Collin P., Reunala T.:
Lymphoma in patients with dermatitis herpetiformis and their first-degree relatives
Br J Dermatol 2005 Jan; 152 (1): 82-86
- 28 Green P.H.R., Fleischauer A.T., Bhagat G., Goyal R., Jabri B., Neugut A.I.:
Risk of malignancy in patients with celiac disease
Am J Med 2003 Aug 15; 115 (3): 191-195
- 29 Hardell L., Eriksson M., Degerman A.:
Exposure to phenoxyacetic acids, chlorophenols, or organic solvents in relation to histopathology, stage, and anatomical localization of non-Hodgkin's lymphomas
Cancer Res 1994 May 1; 54(9): 2386-2389
- 30 Hardell L., Eriksson M.:
A case-control study of non-Hodgkin lymphoma and exposure to pesticides
Cancer 1999; 85: 1353-1360
- 31 McMichael A.J., Giles G.G.:
Have increases in solar ultraviolet exposure contributed to the rise in incidence of non-Hodgkin's lymphoma?
Br J Cancer 1996 Apr; 73(7): 945-950
- 32 Carbone P.P., Kaplan H.S., Musshoff K., Smithers D.W., Tubiana M.:
Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification
Cancer Res 1971 Nov; 31(11), 1860-1861
- 33 Dreyling M., Hiddemann W., Trümper L., Pfreundschuh M.:
Maligne Lymphome, in Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, Maligne Lymphome, 2005, S. 1-27
- 34 Freedman A.S., Nadler L.M.:
Malignancies of lymphoid cells, in Fauci A.S., Braunwald E., Isselbacher K.J., Wilson J.D., Martin J.B., Kasper D.L., Hauser S.L., Longo D.L.(Hrsg):
Harrison's Principles of Internal Medicine, The McGraw-Hill Companies, Inc., 14. Auflage, 1998, S.695-712
- 35 Mavromatis B.H., Cheson B.D.:
Pre- and post-treatment evaluation of non-Hodgkin's lymphoma
Best Pract Res Clin Haematol 2002 Sep; 15(3): 429-447
- 36 Schneller F., Schilling C.v., Hiller E., Straka C., Waterhouse C.:
Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome,
in Emmerich B., Hiller E.(Hrsg): MANUAL Maligne Lymphome,
Zuckschwerdt, 7. Auflage, 2004, S. 108-116

- 37 Brado M., Betsch B., Brado B., Richter G.M., Wunsch C., Nöldge G., Kauffmann G.W.:
Maligne Lymphome
Radiologe 1997; 37: 10-18
- 38 Arber D., George T.:
Bone marrow biopsy involvement by non-Hodgkin's lymphoma: Frequency of lymphoma types, patterns, blood involvement and discordance with other sites in 450 specimens
Am J Surg Pathol 2005 Dec; 29(12): 1549-1557
- 39 Durosinmi M.A., Mabayoje V.O., Akinola N.O.:
A review of histology of bone marrow trephine in malignant lymphomas
Niger J Med 2003 Oct-Dec; 12(4): 198-201
- 40 Jerusalem G., Roland H., Beguin Y., Fillet G.:
Positron emission tomography imaging for lymphoma
Curr Opin Oncol 2005 Sep; 17(5): 441-445
- 41 Sweetenham J.W.:
Diffuse large B-cell lymphoma: risk stratification and management of relapsed disease
Hematology 2005 (Am Soc Hematol Educ Program); 252-259
- 42 The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project
A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma
N Engl J Med 1993 Sep 30; 329(14): 987-994
- 43 Sehn L.H., Berry B., Chhanabhai M., Fitzgerald C., Gill K., Hoskins P., Klasa R., Savage K.J., Shenkier T., Sutherland J., Gascoyne R.D., Connors J.M.:
The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP
Blood 2007 Mar 1; 109(5): 1857-1861
- 44 Cheson B.D., Horning S.J., Coiffier B., Shipp M.A., Fisher R.I., Connors J.M., Lister T.A., Vose J., Grillo-López A., Hagenbeek A., Cabanillas F., Klippensten D., Hiddemann W., Castellino R., Harris N.L., Armitage J.O., Carter W., Hoppe R., Canellos G.P.:
Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas
J Clin Oncol 1999 Apr; 17(4): 1244
- 45 Plosker G.L., Figitt D.P.:
Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia
Drugs 2003; 63(8): 803-843

- 46 Li J.M., Wang L. Shen Y., Xia Z.G., Chen Y., Chen Q.S., Chen Y., Zeng X.Y., You J.H., Qian Q.S., Shen Z.X.:
Rituximab in combination with CHOP chemotherapy for the treatment of diffuse large B cell lymphoma in Chinese patients
Ann Hematol 2007 Sep; 86(9): 639-645
- 47 Elis A., Blickstein D., Klein O., Eliav-Ronen R., Manor Y., Lishner M.:
Detection of relapse in non-Hodgkin's lymphoma: role of routine follow-up studies
Am J Hematol 2002; 69: 41-44
- 48 Feugier P., Van Hoof A., Sebban C., Solal-Celigny P., Bouabdallah R., Ferme C., Christian B., Tilly H., Morschhauser F., Gaulard P., Salles G., Bosly G., Gisselbrecht C., Reyes F., Coiffier B.:
Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte
J Clin Oncol 2005; 23: 4117-4126
- 49 Trnenny M., Belada D., Vasova I., Pytlik R., Kozak T., Sykorova A., Kubackova K., Pirnos J., Bolomska I., Petrova M.:
Rituximab combination with Anthracyclin based chemotherapy significantly improved the Outcome of young patients with diffuse large B-cell lymphoma in low as well in high risk groups
Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2005; 106: 2444
- 50 McKelvey E.M., Gottlieb J.A., Wilson H.E., Haut A., Talley R.W., Stephens R., Lane M., Gamble J.F., Jones S.E., Grozea P.N., Gutterman J., Coltman C., Moon T.E.:
Hydroxyldaunomycin (Adriamycin) combination chemotherapy in malignant lymphoma
Cancer 1976 Oct; 38(4): 1484-1493
- 51 Coiffier B., Lepage E., Brière J., Herbrecht R., Tilly H., Bouabdallah R., Morel P., Van den Neste E., Salles G., Gaulard P., Reyes F., Lederlin P., Gisselbrecht C.:
CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma
N Engl J Med 2002 Jan 24; 346(4): 235-242
- 52 Czuczman M.S., Weaver R., Alkuzweny B., Berlfein J., Grillo-López A.J.:
Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with Rituximab plus CHOP chemotherapy
J Clin Oncol 2004 Dec 1; 22(23): 4711-4716

- 53 Pfreundschuh M., Kloess M., Schmits R, Zeynalova S., Lengfelder E., Franke A., Steinhauer H., Reiser M., Clemens M., Nickenig C., de Wit M., Hoffmann M., Mertelsmann R., Metzner B., Ho A., Truemper L., Eimermacher H., Mergenthaler H., Liersch R., Duehrsen U., Balleisen L., Hartmann F., Poeschel V., Schmitz N., Loeffler M.:
Six, not eight cycles of bi-weekly CHOP with Rituximab is the preferred treatment for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: Results of the RICOVER-60 trial of the German high-grade Non-Hodgkin Lymphoma study group
Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2005; 106: 13
- 54 Fisher R.I., Gaynor E.R., Dahlberg S., Oken M.M., Grogan T.M., Mize E.M., Glick J.H., Coltman C.A., Miller T.P.:
Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced Non-Hodgkin's Lymphoma
N Engl J Med 1993 Apr 8; 328(14): 1002-1006
- 55 Blayney D.W., LeBlanc M.L., Grogan T., Gaynor E.R., Chapman R.A., Spiridonidis C.H., Taylor S.A., Bearman S.I., Miller T.P., Fisher R.I.:
Dose-intense chemotherapy every 2 weeks with dose-intense cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone may improve survival in intermediate- and high-grade lymphoma: A phase II study of the Southwest Oncology Group
J Clin Oncol 2003 Jul; 21(13): 2466-2473
- 56 Wunderlich A., Kloess M., Reiser M., Rudolph C., Truemper L., Bittner S., Schmalenberg H., Schmits R., Pfreundschuh M., Loeffler M.:
Practicability and acute haematological toxicity of 2- and 3- weekly CHOP and CHOEP chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results from the NHL-B trial of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group
Ann Oncol 2003; 14: 881-893
- 57 Shipp M.A., Neuberg D., Janicek M., Canellos G.P., Shulman L.N.:
High-dose CHOP as initial therapy for patients with poor-prognosis aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a dose-finding pilot study
J Clin-Oncol 1995 Dec; 13(12): 2916-2923
- 58 Miller T.P., Dahlberg S., Cassady J.R., Adelstein D.J., Spier C.M., Grogan T.M., LeBlanc M., Carlin S., Chase E., Fisher R.I.:
Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade NHL
N Engl J Med 1998 Jul 2; 339(1): 21-26

- 59 Bonnet C, Fillet G Mounier N, Ganem G., Molina T.J., Thieblemont C., Ferme C., Quesnel B., Martin C.:
CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study by the Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte
J Clin Oncol 2007 Mar 1; 25(7): 787-792
- 60 Pfreundschuh M., Trümper L., Osterborg A., Pettengell R., Trneny M., Imrie K., Ma D., Gill D., Walewski J., Zinzani P.L., Stahel R., Kvaloy S., Shpilberg O., Jaeger U., Hansen M., Lehtinen T., López-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 Group
Lancet Oncol 2006 May; 7(5): 379-391
- 61 Gisselbrecht C., Lepage E., Molina T., Quesnel B., Fillet G., Lederlin P., Coiffier B., Tilly H., Gabarre J., Guilmin F., Hermine O., Reyes F.:
Shortened first-line high-dose chemotherapy for patients with poor-prognosis aggressive lymphoma
J Clin Oncol 2002 May; 20(10): 2472-2479
- 62 Gianni A.M., Bregni M., Siena S., Brambilla C., DiNicola 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 May 1; 336(18): 1290-1298
- 63 Vitolo U., Rossi G., Cabras M.G., Liberati A.M., Chiappella A., Levis A., Pavone E., Angelucci E., Botto B., Ceccarelli M., Freilone R., Gaidano G., Novero D., Orsucci L., Palumbo I., Pogliani E., Scalabrini D.R., Salvi F., Tonso A., Tucci A., Gallo E.:
Effect of adding Rituximab (R) to induction treatment and high dose chemotherapy (HDC) prior to autologous stem cell transplantation (ASCT) as first line therapy in stage III-IV diffuse large B-cell lymphoma (B-DLCL) at poor prognosis.
Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) Nov 2005; 106: 676
- 64 Glass B., Kloess M., Reiser M., Metzner B., Truemper L.H., Loeffler M., Pfreundschuh M., Schmitz N.:
Dose escalated CHOP + Etoposide followed by repetitive autologous stem cell transplantation (MegaCHOEP) with or without Rituximab for primary treatment of aggressive NHL
Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2005; 106: 1492

- 65 Sieniawski M., Staak O., Glossmann J.P., Reineke T., Scheuß H., Diehl V., Engert A., Josting A.:
Rituximab added to an intensified salvage chemotherapy program followed by autologous stem cell transplantation improved the outcome in relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin-lymphoma
Ann Hematol 2007 Feb; 86(2): 107-115
- 66 Fohrer C., Oprea C., Herbrecht R.:
[Post-therapy surveillance in non-Hodgkin's lymphomas]
Rev Prat 2002 May 1; 52(9): 986-990
- 67 Bumeder I., Dietzfelbinger H., Vollmer T.C., Strätz M., Emmerich B.:
Nachsorge und Rehabilitation bei malignen Lymphomen, in Emmerich B/ Hiller E (Hrsg): MANUAL Maligne Lymphome, Zuckschwerdt, 7. Auflage, 2004, S. 183-189
- 68 Wündisch T., Thiede C., Morgner A., Dempfle A., Günther A., Liu H., Ye H., Du M.-Q., Kim T.D., Bayerdörffer E., Stolte M., Neubauer A.:
Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after Helicobacter pylori eradication
J Clin Oncol 2005 Nov 1; 23(31): 8018-8024
- 69 Golder W.A.:
Lymph node diagnosis in oncologic imaging: a dilemma still waiting to be solved
Onkologie 2004; 27: 194-199
- 70 Schwarz R., Krauss O.:
Palliativmedizin-psychologische Therapie
Internist 2000; 41: 612-618
- 71 Remmel A.:
Stress und Immunität, Ein Update psychoneuroimmunologischer Forschung
Onkologie 2006; 12: 7-17
- 72 Bortz J., Lienert G.A.:
Kurzgefaßte Statistik für die klinische Forschung:
Leitfaden für die verteilungsfreie Analyse kleiner Stichproben,
Berlin [u.a.], Springer 1988: S. 72
- 73 Walter E.:
Biomathematik für Mediziner,
3., überarb. Aufl./ bearb. von Bammert J.W.
Stuttgart, Teubner, 1988

- 74 Statistisches Landesamt Saarland:
Morbidity and Mortality of malignant neoplasms in Saarland
Annual Report 1994/1995, Sonderheft Nr. 191
- 75 Weis M., Schöffski O.:
Krankenhäuser: Künftig mehr Kompetenz in Prävention
Deutsches Ärzteblatt 2007 March, 104(10): A-628/B-551/C-530
- 76 Weeks J.C., Yeap B.Y., Canellos G.P., Shipp M.A.:
Value of follow-up procedures in patients with large cell lymphoma who achieve
a complete remission
J Clin Oncol 1991 Jul; 9(7): 1196-1203
- 77 Radford J.A., Eardley A., Woodman C., Crowther D.:
Follow up policy after treatment for Hodgkin's disease: too many clinic visits
and routine tests? A review of hospital records
Br Med J 1997 Feb 1; 314-343
- 78 Guppy A.E., Tebbutt N.C., Norman A., Cunningham D.:
The role of surveillance CT scans in patients with diffuse large B-cell non-
Hodgkin's lymphoma
Leuk Lymphoma 2003 Jan; 44(1): 123-125
- 79 Scutellari P.N., Borgatti L., Spanedda R.:
Non-Hodgkin's lymphomas of extranodal localization. Strategies for imaging
diagnosis
Radiol Med 2000 Oct; 100(4): 262-272
- 80 Dryver E.T., Jernström H., Tompkins K., Buckstein R., Imrie K.R.:
Follow-up of patients with Hodgkin's disease following curative treatment: the
routine CT scan is of little value
Br J Cancer 2003; 89: 482-486
- 81 Armitage J.O., Loberiza F.R.:
Is there a place for routine imaging for patients in complete remission from
aggressive lymphoma?
Ann Oncol 2006 Jun; 17(6): 883-884
- 82 Michna G., Ghanem N., Laubenberger J., Schneider B., Kromeier J., Langer M.:
Stellenwert der Magnetresonanztomographie in der Diagnostik und Nachsorge
maligner Lymphome beim Erwachsenen unter besonderer Berücksichtigung des
Lymphknotenstaging
Radiologe 2002; 42: 993-999

- 83 Zinzani P.L., Chierichetti F., Zompatori M., Tani M., Stefoni V., Garaffa G., Albertini P., Alinari L., Ferlin G., Baccarani M., Tura S.:
Advantages of positron emission tomography with respect to computed tomography in the follow-up of lymphoma patients with abdominal presentation
Leuk Lymphoma 2002 Jun; 43(6): 1239-1243

7. Anhang

Tabelle 14: WHO-Klassifikation der B-NHL

<u>Unreife B-Zell-Neoplasien</u>
B-lymphoblastisches Lymphom (B-ALL)
<u>Reife B-Zell-Neoplasien</u>
Chronische lymphatische Leukämie (B-CLL)
Prolymphozytenleukämie (B-PLL)
Lymphoplasmozytisches Lymphom
Splenisches Marginalzonenlymphom
Haarzelleukämie
Plasmazellmyelom
Solitäres Plasmozytom des Knochens
Extramedulläres Plasmozytom
Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)
Extranodales Marginalzonenlymphom des MALT (mucosa-associated lymphoid tissues)
Nodales Marginalzonenlymphom
Follikuläres Lymphom (Keimzentrumslymphom)
<ul style="list-style-type: none"> • Grad 1 • Grad 2 • Grad 3
Mantelzell-Lymphome
<ul style="list-style-type: none"> • Klassische Variante (Mantelzell-Lymphom) • Pleomorphe Variante • Blastoide Variante
Diffuse großzellige B-Zell-Lymphome
<ul style="list-style-type: none"> • Zentroblastisch • Immunoblastisch • Großzellig anaplastisch • T-Zell-reich
Burkitt-Lymphom/Leukämie
Mediastinales (thymisches) B-Zell-Lymphom
Aggressives intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom
Aggressives primäres Ergußlymphom

Danksagung

Ich danke Herrn Priv.-Doz. Dr. Reimer und Priv.-Doz. Dr. Weissinger für die freundliche Überlassung des Themas.

Herrn Priv.-Doz. Dr. Reimer danke ich zusätzlich für die andauernde Unterstützung und konstruktive Kritik beim Verfassen dieser Arbeit.

Herrn Priv.-Doz. Dr. Zettl danke ich für die freundliche Übernahme des Koreferats.

Bei den Mitarbeitern der Medizinischen Klinik und Poliklinik II möchte ich mich für die Mithilfe bei der Aktensuche und die doch häufige Schlüsselausgabe verschiedenster Archive bedanken.

Ein Danke auch an Herrn Dr. Leising vom Institut für klinische Studien der Medizinischen Klinik für die Beantwortung meiner Fragen zur Wahl der geeigneten statistischen Verfahren.

Ich danke meinen Eltern, die mir das Studium und somit auch diese Doktorarbeit ermöglicht haben. Insbesondere ein Danke an meinen Vater für die Hilfe beim Erstellen des Auswertungsformulars und an meine Mutter, die dabei lange Wochenenden Geduld mit uns hatte.

Und zuletzt ein Dankeschön an Nico, der mich immer wieder an den Schreibtisch geschickt hat.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Patricia Bentlage
Geburtsdatum 24. August 1980
Geburtsort Velbert

Ausbildung

1987-1991 Gemeinschaftsgrundschule Velbert-Siepen
1991-2000 Nikolaus-Ehlen-Gymnasium, Velbert
Okt. 2000 – Sept. 2002 Universität Rostock
Okt. 2002 – Mai 2007 Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Auslandsaufenthalte

April 1999 Schüleraustausch mit Aufenthalt in einer Gastfamilie in Trento, Italien
Juli 1999 Sprachkurs in Levico, Italien, im Rahmen eines Stipendiums des Italienischen Kulturinstitutes
September 2004 Famulatur in Neapel, Italien

Praktisches Jahr

01.04. –31.05.2006 Kreisspital Männedorf, Universität Zürich, Schweiz
Gynäkologie und Geburtshilfe
05.06. –30.07.2006 Frauenklinik der Universität Würzburg
Gynäkologie und Geburtshilfe
14.08. –03.12.2006 Leopoldina Krankenhaus Schweinfurt, Universität Würzburg
Innere Medizin
04.12. –25.03.2007 Wexford General Hospital, University College of Dublin, Irland
Chirurgie

Weiterbildung

01.10. –30.11.2007 Universitätsklinikum Mannheim
Gynäkologie und Geburtshilfe
seit 01.12.2007 Diakoniekrankenhaus Henriettenstiftung Hannover
Gynäkologie und Geburtshilfe

Patricia Bentlage

Hannover, März 2008