

Aus der Medizinischen Klinik II und Poliklinik
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Hermann Einsele

**Überleben und Lebensqualität sprechen für ein konservatives Therapiekonzept bei
Patienten mit Magenlymphomen.**

Ergebnisse einer prospektiven randomisierten Studie

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Stefanie Schramm

aus Coburg

Würzburg, Juli, 2008

Referent: Prof. Dr. med. W. Fischbach, APL-Innere Medizin, Klinikum Aschaffenburg

Korreferent: Univ. Prof. Dr. med. M. Scheurlen, Innere Medizin

Mündl. Prüfer: Prof. Dr. M. Flentje, Strahlentherapie

Dekan: Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 25. November 2008

Die Promovendin ist Ärztin.

Meinen Eltern in Liebe

Inhaltsverzeichnis

	<i>Seite</i>
1. <u>Einleitung</u>	<i>1</i>
1.1 Einführung	<i>1</i>
1.2 Non-Hodgkin-Lymphome	<i>1</i>
1.3 Lymphatisches Gewebe	<i>2</i>
1.4 Helicobacter	<i>3</i>
1.4.1 Helicobacter pylori	<i>3</i>
1.4.2 Pathogenität	<i>4</i>
1.4.3 Prävention	<i>4</i>
1.4.4 Helicobacter heilmannii	<i>4</i>
1.5 Primäre Magenlymphome	<i>5</i>
1.5.1 Epidemiologie	<i>5</i>
1.5.2 Histologische Klassifikation und Stadieneinteilung	<i>5</i>
1.5.3 MALT-Lymphom und Helicobacter pylori	<i>6</i>
1.5.4 Hp-negative MALT-Lymphome	<i>7</i>
1.5.5 MALT-Lymphom, diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und deren Pathogenese	<i>8</i>
1.5.6 Histopathologie	<i>9</i>
1.5.7 Molekulargenetik	<i>10</i>
1.5.8 Dissemination	<i>12</i>
1.5.9 Minimal residual disease	<i>12</i>
1.5.10 Symptome und Diagnostik	<i>13</i>
1.5.11 Therapie und Prognose	<i>14</i>
1.5.11.1 Eradikationstherapie	<i>14</i>
1.5.11.2 Operation, Radio- und Chemotherapie	<i>15</i>

2. <u>Multicenterstudien Gastrointestinale Lymphome</u>	
2.1 Multicenterstudie Gastrointestinale Lymphome I	17
2.2 Multicenterstudie Gastrointestinale Lymphome II	17
2.2.1 Studienziele	18
2.2.2 Studiendesign	19
2.2.3 Einschlusskriterien	19
2.2.4 Studiendauer	19
2.2.5 Primärstaging	20
2.2.6 Stadieneinteilung	20
2.2.7 Therapie	20
2.2.8 Abbruch und Beendigung der Studie	21
2.2.9 Untersuchungen während der Therapie und Nachsorge	22
2.2.10 Definitionen	22
2.2.11 Statistische Analytik	23
2.2.11.1 Statistische Rechenverfahren	23
2.2.11.2 Auswertung der Lebensqualität	23
3. <u>Ziel der Arbeit und Methode</u>	25
4. <u>Ergebnisse</u>	26
4.1 Befunde der statistischen Analytik	26
4.1.1 Datenbasis	26
4.1.2 Alter	26
4.1.3 Geschlechterzusammensetzung und Stadienverteilung	27
4.1.4 Remissionsfrequenzen	28
4.1.5 Rezidive und Zweitneoplasien	30
4.1.6 Überleben	31
4.1.7 Drop out	32
4.1.8 Follow up	32
4.1.9 Outcome der Patientengruppen	33
4.2 Effekte in der Lebensqualität	34
4.2.1 SF-36	34
4.2.2 Lebensqualitätsindex nach Troidl	36

5. <u>Diskussion</u>	39
5.1 Beurteilung der statistischen Auswertung	39
5.1.1 Allgemeine Daten zum Kollektiv	39
5.1.2 Alter und Geschlechterzusammensetzung	39
5.1.3 Stadienverteilung	39
5.1.4 Remission	39
5.1.5 Rezidive und Zweitkarzinom	40
5.1.6 Überleben	40
5.1.7 Drop out – Ausschluss von der Studie	41
5.1.8 Follow up – Beobachtungszeit, Nachsorge	41
5.2 Einfluss der Therapie auf die Lebensqualität	42
5.2.1 Post-Therapeutische Lebensqualität gemäß „SF-36“	42
5.2.2 Prä-Post-Therapeutische Lebensqualität gemäß „Gastrointestinaler Lebensqualitätsindex nach Troidl“	43
5.2.3 Beurteilung	44
6. <u>Zusammenfassung</u>	46
7. <u>Anhang</u>	48
7.1 Abbildungen	49
7.2 Abkürzungen	81
7.3 Literaturverzeichnis	82

1. EINLEITUNG

1.1 Einführung

Gastrointestinale Lymphome des MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) sind heute als eigenständige Entität anerkannt. Sie zeichnen sich durch morphologische, molekularbiologische, ätiopathogenetische und biologische Besonderheiten aus, die sie von den nodalen Lymphomen abgrenzen lassen.

In dieser Arbeit soll im Rahmen der Würzburger Multicenterstudie „Gastrointestinale Lymphome II“ die Frage geklärt werden, ob in den lokalisierten Stadien I und II unter Berücksichtigung der posttherapeutischen Lebensqualität der operativen oder einer primär konservativen Therapie (Chemo- oder Radiotherapie) Vorzug gegeben werden soll.

1.2 Non-Hodgkin-Lymphome

Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) sind eine heterogene Gruppe von B- und T-Zell-Neoplasien des lymphatischen Systems, wobei zwischen nodalen (60%) und extranodalen (40%) Manifestationen differenziert werden kann (Zinani 2005).

Im Gegensatz zu anderen Krebserkrankungen steigt die Inzidenz (19,1/100.000) der NHL stetig an: allein 2002 wurden weltweit 54.300 Neuerkrankungen registriert (Müller et al. 2005).

Klinisch lassen sich die NHL in indolente, intermediäre und aggressive Formen einteilen. Sie unterscheiden sich deutlich in ihrer Prognose und dem jeweiligen Therapieansprechen.

Im 20. Jahrhundert wurden verschiedene Klassifikationen verwendet, die den extranodalen und v. a. den MALT-Lymphomen nicht gerecht wurden und einen Vergleich zwischen klinisch-pathologischen Studien nicht zuließen (Schechter und Yahalom 2000). Beispielhaft seien die Klassifikation nach Rappaport, die Working Formulation und die Kiel-Klassifikation genannt. Eine erste Vereinheitlichung stellte die so genannte R.E.A.L.-Klassifikation dar. Sie beruht auf einem Vorschlag der

International Lymphoma Study Group aus dem Jahr 1994 (Harris et al. 1994). Heute kommt allgemein die WHO-Klassifikation zur Anwendung (Harris et al.1999, Pileri et al. 2004, siehe Abbildung 7.1.1).

Ätiologische Faktoren sind vielfältig und sollen an dieser Stelle nur im Überblick angeführt werden. Erhöhtes Alter, männliches Geschlecht und weiße Rasse scheinen mit einer erhöhten Inzidenz einherzugehen. Das trifft ebenfalls für familiäre Prädisposition und diverse Lifestyle-Faktoren zu. Als weitere Risikofaktoren sind z.B. kongenitale oder erworbene Immundefizienzen (z.B. HIV, iatrogene Immunsuppression), Autoimmunerkrankungen (z.B. Sjögren-Syndrom), Infektionen (z.B. EBV, *Campylobacter jejuni*) und chemische Noxen (z.B. Pestizide) oder ionisierende/UV-Strahlen zu nennen.

Eine B-Symptomatik wie Gewichtsverlust, Fieber oder Nachtschweiß ist häufig zu verzeichnen, für die Diagnose aber nicht zwingend notwendig. Zusätzlich können organspezifische Symptome auftreten.

Die Stadieneinteilung erfolgt nach der Ann-Arbor-Klassifikation unter Berücksichtigung der Modifikationen von Musshoff und Radaszkiewicz (siehe Abbildung 7.1.2).

Je nach Malignitätsgrad und NHL-Subtyp stehen verschiedene Therapieoptionen, wie H.pylori-Eradikation, Operation, Chemo- und Radiotherapie oder deren Kombination, zur Verfügung (siehe Abbildung 7.1.3).

1.3 Lymphatisches Gewebe

Zu den Strukturen des lymphatischen Systems zählt neben den primären lymphatischen Organen wie Thymus und Milz, in denen immunkompetente Zellen gebildet werden und heranreifen, auch sekundär lymphatisches Gewebe. Dazu gehören u. a. Lymphknoten, Tonsillen und mucosa-assoziiertes lymphatisches Gewebe („MALT“: z. B. Peyer'sche Plaques oder Waldeyer-Rachenring) (Stephens und Smith 1998). Manche Autoren unterscheiden je nach Lokalisationsort z.B. GALT (= gut-associated) oder BALT (=bronchus-associated). Sekundär lymphatisches Gewebe dient der Infektabwehr.

Der Gastrointestinaltrakt, ausgesetzt dem direkten Kontakt mit Umweltstoffen, enthält mehr lymphatisches Gewebe als alle anderen großen lymphatischen Organe gemeinsam

(Isaacson und Du 2005). Zu MALT des Magen-Darm-Traktes zählen die Peyer'schen Plaques, diffus infiltrierende Entzündungszellen der Lamina propria, intraepitheliale Lymphozyten und die mesenterialen Lymphknoten.

Im Gegensatz zum angeborenen lymphatischen Gewebe des Dünndarms ist das MALT des Magens erworben. Wir wissen heute, dass sich das gastrale MALT in der Folge einer *Helicobacter pylori* induzierten Gastritis ausbildet.

1.4 Helicobacter pylori

1.4.1 Helicobacter pylori

Helicobacter pylori (*H. pylori*, Hp) wurde Anfang des 19. Jahrhundert entdeckt, allerdings als harmloser „Spirochät“ fehlinterpretiert (Marshall und Warren 1983 und 1984). 1982 beobachteten der Pathologe Robin Warren und der Mikrobiologe Barry Marshall im Rahmen einer klinischen Studie bei der Hälfte von 100 Magenbiopsaten spiralförmige „Bacilli“, meist in Kombination mit antraler Gastritis. Sie folgerten, dass diese Bakterien an der Genese von Gastritiden und eventuell auch von Ulzera und Karzinomen beteiligt sein könnten. Zunächst wurde das Bakterium wegen seiner Ähnlichkeit zu *Campylobacter jejuni* als „*Campylobacter pyloridis*“ bezeichnet, 1989 jedoch in „*Helicobacter pylori*“ umbenannt, als erkannt worden war, dass es sich um eine eigene Gattung handelt. 1994 wurde *H. pylori*, ein gram-negatives, spiralförmiges und mikroaerophiles Bakterium, von der IARC, einem Arm der WHO, zu einem Typ 1-Karzinogen erklärt (Houghton und Wang 2005).

Die Hp-Infektion ist eine der häufigsten chronischen bakteriellen Infektionen (Janulaityte-Günther et al. 2005), wobei weltweit etwa die Hälfte der erwachsenen Population infiziert ist. Jedoch schwankt die Prävalenz geographisch mit etwa 80% der Erwachsenen in den Entwicklungs- und 50% der Erwachsenen in den Industrieländern erheblich. Niedriger sozioökonomischer Status und schlechte hygienische Verhältnisse scheinen das Risiko einer Infektion zu steigern (Farinha und Gascoyne 2005, Parsonnet 1994). Im Sinne eines Kohortenphänomens nehmen die Durchseuchungsraten in den Industrieländern seit Jahrzehnten kontinuierlich ab.

Die Übertragung erfolgt wahrscheinlich schon im Kindesalter auf fäkal-oralem oder oral-oralem Weg (Farinha und Gascoyne 2005, Franco et al. 2005, Houghton und Wang 2005).

Die Infektion mit *H. pylori* verläuft chronisch, spontane Heilungen sind selten.

H. pylori gilt als mitbeteiligt an der Entstehung diverser Erkrankungen wie z. B. gastrale und duodenale Ulzera, Autoimmungastritis, hypertrophische Gastropathie, Adenokarzinom oder Lymphom des Magens (D'Elis et al. 2005, Parsonnet et al. 1994, Thiede et al. 2001).

1.4.2 Pathogenität

H. pylori ist mit einer Reihe an Virulenzfaktoren ausgestattet, die es ihm ermöglichen, in der „unwirtlichen“ Umgebung des Magens zu überleben (Farinha und Gascoyne 2005). Neben beispielsweise einer Geißel, Adhäsinen und dem Enzym Urease, durch welches basische Ammoniumionen zur Neutralisation von Magensäure gebildet werden, ist das Antigen CagA zu erwähnen, dessen pathogene Rolle kontrovers diskutiert wird. Infektionen mit CagA-positiven Hp-Stämmen gehen mit einem erhöhten Risiko für Karzinome und Ulzera einher. Ob das auch für MALT-Lymphome zutrifft, ist umstritten (Asaka und Dragosics 2004, Farinha und Gascoyne 2005, Houghton und Wang 2005, Nardone und Morgner 2003, Ruskoné-Fourmestraux 2001, Schechter und Yahalom 2000).

1.4.3 Prävention

Helicobacter pylori ist ein potentiell tumor-induzierendes Pathogen. Eine Impfung steht derzeit noch nicht zur Verfügung. Allerdings erweist sich *H. pylori* als protektiv in Bezug auf Karzinome der Kardia und des Öophagus, wenngleich die Datenlage hierzu nicht eindeutig ist. Darüber hinaus werden *H. pylori* antimikrobielle Eigenschaften zugesprochen. So scheinen Hp-positive Kinder seltener an Diarrhöen zu erkranken. (Farinha und Gascoyne 2005, Houghton und Wang 2005).

1.4.4 Helicobacter heilmannii

An dieser Stelle sei zur Vollständigkeit auch auf *Helicobacter heilmannii* hingewiesen, ein Bakterium, das bei Menschen wie *H. pylori* zu Gastritiden, Ulzera, aber auch neoplastischen Erkrankungen führen kann (Farinha und Gascoyne 2005, Okiyama et al. 2005). In Tierversuchen konnte eine Assoziation zwischen *H. heilmannii* und MALT-Lymphomen nachgewiesen werden (Fischbach et al. 2005, Stolte et al. 1994). *H. heilmannii*, als dessen Wirt v. a. Hunde und Katzen angenommen werden, tritt bei Menschen mit einer Prävalenz von 0,1-6,2% auf, wobei auch hier die höchsten Zahlen in

Entwicklungsländern gefunden werden. Gleichzeitige Infektionen mit *Helicobacter pylori* werden nicht beobachtet, was darauf schließen lässt, dass der Keim vor einer Infektion mit *H. heilmannii* schützt und umgekehrt. MALT-Lymphome in frühen Stadien, die durch *Helicobacter heilmannii* hervorgerufen wurden, lassen sich analog zu *H. pylori* induzierten Lymphomen mit Antibiotika therapieren (Morgner et al. 2000).

1.5 Primäre Magenlymphome

1.5.1 Epidemiologie

MALT-Lymphome treten in Europa mit einer Inzidenz von 7-8/100.000 Einwohner auf, wobei geographische Schwankungen zu verzeichnen sind (Farinha und Gascoyne 2005). Im Nordosten Italiens und südlichen Teilen der Schweiz z. B. liegt die Inzidenz mit 13/100.000 vergleichsweise hoch. 80% der erwachsenen Bevölkerung sind dort *Hp* infiziert (Roggero et al. 1995). England hingegen wartet bei einer deutlich niedrigeren Infektionsrate mit vergleichsweise niedrigen Zahlen an MALT-Lymphomen auf (Doglione et al. 1992, Nardone und Morgner 2003). Diese epidemiologischen Aspekte weisen auf eine kausale Assoziation zwischen *Hp* und MALT-Lymphomen hin.

Extranodale Lymphome manifestieren sich v. a. im Magen-Darm-Trakt, wobei 60-70% im Magen lokalisiert sind (Fischbach et al. 2000, Franco et al. 2005, Kolve et al. 1999, Stolte et al. 1997). Primär gastrische Lymphome sind meist B-Zell-Lymphome. T-Zell- oder Hodgkin-Lymphome stellen Raritäten dar (Stephens und Smith 1998).

MALT-Lymphome treten etwas häufiger bei Männern auf und weisen einen Altersgipfel von etwa 70 Jahren auf, wobei allerdings auch schon in einzelnen Fällen von Patienten unter 30 Jahren berichtet wurde (Fischbach et al. 2000, Isaacson und Du 2005).

1.5.2 Histologische Klassifikation & Stadieneinteilung

Weder die in Europa früher gebräuchliche Kiel-Klassifikation noch die in den USA zur Anwendung gekommene Working Formulation berücksichtigten die primär gastrointestinalen Lymphome. Die R.E.A.L.-Klassifikation und später auch die WHO-Klassifikation nahmen das niedrigmaligne Lymphom vom MALT-Typ unter der Bezeichnung *extranodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom vom MALT-Typ* auf (siehe Abbildung 7.1.1).

Weitere Lokalisationen von Marginalzonenzell-Lymphomen (MZL) sind Lymphknoten (1,8% aller NHL) und Milz (< 1%).

Die Marginalzone, von deren Zellen die Tumorzellen abgeleitet werden können, ist Bestandteil sekundärer B-Zell-Follikel. Sie ist besonders stark ausgebildet in der Milz, den Peyer'schen Plaques und in den mesenterialen Lymphknoten (Cavalli et al. 2001, Fischbach et al. 2005, Pileri et al. 2004).

In der Kiel-Klassifikation wurden die Termini *niedrig* und *hochmaligne* zur Beschreibung des Zelltyps („Zyten“, „Blasen“) genutzt (Isaacson 2005). Auf den klinischen Verlauf der Lymphome übertragen, entspricht das jedoch nicht immer der Realität, so dass zur besseren Beschreibung die Begriffe *indolent* – *aggressiv* – *sehr aggressiv* verwendet werden.

Darüber hinaus besteht Uneinigkeit darüber, wie das hochmaligne Lymphom vom MALT-Typ mit niedrigmalignen Anteilen („sekundär“ hochmaligne) zu klassifizieren ist. Manche Autoren schlagen vor, besser von „diffus großzelligen B-Zell-Lymphomen mit MALT-Anteil“ zu sprechen (Cavalli et al. 2001, DSGL 2003, Ferti et al. 2004).

In der Literatur findet sich keine allgemein gültige Stadieneinteilung für gastrointestinale Lymphome. Speziell für diesen Lymphomtyp entwickelte Klassifikationen fanden keine Akzeptanz oder erwiesen sich zumindest partiell als ungeeignet (z.B. die Lugano-Klassifikation). Die gebräuchlichste Stadieneinteilung ist die Ann Arbor Klassifikation in ihren Modifikationen nach Musshoff und Radaszkiewicz (siehe Abbildung 7.1.2) (DSGL 2003, Musshoff 1977). Ein Versuch, die gastrointestinalen Lymphome analog zur TNM-Klassifikation einzuteilen, stellt das Paris Staging System dar (siehe Abbildung 7.1.4).

1.5.3 MALT-Lymphome & *Helicobacter pylori*

Marginalzonenzell-Lymphome entstehen überwiegend in Organen, die kein originäres lymphatisches Gewebe besitzen (Magen, Speicheldrüsen, Schilddrüse, Haut, Auge, Lunge, Leber etc.), wobei, wie schon erwähnt, der Magen der häufigste Manifestationsort ist (Breslin et al. 1999, Cavalli et al. 2001, DSGL 2003, Farinha und Gascoyne 2005, Fischbach et al. 2000, Franco et al. 2005, Inagaki et al. 2004, Isaacson 2005, Maes und Wolf-Peeters 2002, Parsonnet et al. 1994, Pileri et al. 2004, Schechter und Yahalom 2000, Tsang et al. 2003).

Lymphfollikel können als Reaktion auf Irritationen sekundär erworben werden. Dies ist bei Autoimmunerkrankungen wie der Hashimoto-Thyreoiditis oder dem Sjögren-

Syndrom der Fall, aber auch bei einer Infektion mit *H. pylori*. Der Keim führt bei fast jedem zu einer chronischen Gastritis (Cavalli et al. 2001, Farinha und Gascoyne 2005, Isaacson und Du 2005, Zucca et al. 2003).

1983 beobachteten Isaacson und Wright, dass man den histologischen Ursprung von Marginalzonenzell-Lymphomen eher in MALT denn in peripheren Lymphknoten zu suchen hat. Sie erkannten, dass es sich um eine eigene Entität mit speziellen histologischen und biologischen Charakteristika handelt (Cavalli et al. 2001, Fischbach et al. 2000).

Die kausale Bedeutung von *Helicobacter pylori* für die gastralen MALT-Lymphome wurde in epidemiologischen Erhebungen, histomorphologischen Untersuchungen, molekularbiologischen Analysen und Tierversuchen überzeugend dargestellt. Wenn es noch eines Beweises für die ätiopathogenetischen Zusammenhänge bedurft hätte, so wurde dieser durch Wotherspoon et al. 1993 erbracht. Bei 5 von 6 Patienten mit einem MALT-Lymphom des Magens im Stadium I war es nach erfolgreicher Hp-Eradikation zu einer kompletten Remission gekommen. Das gastrale MALT-Lymphom gilt daher als Paradigma für infekt-assoziierte maligne Neoplasien (Cavalli et al. 2001, Farinha und Gascoyne 2005, Stephens und Smith 1998).

Warum nur ein kleiner Prozentsatz der Hp-Infizierten auch tatsächlich ein MALT-Lymphom entwickelt, bleibt bisher ungeklärt. Es werden mikrobielle, Umwelt- und Wirtsfaktoren vermutet, die an der Genese beteiligt sind (Cavalli et al. 2001, Farinha und Gascoyne 2005, Maes und De Wolf-Peeters 2002).

Mit einem dreifach erhöhten Risiko, an einem MALT-Lymphom zu erkranken, geht z. B. das Hp-Gen „JHP 950“ einher, welches als potentieller genetischer Marker diskutiert wird. Als Wirtsfaktoren seien beispielhaft TNF α -Polymorphismen genannt (Masahiro und Dragosics 2004).

1.5.4 Hp-negative MALT-Lymphome

Nur 5-10% aller MALT-Lymphome sind negativ für *Helicobacter pylori* (Farinha und Gascoyne 2005, Nardone und Morgner 2003). Die Pathogenese dieser Neoplasien ist größtenteils noch ungeklärt, obwohl sie sich histologisch nicht von den Hp-positiven Lymphomen unterscheiden. Neben *Helicobacter heilmannii* werden z. B. als infektiöse Ursache Hepatitis C-Viren diskutiert, aber auch lymphoproliferative Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen sollen ein MALT-Lymphom induzieren können. Ebstein-

Barr- und HTLV-1-Virus hingegen sind eher unwahrscheinlich an der Entstehung dieses Tumors beteiligt (Farinha und Gascoyne 2005, Maes und De Wolf-Peeters 2002, Schechter und Yahalom 2000, Zucca et al. 2003).

1.5.5 MALT-Lymphom, diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und deren Pathogenese

Eine Infektion mit *Helicobacter pylori* führt u. a. zur Rekrutierung und Aktivierung von T- und B-Zellen, von neutrophilen Granulozyten und Makrophagen. Daraufhin werden verschiedene Zytokine produziert wie $\text{IFN}\gamma$, $\text{TNF}\alpha$ oder Interleukine, welche potentiell Epithel-schädigend sind. Zum Teil lassen sich auch Autoantikörper, z. B. gegen die H^+/K^+ -ATPase der Parietalzellen, nachweisen (D'Elios et al. 2005, Farinha und Gascoyne 2005).

Chronische Inflammation und Proliferation gelten als Risikofaktoren für die Entstehung neoplastischer Erkrankungen. Hp-spezifische T-Helfer-Zellen stimulieren MALT-Tumorzellen, welche Gedächtnis-B-Zellen ähneln (D'Elios 2005, Farinha und Gascoyne 2005). Es ist noch nicht geklärt, wieso die T-Zellen zu einer Stimulation in der Lage sind, zu einer Downregulation der Tumorzellen oder Apoptose-Induktion in autologen B-Zellen jedoch nicht. Abbildung 7.1.5 fasst das gegenwärtige Verständnis der Pathogenese der MALT-Lymphome und der DLBCL zusammen.

Die Beziehung zwischen MALT-Lymphomen und diffus großzelligem B-Zell-Lymphomen (DLBCL) wird kontrovers diskutiert:

Die Koexistenz von klein- und großzelligen neoplastischen Zellen lässt eine graduelle Transformation vermuten, deren Mechanismus allerdings unklar ist (Yoshino et al. 2000). Die DLBCL-Zellen ähneln Blasten, die in Strängen und Clustern innerhalb des MALT-Lymphoms angeordnet sind. Sie können aber auch konfluieren und den kleinzelligen Anteil komplett überwachsen. In welcher Häufigkeit sich DLBCL aus MALT-Lymphomen durch sekundäre Transformation entwickeln oder aber de novo entstehen, ist unklar. Letzteres scheint zahlenmäßig zu überwiegen (Cavalli et al. 2001, Farinha und Gascoyne 2005, Ferti et al. 2004, Inagaki et al. 2004, Isaacson und Du 2005, Maes und De Wolf-Peeters 2002, Schechter und Yahalom 2000, Yoshino et al. 2000).

Von De Jong stammt die Aufteilung von MALT-Lymphomen in vier Kategorien (Cavalli et al. 2001):

- Kategorie A: klassisches niedrigmalignes MALT-Lymphom mit $\leq 5\%$ Blasten;
- Kategorie B: 10-20% transformierte Zellen, bis zu 20 Stück in Clustern angeordnet;
- Kategorie C: hochmaligne Transformation, flächenhaft angeordnet, z. T. nur noch wenig niedrigmaligne Anteile;
- Kategorie D: nur DLBCL, keine MALT-Komponente.

Inwieweit in der Kategorie D noch von einem MALT-Lymphom gesprochen werden kann, ist nach dem oben Gesagten unklar.

Verantwortlich für die Transformation macht man eine durch ständige Antigen-Stimulation ansteigende genomische Instabilität und damit Akkumulation von genetischen Aberrationen wie Mutationen oder Deletionen. Betroffen sind z. B. das Tumorsuppressorgen p53 und die Onkogene c-myc oder bcl6 (Cavalli et al. 2001, Farinha und Gascoyne 2005, Isaacson und Du 2005, Maes und De Wolf-Peeters 2002). Außerdem konnte eine besonders stark erhöhte Telomerase-Aktivität in hochmalignen Lymphomen nachgewiesen werden, welche die Alterung von Zellen verhindert und damit u. a. für die Entwicklung von Tumorzellen verantwortlich ist.

Bei transformierten MALT-Lymphomen konnte der Verlust der Hp-Sensitivität nachgewiesen werden (Maes und De Wolf-Peeters 2002, Schechter und Yahalom 2000).

1.5.6 Histopathologie

Wie schon erwähnt, führt *Helicobacter pylori* indirekt zu einer Zerstörung des Magen-Epithels. Damit kann ein MALT-Lymphom in gewisser Weise als das letzte Stadium einer chronisch aktiven Gastritis angesehen werden (Okiyama et al. 2005). Gastrale Lymphome sind häufig im Antrum zu finden, können aber prinzipiell an jeder Stelle des Magens lokalisiert sein (Farinha und Gascoyne 2005). Typisches histopathologisches Kennzeichen ist das Auftreten von reaktiven Lymphfollikeln, die zum Teil von neoplastischen Zellen in Form einer Marginalzone umgeben sind oder sogar koloniert werden können (Isaacson und Du 2005). Kleine irreguläre Lymphozyten, bezeichnet als zentrozytär oder monozytoid, infiltrieren diffus das umliegende Gewebe. Infolge Invasion und Destruktion von Krypten und Drüsen durch Aggregate von ≥ 3 neoplastischen Zellen werden so genannte lymphoepitheliale Läsionen (LEL) gebildet. Diese LEL sind einerseits pathognomonisch für die MALT-Lymphome, sie sind andererseits aber in ihrer Anzahl unterschiedlich ausgeprägt und mitunter auch bei

chronischer Gastritis zu finden. (Cavalli et al. 2001, Isaacson und Du 2005, Maes und De Wolf-Peeters 2002, Okiyama et al. 2005, Schechter und Yahalom 2000).

1.5.7 Molekulargenetik

Wie in Punkt 1.5.4 beschrieben, kommt es infolge einer Hp-Infektion zur Rekrutierung von inflammatorischen Zellen (Farinha und Gascoyne 2005). Neben Zytokinen werden auch Sauerstoffradikale freigesetzt. Dieser oxidative Stress führt zu gentoxischen Effekten.

Aneuploidien sind in MALT-Lymphomen nicht selten: Am häufigsten konnte Trisomie 3 (15-60%), daneben aber auch Trisomie 7, 12 und 18 nachgewiesen werden (Ferti et al. 2004, Maes und De Wolf-Peeters 2002). Allerdings gelten sie als nicht MALT-spezifisch und sind daher auch in anderen B-Zell-Lymphomen zu finden.

Vier balancierte Translokationen konnten im Zusammenhang mit MALT-Lymphomen nachgewiesen werden. $t(3;14)(p14;q32)$ wurde bisher nur in nicht-gastralen MALT-Lymphomen gefunden, wie auch $t(14;18)(q32;q21)$ weniger im Magen lokalisiert zu sein scheint (Farinha und Gascoyne 2005, Isaacson und Du 2005, Nardone und Morgner 2003).

In 3% der MALT-Lymphome konnte $t(1;14)(p22;q32)$ identifiziert werden, welches MALT-spezifisch ist. Diese Translokation ist häufig mit fortgeschrittenen Tumorstadien, fehlendem Ansprechen auf eine Eradikationstherapie und anderen Aberrationen wie z. B. Trisomie 3 assoziiert und führt zu einer Überexpression von *bcl10* (Cavalli et al. 2001, Farinha und Gascoyne 2005, Isaacson und Du 2005, Maes und De Wolf-Peeters 2002, Pileri et al. 2004).

Die häufigste und bereits 1989 beschriebene Translokation ist $t(11;18)(q21;q21)$, welche exklusiv in MALT-Lymphomen auftritt und je nach Lokalisation mit unterschiedlicher Frequenz auftritt, z. B. zu 5-10% in Speicheldrüsen, Haut oder Auge, zu 35 % im Magen und zu 40% in der Lunge (Cavalli et al. 2001, Doorduijn et al. 2005, Farinha und Gascoyne 2005), Inagaki et al. 2004, Isaacson 2005, Isaacson und Du 2005, Maes und De Wolf-Peeters 2002, Pileri et al. 2004, Schechter und Yahalom 2000, Tsang et al. 2003).

Diese Aberration tritt meist isoliert auf und ist ebenfalls mit fortgeschrittenen Stadien und Eradikationsversagen assoziiert (Cavalli et al. 2001, Fischbach et al. 2004, Farinha und Gascoyne 2005, Inagaki et al. 2004, Isaacson 2005, Nardone und Morgner 2005, Pileri et al. 2004). Bei 70% der MALT-Lymphome, die auf eine antibiotische Therapie nicht ansprechen, konnte $t(11;18)(q21;q21)$ nachgewiesen werden. Selten jedoch unterliegen MALT-Lymphome mit dieser Translokation einer Transformation (siehe unten).

Molekulargenetisch konnte eine Fusion der Gene API2 und MALT1 nachgewiesen werden (Cavalli et al. 2001, Farinha und Gascoyne 2005, Isaacson 2005, Isaacson und Du 2005).

Interessant ist, dass sowohl die Überexpression von bcl10 als auch die API2-MALT1-Fusion zu einer Aktivierung von NF- κ B führen, welches die Transkription von mehreren Genen induziert. Diese sind u. a. verantwortlich für Immunantwort, Inflammation und Stimulation von Proliferation und Überleben von B-Zellen (Cavalli et al. 2001, Farinha und Gascoyne 2005, Isaacson 2005, Isaacson und Du 2005). Die gesteigerte Aktivierung von NF- κ B scheint damit an der Tumorentwicklung beteiligt zu sein.

Weiterhin werden in der Pathogenese der MALT-Lymphome u. a. FAS-Gen-Mutationen, Mikrosatelliteninstabilität und Defekte im mismatch-repair-Mechanismus diskutiert (Asaka et al. 2004, Cavalli et al. 2001, Farinha und Gascoyne 2005, Fischbach et al. 2005, Maes und De Wolf-Peeters 2002).

MALT-Lymphome müssen differenzialdiagnostisch von anderen kleinzelligen B-Zell-Lymphomen wie dem folliculären Lymphom, dem Mantelzell-Lymphom oder der CLL abgegrenzt werden (Isaacson und Du 2005, Thiede et al. 2001). Um den Verdacht zu sichern, den Subtyp zu identifizieren oder Monoklonalität nachzuweisen, wird häufig das Verfahren der PCR angewandt. Je nach Technik kann Monoklonalität in Lymphomen zu 63-88% nachgewiesen werden (Farinha und Gascoyne 2005). Es sind jedoch in etwa 30% falsch negative Ergebnisse zu verzeichnen und darüberhinaus bedeutet Klonalität nicht gleich Malignität, denn monoklonale Zellen können z. T. auch in Gastritiden nachgewiesen werden (Cavalli et al. 2001). Daher sollte die Diagnose „MALT-Lymphom“ nicht ohne eindeutige histologische Zeichen gestellt werden.

Auch bis zu 4 Jahre nach histologischer Remission nach Eradikationstherapie können in 50% der Fälle monoklonale Zellen detektiert werden. Bedeutet das ein erhöhtes Risiko für einen Rückfall und ist Polyklonalität tatsächlich ein Indikator für molekulare Remission (Georgopoulos et al. 2005, Thiede et al. 2001)?

Die klinische Signifikanz dieser Beobachtungen ist nicht geklärt, vermutet wird jedoch eine verzögerte Clearance der monoklonalen Zellen (Isaacson und Du 2005, Thiede et al. 2001).

1.5.8 Dissemination

MALT-Lymphome verbleiben relativ lange lokal, was eventuell mit der zumindest anfänglichen Sensitivität für Hp-spezifische T-Helfer-Zellen zusammenhängt (Farinha und Gascoyne 2005). Dies erklärt auch die Beobachtung, dass es nach einer Eradikationstherapie bei den meisten Hp-positiven MALT-Lymphomen zu einer Regression des Lymphoms kommt (D'Elios et al. 2005).

Prinzipiell können MALT-Lymphome jedoch lokal und systemisch disseminieren. (Cavalli et al. 2001, Isaacson und Du 2005). Ein indirekter Beweis dafür waren wiederkehrende Lymphome am Magenstumpf trotz histologisch freier Resektatränder nach partieller Gastrektomie.

MALT-Lymphome disseminieren in die gastrointestinale Mucosa und in die splenische Marginalzone. Aber auch regionale Lymphknoten und das Knochenmark können befallen werden (Cavalli et al. 2001, Farinha und Gascoyne 2005, Isaacson und Du 2005). Die bevorzugte Streuung in Milz und Magen-Darm-Trakt wird mit „homing“-Rezeptoren erklärt. Demzufolge sind die Tumorzellen „programmiert“ zu dem passenden Liganden MAdCAM-1, der überwiegend von gastrointestinaler Mucosa und Milz exprimiert wird, zu disseminieren (Cavalli et al. 2001, Isaacson und Du 2005).

Die DLBCL, insbesondere die ohne MALT-Anteile, verhalten sich anders und neigen eher zu einer diffusen Dissemination. Allerdings präsentieren sich auch die DLBCL des Magens in 90% in einem lokalisierten Stadium I oder II (Fischbach et al. 2000).

1.5.9 Minimal residual disease

Sind durch eine Eradikationstherapie zwar eine komplette Hp-Eradikation und eine Normalisierung des endoskopischen Befundes erreicht worden, persistieren jedoch histologisch Lymphomresiduen, spricht man von einer „minimal residual disease“ (MRD) oder histologischer Residualerkrankung. Diese machte etwa 10-20% aller eradizierten Patienten mit MALT-Lymphom im Stadium I aus (Fischbach et al. 2004, Wündisch et al. 2005).

Während Patienten mit MRD früher als Therapieversager eingeschätzt und daraufhin einer Operation, Chemo- oder Radiotherapie zugeführt wurden, verhält man sich heute eher zuwartend (Fischbach et al. 2005, Stiefelhagen 2005). Fischbach et al. konnten bereits 2002 sieben Patienten mit MRD dokumentieren, die eine weitere Behandlung

ablehnten, regelmäßigen Kontrollen allerdings zustimmten. Bei einem medianen follow-up von 34 Monaten zeigte sich bei diesen Patienten zwar keine komplette Remission, aber auch keine Progression oder Transformation des Lymphoms (Fischbach et al. 2002). Auch neuere Langzeit-Studien verzeichneten viel versprechende Ergebnisse: 33% der Patienten erlangten späte CR (> 12 Monate), 62% blieben in stabiler MRD, 4% erlitten lokal einen Rückfall und bei 1% konnte eine Transformation beobachtet werden (Fischbach et al. 2005). Daher ist heute eine „watch-and-wait“-Strategie angezeigt, engmaschige endoskopisch-biopsische Kontrollen vorausgesetzt (Stiefelhagen 2005).

1.5.10 Symptome & Diagnostik

Es gibt keine spezifischen Zeichen oder Symptome, die auf ein Magenlymphom hinweisen würden (Cavalli et al. 2001, Kolve et al. 1999, Nardone und Morgner 2003, Roggero et al. 1995, Stephens und Smith 1998, Stiefelhagen 2005, Vaillant et al. 2000). Meist präsentieren sich die Patienten mit unspezifischer Dyspepsie oder epigastralen Schmerzen. Gelegentlich werden auch Nausea, Erbrechen, Appetit- und Gewichtsverlust beobachtet. Nur bei wenigen Patienten ist die LDH oder das β_2 -Mikroglobulin erhöht.

Die Diagnose ist eine Herausforderung an die Endoskopie. Dabei zeichnen sich Magenlymphome durch eine vielfältige Morphologie aus. Sie können sich exophytisch-polypoid, hypertrophisch oder erosiv-ulzerierend präsentieren (Kolve et al. 1999, Stiefelhagen 2005). Biopsate sind daher unerlässlich.

Die endosonographische Untersuchung (EUS) des Magens hat in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen, da sie die Differenzierung zwischen den Stadien I₁ und I₂ erlaubt. Außerdem erlaubt die EUS besser als die Sonographie und Computer-Tomographie die Beurteilung lokoregionärer Lymphknoten, d.h. die Erfassung eines Stadiums III (DSGL 2003). Endosonographisch stellen sich MALT-Lymphome als echoarme Läsionen mit unterschiedlich tiefer Wandinfiltration dar (Stiefelhagen 2005). In Punkt 2.2.5 sind die Untersuchungen aufgeführt, die im Rahmen des Stagings von Magenlymphomen durchgeführt werden.

1.5.11 Therapie & Prognose

Für die Behandlung des Magenlymphoms stehen mehrere Therapieoptionen zur Verfügung.

1.5.11.1 Eradikationstherapie

Bei der großen Mehrzahl der an einem MALT-Lymphom Erkrankten ist *Helicobacter pylori* nachzuweisen. In manchen Studien liegt in über 90% ein positiver Hp-Status vor (Cavalli et al. 2001, Eck et al. 1999, Stephens und Smith 1998). Im Stadium EI des MALT-Lymphoms ist eine antibiotische Eradikationsbehandlung als Therapie der ersten Wahl zwischenzeitlich weltweit etabliert (Fischbach et al. 2002 und 2004).

Zur Hp-Eradikation wird eine kurzzeitige Triple-Therapie empfohlen (DSGL 2003), bestehend aus einem Protonenpumpeninhibitor (PPI), Clarithromycin und Amoxicillin oder Metronidazol (French Triple bzw. Italian Triple). Als Reserveschema kommt eine Quadrupel-Therapie zum Einsatz: PPI, Tetrazyklin, Metronidazol und Wismutsalz (Studienprotokoll Multicenterstudie II, Fischbach et al. 1999).

Erstmals dokumentierten Wotherspoon et al. 1993 in 5 von 6 Hp-positiven Fällen eine komplette Remission (CR) nach Eradikationstherapie (Wotherspoon et al 1993).

Auch nachfolgende Studien und Langzeit-follow-ups konnten bestätigen, dass eine Eradikationsbehandlung für viele Patienten eine echte Heilungschance darstellt (Asaka et al. 2005, Fischbach et al. 2005, Nakamura et al. 2005, Roggero et al. 1995, Sepulveda und Coelho 2002): Bei etwa 60-80% der MALT-Lymphome kann durch eine Hp-Eradikation eine Lymphomremission erzielt werden. Beispielsweise erreichten Fischbach et al. in einer klinischen Studie bei Patienten im Stadium EI und einem medianen follow-up von 44, 6 Monaten 62% CR, 18% MRD, 12% PR, und nur 4% NC und 2% PD (Abkürzungen siehe Anhang; Fischbach et al. 2004 und 2005, Stiefelhagen 2005). Die Rückfall-Rate liegt bei 7-12%. 25% der MALT-Lymphome sprechen nicht auf die Therapie an (Cavalli et al. 2001, Nakamura et al. 2005, Schechter und Yahalom 2000).

Es gibt Bemühungen, schon im Vorfeld der Diagnostik herauszufinden, ob eine Eradikationsbehandlung zu einer Remission führen wird oder nicht. Wichtigste Prädiktoren sind die Tiefe der Lymphominfiltration und ein etwaiger Lymphknotenbefall (Sepulveda und Coelho 2002): 78% der Stadium EI-Lymphome sprechen auf Antibiotika an, wenn das Lymphom auf die Mucosa beschränkt ist, im

Vergleich hierzu nur noch 25% wenn die Serosa betroffen ist (Cavalli et al. 2001, Isaacson 2005, Isaacson und Du 2005, Ruskoné-Fourmestraux 2001). In den letzten Jahren hat sich ferner gezeigt, dass der Nachweis der Translokation t(11;18) mit einem deutlich schlechteren Ansprechen des MALT-Lymphoms auf die Hp-Eradikation einhergeht. Keine Erfolge mit der Hp-Eradikation scheint man auch bei zusätzlich vorliegenden Autoimmunerkrankungen zu erzielen (Sepulveda und Coelho 2002). Darüber hinaus soll ein erhöhter Anti-HSP60-Spiegel für potentielle Regression sprechen (Takenaka et al. 2004).

Eine Eradikationstherapie bei Hp-negativen Lymphomen entbehrte einer rationalen Basis und wurde demzufolge nicht durchgeführt. Zwischenzeitlich liegen jedoch Beobachtungen an wenigen Einzelfällen vor, die auch in dieser Situation eine Lymphomregression nach Hp-Eradikation aufgezeigt haben (Fischbach, W.: eigene Beobachtungen, Raderer et al. 2006). Die Erklärung hierfür ist derzeit spekulativ. Man könnte sich vorstellen, dass andere, bislang nicht bekannte Mikroorganismen ähnlich wie Hp einen antigenen Stimulus für ein Lymphomwachstum darstellen und durch eine antibiotische Behandlung eliminiert werden. Auch hochmaligne DLBCL mit/ohne MALT-Komponenten sprechen in Einzelfällen auf eine Hp-Eradikation an (Morgner et al. 2001). Unter der Maßgabe sehr engmaschiger klinischer und endoskopisch-bioptischer Kontrollen ist daher auch bei DLBCL im Stadium I ein Eradikationsversuch angezeigt. Zeigt sich keine Remission, ist die rasche Einleitung einer Chemotherapie obligat.

1.5.11.2 Operation, Radio- und Chemotherapie

Als Therapie der Wahl galt bis vor wenigen Jahren bei allen Magenlymphomen, unabhängig von dem histologischen Subtyp, die Operation, da sie eine gute lokale Kontrolle, genaue histologische Klassifikation und präzises Staging gewährleistet (DSGL 2003, Fischbach et al. 2000, Stephens und Smith 1998, Vaillant 2000). Außerdem glaubte man, damit Komplikationen wie Hämorrhagien und Perforationen, die unter einer Chemo- oder Radiotherapie auftreten können, zu entgehen. Es hat sich jedoch gezeigt, dass das Risiko für diese Komplikationen (0-7%) überschätzt worden ist. Die OP-Mortalität (0-9%) liegt mindestens in der gleichen Größenordnung.

Darüber hinaus muss bedacht werden, dass eine (sub)totale Magenresektion Einfluss auf die Lebensqualität nimmt und eine erhöhte Morbidität zur Folge haben kann (z. B. Malnutrition, Dumping-Syndrom oder chronische Diarrhö).

Da in verschiedenen Studien nachgewiesen werden konnte, dass es keine Unterschiede in den Überlebensraten zwischen operierten und konservativ behandelten Patienten gibt, wird heute der organerhaltenden Therapie der Vorzug gewährt (Fung et al. 1999, Koch et al. 2001). Operationen werden bei Hb-wirksamen Blutungen, Perforationen oder Stenosen durch den Tumor eingesetzt (Cavalli et al. 2001, DSGL 2003, Fung et al. 1999, Schechter und Yahalom 2000, Stephens und Smith 1998).

Für indolente Marginalzonenzell-Lymphome der Stadien I und II gilt die Bestrahlung als Therapie mit kurativer Intention.

Als Goldstandard in der Behandlung von aggressiven Magenlymphomen wird eine Chemotherapie nach dem CHOP-Protokoll angesehen (DSGL 2003, siehe Abbildung 6). Neuerdings steht auch Rituximab, ein monoklonaler chimärer Antikörper, als Therapieoption zur Verfügung (DSGL 2003). Er ist gegen das Oberflächenantigen CD20 gerichtet, welches von normalen B-Zellen, jedoch nicht von Stammzellen und Plasmazellen exprimiert wird. Erste Berichte über Kombinationsbehandlung mit Rituximab und CHOP in der Primärtherapie bei aggressiven nodalen NHL zeigten eine Ansprechrate von ca. 90%. Auch für die Behandlung indolenter Lymphome in den fortgeschrittenen Stadien hat sich in den letzten Jahren eine Kombination von Rituximab mit einer C(H)OP-Chemotherapie zunehmend etabliert.

Insgesamt ist die Prognose von extranodalen Marginalzonenzell-Lymphomen, im Vergleich zu den nodalen Formen, sehr gut. Die 5-Jahresüberlebensraten liegen therapieunabhängig etwa bei 80-95% (Cavalli et al. 2001, Maes und De Wolf-Peeters 2002, Vaillant et al. 2000). Auch die Prognose der DLBCL ist grundsätzlich günstig.

2. MULTICENTERSTUDIEN GASTROINTESTINALE LYMPHOME

2.1 Multicenterstudie Gastrointestinale Lymphome I

Von März 1993 bis März 1996 wurden im Rahmen der prospektiven Multicenterstudie „*Gastrointestinale Lymphome I*“ 266 an einem primären Magenlymphom erkrankte erwachsene Patienten rekrutiert. 107 Patienten hatten ein MALT-Lymphom und 159 ein DLBCL. Bei 236 Patienten (90%) lag ein Stadium EI/II vor. (Fischbach et al. 2000).

Nachdem bis zu diesem Zeitpunkt das primäre Management von Magenlymphomen noch weitgehend ungeklärt war, verfolgte die Studie vielfältige Ziele. Es ging um histologische, molekularbiologische und prognostische Fragestellungen, die Rolle der Endosonographie für Diagnose und Staging und eine auf Histologie und Stadium basierte Therapie.

Alle Patienten im Stadium I und II mit Ausnahme der Hp-positiven niedrigmalignen Lymphome wurden primär einer Operation, der damaligen Standardtherapie, zugeführt. Eine postoperative Radio- und/oder Chemotherapie orientierte sich an histologischem Malignitätsgrad, pathohistologischem Stadium und dem Residualtumorstatus. (Studiendesign siehe Abbildung 7.1.6). Die mit dieser Strategie erreichten Ergebnisse waren durchaus beeindruckend.

2.2 Multicenterstudie Gastrointestinale Lymphome II

Das primär operative Vorgehen geriet jedoch bald in Diskussion, nachdem es sich abzeichnete, dass auch ein konservativer Therapieansatz zu vergleichbar günstigen Ergebnissen führt.

Zeitgleich zur Würzburg Studie „*Gastrointestinale Lymphome I*“ fand sich im Rahmen der Münsteraner Studie „GIT NHL 01/92“ in einem nicht-randomisierten Vergleich kein Unterschied zwischen den Überlebensraten operierter und konservativ behandelter Patienten. Das konnte von der zweiten Münsteraner Studie „GIT NHL 02/96“ bestätigt werden (Koch et al 2001).

Ziel der Würzburger Nachfolgestudie „*Gastrointestinale Lymphome II*“ war es demzufolge, in einem prospektiven randomisierten Vergleich die Frage zu klären, ob in den lokalisierten Stadien EI und EII ein operatives Vorgehen nötig oder ob eine primäre Chemo-/Strahlentherapie vorzuziehen ist (Studienprotokoll II, Fischbach et al. 1999).

2.2.1 Studienziele

1. Durchführung einer prospektiven Studie unter Verwendung einheitlicher klinischer Stagingmaßnahmen inklusive eines endoskopischen Mappings und der Endosonographie.
2. Erfassung der Hp-Infektion durch nichtinvasive (C_{13} -Atemtest, Serologie) und invasive Methoden (Urease-Schnelltest, Histologie).
3. Evaluation der Hp-Eradikation im Hinblick auf Lymphomregression, Rezidiv und krankheitsfreies Überleben sowie Rezidiv bei niedrigmalignen Magenlymphomen im Stadium EI.
4. Randomisierter Vergleich der Operation plus nachfolgende Chemotherapie mit der primären Radiotherapie bei niedrigmalignen Magenlymphomen im Stadium EI, die nicht auf die Hp-Eradikation angesprochen haben oder rezidierten, sowie im Stadium EII im Hinblick auf Rezidiv, Überleben und krankheitsfreies Überleben, therapiebedingte Morbidität und Mortalität sowie Lebensqualität.
5. Randomisierter Vergleich der Operation mit einer primären Chemotherapie bei hochmalignen Magenlymphomen im Stadium EI und EII im Hinblick auf Überleben, krankheitsfreies Überleben, therapiebedingte Morbidität und Mortalität sowie Lebensqualität.
6. Fortsetzung des im Rahmen der Magenlymphomstudie I begonnenen wissenschaftlichen Begleitprogramms (z.B. molekulargenetische Charakterisierung, serologische Analysen etc.).

Primäre Zielkriterien stellten also Überleben und Rezidiv freies Überleben dar. Sekundäre Zielkriterien waren die Lebensqualität und die Erfassung toxischer Therapie Nebenwirkungen (Studienprotokoll II, Fischbach et al. 1999).

2.2.2 Studiendesign

Prospektive randomisierte Multicenterstudie für bestimmte Patientengruppen, bzw. nicht-randomisierte prospektive Studie mit definierter Therapie.

(Studienprotokoll II, Fischbach et al. 1999)

2.2.3 Einschlusskriterien

Zu den Einschlusskriterien in die Studie gehörten neben dem Vorliegen eines neu diagnostizierten, niedrig- oder hochmalignen primären Non-Hodgkin-Lymphoms (pNHL) des Magens, auch Alter zwischen 18 und 75 Jahren für randomisierte und > 75 Jahre für nicht-randomisierte Patienten.

Ein Karnofsky-Index von $\geq 60\%$ oder ein WHO-Grad von ≤ 2 (siehe Abbildung 7.1.7) wurden ebenfalls verlangt. Außerdem wurden eine ausreichende Knochenmarks-, Leber- und Nierenfunktion, eine schriftliche Einverständniserklärung des Patienten, eine vollständige Diagnostik und eine gesicherte Kontrazeption vorausgesetzt (Patienteneinwilligung, Protokoll zur Patienten-Aufklärung und Patienten-Information siehe Abbildung 7.1.8) (Studienprotokoll II, Fischbach et al. 1999).

2.2.4 Studiendauer

Beginn der Studie war Januar 1998, Ende der Behandlungsphase sollte Dezember 2000 und Ende des follow-ups 2003 sein (Studienprotokoll II, Fischbach et al. 1999).

Da jedoch die Rekrutierungssequenz weit unter dem Ziel mit insgesamt 51 randomisierten Patienten zurückblieb, wurde die Studie im Dezember 2002 abgebrochen.

Es konnten vermutlich so wenige Patienten für die Studie gewonnen werden, da das Konzept einer randomisierten Studie mit der Notwendigkeit zwischen Operation und konservativer Therapie zu entscheiden nur schwer zu vermitteln war. Zudem wurde die Studie Gastrointestinale Lymphome II von den Ergebnissen der Münsteraner Studien überholt.

2.2.5 Primärstaging

Zu den obligaten Untersuchungen im Primärstaging gehörten neben Anamnese (B-Symptomatik, Karnofsky-Index etc.) und körperlicher Untersuchung (peripherer Lymphknoten-Status, Palpationsbefund des Abdomens etc.) auch Laboruntersuchungen (LDH, Kreatinin i. S., β_2 -Mikroglobulin, HIV-Test etc.), endoskopische Untersuchungen (Ösophagusduodenoskopie, Endosonographie des oberen Gastrointestinaltrakts, Ileoskopie), Computer-Tomographie des Thorax und Abdomens, Enteroklyse, Sonographie von Hals und Abdomen und Knochenmarksuntersuchung.

Im Einzelfall sollte entschieden werden, ob eine HNO-ärztliche Inspektion, Skelettszintigraphie, kraniale und cervikale Computer-Tomographie, Bronchoskopie, Liquordiagnostik oder Leberbiopsie angeordnet werden sollte. Die Endoskopie galt als entscheidende Untersuchung zur Sicherung der Diagnose (Studienprotokoll II, Fischbach et al. 1999).

2.2.6 Stadieneinteilung

Auf der Basis der oben genannten Untersuchungen wurde das klinische Stadium entsprechend der Musshoff-Klassifikation unter Berücksichtigung der Differenzierung des Stadiums EI nach Radaskiewicz et al. für primär extranodale Lymphome festgelegt (siehe Abbildung 7.1.2) (Studienprotokoll II, Fischbach et al. 1999).

2.2.7 Therapie

1. Niedrigmaligne pgNHL Stadium EI
 - Eradikationsbehandlung nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten für alle niedrigmalignen Lymphome im Stadium EI unabhängig vom Hp-Status.
 - Bei ausbleibender Keimeradikation erneute Behandlung mit alternativem Therapieprotokoll oder Quadrupeltherapie (Flussdiagramm I des Studienprotokolls, siehe Abbildung 7.1.9)

2. Niedrigmaligne pgNHL Stadium EI (Therapieversager unter Hp-Eradikation, Lymphomrezidiv nach erfolgreicher Eradikation) und Stadium EII
 - Bei Lymphomprogression nach Hp-Eradikation (Non-Responder) sowie bei

Lymphomrezidiv innerhalb eines Jahres nach initial erfolgreicher Hp Eradikation (Relapse) und im Stadium EII Randomisierung der Patienten in Operation (Surgery) oder einer primären Radiotherapie (RTx).

(Flussdiagramm II des Studienprotokolls, siehe Abbildung 7.1.9)

- Behandlung von Rezidiven nach Eradikationstherapie (> 1 Jahr) bei gesicherter Hp-Reinfektion erneut gemäß I.
- Zunächst Eradikation bei Patienten mit initialem Stadium EII, dann in jedem Fall Randomisation.
- In Abhängigkeit von pathohistologischem Stadium und R-Klassifikation Stratifizierung in „watch-and-wait“ oder Radiotherapie (RTx) nach Abschluss der Operation.

3. Hochmaligne pgNHL Stadium EI und EII

- Parallel zum klinischen Staging Hp-Eradikation.
- Sekundär hochmaligne Lymphome (hoch- und niedrigmaligne Anteile) werden wie hochmaligne Lymphome behandelt.
- Im Rahmen eines randomisierten Therapiekonzepts Zuführung der Patienten entweder zu Operation (Surgery) oder primärer Chemotherapie (CHOP).
- In Abhängigkeit von pathohistologischem Stadium und R-Klassifikation (primäre Operation) bzw. vom Restaging (primäre Chemotherapie: Chemotherapie (4x oder 6x CHOP) oder „watch“ bzw., Radiotherapie (RTx) (Flussdiagramm IV des Studienprotokolls und CHOP-Protokoll, siehe Abbildung 7.1.9 und 7.1.10)

(Studienprotokoll II, Fischbach et al. 1999)

2.2.8 Abbruch und Beendigung der Studie

Jeder Patient konnte ohne Angaben von Gründen aus der Studie ausscheiden. Die Prüfung beim einzelnen Patienten wie auch die gesamte Teilnahme an der Studie konnte jederzeit vom Studienleiter unter Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses unterbrochen oder beendet werden. Als Abbruchkriterien seien nachfolgend für randomisierte und nicht-randomisierte Patienten aufgeführt:

- jede Verschlechterung des Gesundheitszustandes des Patienten
 - nichtakzeptabler Studienablauf nach Beurteilung durch den Prüfarzt
 - mangelnde Kooperation des Patienten
 - neu aufgetretene Erkrankungen, die eine Fortführung der protokollgerechten Therapie nicht erlaubten
 - Auftreten nichttolerabler Therapienebenwirkungen/-toxizität
 - mangelnde Wirksamkeit der Studienbehandlung, Krankheitsprogredienz oder Rezidiv
 - Protokollverstöße (keine zeitgerechte oder dosisgerechte Therapie, inadäquate Therapie etc.)
 - technische Gründe: Ortswechsel des Patienten, lost to follow-up
- (Studienprotokoll II, Fischbach et al. 1999)

2.2.9 Untersuchungen während der Therapie und Nachsorge

Nachsorgeuntersuchungen sollten in regelmäßigen Abständen nach Therapieende und dokumentierter Vollremission durchgeführt werden. Im Anhang sind Frequenz und Art der Nachsorgeuntersuchungen nach Abschluss der Therapie zusammengefasst (Studienprotokoll II, Fischbach et al. 1999). Darüberhinaus ist dort die Tabelle „Diagnostik und Überwachungsplan“ zu finden, in der obligate und fakultative Untersuchungen während und zum Abschluss der Therapie aufgelistet sind (siehe Abbildungen 7.1.11 und 7.1.12).

2.2.10 Definitionen

- Komplette Remission (CR):** Komplette Rückbildung aller bei Diagnose bekannten Tumormanifestationen zum Zeitpunkt des Restagings (Wiederholung aller Untersuchungen, die vorher ein pathologisches Ergebnis gezeigt hatten) im Abstand von wenigstens 4 Wochen (gilt nicht für Lymphomregression nach Hp-Eradikation).
- Partielle Remission (PR):** Mindestens 50%-ige Verkleinerung aller ausmessbaren Tumorkläsionen in zwei wenigstens 4 Wochen voneinander getrennten Untersuchungen.

Progression (PD):	Auftreten neuer Tumorkläsionen oder Größenzunahme einer oder mehrerer der bekannten Manifestationen um mehr als 25% über die Dauer von mindestens 4 Wochen.
Stable disease (SD):	Weder Größenzunahme der Tumormanifestationen um mehr als 25 %, noch Abnahme um mehr als 50% über einen Zeitraum von 4 Wochen.

(Studienprotokoll II, Fischbach et al. 1999)

2.2.11 Statistische Analytik

2.2.11.1 Statistische Rechenverfahren

Alle statistischen Tests, die zur Auswertung der Daten eingesetzt werden, sind rein explorativ und haben damit keinen „konfirmativen“ Charakter:

Der Mann-Whitney-U-Test dient zum Vergleich und zur Bewertung von Unterschieden zweier Gruppen in Parametern. Alle stetigen Parameter wie beispielsweise der Median, der Mittelwert oder die Standardabweichung können so geprüft werden.

Als Standardverfahren für den Vergleich von Zusammenhängen bei Häufigkeitsdaten wurde der Chi²-Test / Fisher-Yates-Test verwendet.

Ein multivariantes Verfahren zur Prädiktion eines Risikos aus mehreren Parametern und damit zur Bewertung von Rezidivrisiken über die Zeit ist die Regression nach Cox.

Die ODDS-Ratio mit den 95%-Konfidenzen ist ein Kennwert zum Risikoverhältnis zweier Gruppen und dient damit zur Quantifizierung der Stärke des Risikos.

2.2.11.2 Auswertung der Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde von den Patienten anhand eigener Einschätzung (gemäß SF-36, siehe Abbildung 7.1.13) post-therapeutisch vorgenommen, wobei 36 Antworten zu verschiedenen Bereichen der Lebensqualität gegeben wurden. Diese Aspekte können sowohl als einfacher Summenwert (d.h. Punktesumme) als auch als Prozentwert (0-100%) angegeben und statistisch ausgewertet werden.

Der Lebensqualitätsindex nach Troidl (siehe Abbildung 7.1.14) wurde als Summenindex über ebenfalls 36 Fragen berechnet. Es wurden sowohl der prätherapeutische als auch der posttherapeutische Verlauf statistisch getestet.

3. ZIEL DER ARBEIT UND METHODE

Die Würzburger Studie „*Gastrointestinale Lymphome II*“ wurde, wie schon erwähnt, im Dezember 2002 vorzeitig abgebrochen, da die Rekrutierungszahlen unter dem erforderlichen Ziel lagen. Damit wurde auch die follow up-Dokumentation beendet.

Ziel dieser Arbeit war es nun, die 51 Patienten ausfindig zu machen, die den Gruppen II und IV zugeordnet waren (Abbildung 7.1.9) und demzufolge eine randomisierte Behandlung erhalten hatten. Die Kliniken und Hausärzte dieser Patienten wurden kontaktiert, um möglichst viele Daten und Befunde der letzten Jahre zu sammeln und die Studie in Hinblick auf Überleben, Dauer rezidivfreien Überlebens, Erfolg der Therapie und Lebensqualität auszuwerten.

Um ein möglichst umfassendes Bild von dem aktuellen Gesundheitsstatus der Patienten, ihrer derzeitigen Lebensqualität und ihres Krankheitsverlaufes der letzten Jahren zu erhalten, wurden Fragebögen zur Stuserhebung an Kliniken und Hausärzte bzw. Fragebögen zur Lebensqualität an die Patienten direkt verschickt (Fragebögen zur Stuserhebung, SF 36 und Gastrointestinaler Lebensqualitätsindex: siehe Abbildungen 7.1.13 bis 7.1.15). Alle 51 Patienten konnten ausgewertet werden.

4. ERGEBNISSE

4.1 Befunde der statistischen Analytik

4.1.1 Datenbasis

Insgesamt wurden Daten von 51 Patienten statistisch ausgewertet. Es wurden 2 Gruppen gebildet: n=26 Patienten mit Operation und n=23 mit konservativer Therapie (Daten zur Therapie waren bei 2 Patienten nicht verfügbar: nach Eradikationstherapie MRD, dann zuwartendes Vorgehen). Beide Gruppen wurden zusätzlich noch nach dem Malignitätsgrad (low und high grade) unterschieden, wobei die Gruppen gleichmäßig verteilt waren.

Datenbasis

Therapie	NHL	Datenbasis	%
Operation	low grade NHL	10	38%
	high grade NHL	16	62%
Konservativ	low grade NHL	9	39%
	high grade NHL	14	61%

Datenbasis: n=51. Werte nicht verfügbar: Therapie n=2. (MRD, zuwartend).

4.1.2 Alter

Die Patienten waren im Median 65 Jahre alt. Das arithmetische Altersmittel lag bei 64 Jahren, die Hälfte der Patienten war zwischen 56 und 69 Jahre alt. Statistisch bedeutsame Altersunterschiede zwischen den 4 Hauptgruppen bestanden nicht:

Alter (Jahre), n=51	High grade	Low grade
Median	65	65
Mittelwert	61,63	62,91
Spanne	37-75	35-74

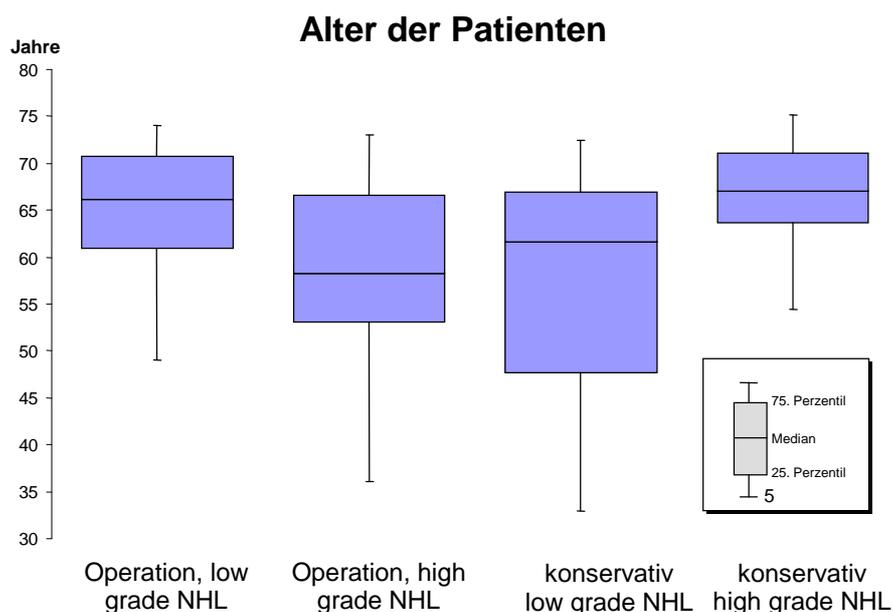


Abbildung: Alter der Patienten je nach Therapie und Erkrankungsschwere. Wichtigster Kennwert ist der Median (vergleiche die Höhenunterschiede der Mediane). p-Werte $\leq 0,05$ weisen auf einen explorativ signifikanten und generellen Unterschied zwischen den 4 Gruppen hin.

4.1.3 Geschlechterzusammensetzung und Stadienverteilung

Die vier Hauptgruppen unterschieden sich ebenfalls nicht bedeutsam in der Geschlechterzusammensetzung, erwartungsgemäß aber in der Verteilung der Stadien:

Deskriptive Statistiken zum Kollektiv: Geschlechterzusammensetzung, Stadien

		Operation, low grade NHL n=10	Operation, high grade NHL n=16	Kons, low grade NHL n=9	Kons, high grade NHL n=14	Deskriptiver Test
Geschlecht	Männer	2 20%	8 50%	4 44%	7 50%	p=0.464
	Frauen	8 80%	8 50%	5 56%	7 50%	
Stadium	EI1	3 30%	6 38%	2 22%	0 0%	p=0.05
	EI2	4 40%	3 19%	5 56%	3 21%	
	EII1	3 30%	5 31%	2 22%	10 71%	
	EII2	0 0%	2 13%	0 0%	0 0%	
	EII/III	0 0%	0 0%	0 0%	1 7%	

Datenbasis: n=51. Werte nicht verfügbar: Therapie n=2 (MRD, zuwartendes Vorgehen)

Wenn man nur nach der Behandlungsmethode unterscheidet, bleibt der Unterschied in der Stadienverteilung tendenziell erhalten, wobei konservativ therapierte Patienten

einen Häufigkeitsschwerpunkt bei Stadium EIII zeigen, während Operierte einen Häufigkeitsschwerpunkt bei Stadium EI1 haben:

Deskriptive Statistiken zur Verteilung der Stadien

		Operation n = 26		Konservativ n=23		Deskriptiver Test
Stadium	EI1	9	35%	2	9%	
	EI2	7	27%	8	35%	
	EII1	8	31%	12	52%	
	EII2	2	8%	0	0%	
	EII/III	0	0%	1	4%	

Datenbasis: n=49

4.1.4 Remissionsfrequenzen

Eine Auszählung der Häufigkeiten einer vollständigen Remission zeigt Deckeneffekte, d.h. überaus hohe Remissionsraten. Es können jedoch kaum Unterschiede zwischen den Behandlungsmethoden für sich oder in Kombination mit dem Malignitätsgrad oder aber bei Betrachtung lediglich der Erkrankungsschwere gezeigt werden:

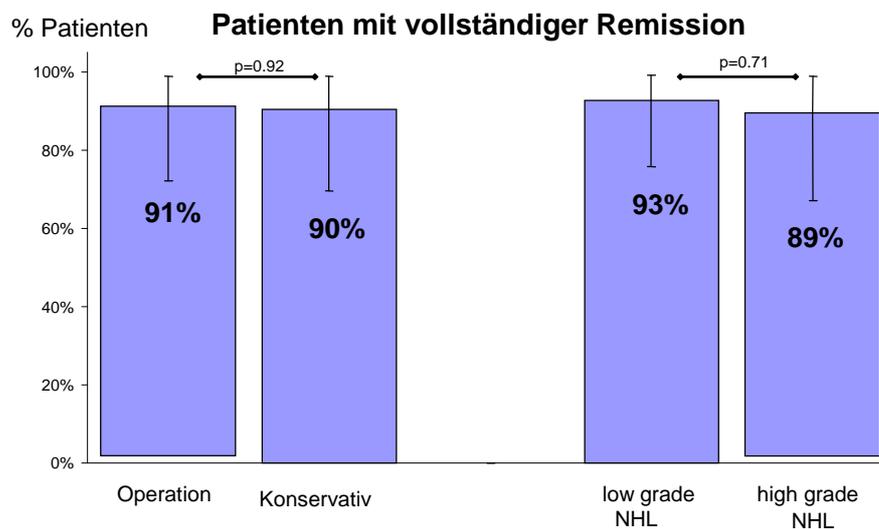


Abbildung: Häufigkeit einer vollständigen Remission. Ein p-Wert von $\leq 0,05$ weist auf einen explorativ signifikanten Unterschied hin.

Deskriptive Statistiken

	Operation, low grade NHL n = 10		Operation, high grade NHL n = 16		Kons., low grade NHL n = 9		Kons., high grade NHL n = 14	
Complete Remission	7	88%	14	93%	8	89%	11	92%
Rezidiv	1	13%	0	0%	1	11%	0	0%
Progress	0	0%	0	0%	0	0%	1*	8%*
no change	0	0%	1	7%	0	0%	0	0%

Datenbasis: n=49. Werte nicht verfügbar: Status n=5.

* zwischenzeitlicher Verdacht. Bei Staturhebung in CR.

Ergänzend wurde die Latenz bis zur Remission in die Berechnungen einbezogen. Die Daten zur Therapie (OP, konservativ) hatten keinen signifikant prädiktiven Wert, ebenso wenig die kombinierte Betrachtung von Therapie und Malignitätsgrad. Das heißt die Daten lassen keine Remissionsvorhersage zu.

Bezieht man jedoch ausschließlich den Malignitätsgrad in die Auswertungen ein, so zeigt sich ein deutlicher Effekt zugunsten der Patienten mit high grade NHL, die deutlich und signifikant kürzere Latenzen ($p=0,035$) aufweisen.

Eine zusätzliche Berücksichtigung der Therapie bringt statistisch im Wesentlichen keinen Erkenntnisgewinn, außer dass sich auch hier die kürzeren Remissionslatenzen der Patienten mit high grade NHL andeuten (rote und grüne Kurve):

Patienten ohne Remission

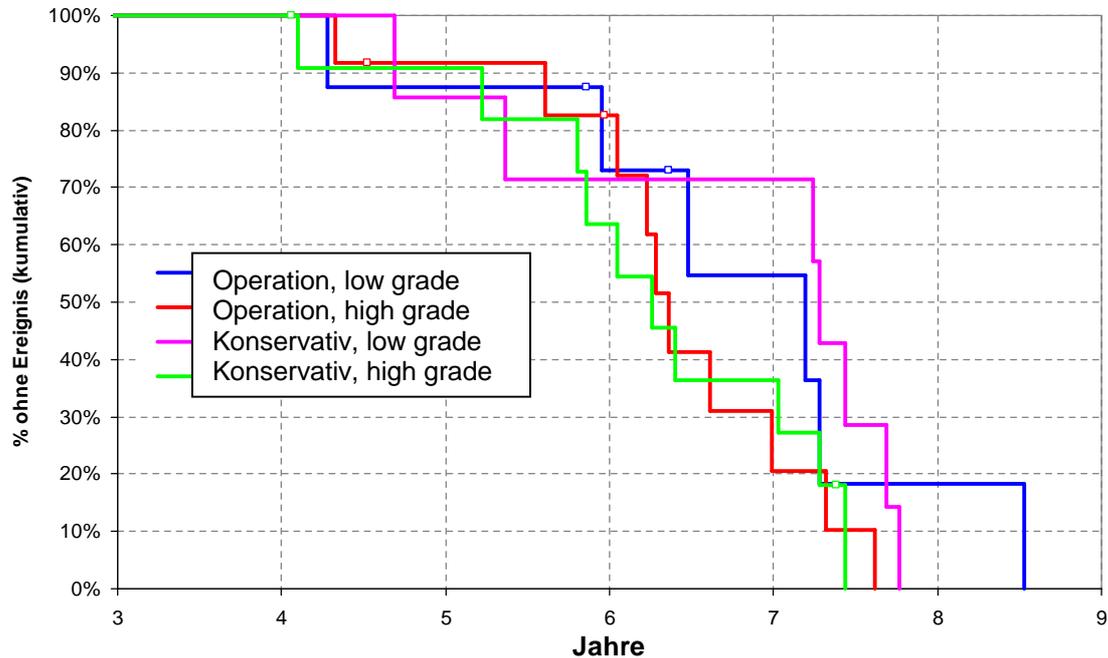


Abbildung: Patienten ohne Remission je nach Behandlung und Erkrankungsschwere im Verlauf, d.h. nach etwa 8 Jahren befinden sich alle Patienten in kompletter Remission

4.1.5 Rezidive und Zweitneoplasien

2 Patienten erlitten ein Rezidiv, ein Patient erkrankte an einem Zweitkarzinom. Es waren nur Patienten mit low grade NHL betroffen:

Rezidiv / Zweitkarzinom	High grade	Low Grade
gastr. MALT-Rezidiv	0	1
extraintestinal. MALT	0	1
gastr. Adenokarzinom	0	1

Bei einem Patienten wurde 11 Monate nach 2/3-Resektion des Magens ein Rezidiv festgestellt. Nach Radiotherapie erreichte der Patient eine komplette Remission. Ein weiterer Patient erkrankte (nach primärer Radiatio) an einem MALT-Lymphom der Orbita, welches radiotherapeutisch behandelt wurde. Nennenswert ist des Weiteren ein Adenokarzinom des Magens, welches sich nach primärer Radiatio entwickelte.

4.1.6 Überleben

6 von 51 Patienten verstarben, 2 Patienten mit low grade NHL (operiert) und 4 Patienten mit high grade NHL (2 operiert, 2 konservativ therapiert). Ein Patient verstarb an therapierefraktärem Kammerflimmern einige Jahre nach Chemotherapie und damit unabhängig von Therapie oder Lymphom. Ein weiterer Patient starb therapiebedingt an kardialem Pumpversagen postoperativ. Insgesamt 4 Patienten verstarben am Lymphom, wobei 3 Patienten an einem high grade NHL erkrankt waren.

Die 6 verstorbenen Patienten verteilten sich – statistisch gesehen – in etwa gleichmäßig auf die Gruppen:

Deskriptive Statistiken zum Patientenstatus

Gruppe	lebend	verstorben	Gesamt
Zuwartendes Vorgehen bei MRD	2	0	2
Operation, low grade NHL	8	2	10
Operation, high grade NHL	14	2	16
Konservativ, low grade NHL	9	0	9
Konservativ, high grade NHL	12	2	14
Gesamt	45	6	51

verstorben	High grade	Low grade
lymphombedingt	3	1
therapiebedingt	0	1
andere Ursache	1	0

Eine Prädiktion der Überlebenschancen (je nach Berücksichtigung der Therapie oder des Malignitätsgrades oder beiden) war anhand der vorliegenden Daten nicht möglich, das heißt, letztendlich kann die Effektivität der Therapie mit den vorliegenden Überlebensdaten nicht beschrieben werden.

4.1.7 Drop out

9 Patienten mussten vorzeitig von der Studie ausgeschlossen werden: Bei 2 Patienten war die randomisierte Operation aufgrund des Gesundheitszustandes oder dem Operationssitus nicht möglich. 6 Patienten lehnten nach Randomisation die Operation ab und entschieden sich für ein konservatives Vorgehen, womöglich um einer Gastrektomie mit entsprechenden Operationsrisiken und –folgen zu entgehen. Eine Patientin hingegen lehnte die Bestrahlung wegen eines bestehenden Kinderwunsches ab. Dennoch wurden die Daten dieser Patienten ausgewertet und freundlicherweise nahmen sie auch nochmals an der Befragung zur Lebensqualität teil.

drop out	High grade	Low grade
eigener Wunsch	2	1
Therapie nicht möglich	2	0
keine Angabe	2	2

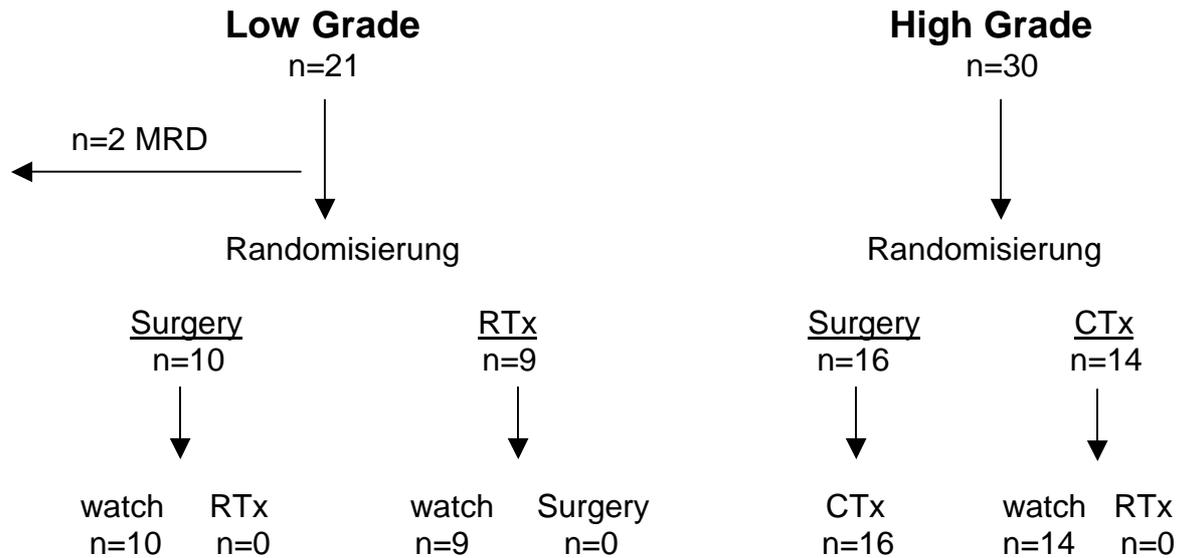
4.1.8 Follow up

Das Follow up der 49 randomisierten Patienten betrug im Median 74 Monate (Mittelwert 64,30 Monate) bei einer Spanne von 7 bis 102 Monaten. Das entspricht einem Maximum Follow up von etwa 8,5 Jahren. Eckpunkte des Follow up stellen die Primärdiagnose und der Status 10/05 dar, als die Fragebögen zur Statuserhebung bzw. zur Lebensqualität verschickt wurden, bzw. der letzte dokumentierte Status (Status date last seen oder Todeszeitpunkt), sofern im Oktober 2005 keine Information über den Patienten erhalten werden konnte.

Follow up (Mo.)	High grade	Low grade
Median	71,5	84,5
Mittelwert	60,17	72,7
Spanne	7-92	7-102

4.1.9 Outcome der Patientengruppen

Analog zu den Flussdiagrammen der Studie (siehe Anhang, Abbildung 7.1.8) soll im Folgenden das Outcome der Patientengruppen nochmals verdeutlicht werden. Low und high grade NHL werden hier gegenüber gestellt.



	Low Grade		High Grade	
	Surgery	RTx	Surgery	CTx
Alter (Median, J.)	65,5	62	60	67
Geschlecht (w)	8	5	8	7
Geschlecht (m)	2	4	8	7
CR (%)	88	89	93	92
Rezidiv (%)	13*	11*	0	0
Progress (%)	0	0	0	8*
Überleben	8 (80%)	9 (100%)	14 (87,5%)	12 (85,7%)
Todesursache:				
-lymphombedingt	1	0	2	1
-therapiebedingt	1	0	0	0
-unabhängig	0	0	0	1
Drop out	2	1	6	0
Follow up (Median, Mo.)	78	84	73	70

* im Verlauf; aktuell CR

4.2 Effekte in der Lebensqualität

4.2.1 SF-36

Die posttherapeutische Lebensqualität wurde, wie oben schon erwähnt, durch die Patienten anhand eigener Einschätzungen mittels des Fragebogens SF-36 vorgenommen. Es wurden 36 Antworten zu folgenden Bereichen gegeben:

Aspekte der Lebensqualität (SF-36)

Körperliche Funktionsfähigkeit
 Körperliche Rollenfunktion
 Körperliche Schmerzen
 Allgemeine Gesundheitswahrnehmung
 Vitalität
 Soziale Funktionsfähigkeit
 Emotionale Rollenfunktion
 Psychisches Wohlbefinden
 Veränderung der Gesundheit

Es können insgesamt hohe Werte an posttherapeutischer Lebensqualität gezeigt werden. Eine Differenzierung der Patienten nach der Behandlungsmethode unter Berücksichtigung des Malignitätsgrades war statistisch nicht möglich, d. h. die unterschiedlichen Gruppen hatten keine signifikant unterschiedliche Lebensqualität.

Der SF-36 wurde posttherapeutisch an die 45 lebenden Patienten verschickt, wobei wir einen Rücklauf von 40 Fragebögen (etwa 90%) zu verzeichnen hatten.

Die folgende Abbildung zeigt den direkten Vergleich der Behandlungsmethoden ohne Berücksichtigung des Malignitätsgrades. Auch hier besteht keine Möglichkeit der Differenzierung der Therapie-Gruppen anhand der berichteten Lebensqualität, da die post-therapeutische Lebensqualität als einheitlich hoch angegeben wird

Lebensqualität (SF-36 Standardwert)

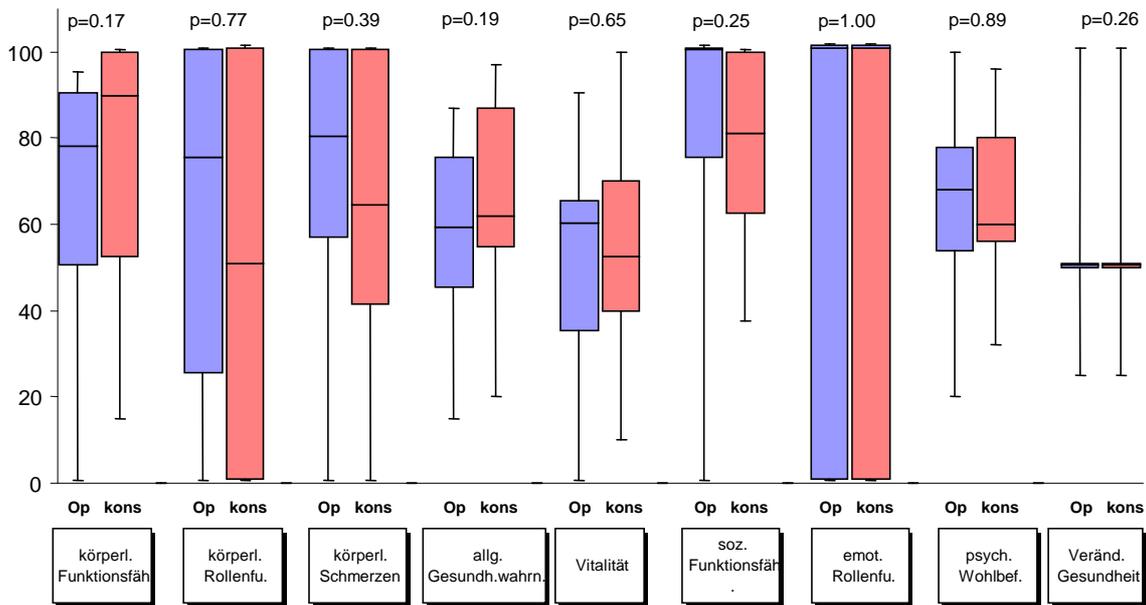


Abbildung: SF-36 Befunde bei Operierten oder konservativ behandelten Patienten: Mann-Whitney-Test (Bortz, 1992), p-Werte ≤ 0.05 weisen auf einen explorativ signifikanten Unterschied hin. Statistischer Test: Mann-Whitney-Test. Angegeben sind die Punktesummen.

Die Daten wurden nochmals tabelliert zusammengefasst:

Lebensqualität (SF-36 Standardwert)

	Therapie	Mittelwert	SD	Min.	25. Perzentil	Median	75. Perzentil	Max.	Datenbasis
Körperl. Funktionsfäh.	OP	65	31	0	50	78	90	95	19
	Kons.	74	30	15	53	90	100	100	19
Körperl. Rollenft.	OP	58	43	0	25	75	100	100	17
	Kons.	53	48	0	0	50	100	100	19
Körperl. Schmerzen	OP	76	28	0	57	80	100	100	19
	Kons.	69	33	0	41	64	100	100	19
Allg. Geundh.wahrn.	OP	57	21	15	46	60	76	87	18
	Kons.	66	24	20	55	62	87	97	17
Vitalität	OP	50	25	0	35	60	65	90	19
	Kons.	56	24	10	40	53	70	100	18
Soz. Funktionfäh.	OP	85	25	0	75	100	100	100	19
	Kons.	78	22	38	63	81	100	100	18
Emot. Rollenft.	OP	65	46	0	0	100	100	100	17
	Kons.	65	46	0	0	100	100	100	17
Psych. Wohlbef.	OP	66	20	20	54	68	78	100	19
	Kons.	65	21	32	56	60	80	96	17
Veränd. Gesundheit	OP	49	16	25	50	50	50	100	19
	Kons.	54	17	25	50	50	50	100	19

Anmerkung: Datenbasis: n=49. Werte nicht verfügbar: körperl. Funktionsfäh. n=11, körperl. Rollenfu. n=13, körperl. Schmerzen n=11, allg. Gesundh.wahrn. n=14, Vitalität n=12, soz. Funktionsfäh. n=12, emot. Rollenfu. n=15, psych. Wohlbef. n=13, Veränd. Gesundheit n=11.

4.2.2 Lebensqualitätsindex nach Troidl

Die Patienten wurden gebeten, den Fragebogen zur Lebensqualität nach Troidl schon vor der Therapie erstmalig zu bearbeiten. Insgesamt konnten 20 dieser prätherapeutischen Fragebögen ausgewertet werden. Dem gegenüber standen 40 Fragebögen, die post-therapeutisch zurückgesandt wurden. Vorteil ist daher die Möglichkeit des Vergleiches von prä- und post-therapeutischer Lebensqualität.

Die Befunde zeigen gewisse Tendenzen an, allerdings waren die Unterschiede nicht durchweg statistisch bedeutsam: Die Daten scheinen anzudeuten, dass die Lebensqualität bei low grade NHL ansteigt, während sie bei high grade NHL unverändert bleibt:

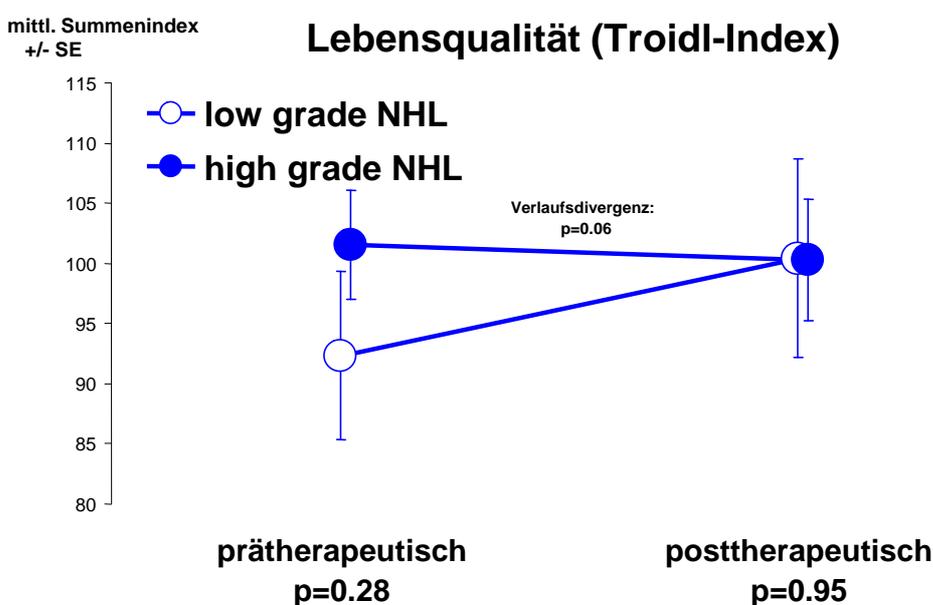


Abbildung 1: Unterschiede je nach Erkrankungsschwere: Prä- und posttherapeutische Lebensqualität nach Troidl. p-Werte $\leq 0,05$ weisen auf einen explorativ signifikanten Unterschied hin.

Darüber hinaus ist eine deutliche und signifikante Zunahme der Lebensqualität unter konservativer Therapie zu verzeichnen, während Operierte einen geringen Rückgang zu verzeichnen haben. Diese Verlaufsdivergenz ist statistisch hochbedeutsam ($p=0,01$):

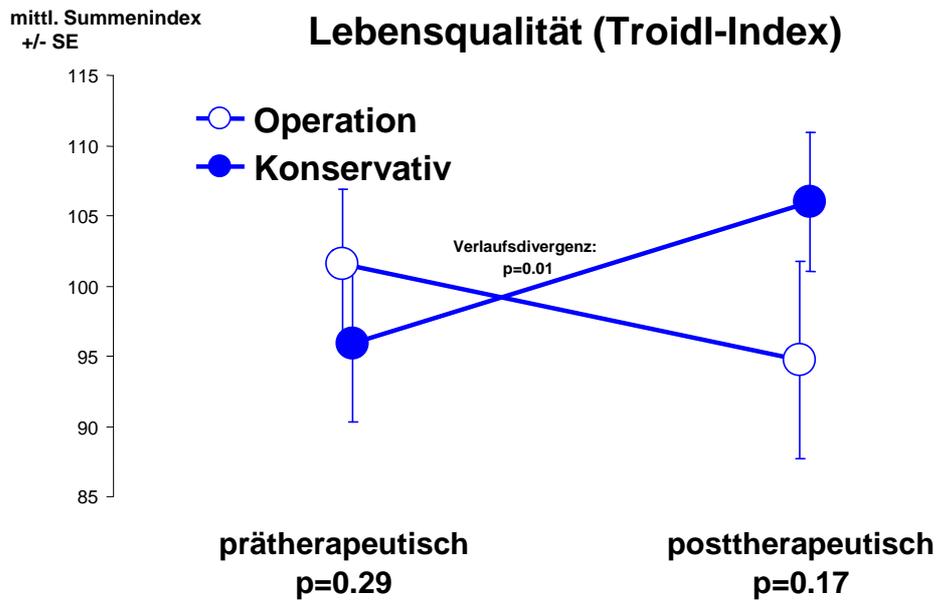


Abbildung: Unterschiede je nach Behandlung: Prä- und posttherapeutische Lebensqualität nach Troidl. p -Werte $\leq 0,05$ weisen auf einen explorativ signifikanten Unterschied hin.

Ein Blick auf die kombinierte Darstellung von Therapie und Malignitätsgrad zeigt, dass konservativ therapierte Patienten (rote Verläufe) einen deutlich ansteigenden Lebensqualitätsindex haben. Dies betrifft sowohl low als auch high grade NHL, d.h. hier scheint der Verlauf unabhängig von dem Malignitätsgrad zu sein.

Die Abbildung zeigt auch, dass operierte Patienten mit high grade NHL durch einen rückläufigen Lebensqualitätsindex auffallen. Statistisch ist eine starke Tendenz vorhanden ($p=0,07$):

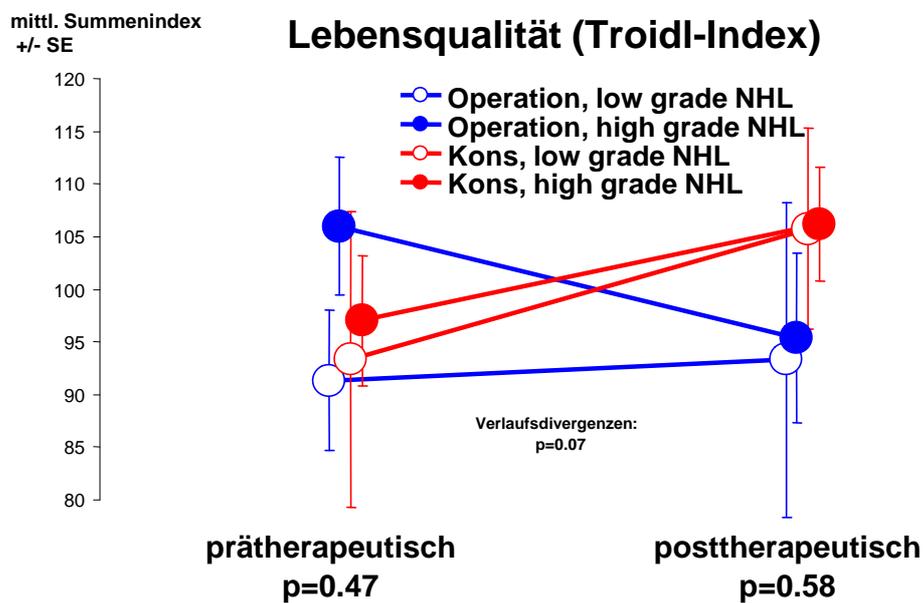


Abbildung: Zur prä- und posttherapeutischen Lebensqualität nach Troidl unter gleichzeitiger Berücksichtigung von Behandlung (OP, CTx) und Schweregrad der Erkrankung (high, low grade NHL). p -Werte < 0.05 weisen auf einen explorativ signifikanten Unterschied hin.

5. DISKUSSION

5.1 Beurteilung der statistischen Auswertung

5.1.1 Allgemeine Daten zum Kollektiv

Insgesamt konnten 51 Patienten für die Studie gewonnen werden. 2 Patienten mit MRD nach Eradikationstherapie erreichten anhaltende Remissionen auch bei lediglich zuwartendem Vorgehen. Die restlichen 49 Patienten waren zentral randomisiert worden. Alle 19 low grade Patienten erhielten entweder Operation (n=10) oder primäre Radiotherapie (n=9). Alle high grade Patienten (n=30) wurden entweder operiert (n=16) oder bekamen primäre Chemotherapie (n=14). Aufgrund des kleinen Patientenkollektivs muss bedacht werden, dass die statistischen Auswertungen nur Tendenzen widerspiegeln können.

5.1.2 Alter und Geschlechterzusammensetzung

Die Altersverteilung der Patienten lag zwischen 35 und 74 Jahren mit einem Median bei 65 Jahren, was den Literaturangaben entspricht.

Die Geschlechter waren in etwa gleichmäßig auf die Gruppen verteilt (28 Frauen und 21 Männer).

5.1.3 Stadienverteilung

Alle Stadien waren weitgehend gleichmäßig sowohl unter den low bzw. high grade NHL als auch im operativen und konservativen Arm vertreten

5.1.4 Remission

Es zeigen sich Deckeneffekte, das heißt, es wurden überaus hohe Remissionsraten erzielt (n=40 CR). Sowohl der Vergleich von Operation versus konservative Therapie als auch low grade versus high grade NHL und die Kombination der Gruppen ergibt komplette Remissionen von 88 bis 93%, Unterschiede sind nicht erkennbar. Das spricht für die gute Therapierbarkeit der gastralen MALT-Lymphome. Jedoch muss auch hier das kleine Kollektiv bedacht werden. Möglicherweise ist die Zahl der Remissionen zu

hoch und die Gesamtfallzahl zu niedrig, um Unterschiede der Therapiemöglichkeiten deutlich werden zu lassen.

Der Verdacht auf Progression der Erkrankung (PD) wurde bei einem Patienten mit high grade NHL zwischenzeitlich geäußert, jedoch befand sich der Patient im Oktober 2005 ebenfalls wieder in kompletter Remission.

Bei einem weiteren Patienten konnte auch nach Therapie keine Veränderungen beobachtet werden (NC, no change). Dieser Patient verstarb jedoch wenig später mit Verdacht auf ein Burkitt-Lymphom, was aber histologisch nicht gesichert wurde.

Zusätzlich wurde noch die Latenz bis zur vollständigen Remission berechnet. Patienten mit high grade NHL scheinen im Vergleich zu Patienten mit low grade NHL, egal ob operiert oder konservativ behandelt, schneller eine vollständige Remission zu erreichen, was für ein schnelleres therapeutisches Ansprechen, vor allem bei high grade NHL auf Radio- und Chemotherapie, spricht.

5.1.5 Rezidive und Zweitkarzinom

Es wurden ausschließlich bei den low grade NHL 2 Rezidive und eine Zweitneoplasie des Magens beobachtet. In wie weit diese Beispiele für oder gegen Bestrahlung/Operation sprechen, bleibt angesichts der geringen Fallzahl offen.

5.1.6 Überleben

Mit 45 von 51 (88%) Patienten war die Langzeitüberlebensrate erfreulich hoch. Lymphombedingt starben 3 bzw. 1 Patient mit high grade bzw. low grade NHL. Dies spiegelt in gewisser Weise die Aggressivität der high grade Lymphome wider. Die Operation ist ihrerseits mit einem Todesfall belastet.

5.1.7 Drop out – Ausschluss von der Studie

Nicht alle primär randomisierten Patienten wurden gemäß ihrer Gruppenzuordnung behandelt. Medizinische und ethische Gesichtspunkte bedingten diese Umgruppierungen und waren damit nicht vermeidbar.

Die Auswertung der Patienten erfolgte letztlich auf der Basis ihrer tatsächlichen Behandlung.

5.1.8 Follow up – Beobachtungszeit, Nachsorge

Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, d.h. die Patienten erhielten zwar eine regelmäßige Nachsorge, wurden aber innerhalb der Studie nicht kontinuierlich dokumentiert. Im Rahmen dieser Auswertung konnte im Oktober 2005 ein aktueller Status erhoben werden. Das Follow up der 49 randomisierten Patienten betrug im Median 74 Monate, mit einem Maximum von 102 Monaten und einem Minimum von 7 Monaten. 5 Patienten waren „lost to follow up“.

5.2. Einfluss der Therapie auf die Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität spielt in der heutigen Medizin eine zunehmende Rolle. Neue Ansätze haben zum Ziel, den Erfolg einer Therapie nicht nur an deren Ansprechen oder Komplikationen zu messen. Auch die subjektiv empfundene Lebensqualität, wie beispielsweise emotionales Wohlbefinden oder Leistungsfähigkeit, soll in das angestrebte Therapieergebnis mit einbezogen werden.

Im Rahmen der Studie *Gastrointestinale Lymphome II* wurden zwei verschiedene Fragebögen zur Lebensqualität verwendet, der Short Form-36 Health Survey (SF-36) sowie der Gastrointestinale Lebensqualitätsindex nach Troidl, Wood-Dauphinee und Eypasch. Beide Fragebögen wurden von den Patienten selbst nach eigener Einschätzung bearbeitet.

5.2.1 Post-Therapeutische Lebensqualität gemäß SF-36

Der SF-36 ist ein standardisierter krankheitsunspezifischer Fragebogen, der verhaltensbezogene Funktionalität und subjektiv wahrgenommenes Wohlbefinden erfassen soll. Dabei werden Bereiche wie körperliche Funktionsfähigkeit, Rollenfunktion und Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion, psychisches Wohlbefinden und Veränderung der Gesundheit abgefragt.

Die Fragebögen wurden in Hinblick auf die unterschiedlichen Gruppen (Operation low/high grade NHL versus konservative Therapie low/high grade NHL) ausgewertet. Es konnten bei allen Gruppen in etwa gleich hohe Werte an post-therapeutischer Lebensqualität festgehalten werden, Unterschiede ließen sich nicht bestimmen.

Die Aspekte der Lebensqualität können, wie schon erwähnt, sowohl als Summenwert als auch als Prozentwert (0-100%) angegeben werden. Wichtigster Kennwert bei der statistischen Auswertung ist der Median, der fast immer über der 50%-Marke lag, was für die Verträglichkeit beider Therapiestrategien, unabhängig von der Erkrankungsschwere, spricht.

5.2.2 Prä-Post-Therapeutische Lebensqualität gemäß *Gastrointestinaler*

Lebensqualitätsindex nach Troidl

Der gastrointestinale Lebensqualitätsindex ist ein Fragebogen, mit dessen Hilfe die Lebensqualität von Patienten mit Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes vor und nach einer Therapie bewertet werden kann. Aspekte der Lebensqualität werden in den Bereichen Symptomatik der Erkrankung (epigastrisches Völlegefühl, Sodbrennen, Nahrungsunverträglichkeiten u.ä.), psychologisches Wohlbefinden, physische und soziale Funktion abgedeckt. Des Weiteren gibt es eine Frage zur Belästigung durch die medizinische Behandlung.

Zunächst wurde die Veränderung der Lebensqualität von low versus high grade NHL getestet. Es konnte gezeigt werden, dass die Lebensqualität bei low grade Patienten ansteigt, während sie bei high grade Patienten in etwa gleich bleibt. Betrachtet man die prä- und post-therapeutische Lebensqualität von operierten versus konservativ behandelten Patienten, so lässt sich eine Zunahme der Lebensqualität unter Radio-/Chemotherapie und eine Abnahme unter operativem Vorgehen festhalten. Wirft man einen Blick auf die kombinierte Darstellung von Therapie und Malignitätsgrad, so lässt sich erkennen, dass konservativ therapierte Patienten, unabhängig ob low oder high grade, eine ansteigende Lebensqualität zu verzeichnen haben. Low grade operierte Patienten weisen kaum Veränderungen in der Lebensqualität auf, während sich bei operierten high grade Patienten ein deutlicher Rückgang der Lebensqualität zeigt.

Patienten mit einem low grade NHL scheinen also in Hinblick auf ihre Lebensqualität besonders von einer Therapie zu profitieren, welcher Natur sie auch ist.

Die Abnahme der Lebensqualität nach Operation betrifft vor allem die Patienten mit einem high grade NHL. Die Erklärung hierfür ist nicht einfach. Zwar ist eine schlechtere Verträglichkeit von Resektion mit nachfolgender Chemotherapie gut vorstellbar, dieser Effekt sollte sich aber mit der Zeit verlieren. Betrachtet man die Problematik gruppenübergreifend und bezieht sie auf die Therapiemodalitäten, so kann festgehalten werden, dass die Patienten letztlich von einer Organ erhaltenden konservativen Therapie profitieren.

5.2.3 Beurteilung

Es konnte gezeigt werden, dass alle Therapieformen mit einer guten und hohen Lebensqualität einhergehen. Auch wenn die Ergebnisse nicht immer statistisch bedeutsam waren, so konnten doch starke Tendenzen gezeigt werden. Besonders sollte festgehalten werden, dass Patienten, die eine konservative Therapie erhalten haben, erwartungsgemäß höhere Werte an Lebensqualität aufweisen als operierte Patienten. Das war zu vermuten, nachdem gastrektomierte Patienten eben zusätzlich an Operationsfolgen wie Malnutrition oder chronische Diarrhö leiden können.

Dennoch sollte bedacht werden, dass es sich bei der Auswertung der Lebensqualität um ein kleines Kollektiv handelt: Prä-therapeutisch (Troidl) waren lediglich 20 Fragebögen auszuwerten, post-therapeutisch (Troidl und SF-36) jeweils 40 Fragebögen, d.h. nur bei 20 Patienten war ein prä-post Vergleich möglich.

Des Weiteren sollte bewusst sein, wie relativ der Begriff der Lebensqualität ist und wie schwierig es ist, ihn zu definieren. Was den einen Patienten stark belastet und damit seine subjektive Lebensqualität mindert, muss noch lange nicht für die Allgemeinheit sprechen. Die Lebensqualität ist eine Mischung aus objektiven Lebensbedingungen „von außen“ und dem subjektiven Empfinden „von innen“. Demnach werden entsprechende Fragebögen zur Lebensqualität auch sehr individuell bearbeitet. Außerdem stellt sich natürlich auch immer die Frage, in wie weit die Patienten die Fragen verstanden und wie ehrlich sie diese beantwortet haben. Zum Teil wurden Fragen auch gar nicht beantwortet, wie zum Beispiel Fragen zur Sexualität.

Es sollte auch überlegt werden, wie spezifisch solche Tests sind. Der SF-36 als krankheitsunspezifischer Test fragt Bereiche der Lebensqualität sehr weitläufig ab. Der Lebensqualitätsindex konzentriert sich hingegen vor allem auf gastrointestinale Störungen.

Manche Patienten gaben sogar selbst zu bedenken, dass die Auswertung ihrer Fragebögen „verfälscht“ sei und sicherlich eine niedrige Lebensqualität ergeben würde. Das läge jedoch an ihrer derzeitigen Lebenssituation und nicht an dem vor zum Teil 5 Jahren diagnostizierten und therapierten Lymphom. Zwei Patienten wiesen explizit darauf hin, dass sie unter starker Osteoporose und chronischer Bronchitis leiden würden und dass das ihre Lebensqualität stark einschränken würde. Die hämatologische Erkrankung jedoch sei für sie schon lange kein Thema mehr.

Darüber hinaus ist die Lebensqualität keine feste Größe. Sie unterliegt Schwankungen und ist beispielsweise bei Fragen zu emotionalem und psychischem Wohlbefinden abhängig vom Zeitpunkt, zu dem sie bestimmt werden soll.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Gastrointestinale Lymphome des MALT sind heute als eigenständige Entität anerkannt. Sie zeichnen sich durch morphologische, molekularbiologische, ätiopathogenetische und biologische Besonderheiten aus, die sie von den nodalen Lymphomen abgrenzen lassen.

Die Lymphomstudie I hatte gezeigt, dass mit einer histologie- und stadienstratifizierten Therapie hohe Remissionsraten erreicht werden können (Fischbach et al. 2000).

Ziel der Multicenterstudie *Gastrointestinale Lymphome II* war es, in einem prospektiven randomisierten Vergleich die Frage zu klären, ob in den lokalisierten Stadien EI und EII ein operatives Vorgehen unverändert nötig ist oder durch eine primäre Chemo-/Radiotherapie ersetzt werden kann.

Von 1998 bis 2002 wurden dazu 49 Patienten (28 Frauen, 21 Männer, Altersmedian 65 Jahre, Spanne 35 – 74 Jahre) mit neu diagnostiziertem niedrig- (n=19) oder hochmalignen (n=30) NHL des Magens in die Studie eingeschlossen. Nach zentraler Randomisierung wurden die Patienten mit low grade NHL der Operation (n=10) oder der Radiotherapie (n=9) zugeteilt. Die Patienten mit high grade NHL erhielten Operation plus Chemotherapie (n=16) oder alleinige Chemotherapie (n=14). Das mediane follow up betrug 74 Monate (Spanne: 7 – 102 Monate).

Sowohl das operative als auch das konservative Vorgehen zeigten bei beiden Lymphomhistologien überaus hohe Remissionsraten in den Stadien EI und EII (CR um 90%). Unterschiede zwischen den Behandlungsmethoden konnten, evtl. auch bedingt durch die kleinen Gruppengrößen, nicht nachgewiesen werden. Insgesamt verstarben sechs Patienten, die sich in etwa gleichmäßig auf die Gruppen verteilten. In 4 Fällen lag eine lymphombedingte, in einem Fall eine therapiebedingte (postoperatives Herzversagen) und in einem weiteren Fall eine unabhängige Todesursache vor.

Die Auswertung der Fragebögen zur Lebensqualität ergab gemäß SF-36 durchaus hohe Werte zur posttherapeutischen Lebensqualität. Eine Differenzierung der Patienten nach Behandlungsmethode oder Malignitätsgrad (low, high grade) war nicht möglich.

Der Lebensqualitätsindex nach Troidl ließ einen prä-post-therapeutischen Vergleich zu: Bei low grade NHL steigt die Lebensqualität, während sie bei high grade NHL in etwa gleich bleibt. Deutliche Unterschiede ließen sich im Vergleich Operation versus konservative Therapie erkennen: Unter Radio- bzw. Chemotherapie war eine signifikante Zunahme der Lebensqualität festzuhalten, während operierte Patienten einen Rückgang an Lebensqualität zu verzeichnen hatten. Betrachtet man die Kombination von Therapie und Malignitätsgrad, so fallen konservativ therapierte Patienten (unabhängig vom Malignitätsgrad) durch deutlich ansteigende Lebensqualität auf.

Es lässt sich festhalten, dass bei primär gastrointestinalen Lymphomen sowohl mit operativem als auch konservativem Vorgehen hohe Remissionsraten erzielt werden können. Jedoch sind im Hinblick auf Organerhalt und die höhere post-therapeutische Lebensqualität die primäre Radio- und/oder Chemotherapie dem operativen Vorgehen vorzuziehen.

7. ANHANG

Inhaltsverzeichnis Anhang

	<i>Seite</i>
<u>7.1 Abbildungen</u>	49
7.1.1 WHO-Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome	49
7.1.2 Ann Arbor Klassifikation, modifiziert durch Musshoff und Radaszkiewicz	50
7.1.3 Therapieoptionen der NHL	51
7.1.4 Paris Staging System	52
7.1.5 Pathogenesmodell der MALT-Lymphome	53
7.1.6 Studiendesign Multicenterstudie Gastrointestinale Lymphome I	54
7.1.7 Performance Status nach Karnofsky und ECOG-Zubrod bzw. WHO/AJCC-Skala	55
7.1.8 Protokoll zur Patientenaufklärung, Patienteninformation und Patienteneinwilligung	56
7.1.9 Flussdiagramme der Multicenterstudie Gastrointestinale Lymphome II	61
7.1.10 CHOP-Protokoll	65
7.1.11 Nachsorgeuntersuchungen	66
7.1.12 Diagnostik und Überwachungsplan	68
7.1.13 Fragebogen SF-36 zum Gesundheitszustand	69
7.1.14 Gastrointestinaler Lebensqualitätsindex	74
7.1.15 Fragebogen zur Statuserhebung	79
<u>7.2 Abkürzungen</u>	81
<u>7.3 Literaturverzeichnis</u>	82

7.1.2 Ann Arbor Klassifikation, modifiziert durch Musshoff und Radaszkiewicz:

- Stadium EI1:** Uni- oder multilokulärer Befall der Magenmucosa und - submucosa ohne Lymphknotenbeteiligung und ohne Organinfiltration per continuitatem.
- Stadium EI2:** wie EI1, jedoch überschreitet das Lymphom die Submucosa und infiltriert die Muscularis propria bis zur Serosa oder per continuitatem ein Organ.
- Stadium EII1:** Uni- oder multifokaler Magenbefall jeglicher Infiltrationstiefe einschließlich eines weiteren Organbefalls per continuitatem, zusätzlich Befall regionärer Lymphknotenkompartimente 1-2.
- Stadium EII2:** wie EII1, jedoch Befall regionärer und nichtregionärer infradiaphragmatischer Lymphknoten.
- Stadium EIII:** Uni- oder multilokulärer Magenbefall jeglicher Infiltrationstiefe. Zusätzlich Befall regionärer und nichtregionärer infra- und supradiaphragmaler Lymphknoten einschließlich eines weiteren lokalisierten Organbefalls im Gastrointestinaltrakt, einschließlich eines weiteren lokalisierten Befalls eines extralymphatischen Gewebes (IIIE), oder der Milz (IIIS).
- Stadium EIV:** Uni- oder multilokulärer Befall des Magens mit oder ohne Beteiligung aller zugehörigen Lymphknoten und diffuser oder disseminierter Befall extragastraler Organe.

(Fischbach et al. 1999, Studienprotokoll II)

7.1.3 Therapieoptionen der NHL

Therapie primärer Magenlymphome		
Stadium	MALT	DGBCL
I 1/2	Hp Eradikation (Hp-: Eradikation ?) wenn Persistenz, Progress o. Rezidiv: RTx (Operation)	R-CTx ± RTx (Operation + CTx) (Hp Eradikation)
II 1/2	mhr: watch-and-wait RTx (Operation) (Hp Eradikation)	R-CTx ± RTx (Operation + CTx)
III / IV	(R) - CTx	R-CTx ± RTx

7.1.4 Paris Staging System

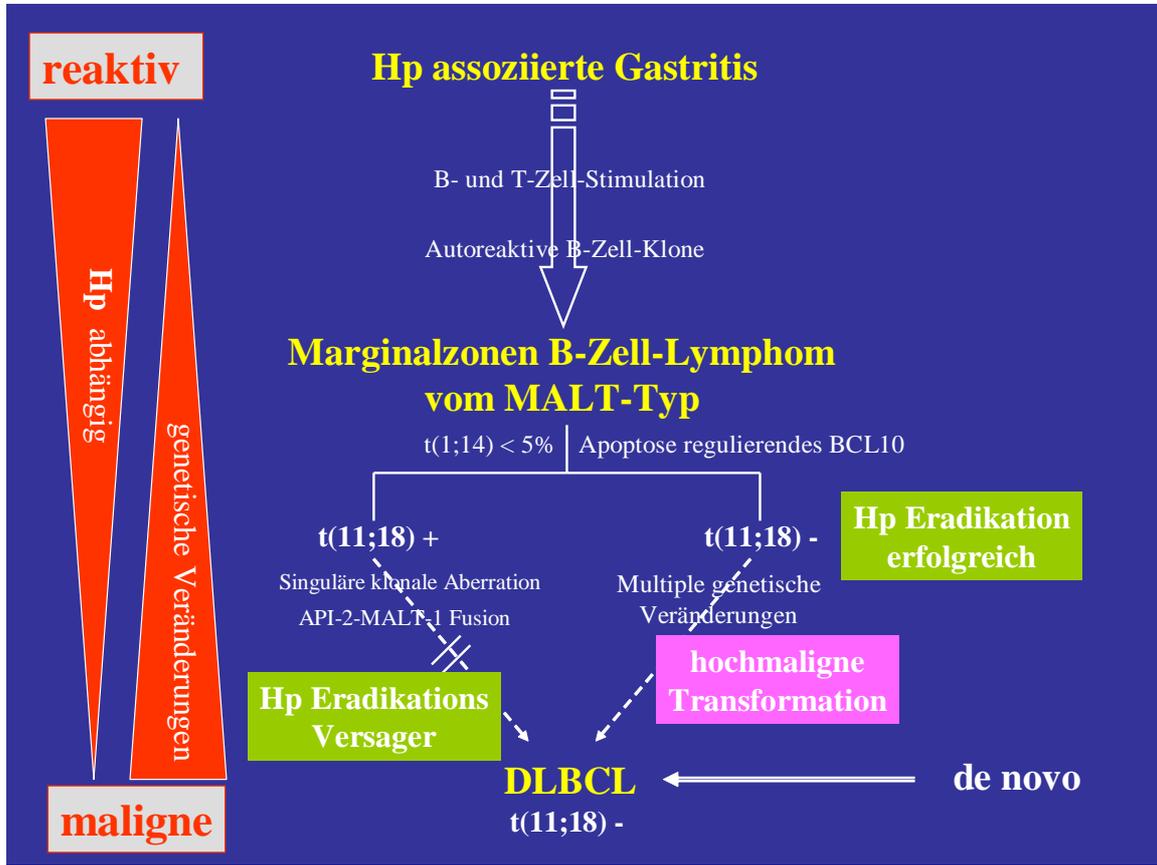
Stadieneinteilung primärer Gastrointestinaler Lymphome

Ann Arbor System	Lugano System	TNM Klassifikation	Ausbreitung des Lymphoms
E*I1	I1	T1N0M0	Mukosa, Submukosa
EI2	I2	T2N0M0	Muscularis propria, Subserosa
EI2	I2	T3N0M0	Serosapenetration
EI2	II E**	T4N0M0	kontinuierliche Infiltration benachbarter Organe oder Gewebe
EII1	II1E	T1-4N1M0	Infiltration regionaler Lymphknoten (Kompartiment I+II)
EII2	II2E	T1-4N2M0	Infiltration von Lymphknoten jenseits der regionalen Stationen (Kompartiment III), einschl. retroperitonealer, mesenterialer und para-aortaler LK
III	-	T1-4N3M0	Infiltration von Lymphknoten an beiden Seiten des Zwerchfells
IV	IV	T1-4N0-3M1	Generalisation des Lymphoms

* E = primär extranodale Lokalisation

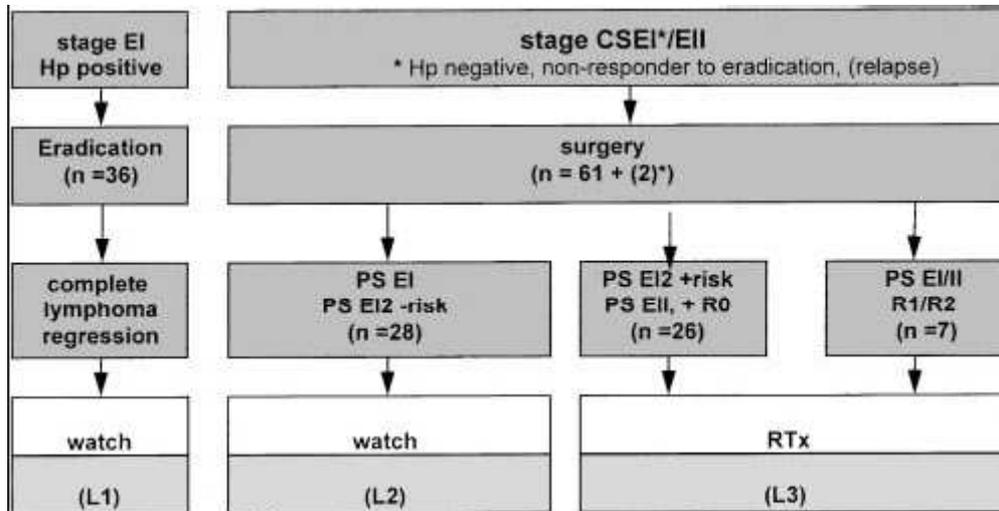
** E = kontinuierlicher, den Magen überschreitender Befall benachbarter Gewebe

7.1.5 Pathogenesemodell der MALT-Lymphome



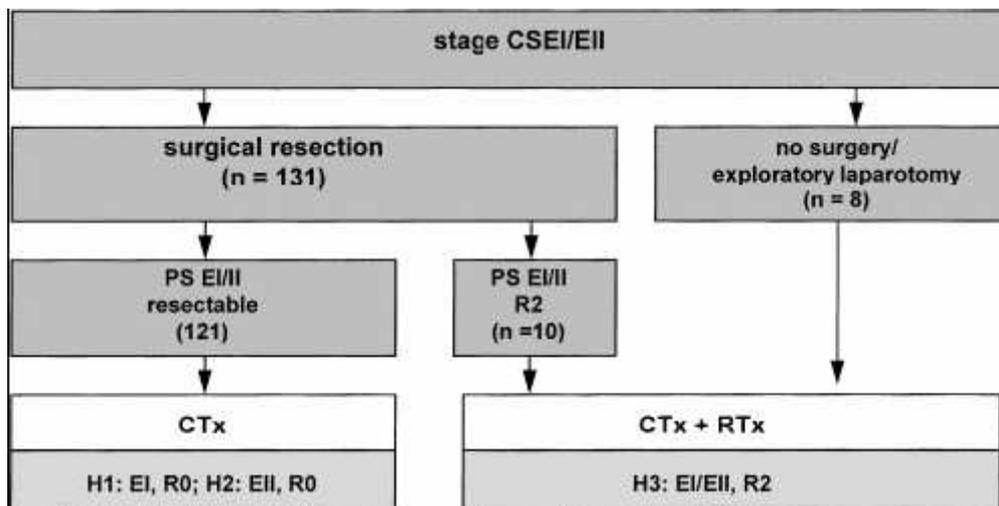
7.1.6 Studiendesign Multicenterstudie Gastrointestinale Lymphome I

1. Flussdiagramm zur Therapie der Low-grade Non-Hodgkin's Gastric Lymphoma:



CS, clinical stage; PS, pathohistologic stage; R0, complete tumor resection; R1, microscopic tumor residuals; R2, macroscopic tumor residuals; Hp, H. pylori; RTx, radiotherapy; L1, L2, L3, treatment groups for intention-to-treat analysis.

2. Flussdiagramm zur Therapie der High-Grade Non-Hodgkin's Gastric Lymphoma:



CS, clinical stage; PS, pathohistologic stage; R0, complete tumor resection; R1, microscopic tumor residuals; R2, macroscopic tumor residuals; CTx, chemotherapy (63 CHOP); RTx, radiotherapy; H1, H2, H3, treatment groups for intention-to-treat analysis.

7.1.7 Performance Status nach Karnofsky und ECOG-Zubrod- bzw. WHO/AJCC-Skala

Karnofsky-Index		ECOG-Zubrod/ WHO/AJCC	
100%	Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung	0	volle Aktivität, normales Leben möglich
90%	Normale Leistungsfähigkeit minimale Krankheitssymptome		
80%	Normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung, geringe Krankheits- symptome		
70%	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich selber versorgen	1	eingeschränkte Aktivität, aber noch leichte Arbeit möglich
60%	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht gelegentlich fremde Hilfe		Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig, muß sich
50%	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht krankenschwägerische und häufige ärztliche Betreuung, nicht dauernd bettlägerig	2	weniger als 50% der Tageszeit hinlegen/ruhen; nicht bettlägerig
40%	Patient bettlägerig, braucht spezielle Pflege; Selbstversorgung sehr eingeschränkt		
30%	Patient ist schwerkrank, Kranken- hauspflege ist notwendig	3	mehr als 50% der Tageszeit ruhebedürftig (Bett/Sessel); Pflege/Hilfe notwendig
20%	Patient ist schwerkrank, Kranken- hauspflege und supportive Therapie erforderlich		
10%	Patient ist moribund, Krankheit schreitet rasch fort	4	bettlägerig und völlig pflege- bedürftig
0%	Patient ist tot		

(Fischbach et al. 1999, Studienprotokoll II)

Patienteninformationsblatt

Sehr verehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Sie wurden in einem ausführlichen Gespräch von Ihrem behandelnden Arzt / Ihrer behandelnden Ärztin darüber informiert, daß bei Ihnen eine bösartige Erkrankung des lymphatischen Gewebes (sog. Lymphom) des Magens vorliegt. Obwohl diese Tatsache für Sie sicherlich sehr belastend erscheint, möchten wir Ihnen im folgenden darstellen, daß es sich dabei um eine sehr häufig heilbare Erkrankung handelt.

In den letzten Jahren konnten wichtige Erkenntnisse über Krankheitsentstehung, Diagnostik und Behandlung dieser Erkrankung gewonnen werden. Dank dieser Untersuchungen wissen wir heute, daß Magenlymphome überwiegend örtlich begrenzt wachsen und im allgemeinen eine gute Prognose besitzen.

Grundsätzlich können zwei Formen der Erkrankung unterschieden werden:

- niedrigmaligne, d.h. langsamer wachsende Lymphome
- hochmaligne, d.h. schneller wachsende Lymphome.

Diese beiden Tumorarten und die Ausbreitung der Erkrankung (Stadium) bestimmen entscheidend die Behandlung. Daher ist eine ausführliche Diagnostik zur exakten Erfassung dieser Faktoren sehr wichtig. Hierzu zählen auch molekulare Untersuchungen an den Magenproben.

Im folgenden soll auf die unterschiedlichen Formen der Erkrankung und der im Rahmen dieser Studie vorgeschlagenen Behandlung detailliert eingegangen werden.

Ihr behandelnder Arzt / Ihre behandelnde Ärztin wird Ihnen erklären, welche Abschnitte in diesem Informationsblatt für Sie persönlich zutreffend sind. Alle hier vorgesehenen Therapieformen sind in der Behandlung dieser Lymphome weltweit anerkannt; es handelt sich also nicht um neuartige Formen der Therapie.

0 Niedrig-maligne MALT-Lymphome, Stadium E I

Es hat sich gezeigt, daß *Helicobacter pylori*, ein auf der Magenschleimhaut wachsendes Bakterium, eine wesentliche Voraussetzung für die Entwicklung eines niedrigmalignen Magenlymphoms darstellt. In einem lokalisierten Stadium (d.h. auf den Magen begrenzt, Stadium E I) führt eine gegen *Helicobacter* gerichtete antibiotische Therapie (d.h. Eradikation) bei ca. 80% der Patienten zu einer vollständigen Rückbildung des Lymphoms. Eine derartige Eradikationsbehandlung wird bei Ihnen durchgeführt. Sie sieht die Einnahme zweier Antibiotika in Kombination mit einem die Magensäure hemmenden Medikament für eine Woche vor.

Derzeit sind die Daten noch zu spärlich, um den Langzeiterfolg dieser Behandlung abschließend beurteilen zu können. Daher sind nach der Behandlung regelmäßige Kontrolluntersuchungen in zunächst vierteljährlichen Abständen erforderlich, um den Therapieerfolg zu überprüfen. Falls sich hierbei keinerlei Zeichen eines Fortbestehens oder eines Wiederauftretens des Lymphoms ergeben, ist keine weitere Therapie erforderlich.

Nebenwirkungen dieser Behandlung können in Form von leichtem Durchfall sowie von Allergien auftreten. Bitte teilen Sie Ihrem Arzt Ihre Beschwerden wie auch etwaige bekannte Allergien mit.

0 Niedrigmaligne MALT-Lymphome, Stadium E I, kein Ansprechen auf oder Rezidiv nach Helicobacter-Eradikationstherapie, sowie Stadium E II (mit Lymphknoten)

In dieser Situation gibt es weltweit keine einheitliche Therapieempfehlung. Bisherige Studien haben gezeigt, daß sowohl die Operation als auch die Strahlentherapie einen Anspruch auf Heilung dieser Lymphome erheben dürfen. Daher sieht unser Protokoll in dieser Situation eine Randomisation, d.h. zufällige Zuordnung zu den beiden etablierten Behandlungsformen, nämlich Operation oder Strahlentherapie, vor.

Sowohl Operation als auch Strahlentherapie haben neben ihrer hohen therapeutischen Wirksamkeit allerdings auch Nebenwirkungen und Komplikationen.

Die Operation vermag in den meisten Fällen den Tumor komplett zu entfernen, bedeutet allerdings auch einen vollständigen oder teilweisen Verlust des Magens. Damit kann es zu dauerhaften Funktionseinschränkungen des Magen-Darm-Traktes kommen. Auch ist oft eine Änderung der Eßgewohnheiten erforderlich. Darüberhinaus ist jede Operation mit einem gewissen Risiko verbunden. Bei der Magenoperation muß in bis zu fünf Prozent mit tödlichen Komplikationen gerechnet werden. In unserer vorausgegangenen Studie haben wir dies allerdings nur bei drei von 237 Patienten (entspricht 1,5 %) beobachten müssen.

Die Strahlentherapie erstreckt sich über mehrere Wochen, kann aber in der Regel ambulant durchgeführt werden. Sie basiert auf der Wirkung ionisierender Strahlen, die in der Lage sind, Lymphomgewebe dauerhaft zu zerstören. Der Vorteil der Strahlentherapie liegt in der Organerhaltung. Aber auch dieses Verfahren ist nicht ohne Nebenwirkungen. Kurzzeitigen Funktionseinschränkungen des Magen-Darm-Traktes wie z.B. Durchfall oder lokaler Schädigung der im Strahlengebiet liegenden Hautareale stehen mögliche Spätfolgen gegenüber.

Falls in besonderen Situationen die Operation nicht vollständig den Tumor entfernen konnte, wird eine Strahlentherapie nach der Operation durchgeführt, um die verbliebenen Tumorzellen zu beseitigen. Hierbei kann die Verträglichkeit der Strahlenbehandlung möglicherweise schlechter sein.

0 Hochmaligne MALT-Lymphome, Stadium E I sowie Stadium E II (mit Lymphknoten)

Auch hier soll zunächst eine Helicobacter pylori Eradikationsbehandlung der weiteren Therapie vorangestellt werden, ohne diese allerdings zu verzögern. Es hat sich nämlich gezeigt, daß teilweise neben den hochmalignen Lymphomzellen auch niedrigmaligne Komponenten existieren können. Auf diese Zellen zielt die antibiotische Behandlung ab, wie Sie weiter oben lesen können.

Nach Beendigung der Diagnostik erfolgt eine Randomisation, d.h. zufällige Zuordnung zu den beiden etablierten Behandlungsformen, nämlich Operation oder Chemotherapie, d.h. Behandlung mit Zytostatika (Zellgiften). Als Begründung hierfür ist anzuführen, daß die Überlegenheit eines der beiden Verfahren zur Zeit offen ist. Bisherige Studien haben gezeigt, daß sowohl die Operation als auch die Chemotherapie einen Anspruch auf Heilung dieser Lymphome erheben dürfen.

Im folgenden sollen kurz beide Verfahren gegenübergestellt werden.

Die Operation vermag in den meisten Fällen den Tumor komplett zu entfernen, bedeutet allerdings auch einen vollständigen oder teilweisen Verlust des Magens. Damit kann es zu dauerhaften Funktionseinschränkungen des Magen-Darm-Traktes kommen. Auch ist oft eine Änderung der Eßgewohnheiten erforderlich. Darüber hinaus ist jede Operation mit einem gewissen Risiko verbunden. Bei der Magenoperation muß in bis zu fünf Prozent mit tödlichen

Komplikationen gerechnet werden. In unserer vorausgegangenen Studie haben wir dies allerdings nur bei drei von 237 Patienten (entspricht 1,5 %) beobachten müssen.

Bei der Chemotherapie erfolgt eine kombinierte Gabe von Zytostatika alle drei Wochen für vier bis sechs Blöcke. Diese Medikamente haben sich als sehr wirksam bei hochmalignen Lymphomen herausgestellt. Zytostatika haben allerdings auch eine Reihe ernst zu nehmender Nebenwirkungen, wie z.B. Haarausfall, Schleimhautentzündung, Blutbildstörungen mit gefährlicher Infektanfälligkeit und Blutungsgefahr. Daher sind regelmäßige Verlaufsuntersuchungen auch zwischen den Behandlungsblöcken erforderlich. Auch ist bei Frauen im gebärfähigen Alter während der Zeit der Chemotherapie eine sichere Empfängnisverhütung unbedingt erforderlich, um Schäden der Frucht abzuwenden.

Aus der Erkenntnis der erhöhten Rückfallgefahr nach alleiniger Operation folgt die Notwendigkeit einer zusätzlichen Chemotherapie, obwohl oft keine sichtbaren Tumorzellen im Körper verblieben sind. Andererseits ist nach primärer Chemotherapie bei verbliebenen Tumorresten eine Nachbestrahlung vorgesehen.

Die Strahlentherapie erstreckt sich über mehrere Wochen, kann aber in der Regel ambulant durchgeführt werden. Sie basiert auf der Wirkung ionisierender Strahlen, die in der Lage sind, Lymphomgewebe dauerhaft zu zerstören. Der Vorteil der Strahlentherapie liegt in der Organerhaltung. Aber auch dieses Verfahren ist nicht ohne Nebenwirkungen. Kurzzeitigen Funktionseinschränkungen des Magen-Darmtraktes wie z.B. Durchfall oder lokaler Schädigung der im Strahlengebiet liegenden Hautareale stehen mögliche Spätfolgen gegenüber.

Diese hier vorliegende Studie wird nach den Prinzipien des Weltärztebundes, niedergelegt in der Deklaration von Helsinki/Honkong, und nach Zustimmung der Ethikkommission der Universitäten Würzburg und Dresden sowie entsprechend den Leitlinien der ICH-GCP für Good clinical Practice („gute klinische Praxis“) durchgeführt.

Personenbezogene Daten werden ausschließlich für wissenschaftliche Zwecke dokumentiert. Die Daten werden nur an befugte Dritte weitergegeben, Datenschutz und ärztliche Schweigepflicht werden dabei streng eingehalten. Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig, und kann von Ihnen jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen werden, ohne daß Ihnen hieraus ein ersichtlicher Nachteil entsteht.

Sollten Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte jederzeit an Ihren behandelnden Arzt / Ihre behandelnde Ärztin. Natürlich steht Ihnen auch die Studienzentrale für Auskünfte zur Verfügung.

Patienteneinwilligungserklärung

Ich

habe das Patienteninformationsblatt gelesen und erkläre mich mit der Behandlung im Rahmen der Studie einverstanden. Ich hatte ausreichend Gelegenheit, die Einzelheiten der Behandlung, ihre Ziele und Nebenwirkungen mit dem behandelnden Arzt / der behandelnden Ärztin zu besprechen. Zur Zeit habe ich keine weiteren Fragen mehr.

Mir ist bekannt, daß die in der Studie gewonnenen Daten nur an dazu befugte Dritte weitergegeben werden und daß Datenschutz und ärztliche Schweigepflicht dabei streng eingehalten werden.

Ich wurde zudem darauf hin gewiesen, daß meine Teilnahme an der Studie freiwillig ist und von mir jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen werden kann, ohne daß mir dadurch ersichtliche Nachteile entstehen.

Mir ist auch bekannt, daß wissenschaftliche Begleituntersuchungen an meinen Proben durchgeführt werden.

Mit meiner Unterschrift erkläre ich mich bereit, an der Studie teilzunehmen.

.....
Datum Ort

.....
Patientenunterschrift

Frau/Herr hat in meiner Anwesenheit die Einwilligungserklärung aufmerksam gelesen und mit ihrer/seiner Unterschrift in die Studienteilnahme eingewilligt.

.....
Datum Ort

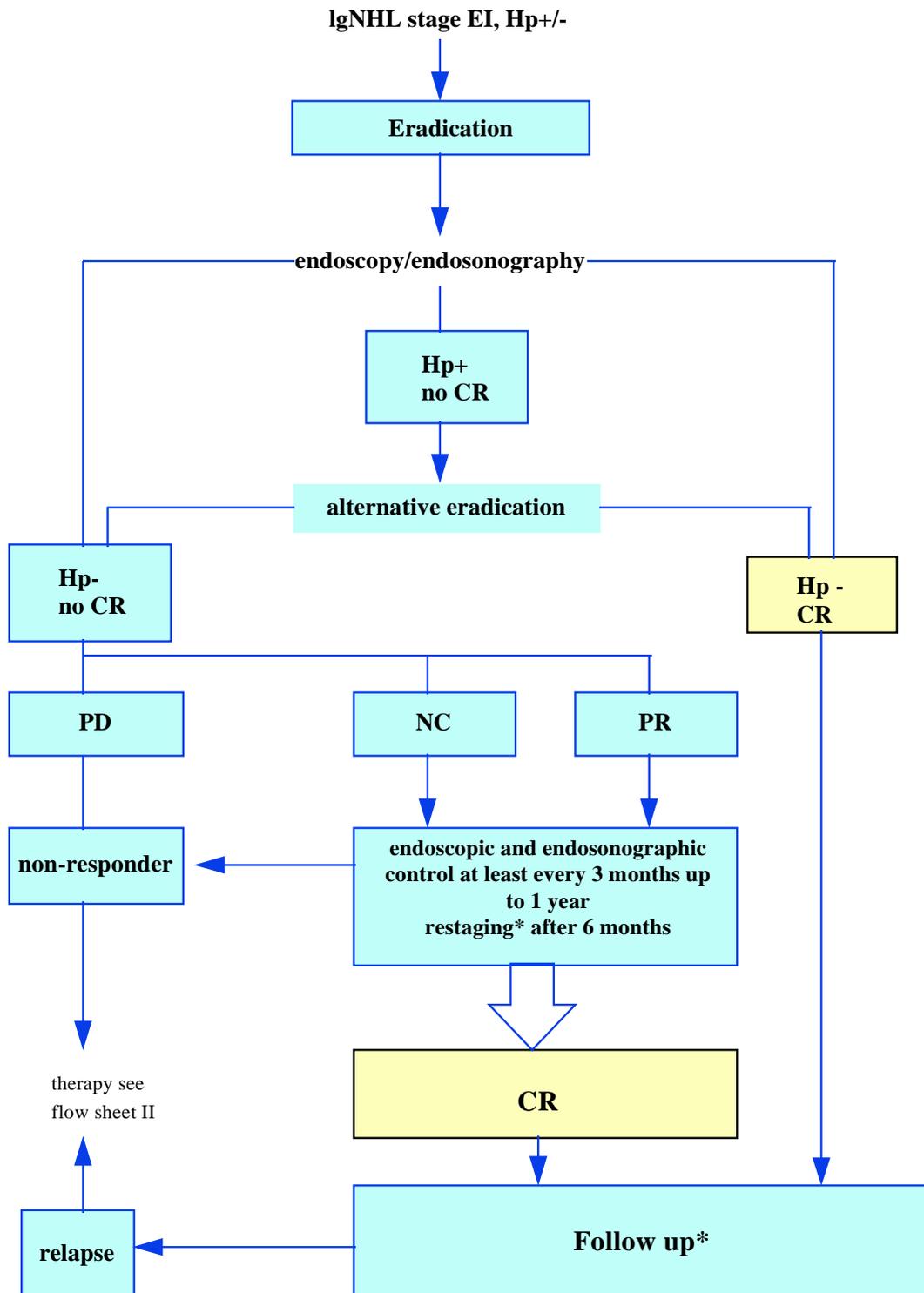
.....
Arztunterschrift

(Fischbach et al. 1999, Studienprotokoll II)

7.1.9 Flussdiagramme

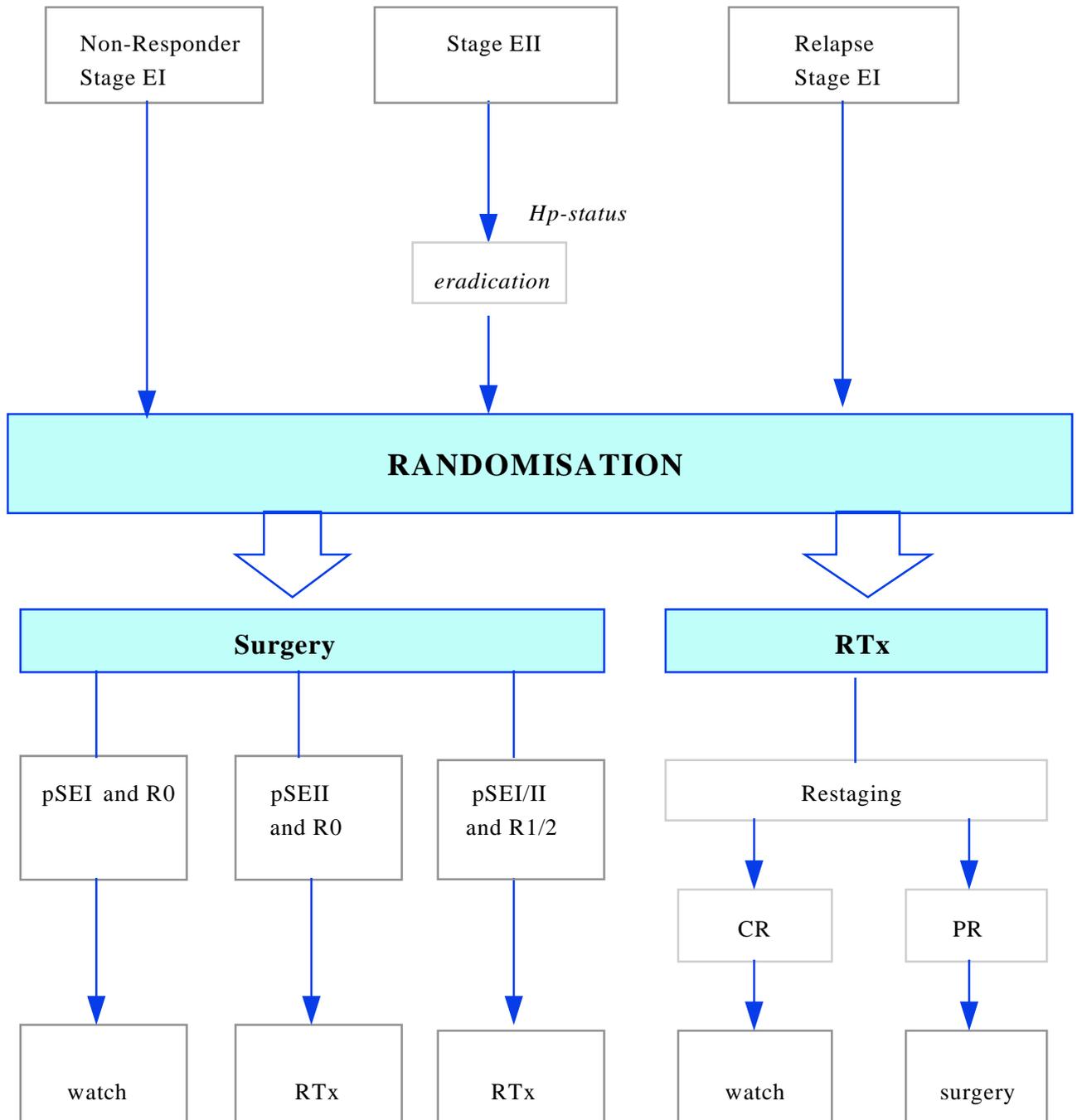
(Fischbach et al. 1999, Studienprotokoll II)

I. Low Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Stage EI

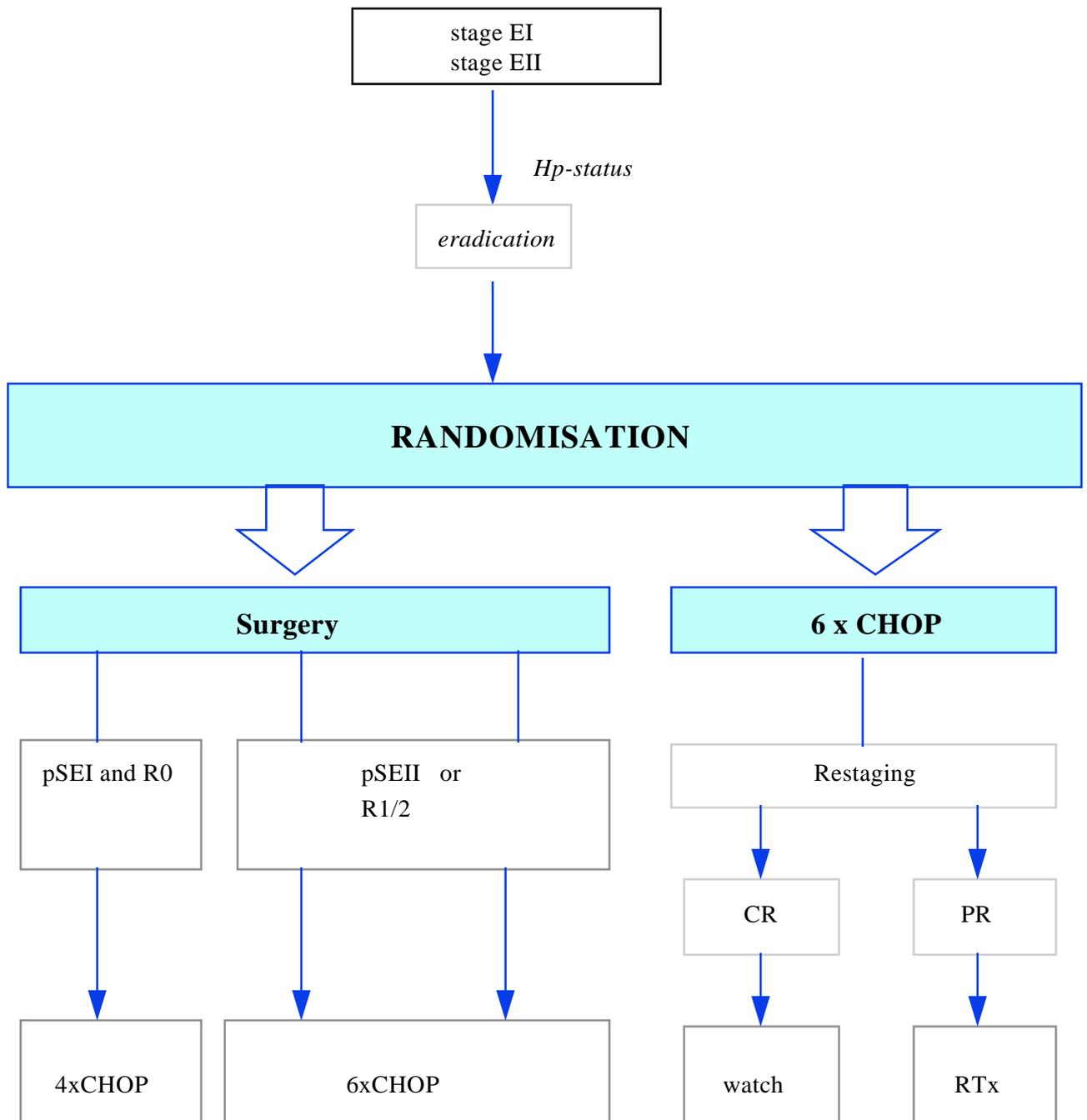


* see 7.0 diagnostic procedures during therapy and 8.0 follow-up

II. Low Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Stage EI ("non-responder" and relapse) and stage EII



IV. High Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Stage EI and EII



7.1.10 CHOP-Protokoll

Cyclophosphamid	750 mg/m ² i.v.	Tag 1
Adriamycin	50 mg/m ² i.v.	Tag 1
Vincristin	1,4 mg/m ² i.v., max. 2 mg	Tag 1
Prednison	100 mg p.o.	Tag 1-5
Wiederholung Tag 22		

(Fischbach et al. 1999, Studienprotokoll II)

7.1.11 Nachsorgeuntersuchungen

Frequenz und Art der Nachsorgeuntersuchungen nach Abschluß der Therapie:

	Jahr 1 und 2	Jahr 3 und 4	≥ Jahr 5	bei Z.n. Hp-Eradikation	bei Rezidiv
	¼ jährlich	½ jährlich	jährlich	¼ jährlich	
Klinische Untersuchung	OBL	OBL	OBL	OBL Jahr 1+2, danach 1/2-jährlich	OBL
Labor	FAK	FAK	FAK	FAK	OBL
Röntgen Thorax Enteroklyse	OBL* FAK	OBL* FAK	OBL* FAK	FAK FAK	OBL
Sonographie Abdomen Hals	OBL OBL*	OBL OBL*	OBL OBL*	¼ jährlich FAK	OBL OBL
Gastroskopie Coloskopie Endosonographie	OBL FAK FAK	OBL FAK FAK	OBL FAK FAK	OBL FAK FAK	OBL OBL OBL
CT Abdomen Thorax	FAK FAK	FAK FAK	FAK FAK	FAK FAK	OBL OBL
KMP	FAK	FAK	FAK	FAK	OBL
Lebens- qualitäts- erhebung (Bogen LQ)	OBL (1x/Jahr)	OBL (1x/Jahr)	OBL (1x/Jahr)		OBL (vor und mit Abschluß der Therapie, dann 1x/Jahr)

OBL	obligate Untersuchung
OBL*	obligat, wenn vorher Befall
FAK	bei klinischem Verdacht nach Ermessen des Untersuchers

Bei Z.n. Hp-Eradikation ist die Endosonographie zumindest im 1. Jahr nach CR anzustreben. Die Koloskopie bei initialem Befall des Dickdarms ist sicherlich wünschenswert, eine engmaschige Untersuchungsfrequenz erscheint indessen unrealistisch, daher individuelles Vorgehen. Bei Rezidiv ist eine komplette Stagingdiagnostik zur Reevaluation der Lymphomausdehnung erforderlich.

(Fischbach et al. 1999, Studienprotokoll II)

7.1.12 Diagnostik und Überwachungsplan

	vor Therapie	während Therapie ¹	Zwischenstaging ²	Abschlußstaging ³
klinischer Status	OBL	OBL	OBL	OBL
<u>Labor</u>				
Blutbild	OBL	OBL	OBL	OBL
BSG	OBL	OBL	OBL	OBL
LDH	OBL	OBL	OBL	OBL
β ₂ -Mikroglobulin	OBL	FAK	FAK	FAK
Standardlabor	OBL	OBL	OBL	OBL
Röntgen				
Thorax	OBL	FAK	OBL*	OBL*
Enteroklyse	OBL	FAK	OBL*	OBL*
Ultraschall				
Abdomen	OBL	FAK	OBL	OBL
Hals	OBL	FAK	OBL*	OBL*
CT				
Abdomen	OBL	FAK	OBL*	OBL
Thorax	OBL	FAK	OBL*	OBL*
Endoskopie				
Gastroskopie	OBL	FAK	OBL	OBL
Coloskopie	OBL	FAK	OBL*	OBL*
Endosonographie	OBL	FAK	FAK	OBL
KMP	OBL	FAK	FAK	OBL*
Lebensqualitäts- erhebung (Bogen LQ)	OBL	-	OBL nach OP	OBL ⁴

¹ während der Radio- (Flußdiagramm II) oder Chemotherapie (Flußdiagramm III)

² nach 3 Zyklen CHOP

³ etwa 6-8 Wochen nach Abschluß aller Therapiemaßnahmen entsprechend I - III

⁴ nach der Abschlußuntersuchung und Beendigung der Therapie soll der Lebensqualitätsbogen 1x/Jahr erhoben werden

OBL obligate Untersuchung

OBL* obligat, wenn vorher Befall nachgewiesen

FAK nur bei besonderer klinischer Fragestellung oder Verdacht auf Lymphomprogression

(Fischbach et al. 1999, Studienprotokoll II)

7.1.13 Fragebogen SF-36 zum Gesundheitszustand

FRAGEBOGEN SF-36 ZUM GESUNDHEITZUSTAND

In diesem Fragebogen geht es um die Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.

Bitte beantworten Sie jede der folgenden Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- | | |
|--------------------|---|
| Ausgezeichnet..... | 1 |
| Sehr gut..... | 2 |
| Gut..... | 3 |
| Weniger gut..... | 4 |
| Schlecht..... | 5 |

2. Im Vergleich zur vergangenen Woche, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- | | |
|--|---|
| Derzeit viel besser als vergangene Woche..... | 1 |
| Derzeit etwas besser als vergangene Woche..... | 2 |
| Etwa so wie vergangene Woche..... | 3 |
| Derzeit etwas schlechter als vergangene Woche..... | 4 |
| Derzeit viel schlechter als vergangene Woche..... | 5 |

3. Im folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

TÄTIGKEITEN	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
a. anstrengende Tätigkeiten , z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	1	2	3
b. mittelschwere Tätigkeiten , z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
c. Einkaufstaschen heben oder tragen	1	2	3
d. mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3
e. einen Treppenabsatz steigen	1	2	3
f. sich beugen, knien, bücken	1	2	3
g. mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	1	2	3
h. mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	1	2	3
i. eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	1	2	3
j. sich baden oder anziehen	1	2	3

4. Hatten Sie in der vergangenen Woche aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

SCHWIERIGKEITEN	JA	NEIN
a. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b. Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
c. Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	1	2
d. Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung (z.B. ich mußte mich besonders anstrengen)	1	2

5. Hatten Sie in der vergangenen Woche aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

SCHWIERIGKEITEN	JA	NEIN
a. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b. Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
c. Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	1	2

6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in der vergangenen Woche Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Überhaupt nicht 1
- Etwas 2
- Mäßig 3
- Ziemlich 4
- Sehr 5

7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in der vergangenen Woche?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Ich hatte keine Schmerzen 1
- Sehr leicht 2
- Leicht 3
- Mäßig 4
- Stark 5
- Sehr stark 6

8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in der vergangenen Woche bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Überhaupt nicht 1
 Ein bißchen 2
 Mäßig 3
 Ziemlich 4
 Sehr 5

9. In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in der vergangenen Woche gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht). Wie oft waren Sie in der vergangenen Woche...

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

BEFINDEN	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
a. ...voller Schwung?	1	2	3	4	5	6
b. ...sehr nervös?	1	2	3	4	5	6
c. ...so niedergeschlagen, daß Sie nichts aufheitern konnte?	1	2	3	4	5	6
d. ...ruhig und gelassen?	1	2	3	4	5	6
e. ...voller Energie?	1	2	3	4	5	6
f. ...entmutigt und traurig?	1	2	3	4	5	6
g. ...erschöpft?	1	2	3	4	5	6
h. ...glücklich?	1	2	3	4	5	6
i. ...müde?	1	2	3	4	5	6

10. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in der vergangenen Woche Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Immer 1
 Meistens 2
 Manchmal 3
 Selten 4
 Nie 5

11. Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

AUSSAGEN	Trifft ganz zu	Trifft weitgehend zu	Weiß nicht	Trifft weitgehend nicht zu	Trifft überhaupt nicht zu
a. Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	1	2	3	4	5
b. Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	1	2	3	4	5
c. Ich erwarte, daß meine Gesundheit nachläßt	1	2	3	4	5
d. Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	1	2	3	4	5

 Ort, Datum

 Unterschrift

7.1.14 Gastrointestinaler Lebensqualitätsindex

MULTICENTERSTUDIE GASTROINTESTINALE LYMPHOME II

Instrument zur Erfassung der Lebensqualität

Gastrointestinaler Lebensqualitätsindex nach Troidl, Wood-Dauphinee, Eypasch
(Eypasch et al. 1993)

In diesem Fragebogen geht es um die Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes.
Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im
Alltag zurechtkommen.

Bitte beantworten Sie jede der folgenden Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die
Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

Bitte kreuzen Sie immer nur eine Zahl an!

1. Wie häufig in den letzten 2 Wochen hatten Sie Schmerzen im Bauch?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)

2. Wie oft in den letzten 2 Wochen hat Sie Völlegefühl im Oberbauch gestört?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)

3. Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich belästigt durch Blähungen oder das
Gefühl, zuviel Luft im Bauch zu haben?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)

4. Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich durch Windabgang gestört?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)

5. Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich durch Rülpsen oder Aufstoßen belästigt?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)

6. Wie oft in den letzten 2 Wochen hatten Sie auffallende Magen- oder Darmgeräusche?
 die ganze Zeit meistens hin und wieder selten nie
 (0) (1) (2) (3) (4)
7. Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich durch häufigen Stuhlgang gestört?
 die ganze Zeit meistens hin und wieder selten nie
 (0) (1) (2) (3) (4)
8. Wie oft in den letzten 2 Wochen hatten Sie Spaß und Freude am Essen?
 die ganze Zeit meistens hin und wieder selten nie
 (4) (3) (2) (1)
9. Wie oft haben Sie bedingt durch Ihre Erkrankung auf Speisen, die Sie gerne essen, verzichten müssen?
 die ganze Zeit meistens hin und wieder selten nie
 (0) (1) (2) (3) (4)
10. Wie sind Sie während der letzten 2 Wochen mit dem alltäglichen Stress fertig geworden?
 sehr schlecht schlecht mäßig gut sehr gut
 (0) (1) (2) (3) (4)
11. Wie oft in den letzten 2 Wochen waren Sie traurig darüber, daß Sie krank sind?
 die ganze Zeit meistens hin und wieder selten nie
 (0) (1) (2) (3) (4)
12. Wie häufig in den letzten 2 Wochen waren sie nervös oder ängstlich wegen Ihrer Erkrankung?
 die ganze Zeit meistens hin und wieder selten nie
 (0) (1) (2) (3) (4)
13. Wie häufig in den letzten 2 Wochen waren Sie mit Ihrem Leben allgemein zufrieden?
 die ganze Zeit meistens hin und wieder selten nie
 (4) (3) (2) (2) (0)
14. Wie häufig waren Sie in den letzten 2 Wochen frustriert über Ihre Erkrankung?
 die ganze Zeit meistens hin und wieder selten nie
 (0) (1) (2) (3) (4)

15. Wie häufig in den letzten 2 Wochen haben Sie sich müde oder abgespannt gefühlt?
- | | | | | |
|----------------|----------|----------------|--------|-------|
| die ganze Zeit | meistens | hin und wieder | selten | nie |
| (0) | (1) | (2) | (3) | (4) |
16. Wie häufig haben Sie sich in den letzten 2 Wochen unwohl gefühlt?
- | | | | | |
|----------------|----------|----------------|--------|-------|
| die ganze Zeit | meistens | hin und wieder | selten | nie |
| (0) | (1) | (2) | (3) | (4) |
17. Wie oft während der letzten Woche (1 Woche!) sind Sie nachts aufgewacht?
- | | | | | |
|------------|----------------|----------------|----------------|-------|
| jede Nacht | 5 bis 6 Nächte | 3 bis 4 Nächte | 1 bis 2 Nächte | nie |
| (0) | (1) | (2) | (3) | (4) |
18. In welchem Maß hat Ihre Erkrankung zu störenden Veränderungen Ihres Aussehens geführt?
- | | | | | |
|------------|-------|-------|-------|-----------------|
| sehr stark | stark | mäßig | wenig | überhaupt nicht |
| (0) | (1) | (2) | (3) | (4) |
19. Wie sehr hat sich, bedingt durch die Erkrankung, Ihr allgemeiner Kräftezustand verschlechtert?
- | | | | | |
|------------|-------|-------|-------|-----------------|
| sehr stark | stark | mäßig | wenig | überhaupt nicht |
| (0) | (1) | (2) | (3) | (4) |
20. Wie sehr haben Sie, bedingt durch Ihre Erkrankung, Ihre Ausdauer verloren?
- | | | | | |
|------------|-------|-------|-------|-----------------|
| sehr stark | stark | mäßig | wenig | überhaupt nicht |
| (0) | (1) | (2) | (3) | (4) |
21. Wie sehr haben Sie durch Ihre Erkrankung Ihre Fitness verloren?
- | | | | | |
|------------|-------|-------|-------|-----------------|
| sehr stark | stark | mäßig | wenig | überhaupt nicht |
| (0) | (1) | (2) | (3) | (4) |
22. Haben Sie Ihre normalen Alltagsaktivitäten (z. B. Beruf, Schule, Haushalt) während der letzten 2 Wochen fortführen können?
- | | | | | |
|----------------|----------|----------------|--------|-------|
| die ganze Zeit | meistens | hin und wieder | selten | nie |
| (0) | (1) | (2) | (3) | (4) |

23. Haben Sie während der letzten 2 Wochen Ihre normalen Freizeitaktivitäten (Sport, Hobby usw.) fortführen können?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
(4)	(3)	(2)	(1)	(0)

24. Haben Sie sich während der letzten 2 Wochen durch die medizinische Behandlung sehr beeinträchtigt gefühlt?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
(4)	(3)	(2)	(1)	(0)

25. In welchem Ausmaß, hat sich das Verhältnis zu Ihnen nahestehenden Personen durch Ihre Erkrankung verändert?

sehr stark	stark	mäßig	wenig	überhaupt nicht
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)

26. In welchem Ausmaß ist Ihr Sexualleben durch Ihre Erkrankung beeinträchtigt?

sehr stark	stark	mäßig	wenig	überhaupt nicht
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)

27. Haben Sie sich in den letzten 2 Wochen durch Hochlaufen von Flüssigkeit oder Nahrung in den Mund beeinträchtigt gefühlt?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)

28. Wie oft in den letzten 2 Wochen haben Sie sich durch Ihre langsame Eßgeschwindigkeit beeinträchtigt gefühlt?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)

29. Wie oft in den letzten 2 Wochen haben Sie sich durch Beschwerden beim Schlucken Ihrer Nahrung beeinträchtigt gefühlt?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)

30. Wie oft in den letzten 2 Wochen wurden sie durch dringenden Stuhlgang belästigt?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)

31. Wie oft in den letzten 2 Wochen hat Durchfall sie belästigt?
- | | | | | |
|----------------|----------|----------------|--------|-------|
| die ganze Zeit | meistens | hin und wieder | selten | nie |
| (0) | (1) | (2) | (3) | (4) |
32. Wie oft in den letzten 2 Wochen hat Verstopfung Sie belästigt?
- | | | | | |
|----------------|----------|----------------|--------|-------|
| die ganze Zeit | meistens | hin und wieder | selten | nie |
| (0) | (1) | (2) | (3) | (4) |
33. Wie oft in den letzten 2 Wochen haben Sie sich durch Übelkeit beeinträchtigt gefühlt?
- | | | | | |
|----------------|----------|----------------|--------|-------|
| die ganze Zeit | meistens | hin und wieder | selten | nie |
| (0) | (1) | (2) | (3) | (4) |
34. Wie oft in den letzten 2 Wochen hat Blut im Stuhlgang sie beunruhigt?
- | | | | | |
|----------------|----------|----------------|--------|-------|
| die ganze Zeit | meistens | hin und wieder | selten | nie |
| (0) | (1) | (2) | (3) | (4) |
35. Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich durch Sodbrennen gestört?
- | | | | | |
|----------------|----------|----------------|--------|-------|
| die ganze Zeit | meistens | hin und wieder | selten | nie |
| (0) | (1) | (2) | (3) | (4) |
36. Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich durch ungewollten Stuhlabgang gestört?
- | | | | | |
|----------------|----------|----------------|--------|-------|
| die ganze Zeit | meistens | hin und wieder | selten | nie |
| (0) | (1) | (2) | (3) | (4) |

Ort, Datum

Unterschrift

7.1.15 Fragebogen zur Stuserhebung**MULTICENTERSTUDIE „GASTROINTESTINALE LYMPHOME II“****Universitätsklinikum Würzburg**

Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität

Studienzentrale „GI Lymphome“

Fr. Dr. Goebeler

Tel.: 0931-201-70840

Fax.: 0931-201-70841

Klinik und Poliklinik II

Klinikstr. 6-8

97070 Würzburg

Aktuelle Stuserhebung für Studienpatient:_____
Nachname, Vorname_____
Geburtsdatum**Letzter Status des Patienten:** lebend verstorben Patient lost to follow-upWenn **lebend**, dann:

Datum der letzten Vorstellung: _____

derzeitiger Krankheitsstatus:

 stabile Erkrankung partielle Remission komplette Remission MRD Rezidiv

Datum der Diagnose: _____

Therapie: _____

Erfolg der Therapie: _____

 Progression Sonstiges: _____

Datum der nächsten Vorstellung: _____

Wenn **verstorben**, dann:

Todesdatum: _____

Todesursache: _____

Lymphommanifestation bei Tod

Retrospektive Statuserhebung:

Datum der Diagnose: _____

Helicobacter pylori-Status: negativ
 positiv Eradikation am: _____

OP-Termin: _____

Tumorexzision
welche: _____

partielle distale Resektion

Gastrektomie mit SLA

andere: _____

Beginn der Radio-/Chemotherapie: _____

Nebenwirkungen, Unerwünschte Ereignisse,
Infektionen etc. während der Therapie: _____

Therapie-Ende: _____

Sonstiges: _____

Hausarzt-Adresse: _____

Es wäre sehr freundlich, wenn Sie, falls möglich, folgendes beilegen könnten:

- einen Arztbrief nach Therapieende
- einen aktuellen Arztbrief
- ggf. den OP-Bericht

Datum

Unterschrift (bitte in Druckschrift)

Stempel
S. Schramm

7.2 Abkürzungen

bcl 10	B-cell leucaemia/lymphoma 10 gene
CagA	cytotoxin-associated antigen
CHOP-Protokoll	Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon
CLL	chronisch lymphatische Leukämie
c-myc	Onkogen, Transkriptionsfaktor
CR	complete remission
DLBCL	diffus large B-cell lymphoma
FAS	Zelloberflächen-Rezeptor, Ligand
HP	Helicobacter pylori
HPV	Humanes Papilloma Virus
HSP 60	heat shock protein 60
HTLV-1	human T-cell leucaemia/lymphoma virus
IARC	International Agency for Research on Cancer
IFN	Interferon
LDH	Laktatdehydrogenase
LEL	lymphoepitheliale Läsionen
MAdCAM-1	mucosal addressin cell adhesin molecule
MALT	mucosa-associated lymphoid tissue
MRD	minimal residual disease
NC	no change
NHL	non-Hodgkin Lymphom
PCR	polymerase chain reaction
PD	progressive disease
PPI	Protonenpumpeninhibitor
PR	partielle Remission
REAL-Klassifikation	revised European-American lymphoma classification
TNFα	tumor necrosis factor α

7.3 Literaturverzeichnis

- Asaka, M., Dragosics, B. A.: *Helicobacter pylori* and gastric malignancies. (2004)
Helicobacter 9 (1) 35-41
- Berdel, W. E., Böhm, M., Classen, M., Diehl, V., Kochsiek, K., Schmiegel, W. (Hrsg.):
Classen/Diehl/Kochsiek – Innere Medizin. (2004) Urban und Fischer,
München/Jena; 764
- Breslin, N. P., Urbanski, S. J., Shaffer, E. A.: Mucosa-associated lymphoid tissue
(MALT) lymphoma manifesting as multiple lymphomatous polyposis of the
gastrointestinal tract. (1999) *The American Journal of Gastroenterology* 94 (9);
2540-2545
- Cavalli, F., Isaacson, P. G., Gascoyne, R. D., Zucca, E.: MALT lymphomas. (2001)
Hematology; 241-258
- D’Elios, M. M., Amedei, A., Benagiano, M., Azzurri, A., Del Prete, G.: *Helicobacter*
pylori, T-cells and cytokines: the ‘dangerous liaisons’. (2005) *FEMS*
Immunology and Medical Microbiology 44; 113-119
- Doglione, C., Wotherspoon, A. C., Moschini, A., De Boni, M., Isaacson, P. G.:
High incidence of primary gastric lymphoma in northeastern Italy. (1992)
The Lancet 339; 834-835
- Dooduijn, J., Buijt, I., Van der Holt, B., Steijaert, M., Uyl-De Groot, C., Sonneveld, P.:
Self-reported quality of life in elderly patients with aggressive non-Hodgkin’s
lymphoma treated with CHOP chemotherapy. (2005) *European Journal of*
Haematology 75; 116-123
- DSGL – Deutsche Studiengruppe Gastrointestinale Lymphome: Behandlung primärer
Lymphome des Magens / Therapieoptimierung in den Stadien I und II bei
indolenten und aggressiven Lymphomen. (2003), Studienprotokoll
- Eck, M., Greiner, A., Schmauß, B., Eck, H., Kolve, M., Fischbach, W., Strecker, P.,
Müller-Hermelink, H.-K.: Evaluation of *Helicobacter pylori* in gastric MALT-
type lymphoma: Differences between histologic and serologic diagnosis. (1999)
Modern Pathology 12 (12); 1148-1151

- Eypasch, E., Wood-Dauphinée, S., Williams, J.I., Ure, B., Neugebauer, E., Troidl, H.: Der Gastrointestinale Lebensqualitätsindex (GLQI). Ein klinimetrischer Index zur Befindlichkeitsmessung in der gastroenterologischen Chirurgie. (1993) *Der Chirurg* 64; 264-274
- Farinha, P., Gascoyne, R. D.: Helicobacter pylori and MALT lymphoma. (2005) *Gastroenterology* 128 (6); 1579-1605
- Ferti, A. D., Panani, A. D., Stamouli, M. I., Rondogianni, D. P., Raptis, S. A., Young, B. D.: M-FISH in gastric lymphoma. (2004) *Cancer Genetics and Cytogenetics* 155; 63-66
- Fischbach, W., Wilms, K.: Studienprotokoll der Multicenterstudie I: Gastrointestinale Lymphome – Teil I / Prospektive Untersuchung zu Diagnostik, histopathologischer Klassifikation, Therapie und Krankheitsverlauf primärer Non-Hodgkin-Lymphome des Magens. (1993)
- Fischbach, W., Bayerdörffer, E., Dragosics, B., Heise, W., Neubauer, A., Wilms, K.: Studienprotokoll der Multicenterstudie II: Gastrointestinale Lymphome / Integratives Konzept zur Behandlung niedrig- und hochmaligner primärer gastrointestinaler Lymphome. (1999)
- Fischbach, W., Dragosics, B., Kolve-Goebeler, M-E., Ohmann, C., Greiner, A., Yang, Q., Böhm, S., Verreet, P., Horstmann, O., Busch, M., Dühmke, E., Müller-Hermelink, H-K., Wilms, K. for the German-Austrian Gastrointestinal Lymphoma Study Group: Primary gastric B-cell lymphoma: Results of a prospective multicenter study. (2000) *Gastroenterology* 119; 1191-1202
- Fischbach, W., Goebeler-Kolve, M., Starostik, P., Greiner, A., Müller-Hermelink, H-K.: „Minimal residual low-gastric MALT-type lymphoma after eradication of Helicobacter pylori”. (2002) *The Lancet* 360 (9332); 547-548
- Fischbach, W., Goebeler-Kolve, M-E., Dragosics, B., Greiner, A., Stolte, M.: Long term outcome of patients with gastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive Helicobacter pylori eradication therapy: experience from a large prospective series. (2004) *Gut* 53; 34-37
- Fischbach, W., Chan, A. O-O., Wong, B. C-W.: Helicobacter pylori and gastric malignancies. (2005) *Helicobacter* 10 (1); 34-39

- Franco, M., Rugge, M., D'Andrea, E., Mescoli, C., Menin, C., Farinati, F.: Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and *Helicobacter pylori*: Scratch and win. (2005) *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 40; 115-119
- Fung, C. Y., Grossbard, M. L., Linggood, R. M., Younger, J., Flieder, A., Harris, N. L., Graeme-Cook, F.: Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach / Long term outcome after local treatment. (1999) *Cancer* 85; 9-17
- Georgopoulos, S., Triantafylou, K., Fameni, M., Kitsanta, P., Spiliadi, C., Anagnostou, D., Ladas, S. D.: Molecular analysis of B-cell clonality in *Helicobacter pylori* gastritis. (2005) *Digestive Diseases and Sciences* 50 (9); 1616-1620
- Harris, N.L., Jaffe, E.S., Stein, H., Banks, P.M., Chan, J.K.C., Cleary, M.L., Delsol, G., DeWolf-Peters, C., Falini, B., Gatter, K.C., Grogan, T.M., Isaacson, P.G., Knowles, D.M., Mason, D.U., Müller-Hermelink, H.-K., Pileri, S., Piris M.A., Ralfkiaer, E., Warnke R.A.: A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. (1994) *Blood* 84; 1361-1392
- Harris, N.L., Jaffe, E.S., Diebold, J., Flandrin, G., Müller-Hermelink, H.-K., Vardiman, J., Lister, T.A., Bloomfield, C.D.: The World Health Organisation classification of neoplastic diseases of the haematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. (1999) *Annals of Oncology* 10; 1419-1432
- Houghton, JM., Wang, T. C.: *Helicobacter pylori* and gastric cancer: A new paradigm for inflammation-associated epithelial cancer. (2005) *Gastroenterology* 128 (6); 1567-1578
- Isaacson, P. G.: Update on MALT lymphomas. (2005) *Best Practice and Research Clinical Haematology* 18 (1); 57-68
- Isaacson, P. G., Du, M-Q.: Gastrointestinal lymphoma: Where morphology meets molecular biology. (2005) *The Journal of Pathology* 205 (2); 255-274
- Janulaityte-Günther, D., Kupcinkas, L., Pavilonis, A., Valuckas, K., Andersen, L. P., Wadström, T.: *Helicobacter pylori* antibodies and gastric cancer: a gender related difference. *FEMS Immunology and Medical Microbiology* (2005) 44; 191-195

- Koch, P., Del Valle, F., Berdel, W.E., Willich, N.A., Reers, B., Hiddemann, B., Grothaus-Pinke, B., Reinartz, G., Brockmann, J., Temmesfeld, A., Schmitz, R., Rube, C., Probst, A., Jaenke, G., Bodenstern, H., Junker, A., Pott, C., Schultze, J., Heinecke, A., Parwaresch, R., Tiemann, M. for the German Multicenter Study Group: Primary gastrointestinal Non-Hodgkin's Lymphoma: I. Anatomic and histologic distribution, clinical features, and survival data of 371 patients registered in the German multicenter study GIT NHL 01/92. (2001) *Journal of Clinical Oncology* 19 (18); 3861-3873
- Koch, P., Del Valle, F., Berdel, W.E., Willich, N.A., Reers, B., Hiddemann, B., Grothaus-Pinke, B., Reinartz, G., Brockmann, J., Temmesfeld, A., Schmitz, R., Rube, C., Probst, A., Jaenke, G., Bodenstern, H., Junker, A., Pott, C., Schultze, J., Heinecke, A., Parwaresch, R., Tiemann, M. for the German Multicenter Study Group: Primary gastrointestinal Non-Hodgkin's Lymphoma: II. Combined surgical and conservative or conservative management only in localized gastric lymphoma - Results of the prospective German multicenter study GIT NHL 01/92. (2001) *Journal of Clinical Oncology* 19 (18); 3874-3883
- Kolve, M., Fischbach, W., Greiner, A., Wilms, K.: Differences in endoscopic and clinicopathological features of primary and secondary gastric non-Hodgkin's lymphoma. (1999) *Gastrointestinal Endoscopy* 49 (3); 307-315
- Maes, B., De Wolf-Peeters, C.: Marginal zone cell lymphoma: An update on recent advances. (2002) *Histopathology* 40 (2); 117-126
- Marshall, B. J., Warren, J. R.: Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. (1983) *The Lancet* 8336; 1273-1275
- Marshall, B. J., Warren, J. R.: Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. (1984) *The Lancet* 8390; 1311-1315
- Masahiro, A., Dragosics, B.A.: Helicobacter pylori and Gastric Malignancies. (2004) *Helicobacter* 9 (1): 35-41
- Morgner, A., Lehn, N., Andersen, L.P., Thiede, C., Bennedsen, M., Trebesius, K., Neubauer, B., Neubauer, A., Stolte, M., Bayerdörffer, E.: Helicobacter heilmannii-associated primary gastric low-grade MALT lymphoma: Complete remission after curing the infection. (2000) *Gastroenterology* 118; 821-828

- Morgner, A., Miehle, S., Fischbach, W., Schmitt, W., Müller-Hermelink, H.-K., Greiner, A., Thiede, C., Schetelig, J., Neubauer, A., Stolte, M., Ehninger, G., Bayerdörffer, E.: Complete remission of primary high-grade B-cell gastric lymphoma after cure of *Helicobacter pylori*. (2001) *Journal of Clinical Oncology* 19; 2041-2048
- Müller, A. M. S., Ihosrt, G., Mertelsmann, R., Engelhardt, M.: Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology. (2005) *Annals of Hematology* 84; 1-12
- Musshoff, K.: Klinische Stadieneinteilung der Nicht-Hodgkin-Lymphome. (1977) *Strahlentherapie* 153 (4); 218-221
- Nakamura, S., Matsumoto, T., Suekane, H., Nakamura, S., Matsumoto, H., Esaki, M., Yao, T., Iida, M.: Long-term clinical outcome of *Helicobacter pylori* eradication for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with a reference to second-line treatment. (2005) *Cancer* 104; 532-540
- Nardone, G., Morgner, A.: *Helicobacter pylori* and gastric malignancies. (2003) *Helicobacter* 8 (1); 44-52
- Okiyama, Y., Matsuzawa, K., Hidaka, E., Sano, K., Akamatsu, T., Ota, H.: *Helicobacter heilmannii* infection: Clinical, endoscopic and histopathological features in Japanese patients. (2005) *Pathology International* 55; 398-404
- Parsonnet, J., Hansen, S., Rodriguez, L., Gelb, A., Warnke, R., Jellum, E., Orentreich, N., Vogelstein, J. H., Friedman, G. D.: *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. (1994) *The New England Journal of Medicine* 330 (18); 1267-1271
- Pileri, S. A., Zinani, P. L., Pileri Jr, A., Bendandi, M.: Indolent lymphoma: The pathologist's viewpoint. (2004) *Annals of Oncology* 15; 12-18
- Raderer, Streubel, B., Wöhrer, S., Häfner, M., Chott, A.: Successful antibiotic treatment of *Helicobacter pylori* negative gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphomas. (2006) *Gut* 55; 616-618

- Roggero, E., Zucca, E., Pinotti, G., Pascarella, A., Capella, C., Savio, A., Pedrinis, E., Paterlini, A., Venco, A., Cavalli, A.: Eradication of *Helicobacter pylori* infection in primary low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. (1995) *Annals of Internal Medicine* 122 (10); 767-769
- Ruskoné-Fourmestreaux, A., Lavergne, A., Aegerter, P. H., Megraud, F., Palazzo, L., de Mascarel, A., Molina, T., Rambaud, J-C. L.: Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti-*Helicobacter pylori* treatment. (2001) *Gut* 48; 297-303
- Schechter, N. R., Yahalom, J.: Low-grade MALT lymphoma of the stomach: A review of treatment options. (2000) *International Journal of Oncology. Biology. Physics.* 46 (5); 1093-1103
- Sepulveda, A. R., Coelho, L. G. V.: *Helicobacter pylori* and gastric malignancies. (2002) *Helicobacter* 7 (1); 37-42
- Stephens, J., Smith, J.: Treatment of primary gastric lymphoma and gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. (1998) *Journal of the American College of Surgeons* 187 (3); 312-320
- Stiefelhagen, P.: Gastroenterologische Onkologie. (2005) *Der Internist* 46; 216-226
- Stolte, M., Wellens, E.; Bethke, B., Ritter, M., Eidt, H.: *Helicobacter heilmannii* (formerly *Gastrosspirillum hominis*) gastritis: An infection transmitted by animals? (1994) *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 29; 1061-1064
- Stolte, M., Fischbach, W., Dragosics, B., Bayerdörffer, E., Müller-Hermelink, H-K.: *Helicobacter-pylori*-Eradikation bei niedrigmalignen Magenlymphomen des MALT: Weitere Studien erforderlich. (1997) *Deutsches Ärzteblatt* 94 [Heft 14]; A-926-927
- Takenaka, R., Yokota, K., Mizuno, M., Okada, H., Toyokawa, T., Yamasaki, R., Yoshino, T., Sugiyama, T., Asaka, M., Shiratori, Y., Oguma, K.: Serum Antibodies to *Helicobacter pylori* and its heat-shock protein 60 correlate with the response of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma to eradication of *H. pylori*. (2004) *Helicobacter* 9 (3); 194-200

- Thiede, C., Wündisch, T., Alpen, B., Neubauer, B., Morgner, A., Schmitz, A., Ehninger, G., Stolte, M., Bayerdörffer, E., Neubauer, A.: Long-term persistence of monoclonal B-cells after cure of *Helicobacter pylori* infection and complete histologic remission in gastric mucosa-associated lymphoid tissue B-cell lymphoma. (2001) *Journal of Clinical Oncology* 19 (6); 1600-1609
- Tsang, R. W., Gospodarowicz, M. K., Pintilie, M., Wells, W., Hodgson, D. C., Sun, A., Crump, M., Patterson, B. J.: Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome. (2003) *Journal of Clinical Oncology* 21 (22); 4157-4164
- Vaillant, J-C., Ruskoné-Fourmestraux, A., Aegerter, P., Gayet, B., Rambaud, J-C., Valleur, P., Parc, R.: Management and long-term results of surgery for localized gastric lymphoma. (2000) *The American Journal of Surgery* 179; 216-222
- Wotherspoon A.C., Doglioni, C., Diss, T.C.: Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. (1993) *The Lancet* 342; 75-77
- Wündisch, T., Thiede, C., Morgner, A.: Long-term follow-up of gastric MALT I lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication. (2005) *Journal of clinical Oncology* 23 (31); 8018-8024
- Yoshino, T., Kunihiro, O., Kobayashi, K., Mannami, T., Okadad, H., Mizuno, M., Yamadori, I., Kondo, E., Akagi, T.: Clinicopathological features of gastric mucosa associated lymphoid tissue (MALT) lymphomas: high grade transformation and comparison with diffuse large B-cell lymphomas without MALT lymphoma features. (2000) *Journal of Pathology* 53; 187-190
- Ziniani, P. L.: Lymphoma: Diagnosis, staging, natural history, and treatment strategies. (2005) *Seminars in Oncology* 32 (1); 4-10
- Zucca, E., Conconi, A., Pedrinis, E., Cortelazzo, S., Motta, T., Gospodarowicz, M. K., Patterson, B. J., Ferreri, A. J. M., Ponzoni, M., Devizzi, L., Giardini, R., Pinotti, G., Capelly, C., Zinani, P. L., Pileri, S., López-Guillermo, A., Campo, E., Ambrosetti, A., Baldini, L., Cavalli, F.: Nongastric marginal B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. (2003) *Blood* 101 (7); 22489-2495

Danksagung

Ich möchte an dieser Stelle all jenen Danke sagen, durch deren Unterstützung diese Arbeit erst möglich geworden ist:

Ich danke an erster Stelle Herrn Prof. Dr. W. Fischbach für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas und für die Unterstützung, die Motivation und das persönliche Interesse als Doktorvater an und während der gesamten Arbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Frau Dr. M. Goebeler, in der ich eine sympathische und kompetente Ansprechpartnerin hatte, die sich für meine Fragen immer spontan Zeit genommen hat und mit der ich jederzeit gerne zusammengearbeitet habe.

Danken möchte ich auch Herrn U. Stefenelli vom Fachinstitut für Statistik, Würzburg, für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Weiterer Dank gilt den Mitarbeiterinnen der Studienzentrale im Bereich Hämatologie/Onkologie der Medizinischen Klinik und Poliklinik II der Universität Würzburg, die immer ein offenes Ohr und ein freundliches Wort für mich hatten.

Nicht zuletzt aber danke ich von ganzem Herzen meinen Eltern, die mich mein Leben lang unterstützt haben. Ich weiß, dass ich mich immer auf sie verlassen kann und bin ihnen dafür zutiefst dankbar.

Lebenslauf

Name: Stefanie Schramm

Geburtsdatum: 4. Juli 1981

Geburtsort: Coburg

Eltern: Kristina Schramm, Verwaltungsangestellte
Herbert Schramm, Versicherungsfachwirt

Familienstand: ledig

Schulbildung: Grundschule Coburg-Scheuerfeld: 1988 – 1992
Gymnasium Albertinum Coburg: 1992 – 2001

Schulabschluss: Allgemeine Hochschulreife, Abitur 2001

Studium: WS 2001/2002: Biologie (Diplom), Universität Würzburg
SS 2002 – 2008 : Humanmedizin, Universität Würzburg

Famulaturen: 13.09.2004 – 12.10.2004 Allgemein Chirurgie, Klinikum Coburg
28.02.2005 – 29.03.2005 Kinderarztpraxis M. Zimmer, Coburg
01.03.2006 – 31.03.2006 Universitätsfrauenklinik Würzburg
11.09.2006 – 25.09.2006 Universitätshautklinik Würzburg
01.10.2006 – 15.10.2006 Anästhesie, Missionsärztliches Institut,
Würzburg

Praktisches

Jahr: 26.02.2007 – 17.06.2007 Chirurgie, Spital Saanen / Schweiz
18.06.2007 – 07.10.2007 Innere Medizin, Klinikum Coburg
08.10.2007 – 27.01.2008 Frauenklinik, Klinikum Coburg

Approbation
als Ärztin : 21.05.2008

Seit 09/2008: Assistenzärztin in der Medizinischen Klinik 6, Klinikum
Nürnberg Nord, Schwerpunkt Gastroenterologie, Hepatologie,
Endokrinologie, Diabetologie, Ernährung