

**Untersuchungen zum Stellenwert zeitlich gestaffelter  
Nachsorgekontrollen des Remissionsstatus in der Behandlung  
von Kindern und Jugendlichen mit reifen B-Zell Non-Hodgkin  
Lymphomen**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der  
Justus-Liebig-Universität  
Gießen

vorgelegt von: Rosenbusch, Christine Karin  
aus Bremen

Gießen 2018



---

Aus dem Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin  
Abteilung Pädiatrische Hämatologie und Onkologie  
Leiter: Prof. Dr. Dieter Körholz  
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität  
Gießen

1. Gutachter: Prof. Dr. Alfred Reiter
2. Gutachter: Prof. Dr. Mathias Rummel

Tag der Disputation: 13.05.2019



---

## Inhalt

1	Einleitung.....	1
1.1	Non-Hodgkin-Lymphome, Ersterkrankung .....	2
1.1.1	Begriff, Epidemiologie, Ätiologie .....	2
1.1.2	Diagnostik.....	4
1.1.3	Die NHL-BFM Studien .....	5
1.1.4	Stadieneinteilung und Therapie .....	6
1.1.5	Prognostische Faktoren der Erstbehandlung .....	8
1.2	B-Zell Non-Hodgkin-Lymphome, Rezidivkrankung.....	10
1.2.1	Allgemein.....	10
1.2.2	Rezidivtherapie.....	10
1.2.3	Prognostische Faktoren der Rezidivkrankung.....	11
1.3	Fragestellung.....	13
2	Patienten und Methoden .....	14
2.1	Studiendesign.....	14
2.2	Patienten .....	14
2.2.1	Ein- und Ausschlusskriterien der NHL-BFM Therapiestudien.....	15
2.2.2	Ersttherapie .....	17
2.2.3	Rezidivtherapie.....	19
2.2.4	Nachsorgeprogramm der NHL-BFM Therapiestudien für B-NHL Patienten .....	20
2.3	Definitionen .....	21
2.4	Statistische Methoden .....	22
3	Ergebnisse .....	24
3.1	Rezidivinzidenzen 1986-2008 .....	24
3.2	Patientencharakteristika .....	24
3.2.1	Beste erreichte Remissionsstatus vor Rezidivdiagnose.....	26
3.2.2	Rezidivzeitpunkt .....	26
3.2.3	Rezidivlokalisierung.....	29
3.2.4	Anlass der Rezidivfeststellung.....	30

---

3.2.5	Anlass der Rezidivfeststellung und Rezidivzeitpunkt für den Zeitraum der regulären Nachsorge.....	31
3.2.6	Anlass der Rezidivfeststellung und Rezidivlokalisierung für den Zeitraum der regulären Nachsorge.....	32
3.3	Überleben nach Rezidiv .....	34
3.3.1	Überleben nach histologischen Subtypen .....	34
3.3.2	Überleben nach Alter bei Rezidivdiagnose.....	35
3.3.3	Überleben nach Geschlecht .....	35
3.3.4	Überleben nach Erkrankungsstadium bei Erstdiagnose .....	37
3.3.5	Überleben nach Erreichtem Remissionsstatus vor Rezidiveintritt .....	37
3.3.6	Überleben nach Rezidivzeitpunkt .....	38
3.3.7	Überleben nach der Rezidivlokalisierung.....	41
3.3.8	Überleben nach Anlass der Rezidivfeststellung .....	43
3.3.9	Überleben im Zeitverlauf .....	47
4	Diskussion .....	51
4.1	Evaluation der Nachsorgeuntersuchungen für das Gesamtkollektiv ....	55
4.2	Evaluation der Nachsorgeuntersuchungen für die histologischen Subtypen .....	57
5	Schlussfolgerungen und Ausblick.....	67
6	Zusammenfassung.....	68
7	Abstract .....	70
8	Abkürzungsverzeichnis.....	72
9	Abbildungsverzeichnis.....	73
10	Tabellenverzeichnis.....	75
11	Literaturverzeichnis .....	76
12	Anhang.....	85
12.1	Therapieelemente der Ersttherapie (A, B, AA, BB, CC) .....	85
12.2	Ereignismeldebogen (B-NHL 04 Protokoll).....	86
12.3	Rezidiv-Fragebogen: Anlass der Rezidivfeststellung.....	87
13	Publikationsverzeichnis/Kongressbeiträge .....	89
14	Erklärung zur Dissertation .....	90
15	Danksagung .....	91





---

## 1 Einleitung

Das Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) ist mit einer relativen Häufigkeit von 6,3% die vierthäufigste maligne Erkrankung des Kindes- und Jugendalters in Deutschland (Kaatsch P 2016). Abgegrenzt werden reife von unreifen NHL ausgehend von der B- oder T-Zell-Linie. Diese Arbeit befasst sich mit reifen B-Zell Lymphomen, die mit 60% den größten Anteil der NHL des Kindesalters ausmachen (Burkhardt, *et al* 2005, Cairo, *et al* 2005, Sandlund, *et al* 1996). Noch vor 40 Jahren verstarb mit 75% bis 90% ein Großteil der Patienten mit Diagnose eines NHL (Landberg, *et al* 1975, Lemerle, *et al* 1975). Mit Einführung der Kombinationschemotherapie und der Behandlung nach histologischen Subtypen können heutzutage über 80% der Kinder, die an einem NHL erkranken, geheilt werden (Atra, *et al* 2000, Cairo, *et al* 2007, Patte 2010, Pillon, *et al* 2016, Reiter 2013, Tsurusawa, *et al* 2014). Patienten mit initial unzureichendem Therapieansprechen oder mit Entwicklung eines Rückfalls (Rezidiv) haben mit Überlebensraten von 20-50% eine schlechte Prognose (Anoop, *et al* 2012, Fujita, *et al* 2008, Griffin, *et al* 2009, Gross, *et al* 2010, Jourdain, *et al* 2015, Osumi, *et al* 2016, Tsurusawa, *et al* 2014).

Bei Patienten mit reifem B-NHL, die ein Rezidiv erleiden, tritt dieses sehr früh auf, in der Mehrzahl der Fälle innerhalb von sechs Monaten nach Ende der Initialtherapie auf (Attarbaschi, *et al* 2005, Pillon, *et al* 2016).

Die Protokolle der Therapiestudien zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit reifen B-NHL enthalten obligat engmaschige, zeitlich gestaffelte Nachsorgekontrollen des Remissionsstatus der Patienten. Diese sind mit einem erheblichen Aufwand verbunden und mit einem hohen Angstpotential für Patienten und Angehörige besetzt.

Ziel dieser Arbeit ist es, den Stellenwert protokollarisch festgelegter Kontrolluntersuchungen des Tumorstatus während und insbesondere nach der Therapie für die Diagnosestellung von Rezidiven bei Patienten, die mit reifem B-NHL in den Therapiestudien der NHL-BFM Studiengruppe behandelt wurden, zu prüfen. Ein besonderes Augenmerk soll dabei darauf gerichtet werden, ob Patienten, deren Rezidiv im Rahmen einer planmäßigen Nachsorgeuntersuchung festgestellt wird, eine bessere Überlebenschance haben als Patienten mit Rezidivdiagnosestellung durch Symptom-initiierte Diagnostik außerhalb der planmäßigen Nachsorge. Es existieren keine Studien zur Evaluation der Nachsorge kindlicher NHL.

---

## 1.1 Non-Hodgkin-Lymphome, Ersterkrankung

### 1.1.1 Begriff, Epidemiologie, Ätiologie

Die NHL des Kindesalters sind hochmaligne Erkrankungen des lymphatischen Systems, welche durch eine ausgeprägte Heterogenität gekennzeichnet sind. Die Inzidenz der NHL in Deutschland liegt bei 147 pro 1.000.000 Kinder unter 15 Jahren (Kaatsch P 2016). Die in dieser Altersgruppe am häufigsten vorkommenden histologischen Subtypen der reifen B-NHL sind das BL und dessen leukämische Form (B-AL), welche durch einen Blastenanteil im Knochenmark von über 25% definiert ist, die diffus großzelligen B-Zell-Lymphome (DLBCL) und primär mediastinale B-Zell-Lymphome (PMLBL). Nicht Gegenstand dieser Arbeit sind lymphoblastische Lymphome (LB) sowie anaplastisch großzellige Lymphome (ALCL). Die NHL des Kindesalters unterscheiden sich in der Inzidenz, der Biologie, der Behandlung und der Prognose erheblich zu den NHL des Erwachsenenalters. Im Gegensatz zu Erwachsenen, bei denen ein initialer Befall der Lymphknoten charakteristisch ist, finden sich bei Kindern vornehmlich extranodale Manifestationen (Patte 2002, Sandlund, *et al* 1996). In einem Drittel der Fälle ist das Abdomen befallen. Regelmäßig sind das Mediastinum und der Kopf-/ Halsbereich betroffen (Sandlund, *et al* 1996). Jungen haben ein dreimal höheres Erkrankungsrisiko als Mädchen (Kaatsch P 2016). Mit zunehmendem Lebensalter steigt das Risiko an einem NHL zu erkranken. Patienten mit reifzelligen B-Zell-Lymphomen sind bei Diagnosestellung im Mittel 11,6 Jahre alt (Kaatsch P 2016).

Risikofaktoren für die Entstehung eines NHL sind angeborene Immundefekte wie das Nijmegen Breakage Syndrom (Bienemann, *et al* 2011) oder die Ataxia Teleangiectasia (Morrell, *et al* 1986). Des Weiteren gelten die immunsuppressive Therapie nach Organtransplantation (Filipovich, *et al* 1992) und erworbene Immundefekte wie eine Infektion mit dem HI-Virus (Biggar, *et al* 2000) als auslösende Faktoren. Lymphome werden auch als Zweitmalignom nach vorangegangener Chemotherapie beobachtet (Klein, *et al* 2003). Eine Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) ist typisch für das endemische BL, welches vornehmlich in Afrika vorkommt. In den USA und Mitteleuropa findet sich hingegen bei 10-15% der Patienten eine begleitende EBV-Infektion, so dass hierzulande weitere ursächliche Mechanismen vorhanden sein müssen (Hsu and Glaser 2000). Des Weiteren korreliert die mütterliche Exposition mit Pestiziden während der Schwangerschaft mit dem kindlichen Risiko an einem NHL zu erkranken (Buckley, *et al* 2000).

Nachfolgend sind die 3 häufigsten B-NHL-Subtypen kurz charakterisiert.

---

### Burkitt Lymphom (BL) und leukämische Form (B-AL)

Das BL ist das aggressivste Lymphom des Kindesalters. Die Mehrzahl der Patienten zeigt bei Diagnosestellung einen ausgedehnten Tumorbefund (Murphy 1980). Epidemiologisch werden eine endemische, eine HIV-assoziierte sowie eine sporadisch vorkommende Variante unterschieden. Die sporadische Form des Burkitt Lymphoms ist die in Europa dominierende. Der Anteil der BL an allen NHLs des Kindesalters liegt bei etwa 40% (Sandlund, *et al* 1996). Charakteristisch für BL ist eine deutliche Knabenwendigkeit von 4,5:1 (männlich:weiblich). Das durchschnittliche Erkrankungsalter beträgt 8,4 Jahre (Burkhardt, *et al* 2005). In Korrelation mit einer extrem kurzen Tumorverdopplungszeit von theoretisch 25 Stunden (Iversen, *et al* 1974) treten Rezidive der BL in der Regel früh auf. Demnach kann ein Patient, der 12 Monate nach Beendigung der Therapie keine Anzeichen eines Rezidivs aufweist, nach Meinung einiger Autoren als geheilt angesehen werden (Patte 2002).

### Diffus Großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)

Die DLBCL machen einen Anteil von 12% aller NHL aus (Reiter, *et al* 2006). Weniger häufig als bei den anderen Untergruppen der NHL sind das Knochenmark oder das zentrale Nervensystem betroffen. Die Inzidenz der DLBCL steigt mit zunehmendem Alter. Ein DLBCL ist im Kleinkindalter äußerst selten. Im Mittel sind die Patienten bei Diagnosestellung 11,4 bzw. 11,7 Jahre alt (Burkhardt, *et al* 2005, Pillon, *et al* 2016). Im Gegensatz zu den Burkitt Lymphomen zeigt sich bei DLBCL Patienten mit 1,7:1 bzw. 2,1:1 (männlich:weiblich) eine schwächer ausgeprägte Dominanz des männlichen Geschlechtes (Burkhardt, *et al* 2005, Pillon, *et al* 2016). Die DLBCL werden unterteilt in centroblastische, immunoblastische-, plasmoblastische, anaplastische sowie T-Zell-reiche B-Zell-Lymphome (Reiter and Klapper 2008).

### Primär Mediastinales Großzelliges B-Zell Lymphom (PMLBL)

Die PMLBL sind mit einer Häufigkeit von 2% eine selten auftretende Form der NHL und finden ihren Ursprung im thymischen Gewebe (Seidemann, *et al* 2003). Vormalig als Untergruppe der DLBCL klassifiziert, bildet das PMLBL gemäß der WHO seit 2001 eine eigenständige Untergruppe der B-Zell Lymphome (Gaulard, *et al* 2008). Eine Abgrenzung der PMLBL von DLBCL erfolgt durch histopathologische und genetische Besonderheiten, ein Überwiegen des weiblichen Geschlechtes (1:0,9, weiblich:männlich) sowie ein schlechteres Therapieansprechen und eine schlechtere Prognose in der Ersterkrankung. Patienten mit histologischer Diagnose eines PMLBL sind mit durchschnittlich 13,2 Jahren bzw. 15,7 Jahren bei Diagnosestellung signifikant

---

älter als Patienten anderer B-NHL Subtypen (Burkhardt, *et al* 2005, Gerrard, *et al* 2013). Fast die Hälfte aller Patienten zeigte bei Diagnosestellung einen ausschließlichen Befall des Mediastinums. Ein ZNS- oder Knochenmarkbefall tritt selten auf (Seidemann, *et al* 2003).

### 1.1.2 Diagnostik

Essentiell für eine effektive Behandlung der NHL-Patienten ist die exakte initiale Diagnostik und Klassifikation des Lymphoms. Wie sich früh herausstellte hat die Unterteilung in die verschiedenen biologischen Subklassen einen erheblichen Einfluss auf die jeweilige Therapiestrategie (Anderson, *et al* 1983, Muller-Wehrich, *et al* 1982, Muller-Wehrich, *et al* 1984). Die Zuordnung eines falschen NHL Subtyps ist für betreffende Patienten mit einer schlechten Prognose verbunden (Reiter, *et al* 1995). Um Fehldiagnosen zu minimieren, ist zusätzlich zu der lokalen Begutachtung die Diagnose der Referenzinstitutionen (Referenzpathologie, -morphologie) einzuholen (Wilson, *et al* 1984).

Die diagnostische Abklärung von Knochenmarkspunktat, Liquor, Pleuraerguss oder Aszites erfolgt mit Hilfe der Immunologie und der Zytomorphologie. Biopsisch gesichertes Tumormaterial wird histologisch beziehungsweise immunhistochemisch aufgearbeitet. In einigen Fällen ist zudem eine molekulargenetische Untersuchung indiziert.

#### Zytologie

Domäne der Zytologie ist die Diagnosestellung von Burkitt-Lymphomen, die ein einheitliches, monomorphes Infiltrat mittelgroßer lymphatischer Zellen (Wilson, *et al* 1987) mit basophilem vacuolisiertem Zytoplasma zeigen (Perkins 2000).

#### Histomorphologie

Morphologische Merkmale der Burkitt-Lymphome sind eine diffuse Infiltration undifferenzierter Zellen und das Bild des „Sternenhimmels“. Dieser entsteht durch große Makrophagen, welche für die Phagozytose apoptotischer Zellen zuständig sind (Perkins 2000). Bei den DLBCL findet sich hingegen eine Proliferation großer lymphatischer Zellen (Stein, *et al* 2008). Kennzeichnend für PMLBL ist eine Sklerose variablen Ausmaßes, die zu einer irregulären Unterteilung der lymphatischen Zellen führt (Seidemann, *et al* 2003).

---

### Immunphänotyp

Immunphänotypische Analysen aller reifen B-NHL ergeben ein negatives Ergebnis für den Vorläuferzellmarker TdT. Universelle B-Zell-Marker hingegen sind CD19, CD20, CD22 und CD79a. Oberflächenimmunglobuline können bei Burkitt Lymphomen, B-AL und DLBCLs nachgewiesen werden. Burkitt Lymphome sind zu nahezu 100% positiv für den Proliferationsmarker Ki67 (Leoncini, *et al* 2008). Für DLBCL ist eine Wachstumsrate zwischen 70 und 80% typisch (Stein, *et al* 2008). Per Definition sind bei den PMLBL Immunglobuline negativ (Gaulard, *et al* 2008).

### Molekulargenetik

Auf molekulargenetischer Ebene sind Translokationen charakteristisch für B-Zell-Lymphome. Burkitt-Lymphome sind zu 80% mit der Translokation t(8;14)(q24;q32) assoziiert. Seltener Translokationen stellen t(2;8)(p11;q24) sowie t(8;22)(q24;q11) dar (Goldsby and Carroll 1998). Folge der Translokation ist eine Deregulation des Proto-Onkogens c-myc auf Chromosom 8. Beteiligt sind entweder auf dem Chromosom 14 die Gene der schweren Kette der Immunglobuline (IgH) oder die Immunglobulinleichtkettengene  $\kappa$  beziehungsweise  $\lambda$  auf Chromosom 2 bzw. 22. Das c-Myc hat einen wachstumssteigernden Effekt auf die Zelle, indem es in die Steuerung des Zell-Zyklus eingreift und somit eine Lymphoproliferation auslöst (Lindstrom and Wiman 2002). Die häufigste Translokation der DLBCL betrifft das BCL6 Gen. Seltener betroffen sind BCL2 und Myc (Stein, *et al* 2008). Unter PMLBL zeigen sich äußerst selten Veränderungen der Gene BCL2, BCL6 und Myc (Gaulard, *et al* 2008). Der Signalweg der Gene NF-B und JAK/STAT ist bei Patienten mit Diagnose eines PMLBL aktiviert (Steidl, *et al* 2011).

#### **1.1.3 Die NHL-BFM Studien**

In Deutschland werden 97% der an NHL erkrankten Kinder und Jugendlichen unter 15 Jahren im Rahmen von kooperativen multizentrischen Therapiestudien behandelt (Kaatsch P 2016). Die nahezu vollständige Rekrutierung der NHL-Patienten ermöglicht die Erprobung und Optimierung verschiedener Therapiestrategien. Die NHL-BFM Gruppe (Non-Hodgkin-Lymphom-Berlin-Frankfurt-Münster-Gruppe) führt multizentrische Studien innerhalb Deutschlands, Österreichs, der Schweiz und der Tschechischen Republik durch. Das erste NHL-BFM-Protokoll entstand 1975 unter Leitung von Prof. Dr. Riehm/Berlin (Reiter 2013).

---

#### 1.1.4 Stadieneinteilung und Therapie

Unbehandelt verläuft ein Non-Hodgkin-Lymphom tödlich. Heutige Therapiestrategien konzentrieren sich auf eine Kombination verschiedener Zytostatika mit unterschiedlichen Wirkprinzipien. Die Chemotherapie-Kurse mit einer Dauer von 4 bis 7 Tagen werden in kurzen Intervallen appliziert. Stets erfolgt auch eine intrathekale Therapie, um ein Rezidiv im zentralen Nervensystem zu verhindern.

Zentrale Bestandteile der NHL-Therapie sind Steroide (Dexamethason), Vincristin, Cyclophosphamid oder Ifosphamid, Metothrexat (MTX), Cytarabin, Doxorubicin, Etoposide und die intrathekale Dreifachtherapie mit MTX, Cytarabin und Prednisolon. Durch eine Steigerung der MTX-Dosis und -Infusionsdauer konnte eine signifikante Reduktion der Rezidivrate bei Patienten fortgeschrittener Erkrankungsstadien erreicht werden (Muller-Wehrich, *et al* 1984, Reiter, *et al* 1995).

Heutige Therapieregime erweisen sich als äußerst effektiv mit ereignisfreien Überlebensraten von bis zu 90% (Atra, *et al* 2000, Cairo, *et al* 2007, Patte 2010, Pillon, *et al* 2016, Reiter 2013, Tsurusawa, *et al* 2014). Die Therapienebenwirkungen sind erheblich. Ausgeprägte Mukosiden des Gastrointestinaltraktes sowie Neutropenien können zu schweren systemischen Infektionen führen (Reiter 2007). Toxisch bedingte Todesfälle stellen mit einem Anteil von 1,4% (Patte, *et al* 2001, Pillon, *et al* 2016), 2,0% (Reiter 2013) bzw. 3% (Cairo, *et al* 2007) aller Patienten nach wie vor ein beachtliches Risiko dar.

Patienten mit reifen B-NHL werden stadienabhängig verschiedenen Therapiegruppen zugeteilt. Einfluss auf die Stratifikation nehmen die durch Laktatdehydrogenase (LDH) quantifizierte Tumormasse und der Resektionsstatus. Die Stadieneinteilung erfolgt nach der St. Jude Klassifikation für Non-Hodgkin-Lymphome des Kindesalters (Murphy 1980), wobei je nach Tumorausbreitung vier Stadien unterschieden werden (Tab. 1.).

Studienabhängig weisen 20% bis 40% aller NHL des Kindesalters ein Stadium I oder II auf, welches mit einem ereignisfreien Überleben (EFS) von über 90% einhergeht. Ein Stadium III wird in 40% bis 50% der Fälle diagnostiziert und ist mit einem EFS um 90% verbunden. Ein Stadium IV inklusive B-AL Patienten liegt in 20% bis 30% der Fälle mit einem EFS von 75% bis 85% vor (Patte, *et al* 2001, Reiter, *et al* 1999, Tsurusawa, *et al* 2014, Woessmann, *et al* 2005).

**Tab. 1: St. Jude Stadieneinteilung (Murphy 1980)**

Stadium	Murphy
I	Ein einzelner nodaler oder extranodaler Tumor ohne lokale Ausbreitung, mit Ausnahme von mediastinalen, abdominalen und epiduralen Lokalisationen.
II	Mehrere nodale und/oder extranodale Manifestationen auf derselben Seite des Zwerchfells mit oder ohne lokale Ausbreitung. Lokalisierte resektable abdominale Tumoren. Nicht: mediastinale, epidurale oder ausgedehnte nicht resektable abdominale Lokalisationen.
III	Lokalisationen auf beiden Seiten des Zwerchfells, alle thorakalen Manifestationen (Mediastinum, Thymus, Pleura), alle ausgedehnten nicht resektablen abdominalen Manifestationen, Epiduralbefall.
IV	Befall des Knochenmarks (< 25%) und/oder des ZNS

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass Patienten mit dem Subtyp BL und Patienten mit dem Subtyp DLBCL unter derselben Therapie ähnlich gute Ergebnisse erzielen. Sie werden folglich nach einheitlichen Protokollen behandelt (Magrath, *et al* 1996, Patte, *et al* 2001, Reiter, *et al* 1995, Reiter, *et al* 1999). Patienten mit dem Subtyp PMLBL wurden aufgrund ihres sporadischen Vorkommens lange Zeit nicht in einer eigenen Therapiegruppe behandelt, sondern in die Gruppe der DLBCL-Patienten miteinbezogen (Lones, *et al* 2000, Patte, *et al* 2001).

Die Strahlentherapie besitzt vornehmlich historischen Wert. Es konnte bewiesen werden, dass für Patienten niedriger Stadien (I und II) kurze chemotherapeutische Behandlungen ohne Bestrahlung der Primärlokalisierung ausreichend sind und die toxischen Nebenwirkungen der Radiotherapie so vermieden werden können. Ein ausreichendes Ansprechen ohne Strahlentherapie konnte auch für Patienten mit fortgeschrittenen Krankheitsstadien (III und IV) belegt werden (Murphy and Hustu 1980, Reiter, *et al* 1995, Patte, *et al* 2001, Reiter 2013, Reiter, *et al* 1999, Woessmann, *et al* 2005). Analog zu diesen Erfahrungen wurde auch bei Patienten mit initialem ZNS-Befall die Strahlentherapie erfolgreich durch eine intensiviertere intrathekale Therapie ersetzt.

Eine radikale chirurgische Intervention ist unter Berücksichtigung der Infektionsgefahr, Verzögerung der systemischen Therapie sowie dem vermehrten Auftreten von lokalen Rezidiven nicht von Nutzen (Reiter, *et al* 1994).

Der Einsatz des monoklonalen anti-CD20 Antikörpers Rituximab bildet einen vielversprechenden Ansatz, um für die Patienten sowohl die Prognose der

---

Ersterkrankung als auch die der Rezidivkrankung zu verbessern. Rituximab wirkt sowohl über eine Antikörper- und komplementabhängige Zytotoxizität, als auch über die Auslösung einer Apoptose und eine Sensibilisierung gegenüber der Chemotherapie (Pinkerton 1999). Lang- und kurzfristige Auswirkungen auf die humorale Immunität pädiatrischer Patienten sind noch nicht ausreichend untersucht (Worch, *et al* 2015). In einer Phase II Studie der NHL BFM Studiengruppe zeigte die einmalige Gabe von Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>) bei neu diagnostizierten Patienten mit B-NHL eine Ansprechrate von 41,4% (Meinhardt, *et al* 2010), eine Dosissteigerung auf 700 mg/m<sup>2</sup> führte hingegen nicht zu einer Steigerung der Ansprechrate (41,5%, Lisfeld, *et al* 2012). Die angestrebte Ansprechrate von 65% wurde nicht erreicht. Akute Therapie Nebenwirkungen sind häufig, Langzeitnebenwirkungen wurden bis dato nicht dokumentiert. Therapiebedingte Todesfälle traten nicht auf (Meinhardt, *et al* 2010). Eine prospektive Studie der nordamerikanischen Arbeitsgruppe COG berichtete nach Applikation von 4 bzw. 6 Dosen Rituximab ein 2-Jahres EFS von 96% für intermediäre Risikopatienten und 86% für Hochrisikopatienten. Schwerwiegende Nebenwirkungen der Rituximabtherapie wurden nicht beobachtet (Cairo, *et al* 2010). Eine weitere Untersuchung von Patienten mit Diagnose reifer B-Zell-NHL der intermediären Risikogruppe ergab ein 3-Jahres-EFS von 93% mit Rituximab als Bestandteil der Ersttherapie gegenüber einem 5-Jahres-EFS von 84% für eine historische Kontrollgruppe ohne Rituximab (Goldman, *et al* 2013).

Aus vorläufigen Ergebnissen der ersten Phase III Studie, der internationalen Kooperation „Inter-B-NHL Ritux 2010“ konnte gezeigt werden, dass eine zusätzliche Applikation von 6 Dosen Rituximab zu der LMB Standardchemotherapie einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten hatte. In einer Interim-Analyse zeigte sich ein 1-Jahres Überleben von 94.2% (88.5-97.2) mit Rituximab vs. 81.5% (73.0-87.8) ohne Rituximab (p=0.006, Minard-Colin, *et al* 2016). Im Zuge derselben Studie konnte kein positiver Effekt von einer um Rituximab ergänzten Chemotherapie (DA-EPOCH-R) für Patienten mit dem Subtyp PMLBL gezeigt werden (Burke, *et al* 2017).

### **1.1.5 Prognostische Faktoren der Erstbehandlung**

Das Überleben von B-NHL Patienten im Rahmen der Erstbehandlung wird durch verschiedene prognostische Faktoren beeinflusst. Die prognostische Wertigkeit jedes Parameters ist dabei in Abhängigkeit zu der jeweilig durchgeführten Therapie zu sehen und folglich nicht ohne weiteres auf andere Therapiestrategien zu übertragen. Tabelle

2 fasst mit einer negativen Prognose assoziierte Faktoren für Patienten mit reifem B-NHL zusammen. Subtypenspezifische Besonderheiten werden berücksichtigt.

**Tab. 2: Prognostisch ungünstige Faktoren der Ersterkrankung von Patienten mit Diagnose eines B-NHL**

Prognostischer Faktor
Stadium III und IV/generalisierte Stadien <sup>8,14</sup>
LDH > 500 U/L <sup>2,5,6,7,11,12,13,14</sup>
Verspätetes oder unvollständiges Ansprechen <sup>1,5,8</sup>
ZNS-Befall <sup>1,2,3,4,6,14</sup>
KM-Befall <sup>11</sup> Alter >15 Jahre (EFS) <sup>1,11</sup>
Histologische Diagnose PMLBL <sup>7,12</sup>
Burkitt Patienten: chromosomale Veränderung: 7q, 13q und 22q <sup>10</sup>
DLBCL Patienten: weiblich > 14 Jahre <sup>6</sup>
Burkitt/DLBCL Patienten: MDD positiv <sup>14</sup>

Abkürzungen: LDH = Laktatdehydrogenase; ZNS = Zentrales Nervensystem;

KM = Knochenmark; MDD = Minimal Disseminierte Disease;

<sup>1</sup>(Patte, *et al* 2001), <sup>2</sup>(Reiter, *et al* 1999), <sup>3</sup>(Bowman, *et al* 1996), <sup>4</sup>(Cairo, *et al* 2007), <sup>5</sup>(Patte, *et al* 2007), <sup>6</sup>(Burkhardt, *et al* 2005), <sup>7</sup>(Seidemann, *et al* 2003), <sup>8</sup>(Reiter, *et al* 1995), <sup>9</sup>(Murphy, *et al* 1989), <sup>10</sup>(Onciu, *et al* 2006), <sup>11</sup>(Cairo, *et al* 2003b), <sup>12</sup>(Gerrard, *et al* 2013), <sup>13</sup>(Burkhardt, *et al* 2011), <sup>14</sup>(Pillon, *et al* 2016)

Zunehmende Bedeutung gewinnt die Bestimmung des minimal disseminierten Befalls (minimal disseminated disease=MDD) mittels LD-PCR (Long Distance Polymerase Chain Reaction). Unter pädiatrischen Patienten mit Diagnose von Burkitt Lymphomen wurde MDD im Knochenmark bzw. im Tumorgewebe in retrospektiven Studien als negativ prognostischer Parameter identifiziert (Mussolin, *et al* 2003, Mussolin, *et al* 2011, Shiramizu, *et al* 2011) und in einer aktuellen Studie bestätigt. Das 5-Jahres Überleben MDD-positiver und MDD-negativer Patienten war signifikant unterschiedlich (74±7% vs. 90±3%, p=0,03). Ein positiver MDD Status bei Diagnosestellung bildete im Rahmen einer multivariaten Analyse den einzigen prognostischen Einflussfaktor für ein progressfreies Überleben (p=0,04, Pillon, *et al* 2016). Die Bedeutung des MDD wird aktuell im Rahmen der internationalen Studie „Inter-B-NHL Ritux 2010“ (=Intergroup trial for children or adolescents with B-cell NHL or B-AL: evaluation of Rituximab efficacy and safety in high risk patients) an drei Therapiezeitpunkten getestet. Es besteht die Hoffnung frühzeitig Patienten zu identifizieren, die von einer intensivierten Initialtherapie profitieren (Protokoll Inter-B-NHL Ritux 2010).

---

## 1.2 B-Zell Non-Hodgkin-Lymphome, Rezidivkrankung

### 1.2.1 Allgemein

Der Anteil an B-NHL Patienten, die nach Initialtherapie ein Rezidiv erleiden, liegt bei 6% bis 15% (Pillon, *et al* 2016, Patte, *et al* 2007, Reiter, *et al* 1999, Tsurusawa, *et al* 2014, Woessmann, *et al* 2005). Rezidive können sich an jeder Stelle des Körpers manifestieren. Vor Einführung einer gezielten ZNS Prophylaxe traten regelmäßig Rezidive in diesem Kompartiment auf. Durch Einführung der Hochdosis MTX Therapie konnte die Häufigkeit von ZNS Rezidiven deutlich reduziert werden (Patte, *et al* 1991).

### 1.2.2 Rezidivtherapie

Für Patienten mit Rezidiv eines Burkitt/B-AL, DLBCL oder PMLBL existieren keine in klinischen Studien geprüften Therapieprotokolle. Zur Orientierung dienen Ergebnisse zumeist kleiner Patientenkollektive verschiedener Arbeitsgruppen. Ziel der Rezidivtherapie ist das Erreichen einer kompletten Remission mit nachfolgender SZT. Ohne SZT sind die Überlebenschancen in der Rezidivkrankung minimal (Anoop, *et al* 2012, Fujita, *et al* 2008, Griffin, *et al* 2009). Im Rahmen der NHL-BFM 95 Studie wurde für Patienten mit Rezidiv eines B-NHL eine Rezidivtherapie mit einer Reinduktion mit den Therapiekursen CC und AA mit nachfolgender Megadosis-Chemotherapie sowie autologem hämatopoetischen Stammzellrescue empfohlen (Reiter 1996).

#### Remissionsinduktion

Griffin *et al.* berichteten bei Patienten mit Rezidiv eines Burkitt/B-AL bzw. eines DLBCL ein Therapieansprechen von 60% (12/20) durch Kombination von Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid (R-ICE) (Griffin, *et al* 2009). Durch den Einsatz von R-ICE konnte in 72% (16/22) der Patienten mit rezidivierendem B-NHL (22 Burkitt/B-AL, 9 DLBCL, 2 Andere NHL) in einer retrospektiven Auswertung ein Therapieansprechen beobachtet werden (Osumi, *et al* 2016). Die Applikation von 4 Dosen Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>/Dosis) in Kombination mit mindestens zwei Zyklen CYVE (Hochdosis Cytarabin, Etoposid) oder ICE (Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid) war im Rahmen einer retrospektiven Auswertung der britischen Arbeitsgruppe gegenüber der Applikation geringerer Rituximab Dosen mit einem verbessertem Outcome verbunden (Anoop, *et al* 2012).

---

### Stammzelltransplantation

Eine erreichte zweite komplette Remission ist für die Patienten ohne anschließende SZT von kurzer Dauer. Eine SZT für Rezidivpatienten ohne erneutes Therapieansprechen erbringt keinen Vorteil (Fujita, *et al* 2008, Ladenstein, *et al* 1997, Philip, *et al* 1993).

Die Entscheidung zur Durchführung einer SZT mit eigenen (autologen) oder fremden Stammzellen (allogenen) obliegt verschiedenen Aspekten. Vorteil der autologen Transplantation ist die geringere Toxizität und folglich geringere Rate an tödlichen Therapiekomplicationen (Peniket, *et al* 2003). Vorteil der allogenen SZT ist das verminderte Risiko weiterer Rezidive durch Einwirken der Spenderzellen auf den Tumor (Graft-versus-Lymphom Effekt). Allerdings wird der positive Graft-versus-Lymphom Effekt der allogenen SZT durch eine, im Vergleich zur autologen SZT, erhöhte Therapietoxizität vermindert (Jones, *et al* 1991).

Gross *et al.* konnten anhand einer retrospektiven Auswertung von 93 pädiatrischen Patienten mit BL- und DLBCL-Rezidiven keinen Überlebensvorteil für autolog oder allogene transplantierte Patienten belegen (Gross, *et al* 2010).

Die British Children's Cancer Study Group (CCSG) zeigte für 33 pädiatrische B-NHL Patienten (16 DLBCL, 12 BL, 1 PMLBL, 4 B-ALL) retrospektiv einen Überlebensvorteil für autolog stammzelltransplantierte Rezidivpatienten. Die Zahl der allogenen transplantierten Patienten war gering, sodass zu dem Nutzen allogener Transplantationen keine Aussage getroffen werden konnten (Anoop, *et al* 2012).

Für die histologische Subgruppe DLBCL ergaben sich Hinweise, dass autologe Stammzelltransplantationen in der Rezidivkrankung von Nutzen sind (Woessmann and Reiter 2012).

### **1.2.3 Prognostische Faktoren der Rezidivkrankung**

Prognostische Faktoren der Rezidivkrankung sind mit Einschränkungen bewertbar. Zugrundeliegende Daten sind auf der Basis geringer Fallzahlen oder einer Heterogenität der histologischen Subtypen, beispielsweise unter Einschluss lymphoblastischer Lymphome (LB) und anaplastisch großzelliger Lymphome (ALCL), erhoben. Dies erschwert die Aussagekraft der vorhandenen Daten. Eine Übersicht der prognostischen Parameter für Patienten mit einer Rezidivkrankung liefert Tabelle 3.

**Tab. 3: Prognostische Faktoren der Rezidivkrankung und Quellen mit Angabe der Anzahl der Patienten mit Diagnose eines NHL**

Quelle	Anzahl Patienten (n=)	Prognostische Faktoren	p
(Anoop, <i>et al</i> 2012)	33 (16 DLBCL, 12 BL, 1 PMLBL, 4 B-AL)	Frühes Rezidiv (<6 Monate) (-) kein Ansprechen auf Ersttherapie (-) Ansprechen auf Rezidivtherapie (+)	0,04 <0,001
(Atra, <i>et al</i> 2001)	26 (B-NHL, k.A. der histolog. Subtypen)	Rezidiv < 6 Mon. nach ED (-) intensive Ersttherapie (-)	-
(Attarbaschi, <i>et al</i> 2005)	9 (7 BL/B-AL, 1 DLBCL, 1 PMLBL)	Frühes Rezidiv (-) kein Ansprechen auf Ersttherapie (-)	-
(Griffin, <i>et al</i> 2009)	20 (14 BL/B-AL, 6 DLBCL)	Kein Ansprechen auf Rezidivtherapie (-)	0.001
(Gross, <i>et al</i> 2010)	182 (41 BL, 52 DLBCL, 53 LB, 36 ALCL)	Keine Komplette Remission vor SZT als Teil der Rezidivtherapie (-)	<0.01
(Jourdain, <i>et al</i> 2015)	67 (57 BL, 6 DLBCL, 4 PMLBL)	Histologie DLBCL, PMLBL (+), Rezidiv > 6 Mon. nach ED (+), LDH <2-facher Normwert (+)	0,012 0,04 0,005

Abkürzungen: „+“ = positiver prognostischer Faktor; „-“, = negativer prognostischer Faktor; ED = Erstdiagnose; SZT = Stammzelltransplantation

Von prognostischer Relevanz ist für Patienten ein fehlendes Therapieansprechen. Dies gilt sowohl in der Erst- (Attarbaschi, *et al* 2005) als auch in der Rezidivtherapie (Anoop, *et al* 2012, Griffin, *et al* 2009). Ein früher Rezidivzeitpunkt (Attarbaschi *et al* 2005) sowie eine intensive Ersttherapie (Atra *et al.* 2001) sind für die Patienten mit einer negativen Prognose assoziiert. Die Art der Stammzelltransplantation (Gross, *et al* 2010) oder die Verzögerung bzw. Modifikation der Ersttherapie (Atra, *et al* 2001) zeigen für Patienten keine prognostische Relevanz. Die histologische Diagnose DLBCL bzw. PMLBL und die Applikation von Rituximab in der Rezidivtherapie sind für die betroffenen Patienten mit einem Überlebensvorteil verbunden (Anoop, *et al* 2012).

---

### 1.3 Fragestellung

Wie einleitend beschrieben, ist die Datenlage zu Rezidiverkrankungen reifer B-Zell Non-Hodgkin-Lymphome im Kindes- und Jugendalter aufgrund des seltenen Auftretens spärlich. Die bislang verfügbaren Daten zur Evaluation prognostischer Faktoren beruhen auf kleinen Stichproben mit maximal 93 Patienten. Häufig sind die Patientenkollektive zu klein, um Aussagen zu den einzelnen Subtypen treffen zu können (Tab. 3). Mit Hilfe dieser Arbeit sollen alle Patienten mit reifen B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom Rezidiven der B-NHL Studien der Jahre 1986 bis 2008 evaluiert werden. Von besonderem Interesse ist die Bedeutung der Nachsorgeuntersuchungen.

- 1.) Welcher Anteil der Rezidive wird durch die protokollarisch vorgegebenen regelmäßigen Kontrolluntersuchungen des Tumorstatus während bzw. nach Therapie erfasst und welcher Anteil durch symptom-induzierte Untersuchungen bei Verdacht auf ein Rezidiv?
- 2.) Hat die Erfassung des (noch asymptomatischen) Rezidivs durch vorgegebene Nachkontrollen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Rezidiv?

---

## **2 Patienten und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Die vorliegende retrospektive Auswertung basiert auf den, der NHL-Studienzentrale in Gießen vorliegenden Daten der NHL-BFM Patienten mit Erstdiagnose in der Zeit vom 01.10.1986 bis 31.12.2008. Die Daten wurden von den behandelnden Kliniken, nach schriftlichem Einverständnis der Patienten und/oder Sorgeberechtigten, zur Verfügung gestellt. Alle relevanten Informationen zu Diagnose, Therapie der Ersterkrankung und Follow-up wurden durch die Dokumentare der NHL-BFM-Studienzentrale in einer SAS-Datenbank erfasst. Für Patienten mit einer Rezidivkrankung wurde das Diagnosedatum, die Lokalisation sowie die Parameter „Therapie geplant/durchgeführt: ja/nein“ und „Patient verstorben: ja (Todesdatum)/nein“ erfasst. Exemplarisch ist im Anhang der Ereignismeldebogen aus dem B-NHL 04-Protokoll eingefügt (12.2).

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden nach erneuter Aktendurchsicht erstmals umfangreiche Daten zu Patienten mit einer Rezidivkrankung in einer für diesen Zweck erstellten Excel-Datenbank erfasst. Aus den Patientenakten wurden für die Ersterkrankung die Basisparameter Alter und Geschlecht, die histologische Diagnose, die Lymphomlokalisierung, der Therapiezeitpunkt und die Behandlungsdauer erhoben. Für die Rezidivkrankung wurden für die betroffenen Patienten die Lokalisation und der Remissionsstatus ermittelt. Informationen wurden aus Arztbriefen und dokumentierten Untersuchungsbefunden entnommen.

Fehlende Informationen wurden durch einen, speziell für diese Arbeit entwickelten, Dokumentationsbogen von den jeweiligen Studienkliniken erfragt (12.3). Es wurde erfasst, ob die Rezidivkrankung der Patienten während des Zwischenstaging der Ersterkrankung, während des Therapieabschluss-Stagings, während der regulären Nachsorge oder durch außerplanmäßige Diagnostik in Folge rezidivverdächtiger Beschwerden (Tumorsymptomatik) diagnostiziert wurde. Der SAS-Datenbank wurden das initiale Krankheitsstadium, das Rezidivdatum sowie das letzte Untersuchungs- bzw. Todesdatum der Patienten entnommen.

### **2.2 Patienten**

In diese Arbeit flossen alle 202 Patienten mit einem B-NHL/B-AL ein, die vom 01.10.1986 bis zum 31.12.2008 in die kooperativen Therapiestudien NHL-BFM-86,

---

NHL-BFM-90, NHL-BFM-95 und B-NHL-BFM-04 behandelt wurden und in der Folge ein Rezidiv ihrer Erkrankung erlitten.

Zwei Patienten wurden nachträglich aufgrund einer Fehldiagnose der Ersterkrankung ausgeschlossen. Zu einem Patienten waren unzureichende Informationen verfügbar, sodass schließlich 199 Patienten ausgewertet wurden.

Die 199 Patienten wurden in 63 Studienkliniken in Deutschland (n=51), Österreich (n=6), der Schweiz (n=4), der Tschechischen Republik (n=1) und Dänemark (n=1) behandelt.

Die Therapiestudien NHL-BFM 86, 90,95 und 04 waren prospektive, stratifizierte, multizentrische Therapiestudien im Mandat der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. Für jede Studie lag ein zustimmendes Ethikvotum der Ethikkommission der Institution des jeweiligen Studienleiters vor:

ALL/NHL BFM 86 Studie, Studienleiter Prof. Dr. Riehm, Votum der Ethikkommission der Medizinischen Hochschule Hannover vom 23.09.1986, kein Aktenzeichen.

NHL BFM 90 Studie, Studienleiter Dr. Reiter, Votum der Ethikkommission der Medizinischen Hochschule Hannover vom 06.02.1991, Nr. 466.

NHL BFM 95 Studie, Studienleiter Priv. Doz. Dr. Reiter, Votum der Ethikkommission der Medizinischen Hochschule Hannover vom 08.11.1995, Nr. 1257.

NHL BFM 04 Studie, Studienleiter Prof. Dr. Reiter, Votum der Ethikkommission der Justus Liebig Universität Gießen vom 19.02.2004, Aktenzeichen: 28/04.

### **2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien der NHL-BFM Therapiestudien**

Einschlusskriterien für Studienpatienten:

- Neu diagnostiziertes Non-Hodgkin Lymphom bzw. B-AL
- Die Diagnose "malignes Non-Hodgkin-Lymphom" kann mindestens durch die histologische u./o. zytomorphologische Untersuchung als gesichert angesehen werden. Eingeschlossen in diese Untersuchung von Rezidivpatienten wurden nur die Patienten mit neu diagnostiziertem, histologisch/immunhistochemisch oder zytomorphologisch/immunologisch gesicherten reifen B-NHL oder B-AL
- Behandlung in einer der teilnehmenden Studienkliniken
- Schriftliche Zustimmung zur Aufnahme des Patienten in die Therapiestudie und zur Datenweitergabe und -verarbeitung durch die Sorgeberechtigten und, falls zutreffend, durch den einsichtsfähigen Patienten
- Diagnosestellung vor dem 19. Geburtstag
- Beginn der Protokolltherapie innerhalb der Laufzeit der Studie

- 
- keine gleichzeitige Teilnahme an einer anderen Studie. Ausnahme: Patienten der Studie B-NHL-BFM04 konnten an der Phase II Studie Rituximab-Window vor Chemotherapie teilnehmen
  - Eine Schwangerschaft ist ausgeschlossen und Mütter haben abgestillt. Kontrazeption bei Frauen im gebärfähigen Alter (NHL BFM 04)

Beobachtungspatienten:

- schwerer Immundefekt, HIV/AIDS
- Es besteht eine andere Vorerkrankung, die eine protokollgerechte Therapie nicht zulässt
- Die Krankheit stellt ein Rezidiv eines zuvor nicht erkannten Non-Hodgkin-Lymphoms dar, das inadäquat behandelt wurde
- Der Patient erhielt vor Beginn der Protokolltherapie eine signifikante Vortherapie. Es fehlen Ausgangsdaten, die für eine protokollgemäße Therapie notwendig sind (z.B. Diagnose der Subentität und Zuordnung zur Therapiegruppe oder des Therapiezweiges nicht möglich bzw. falsch)
- Tod vor Beginn des protokollgemäßen "work up"
- Es liegen relevante Abweichungen von der Protokolltherapie vor, die nicht durch Therapienebenwirkungen u./o. Komplikationen des Krankheitsverlaufs begründet sind

Von den 199 Rezidivpatienten dieser Auswertung erfüllten 168 die Kriterien für Studienpatienten, 31 waren Beobachtungspatienten (BP). Die Gründe für den Status BP sind in nachfolgender Tabelle aufgeführt (Tab. 4).

**Tab. 4: Gründe für den Status Beobachtungspatient (BP), n=31**

Gründe für den Status BP	Anzahl Patienten
<b>Immundefekt (angeboren/erworben)</b>	<b>9</b>
Louis-Bar-Syndrom	1
Nijmegen-Breakage-Syndrom	3
Lewandowsky-Lutz-Syndrom	1
Hyper-IgE-Syndrom	1
nicht näher benannt	2
AIDS	1
<b>Inadäquate Therapie</b>	<b>5</b>
Falsche Therapiestratifizierung	3
Signifikante Protokollverletzung	1
Therapie ohne Omayo-Reservoir (NHL-BFM 90)	1
<b>Therapiereduktion bei Vorerkrankung (HUS)</b>	<b>1</b>
<b>Signifikante Vortherapie</b>	<b>11</b>
<b>Sonstiges</b>	<b>5</b>
Alter $\geq 19$ Jahre	1
Pilotpatient	2
Behandlung in Nicht-Studien-Klinik	2

Abkürzung: HUS = Hämolytisch-urämisches Syndrom

Sowohl Studien- als auch Beobachtungspatienten waren Gegenstand der vorliegenden Auswertung. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einem Zweitmalignom (n=4) oder einem Lymphom nach Organtransplantation (PTLD=Post-transplant lymphoproliferative disorder; n=6).

### 2.2.2 Ersttherapie

Die Therapie der Patienten wurde risikoangepasst durchgeführt. Die Stratifizierung in die Therapiearme erfolgte nach Stadium der Erkrankung, dem Resektionsgrad der initialen Operation sowie ab der Studie NHL-BFM 90 nach der initialen LDH (Tab. 5).

**Tab. 5: Kriterien für die Definition der Therapiezeigwe der NHL-BFM Studien 86, 90, 95 und 04 (Quelle: NHL-BFM Therapieprotokolle)**

Therapiestudie	Therapiezeigwe	Resektion	Kriterien
NHL-BFM 86	SRG	Komplett	Stadium I und komplett resezierbares Stadium II nicht resezierbares Stadium II und Stadium III Stadium IV und B-AL
	RG	Nicht resezierbar	
	Stadium IV/B-AL		
NHL-BFM 90	R1	Komplett	Ausschließlich extraabdominaler Befall Abdominaler Befall und LDH < 500 U/L Abdominaler Befall und LDH > 500 U/L ZNS-, KM-, multilokulärer Skelettbefall od. B-AL
	R2	Inkomplett	
	R3	Inkomplett	
NHL-BFM 95	R1	Komplett	Stadium I+II Stadium III und LDH <500 U/l Stadium III und LDH 500 - < 1000 U/l Stadium IV+B-AL und LDH < 1000 und ZNS - Stadium III und LDH ≥1000 U/l Stadium IV+B-AL u. LDH ≥1000 U/l o./u. ZNS+
	R2	Inkomplett	
	R3	Inkomplett	
	NHL-BFM 95 - R4	Inkomplett	
B-NHL-BFM 04	R1	Komplett	Stadium I + II Stadium III und LDH <500 U/l Stadium III und LDH 500 U/l bis < 1.000 U/l Stadium IV/B-AL und LDH < 1.000 U/l und ZNS- Stadium III und LDH ≥ 1.000 U/l Stadium IV/B-AL und LDH ≥1.000 U/l u./o. ZNS+
	R2	Inkomplett	
	R3	Inkomplett	
	R4	Inkomplett	

Abkürzungen: B-AL = Burkitt Leukämie; LDH = Laktatdehydrogenase; U/l = Units pro Liter; ZNS = Zentrales Nervensystem; KM = Knochenmark; „ZNS+“ = ZNS-positiv; „ZNS-“ = ZNS-negativ

Die Therapie bestand für die Patienten aus einer 5-tägigen Vorphase („V“) (mit Ausnahme des Therapiezeigwes R1 in NHL-BFM 95 und 04) und 2 bis 6

Therapiekurse „A“ und „B“ und den intensivierten Blöcken „AA“ und „BB“. „CC“-Blöcke wurden ab der Studie NHL-BFM 90 für Patienten mit ungenügendem Therapieansprechen eingeführt. Ab der Studie NHL-BFM 95 erhielten alle Patienten der intensiven Therapiebranche (R3 und R4) „CC“-Blöcke. Tabelle 6 gibt eine Übersicht über die Therapiebranche der einzelnen Therapiestudien. Die Zusammensetzung der Therapieelemente A, B, AA, BB, CC ist im Anhang 12.1. aufgeführt.

**Tab. 6: Therapiebranche der NHL-BFM Studien 86, 90, 95 und 04 (Quelle: NHL-BFM Therapieprotokolle)**

Studie / Therapiebranche	Therapieelemente
NHL-BFM 86 - SRG	V, A, B, A
NHL-BFM 86 - RG	V, A, B, A, B, A, B
NHL-BFM 86 - IV	V, AA, BB, AA, BB, AA, BB
NHL-BFM 90 - R1	V, A, B
NHL-BFM 90 - R2	V, AA, BB, AA, BB
NHL-BFM 90 - R3 (ZNS+)	V, AA, BB(z), AA(z), BB(z), AA(z), BB(z)
NHL-BFM 95 - R1	AA 4/24, BB 4/24
NHL-BFM 95 - R2	V, A 4/24, B 4/24, A 4/24, B 4/24
NHL-BFM 95 - R3	V, AA 4/24, BB 4/24, CC, AA 4/24, BB 4/24
NHL-BFM 95 - R4	V, AA 4/24, BB 4/24, CC, AA 4/24, BB 4/24, CC
NHL-BFM 04 - R1	A4, B4
NHL-BFM 04 - R2	V, A4, B4, A4, B4
NHL-BFM 04 - R3	V, AA24, BB24, CC, AA24, BB24
NHL-BFM 04 - R4 (ZNS+)	V, AA24 (z1), BB24 (z1), CC, AA24 (z2), BB24 (z2), CC
NHL-BFM 04 - PMLBL, LDH<500 U/L	V, A24, B24, A24, B24, A24, B24
NHL-BFM 04 - PMLBL, LDH>500 U/L	V, AA24, BB24, CC, AA24, BB24, CC, BB24

Abkürzungen: „ZNS+“ = Zentralnervensystem positiv; LDH = Laktatdehydrogenase; „U/L“ = Units pro Liter

### 2.2.3 Rezidivtherapie

Wie einleitend dargestellt, existiert bis heute kein etabliertes, in prospektiven Studien geprüfetes Therapieprotokoll für Patienten mit einem B-NHL Rezidiv. Das Therapieprotokoll der Studie NHL-BFM 95 enthielt eine Expertenempfehlung der Studienkommission zur Behandlung von Rezidivpatienten mit B-NHL/B-AL, die bei einem Teil der Patienten der Studie NHL-BFM 95 und der Nachfolgestudie B-NHL-BFM 04 durchgeführt wurde. Die Rezidivtherapie umfasste die Therapieelemente CC-AA-BB (Anhang 12.1). Patienten mit ausreichendem Therapieansprechen erhielten eine Hochdosis Chemotherapie mit Busulfan, Etoposid und Cyclophosphamid (bei ZNS-

---

Beteiligung Thiotepa) und eine autologe Blutstammzelltransplantation. Eine autologe Blutstammzelltransplantation war in der Vorgängerstudie NHL-BFM 90 Protokollbestandteil für Patienten mit unvollständigem Therapieansprechen nach 3 Kursen und erwies sich dort als machbar und wirksam (Reiter, *et al* 1999). Dieses Regime wurde bei der Mehrzahl der Patienten der vorliegenden Studie als individuelle Therapieentscheidung angewendet.

Mit dem Ziel einer verbesserten Überlebenschance der Patienten ergaben sich im Laufe des Studienzeitraumes von 1986 bis 2008 erhebliche Änderungen der individuellen Therapieempfehlungen. Im Laufe der letzten Jahre hat sich eine Kombination aus Rituximab, hochintensiver Chemotherapie (verschiedenste Regime) und autologer oder allogener Stammzelltransplantation durchgesetzt. Aufgrund der großen Divergenz der durchgeführten Rezidivtherapien wurde auf eine Erhebung der Therapiebestandteile verzichtet. Eine sinnvolle Auswertung war nicht möglich.

#### **2.2.4 Nachsorgeprogramm der NHL-BFM Therapiestudien für B-NHL Patienten**

Nach Abschluss der onkologischen Ersttherapie werden die Patienten in die Nachsorge übernommen. Das protokollarische Nachsorgeprogramm der NHL-BFM Studien (Tab. 7) hat das Ziel Rezidivkrankungen möglichst frühzeitig zu detektieren und potentielle Spätfolgen zu erfassen. Das Nachsorgeprogramm ist primär auf die Detektion lokaler Rezidive ausgerichtet. Es erfolgen bildgebende Kontrollen der in der Ersterkrankung betroffenen Lokalisationen und eine körperliche Untersuchung. Knochenmark- bzw. Lumbalkontrollen werden bei einer entsprechenden Symptomatik, z.B. Blutbildauffälligkeiten oder Kopfschmerzen, sowie zur Staging Untersuchung im Falle eines anderweitig festgestellten Rezidivs durchgeführt.

**Tab. 7: Nachsorgeprogramm der NHL-BFM Studien für B-NHL Patienten (Reiter 2004)**

	Therapie- ende	nach Therapieende				
		Monat 1-2	Monat 3-5	Monat 6-8	Monat 9-14	Monat 26
<b>Rezidivdiagnostik</b>						
allgemeine körperliche Untersuchung incl. Neurologie	1-malig	1-2 wöchentlich	2-3 wöchentlich	4 wöchentlich	2-monatlich	1-malig
Blutbild / Diff. Blutbild/ LDH	1-malig	2 wöchentlich	2-3 wöchentlich	4 wöchentlich	2-monatlich	1-malig
Röntgen-Thorax <sup>1</sup>	1-malig	4 wöchentlich	4 wöchentlich	4 wöchentlich	1-malig	bei Verdacht
Sonographie <sup>2</sup>	1-malig	2 wöchentlich	2-3 wöchentlich	4 wöchentlich	1-malig	bei Verdacht
MRT / CT <sup>3</sup>	1-malig	1-malig	1-malig	1-malig	1-malig	bei Verdacht
KMP/LP	bei Rezidivverdacht					

Legende: <sup>1</sup>bei initialem Befall von Mediastinum/Lunge; <sup>2</sup>bei initial intraabdominellem Befall/Befall von peripheren Lymphknoten/Hoden/Weichteilen/Mediastinum; <sup>3</sup>bei initialem Befall von ZNS/HNO-Bereich/Weichteilen/Knochenbefall/intrathorakalem Befall; Diff-BB = Differentialblutbild; LDH = Laktatdehydrogenase; MRT = Magnetresonanztomographie; CT = Computertomographie; KMP = Knochenmarkpunktion; LP = Lumbalpunktion

### 2.3 Definitionen

NED	No evidence of disease = keine erkennbaren Krankheitszeichen (vollständige Rückbildung aller Symptome und objektiven Anzeichen der Erkrankung, inklusive vergrößerter Lymphknoten, Leber- oder Milzvergrößerung)
FOP	Freedom of progression = progressionsfreier Restbefund (unvollständige Rückbildung der bei Diagnose vorhandenen Lymphommanifestationen ohne Hinweis für Progress)
LFU	Lost to Follow-Up = Nachuntersuchung nicht möglich
Rezidiv*	Biologisch gesichertes <u>Wiederauftreten</u> von Lymphommanifestationen nach zuvor erfolgter vollständiger Rückbildung aller initialen Manifestationen oder Auftreten <u>neuer Manifestationen</u> an zuvor nicht befallenen Stellen

---

Progress*	Auftreten neuer Manifestationen oder Größenzunahme von mindestens einer Lymphom-Manifestation um mehr als 25% oder Zunahme des Blastenanteils im KM/Liquor um >20/25%
Nonresponse*	<u>Bei KM-Befall</u> : Persistenz von Lymphomzellen im KM nach dem 2. Therapiekurs. Bei ZNS-Befall: Persistenz von Lymphomzellen im Liquor nach dem 1. Kurs AAz
OAS	Overall survival = Gesamtüberleben: Zeit von der Diagnosestellung des Rezidivs bis zum Tod oder aktuellem letztem Follow-up
PFS	Progressionsfreies Überleben: Zeit von der Diagnosestellung des Lymphoms bis zum Eintritt eines Rezidivs oder Progresses

\*Ab der Studie B-NHL-BFM 04 wurde auf eine Trennung der Begriffe „Rezidiv“ (Definition s.o.), „Progress“ und „Nonresponse“ verzichtet. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die Begriffe Rezidiv, Nonresponse und Progress als „Rezidiv“ zusammengefasst.

In den Auswertungen des Nachsorgezeitraumes nach Therapieende sind keine Patienten mit einem Nonresponse oder Progress vertreten, da diese ausschließlich vor Therapieende auftraten.

Das Diagnosedatum der Rezidivkrankung bzw. des Progresses wurde als das Datum der Diagnosestellung durch histologische Sicherung, Bildgebung oder KMP/LP definiert. Das Datum des Non-Response entsprach dem Datum der Erstdiagnose.

## 2.4 Statistische Methoden

Die Überlebenszeiten (OAS = overall survival) wurden mit der Kaplan-Meier Methode (Kaplan and Meier 1958) berechnet und mittels log-Rang-Test verglichen (Mantel 1966). Die Berechnung des OAS wurde jeweils ab dem Zeitpunkt der Rezidivdiagnose bis zum Eintreten des Todes oder Datum des letzten Follow-up berechnet. Das 95% Konfidenzintervall des Kaplan-Meier Schätzers wurde nach der Methode von Greenwood berechnet (Greenwood 1926).

Univariate Analysen quantitativer Variablen wurden mit dem U-Test durchgeführt. Eine Normalverteilung der evaluierten Variablen konnte nicht vorausgesetzt werden. Häufigkeitstabellen wurden mithilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson geprüft, falls die erwarteten Häufigkeiten groß genug waren. Bei kleinen Fallzahlen wurde der Fisher-Exact-Test verwendet.

---

Bei der Bestimmung von Signifikanzen wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  (Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$ ) zugrunde gelegt. Die statistischen Analysen erfolgten durch Dr. Martin Zimmermann, BFM Statistik Center Hannover, mittels SAS-PC, Version 9.4 (SAS Institut, Cary, NC). Ein Update der Daten erfolgte am 30.09.2009.

---

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Rezidivinzidenzen 1986-2008

In der Zeit vom 01.10.1986 bis zum 31.12.2008 wurden 2022 B-NHL Patienten in den Studien NHL-BFM 86, 90, 95 und 04 behandelt. Insgesamt entwickelten 202 Patienten (10,0 %) ein Rezidiv. Drei Patienten wurden aufgrund einer Fehldiagnose in der Ersterkrankung (n=2) oder unvollständiger Informationen (n=1) ausgeschlossen, sodass 199 Patienten in die vorliegende Auswertung einfließen. Der Großteil der Rezidivpatienten hatte die histologische Diagnose Burkitt Lymphom (62,2%, n=77) bzw. B-AL (n=47), gefolgt von Patienten mit dem Subtyp DLBCL (19,1%, n=38) und dem Subtyp PMLBL (11,6%, n=23).. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 5,3 Jahren nach Rezidivdiagnose (0,3-18,1 Jahre).

Tabelle 8 zeigt die Verteilung der Rezidivpatienten auf die einzelnen NHL-BFM Studien. Die Rezidivrate pro Studie lag bei 7,3 % bis 12 %.

**Tab. 8: Anteil der Rezidivpatienten (n=199) in den NHL-BFM Studien 86, 90, 95 und 04 zwischen Oktober 1986 und Dezember 2008**

	NHL-BFM Studien				
	NHL-BFM 86	NHL-BFM 90	NHL-BFM 95	NHL-BFM 04	Alle
Studien-Pat. mit B-NHL/B-AL (n)	208	421	888	505	2022
Rezidiv-Pat. mit B-NHL/B-AL (n/%)	25 (12%)	33 (7,3%)	92 (9,4%)	49 (8,8%)	199 (9,8%)

#### 3.2 Patientencharakteristika

Angaben zur Therapiestudie der Erstbehandlung, der Histologie, dem Erkrankungsstadium bei Erstdiagnose, dem Geschlecht und Alter der 199 B-NHL/B-AL Rezidivpatienten und der LDH bei Erstdiagnose zeigt Tabelle 9 .

**Tab. 9: Charakteristika der Patienten mit B-NHL Rezidiv mit Erstdiagnose von Oktober 1986 bis Dezember 2008 (n=199)**

Parameter	Rezidivpatienten	
	n	%
Alle	199	100
Studie Erstbehandlung		
NHL-BFM 86	25	12,6
NHL-BFM 90	33	16,6
NHL-BFM 95	92	46,2
NHL-BFM 04	49	24,6
Subtyp/Histologie		
Burkitt/B-AL	124	62,3
DLBCL	38	19,1
PMLBL	23	11,6
„Andere“ B-NHL	14*	7,0
Stadium bei Erstdiagnose		
I	4	2,0
II	9	4,5
III	110	55,3
IV / ZNS -	13	6,5
IV / ZNS +	16	8,0
B-AL / ZNS -	25	12,6
B-AL / ZNS +	21	10,6
n.d.	1	0,5
Geschlecht (m:w)		
Alle	2,8:1	
Burkitt/B-AL	5,5:1	
DLBCL	1,7:1	
PMLBL	0,6:1	
„Andere“ B-NHL	1,8:1	
Alter bei Erstdiagnose (Median)		
Alle	11,5	
Burkitt/B-AL	9,7	
DLBCL	14,0	
PMLBL	15,2	
„Andere“ B-NHL	13,3	
Alter bei Rezidivdiagnose (Median)		
Alle	11,9	
Burkitt/B-AL	10,0	
DLBCL	14,5	
PMLBL	16,0	
„Andere“ B-NHL	13,5	
LDH bei Erstdiagnose		
< 500 U/L	64	31,2
500 - <1000 U/L	46	23,1
≥ 1000 U/L	75	37,7
n.d.	14	7,0

\* „Andere NHL“: Grauzonenlymphom (n = 2), folliculäres Lymphom (n=1), genetisch B-Zell Lymphom (n=1), histologisch/immunhistochemisch Unterscheidung Burkitt oder DLBCL nicht möglich (n=3), nicht weiter klassifizierbare B-NHL (n=7)

In der Erstdiagnose hatte der überwiegende Anteil der Rezidivpatienten ein Stadium III oder IV nach Murphy (93%, Tab. 9). Niedrige Lymphomstadien (I, II) waren selten vertreten. Das Geschlechterverhältnis von männlichen zu weiblichen Rezidivpatienten lag für das Gesamtkollektiv bei 2,8:1. Bei Patienten mit dem Subtyp PMLBL überwog mit einem Verhältnis von 0,6:1 (männlich:weiblich) das weibliche Geschlecht. Bei Patienten mit dem Subtyp DLBCL und am ausgeprägtesten bei Patienten mit Subtyp Burkitt/B-AL dominierte das männliche Geschlecht. Das Geschlechterverhältnis im Rezidiv entsprach weitestgehend dem der Ersterkrankung (männlich:weiblich): Burkitt/B-AL 4,5:1, DLBCL 1,7:1, PMLBL 0,9:1 (Burkhardt *et al* 2005).

Das Medianalter bei Rezidivdiagnose lag für das Gesamtkollektiv bei 11,9 Jahren. Patienten mit der histologischen Diagnose Burkitt/B-AL waren bei Diagnosestellung mit 10,0 Jahren am jüngsten, gefolgt Patienten mit dem Subtyp DLBCL mit 14,5 Jahren. Patienten mit der histologischen Diagnose PMLBL waren mit 16,0 Jahren am ältesten (Tab. 9).

### 3.2.1 Bester erreichter Remissionsstatus vor Rezidivdiagnose

Die Verteilung der Patienten mit dem Status „keine erkennbaren Krankheitszeichen“ (No Evidence of Disease = NED) unterschied sich innerhalb der histologischen Subtypen ( $p < 0,001$ , Tab. 10). Der Status „NED“ vor Diagnose der Rezidivkrankung war bei Patienten mit der histologischen Diagnose Burkitt/B-AL am größten. Bei Patienten mit dem Subtyp PMLBL und DLBCL erreichten 1 bzw. 3 von 10 Patienten den Status NED vor Rezidivdiagnose.

**Tab. 10: Bester erreichter Remissionsstatus vor Rezidivdiagnose für das Gesamtkollektiv und histologische Subtypen**

Erreichter Status $p < 0,001$	Histologischer Subtyp									
	Burkitt/ B-AL		DLBCL		PMLBL		„Andere“ B-NHL		Alle	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Kein NED*	45	36,6	25	65,8	20	87,0	5	35,7	95	48,0
NED*	78	63,4	13	34,2	3	13,0	9	64,3	103	52,0

Legende: „\*“= No Evidence of Disease, keine erkennbaren Krankheitszeichen; keine Daten zum NED-Status: n=1

### 3.2.2 Rezidivzeitpunkt

Der Großteil der Patienten entwickelte innerhalb der ersten 6 Monate nach Therapiebeginn eine Rezidivkrankung (59,3%). Die mediane Zeit vom

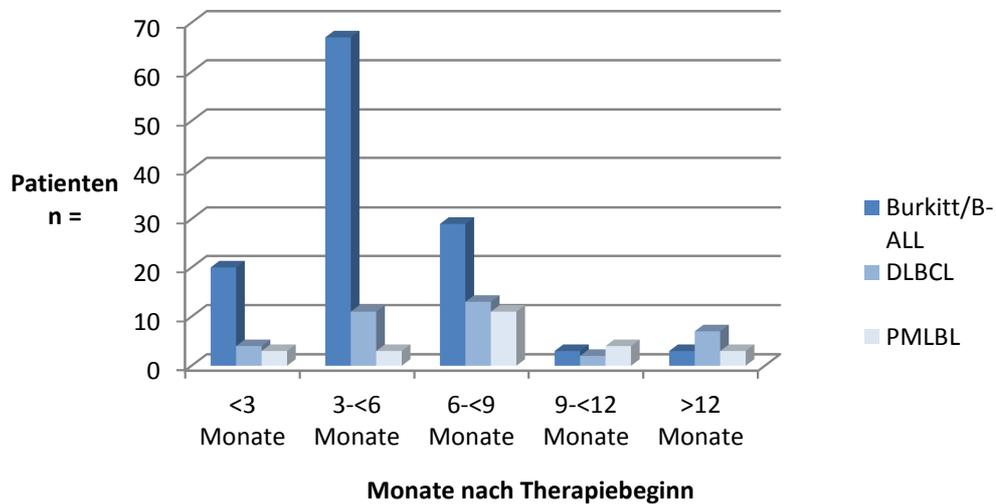
Therapiebeginn bis zur Rezidivdiagnose betrug 5,4 Monate (3,8-7,1 Monate) und zeigte innerhalb der histologischen Subtypen hochsignifikante Unterschiede ( $p < 0,001$ ). Die frühesten Rezidive traten mit median 5,0 Monaten bei Patienten mit der histologischen Diagnose Burkitt/B-AL auf (0-24,4 Monate). Patienten mit Rezidiv eines DLBCL bzw. PMLBL erkrankten im Median 6,6 Monaten (0-37,7 Monate) bzw. 7,7 Monaten (0-14,1 Monate) nach Therapiebeginn auf.

Der Rezidivzeitpunkt in Bezug auf das Therapieende zeigte innerhalb der histologischen Subtypen keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,263$ , Tab. 11). Patienten mit histologischer Diagnose Burkitt/B-AL entwickelten zu einem größeren Anteil vor Ende der Ersttherapie ein Rezidiv.

**Tab. 11: Rezidivzeitpunkte „vor und nach Therapieende“ für das Gesamtkollektiv und histologische Subtypen**

Rezidivzeitpunkt $p = 0,263$	Histologischer Subtyp									
	Burkitt/ B-AL		DLBCL		PMLBL		„Andere“ B-NHL		Alle	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Rezidiv vor Therapieende	39	31,5	7	18,4	4	17,4	3	21,4	53	26,6
Rezidiv nach Therapieende	85	68,5	31	81,6	19	82,6	11	78,6	146	73,4
Alle Rezidive	124	100	38	100	23	100	14	100	199	100

Abbildung 1 zeigt die zeitliche Verteilung der Rezidivzeitpunkte für die einzelnen histologischen Subtypen der Patienten im Abstand zum Therapiebeginn.



**Abb. 1: Rezidivzeitpunkt histologischer Subtypen für die Zeiträume „<3, 3-<6, 6-<9, 9-<12 und > 12“ Monate nach Therapiebeginn**

Bei 14 Patienten trat das Rezidiv mit 12 oder mehr Monaten nach Erstdiagnose spät auf. Tabelle 12 zeigt die Charakteristika der betreffenden Patienten (histologischer Subtyp, Rezidivzeitpunkt, Outcome und Nachbeobachtungszeit).

**Tab. 12: Charakteristika der Patienten mit Rezidivdiagnose  $\geq$  12 Monate nach Erstdiagnose**

Histologischer Subtyp	Rezidivzeitpunkt (Monate nach Erstdiagnose)	Outcome	Nachbeobachtung (Monate nach Rezidivdiagnose)
Burkitt/B-AL	13	Tod	-
Burkitt/B-AL	17	Tod	-
Burkitt/B-AL	25	NED	182
DLBCL	12	LFU	29
DLBCL	12	Tod	-
DLBCL	13	NED	7
DLBCL	15	NED	21
DLBCL	17	LFU	4
DLBCL	19	NED	18
DLBCL	40	NED	64
PMLBL	1	Tod	-
PMLBL	13	NED	13
PMLBL	15	NED	131
Andere B-NHL	42	NED	19

Spätrezidive sind für Patienten der histologischen Diagnose Burkitt/B-AL ungewöhnlich (Patte 1998). Es wurden die immunologischen, immunhistochemischen und genetischen Befunde der Erst- und Rezidivkrankung der betreffenden 3 Burkitt/B-AL Spätrezidive einer nochmaligen, kritischen Durchsicht unterzogen. Anhand genetischer Marker konnte die Diagnose eines Burkitt/B-AL-Spätrezidivs bestätigt werden. Das Vorliegen eines Zweitmalignoms konnte für alle Patienten ausgeschlossen werden.

### 3.2.3 Rezidivlokalisierung

Für die Rezidivlokalisierung wurden drei Gruppen gebildet:

- „lokal±neu“: lokale Rezidive, einschließlich solcher Rezidive mit zusätzlichen zuvor nicht betroffenen, neuen Lokalisationen, aber ohne Knochenmark- und/oder ZNS-Beteiligung

- „neu“: Rezidive ausschließlich an neuer, in der Ersterkrankung nicht betroffener Lokalisation, aber ohne Knochenmark- und/oder ZNS-Beteiligung
- „KM/ZNS“: Rezidive mit Knochenmark- und/oder ZNS-Befall isoliert oder kombiniert mit initialen lokalen u/o neuen Manifestationen (unabhängig davon, ob KM oder ZNS in der Ersterkrankung betroffen waren)

**Tab. 13: Verteilung der Rezidivlokalisationen für das Gesamtkollektiv und histologische Subtypen**

Rezidiv-lokalisation	Histologischer Subtyp									
	Burkitt/B-AL		DLBCL		PMLBL		„Andere“ B-NHL		Alle	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Lokal±Neu	42	34,7	29	76,3	22	100	7	53,8	100	51,6
Neu	9	7,4	4	10,5	-	-	1	7,7	14	7,2
KM/ZNS	70	57,9	5	13,2	-	-	5	38,5	80	41,2
Gesamt	121	100	38	100	22	100	13	100	194	100

Bei Patienten mit histologischer Diagnose Burkitt/B-AL war in der Rezidiverkrankung das KM bzw. das ZNS die am häufigsten beteiligte Lokalisation (Tab. 13). Patienten mit dem Subtyp DLBCL hatten häufig Rezidive mit Beteiligung der in der Ersterkrankung betroffenen Lokalisationen. Rezidiverkrankungen von Patienten mit dem Subtyp PMLBL traten ausnahmslos unter Beteiligung in der Ersterkrankung betroffener Lokalisationen auf. Ausschließlich neue Lokalisationen waren selten befallen.

### 3.2.4 Anlass der Rezidivfeststellung

Der Anlass der Rezidivfeststellung wurde in vier Gruppen unterteilt:

- Zwischenstaging: Diagnosestellung des Rezidivs im Rahmen des Zwischenstagings während der Erstbehandlung.
- Abschluss-Staging: Diagnosestellung des Rezidivs im Rahmen des Therapie-Abschluss-Stagings.
- Nachsorge: Diagnosestellung des Rezidivs im Rahmen der Nachsorge-Untersuchungen.

- Tumorsymptomatik: Diagnosestellung des Rezidivs im Rahmen von Diagnostik, die aufgrund rezidivverdächtiger Beschwerden (z.B. sichtbares Tumorwachstum, Knochenschmerzen etc.) veranlasst wurde. In diese Gruppe fallen sowohl Patienten, bei denen klinische Symptome unter Therapie (n=19) als auch jene, bei denen klinische Symptome nach Abschluss der Therapie (n=81) den Anlass zur Diagnostik gaben.

Daten zum Anlass der Rezidivfeststellung konnten zu 183 der 199 Patienten (92%) erhoben werden (Tab. 14).

**Tab. 14: Anlass der Rezidivfeststellung für das Gesamtkollektiv und histologische Subtypen**

Anlass der Rezidivfeststellung p=0,002	Histologischer Subtyp									
	Alle (n=183)		Burkitt/ B-AL (n=112)		DLBCL (n=36)		PMLBL (n=22)		„Andere“ B-NHL (n=13)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Zwischenstaging	26	14,2	18	16.1	3	8.3	3	13.6	2	15.4
Abschluss-Staging	19	10,4	11	9.8	4	11.1	3	13.6	1	7.7
Nachsorge	38	20,8	12	10.7	10	27.8	11	<b>50.0</b>	5	38.5
Tumorsymptomatik	100	<b>54,6</b>	71	<b>63.4</b>	19	<b>52.8</b>	5	22.7	5	38.5

Der Anlass der Rezidivfeststellung zeigte für die Patienten der einzelnen histologischen Subtypen signifikante Unterschiede (p=0,002). Häufig wurde die Rezidivdiagnose infolge von bestehender Tumorsymptomatik gestellt. Rezidivdiagnosen von Patienten mit dem Subtyp PMLBL wurden hauptsächlich im Rahmen planmäßiger Nachsorgeuntersuchungen gestellt.

### 3.2.5 Anlass der Rezidivfeststellung und Rezidivzeitpunkt für den Zeitraum der regulären Nachsorge

Betrachtet man den Zeitraum der regulären Nachsorge nach Abschluss der Ersttherapie wurden 3 von 10 Rezidivdiagnosen für das Gesamtkollektiv im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen gestellt. In Folge von Tumorsymptomatik wurden 7 von 10 Rezidivdiagnosen gestellt (Tab. 15). Rezidivdiagnosen im Rahmen von

Nachsorgeuntersuchungen erfolgten später als Rezidivdiagnosen in Folge von Tumorsymptomatik.

Für Patienten mit dem histologischen Subtyp Burkitt/B-AL wurden die meisten Rezidivdiagnosen in Folge von Tumorsymptomatik-initiiertes Diagnostik gestellt. Der Rezidivzeitpunkt war für Diagnosen bei Nachsorgeuntersuchungen bzw. in Folge von Tumorsymptomatik vergleichbar.

Für Patienten mit dem histologischen Subtyp DLBCL wurden 4 aus 10 Rezidivkrankungen im Rahmen von Nachsorgeuntersuchungen und 6 aus 10 Rezidivdiagnosen in Folge von Tumorsymptomatik diagnostiziert. Rezidivdiagnosen in Folge von Tumorsymptomatik wurden früher als Rezidivdiagnosen während Nachsorgeuntersuchungen gestellt.

Für Patienten mit dem histologischen Subtyp PMLBL wurde die Mehrzahl der Rezidivdiagnosen im Rahmen von Nachsorgeuntersuchungen gestellt. Rezidivdiagnosen in Folge von Tumorsymptomatik wurden früher als Rezidive während Nachsorgeuntersuchungen gestellt.

**Tab. 15: Anlass und Zeitraum der Rezidivdiagnose nach Therapieende für das Gesamtkollektiv und histologische Subtypen**

Histologischer Subtyp	Anlass Rezidivfeststellung		Rezidivzeitpunkt (Monate ab Erstdiagnose)	
	Nachsorge	Tumor-symptomatik	Nachsorge	Tumor-symptomatik
	(n=)	(n=)	(Median; Range)	(Median; Range)
Alle	38 (31,9%)	81 (68,1%)	7,8 (0,0-19,0)	6,3 (0,0-39,9)
Burkitt/B-AL	12 (17,4%)	57 (82,6%)	5,4 (4,2-10,7)	5,7 (0,0-25,1)
DLBCL	10 (40,0%)	15 (60,0%)	8,4 (0,0-19,0)	7,8 (0,0-39,9)
PMLBL	11 (68,8%)	5 (31,2%)	10,1 (6,3-14,6)	8,6 (7,4-9,5)

### 3.2.6 Anlass der Rezidivfeststellung und Rezidivlokalisierung für den Zeitraum der regulären Nachsorge

Die Tabelle 16 zeigt die Verteilung der Rezidivlokalisationen und den Anlass der Rezidivfeststellung nach Therapieende.

**Tab. 16: Rezidivlokalisierung und Anlass der Rezidivfeststellung nach Therapieende für das Gesamtkollektiv und Patienten mit Subtyp Burkitt/B-AL und DLBCL**

Anlass Rezidivfeststellung (Alle, Burkitt/B-AL, DLBCL)	Rezidivlokalisierung nach Therapieende							
	Lokal±neu		neu		KM/ ZNS		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Alle</b>	63	52,9	9	7,6	47	39,5	119	100
Nachsorge	28	73,7	2	5,3	8	21,1	38	100
Tumorsymptomatik	35	43,2	7	8,6	39	48,1	81	100
<b>Burkitt/B-AL</b>	24	34,8	4	5,8	41	59,4	69	100
Nachsorge	7	58,3	-		5	41,7	12	100
Tumorsymptomatik	17	29,8	4	7,0	36	63,2	57	100
<b>DLBCL</b>	17	68,0	4	16,0	4	16,0	25	100
Nachsorge	6	60,0	1	10,0	3	30,0	10	100
Tumorsymptomatik	11	73,3	3	20,0	1	6,7	15	100

Während der Nachsorge wurden häufig Patienten mit einer Rezidivkrankung und Beteiligung initialer Tumorlokalisationen diagnostiziert. Dies galt auch für Patienten mit dem histologischen Subtyp DLBCL. Für Patienten mit der histologischen Diagnose Burkitt/B-AL wurde im Rahmen der Nachsorge eine vergleichbare Anzahl lokaler Rezidive, ggf. in Kombinationen mit neuen Lokalisationen und ZNS/KM Rezidive diagnostiziert.

In Folge von Tumorsymptomatik wurden zu gleichen Teilen Rezidive mit Beteiligung der initialen Lokalisationen und Rezidive mit Beteiligung des KM bzw. ZNS diagnostiziert. Für Patienten mit histologischer Diagnose Burkitt/B-AL wurden in Folge von Tumorsymptomatik hauptsächlich KM/ZNS-Rezidive diagnostiziert. Für Patienten mit histologischem Subtyp DLBCL wurden in Folge von Tumorsymptomatik vornehmlich Rezidive mit Beteiligung initial betroffener Tumorlokalisationen detektiert. Für Patienten mit dem Subtyp PMLBL traten ausschließlich Rezidive mit Beteiligung initialer Tumorlokalisationen auf (Tab. 13).

### 3.3 Überleben nach Rezidiv

Das Gesamtüberleben (OAS=overall survival) für das Gesamtkollektiv der 199 Rezidivpatienten lag nach 3 Jahren bei  $30 \pm 3\%$  (Abb.2).

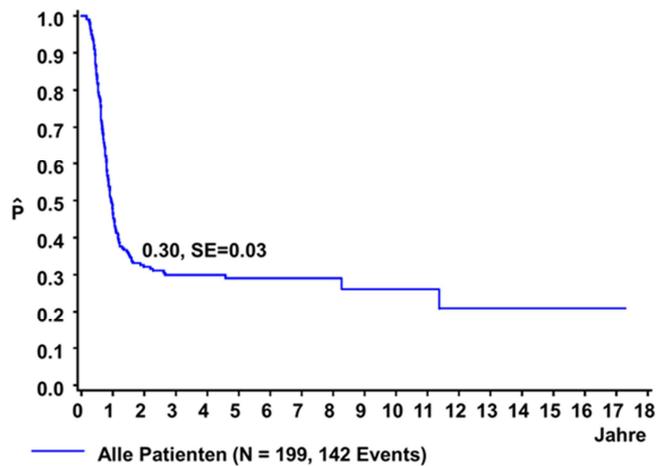


Abb. 2: 3-Jahres-OAS B-NHL Rezidivpatienten (n=199) von Oktober 1986 bis Dezember 2008

#### 3.3.1 Überleben nach histologischen Subtypen

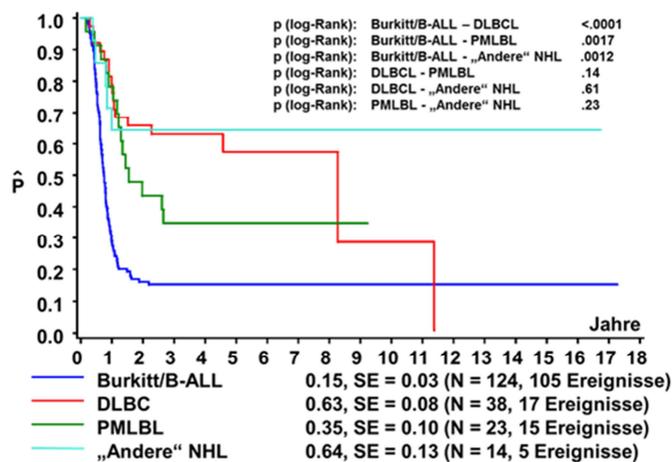


Abb. 3: 3-Jahres-OAS histologischer Subtypen Burkitt/B-AL, DLBCL, PMLBL und „Andere NHL“

Patienten mit Rezidivdiagnose eines Burkitt/B-AL hatten mit einem 3-Jahres-OAS von  $15 \pm 3\%$  eine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit (Abb. 3). Patienten mit dem Subtyp PMLBL hatten in der Rezidivkrankung ein 3-Jahres-OAS von  $35 \pm 10\%$ . Patienten mit DLBCL Rezidiv hatten mit einem OAS von  $63 \pm 8\%$  die höchste Überlebenswahrscheinlichkeit.

### 3.3.2 Überleben nach Alter bei Rezidivdiagnose

Das Alter der Patienten bei Rezidivdiagnose nahm keinen signifikanten Einfluss auf das Outcome (Tab. 17).

**Tab. 17: 3-Jahres-OAS der Altersgruppen „0-4, 5-9, 10-14,  $\geq 15$  Jahre“ für das Gesamtkollektiv und Patienten mit Subtyp Burkitt/B-AL**

Alter bei Rezidivdiagnose (Jahre)	3-Jahres-OAS			
	Gesamtkollektiv		Burkitt/B-AL Patienten	
0-4	$32 \pm 11\%$	n=19	$14 \pm 9\%$	n=14
5-9	$27 \pm 6\%$	n=64	$15 \pm 5\%$	n=53
10-14	$30 \pm 6\%$	n=69	$18 \pm 6\%$	n=39
$\geq 15$	$31 \pm 7\%$	n=47	$6 \pm 5\%$	n=18
p	0,71		0,51	

Das schlechte Outcome der über 15-jährigen Burkitt/B-AL Patienten erreichte im Vergleich mit anderen Altersgruppen keine Signifikanz ( $p=0,30$ ). Das altersabhängige OAS von Patienten mit histologischer Diagnose DLBCL und PMLBL konnte aufgrund kleiner Fallzahlen nicht dargestellt werden.

### 3.3.3 Überleben nach Geschlecht

Das Geschlecht nahm keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben in der Rezidivkrankung (Abb. 4).

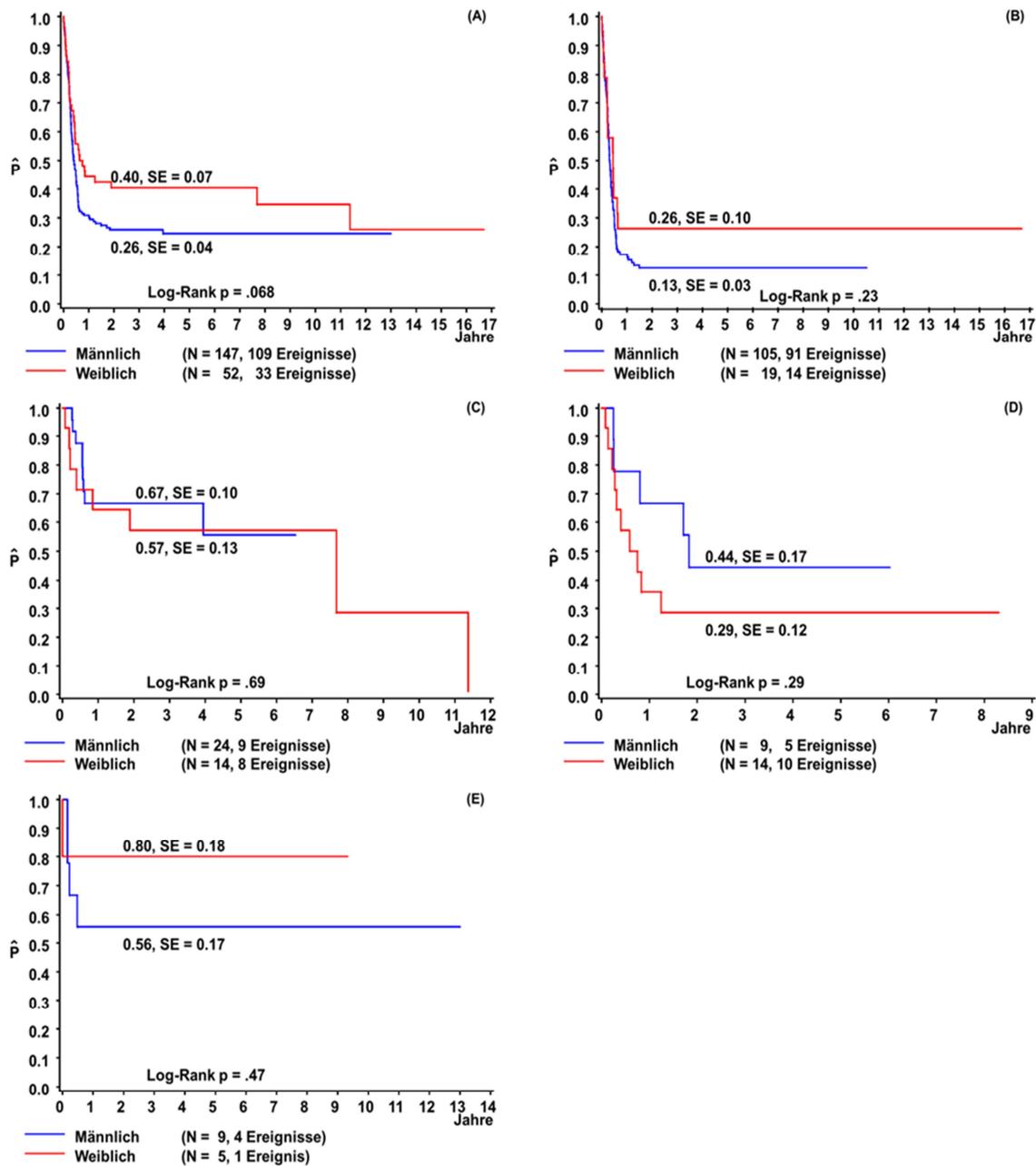
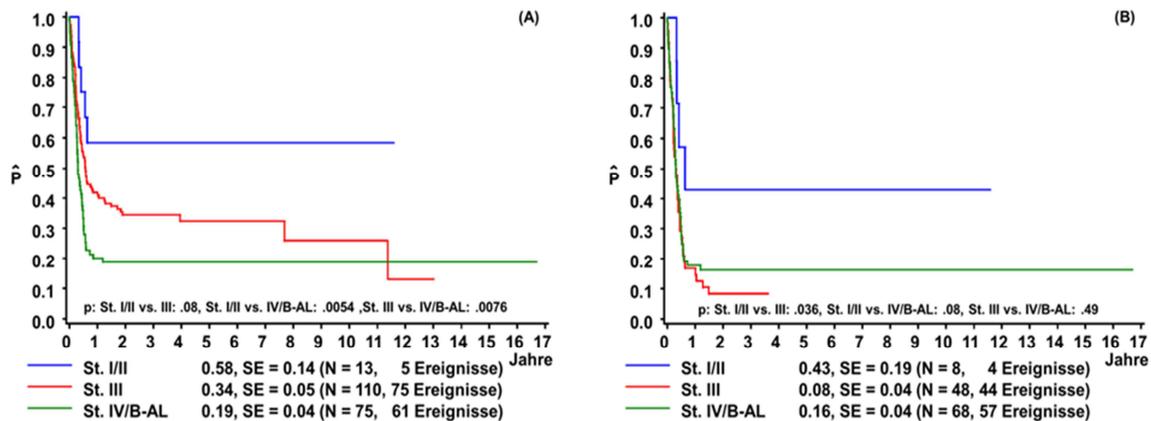


Abb. 4: 3-Jahres-OAS männlicher und weiblicher Patienten für (A) das Gesamtkollektiv, (B) Patienten mit Subtyp Burkitt/B-AL, (C) DLBCL, (D) PMLBL und (E) „Andere NHL“

### 3.3.4 Überleben nach Erkrankungsstadium bei Erstdiagnose



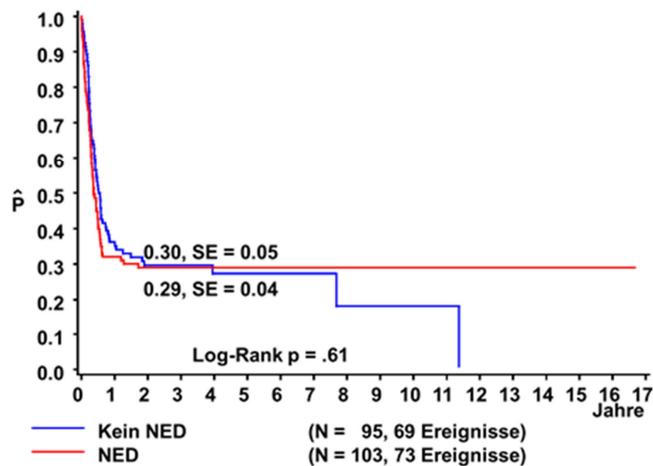
**Abb. 5: 3-Jahres-OAS der Erkrankungsstadien „I/II, III, IV/B-AL“ für (A) das Gesamtkollektiv und (B) Patienten mit Subtyp Burkitt/B-AL**

Legende: St. = Stadium, B-AL: Burkitt Leukämie

Patienten mit einem Stadium IV in der Ersterkrankung waren im Vergleich zu Patienten niedrigerer Stadien hatten eine signifikant schlechtere Prognose in der Rezidivkrankung (I/II vs. IV:  $p=0,005$ ; III vs. IV:  $p=0,008$ , Abb. 5A). Patienten mit dem Subtyp Burkitt/B-AL und einem Stadium I/II in der Ersterkrankung hatten im Vergleich zu Patienten mit einem Stadium III einen signifikanten Überlebensvorteil in der Rezidivkrankung ( $p=0,036$ ). Das Outcome von Patienten mit einem Stadium III und einem Stadium IV/B-AL war vergleichbar ( $p=0,49$ , Abb. 5B). Eine Darstellung des stadienabhängigen OAS von Patienten mit histologischer Diagnose DLBCL und PMLBL konnte aufgrund kleiner Fallzahlen nicht erfolgen.

### 3.3.5 Überleben nach Erreichtem Remissionsstatus vor Rezidiveintritt

Das Erreichen des Status „NED“ (No Evidence of Disease=keine erkennbaren Krankheitszeichen) vor Rezidivdiagnose hatte für die Patienten keinen Einfluss auf die Überlebenschancen (Abb. 6).



**Abb. 6: 3-Jahres-OAS erreichter Remissionsstatus vor Rezidivdiagnose für das Gesamtkollektiv**

**Legende: NED = keine erkennbaren Krankheitszeichen**

Innerhalb der histologischen Subtypen war der Status NED nicht von prognostischer Relevanz (Burkitt/B-AL Patienten  $p=0,16$ ; DLBCL Patienten  $p=0,49$ ; PMLBL Patienten  $p=0,87$ , nicht dargestellt).

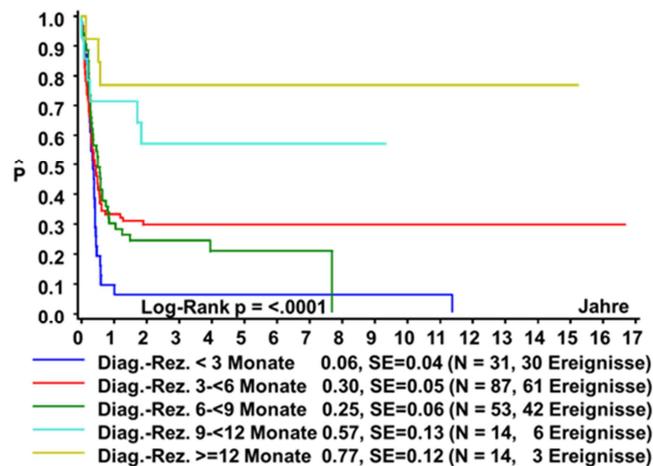
### 3.3.6 Überleben nach Rezidivzeitpunkt

Der Rezidivzeitpunkt nahm hochsignifikanten Einfluss auf die Überlebenschancen. Patienten mit einer frühen Rezidivdiagnose hatten im Vergleich zu Patienten mit später Rezidivdiagnose eine schlechte Prognose (Abb. 7).

Es wurden die Zeiträume

- <3 Monate
- 3 - <6 Monate
- 6 - <9 Monate
- 9 - <12 Monate und
- $\geq 12$  Monate

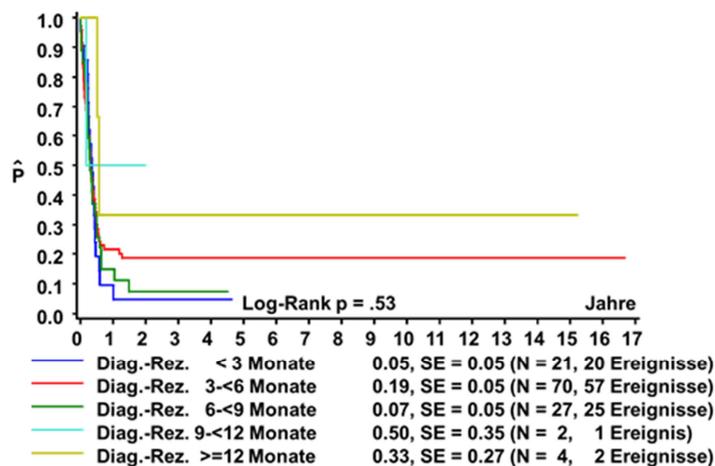
nach Diagnose der Ersterkrankung analysiert.



**Abb. 7: 3-Jahres-OAS der Rezidivzeitpunkte „<3, 3-<6, 6-<9, 9-<12, ≥12“ Monate nach Erstdiagnose für das Gesamtkollektiv**

Legende: Diag.-Rez. = Diagnose Rezidiv

Für Patienten mit histologischem Subtyp Burkitt/B-AL stellte eine frühe Rezidivdiagnose keinen signifikanten Überlebensvorteil dar (Abb. 8). Für Patienten mit den Subtypen DLBCL und PMLBL erfolgten aufgrund kleiner Fallzahlen keine OAS-Berechnungen.



**Abb. 8: 3-Jahres-OAS der Rezidivzeitpunkte „<3, 3-<6, 6-<9, 9-<12, ≥12“ Monate nach Erstdiagnose für Patienten mit Subtyp Burkitt/B-AL**

Legende: Diag.-Rez. = Diagnose Rezidiv

Die Dauer der Ersttherapie unterschied sich in Abhängigkeit der initialen Erkrankungsstadien und der histologischen Subtypen. Die Phase der Intensivtherapie für Patienten mit Burkitt/B-AL und DLBCL betrug in den NHL BFM-Studien 1-4 Monate. Eine Rezidivdiagnose nach Ende der Ersttherapie war für die betroffenen Patienten mit

einer besseren Überlebenswahrscheinlichkeit verbunden (Abb. 9A, B und D). Dies galt für das Gesamtkollektiv und Patienten mit der histologischen Diagnose Burkitt/B-AL bzw. PMLBL.

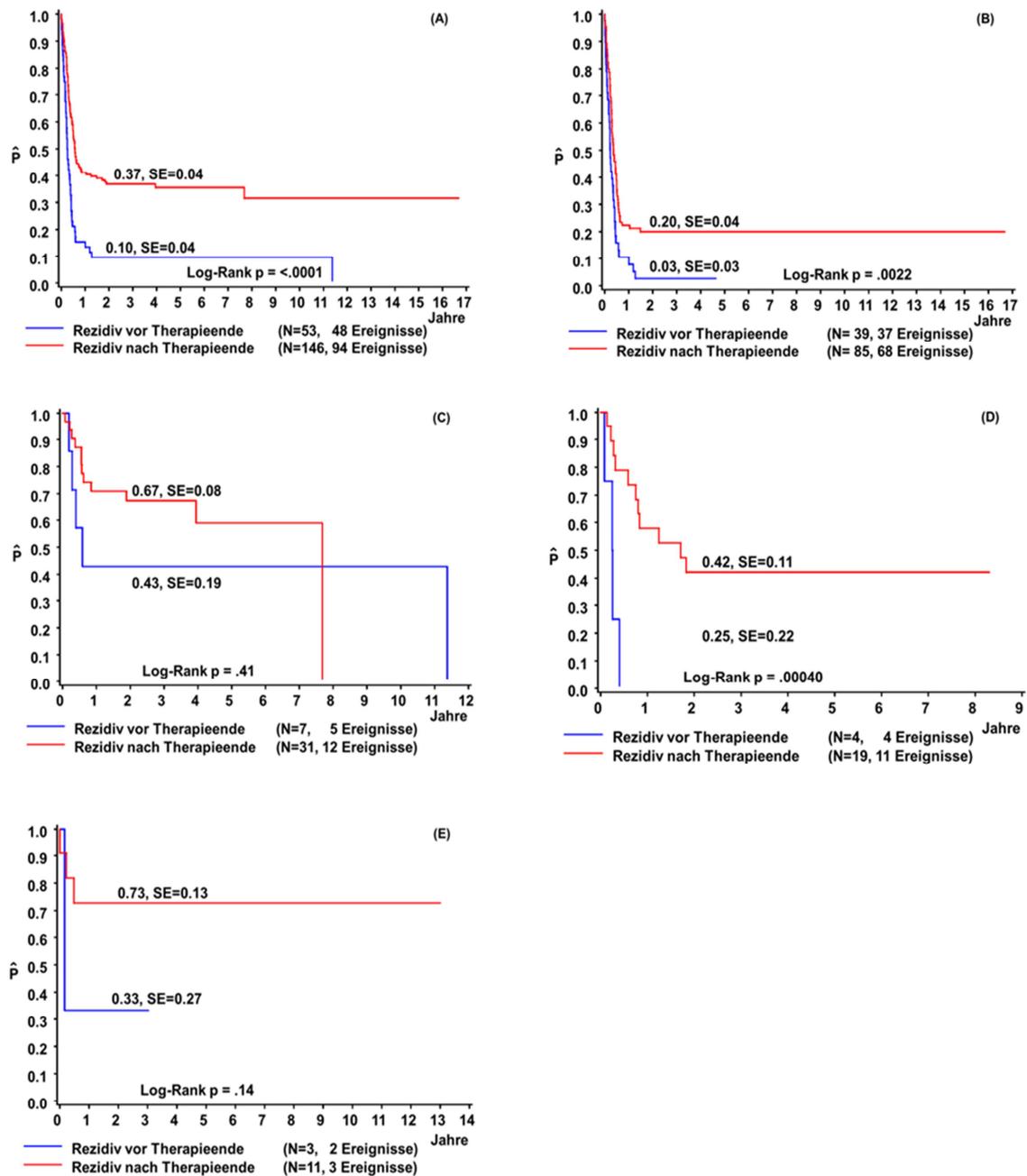
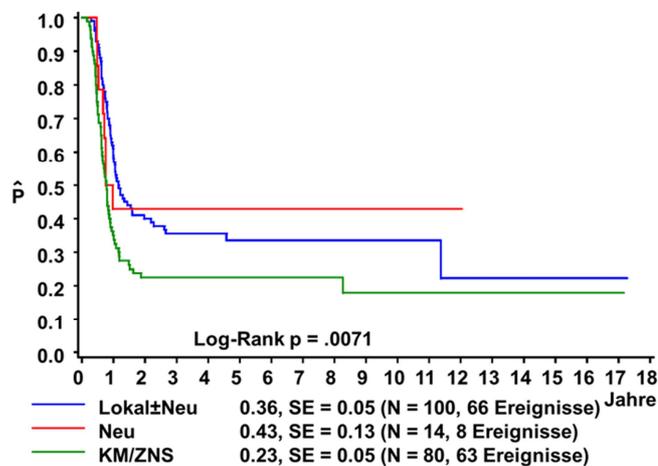


Abb. 9: 3-Jahres-OAS der Rezidivzeitpunkte „vor“ und „nach Therapieende“ für (A) das Gesamtkollektiv, (B) Patienten mit Subtyp Burkitt/B-AL, (C) DLBCL, (D) PMLBL und (E) "Andere" NHL

### 3.3.7 Überleben nach der Rezidivlokalisierung

Die Lokalisation des Rezidivs nahm einen entscheidenden Einfluss auf das Outcome der Patienten ( $p=0,007$ , Abb. 10).

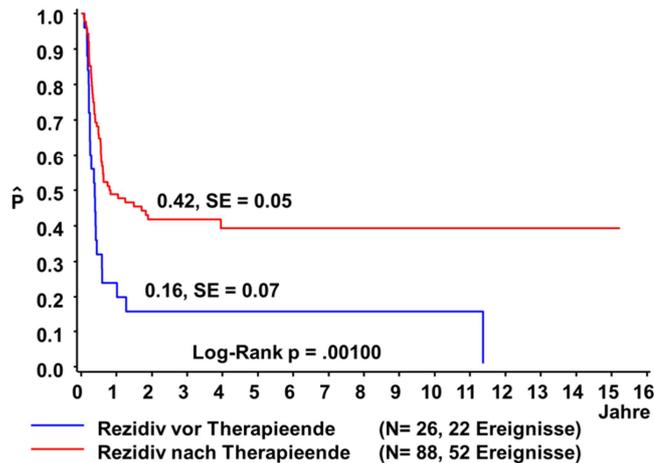


**Abb. 10: 3-Jahres-OAS der Rezidivlokalisierungen „Lokal±Neu“, „Neu“ und „KM/ZNS“ für das Gesamtkollektiv**

Patienten mit Beteiligung des KM bzw. ZNS in der Rezidiverkrankung hatten eine schlechte Prognose. Patienten mit Beteiligung initialer Rezidivlokalisierungen und Patienten mit Rezidiven initial nicht befallener Manifestationsorten hatten eine bessere Prognose. Patienten mit histologischer Diagnose Burkitt/B-AL zeigten in Bezug auf die Rezidivlokalisierung keinen signifikanten Überlebensunterschied ( $p=0,78$ , nicht dargestellt). Für eine sinnvolle Auswertung von Patienten mit dem histologischen Subtyp DLBCL waren die Fallzahlen zu gering. Es erfolgte keine Analyse von Patienten mit dem Subtyp PMLBL, da in der Rezidiverkrankung nur initiale Tumorlokalisierungen befallen waren (3.2.3).

#### Überleben von Patienten mit Nicht-KM/ZNS Rezidiven vor bzw. nach Therapieende

Patienten ohne Beteiligung von KM/ZNS in der Rezidiverkrankung hatten einen Überlebensvorteil wenn die Rezidivdiagnose nach Therapieende gestellt wurde (Abb. 11).

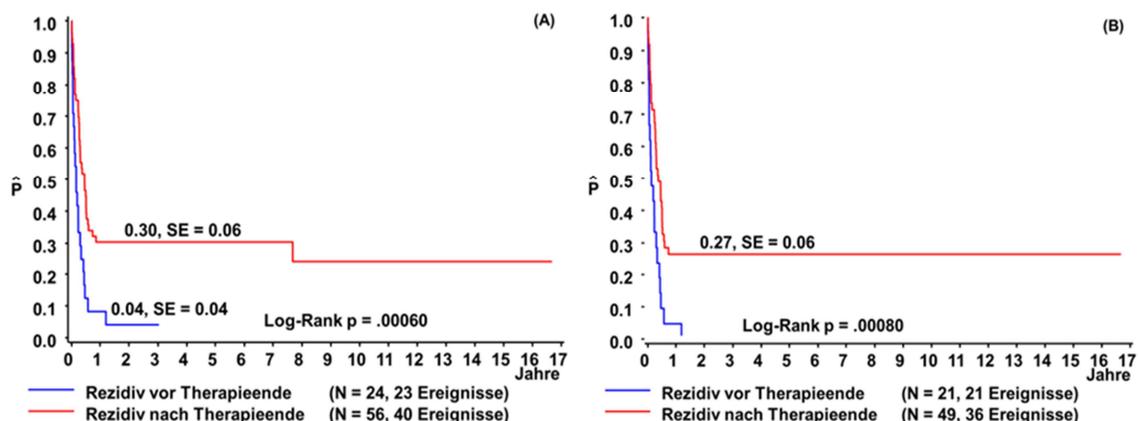


**Abb. 11: 3-Jahres-OAS der Rezidivzeitpunkte „vor“ und „nach Therapieende“ für Patienten mit Nicht-KM/ZNS Rezidiv**

Patienten mit Subtypen DLBCL und Burkitt/B-AL hatten kein signifikant unterschiedliches Gesamtüberleben wenn die Rezidivdiagnose vor bzw. nach Therapieende gestellt wurde ( $p=0,21$  und  $p=0,49$ , nicht dargestellt). Die Analyse der Patienten mit histologischem Subtyp PMLBL entspricht Abb. 9D, da in der Rezidivkrankung ausschließlich Lokalisationen mit Beteiligung initialer Tumormanifestationen auftraten (3.2.3).

#### Überleben von Patienten mit KM/ZNS Rezidiv vor bzw. nach Therapieende

Für Patienten mit Befall des KM bzw. ZNS in der Rezidivkrankung hatte der Rezidivzeitpunkt in Bezug auf das Therapieende Einfluss auf das Gesamtüberleben (Abb. 12).

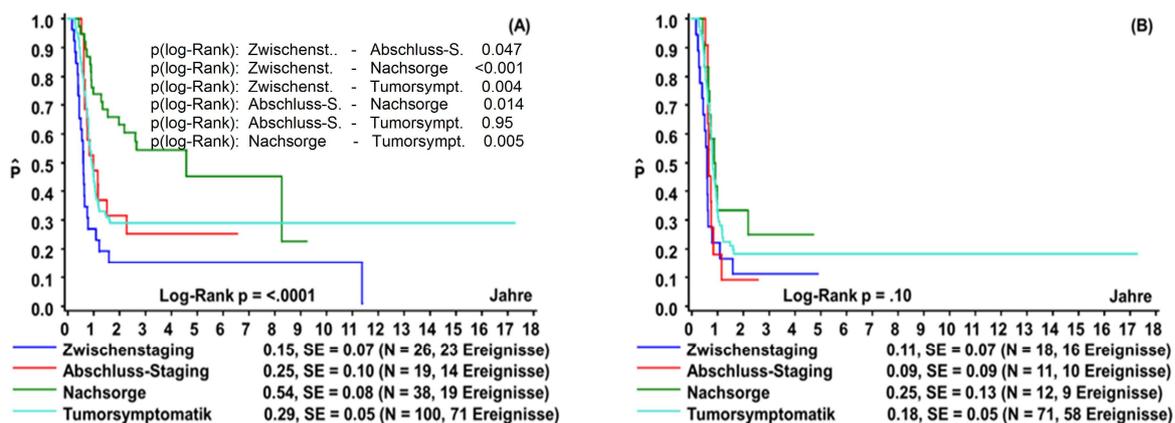


**Abb. 12: 3-Jahres-OAS der Rezidivzeitpunkte „vor“ und „nach Therapieende“ für Patienten mit KM/ZNS Rezidiv für (A) das Gesamtkollektiv und (B) Patienten mit Subtyp Burkitt/B-AL**

Die Auswertung des 3-Jahres-Überlebens von Patienten mit histologischer Diagnose DLBCL erfolgte aufgrund geringer Fallzahlen nicht. Patienten mit histologischer Diagnose PMBL zeigten in der vorliegenden Auswertung keine Beteiligung des ZNS oder KM in der Rezidivkrankung (3.2.3).

### 3.3.8 Überleben nach Anlass der Rezidivfeststellung

Patienten mit Rezidivdiagnosestellung im Rahmen der Nachsorge hatten mit 54±8% ein signifikant höheres 3-Jahres-OAS als Patienten mit Rezidivdiagnose in Folge Tumorsymptomatik-initiiertes Diagnostik (3-Jahres OAS 29±5%, p=0,005, Abb. 13A).



**Abb. 13: 3-Jahres-OAS Anlass der Rezidivfeststellung „Zwischenstaging, Abschluss-Staging, Nachsorge, Tumorsymptomatik“ für (A) das Gesamtkollektiv und (B) Patienten mit Subtyp Burkitt/B-AL**

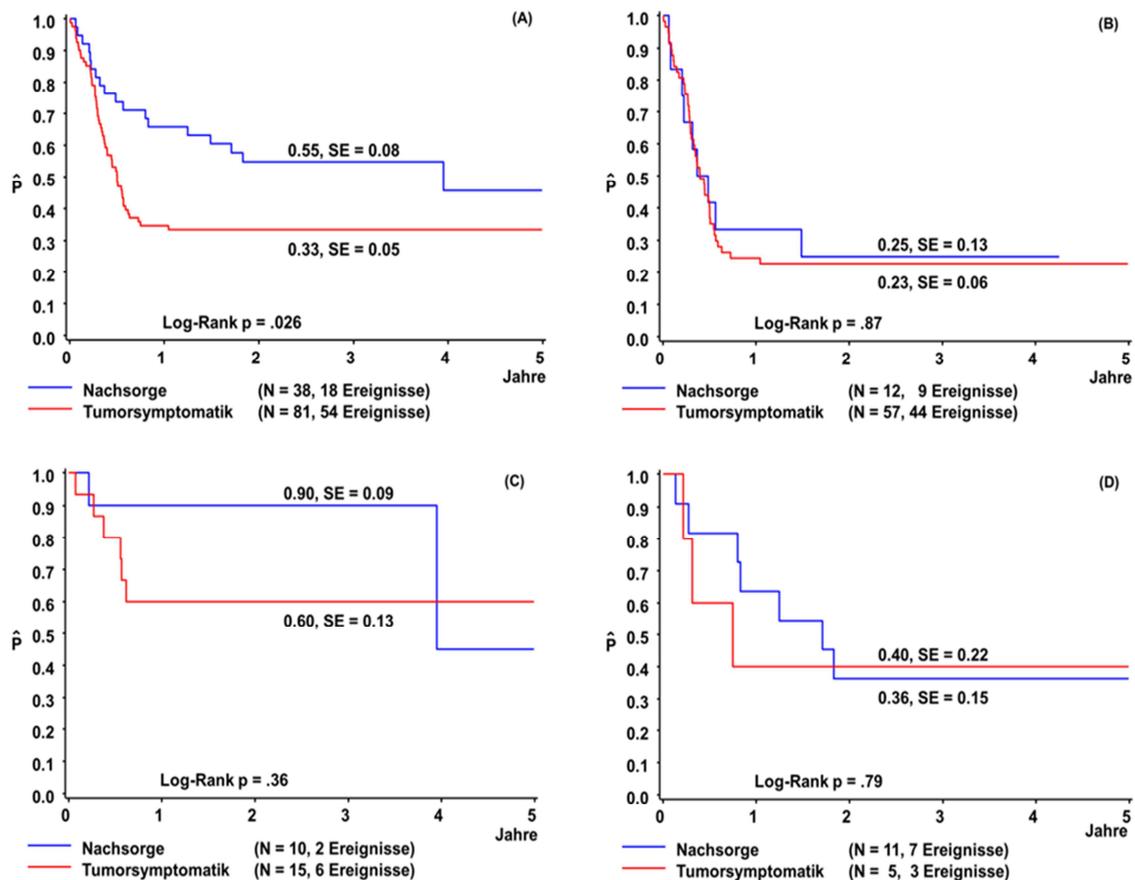
Patienten mit Rezidivdiagnosestellung im Rahmen des therapiebegleitenden Zwischenstagings hatten mit 15±7% erwartungsgemäß ein schlechtes 3-Jahres-OAS. Patienten mit dem Subtyp Burkitt/B-AL hatten nach Anlass der Rezidivdiagnose keine statistisch signifikanten Unterschiede des Gesamtüberlebens (Abb. 13B). Für die Subtypen DLBCL und PMLBL waren die Fallzahlen nach Anlass der Rezidivfeststellung für sinnvolle statistische Vergleiche zu klein.

### Überleben nach Anlass der Rezidivfeststellung nach Ende der Ersttherapie

Um die Fragestellung der Arbeit nach dem Wert von planmäßigen Nachsorgeuntersuchungen angemessen zu untersuchen, wurden die Analysen auf die Rezidivpatienten eingeeengt, bei denen das Rezidiv in dem Zeitraum der planmäßigen Nachsorge diagnostik eintrat, d.h. nach Therapieabschluss. Alle anderen Rezidivpatienten, deren Rezidiv schon vor diesem Zeitraum eintrat, verwischen

aufgrund der per se untergeordneten Prognose (3.3.6) einen möglichen prognostischen Effekt der Nachsorgeuntersuchungen.

Bei 143 Patienten der vorliegenden Untersuchung wurde die Rezidivdiagnose nach Abschluss der Ersttherapie gestellt. Zu 119 der 143 Patienten war der Anlass der Rezidivfeststellung zu erheben. Bei 56 Patienten wurde die Rezidivdiagnose während der Ersttherapie gestellt.



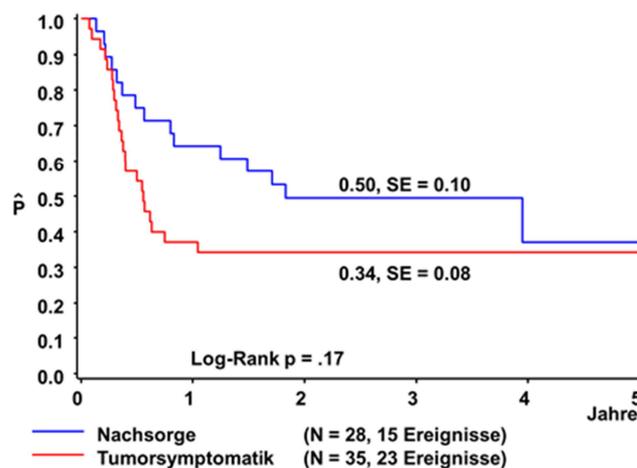
**Abb. 14: 3-Jahres-OAS Anlass der Rezidivfeststellung nach Therapieende „Nachsorge, Tumorsymptomatik“ für (A) das Gesamtkollektiv, (B) Patienten mit Subtyp Burkitt/B-AL, (C) DLBCL und (D) PMLBL**

Patienten mit Rezidivkrankung nach Therapieende und Rezidivdiagnose im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen hatten einen signifikanten Überlebensvorteil. Patienten mit histologischer Diagnose Burkitt/B-AL hatten nach Anlass der Rezidivfeststellung keinen Überlebensvorteil (3-Jahres-OAS Nachsorge 25±13%, Tumorsymptomatik 23±6%, p=0,87, Abb. 14B). Für Patienten mit den Subtypen DLBCL und PMLBL waren die Fallzahlen zu klein.

---

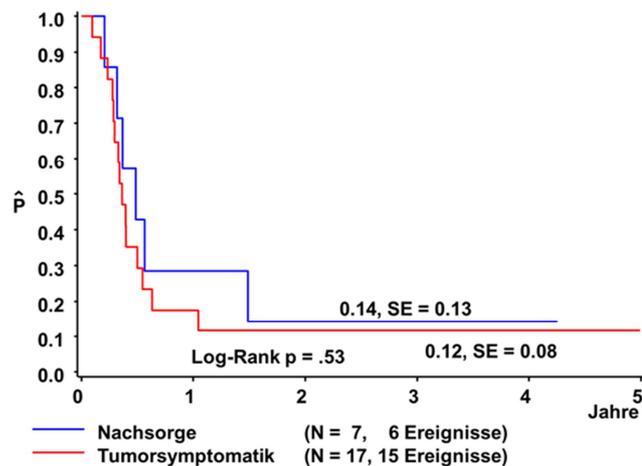
Überleben nach Anlass der Rezidivfeststellung für Patienten mit lokalem/±neuem Rezidiv nach Ende der Ersttherapie

Da das Nachsorgeprogramm auf die Detektion lokaler Rezidive ausgelegt ist (Tab. 7) und im Rahmen der Nachsorge vornehmlich Rezidive mit lokaler Beteiligung diagnostiziert werden (Kapitel 3.2.6), wurden für diese Patientengruppe gesonderte Analysen durchgeführt. Für Patienten mit lokalen Rezidiven (ggf. in Kombination mit neuen, peripheren Lokalisationen aber mit Ausnahme von Rezidiven des KM/ZNS) hatte die Diagnosestellung während der Nachsorge keinen statistisch relevanten Einfluss auf das Überleben (Abb. 15).



**Abb. 15: 3-Jahres-OAS Anlass der Rezidivfeststellung nach Therapieende „Nachsorge, Tumorsymptomatik“ für Patienten lokaler±neuer Rezidivlokalisierungen**

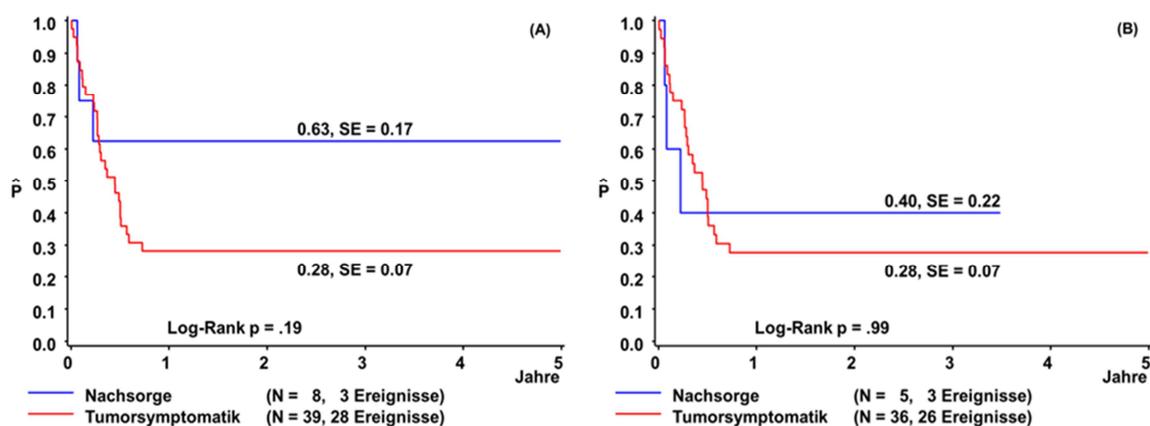
Das Therapieergebnis von Patienten mit histologischer Diagnose Burkitt/B-AL und Beteiligung initialer Tumorlokalisationen in der Rezidiverkrankung nach Therapieende zeigte keine Abhängigkeit nach Anlass der Rezidivfeststellung ( $p=0,53$ ). Das Outcome von Patienten mit Rezidivdiagnose während der Nachsorge bzw. in Folge von Tumorsymptomatik war vergleichbar (3-Jahres-OAS  $14\pm 13\%$  vs.  $12\pm 8\%$ , Abb. 16). Für Patienten mit dem Subtyp PMLBL war das Outcome bei Rezidivdiagnose im Rahmen der Nachsorge bzw. als Folge von Tumorsymptomatik vergleichbar (3-Jahres-OAS Nachsorge  $n=11$   $36\pm 15\%$  vs. Tumorsymptomatik  $n=5$   $40\pm 22\%$ ,  $p=0,79$ , nicht dargestellt). Patienten mit Subtyp DLBCL zeigten ein tendenziell besseres Gesamtüberleben bei Rezidivdiagnose im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung. Eine statistische Signifikanz wurde nicht erreicht (3-Jahres-OAS Nachsorge  $n=6$   $83\pm 15\%$  vs. Tumorsymptomatik  $n=11$   $55\pm 15\%$ ,  $p=0,71$ , nicht dargestellt). Für Patienten mit dem Subtyp DLBCL und PMLBL handelte es sich um kleine Fallzahlen.



**Abb. 16: 3-Jahres-OAS Anlass der Rezidivfeststellung nach Therapieende „Nachsorge, Tumorsymptomatik“ für Patienten lokaler±neuer Rezidivlokalisationen für Subtyp Burkitt/B-AL**

Überleben nach Anlass der Rezidivfeststellung für Patienten mit ZNS/KM Rezidiv nach Ende der Ersttherapie

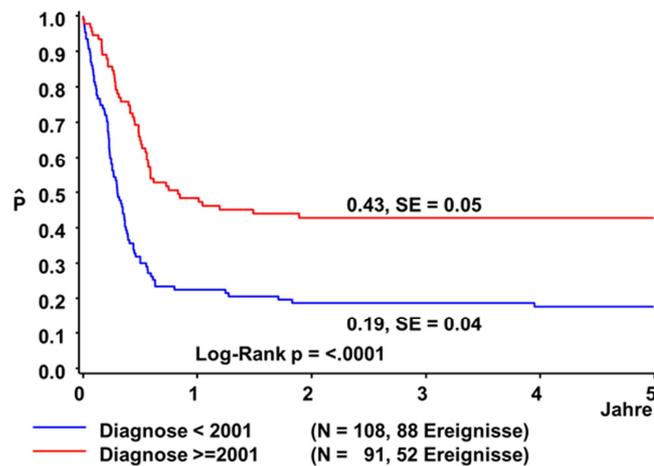
Für das Gesamtkollektiv und Patienten mit Subtyp Burkitt/B-AL mit Beteiligung des KM/ZNS in der Rezidivkrankung nach Therapieende hatte der Anlass der Rezidivfeststellung keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben (Gesamtkollektiv  $p=0,19$ , Burkitt/B-AL  $p=0,99$ , Abb. 17). Eine Auswertung der Patienten mit Subtypen DLBCL und PMLBL war aufgrund der seltenen Beteiligung des ZNS bzw. KM in der Rezidivkrankung nicht möglich.



**Abb. 17: 3-Jahres-OAS Anlass der Rezidivfeststellung nach Therapieende „Nachsorge, Tumorsymptomatik“ ZNS/KM positiver Patienten für (A) das Gesamtkollektiv und (B) Subtyp Burkitt/B-AL**

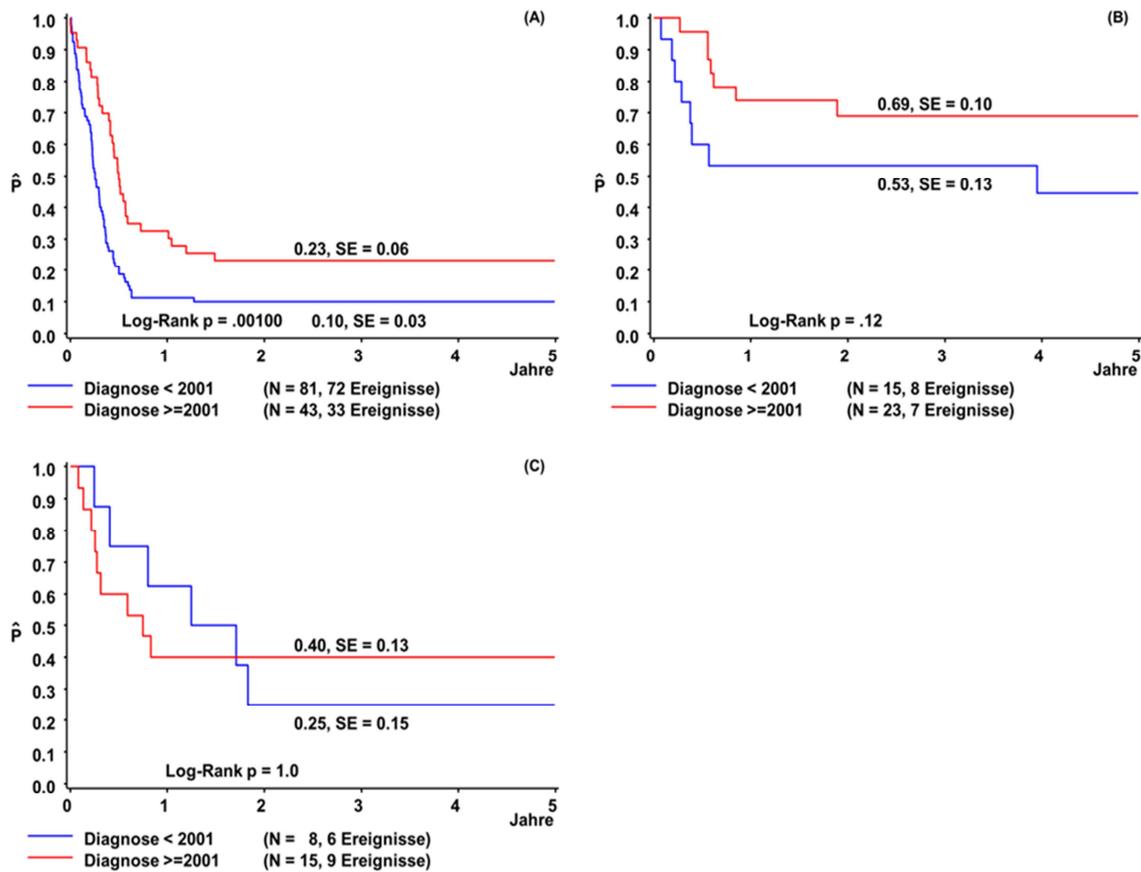
### 3.3.9 Überleben im Zeitverlauf

Die Rezidivdiagnose in oder nach dem Jahr 2001 war mit einem signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Patienten mit Rezidivdiagnose vor 2001 verbunden (Abb. 18).



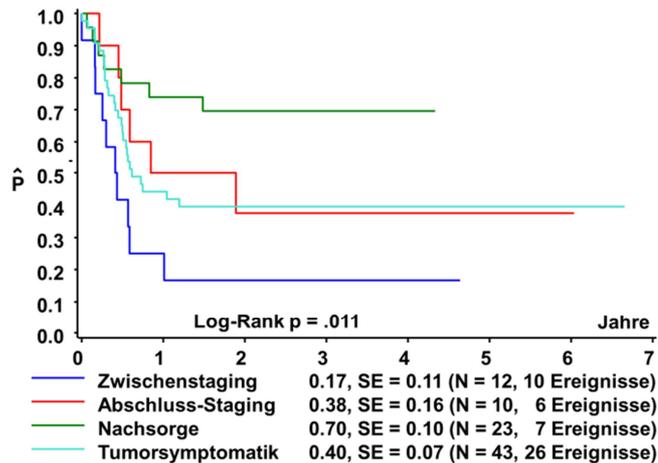
**Abb. 18: 3-Jahres-OAS für Patienten mit Rezidivdiagnose vor bzw. in/nach dem Jahr 2001 für das Gesamtkollektiv**

Das signifikant bessere Outcome für Patienten mit Rezidiv in und nach 2001 bestand auch für Patienten mit histologischer Diagnose Burkitt/B-AL (Abb. 19A). Patienten mit Subtypen DLBCL und PMLBL zeigten einen tendenziellen Anstieg der Überlebenswahrscheinlichkeiten bei Rezidivdiagnose nach 2001. Eine statistische Signifikanz wurde nicht erreicht (Abb. 19B und Abb. 19C).



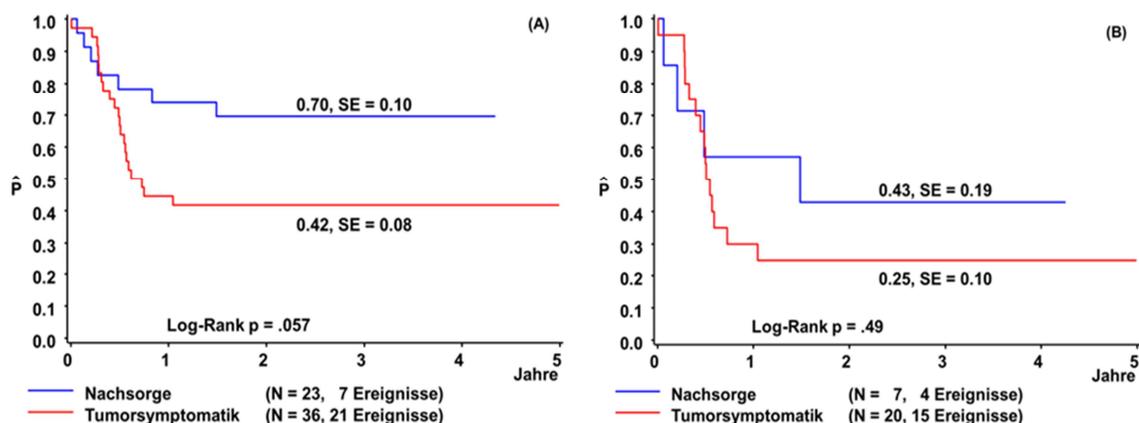
**Abb. 19: 3-Jahres-OAS für Patienten mit Rezidivdiagnose vor bzw. in/nach dem Jahr 2001 für Subtyp (A) Burkitt/B-AL, (B) DLBCL und (C) PMLBL**

Das Gesamtüberleben nach Anlass der Rezidivfeststellung ab dem Jahr 2001 zeigte ein verbessertes Outcome von Patienten mit Rezidivdiagnosestellung während der Nachsorge (Abb. 20). Auch die Diagnosestellung im Rahmen des Abschluss-Stagings und in Folge Tumorsymptomatik zeigte ein verbessertes Gesamtüberleben. Keine Verbesserung wurde für die Gruppe der Patienten mit einem therapiebegleitendem Rezidiv erreicht und bestätigt die schlechte Prognose dieser Patienten.



**Abb. 20: 3-Jahres-OAS Anlass der Rezidivfeststellung „Zwischenstaging, Abschluss-Staging, Nachsorge, Tumorsymptomatik“ in/nach dem Jahr 2001**

Das bessere Überleben der Patienten mit Rezidivdiagnose während Nachsorgeuntersuchungen erreicht im Zeitverlauf keine statistische Signifikanz (Abb. 21). Patienten mit dem Subtyp Burkitt/B-AL zeigen im Zeitverlauf eine Verbesserung des Gesamtüberlebens bei Rezidivdiagnose während Nachsorgeuntersuchungen (3-Jahres-OAS Nachsorge ges. Zeitraum  $25 \pm 13\%$ , Abb. 17B vs. Nachsorge  $\geq 2001$   $43 \pm 19\%$ , Abb. 21B). Der Unterschied im Gesamtüberleben für Patienten mit Rezidivdiagnose während Nachsorgeuntersuchungen und in Folge von Tumorsymptomatik nach 2001 war nicht signifikant (Abb. 21). Die Fallzahlen der Patienten mit Subtyp Burkitt/B-AL und Rezidivdiagnose während Nachsorgeuntersuchungen waren klein.



**Abb. 21: 3-Jahres-OAS Anlass der Rezidivfeststellung nach Therapieende „Nachsorge, Tumorsymptomatik“ in/nach dem Jahr 2001 für (A) das Gesamtkollektiv und (B) Patienten mit Subtyp Burkitt/B-AL**

---

Das 3-Jahres-OAS konnte für Patienten mit Subtypen DLBCL und PMLBL aufgrund geringer Fallzahlen nicht erstellt werden.

---

## 4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, den Stellenwert protokollarisch festgelegter Untersuchungen des Tumorstatus im Rahmen der Therapie reifer B-Zell Non-Hodgkin-Lymphome des Kindesalters zu untersuchen. Insbesondere sollte der Stellenwert der routinehaften Nachsorgeuntersuchungen nach Abschluss der Initialtherapie evaluiert werden.

Die Daten der in den NHL BFM Studien behandelten Patienten zwischen 1986 und 2008 wurden im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse ausgewertet. Unter anderen wurden Daten zum Anlass der Rezidivfeststellung erhoben. Es war zu analysieren, welche Art von Rezidive in Folge von Nachsorgeuntersuchungen und welche Art von Rezidive in Folge von Tumorsymptomatik-initiiertes Diagnostik diagnostiziert wurden. Es stellte sich die Frage, ob für die Patienten der heterogenen histologischen Subgruppen reifzelliger B-NHL relevante Unterschiede in der Bedeutung der Nachsorgeuntersuchungen bestanden. Insbesondere war zu klären, ob die Erfassung noch asymptomatischer Rezidive im Rahmen der regulären Nachuntersuchungen mit einem Überlebensvorteil verbunden war.

Die Schwachpunkte der Auswertung basieren auf den Nachteilen der retrospektiven Datenauswertung. Insbesondere der lange Beobachtungszeitraum der vorliegenden Studie bedingt die Auswertung z.T. sehr alter Daten. Die Vollständigkeit oder Fehlerhaftigkeit der Daten konnte nicht überprüft werden. Die Richtung eines Kausalzusammenhanges, der sogenannte „Confounder“, ist bei retrospektiven Auswertungen nicht eindeutig zu klären (Thiese 2014). Im Rahmen der vorliegenden Analyse wurde die Einhaltung des vorgeschlagenen Nachsorgeschemas nicht überprüft.

Das sporadische Auftreten der heterogenen Gruppe reifer B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom Rezidive des Kindesalters (Patte, *et al* 2007, Pillon, *et al* 2016, Reiter, *et al* 1999, Tsurusawa, *et al* 2014, Woessmann, *et al* 2005) erschwert ein Studiendesign, und so existiert bis dato keine prospektive Studie zur Optimierung der Rezidivtherapie für Kinder und Jugendliche mit reifzelliger B-NHL. Erkenntnisse sind auf die Erhebung retrospektiver Daten angewiesen. Die schlechte Prognose der Patienten mit einer Rezidivkrankung reifzelliger B-NHL (Anoop, *et al* 2012, Fujita, *et al* 2008, Griffin, *et al* 2009, Gross, *et al* 2010, Jourdain, *et al* 2015, Osumi, *et al* 2016, Tsurusawa, *et al* 2014) unterstützt die Notwendigkeit der Analyse dieses Patientenkollektivs. Nach

---

Wissen der Autorin existieren keine Daten eines ähnlich großen Patientenkollektivs zur Evaluation von Nachsorgeuntersuchungen kindlicher, reifzelliger B-NHL.

In der Bewertung von Nachsorgeuntersuchungen sind verschiedene Aspekte zu berücksichtigen.

Die Evaluation des Therapieansprechens ist essentieller Teil onkologischer Therapien. Der Effekt der Therapie wird fortlaufend ermittelt. Im Rahmen der Ersttherapie ist beispielsweise bei unzureichendem Ansprechen eine Therapieintensivierung vorgesehen (NHL-BFM 04 Studienprotokoll). Die Evaluation des Therapieansprechens im Rahmen von Studien ermöglicht letztlich den Vergleich unterschiedlicher Therapiestrategien.

Aus medizinischer Sicht ist die Diagnose von Rezidiverkrankungen vor der Entwicklung einer Symptomatik und vor Generalisierung in das KM/ZNS erstrebenswert. Zum einen unter der Vorstellung, dass weniger fortgeschrittene Tumorstadien ein besseres Therapieansprechen zeigen und zum anderen, um eine möglichst gute Verträglichkeit für die Reinduktionstherapie zu erzielen (Biasotti, *et al* 2005).

Für die betroffenen Familien stellt die Wahrnehmung von Nachsorgeterminen eine emotionale Belastung dar. Wiederholte Konfrontationen mit den negativen Assoziationen der vorangegangenen Therapie verhindern eine Rückkehr zur Normalität. Ein mögliches falsch positives Ergebnis im Rahmen der Nachsorge könnte unnötige invasive Untersuchungen wie eine Biopsie, Lumbalpunktion oder Knochenmarkpunktion zur Folge haben (Cohen and Flowers 2014).

Schlussendlich muss der erhebliche finanzielle und personelle Aufwand der Nachsorgeuntersuchungen bewertet werden (Hex and Bartlett 2013).

Die Notwendigkeit langfristiger Nachsorgeuntersuchungen mit dem Ziel der Detektion physischer und psychischer Spätfolgen ist von Nachsorgeuntersuchungen im Anschluss an die Ersttherapie zur Evaluation des Tumorstatus abzugrenzen (Kaatsch, *et al* 2005, Oeffinger, *et al* 2000, von der Weid 2008).

In der Literatur finden sich für verschiedene kindliche und erwachsene Tumorentitäten Studien zur Evaluation von Nachsorgeuntersuchungen.

Biasotti *et al.* evaluierten anhand eines heterogenen Patientenkollektivs von 101 kindlichen Tumorerkrankungen die Bedeutung planmäßiger Nachsorgeuntersuchungen. Die Mehrzahl der Patienten hatte eine solide Tumorerkrankung (73%). Bei 27% der Patienten lag die Diagnose einer Leukämie bzw.

---

eines Lymphoms, darunter 4 NHL Patienten, vor. Die Rezidivdiagnose wurde in 25% der Fälle im Rahmen geplanter Nachsorgeuntersuchungen bei asymptomatischen Patienten gestellt. Weitere 25% der Patienten waren zum Zeitpunkt der Nachsorgeuntersuchung klinisch symptomatisch. In 50% der Fälle wurde die Rezidivdiagnose im Rahmen einer außerplanmäßigen Untersuchung aufgrund von Tumorsymptomatik gestellt. Patienten mit der Diagnose einer Leukämie bzw. eines Lymphoms hatten einen Überlebensvorteil bei Diagnosestellung im Rahmen außerplanmäßiger Untersuchungen ( $70.6 \pm 9.7\%$  vs.  $9.2 \pm 4.2\%$ ;  $P < 0.001$ ; Biasotti, *et al* 2005).

Gandhi *et al* zeigten für 43 Patienten mit Rezidiv einer akuten lymphoblastischen Leukämie, dass 5% der Diagnosen im Rahmen von routinemäßigen Blutuntersuchungen bei asymptomatischen Patienten gestellt wurden. Die Mehrzahl der Rezidivdiagnosen wurde in Folge von Tumorsymptomatik gestellt. Ein Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten war aufgrund kleiner Fallzahlen nicht möglich. (Gandhi, *et al* 2003).

Eine Studie mit 72 Patienten mit Rezidivdiagnose einer ALL ergab vergleichbare Ergebnisse. Im Rahmen geplanter Nachsorgeuntersuchungen wurden 11% der Rezidive bei asymptomatischen Patienten gestellt. In 19% der Fälle bestand zu der Zeit der Nachsorgeuntersuchung eine Tumorsymptomatik. In 70% der Fälle wurde die Rezidivdiagnose außerhalb der regulären Nachsorgeuntersuchungen in Folge von tumorsymptomatik-initiiertes Diagnostik gestellt. Die 5-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeiten der drei Diagnosegruppen zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede (Rubnitz, *et al* 2005).

Bei 64 pädiatrischen Hodgkin Lymphom Patienten führte eine Tumorsymptomatik in 47% der Fälle zu der Rezidivdiagnose. Im Rahmen der körperlichen Untersuchung wurde die Rezidivdiagnose bei weiteren 17% der Patienten vermutet. Die Bildgebung führte bei 23% der Patienten zu der Rezidivdiagnose. Insgesamt wurde bei 60% der Patienten die Rezidivdiagnose während geplanter Nachsorgeuntersuchungen gestellt. Das Gesamtüberleben bei Rezidivdiagnosestellung während geplanter Nachsorgeuntersuchungen und während außerplanmäßiger Vorstellungen war vergleichbar ( $p=0,477$ ). Das Gesamtüberleben der Patienten mit Rezidivdiagnosestellung durch Bildgebung gegenüber der Rezidivdiagnosestellung in

---

Folge Tumorsymptomatik bzw. Detektion im Rahmen einer körperlichen Untersuchung war vergleichbar ( $p=0,186$ , Friedmann, *et al* 2013).

Eine Studie erwachsener Patienten mit Rezidivdiagnose eines DLBCL zeigte einen Überlebensvorteil asymptomatischer Patienten mit Diagnosestellung im Rahmen regulärer Nachsorgeuntersuchungen. Der Überlebensvorteil war statistisch nicht signifikant (Gesamtüberleben: 54% vs. 43%,  $p=0.13$ ). In annähernd 80% der Fälle wurde die Rezidivdiagnose in Folge von Tumorsymptomatik gestellt (Liedtke, *et al* 2006). Ein Überlebensvorteil für Patienten mit Rezidivdiagnose während Nachsorgeuntersuchungen konnte in Folgestudien nicht bestätigt werden. Im Rahmen einer Studie an 163 erwachsenen NHL Patienten (vornehmlich Subtyp DLBCL) wurde der Großteil der Rezidivdiagnosen (78%) in Folge von Tumorsymptomatik bzw. einer körperlichen Untersuchung diagnostiziert. Nur 22% der Rezidivdiagnosen wurden durch eine Bildgebung (PET/CT) gestellt. Es ergab sich für keine der beiden Patientengruppen ein Überlebensvorteil. Die Bildgebung verursachte 75% der Kosten der Nachsorgeuntersuchungen (Truong, *et al* 2014).

Im Rahmen einer Studie an 35 erwachsenen DLBCL Patienten wurden 86% der Rezidivdiagnosen in Folge klinischer Symptomen gestellt. Die verbleibenden 14% der Rezidivdiagnosen wurden in Folge von Bildgebung oder Blutentnahmen bei asymptomatischen Patienten gestellt (Guppy, *et al* 2003).

Im Rahmen weiterer Studien konnte für Patienten mit Rezidivkrankung eines DLBCL kein prognostischer Vorteil bei Diagnosestellung während regulärer Nachsorgekontrollen festgestellt werden (Cheah, *et al* 2013, Lin, *et al* 2012, Thompson, *et al* 2014).

Zusammenfassend ist in der Literatur ein Nutzen insbesondere invasiver Untersuchungstechniken im Rahmen von Nachsorgeuntersuchungen nicht belegt. In der überwiegenden Zahl der Fälle wurde die Rezidivdiagnose als Folge einer Tumorsymptomatik-initiierten Diagnostik gestellt. Einschränkend gilt, dass die vorliegenden Daten ausschließlich aus retrospektiven Auswertungen gewonnen wurden. Es ist fraglich, ob Ergebnisse anderer Tumorentitäten oder Daten aus Erwachsenenstudien auf kindliche B-NHL Erkrankungen übertragbar sind.

---

#### 4.1 Evaluation der Nachsorgeuntersuchungen für das Gesamtkollektiv

Das Überleben in der Rezidivkrankung kindlicher, reifzelliger B-NHL ist von dem histologischen Subtyp, dem Zeitpunkt der Rezidivdiagnose und dem Ansprechen der Erst- bzw. Rezidivtherapie abhängig (Anoop, *et al* 2012, Atra, *et al* 2001, Attarbaschi, *et al* 2005, Griffin, *et al* 2009, Jourdain, *et al* 2015). In der vorliegenden Untersuchung bestätigte sich der Überlebensvorteil von Patienten mit histologischer Diagnose DLBCL und PMLBL gegenüber Patienten mit Burkitt/B-AL. Eine Rezidivdiagnose nach Therapieende bedeutete für das Gesamtkollektiv gegenüber der Rezidivdiagnose vor Therapieende ein besseres Gesamtüberleben. Patienten mit hohen Erkrankungsstadien in der Ersterkrankung und Patienten mit einer Beteiligung des ZNS bzw. KM hatten einen prognostischen Nachteil. Keinen prognostischen Einfluss nahmen das Alter, das Geschlecht und der Remissionsstatus am Therapieende. Das 3-Jahres Gesamtüberleben lag bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5,3 Jahren nach Rezidivdiagnose für die Patienten bei  $30\pm 3\%$  und zeigte im zeitlichen Verlauf eine signifikante Prognoseverbesserung (3-Jahres-OAS Diagnose <2001  $19\pm 4\%$  vs. Diagnose  $\geq 2011$   $43\pm 5\%$ ,  $p < 0,0001$ ).

Mehr als die Hälfte der Rezidivdiagnosen des vorliegenden Kollektivs (54,6%) wurden durch weiterführende Untersuchungen aufgrund tumorverdächtiger Symptome diagnostiziert. Therapiebegleitend, bzw. während des Abschluss-Staging zum Ende der Ersttherapie, wurde bei 14,2 bzw. 10,4% der Patienten eine Rezidivdiagnose gestellt. In einem Fünftel der Fälle führten Nachsorgeuntersuchungen zur Rezidivdiagnose.

Im Zeitraum der regulären Nachsorge nach Therapieende wurde die Rezidivdiagnose in 3 von 10 Fällen während planmäßiger Nachkontrollen gestellt. Im Einklang mit den Ergebnissen aus Studien erwachsener Patienten (Guppy, *et al* 2003, Liedtke, *et al* 2006, Truong, *et al* 2014) wurde in der vorliegenden Untersuchung bei der Mehrzahl der Patienten die Rezidivdiagnose in Folge von Tumorsymptomatik gestellt (7 von 10 Patienten).

Während der Nachsorge wurden hauptsächlich Rezidive mit Beteiligung initialer Tumormanifestationen diagnostiziert (73,7%). Das Nachsorgeprogramm ist auf die Detektion lokaler Rezidive ausgelegt (Tab. 7). In Folge von Tumorsymptomatik wurden vor allem Patienten mit Rezidiven des KM und/oder ZNS (48,1%) bzw. Rezidive mit Beteiligung initialer Tumorlokalisationen diagnostiziert (43,2%). Es stellte sich die Frage, ob die Tumorlokalisation in der Rezidivkrankung einen Einfluss auf das

---

Überleben nimmt. Eine Analyse des 3-Jahres Überlebens zeigte für Patienten mit Rezidiven ausschließlich neuer, peripherer Lokalisationen einen Überlebensvorteil (3-Jahres-OAS 43±13%), gefolgt von Rezidiven mit Beteiligung initialer Lokalisationen (3-Jahres-OAS 36±5%). Eine Beteiligung des KM/ZNS war für die betroffenen Patienten mit einem negativen Outcome verbunden (3-Jahres-OAS 23±5%,  $p=0,0071$ ). Der negative Einfluss bei KM- bzw. ZNS-Beteiligung in der Rezidiverkrankung wurde auch von der japanischen Arbeitsgruppe berichtet (Osumi, *et al* 2016).

In dem vorliegenden Kollektiv traten bei 59,3% der Patienten Rezidive innerhalb der ersten 6 Monate nach Therapiebeginn auf. Vergleichbare Zahlen zeigen Atra *et al.*, wonach 76,9% (20/26) der B-NHL-Rezidivpatienten innerhalb des ersten halben Jahres nach Therapiebeginn auftraten. Eine Aufschlüsselung histologischer Subtypen wurde nicht vorgenommen (Atra, *et al* 2001). Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen ergaben, dass Rezidivdiagnosen von Patienten reifzelliger B-NHL im median 5,0 Monaten bzw. 6,4 Monaten nach Erstdiagnose gestellt wurden (Jourdain, *et al* 2015, Osumi, *et al* 2016). In der vorliegenden Untersuchung wurden Rezidivdiagnosen mit median 5,4 Monaten nach Erstdiagnose in einem ähnlichen Zeitraum gestellt.

Ein Viertel der Rezidive des vorliegenden Kollektivs traten begleitend zur Ersttherapie auf. Diese Patientengruppe geht nach der Erfahrung anderer Autoren mit einer schlechten Prognose einher (Atra, *et al* 2001, Anoop, *et al* 2012, Jourdain, *et al* 2015). In der vorliegenden Auswertung bestätigte sich das schlechte Outcome der Patienten mit Rezidivdiagnosestellung vor Therapieende (3-Jahres-OAS 37±4% vs. 10±4%,  $p<0,001$ ).

Der Rezidivzeitpunkt ist für die Evaluation der Nachsorge unter der Vorstellung relevant, dass eine frühestmögliche Rezidivdiagnose noch asymptomatischer Patienten mit einem Überlebensvorteil verbunden ist. In der vorliegenden Auswertung wurden Patienten mit Rezidivdiagnose im Rahmen von Nachsorgeuntersuchungen später als Patienten mit Rezidivdiagnose in Folge von Tumorsymptomatik gestellt (Median 6,3 Monate nach Erstdiagnose vs. 7,8 Monate nach Erstdiagnose). Übereinstimmend wurden nach Rubnitz *et al.* Rezidivdiagnosen im Rahmen von Nachsorgeuntersuchungen kindlicher ALL-Patienten nicht früher gestellt als Rezidivdiagnosen in Folge von Tumorsymptomatik (Rubnitz, *et al* 2005).

Insgesamt zeigte sich eine signifikant höhere Überlebensrate der Patienten mit Rezidivdiagnose im Rahmen der Nachsorge (3-Jahres-OAS 54±8%) im Vergleich zu Patienten mit Rezidivdiagnose während des Zwischenstaging (3-Jahres-OAS 15±7%,

---

$p < 0,001$ ), des Abschluss-Stagings (3-Jahres-OAS  $25 \pm 10\%$ ,  $p = 0,014$ ) oder durch Tumorsymptomatik veranlasste Untersuchungen (3-Jahres-OAS  $29 \pm 5\%$ ,  $p = 0,005$ ). Betrachtet man isoliert den Zeitraum der regulären Nachsorge nach Abschluss der Initialtherapie, wurde bei einem Drittel der Patienten die Rezidivdiagnose im Rahmen von Nachsorgeuntersuchungen gestellt. In Folge Tumorsymptomatik-initiiertes Untersuchungen wurde bei zwei Drittel der Patienten die Rezidivdiagnosen gestellt. Für den Zeitraum der regulären Nachsorge bestätigte sich der Überlebensvorteil von Patienten mit Rezidivdiagnose im Rahmen von Nachsorgeuntersuchungen für das Gesamtkollektiv (3-Jahres-OAS Nachsorge  $55 \pm 8\%$  vs. Tumorsymptomatik  $33 \pm 5\%$ ,  $p = 0,026$ ). Im Zeitverlauf erreichte der Überlebensvorteil der Patienten mit Rezidivdiagnose im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen nach Therapieende keine Signifikanz (3-Jahres-OAS nach/in 2001 Nachsorge  $70 \pm 10\%$  vs. Tumorsymptomatik  $42 \pm 8\%$ ,  $p = 0,057$ ).

Für Patienten mit den histologischen Subgruppen Burkitt/B-AL und DLBCL konnte kein signifikanter Überlebensvorteil der Rezidivdiagnosestellung während Nachsorgeuntersuchungen belegt werden. Der Überlebensvorteil der Rezidivdiagnosestellung im Rahmen der Nachsorge für das Gesamtkollektiv begründet sich gegebenenfalls darin, dass im Rahmen der Nachsorge verhältnismäßig wenig Rezidivdiagnosen von Patienten mit dem prognostisch ungünstigen Subtyp Burkitt/B-AL gestellt wurden. Zusätzlich ist ein Einfluss des Überlebensvorteils von Patienten mit Rezidivdiagnose des Subtyps DLBCL im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen anzunehmen.

Die isolierte Betrachtung von Patienten mit Beteiligung lokaler Tumormanifestationen zeigte keinen signifikanten Einfluss nach Anlass der Rezidivfeststellung (3-Jahres-OAS Nachsorge  $50 \pm 10\%$  vs. Tumorsymptomatik  $34 \pm 8\%$ ,  $p = 0,17$ ). Patienten mit Beteiligung des ZNS bzw. KM in der Rezidivkrankung zeigten ebenfalls keinen signifikanten Überlebensvorteil nach Anlass der Rezidivfeststellung (3-Jahres-OAS Nachsorge  $63 \pm 17\%$  vs. Tumorsymptomatik  $28 \pm 7\%$ ,  $p = 0,19$ ).

#### **4.2 Evaluation der Nachsorgeuntersuchungen für die histologischen Subtypen**

Die Heterogenität der histologischen Subtypen Burkitt/B-AL, DLBCL und PMLBL in Bezug auf das Outcome, die Rezidivlokalisierung und den Rezidivzeitpunkt unterstreicht die Notwendigkeit einer separaten Evaluation.

---

### Histologischer Subtyp Burkitt/B-AL

Mehr als die Hälfte der Patienten des vorliegenden Kollektivs hatte die histologische Diagnose eines Burkitt/B-AL. Patienten mit der Diagnose eines Burkitt/B-AL haben in der Rezidivkrankung eine schlechte Prognose (Cairo, *et al* 2003b), (Jourdain, *et al* 2015). Die vorliegende Auswertung bestätigte das schlechte Gesamtüberleben der Patienten mit Rezidiv eines Burkitt/B-AL (3-Jahres-OAS 15±3%). Die Evaluation der Nachsorge und ggf. die Optimierung des Nachsorgeschemas mit dem Ziel einer Prognoseverbesserung ist für die Patientengruppe der Burkitt/B-AL von besonderem Interesse.

Mit der Frage, ob eine Untergruppe der Burkitt/B-AL Patienten eine prognostische Relevanz in der Rezidivkrankung hat, wurden verschiedene Patientencharakteristika erhoben. Das Alter der Patienten mit Subtyp Burkitt/B-AL lag bei Rezidivdiagnose bei median 10,0 Jahren. Nach einer Untersuchung von Jourdain *et al.* waren Patienten bei Rezidivdiagnose median 9,6 Jahre alt. Teil der Auswertung waren 67 B-NHL Patienten, darunter 57 Burkitt Lymphom Patienten. Einschränkend gilt, dass ein nicht spezifizierter Anteil der 57 Burkitt Lymphom Patienten nicht klassifizierbare B-Zell NHL waren (Jourdain, *et al* 2015).

Das Geschlechterverhältnis des vorliegenden Kollektivs (5,5:1, männlich:weiblich) war mit dem Ergebnis Jourdain *et al.* mit 4,2:1 (männlich:weiblich, Jourdain, *et al* 2015) und dem Verhältnis der Ersterkrankung mit 5,4:1 (männlich:weiblich) vergleichbar (Pillon, *et al* 2016). Das Alter und das Geschlecht nahmen keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Bei 63% der Patienten bestanden bei Ende der Ersttherapie keine erkennbaren Krankheitszeichen (Tumorstaus NED). Der Remissionsstatus nahm keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben von Patienten mit einer Rezidivkrankung.

Patienten mit einem Erkrankungsstadium I bzw. II in der Ersterkrankung hatten im Vergleich mit Patienten und einem Stadium III eine signifikant bessere Prognose. Der Vergleich von Patienten mit einem Stadium IV/B-AL mit Patienten der Stadien I/II bzw. III ergab keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Dass Patienten des Erkrankungsstadiums IV/B-AL nicht mit einer signifikant untergeordneten Prognose einhergingen, erklärt sich ggf. durch den Umstand, dass 61 der 68 Patienten mit Stadium IV/B-AL eine Beteiligung des ZNS bzw. KM zeigten. Eine Beteiligung des KM

---

bzw. ZNS war für Patienten mit dem Subtyp Burkitt/B-AL nicht mit einem Überlebensnachteil verbunden (s.u.).

Rezidiverkrankungen von Patienten mit Burkitt/B-AL traten in 4 von 10 Fällen vor Ende der Ersttherapie auf. Die Rezidivdiagnose nach Abschluss der Ersttherapie war für die Patienten mit einem Überlebensvorteil verbunden. Im Median wurde die Rezidivdiagnose 5,0 Monate nach Erstdiagnose gestellt und war mit den Ergebnissen anderer Autoren vergleichbar (Jourdain, *et al* 2015, Kim, *et al* 2014).

In 98% der Fälle (121 von 124) trat das Rezidiv von Patienten mit dem Subtyp Burkitt/B-AL innerhalb der ersten 12 Monate nach Erstdiagnose auf. Bei 2 der 3 verbleibenden Patienten wurde die Rezidivdiagnose bis 18 Monate nach Erstdiagnose gestellt. Nach Untersuchungen der französischen und japanischen Arbeitsgruppe trat das späteste Rezidiv von Patienten mit Diagnose eines Burkitt Lymphoms 14 Monate nach Erstdiagnose auf (Jourdain, *et al* 2015, Tsurusawa, *et al* 2014). Sollte für die Patientengruppe der Burkitt/B-AL eine Fortsetzung der Nachsorgeuntersuchungen in Frage kommen, scheint mit dem Ziel der Rezidivdetektion ein Nachbeobachtungszeitraum von 18 Monaten angemessen.

In dem für die Nachsorgeuntersuchungen relevanten Zeitraum wurde bei weniger als 2 von 10 Patienten mit Burkitt/B-AL die Rezidivdiagnose während Nachsorgeuntersuchungen gestellt.

Durch Nachsorgeuntersuchungen wurden zu gleichen Teilen Rezidive mit Beteiligung des KM bzw. ZNS und Rezidive mit Beteiligung initialer Lokalisationen diagnostiziert. Bei mehr als 8 von 10 Patienten wurde die Rezidivdiagnose in Folge von Tumorsymptomatik gestellt.

Eine Rezidivdiagnosestellung während der Nachsorgeuntersuchungen ergab für Patienten mit Burkitt/B-AL keinen Überlebensvorteil (3-Jahres-OAS Nachsorge  $25\pm 13\%$  vs. Tumorsymptomatik  $23\pm 6\%$ ,  $p=0,87$ ). Patienten mit Rezidiv eines Burkitt/B-AL und Beteiligung initialer, peripheren Lokalisation, also Patienten auf deren Diagnose Nachsorgeuntersuchungen ausgelegt sind, zeigten keinen Überlebensvorteil der Rezidivdiagnosestellung im Rahmen von Nachsorgeuntersuchungen (3-Jahres-OAS  $14\pm 13\%$  vs.  $14\pm 8\%$ ,  $p=0,53$ ).

Das KM bzw. ZNS war in der vorliegenden Auswertung bei Patienten mit Rezidiv eines Burkitt/B-AL in mehr als der Hälfte der Fälle betroffen. Ein Befall des KM bzw. ZNS in der Rezidiverkrankung von Patienten mit einem Burkitt/B-AL wird von anderen Autoren

---

in 50% der Fälle beschrieben (Pillon, *et al* 2016, Tsurusawa, *et al* 2014). Eine Beteiligung des KM bzw. ZNS war für den Subtyp Burkitt/B-AL in der vorliegenden Auswertung nicht mit einem Überlebensnachteil verbunden. Patienten mit Beteiligung des KM bzw. ZNS in der Rezidivkrankung hatten ein signifikant besseres Outcome wenn das Rezidiv nach Therapieende und nicht vor Therapieende diagnostiziert wurde.

Es stellt sich die Frage ob Patienten mit dem Subtyp Burkitt/B-AL von einer Fokussierung der Nachsorge auf die Detektion von KM bzw. ZNS Rezidive profitieren. Für diese Patienten würden aufgrund der raschen Tumorverdopplungszeit (Iversen, *et al* 1974) engmaschige Knochenmark- und Lumbalpunktionen notwendig sein. Eine wiederholte Traumatisierung der Patienten, das Komplikationsrisiko der Untersuchungsmethoden (Howard, *et al* 2002), die in den meisten Fällen nötigen Analgesierungen mit assoziierten Risiken (Bain 2001) und der erhebliche personelle und finanzielle Aufwand sprechen gegen eine Intensivierung der Nachsorgeuntersuchungen.

In der vorliegenden Auswertung profitierten Patienten mit Burkitt/B-AL und Befall des KM bzw. ZNS in der Rezidivkrankung nicht von einer Diagnosestellung während regulärer Nachsorgeuntersuchungen (3-Jahres-OAS Nachsorge  $40\pm 22\%$ , Tumorsymptomatik  $28\pm 7\%$ ,  $p=0,99$ ).

Die Rezidivdiagnose im Rahmen von Nachsorgeuntersuchungen wurde für Patienten mit Burkitt/B-AL zeitlich nicht relevant früher gestellt (Nachsorge median 5,4 vs. Tumorsymptomatik median 5,7 Monate nach Erstdiagnose). Der Zweck einer frühen Rezidivdiagnose im Rahmen von Nachsorgeuntersuchungen wurde nicht erfüllt.

Für Patienten mit Erstdiagnose eines Burkitt/B-AL nach bzw. in dem Jahr 2001 konnte eine signifikante Prognoseverbesserung festgestellt werden. Auch nach Anlass der Rezidivfeststellung zeigte sich im Zeitverlauf in der Tendenz ein verbessertes Überleben der Patienten mit Diagnosestellung während der regulären Nachsorge. Eine statistische Signifikanz wurde nicht erreicht.

Zusammengefasst wurden Rezidivkrankungen von Patienten mit der histologischen Diagnose Burkitt Lymphom bzw. B-AL selten im Rahmen von Routine-Nachsorgen diagnostiziert. Ein großer Teil der Patienten profitierte nicht von regulären Nachkontrollen, da Rezidivkrankungen des Subtyps Burkitt/B-AL häufig therapiebegleitend auftraten.

---

Die Rezidivdiagnose im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen war nicht mit einem signifikanten Überlebensvorteil verbunden. Ein Großteil der Patienten zeigte in der Rezidivkrankung eine Beteiligung des KM bzw. ZNS, welche aufgrund der Auslegung auf die Detektion lokaler Rezidive verhältnismäßig selten während der Nachsorgeuntersuchungen diagnostiziert wurden. Es ergaben sich keine Hinweise, dass Patienten mit Burkitt/B-AL von einer Fokussierung der planmäßigen Nachsorge auf die Detektion von KM bzw. ZNS Rezidiven profitieren würden.

Schlussendlich ist die Fortführung routinemäßiger Nachsorgeuntersuchungen mit dem Ziel der Rezidivdetektion für Patienten mit dem Subtyp Burkitt/B-AL nicht zu empfehlen.

#### Histologischer Subtyp DLBCL

In der vorliegenden Auswertung hatte jeder fünfte Patient die histologische Diagnose eines DLBCL. Das mediane Patientenalter der Patienten mit Rezidiv eines DLBCL lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 14,0 Jahren. Patienten der Ersterkrankung waren mit median 11,4 bzw. 11,7 Jahren jünger (Burkhardt, *et al* 2005, Pillon, *et al* 2016). Analog zu dem Geschlechterverhältnis der Initialerkrankung überwog in der vorliegenden Auswertung das männliche Geschlecht in der Rezidivkrankung (Burkhardt, *et al* 2005, Pillon, *et al* 2016). Das Geschlecht der Patienten nahm in der vorliegenden Auswertung keinen signifikanten Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben.

Nach einer Untersuchung von Anoop *et al.* von 33 Patienten mit Rezidiv eines B-NHL im Kindesalter, darunter 16 DLBCL, nahmen weder das Alter noch das Geschlecht einen relevanten Einfluss auf das Überleben (Anoop, *et al* 2012). Es existiert in der Literatur keine Auswertung zu pädiatrischen Rezidivpatienten mit dem Subtyp DLBCL.

Bei zwei Drittel der Patienten der vorliegenden Auswertung bestanden am Therapieende keine erkennbaren Krankheitszeichen (Remissionsstatus NED). Der Remissionsstatus am Therapieende NED nahm keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Patienten mit Subtyp DLBCL zeigten in der Rezidivkrankung häufig eine Beteiligung initialer Tumorlokalisationen (76%). Das KM bzw. ZNS und ausschließlich neue, periphere Lokalisationen waren in der Rezidivkrankung selten betroffen. Das Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Rezidivlokalisation wurde aufgrund kleiner

---

Patientenzahlen nicht bestimmt. Die Rezidivlokalisierung (ZNS vs. restliche Lokalisationen) nahm in der Analyse von Anoop et al. keinen prognostischen Einfluss auf das Überleben (Anoop, *et al* 2012).

Bei 4 von 5 Patienten trat das Rezidiv in dem für die Rezidivdiagnose relevanten Zeitraum auf. Die mediane Therapiedauer für Patienten mit histologischem Subtyp DLBCL betrug 3,1 Monate. Die Rezidivdiagnose vor bzw. nach Therapieende nahm keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Nach Anoop et al. hatten Patienten mit einer frühen Rezidivdiagnose bis 6 Monate nach Erstdiagnose ein signifikant schlechteres Überleben ( $p=0,04$ , Anoop, *et al* 2012). Einschränkend gilt, dass 50% der Patienten der Auswertung von Anoop et al. die histologische Diagnose Burkitt/B-AL hatte. Der Rezidivzeitpunkt vor bzw. nach Therapieende war in der vorliegenden Auswertung für Patienten mit dem histologischen Subtyp Burkitt/B-AL ebenfalls von prognostischer Relevanz.

Die Rezidivdiagnose von Patienten mit Subtyp DLBCL wurde im Rahmen der vorliegenden Auswertung median 6,6 Monaten nach Erstdiagnose gestellt. Innerhalb des ersten Jahres nach Erstdiagnose traten 83% der Rezidivdiagnosen auf. Nach Ablauf von 1 ½ Jahren wurden bis auf eine Ausnahme alle Rezidivdiagnosen gestellt. Das späteste Rezidiv trat nach 3 ½ Jahren auf. Die Rezidivdiagnose dieses Patienten wurde in Folge einer Tumorsymptomatik gestellt. Mit einer Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren ist der Patient in Remission. Nach Analysen anderer Autoren traten die spätesten Rezidiven von Patienten mit der Diagnose eines DLBCL nach 3 Jahren auf (Patte, *et al* 2001, Tsurusawa, *et al* 2014).

Bei 6 von 10 Patienten der vorliegenden Auswertung wurde die Rezidivdiagnose nach Therapieende aufgrund von Tumorsymptomatik veranlasster Untersuchungen diagnostiziert. Eine Rezidivdiagnose während Nachsorgeuntersuchungen wurde im vorliegenden Kollektiv bei 4 von 10 Patienten gestellt.

Sowohl im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen als auch in Folge von Tumorsymptomatik wurden vor allem Rezidive mit Beteiligung initialer Tumorlokalisationen diagnostiziert. Rezidive mit Beteiligung initialer Tumorlokalisationen wurden im Rahmen von Nachsorgeuntersuchungen mit Fokus auf die Detektion lokaler Rezidive nicht häufiger als in Folge von Tumorsymptomatik diagnostiziert.

---

Für den Zeitraum der regulären Nachsorge bestand ein tendenzieller Überlebensvorteil der Patienten mit Rezidivdiagnose im Rahmen von Nachsorgeuntersuchungen. Eine statistische Signifikanz wurde bei kleinen Fallzahlen nicht erreicht (3-Jahres-OAS Nachsorge  $n=10$   $90\pm 9\%$  vs. Tumorsymptomatik  $n=15$   $60\pm 13\%$ ).

Ein statistisch nicht signifikanter Überlebensvorteil bei Rezidivdiagnose im Rahmen regulärer Nachkontrollen wurde auch von einer Studie erwachsener Patienten mit dem Subtyp DLBCL beschrieben (Liedtke, *et al* 2006) und konnte im Rahmen mehrerer Folgestudien nicht bestätigt werden (Cheah, *et al* 2013, Lin, *et al* 2012, Truong, *et al* 2014).

Die Übertragbarkeit der Ergebnissen erwachsener Patienten ist fraglich da sich erwachsene und kindliche DLBCL auf klinischer, immunhistochemischer und genetischer Ebene unterscheiden (Oschlies, *et al* 2006).

Bei Interpretation der Ergebnisse ist der „lead time bias“ (oder Vorlaufzeit-Verfälschung) in Betracht zu ziehen. Die Diagnose asymptomatischer Patienten im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung bewirkt ggf. eine Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes und verlängert die Überlebenszeit nur scheinbar (Collins and Barry 1996).

Die Rezidivdiagnose im Rahmen der regulären Nachsorge verfehlte für Patienten mit Subtyp DLBCL den Anspruch der zeitlich früheren Rezidivdiagnose (Nachsorge 8,4 vs. Tumorsymptomatik 7,8 Monate nach Erstdiagnose).

Im Zeitverlauf ergab sich für Patienten mit histologischer Diagnose DLBCL eine tendenzielle Verbesserung des Gesamtüberlebens. Eine statistische Signifikanz wurde nicht erreicht.

Trotz eines Erhebungszeitraums von 22 Jahren im Rahmen der vorliegenden multizentrischen und multinationalen Studie konnten für die Patientengruppe der DLBCL aufgrund kleiner Fallzahlen folgende Überlebensanalysen nicht durchgeführt werden: der Einfluss des Alters, der Einfluss der Tumorlokalisation, der Einfluss des initialen Erkrankungsstadiums, der Anlass der Rezidivfeststellung für Patienten mit lokalen bzw. ZNS/KM Rezidiven und der Anlass der Rezidivfeststellung im Zeitverlauf.

Zusammenfassend wurde bei Patienten mit histologischer Diagnose DLBCL die Rezidivdiagnose in weniger als der Hälfte der Fälle während

---

Nachsorgeuntersuchungen gestellt. Die häufigen lokalen Rezidive wurden zu gleichen Anteilen während Nachsorgeuntersuchungen und in Folge von Tumorsymptomatik diagnostiziert. Zuletzt kann aufgrund kleiner Fallzahlen nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten mit dem Subtyp DLBCL von Nachsorgeuntersuchungen profitieren. Weitergehende Analysen, ob beispielsweise eine Optimierung der Nachsorgeuntersuchungen für Rezidive mit lokaler Beteiligung möglich ist, konnten aufgrund des insgesamt sporadischen Auftretens im Rahmen der vorliegenden Auswertung nicht erfolgen.

Ein Nachuntersuchungszeitraum von mehr als 3 Jahren scheint für Patienten mit Diagnose eines DLBCL nicht angemessen.

#### Histologischer Subtyp PMLBL

Jeder zwölfte Patient der vorliegenden Auswertung hatte die histologische Diagnose PMLBL. Der Subtyp PMLBL war im Rahmen der Rezidivdiagnose häufiger vertreten als in der Ersterkrankung (12% vorliegendes Kollektiv vs. 2% Ersterkrankung; Seidemann, *et al* 2000). Es existieren in der Literatur keine Auswertungen zu Rezidiverkrankungen pädiatrischer PMLBL Patienten.

Das Geschlechterverhältnis in der Rezidiverkrankung entsprach mit 0,6:1 (männlich:weiblich) dem der Ersterkrankung (Burkhardt *et al* 2005).

Zum Therapieende zeigten 9 von 10 Patienten keine erkennbaren Krankheitszeichen (Remissionsstatus: Kein NED). Das Geschlecht und der Remissionsstatus am Therapieende nahmen für die Patienten keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben. Auch in einer Untersuchung der Ersterkrankung bildeten das Geschlecht und das Therapieansprechen keinen Risikofaktor für ein progressfreies Überleben (n=42, Gerrard, *et al* 2013).

Mit median 15,2 Jahren waren Patienten mit dem histologischen Subtyp PMLBL, analog zu Ergebnissen der Initialerkrankung, älter als Patienten anderer NHL Subtypen (Burkhardt, *et al* 2005).

Im Vergleich mit den Subtypen Burkitt/B-AL und DLBCL entwickelten Patienten mit dem Subtyp PMLBL Rezidive zu einem späteren Zeitpunkt (median 7,7 Monate nach Therapiebeginn). Einer Analyse von Jourdain *et al.* nach wurden die Rezidivdiagnosen von 4 Patienten mit dem Subtyp PMLBL mit median 8,9 Monaten nach Erstdiagnose gestellt (Jourdain, *et al* 2015).

---

In der vorliegenden Auswertung war die Diagnosestellung nach Ende der Ersttherapie gegenüber der Diagnose vor Ende der Ersttherapie für die Patienten mit einem positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben verbunden. Das späteste Rezidiv wurde 14 Monate nach Erstdiagnose gestellt. Nach Analysen der französischen Arbeitsgruppe traten die Mehrzahl der Rezidive innerhalb des ersten Jahres und nur wenige Rezidive im Laufe des zweiten Jahres auf. Das späteste Rezidiv wurde 25,7 Monate nach Erstdiagnose diagnostiziert (Gerrard, *et al* 2013, Jourdain, *et al* 2015). Erwachsene Patienten mit Diagnose eines PMLBL werden nach 18-24 Monaten als wahrscheinlich geheilt angesehen (Zinzani, *et al* 2008). In Zusammenschau der verfügbaren Daten ist davon auszugehen, dass pädiatrische Patienten mit dem Subtyp PMLBL in der Regel Rezidiverkrankungen innerhalb von 2 1/2 Jahren nach Erstdiagnose entwickeln.

In der Rezidiverkrankung waren ausschließlich Lokalisationen mit Beteiligung initialer Manifestationen betroffen. Rezidive mit Beteiligung des KM oder ZNS oder Rezidive an ausschließlich neuen Lokalisationen traten nicht auf. Nach der Untersuchung von Jourdain *et al.* waren bei 4 von 4 Patienten mit Subtyp PMLBL die Lokalisationen der Ersterkrankung in der Rezidiverkrankung mitbefallen. Bei einem Patienten war zusätzlich das Knochenmark betroffen (Jourdain, *et al* 2015). Folglich scheint im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen ein Fokus auf die initialen Lymphomlokalisierungen ausreichend.

Zwei Drittel der Rezidivdiagnosen von Patienten mit Subtyp PMLBL wurden im Rahmen regulärer Nachsorgeuntersuchungen nach Therapieende gestellt.

Die relativ häufige Diagnosestellung von Rezidiven des Subtyps PMLBL bei Nachsorgeuntersuchungen ist wahrscheinlich durch den „Length time bias“ (oder Überdiagnose-Bias) zu erklären (Gates 2001). Langsam wachsende Tumorentitäten, z.B. PMLBL, werden im Gegensatz zu schnellwachsenden Entitäten, z.B. Burkitt/B-AL, aufgrund des längeren symptomfreien Intervalls häufiger im Rahmen von Nachsorgeuntersuchungen diagnostiziert.

Patienten mit dem Subtyp PMLBL profitierten nicht von einer Rezidivdiagnosestellung während Nachsorgeuntersuchungen im Vergleich zu der Diagnosestellung in Folge von Tumorsymptomatik (3-Jahres-OAS Nachsorge  $n=11$   $36\pm 15\%$  vs. Tumorsymptomatik  $n=5$   $40\pm 22\%$ ,  $p=0,79$ ).

---

Die vorliegenden Daten sind aufgrund geringer Fallzahlen nur eingeschränkt zu bewerten. Trotz eines Beobachtungszeitraumes von 22 Jahren wurden im Rahmen der multizentrischen und multinationalen Studien B-NHL BFM 86, 90, 95 und 04 nur 23 Patienten mit Rezidivdiagnose eines PMLBL behandelt. Folgende Überlebensanalysen konnten aufgrund geringer Fallzahlen nicht durchgeführt werden: Der Einfluss des Alters, der Einfluss des initialen Erkrankungsstadiums, der Anlass der Rezidivfeststellung für Patienten mit lokalen bzw. ZNS/KM Rezidiven und der Anlass der Rezidivfeststellung im Zeitverlauf.

Zusammenfassend ergaben sich Hinweise, dass Patienten mit Rezidivkrankung eines PMLBL nicht von Nachsorgeuntersuchungen profitieren. Die vorliegenden Daten sind mit der Konsequenz auf den Verzicht planmäßiger Nachsorgekontrollen nicht ausreichend belastbar. Im Rahmen der Nachkontrolle ergaben sich Hinweise, dass eine Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung ausreichend sind, da Patienten mit Rezidivdiagnose in Folge von Tumorsymptomatik keinen Überlebensnachteil hatten. Im Rahmen der Nachkontrollen scheint eine Fokussierung auf die initialen Lymphomlokalisationen ausreichend zu sein. Ein Verzicht von Untersuchungen, die mit einem Strahlenrisiko einhergehen wie beispielsweise eine röntgenologische Bildgebung, ist erstrebenswert.

Die Fortführung von Nachsorgekontrollen mit dem Ziel der Rezidivdetektion über den Ablauf von zweieinhalb Jahren hinaus scheint nicht empfehlenswert.

---

## 5 Schlussfolgerungen und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurde die Rezidivdiagnose reifzelliger B-NHL bei einem Drittel der Patienten im Rahmen regulärer Nachkontrollen gestellt. Bei zwei Drittel der Patienten wurde die Rezidivdiagnose in Folge von Tumorsymptomatik-initiiertes Diagnostik gestellt.

Der signifikante Überlebensvorteil der Rezidivdiagnosestellung im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen für das Gesamtkollektiv war im Zeitverlauf inkonstant und konnte innerhalb der heterogenen Subtypen nicht reproduziert werden.

Patienten mit Rezidiv eines Burkitt bzw. B-AL hatten keinen Überlebensvorteil bei Rezidivdiagnosestellung im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen. Regelmäßige Kontrollen des Tumorstatus nach Therapieende sollten für Patienten mit dem Subtyp Burkitt bzw. B-AL nicht fortgeführt werden.

Für Patienten mit dem Subtyp PMLBL ergaben sich keine Hinweise, dass eine Rezidivdiagnosestellung im Rahmen von Nachkontrollen mit einem Überlebensvorteil assoziiert ist. Die Daten sind aufgrund kleiner Fallzahlen nicht ausreichend belastbar, um auf die Durchführung von Nachsorgeuntersuchungen für Patienten mit PMLBL zu verzichten. Eine Fokussierung auf die Anamnese und körperliche Untersuchung sind der vorliegenden Untersuchung nach für einen Zeitraum von 2 1/2 Jahren angemessen.

Für Patienten mit dem Subtyp DLBCL konnte nicht ausgeschlossen werden, dass Nachsorgeuntersuchungen einen prognostischen Vorteil bringen könnten. Regelmäßige Kontrollen des Tumorstatus sollten für einen Zeitraum von maximal 3 Jahren fortgeführt werden.

Mit dem Ziel der Therapieoptimierung für Patienten mit Rezidivkrankung kindlicher B-NHL ist die Durchführung einer internationalen, prospektiven Studie notwendig. In dem Rahmen einer internationalen Studie könnten für die seltenen histologischen Subtypen DLBCL und PMLBL ausreichende Fallzahlen zur Evaluation der Nachsorgeuntersuchungen generiert werden.

---

## 6 Zusammenfassung

Hintergrund der Arbeit war der bislang nicht evaluierte Stellenwert von Nachsorgeuntersuchungen pädiatrischer Patienten mit Rückfall (Rezidiv) eines reifzelligen B-Zell Non Hodgkin Lymphoms (B-NHL) bzw. der leukämischen Form (B-AL). Die Wahrnehmung von Nachsorgeuntersuchungen stellt für die betroffenen Familien einen emotionalen Belastungsfaktor dar. Zusätzlich bedeuten Nachsorgeuntersuchungen einen erheblichen personellen und finanziellen Aufwand. Die Datenlage zu den prognostisch ungünstigen Rezidivkrankungen kindlicher B-NHL bzw. B-AL ist aufgrund des seltenen Auftretens insgesamt spärlich.

Ziel der Arbeit war die Klärung der Frage welche Bedeutung Nachsorgeuntersuchungen für pädiatrische Patienten mit Rezidivkrankung eines B-NHL/B-AL haben. Insbesondere war zu evaluieren, ob die möglichst frühzeitige Diagnosestellung eines noch asymptomatischen Rezidivs während geplanter Nachsorgeuntersuchungen Einfluss auf die Überlebenschancen nahm.

Material/Methoden: Im Rahmen der multizentrischen Therapiestudien B-NHL BFM 86, 90, 95 und 04 konnten 199 Patienten mit Rezidivdiagnose eines B-NHL/B-AL zwischen den Jahren 1986 und 2008 evaluiert werden. Es wurde ermittelt, ob die Rezidivdiagnose im Rahmen regulärer Nachsorgeuntersuchungen oder in Folge außerplanmäßiger, rezidivverdächtiger Beschwerden (Tumorsymptomatik) gestellt wurde. Es wurden Überlebensanalysen nach Anlass der Rezidivdiagnose, dem Rezidivzeitpunkt und der Tumorlokalisation angefertigt. Aufgrund der ausgeprägten Heterogenität der histologischen Subtypen erfolgten zusätzlich subtypenspezifische Analysen.

Ergebnisse: Im Zeitraum der regulären Nachsorge nach Ende der Initialtherapie wurde die Rezidivkrankung bei 3 von 10 Patienten im Rahmen geplanter Nachsorgeuntersuchungen und bei 7 von 10 Patienten in Folge von Tumorsymptomatik gestellt. Rezidivdiagnosen im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen wurden zeitlich nicht früher gestellt. Der statistisch signifikante Überlebensvorteil bei Rezidivdiagnosestellung im Rahmen der regulären Nachsorge konnte innerhalb der histologischen Subtypen nicht reproduziert werden. Bei Patienten mit Diagnose eines Burkitt Lymphoms (BL) bzw. einer B-AL wurde die Rezidivdiagnose in 2 von 10 Fällen während geplanter Nachsorgeuntersuchungen

---

gestellt. Es bestand kein Überlebensvorteil gegenüber der Diagnosestellung in Folge von Tumorsymptomatik. Die Durchführung von Nachsorgeuntersuchungen ist für Patienten mit BL/B-AL nicht mit einem Vorteil verbunden. Patienten mit Diagnose eines diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) hatten einen statistisch nicht signifikanten Überlebensvorteil bei Diagnosestellung im Rahmen der Nachsorge. Patienten mit Diagnose eines primär mediastinalen, großzelligen B-Zell Lymphoms (PMLBL) hatten keinen Überlebensvorteil in Abhängigkeit des Anlasses der Rezidivdiagnose. Die Fallzahlen für Patienten mit den Subtypen DLBCL und PMLBL waren trotz eines Beobachtungszeitraumes von 22 Jahren zu gering, um eine Konsequenz für die zukünftige Gestaltung der Nachsorgeuntersuchungen zu haben. Im Rahmen einer internationalen, prospektiven Studie pädiatrischer Patienten mit Rezidivdiagnose eines B-NHL/B-AL könnten ausreichende Patientenzahlen generiert werden, um die Bedeutung der Nachsorge suffizient zu evaluieren.

---

## 7 Abstract

Background of this evaluation was the lack of data regarding the role of follow-up examinations for paediatric patients with recurrence (relapse) of mature B-cell Non Hodgkin Lymphoma (B-NHL) respectively the leukemic variant (B-AL). The attendance of follow-up programs is an emotional burden for affected families. Additionally, follow-up programs are associated with considerable human and financial resources. Data regarding relapsed B-NHL/B-AL is limited due to sporadic incidence. The prognosis of patients with relapsed B-NHL/B-AL is poor.

Aim of this study was to evaluate the role of follow-up examinations for paediatric patients with relapsed B-NHL/B-AL. The question was if the early diagnosis of an asymptomatic relapse during scheduled follow-up visits was associated with improved survival.

Patients/Methods: The clinical records of 199 children with relapsed B-NHL/B-AL during the multicentre therapy studies B-NHL BFM 86, 90, 95 and 04 between 1986 and 2008 were evaluated. Data were collected whether the diagnosis of relapse was made during scheduled follow-up examinations or due to further investigations because of clinical symptoms suggestive of relapse. Survival analyses were performed regarding the occasion of relapse diagnosis, the time of relapse and the location of relapse. Due to the pronounced heterogeneity of B-NHL subtypes additional subtype analyses were executed.

Results: During the period of regular follow-up examinations after the end of first-line therapy 3 out of 10 relapses were diagnosed during follow-up examinations. Due to symptoms suggestive of relapse 7 out of 10 relapses were diagnosed. Follow-up examinations failed to detect relapse early. The superior overall survival for patients with relapse diagnosis in the course of scheduled follow-up examinations was not replicable within histologic subtypes. Patients with relapse of Burkitt Lymphoma (BL)/B-AL were made in only 2 out of 10 cases during follow-up examinations. There was no difference in the overall survival compared to relapse diagnosis due to symptomatic disease. Regular follow-up examinations for patients with the subtype BL/B-AL are not reasonable. Patients with the histologic subtype diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) showed an improved overall survival if relapse diagnosis was made during follow-up examinations. However, the difference was not statistically significant. Patients with the

---

histologic subtype primary large B-cell lymphoma (PMLBL) showed no difference in overall survival according to the occasion of relapse diagnosis. Despite an observation period of 22 years numbers for patients with the subtype DLBCL and DLBCL were too small to have consequences for the design of follow-up programs. An international, prospective trial for paediatric patients with relapsed B-NHL/B-AL would be required to generate sufficient numbers for patients with the subtype DLBCL/PMLBL to evaluate the role of follow-up examinations.

---

## 8 Abkürzungsverzeichnis

ALCL	Anaplastisch großzelliges Lymphom
BL	Burkitt Lymphom
B-AL	Burkitt Lymphom, leukämische Form
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
EFS	Ereignisfreies Überleben
HL	Hodgkin Lymphom
LB	Lymphoblastisches Lymphom
LDH	Laktatdehydrogenase, entspricht der Tumorlast
LFU	Lost to Follow-Up
NED	No evidence of disease = keine erkennbaren Krankheitszeichen
NHL-BFM	Non-Hodgkin-Lymphom Berlin-Frankfurt-Münster-Gruppe
OAS	Overall Survival, Gesamtüberleben
PMLBL	Primär mediastinales B-Zell-Lymphom
PTLD	Post-transplant lymphoproliferative Erkrankung
SZT	Stammzelltransplantation

---

## 9 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Rezidivzeitpunkt histologischer Subtypen für die Zeiträume „<3, 3-<6, 6-<9, 9-<12 und > 12“ Monate nach Therapiebeginn.....	28
Abb. 2: 3-Jahres-OAS B-NHL Rezidivpatienten (n=199) von Oktober 1986 bis Dezember 2008.....	34
Abb. 3: 3-Jahres-OAS histologischer Subtypen Burkitt/B-AL, DLBCL, PMLBL und „Andere NHL“ .....	34
Abb. 4: 3-Jahres-OAS männlicher und weiblicher Patienten für (A) das Gesamtkollektiv, (B) Patienten mit Subtyp Burkitt/B-AL, (C) DLBCL, (D) PMLBL und (E) „Andere NHL“ .....	36
Abb. 5: 3-Jahres-OAS der Erkrankungsstadien „I/II, III, IV/B-AL“ für (A) das Gesamtkollektiv und (B) Patienten mit Subtyp Burkitt/B-AL.....	37
Abb. 6: 3-Jahres-OAS erreichter Remissionsstatus vor Rezidivdiagnose für das Gesamtkollektiv.....	38
Abb. 7: 3-Jahres-OAS der Rezidivzeitpunkte „<3, 3-<6, 6-<9, 9-<12, ≥12“ Monate nach Erstdiagnose für das Gesamtkollektiv .....	39
Abb. 8: 3-Jahres-OAS der Rezidivzeitpunkte „<3, 3-<6, 6-<9, 9-<12, ≥12“ Monate nach Erstdiagnose für Patienten mit Subtyp Burkitt/B-AL .....	39
Abb. 9: 3-Jahres-OAS der Rezidivzeitpunkte „vor“ und „nach Therapieende“ für (A) das Gesamtkollektiv, (B) Patienten mit Subtyp Burkitt/B-AL, (C) DLBCL, (D) PMLBL und (E) "Andere" NHL.....	40
Abb. 10: 3-Jahres-OAS der Rezidivlokalisationen „Lokal±Neu“, „Neu“ und „KM/ZNS“ für das Gesamtkollektiv.....	41
Abb. 11: 3-Jahres-OAS der Rezidivzeitpunkte „vor“ und „nach Therapieende“ für Patienten mit Nicht-KM/ZNS Rezidiv .....	42
Abb. 12: 3-Jahres-OAS der Rezidivzeitpunkte „vor“ und „nach Therapieende“ für Patienten mit KM/ZNS Rezidiv für (A) das Gesamtkollektiv und (B) Patienten mit Subtyp Burkitt/B-AL.....	42
Abb. 13: 3-Jahres-OAS Anlass der Rezidivfeststellung „Zwischenstaging, Abschluss-Staging, Nachsorge, Tumorsymptomatik“ für (A) das Gesamtkollektiv und (B) Patienten mit Subtyp Burkitt/B-AL.....	43
Abb. 14: 3-Jahres-OAS Anlass der Rezidivfeststellung nach Therapieende „Nachsorge, Tumorsymptomatik“ für (A) das Gesamtkollektiv, (B) Patienten mit Subtyp Burkitt/B-AL, (C) DLBCL und (D) PMLBL.....	44
Abb. 15: 3-Jahres-OAS Anlass der Rezidivfeststellung nach Therapieende „Nachsorge, Tumorsymptomatik“ für Patienten lokaler±neuer Rezidivlokalisationen .....	45
Abb. 16: 3-Jahres-OAS Anlass der Rezidivfeststellung nach Therapieende „Nachsorge, Tumorsymptomatik“ für Patienten lokaler±neuer Rezidivlokalisationen für Subtyp Burkitt/B-AL .....	46

---

Abb. 17: 3-Jahres-OAS Anlass der Rezidivfeststellung nach Therapieende „Nachsorge, Tumorsymptomatik“ ZNS/KM positiver Patienten für (A) das Gesamtkollektiv und (B) Subtyp Burkitt/B-AL .....	46
Abb. 18: 3-Jahres-OAS für Patienten mit Rezidivdiagnose vor bzw. in/nach dem Jahr 2001 für das Gesamtkollektiv .....	47
Abb. 19: 3-Jahres-OAS für Patienten mit Rezidivdiagnose vor bzw. in/nach dem Jahr 2001 für Subtyp (A) Burkitt/B-AL, (B) DLBCL und (C) PMLBL .....	48
Abb. 20: 3-Jahres-OAS Anlass der Rezidivfeststellung „Zwischenstaging, Abschluss-Staging, Nachsorge, Tumorsymptomatik“ in/nach dem Jahr 2001 .....	49
Abb. 21: 3-Jahres-OAS Anlass der Rezidivfeststellung nach Therapieende „Nachsorge, Tumorsymptomatik“ in/nach dem Jahr 2001 für (A) das Gesamtkollektiv und (B) Patienten mit Subtyp Burkitt/B-AL .....	49

---

## 10 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: St. Jude Stadieneinteilung (Murphy 1980).....	7
Tab. 2: Prognostisch ungünstige Faktoren der Ersterkrankung von Patienten mit Diagnose eines B-NHL.....	9
Tab. 3: Prognostische Faktoren der Rezidivkrankung und Quellen mit Angabe der Anzahl der Patienten mit Diagnose eines NHL.....	12
Tab. 4: Gründe für den Status Beobachtungspatient (BP), n=31 .....	17
Tab. 5: Kriterien für die Definition der Therapiearme der NHL-BFM Studien 86, 90, 95 und 04 (Quelle: NHL-BFM Therapieprotokolle).....	18
Tab. 6: Therapiearme der NHL-BFM Studien 86, 90, 95 und 04 (Quelle: NHL-BFM Therapieprotokolle) .....	19
Tab. 7: Nachsorgeprogramm der NHL-BFM Studien für B-NHL Patienten (Reiter 2004).....	21
Tab. 8: Anteil der Rezidivpatienten (n=199) in den NHL-BFM Studien 86, 90, 95 und 04 zwischen Oktober 1986 und Dezember 2008 .....	24
Tab. 9: Charakteristika der Patienten mit B-NHL Rezidiv mit Erstdiagnose von Oktober 1986 bis Dezember 2008 (n=199) .....	25
Tab. 10: Bester erreichter Remissionsstatus vor Rezidivdiagnose für das Gesamtkollektiv und histologische Subtypen.....	26
Tab. 11: Rezidivzeitpunkte „vor und nach Therapieende“ für das Gesamtkollektiv und histologische Subtypen.....	27
Tab. 12: Charakteristika der Patienten mit Rezidivdiagnose $\geq$ 12 Monate nach Erstdiagnose .....	29
Tab. 13: Verteilung der Rezidivlokalisationen für das Gesamtkollektiv und histologische Subtypen.....	30
Tab. 14: Anlass der Rezidivfeststellung für das Gesamtkollektiv und histologische Subtypen.....	31
Tab. 15: Anlass und Zeitraum der Rezidivdiagnose nach Therapieende für das Gesamtkollektiv und histologische Subtypen .....	32
Tab. 16: Rezidivlokalisation und Anlass der Rezidivfeststellung nach Therapieende für das Gesamtkollektiv und Patienten mit Subtyp Burkitt/B-AL und DLBCL .....	33
Tab. 17: 3-Jahres-OAS der Altersgruppen „0-4, 5-9, 10-14, $\geq$ 15 Jahre“ für das Gesamtkollektiv und Patienten mit Subtyp Burkitt/B-AL.....	35
Tab. 18: Therapieelemente A, B, AA, BB und CC der Studien NHL-BFM 86, 90, 95 und 04 - Chemotherapeutika, Applikationsart und Dosierung (Quelle: NHL-BFM Studienprotokolle) .....	85

---

## 11 Literaturverzeichnis

- Anderson, J.R., Wilson, J.F., Jenkin, D.T., Meadows, A.T., Kersey, J., Chilcote, R.R., Coccia, P., Exelby, P., Kushner, J., Siegel, S. & Hammond, D. (1983) Childhood non-Hodgkin's lymphoma. The results of a randomized therapeutic trial comparing a 4-drug regimen (COMP) with a 10-drug regimen (LSA2-L2). *N Engl J Med*, 308, 559-565.
- Anoop, P., Sankpal, S., Stiller, C., Tewari, S., Lancaster, D.L., Khabra, K. & Taj, M.M. (2012) Outcome of childhood relapsed or refractory mature B-cell non-Hodgkin lymphoma and acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*, 53, 1882-1888.
- Atra, A., Gerrard, M., Hobson, R., Imeson, J.D., Ashley, S. & Pinkerton, C.R. (1998) Improved cure rate in children with B-cell acute lymphoblastic leukaemia (B-ALL) and stage IV B-cell non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL)--results of the UKCCSG 9003 protocol. *Br J Cancer*, 77, 2281-2285.
- Atra, A., Gerrard, M., Hobson, R., Imeson, J.D., Hann, I.M. & Pinkerton, C.R. (2001) Outcome of relapsed or refractory childhood B-cell acute lymphoblastic leukaemia and B-cell non-Hodgkin's lymphoma treated with the UKCCSG 9003/9002 protocols. *Br J Haematol*, 112, 965-968.
- Atra, A., Imeson, J.D., Hobson, R., Gerrard, M., Hann, I.M., Eden, O.B., Carter, R.L. & Pinkerton, C.R. (2000) Improved outcome in children with advanced stage B-cell non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL): results of the United Kingdom Children Cancer Study Group (UKCCSG) 9002 protocol. *Br J Cancer*, 82, 1396-1402.
- Attarbaschi, A., Dworzak, M., Steiner, M., Urban, C., Fink, F.M., Reiter, A., Gadner, H. & Mann, G. (2005) Outcome of children with primary resistant or relapsed non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell leukemia after intensive first-line treatment: a population-based analysis of the Austrian Cooperative Study Group. *Pediatr Blood Cancer*, 44, 70-76.
- Bain, B.J. (2001) Bone marrow aspiration. *J Clin Pathol*, 54, 657-663.
- Biasotti, S., Garaventa, A., Padovani, P., Faraci, M., Fioredda, F., Hanau, G., Grisolia, F., Parodi, S. & Haupt, R. (2005) Role of active follow-up for early diagnosis of relapse after elective end of therapies. *Pediatr Blood Cancer*, 45, 781-786.
- Bienemann, K., Burkhardt, B., Modlich, S., Meyer, U., Moricke, A., Mauz-Korholz, C., Escherich, G., Zimmermann, M., Korholz, D., Janka-Schaub, G., Schrappe, M., Reiter, A. & Borkhardt, A. (2011) Promising therapy results for lymphoid malignancies in children with chromosomal breakage syndromes (Ataxia teleangiectasia or Nijmegen-breakage syndrome): a retrospective survey. *Br J Haematol*, 155, 468-476.
- Biggar, R.J., Frisch, M. & Goedert, J.J. (2000) Risk of cancer in children with AIDS. AIDS-Cancer Match Registry Study Group. *Jama*, 284, 205-209.
- Bowman, W.P., Shuster, J.J., Cook, B., Griffin, T., Behm, F., Pullen, J., Link, M., Head, D., Carroll, A., Berard, C. & Murphy, S. (1996) Improved survival for children with B-cell acute lymphoblastic leukemia and stage IV small noncleaved-cell lymphoma: a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol*, 14, 1252-1261.
- Buckley, J.D., Meadows, A.T., Kadin, M.E., Le Beau, M.M., Siegel, S. & Robison, L.L. (2000) Pesticide exposures in children with non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*, 89, 2315-2321.
- Burke, G., Gross, T.G., Pillon, M. & Patte, C. (2017) Results of Inter-B-NHL Ritux 2010 – Phase II Study of DA-EPOCH-R for Children and Adolescents with Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma (PMLBL) on Behalf of European Intergroup for Childhood Non Hodgkin's Lymphoma (EICNHL) and Children's Oncology Group (COG) *ASH (Abstract)*, 59th Annual Meeting & Exposition, Atlanta.

- 
- Burkhardt, B., Oschlies, I., Klapper, W., Zimmermann, M., Woessmann, W., Meinhardt, A., Landmann, E., Attarbaschi, A., Niggli, F., Schrappe, M. & Reiter, A. (2011) Non-Hodgkin's lymphoma in adolescents: experiences in 378 adolescent NHL patients treated according to pediatric NHL-BFM protocols. *Leukemia*, 25, 153-160.
- Burkhardt, B., Zimmermann, M., Oschlies, I., Niggli, F., Mann, G., Parwaresch, R., Riehm, H., Schrappe, M. & Reiter, A. (2005) The impact of age and gender on biology, clinical features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence. *Br J Haematol*, 131, 39-49.
- Cairo, M., Lynch, J. & Harrison, L. (2010) Safety, kinetics, and outcome following rituximab (R) in combination with FAB chemotherapy in children and adolescents (C+A) with stage III/IV (Group B) and BM+/CNS +(Group C) mature B-NHL: A Children's Oncology Group report. *Journal of Clinical Oncology*, 28, Abstract 9356.
- Cairo, M.S., Gerrard, M., Spoto, R., Auperin, A., Pinkerton, C.R., Michon, J., Weston, C., Perkins, S.L., Raphael, M., McCarthy, K. & Patte, C. (2007) Results of a randomized international study of high-risk central nervous system B non-Hodgkin lymphoma and B acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. *Blood*, 109, 2736-2743.
- Cairo, M.S., Raetz, E., Lim, M.S., Davenport, V. & Perkins, S.L. (2005) Childhood and adolescent non-Hodgkin lymphoma: new insights in biology and critical challenges for the future. *Pediatr Blood Cancer*, 45, 753-769.
- Cairo, M.S., Spoto, R., Hoover-Regan, M., Meadows, A.T., Anderson, J.R., Siegel, S.E., Kadin, M.E., Kjeldsberg, C.R., Wilson, J.F., Perkins, S.L., Lones, M.A., Morris, E. & Finlay, J.L. (2003a) Childhood and adolescent large-cell lymphoma (LCL): a review of the Children's Cancer Group experience. *Am J Hematol*, 72, 53-63.
- Cairo, M.S., Spoto, R., Perkins, S.L., Meadows, A.T., Hoover-Regan, M.L., Anderson, J.R., Siegel, S.E., Lones, M.A., Tedeschi-Blok, N., Kadin, M.E., Kjeldsberg, C.R., Wilson, J.F., Sanger, W., Morris, E., Krailo, M.D. & Finlay, J.L. (2003b) Burkitt's and Burkitt-like lymphoma in children and adolescents: a review of the Children's Cancer Group experience. *Br J Haematol*, 120, 660-670.
- Cheah, C.Y., Hofman, M.S., Dickinson, M., Wirth, A., Westerman, D., Harrison, S.J., Burbury, K., Wolf, M., Januszewicz, H., Herbert, K., Prince, H.M., Carney, D.A., Ritchie, D.S., Hicks, R.J. & Seymour, J.F. (2013) Limited role for surveillance PET-CT scanning in patients with diffuse large B-cell lymphoma in complete metabolic remission following primary therapy. *Br J Cancer*, 109, 312-317.
- Cohen, J.B. & Flowers, C.R. (2014) Optimal disease surveillance strategies in non-Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2014, 481-487.
- Collins, M.M. & Barry, M.J. (1996) Controversies in prostate cancer screening. Analogies to the early lung cancer screening debate. *Jama*, 276, 1976-1979.
- Filipovich, A.H., Mathur, A., Kamat, D. & Shapiro, R.S. (1992) Primary immunodeficiencies: genetic risk factors for lymphoma. *Cancer Res*, 52, 5465s-5467s.
- Friedmann, A.M., Wolfson, J.A., Hudson, M.M., Weinstein, H.J., Link, M.P., Billett, A., Larsen, E.C., Yock, T., Donaldson, S.S., Marcus, K., Krasin, M.J., Howard, S.C. & Metzger, M.L. (2013) Relapse after treatment of pediatric Hodgkin lymphoma: outcome and role of surveillance after end of therapy. *Pediatr Blood Cancer*, 60, 1458-1463.
- Fujita, N., Mori, T., Mitsui, T., Inada, H., Horibe, K. & Tsurusawa, M. (2008) The role of hematopoietic stem cell transplantation with relapsed or primary refractory childhood B-cell non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell leukemia: a

- 
- retrospective analysis of enrolled cases in Japan. *Pediatr Blood Cancer*, 51, 188-192.
- Gandhi, M., Rao, K., Chua, S., Saha, V., Lilleyman, J. & Shankar, A. (2003) Routine blood counts in children with acute lymphoblastic leukaemia after completion of therapy: are they necessary? *Br J Haematol*, 122, 451-453.
- Gates, T.J. (2001) Cancer screening in perspective. *Am Fam Physician*, 63, 1039-1040, 1042.
- Gaulard, P., Harris, N.L., Pileri, S.A., Kutok, J.L., Stein, H., Kovrigina, A.M., Jaffe, E.S. & Möller, P. (2008) Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma. In: *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue* (ed. by S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris, E.S. Jaffe, S.A. Pileri, H. Stein, J. Thiele & J.W. Vardiman), Vol. 4, pp. 250-251. International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon.
- Gerrard, M., Waxman, I.M., Spoto, R., Auperin, A., Perkins, S.L., Goldman, S., Harrison, L., Pinkerton, R., McCarthy, K., Raphael, M., Patte, C. & Cairo, M.S. (2013) Outcome and pathologic classification of children and adolescents with mediastinal large B-cell lymphoma treated with FAB/LMB96 mature B-NHL therapy. *Blood*, 121, 278-285.
- Goldman, S., Smith, L., Anderson, J.R., Perkins, S., Harrison, L., Geyer, M.B., Gross, T.G., Weinstein, H., Bergeron, S., Shiramizu, B., Sanger, W., Barth, M., Zhi, J. & Cairo, M.S. (2013) Rituximab and FAB/LMB 96 chemotherapy in children with Stage III/IV B-cell non-Hodgkin lymphoma: a Children's Oncology Group report. *Leukemia*, 27, 1174-1177.
- Goldsby, R.E. & Carroll, W.L. (1998) The molecular biology of pediatric lymphomas. *J Pediatr Hematol Oncol*, 20, 282-296.
- Greenwood, M. (1926) A report on the natural duration of cancer. In: *Reports on Public Health and Medical Subjects*, Vol. 33, appendix 1, pp. 1-26. Her Majesty's Stationery Office, London, United Kingdom.
- Griffin, T.C., Weitzman, S., Weinstein, H., Chang, M., Cairo, M., Hutchison, R., Shiramizu, B., Wiley, J., Woods, D., Barnich, M. & Gross, T.G. (2009) A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with recurrent/refractory B-cell (CD20+) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*, 52, 177-181.
- Gross, T.G., Hale, G.A., He, W., Camitta, B.M., Sanders, J.E., Cairo, M.S., Hayashi, R.J., Termuhlen, A.M., Zhang, M.J., Davies, S.M. & Eapen, M. (2010) Hematopoietic stem cell transplantation for refractory or recurrent non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents. *Biol Blood Marrow Transplant*, 16, 223-230.
- Guppy, A.E., Tebbutt, N.C., Norman, A. & Cunningham, D. (2003) The role of surveillance CT scans in patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma*, 44, 123-125.
- Hex, N. & Bartlett, C. (2013) Cost-effectiveness of follow-up services for childhood cancer survivors outside the cancer setting. *Curr Opin Support Palliat Care*, 7, 314-317.
- Howard, S.C., Gajjar, A.J., Cheng, C., Kritchevsky, S.B., Somes, G.W., Harrison, P.L., Ribeiro, R.C., Rivera, G.K., Rubnitz, J.E., Sandlund, J.T., de Armendi, A.J., Razzouk, B.I. & Pui, C.H. (2002) Risk factors for traumatic and bloody lumbar puncture in children with acute lymphoblastic leukemia. *Jama*, 288, 2001-2007.
- Hsu, J.L. & Glaser, S.L. (2000) Epstein-barr virus-associated malignancies: epidemiologic patterns and etiologic implications. *Crit Rev Oncol Hematol*, 34, 27-53.
- Iversen, O.H., Iversen, U., Ziegler, J.L. & Bluming, A.Z. (1974) Cell kinetics in Burkitt lymphoma. *Eur J Cancer*, 10, 155-163.

- 
- Jones, R.J., Ambinder, R.F., Piantadosi, S. & Santos, G.W. (1991) Evidence of a graft-versus-lymphoma effect associated with allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*, 77, 649-653.
- Jourdain, A., Auperin, A., Minard-Colin, V., Aladjidi, N., Zsiros, J., Coze, C., Gandemer, V., Bertrand, Y., Leverger, G., Bergeron, C., Michon, J. & Patte, C. (2015) Outcome of and prognostic factors for relapse in children and adolescents with mature B-cell lymphoma and leukemia treated in three consecutive prospective "Lymphomes Malins B" protocols. A Societe Francaise des Cancers de l'Enfant study. *Haematologica*, 100, 810-817.
- Kaatsch, P., Blettner, M., Spix, C. & Jurgens, H. (2005) [Follow up of long-term survivors after childhood cancer in Germany]. *Klin Padiatr*, 217, 169-175.
- Kaatsch P, G.D., Spix C. (2016) German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2016 (1980-2015). *Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz*.
- Kaatsch, P. & Spix, C. (2009) *Annual Report 2008*. German Childhood Cancer Registry, Mainz, Germany.
- Kaplan, E.L. & Meier, P. (1958) Nonparametric Estimation from incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association*, 53, 457-481.
- Kim, H., Park, E.S., Lee, S.H., Koo, H.H., Kim, H.S., Lyu, C.J., Jun, S.E., Lim, Y.T., Baek, H.J., Kook, H., Lee, J.W., Kang, H.J., Park, K.D., Shin, H.Y. & Ahn, H.S. (2014) Clinical outcome of relapsed or refractory burkitt lymphoma and mature B-cell lymphoblastic leukemia in children and adolescents. *Cancer Res Treat*, 46, 358-365.
- Klein, G., Michaelis, J., Spix, C., Wibbing, R., Eggers, G., Ritter, J. & Kaatsch, P. (2003) Second malignant neoplasms after treatment of childhood cancer. *Eur J Cancer*, 39, 808-817.
- Kobrinisky, N.L., Sposto, R., Shah, N.R., Anderson, J.R., DeLaat, C., Morse, M., Warkentin, P., Gilchrist, G.S., Cohen, M.D., Shina, D. & Meadows, A.T. (2001) Outcomes of treatment of children and adolescents with recurrent non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease with dexamethasone, etoposide, cisplatin, cytarabine, and l-asparaginase, maintenance chemotherapy, and transplantation: Children's Cancer Group Study CCG-5912. *J Clin Oncol*, 19, 2390-2396.
- Kung, F.H., Harris, M.B. & Krischer, J.P. (1999) Ifosfamide/carboplatin/etoposide (ICE), an effective salvaging therapy for recurrent malignant non-Hodgkin lymphoma of childhood: a Pediatric Oncology Group phase II study. *Med Pediatr Oncol*, 32, 225-226.
- Ladenstein, R., Pearce, R., Hartmann, O., Patte, C., Goldstone, T. & Philip, T. (1997) High-dose chemotherapy with autologous bone marrow rescue in children with poor-risk Burkitt's lymphoma: a report from the European Lymphoma Bone Marrow Transplantation Registry. *Blood*, 90, 2921-2930.
- Landberg, T., Garwicz, S. & Akerman, M. (1975) A clinico-pathological study of non-Hodgkin's lymphomata in childhood. *Br J Cancer Suppl*, 2, 332-336.
- Lemerle, M., Gerard-Marchant, R., Sancho, H. & Schweisguth, O. (1975) Natural history of non-Hodgkin's malignant lymphomata in children. A retrospective study of 190 cases. *Br J Cancer Suppl*, 2, 324-331.
- Leoncini, L., Raphael, M. & Stein, H. (2008) Burkitt Lymphoma. In: *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue* (ed. by S.H. Swerdlow, E. Campo & N. Lee Harris), Vol. 4, pp. 262-266. WHO.
- Liedtke, M., Hamlin, P.A., Moskowitz, C.H. & Zelenetz, A.D. (2006) Surveillance imaging during remission identifies a group of patients with more favorable aggressive NHL at time of relapse: a retrospective analysis of a uniformly-treated patient population. *Ann Oncol*, 17, 909-913.

- 
- Lin, T.L., Kuo, M.C., Shih, L.Y., Dunn, P., Wang, P.N., Wu, J.H., Tang, T.C., Chang, H., Hung, Y.S. & Lu, S.C. (2012) Value of surveillance computed tomography in the follow-up of diffuse large B-cell and follicular lymphomas. *Ann Hematol*, 91, 1741-1745.
- Lindstrom, M.S. & Wiman, K.G. (2002) Role of genetic and epigenetic changes in Burkitt lymphoma. *Semin Cancer Biol*, 12, 381-387.
- Lisfeld, J., Burkhardt, B. & Meinhardt, A. (2012) Phase II window study on rituximab in newly diagnosed pediatric mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma and Burkitt leukemia: dose-escalation does not increase the response rate. *Br J Haematol*, 159(suppl. 1), 3, Abstract 6.
- Lones, M.A., Perkins, S.L., Sposto, R., Kadin, M.E., Kjeldsberg, C.R., Wilson, J.F. & Cairo, M.S. (2000) Large-cell lymphoma arising in the mediastinum in children and adolescents is associated with an excellent outcome: a Children's Cancer Group report. *J Clin Oncol*, 18, 3845-3853.
- Magrath, I., Adde, M., Shad, A., Venzon, D., Seibel, N., Gootenberg, J., Neely, J., Arndt, C., Nieder, M., Jaffe, E., Wittes, R.A. & Horak, I.D. (1996) Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. *J Clin Oncol*, 14, 925-934.
- Mantel, N. (1966) Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep*, 50, 163-170.
- Meinhardt, A., Burkhardt, B., Zimmermann, M., Borkhardt, A., Kontny, U., Klingebiel, T., Berthold, F., Janka-Schaub, G., Klein, C., Kabickova, E., Klapper, W., Attarbaschi, A., Schrappe, M. & Reiter, A. (2010) Phase II window study on rituximab in newly diagnosed pediatric mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma and Burkitt leukemia. *J Clin Oncol*, 28, 3115-3121.
- Minard-Colin, V., Auperin, A., Pillon, M. & Gross, T.G. (2016) Results of the randomized Intergroup trial Inter-B-NHL Ritux 2010 for children and adolescents with high-risk B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL) and mature acute leukemia (B-AL): Evaluation of rituximab (R) efficacy in addition to standard LMB chemotherapy (CT) regimen. *Journal of Clinical Oncology*, 34, 10507.
- Morrell, D., Cromartie, E. & Swift, M. (1986) Mortality and cancer incidence in 263 patients with ataxia-telangiectasia. *J Natl Cancer Inst*, 77, 89-92.
- Muller-Wehrich, S., Beck, J., Henze, G., Jobke, A., Kornhuber, B., Lampert, F., Ludwig, R., Prindull, G., Schellong, G., Spaar, H.J. & et al. (1984) [BFM study 1981/83 of the treatment of highly malignant non-Hodgkin's lymphoma in children: results of therapy stratified according to histologic immunological type and clinical stage]. *Klin Padiatr*, 196, 135-142.
- Muller-Wehrich, S., Henze, G., Jobke, A., Kornhuber, B., Langermann, H.J., Lasson, U., Ludwig, R., Ritter, J., Schellong, G., Stollmann, B., Treuner, J. & Riehm, H. (1982) [BFM study 1975/81 for treatment of non-Hodgkin lymphoma of high malignancy in children and adolescents]. *Klin Padiatr*, 194, 219-225.
- Murphy, S.B. (1980) Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin Oncol*, 7, 332-339.
- Murphy, S.B., Fairclough, D.L., Hutchison, R.E. & Berard, C.W. (1989) Non-Hodgkin's lymphomas of childhood: an analysis of the histology, staging, and response to treatment of 338 cases at a single institution. *J Clin Oncol*, 7, 186-193.
- Murphy, S.B. & Hustu, H.O. (1980) A randomized trial of combined modality therapy of childhood non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer*, 45, 630-637.
- Mussolin, L., Basso, K., Pillon, M., D'Amore, E.S., Lombardi, A., Luzzatto, L., Zanesco, L. & Rosolen, A. (2003) Prospective analysis of minimal bone marrow infiltration

- 
- in pediatric Burkitt's lymphomas by long-distance polymerase chain reaction for t(8;14)(q24;q32). *Leukemia*, 17, 585-589.
- Mussolin, L., Pillon, M., d'Amore, E.S., Conter, V., Piglione, M., Lo Nigro, L., Garaventa, A., Buffardi, S., Arico, M. & Rosolen, A. (2011) Minimal disseminated disease in high-risk Burkitt's lymphoma identifies patients with different prognosis. *J Clin Oncol*, 29, 1779-1784.
- Oeffinger, K.C., Eshelman, D.A., Tomlinson, G.E., Buchanan, G.R. & Foster, B.M. (2000) Grading of late effects in young adult survivors of childhood cancer followed in an ambulatory adult setting. *Cancer*, 88, 1687-1695.
- Onciu, M., Schlette, E., Zhou, Y., Raimondi, S.C., Giles, F.J., Kantarjian, H.M., Medeiros, L.J., Ribeiro, R.C., Pui, C.H. & Sandlund, J.T. (2006) Secondary chromosomal abnormalities predict outcome in pediatric and adult high-stage Burkitt lymphoma. *Cancer*, 107, 1084-1092.
- Oschlies, I., Klapper, W., Zimmermann, M., Krams, M., Wacker, H.H., Burkhardt, B., Harder, L., Siebert, R., Reiter, A. & Parwaresch, R. (2006) Diffuse large B-cell lymphoma in pediatric patients belongs predominantly to the germinal-center type B-cell lymphomas: a clinicopathologic analysis of cases included in the German BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) Multicenter Trial. *Blood*, 107, 4047-4052.
- Osumi, T., Mori, T., Fujita, N., Saito, A.M., Nakazawa, A., Tsurusawa, M. & Kobayashi, R. (2016) Relapsed/refractory pediatric B-cell non-Hodgkin lymphoma treated with rituximab combination therapy: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. *Pediatr Blood Cancer*, 63, 1794-1799.
- Patte, C. (1998) Non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Cancer*, 34, 359-362; discussion 362-353.
- Patte, C. (2002) Treatment of mature B-ALL and high grade B-NHL in children. *Best Pract Res Clin Haematol*, 15, 695-711.
- Patte, C. (2010) Similar results are currently observed in the LMB and BFM studies for B-cell non-Hodgkin's lymphoma and B-AL allowing future common studies. *Pediatr Blood Cancer*, 55, 795.
- Patte, C., Auperin, A., Gerrard, M., Michon, J., Pinkerton, R., Sposto, R., Weston, C., Raphael, M., Perkins, S.L., McCarthy, K. & Cairo, M.S. (2007) Results of the randomized international FAB/LMB96 trial for intermediate risk B-cell non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: it is possible to reduce treatment for the early responding patients. *Blood*, 109, 2773-2780.
- Patte, C., Auperin, A., Michon, J., Behrendt, H., Leverger, G., Frappaz, D., Lutz, P., Coze, C., Perel, Y., Raphael, M. & Terrier-Lacombe, M.J. (2001) The Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood*, 97, 3370-3379.
- Patte, C., Philip, T., Rodary, C., Zucker, J.M., Behrendt, H., Gentet, J.C., Lamagnere, J.P., Otten, J., Duffillot, D., Pein, F. & et al. (1991) High survival rate in advanced-stage B-cell lymphomas and leukemias without CNS involvement with a short intensive polychemotherapy: results from the French Pediatric Oncology Society of a randomized trial of 216 children. *J Clin Oncol*, 9, 123-132.
- Peniket, A.J., Ruiz de Elvira, M.C., Taghipour, G., Cordonnier, C., Gluckman, E., de Witte, T., Santini, G., Blaise, D., Greinix, H., Ferrant, A., Cornelissen, J., Schmitz, N. & Goldstone, A.H. (2003) An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 31, 667-678.

- 
- Perkins, S.L. (2000) Work-up and diagnosis of pediatric non-Hodgkin's lymphomas. *Pediatr Dev Pathol*, 3, 374-390.
- Philip, T., Hartmann, O., Pinkerton, R., Zucker, J.M., Gentet, J.C., Lamagnere, J.P., Berhendt, H., Perel, Y., Otten, J., Lutz, P. & et al. (1993) Curability of relapsed childhood B-cell non-Hodgkin's lymphoma after intensive first line therapy: a report from the Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique. *Blood*, 81, 2003-2006.
- Pillon, M., Mussolin, L., Carraro, E., Conter, V., Arico, M., Vinti, L., Garaventa, A., Piglione, M., Buffardi, S., Sala, A., Santoro, N., Lo Nigro, L., Mura, R., Tondo, A., Casale, F., Farruggia, P., Pierani, P., Cesaro, S., d'Amore, E.S. & Basso, G. (2016) Detection of prognostic factors in children and adolescents with Burkitt and Diffuse Large B-Cell Lymphoma treated with the AIEOP LNH-97 protocol. *Br J Haematol*, 175, 467-475.
- Pinkerton, C.R. (1999) The continuing challenge of treatment for non-Hodgkin's lymphoma in children. *Br J Haematol*, 107, 220-234.
- Reiter, A. (1996) Multizentrische Therapiestudie NHL-BFM 95 zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Non-Hodgkin-Lymphomen und akuter B-Zell-Leukämie (B-ALL) der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. *B-NHL BFM 95 Protokoll*.
- Reiter, A. (2004) Multizentrische Beobachtungsstudie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit reifem B-Zell Non-Hodgkin Lymphom oder B-ALL. *B-NHL BFM 04 Protokoll, Version I*.
- Reiter, A. (2007) Diagnosis and treatment of childhood non-hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 285-296.
- Reiter, A. (2013) Non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents. *Klin Padiatr*, 225 Suppl 1, S87-93.
- Reiter, A. & Klapper, W. (2008) Recent advances in the understanding and management of diffuse large B-cell lymphoma in children. *Br J Haematol*, 142, 329-347.
- Reiter, A., Mann, G. & Parwaresch, R. (2006) Non-Hodgkin-Lymphome. In: *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie* (ed. by H. Gadner, G. Gaedicke, C. Niemeyer & J. Ritter), Vol. 1, pp. 736-741. Springer, Heidelberg.
- Reiter, A., Schrappe, M., Parwaresch, R., Henze, G., Muller-Wehrich, S., Sauter, S., Sykora, K.W., Ludwig, W.D., Gadner, H. & Riehm, H. (1995) Non-Hodgkin's lymphomas of childhood and adolescence: results of a treatment stratified for biologic subtypes and stage--a report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group. *J Clin Oncol*, 13, 359-372.
- Reiter, A., Schrappe, M., Tiemann, M., Ludwig, W.D., Yakisan, E., Zimmermann, M., Mann, G., Chott, A., Ebell, W., Klingebiel, T., Graf, N., Kremens, B., Muller-Wehrich, S., Pluss, H.J., Zintl, F., Henze, G. & Riehm, H. (1999) Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: A report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood*, 94, 3294-3306.
- Reiter, A., Zimmermann, W., Zimmermann, M., von Schweinitz, D., Riehm, H. & Mildnerberger, H. (1994) The role of initial laparotomy and second-look surgery in the treatment of abdominal B-cell non-Hodgkin's lymphoma of childhood. A report of the BFM Group. *Eur J Pediatr Surg*, 4, 74-81.
- Rubnitz, J.E., Hijiya, N., Zhou, Y., Hancock, M.L., Rivera, G.K. & Pui, C.H. (2005) Lack of benefit of early detection of relapse after completion of therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*, 44, 138-141.
- Sandlund, J.T., Downing, J.R. & Crist, W.M. (1996) Non-Hodgkin's lymphoma in childhood. *N Engl J Med*, 334, 1238-1248.
- Seidemann, K., Henze, G., Beck, J.D., Sauerbrey, A., Kuhl, J., Mann, G. & Reiter, A. (2000) Non-Hodgkin's lymphoma in pediatric patients with chromosomal

- 
- breakage syndromes (AT and NBS): experience from the BFM trials. *Ann Oncol*, 11 Suppl 1, 141-145.
- Seidemann, K., Tiemann, M., Lauterbach, I., Mann, G., Simonitsch, I., Stankewitz, K., Schrappe, M., Zimmermann, M., Niemeyer, C., Parwaresch, R., Riehm, H. & Reiter, A. (2003) Primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis in pediatric and adolescent patients: treatment and results from three therapeutic studies of the Berlin-Frankfurt-Munster Group. *J Clin Oncol*, 21, 1782-1789.
- Shiramizu, B., Goldman, S., Kusao, I., Agsalda, M., Lynch, J., Smith, L., Harrison, L., Morris, E., Gross, T.G., Sanger, W., Perkins, S. & Cairo, M.S. (2011) Minimal disease assessment in the treatment of children and adolescents with intermediate-risk (Stage III/IV) B-cell non-Hodgkin lymphoma: a children's oncology group report. *Br J Haematol*, 153, 758-763.
- Stein, H., Warnke, R.A., Chan, W.C., Jaffe, E.S., Chan, J.K.C., Gatter, K.C. & Campo, E. (2008) Diffuse large B-cell lymphoma. In: *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue* (ed. by S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris, E.S. Jaffe, S.A. Pileri, H. Stein, J. Thiele & J.W. Vardiman), Vol. 4, pp. 233-237, Lyon.
- Thiese, M.S. (2014) Observational and interventional study design types; an overview. *Biochem Med (Zagreb)*, 24, 199-210.
- Thompson, C.A., Ghesquieres, H., Maurer, M.J., Cerhan, J.R., Biron, P., Ansell, S.M., Chassagne-Clement, C., Inwards, D.J., Gargi, T., Johnston, P.B., Nicolas-Virelizier, E., Macon, W.R., Peix, M., Micallef, I.N., Sebban, C., Nowakowski, G.S., Porrata, L.F., Weiner, G.J., Witzig, T.E., Habermann, T.M. & Link, B.K. (2014) Utility of routine post-therapy surveillance imaging in diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 32, 3506-3512.
- Truong, Q., Shah, N., Knestrick, M., Curley, B., Hu, Y., Craig, M. & Hamadani, M. (2014) Limited utility of surveillance imaging for detecting disease relapse in patients with non-Hodgkin lymphoma in first complete remission. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 14, 50-55.
- Tsurusawa, M., Mori, T., Kikuchi, A., Mitsui, T., Sunami, S., Kobayashi, R., Takimoto, T., Saito, A., Watanabe, T., Fujimoto, J., Nakazawa, A., Ohshima, K. & Horibe, K. (2014) Improved treatment results of children with B-cell non-Hodgkin lymphoma: a report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group B-NHL03 study. *Pediatr Blood Cancer*, 61, 1215-1221.
- von der Weid, N.X. (2008) Adult life after surviving lymphoma in childhood. *Support Care Cancer*, 16, 339-345.
- Wilson, J.F., Jenkin, R.D., Anderson, J.R., Chilcote, R.R., Coccia, P., Exelby, P.R., Kersey, J., Kjeldsberg, C.R., Kushner, J., Meadows, A. & et al. (1984) Studies on the pathology of non-Hodgkin's lymphoma of childhood. I. The role of routine histopathology as a prognostic factor. A report from the Children's Cancer Study Group. *Cancer*, 53, 1695-1704.
- Wilson, J.F., Kjeldsberg, C.R., Sposto, R., Jenkin, R.D., Chilcote, R.R., Coccia, P., Exelby, R.R., Kersey, J., Meadows, A., Siegel, S. & et al. (1987) The pathology of non-Hodgkin's lymphoma of childhood: II. Reproducibility and relevance of the histologic classification of "undifferentiated" lymphomas (Burkitt's versus non-Burkitt's). *Hum Pathol*, 18, 1008-1014.
- Woessmann, W. & Reiter, A. (2012) Re-induction approaches to relapsed/refractory childhood and adolescent non Hodgkin's Lymphoma: BFM perspective. *Br J Haematol*, 159, 39.
- Woessmann, W., Seidemann, K., Mann, G., Zimmermann, M., Burkhardt, B., Oschlies, I., Ludwig, W.D., Klingebiel, T., Graf, N., Gruhn, B., Juergens, H., Niggli, F., Parwaresch, R., Gadner, H., Riehm, H., Schrappe, M. & Reiter, A. (2005) The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of

- 
- children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95. *Blood*, 105, 948-958.
- Worch, J., Makarova, O. & Burkhardt, B. (2015) Immunreconstitution and infectious complications after rituximab treatment in children and adolescents: what do we know and what can we learn from adults? *Cancers (Basel)*, 7, 305-328.
- Zinzani, P.L., Martelli, M., Poletti, V., Vitolo, U., Gobbi, P.G., Chisesi, T., Barosi, G., Ferreri, A.J., Marchetti, M., Pimpinelli, N. & Tura, S. (2008) Practice guidelines for the management of extranodal non-Hodgkin's lymphomas of adult non-immunodeficient patients. Part I: primary lung and mediastinal lymphomas. A project of the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica*, 93, 1364-1371.

## 12 Anhang

### 12.1 Therapieelemente der Ersttherapie (A, B, AA, BB, CC)

Tab. 18: Therapieelemente A, B, AA, BB und CC der Studien NHL-BFM 86, 90, 95 und 04 - Chemotherapeutika, Applikationsart und Dosierung (Quelle: NHL-BFM Studienprotokolle)

Medikament / Applikation	Dosierung
<b>A</b>	
Dexamethason p.o./i.v.	5 x 10 mg/m <sup>2</sup>
Vincristin i.v.	0-1,5 mg/m <sup>2**</sup>
Ifosfamid i.v.	5 x 800 mg/m <sup>2</sup>
Cytarabin i.v.	4 x 150 mg/m <sup>2</sup>
Etoposid i.v. (Teniposide)***	2 x 0-10-100 mg/m <sup>2**</sup> (2 x 100 mg/m <sup>2</sup> )***
Methotrexat i.v.	0,5-1 g/m <sup>2**</sup>
Methotrexat i.th.	12 mg*
Cytarabin i.th.	30 mg*
Prednisolon i.th.	10 mg*
<b>B</b>	
Dexamethason p.o./i.v.	5 x 10 mg/m <sup>2</sup>
Vincristin i.v.	0-1.5 mg/m <sup>2**</sup>
Cyclophosphamid i.v.	5 x 200 mg/m <sup>2</sup>
Doxorubicin i.v.	2 x 25 mg/m <sup>2</sup>
Methotrexat i.v.	0,5-1 g/m <sup>2**</sup>
Methotrexat i.th.	12 mg*
Cytarabin i.th.	30 mg*
Prednisolon i.th.	10 mg*
<b>AA****/BB****</b>	
Methotrexat i.v.	5 g/m <sup>2</sup>
Methotrexat i.th.	2 x 6 mg
Cytarabin i.th.	15 mg
Prednisolon i.th.	5 mg
<b>CC</b>	
Dexamethason p.o./i.v.	5 x 10-20 mg/m <sup>2**</sup> 3 mg/m <sup>2</sup>
Vindesin i.v.	4 x 2-3 g/m <sup>2**</sup>
Cytarabin i.v.	3 x 150 mg/m <sup>2**</sup> - 5 x 100 mg/m <sup>2**</sup>
Etoposid i.v.	mg/m <sup>2**</sup>
Methotrexat i.th.	12 mg*
Cytarabin i.th.	30 mg*
Prednisolon i.th.	10 mg*

Abkürzungen: p.o. = per os; i.v. = intravenös; i.th. = intrathekal; „\*“ = Dosisanpassung für Patienten <3 Jahre, „\*\*“ = Dosis Studienabhängig, „\*\*\*“ = ausschließlich B-NHL BFM 86, „\*\*\*\*“ = Therapie wie A/B plus MTX i.v., intrathekale Therapie gesplittet



## 12.3 Rezidiv-Fragebogen: Anlass der Rezidivfeststellung

Beispiel Anschreiben Studienklinik:

 <p>JUSTUS-LIEBIG- UNIVERSITÄT GIESSEN</p>	<p>ZENTRUM FÜR KINDERHEILKUNDE UND JUGENDMEDIZIN Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Universitätsprofessor Dr. med. A. Reiter Feulgenstraße 12 35392 GIESSEN</p> <p>Studienzentrale NHL-EFM Studienleiter: Prof. Dr. med. Alfred Reiter Koordination: Dr. Andrea Meinhardt Dr. Eva Landmann</p> <p>Studienkoordination Dr. med. Andrea Meinhardt Telefon: (0641) 99-43620 / 43625 Telefax: (0641) 99-43629 E-mail: <a href="mailto:andrea.brunold@pediatrie.med.uni-giessen.de">andrea.brunold@pediatrie.med.uni-giessen.de</a> / <a href="mailto:nhl.studien@pediatrie.med.uni-giessen.de">nhl.studien@pediatrie.med.uni-giessen.de</a></p>			
<p><u>NHL-EFM-Studienzentrale, Feulgenstraße 12, 35392 Gießen</u> Studienklinik XY</p>				
<p>Sehr geehrte(r) Frau/Herr XY,</p> <p>im Rahmen der Aufarbeitung der B-NHL-Rezidive beschäftigen wir uns derzeit unter anderem mit der Art der Diagnosestellung des Rezidivs. Im speziellen interessiert uns, ob das Rezidiv im Rahmen einer Routine-Nachsorge festgestellt wurde oder aber die Tumorsymptomatik zur Vorstellung des Patienten und damit zur Rezidivdiagnose führte. Wir hoffen anhand der gewonnenen Erkenntnisse die Bedeutung der routinemäßigen Nachsorgeuntersuchungen für die Non-Hodgkin-Lymphome besser einschätzen und die Nachsorge gegebenenfalls entsprechend modifizieren zu können.</p> <p>Aus Ihrer Klinik wurde uns für den in der nachfolgenden Tabelle angegebenen Patienten ein Rezidiv gemeldet. Wir möchten Sie bitten, die oben genannten Angaben anhand der Akte nachzuvollziehen und in der entsprechenden Tabelle zu ergänzen.</p> <p>Außerdem liegt uns für die Patienten XY leider kein, das Rezidiv betreffender, Arztbrief vor. Mit der Zusendung einer Kopie würden Sie uns sehr weiterhelfen.</p> <p>Vielen Dank für Ihre Hilfe und den damit verbunden Zeitaufwand. Mit freundlichen Grüßen</p> <table border="0"><tr><td>Prof. Dr. med. A. Reiter Studienleiter</td><td>Dr. med. A. Meinhardt Studienkoordination</td><td>C. Rosenbusch Cand. med.</td></tr></table>		Prof. Dr. med. A. Reiter Studienleiter	Dr. med. A. Meinhardt Studienkoordination	C. Rosenbusch Cand. med.
Prof. Dr. med. A. Reiter Studienleiter	Dr. med. A. Meinhardt Studienkoordination	C. Rosenbusch Cand. med.		

Beispiel Tabelle:

Patient:	geboren:	Erstdiagnose/ Datum:	Rezidivdiagnose/ Datum:	Anlass der Rezidivdiagnose: (bitte ankreuzen)	Bemerkung:
XY	XX.XX.XXXX	z.B. B-AL XX.XX.XXXX	XX.XX.XXXX	<input type="checkbox"/> i.R. des Zwischen-Stagings <input type="checkbox"/> i.R. des Abschluss-Stagings <input type="checkbox"/> i.R. der Routine-Nachsorge <input type="checkbox"/> in Folge von Tumorsymptomatik	
YZ	XX.XX.XXXX	z.B. DLBCL XX.XX.XXXX	XX.XX.XXXX	<input type="checkbox"/> i.R. des Zwischen-Stagings <input type="checkbox"/> i.R. des Abschluss-Stagings <input type="checkbox"/> i.R. der Routine-Nachsorge <input type="checkbox"/> in Folge von Tumorsymptomatik	

---

## 13 Publikationsverzeichnis/Kongressbeiträge

### VORTRAG

April 2011

Titel: B-NHL Rezidivdiagnostik  
„Berlin Frankfurt Münster“ (BFM) Plenartagung  
Homburg

---

## 14 Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

---

Ort, Datum

---

Unterschrift

---

## 15 Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinen Doktorvater Professor Dr. med. Alfred Reiter nennen. Für Ihre hilfreichen Anregungen und ehrliche und offene Kritik bin ich sehr dankbar. Insbesondere sind die investierten Stunden Ihres Ruhestandes zu erwähnen. Das ist keinesfalls als selbstverständlich anzusehen. Vielen Dank!

Des Weiteren danke ich meiner Betreuerin Dr. med. Andrea Meinhard, die mich fortlaufend motiviert hat und mir immer unterstützend zur Seite stand.

Bedanken möchte ich mich bei den aktuellen und ehemaligen Mitarbeitern der NHL-Studienzentrale. Danke an Dr. Martin Zimmermann für die Ausführung der statistischen Auswertungen und die zahlreichen, konstruktiven Korrespondenzen. Danke an die Studiendokumentare Ulrike Meyer (Uli), Bettina Paul (Pauli) und Christoph Dupuy-Backofen, ohne deren Hilfe unzählige Fragen zu den Organisationsstrukturen der NHL Studien unbeantwortet geblieben wären. Ein besonderer Dank gilt Dr. Marina Carl, die sich bereits weit vor meiner Zeit mit den Rezidivkrankungen junger NHL Patienten beschäftigte. Ich weiß wie gerne Du ein Exemplar der vorliegenden Arbeit in den Händen gehalten hättest.

Danke auch an meine Kommilitonen Sandra und Jenny für die gegenseitige Unterstützung und die lustigen Zeiten in den Räumen der NHL Studienzentrale.

Von Herzen bedanken möchte ich mich bei meinen Schwiegereltern für die unzähligen Stunden der Kinderbetreuung. Ohne Eure stets geduldige und fürsorgliche Unterstützung wäre diese Arbeit letztendlich nicht zustande gekommen. Herzlichen Dank an meine Mutter, die stets flexibel und unterstützend zur Seite stand und die immer für mich da ist. Danke an meinen Vater, der mir das Studium ermöglicht hat und danke für die konstruktiven Zeiten gemeinsam mit Moni.

Herzlichen Dank Flo, dass Du vom ersten bis zum letzten Tag geduldig zugehört und mich liebevoll und motivierend unterstützt hast.

Abschließend möchte ich meinen Kindern Mina und Jonna danken. Vor allem für die gemeinsame Zeit, die für die Erstellung dieser Arbeit zurückgestellt werden musste. Danke für Eure zauberhafte Art mich binnen Sekunden auf andere Gedanken zu bringen und mir zu zeigen, worauf es im Leben ankommt.