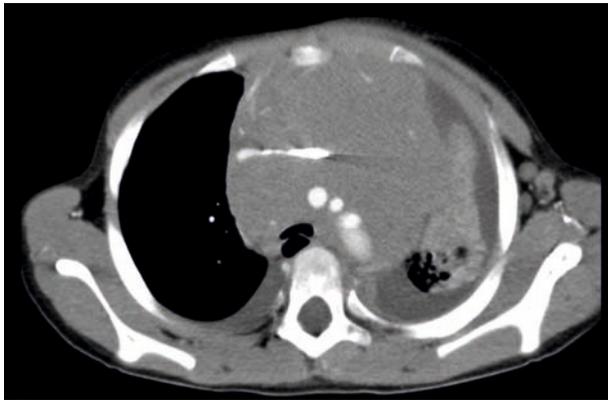


Kinetik des Therapieansprechens bei lymphoblastischen T-Zell Lymphomen des Kindes- und Jugendalters

„Auswertung von CT- und MRT- Untersuchungen im
Verlauf bei Kindern zwischen den Tagen 0 und 33
unter standardisierter Therapie“

Dr. med. Sven Bastian Wilhelm



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



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei den Autoren dieses Werkes.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung der Autoren oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2015

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Authors or the Publisher.

1st Edition 2015

© 2015 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

Kinetik des Therapieansprechens bei lymphoblastischen T-Zell Lymphomen des Kindes- und Jugendalters

„Auswertung von CT- und MRT- Untersuchungen im Verlauf bei
Kindern zwischen den Tagen 0 und 33 unter standardisierter Therapie“

INAUGURALDISSERTATION

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

vorgelegt von

Dr. med. Sven Bastian Wilhelm

aus Göttingen

Gießen 2015

Aus dem medizinischen Zentrum für Radiologie
Abteilung Kinderradiologie

Ehemaliger Direktor: Prof. Dr. med. G. Alzen

Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
Standort Gießen

Betreuer: PD Dr. med. B. Burkhardt

Betreuer: Prof. Dr. med. G. Alzen

1. Gutachter: Prof. Dr. med. G. Alzen
2. Gutachter: Prof. Dr. med. H. Hackstein

Tag der Disputation: 22.09.2015

INHALTSVERZEICHNIS

<u>I.</u>	<u>EINLEITUNG</u>	SEITE 1-13
I.1	Historie und Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)	01
I.2	Non-Hodgkin-Lymphome und die Bedeutung der NHL-BFM-Studien	02
I.3	Ätiologie, Epidemiologie, klinische Präsentation und Klassifikation	04
I.4	Ansprechkriterien zur Evaluation der Therapie	06
I.5	Bisher erzielte Therapiekonzepte und Langzeitprognose	06
I.6	Nachweisverfahren: Einschränkungen und Möglichkeiten	08
I.7	Prognostische Faktoren bei lymphoblastischen Lymphomen	10
I.7.1	Analysen zur prognostischen Relevanz bei T-LBL	11
I.8	Ziele und Fragestellungen der Arbeit	13
<u>II.</u>	<u>MATERIAL & METHODEN</u>	SEITE 14-26
II.1	Patientenrekrutierung, Primärdiagnostik und Verlaufskontrolle	14
II.2	Behandlungsstrategie gemäß Induktionsprotokoll Ia	16
II.3	Auswertung der Messdaten – zwei Methoden im Vergleich	16
II.4	Einteilung des Therapieansprechens in Regressionsgrade	17
II.5	Protokoll zur Durchführung der Evaluation der Kinetik des Therapieansprechens	18
II.6	Auswertung des Patientenkollektivs und der Schnittbilddiagnostiken	18
II.6.1	Digitale Volumenanalyse eines Rotationsellipsoiden	20
II.6.2	Digitale, planimetrische Volumenanalyse	21
II.6.3	Beschreibung eines Planimeters	22
II.6.4	Beschreibung der analogen Auswertung mit dem Planimeter	25
II.7	Statistische Auswertung	26

III. ERGEBNISSE

SEITE 27-41

III.1	Untersuchte Patientenkollektive	27
III.2	Die Ausgangsdaten des Patientenkollektivs zur Übersicht	29
III.3	Erhobene Daten zu den mediastinalen Tumoren	30
III.4	Tabellarische Darstellung der Regressionsgrade I, II, III und der Stadien 0, 1, 2, 3, 4, 5 mittels Planimetrie und Streckenmessung (Tabelle 7)	33
III.5	Messdaten in Bezug auf Maximal-, Minimal-, Median- und Durchschnittswerte	34
III.6	Korrelation des initialen Tumorzvolumens zum Alter (Tabelle 9)	35
III.7	Abhängigkeit der Tumorreduktion vom Geschlecht und Alter des Patienten (Tabelle 10)	37
III.8	Auswertungen bezüglich der prognostischen Bedeutung der Kinetik des Therapieansprechens	39

IV. DISKUSSION

SEITE 42-57

IV.1	Ausgangslage	42
IV.2	Durchführung der Untersuchung	42
IV.3	Fehlerquellen	43
IV.3.1	Unterschiedlichen Röntgentechniken und ihre Probleme	43
IV.3.2	Fehlerhafte Messungen bei der Planimetrie und der Streckenmessung	45
IV.3.3	Fehlerquellen bei der analogen planimetrischen Auswertung	46
IV.4	Vergleichbarkeit der Messverfahren (Planimetrie vs. Streckenmessung)	47
IV.5	Korrelation von initialem Tumorzvolumen und Alter	48
IV.6	Vergleich der Langzeitprognose in Bezug auf Geschlecht und Krankheitsstadium	50
IV.7	Korrelation zwischen Tumorregression und Rezidivwahrscheinlichkeit	52
IV.8	Aussichten der Diagnostik mit Hilfe der PET	54

<u>V. ZUSAMMENFASSUNG UND SUMMARY</u>	SEITE 58-59
<u>VI. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u>	SEITE 60-61
<u>VII. ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u>	SEITE 62-63
<u>VIII. LITERATURVERZEICHNIS</u>	SEITE 64-73
<u>IX. TABELLENANHANG</u>	SEITE 74-89

I. EINLEITUNG

I.1 Historie und Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)

Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) sind eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die zusammen mit den Hodgkin-Lymphomen (HL) die gesamte Gruppe der malignen Lymphome darstellen. Die ersten Beschreibungen gehen zurück auf das 19. Jahrhundert und stammen von dem Pathologen Thomas Hodgkin (1798 - 1866), der das Krankheitsbild der bislang ätiologisch unklaren Lymphknotenschwellung benannte. Der Begriff des Lymphoms wurde durch den Pathologen Rudolf L. K. Virchow (1821 - 1902) geprägt. Eine Unterteilung der heterogenen Gruppe der Lymphknotenschwellungen gelang durch die Beschreibung der Hodgkin-Reed-Sternberg-Zellen durch den Pathologen Karl von Sternberg (1872 - 1935; (90)). Diese Zellen entstehen durch Fusion mehrerer Hodgkin-Zellen und werden auch als Eulenaugenzellen bezeichnet. Durch diese Entdeckung wurde eine Zweiteilung der Krankheitsentität vorgenommen: Hodgkin-Lymphome (mit Hodgkin-Reed-Sternberg-Zellen) und Non-Hodgkin-Lymphome. Während die Gruppe der HL deutlich abgegrenzt werden kann, weist die Gruppe der NHL eine Heterogenität, sowohl in Bezug auf ihre Morphologie, wie auch ihre Klinik und Therapie auf.

Wachsendes molekulares und pathogenetisches Verständnis der Lymphozytendifferenzierung und deren maligner Transformation führte in den letzten Dekaden zu immer genaueren Klassifikationssystemen der NHL. Eine erste Klassifikation der Erkrankung wurde von Rappaport erarbeitet und basierte auf zytologischen Kriterien und der Beurteilung des Wachstumsmusters (Nathwani BN (75)). Im Jahr 1975 führten Lukes und Collins zum ersten Mal die Bezeichnung der B- und T-Lymphozyten ein (63). Darauf aufbauend wurden in der Kiel-Klassifikation die Lymphomzellen nach ihrer Morphologie und ihrer Molekulargenetik differenziert (61). Als Weiterentwicklung der Kiel-Klassifikation unterscheidet die Revised European-American Classif. of lymphoid Neoplasms-Klassifikation (REAL-Klassifikation) zwischen Vorstufen der B- und T-Zellen (lymphoblastische Lymphome) und ausgereiften B- und T-Zellen (IX.3) (46).

Es folgten 2002 eine weitere Klassifikation durch Uppenkamp und Feller (104), sowie 2008 eine neue WHO-Klassifikation (74). Die Grundlagen der neuen World-Health-Organisation-Klassifikation (WHO-Klassifikation) beruhen dabei auf den Erkenntnissen der International Agency for Research on Cancer (IARC) welche für die Leitung und Koordination der Erforschung von Ursachen für Krebserkrankungen zuständig ist. In dieser werden zunehmend molekulargenetische und pathogenetische Kriterien berücksichtigt. Aufgrund neuer Erkenntnisse und weiterer Differenzierung der NHL-Subtypen haben sich unterschiedliche Therapiestrategien entwickelt.

I.2 Non-Hodgkin-Lymphome und die Bedeutung der NHL-BFM-Studien

NHL stellen in Deutschland 4% der malignen Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland dar. Innerhalb dieser Altersgruppe repräsentieren die lymphoblastischen Lymphome (LBL) den zweithäufigsten Subtyp (18, 88).

Zwischen 10/1986 und 12/2002 wurden im NHL-Berlin-Frankfurt-Münster (NHL-BFM) Studienzentrum Patienten registriert und mit Hilfe des BFM-Protokolls behandelt (18) (Tabelle 1).

Tabelle 1: Verteilung der NHL-Subtypen in der NHL-BFM-Studie von 2002 (18)

T-LBL: Lymphoblastisches T-Zell-Lymphom, pB-LBL: precursor B-Zell-Lymphom, BL / B-AL: Burkitt Lymphom / Burkitt-Leukämie, DLBCL-CB: diffuses großes B-Zell Lymphom (zentroblastischer Subtyp), PMLBL: primäres mediastinales (thymisches) großzelliges B-Zell Lymphom, ALCL: Anaplastisches großzelliges Lymphom, n: Anzahl der Patienten welche der Erkrankung zugeordnet werden können, Geschlechterverhältnis in Bezug männlich vs. weiblich, St. I / II / III / IV: Krankheitsstadien, EFS: Event-free-survival.

	Anzahl der Pat.	Geschlechtsverteilung [♂ : ♀]	Alter [Jahre]	St. I	St. II	St. III	St. IV	ZNS-Beteiligung	KM-Beteiligung	5 Jahre EFS [%]
Alle Untergruppen	2084	2,7 : 1	9,2	10	20	48	22	5	19	85
T-LBL	335	2,5 : 1	8,8	1	2	77	20	3	18	84
pB-LBL	97	0,9 : 1	8	11	24	27	38	5	32	82
BL/B-AL	1004	4,5 : 1	8,4	9	22	40	29	8	26	87
DLBCL-CB	173	1,7 : 1	11,4	25	41	33	1	1	0	93
PMLBL	40	0,9 : 1	13,2	0	0	98	2	0	3	65
ALCL	215	1,8 : 1	10,8	9	21	58	13	2	11	71
Andere	220	2,5 : 1	9,7	15	25	46	14	3	11	84

In Deutschland werden derzeit über 95% der Kinder mit neu diagnostizierten NHL im Rahmen klinischer Therapieoptimierungsstudien der NHL-BFM-Gruppe behandelt (56). Bei dem Begriff BFM handelt es sich um ein historisches Akronym für eine Kooperation der pädiatrischen Onkologien in Berlin (Prof. Dr. Hansjörg Riehm), Frankfurt (Prof. Dr. Bernhard Kornhuber) und Münster (Prof. Dr. Günther Schellong). Ziel der Kooperation war die Therapieoptimierung für Kinder mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) und für Kinder mit NHL. In den folgenden Jahren schlossen sich weitere kideronkologische Zentren der Studie an. Aktuell nehmen circa 80 Kliniken in Deutschland, Österreich, der Schweiz und Tschechien an den klinischen Studien der NHL-BFM-Gruppe teil. Mit den klinischen Studien, die in dieser Kooperation der BFM-Gruppe durchgeführt wurden, konnte unter anderem gezeigt werden, dass die zunächst für die Behandlung der ALL entwickelte Therapiestrategie auch eine hoch effektive Therapie für Kinder mit LBL darstellt (89, 91). Durch die systematische Weiterentwicklung der Therapiekonzepte in den NHL-BFM-Studien der Jahre

81, 83 (71, 72), 86, 90 (77) und 95 (19) wurde eine ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit von bis zu 90% erreicht (89). Die prinzipielle Behandlungsstrategie war dabei über die aufeinander folgenden Studien gleich. Allerdings wurden zum Teil in randomisiertem Design Variationen in Bezug auf die verabreichten Medikamente, die Form der Applikation, die Dosierung und die Infusionsdauer vorgenommen. Eine weitere Therapieoptimierungsstudie innerhalb der NHL-BFM-Studien war die EURO-LB 02 welche vom März 2004 bis November 2005 und erneut von September 2006 bis Juni 2008 für die Rekrutierung von Patienten offen war. Auch hier wurden Patienten aus Deutschland, der Schweiz, Österreich und Tschechien zusammengeführt und nach einem standardisierten Therapieschema behandelt.

In die Studie wurden Patienten im Alter zwischen 0 und 22 Jahre aufgenommen, welche an einem T-Zell-Lymphoblastischen-Lymphom (T-LBL) erkrankt waren. Patienten mit einem Alter ≥ 22 Jahre wurden aus der Studie ausgeschlossen. Weitere Gründe nicht mit in die Studie aufgenommen zu werden waren Patienten mit einer HIV-Infektion oder AIDS, anderen Immunschwächen, bei Zustand nach Organtransplantation, bei bereits erfolgter Radio- / Chemotherapie in der Anamnese oder Patienten die 2 Monate vor Therapiebeginn mit Kortikosteroiden behandelt wurden. Eine Einwilligung durch die Eltern (bei minderjährigen Patienten) oder die Patienten selber (bei volljährigen Patienten) lag bei allen Patienten vor.

Die Diagnostik eines Patienten erfolgte nach einem standardisierten Schema. Grundlage jeder Diagnostik waren die ausführliche Anamnese und die körperliche Untersuchung. Anhand der erhobenen Befunde wurden die Patienten einem Karnofsky-Index zugeordnet. Der Karnofsky-Index stellt ein fremddiagnostisches Instrument zur Bestimmung der körperlichen Leistungsfähigkeit beziehungsweise des Körperzustandes von Tumorpatienten wie deren Selbstbestimmungs- / und Selbstversorgungsfähigkeit dar. Generell wurde in verschiedenen Studien eine Korrelation zwischen den Überlebensraten und dem Karnofsky-Index nachgewiesen. Dieser wurde im Jahr 1949 definiert und beschreibt den Zustand onkologischer Patienten auf einer Skala zwischen 0 (entspricht verstorben) und 100 (entspricht normaler Aktivität ohne Symptome). Für das Bronchialkarzinom wurde etwa eine deutliche Korrelation zwischen der Überlebensrate und dem Karnofsky-Index gezeigt (36).

Bei entsprechendem Verdacht auf einen malignen Prozess folgten eine Blutentnahme, eine Sonographie (Bauch, Becken, Thorax (Pleura- und / oder Perikarderguss), Axilla und Hals) und ein konventionelles Röntgenbild des Thorax in 2 Ebenen. Bei bestehender mediastinaler Raumforderung wurde zur weiteren Beurteilung ein CT / MRT des Thorax / Mediastinums angefertigt. Die Blutentnahme diente der Erstellung eines Differentialblutbildes, sowie der Bestimmung von Laborparametern (z.B. Elektrolyte, Harnsäure, Kreatinin, Calcium, Phosphate, alkalische Phosphatase, Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und Laktatdehydrogenase (LDH). Um zwischen LBL und ALL zu unterscheiden erfolgte eine

Knochenmarkpunktion (vorzugsweise aus dem Beckenkamm) und die Bestimmung des Blastenanteils (Blastenanteil > 25% → Leukämie, Blastenanteil zwischen 5 und 25% → Lymphom) (90).

Weitere bisher nicht publizierte Daten zur initialen Diagnostik, zur Therapie und zum Verlauf der Patienten sind in der NHL-BFM-Studienzentrale verfügbar.

I.3 Ätiologie, Epidemiologie, klinische Präsentation und Klassifikation

Lymphoblastische Lymphome sind Neoplasien, die sich von T- und B-Vorläuferzellen ableiten. Im Gegensatz zur Assoziation endemischer Burkitt Lymphome in Zentralafrika mit Epstein-Barr-Virus-Infektionen, ist bei den lymphoblastischen Lymphomen die pathogenetische Bedeutung infektiöser Erreger bisher unklar (32, 39, 90). Im Kindesalter scheint ein Zusammenhang mit ionisierenden Strahlen und / oder mutagenen Chemikalien eine eher untergeordnete Rolle zu spielen (45, 66). Lediglich für Patienten mit angeborenen / erworbenen Immundefekten oder Chromosomenbrüchigkeitssyndromen ist eine Disposition für lymphatische Neoplasien beschrieben (11, 96). Aus Beobachtungen in Deutschland und den USA scheinen die Erkrankungsfälle der LBL in den letzten Jahren konstant zu bleiben (57, 82).

Die häufigste Lymphommanifestation bei T-LBL ist das ventrale Mediastinum. Der Allgemeinzustand bei Diagnosestellung reicht von einem unbeeinträchtigtem Allgemeinzustand, über Patienten mit Reizhusten und Fieber, bis hin zu Patienten mit Stridor, Dyspnoe, Einflusstauung und maximal eingeschränkter Belastbarkeit durch Pleura- und Perikardergüsse. Dabei treten bei einem Teil der Patienten bereits initial lebensbedrohliche Allgemeinzustände auf. Weitere Manifestationsorte sind die Bauchhöhle, das Becken der Thorax (Lungenbeteiligung möglich) und die Hoden.

Das einzige Unterscheidungskriterium zwischen LBL und ALL ist der Blastenanteil im Knochenmark (KM) (87, 88, 95). Dieser liegt bei Patienten mit LBL < 25% und bei Patienten mit ALL ≥ 25%. Weitere Differenzierungsmöglichkeiten sind Gegenstand von Diskussion und Forschung, da die beiden Erkrankungen bisher weder anhand klinischer noch anhand morphologischer, genetischer oder immunologischer Marker eindeutig voneinander unterschieden werden können.

Aufgrund von Gemeinsamkeiten in Symptomatik (50% treten in einem Alter < 10 Jahre auf), Geschlechterverteilung (1/3 weiblich, 2/3 männlich), Morphologie, Immunologie und Therapie werden LBL und ALL des Kindes- und Jugendalters als eng verwandte Erkrankungen, bzw. als zwei unterschiedliche Manifestationen der selben Erkrankung angesehen (12, 13, 21, 48, 68, 76, 111). Hinzu kommt, dass sie sich in Bezug auf ihr-(e) Erstauftreten / -diagnose kaum unterscheiden und nach ähnlichen Therapieprotokollen behandelt werden (48, 111).

Ein Unterschied der Krankheitsformen liegt darin, dass die LBL primär vermehrt vom Thymus ausgehen und die ALL vom KM und dass sich die Manifestationsorte für Lokalrezidive unterscheiden (63, 64, 77). Bei der ALL kommen sowohl systemische Rezidive im KM vor, als auch lokale Rezidive beim T-LBL (21, 22, 38, 89). Des Weiteren gibt es Unterschiede in Bezug auf die Höhe der LDH, welche bei Patienten mit einer T-ALL in 80% über 500 iu/L liegt, während dies bei T-LBL Patienten nur in 55% der Fälle zutrifft. Die erhöhten LDH-Werte sind möglicherweise auf eine erhöhte Tumorbelastung der T-ALL Patienten zurückzuführen (18, 20, 69).

In der BFM-Gruppe lag der Anteil der T-LBL Patienten mit begrenzter Beteiligung des KM (das heißt Blastenanteil 5 - 24%) bei ca. 20% der Patienten (87, 88).

Die Stadieneinteilung nach Murphy von 1980 (73) gliedert die LBL in 4 Stadien. Dabei liegt eine Verteilung der 335 Patienten mit der Diagnose eines T-LBL in den Stadien I, II, III und IV von 1%, 2%, 77% und 20% vor.

Die Gliederung der Erkrankung erfolgt dabei im Hinblick auf die Ausbreitung der Erkrankung (nach St. Jude) in 4 Stadien (Tabelle 2) (73):

Tabelle 2: Gliederung der NHL nach St. Jude (73)

Stadium I:	Eine einzelne nodale oder extranodale Tumormanifestation ohne lokale Ausbreitung
	Nicht: mediastinal, abdominal oder epidurale Lokalisation
Stadium II:	Mehrere nodale und/ oder extranodale Manifestationen auf derselben Seite des Zwerchfells mit oder ohne lokale Ausbreitung
	Nicht: mediastinale, epidurale, oder ausgedehnte nicht resektable abdominale Lokalisationen
Stadium III:	Lokalisationen auf beiden Seiten des Zwerchfells
	Alle thorakalen Manifestationen (Mediastinum, Thymus, Pleura, Lunge)
	Alle ausgedehnten nichtresektablen abdominalen Manifestationen
	Epiduralbefall
	Multilokulärer Knochenbefall
Stadium IV:	Befall des Knochenmarks und / oder des zentralen Nervensystems (ZNS)

I.4 Ansprechkriterien zur Evaluation der Therapie

Um das Therapieansprechen besser beurteilen und vergleichen zu können, mussten Begriffe wie „komplette Remission“, „partielle Remission“, „gleich bleiben der Erkrankung“ sowie „progrediente Erkrankung“ bei onkologischen Patienten vereinheitlicht werden. Nur so war es in der Folge möglich, Studienergebnisse objektiv miteinander zu vergleichen. Bei der Standardisierung im Bereich der NHL wurde diese Klassifizierung durch die Arbeitsgruppe um Cheson (27, 28) entwickelt, welche zur Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie die bildgebende Diagnostik nutzt / auf dieser basiert.

Danach versteht man unter einer kompletten Remission das Ausbleiben der Nachweisbarkeit einer Raumforderung und jeglicher klinischer Symptome. Damit ist gemeint, dass bei der klinischen Untersuchung, beim Ultraschall, im Computertomographen (CT) und im KM-Punktat keine pathologischen Veränderungen mehr zu sehen sind, dass sowohl Milz als auch Leber nicht palpabel sind, keine pathologisch vergrößerten Lymphknoten vorhanden sind und KM-Biopsien bei vorher positivem Befund nach Therapie negativ sind. Da im Kindesalter eine tastbare Milz / Leber physiologisch ist, muss hier zwischen einer physiologischen und einer pathologischen Vergrößerung differenziert werden und ebenso anatomische Varianten, Blutvolumen und hämatopoetische Wachstumsfaktoren berücksichtigt werden.

Von einer partiellen Remission spricht man, wenn sich die vorher bestehende Raumforderung um $\geq 50\%$ des vorher ermittelten Volumens reduziert hat und sich keine weiteren neuen Raumforderungen oder pathologisch vergrößerte Lymphknoten (LK) gebildet haben. Des Weiteren darf die Größe der Leber und der Milz nicht zugenommen haben und auch die Größe der LK muss sich um $\geq 50\%$ reduziert haben. Ein weiterhin bestehender positiver KM-Befall ist mit der Diagnose einer partiellen Remission vereinbar.

Von einem Rezidiv (kann nur nach einer kompletten Remission auftreten) oder von einem Progress der Erkrankung (tritt nach partieller Remission oder „*stable disease*“ auf) spricht man, wenn die Erkrankung wieder auftritt oder wenn sich weitere Läsionen ($\geq 1,5$ cm im Durchmesser) manifestieren.

Alles was nicht einer kompletten Remission, einer partiellen Remission oder einem Rezidiv zugeordnet werden kann, gilt als gleich bleiben der Erkrankung („*stable disease*“).

I.5 Bisher erzielte Therapiekonzepte und Langzeitprognose

Da es sich bei der T-LBL um eine systemische Erkrankung handelt, konnte durch die Einführung effektiver Kombinations-Chemotherapien die Überlebenschancen gesteigert werden und lokal therapeutische Maßnahmen (Resektion von Raumforderungen, lokale Radiotherapie) traten in den Hintergrund. Unter einer „*systemischen Erkrankung*“ versteht man alle Krankheiten, die sich auf ein gesamtes Organsystem

auswirken, wie etwa das Blut (Leukämie, Anämie), das ZNS oder die Muskulatur als Ganzes. In weiterem Sinne werden auch solche Erkrankungen als systemisch oder generalisiert bezeichnet, die sich mehr oder weniger unspezifisch auf den gesamten Körper auswirken wie Diabetes mellitus, Rheuma, Psoriasis, Sarkoidose, Systemischer Lupus Erythematodes, Sklerodermie oder Mukoviszidose. Den systemischen Erkrankungen stehen die lokalisierten Erkrankungen gegenüber, bei denen ein Organ oder ein Teil eines Organes von der Erkrankung betroffen ist.

Bereits in den 70er Jahren gab es ein Therapieprotokoll (Berliner Induktionsprotokoll I) zur Behandlung von Patienten mit ALL (91). Aufgrund des positiven Endergebnis („*Outcome*“) der Patienten stellt dieses Protokoll seitdem die Grundlage nachfolgender Protokolle der NHL-BFM-Gruppe dar. Durch die Einführung von Kombinationstherapien, wie die Zusammenstellung von Cyclophosphamid, Vincristin, Methotrexat (MTX) und Prednison (COMP) (114) oder dem LSA-L2-Protokoll (112) verbesserte sich der Therapieerfolg weiter. Die therapeutische Differenzierung zwischen LBL und reifzelligen NHL war ein weiterer Schritt bei der Therapieoptimierung für pädiatrische NHL-Patienten (6, 71).

Aktuell werden in kooperativen multizentrischen Therapiestudien für Kinder mit LBL ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeiten von 64% bis 90% erreicht (1, 29, 31, 37, 58, 81, 94, 100, 103, 106). Die bisher besten Ergebnisse konnten in der Therapiestudie NHL-BFM 90 mit einer ereignisfreien Überlebenswahrscheinlichkeit von 90% nach 5 Jahren für T-LBL Patienten erzielt werden (89).

Nach der Behandlung mit aktuellen Polychemotherapie-Regimen erleiden ca. 10 - 20% der LBL-Patienten ein Rezidiv. Systematische prospektive Studien zur Behandlung von pädiatrischen Patienten mit LBL-Rezidiv wurden bisher nicht publiziert. Aktuelle retrospektive Studien der Children`s Oncology Group (COG) (43) und der NHL-BFM-Gruppe (22) beschreiben eine ungünstige Prognose für LBL-Rezidive trotz intensiver Rezidivtherapie. Dabei liegen die Werte von Gross (43) aus dem Jahr 2010 nach einem Zeitraum von ca. 30 Monaten für das „*event free survival*“ (EFS) bei 4% (autolog) vs. 40% (allogen) und für das Auftreten von Rezidiven oder dem Eintreten eines Krankheitsprogresses nach ca. 30 Monaten bei 86% (autolog) und bei 23% (allogen). In einer weiteren Arbeit wurden insgesamt 251 Patienten mit der Diagnose T-LBL nachuntersucht. 28 Patienten (11%) erlitten dabei ein Rezidiv, wovon ein Patient anhand einer Infektion starb, 18 an einem Progress der Erkrankung und 9 allogen Stammzelltransplantiert wurden. Von diesen neun Patienten starben zwei aufgrund der Stammzelltoxizität, 3 an einem Progress der Erkrankung und 4 (14,3%) überlebten. Der Stellenwert der Hochdosistherapie mit Blutstammzelltransplantation ist unklar, wobei sich sowohl bei der Arbeit der COG, als auch bei der BFM-Gruppe Hinweise auf einen Benefit der allogenen Blutstammzelltransplantation ergeben (22).

Bezüglich des Risikos für Zweitmalignome wurde in einer US-amerikanischen Studie auf der Basis von 497 pädiatrischen NHL-Patienten für die Gesamtgruppe aller NHL-Patienten 20 Jahre nach Diagnosestellung eine kumulative Inzidenz für Zweitmalignome von $4,8 \pm 1,3\%$ ermittelt, wobei in der Subgruppe der LBL-Patienten die kumulative Inzidenz für Zweitmalignome $10,9 \pm 3,6\%$ betrug (10, 62). Aus der NHL-BFM-Gruppe wurde auf der Basis von 2451 Patienten, die zwischen 1981 und 2003 in der Studie gemeldet worden waren, für 15 Jahre nach Diagnosestellung eine kumulative Inzidenz für Zweitmalignome von $4,0 \pm 2,1\%$ ermittelt, wobei auch hier die kumulative Inzidenz für Patienten mit LBL mit $6,3 \pm 3,9\%$ höher lag, als für die Gesamtgruppe (109).

Die Ergebnisse aus der EURO-LB 02 Studie (86) aus dem Jahr 2012 zeigen bei einer medianen Nachsorgezeit von 4,8 Jahren ein 5 Jahres EFS von $81 \pm 2\%$ bei Patienten mit T-LBL, welche nach dem Protokoll der NHL-BFM 90 Gruppe behandelt wurden. Das Patientenalter belief sich dabei auf bis zu 21 Jahre, wobei Patienten mit prophylaktischer Schädelbestrahlung ausgeschlossen wurden. Rekrutiert wurden die Patienten im Zeitraum zwischen März 2003 und Juli 2008. Die Studie zeigte weiterhin, dass die Gabe von Dexamethason (10 mg/m^2) im Vergleich zur Gabe von Prednison ($60 \text{ mg/m}^2/\text{d}$) in der Induktionsphase Ia effektiver war bei der Prävention von ZNS-Rezidiven, allerdings mit einer höheren Toxizität einhergehend, welche die Behandlung im Durchschnitt verzögerte.

I.6 Nachweisverfahren: Einschränkungen und Möglichkeiten

Eine Studie von Mendenhall NP (67) vergleicht die Röntgenübersichtsaufnahme des Thorax im posterior-anterioren (p.a.) Strahlengang im Vergleich zur CT des Thorax in der Primärdiagnostik und Verlaufsbeurteilung von HL. Die Studie kommt zu dem Ergebnis, dass insbesondere bei einer optimalen intravenösen (i.v.) Kontrastmittelgabe die Darstellung kleiner LK ($< 5\text{mm}$ Durchmesser), ebenso wie die Detektion pathologisch vergrößerter LK möglich ist (67). Nach seiner Einschätzung sollte daher die CT unabhängig von den damit verbundenen höheren Untersuchungskosten als weitere Bildgebung zusätzlich eingesetzt werden.

Laut einer weiteren Arbeit war bei 74 Patienten mit einem HL bzw. NHL das Magnetresonanztomogramm (MRT) der konventionellen Röntgenaufnahme des Thorax ebenfalls überlegen. Es konnten bei 21% der unverdächtigen Röntgenbilder des Thorax, vergrößerte LK nachgewiesen werden. Hingegen erwies sich das CT des Thorax als effektiver bei der Diagnostik der Lungengewebseinfiltration (102).

Bei T-LBL verblieb nach Abschluss der Therapie oft eine lokale Residualstruktur im Bereich des Mediastinums, welche mittels bildgebender Verfahren nachweisbar war (8). In einer anderen Arbeit belief sich die Häufigkeit von Rezidivstrukturen im Mediastinum nach Chemotherapie auf ca. 50% (8 von 19 Lymphompatienten) (7). Zwar sprachen die Tumore

initial gut auf Chemotherapie an, allerdings konnte bei großen Tumormassen keine komplette volumetrische Regression erreicht werden, sodass eine fibrotische Residualmasse zurück blieb, die im CT nicht eindeutig von vitalem Tumorgewebe oder physiologischem Thymusgewebe abgegrenzt werden konnte (26, 65, 79). Um einen weiterhin bestehenden Tumor im Bereich des Mediastinums zu bestätigen, wurde der verdächtige Bereich biopsiert oder punktiert. Man unterscheidet dabei die Feinnadelpunktion und die Grobstanz Biopsie (True Cut Biopsie ®). Bei der True Cut Biopsie wird ein kompletter Gewebszylinder gewonnen. Die Nadel besteht aus der Nadelhülse und einem Mandrain in dem sich eine Kammer zur Aufnahme des Biopsates befindet. Durch Vorschnellen der Nadelhülse über diese Kammer wird der Gewebszylinder ohne Quetschartefakte abgeschnitten. Der Vorteil der True Cut Biopsie ist die Möglichkeit, ganze Gewebezylinder im Zusammenhang zu entnehmen.

Die Arbeitsgruppe von Brice (16) untersuchte 55 Patienten, von denen 41 ein HL aufwiesen und 14 ein NHL, nach Therapieende. Eine negative Gallium-Szintigraphie oder ein negatives MRT wurden mit einer kompletten Remission gleich gesetzt (48 Patienten = 87%). 7 der 48 Patienten mit einer kompletten Remission hatten ein mit der Gallium-Szintigraphie nicht übereinstimmendes Ergebnis. Von diesen 7 Patienten wurden Biopsien entnommen und nachuntersucht. Diese ergaben in 4 Fällen fibrotisches Gewebe. Ein Rezidiv trat bei keinem der Patienten auf. Die Arbeitsgruppe um King (59) beschäftigte sich mit der Möglichkeit, mit Hilfe der Gallium-Szintigraphie zwischen aktivem HL und kompletter Remission zu unterscheiden. Untersucht wurden 33 Patienten nach Induktionschemotherapie. 13 Patienten hatten dabei ein positives Gallium-Szintigramm und 20 ein negatives. Das 4 Jahres EFS lag bei den Patienten die negativ in der Gallium-Szintigraphie waren bei 75% und bei den positiven bei 8%. Ähnliches konnte auch in Bezug auf die 4 Jahres Überlebensrate festgestellt werden (100% bei den Gallium-Szintigraphie negativen und 51% bei den positiven). Daraus ergab sich für die Gallium-Szintigraphie ein negativer prädiktiver Wert (NPV) von 92% und ein positiver prädiktiver Wert (PPV) von 90%, während beim CT ein NPV von 48% und ein PPV von 83% vorlagen. Eine weitere Arbeitsgruppe (43) beschäftigte sich mit der Erkennung von Lymphomrezidiven mittels Gallium-67-Szintigraphie welche 8,7 Monate nach dem Behandlungsbeginn durchgeführt wurden. Dabei lag die Sensitivität bei 95% und die Spezifität bei 89%. In 12 Fällen in denen das Szintigramm „unnormale“ war, zeigten sich 6,8 Monate später klinische Symptome, waren klinische Untersuchungen positiv oder CT bzw. konventionelle Röntgenuntersuchungen positiv, was in diesen Fällen für ein Rezidiv sprach.

Manche Autoren konnten zeigen, dass auch das MRT während der Nachsorge („*follow-up*“) in der Lage war, aktives Gewebe von fibrotischem zu unterscheiden (78, 113). In einer Arbeit wurden 10 Patienten mit einem HL mit nachweisbarer Resttumormasse eingeschlossen (78).

Bei allen war eine niedrige Signalintensität in der T2-Wichtung erkennbar. Es fanden Nachuntersuchungen zwischen dem 19 - 79 Monat nach Therapieende statt. Dabei konnte ein Rückgang der Tumormasse im Vergleich zum Ende der Behandlung zwischen 0 und 95% (Median 67%) ohne eine Veränderung des Signals nachgewiesen werden. Die Autoren gingen davon aus, dass es zu einer Resorption des fibrotischen / entzündlichen Materials gekommen war. Untersuchungen nach Biopsien von Residualstrukturen zeigten, dass es sich bei dem Biopsat oft um nekrotisches Material ohne den Nachweis vitaler Tumorzellen handelte. Eine weitere Arbeitsgruppe beschreibt zum Beispiel, dass bei fünf Patienten nach Biopsie, fünf Mal die Diagnose nekrotischen Gewebes auftrat und alle frei von Progression blieben (89). Außerdem wurde bei weiteren fünf Patienten eine Tumorresektion vorgenommen und auch hier lautete die Diagnose in allen fünf Fällen „nekrotisches Gewebe“. Von diesen fünf Patienten lebten vier frei von Progression (89). Demzufolge geht eine verbliebene Residualstruktur nicht zwangsläufig mit einem erhöhten Rezidivrisiko einher oder ist gleichbedeutend mit einer Resttumormasse.

In der EURO-LB 02 Studie wurde bei Patienten mit einer inkompletten Tumorregression nach der Induktionsphase I/a und I/b auf eine Therapieintensivierung verzichtet. Bei Patienten mit einer Tumorregression < 35% an Tag 33 und / oder > 5% Blasten im KM sollte diagnostisches Material an das nationale Studienzentrum gesendet werden, die Patienten als Therapieversager betrachtet werden und in der Folge nach den Protokollen für Hoch-Risiko-ALL-Patienten behandelt werden.

I.7 Prognostische Faktoren bei lymphoblastischen Lymphomen

Therapieoptimierungsstudien dienen dazu, durch einheitliche Therapieprotokolle validierte prognostische Faktoren zu identifizieren, um das individuelle Risikoprofil eines Patienten abzuschätzen und die folgende Therapie anzupassen. Unter der Stratifizierung der Therapie in Risikoarme versteht man die Anpassung der Therapieintensität an das individuelle Rezidivrisiko des Patienten. Um eine entsprechende Stratifizierung in ein Therapieprotokoll einzufügen, bedarf es prognostischer Parameter, die die Evaluation des individuellen Rezidivrisikos erlauben. Bei den T-LBL des Kindes- und Jugendalters steht bisher nur das initiale Stadium zur Therapiestratifizierung zur Verfügung. Allerdings weisen bei Diagnosestellung über 95% der Patienten ein fortgeschrittenes Stadium auf, so dass über 95% der Patienten demselben Risikoarm zugeordnet werden und dieselbe Therapieintensität erhalten (89). Mit der Suche nach neuen prognostischen Faktoren sollen vor allem zwei Ziele verfolgt werden: Zum einen sollen Hochrisikopatienten frühzeitig identifiziert und einer intensivierten Therapie zugeführt werden, um Rezidive zu vermeiden. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund der ungünstigen Überlebenswahrscheinlichkeit im Rezidiv. Und zum anderen sollen Patienten mit niedrigem Rückfallrisiko identifiziert werden, um für diese

Patienten die Therapieintensität zu reduzieren und somit das Risiko für Akut- und Langzeittoxizität wie zum Beispiel Osteonekrosen oder Zweitmalignomen zu reduzieren.

Bei der Behandlung der biologisch eng verwandten ALL stellt die Reduktion der Lymphoblasten im peripheren Blut an Tag 8 (nach 7-tägiger Gabe von Prednison und einer intrathekalen Gabe von MTX) der Therapie auch heute noch einen der wichtigsten prognostischen Faktoren dar (92). Liegt der Blastenanteil an Tag 8 $\geq 1000/\mu\text{L}$ spricht man von einem schlechten Ansprechen, welches in der Folge mit einer schlechten Therapieprognose einhergeht (92). Ähnliches zeigt eine Arbeit von Schrappe (95), die einen Zusammenhang zwischen Höhe des „white blood cell count“ (WBC) und dem Langzeitüberleben nachweisen konnten (6 Jahres EFS bei einem WBC $< 10.000/\mu\text{L}$: 85% und bei einem WBC $> 200.000/\mu\text{L}$: 36%). In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob in Analogie dazu der Kinetik des Therapieansprechens bei T-LBL während der ersten Wochen der Therapie prognostische Relevanz zukommt.

I.7.1 Analysen zur prognostischen Relevanz bei T-LBL

Während bei der ALL Marker vorhanden sind, wie das Ansprechen auf Prednison, die Anzahl der Blasten im KM an Tag 8 und den WBC, konnte für die T-LBL noch kein Parameter identifiziert werden. Daher ist eine frühzeitige Therapieeinstellung nicht möglich (107). Mehrere Arbeitsgruppen haben sich mit diesem Problem auseinandergesetzt und versucht mit Hilfe von Labordaten, Zellmarkern, Immunzytochemie oder Immunphänotypisierungen Aussagen über die Prognose zu machen (30, 84).

Auswertungen, die sich mit der prognostischen Relevanz klinischer Parameter (Alter Geschlecht, Stadium der Erkrankung, Mediastinaltumor, ZNS-Befall, Hepatomegalie, Splenomegalie, Anzahl der Leukozyten bei Diagnose und Höhe der LDH) beschäftigt haben, ergaben bei Studien in den USA (CCG 502 (103) und POG 8704 (5)), Italien (AIEOP LNH-92 (83)) und England (UKCCSG 8503 (37)) keine signifikanten Unterschiede, was auch in einer weiteren Arbeit bestätigt wurde (1).

Ausnahmen bildeten das Alter bei Diagnosestellung und das Volumen der Raumforderung (RF) bei Diagnosestellung in der Studie CCG 502, in welcher adoleszentes Alter (> 14 Jahre) im Vergleich zu Patienten < 10 Jahre mit einem 2,7-fach erhöhten Rezidivrisiko einherging (103).

Eine andere Arbeit wiederum konnte zeigen, dass die Kombination einzelner prognostischer Faktoren zu signifikanten Unterschieden in Bezug auf das Langzeitüberleben führte. So zeigte eine Arbeit, dass bei weiblichen Studienteilnehmern im Alter von 5 - 9 Jahren ein signifikant besseres Langzeitüberleben, als bei weiblichen Studienteilnehmern > 9 Jahre vorliegt (18).

Eine weitere Forschungsgruppe schloss 106 Patienten zwischen 1 und 18 Jahren mit der Diagnose T-LBL in die Studie ein, welche mittels konventionellem Röntgenbild, CT und MRT untersucht wurden (89). Das Ansprechen auf die Behandlung wurde an Tag 33 und am Ende der Induktionstherapie beurteilt. Patienten mit einem Normalbefund im konventionellen Röntgenbild des Thorax an Tag 33 wurden als komplette Remission definiert. Bei Patienten mit einer nachweisbaren Raumforderung an Tag 33 nach Therapiebeginn erfolgten eine CT- oder MRT-Untersuchung und die Bestimmung des verbliebenen Tumolvolumens. Bei einer Tumorregression von $< 70\%$ an Tag 33 und / oder $> 5\%$ KM-Beteiligung und / oder Blasten im Liquor wurde die Therapie intensiviert. In Fällen mit einer Remission $> 70\%$ aber $< 100\%$ an Tag 33 wurde das Induktionsprotokoll fortgeführt. Konnten auch nach Beendigung des Induktionsprotokolls im CT / MRT Tumormassen nachgewiesen werden, erfolgten die Resektion des Tumors und die anschließende histologische Untersuchung. Das 5 Jahres EFS lag bei 90%. Insgesamt konnte kein prognostischer Parameter identifiziert werden, um Patienten bestimmten Therapiegruppen zuzuordnen (89). Untersucht wurden in der Arbeit die Parameter Geschlecht, Alter, Stadium der Erkrankung, Höhe der LDH, komplette Remission an Tag 33 und residuelle Tumormasse am Ende des Induktionsprotokolls bezogen auf das 5 Jahres EFS. Dabei zeigte sich in Bezug auf das Geschlecht ein 5 Jahres EFS von 94% bei den männlichen und von 83% bei den weiblichen Studienteilnehmern. Beim Alter differierte das 5 Jahres EFS bei Patienten < 10 Jahre und > 10 Jahre zwischen 89% und 94%. Bezogen auf das Stadium der Erkrankung lag das 5 Jahres EFS bei Patienten im Stadium III der Erkrankung bei 90% und im Stadium IV bei 95%. Die Patienten mit einer LDH < 500 Units/Liter (U/L) zeigten ein 5 Jahres EFS von 89%, während es bei Patienten mit einer LDH > 500 U/L bei 95% lag. Bei der Betrachtung des Parameters der kompletten Remission an Tag 33 lag das 5 Jahres EFS bei Patienten die eine komplette Remission erlangten bei 95%, wohingegen das 5 Jahres EFS bei Patienten ohne komplette Remission bei 89% lag.

Eine andere Studie untersuchte insgesamt 78 T-LBL Patienten im Stadium III der Erkrankung (97). Die Darstellung des Tumors im Staging und auch in der Nachsorge erfolgte mit Hilfe eines konventionellen Röntgenbildes des Thorax im p.a. Strahlengang. Die Nachuntersuchungen fanden an den Tagen 30, 60 und 90 nach Therapiebeginn statt. Eine Normalisierung des Röntgenbildes wurde als Zeichen einer kompletten Remission angesehen. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Überlebensrate konnte nicht dargestellt werden. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem Normalbefund im Röntgen Thorax an Tag 60 ein 5 Jahres EFS von 84% und eine 5 Jahresüberlebensrate von 84% hatten, während bei Patienten mit einer persistierenden mediastinalen Raumforderung an Tag 60 das 5 Jahres EFS bei 56% und die 5 Jahresüberlebensrate bei 61% lag. Daraus folgerten die Initiatoren der Studie, dass

Patienten mit einem guten Therapieansprechen an Tag 60 signifikant bessere Überlebensraten aufwiesen (97).

In einer weiteren Studie wurden 119 Patienten eingeschlossen, wobei es bei 16 Patienten an Tag 8 zu einer kompletten Remission kam, bei 87 zu einer partiellen Remission, bei 7 zu einem Nicht-Ansprechen auf die Therapie und 9 Patienten nicht untersucht wurden (106). Die Arbeit zeigte, dass es bei Patienten mit einer kompletten Remission an Tag 8 zu einem 6 Jahres EFS von 100% kommt, bei Patienten mit einer partiellen Remission zu einem 6 Jahres EFS von 78% und bei Patienten ohne Remission zu einem 6 Jahres EFS von 14% kommt. Daher stellte die Arbeitsgruppe die Theorie auf, dass die Tumorregression an Tag 8, ähnlich wie die Blastenreduktion an Tag 8 bei der ALL, als prognostischer Parameter bei Patienten mit einer T-LBL herangezogen werden kann.

I.8 Ziele und Fragestellungen der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wird der Fragestellung nachgegangen, ob der frühen Evaluation des Therapieansprechens bei T-LBL eine prognostische Relevanz zukommt.

Des Weiteren sollte der Frage nachgegangen werden, ob das Alter, das Geschlecht oder die Kombination von Alter und Geschlecht einen signifikanten Einfluss auf die Prognose haben.

Außerdem wurden die Daten von Patienten mit Rezidiven und Patienten ohne Rezidive verglichen, um festzustellen, ob sich zu einem frühen Zeitpunkt der Therapie Unterschiede zwischen beiden Gruppen zeigen.

II. MATERIAL & METHODEN

II.1 Patientenrekrutierung, Primärdiagnostik und Verlaufskontrolle

Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Messungen wurden als ein Begleitforschungsprojekt der Therapieoptimierungsstudie EURO-LB 02, der Evaluation der prognostischen Bedeutung der Kinetik des Therapieansprechens bei T-LBL im Kindes- und Jugendalter durchgeführt. Die Therapieoptimierungsstudie EURO-LB 02 war in der BFM-Gruppe vom März 2004 bis November 2005 und erneut von September 2006 bis Juni 2008 für die Rekrutierung von Patienten offen.

Um eine genügend große Zahl an Daten zur Auswertung zu erhalten, erfolgte das Zusammenführen von Patientendaten aus Deutschland, der Schweiz, Österreich und Tschechien. Alle Patienten wurden dabei mit dem standardisierten Therapieschema (Induktionsprotokoll 1a ((Abbildung (Abb.) Abb. 1 und IX.1) behandelt.

In die Studie wurden Patienten im Alter zwischen 0 und 22 Jahre aufgenommen, welche an einem T-LBL erkrankt waren. Ältere Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren eine HIV-Infektion oder AIDS, andere Immunschwächen, bei Zustand nach Organtransplantation, bei bereits erfolgter Radio- / Chemotherapie in der Anamnese oder Patienten die 2 Monate vor Therapiebeginn mit Kortikosteroiden behandelt wurden. Eine Einwilligung zur Teilnahme an der EURO-LB 02 Studie lag bei allen Patienten vor. Eine Zusammenfassung über das Patientenkollektiv mit Daten zu zum Beispiel Alter, Geschlecht, Allgemeinzustand und Anonymisierung des Patienten befindet sich im Anhang der Arbeit (Tabelle 15).

Die Diagnostik der Patienten erfolgte nach einem standardisierten Schema. Grundlage jeder Diagnostik waren die ausführliche Anamnese und die körperliche Untersuchung. Anhand der erhobenen Befunde wurden die Patienten einem Karnofsky-Stadium zugeordnet. Bei entsprechendem Verdacht auf einen malignen Prozess folgten eine Blutentnahme, eine Sonographie (Bauch, Becken, Thorax (Pleura- und / oder Perikarderguss), Axilla und Hals) und ein konventionelles Röntgenbild des Thorax in 2 Ebenen. War auf diesem Röntgenbild eine mediastinale Raumforderung zu erkennen, wurde zur weiteren Beurteilung ein CT oder MRT des Thorax angefertigt.

Es erfolgten laut Studienprotokoll die üblichen Laboruntersuchungen, die KM-Punktion (um zwischen LBL und ALL zu unterscheiden), ein KM-Ausstrich zur zytomorphologischen Einordnung (French-American-British-Klassifikation (FAB-Klassifikation)), eine Immunphänotypisierung (Immunhistochemie (WHO-Klassifikation)), weitere zytogenetische Untersuchungen und eine Durchflusszytometrie (European Group for the Immunological Characterization of Leukemias-Klassifikation (EGIL- Klassifikation (9)) und die Bestimmung des Blastenanteils (Blastenanteil > 25% → Leukämie, Blastenanteil zwischen 5 und 25% → Lymphom) (90).

Die bioptische Gewinnung von Tumormaterial war ein unverzichtbarer Bestandteil in der Diagnostik und erfolgte durch eine LK-Punktion, eine Pleurapunktion, eine Mediastinoskopie oder eine Thorakotomie.

Nach Abschluss der Untersuchungen und Diagnosestellung erfolgte die Anonymisierung der Patienten, indem ihnen eine vierstellige Zahl zugeordnet wurde (Tabelle 15).

Für die systematischen Nachsorgeuntersuchungen standen je nach Gewebe und Körperregion verschiedene Verfahren zur Verfügung. So erfolgten die Suche nach mediastinalen Raumforderungen und die Untersuchungen des Lungengewebes mittels eines konventionellen Röntgenbildes des Thorax. Der Kopf, das ZNS und das Rückenmark wurden bei Manifestation klinischer Symptome mittels MRT untersucht. Periphere LK wurden palpiert und mittels Ultraschalldiagnostik dargestellt, genau wie abdominelle Strukturen. Bei abdominellen Strukturen konnte alternativ zur Ultraschalldiagnostik auch die CT- / MRT-Diagnostik eingesetzt werden. Die Hoden und die Haut konnten klinisch untersucht werden. Die Knochen hingegen wurden bei Vorliegen klinischer Symptome mittels Röntgen oder MRT nachuntersucht. Der erstmalige Termin zur Nachsorgeuntersuchung war der 33 Tag nach Therapiebeginn. Bei initial positivem KM-Befall oder Liquorbeteiligung sollte dieser zu diesem Zeitpunkt nachuntersucht werden. Die weiteren Untersuchungstermine lagen dann vor dem Protokoll M (IX.2 mit Erläuterung des Protokoll M) und anschließend bei Patienten im Stadium III und IV vor der Reinduktionsphase.

Um das Therapieansprechen vor Tag 33 und den Verlauf des Therapieansprechens beurteilen zu können erfolgten in der vorliegenden Arbeit Auswertungen von CT- und MRT-Untersuchungen zu einem initialen Zeitpunkt und an den Tagen 8, 15 und 33 bzw. zwischen den Zeiträumen 0 - 3 Tage, 6 - 10 Tage, 13 - 17 Tage, 30 - 36 Tage und > 37 Tage. Diese Zeitpunkte / Zeiträume waren von der NHL-BFM Studienkommission und der European Intergroup Cooperation-NHL-Gruppe (EICNHL-Gruppe) vor Beginn der EURO-LB 02 festgelegt worden. In einem kurz darauf erschienenen Artikel beschreiben die Autoren den Tag 8 als wichtigen Tag zur Entscheidungsfindung (106). Zudem ist der Tag 8 bei Patienten mit ALL, wie schon in der Einleitung beschrieben, als wichtiger Tag genannt. Weitere Arbeitsgruppen beschreiben entweder den Tag 30 (89) oder die Tage 30, 60 und 90 nach Therapiebeginn (97) als bedeutsam. Der Tag 15 diente in der hier vorliegenden Arbeit als Zwischenmessung zwischen Tag 8 und 33. Die Erweiterung von einem Messtag auf einen Zeitraum diente der Erweiterung des Patientenkollektivs.

II.2 Behandlungsstrategie gemäß Induktionsprotokoll Ia

Die Abb. 1 gibt eine Übersicht über das in der Arbeit zur Behandlung der Patienten genutzte Induktionsprotokoll Ia. Aus der Abb. geht hervor, welche Medikamente in welcher Dosierung zu welchem Therapiezeitpunkt eingesetzt wurden. Dabei bezieht sich die Abb. auf den Zeitraum bis zum 64 Tag nach Therapiebeginn, während die Aufmerksamkeit der hier vorliegenden Arbeit dem Untersuchungszeitraum bis Tag 36 galt.

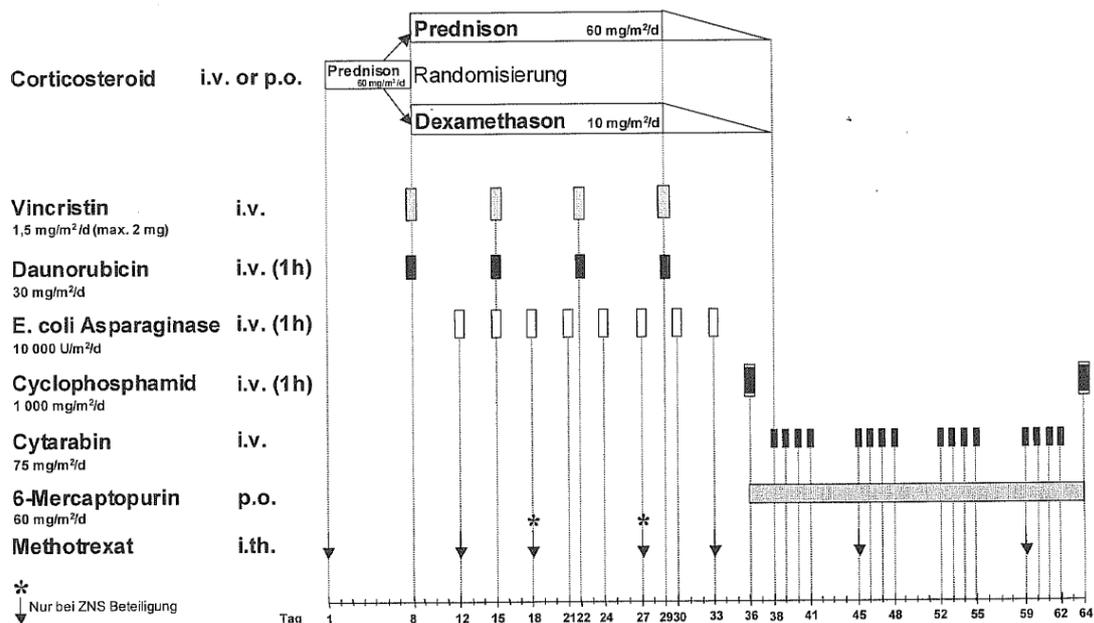


Abb. 1: Schematische Darstellung des Induktionsprotokolls Ia

II.3 Auswertung der Messdaten – zwei Methoden im Vergleich

Die Auswertung aller Messdaten aller Patienten im Zeitraum vom initialen Tag bis zum 100 Tag ist in den Abb. 8 und 9 des Ergebnisteils zu sehen. Die Bestimmung der Tumorgroße wurde zum einen planimetrisch (analog / digital) in Kombination mit der Schichtdicke (CT) / der Schichtdicke und dem Gap (MRT) und der volumetrischen Berechnung eines Rotationsellipsoids über eine Streckenmessung durchgeführt, welche auf der Volumenberechnung einer Kugel basierte.

Formel zur Volumenberechnung einer Kugel mit konstantem Radius:

$$\text{Volumen (V)} = \frac{4}{3} * \pi * r^3$$

Formel zur Volumenberechnung von Rotationsellipsoiden mit unterschiedlichen Radien:

$$\text{Volumen (V)} = \frac{4}{3} * \pi * r_1 * r_2 * r_3$$

oder

$$\text{Volumen (V)} = 4/3 * \pi * d_1/2 * d_2/2 * d_3/2$$

Daraus ergibt sich die in der Arbeit verwendete Formel zur Berechnung des Tumolvolumens:

$$\text{Volumen (V)} = 0,52 * d_1 * d_2 * d_3$$

Erläuterung zu den Symbolen: r_1 , r_2 und r_3 stehen für die verschiedenen maximalen Radien, die bei der Berechnung eines Rotationsellipsoiden mit unterschiedlichen Radien in den 3 Raumebenen entstehen, während d_1 und d_2 für die beiden senkrecht aufeinander stehenden, maximalen Durchmesser des Tumors in dorsoventraler und mediolaterer Richtung stehen und d_3 für die Höhe / Tiefe des Tumors in kraniokaudaler Richtung steht. Wenn in der folgenden Arbeit auf die Volumenbestimmung mittels Streckenmessung hingewiesen wird, ist die oben genannte Formel gemeint.

Eine Arbeit die sich mit der Ermittlung von Tumolvolumina mit Hilfe der oben genannten Formel beschäftigt hat, untersuchte 8 Patienten mit der präoperativen Diagnose eines Wilms-Tumors. Bei den Patienten wurden mit Hilfe der Sonographie die maximalen Tumorausdehnungen bestimmt, die Werte in die Ellipsoidformel eingesetzt und das Tumolvolumen berechnet. Unter Radiochemotherapie (Actinomycin D, Vincristin, Adriamycin) kam es in der Arbeit zu einer Regression der Tumormasse von 49% (4).

II.4 Einteilung des Therapieansprechens in Regressionsgrade

Abweichend von den weitgehend akzeptierten Cheson Kriterien (27, 28) die in der Einleitung beschrieben worden sind, wurden in der vorliegenden Arbeit folgende Regressionsstadien definiert um das Therapieansprechen zu beurteilen. Die Ermittlung des Tumolvolumens erfolgte planimetrisch oder mittels Formel.

Tabelle 3: Zuordnung der prozentualen Tumorregression zu den einzelnen Stadien und Regressionsgraden:

Regression des Tumolvolumens [%]	Regressionsgrad	Stadium
0 oder Volumenzunahme	I	0
< 35		1
≥ 35 und ≤ 65	II	2
≥ 65 und ≤ 85		3
≥ 85		4
Komplette Regression	III	5

Die Regressionsstadien gliedern sich in 6 beziehungsweise 3 Untergruppen. Man unterscheidet zwischen den Stadien 0 - 5 bzw. den Regressionsgraden I - III (Tabelle 3). Die Kombination der Stadien 0 und 1 ergibt den Regressionsgrad I, die Kombination der Stadien 2, 3 und 4 ergibt den Regressionsgrad II und das Stadium 5 entspricht dem Regressionsgrad III.

II.5 Protokoll zur Durchführung der Evaluation der Kinetik des Therapieansprechens

Für die Evaluation der Kinetik des Therapieansprechens nach der Induktionsphase I/a sind im Protokoll der Therapieoptimierungsstudie im Anhang folgende Ausführungen anzugeben: Name, Vorname, Geburtsdatum, Registrierungsnummer, Angaben zur ermittelten Tumorgröße an Tag 0, 8, 15 und 33 (Ermittlung mittels Streckenmessung oder planimetrisch (analog / digital)) und Bemerkungen zu dem Patienten.

II.6 Auswertung des Patientenkollektivs und der Schnittbilddiagnostiken

Der BFM-Gruppe lagen aus dem Zeitraum Mai 2004 bis August 2008 für die Analysen von 58 T-LBL-Patienten Kopien und Originale der initialen und im Verlauf durchgeführten Schnittbilddiagnostiken der Lymphommanifestationen im Mediastinum vor. Dabei belief sich das Alter der Patienten vor Therapiebeginn auf ca. 12 bis 219 Monate (0,98 - 18,2 Jahre). Auf eine Einteilung der Patienten in unterschiedliche Krankheitsstadien nach St. Jude wurde verzichtet.

Insgesamt lagen der Arbeit 143 CT- und 49 MRT-Untersuchungen zu Grunde was einer Gesamtuntersuchungszahl von 192 Untersuchungen entsprach. Insgesamt wurden von 38 Patienten 142 Einzelmessungen in digitaler Version und bei 20 Patienten 50 Einzelmessungen als analoge Kopie des Ausdrucks des CT / MRT bereitgestellt. 55 Patienten stammten aus Deutschland und 3 aus der Schweiz (Patientennummer: 1021, 1097, 1106) (P#).

Bei den T-LBL Patienten wurden 6 Patienten durchgehend mit MRT untersucht (P#: 1043, 1086, 1094, 1126, 1165, 1172), 44 Patienten durchgehend mit CT und 8 Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten mit CT oder MRT (P#: 1029, 1081, 1093, 1104, 1107, 1119, 1162 und 1170). Im Folgenden ist eine exemplarische Abb. (Abb. 2) zu einem T-LBL-Patienten zu sehen:



Abb. 2: CT-Schnitt einer mediastinalen RF bei einem Patienten mit T-LBL

(1. Sternum, 2. mediastinale Raumforderung, 3. kollabierte Lungenabschnitte, 4. belüftete Restlunge des linken Thorax, 5. Gefäßanschnitte, 6. Wirbelkörper, 7. normale belüftete Lunge des rechten Thorax)

Die analogen Auswertungen der Kopien / Folien erfolgte mit Hilfe eines Planimeters (Firma Haff), während die digitalen Daten an einem PC mit Hilfe eines Programmes ViewForum, Firma Philips planimetrisch ausgewertet wurden. Sowohl die digitalen, wie auch die analogen Daten wurden vom selben Untersucher und unter Aufsicht / Nachkontrolle eines erfahrenen Facharztes für Kinderradiologie ausgewertet. Somit konnte eine standardisierte und einheitliche Messweise ermöglicht werden.

Die initiale Tumorausdehnung vor Therapieeinleitung wurde als 100% definiert. Bei den Folgeuntersuchungen an den Tagen 8, 15 und 33 sowie in den Zeiträumen 6 - 10 Tage, 13 - 17 Tage und 30 - 36 Tage wurde genauso verfahren und die prozentuale Regression für die einzelne Untersuchung, bezogen auf die Initiale Größe, bestimmt.

Dass nicht alle Patienten zu denselben Zeitpunkten untersucht wurden, lag zum Teil an der mangelnden Kooperation der jungen Patienten, dem Beginn der Therapie (Wochentag) und der Dringlichkeit des Therapiestartes aufgrund der Allgemeinerkrankung. Bei manchen Patienten war die Untersuchung zum Beispiel nur unter Sedierung möglich. Besser verfügbar und insbesondere bei nicht kooperationsfähigen Patienten wurde die CT häufiger eingesetzt.

auf eine simultane Auswertung des Röntgen Thorax wurde aufgrund der Ergebnisse von Mendenhall NP (67) verzichtet.

II.6.1 Digitale Volumenanalyse eines Rotationsellipsoiden

Da alle Fälle aus auswärtigen Kliniken stammten, lagen die CT- und MRT-Untersuchungen in Form von digitalen Datenträgern (Compact Discs (CD)) vor. Diese wurden in einen Computer eingelesen, auf welchem das Programm ViewForum installiert war. Mit diesem Programm konnten die Untersuchungen dargestellt und die gewünschten Messungen vorgenommen werden. Dabei lagen zu jedem Patienten CT- und / oder MRT- Daten vor und während der Therapie vor. Die Zeitpunkte der Nachuntersuchung unter Therapie waren die Tage 0, 8, 15 und 33, oder lagen innerhalb der Zeiträume Tag 0 - 3, Tag 6 - 10, Tag 13 - 17 und Tag 30 - 36.

Zur Volumenanalyse wurde der Patient aus der Arbeitsliste ausgewählt und das initiale CT oder MRT (vor Therapiebeginn) geöffnet. Ausgewählt wurde für alle Auswertungen ein axiales CT im Weichteilfenster oder ein MRT mit axialer Schnittrichtung in der T2-Wichtung. Die einzelnen Schichten wurden so vergrößert, dass die mediastinalen Strukturen voneinander abgegrenzt werden konnten. Über den Menüpunkt „klinische Angaben“ konnte man die Schichtdicke mit der das CT angefertigt wurde und die Schichtstärke und den Gap beim MRT ermitteln. Wichtig war dies, um die exakte Längsausdehnung des vorliegenden Tumors zu bestimmen. Anschließend wurde die Schicht ausgewählt in welcher der Tumor in seiner maximalen mediolateralen und ventrodorsalen Ausdehnung zu sehen war (Abb. 3). In dieser Schicht wurden die beiden maximal senkrecht aufeinander stehenden Durchmesser des Tumors bestimmt. Die Berechnung des Tumolvolumens erfolgte dann nach der oben genannten Volumenformel. Im Anschluss wurden so auch die CT- und MRT-Untersuchungen, welche während der Therapie durchgeführt wurden ausgewählt und ausgewertet. Anhand der ermittelten Einzelvolumina konnte ein Verlauf dargestellt werden. Der Initialbefund wurde als Ausgangsvolumen (100%) definiert und über einen Dreisatz die prozentuale Regression des Tumors im Verlauf errechnet.

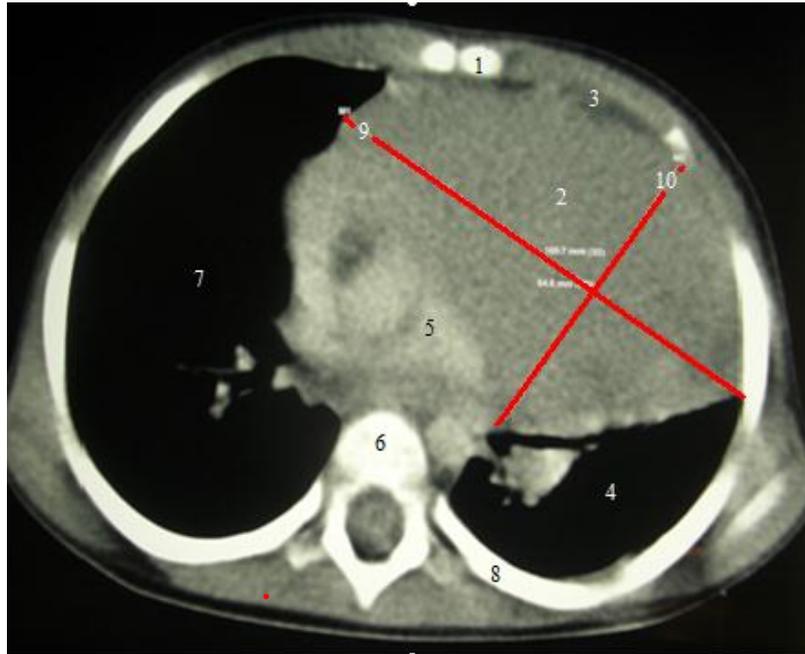


Abb. 3: CT-Schnitt einer mediastinalen RF bei einem Patienten mit T-LBL und Volumenbestimmung mittels eines Rotationsellipsoiden

(1. Sternum, 2. mediastinale Raumforderung, 3. kollabierte Lunge, 4. belüftete Restlunge des linken Thorax, 5. Gefäßanschnitte, 6. Wirbelkörper, 7. normal belüftete Lunge des rechten Thorax, 8. Rippe, 9. maximaler Tumordurchmesser 1, 10. maximaler Tumordurchmesser 2 senkrecht zu 1)

II.6.2 Digitale, planimetrische Volumenanalyse

Auch bei dieser Methode zur Volumenanalyse wurde der Patient aus der Arbeitsliste angewählt und das initiale CT / MRT geöffnet. Die weiteren Arbeitsschritte entsprachen den oben aufgeführten. Bei der planimetrischen Volumenanalyse wurde der Menüpunkt "Analyse" und dann der Unterpunkt Volumenanalyse angewählt und die zuvor ermittelte Schichtdicke plus der Schichtabstand (Gap) des CT / MRT eingetragen. Anschließend wurde das CT oder MRT Schicht für Schicht von kranial nach kaudal durchfahren. Beim Erreichen der ersten Schicht in welcher der Tumor zu sehen war, wurde dieser dann mit Kreuzen, welche man mit einem Linksklick der Maus platzieren konnte, umfahren (Abb. 4). Das Programm errechnete dann anhand der umfahrenen Markierungen den Flächeninhalt und konnte in Kombination mit der eingetragenen Schichtdicke ($SLD = \text{Slice Thickness}$) das Tumolvolumen der vorliegenden Schicht bestimmen ($\sum_{1..n} F * (SLD + \text{gap}) = V$ (Volumen der einzelnen Schicht)). Anschließend wurde das Bild mit dem umfahrenen Tumor auf einem digitalen Röntgenfilm gespeichert. Auf diese Weise wurde jede Schicht von kranial nach kaudal einzeln umfahren und ausgewertet. Gefäße und andere nicht tumoröse Strukturen wurden, sofern es möglich war, nicht mit einbezogen. Später wurden die Einzelvolumina der Schichten, die bis auf drei Stellen nach dem Komma angegeben waren, in üblicher Weise

gerundet und addiert. Die Summe der Einzelvolumina ergab das Gesamttumorvolumen. An den Folgetagen wurde mit den Verlaufsuntersuchungen in gleicher Weise verfahren.

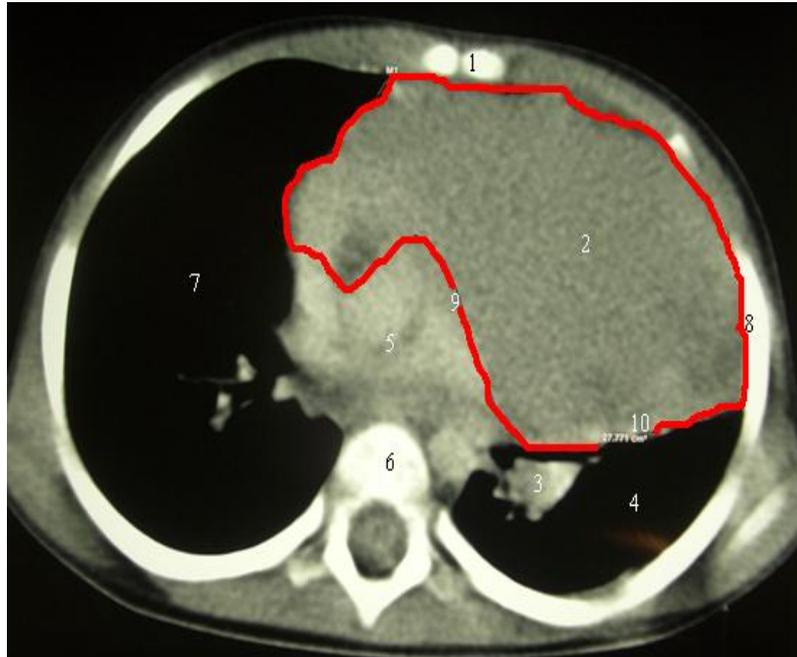


Abb. 4: CT-Schnitt einer mediastinalen RF bei einem Patienten mit T-LBL und Volumenbestimmung mittels Planimetrie

(1. Sternum, 2. mediastinale Raumforderung, 3. kollabierte Lunge, 4. belüftete Restlunge des linken Thorax, 5. Gefäßanschnitte, 6. Wirbelkörper, 7. normal belüftete Lunge des rechten Thorax, 8. Rippe, 9. Umrandung des Tumors am PC, 10. ermitteltes Produkt aus der umrandeten Fläche und der angegebenen Schichtdicke)

II.6.3 Beschreibung eines Planimeters

In den Fällen, zu denen keine digitalen Daten vorlagen, erfolgte die analoge, planimetrische Auswertung mit Hilfe eines Planimeters.

Ein Planimeter ist ein mathematisches Instrument, mit dem man beliebig geformte Flächeninhalte in der Ebene durch Umfahren bestimmen kann. Es diente früher hauptsächlich dem Bestimmen von Flächen in Landkarten und Zeichnungen. Die zu messenden Flächen können dabei fast beliebige Formen haben, müssen aber stetige und glatte Ränder aufweisen und in der Reichweite des Fahrarmes liegen. Anfangspunkt und Endpunkt der Messung sind immer identisch. Man unterscheidet bei den Planimetern mehrere Varianten (Polarplanimeter, Scheiben- und Rollenplanimeter), wobei das Polarplanimeter am häufigsten Verwendung findet. Entwickelt wurde das Polarplanimeter im Jahre 1854 von Jakob Amsler-Laffon. Die Idee hinter der Bauweise eines Planimeters beruht auf dem Prinzip von Leonhard Euler (35) und dem Satz von Green (40). Der Satz von Green (Green-Riemannsche Formel) erlaubt es, das Integral über eine ebene Fläche durch ein

Kurvenintegral auszudrücken. Eulers Prinzip besagt, dass eine infinitesimale Fläche aus einem infinitesimalen Parallelogramm plus einer infinitesimalen Dreiecksfläche zusammensetzbar ist. Die Dreiecksfläche wiederum besteht aus einem endlichen Radius und einem infinitesimalen Winkel. Die Infinitesimalrechnung ist eine Technik, um Differential- und Integralrechnung zu betreiben. Sie liefert eine Methode, eine Funktion auf beliebig kleinen (das heißt infinitesimalen) Abschnitten widerspruchsfrei zu beschreiben. Während der Umfahrung der vorgegebenen Fläche mit dem Messstift / der Messlupe mit Fadenkreuz werden die kleinen Winkel fortlaufend aufsummiert (integriert).

Von entscheidender Bedeutung ist die Tatsache, dass axiale Verschiebungen der Rolle (Verschiebungen in Richtung der Drehachse) auf der planen Unterlage keinen Einfluss auf die Drehung der Rolle haben. Das Planimeter besteht dabei aus einem Pol, der an einem definierten Punkt angebracht ist und als Fixpunkt dient. An diesem wird auf einem frei drehbaren Gelenk der Polarm mit dem Fahrarm verbunden. Der Fahrarm beinhaltet das Monorad zum Ablesen des Flächeninhaltes, sowie den Nonius und am anderen Ende den Fahrstift oder die Lupe mit integriertem Fadenkreuz (Abb. 5 und 6). Auf einer Skala, die in ihrer Genauigkeit durch einen Nonius in ihrer Ablesegenauigkeit verbessert wird, kann der Flächeninhalt direkt abgelesen werden. Will man die Genauigkeit der Messung erhöhen, so gibt es die Möglichkeit die zu bestimmende Fläche zu vergrößern und nach der Planimetrierung die erhaltene Flächenangabe durch das Quadrat des linearen Vergrößerungsfaktors zu dividieren. Einschränkungen in diesem Verfahren liegen auf der einen Seite in der manuellen Führung des Stiftes / der Lupe und zum anderen in Bestimmungen von Flächeninhalten, die über das doppelte der Fahrarmlänge hinausgehen. Die empfindlichsten Punkte sind der Rollenumfang und die Rollenspitzen.



Abb. 5: Bild eines Original Planimeters (Foto eigen)

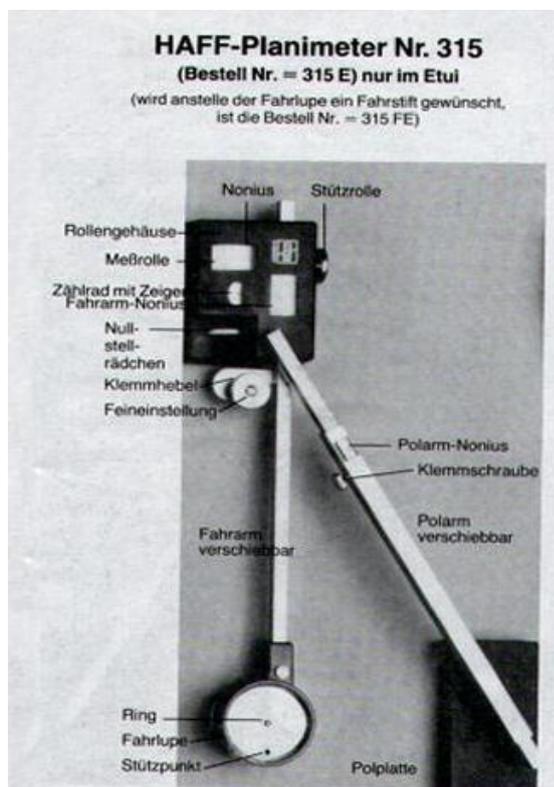


Abb. 6: Planimeter mit Benennung der Einzelstrukturen
Foto (http://www.iu.hio.no/bygglab/Landm/utstyr/manualer/Anleitung317_315_313_planimeter.pdf)

II.6.4 Beschreibung der analogen Auswertung mit dem Planimeter

Bei dem in der vorliegenden Arbeit genutzten Planimeter handelt es sich um ein Instrument der Firma Gebrüder Haff GmbH Feinmechanik, Pfronten mit der Produktnummer 315.

Die zur Verfügung gestellten CT- / MRT- Folien oder Ausdrücke wurden auf einem Lichtkasten platziert auf welchem die Messungen stattfanden. Der Lichtkasten diente der besseren Abgrenzung der einzelnen Graustufen bei der Messung, sowie zur Gewährleistung einer konstanten Messunterlage. Das Planimeter wurde bei den Messungen so angesetzt, dass der Fahrarm und die Fahrlupe gegen die Messenden gerichtet waren. Der Polarm wurde nun in das Gehäuse und die Polplatte gesteckt, sodass der Polarm rechtwinklig zum Fahrarm lag. Nun musste man das Nullstellrädchen drehen, bis sich die 0 des Zahlrades mit dem Zeiger deckte und gleichzeitig die 0 der Messrolle genau gegenüber der des Nonius stand. Somit befand sich das Instrument in der Nullstellung. Die Papierbeschaffenheit der zu messenden Vorlage, also der Untergrund auf dem die Messrolle während der Messung glitt, musste für einen reibungslosen Ablauf sauber, eben und ohne Unterbrechungen sein. Des Weiteren waren die genauesten Messergebnisse laut Hersteller bei einer Temperatur von 20 Grad Celsius (°C) zu erzielen (siehe dazu Gebrauchsanweisung: Instruktionen Haff Mechanische- Planimeter 31* für Polarplanimeter No. 313, 315 und 317E).

Auf der zu messenden Fläche wurde der Anfangs- und Endpunkt festgelegt, indem man einen dünnen Strich mit einem feinen Marker quer zur messenden Fläche zeichnete. Nun brachte man den mittleren kleinen Ring der Fahrlupe, die man mit der rechten Hand hielt, auf den vorher eingezeichneten Anfangs- und Endpunkt und stellte gleichzeitig durch Drehen des Stellrades die Messrolle und das Zählrad auf Null. Mit der rechten Hand wurde also die Fahrlupe festgehalten und mit der linken Hand wurde das Gerät auf 0 gestellt. Man bewegte nun die Fahrlupe mit dem kleinen Ring in der Mitte so um die zu messende Fläche, dass der Begrenzungsrand der zu messenden Fläche immer im kleinen Kreis des Ringes der Fahrlupe blieb. Bewegte man die Fahrlupe nun im Uhrzeigersinn erhielt man ein positives Ergebnis, während man bei einer Bewegung gegen den Uhrzeigersinn ein negatives Ergebnis erhielt. Beendet war die Messung, wenn der kleine Ring der Fahrlupe wieder den Anfangspunkt der Messung erreicht hatte. Jetzt las man die Nonius Einheiten ab und erhielt so den Flächeninhalt der gemessenen Fläche. Um das Ergebnis so genau wie möglich und die Abweichungen so gering wie möglich zu halten, wurden die Messungen in jeder Schicht fünf Mal wiederholt und anschließend der Durchschnitt aus den Einzelmessungen gebildet. Da das von uns gewünschte Ergebnis keine Flächeneinheit war, sondern ein Volumen, wurde der gemessene Flächeninhalt mit der jeweiligen Schichtdicke plus der Schichtabstand (+Gap) multipliziert, die auf dem CT / MRT angegeben waren. Dadurch wurde das Volumen der Einzelschicht ermittelt. Durch Addition aller Einzelergebnisse erhielt man das Gesamtvolumen des Tumors.

II.7 Statistische Auswertung

Es wurde der Mittelwert aller Tumorzumina zu den einzelnen Zeitpunkten / Zeiträumen ermittelt. Die Änderungen der Tumorzumina zwischen den einzelnen Messzeitpunkten oder innerhalb der Messzeitpunkte bei unterschiedlichen Kollektiven wurden mit dem Student-t-Test je nach Protokoll für ungepaarte oder gepaarte Stichproben auf Signifikanz geprüft. Unterschiede mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $P < 0,05$ wurden als signifikant angesehen.

Des Weiteren wurde bei allen Balkendiagrammen die Standardabweichungen im ungepaarten Test berechnet und eingetragen um ein Maß für die Streuung der Werte um den Erfahrungswert zu erhalten.

III. ERGEBNISSE

III.1 Untersuchte Patientenkollektive

Von März 2004 bis Juni 2008 wurden in der BFM-Gruppe 140 Patienten rekrutiert. Dabei lagen von 58 T-LBL-Patienten entsprechende Daten zur Auswertung vor. Eine Gesamtübersicht über die einzelnen ermittelten Tumorwerte sind im Tabellenanhang in der Tabelle 16 zu finden. Insgesamt traten bei 10 der 58 Patienten Komplikationen im Rahmen der Behandlung auf. Bei 8 Patienten kam es zu einem Rezidiv / einer Zunahme der RF im Verlauf (P#: 1106, 1162, 1043, 1062, 1153, 1166, 1057, 1119), bei einem Patienten zu einem Zweittumor (P#: 1089) und bei einem Patienten zu einem nicht näher bezeichneten toxischen Ausfall (P#: 1044). Diese 10 Patienten entsprechen einem Anteil von 18%. Bei 3 Patienten kam es zu einem Abbruch der Nachsorge im Stadium der kompletten Remission ohne Hinweis auf ein Rezidiv (P#: 1100, 1036, 1012). Das Alter der Patienten bei Therapiebeginn betrug im Durchschnitt 9,4 Jahre (0,98 bis 18,2 Jahre).

Die Zahl der analysierten Patienten war zu den vier im Protokoll definierten Untersuchungszeiträumen / -zeitpunkten nicht konstant. Zum Zeitpunkt der initialen Untersuchung stehen der Arbeit Daten von 57 Patienten zur Verfügung, an Tag 8 erfolgten 34 Messungen, an Tag 15 erfolgten 37 Messungen und an Tag 33 erfolgten 14 Messungen. Dabei beziehen sich die Daten immer auf unterschiedliche Patientenzusammensetzungen, womit gemeint ist, dass nicht zu jedem Zeitpunkt / in jedem Zeitraum die gleichen Patientenkollektive untersucht wurden. Ein Patient (P#: 1012) erhielt drei Tage nach Beginn der Chemotherapie seine initiale Bildgebung. Diese wurden dem initialen Tumorumfang gleichgesetzt. An Tag 15 lag der Grad der Regression bei diesem Patienten bei 90,4%. Die durchschnittliche Zeit zwischen Aufnahme in die Klinik und Behandlungsbeginn betrug 2,5 Tage, im Median 1 Tag.

Tabelle 4: Anzahl der Patienten zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten

Kombination der Untersuchungszeitpunkte	Anzahl der T-LBL-Patienten	Prozentualer Anteil am Gesamtkollektiv
0 + 8	28	48%
0 + 8 + 15	20	35%
0 + 8 + 15 + 33	06	10%
0 + 15	31	54%
0 + 33	12	21%

Bei der Kombination der Untersuchungszeitpunkte reduziert sich die Anzahl der in die Statistik einfließenden Patienten, wodurch signifikante Ergebnisse aufgrund der geringen

Anzahl an Patienten schwieriger zu erzielen sind. So wurden lediglich bei 6 der 58 Patienten alle Untersuchungen zu den im Protokoll festgelegten Zeitpunkten durchgeführt, was einem Anteil von ca. 10 % entspricht.

Um das zu untersuchende Patientenkollektiv zu vergrößern, wurden in der Arbeit an Stelle definierter Zeitpunkte, Zeiträume in die Auswertung einbezogen (0 - 3 Tage, 6 - 10 Tage, 13 - 17 Tage, 30 - 36 Tage) (Tabelle 5). Zu Beginn der Therapie im Zeitraum 0 - 3 Tage lagen Daten von 58 Patienten vor.

Betrachtet man die Kombination verschiedener Zeiträume der Untersuchungen, so ergeben sich, die in der folgenden Tabelle 5 absoluten und relativen Patientenzahlen:

Tabelle 5: Anzahl der Patienten in den jeweiligen Untersuchungszeiträumen

Kombination der Untersuchungszeiträume	Anzahl der T-LBL-Patienten	Prozentualer Anteil am Gesamtkollektiv
0-3 + 6-10	37	64%
0-3 + 6-10 + 13-17	33	57%
0-3 + 6-10 + 13-17+ 30-36	14	24%
0-3 + 13-17	48	83%
0-3 + 30-36	27	47%

Bei einer Patientenerfassung in einem definierten Zeitraum nehmen die Untersuchungszahlen im Vergleich zur Betrachtung eines Zeitpunktes zu. Zu den oben genannten Messungen kommen noch 14 weitere Messtage hinzu, die weder zu einem von uns festgelegten Zeitpunkt, noch in einem von uns festgelegten Zeitraum stattfanden. Diese fließen mit in die Abb. 8 und 9 ein.

III.2 Die Ausgangsdaten des Patientenkollektivs zur Übersicht

Tabelle 6: Übersicht über das untersuchte Patientenkollektiv

(Anzahl der untersuchten Patienten, Geschlechtsverteilung, Alter bei Therapiebeginn, Allgemeinzustand nach Karnofsky, B-Symptomatik, Beteiligung weiterer Organe, Rezidive)

Charakteristika	Patienten
Anzahl.	58 (100%)
männlich (♂)	45 (77,6%)
weiblich (♀)	13 (22,4%)
Alter	
< 10 Jahre	30 (51,7%)
10-14 Jahre	16 (27,6%)
> 14 Jahre	12 (20,7%)
Allgemeinzustand (nach Karnofsky)	
St.I	15 (25,9%)
St.II	14 (24,1%)
St.III	16 (27,6%)
St.IV	3 (5,2%)
St. V	10 (17,2%)
B-Symptome positiv	16 (27,6%)
B-Symptome negativ	42 (72,4%)
KM Infiltration positiv	11 (19%)
KM Infiltration negativ	47 (81%)
ZNS Infiltration positiv	1 (1,7%)
ZNS Infiltration negativ	57 (98,3%)
Alter bei Therapiestart	9,4 Jahre (112,8 Monate)
Events	10 (17,8%)

III.3 Erhobene Daten zu den mediastinalen Tumoren

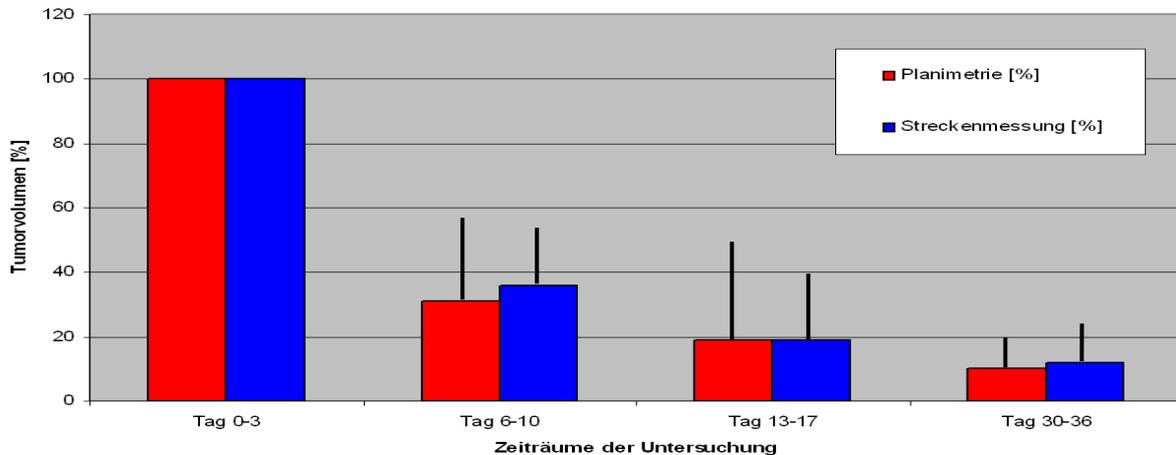


Abb. 7: Vergleich von Planimetrie und Streckenmessung im Verlauf

Im Zeitraum zwischen Tag 0 und 3 wurden die Daten von 58 Patienten ausgewertet, im Zeitraum 6 - 10 von 37, im Zeitraum 13 - 17 von 48 und im Zeitraum 30 - 36 von 36. Es zeigt sich vom Ausgangsbefund bis zum Zeitraum Tag 30 - 36 ein Rückgang des Tumolvolumens um circa 90%, unabhängig von der Auswertungsmethode und ohne Signifikanz. Die Werte nach Durchführung des Student-t-tests ergeben zu den einzelnen Untersuchungszeiträumen die Werte 0,46 im Zeitraum Tag 6 – 10, 0,91 im Zeitraum Tag 13 – 17 und 0,5 im Zeitraum Tag 30 – 36. Die schwarzen Striche über den Balken markieren die ermittelte prozentuale Standardabweichung.

Da die größte Tumorreduktion zwischen dem 6 - 10 Tag erfolgte, wurde dieser Zeitraum noch einmal genau betrachtet, um einen signifikanten Abfall der Tumormasse innerhalb des umschriebenen Zeitraumes auszuschließen. An den Tagen 6 und 10 wurden keine Patienten nachbeobachtet, am Tag 7 wurden 6 Patienten untersucht (Abfall der Tumormasse: 73%), am Tag 8 wurden 30 Patienten nachuntersucht (Abfall der Tumormasse: 70%) und am Tag 9 wurden 3 Patienten untersucht (Abfall der Tumormasse: 63%). Es liegt somit kein signifikanter Abfall des Tumolvolumens innerhalb des Zeitraumes vor.

Korrelationsgerade der Untersuchungsmethoden

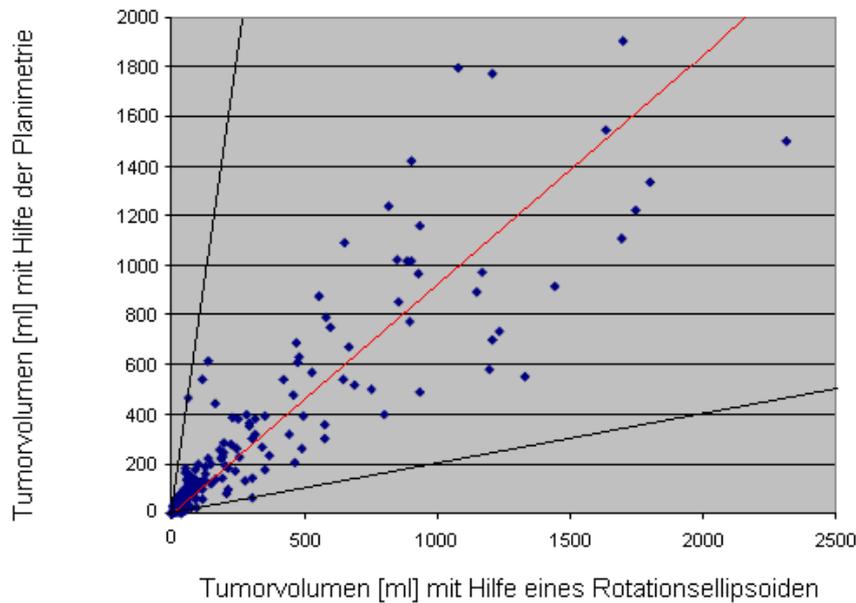


Abb. 8: Korrelation der Volumina aus Planimetrie und Streckenmessung

Die einzelnen Punkte stehen für einen Patienten und 2 Untersuchungsmethoden (Planimetrie und Streckenmessung). Die Ergebnisse der Einzelmessungen ergeben die Position im Koordinatensystem. Die Korrelationsgerade, deren Steigung über die Formel $\Delta y / \Delta x$ berechnet wurde, hat die Steigung 0,97. Eine Steigung der Geraden mit dem Faktor 1 würde bedeuten, dass die Ergebnisse der Planimetrie und der Streckenmessung in der Korrelation identisch sind. In diesem Fall bestätigt die Korrelation der Einzelwerte die Abb. 7 in der Hinsicht, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen Planimetrie und Streckenmessung in Bezug auf das Gesamtergebn gibt, selbst wenn man jeden Tag einzeln untersucht. Die Linien in schwarz geben das Maß der Streuung innerhalb der Messdaten an. Aufgrund der hohen Korrelation der beiden Untersuchungsmethoden sollen im Folgenden Teil der Arbeit nur noch die planimetrisch ermittelten Ergebnisse betrachtet werden, da diese aufgrund der hohen Anzahl an Einzelmessungen bei jedem Patienten als genauer angesehen werden können.

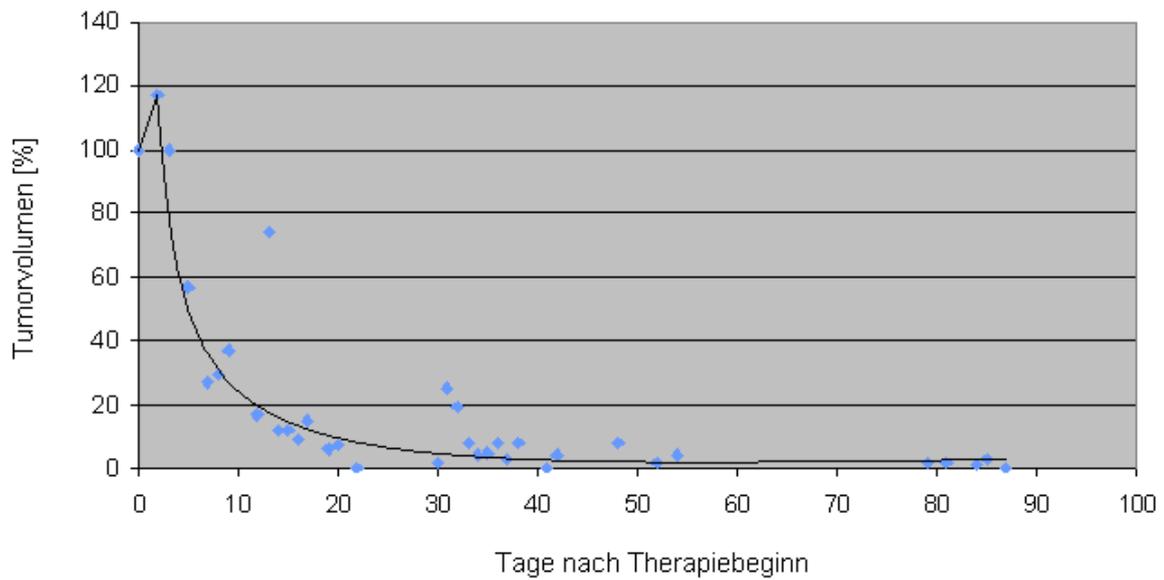


Abb. 9: Planimetrisch erhobene Tumorregression im Verlauf

Die Tumorvolumina ließen anfänglich einen minimalen Anstieg, gefolgt von einem steilen Abfall erkennen. Dementsprechend erfolgte in den ersten 30 Tagen eine exponentielle Abnahme des Tumorvolumens. Im weiteren Therapieverlauf, blieben die Tumorvolumina hingegen konstant. Bis zum Zeitraum um den Tag 80 - 90 kam es zu einem Abfall des Tumorvolumens um cirka 98%.

III.4 Tabellarische Darstellung der Regressionsgrade I, II, III und der Stadien 0, 1, 2, 3, 4, 5 mittels Planimetrie und Streckenmessung (Tabelle 7)

Planimetrie	Tag 6-10	Tag 13-17	Tag 30-36
Stadium	Anzahl der Pat.	Anzahl der Pat.	Anzahl der Pat.
0	1 (3%)	2 (4%)	0
1	2 (5%)	0	0
2	12 (32%)	3 (6%)	1 (4%)
3	8 (22%)	8 (17%)	4 (14%)
4	13 (35%)	34 (71%)	21 (78%)
5	1 (3%)	1 (2%)	1 (4%)
Gesamt	37 (100%)	48 (100%)	27 (100%)
Grad der Tumorregression			
0 + 1 (I)	3 (8%)	2 (4%)	0
2 + 3 + 4 (II)	33 (89%)	45 (94%)	26 (96%)
5 (III)	1 (3%)	1 (2%)	1 (4%)
Gesamt	37 (100%)	48 (100%)	27 (100%)
Streckenmessung			
Stadium	Tag 6-10 Anzahl der Pat.	Tag 13-17 Anzahl der Pat.	Tag 30-36 Anzahl der Pat.
0	0	0	0
1	4 (11%)	3 (6%)	0
2	13 (35%)	2 (4%)	1 (4%)
3	11 (30%)	14 (30%)	6 (24%)
4	8 (22%)	27 (58%)	17 (68%)
5	1 (3%)	1 (2%)	1 (4%)
Gesamt	37 (100%)	47 (100%)	25 (100%)
Grad der Tumorregression			
0 + 1 (I)	4 (10%)	3 (6%)	0
2 + 3 + 4 (II)	32 (87%)	43 (92%)	24 (96%)
5 (III)	1 (3%)	1 (2%)	1 (4%)
Gesamt	37 (100%)	47 (100%)	25 (100%)

Bei dem Vergleich der Regressionsdaten fiel auf, dass die mittels Planimetrie und die über Rotationsellipsoide mit Hilfe von Streckenmessungen bestimmten Tumolvolumina zum Teil differierten. Die Werte sind im Vergleich Planimetrie gegen Streckenmessung nicht signifikant unterschiedlich und decken sich mit denen in den Abb. 7 und 8 aus welchen ebenfalls hervorgeht, dass beide Methoden nahezu identische Ergebnisse liefern.

III.5 Messdaten in Bezug auf Maximal-, Minimal-, Median- und Durchschnittswerte

	Tag 0-3	Tag 6-10	Tag 13-17	Tag 30-36	Tag 37+
Maximale Tumorgröße [ml]	2311 (100%)	690 (30%)	1693 (73%)	202 (9%)	81 (4%)
Minimale Tumorgröße [in ml]	89 (100%)	0	0	0	0
Medianwert [ml]	591 (100%)	119 (20%)	56 (10%)	34 (6%)	29 (5%)
Durchschnitt [in ml]	723 (100%)	174 (24%)	120 (17%)	52 (7%)	28 (4%)

Tabelle 8: Messdaten in Bezug auf Maximal-, Minimal-, Median- und Durchschnittswerte

Bereits 6 - 10 Tage nach Therapiebeginn kommt es zu einer Reduktion der Tumormasse von 76% / 80% (Durchschnitt- und Medianwert). Nach 30 - 36 Tagen waren im Median noch 5% und im Durchschnitt noch 4% der Ausgangsmasse vorhanden. Bei den Durchschnitts- und Medianwerten lassen sich keine signifikanten Unterschiede nachweisen.

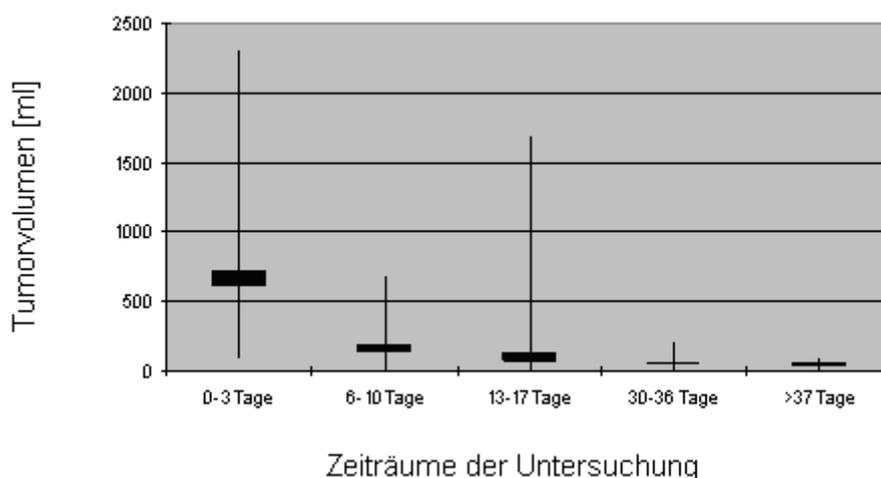


Abb. 10: Graphische Darstellung der Maximal-, Minimal-, Durchschnitts- und Medianwerte in den verschiedenen Untersuchungszeiträumen

Der Balken in der Graphik gibt die Daten der Median- und Durchschnittswerte wieder, während der dazu senkrechte Strich die maximale und minimale Ausdehnung der Raumforderung beschreibt. Die medianen, durchschnittlichen und minimalen Werte in der Graphik tendieren dauerhaft gegen 0, während bei den Maximalwerten ein Peak im Zeitraum Tag 13 - 17 zu verzeichnen ist. Dieser gleicht sich bis zum nächsten Messzeitraum den Verläufen der anderen Linien an und ist in diesem Fall gleichbedeutend mit einem Patienten, der initial schlecht auf die Therapie angesprochen hat. Bei der Betrachtung und Zusammenfassung aller Patienten geht die Tendenz der Tumormasse an Tag 33 (Zeitraum 30 - 36) gegen Null, wie in der Abb. 9 bereits beschrieben wurde.

III.6: Korrelation des initialen Tumorzvolumens zum Alter (Tabelle 9)

Altersgruppe	Anzahl Patienten	Untersuchungsmethode	Alter [Jahre]	Vol [ml] Planimetrie	Anzahl Rezidive
Alle Patienten	58	Durchschnitt	9,3	723	10
		Median	9,4	591	10
< 1a	1	Durchschnitt	0,98	439	1
		Median	0,98	439	1
≥ 1a - < 4a	7	Durchschnitt	2,4	850	2
		Median	2,1	577	2
≥ 4a - < 9a	21	Durchschnitt	6,5	578	2
		Median	6,3	530	2
< 1 - 9a	29	Durchschnitt	5,3	641	5
		Median	5,7	526	5
≥ 9a - < 14a	17	Durchschnitt	11,8	899	3
		Median	11,9	888	3
≥ 14a	12	Durchschnitt	15,6	671	2
		Median	15	522	2
> 9a	29	Durchschnitt	13,4	805	5
		Median	15,3	585	5

Das Tumorzvolumen der Patienten, die bei Therapiestart jünger als 1 Jahr waren, war am geringsten. Eine Aussage zur Prognose in Abhängigkeit vom Alter lässt sich aufgrund der geringen Patientenzahl (n) (n = 1) nicht tätigen. Im Alter zwischen 1 und 4 Jahren stiegen die Werte an und lagen höher, als bei Kindern zwischen 4 und 9 Jahren. Die Höchstwerte in Bezug auf die initiale Tumorzgröße lagen im Alter zwischen 9 und 14 Jahren. Aus den Daten geht hervor, dass es weder signifikante Unterschiede in den verschiedenen Altersklassen, noch bei dem Vergleich zwischen Rezidiv- und Nicht-Rezidiv-Patienten gibt.

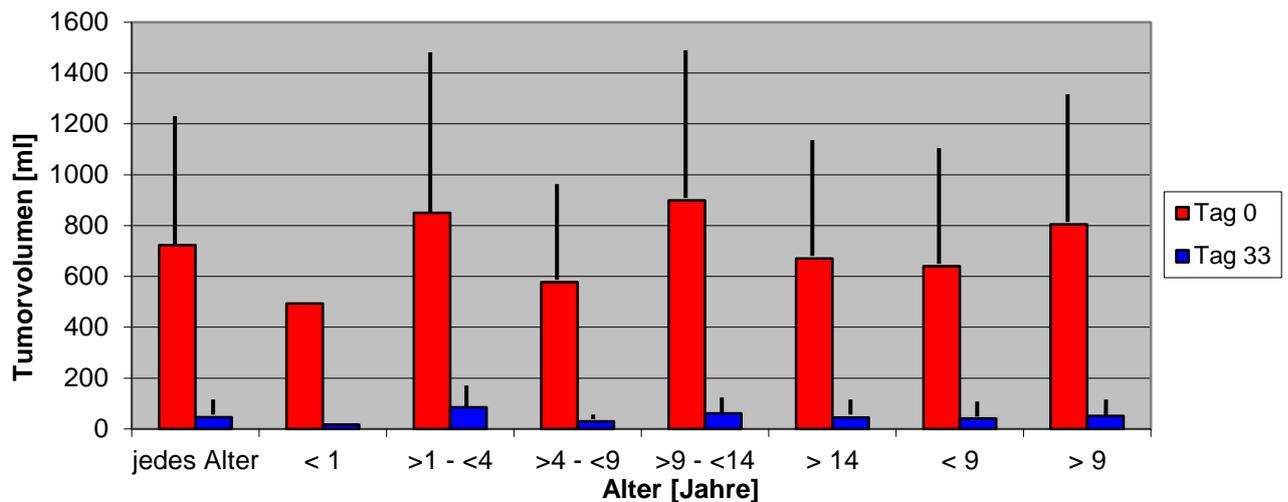


Abb. 11: Tumorreduktion initial und an Tag 33 bei verschiedenen Altersgruppen

Das Balkendiagramm zeigt die Verteilung der Tumorumfänge in verschiedenen Altersgruppen zum initialen Untersuchungszeitpunkt und 33 Tage nach Therapie. Die initialen Volumina vor Therapiebeginn waren ≥ 10 Mal höher als nach 33 Tagen unter Therapie. Dabei ist der Grad der Tumorreduktion in den ersten 33 Tagen unabhängig vom Alter bei der Diagnosestellung. Eine Korrelation der Tumormasse zum Alter bestand nicht. Die schwarzen Striche über den Balken geben dabei die Standardabweichung wieder.

Die Resttumormasse belief sich in der Gruppe aller Patienten auf 6,5% des Ursprungswertes ($n = 58$), auf 3,7% ($n = 1$) bei den Patienten < 1 Jahr, auf 10,1% ($n = 7$) bei den Patienten zwischen 1 und 4 Jahren, auf 5,2% ($n = 21$) bei den Patienten zwischen 4 und 9 Jahren, auf 6,8% ($n = 17$) bei den Patienten zwischen 9 und 14 Jahren, auf 6,7% ($n = 12$) bei den Patienten die älter als 14 Jahre waren, auf 6,6% ($n = 29$), bei den Patienten die jünger als 9 Jahre waren und auf 6,3% ($n = 29$) bei den Patienten die älter als 9 Jahre waren.

III.7: Abhängigkeit der Tumorreduktion vom Geschlecht und Alter der Patienten (Tabelle 10)

	Tag 0-3	Tag 6-10	Tag 13-17	Tag 30-36
Anzahl männlich	45	30	35	22
Durchschnittliches Vol [ml]	749	209	67	41
Tumorrest [%]	100	28	9	6
Anzahl weiblichen	13	9	12	4
Durchschnittliches Vol [ml]	632	210	160	76
Tumorrest [%]	100	33	25	12

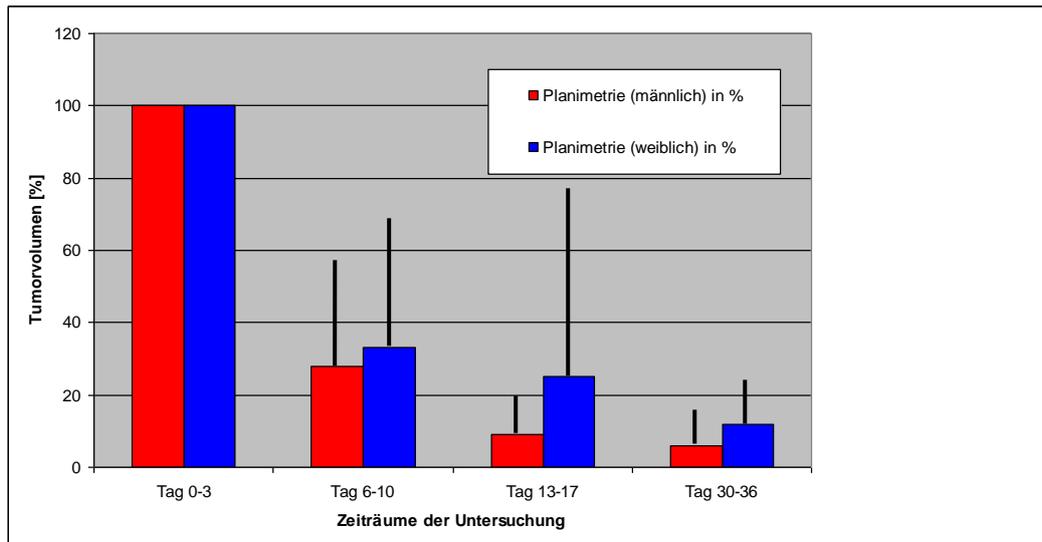


Abb. 12: Tumorreduktion im Vergleich weiblicher und männlicher Patienten in den einzelnen Untersuchungszeiträumen

Insgesamt lagen der Auswertung 45 männliche Patienten zugrunde, wobei 9 (20%) ein Rezidiv entwickelten und 13 weibliche Patienten, von denen eine (8%) ein Rezidiv entwickelte. Die roten Balken markieren dabei die männlichen Patienten und die blauen Balken die weiblichen Studienteilnehmer. Der schwarze Strich über den Balken gibt die Standardabweichung innerhalb der Gruppe an.

In Bezug auf die prozentualen und absoluten Angaben bei der Tumorreduktion männlicher und weiblicher Studienteilnehmer lagen in den Zeiträumen Tag 6 – 10 und 30 – 36 keine signifikanten Unterschiede vor. Die Ergebnisse im Student-t-test sind 0,1, 0,02 und 0,64 zu den einzelnen Untersuchungszeiträumen. Somit liegt lediglich im Zeitraum Tag 13 – 17 ein signifikantes Ergebnis vor. Interessant ist, dass sowohl die prozentuale Reduktion der Tumormasse bei den weiblichen Studienteilnehmern geringer war, als auch das Rezidivrisiko.

Tabelle 11: Abhängigkeit der Tumorreduktion von Geschlecht und Alter zu unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten

Anzahl Pat.	Geschlecht / Alter Patienten [Jahre]	Tag 0-3	Tag 6-10	Tag 13-17	Tag 30-36	Anzahl Rezidive
		Vol. [ml + %]				
58	♀ und ♂ von 0-18	723 (100%)	209 (29%)	90 (12%)	47 (7%)	10
3	♀ ≤ 9	235 (100%)	53 (23%)	20 (9%)		0
10	♀ > 9	751 (100%)	255 (34%)	207 (28%)	76 (10%)	1
26	♂ ≤ 9	688 (100%)	153 (22%)	61 (9%)	42 (6%)	5
19	♂ > 9	833 (100%)	272 (33%)	73 (9%)	40 (5%)	4

Es zeigte sich eine Tumorabnahme bei weiblichen Patienten < 9 Jahre um 93%, bei weiblichen Patienten > 9 Jahre von 91%, bei männlichen Patienten < 9 Jahre von 94% und bei männlichen Patienten > 9 Jahre von 95%. Dabei variierten die Patientenzahlen innerhalb der verschiedenen Altersgruppen zwischen 3 und 26 Patienten. In der letzten Spalte der Graphik dargestellt ist die Anzahl der Rezidivpatienten (Tabelle 11).

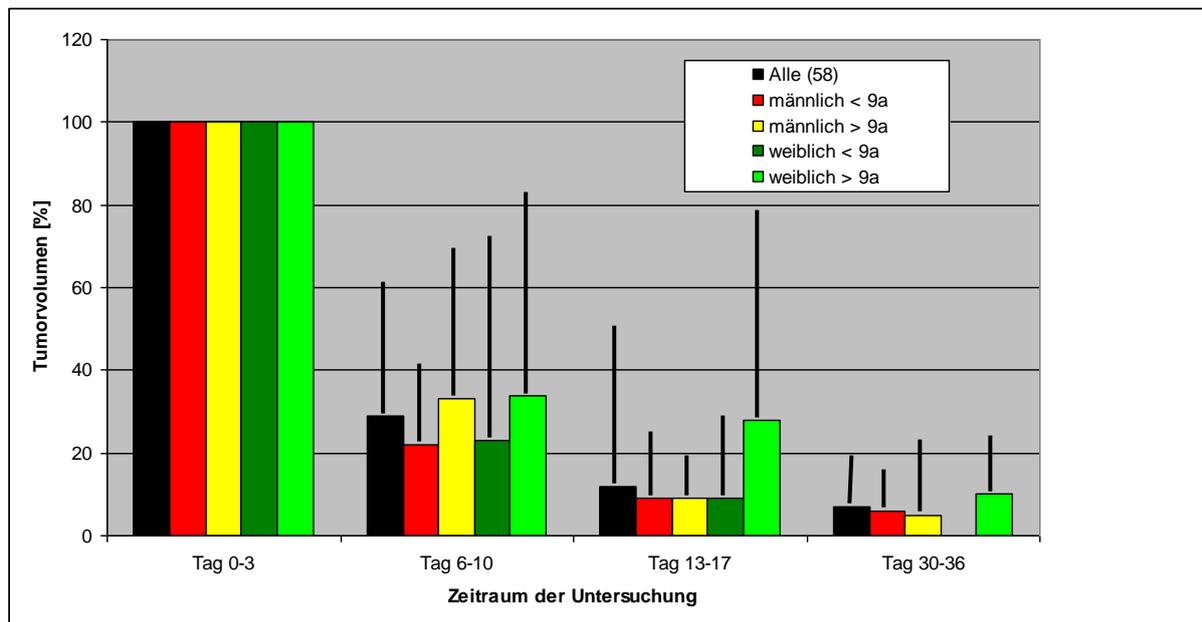


Abb. 13: Abhängigkeit der Tumorreduktion von Geschlecht und Alter zu unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten

Das Diagramm zeigt die Reduktion des Tumorzusammenfassung im zeitlichen Verlauf in den verschiedenen Altersgruppen bei den beiden Geschlechtern. Der schwarze Strich über dem jeweiligen Balken markiert die Standardabweichung.

Im Zeitraum zwischen Tag 30 - 36 wurde keine weibliche Patientin < 9 Jahre nachuntersucht. Auffällig ist der Zeitraum vom 13 - 17 Tag, da hier der Wert der weiblichen Studienteilnehmer die älter als 9 Jahre waren mehr als 3 Mal so hoch war, als in der Restgruppe. Zum Tag 33 glichen sich die Werte dieser Gruppe jedoch wieder denen der anderen Gruppen an. In allen Altersgruppen und unabhängig vom Geschlecht kam es bis zum Zeitraum Tag 30 - 36 zu einer Tumorreduktion von ca. 90%. Dabei lagen keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Geschlecht in Abhängigkeit vom Alter vor.

III.8 Auswertungen bezüglich der prognostischen Bedeutung der Kinetik des Therapieansprechens

Tabelle 12: Tabellarische Darstellung der Patienten ohne Rezidiv

Tag	Anzahl Pat.	Max. [ml]	Min. [ml]	Durchsch. [ml]	Tumorrest Durchsch.	Med. [ml]	Tumorrest Median
0 – 3	48	1800	89	714	100 %	648	100 %
6 – 10	35	691	0	173	24 %	119	28 %
13 - 17	40	355	0	66	9 %	53	8 %
30 - 36	20	168	0	40	6 %	39	5 %

Tabelle 13: Tabellarische Darstellung der Patienten mit Rezidiv

Tag	Anzahl Pat.	Max. [ml]	Min. [ml]	Durchsch. [ml]	Tumorrest Durchsch.	Med. [ml]	Tumorrest Median
0 bis 3	10	2311	109	765	100 %	579	100 %
6 bis 10	2	317	60	188	25 %	188	13 %
13 bis 17	8	1693	21	394	52 %	131	13 %
30 bis 36	7	203	16	86	11 %	33	16 %

Insgesamt flossen in die Auswertung zwischen 20 und 48 Patienten ohne Rezidiv und zwischen 2 und 10 Patienten mit Rezidiv ein. Dabei zeigte sich sowohl bei den Median-, als auch bei den Durchschnittswerten in beiden Gruppen eine deutliche Abnahme des Tumolvolumens zwischen 84% und 95%. Die Reduktion lag bei den Patienten mit Rezidiv nicht signifikant über den Werten ohne Rezidiv (Abb. 14).

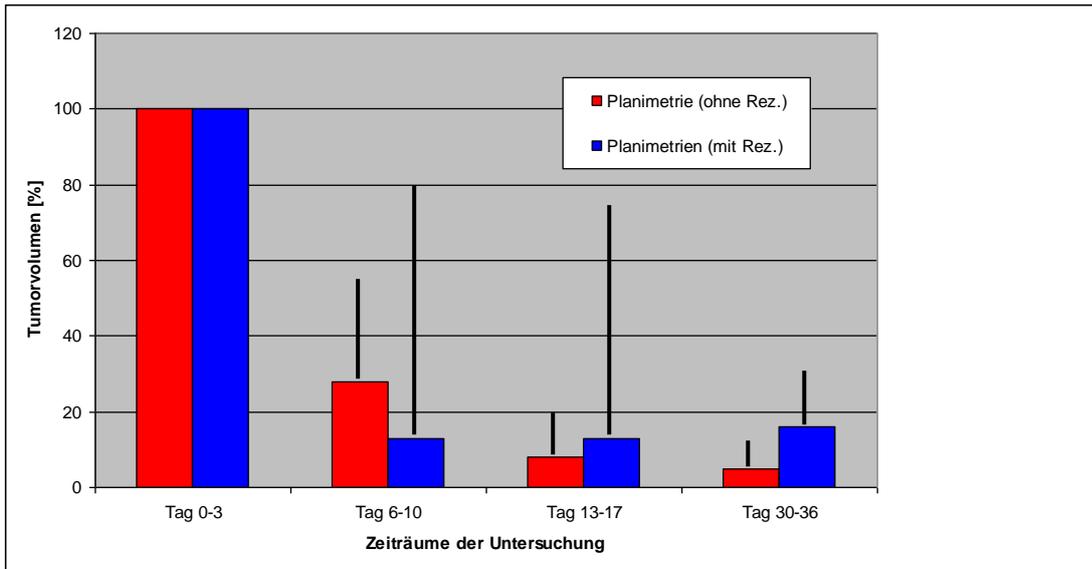


Abb. 14: Mediane Tumorregression bei Patienten mit / ohne Rezidiv

Das Balkendiagramm zeigt die Regression des Tumorvolumens im zeitlichen Verlauf bei Rezidiv- und Nicht-Rezidivpatienten, sowie mit einem schwarzen Strich darüber die Standardabweichung.

Sowohl bei den Patienten mit, wie auch bei den Patienten ohne Rezidiv kommt es zwischen dem Beginn der Behandlung und dem ersten Zeitraum der Nachuntersuchung zu einem deutlichen Rückgang des Tumorvolumens. Auch im weiteren Verlauf zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientenkollektiven. Der schwarze Strich über den Balken symbolisiert die Standardabweichung.

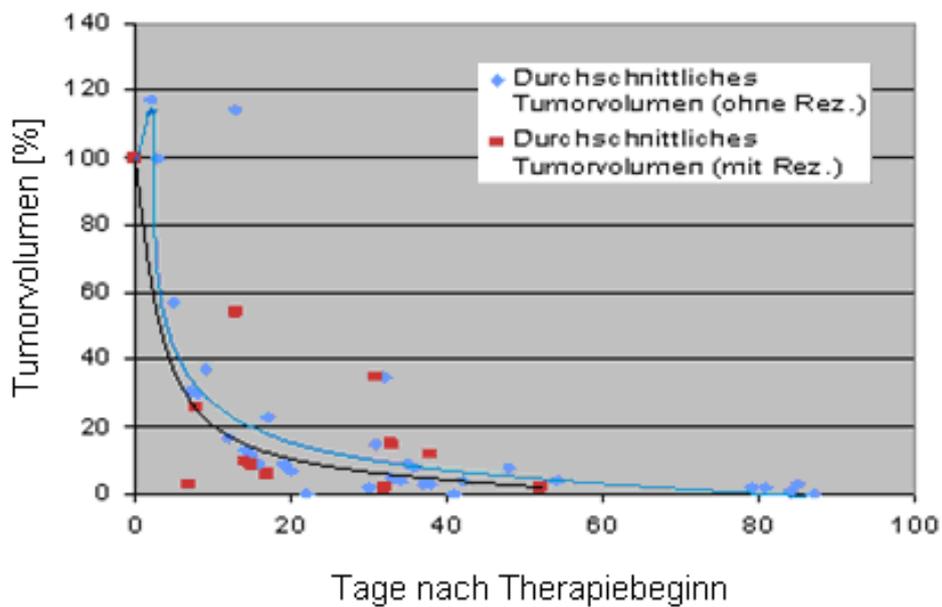


Abb. 15: Durchschnittliche Tumorregression bei Patienten mit / ohne Rezidiv

Das prozentuale Tumorzvolumen fiel bei den Rezidivpatienten stetig, während es bei den nicht Rezidivpatienten am Beginn leicht anstieg, um dann exponentiell bis zum 80 Tag der Nachbeobachtung abzufallen. Das mediane Tumorzvolumen bei Rezidivpatienten lag im Untersuchungszeitraum (Tag 6 - 8) um den Faktor 0,5 niedriger, zwischen Tag 13 - 17 um den Faktor 1,6 höher und zwischen Tag 30 - 36 um den Faktor 3,2 höher als bei nicht Rezidivpatienten.

IV. DISKUSSION

IV.1 Ausgangslage

Gegenstand der Studie war, ob sich unter einer standardisierten chemotherapeutischen Behandlung von T-LBL-Patienten der Grad der Tumorregression heranziehen lässt, um einen Rückschluss auf deren Erfolg zu tätigen. Dazu wurde in dieser Arbeit das Ansprechen auf eine standardisierte Therapie in definierten Zeiträumen / im zeitlichen Verlauf untersucht. Ziel der Untersuchung war einen frühen Zeitpunkt zu finden, dem eine prognostische Bedeutung für das rezidivfreie Überleben zukommt. Im Gegensatz zur ALL sind bei der T-LBL keine Parameter bekannt, die eine frühzeitige Beurteilung für das Ansprechen auf eine Therapie und die Prognose zulassen.

Als etablierter Parameter gilt bisher lediglich die Reduktion der Tumormasse an Tag 33 nach Therapiebeginn (47, 89). Einzelne Untersuchungen liefern Hinweise darauf, dass auch das Ansprechverhalten des Tumors in der Frühphase der Therapie einen aussagekräftigen Hinweis auf die Prognose geben könnte. Darauf deutete insbesondere eine zwischen 1989-1998 durchgeführte Studie an 119 Kindern mit neu diagnostizierter T-LBL hin. Die Autoren stellten einen Zusammenhang zwischen der Tumorregression an Tag 8 nach Therapiebeginn und dem EFS nach 6 Jahren fest (106).

IV.2 Durchführung der Untersuchung

Es erfolgte bei jedem Patienten eine initiale Bestimmung der Tumorgröße vor Beginn der Therapie und Kontrollen der Tumorregression im Verlauf zu vorher definierten Zeitpunkten. Bei Beurteilung der erzielten Ergebnisse war festzustellen, dass nicht zu jedem Zeitpunkt / in jedem Zeitraum nach Therapiebeginn die gleiche Anzahl von Patienten untersucht wurde, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse einschränkte. Hinzu kam, dass zudem unterschiedliche Patienten zu den einzelnen Zeitpunkten in die Statistik einfließen. Die erhobenen Daten stammten also nicht zu jedem Zeitpunkt der Nachuntersuchung von den gleichen Patienten. Für eine Betrachtung des Verlaufs der gleichen Patienten war die Gesamtzahl der Studienteilnehmer zu gering.

Dass nicht alle Patienten zu den Selben Zeitpunkten untersucht werden konnten lag an der Tatsache, dass bei jedem Patienten gut abgewogen werden musste, ob die durchzuführende Untersuchung die damit verbundene Belastung rechtfertigt. Des Weiteren wurden in der Arbeit hauptsächlich junge Patienten nachuntersucht, wodurch aufwendige und zeitintensive Untersuchungen bei eingeschränkter Folgsamkeit („*Compliance*“) schwer durchzuführen waren oder der Allgemeinzustand des Patienten dies nicht zuließ. Wesentlich schneller in Bezug auf die Untersuchungsdauer als das MRT und häufiger in der Nachuntersuchung genutzt wurde die CT. Der Nachteil dieser Untersuchung war die im Vergleich zum MRT

auftretende Strahlenexposition. Die Erstellung eines konventionellen Röntgenbildes des Thorax war Teil der initialen Diagnostik, war aber aufgrund der notwendigen Volumenbestimmung in der vorliegenden Arbeit zu ungenau (Mendenhall NP (67)).

IV.3 Fehlerquellen

IV.3.1 Unterschiedliche Röntgentechniken und ihre Probleme

Eine eingeschränkte Vergleichbarkeit der zugrundeliegenden Befunde lag bei den Untersuchungen zum einen vor, da diese nicht alle auf den gleichen bildgebenden Verfahren beruhten. So wurden in der Arbeit Befunde, welche mittels CT und MRT gewonnen wurden nicht nur zwischen verschiedenen Patienten verglichen, sondern auch beim selben Patienten. Dabei mussten die unterschiedlichen Charakteristika der jeweiligen Untersuchungsverfahren im Hinblick auf Sensitivität und Spezifität berücksichtigt werden. Die verschiedenen physikalischen Grundlagen führten zu unterschiedlichen Sensitivitäten bei der Erfassung von Weichteilstrukturen und zu unterschiedlichen Untersuchungsbedingungen.

Mittlerweile werden beide diagnostischen Methoden in der Literatur als nahezu vergleichbar angesehen (24, 67). Auf der anderen Seite werden zur Darstellung von Weichteilstrukturen, fibrotischer Bezirke und auch residueller Tumormassen das MRT oder die Gallium-Szintigraphie (nicht in Deutschland, sondern optional im Ausland) der CT vorgezogen (113). Wie erwähnt, war ein MRT jedoch nicht überall verfügbar und brachte bei jungen Patienten Probleme mit sich, weil Untersuchungen länger dauerten und jüngere Kinder für Untersuchungen sediert werden mussten. Eine weitere Studie aus dem Jahr 2005 zeigte an 23 erwachsenen Patienten (13 männlich und 10 weiblich) mit malignen Lymphomen eine vergleichbare Eignung von CT und MRT bei der Abstufung des Tumors („*Staging*“) (14). Dabei erfolgte die Nachbeobachtung von LK-Vergrößerungen. Ab einer Größe von 1,2 cm waren die Ergebnisse von CT und MRT vergleichbar. Zur weiteren Optimierung der Darstellung wird in der Arbeit auf das Positronenemissionstomograph-CT (PET-CT) verwiesen, speziell für die Nachsorge bei jungen Patienten.

Eine Arbeitsgruppe untersuchte 78 Kinder mit der Diagnose T-LBL mittels einer konventionellen Röntgen-Thorax-Aufnahme im Stadium III nach Murphy (97). Bei 60 Patienten stellte sich nach 60 Tagen eine Normalisierung des Röntgenbefundes ein, während bei 18 Patienten weiterhin eine mediastinale Raumforderung bestand. Das 5 Jahres EFS betrug 84% in der Gruppe der Normalbefunde, im Vergleich zu 56% bei denen einer noch persistierenden Raumforderung. Ähnlich waren die Ergebnisse in Bezug auf die 5 Jahres Gesamtüberlebensrate (84% vs. 61%). Eine weitere Verbesserung der Vorhersagekraft zu einem späteren Zeitpunkt (Tag 90 nach Therapiebeginn) oder zu einem früheren Zeitpunkt (Tag 30 nach Therapiebeginn) konnte nicht dargestellt werden. Daraus folgerte die Arbeitsgruppe, dass der Untersuchung und Kontrolle des Thorax an Tag 60 eine

Bedeutung in Bezug auf die Therapieentscheidung zukommen könnte. Einschränkend bleibt festzustellen, dass die Untersuchungen mittels einer konventionellen Röntgen-Thorax-Aufnahme weniger sensitiv und spezifisch waren als die in der Arbeit durchgeführten CT- und MRT-Untersuchungen. In beiden Arbeiten ging es nicht um die exakte Volumenbestimmung, sondern um die Bestimmung der Regression der mediastinalen Raumforderung im Verlauf. Vorteile der Röntgenuntersuchung bleiben die Verfügbarkeit, ihre im Vergleich zur CT- oder MRT-Diagnostik schnelle Anfertigung und Auswertung und ihre geringere Strahlenbelastung im Vergleich zur CT. Ein weiterer Unterschied zwischen der soeben zitierten Arbeit und der hier vorliegenden Arbeit war die Tatsache, dass der Untersuchungszeitpunkt unterschiedlich war (Tag 30, 60 und 90 nach Therapiebeginn und Messungen zwischen den Zeiträumen Tag 6 - 10, Tag 13 - 17 und Tag 30 - 36 in der vorliegenden Arbeit). Die Ergebnisse der beiden Arbeiten zeigen beide keine signifikante prognostische Bedeutung des Tag 33 / des Zeitraumes um den 30 – 36 Tag. Eine Beurteilung des 60 Tages nach Therapiebeginn ist anhand der hier erhobenen Daten nur bedingt möglich, da der Schwerpunkt der Betrachtung auf der initialen Phase der Induktionstherapie lag. Allerdings geht aus den Daten dieser Arbeit an Tag 60 eine Volumenreduktion um ca. 97% hervor. So lag das durchschnittliche prozentuale Resttumorvolumen bei 7,2% bei den 12 nicht Rezidivpatienten und bei 13,3% bei den 2 Rezidivpatienten. Bei den beiden Rezidivpatienten schwankten die Werte zwischen 3,6% und 22,9% Resttumormasse.

Im Hinblick auf die Durchführung war die MRT im Vergleich zur CT mit Nachteilen verbunden. Von den höheren Kosten abgesehen dauerten die Untersuchungen trotz Entwicklung schnellerer Geräte wesentlich länger, so dass ein Teil der Patienten sediert werden musste. Eine Verabreichung von Kontrastmittel könnte sowohl bei CT, als auch MRT zu Unverträglichkeitsreaktionen führen, wobei das Risiko im CT um ein vielfaches höher ist. Insgesamt kann man sagen, dass die zur Verfügung gestellten Daten in Bezug auf ihre Qualität insgesamt eingeschränkt zu beurteilen waren, da in den seltensten Fällen eine ausreichende Kontrastierung der Gefäße vorlag. Dadurch war die Abgrenzung der Raumforderung gegen andere Strukturen erschwert. Entweder wurde das Kontrastmittel zu früh, zu spät (nicht korrektes Delay) oder in einer zu geringen Menge verabreicht.

Bei CT-Aufnahmen ergaben sich weitere Beeinträchtigungen der Bildqualität aus der gegenüber bei Erwachsenen reduzierten Strahlendosis. Niedrig dosierte Untersuchungen („*Low-Dose*“) -Untersuchungen bedeuteten eine Verringerung der Strahlenexposition für die Kinder, aber auch eine geringere Bildqualität, speziell zur Abgrenzung physiologischer Strukturen. Gerade diese Reduktion der Strahlenexposition war jedoch bei Kindern von Bedeutung, da Erbgutschäden unabhängig von einem Schwellenwert auftreten und bereits kleinste Dosen schädigend wirken können. Die Strahlendosis durch ein CT des Thorax liegt

zwischen 4 und 16 Millisievert (mSv) bei 25 Schichten, wobei in der hier vorgelegten Arbeit meist mehr als 25 Schichten untersucht wurden (101).

Ein weiteres Problem beider bildgebender Verfahren war, dass nicht immer exakt zwischen Tumor, Nekrose und physiologisch erhaltenem Thymusgewebe unterschieden werden konnte und somit eine komplette Remission selten diagnostiziert wurde. In der vorliegenden Arbeit wurden alle nicht sicher von physiologischem Gewebe abgrenzbaren Reststrukturen als mögliche Residualstrukturen angesehen, um ein einheitliches Ausmessen zu gewährleisten. Das könnte eine Ursache dafür sein, dass die Zahl der kompletten Remissionen in dieser Arbeit unter der anderer Arbeiten (ca. 90% in der NHL-BFM-90 Gruppe) lag (89). Andere Autoren wiederum konnten bei mediastinalen Raumforderungen bei HL zeigen, dass sowohl MRT, wie auch CT in der Lage sind, zwischen aktivem Tumorgewebe und residueller Fibrose zu unterscheiden (78, 85, 113). Eine neue Option bietet wohlmöglich die Positronenemissionstomographie-CT (PET-CT), auf welche in Kapitel V.5 eingegangen wird.

IV.3.2 Fehlerhafte Messungen bei der Planimetrie und der Streckenmessung

Ein Problem bei den Messungen mit Hilfe der Planimetrie war, dass physiologische Strukturen, wie der Oesophagus, die Trachea, oder Gefäße in einigen Schichten der Bildgebung durch den Tumor zogen und somit in die Tumormasse einberechnet wurden. In anderen Schichten der Bildgebung wiederum ließen sich die oben genannten Strukturen sicher umfahren und flossen nicht in das Tumolvolumen ein. Somit bestand die Möglichkeit, dass es innerhalb der volumetrischen Messung zu Schwankungen im Volumen im Bereich der einzelnen Schichten kam. In einem Fall der Arbeit ging der Tumor, ohne dass eine sichere Abgrenzung möglich war, direkt in das Lungenparenchym über. In diesen Fällen erfolgte eine Rücksprache mit einem erfahrenen Radiologen und es wurde eine individuelle Entscheidung getroffen, wie im jeweiligen Fall zu verfahren wäre, um den Messfehler möglichst gering zu halten. Manche Volumenbestimmungen waren genauer, wenn peripher gelegene Tumorstrukturen nicht mitgemessen wurden und andere waren genauer, wenn Gefäße oder andere Strukturen mit in die Auswertung / Tumormasse einbezogen wurden. Somit stellte die eingeschränkte Herausrechenbarkeit / Abgrenzbarkeit von physiologischen Strukturen aus der umfahrenen Tumormasse eine Fehlerquelle dar, weil die Ermittlung der Tumorumfänge ungenauer wurde. Auf der anderen Seite ging es in der hier vorgelegten Arbeit nicht darum, die Volumina so exakt wie möglich zu bestimmen, sondern darum, die Regression in ihrer Tendenz zu beurteilen. Eine Abweichung in der Auswertetechnik war durch den Umstand, dass alle Untersuchungen von einem Untersucher durchgeführt wurden, nicht gegeben.

Ein weiteres Problem bei den Auswertungen lag in der Tatsache, dass der Tumor in 3 Fällen so groß war, dass ein weiteres CT / MRT angefertigt werden musste, um ihn vollständig darzustellen. Dabei bestand die Problematik, dass ein exakter Übergang zwischen den Schnittbildern der ersten und zweiten Untersuchung nicht zu erreichen war und bestimmte Schichten doppelt angefertigt und gemessen wurden. Um eine Orientierung für den Endpunkt der einen Messung und den Startpunkt der anderen Messung zu haben, bediente man sich anatomischer Strukturen, wie zum Beispiel den Wirbelkörpern. Diese Problematik gab es sowohl bei CT-, als auch MRT-Schnittbildern. In einer Messung kam es vor, dass der Tumor die Grenzen der Messung überschritten hatte, aber kein weiteres CT / MRT angefertigt worden war, wodurch der Tumor zu klein gemessen wurde. Bei der Streckenmessung lag es daran, dass die exakte Höhe des Tumors nicht bekannt war, bei der Planimetrie daran, dass mehrere Schichten nicht ausgemessen werden konnten. Eine Ausmessung der Tumorausdehnung wurde auch bei Überschreiten der Grenzen des Mediastinum fortgeführt. In diesen Fällen handelte es sich dann nicht mehr um eine rein mediastinale Raumforderung, jedoch um Raumforderungen mediastinalen Ursprungsgewebes.

Auswertungen waren exakter in der Wiedergabe des Volumens, je geringer die Schichtdicke war, in welcher das CT oder MRT angefertigt wurde. Das hing damit zusammen, dass Veränderungen des Tumorwachstums genauer gemessen werden konnten, je geringer die Schichtdicke war. Aus diesem Umstand resultierte eine weitere Einschränkung der Vergleichbarkeit bei der Auswertung, da die angefertigten Schichtdicken variierten (zwischen 1 und 8 Millimetern (mm)). Hierbei handelte es sich primär um eine Problematik bei der Planimetrie, da die Höhe des Tumors bei der Ermittlung durch die Streckenmessung als einmalige Zahl einfluss und es nur auf die größte Tumorausdehnung ankam, während bei der planimetrischen Auswertung alle Schichten einzeln einfließen. Auf der anderen Seite geht aus den Abb. 7 und 8 hervor, dass Planimetrie und Streckenmessung in Bezug auf die Gesamtheit der Ergebnisse mit einem Faktor von 0,97 korrelierten und damit nahezu identisch waren / keine signifikanten Unterschiede vorlagen. Bestätigt werden diese Ergebnisse durch eine Arbeit, in welcher das Nierenvolumen bei 8 Patienten mit der Diagnose Wilms-Tumor mittels Ultraschall bestimmt und anschließend das Tumorumfang nach Exstirpation durch die Messung der Wasserverdrängung nachbestimmt wurde. In dieser Arbeit erfolgte die in situ Bestimmung mittels der Streckenmessung (3).

Ein Nachteil der Planimetrie war der erhöhte Zeitaufwand im Vergleich zur Streckenmessung.

IV.3.3 Fehlerquellen bei der analogen planimetrischen Auswertung

Bei der Auswertung mittels Planimeter konnten nur gerundete Werte abgelesen werden. Somit waren kleine Tumorausläufer in ihrem Volumen nicht exakt zu bestimmen, da eine

Vergrößerung der Folien nur bedingt möglich war. Außerdem wurde das Planimeter manuell geführt, wodurch es trotz Lupe nicht immer möglich war, die Tumorgrenze exakt zu umfahren. Eine Kontrolle der Messungen konnte nur in soweit erfolgen, als dass die Ergebnisse von einem Facharzt für Kinderradiologie beurteilt wurden. Eine Markierung der Tumorausdehnung wurde bei der analogen planimetrischen Auswertung nicht durchgeführt um die Originale nicht zu beschädigen. Eine weitere mögliche Fehlerquelle war der mechanische Aufbau des Planimeters. Der Flächeninhalt wurde über die Auslenkung der Rollen bestimmt und die Bewegung der Rollen war abhängig von der Unterlage. Setzte die Bewegung der Rollen bei der Messung aus, so maß man den Tumor zu klein. Hinzu kam, dass die Rollen ein Temperaturoptimum hatten, welches laut Angaben des Herstellers bei 20°C lag. Die Auswertungen erfolgten im gleichen Raum, auf der gleichen Arbeitsunterlage (Lichtkasten), jedoch an unterschiedlichen Tagen zu unterschiedlichen Tageszeitpunkten und damit auch bei unterschiedlichen Temperaturen.

IV.4 Vergleichbarkeit der Messverfahren (Planimetrie vs. Streckenmessung)

Bei dem Vergleich der Regressionsdaten unter Therapie fiel auf, dass die mittels Planimetrie gemessenen Ergebnisse und die Volumenberechnungen über Rotationsellipsoiden (Streckenmessung) zum Teil differierten. Im Zeitraum zwischen Tag 6 - 10 wurden 42 Patienten nachuntersucht. Die Tumorumfänge in den Stadien 1, 2, 3, 4 und 5 stimmten in 86% überein. In den weiteren Zeiträumen (Tag 13 - 17 und 30 - 36) stimmten die Status in 77% und 84% der Fälle überein. In Bezug auf die übergeordnete Einordnung der Patienten zu den Regressionsgraden konnten keine Unterschiede in den Zeiträumen 6 - 10 und 30 - 36 festgestellt werden, während im Zeitraum 13 - 17 die Rate der Übereinstimmung bei 94% lag. Bei den Patienten, bei denen die Messergebnisse differierten, wurden die Auswertungen noch einmal betrachtet um Ursachen für die Differenz der Ergebnisse zu finden.

Bei dem Patienten (P#: 1153) wurde sowohl initial als auch im Zeitraum zwischen Tag 13 und 17 ein CT angefertigt. Mittels der Planimetrie wurde eine Tumorregression von 65,7% ermittelt (Regressionsgrad II) und mittels Volumetrie eines Rotationsellipsoiden ein Grad I (31,2% Tumorregression). In diesem Falle war eine Abgrenzung der Tumorstrukturen von den Gefäßen schwer möglich, da wenig Kontrastmittel gegeben worden war, wodurch Fehlmessungen speziell bei der Planimetrie aufgetreten sein könnten. Eine mögliche Fehlerquelle bei dem Patienten (P#: 1113) ließ sich nicht mehr ermitteln, da manche Datensätze von den Kliniken im Original zur Verfügung gestellt wurden und direkt nach der Auswertung und nach erfolgter Rücksprache mit einem Kinderradiologen zurückgesendet werden mussten.

Zusammenfassend traten in Bezug auf die Einteilung der Patienten zu den Tumorregressionen (Grad I, II und III) keine signifikanten Unterschiede in der Zuordnung mittels planimetrischer Auswertung und Streckenmessung auf (siehe dazu Graphik III.3.1/2).

IV.5 Korrelation von initialem Tumolvolumen und Alter

Die hier vorgelegte Arbeit konnte zeigen, dass Kinder im Alter zwischen 1 und 4 Jahren ein höheres, durchschnittliches Tumolvolumen hatten als Kinder zwischen 4 und 9 Jahren. Die Höchstwerte lagen bei Kindern im Alter zwischen 9 und 14 Jahren. Der Anteil der Rezidivpatienten in der Altersgruppe < 1 Jahr war 1 von 1, in der Altersgruppe > 1 – 4 Jahre war 2 von 7, in der Altersgruppe > 4 – 9 Jahre war 2 von 21, in der Gruppe > 9 – 14 Jahre war 3 von 17 und in der Gruppe > 14 Jahre war 2 von 12.

Eine Arbeitsgruppe die sich mit dem Alter und dem Langzeitüberleben beschäftigt hat untersuchte von 1989 - 1998 insgesamt 119 Kinder unter 18 Jahren (65% männlich, 35% weiblich, medianes Alter 8 Jahre) mit einem T-LBL (105). Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 6,7 Jahren und das EFS nach 6 Jahren war 77,5%. Eine komplette Remission war definiert, als der Wegfall aller klinischer, zytologischer und radiologischer Zeichen des Tumors. Eine partielle Remission bedeutete eine Reduktion der Tumormasse > 50%. Die Patienten wurden initial (vor Therapiebeginn) den Murphy Stadien I-IV zugeordnet, was bei Patienten mit einem T-LBL nur begrenzt Sinn macht, da 97% im Stadium III / IV liegen. In der Altersgruppe zwischen 1 und 9 Jahren lag das EFS bei 82% während es in der Altersgruppe zwischen 10 und 16 Jahren bei 74% lag. In der hier vorliegenden Arbeit lag das EFS bei den Patienten zwischen 1 und 9 Jahren und bei Patienten > 9 Jahre bei 83%. Damit sind die erhobenen Datensätze nicht signifikant unterschiedlich. Unterschiede in den beiden Arbeiten liegen in der Altersstruktur der Patienten. Während Uyttebroeck et al. (105) die Altersgrenze bei 16 Jahren zogen, lag diese in der hier vorgelegten Arbeit bei 18,2 Jahren. Das mediane Alter in der hier vorgelegten Arbeit betrug 9,4 Jahre und lag damit ca. 3 Jahre über dem der Vergleichsarbeit. Unterschiede im initialen Therapieprotokoll bestanden nicht.

In der Studie CCG 502 (103) wurden 281 Patienten mit einem lymphoblastischen NHL, die jünger als 22 Jahre alt waren und einen Blastenanteil < 25% hatten untersucht. Die Untersuchung sollte die Wirksamkeit verschiedener Therapieschemata untersuchen. Konkret sollte festgestellt werden, ob Daunorubicin und Asparginase zusätzlich zum COMP Schema im Vergleich zu LSA2-L2 zu einer besseren Behandlung und verminderter Toxizität führen. Akute toxische Nebenwirkungen lagen in einer akuten Neutropenie und einer Thrombozytopenie. In der Studie lag das Rezidivrisiko bei Patienten über 14 Jahren im Vergleich zu Patienten, die jünger als 10 Jahre waren, 2,7-fach höher. Die Studie gelangte zu dem Ergebnis, dass die zusätzliche Gabe von Daunorubicin und L-Asparginase zu

keiner erhöhten Therapieeffektivität im Vergleich zur LSA2-L2-Therapie führte. Diese Studie hatte wegen ihrer Ausrichtung auf die Wirksamkeit verschiedener Therapiekonzepte eine andere Zielsetzung als die hier vorliegende Arbeit und ist daher schwer zu vergleichen. Die Studie bestätigt allerdings, dass das 5 Jahres EFS bei ca. 84% liegt, wenn es sich um einen solitären Herd handelt.

Eine weitere Arbeitsgruppe analysierte die Bedeutung von Alter und Geschlecht auf das Endergebnis („*Outcome*“) bei 335 Patienten mit der Diagnose T-LBL (18). Das mediane Alter lag bei 8,8 Jahren und einer Geschlechterverteilung von 2,5 zu 1 (männlich vs. weiblich). Nach den Ergebnissen dieser Arbeit führt die Kombination einzelner Patientenparameter wie zum Beispiel Alter und Geschlecht zu signifikanten Unterschieden in Bezug auf das Endergebnis („*Outcome*“) der Patienten. So zeigte die Arbeit, dass Mädchen im Alter von 5 - 9 Jahren ein signifikant besseres Langzeitüberleben haben als Mädchen, die älter als 9 Jahre sind (18). Mit den in der hier vorliegenden Untersuchung erzielten Ergebnissen lässt sich zeigen, dass die Kinetik des Therapieansprechens bei weiblichen und männlichen Studienteilnehmern unabhängig vom Alter ähnlich ist (Abb. 12 und 13 sowie Tabelle 10 und 11). Untersucht wurde in diesem Fall die durchschnittliche Regression des Volumens bei weiblichen und männlichen Studienteilnehmern im Alter \leq oder $>$ 9 Jahre. Somit liegen Unterschiede in beiden Arbeiten in der Tatsache, dass es in der zitierten Arbeit um das Endergebnis („*Outcome*“) ging, während es in der hier vorgelegten Arbeit um die Kinetik des Therapieansprechens im Vergleich ging. Zudem wurden die Altersgrenzen in beiden Studien unterschiedlich gewählt und sind damit nicht direkt zu vergleichen.

Eine weitere Arbeit die einen Zusammenhang zwischen der Kombination aus Alter und Geschlecht in Bezug auf die Prognose festgestellt hat wurde zwischen Oktober 1986 und Dezember 2007 mit insgesamt 2915 erwachsenen Patienten durchgeführt (23). Von diesen hatten 45 Patienten (12%) ein T-LBL. Die Therapie basierte auf der Behandlung der ALL mit 8 Medikamenten in der Induktionsphase (Kortikosteroide, Vincristin, Daunorubicin, Asparaginase, Cyclophosphamid, Cytarabin, 6-Mercaptopurin und der intrathekalen Gabe von MTX). Als EFS wurde die Zeit von der Diagnosestellung bis zum ersten Event (Tod aus irgendeinem Grund, Progress der Erkrankung, Zweittumor, Verlassen der Nachsorge) definiert. Zwischen Patienten im Alter zwischen 15 - 18 Jahre und Patienten $<$ 15 Jahre konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der Geschlechterverteilung, der Höhe der LDH, der Mitbeteiligung von KM oder ZNS, dem Krankheitsstadium (Einteilung nach St. Jude) und B-Symptomen entdeckt werden. Auch das 5 Jahres EFS war in beiden Gruppen mit $82 \pm 2\%$ vs. $83 \pm 7\%$ nicht signifikant unterschiedlich. Im Alter unter 15 Jahren spielte zudem das Geschlecht keine Rolle (5 Jahres EFS: $80 \pm 4\%$ bei weiblichen und $83 \pm 2\%$ bei männlichen Studienteilnehmern). Betrachtete man das Endergebnis („*Outcome*“) der Patienten $>$ 15 Jahre und verglich dieses zwischen den Geschlechtern, so lag bei

identischen klinischen Parametern ein signifikanter Unterschied zwischen Frauen und Männern zu Ungunsten der Frauen vor (5 Jahre EFS $57 \pm 17\%$ vs. $92 \pm 6\%$). Betrachtet man die Kinetik des Therapieansprechens anhand der hier vorliegenden Daten, so zeigt sich bei Patienten zwischen 0 - 15 Jahren eine durchschnittliche Regression der Tumormasse bis zum 33. Tag von ca. 94% (52 Patienten (40 männlich, 12 weiblich)) und bei einem Alter > 15 Jahre von 88% (6 Patienten (5 männlich, 1 weiblich)). Schlüsselte man diese Patientengruppen zusätzlich zum Geschlecht noch nach dem Alter auf, so zeigt sich bei männlichen Patienten ($n = 40$) < 15 Jahre eine durchschnittliche Tumorreduktion bis zum 33. Tag von 95% und bei weiblichen Patienten ($n = 12$) < 15 Jahre von 92%. Im Alter > 15 Jahre kommt es bei männlichen Studienteilnehmern ($n = 5$) im gleichen Zeitraum zu einer Reduktion um 90% und bei weiblichen Studienteilnehmern ($n = 1$) von 85%. Unterschiede beider Arbeiten liegen in dem Vergleich des 5. Jahres EFS mit dem Therapieansprechen am Tag 33. Für eine Aussage für Patienten mit einem Alter > 15 Jahre lässt sich aufgrund der geringen Fallzahlen bei männlichen und weiblichen Studienteilnehmern in der hier vorliegenden Arbeit keine klare Aussage treffen.

IV.6 Vergleich der Langzeitprognose in Bezug auf Geschlecht und Krankheitsstadium

In der BFM-basierten Studie CLG 58881 der EORTC wurden von der Arbeitsgruppe bei 119 Patienten mit der Diagnose T-LBL ein 6. Jahres EFS bei weiblichen Studienteilnehmern von 70% und bei männlichen von 81% ermittelt (106). Unterschiede zu der hier vorliegenden Arbeit lagen in dem unterschiedlich großen Patientenkollektiv (119 Patienten versus 58 Patienten), der Methode der Verlaufuntersuchung (bei Uyttebroeck et al. nicht angegeben vs. CT / MRT in der hier vorliegenden Arbeit) und in dem Zeitraum der Nachbeobachtung. Dabei spielt der Zeitraum der Nachbeobachtung die geringste Rolle, da T-LBL im Median nach 11 Monaten rezidivieren und es damit nahezu unerheblich ist, ob die Nachbeobachtung nach 3, 5 oder 15 Jahren beendet wurde. Zudem ging es in der zitierten Arbeit (106) um die Ermittlung eines definierten Zeitpunktes, während es in der hier vorgelegten Arbeit um die initiale Kinetik des Therapieansprechens ging.

Internationale Studiengruppen konnten zeigen, wie von Uyttebroeck et al. (106) veröffentlicht, dass für männliche Studienteilnehmer ein besseres, wenn auch nicht signifikant besseres, Endergebnis („Outcome“) resultiert. Dieser Sachverhalt konnte in der hier vorliegenden Studie nicht gezeigt werden. Die Tumorreduktion innerhalb des männlichen und weiblichen Patientenkollektivs war nahezu identisch, allerdings traten bei den männlichen Patienten in 9 von 45 Fällen (20%) Rezidive auf, während es bei den weiblichen Patienten nur bei 1 von 13 (8%) zu einem Rezidiv kam. Das Endergebnis („Outcome“) war nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Die NHL-BFM-Studiengruppe hatte sich ebenfalls mit der Suche nach einem prognostischen Faktor beschäftigt (89). In diese Studie wurden von April 1990 bis März 1995 105 Patienten (93 mit mediastinaler Raumforderung) mit der Diagnose T-LBL eingeschlossen (24 weiblich und 81 männlich). Das Alter belief sich auf 1,1 - 16,4 Jahre. Die Diagnosefindung erfolgte durch LK- oder Tumorbiopsie, Blutentnahme, KM-Aspiration, Liquorpunktion, und konventionelles Röntgen des Thorax, CT oder MRT. Die Behandlung der Patienten erfolgte nach den Therapiekonzepten zur Behandlung der ALL, ohne prophylaktische Schädelbestrahlung. Untersucht und verglichen wurden mehrere Parameter (Geschlecht, Alter bei Therapiestart, Höhe der LDH und Remission an Tag 33), wobei keiner der genannten Parameter statistisch signifikant war (Tabelle 14)

Tabelle 14: Übersicht über das 5 Jahres EFS in Zusammenhang mit klinischen Parametern

Parameter	5 Jahres EFS	Parameter	5 Jahres EFS
weibliches Geschlecht	83%	männliches Geschlecht	94%
Alter: < 10	89%	Alter: > 10	94%
LDH < 500 U/L	89%	LDH > 500 U/L	95%
CR an Tag 33	95%	PR an Tag 33	89%

Die Ermittlung des Remissionsstatus erfolgte mittels einer peripheren Blutentnahme, einem KM-Ausstrich, einem Liquorpunktat, der Bestimmung der LDH, einer Ultraschalluntersuchung des Abdomens, einer Röntgenaufnahme des Thorax, einer weiterführenden schnittbildgebenden Röntgenuntersuchung (CT oder MRT) und einer Skelettszintigraphie (89). Unterschiede zu der hier vorliegenden Arbeit lagen in der Zuordnung der Patienten zu den 4 Krankheitsstadien nach St. Jude, welche je nach Krankheitsstadium nach unterschiedlichen Therapieregimen behandelt wurden. So wurden Patienten im Stadium I und II der Erkrankung für 9 Wochen mit dem Induktionsprotokoll behandelt, auf welches in der 11 Woche das Protokoll M (IX.2) folgte. Patienten im Stadium III und IV hingegen wurden die ersten 33 Tage nach dem Induktionsprotokoll behandelt. An Tag 33 erfolgte eine Reevaluation der Tumorgröße / der Tumorregression mit Hilfe einer Röntgenaufnahme des Thorax. Im Falle einer weiterhin bestehenden Raumforderung im Röntgenbild des Thorax wurde zu einer CT- oder MRT-Untersuchung geraten. Die Ermittlung der Tumorgröße erfolgte über die Ellipsoidformel. Bei einer Regression > 70% wurde mit dem Induktionsprotokoll fortgefahren, während bei einer Reduktion < 70% mit dem ALL Hochrisiko-Therapieregime begonnen wurde. Allerdings erfolgte die Zuordnung der Patienten zu den einzelnen Therapieregimen erst im Verlauf unter Therapie (nach 9 Wochen = 63 Tage), sodass alle Patienten im Zeitraum bis zum 33 Tag die gleiche Therapie erhielten und die Daten somit mit den hier vorliegenden vergleichbar sind. Während die Therapie in beiden Arbeiten bis zum Tag 33 vergleichbar ist, liegen Unterschiede in Bezug auf die

Beurteilung der Regression vor. In der zitierten Arbeit wurde an Tag 33 eine Röntgenaufnahme des Thorax anfertigt, um den Verlauf zu beurteilen, während in unserer Studie eine kontrollierte Volumenbestimmung mittels CT oder MRT im Verlauf vor Tag 33 und an Tag 33 erfolgte, um die Kinetik des Therapieansprechens besser beurteilen zu können (89). Die Sensitivität einer Röntgenaufnahme des Thorax im Vergleich mit einer CT- oder MRT-Untersuchung ist geringer. Somit sind die Ergebnisse nur eingeschränkt mit den hier Vorliegenden zu vergleichen. Bei einem negativen Befund des Thorax ist von einer partiellen Regression des Tumors auszugehen, während kleine Resttumormengen nicht mehr zu beurteilen sind. Außerdem ging es in der zitierten Arbeit um das 5 Jahres EFS und nicht um die Kinetik des Therapieansprechens (89).

IV.7 Korrelation zwischen Tumorregression und Rezidivwahrscheinlichkeit

Von den 58 von uns erfassten Patienten mit der Diagnose T-LBL erlitten 10 Patienten (18%) ein Rezidiv. Zur Beurteilung der Frage, ob der Kinetik des Therapieansprechens prognostische Bedeutung zukommt, wurden die Daten der Untersuchungszeitpunkte zwischen Patienten mit und ohne Rezidiv verglichen.

Im Vergleich der beiden Patientenkollektive gibt es zu den oben genannten Zeiträumen keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Rezidiv, was in gewissem Maße der geringen Patientenzahl geschuldet ist. An den Tagen 30 - 36 nach Therapiebeginn liegt die Resttumormasse bei Rezidivpatienten 3-fach höher, als bei den Nicht-Rezidiv-Patienten. Eine Ursache für den erneuten Anstieg könnte in der Tatsache liegen, dass nicht in jedem Zeitraum die gleichen Patienten nachuntersucht wurden und auch die Anzahl der zu den jeweiligen Kollektiven zuzuordnenden Patienten differiert (35, 40 und 20 Patienten ohne Rezidiv in den 3 Zeiträumen, im Vergleich zu 2, 8, und 7 Patienten mit Rezidiv in den gleichen Zeiträumen). Somit erhalten Patienten mit Rezidiv stärkere Gewichtung innerhalb ihrer Kohorte. Eine Aussage über den Zeitraum (30 - 36 Tag) hinaus lässt sich aufgrund der geringen Fallzahl nicht stellen.

Eine Studie, die sich mit dem Auftreten von Rezidiven beschäftigt hat, untersuchte die prognostische Bedeutung residueller Lymphomstrukturen im Röntgenbild des Thorax (97). Untersucht wurden 78 Patienten mit einer medianen Beobachtungszeit von 70 Monaten. Bei 50 Patienten wurde der Kontroll-Röntgen-Thorax an Tag 60 als unauffällig befundet, während bei 18 Patienten eine weiterhin bestehende Raumforderung nachgewiesen werden konnte. Dabei bedeutet eine unauffällige Röntgenaufnahme des Thorax zwar eine Reduktion der mediastinalen Raumforderung um 90%, kann jedoch den Verbleib residueller Raumforderungen nicht wiedergeben. Analysen bezüglich der Tumorreduktion wurden nach 30, 60 und 90 Tagen durchgeführt. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem EFS und der initialen Größe der mediastinalen RF konnte nicht beschrieben werden.

Allerdings wurde gezeigt, dass Patienten mit nachweisbaren mediastinalen Residualtumoren an Tag 60 nach Therapiebeginn ein 3,5-fach erhöhtes Rezidiv-Risiko trugen. Unterschiede zu der hier vorgelegten Arbeit liegen in der Art der Bildgebung (Schnittbildtechnik versus Projektionsaufnahme), in der Therapiemethodik und in der Zuordnung der Patienten zu dem Stadium III in der zitierten Studie, wobei dieses den größten Anteil des Patientenkollektivs darstellt (97). Außerdem wurden in der hier vorgelegten Arbeit speziell die frühen Zeiträume nach Therapiebeginn untersucht und nicht die Reduktion an Tag 60 oder 90. Ebenso wie in der Vergleichsarbeit konnte die hier vorgelegte Arbeit zeigen, dass Patienten ohne Rezidiv eine durchschnittlich / mediane höhere Tumorreduktion aufweisen (93 / 95 % versus 83 / 84%). Die Ergebnisse dieser Arbeit erreichen allerdings aufgrund der geringen Patientenzahl keine Signifikanz. Eine Möglichkeit der Therapieoptimierung sehen die Autoren der Arbeit in der frühen Selektion in Patienten, die auf die Therapie mit einem starken Rückgang der RF reagieren und solche, bei denen die Regression langsamer verläuft (97). Aus den Ergebnissen der hier vorgelegten Arbeit ist zu folgern, dass die isolierte Betrachtung der Tumorreduktion zu bestimmten Zeitpunkten beziehungsweise innerhalb bestimmter Zeiträume in einem frühen Stadium keine Aussage über die Rezidivwahrscheinlichkeit zulässt. Somit ist eine Zuordnung der Patienten in eine Gruppe mit Therapieintensivierung bis zum Tag 33 nicht möglich. Einschränkend ist anzumerken, dass in der zuvor zitierten Studie die Verlaufsuntersuchung der mediastinalen RF mittels eines konventionellen Röntgen Thorax im p.a. Strahlengang erfolgte, in welchem Regressionen zwar zu sehen sind, die Sensitivität und die Spezifität jedoch nicht mit der von CT oder MRT vergleichbar sind (97).

Dazu zeigt eine Arbeit, dass bei 74 untersuchten Patienten mit HL oder NHL im Bereich des Thorax bei 33 Patienten sowohl auf dem Röntgenbild wie auch tomographisch positiv waren, in 32 Fällen waren beide negativ. In 9 Fällen konnten im MRT Anhaltspunkte für die Erkrankung gefunden werden, während die Aufnahmen des Thorax im Röntgen unauffällig waren, was einem Anteil von 12% entspricht. Ein negativer Röntgen Thorax kann also die Diagnose einer (verbliebenen) mediastinalen Raumforderung nicht ausschließen (102).

Eine andere Arbeitsgruppe untersuchte 119 Patienten, welche in einem Zeitraum von 9 Jahren in die Studie rekrutiert wurden (105). Die Therapiedauer umfasste 24 Monate. Eingeteilt wurden die Patienten in die Stadien I bis IV nach Murphy (Stadium I: 6%, Stadium II: 6%, Stadium III: 66% und 22% in Stadium IV). Bei einem Blastenanteil im KM von > 25% wurde die Diagnose ALL gestellt. Als Therapieziele wurden eine komplette Remission (Abwesenheit sämtlicher klinischer, zytologischer und radiologischer Zeichen), eine partielle Remission (Regression des Tumors > 50%) und ein Therapieversagen (Regression des Tumors < 50%), voneinander unterschieden. Bei 16 Patienten, die eine komplette Remission an Tag 8 erfuhren lag das EFS nach 6 Jahren bei 100%, bei 87 Patienten mit einer partiellen

Remission lag es bei 78% und bei Patienten ohne ein Therapieansprechen (> 50% Resttumormasse) lag es bei 14%. Daraus folgerten die Autoren, dass das Therapieansprechen an Tag 8 ein prognostischer Marker in Bezug auf das Endergebnis („Outcome“) ist. Anhand der hier vorliegenden Daten kann dieser Zusammenhang nicht sicher bestätigt werden, da in den hier vorliegenden Messungen nur ein Patient an Tag 8 eine komplette Remission erreichte (P#: 1072), während die durchschnittliche Reduktion an Tag 8 bei 63% lag. Für weitere Aussagen ist eine umfangreichere Untersuchung mit mehr Patienten von Nöten. Anhand der hier vorliegenden Arbeit ist sogar ein initial besseres Therapieansprechen bei den Rezidivpatienten im Vergleich zu den Nicht-Rezidiv-Patienten im ersten Untersuchungszeitraum eingetreten. Ein möglicher Unterschied für die geringe Anzahl an kompletten Remissionen in der hier vorliegenden Arbeit könnte die Art der Verlaufsuntersuchung sein. In der hier diskutierten Arbeit wurde von einer radiologischen Kontrolle gesprochen, ohne diese näher zu benennen (105). In der hier vorliegenden Arbeit wurden alle Patienten mittels CT oder MRT nachuntersucht, welche im Vergleich zu einer konventionellen Röntgen-Thorax-Aufnahme sensitiver ist und noch geringe Resttumormassen nachweisen kann. Außerdem wurden alle residuellen Strukturen, welche fraglich in Bezug auf ihre Dignität waren und die sich in den Hounsfield-Einheiten nicht sicher von der Tumormasse trennen ließen mit in die Tumormasse einbezogen. Die vorliegende Arbeit konnte das Ansprechen auf die Therapie zu keinem Zeitpunkt als prognostischen Marker identifizieren, wobei die Patientenzahlen für eine solche Fragestellung zu gering waren.

IV.8 Aussichten der Diagnostik mit Hilfe der PET

Für die Zukunft könnte eine qualitative Verbesserung der Tumordiagnostik durch den kombinierten Einsatz von PET und CT möglich werden. Die PET ist ein nuklearmedizinisches Diagnoseverfahren, bei dem ein Positronen emittierender, radioaktiver Tracer injiziert wird. Ein häufig verwendetes Radiopharmakon ist Fluor-2'-Desoxy-D-Glukose (FDG) (108). Die Funktionsweise beruht darauf, dass pathogene Prozesse im Körper zur Steigerung des Metabolismus, u.a. von Glukose führen. Zur Darstellung wird die zu applizierende Glukose mit Radionukliden markiert. Treffen die Positronen im Körper auf Elektronen entstehen Photonen, die in der Folge von ringförmig um den Körper angeordneten Detektoren erfasst und zu einem Schnittbild verarbeitet werden. Die Kombination aus hochauflösender Darstellung des Mehrzeilen-Spiral-CT's mit der funktionellen Bildgebung der PET lässt eine genaue Darstellung der Tumorlokalisation zu. Eingesetzt werden PET-Untersuchungen derzeit sowohl zur prätherapeutischen Einstufungsuntersuchung („Staging“), sowie dem Therapiemonitoring im Zuge der Verlaufsuntersuchungen während der Therapie. Eine Studie stellt eine hohe Sensitivität des

FDG-PET bei der prätherapeutischen Einstufungsuntersuchung („*Staging*“) in Aussicht (60). Häufig entsprechen die durch PET gewonnenen Stadieneinteilungen denen, die durch die CT festgestellt wurden. Beim HL wurde je nach Studie eine Übereinstimmung von 60% bis 80% gemessen. Nachgewiesen wurden aber auch zwischen 5% bis 15% zusätzliche Läsionen. Dies führte meist zu einer höheren Einstufung („*Upstaging*“). Bei Patienten mit geänderter Einstufungsuntersuchung („*Staging*“) führte dies zu therapeutischen Konsequenzen (50, 70). Andererseits fehlt diesen Studien ein histologisch bestätigter Nachweis (51). Empfohlen wird derzeit zur prätherapeutischen Einstufungsuntersuchung („*Staging*“) eine kombinierte PET-CT. Die Ergebnisse entsprechen in etwa denen getrennt durchgeführter PET- und CT-Untersuchungen (2).

Besondere Bedeutung könnte der PET vor Stammzelltransplantation (SCT) zukommen. Erste Ergebnisse klinischer Studien zeigen, dass Patienten mit einem normalen (¹⁸F)FDG vor SCT ein signifikant besseres Gesamtüberleben und Rezidivfreies Überleben haben (99). Im Rahmen dieser Studie wurden zwischen Januar 1996 und Juni 2001 insgesamt 142 Patienten rekrutiert, die eine SCT erhalten hatten. Davon waren 60 Patienten geeignet (54 autologe und 6 allogene SCT). Diese setzten sich aus 37 Männern und 23 Frauen mit einem medianen Alter von 37 Jahren (12 - 65 Jahre) zusammen, bei welchen ein Krankheitsprogress oder ein Rezidiv diagnostiziert wurde. 19 Patienten hatten ein HL und 41 ein NHL. Vor Beginn der SCT erfolgte bei allen 60 Patienten eine (¹⁸F)FDG-PET-Untersuchung. Diese war bei 30 Patienten negativ und bei 30 positiv (abnormale Glukoseaufnahme). Von den 30 negativen Patienten blieben 25 bis 1510 Tage nach SCT in kompletter Remission, 2 starben im Stadium der kompletten Remission und 3 Patienten (10%) entwickelten nach einer medianen Zeit von 1083 Tagen ein Rezidiv. Nach einem mittleren Beobachtungszeitraum von 402 Tagen kam es bei 4 Patienten dennoch zu einer kompletten Remission, während es bei 26 zu einem Progress (87%) kam. Von den 26 Patienten mit einem Progress der Erkrankung starben 16 an einer Progredienz der Erkrankung. Somit kommt der (¹⁸F)FDG-PET-Untersuchung eine hohe prognostische Bedeutung vor einer SCT zu.

Eine retrospektive Analyse zeigte anhand von 99 Patienten mit der Diagnose HL die mit FDG-PET und CT oder auch FDG-PET / CT kombiniert (61 Patienten) untersucht wurden, dass es bei 19% zu einer höheren Einstufung („*upstaging*“) und bei 5% zu einer niedrigeren Einstufung („*downstaging*“) kam, wobei das Therapiekonzept in 9% der Fälle geändert wurde (50). In Bezug auf die Detektion von LK erreichen die Untersuchungen folgende Sensitivitäten: 92% FDG-PET, 92% FDG-PET / CT und 83% CT und in Bezug auf die Sensitivität bei der Beurteilung der inneren Organe von: 86% FDG-PET, 73% FDG-PET / CT und 37% CT. Damit kommen der FDG-PET und der FDG-PET / CT eine entscheidende Bedeutung bei der prätherapeutischen Einstufungsuntersuchung („*Staging*“) und bei der

Wahl der Therapie zu und es zeigt sich mit diesen Methoden eine exaktere Diagnostik als mit CT allein.

Eine weitere Studie die sich mit der Beurteilung des Therapieansprechens mit Hilfe von PET- / beziehungsweise PET-CT-Untersuchungen bei Patienten mit HL bzw. NHL beschäftigt hat, konnte in 8 zusammengeführten Arbeiten eine hohe Effektivität bei der Detektion von Resttumormassen mit Hilfe der Kombination aus FDG-PET und CT zeigen (15, 53). Insgesamt wurden 174 Patienten mit HL und 183 Patienten mit NHL untersucht. Daraus ergaben sich eine Sensitivität von 79%, eine Spezifität von 94%, ein PPV von 82% und ein NPV von 93%. Daraus folgerten die Autoren, dass das FDG-PET die Methode der Wahl am Ende der Nachbeobachtung sei, dies jedoch immer in Verbindung mit den klinisch erhobenen Daten betrachtet werden müsse um falsch positive / negative Ergebnisse auszuschließen. Weitere 12 Arbeiten, die sich im Zeitraum zwischen 2001 und 2005 mit dem Vorhersagewert der PET am Ende der Therapie bei 432 Patienten mit HL befasst haben ergeben eine durchschnittliche Sensitivität von 86%, Spezifität von 87%, eine Exaktheit von 80%, einen durchschnittlichen PPV von 70% und einen durchschnittlichen NPV von 93% (33, 34, 41, 42, 44, 49, 63, 76, 80, 93, 98, 110). Der Nachbeobachtungszeitraum belief sich dabei auf durchschnittlich 30 Monate (2/1/2 Jahre).

Für die Erstellung einer Diagnose eignet sich das PET-CT nicht, da die Spezifität zu gering ist. Allerdings bietet das PET-CT Vorteile in Bezug auf die prätherapeutische Einstufungsuntersuchung („*Staging*“), die Prognose, die Therapie, das Reevaluieren und das Therapieansprechen. Am effektivsten ist das PET-CT in der Nachbehandlungs-Reevaluation („*Re-Staging*“) (8, 50, 51, 55, 99, 116). Es konnte sogar festgestellt werden, dass das PET-CT Knochenmarksbeteiligungen bei Patienten mit Lymphomen feststellen kann, bei denen Biopsien negativ ausgefallen waren (25, 70). Allerdings zeigt eine Arbeit ebenfalls, dass ein PET-CT erst 6 - 8 Wochen nach Therapie sinnvoll ist, um falsch positive Ergebnisse zu reduzieren / zu vermeiden (54).

Zu Bedenken ist bei dieser Form der Untersuchung, dass es sich bei der PET um ein nuklearmedizinisches Verfahren mit daraus folgender Strahlenexposition handelt (abhängig von der Menge des verabreichten „*Tracers*“) und das die Untersuchungsdauer verlängert wird, wodurch die gleichen Probleme in Bezug auf Folgsamkeit des Patienten („*Compliance*“) wie beim CT oder MRT auftreten. Ein weiteres Problem der PET könnte in der reduzierten Aussagekraft bei diabetischen Patienten vorliegen. Eine Arbeitsgruppe untersuchte insgesamt 90 Patienten mittels PET-CT (17). Dabei schwankten die Blut-Glukose-Spiegel zwischen 50 und 372 mg/dl. Gemessen wurde in dieser Arbeit die maximale Glukoseaufnahme im Gewebe. Erhöhte Blut-Glukose-Spiegel führten zu einem Abfall der Tracer-Aufnahme im ZNS und zu einem Anstieg der Aufnahme im Muskel. Bei bestehendem Diabetes waren diese Effekte reduziert und auch Fettleibigkeit reduzierte die Tracer-

Aufnahme in gesunde Organe um 30%. Die Arbeit konnte jedoch keine signifikante Beeinflussung der Traceraufnahme in Tumore in Abhängigkeit von den Blut-Glukose-Spiegeln oder einem bestehenden Diabetes feststellen. Die Arbeit konnte somit keine Einschränkung der Tumordiagnostik bei diabetischen Patienten mit Hilfe der PET-CT feststellen. Dennoch sollte eine diabetologische Stoffwechsellage abgeklärt werden (17).

Für die initiale Beurteilung beim Staging und bei der Ermittlung des frühen Ansprechens / Resttumormasse, sowie vor SCT stellt die PET derzeit den bedeutendsten Einsatzbereich für Patienten mit HL bzw. aggressivem NHL dar. Für derartige Erkrankungen kommt der PET eine hohe Aussagekraft zu. Das Verhältnis variiert je nach Studie und liegt zwischen 50 - 65% bei der PET-CT und 20 - 40% beim CT (113). In einer Studie aus dem Jahr 2007 wurden bei 50 Patienten mit aggressivem NHL (n = 24) bzw. HL (n = 26) zwischen 3 Wochen und 3 Monaten nach Therapieende PET-CT Untersuchungen durchgeführt. Unter Beachtung dieser Vorgaben stellten Juweid et al. (54) Resttumorformationen bei 58% der Patienten fest (n = 29). Alle Patienten mit nachgewiesener Restspeicherung wiesen während eines Jahres Rezidive auf, während 96% der Patienten mit negativem PET-CT und 90% der Patienten ohne Resttumormasse keine Rezidive zeigten (54).

Eine Arbeitsgruppe die sich mit der Etablierung der FDG-PET Diagnostik für die initiale Diagnostik und zur Beurteilung des Therapieansprechens beschäftigt hat, verfolgte das Ziel, ob durch weitere apparative Diagnostik, wie zum Beispiel die FDG-PET, eine Reduzierung der Radiotherapie und damit der Nebenwirkungen (Senkung des Zweitmalignomrisikos und Reduzierung des Risikos für die Keimdrüsen bei männlichen und weiblichen Patienten) herbeizuführen lässt (60). Aktuell liegen die Inzidenzraten, laut einer anderen Studie, von Zweitmalignomen bei 1380 pädiatrischen Patienten nach 20 - 30 Jahren bei 25% (12). Der Vorteil der FDG-PET liegt darin, mit einer einzigen Untersuchung den ganzen Körper zu untersuchen und auch Tumore an anderer Stelle des Körpers zu detektieren. Somit ist unter Umständen eine neue Zuordnung des Patienten zu einem Krankheitsstadium notwendig und gegebenenfalls auch eine Intensivierung der Therapie. Eine Möglichkeit des Einsatzes der FDG-PET ist zum Beispiel nach der initialen Chemotherapie, indem zum Beispiel bei einem neagtiven FDG-PET von einer Bestrahlung abgesehen wird.

Eine Bedeutung der PET-CT in der von mir vorgelegten Arbeit könnte in der Nachbeobachtung an Tag 33 zur Differenzierung zwischen Resttumormasse und physiologisch aktiven Strukturen liegen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Unter dem Begriff NHL werden alle bösartigen Erkrankungen des lymphatischen Systems zusammengefasst, die nicht den HL zugerechnet werden können. Dabei stellen die NHL 4% der malignen Erkrankungen in Deutschland, wobei die T-LBL den zweithäufigsten Subtyp im Kindes- und Jugendalter darstellen. Die Zuordnung zu den T-LBL ist auch heute noch schwierig und wird bei einem Befall des KM mit einem Blastenanteil von $< 25\%$ getroffen, während man bei $\geq 25\%$ von einer ALL spricht. Neben dem initialen Stadium der Erkrankung konnte bisher kein prognostisch relevanter Parameter identifiziert werden, welcher eine Aussage über die Langzeitprognose zulässt. Die Therapie der T-LBL basiert dabei auf der der ALL. Das bisher beste Ergebnis in Bezug auf das 5 Jahres EFS wurde in der Therapiestudie NHL-BFM 90 erzielt und lag bei ca. 90%.

In der vorliegenden Arbeit wird analysiert, ob der Kinetik des Therapieansprechens bei T-LBL prognostische Bedeutung zukommt. Des Weiteren wurden das Langzeitüberleben in Abhängigkeit vom initialen Alter, dem Geschlecht und einer Kombination aus Alter und Geschlecht untersucht.

Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Messungen wurden an CT- und MRT- Bildern von 58 T-LBL-Patienten aus der Studie EURO-LB 02 durchgeführt, welche von der NHL-BFM Studienzentrale zentral gesammelt und zur Verfügung gestellt wurden. Die Auswertung der Bildgebung der initialen und an den Tagen 8, 15 und 33 aufgenommenen Daten erfolgte mit Hilfe von ViewForum (digital planimetrisch), eines Planimeters (analog planimetrisch) oder über eine Streckenmessung zur Volumenberechnung von Rotationsellipsoiden. Neben der initialen Tumorgroße wurden die Patienten auf B-Symptomatik, KM- oder ZNS- Infiltration und Rezidivrate (Nachbeobachtungsphase 24 Monate) untersucht. Die Regression des Tumors wurde in der Arbeit in 6 Status (0 - 5) bzw. 3 Regressionsgrade (I, II, III) eingeteilt.

Es konnte gezeigt werden, dass die planimetrische Volumenanalyse keinen signifikanten Vorteil gegenüber der Volumenberechnung mit Hilfe der Streckenmessung ergibt. Des Weiteren konnten keine signifikanten Unterschiede in der Kinetik des Therapieansprechens bei dem Vergleich Rezidiv- und Nicht-Rezidiv-Patient, Jungen und Mädchen, der Zuordnung zu Altersgruppen oder bei der Kombination von Alter und Geschlecht festgestellt werden. Eine definitive Aussage zu dieser Systematik lässt sich jedoch aufgrund der geringen Patientenzahlen nicht treffen und ist Gegenstand der aktuellen Forschung.

Somit zeigen die Ergebnisse der Arbeit, dass es bei der Auswertung keinen Vorteil bringt, das Volumen planimetrisch zu bestimmen und dass es aktuell noch keinen prognostisch relevanten Parameter gibt, welcher eine Aussage über die Langzeitprognose zulässt.

V. SUMMARY

The term Non-Hodgkin lymphoma (NHL) comprises all malignant diseases of the lymphatic system that cannot be attributed to Hodgkin's lymphoma. Four percent of all malignancies in Germany are NHL, the T-cell lymphoblastic lymphoma (T-LBL) being the second most common subtype in children and adolescents. Nowadays, the classification of T-LBL is still difficult and is made in cases of infestation of the bone marrow with a blast count of $< 25\%$. When blast count is $\geq 25\%$ it is considered an acute lymphoblastic leukaemia (ALL). Apart from the initial stage of the disease, a relevant parameter predicting long-term prognosis still has not been identified. The treatment of T-LBL is based on the treatment of ALL. The best result in terms of the 5-year event free survival was achieved in the trial NHL-BFM 90 and was reported at approximately 90%.

This study analyzes whether the treatment response in T-LBL is significant for the prognosis. Furthermore, the long-term survival was examined depending on the initial age, sex, and a combination of age and gender.

Measurements of the volume were performed on CT and MRI images of 58 T-LBL patients with a mediastinal tumor from the study EURO-LB 02, which were collected and provided by the NHL-BFM study center. Initial imaging results and data recorded on days 8, 15 and 33 were evaluated using ViewForum (digital planimetry), a planimeter (analog planimeter) or a distance measurement for calculating the volume of spheroids. In addition to the initial tumor size, patients' records were examined for B symptoms, CM or CNS infiltration and recurrence rate within 24 months post-observation. The regression of the tumor was divided into six statuses (0-5) and respectively in 3 regression levels (I, II, III).

Planimetric volume analysis shows no significant difference compared to the volume calculated by using the distance measurement in our study. Furthermore, there were no significant differences in the kinetics of the treatment response when comparing a recurrence and a non-recurrence-patient, boys and girls, age groups or the combination of age and gender. Due to the small number of patients there is no definitive conclusion about a specific factor to detect patients with a better outcome earlier. Therefore further studies with a larger number of patients, e.g. multi-center studies are required.

Consequently, the results of the study show that determining the volume by planimetry does not benefit the evaluation and that there is no parameter which allows a conclusion about the long-term prognosis.

VI. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	=	Abbildung
AIDS	=	Acquired immunodeficiency syndrome
ALL	=	Akute lymphatische Leukämie
az	=	Allgemeinzustand
BFM	=	Berlin-Frankfurt-Münster
B-Sym.	=	B-Symptomatik
°C	=	Grad Celsius
CD	=	Compact Disc
cm	=	Zentimeter
COG	=	Children`s Oncology Group
COMP	=	Cyclophosphamid, Vincristin, Methotrexat, Prednison
CT	=	Computertomograph
E. coli	=	Escherichia coli
EFS	=	event free survival
EGIL	=	European Group for the Immunological Characterization of Leukemias
EICNHL	=	European Intergroup Cooperation Non Hodgkin Lymphom
FAB	=	French- American- British
FDG	=	Fluor-2-Desoxy-D-Glukose
GFR	=	Glomeruläre Filtrationsrate
HIV	=	Humanes Immundefizienz Virus
HL	=	Hodgkin-Lymphom
IARC	=	International Agency for Research on Cancer
iu/L	=	international units pro Liter
i.v.	=	intravenös
ki0,8,15,33dat	=	Kontrolldaten 0, 8, 15, 33
KM	=	Knochenmark
KOF	=	Körperoberfläche
LBL	=	Lymphoblastische Lymphome
LDH	=	Laktatdehydrogenase
LK	=	Lymphknoten
mg	=	Milligramm
mg/dl	=	Milligramm/Deziliter
mg/m ²	=	Milligramm pro Quadratmeter
mg/m ² /d	=	Milligramm pro Quadratmeter pro Tag

mm	=	Millimeter
ml	=	Milliliter
MRT	=	Magnetresonanztomogramm
mSv	=	Millisievert
MTX	=	Methotrexat
n	=	Patientenzahl
NHL	=	Non-Hodgkin-Lymphom
NPV	=	Negativer prädiktiver Wert
P#	=	Patientennummer
p.a.	=	posterior anterior
PET	=	Positronenemissionstomograph
PPV	=	positiver prädiktiver Wert
REAL	=	Revised European-American Classif. of Lymphoid Neoplasms
regid.	=	Registriernummer
Rez.	=	Rezidiv
RF	=	Raumforderung
SCT	=	Stammzelltransplantation
sex	=	Geschlecht
SLD	=	Schichtdicke
T-LBL	=	T- Zell- Lymphoblastische Lymphome
U/L	=	Units/Liter
U/m ²	=	Units/m ²
WBC	=	White Blood Cell Count
WHO	=	World-Health-Organization
ZNS	=	Zentrales Nervensystem
µL	=	Mikroliter
≤	=	kleiner oder gleich
<	=	kleiner als
≥	=	größer oder gleich
>	=	größer als
∅	=	Durchschnitt
♀	=	weibliches Geschlecht
♂	=	männliches Geschlecht

VII. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Tabelle 1: Verteilung der NHL-Subtypen in der NHL-BFM-Studie von 2002 (Seite 2)
- Tabelle 2: Gliederung der NHL nach St. Jude (73) (Seite 5)
- Tabelle 3: Zuordnung der prozentualen Tumorregression zu den einzelnen Stadien und Regressionsgraden (Seite 17)
- Tabelle 4: Anzahl der Patienten zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten (Seite 27)
- Tabelle 5: Anzahl der Patienten in den jeweiligen Untersuchungszeiträumen (Seite 28)
- Tabelle 6: Übersicht über das untersuchte Patientenkollektiv (Seite 29)
- Tabelle 7: Tabellarische Darstellung der Regressionsgrade I, II, III und der Stadien 0, 1, 2, 3, 4, 5 mittels Planimetrie und Streckenmessung (Seite 33)
- Tabelle 8: Messdaten in Bezug auf Maximal-, Minimal-, Median- und Durchschnittswerte (Seite 34)
- Tabelle 9: Korrelation des initialen Tumorzvolumens zum Alter (Seite 35)
- Tabelle 10: Abhängigkeit der Tumorreduktion vom Geschlecht und Alter der Patienten (Seite 37)
- Tabelle 11: Abhängigkeit der Tumorreduktion von Geschlecht und Alter zu unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten (Seite 38)
- Tabelle 12: Tabellarische Darstellung der Patienten ohne Rezidiv (Seite 39)
- Tabelle 13: Tabellarische Darstellung der Patienten mit Rezidiv (Seite 39)
- Tabelle 14: Übersicht über das 5 Jahres EFS in Zusammenhang mit klinischen Parametern (Seite 51)
- Tabelle 15: Zusammenfassung der Patientendaten (Seite 76 - 77)
- Tabelle 16: Tabellarische Übersicht über die mit Hilfe der Streckenmessung und der Planimetrie ermittelten Ausgangs- und Regressionsdaten (Seite 79 - 80)
- Tabelle 17: Einzelaufzählung aller Patienten mit entsprechendem Untersuchungsdatum und Tag nach Therapiebeginn (Seite 84 - 85)
- Tabelle 18: Tabellarische Darstellung der Untersuchungszeitpunkte/ -zeiträume in Kombination in Bezug auf maximale, minimale, durchschnittliche und mediane Tumorgröße / Tumorreduktion mittels Planimetrie (Seite 86 - 87)
- Tabelle 19: Tabellarische Darstellung der Untersuchungszeitpunkte/ -zeiträume in Kombination in Bezug auf maximale, minimale, durchschnittliche und mediane Tumorgröße / Tumorreduktion mittels Streckenmessungen (Seite 88 - 89)
- Tabelle 20: Tabellarischer Vergleich der Patienten mit und ohne Rezidiv in Bezug auf ihre maximale, minimale, durchschnittliche und mediane Tumorregression in verschiedenen Zeiträumen (Seite 90 - 91)

- Abb. 1: Schematische Darstellung des Induktionsprotokolls Ia (Seite 16)
- Abb. 2: CT-Schnitt einer mediastinalen RF bei einem Patienten mit T-LBL (Seite 19)
- Abb. 3: CT-Schnitt einer mediastinalen RF bei einem Patienten mit T-LBL und Volumenbestimmung mittels eines Rotationsellipsoiden (Seite 21)
- Abb. 4: CT-Schnitt einer mediastinalen RF bei einem Patienten mit T-LBL und Volumenbestimmung mittels Planimetrie (Seite 22)
- Abb. 5: Bild eines Original Planimeters (Seite 24)
- Abb. 6: Planimeter mit Benennung der Einzelstrukturen (Seite 24)
- Abb. 7: Vergleich von Planimetrie und Streckenmessung im Verlauf (Seite 30)
- Abb. 8: Korrelation der Volumina aus Planimetrie und Streckenmessung (Seite 31)
- Abb. 9: Planimetrisch erhobene Tumorregression im Verlauf (Seite 32)
- Abb. 10: Graphische Darstellung der Maximal-, Minimal-, Durchschnitts- und Medianwerte in den verschiedenen Untersuchungszeiträumen (Seite 34)
- Abb. 11: Tumorreduktion initial und an Tag 33 bei verschiedenen Altersgruppen (Seite 36)
- Abb. 12: Tumorreduktion im Vergleich weiblicher und männlicher Patienten in den einzelnen Untersuchungszeiträumen (Seite 37)
- Abb. 13: Abhängigkeit der Tumorreduktion von Geschlecht und Alter zu unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten (Seite 38)
- Abb. 14: Mediane Tumorregression der Patienten mit / ohne Rezidiv (Seite 40)
- Abb. 15: Durchschnittliche Tumorregression der Patienten mit / ohne Rezidiv (Seite 41)
- IX.1: Therapieregime zur initialen Behandlung bei T-LBL (Seite 78)
- IX.2: Therapieregime nach Abschluss des Protokoll 1 (Protokoll M) (Seite 78)
- IX.3: Einteilung von B- und T-Zell-Lymphomen nach der WHO-Klassifikation (2008) (Seite 81 - 83)

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 **Abromowitch M, Sposto R, Perkins S, Zwick D, Siegel S, Finlay J, Cairo MS; Children's Oncology Group.:** Shortened intensified multi-agent chemotherapy and non-cross resistant maintenance therapy for advanced lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: report from the Children's Oncology Group. *Br J Haematol.* 2008 Oct;143(2):261-7. Epub 2008 Aug 28.
- 2 **Allen-Auerbach M, Quon A, Weber WA, Obrzut S, Crawford T, Silverman DH, Ratib O, Phelps ME, Czernin J.:** Comparison between 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography hardware fusion for staging of patients with lymphoma. *Mol Imaging Biol.* 2004 Nov-Dec; 6(6):411-6.
- 3 **Alzen G.:** Volumenbestimmung mit Ultraschall an isolierten Nieren. Dissertation Mainz 1977
- 4 **Alzen G, Gutjahr P, Weitzel D.:** Ultraschalluntersuchungen von Wilms-Tumoren Stadium II-V während der präoperativen Therapie. *Klin. Pädiat.* 192 (1980) 117-122
- 5 **Amylon, M. D., Shuster, J., Pullen, J., Berard, C., Link, M. P., Wharam, M., Katz, J., Yu, A., Laver, J., Ravindranath, Y., et al. (1999):** Intensive high-dose asparaginase consolidation improves survival for pediatric patients with T cell acute lymphoblastic leukemia and advanced stage lymphoblastic lymphoma: a Pediatric Oncology Group study. *Leukemia* 13, 335-342.
- 6 **Anderson JR, Wilson JF, Jenkin DT, Meadows AT, Kersey J, Chilcote RR, Coccia P, Exelby P, Kushner J, Siegel S, Hammond D.:** 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.* 1983 Mar 10;308(10):559-65.
- 7 **Bacha EA, Chapelier AR, Macchiarini P, Fadel E, Dartevielle PG.:** Surgery for invasive primary mediastinal tumors. *Ann Thorac Surg.* 1998 Jul;66(1):234-9.
- 8 **Bangerter M, Moog F, Buchmann I, Kotzerke J, Griesshammer M, Hafner M, Elsner K, Frickhofen N, Reske SN, Bergmann L.:** Whole-body 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for accurate staging of Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 1998 Oct;9(10):1117-22.
- 9 **Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A, van't Veer MB.:** Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia.* 1995 Oct;9(10):1783-6.
- 10 **Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, Greenberg M, Bunin G, Fossati-Bellani F, Meadows AT.:** Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 1996 Mar 21;334(12):745-51.
- 11 **Bienemann K, Burkhardt B, Modlich S, Meyer U, Möricke A, Bienemann K, Mauz-Körholz C, Escherich G, Zimmermann M, Körholz 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.* 2011 Nov;155(4):468-76.

- 12 **Borowitz, M., and Chan, J. (2008a):** B lymphoblastic leukemia/lymphoma, not otherwise specified In WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H, Thiele J, and Vardiman J., eds. (Lyon: International Agency for Research on Cancer), pp. 168-170. 40
- 13 **Borowitz, M., and Chan, J. (2008b):** T lymphoblastic leukemia/lymphoma. In WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H, Thiele J, and Vardiman J, eds. (Lyon: International Agency for Resarchon Cancer), pp. 176-178.
- 14 **Brennan DD, Gleeson T, Coate LE, Cronin C, Carney D, Eustace SJ.:** A comparison of whole-body MRI and CT for the staging of lymphoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2005 Sep;185(3):711-6.
- 15 **Brepoels L, Stroobants S, Verhoef G.:** PET and PET/CT for response evaluation in lymphoma: current practice and developments. *Leuk Lymphoma.* 2007 Feb;48(2):270-82.
- 16 **Brice P, Rain JD, Frija J, Miaux Y, Marolleau JP, Tredaniel J, Ferme C, Hennequin C, Gisselbrecht C.:** Residual mediastinal mass in malignant lymphoma: value of magnetic resonance imaging and gallium scan. *Nouv Rev Fr Hematol.* 1993 Aug;35(4):457-61.
- 17 **Büsing KA, Schönberg SO, Brade J, Wasser K. (2012):** Impact of blood glucose, diabetes, insulin, and obesity on standardized uptake values in tumors and healthy organs on (18)F-FDG PET/CT. *Nucl Med Biol.* 2013 Feb;40(2): 206-13. doi: 10.1016/j.nucmedbio. 2012.10.014. Epub 2012 Dec 8.
- 18 **Burkhardt, B., Zimmermann, M., Oschlies, I., Niggli, F., Mann, G., Parwaresch, R., Riehm, H., Schrappe, M., and Reiter, A. (2005):** The impact of age and gender on biology, clinical features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence. *BrJ Haematol* 131, 39-49.
- 19 **Burkhardt B, Woessmann W, Zimmermann M, Kontny U, Vormoor J, Doerffel W, Mann G, Henze G, Niggli F, Ludwig WD, Janssen D, Riehm H, Schrappe M, Reiter A. (2006):** Impact of cranial radiotherapy on central nervous system prophylaxis in children and adolescents with central nervous system-negative stage III or IV lymphoblastic lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006 Jan 20;24(3):491-9.
- 20 **Burkhardt, B., Moericke, A., Klapper, W., Greene, F., Salzburg, J., Damm-Welk, C., Zimmermann, M., Strauch, K., Ludwig, W. D., Schrappe, M., and Reiter, A. (2008):** Pediatric precursor T lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma: Differences in the common regions with loss of heterozygosity at chromosome 6q and their prognostic impact. *LeukLymphoma* 49, 451-461.
- 21 **Burkhardt B, Oschlies I, Klapper W, Zimmermann M, Meinhardt A, Landmann E, Woessmann W, Mann G, Niggli F, Schrappe M, Reiter A. (2009a):** Non-Hodgkin Lymphoma in Adolescents: Experiences in 378 adolescent NHL patients treated according to pediatric NHL-BFM protocols. *Blood,* Nov 2009; 114: 102 (abstract).
- 22 **Burkhardt, B., Reiter, A., Landmann, E., Lang, P., Lassay, L., Dickerhoff, R., Lakomek, M., Henze, G., and von Stackelberg, A. (2009b):** Poor Outcome for Children and Adolescents With Progressive Disease or Relapse of Lymphoblastic Lymphoma: A Report From the Berlin-Frankfurt-Muenster Group. *J Clin Oncol* 27, 3363-3369.

- 23 **Burkhardt B, Oschlies I, Klapper W, Zimmermann M, Woessmann W, Meinhardt A, Landmann E, Attarbaschi A, Niggli F, Schrappe M, Reiter A.:** Non-Hodgkin's lymphoma in adolescents: experiences in 378 adolescent NHL patients treated according to pediatric NHL-BFM protocols. *Leukemia*. 2011 Jan;25(1):153-60. doi: 10.1038/leu.2010.245. Epub 2010 Oct 29.
- 24 **Canini R, Battista G, Monetti N, Pisi P, Fanti S, Zinzani PL, Zompatori M, Bendandi M, Gherlinzoni F, Corinaldesi A.:** Bulky mediastinal lymphomas: role of magnetic resonance and SPECT-Ga-67 in the evaluation of residual masses. *Radiol Med*. 1995 Oct;90(4):448-56.
- 25 **Carr R, Barrington SF, Madan B, O'Doherty MJ, Saunders CA, van der Walt J, Timothy AR.:** Detection of lymphoma in bone marrow by whole-body positron emission tomography. *Blood*. 1998 May 1;91(9):3340-6.
- 26 **Chen JL, Osborne BM, Butler JJ.:** Residual fibrous masses in treated Hodgkin's disease. *Cancer*. 1987 Aug 1;60(3):407-13.
- 27 **Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, Coiffier B, Fisher RI, Hagenbeek A, Zucca E, Rosen ST, Stroobants S, Lister TA, Hoppe RT, Dreyling M, Tobinai K, Vose JM, Connors JM, Federico M, Diehl V; International Harmonization Project on Lymphoma.:** Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007 Feb 10;25(5):579-86. Epub 2007 Jan 22.
- 28 **Cheson BD.:** New response criteria for lymphomas in clinical trials. *Ann Oncol*. 2008 Jun;19 Suppl 4:iv35-8.
- 29 **Cortelazzo S, Ponzoni M, Ferreri AJ, Hoelzer D.:** Lymphoblastic lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011 Sep;79(3):330-43. Epub 2011 Jan 26.
- 30 **Crist WM, Shuster JJ, Falletta J, Pullen DJ, Berard CW, Vietti TJ, Alvarado CS, Roper MA, Prasthofer E, Grossi CE.:** Clinical features and outcome in childhood T-cell leukemia-lymphoma according to stage of thymocyte differentiation: a Pediatric Oncology Group Study. *Blood*. 1988 Dec;72(6):1891-7.
- 31 **Dahl, G. V., Rivera, G., Pui, C. H., Mirro, J., Jr., Ochs, J., Kalwinsky, D. K., Abromowitch, M., Look, A. T., and Murphy, S. B. (1985):** A novel treatment of childhood lymphoblastic non- Hodgkin's lymphoma: early and intermittent use of teniposide plus cytarabine. *Blood* 66, 1110-1114.
- 32 **de-Thé G.:** Epstein-Barr virus and Burkitt's lymphoma worldwide: the causal relationship revisited. *IARC Sci Publ*. 1985;(60):165-76.
- 33 **de Wit M, Bohuslavizki KH, Buchert R, Bumann D, Clausen M, Hossfeld DK.:** 18FDG-PET following treatment as valid predictor for disease-free survival in Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2001 Jan;12(1):29-37.
- 34 **Dittmann H, Sokler M, Kollmannsberger C, Dohmen BM, Baumann C, Kopp A, Bares R, Claussen CD, Kanz L, Bokemeyer C.:** Comparison of 18FDG-PET with CT scans in the evaluation of patients with residual and recurrent Hodgkin's lymphoma. *Oncol Rep*. 2001 Nov-Dec;8(6):1393-9.

- 35 Doetsch G:** Das Eulersche Prinzip. Randwertprobleme der Wärmeleitungstheorie und physikalische Deutung der Integralrechnung der Thetafunktion. Annali della Scuola Normale Superiore di Pisa, Classe di Scienze 2e serie, tome 2, n°3 (1933), p. 325-342.
- 36 Drings P et.al.:** Das nicht kleinzellige Bronchialkarzinom. Dtsch Ärztebl 85 (1988),1469-1472
- 37 Eden, O. B., Hann, I., Imeson, J., Cotterill, S., Gerrard, M., and Pinkerton, C. R. (1992):** Treatment of advanced stage T cell lymphoblastic lymphoma: results of the United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG) protocol 8503. BrJHaematol 82, 310-316.
- 38 Einsiedel, H. G., von Stackelberg, A., Hartmann, R., Fengler, R., Schrappe, M., Janka-Schaub, G., Mann, G., Hahlen, K., Gobel, U., Klingebiel, T., et al. (2005):** Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Munster Group 87. J Clin Oncol 23, 7942-7950.
- 39 Epstein MA, Achong BG, Barr YM.:** Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. 1964 Mar 28;1(7335):702-3.
- 40 Otto Forster:** Analysis 3. Integralrechnung im R^n mit Anwendungen. 3. Aufl. Vieweg-Verlag, 1996. ISBN 3-528-27252-X
- 41 Friedberg JW, Fischman A, Neuberg D, Kim H, Takvorian T, Ng AK, Mauch PM, Canellos GP, van den Abbeele AD.:** FDG-PET is superior to gallium scintigraphy in staging and more sensitive in the follow-up of patients with de novo Hodgkin lymphoma: a blinded comparison. Leuk Lymphoma. 2004 Jan;45(1):85-92.
- 42 Front D, Bar-Shalom R, Epelbaum R, Haim N, Ben-Arush MW, Ben-Shahar M, Gorenberg M, Kleinhaus U, Parmett S, Kolodny GM, et al.:** Early detection of lymphoma recurrence with gallium-67 scintigraphy. J Nucl Med. 1993 Dec;34(12):2101-4.
- 43 Gross TG, Hale GA, He W, Camitta BM, Sanders JE:** Hematopoietic stem cell transplantation for refractory or recurrent non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents. Biol Blood Marrow Transplant. 2010 Feb;16(2):223-30.
- 44 Guay C, Lépine M, Verreault J, Bénard F.:** Prognostic value of PET using 18F-FDG in Hodgkin's disease for posttreatment evaluation. J Nucl Med. 2003 Aug;44(8):1225-31.
- 45 Hardell E, Eriksson M, Lindström G, Van Bavel B, Linde A, Carlberg M, Liljegren G.:** Case-control study on concentrations of organohalogen compounds and titers of antibodies to Epstein-Barr virus antigens in the etiology of non-Hodgkin lymphoma. Leuk Lymphoma. 2001 Aug;42(4):619-29.
- 46 Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, Gatter KC, et al.:** A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood. 1994 Sep 1;84(5):1361-92.

- 47 **Hoelzer D, Gökbüget N, Digel W, Faak T, Kneba M, Reutzel R, Romejko-Jarosinska J, Zwolinski J, Walewski J.:** Outcome of adult patients with T-lymphoblastic lymphoma treated according to protocols for acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2002 Jun 15;99(12):4379-85.
- 48 **Hoelzer, D., and Gokbuget, N. (2009):** T-cell lymphoblastic lymphoma and T-cell acute lymphoblastic leukemia: a separate entity? *Clin Lymphoma Myeloma* 9 Suppl 3, S214-221.
- 49 **Hueltenschmidt B, Sautter-Bihl ML, Lang O, Maul FD, Fischer J, Mergenthaler HG, Bihl H.:** Whole body positron emission tomography in the treatment of Hodgkin disease. *Cancer*. 2001 Jan 15;91(2):302-10.
- 50 **Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Berthelsen AK, Keiding S, D'Amore F, Boesen AM, Roemer L, Specht L.:** Positron emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2006 Apr;91(4):482-9.
- 51 **Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Belhocine T, Hustinx R, Rigo P, Fillet G.:** Early detection of relapse by whole-body positron emission tomography in the follow-up of patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol*. 2003 Jan;14(1):123-30.
- 52 **Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, Fillet G.:** Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. *Blood*. 1999 Jul 15;94(2):429-33.
- 53 **Jerusalem G, Hustinx R, Beguin Y, Fillet G.:** Evaluation of therapy for lymphoma. *Semin Nucl Med*. 2005 Jul;35(3):186-96.
- 54 **Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS et al.:** Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus recommendations of the Imaging Subcommittee of the International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 571-578.
- 55 **Juweid ME, Wiseman GA, Vose JM, Ritchie JM, Menda Y, Wooldridge JE, Mottaghy FM, Rohren EM, Blumstein NM, Stolpen A, Link BK, Reske SN, Graham MM, Cheson BD.:** Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop Criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol*. 2005 Jul 20;23(21):4652-61. Epub 2005 Apr 18.
- 56 **Kaatsch, P.:** Deutsches Kinderkrebsregister: Eine international angesehene Datenquelle, *Dtsch Arztebl* 2005; 102(20): A-1421 / B-1192 / C-1130
- 57 **Kaatsch, P., and Spix, C.:** German Childhood Cancer Registry, Annual Report 2006/07, Mainz, Germany: German Childhood Cancer Registry.
- 58 **Katz OB, Ben Barak A, Abrahami G, Arad N, Burstein Y, Dvir R, Fischer S, Kapelushnik J, Kaplinsky H, Toren A, Vilch-Revel S, Weintraub M, Yaniv I, Linn S, Futerman B, Ben-Arush MW.:** Treatment of T cell lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: Israel Society of Pediatric Hematology Oncology retrospective study. *Isr Med Assoc J*. 2011 Mar;13(3):161-5.

- 59 **King SC, Reiman RJ, Prosnitz LR.:** Prognostic importance of restaging gallium scans following induction chemotherapy for advanced Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 1994 Feb;12(2):306-11.
- 60 **Körholz D, Claviez A, Hasenclever D, Kluge R, Hirsch W, Kamprad F, Dörffel W, Wickmann L, Papsdorf K, Dieckmann K, Kahn T, Mauz-Körholz C, Dannenberg C, Pötter R, Brosteanu O, Schellong G, Sabri O.:** The concept of the GPOH-HD 2003 therapy study for pediatric Hodgkin's disease: evolution in the tradition of the DAL/GPOH studies. *Klin Padiatr.* 2004 May-Jun;216(3):150-6.
- 61 **Lennert K, Stein H, Kaiserling E.:** Cytological and functional criteria for the classification of malignant lymphomata. *Br J Cancer Suppl.* 1975 Mar;2:29-43.
- 62 **Leung, W., Sandlund, J. T., Hudson, M. M., Zhou, Y., Hancock, M. L., Zhu, Y., Ribeiro, R. C., Rubnitz, J. E., Kun, L. E., Razzouk, B., et al. (2001):** Second malignancy after treatment of childhood non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 92, 1959-1966.
- 63 **Lukes RJ., Collins RD. (1975):** New approaches to the classification of the lymphomas. *Br J Cancer* 31 (suppl. II):1-28.
- 64 **Maitra A, McKenna RW, Weinberg AG, Schneider NR, Kroft SH.:** Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma. A study of nine cases lacking blood and bone marrow involvement and review of the literature. *Am J Clin Pathol.* 2001 Jun;115(6):868-75.
- 65 **Markman M.:** Mediastinal fibrosis simulating residual Hodgkin's disease. *Am J Med Sci.* 1984 Jan-Feb;287(1):40-2.
- 66 **Meinert R, Schüz J, Kaletsch U, Kaatsch P, Michaelis J.:** Leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in childhood and exposure to pesticides: results of a register-based case-control study in Germany. *Am J Epidemiol.* 2000 Apr 1;151(7):639-46; discussion 647-50.
- 67 **Mendenhall NP.:** Diagnostic Procedures and Guidelines for the Evaluation and Follow-up of Hodgkin's Disease. *Semin Radiat Oncol.* 1996 Jul;6(3):131-145.
- 68 **Mitchell, C. D., Gordon, I., and Chessells, J. M. (1986):** Clinical, haematological, and radiological features in T-cell lymphoblastic malignancy in childhood. *ClinRadiol* 37, 257-261.
- 69 **Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, Gadner H, Odenwald E, Harbott J, Ludwig WD, Riehm H, Schrappe M.:** Prognostic impact of age in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: data from the trials ALL-BFM 86, 90, and 95. *Klin Padiatr.* 2005 Nov-Dec;217(6):310-20.
- 70 **Moog F, Bangerter M, Kotzerke J, Guhlmann A, Frickhofen N, Reske SN.:** 18-F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography as a new approach to detect lymphomatous bone marrow. *J Clin Oncol.* 1998 Feb;16(2):603-9.
- 71 **Müller-Wehrich S, Henze G, Jobke A, Kornhuber B, Langermann HJ, Lasson U, Ludwig R, Ritter J, Schellong G, Stollmann B, Treuner J, Riehm H.:** BFM study 1975/81 for treatment of non-Hodgkin lymphoma of high malignancy in children and adolescents. *Klin Padiatr.* 1982 Jul-Aug;194(4):219-25.

- 72 **Müller-Wehrich S, Beck J, Henze G, Jobke A, Kornhuber B, Lampert F, Ludwig R, Prindull G, Schellong G, Spaar HJ, et al.:** 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.* 1984 May-Jun;196(3):135-42.
- 73 **Murphy SB:** Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkins-lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin Oncol* 1980, 7: 332
- 74 **Nakamura S.:** Overview of 2008 WHO Classification of Malignant Lymphoma. *Rinsho Byori.* 2010 Nov;58(11):1105-11.
- 75 **Nathwani BN.:** A critical analysis of the classifications of non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer.* 1979 Aug;44(2):347-84.
- 76 **Naumann R, Vaic A, Beuthien-Baumann B, Bredow J, Kropp J, Kittner T, Franke WG, Ehninger G.:** Prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual mass in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol.* 2001 Dec;115(4):793-800.
- 77 **Neth O, Seidemann K, Jansen P, Mann G, Tiemann M, Ludwig WD, Riehm H, Reiter A.:** Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma in childhood and adolescence: clinical features, treatment, and results in trials NHL-BFM 86 and 90. *Med Pediatr Oncol.* 2000 Jul;35(1):20-7.
- 78 **Nyman R, Forsgren G, Glimelius B.:** Long-term follow-up of residual mediastinal masses in treated Hodgkin's disease using MR imaging. *Acta Radiol.* 1996 May;37(3 Pt 1):323-6.
- 79 **Nyman R, Rehn S, Glimelius B, Hagberg H, Hemmingsson A, Jung B.:** Magnetic resonance imaging for assessment of treatment effects in mediastinal Hodgkin's disease. *Acta Radiol.* 1987 Mar-Apr;28(2):145-51.
- 80 **Panizo C, Pérez-Salazar M, Bendandi M, Rodríguez-Calvillo M, Boán JF, García-Velloso MJ, Richter J, Rocha E.:** Positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for the evaluation of residual Hodgkin's disease mediastinal masses. *Leuk Lymphoma.* 2004 Sep;45(9):1829-33.
- 81 **Patte C, Kalifa C, Flamant F, Hartmann O, Brugières L, Valteau-Couanet D, Bayle C, Caillaud JM, Lemerle J.:** Results of the LMT81 protocol, a modified LSA2L2 protocol with high dose methotrexate, on 84 children with non-B-cell (lymphoblastic) lymphoma. *Med Pediatr Oncol.* 1992;20(2):105-13.
- 82 **Percy, C. L., Smith, M. A., Linet, M., Lynn, A., Ries, L. A. G., Friedman, D., and Gruney, J. G. (1999):** Lymphomas and Reticuloendothelial Neoplasms. In *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995*, Bethesda: National Cancer Institute, SEER Program, pp. 35-49.
- 83 **Pillon, M., Piglione, M., Garaventa, A., Conter, V., Giuliano, M., Arcamone, G., Mura, R., Cellini, M., D'Amore, E. S., Varotto, S., et al. (2009):** Long-term results of AIEOP LNH-92 protocol for the treatment of pediatric lymphoblastic lymphoma: A report of the Italian Association of pediatric hematology and oncology. *Pediatr Blood Cancer* 53, 953-959.

- 84 **Pui CH, Crist WM, Look AT:** Biology and clinical significance of cytogenetic abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1990 Oct 15;76(8):1449-63.
- 85 **Rahmouni A, Tempany C, Jones R, Mann R, Yang A, Zerhouni E.:** Lymphoma: monitoring tumor size and signal intensity with MR imaging. *Radiology*. 1993 Aug;188(2):445-51.
- 86 **Reiter A, Burkhardt B, Zimmermann M, Landmann E, Meyer U, Klapper W, Wrobel G, Rosolen A, Escherich G, Mann G, Beishuizen A, Mellgren K, Wynn R, Patte C, Bertrand Y:** Results of the European intergroup trial EURO-LB02 on lymphoblastic lymphoma (LBL) in children/ adolescents. *Br. J. Haematol.*, 2012; 159, (Suppl. 1), 1-73
- 87 **Reiter, A., Schrappe, M., Ludwig, W. D., Hiddemann, W., Sauter, S., Henze, G., Zimmermann, M., Lampert, F., Havers, W., and Niethammer, D. (1994):** Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. *Blood* 84, 3122-3133.
- 88 **Reiter, A., Schrappe, M., Parwaresch, R., Henze, G., Muller-Weihrich, S., Sauter, S., Sykora, K. W., Ludwig, W. D., Gadner, H., and 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. *JClinOncol* 13, 359-372.
- 89 **Reiter, A., Schrappe, M., Ludwig, W. D., Tiemann, M., Parwaresch, R., Zimmermann, M., Schirg, E., Henze, G., Schellong, G., Gadner, H., and Riehm, H. (2000):** Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report. *Blood* 95, 416-421.
- 90 **Reiter, A., Mann, G., Parwaresch, R.:** Pädiatrische Hämatologie und Onkologie: Sektion IV, Springer Verlag 2006, Kapitel 63.2 Seite 732-751, 2006
- 91 **Riehm H., Gadner H., Welte K. (1976):** Die West- Berliner Studie zur Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie des Kindes- Erfahrungsbericht nach 6 Jahren. *Klein Pädiat* 189: 89- 101.
- 92 **Riehm H, Reiter A, Schrappe M, Berthold F, Dopfer R, Gerein V, Ludwig R, Ritter J, Stollmann B, Henze G.:** Corticosteroid-dependent reduction of leukocyte count in blood as a prognostic factor in acute lymphoblastic leukemia in childhood (therapy study ALL-BFM 83). *Klin Padiatr*. 1987 May-Jun;199(3):151-60.
- 93 **Rigacci L, Castagnoli A, Dini C, Carpaneto A, Matteini M, Alterini R, Carrai V, Nassi L, Bernardi F, Pieroni C, Bosi A.:** 18FDG-positron emission tomography in post treatment evaluation of residual mass in Hodgkin's lymphoma: long-term results. *Oncol Rep*. 2005 Nov;14(5):1209-14.
- 94 **Sandlund, J. T., Pui, C. H., Zhou, Y., Behm, F. G., Onciu, M., Razzouk, B. I., Hijjiya, N., Campana, D., Hudson, M. M., and Ribeiro, R. C. (2009):** Effective treatment of advancedstage childhood lymphoblastic lymphoma without prophylactic cranial irradiation: results of St Jude NHL13 study. *Leukemia* 23, 1127-1130.

- 95 **Schrappé, M., Reiter, A., Ludwig, W. D., Harbott, J., Zimmermann, M., Hiddemann, W., Niemeyer, C., Henze, G., Feldges, A., Zintl, F., et al. (2000):** Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. *Blood* 95, 3310-3322.
- 96 **Seidemann, K., Henze, G., Beck, J. D., Sauerbrey, A., Kuhl, J., Mann, G., and Reiter, A. (2000):** Non-Hodgkin's lymphoma in pediatric patients with chromosomal breakage syndromes (AT and NBS): experience from the BFM trials. *AnnOncol* 11 Suppl 1, 141-145.
- 97 **Shepherd, S. F., A'Hern, R. P., and Pinkerton, C. R. (1995):** Childhood T-cell lymphoblastic lymphoma--does early resolution of mediastinal mass predict for final outcome? The United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG). *BrJ Cancer* 72, 752-756.
- 98 **Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Thomas J, Vandenberghe P, Balzarini J, De Wolf-Peeters C, Mortelmans L, Verhoef G.:** Can positron emission tomography with [(18)F]-fluorodeoxyglucose after first-line treatment distinguish Hodgkin's disease patients who need additional therapy from others in whom additional therapy would mean avoidable toxicity? *Br J Haematol.* 2001 Nov;115(2):272-8.
- 99 **Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Vandenberghe P, Maertens J, Bormans G, Thomas J, Balzarini J, De Wolf-Peeters C, Mortelmans L, Verhoef G.:** Prognostic value of pretransplantation positron emission tomography using fluorine 18-fluorodeoxyglucose in patients with aggressive lymphoma treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. *Blood.* 2003 Jul 1;102(1):53-9. Epub 2003 Feb 27.
- 100 **Sullivan, M. P., Boyett, J., Pullen, J., Crist, W., Doering, E. J., Trueworthy, R., Hvizdala, E., Ruymann, F., and Steuber, C. P. (1985):** Pediatric Oncology Group experience with modified LSA2-L2 therapy in 107 children with non-Hodgkin's lymphoma (Burkitt's lymphoma excluded). *Cancer* 55, 323-336.
- 101 **Sumi M, Ohki M, Nakamura T.:** Comparison of sonography and CT for differentiating benign from malignant cervical lymph nodes in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *AJR Am J Roentgenol.* 2001 Apr; 176(4):1019-24.
- 102 **Tesoro-Tess et. al, JD, Balzarini L, Ceglia E, et al.:** MR imaging in the initial staging of Hodgkin`s disease and non-Hodgkin lymphoma. *Eur J Radiol* 1991; 12 (2)
- 103 **Tubergen DG, Krailo MD, Meadows AT, Rosenstock J, Kadin M, Morse M, King D, Steinherz PG, Kersey JH.:** Comparison of treatment regimens for pediatric lymphoblastic non-Hodgkin's lymphoma: a Childrens Cancer Group study. *J Clin Oncol.* 1995 Jun; 13(6): 1368-76.
- 104 **Uppenkamp M, Feller AC.:** Classification of malignant lymphoma. *Onkologie.* 2002 Dec;25(6):563-70.
- 105 **Uyttebroeck A, Vanhentenrijk V, Hagemeyer A, Boeckx N, Renard M, Wlodarska I, Vandenberghe P, Depaepé P, De Wolf-Peeters C.:** Is there a difference in childhood T-cell acute lymphoblastic leukaemia and T-cell lymphoblastic lymphoma? *Leuk Leuk Lymphoma.* 2007 Sep;48(9):1745-54.

- 106 **Uyttebroeck A, Suciú S, Laureys G, Robert A, Pacquement H, Ferster A, Marguerite G, Mazingue F, Renard M, Lutz P, Rialland X, Mechinaud F, Cavé H, Baila L, Bertrand Y; Children's Leukaemia Group (CLG) of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC):** Treatment of childhood T-cell lymphoblastic lymphoma according to the strategy for acute lymphoblastic leukaemia, without radiotherapy: long term results of the EORTC CLG 58881 trial. *Eur J Cancer*. 2008 Apr;44(6):840-6. Epub 2008 Mar 14
- 107 **van Dongen JJ, Seriu T, Panzer-Grümayer ER, Biondi A, Pongers-Willems MJ, Corral L, Stolz F, Schrappe M, Maserà G, Kamps WA, Gardner H, van Wering ER, Ludwig WD, Basso G, de Bruijn MA, Cazzaniga G, Hettinger K, van der Does-van den Berg A, Hop WC, Riehm H, Bartram CR:** Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Lancet*. 1998 Nov 28;352(9142):1731-8
- 108 **von Schulthess GK, Steinert HC, Hany TF:** Integrated PET/CT: current applications and future directions. *Radiology*. 2006 Feb;238(2):405-22.
- 109 **Wachowski O, Zimmermann M, Burkhardt B, Determann O, Meyer U, Kaatsch P, Mann G, Parwaresch R, Riehm H, Schrappe M, and Reiter A:** Secondary neoplasms subsequent to Berlin-Frankfurt-Muenster (BFM) therapy of Non-Hodgkin lymphoma of childhood: significantly higher risk for patients with lymphoblastic lymphoma compared to other NHL-subtypes. *Blood* 106, 232 (abstract) (2005).
- 110 **Wehrauch MR, Re D, Scheidhauer K, Ansén S, Dietlein M, Bischoff S, Bohlen H, Wolf J, Schicha H, Diehl V, Tesch H:** Thoracic positron emission tomography using 18F- fluorodeoxyglucose for the evaluation of residual mediastinal Hodgkin disease. *Blood*. 2001 Nov 15;98(10):2930-4.
- 111 **Williams, A. H., Taylor, C. R., Higgins, G. R., Quinn, J. J., Schneider, B. K., Swansson, V., Parker, J. W., Pattengale, P. K., Chandor, S. B., Powars, D., et al. (1978):** Childhood lymphoma-leukemia. I. Correlation of morphology and immunological studies. *Cancer* 42, 171-181.
- 112 **Wollner N, Lieberman P, Exelby P, D'Angio G, Burchenal J, Fang S, Murphy ML:** Non- Hodgkin's lymphoma in children: results of treatment with LSA2-L2 protocol. *Br J Cancer Suppl*. 1975 Mar;2:337-42.
- 113 **Zaja F, Russo D, Silvestri F, Fanin R, Infanti L, Bendini M, Zuiani C, Englaro E, Cattaruzzi E, Guerra UP:** Computed tomography, magnetic resonance and gallium 67 scintigraphy for the imaging of residual lymphoma. *Haematologica*. 1995 Nov-Dec;80(6):569-71.
- 114 **Ziegler JL:** Treatment results of 54 American patients with Burkitt's lymphoma are similar to the African experience. *N Engl J Med*. 1977 Jul 14;297(2):75-80.
- 115 **Zijlstra JM, Lindauer-van der Werf G, Hoekstra OS, Hooft L, Riphagen II, Huijgens PC:** 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review. *Haematologica*. 2006 Apr;91(4):522-9.
- 116 **Zinzani PL, Magagnoli M, Chierichetti F, Zompatori M, Garraffa G, Bendandi M, Gherlinzoni F, Cellini C, Stefoni V, Ferlin G, Tura S:** The role of positron emission tomography (PET) in the management of lymphoma patients. *Ann Oncol*. 1999 Oct;10(10):1181-4.

IX. TABELLENANHANG

IX. Tabelle 15: Zusammenfassung der Patientendaten

regid: Anonymisierte Registernummer des Patienten, Rez: Rezidiv (Auftreten eines Rezidiv, bei Markierung mit einem +), sex: Geschlecht des Patienten (1 = männlich, 2 = weiblich), az: Allgemeinzustand des Patienten bei Erstuntersuchung, ki0/8/15/33dat: Daten der Untersuchungszeitpunkte, KOF: Körperoberfläche des Patienten, KM: Knochenmarksbeteiligung, ZNS: ZNS-Beteiligung, B-Sym.: bestehende B-Symptomatik (1 = negativ, 2 = positiv)

regid	Rez.	sex	az	ki0dat	ki8dat	ki15dat	ki33dat	Gewicht	Länge	KOF	Alter	KM	ZNS	B-Sym.
1097		1	1	01.02.05	12.02.05	18.02.05	09.03.05	55,1	162	1,5	14,14	1	1	1
1021		1	5	11.07.03	19.07.03	25.07.03	13.08.03	12,5	87	0,55	2,06	1	1	1
1106	+	1	3	27.05.05	08.06.05	15.06.05	04.07.05	11,2	82	0,5	0,98	1	1	1
1162	+	2	1	18.09.07	28.09.07	04.10.07	24.10.07	70	164	1,79	14,55	1	1	1
1176		1	3	28.03.08	08.04.08	15.04.08	06.05.08	25,1	133	0,96	8,93	1	1	2
1087		2	2	10.12.04	17.12.04	23.12.04	12.01.05	14,3	90	0,6	1,62	1	1	1
1089	+	2	2	12.12.04	18.12.04	23.12.04	11.01.05	39,5	135	1,22	10,62	1	1	1
1138		1	4	26.03.07	04.04.07	11.04.07	04.05.07	73,8	170	1,87	14,12	1	1	2
1100		2	5	15.03.05	23.03.05	29.03.05	19.04.05	70,8	160	1,77	16,75	1	1	1
1036		1	2	02.12.03	09.12.03	16.12.03	05.01.04	34,1	123	1,1	5,09	1	1	2
1107		2	1	27.05.05	10.06.05	17.06.05	05.07.05	28,3	134	1,03	6,83	2	1	1
1178		1	3	03.04.08	11.04.08	18.04.08	06.05.08	50,1	165	1,54	12,96	1	1	2
1183		2	2	13.06.08	25.06.08	02.07.08	21.07.08	36,5	161	1,28	13,77	2	1	1
1043	+	1	2	14.01.04	21.01.04	28.01.04	15.02.04	19,4	109	0,76	4,73	1	1	2
1179		1	3	16.04.08	24.04.08	30.04.08	19.05.08	18,6	120	0,78	6,29	2	1	2
1085		1	1	09.12.04	20.12.04	27.12.04	13.01.04	38,1	135	1,2	7,56	1	1	1
1101		1	5	17.03.05	01.04.05	08.04.05	27.04.05	31,8	129	1,07	7,08	1	1	1
1122		1	3	02.10.06	11.10.06	18.10.06	06.11.06	39,2	139	1,23	8,04	1	1	2
1167		1	3	24.12.07	02.01.08	09.01.08	27.01.08	28	133	1	8,16	1	1	1
1081		1	4	01.12.04	09.12.04	15.12.04	03.01.04	28	118	0,94	6,03	1	1	1
1078		1	1	16.08.04	23.08.04	31.08.04	17.09.04	65,5	178	1,8	16,9	1	1	1
1135		1	2	12.02.07	20.02.07	27.02.07	17.03.07	43	150	1,34	11,29	2	1	2
1168		1	2	25.12.07	04.01.08	17.01.08	04.02.08	22	120	0,85	7,73	1	1	1
1170		1	2	31.01.08	08.02.08	15.02.08	04.03.08	19	109	0,76	5,69	2	1	1
1044	+	2	5	14.01.04	22.01.04	28.01.04	16.02.04	43,1	158	1,2	9,86	1	1	2
1068		1	1	16.08.04	30.08.04	06.09.04	26.09.04	28	128	0,98	5,64	1	1	1
1007		1	3	31.05.03	06.06.03	13.06.03	02.07.03	25	116	0,85	4,07	1	1	2
1062	+	1	2	02.03.04	26.03.04	01.04.04	20.04.04	70	191	2	18,25	1	2	1
1118		1	5	07.10.05	14.10.05	21.10.05	11.11.05	11,1	91	0,53	1,94	2	1	1
1133		1	5	11.01.07	18.01.07	27.01.07	14.02.07	37,1	155	1,27	13,26	1	1	1
1181		1	1	05.06.08	14.06.08	21.06.08	09.07.08	78	181	1,98	17,52	2	1	1
1137		1	1	19.03.07	28.03.07	04.04.07	23.04.07	78	178	1,96	14,62	1	1	1
1041		1	3	07.01.04	14.01.04	22.01.04	10.02.04	60,5	170	1,7	14,29	1	1	1
1104		1	1	12.04.05	03.05.05	10.05.05	30.05.05	40	145	1,27	11,13	1	1	1
1047		2	1	20.02.04	27.02.04	05.03.04		41	143	1,27	8,2	1	1	1
1109		1	1	08.06.05	17.06.05	24.06.05	12.07.05	57,4	143	1,51	10,34	2	1	1
1151		1	5	04.07.07	12.07.07	19.07.07	06.08.07	27,7	126	1	6,33	1	1	1
1148		1	2	05.06.07	22.06.07	29.06.07	18.07.07	66,2	175	1,8	15,39	2	1	1
1153	+	1	5	27.07.07	10.08.07	17.08.07	05.09.07	11,5	85	0,51	2,06	1	1	2

regid	Rez.	sex	az	ki0dat	ki8dat	ki15dat	ki33dat	Gewicht	Länge	KOF	Alter	KM	ZNS	B-Sym.
1015		1	2	18.07.03	04.08.03	15.08.03	29.08.03	26,1	119	0,92	5,76	1	1	1
1172		2	2	20.02.08	04.03.08	11.03.08	29.03.08	52	164	1,54	13,4	1	1	1
1166	+	1	3	12.12.07	25.12.07	31.12.07	18.01.07	73	164	1,79	12,55	1	1	2
1072		1	3	10.09.04	17.09.04	24.09.04	12.10.04	36,6	138	1,1	10,44	1	1	2
1092		1	1	30.12.04	07.01.05	10.01.05	02.02.05	17,1	92	0,59	3,26	1	1	1
1164		1	1	06.12.07	14.12.07	21.12.07	08.01.08	23,6	117	0,85	5,27	1	1	1
1006		1	3	27.05.03	04.06.03	11.06.03	01.07.03	17,2	99	0,68	3,5	1	1	2
1012		2	3	03.07.03	14.07.03	21.07.03	10.08.03	64	158	1,65	10,86	1	1	1
1057	+	1	5	04.05.04	12.05.04	21.05.04	08.06.04	28	139	1,05	8,45	1	1	1
1142		1	4	02.04.07	11.04.07	19.04.07	10.05.07	39	155	1,32	11,85	1	1	2
1086		1	5	09.12.04	16.12.04	23.12.04	13.01.04	45,6	134	1,3	6,3	2	1	2
1126		1	1	07.12.06	14.12.06	21.12.06	08.01.07	74,4	183	1,94	15,97	1	1	1
1093		2	3	07.12.04	13.12.04	27.12.04	11.01.05	44,6	155	1,4	12,59	1	1	1
1119	+	1	3	14.10.05	21.10.05	27.10.05	14.11.05	14,5	105	0,66	2,25	1	1	2
1165		1	2	22.11.07	19.12.07	28.12.07	18.01.08	35,7	149	1,24	12,32	1	1	1
1029		1	2	15.10.03	27.10.03	03.11.03	21.11.03	25,5	128	0,96	4,79	2	1	1
1094		2	1	14.01.05	25.01.05	01.02.05	21.02.05	81	170	1,92	14,37	1	1	1
1090		2	3	14.12.04	21.12.04	30.12.04	21.01.05	36,9	150	1,24	10,37	1	1	1
1076		1	5	20.10.04	29.10.04	05.11.04	25.11.04	67	175	1,8	13,12	1	1	1

IX.1: Therapieregime zur initialen Behandlung bei T-LBL

Die Therapie der T-LBL im Induktionsprotokoll I bis zum Tag 33 basierte auf der Gabe von Prednison, Vincristin, Daunorubicin, *E. coli* Asparaginase und Methotrexat. Die Dosierung erfolgte gemäß Studienprotokoll nach dem jeweiligen Alter. Dabei wurde Prednison als einziges der oben genannten Medikamente täglich gegeben und das in einer Dosierung von 60 mg/m^2 bis zum 30. Tag nach Therapiebeginn (i.v. oder oral). Danach erfolgte eine Reduktion der Gabe bis zum 38. Tag. Die Gabe von Vincristin erfolgte i.v. über einen Zeitraum von einer Stunde in einer Konzentration von $1,5 \text{ mg/m}^2$ an den Tagen 8, 15, 22 und 29. Daunorubicin wurde ebenfalls i.v. über den Zeitraum einer Stunde verabreicht. Die Konzentration belief sich dabei auf 30 mg/m^2 an den Tagen 8, 15, 22 und 29. *E. coli* Asparaginase wurde i.v. an den Tagen 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 und 33 in einer Konzentration von 10.000 U/m^2 über eine Stunde verteilt gegeben. Methotrexat wurde als einziges Medikament intrathekal und in Abhängigkeit vom Alter des Patienten gegeben. Die Gabe erfolgte an den Tagen 1, 12 und 33 sowie an den Tagen 18 und 27 im Falle einer ZNS-Beteiligung. Bei Kindern unter einem Jahr betrug die Dosierung dabei jeweils 6 Milligramm (mg), bei Kindern zwischen 1 und 2 Jahren 8 mg, zwischen 2 und 3 Jahren 10 mg und bei Kindern, welche älter als 3 Jahre waren es 12 mg. Weitere Medikamente die zur Verfügung standen waren Cyclophosphamid (i.v., 1000 mg/m^2 über eine Stunde verteilt), Cytarabin (i.v., 75 mg/m^2) und 6-Mercaptopurin (oral, 60 mg/m^2).

IX.2: Therapieregime nach Abschluss des Protokoll 1 (Protokoll M)

Die Therapie der T-LBL im Protokoll M beginnt 2 Wochen nach Komplettierung des Protokoll I und basiert auf der Gabe von 6 Mercaptopurin, Methotrexat und Leucovorin. Dabei erfolgt die Gabe von $25 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ über einen Zeitraum von 56 Tagen täglich. Methotrexat wird zum einen an den Tagen 8, 22, 36 und 50 über einen Zeitraum von 24 Stunden in einer Dosierung von 5 mg/m^2 i.v. gegeben, zum anderen altersadaptiert zwei Stunden nach Beginn der i.v.-Gabe (< 1 Jahr: 6 mg; 1 - < 2 Jahre: 8 mg; 2 - < 3 Jahre: 10 mg; > 3 Jahre: 12 mg) intrathekal injiziert. Das Medikament Leucovorin wird im Anschluss (42, 48, 54 Stunden) an die Methotrexatinfusion in einer Dosierung von 15 mg/m^2 verabreicht.

IX. Tabelle 16: Tabellarische Übersicht über die mit Hilfe der Streckenmessung und der Planimetrie ermittelten Ausgangs- und Regressionsdaten

Zusammenfassung der erhobenen Tumolvolumina in Milliliter (ml). Dabei gibt die erste Spalte eine Übersicht über die Patientenummer (vierstelliger Zahlencode zur Anonymisierung der Patienten), die zweite Spalte zeigt das initiale Tumorumfang zwischen Tag 0 - 3, welches mit Hilfe der Planimetrie ermittelt wurde, während es in Spalte drei mit Hilfe der Streckenmessung ermittelt wurde. Die Spalten vier, sechs und acht geben dann den Tumorrest im Verlauf zwischen den Zeiträumen 6 - 10 Tage, 13 - 17 Tage und 30 - 36 Tage nach Therapiebeginn mit Hilfe der Planimetrie wieder, während die Ergebnisse welche mit Hilfe der Streckenmessung ermittelt worden in den Spalten fünf, sieben und neun stehen. Die zweite Zeile gibt das Bestimmungsverfahren zur Ermittlung des Volumens wieder. Die Werte sind dabei in Milliliter angegeben. Sind keine Zahlen in der Spalte/ Zeile eingetragen, so wurde in diesem Messzeitraum keine Messung durchgeführt.

	Volumen [ml]	Volumen [ml]	Restvolumen [ml]	Restvolumen [ml]	Restvolumen [ml]	Restvolumen [ml]	Restvolumen [ml]	Restvolumen [ml]
	Planimetrie	Streckenmessung	Planimetrie	Streckenmessung	Planimetrie	Streckenmessung	Planimetrie	Streckenmessung
NR/Tag	0-3	0-3	6-10	6-10	13-17	13-17	30-36	30-36
1006	1747,2	1221,5	367,4	234,1	53,1	165,8		
1007	894,9	774,6					16,9	28,8
1012	853,8	853,8	316,6	316,6	82,1	82,1		
1015	669,1	669,1					19,5	29,5
1021	576	298,8			56	42,1	34	14,4
1029	306,2	144	95,6	25,1	25,6	11	19,2	6
1036	283,1	397,5	63,3	465,8	66,2	125,6		
1041	1440,8	912,6	303,9	60,6	52,2	23,2	34,8	2,6
1043	457,7	478			60	57,3		
1044	2310,6	1500,5	317	382,2	280	131,8		
1047	340,2	267,7	26	56,1	12,3	24,5		
1057	600,6	750,4						
1062	108,8	122,3					33,2	44
1068	934,1	488,1	46,8	13,5	15,6	5		
1072	553,4	873,9	0	0	0	0		
1076	903,3	1018			31,7	68,6	35,7	55,9
1078	147,2	120,5	49,7	45	55,7	34,9	43,9	42,3
1081	846,9	1022,1	239,3	173,1	58,6	57,4	22,2	17,6
1085	190,6	228,7	78,7	105	43,3	52,9	16,1	14,5
1086	1799,6	1332,6	690,4	517,4	85,3	95,2	39,1	10,9
1087	247	264			12,7	14,4		
1089	419,6	538,1			803,5	397,8	119,1	56,2
1090	140,6	615,3	195	285,5	81,4	139,9		
1092	231,1	388,5						
1093	496,1	394,8	216	98,6				
1094	463	207,2	215,8	182,1	61,8	31,6	0	0
1097	1234,4	733,1			355,2	174,2		
1100	1145,9	892	446	318,4	293,4	364,7	168	134,4
1101	651,4	1093,6			67,9	151,2		
1104	754,8	498	49,5	96,4	34,7	73,2	26,6	70
1106	493,2	259,1	59,5	28,8	21	18,1	17,5	11,6
1107	117,8	539,1	79,5	80,7	33,5	70,8		
1109	1329,5	553,9	118,9	131,3			62,5	66,8
1118	1635,7	1544,8	94,4	111				

	Volumen [ml]	Volumen [ml]	Restvolumen [ml]	Restvolumen [ml]	Restvolumen [ml]	Restvolumen [ml]	Restvolumen [ml]	Restvolumen [ml]
	Planimetrie	Strecken- messung	Planimetrie	Strecken- messung	Planimetrie	Strecken- messung	Planimetrie	Strecken- messung
NR/Tag	0-3	0-3	6-10	6-10	13-17	13-17	30-36	30-36
1119	933	1157,6			64,6	122,3	21,2	17,1
1122	1078	1794,3	147,1	197,4	88,8	136	42,8	46,5
1126	303,3	301,9	38,3	26,4	20	8,5	14,7	
1133	1197,9	577,3	479,3	630,8	61,2	135,3		
1135	1696,5	1904,4	130,6	188,4	34,4	69,3		
1137	138,1	219,2	87,2	133	3,5			
1138	1207,8	1774,5	99,6	198,1	63,9	138,7		
1142	1209,8	698,4	165,3	442,9	92,1	174,7	63,2	131,6
1148	931	965,8	474,9	607,3	126,5	161,8		
1151	468,4	687,4	225,4	276,3	62,8	121,7		
1162	580,9	789,2			28,4	20,3	16,2	
1164	128,8	128,8	17,5	52,5	18,5	37,9		
1165	254	227,3	120,4	123,5	15,5	4,9		
1166	1171,9	968,8			1692,8	1106,9	190,8	142,3
1167	818,3	1239,4	186,1	220,5	40,3	61,3		
1168	292,9	350,4	55,2	183,5				
1170	88,9	111,2	62,3	83,1	41,2	59,5	6,2	27,5
1172	210,3	82	76,2	24,2	51,4	12,9		
1176	643,8	539,4			86,2	85,1	88,9	63,6
1178	900,6	1418,7			37,1	61,2		
1179	529,8	570,6			20	9,5		
1181	351,5	389,5					48,2	70,4
1183	887,6	1017,5			182,5	254,4		

IX.3: Einteilung von B- und T-Zell-Lymphomen nach der WHO-Klassifikation (2008)
(<http://www.onkologie2014.de/haemoblastosen/btlymphome/klassifikation.htm>)

Reifzellige B-Zell-Lymphome

- chron. Lymphozyten-Leukämie (B-CLL)/kleinzellig lymphozytisches Lymphom
- Prolymphozyten-Leukämie (B-PLL)
- lymphoplasmozytisches Lymphom, Waldenström-Makroglobulinämie
- splenisches Marginalzonenlymphom
- Haarzellenleukämie
- splenisches B-Zell-Lymphom/Leukämie, nicht klassifizierbar
splenisches diffuses kleinzelliges – B-Zell-Lymphom der roten Pulpa
Haarzellenleukämie –
- Plasmazellmyelom (Plasmozytom)
- monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS)
- solitäres Plasmozytom des Knochens
- extraossäres Plasmozytom
- primäre Amyloidose
- Schwerkettenkrankheit mit ihren Unterformen
- extranodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom des Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebes (MALT-Lymphom)
- nodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom
- follikuläres Lymphom Grad 1
- follikuläres Lymphom Grad 2
- follikuläres Lymphom Grad 3a / Grad 3b
- primäres kutanes follikuläres Lymphom
- Mantelzell-Lymphom
- diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), NOS:
 - T-Zell/histiozytenreiches großzelliges B-Zell-Lymphom
 - primäres DLBCL des ZNS
 - primär kutanes DLBCL des Beines
 - EBV positives DLBCL des Älteren
- diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom assoziiert mit chronischer Entzündung
- ALK-positives großzelliges B-Zell-Lymphom
- plasmoblastisches Lymphom
- großzelliges B-Zell-Lymphom bei HHV8-assoziiierter multizentr. Castleman-Erkrankung
- intravaskuläres großzelliges Lymphom
- primäres Lymphom der serösen Körperhöhlen
- mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (des Thymus)
- Burkitt-Lymphom
- B-Zell-Lymphom, unklassifizierbar, mit Eigenschaften von diffus großzelligem B-Zell-Lymphomen und Burkitt-Lymphom
- B-Zell-Lymphom, unklassifizierbar, mit Eigenschaften von diffus großzelligem B-Zell-Lymphomen und klassischem Hodgkin-Lymphom
- lymphomatoide Granulomatose

Precursor B-Zell-Lymphome/Leukämien

- B-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie, NOS
- B-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie mit rekurrenten genetischen Aberrationen
- B-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie mit t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1
- B-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie mit t(v;11q23); MLL rearrangiert
- B-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie mit t(12;21)(p13;q22); TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)
- B-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie mit Hyperdiploidie
- B-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie mit Hypodiploidie (hypodiploide ALL)
- B-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie mit t(5;14)(q31;q32); IL3-IGH
- B-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie mit t(1;19)(q23;p13.3); E2A-PBX1 (TCF3-PBX1)

Precursor-T-Zell-Lymphome/Leukämien

- Precursor-T-lymphoblastisches Lymphom
- Precursor-T-Zell lymphoblastische Leukämie

Reife/periphere T-Zell-Lymphome und neoplastische NK-Zell-Erkrankungen

- T-Zell-Prolymphozyten-Leukämie (PLL)
- T-Zell-Leukämie der granulierten großen Lymphozyten (LGL)
- chronische lymphoproliferative Erkrankung der NK-Zellen
- aggressive NK-Zell-Leukämie
- T-Zell-Leukämie/Lymphom des Erwachsenen (HTLV1-positiv)
- lymphoproliferative Erkrankungen der Kindheit
 - systemische EBV-positive T-Zell-lymphoproliferative Erkrankung der Kindheit
 - Hydra vakziniform-ähnliches Lymphom
- Mycosis fungoides
- Sézary-Syndrom
- primär kutane CD30-positive T-Zell lymphoproliferative Erkrankungen
- primär kutane periphere T-Zell-Lymphome, seltene Subtypen
 - primär kutanes gamma-delta-T-Zell-Lymphom
 - primär kutanes CD8-positives zytotoxisches T-Zell-Lymphom
 - primär kutanes CD4-positives klein/medium T-Zell-Lymphom
- extranodales NK/T-Zell-Lymphom vom nasalen Typ
- T-Zell-Lymphom vom Enteropathietyp
- hepatosplenisches T-Zell-Lymphom
- subkutanes Pannikulitis-artiges TCL
- angioimmunoblastisches TCL
- peripheres T-Zell-Lymphom, NOS
- anaplastisches großzelliges Lymphom, ALK-positiv/negativ

Hodgkin-Lymphome

- noduläres Lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom
- klassisches Hodgkin-Lymphom
 - nodulär-sklerosierend
 - lymphozytenreich
 - gemischtzellig
 - lymphozytenarm

Histiozytische und dendritische Neoplasien

- histiozytisches Sarkom
- Langerhans-Zell-Histiozytose
- Langerhans-Zell-Sarkom
- interdigitating dendritisches Sarkom
- follikuläres dendritisches Sarkom
- fibroblastischer retikulärer Zelltumor
- indeterminanter dendritischer Zelltumor
- dissiminiertes juveniles Xanthogranuloma

Posttransplant. lymphoproliferative Erkrankungen (PTLD)

- frühe Läsionen
 - plasmazytische Hyperplasie
 - infektiöse mononukleoseähnliche PTLD
- polymorphe PLTLD
- monomorphe PTLD (B- und NK-Zelltyp)
- klassisches Hodgkin-Lymphom Typ PTLD
- andere iatrogen induzierte Immundefizienz-assoziierte lymphoproliferative Erkrankungen

IX. Tabelle 17: Einzelaufstellung aller Patienten mit entsprechendem Untersuchungsdatum und Tag nach Therapiebeginn

In der ersten Zeile sind die Registriernummern (REGNR) der Patienten als vierstelliger Zahlencode zu finden, beginnend bei 1006 und endend bei 1183. Insgesamt sind 58 Patienten mit der Diagnose T-LBL aufgelistet. In der Folge sind die genauen Tage an denen die Untersuchungen stattgefunden haben aufgelistet (Tag / Monat / Jahr). Die Zahl in Klammern beschreibt dabei, wie viele Tage nach Therapiebeginn die Untersuchung stattgefunden hat.

regid.	CT / MRT initial	CT / MRT 2	CT / MRT 3	CT / MRT 4	CT / MRT 5
1006	27.05.2003 (0)	04.06.2003 (8)	11.06.2003 (15)		
1007	30.05.2003 (0)	06.06.2003 (5)	13.06.2003 (12)	02.07.2003 (30)	26.08.2003 (85)
1012	09.07.2003 (3)	14.07.2003 (8)	21.07.2003 (15)	21.07.2003 (15)	
1015	18.07.2003 (0)	15.08.2003 (19)	29.08.2003 (33)		
1021	11.07.2003 (0)	25.07.2003 (15)	13.08.2003 (34)		
1029	15.10.2003 (0)	27.10.2003 (8)	03.11.2003 (15)	21.11.2003 (33)	
1036	17.11.2003 (0)	2.12.2003 (8)	9.12.2003 (15)	5.1.2004 (42)	
1041	07.01.2004 (0)	14.01.2004 (7)	22.01.2004 (15)	10.02.2004 (34)	26.03.2004 (79)
1043	14.01.2004 (0)	28.01.2004 (15)			
1044	14.01.2004 (0)	22.01.2004 (8)	28.01.2004 (14)		
1047	20.02.2004 (0)	27.02.2004 (8)	05.03.2004 (14)		
1057	04.05.2004 (0)	09.06.2004 (52)			
1062	19.03.2004 (0)	20.04.2004 (33)	29.11.2004 (252)		
1068	16.08.2004 (0)	30.08.2004 (8)	06.09.2004 (15)		
1072	10.09.2004 (0)	17.09.2004 (8)	24.09.2004 (15)		
1076	20.10.2004 (0)	05.11.2004 (15)	25.11.2004 (35)	14.12.2004 (54)	10.01.2005 (81)
1078	16.08.2004 (0)	23.08.2004 (7)	31.08.2004 (15)	17.09.2004 (32)	
1081	01.12.2004 (0)	09.12.2004 (8)	05.12.2004 (15)	03.01.2005 (33)	
1085	09.12.2004 (0)	20.12.2004 (9)	27.12.2004 (16)	13.01.2005 (33)	
1086	09.12.2004 (0)	16.12.2004 (8)	23.12.2004 (15)	13.01.2005 (36)	
1087	10.12.2004 (0)	23.12.2004 (14)			
1089	12.12.2004 (0)	23.12.2004 (13)	11.01.2005 (33)		
1090	14.12.2004 (0)	21.12.2004 (8)	30.12.2004 (17)		
1092	29.12.2004 (0)	10.01.2005 (10)			
1093	07.12.2004 (0)	13.12.2007 (7)	27.12.2004 (20)		
1094	14.01.2005 (0)	25.01.2005 (8)	01.02.2005 (15)	21.02.2005 (35)	15.04.2005 (87)
1097	01.02.2005 (0)	18.02.2005 (15)	15.09.2005 (223)		
1100	15.03.2005 (0)	16.03.2005 (2)	23.03.2005 (8)	29.03.2005 (14)	19.04.2005 (35)
1101	17.03.2005 (0)	01.04.2005 (15)	08.04.2005 (22)	27.04.2005 (41)	
1104	12.04.2005 (0)	03.05.2005 (8)	10.05.2005 (15)	30.05.2005 (35)	
1106	27.05.2005 (0)	08.06.2005 (8)	15.06.2005 (15)	04.07.2005 (33)	
1107	27.05.2005 (0)	10.06.2005 (8)	17.06.2005 (15)		
1109	08.06.2005 (0)	17.06.2005 (8)	12.07.2005 (33)		
1118	07.10.2005 (0)	13.10.2005 (8)	11.11.2005 (37)	28.12.2005 (84)	09.05.2006 (216)
1119	14.10.2005 (0)	27.10.2005 (14)	14.11.2005 (32)		
1122	02.10.2006 (0)	11.10.2006 (8)	18.10.2006 (15)	06.11.2006 (33)	
1126	07.12.2006 (0)	14.12.2006 (8)	21.12.2006 (15)	08.01.2007 (33)	
1133	11.01.2007 (0)	18.01.2007 (7)	27.01.2007 (16)		
1135	12.02.2007 (0)	20.02.2007 (8)	27.02.2007 (15)		
1137	19.03.2007 (0)	28.03.2007 (8)	04.04.2007 (15)		
1138	26.03.2007 (0)	04.04.2007 (9)	11.04.2007 (16)	04.05.2007 (38)	

REGNR	CT/MRT initial	CT/ MRT 2	CT/ MRT3	CT/ MRT4	CT/ MRT5
1142	02.04.2007 (0)	11.04.2007 (7)	19.04.2007 (15)	10.05.207 (35)	
1148	05.06.2007 (0)	22.06.2007 (7)	29.06.2007 (14)		
1151	04.07.2007 (0)	12.07.2007 (8)	19.07.2005 (15)		
1153	05.08.2007 (0)	17.08.2007 (13)	05.09.2007 (31)		
1162	18.09.2007 (0)	04.10.2007 (15)	24.10.2007 (35)	24.10.2007 (35)	
1164	06.12.2007 (0)	14.12.2007 (8)	21.12.2007 (15)	24.01.2008 (48)	
1165	11.12.2007 (0)	19.12.2007 (8)	28.12.2007 (17)	18.01.2008 (38)	
1166	12.12.2007 (0)	31.12.2007 (13)	18.01.2008 (31)		
1167	24.12.2007 (0)	02.01.2008 (8)	09.01.2008 (15)		
1168	25.12.2007 (0)	04.01.2008 (8)	17.01.2008 (19)		
1170	31.01.2008 (0)	08.02.2008 (8)	15.02.2008 (15)	04.03.2008 (33)	
1172	20.02.2008 (0)	04.03.2008 (8)	11.03.2008 (15)		
1176	28.03.2008 (0)	15.04.2008 (15)	06.05.2008 (36)		
1178	03.04.2008 (0)	18.04.2008 (15)			
1179	17.04.2008 (0)	30.04.2008 (14)			
1181	05.06.2008 (0)	09.07.2008 (33)	26.08.2008 (81)	26.08.2008 (81)	
1183	13.06.2008 (0)	02.07.2008 (14)			

IX. Tabelle 18: Tabellarische Darstellung der Untersuchungszeitpunkte / -zeiträume in Kombination in Bezug auf maximale, minimale, durchschnittliche und mediane Tumorgröße/ Tumorreduktion mittels Planimetrie

Angegeben sind in der ersten Spalte die maximale Tumorgröße (in ml), die minimale Tumorgröße (in ml), die durchschnittliche (Ø) Tumorgröße (in ml), der Medianwert (in ml), die maximale Reduktion (in %), die minimale Reduktion (in %), die durchschnittliche Reduktion (in %), der Medianwert (in %), die maximale Reduktion (in ml), die minimale Reduktion (in ml), die durchschnittliche Reduktion (in ml), der Medianwert (in ml), der maximale Tumorrest (in %), der minimale Tumorrest (in %), der durchschnittliche Tumorrest (in %) und der Medianwert (in %). Dabei gliedert sich die erste Spalte noch in 4 Einzeltabellen, nämlich 7.1 bis 7.4. **Tabelle 7.1** Ergebnisse der Patienten zu den Tagen 0, 8, 15, und 33. **Tabelle 7.2** Ergebnisse der Patienten in den Zeiträumen 0 - 3 Tage, 6 - 10 Tage, 13 - 17 Tage, 30 - 36 Tage und > 37 Tage. **Tabelle 7.3** Ergebnisse der Patienten, die an den Tagen 0, 8, 15, 33 in Kombination (0 + 8, 0 + 8 + 15, 0 + 8 + 15 + 33, 0 + 15 und 0 + 33) nachuntersucht wurden. **Tabelle 7.4** Ergebnisse der Patienten die in den Kombinationen der Zeiträume (0 – 3 + 6 - 10, 0 – 3 + 6 – 10 + 13 - 17, 0 – 3 + 6 – 10 + 13 – 17 + 30 - 36, 0 – 3 + 13 - 17 und 0 – 3 + 30 - 36) nachuntersucht wurden.

	Planimetrie	Planimetrie	Planimetrie	Planimetrie	Planimetrie
Tabelle 7.1	Tag 0 (63 Pat.)	Tag 8 (32 Pat.)	Tag 15 (33 Pat.)	Tag 33 (Pat. 12)	
Maximale Tumorgröße (in ml)	2310,6	690,4	1692,8	202,6	
Minimale Tumorgröße (in ml)	3,8	0	0	0	
Ø (in ml)	663,5	159,5	111,9	46,8	
Medianwert (in ml)	564,7	95,6	53,1	24,4	
Maximale Reduktion (in %)	keine	100	100	100	
Minimale Reduktion (in %)	keine	-38,7	-44,4	64,9	
Ø Reduktion (in %)	keine	63,9	76,1	88,6	
Medianwert (in %)	keine	67,7	90,4	94,5	
Maximale Reduktion (in ml)	keine	1993,6	2030,6	1760,5	
Minimale Reduktion (in ml)	keine	-54,4	-520,9	7,4	
Ø Reduktion (in ml)	keine	527	562,4	589,1	
Medianwert (in ml)	keine	314,2	514,9	548,5	
Maximaler Tumorrest (in %)	keine	138,7	191,5	41,4	
Minimaler Tumorrest (in %)	keine	0	0	0	
Ø Tumorrest (in %)	keine	36,1	23,9	11,4	
Medianwert (in %)	keine	31,3	9,7	5,6	
Tabelle 7.2	Tag 0-3 (64 Pat.)	Tag 6-10 (42 Pat.)	Tag 13-17 (53 Pat.)	Tag 30-36 (31 Pat.)	Tag 37+ (14 Pat.)
Maximale Tumorgröße (in ml)	2310,6	690,4	1692,8	202,6	81,3
Minimale Tumorgröße (in ml)	3,8	0	0	0	0
Ø (in ml)	663,5	159,5	111,9	46,8	27,9
Medianwert (in ml)	564,7	95,6	53,1	24,4	27,9
Maximale Reduktion (in %)	keine	100	100	100	100
Minimale Reduktion (in %)	keine	-38,7	-44,4	64,9	76,9
Ø Reduktion (in %)	keine	63,9	76,1	88,6	92,8
Medianwert (in %)	keine	67,7	90,4	94,5	96,9

Maximale Reduktion (in ml)	keine	1993,6	2030,6	1760,5	1590,7
Minimale Reduktion (in ml)	keine	-54,4	-520,9	7,4	118,4
Ø Reduktion (in ml)	keine	527	562,4	589,1	697,7
Medianwert (in ml)	keine	314,2	514,9	548,5	651,4
Maximaler Tumorrest (in %)	keine	138,7	191,5	41,4	23,1
Minimaler Tumorrest (in %)	keine	0	0	0	0
Ø Tumorrest (in %)	keine	36,1	23,9	11,4	7,2
Medianwert (in %)	keine	31,3	9,7	5,6	3,1
Tabelle 7.3	Tag 0+8 (33 Pat.)	Tag 0+8+15 (24 Pat.)	Tag 0+8+15+33 (6 Pat.)	Tag 0+15 (35 Pat.)	Tag 0+33 (13 Pat.)
Maximale Tumorgröße (in ml)	690	88,8	42,8	355,2	119,1
Minimale Tumorgröße (in ml)	0	0	6,2	0	6,2
Ø (in ml)	137	39,6	21,3	52,1	33,4
Medianwert (in ml)	87	40,3	19,2	41,2	19,5
Maximale Reduktion (in %)	100	100	97,4	100	97,4
Minimale Reduktion (in %)	-39	-31,6	92,5	-31,6	69,5
Ø Reduktion (in %)	62,8	79	95,3	82,3	90,1
Medianwert (in %)	72	91,7	95,6	91,6	94,5
Maximale Reduktion (in ml)	1994	1714,3	1035,2	1714,3	1035,2
Minimale Reduktion (in ml)	-54	-1,2	82,7	-1,2	75,6
Ø Reduktion (in ml)	504	526,6	498,2	585,3	451,3
Medianwert (in ml)	247	342,3	382,2	520	301,9
Maximaler Tumorrest (in %)	139	131,6	7	131,6	30,5
Minimaler Tumorrest (in %)	0	0	2,6	2	2,9
Ø Tumorrest (in %)	37,2	21	4,7	17,7	9,9
Medianwert (in %)	28,3	8,3	4,8	8,4	5,6
Tabelle 7.4	Tag 0-3+6- 10 (42 Pat.)	Tag 0-3+6- 10+13-17 (37 Pat.)	Tag 0-3+6- 10+13- 17+30-36 (16 Pat.)	Tag 0- 3+13-17 (53 Pat.)	Tag 0-3+30- 36 (31 Pat.)
Maximale Tumorgröße (in ml)	690,4	293,4	168	1692,8	202,6
Minimale Tumorgröße (in ml)	0	0	0	0	0
Ø (in ml)	159,5	59,7	33,1	111,9	46,8
Medianwert (in ml)	95	51,5	20,7	53,1	26,6
Maximale Reduktion (in %)	100	100	100	100	100
Minimale Reduktion (in %)	-38,7	-31,6	67,9	-91,5	70,2
Ø Reduktion (in %)	63,9	80,5	91,3	76,1	88,6
Medianwert (in %)	67,7	91,6	95	90,3	94,1
Maximale Reduktion (in ml)	1565,9	2030,6	1760,5	2030,5	1760,5
Minimale Reduktion (in ml)	-0,6	-1,2	7,4	-520,9	7,4
Ø Reduktion (in ml)	527	614,8	615,1	562,4	589,1
Medianwert (in ml)	297,2	405,6	469,4	509,8	542
Maximaler Tumorrest (in %)	138,7	131,6	32,1	191,5	35,1
Minimaler Tumorrest (in %)	0	0	0	0	0
Ø Tumorrest (in %)	36,1	19,5	8,7	23,9	11,4
Medianwert (in %)	32,4	8,4	5	9,7	5,9

IX. Tabelle 19: Tabellarische Darstellung der Untersuchungszeitpunkte/ -zeiträume in Kombination in Bezug auf maximale, minimale, durchschnittliche und mediane Tumorgröße/ Tumorreduktion mittels Streckenmessungen

In der ersten Spalte sind die maximale Tumorgröße (in ml), die minimale Tumorgröße (in ml), die durchschnittliche (\emptyset) Tumorgröße (in ml), der Medianwert (in ml), die maximale Reduktion in %, die minimale Reduktion in %, die durchschnittliche Reduktion in %, der Medianwert in %, die maximale Reduktion in ml, die minimale Reduktion in ml, die durchschnittliche Reduktion in ml, der Medianwert (in ml), der maximale Tumorrest in %, der minimale Tumorrest in %, der durchschnittliche Tumorrest in % und der Medianwert in %. Dabei gliedert sich die erste Spalte noch einmal in 4 Einzeltabellen, nämlich 8.1 bis 8.4. **Tabelle 8.1** zeigt die Ergebnisse der Patienten zu den Tagen 0, 8, 15, und 33. **Tabelle 8.2** zeigt die Ergebnisse der Patienten in den Zeiträumen 0 - 3 Tage, 6 - 10 Tage, 13 - 17 Tage, 30 - 36 Tage und > 37 Tage. **Tabelle 8.3** zeigt die Ergebnisse der Patienten, die an den Tagen 0, 8, 15, 33 in Kombination (0 + 8, 0 + 8 + 15, 0 + 8 + 15 + 33, 0 + 15 und 0 + 33) da waren. **Tabelle 8.4** zeigt die Ergebnisse der Patienten die in den Kombinationen der Zeiträume (0 - 3 + 6 - 10, 0 - 3 + 6 - 10 + 13 - 17, 0 - 3 + 6 - 10 + 13 - 17 + 30 - 36, 0 - 3 + 13 - 17 und 0 - 3 + 30 - 36) nachuntersucht wurden.

	Formel	Formel	Formel	Formel	Formel
Tabelle 8.1	Tag 0	Tag 8	Tag 15	Tag 33	
Maximale Tumorgröße (in ml)	1904,4	630,8	1106,9	196	
Minimale Tumorgröße (in ml)	2,2	0	0	0	
\emptyset (in ml)	640,6	175,9	107	44,2	
Medianwert (in ml)	539,4	131,3	69,3	29,2	
Maximale Reduktion (in %)	keine	100	100	100	
Minimale Reduktion (in %)	keine	-17	-14,3	45,3	
\emptyset Reduktion (in %)	keine	61,1	77,8	87,2	
Medianwert (in %)	keine	64,3	86,1	88,2	
Maximale Reduktion (in ml)	keine	1596,9	1658,3	1747,8	
Minimale Reduktion (in ml)	keine	-68,3	-138,1	5,5	
\emptyset Reduktion (in ml)	keine	455,5	552,7	480,3	
Medianwert (in ml)	keine	296,2	468,3	451,9	
Maximaler Tumorrest (in %)	keine	109,1	100	54,7	
Minimaler Tumorrest (in %)	keine	0	0	0	
\emptyset Tumorrest (in %)	keine	38,9	22,2	12,8	
Medianwert (in %)	keine	35,7	13,8	11,1	
Tabelle 8.2	Tag 0-3 (64 Pat.)	Tag 6-10 (42 Pat.)	Tag 13-17 (53 Pat.)	Tag 30-36 (31 Pat.)	Tag 37+ 14 Pat.)
Maximale Tumorgröße (in ml)	1904,4	630,8	1106,9	196	67,9
Minimale Tumorgröße (in ml)	2,2	0	0	0	0
\emptyset (in ml)	640,6	175,9	107	44,2	30,3
Medianwert (in ml)	539,4	131,3	69,3	29,2	27
Maximale Reduktion (in %)	keine	100	100	100	100
Minimale Reduktion (in %)	keine	-17	-14,3	45,3	77,9
\emptyset Reduktion (in %)	keine	61,1	77,8	87,2	93,5
Medianwert (in %)	keine	67,7	90,4	94,5	95,8
Maximale Reduktion (in ml)	keine	1596,9	1658,3	1747,8	1733,9
Minimale Reduktion (in ml)	keine	-68,3	-138,1	5,5	95,3
\emptyset Reduktion (in ml)	keine	455,5	552,7	480,3	689,3
Medianwert (in ml)	keine	314,2	514,9	548,5	725,6
Maximaler Tumorrest (in %)	keine	109,1	100	54,7	22,1
Minimaler Tumorrest (in %)	keine	0	0	0	0

Ø Tumorrest (in %)	keine	38,9	22,2	12,8	6,5
Medianwert (in %)	keine	31,3	9,7	5,6	4,2
	Tag 0+8 (33 Pat.)	Tag 0+8+15 (24 Pat.)	Tag 0+8+15+33 (6 Pat.)	Tag 0+15 (35 Pat.)	Tag 0+33 (13 Pat.)
Tabelle 8.3					
Maximale Tumorgröße (in ml)	517	165,8	46,5	174,7	70,4
Minimale Tumorgröße (in ml)	0	0	6	0	6
Ø (in ml)	148	59,2	21,8	64,1	32,8
Medianwert (in ml)	59,5	59,5	14,6	59,5	23,5
Maximale Reduktion (in %)	100	100	98,3	100	98,3
Minimale Reduktion (in %)	-17	0	75,3	0	64,2
Ø Reduktion (in %)	62	76,5	92,5	82	88,6
Medianwert (in %)	86,7	86,7	95,8	86,4	91,7
Maximale Reduktion (in ml)	1716	1835,1	1747,8	1834,7	1747,8
Minimale Reduktion (in ml)	-68	0	83,7	0	78,3
Ø Reduktion (in ml)	458	547,2	644,3	568,6	461,2
Medianwert (in ml)	293,4	293,4	192,8	454,3	283,3
Maximaler Tumorrest (in %)	117	100	24,7	100	35,8
Minimaler Tumorrest (in %)	0	0	1,7	0	1,7
Ø Tumorrest (in %)	38	23,5	7,5	18	11,4
Medianwert (in %)	13,6	13,6	4,2	13,7	8,4
	Tag 0-3+6- 10 (42 Pat.)	Tag 0-3+6- 10+13-17 (37 Pat.)	Tag 0-3+6- 10+13- 17+30-36 (16 Pat.)	Tag 0-3+13- 17 (53 Pat.)	Tag 0- 3+30-36 (31 Pat.)
Tabelle 8.4					
Maximale Tumorgröße (in ml)	630,8	364,7	134,4	1106,9	142,3
Minimale Tumorgröße (in ml)	0	0	0	0	0
Ø (in ml)	175,9	76,5	36,9	109	47,3
Medianwert (in ml)	127,4	65,3	17,6	69	29,2
Maximale Reduktion (in %)	100	100	100	100	100
Minimale Reduktion (in %)	-17	0	64,9	-14,3	45,3
Ø Reduktion (in %)	61,1	79,4	87	77,9	82,3
Medianwert (in %)	64,2	86,4	93,7	86,1	88,2
Maximale Reduktion (in ml)	1596,9	1835,1	1747,8	1835,1	1747,8
Minimale Reduktion (in ml)	-68,3	0	5,5	-138,1	5,5
Ø Reduktion (in ml)	455,5	560,8	518,7	559,1	503
Medianwert (in ml)	285,9	442	247,5	461,3	428
Maximaler Tumorrest (in %)	117	100	35,1	100	54,7
Minimaler Tumorrest (in %)	0	0	0	0	0
Ø Tumorrest (in %)	38,9	20,6	13	22,1	13,7
Medianwert (in %)	32,4	14,1	6,3	14	11,8

IX.Tabelle 20: Tabellarischer Vergleich der Patienten mit und ohne Rezidiv in Bezug auf ihre maximale, minimale, durchschnittliche und mediane Tumorregression in verschiedenen Zeiträumen

In der ersten Spalte sind die Zeiträume angegeben, innerhalb derer die jeweilige Messung stattfand, sowie die Reduktion des Volumens in Prozent. Durchschnitt = durchschnittliche Tumorreduktion, Max = maximale Tumorreduktion, Min = minimale Tumorreduktion und Median = mediane Tumorreduktion. In der 2. und 3. Spalte sind die planimetrisch ermittelten Tumorumfänge in ml und Prozent wiedergegeben. In der 4. und 5. Spalte sind die ermittelten Tumorumfänge, welche mit Hilfe der Streckenmessung ermittelt wurden in ml und Prozent wiedergegeben. Die 6 Spalte gibt die Anzahl der im jeweiligen Zeitraum untersuchten Patienten wieder (Pat. Zahl).

Kein Rezidiv					
	Planimetrie	Planimetrie	Streckenmessung	Streckenmessung	Pat. Zahl
Tag 0-3	Vol. (in ml)	Vol. (in %)	Vol. (in ml)	Vol. (in %)	
Durchschnitt	714	100	695	100	48
Max	1800		1904		
Min	89		82		
Median	648		574		
Tag 6-10					
Durchschnitt	173	32	192	36	35
Max	691	139	631	109	
Min	0	0	0	0	
Median	119	28	133	30	
Tag 13-17					
Durchschnitt	66	13	86	15	40
Max	355	58	365	54	
Min	0	0	0	0	
Median	53	8	69	14	
Tag 30-36					
Durchschnitt	40	7	44	10	20
Max	168	30	134	35	
Min	0	0	0	0	
Median	39	5	30	6	

Rezidiv					
	Planimetrie	Planimetrie	Streckenmessung	Streckenmessung	Pat. Zahl
Tag 0-3	Vol. (in ml)	Vol. (in %)	Vol. (in ml)	Vol. (in %)	
Durchschnitt	765	100	692	100	10
Max	2311		1501		
Min	109		122		
Median	579		644		
Tag 6-10					
Durchschnitt	188	13	206	18	2
Max	317	14	382	26	
Min	60	12	29	11	
Median	188	13	206	18	
Tag 13-17					
Durchschnitt	394	51	263	37	8
Max	1693	192	1107	114	
Min	21	4	18	3	
Median	131	13	127	11	
Tag 30-36					
Durchschnitt	86	17	142	20	7
Max	203	35	196	55	
Min	16	2	12	2	
Median	33	16	50	13	

Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus der 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

DANKSAGUNG

Zu Beginn meiner Danksagung möchte ich Frau PD Dr. med. Birgit Burkhardt und Prof. Dr. med. G. Alzen in gleichem Maße für die Überlassung des Dissertationsthemas danken.

Darüber hinaus möchte ich Frau PD Dr. med. Birgit Burkhardt für die Aufnahme in ihre Arbeitsgruppe und die Leitung bei der Datenerhebung danken. Durch ihre kreativen Gedanken hat sich aus den erhobenen Daten eine Reihe von Aussagen treffen lassen. Zudem ist es ihr zu verdanken, dass eine entsprechend große Fallzahl zur Auswertung generiert werden konnte.

Herrn Prof. Dr. med. Gerhard Alzen danke ich ganz besonders herzlich für die fachlich und menschlich hervorragende Betreuung der Arbeit. Mit seinem unermüdlichen Einsatz in vielen privaten Treffen und seiner Geduld konnten die retrospektiven Auswertungen und die schriftliche Ausarbeitung mit dem nötigen Feinschliff erfolgreich abgeschlossen werden.

Mein Dank gilt auch Frau Dr. med. Sax, die zu jeder Zeit während der praktischen Auswertung, unterstützend und beratend einsprang und mir bei den kniffligen Fällen zur Seite stand und die stets ein offenes Ohr für mich hatte. Das gleiche gilt allen Assistenzärzten, die sich während ihrer Arbeitszeit auch meinen Fragen widmeten.

Zuletzt danke ich meiner Familie, meiner Freundin, meinen Corpsbrüdern und Befreundeten und meinen Freunden zu Hause, die mich immer wieder motiviert haben und mich bei allen Problemen, sowie der Korrektur der Arbeit unterstützt haben.



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6368-9



9 783835 196368 9