

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I  
Hämatologie und Onkologie  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Hallek

Therapieergebnisse beim rezidierten nodulär Lymphozyten-prädominanten Hodgkin  
Lymphom

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Lena Schröder  
aus Köln

promoviert am 26. Oktober 2018

Dekan:                            Universitätsprofessor Dr. med. Dr. h. c. Th. Krieg  
1. Berichterstatter:        Universitätsprofessor Dr. med. A. Engert  
2. Berichterstatter:        Professor Dr. med. Th. Simon

#### Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

#### Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 24/2011) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 14.04.2018

Unterschrift: .....

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden ohne meine Mitarbeit in der German Hodgkin Study Group der Klinik I für Innere Medizin des Universitätsklinikums Köln ermittelt.

Die in dieser Arbeit angegebenen Auswertungen sind nach entsprechender Anleitung durch Herrn Prof. Andreas Engert, Herrn Dr. Dennis Eichenauer und Frau Annette Plütschow von mir selbst vorgenommen worden.

# Inhaltsverzeichnis

## I. Einleitung

|   |       |
|---|-------|
| 1. Geschichte.....  | 7     |
| 2. Epidemiologie.....   | 7     |
| 3. Klinische Charakteristika.....   | 8     |
| 4. Immunphänotyp.....   | 8     |
| 5. Transformation in aggressive Non-Hodgkin Lymphome.....                           | 8-9   |
| 6. Erstlinientherapie.....  | 9-10  |
| - Frühe und intermediäre Stadien.....   | 10    |
| - Fortgeschrittene Stadien.....   | 10    |
| 7. Rezidivtherapie.....   | 11-13 |
| - Rituximab.....  | 11-12 |
| - Hochdosis-Chemotherapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation..... | 12    |
| - Radiotherapie.....  | 13    |
| 8. Prognose.....  | 13    |
| 9. Fragestellung.....   | 14    |

## II. Methodik

|                               |       |
|-------------------------------|-------|
| 1. Statistische Methodik..... | 15    |
| 2. Studienbeschreibungen..... | 16-20 |
| - HD7-Studie.....             | 16    |
| - HD8-Studie.....             | 16    |

|                             |       |
|-----------------------------|-------|
| - HD9-Studie.....           | 16-17 |
| - HD10-Studie.....          | 17    |
| - HD11-Studie.....          | 17    |
| - HD12-Studie.....          | 18    |
| - HD13-Studie.....          | 18-19 |
| - HD14-Studie.....          | 19    |
| - HD15-Studie.....          | 19    |
| - LP- und LPHD-Studien..... | 20    |
| - RIPL-Studie.....          | 20    |

### III. Ergebnisse

|  |       |
|--|-------|
| 1. Patientencharakteristika.....   | 21-24 |
| 2. Rezidivraten in Abhängigkeit von der Erstlinientherapie.....                                      | 24-26 |
| 3. Progressions-freies Überleben nach dem 1. Rezidiv in Abhängigkeit von der<br>Rezidivtherapie..... | 26-27 |
| 4. Gesamtüberleben nach dem 1. Rezidiv je nach Rezidivtherapie.....                                  | 27-28 |
| 5. Entwicklung der Therapiemodalitäten im Rezidiv nach Zeiträumen der<br>Rezidivdiagnose.....        | 28-30 |
| 6. Gibt es Faktoren, die die Wahl der Therapiemodalität im Rezidiv beeinflussen?.....                | 30-32 |
| 7. Multiple Rezidive.....  | 32-33 |
| 8. Gesamtüberleben.....  | 33    |
| 9. Todesursachen der Patienten, die im Verlauf gestorben sind.....                                   | 34    |

#### IV. Diskussion

|   |       |
|---|-------|
| 1. Patientencharakteristika.....  | 35    |
| 2. Rezidivraten in Abhängigkeit von der Erstlinientherapie.....   | 35-37 |
| 3. Entwicklung der Therapiemodalität im Rezidiv nach Zeiträumen der<br>Rezidivdiagnose.....                 | 37    |
| 4. Gibt es Faktoren, die die Wahl der Therapiemodalität im Rezidiv beeinflussen?.....                       | 37-39 |
| 5. Multiple Rezidive.....   | 39    |
| 6. Hochdosis-Chemotherapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation als<br>Rezidivtherapie..... | 39-42 |
| 7. Konventionelle Chemotherapie und/oder Radiotherapie als Rezidivtherapie.....                             | 42    |
| 8. Anti-CD20-Antikörpertherapie +/- Chemotherapie als Rezidivtherapie.....                                  | 42-43 |
| 9. Todesursachen der Patienten, die im Verlauf gestorben sind.....  | 43-45 |

|                                 |       |
|---------------------------------|-------|
| <u>V. Zusammenfassung</u> ..... | 46-47 |
|---------------------------------|-------|

|                                       |       |
|---------------------------------------|-------|
| <u>VI. Literaturverzeichnis</u> ..... | 48-57 |
|---------------------------------------|-------|

|                              |       |
|------------------------------|-------|
| <u>VII. Lebenslauf</u> ..... | 58-59 |
|------------------------------|-------|

# **I. Einleitung**

Das nodulär Lymphozyten-prädominante Hodgkin Lymphom (NLPHL) stellt einen Subtyp des Hodgkin Lymphoms (HL) dar und macht etwa 5% aller Fälle aus. Damit ist es weitaus seltener als die Subtypen des klassischen Hodgkin Lymphoms (cHL) (1,2).

## **Geschichte**

Das NLPHL wurde im Jahre 1944 erstmals als „Paragranulom“ von Jackson und Parker beschrieben (3).

1966 wurde das Lymphom von Lukes und Butler in Lymphozyten- bzw. Histiocyten-prädominantes HL umbenannt. Sie etablierten ebenfalls den Begriff der L&H-Zellen, um die Krankheits-definierenden Zellen der Erkrankung zu beschreiben. Diese Zellen stellen eine Variante der Hodgkin und Reed-Sternberg (H-RS) Zellen beim cHL dar (2).

Erst im Jahre 1994 wurde das NLPHL in der Revised-European-American Lymphoid (REAL) Klassifikation als Lymphozyten-prädominanter Subtyp des HL klassifiziert und als eigenständige klinisch-pathologische Entität den anderen Subtypen, die als cHL zusammengefasst wurden, gegenübergestellt (4).

Diese Abgrenzung erfolgte aufgrund wachsender Erkenntnisse darüber, dass sich das Lymphom sowohl klinisch, als auch im Hinblick auf seine pathologischen Charakteristika von den Subtypen des cHL unterscheidet (5).

Im Jahre 2001 wurde der Begriff NLPHL von der World Health Organization (WHO) festgelegt und ist bis heute gebräuchlich (3). Die L&H-Zellen wurden 2008 von der WHO in lymphocyte predominant cells (LP-Zellen) umbenannt (6).

## **Epidemiologie**

In Europa sind Männer etwa 3 Mal so häufig von einem NLPHL betroffen wie Frauen. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 35 und 40 Jahren (7).

## **Klinische Charakteristika**

Das NLPHL präsentiert sich in den meisten Fällen in frühen Stadien und zeigt im Vergleich zum cHL einen klinisch indolenteren Verlauf (1,8).

Gemäß einer großen retrospektiven Studie der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSG) sind 63% der Patienten den Stadien I oder II gemäß der Ann-Arbor-Klassifikation zuzuordnen und weisen keine klinischen Risikofaktoren auf, sodass bei ihnen ein frühes Stadium vorliegt.

Der Anteil an Patienten mit einem intermediären Stadium liegt in der GHSG-Analyse bei 16%. In fortgeschrittenen Stadien befinden sich 21% (8).

Hinsichtlich der Symptomatik findet sich meist eine asymptomatische, chronische, nur langsam progrediente Lymphadenopathie, die der Diagnose mehrere Jahre vorausgehen kann. Typischerweise sind periphere Lymphknoten, besonders solche mit zervikaler, inguinaler und iliakaler Lokalisation betroffen. B-Symptome (Nachtschweiß, ungewollter Gewichtsverlust, undulierendes Fieber) finden sich bei 6% bis 15%, Leber- und Milzbefall in 3% bis 8%, ein Knochenmarkbefall in nur 1% bis 2% der Fälle (7).

## **Immunphänotyp**

Sowohl H-RS als auch LP-Zellen stammen von B-Zellen ab. Allerdings unterscheiden sie sich hinsichtlich ihres Immunphänotyps. Die H-RS-Zellen sind typischerweise positiv für CD30 und CD15, LP-Zellen hingegen fehlen diese Antigene, sie sind jedoch positiv für CD19, CD20, CD22, CD79a und CD45 (6,7).

## **Transformation in aggressive Non-Hodgkin Lymphome**

Im Gegensatz zum cHL neigt das NLPHL zur Transformation in aggressive B-Zell Non-Hodgkin Lymphome (B-NHL). Der im Rahmen einer Transformation am häufigsten angetroffene histologische Subtyp ist das T-Zell- und Histiocyten-reiche B-NHL (9).

In einer französischen Register-basierten Studie, in die 164 Patienten eingeschlossen wurden, zeigte sich nach 10 Jahren eine Transformationsrate von 12%. Im Median trat die Transformation 4,7 Jahre nach Erstdiagnose auf (10).

Eine kanadische Studie, welche die Transformations-Häufigkeit bei 95 NLPHL-Patienten untersuchte, kam auf Raten von 7% nach 10 Jahren und 30% nach 20 Jahren. Fortgeschrittenes Krankheitsstadium und Milzbefall bei Erstdiagnose waren Risikofaktoren für das Auftreten einer Transformation (3,11).

In beiden Studien war die Transformation im Vergleich zu einem nicht transformierten Rezidiv des NLPHL mit einer schlechteren Prognose assoziiert (9).

### **Erstlinientherapie**

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung liegen keine Ergebnisse randomisierter Studien, in die ausschließlich NLPHL-Patienten eingeschlossen wurden, vor (6). Ein Großteil der Patienten wurde lange Zeit innerhalb von Studien, in die hauptsächlich Patienten mit cHL eingeschlossen wurden, behandelt.

Obwohl die Ergebnisse mit den Therapiemodalitäten, die auch beim cHL eingesetzt werden, generell zufriedenstellend sind, ist unklar, ob diese bei allen Patienten mit NLPHL die optimalen Therapien darstellen. In einigen kleineren Studien oder retrospektiven Analysen wurden daher auch andere Therapiemöglichkeiten wie die alleinige operative Entfernung der befallenen Lymphknoten, die alleinige Radiotherapie (RT) sowie die Gabe des anti-CD20-Antikörpers Rituximab evaluiert (7,12).

Im Folgenden werden die derzeit am häufigsten in der Erstlinientherapie des NLPHL eingesetzten Therapiemodalitäten vorgestellt.

## **Frühe und intermediäre Stadien**

Die Standardtherapie für Patienten im Stadium IA ohne Risikofaktoren besteht in einer alleinigen involved-field-Strahlentherapie (IF-RT) mit einer Strahlendosis von 30 Gy. Diese Therapiemodalität hat sich im Hinblick auf die Tumorkontrolle der Bestrahlung eines größeren Feldes oder einer kombinierten Chemotherapie und RT (CT+RT) gleichwertig gezeigt, sodass sie als Therapiemodalität mit dem geringsten Risiko für Akut- und Spättoxizitäten bei diesen Patienten standardmäßig angewendet wird (12,13,14).

Auch die Leitlinien der European Society for Medical Oncology (ESMO) und des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) empfehlen eine alleinige IF-RT für Patienten mit einem NLPHL im Stadium IA ohne Risikofaktoren (15,16).

Neben dem Stadium IA ohne Risikofaktoren wird das NLPHL in frühen Stadien in aller Regel analog zum cHL behandelt, das heißt mit 2 bis 4 Zyklen Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin (ABVD) gefolgt von einer konsolidierenden lokalisierten RT (6).

Die sehr gute Tumorkontrolle sowie eine in aller Regel gute Verträglichkeit konnte in mehreren großen Analysen gezeigt werden (17,18).

Daher empfehlen sowohl die ESMO als auch die NCCN eine kombinierte CT und RT als Standardvorgehen für diese Patientengruppe (15,16).

## **Fortgeschrittene Stadien**

Auch Patienten mit NLPHL, die initial in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert werden, erhalten häufig eine Therapie analog dem cHL, also eine CT nach dem ABVD- oder Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazine, Prednison (BEACOPP) -Schema gefolgt von einer Positronen-Emissions-Tomographie (PET) -basierten lokalisierten RT.

Retrospektive Daten haben jedoch gezeigt, dass auch eine Therapie mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison (R-CHOP), dem Standardprotokoll für B-NHL, zu sehr guten Ergebnissen führt, sodass dieses Schema eine vielversprechende Alternative für Patienten mit einem fortgeschrittenen NLPHL darstellt (19).

## **Rezidivtherapie**

Späte Rezidive werden beim NLPHL im Vergleich zum cHL häufiger beobachtet, während Frührezidive nur selten auftreten (1,20,21). Aufgrund dieser Tatsache sowie weiteren Faktoren wie der häufig nur wenig intensiven Vortherapie bei Patienten mit rezidiviertem NLPHL ist es unklar, ob die Standardtherapie beim rezidivierten cHL bestehend aus einer Hochdosis-Chemotherapie (HDCT) gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation (AST) auch beim rezidivierten NLPHL standardmäßig eingesetzt werden sollte.

Obligat ist jedoch, dass vor der Initiierung einer Rezidivtherapie die Diagnose des NLPHL aufgrund des Risikos der Transformation in ein aggressives B-NHL erneut bioptisch gesichert werden sollte (16).

## **Rituximab**

Bei Rituximab handelt es sich um einen monoklonalen Antikörper, der gegen CD20 gerichtet ist. Für dieses Antigen sind die LP-Zellen des NLPHL durchgehend positiv.

Der Einsatz von Rituximab ist vielversprechend, da es nach derzeitigem Wissensstand nicht mutagen wirkt und somit das Risiko für das Auftreten von Spättoxizitäten, welche nach RT und CT bei einem relevanten Anteil an Patienten beobachtet werden, potentiell reduziert werden kann (22).

Rehwalder et al. von der GHSG werteten die Ergebnisse einer Phase 2-Studie, in die 14 Patienten mit rezidiviertem NLPHL eingeschlossen wurden, ein. Die Patienten erhielten 4 Mal 375 mg/m<sup>2</sup> Rituximab im wöchentlichen Abstand. Alle Patienten waren mit CT und/oder RT vorbehandelt, 2 Patienten hatten bereits eine HDCT gefolgt von einer AST erhalten. Die Ansprechrate lag bei 86%, mit 8 kompletten und 4 partiellen Remissionen. Bei 2 Patienten zeigte sich das Lymphom unter der Therapie progredient. Nach 12 Monaten blieben 9 der 12 Patienten, die auf die Therapie angesprochen hatten, in Remission. Die Autoren schlussfolgern, dass Rituximab eine effektive Therapieoption beim rezidivierten NLPHL darstellt (23).

Die vielversprechenden Ergebnisse konnten in der Langzeitanalyse dieser Studie, die von Schulz und Kollegen durchgeführt wurde, bestätigt werden (22).

Eine weitere Phase 2 Studie, die in den USA durchgeführt wurde, schloss 39 Patienten mit neu diagnostiziertem oder rezidiertem NLPHL ein. 23 Patienten wurde in wöchentlichem Abstand insgesamt 4 Mal die Standarddosis Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>) verabreicht. 16 Patienten erhielten darüber hinaus eine Rituximab-Erhaltungstherapie über 2 Jahre.

Die Ansprechrate lag bei 100%. Die mittlere Beobachtungszeit lag bei 9,8 Jahren für Patienten, die lediglich 4 wöchentliche Rituximab-Gaben erhielten, und bei 5 Jahren für Patienten, die darüber hinaus eine Erhaltungstherapie bekamen. Auch in dieser Studie gab es Patienten mit rezidivierter Erkrankung, die nach alleiniger Rituximab-Gabe in anhaltender Remission blieben (24).

### **Hochdosis-Chemotherapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation**

Das MD Anderson Cancer Center (MDACC) berichtete von 26 Patienten mit rezidiertem NLPHL, welche zwischen 1990 und 2008 mittels HDCT und anschließender AST behandelt wurden. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 50 Monaten lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei 76%, das event-free survival (EFS) bei 69%. Die Studie zeigt, dass eine HDCT mit anschließender AST eine potentiell kurative Option, insbesondere für Chemotherapie-sensitiven Patienten mit rezidiertem NLPHL darstellt (25).

Ähnliche Ergebnisse wurden kürzlich von der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) berichtet. Es wurde eine retrospektive Analyse durchgeführt, in die hauptsächlich Hochrisiko-Patienten mit ungünstigen Faktoren wie einem frühen Rezidiv oder einer fortgeschrittenen Erkrankung eingeschlossen wurden. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren konnte eine mediane 5-Jahres-Überlebensrate von über 80% gezeigt werden. Daher sollte die HDCT gefolgt von einer AST insbesondere für Patienten mit NLPHL-Rezidiv, die einen eher aggressiven Krankheitsverlauf haben, als Therapieoption in Erwägung gezogen werden (26).

## **Radiotherapie**

Andere Therapien, wie die lokalisierte RT, die konventionelle CT oder Kombinationstherapien könnten ebenfalls mögliche Optionen in der Behandlung des rezidierten NLPHL sein. Allerdings liegen zu diesen Therapiemodalitäten nur spärliche Daten vor (27).

Eine Gruppe aus Frankreich und den Niederlanden hat das *outcome* von 9 Patienten mit lokalisiertem NLPHL untersucht, die zwischen 2000 und 2003 mit einer IF-RT in einer Dosis von 2x2Gy behandelt wurden. Bei 6 Patienten handelte es sich um solche mit einem Rezidiv. Die Ansprechrate lag bei 89%. Nach 9-57 Monaten erlitten 5 Patienten ein lokales Rezidiv. Die Autoren sehen Vorteile der niedrig dosierten RT in der geringen Toxizität. Außerdem sei die Kürze der Behandlung sehr patientenfreundlich (28). Dem gegenüber steht jedoch die recht hohe Rezidiv-Rate.

## **Prognose**

Die Prognose des NLPHL ist günstig und in frühen Stadien sterben nur wenige Menschen in Folge ihrer Erkrankung (1).

Eine Studie der GHSG ergab, dass histologische Varianten mit einem höheren initialen Krankheitsstadium sowie mit höheren Rezidivraten einhergehen. Andere Risikofaktoren für das Auftreten von Rezidiven sind männliches Geschlecht und niedriges Serumalbumin (29).

Eine weitere Studie konnte als negative Einflussfaktoren in Bezug auf ein Therapieversagen ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium, einen niedrigen Hämoglobin-Wert und das Vorliegen einer Lymphopenie identifizieren. Fortgeschrittenes Stadium, Alter (über 45 Jahre) und niedriges Hämoglobin wirken sich negativ auf das Gesamtüberleben (OS) aus (8).

## **Fragestellung**

Die optimale Therapie des rezidierten NLPHL ist nicht definiert. Mehr über mögliche Therapiestrategien bei Patienten mit rezidiertem NLPHL zu erfahren, war das Ziel der vorliegenden Arbeit.

Patienten mit NLPHL, welche in verschiedenen Studien der GHSG zur Erstlinientherapie behandelt wurden und im weiteren Verlauf rezidierten, wurden analysiert und die Therapieergebnisse verschiedener *salvage*-Strategien hinsichtlich Progressions-freiem Überleben (PFS) und OS sowie weiterer Faktoren miteinander verglichen.

Es sollte analysiert werden, ob und inwiefern die Wahl der Therapie die Zeit bis zum nächsten Rezidiv bzw. bis zum Tode beeinflusst. Aus den Ergebnissen sollen Schlüsse für eine Optimierung der Therapie des rezidierten NLPHL gezogen werden.

## II. Methodik

### Statistische Methodik

Alle Patienten mit gesicherter Diagnose eines NLPHL, die in eine klinische Studie der 3. bis 5. Studiengeneration (HD7, HD8, HD9, HD10, HD11, HD12, HD13, HD14, HD15, LP, LPHD oder RIPL) der GHSG eingeschlossen wurden und im Rahmen der Studie ihre Erstlinientherapie erhielten, bildeten das Ausgangskollektiv für das Projekt. Für 99 der insgesamt 710 Patienten des Ausgangskollektives wurde bis zum Stichdatum (22.12.2015) ein Rezidiv der NLPHL-Erkrankung dokumentiert. Diese Patienten wurden im Rahmen der vorliegenden Analyse untersucht. Patienten mit primär progredienter Erkrankung (definiert als Krankheitsprogression während laufender Therapie oder innerhalb der ersten 3 Monate nach Beendigung der Therapie) wurden ebenso wenig in die Auswertung eingeschlossen wie Patienten, die im Laufe der Nachbeobachtung nach erfolgter Erstlinientherapie eine Transformation in ein aggressives B-NHL entwickelten.

Anhand von Patientenakten und persönlichen Nachfragen wurden Informationen zur Zweitlinientherapie der Patienten des Auswertekollektives recherchiert und, wo erforderlich, in der Datenbank der GHSG ergänzt.

Statistische Analysen wurden mit Hilfe des Programmes SAS (SAS Institute, Cary, NC), Version 9.4 für Windows durchgeführt.

Die in der Datenbank dokumentierten demographischen und klinischen Daten der in der Auswertung berücksichtigten Patienten wurden mit Methoden der deskriptiven Statistik analysiert und zusammengefasst.

Das PFS und das OS sowie die 95%- Konfidenzintervalle (CI) wurden mittels der Kaplan-Meier Methode geschätzt.

Das PFS nach Erstrezidiv war definiert als Zeit zwischen dem Datum der Diagnose des 1. Rezidivs und dem Eintritt eines zweiten PFS-Ereignisses (Progress, Rezidiv, Tod). Zensierungen erfolgten für Patienten ohne zweites PFS-Ereignis zum Datum der letzten Nachsorge.

Das OS wurde definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Diagnose des 1. Rezidivs und dem Todeszeitpunkt. Bei Patienten, die am Ende des Beobachtungszeitraumes noch gelebt haben, wurde das OS zum Zeitpunkt der letzten Information zensiert.

## **Studienbeschreibungen**

### **HD7-Studie**

Im Rahmen der randomisierten HD7-Studie wurden 650 Patienten, die an einem frühen Stadium eines HL erkrankt waren, behandelt. Von diesen Patienten litten 27 an einem NLPHL.

Eine kombinierte RT plus CT, bestehend aus zwei Zyklen ABVD plus 30 Gy extended-field-Strahlentherapie (EF-RT) plus 10 Gy IF-RT wurde einer alleinigen RT (30 Gy EF-RT plus 10 Gy IF-RT) gegenübergestellt.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 87 Monaten zeigte sich zwischen den beiden Therapiearmen kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Ansprechrate und das OS. Bezüglich der freedom from treatment failure (FFTF) schnitt die Kombinationstherapie nach 7 Jahren jedoch mit 88% deutlich besser ab als die alleinige RT mit 67% (17).

### **HD8- Studie**

Die randomisierte HD8-Studie für Patienten mit intermediären Stadien verglich zwei Strahlentherapiekonzepte miteinander.

Die Fragestellung war, ob nach einer CT mit 2 Zyklen Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednison (COPP)/ABVD eine IF-RT genauso effektiv ist wie eine EF-RT mit der gleichen Dosis. Insgesamt wurden 1064 Patienten eingeschlossen. Darunter befanden sich 15 Patienten mit einem NLPHL.

5 Jahre nach Beginn der RT gab es keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf OS, FFTF, komplette Remissionen, Progression, Rezidive, Sekundärmalignome und Todesfälle. Jedoch traten akute Nebenwirkungen häufiger im Zusammenhang mit einer EF-RT auf (30).

### **HD9- Studie**

Zwischen 1993 und 1998 wurden im Rahmen der randomisierten HD9-Studie 1201 Patienten mit neu diagnostiziertem HL in fortgeschrittenem Stadium therapiert, darunter 14 Patienten mit der Diagnose eines NLPHL.

Die Chemotherapie mit 4 Zyklen COPP/ABVD wurde einer Therapie mit 8 Zyklen BEACOPP entweder in Basisdosierung (BEACOPPbasis) oder eskalierter Dosierung (BEACOPPeskaliert) gegenübergestellt. Im Anschluss an alle 3 Schemata folgte eine RT, falls ein *bulk*-Tumor oder ein Residualtumor vorhanden war.

Der COPP/ABVD-Arm wurde vorzeitig geschlossen, da die in ihn eingeschlossenen Patienten signifikant schlechtere Therapieergebnisse erzielten als die Patienten, die mit BEACOPP und insbesondere BEACOPPeskaliert behandelt wurden (31).

### **HD10-Studie**

In die randomisierte HD10-Studie wurden HL-Patienten in frühen Stadien eingeschlossen.

Die Hauptfragestellung der Studie war, ob die Intensität der CT sowie der RT bei diesem prognostisch sehr günstigen Patientenkollektiv reduziert werden kann.

1370 Patienten wurden mit 4 bzw. 2 Zyklen ABVD therapiert und anschließend entweder mit 30 oder mit 20 Gy im IF bestrahlt. Insgesamt wurden 81 Patienten mit NLPHL im Rahmen dieser Studie behandelt.

Nach 5 Jahren gab es in Bezug auf das OS und die FFTF keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (32).

### **HD11-Studie**

Die randomisierte HD11-Studie, in die Patienten mit intermediären Stadien eingeschlossen wurden, verglich 2 CT-Protokolle (4 Zyklen ABVD vs. 4 Zyklen BEACOPPbasis) und 2 RT-Dosen (30 Gy IF-RT vs. 20 Gy IF-RT) miteinander. Unter den 1395 eingeschlossenen Patienten waren 37 mit der Diagnose eines NLPHL.

Nach 5 Jahren bestand ein Unterschied hinsichtlich der FFTF zwischen den beiden CT nur dann, wenn auf die CT eine IF-RT mit 20 Gy folgte. In diesem Fall konnte ein Vorteil von BEACOPPbasis gegenüber ABVD gezeigt werden. Bei einer IF-RT mit einer Dosis von 30 Gy hingegen unterschied sich die FFTF-Rate nach ABVD-Therapie nicht von der nach BEACOPPbasis.

Therapieassoziierte Toxizitäten traten jeweils unter BEACOPPbasis sowie 30 Gy häufiger auf (33).

## **HD12-Studie**

Im Rahmen der randomisierten HD12-Studie wurden zwischen 1999 und 2003 1670 Patienten behandelt, die an einem fortgeschrittenen HL litten. 48 NLPHL-Patienten nahmen an der Studie teil.

Es wurden zum einen 8 Zyklen BEACOPPeskaliert mit 4 Zyklen BEACOPPeskaliert plus 4 Zyklen BEACOPPbasis verglichen. Zum anderen wurde bei *bulk*-Tumoren oder Residualtumoren die lokalisierte RT mit 30 Gy dem Verzicht auf eine RT gegenübergestellt.

Die Reduktion der CT auf 4 Zyklen BEACOPPeskaliert plus 4 Zyklen BEACOPPbasis konnte in dieser Studie nicht wie intendiert die Therapie im Sinne einer relevanten Reduktion der Toxizität optimieren. In Bezug auf FFTF, OS sowie die Progressionsraten war die Therapie nicht ganz so effektiv wie eine Therapie mit 8 Zyklen BEACOPPeskaliert.

Im Falle eines Residualtumors schnitt die RT im Vergleich zur alleinigen CT, gemessen anhand der FFTF-Rate, signifikant besser ab. Bei Vorhandensein eines *bulk*-Tumors und Komplettremission nach CT hingegen konnte kein Vorteil einer zusätzlichen RT gezeigt werden (34).

## **HD13-Studie**

Die randomisierte HD13-Studie beschäftigte sich mit Patienten mit einem HL in frühen Stadien. Hauptfragestellung war, ob bei der Anwendung des ABVD-Schemas gegebenenfalls auf Dacarbazin, Bleomycin oder beide Chemotherapeutika ohne Einbußen bezüglich der Effektivität verzichtet werden kann.

1502 Patienten wurden in 4 Therapiearme randomisiert und mit jeweils 2 Zyklen ABVD, Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin (ABV), Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin (AVD) oder Doxorubicin, Vinblastin (AV) behandelt. Alle Patienten erhielten nach abgeschlossener CT eine IF-RT mit 30 Gy. Ein NLPHL lag bei 106 dieser Patienten vor.

Bereits nach 3 Jahren wurden die AV und ABV-Arme aufgrund schlechterer Tumorkontrolle mit diesen Protokollen gestoppt. Auch der Verzicht von Bleomycin resultierte letztlich in einer schlechteren Tumorkontrolle im Vergleich zum Standardprotokoll.

Obwohl sich das OS zwischen den 4 Gruppen nicht unterschied, zeigte die Studie, dass weder auf Dacarbazin noch auf Bleomycin ohne einen Nachteil hinsichtlich der Tumorkontrolle verzichtet werden kann (35).

### **HD14-Studie**

In der randomisierten HD14-Studie wurden 4 Zyklen ABVD und 2 Zyklen BEACOPPeskaliert plus 2 Zyklen ABVD jeweils gefolgt von einer 30 Gy IF-RT miteinander verglichen.

1528 Patienten mit intermediären Stadien eines HL nahmen an der Studie teil. Nach 5 Jahren zeigte die Therapie mit BEACOPPeskaliert plus ABVD bessere Ergebnisse in Bezug auf das FFTF sowie auf das PFS als die alleinige Therapie mit ABVD (36).

### **HD15-Studie**

Die randomisierte HD15-Studie für Patienten mit fortgeschrittenen Stadien verglich randomisiert 8 Zyklen BEACOPPeskaliert, 6 Zyklen BEACOPPeskaliert und 8 Zyklen BEACOPP14 (zeitdichte Variante von BEACOPPbasis) miteinander. 65 der insgesamt 2126 eingeschlossenen Patienten waren an einem NLPHL erkrankt.

Nach Abschluss der CT wurde bei allen Patienten mit Restlymphomen größer 2,5 cm eine PET-Untersuchung durchgeführt. PET-positive Reste größer als 2,5 cm wurden lokalisiert nachbestrahlt.

Nach 5 Jahren zeigte die Behandlung mit 6 Zyklen BEACOPPeskaliert sowie mit BEACOPP14 im Hinblick auf die FFTF keinen Nachteil verglichen mit einer RT mit 8 Zyklen BEACOPPeskaliert.

Die Ergebnisse in Bezug auf das OS waren nach einer Behandlung mit 6 Zyklen BEACOPPeskaliert signifikant besser als nach einer Behandlung mit 8 Zyklen BEACOPPeskaliert (37).

## **LP- und LPHD-Studien**

Die LP und LPHD-Studien beschäftigten sich mit der Behandlung des NLPHL im Stadium IA, bei dem keine zusätzlichen klinischen Risikofaktoren vorlagen. Die Patienten wurden ausschließlich bestrahlt. Es zeigte sich, dass Patienten im Stadium IA ohne Einbuße im Hinblick auf die Effektivität nur bestrahlt werden können, da sowohl Ansprechraten als auch Tumorkontrolle und OS denen entsprachen, die bei Patienten beobachtet wurden, die im Rahmen früherer Studien eine kombinierte RT plus CT erhielten (38).

## **RIPL-Studie**

Auch die RIPL-Studie beschäftigte sich mit der Behandlung des NLPHL im Stadium IA ohne klinische Risikofaktoren. Untersucht wurden Therapieergebnisse nach Anwendung des monoklonalen Antikörpers Rituximab. Dieser wurde im wöchentlichen Abstand insgesamt 4 Mal in einer Dosierung von 375 mg/m<sup>2</sup> verabreicht.

Die Ansprechraten sowie das OS nach 43 Monaten lagen bei den 28 eingeschlossenen Patienten bei 100%, eine Komplettremission konnte in 85,7% der Fälle erzielt werden.

Trotz des exzellenten Ansprechens war die Rezidivrate mit 25% nach 43 Monaten relativ hoch (13).

### **III. Ergebnisse**

99 Patienten mit NLPHL, die zwischen 1993 und 2009 in den in Kapitel II aufgeführten GHSG-Studien behandelt wurden und bei denen im Verlauf der Nachbeobachtung ein Rezidiv ihrer Erkrankung diagnostiziert wurde, wurden in die vorliegende Arbeit eingeschlossen.

#### **Patientencharakteristika**

In Tabelle 1 und 2 werden die Charakteristika der 99 eingeschlossenen Patienten denen der übrigen 611 NLPHL-Patienten, die im Rahmen der Studien der Studiengenerationen G3-G5 behandelt wurden und nicht den Einschlusskriterien für die vorliegende Auswertung entsprachen, gegenübergestellt.

Die in die Analyse eingeschlossenen rezidierten NLPHL-Patienten unterscheiden sich lediglich marginal bezüglich Alter, Geschlecht, Krankheitsstadium bei Diagnosestellung, Vorliegen von Risikofaktoren inklusive B-Symptomatik sowie der verabreichten Erstlinientherapie von den nicht eingeschlossenen Patienten.

Von den 99 ausgewerteten Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 65 (66%) in einem frühen Stadium. Bei 14 (14%) wurde ein intermediäres Stadium diagnostiziert und bei 20 (20%) ein fortgeschrittenes Stadium.

70 der 99 Patienten (71%) erhielten als Erstlinientherapie eine CT +/- RT, 22 (22%) erhielten eine alleinige RT und 7 (7%) eine Therapie mit dem anti-CD20-Antikörper Rituximab. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag bei 40 Jahren, 75 Patienten (76%) waren Männer.

Von den 99 Patienten erhielten 32 als Rezidivtherapie eine konventionelle CT und/oder RT, 28 Patienten eine HDCT gefolgt von einer AST und 26 Patienten eine Therapie mit einem anti-CD20-Antikörper +/- konventionelle CT. 4 Patienten erhielten keine Rezidivtherapie und bei weiteren 9 Patienten lagen zur verabreichten Therapiemodalität keine Informationen vor.

**Tabelle 1: Studienpopulation**

| <b>NLPHL Rezidivpatienten<br/>Studienpopulation<br/>Alle NLPHL Patienten der G3-G5</b> |                 |              |                   |
|--|-----------------|--------------|-------------------|
| Eingeschlossen in die Analyse der NLPHL-<br>Rezidivpatienten                           | Nein<br>(N=611) | Ja<br>(N=99) | Gesamt<br>(N=710) |
| <b>GHSR Risikogruppe</b>   |                 |              |                   |
| frühes Stadium   | 414 (68%)       | 65 (66%)     | 479 (67%)         |
| intermediäres Stadium  | 72 (12%)        | 14 (14%)     | 86 (12%)          |
| fortgeschrittenes Stadium  | 125 (20%)       | 20 (20%)     | 145 (20%)         |
| <b>Studiengenerationen</b>   |                 |              |                   |
| G3   | 88 (14%)        | 20 (20%)     | 108 (15%)         |
| HD7  | 51 (8%)         | 12 (12%)     | 63 (9%)           |
| HD8  | 13 (2%)         | 2 (2%)       | 15 (2%)           |
| HD9  | 24 (4%)         | 6 (6%)       | 30 (4%)           |
| G4   | 222 (36%)       | 36 (36%)     | 258 (36%)         |
| HD10   | 68 (11%)        | 13 (13%)     | 81 (11%)          |
| HD11   | 30 (5%)         | 8 (8%)       | 38 (5%)           |
| HD12   | 46 (8%)         | 3 (3%)       | 49 (7%)           |
| G5   | 301 (49%)       | 43 (43%)     | 344(48%)          |
| HD13   | 130 (21%)       | 17 (17%)     | 147 (21%)         |
| HD14   | 29 (5%)         | 4 (4%)       | 33 (5%)           |
| HD15   | 55 (9%)         | 11 (11%)     | 66 (9%)           |
| LP und LPHD  | 67 (11%)        | 4 (4%)       | 71 (10%)          |
| RIPL   | 20 (3%)         | 7 (7%)       | 27 (4%)           |
| <b>Erstlinientherapie</b>  |                 |              |                   |
| nicht dokumentiert   | 10 (2%)         | 0 (0%)       | 10 (1%)           |
| EF-RT  | 30 (5%)         | 9 (9%)       | 39 (5%)           |
| IF-RT  | 122 (20%)       | 13 (13%)     | 135 (19%)         |
| kombinierte Therapie (CT + RT)   | 406 (66%)       | 67 (68%)     | 473 (67%)         |
| Rituximab  | 20 (3%)         | 7 (7%)       | 27 (4%)           |
| BEACOPP  | 22 (4%)         | 2 (2%)       | 24 (3%)           |
| COPP/ABVD  | 1 (0%)          | 1 (1%)       | 2 (0%)            |

**Tabelle 2: Patientencharakteristika bei Erstdiagnose**

| <b>NLPHL Rezidivpatienten<br/>Studienpopulation<br/>Alle NLPHL-Patienten der G3-G5</b> |                 |              |                   |
|--|-----------------|--------------|-------------------|
| Eingeschlossen in die Analyse<br>der NLPHL-Rezidivpatienten                            | Nein<br>(N=611) | Ja<br>(N=99) | Gesamt<br>(N=710) |
| <b>Alter</b>   |                 |              |                   |
| Durchschnitt   | 40.3            | 40.1         | 40.3              |
| Median   | 39.0            | 40.0         | 39.0              |
| Q1, Q3   | 30.0, 50.0      | 29.0, 50.0   | 30.0, 50.0        |
| Spannweite   | (16.0-<br>75.0) | (16.0-75.0)  | (16.0-75.0)       |
| <b>Altersgruppe</b>  |                 |              |                   |
| [18, 20)   | 29 (5%)         | 4 (4%)       | 33 (5%)           |
| [20, 30)   | 110 (18%)       | 23 (23%)     | 133 (19%)         |
| [30, 40)   | 180 (29%)       | 21 (21%)     | 201 (28%)         |
| [40, 50)   | 132 (22%)       | 25 (25%)     | 157 (22%)         |
| [50, 60)   | 94 (15%)        | 17 (17%)     | 111 (16%)         |
| [60, 70)   | 56 (9%)         | 8 (8%)       | 64 (9%)           |
| >70  | 10 (2%)         | 1 (1%)       | 11 (2%)           |
| <b>Geschlecht</b>  |                 |              |                   |
| weiblich   | 148 (24%)       | 24 (24%)     | 172 (24%)         |
| männlich   | 463 (76%)       | 75 (76%)     | 538 (76%)         |
| <b>Eastern Cooperative<br/>Oncology Group-Index</b>                                    |                 |              |                   |
| nicht dokumentiert   | 97              | 20           | 117               |
| 0  | 456 (89%)       | 72 (91%)     | 528 (89%)         |
| 1  | 54 (11%)        | 5 (6%)       | 59 (10%)          |
| 2  | 4 (1%)          | 2 (3%)       | 6 (1%)            |
| <b>B-Symptome</b>  |                 |              |                   |
| nicht dokumentiert   | 20              | 3            | 23                |
| Nein   | 533 (90%)       | 83 (86%)     | 616 (90%)         |
| Ja   | 58 (10%)        | 13 (14%)     | 71 (10%)          |
| <b>Stadium</b>   |                 |              |                   |
| nicht dokumentiert   | 20              | 3            | 23                |
| IA   | 210 (36%)       | 31 (32%)     | 241 (35%)         |
| IB   | 9 (2%)          | 0 (0%)       | 9 (1%)            |
| IIA  | 231 (39%)       | 39 (41%)     | 270 (39%)         |
| IIB  | 15 (3%)         | 4 (4%)       | 19 (3%)           |
| IIIA   | 84 (14%)        | 9 (9%)       | 93 (14%)          |
| IIIB   | 20 (3%)         | 4 (4%)       | 24 (3%)           |

|     |         |        |         |
|-----|---------|--------|---------|
| IVA | 8 (1%)  | 4 (4%) | 12 (2%) |
| IVB | 14 (2%) | 5 (5%) | 19 (3%) |

|   |           |          |           |
|---|-----------|----------|-----------|
| <b>Infradiaphragmaler Befall</b>                      |           |          |           |
| nicht dokumentiert                                    | 379       | 55       | 434       |
| Nein  | 127 (55%) | 25 (57%) | 152 (55%) |
| Ja  | 105 (45%) | 19 (43%) | 124 (45%) |
| <b>Erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit</b>            |           |          |           |
| nicht dokumentiert                                    | 24        | 5        | 29        |
| Nein  | 574 (98%) | 89 (95%) | 663 (97%) |
| Ja  | 13 (2%)   | 5 (5%)   | 18 (3%)   |
| <b>Beteiligung von 3 oder mehr Lymphknotenarealen</b> |           |          |           |
| nicht dokumentiert                                    | 17        | 3        | 20        |
| Nein  | 433 (73%) | 67 (70%) | 500 (72%) |
| Ja  | 161 (27%) | 29 (30%) | 190 (28%) |
| <b>Großer mediastinaler Tumor</b>                     |           |          |           |
| nicht dokumentiert                                    | 17        | 3        | 20        |
| Nein  | 591 (99%) | 95 (99%) | 686 (99%) |
| Ja  | 3 (1%)    | 1 (1%)   | 4 (1%)    |
| <b>Extranodale Beteiligung</b>                        |           |          |           |
| nicht dokumentiert                                    | 17        | 3        | 20        |
| Nein  | 573 (96%) | 90 (94%) | 663 (96%) |
| Ja  | 21 (4%)   | 6 (6%)   | 27 (4%)   |

### **Rezidivraten in Abhängigkeit von der Erstlinientherapie**

In Tabelle 3 werden die Zeitintervalle zwischen NLPHL-Erstdiagnose und Auftreten des 1. Rezidivs in Abhängigkeit von der Erstlinientherapie dargestellt.

Bei der Erstlinientherapie wurden folgende drei Gruppen unterschieden: Patienten, die mit CT +/- RT behandelt wurden, solche, die eine alleinige RT erhielten und Patienten, denen Rituximab verabreicht wurde.

Im Median betrug der Zeitraum zwischen Erstdiagnose des NLPHL und Auftreten des 1. Rezidivs 5 Jahre. Hierbei zeigten sich jedoch Unterschiede zwischen den verschiedenen Therapiegruppen. Innerhalb der Gruppe, die mittels CT +/- RT behandelt wurde, dauerte es im Median 5 Jahre bis zum 1. Rezidiv, bei Patienten, die eine alleinige RT erhielten, 7 Jahre.

Im Gegensatz hierzu betrug das mediane Zeitintervall bis zum 1. Rezidiv in der mit Rituximab behandelten Gruppe lediglich 2 Jahre.

**Tabelle 3: Zeit bis zum 1. Rezidiv in Abhängigkeit von der Erstlinientherapie**

| <b>NLPHL Rezidivpatienten<br/>Zeitpunkt des 1. Rezidivs und Erstlinientherapie<br/>Studienpopulation</b> |                            |                                 |                      |                          |
|--|----------------------------|---------------------------------|----------------------|--------------------------|
|  | <b>Rituximab<br/>(N=7)</b> | <b>CT +/-<br/>RT<br/>(N=70)</b> | <b>RT<br/>(N=22)</b> | <b>Gesamt<br/>(N=99)</b> |
| <b>Jahr des Rezidivs<br/>(nach<br/>Erstdiagnose)</b>   |                            |                                 |                      |                          |
| N  | 7                          | 70                              | 22                   | 99                       |
| Durchschnitt   | 3.0                        | 6.1                             | 7.4                  | 6.2                      |
| Median   | 2.0                        | 5.0                             | 7.0                  | 5.0                      |
| Q1, Q3   | 2.0, 5.0                   | 3.0, 9.0                        | 4.0, 11.0            | 3.0, 9.0                 |
| Spannweite   | (1.0-6.0)                  | (1.0-<br>20.0)                  | (2.0-<br>15.0)       | (1.0-20.0)               |
|  |                            |                                 |                      |                          |
| <b>Jahr des Rezidivs<br/>(nach<br/>Erstdiagnose)</b>   |                            |                                 |                      |                          |
| 1  | 1 (14%)                    | 6 (9%)                          | 0 (0%)               | 7 (7%)                   |
| 2  | 3 (43%)                    | 6 (9%)                          | 2 (9%)               | 11 (11%)                 |
| 3  | 1 (14%)                    | 9 (13%)                         | 3 (14%)              | 13 (13%)                 |
| 4  | 0 (0%)                     | 11 (16%)                        | 3 (14%)              | 14 (14%)                 |
| 5  | 1 (14%)                    | 7 (10%)                         | 1 (5%)               | 9 (9%)                   |
| 6  | 1 (14%)                    | 5 (7%)                          | 1 (5%)               | 7 (7%)                   |
| 7  | 0 (0%)                     | 4 (6%)                          | 2 (9%)               | 6 (6%)                   |
| 8  | 0 (0%)                     | 3 (4%)                          | 1 (5%)               | 4 (4%)                   |
| 9  | 0 (0%)                     | 5 (7%)                          | 1 (5%)               | 6 (6%)                   |
| 10   | 0 (0%)                     | 4 (6%)                          | 1 (5%)               | 5 (5%)                   |
| 11   | 0 (0%)                     | 4 (6%)                          | 3 (14%)              | 7 (7%)                   |
| 12   | 0 (0%)                     | 1 (1%)                          | 2 (9%)               | 3 (3%)                   |
| 13   | 0 (0%)                     | 1 (1%)                          | 1 (5%)               | 2 (2%)                   |
| 15   | 0 (0%)                     | 2 (3%)                          | 1 (5%)               | 3 (3%)                   |
| 19   | 0 (0%)                     | 1 (1%)                          | 0 (0%)               | 1 (1%)                   |
| 20   | 0 (0%)                     | 1 (1%)                          | 0 (0%)               | 1 (1%)                   |

In Tabelle 4 sind die medianen Nachbeobachtungszeiten für die verschiedenen Erstlinientherapien aufgeführt.

Patienten, die bei Erstdiagnose eine CT +/- RT erhielten, wurden im Median 11,2 Jahre nachbeobachtet. Patienten, die eine alleinige RT erhielten hatten eine mediane Nachbeobachtung von 12,2 Jahren und diejenigen, die mit Rituximab therapiert wurden, wurden 5,6 Jahre nachbeobachtet.

**Tabelle 4: Mediane Nachbeobachtungszeiten je nach Erstlinientherapie**

| <b>NLPHL Rezidivpatienten<br/>mediane Nachbeobachtungszeiten</b> |          |  |  |
|--|----------|--|--|
|  | <b>N</b> | <b>zensiert, lebend beim<br/>letzten follow-up</b> | <b>mediane Nachbeobachtungszeit in<br/>Jahren (95% CI)</b> |
| <b>Erstlinientherapie</b>  |          |  |  |
| RT   | 22       | 19 (86%)   | 12.2 (8.9-13.5)  |
| CT+/- RT   | 70       | 63 (90%)   | 11.2 (9.4-12.0)  |
| Rituximab  | 7        | 7 (100%)   | 5.6 (1.9-6.1)  |

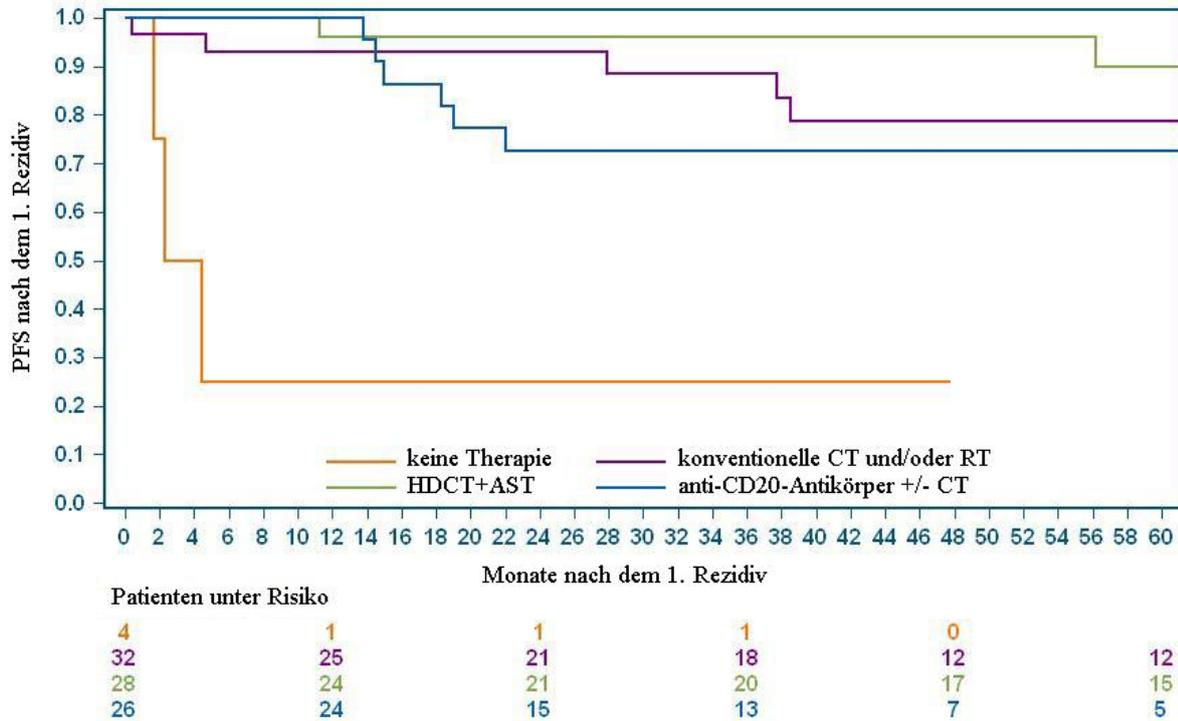
**Progressions-freies Überleben nach dem 1. Rezidiv in Abhängigkeit von der Rezidivtherapie**

Abbildung 1 zeigt das PFS nach dem 1. Rezidiv in Abhängigkeit von der Rezidivtherapie.

Betrachtet wurden Patienten, die mit einer HDCT mit anschließender AST, einer konventionellen CT und/oder RT oder einem anti-CD20-Antikörper +/- CT behandelt wurden. Nach dem 1. Rezidiv wurden Patienten nach HDCT gefolgt von einer AST im Median 79 Monate nachbeobachtet, Patienten nach konventioneller CT und/oder RT sowie nach Therapie mit einem anti-CD20-Antikörper +/- CT 44 Monate. Die 5-Jahres-PFS-Raten lagen nach HDCT gefolgt von einer AST bei 90%, nach konventioneller CT und/oder RT bei 78,6% und nach anti-CD20-Antikörpertherapie +/- CT bei 72,4%. Die numerischen Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht statistisch signifikant.

Außerdem gab es 4 Patienten, die keine Rezidivtherapie erhielten. Nach 4 Monaten kam es bei 3 der Patienten (75%) zu einem Progress der Erkrankung. Ein Patient (25%) blieb bis 4 Jahre nach der Diagnose des Rezidivs progressionsfrei.

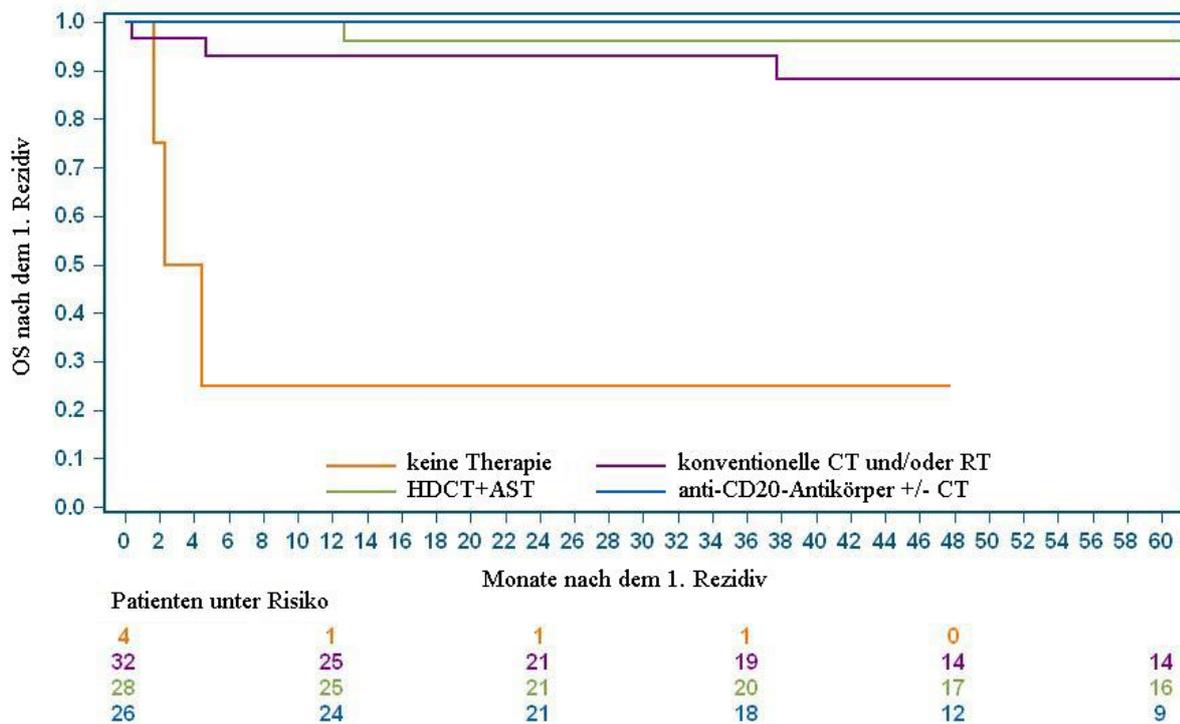
**Abbildung 1: Progressions-freies Überleben nach dem 1. Rezidiv in Abhängigkeit von der Rezidivtherapie**



**Gesamtüberleben nach dem 1. Rezidiv je nach Rezidivtherapie**

Abbildung 2 zeigt das OS in Abhängigkeit von der verabreichten Rezidivtherapie. Nach 5 Jahren lag das OS nach HDCT gefolgt von einer AST bei 96%, nach konventioneller CT und/oder RT bei 88,2% und nach anti-CD20-Antikörpertherapie +/- CT bei 100%. Die Unterschiede zwischen den Überlebensraten sind nicht signifikant. Von den 4 Patienten, die keine Therapie erhielten, starben 3 (75%) innerhalb der ersten 4 Monate.

**Abbildung 2: Gesamtüberleben nach dem 1. Rezidiv je nach Rezidivtherapie**



**Entwicklung der Therapiemodalitäten im Rezidiv nach Zeiträumen der Rezidivdiagnose**

Tabelle 5 zeigt die Entwicklung der Rezidivtherapien über die Jahre hinweg. Die Patienten wurden nach dem Zeitpunkt der Rezidivtherapie in 4 Gruppen eingeteilt: 1995-1999, 2000-2004, 2005-2009 und 2010-2015.

Die HDCT mit anschließender AST wurde am häufigsten in den Jahren 2005-2009 angewandt. In diesem Zeitraum erhielten 40% der Patienten diese Rezidivtherapie, in den Jahren zwischen 2010 und 2015 waren es 18%.

Die konventionelle CT und/oder RT wurde in den Jahren 1995-2009 bei 43% der Patienten eingesetzt, in den Jahren 2010-2015 bei 16%.

Zwischen 2010 und 2015 stellte die anti-CD20-Antikörpertherapie +/- CT die häufigste Rezidivtherapie dar. 39% der Patienten erhielten diese Therapieform.

**Tabelle 5: Rezidivtherapien je nach Zeitpunkt des Rezidivs**

| <b>NLPHL Rezidivpatienten<br/>Zweitlinientherapien und Zeitpunkt des Rezidivs<br/>Studienpopulation</b> |                        |                     |                     |                     |                  |
|---|------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|------------------|
|   | 1995-<br>1999<br>(N=5) | 2000-2004<br>(N=21) | 2005-2009<br>(N=35) | 2010-2015<br>(N=38) | Gesamt<br>(N=99) |
| <b>Art der Rezidivtherapie</b>  |                        |                     |                     |                     |                  |
| nicht dokumentiert  | 0 (0%)                 | 0 (0%)              | 0 (0%)              | 9 (24%)             | 9 (9%)           |
| keine Therapie  | 1 (20%)                | 2 (10%)             | 0 (0%)              | 1 (3%)              | 4 (4%)           |
| konventionelle CT<br>und/oder RT  | 2 (40%)                | 10 (48%)            | 14 (40%)            | 6 (16%)             | 32 (32%)         |
| HDCT +AST   | 1 (20%)                | 6 (29%)             | 14 (40%)            | 7 (18%)             | 28 (28%)         |
| anti-CD20-<br>Antikörpertherapie +/- CT   | 1 (20%)                | 3 (14%)             | 7 (20%)             | 15 (39%)            | 26 (26%)         |

Auch Tabelle 6 stellt die Häufigkeit der verschiedenen oben aufgeführten Therapieformen dar, hier jedoch in Abhängigkeit von den Studiengenerationen, in deren Rahmen die Patienten ihre Erstlinientherapie erhalten haben. Über die Hälfte (55%) der 20 rezidierten Patienten aus der G3 erhielt eine konventionelle CT und/oder RT.

Patienten, die initial im Rahmen der G4 behandelt wurden, erhielten im Rezidiv am häufigsten eine Therapie mittels HDCT und anschließender AST.

Den primär in der G5 behandelten Patienten wurde als Rezidivtherapie am häufigsten eine anti-CD20-Antikörpertherapie +/- CT verabreicht, 14 Patienten (33%) erhielten diese Therapieform.

**Tabelle 6: Rezidivtherapien je nach Studiengeneration**

| <b>NLPHL Rezidivpatienten<br/>Zweitlinientherapien und Studiengeneration<br/>Studienpopulation</b> |             |             |             |                  |
|--|-------------|-------------|-------------|------------------|
| Studiengeneration  | 3<br>(N=20) | 4<br>(N=36) | 5<br>(N=43) | Gesamt<br>(N=99) |
| <b>Art der Rezidivtherapie</b>   |             |             |             |                  |
| nicht dokumentiert   | 1 (5%)      | 1 (3%)      | 7 (16%)     | 9 (9%)           |
| keine Therapie   | 1 (5%)      | 3 (8%)      | 0 (0%)      | 4 (4%)           |
| konventionelle CT<br>und/oder RT   | 11 (55%)    | 11 (31%)    | 10 (23%)    | 32 (32%)         |
| HDCT +AST  | 3 (15%)     | 13 (36%)    | 12 (28%)    | 28 (28%)         |
| anti-CD20-<br>Antikörpertherapie +/- CT  | 4 (20%)     | 8 (22%)     | 14 (33%)    | 26 (26%)         |

**Gibt es Faktoren, die die Wahl der Therapiemodalität im Rezidiv beeinflussen?**

Tabelle 7 stellt die Rezidivtherapien in Abhängigkeit von der angewandten Erstlinientherapie dar.

Nach einer Erstlinientherapie mittels CT +/- RT erhielten insgesamt 27 von 70 Patienten (39%) eine HDCT gefolgt von einer AST und 20 Patienten (29%) eine Therapie mit einem anti-CD20-Antikörper +/- CT. Weitere 13 Patienten (19%) wurden mittels konventioneller CT und/oder RT behandelt und 4 Patienten (6%) erhielten im Rezidiv keine Therapie. Bei 6 Patienten (9%) konnte die Rezidivtherapie nicht ermittelt werden.

Von den 22 Patienten, die zunächst nur bestrahlt wurden, erhielten 15 Patienten (68%) im Rezidiv eine konventionelle CT und/oder RT, 4 Patienten (18%) eine anti-CD20-Antikörpertherapie +/- CT und 1 Patient (5%) eine HDCT gefolgt von einer AST. Die Rezidivtherapien von 2 Patienten (9%) konnten nicht eruiert werden.

Die Anzahl der Patienten, die im Rahmen der Erstlinientherapie Rituximab erhielten, liegt bei 7. Von diesen Patienten erhielten 4 (57%) im Rezidiv eine konventionelle CT und/oder RT. Eine erneute anti-CD20-Antikörper-haltige Therapie +/- CT wurde in 2 Fällen (29%) durchgeführt. Bei 1 Patienten (14%) liegen keine Informationen zur gewählten Rezidivtherapie vor.

**Tabelle 7: Rezidivtherapie in Abhängigkeit von der Erstlinientherapie**

| <b>NLPHL Rezidivpatienten<br/>Rezidivtherapie in Abhängigkeit von der Erstlinientherapie<br/>Studienpopulation</b> |                            |                             |                      |                          |
|--|----------------------------|-----------------------------|----------------------|--------------------------|
|  | <b>Rituximab<br/>(N=7)</b> | <b>CT +/- RT<br/>(N=70)</b> | <b>RT<br/>(N=22)</b> | <b>Gesamt<br/>(N=99)</b> |
| <b>Art der Rezidivtherapie</b>   |                            |                             |                      |                          |
| nicht dokumentiert   | 1 (14%)                    | 6 (9%)                      | 2 (9%)               | 9 (9%)                   |
| keine Therapie   | 0 (0%)                     | 4 (6%)                      | 0 (0%)               | 4 (4%)                   |
| konventionelle CT<br>und/oder RT   | 4 (57%)                    | 13 (19%)                    | 15 (68%)             | 32 (32%)                 |
| HDCT +AST  | 0 (0%)                     | 27 (39%)                    | 1 (5%)               | 28 (28%)                 |
| anti-CD20-<br>Antikörpertherapie +/- CT  | 2 (29%)                    | 20 (29%)                    | 4 (18%)              | 26 (26%)                 |

Tabelle 8 zeigt, wie hoch die Anteile der verschiedenen Rezidivtherapien in Bezug auf das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose des Rezidivs sind.

Bei den jüngeren Patienten zwischen 30 und 40 Jahren wurde die anti-CD20-Antikörpertherapie +/- CT mit 38% am häufigsten angewandt, bei den 40 bis 50-jährigen war es mit 40% die konventionelle CT und/oder RT und bei den 50 bis 60-jährigen Patienten überwog die HDCT mit anschließender AST mit 46%.

Alle Patienten über 70 Jahre wurden entweder gar nicht oder mittels eines anti-CD20-Antikörpers +/- CT therapiert. Von den insgesamt 4 Patienten, die keine Therapie erhielten, waren 3 (75%) älter als 60 Jahre.

**Tabelle 8: Rezidivtherapie je nach Alter des Patienten bei Rezidiv**

| <b>NLPHL Rezidivpatienten<br/>Rezidivtherapie in Abhängigkeit vom Alter des Patienten bei Rezidiv<br/>Studienpopulation</b> |                    |                    |                    |                    |                    |              |                  |
|---|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------|------------------|
| Alter bei Rezidiv   | [20, 30)<br>(N=13) | [30, 40)<br>(N=21) | [40, 50)<br>(N=30) | [50, 60)<br>(N=13) | [60, 70)<br>(N=16) | >70<br>(N=6) | Gesamt<br>(N=99) |
| <b>Art der Rezidivtherapie</b>  |                    |                    |                    |                    |                    |              |                  |
| nicht dokumentiert  | 1 (8%)             | 3 (14%)            | 1 (3%)             | 2 (15%)            | 1 (6%)             | 1 (17%)      | 9 (9%)           |
| keine Therapie  | 0 (0%)             | 0 (0%)             | 1 (3%)             | 0 (0%)             | 1 (6%)             | 2 (33%)      | 4 (4%)           |
| konventionelle CT<br>und/oder RT  | 4 (31%)            | 4 (19%)            | 12 (40%)           | 3 (23%)            | 9 (56%)            | 0 (0%)       | 32 (32%)         |
| HDCT +AST   | 4 (31%)            | 6 (29%)            | 10 (33%)           | 6 (46%)            | 2 (13%)            | 0 (0%)       | 28 (28%)         |
| anti-CD20-<br>Antikörpertherapie +/- CT   | 4 (31%)            | 8 (38%)            | 6 (20%)            | 2 (15%)            | 3 (19%)            | 3 (50%)      | 26 (26%)         |

### **Multiple Rezidive**

Insgesamt erlitten 14 (14%) der in die Analyse eingeschlossenen Patienten mindestens ein weiteres Rezidiv. Ein 3. Rezidiv wurde bei 3 Patienten diagnostiziert.

In Tabelle 9 sind die Fälle multipler Rezidive in Abhängigkeit von der Zweitlinientherapie dargestellt. 11 Patienten (11%) erlitten insgesamt 2 Rezidive. Von diesen 11 Patienten wurden 3 (27,3%) im 1. Rezidiv mit einer HDCT gefolgt von einer AST behandelt. Jeweils 4 Patienten (36,4%) erhielten eine konventionelle CT und/oder RT bzw. eine anti-CD20-Antikörpertherapie +/- CT als Zweitlinientherapie.

Alle 3 Patienten mit einem 3. Rezidiv hatten zuvor im 1. Rezidiv eine anti-CD20-Antikörpertherapie +/- CT erhalten. Im 2. Rezidiv erhielten 2 von diesen 3 Patienten ebenfalls eine anti-CD20-Antikörpertherapie +/- CT, 1 Patient eine alleinige RT.

**Tabelle 9: Inzidenz multipler Rezidive je nach Zweitlinientherapie**

| <b>NLPHL Rezidivpatienten<br/>Inzidenz multipler Rezidive je nach Zweitlinientherapie<br/>Studienpopulation</b> |  |   |                        |                            |                                |                  |
|---|--|---|------------------------|----------------------------|--------------------------------|------------------|
|   | anti-CD20-<br>Antikörpertherapie<br>+/- CT<br>(N=26) | konventionelle<br>CT und/oder<br>RT<br>(N=32) | HDCT<br>+AST<br>(N=28) | keine<br>Therapie<br>(N=4) | nicht<br>dokumentiert<br>(N=9) | Gesamt<br>(N=99) |
| <b>Anzahl an<br/>Progressionen/<br/>Rezidiven</b>   |  |   |                        |                            |                                |                  |
| 1   | 20 (74%)   | 28 (88%)                                      | 25 (89%)               | 4 (100%)                   | 8 (100%)                       | 85 (86%)         |
| 2   | 4 (15%)  | 4 (13%)                                       | 3 (11%)                | 0 (0%)                     | 0 (0%)                         | 11 (11%)         |
| 3   | 3 (11%)  | 0 (0%)  | 0 (0%)                 | 0 (0%)                     | 0 (0%)                         | 3 (3%)           |

**Gesamtüberleben**

Tabelle 10 zeigt die Überlebensrate aller 99 in die Analyse eingeschlossenen Patienten. Insgesamt gab es 10 Todesfälle (10%). Die 10-Jahres Überlebensrate nach Erstdiagnose des NLPHL lag bei 93,1%.

**Tabelle 10: 10-Jahres Überlebensraten**

| <b>NLPHL Rezidivpatienten<br/>Gesamtüberleben<br/>Alle NLPHL Patienten der G3-G5</b> |     |            |  |
|--|-----|------------|--|
|  | N   | Todesfälle | 10-Jahres<br>Überlebensraten<br>(95% CI) |
| Gesamt   | 710 | 49 (7%)    | 93.4% (91.2%, 95.5%)                     |
| rezidivfrei  | 611 | 39 (6%)    | 93.5% (91.3%, 95.8%)                     |
| mit Rezidiv  | 99  | 10 (10%)   | 93.1% (87.5%, 98.6%)                     |

### Todesursachen der Patienten, die im Verlauf gestorben sind

Tabelle 11 gibt einen Überblick über die 10 Todesfälle unter den in die Analyse eingeschlossenen Patienten. 5 Patienten (50%) verstarben unmittelbar an den Folgen des NLPHL. 3 Patienten (30%) starben an einem Zweitmalignom und jeweils 2 Patienten (20%) an infektiösen Komplikationen.

**Tabelle 11: Todesfälle**

| Studie | Alter | Alter bei Rezidiv | Todesursache              | Anzahl an Progressionen/Rezidiven | Art der sekundären Neoplasie                          |
|--------|-------|-------------------|---------------------------|-----------------------------------|---|
| HD10   | 59    | 60                | NLPHL                     | 1                                 | .   |
| HD15   | 50    | 51                | NLPHL                     | 1                                 | .   |
| HD15   | 44    | 45                | NLPHL                     | 2                                 | .   |
| HD7    | 57    | 61                | NLPHL                     | 1                                 | .   |
| HD8    | 75    | 77                | NLPHL                     | 1                                 | .   |
| HD15   | 56    | 61                | Sekundäre Neoplasie       | 1                                 | akute myeloische Leukämie/myelodysplastisches Syndrom |
| HD7    | 43    | 49                | Sekundäre Neoplasie       | 1                                 | Solider Tumor   |
| HD7    | 52    | 64                | Sekundäre Neoplasie       | 1                                 | Solider Tumor   |
| HD10   | 65    | 79                | Respiratorisches Versagen | 1                                 | F   |
| HD10   | 39    | 42                | Infektion/Sepsis          | 1                                 | .   |

## **IV. Diskussion**

### **Patientencharakteristika**

Das mediane Alter der 99 in die Auswertung eingeschlossenen Patienten bei Erstdiagnose des NLPHL lag bei 40 Jahren. In der Literatur variieren die Zahlen bezüglich des medianen Alters von NLPHL-Patienten bei Diagnosestellung zwischen 30 und 43 Jahren (1,7,8,29). Das mediane Erkrankungsalter der in der vorliegenden Analyse ausgewerteten Patienten liegt somit in einem ähnlichen Bereich wie in früheren Auswertungen.

Der Anteil männlicher Patienten in der vorliegenden Arbeit liegt bei 76%. Es liegt ein Geschlechterverhältnis von 3:1 zu Gunsten männlicher Patienten vor. Dies entspricht in etwa dem Verhältnis, das auch in früheren Analysen zu beobachten war (7,29).

Bei 65 der 99 eingeschlossenen Patienten (66%) wurde bei Erstdiagnose ein frühes Stadium diagnostiziert. In früheren Analysen, wie der von Nogová et al. und der von Goel et al. lag der Anteil an Patienten, die bei Diagnosestellung ein frühes Stadium hatten, in einem vergleichbaren Bereich (7,8).

Zusammenfassend weisen die NLPHL-Patienten, die in der vorliegenden Arbeit berücksichtigt werden, für diese Erkrankung typische Charakteristika auf.

### **Rezidivraten in Abhängigkeit von der Erstlinientherapie**

Auf den ersten Blick scheint die Rituximabtherapie mit einer medianen rezidivfreien Zeit nach Erstdiagnose von nur 2 Jahren schlechter abzuschneiden als die CT +/- RT (mediane rezidivfreie Zeit von 5 Jahren) bzw. die alleinige RT (mediane rezidivfreie Zeit von 7 Jahren).

Bei der Rituximabtherapie handelt es sich um eine relativ neuartige Therapieform, mit der bei Erstdiagnose 28 Patienten mit einem NLPHL im Stadium IA ohne Risikofaktoren im Rahmen der RIPL-Studie der GHSG zwischen 2006 und 2007 behandelt wurden. Die mediane Nachbeobachtungszeit bei den 7 Rezidivpatienten, die initial im Rahmen der RIPL-Studie behandelt und in der vorliegenden Arbeit berücksichtigt wurden, lag bei nur 5,6 Jahren und war,

verglichen mit den medianen Nachbeobachtungszeiten der anderen beiden Therapie-Gruppen, deutlich kürzer.

Während einer längeren Nachbeobachtungszeit können sich mehr -darunter auch für das NLPHL typische späte Rezidive- ereignen, wodurch sich die mediane rezidivfreie Zeit bei diesen Patienten verlängern kann. Somit lässt sich die kurze mediane rezidivfreie Zeit der Patienten, die als Erstlinientherapie Rituximab erhielten, zumindest zum Teil durch die kurze Nachbeobachtungszeit erklären.

Allerdings beschreiben auch Advani et al. bei 12 NLPHL-Patienten, die als Erstlinientherapie den anti-CD20-Antikörper Rituximab erhielten, in den meisten Fällen keine lang anhaltenden Remissionen (24). Trotz einer medianen Nachbeobachtungszeit von 9,5 Jahren lag bei diesen Patienten das mediane PFS nur bei 1,9 Jahren, das 5-Jahres-PFS bei 41,7%.

Einige retrospektive Analysen beschäftigten sich mit dem Vergleich der alleinigen RT mit der kombinierten CT + RT als Erstlinientherapie beim NLPHL.

Bei der Therapie des NLPHL im Stadium IA zeigt sich bezüglich des PFS eine Gleichwertigkeit der beiden Therapieformen.

Im Zuge einer retrospektiven Analyse von Wilder et al. wurden die Therapieergebnisse von 37 NLPHL-Patienten im Stadium IA, die eine alleinige RT erhielten, mit den Therapieergebnissen von 11 Patienten, die eine kombinierte CT + RT bekamen und ebenfalls an einem NLPHL im Stadium IA erkrankt waren, verglichen. Das 10-Jahres-PFS lag nach alleiniger RT bei 77%, nach kombinierter CT + RT bei 88%. Eine kombinierte Therapie konnte hier weder das PFS noch das OS signifikant verbessern (39).

Nogova et al. beschreiben die Therapieergebnisse von insgesamt 131 NLPHL-Patienten im Stadium IA, die entweder eine CT + RT oder eine alleinige RT bei Erstdiagnose ihres NLPHL erhielten. Nach 24 Monaten lag das FFTF nach EF-RT bei 100%, nach IF-RT bei 92% und nach kombinierter CT + RT bei 97% (40).

Eine weitere retrospektive Analyse von Savage et al. beschreibt hingegen einen Vorteil der kombinierten CT + RT verglichen mit der alleinigen RT bei NLPHL-Patienten in frühen Stadien (41).

Therapieergebnisse von 32 Patienten, die eine alleinige RT erhielten, wurden mit denen von 56 Patienten verglichen, die mittels CT + RT behandelt wurden.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,4 Jahren zeigte sich in der Gruppe der Patienten, die zusätzlich zur RT eine CT erhielten, ein signifikant besseres 10-Jahres-PFS (91% vs. 65%). Das 10-Jahres-OS zeigte hingegen keinen statistisch signifikanten, sondern lediglich einen numerischen Unterschied und lag nach Kombinationstherapie bei 93%, nach alleiniger RT bei 84%.

### **Entwicklung der Therapiemodalität im Rezidiv nach Zeiträumen der Rezidivdiagnose**

Über die Jahre hinweg lässt sich in der Rezidivtherapie ein Trend weg von der konventionellen CT und/oder RT und der HDCT gefolgt von einer AST hin zur anti-CD20-Antikörpertherapie +/- CT erkennen. Während die konventionelle CT und/oder RT am häufigsten zwischen 1995 und 2009 angewandt wurde, nahm der Anteil an Therapien, die einen anti-CD20-Antikörper enthielten, zwischen 2010 und 2015 deutlich zu.

Der anti-CD20-Antikörper Rituximab wurde 1998 in Deutschland erstmals für die Behandlung rezidivierter folliculärer Non Hodgkin Lymphome (NHL) zugelassen. Seitdem wurden die Indikationen stetig erweitert (42,43).

Neben einer Vielzahl an Indikationen im Bereich der NHL stellt die anti-CD20-Antikörpertherapie heute auch eine häufig verwendete Rezidivtherapie beim NLPHL dar, besonders aufgrund der bei hoher Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Therapiemodalitäten deutlich geringeren Risikos für die Entwicklung von Akut- und Spättoxizitäten (3,22).

### **Gibt es Faktoren, die die Wahl der Therapiemodalität im Rezidiv beeinflussen?**

Die Art der Erstlinientherapie beeinflusst die Wahl der Rezidivtherapie mit. Bei den in die vorliegende Analyse eingeschlossenen Patienten wurde bei der Auswahl der Rezidivtherapie meist die im Vergleich zur Erstlinientherapie nächst intensivere Therapiemodalität oder eine anti-CD20-Antikörpertherapie gewählt. So wurde nur 1 Patient (5%) nach alleiniger RT im Rezidiv mit einer HDCT und anschließender AST behandelt. Alle anderen Patienten erhielten eine konventionelle CT und/oder RT oder eine anti-CD20-Antikörper-haltige Therapie.

Diese Tendenz lässt sich auch in den retrospektiven Analysen von Akhtar et al. und Karuturi et al. erkennen, in denen die Wertigkeit der HDCT gefolgt von einer AST beim rezidierten NLPHL untersucht wurde (25,44). Unter den 17 Patienten aus der Analyse von Akhtar et al. befand sich nur 1 Patient, der zuvor nicht bereits mit einer konventionellen CT behandelt wurde. Die 26 Patienten der Analyse von Karuturi et al. wurden alle vor der HDCT mit anschließender AST bereits mittels konventioneller CT behandelt.

Auch das Patientenalter spielt eine Rolle bei der Wahl der Therapiemodalität im Rezidiv.

In der vorliegenden Analyse wurde die HDCT gefolgt von einer AST nur in 2 Fällen (13%) bei Patienten zwischen 60 und 70 Jahren eingesetzt. Bei Patienten über 70 Jahren wurde sie gar nicht angewandt.

Auch in andere retrospektive Studien zur HDCT gefolgt von einer AST als Rezidivtherapie wurden keine Patienten eingeschlossen, die älter als 60 Jahre waren (25,44, 45).

In einer Analyse von Mandler et al. wird ein fortgeschrittenes Alter sowie ein Karnofsky Index <90 zu den Faktoren gezählt, die die Anwendung einer HDCT gefolgt von einer AST -jedoch beim cHL- negativ beeinflussen (46). Aufgrund der hohen Toxizität wird bei älteren und komorbiden Patienten auf die HDCT gefolgt von einer AST zumeist verzichtet und beispielsweise eine Therapie mit einem anti-CD20-Antikörper angewandt.

Eine retrospektive Analyse von Böll et al. zeigt keinen Vorteil einer HDCT gefolgt von einer AST Therapie gegenüber einer konventionellen CT bei älteren, rezidierten HL-Patienten (47). Es wurden 105 Patienten mit rezidiertem oder primär progredientem HL betrachtet, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose über 60 Jahre alt waren und zwischen 1993 und 2007 in Studien der GHSG therapiert wurden. Unter den 105 Patienten befanden sich allerdings nur 3 Patienten (2,9%) mit einem NLPHL. Die Patienten erhielten als Rezidivtherapie entweder eine konventionelle CT +/- RT, eine intensiverte CT mit anschließender HDCT und AST oder eine palliative Therapie. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6 Jahren wiesen die Patienten, die im Rezidiv mittels CT +/- RT behandelt wurden, ein medianes OS von 3,5 Jahren auf. Patienten, die eine intensiverte CT erhielten, hatten hingegen nur ein medianes OS von 10 Monaten. Aufgrund von Toxizitäten konnte nur bei 5 der 23 Patienten (21,7%), die eine intensiverte CT erhielten,

anschließend auch die intendierte HDCT mit anschließender AST durchgeführt werden. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass ältere Patienten mit dem Rezidiv eines HL nicht von einer intensivierten Therapie profitieren.

Die anti-CD20-Antikörpertherapie wird verhältnismäßig oft bei jungen Patienten zwischen 20 und 40 Jahren sowie bei Patienten über 70 Jahren eingesetzt. Rituximab ist nebenwirkungsarm und bei jungen Patienten soll der Einsatz das Risiko für Spättoxizitäten von CT und RT reduzieren (22). Laut einer kürzlich publizierten Studie erhöhen RT sowie CT bei Patienten mit HL das Risiko für solide Tumore über mindestens 40 Jahre hinweg um das 1,5- bis 15-fache. Das relative Risiko steigt dabei erheblich mit jüngerem Alter zum Zeitpunkt der Therapie (48,49). Darüber hinaus erhöhen sowohl CT als auch RT das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und andere therapieassoziierte Spätfolgen (48).

### **Multiple Rezidive**

14 Rezidivpatienten (14%), die in die vorliegende Arbeit eingeschlossen wurden, entwickelten im Verlauf der Nachbeobachtung ein weiteres Rezidiv. Die Inzidenzen multipler Rezidive beim NLPHL variieren in anderen Studien erheblich.

In einer retrospektiven Studie von Jackson et al. wurde das *outcome* von 88 NLPHL-Patienten analysiert (45). Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 13 Jahren. 39 Patienten (44%) entwickelten ein Rezidiv, von den Rezidivpatienten entwickelten 22 (56%) ein weiteres Rezidiv. Die im Vergleich höhere Inzidenz multipler Rezidive ist am ehesten bedingt durch die im Vergleich zur vorliegenden Studie längere Nachbeobachtungszeit.

### **Hochdosis-Chemotherapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation als Rezidivtherapie**

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 28 NLPHL-Patienten, die im Rezidiv mittels HDCT gefolgt von einer AST behandelt wurden, analysiert. Die Therapie mit einer HDCT mit anschließender AST konnte hinsichtlich der Tumorkontrolle und des OS exzellente Ergebnisse erzielen.

Das 5-Jahres-OS lag bei 96%, 90% der Patienten blieben progressionsfrei. 3 Patienten entwickelten ein 2. Rezidiv, keiner ein 3. Rezidiv.

Andere Analysen berichten von zum Teil numerisch schlechteren Ergebnissen nach einer HDCT gefolgt von einer AST.

Akhtar et al. beschreiben Therapieergebnisse von 17 rezidierten oder primär therapierefraktären NLPHL-Patienten, die zwischen 1996 und 2014 mittels HDCT gefolgt von einer AST behandelt wurden (44). Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 5,3 Jahren. Nur 1 Rezidivpatient erhielt als Erstlinientherapie eine alleinige RT. Alle anderen wurden primär mittels CT +/- RT behandelt. 5 Jahre nach der Rezidivtherapie lag das OS bei 94%, das PFS bei 76%. Die beiden Patientenkollektive unterscheiden sich insofern, dass in die Analyse von Akhtar et al. nicht nur 5 Patienten mit 1. Rezidiv, sondern auch 12 primär therapieresistente Patienten sowie Patienten mit multiplen Rezidiven eingeschlossen wurden. Außerdem lag in 4 der 17 Fälle (23,5%) zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnose eine Transformation in ein diffus-großzelliges B-NHL vor. Diese Analyse betrachtet somit ein Patientenkollektiv, das verglichen mit dem Kollektiv der vorliegenden Analyse vermehrt ungünstige Merkmale aufweist.

Eine Analyse von Karuturi et al. aus Nordamerika schloss 26 NLPHL-Rezidivpatienten ein, die zwischen 1990 und 2008 mittels HDCT gefolgt von einer AST behandelt wurden (25). Alle 26 Patienten hatten zum Zeitpunkt der HDCT und der anschließenden AST schon mindestens eine chemotherapiehaltige Behandlungslinie erhalten. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 4,2 Jahren. Nach 5 Jahren lag das OS bei 76%, das PFS bei 69%. Auch in dieser Analyse wurden zum Zeitpunkt des Rezidivs transformierte NLPHL berücksichtigt. Zudem wurden neben 22 Rezidivpatienten auch 4 primär therapieresistente Patienten in die Analyse eingeschlossen.

Im Rahmen einer randomisierten Studie von Schmitz et al. wurden 117 Patienten mit chemosensitivem rezidiertem HL behandelt (50). 61 Patienten wurden mit einer HDCT gefolgt von einer AST therapiert, weitere 56 Patienten erhielten eine aggressive konventionelle CT mit Dexamethason, Carmustin, Etoposid, Cytarabin und Melphalan (Dexa-BEAM) ohne anschließende AST. Unter den Patienten, die eine HDCT gefolgt von einer AST erhielten, befanden sich 2 NLPHL-Patienten (3%), unter den Patienten, die mittels Dexa-BEAM therapiert wurden, waren 3 NLPHL-Patienten (5%). Verglichen wurden die beiden Therapiegruppen im Hinblick auf FTF und OS. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 3,3 Jahren.

Nach 3 Jahren konnte ein signifikanter Unterschied in Bezug auf das FFTF zugunsten der HDCT mit anschließender AST festgestellt werden. 55% der Patienten der HDCT und AST-Therapiegruppe blieben bis zu diesem Zeitpunkt progressionsfrei. In der Dexa-BEAM-Gruppe waren es hingegen nur 34% der Patienten. Die Autoren schlussfolgern, dass alle Patienten mit chemosensitivem rezidiertem HL möglichst eine HDCT gefolgt von einer AST erhalten sollten.

Die exzellenten Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sprechen dafür, dass die HDCT mit anschließender AST eine Therapieoption beim rezidierten NLPHL darstellt. Jedoch sollten Nutzen und potentielle Risiken bei dieser aggressiven Therapieoption abgewogen werden.

Die in Studien dokumentierten Raten an frühen transplantationsassoziierten Todesfällen liegen zwischen 5% und 20%, wobei neuere Studien eher von Raten um die 5% bis 10% bzw. noch niedrigeren Raten berichten.

In einer Studie von Reece et al., in deren Rahmen 56 zwischen 1985 und 1987 behandelte Patienten eingeschlossen wurden, starben 12 der 56 Patienten (21%) früh an therapieassoziierten Ursachen, darunter 5 Patienten an Infektionen und 7 Patienten an idiopathischen interstitiellen Pneumonitiden (51).

Die Raten an späten transplantationsassoziierten Todesfällen liegen in Studien zwischen 0,5%-3,5% (52).

Im Zuge einer spanischen retrospektiven Analyse wurden das *outcome* und die Rate an transplantationsassoziierten Todesfällen bei 494 Patienten mit rezidiertem HL nach HDCT mit anschließender AST untersucht (52). Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 2,5 Jahren. Insgesamt starben 46 Patienten (9%) innerhalb der ersten 100 Tage an frühen transplantatassoziierten Komplikationen. 19 Patienten starben an einem *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) bzw. einer interstitiellen Pneumonie, 14 Patienten an Infektionen, 4 Patienten aufgrund kardiotoxischer Nebenwirkungen, 4 Patienten an Multiorganversagen, 3 Patienten an Blutungen und 2 weitere an thrombembolischen Ereignissen.

18 Patienten (3,2%) starben jenseits der 100 Tage an späten transplantationsassoziierten Todesfällen. Die Ursache war in 9 Fällen eine sekundäre Neoplasie, in 7 Fällen eine Infektion und in 2 Fällen ein ARDS. 16 Patienten (3,2%) erlitten sekundäre Neoplasien im Median nach 2 Jahren.

In 12 Fällen (75%) handelte es sich um ein myelodysplastisches Syndrom bzw. eine akute myeloische Leukämie, in jeweils einem Fall um eine akute lymphatische Leukämie und ein NHL und in 2 weiteren Fällen um solide Tumore.

### **Konventionelle Chemotherapie und/oder Radiotherapie als Rezidivtherapie**

Im Rahmen dieser Arbeit wurde das rezidierte NLPHL bei 32 Patienten mittels konventioneller CT und/oder RT behandelt. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 44 Monaten. 29 Patienten (87%) wurden zuvor im Rahmen der Erstlinientherapie mit einer alleinigen RT oder CT oder einer Kombination aus beiden therapiert. 4 Patienten (13%) hatten bei Erstdiagnose eine anti-CD20-Antikörpertherapie erhalten. Nach 5 Jahren lag das OS bei 88,2%, das PFS bei 78,6%. 4 Patienten erlitten ein 2. Rezidiv, 3. Rezidive wurden nicht diagnostiziert.

In der Literatur lassen sich kaum Daten zum Therapieerfolg nach der Gabe einer konventionellen CT und/oder RT in der Rezidivsituation finden.

Im Zuge einer niederländisch/französischen Studie wurden zwischen 2000 und 2003 9 NLPHL-Patienten mittels IF-RT behandelt (28). In 6 Fällen handelte es sich um eine Rezidivtherapie, wobei es sich in je 1 Fall um ein 2. bzw. 3. Rezidiv handelte. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 3 Jahren erlitten 5 von 6 Rezidivpatienten (83%) ein weiteres Rezidiv. Das OS unter den Rezidivpatienten lag bei 83%. 1 Patient verstarb.

### **Anti-CD20-Antikörpertherapie +/- Chemotherapie als Rezidivtherapie**

In diese Arbeit wurden 26 Patienten eingeschlossen, die als Therapie eines rezidierten NLPHL einen anti-CD20-Antikörper +/- CT erhielten. Die mittlere Nachbeobachtungszeit lag bei 44 Monaten. 20 Patienten (77%) erhielten zuvor als Erstlinientherapie eine CT +/- RT, 4 Patienten eine alleinige RT und 2 Patienten hatten zuvor schon einmal einen anti-CD20-Antikörper als Monotherapie erhalten. Innerhalb von 5 Jahren starb kein Patient, das PFS nach 5 Jahren lag bei 72,4%. 7 Patienten entwickelten ein 2. Rezidiv, 3 von ihnen im weiteren Verlauf ein 3. Rezidiv.

Zwischen 1999 und 2004 wurden im Rahmen einer Studie der GHSG 15 Patienten mit histologisch gesichertem NLPHL-Rezidiv mit Rituximab als Monotherapie behandelt (22). Nach 5 Jahren lebten noch 14 Patienten, das 5-Jahres-OS lag somit bei 93%. Etwa 50% der Patienten blieben bis zu diesem Zeitpunkt progressionsfrei. Das im Vergleich zur vorliegenden Untersuchung schlechtere PFS ist zum Teil dadurch zu erklären, dass die Patienten im Rahmen der Studien nur mittels Rituximab und ohne ergänzende CT therapiert wurden. Die Patienten der vorliegenden Analyse hingegen erhielten einen anti-CD20- Antikörper zum Teil in Kombination mit einer CT. Im Rahmen der früheren GHSG-Studie wurden zudem auch Patienten mit multiplen Rezidiven oder primär progredienter Erkrankung berücksichtigt. Darüber hinaus war die mediane Nachbeobachtungszeit mit 5,3 Jahren länger.

Im Rahmen einer in den Vereinigten Staaten durchgeführten Studie wurden zwischen 1999 und 2006 39 an einem NLPHL erkrankte Patienten mit Rituximab therapiert (24). 23 Patienten erhielten die Standarddosis Rituximab, die aus einer wöchentlichen Gabe von 375mg/m<sup>2</sup> über insgesamt 4 Wochen bestand. 16 Patienten erhielten darüber hinaus eine Rituximab-Erhaltungstherapie über 2 Jahre. Obwohl im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit auch Nicht-Rezidivpatienten (21 von 39) in die Studie eingeschlossen wurden, wurden nach 5 Jahren in beiden Gruppen (Standard- und Erhaltungstherapie) schlechtere Ergebnisse in Bezug auf das PFS erzielt. Nach Standard-Rituximabtherapie lagen OS bzw. PFS bei 95,9% bzw. 39,1%, nach Rituximabinduktion plus Erhaltungstherapie bei 85,7 bzw. 58,9%. Betrachtet man ausschließlich die Ergebnisse der Rezidivpatienten, lag das 5-Jahres-OS bzw. PFS nach Standardtherapie bei 90,9% bzw. 36,4%, nach Induktion plus Erhaltungstherapie lagen beide Werte bei 71,4%. Die 39 Patienten, die im Rahmen dieser amerikanischen Studie therapiert wurden, wurden ausschließlich mit Rituximab behandelt. Diese Tatsache erklärt am ehesten die numerisch schlechteren Therapieergebnisse im Vergleich zur aktuellen Arbeit.

### **Todesursachen der Patienten, die im Verlauf gestorben sind**

Im Verlauf der Nachbeobachtung starben 10 der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (10%). In nur 5 Fällen (50%) starben die Patienten an dem Lymphom selber, während 30% an sekundären Neoplasien und 20% an infektiösen Komplikationen starben.

Diese Ergebnisse spiegeln zum einen die gute Prognose des Lymphoms wider und zeigen darüber hinaus, dass in vielen Fällen potentiell therapieassoziierte Spätfolgen zum Tod der Patienten

führen. Sekundäre Neoplasien können Folge einer früheren RT oder CT sein (48,49). Auch Infektionen könnten therapieassoziiert auftreten (50).

In anderen Analysen lassen sich ebenfalls niedrige Lymphom-spezifische Todesraten unter NLPHL-Patienten finden:

Im Zuge einer retrospektiven Studie an der Universität von Florida wurde der Verlauf von 34 Patienten mit NLPHL untersucht (21). 80% der Patienten erhielten als Erstlinientherapie eine alleinige RT, die restlichen 20% eine Kombination aus CT und RT. Nach 5, 10 bzw. 15 Jahren lag das OS bei 97%, 85% bzw. 76%. Insgesamt verstarben 9 Patienten, in keinem der Fälle konnte der Tod in direkten Zusammenhang mit dem NLPHL gebracht werden. 2 Patienten starben an einem Schlaganfall, 1 Patient an einem Herzinfarkt, 1 Patient an einer Pneumonie und ein weiterer an einer kongestiven Herzinsuffizienz. Die 3 letztgenannten Patienten wiesen prädisponierende Risikofaktoren auf. 2 weitere Todesfälle ereigneten sich aufgrund eines Prostatakarzinoms sowie einer Chorea Huntington. Eine Patientin starb 8 Jahre nach einer RT aufgrund einer Perikarditis bei mediastinaler und pulmonaler Fibrose. Dieser Todesfall wurde als therapieassoziiert gewertet. Unter den verstorbenen Patienten befand sich kein Rezidivpatient. Insgesamt zeigte sich mit 26,5% eine höhere Todesrate, diese ist jedoch am ehesten der längeren medianen Nachbeobachtungszeit von 20,4 Jahren geschuldet.

Die Australasian Radiation Oncology Lymphoma Group befasste sich in einer retrospektiven Analyse mit 202 Patienten, welche zwischen 1969 und 1995 aufgrund der Erstdiagnose eines NLPHL bestrahlt wurden (53). Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 15 Jahren wurden 41 Todesfälle beobachtet. Es starben allerdings nur 5 Patienten (12%) an dem NLPHL selber. 18 Todesfälle (44%) waren potentielle Folgen der vorherigen RT, 3 Patienten (7%) starben an einem NHL und 13 Todesfälle (32%) konnten weder auf das Lymphom noch auf therapieassoziierte Ereignisse zurückgeführt werden. Die genauen Todesursachen dieser 13 Patienten wurden nicht genannt. In 2 Fällen (5%) war die Todesursache nicht bekannt. Die mediane Nachbeobachtungszeit ist mit 15 Jahren deutlich länger als die der vorliegenden Arbeit. Dies erklärt die insgesamt höhere Todesrate von 20%. Die krankheitsspezifische Todesrate ist mit 2,5% allerdings geringer als in der vorliegenden Arbeit.

Das NLPHL ist ein Lymphom mit außerordentlich guter Prognose, selbst bei Auftreten eines Rezidivs. Es sterben mehr Patienten an therapieassoziierten Komplikationen als an ihrer Grunderkrankung. Auf der Grundlage der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit muss die Behandlungsstrategie des rezidierten NLPHL darin bestehen, eine möglichst wenig toxische Therapie zu wählen und erst bei Misserfolg eine aggressivere Therapie in Betracht zu ziehen, um die Rate an therapieassoziierten Todesfällen zu reduzieren und ein optimales Nutzen-Risiko-Verhältnis zu erreichen.

Da keine einheitliche Rezidivtherapie empfohlen werden kann, sollten Faktoren wie die verabreichte Erstlinientherapie und das Vorliegen von Risikofaktoren wie die Zeit bis zum Rezidiv und die Tumorlast im Rezidiv bei der Wahl der Rezidivtherapie berücksichtigt werden.

## V. Zusammenfassung

Das nodulär Lymphozyten-prädominante Hodgkin Lymphom (NLPHL) ist mit 3-8% aller Hodgkin Lymphome weitaus seltener als das klassische Hodgkin Lymphom (cHL). Männer sind etwa 3 Mal häufiger betroffen als Frauen. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung liegt bei etwa 35 Jahren. Das NLPHL zeigt im Vergleich zum cHL häufig einen indolenteren Verlauf und präsentiert sich meistens in frühen Stadien. Allerdings sind späte und vielfache Rezidive öfter als beim cHL anzutreffen.

Für das rezidierte NLPHL gibt es, vor allem auch aufgrund der niedrigen Inzidenz der Erkrankung, keine Standardtherapie. Mehrere Therapiemodalitäten kommen in Abhängigkeit von Faktoren wie Vortherapien, Stadium im Rezidiv und Zeitintervall zwischen Erstdiagnose und Rezidiv in Frage.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das Progressions-freie Überleben (PFS) sowie das Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit von der Rezidivtherapie zu untersuchen. Eingeschlossen wurden 99 NLPHL-Patienten, welche ihre Erstlinientherapie im Rahmen von Studien der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSG) erhielten und im Verlauf der Nachbeobachtung ein Rezidiv entwickelten. Patienten, die eine primär progrediente Erkrankung oder im Rezidiv eine histologische Transformation in ein aggressives B-Zell Non-Hodgkin Lymphom (B-NHL) entwickelt hatten, wurden nicht berücksichtigt. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des NLPHL waren die in der Analyse berücksichtigten Patienten im Median 40 Jahre alt. Es handelte sich in 76% der Fälle um Männer. Bei den meisten Patienten lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein frühes Stadium vor. Als Erstlinientherapie hatten 22% der Patienten eine alleinige Radiotherapie (RT) erhalten, 71% eine Chemotherapie +/- Radiotherapie (CT+/-RT) und 7% eine Therapie mit dem anti-CD20-Antikörper Rituximab. Die mediane Nachbeobachtungszeit nach Erstdiagnose lag bei 10,6 Jahren, das Rezidiv entwickelten die Patienten im Median nach 5 Jahren. Das Rezidiv wurde in 28% der Fälle mittels Hochdosis-Chemotherapie (HDCT) gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation (AST) behandelt, 32% erhielten eine konventionelle Chemotherapie und/oder Radiotherapie (CT und/oder RT) und 26% eine anti-CD20-Antikörpertherapie +/- konventionelle CT. Insgesamt 13% der Patienten erhielten entweder keine Therapie oder es lagen bezüglich der Rezidivtherapie keine Informationen vor. Nach einer medianen Beobachtung von 44 Monaten nach Diagnose des Rezidivs zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des PFS sowie des OS zwischen den 3 Therapiegruppen. Die 5-Jahres-PFS und OS-Raten lagen

nach HDCT gefolgt von einer AST bei 90% bzw. 96%, nach konventioneller CT und/oder RT bei 78,6% bzw. 88,2% und nach anti-CD20-Antikörpertherapie +/- CT bei 72,4% bzw. 100%.

Im Verlauf der Nachbeobachtung starben 10 der 99 in die Analyse eingeschlossenen Patienten. Nur in 5 Fällen stellte das Lymphom die Todesursache dar. 3 Patienten starben an Zweitmalignomen und 2 weitere Patienten an infektiösen Komplikationen.

Vor dem Hintergrund der exzellenten Prognose selbst von rezidierten Patienten sollte das Ziel darin bestehen, die Toxizität der Therapie des NLPHL soweit wie möglich zu minimieren, um ein optimales Nutzen-Risiko-Verhältnis zu erreichen. Daher bleibt die Therapie des rezidierten NLPHL eine individuelle Entscheidung, bei der verschiedene Faktoren in die Wahl der Therapie einfließen sollten.

## VI. Literaturverzeichnis

1. Diehl V, Sextro M, Franklin J, Hansmann ML, Harris N, Jaffe E, Poppema S, Harris M, Franssila K, van Krieken J, Marafioti T, Anagnostopoulos I, Stein H (1999). Clinical presentation, course, and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease: report from the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease. *J Clin Oncol.* 17(3):776-83. doi: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.1999.17.3.776>
2. Anagnostopoulos I, Hansmann ML, Franssila K, Harris M, Harris NL, Jaffe ES, Han J, van Krieken JM, Poppema S, Marafioti T, Franklin J, Sextro M, Diehl V, Stein H (2000). European Task Force on Lymphoma project on lymphocyte predominance Hodgkin disease: histologic and immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes. *Blood.* 96(5):1889-99.
3. Fanale M (2013). Lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: what is the optimal treatment? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 406-13. doi:10.1182/asheducation.2013.1.406.
4. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, Gatter KC, Grogan TM, Isaacson PG, Knowles DM, Mason DY, Muller-Hermelink HK, Pileri SA, Piris MA, Ralfkiaer E, Warnke RA (1994). A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood.* 84(5):1361-92.
5. Mason DY, Banks PM, Chan J, Cleary ML, Delsol G, de Wolf Peeters C, Falini B, Gatter K, Grogan TM, Harris NL, Isaacson PG, Jaffe ES, Knowles DM, Müller-Hermelink HK, Pileri S, Ralfkiaer E, Stein H, Warnke R (1994). Nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease. A distinct clinicopathological entity. *Am J Surg Pathol.* 18(5):526-30.

6. Advani RH, Hoppe RT (2013). How I treat nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Blood*. 122(26):4182-8. doi:10.1182/blood-2013-07-453241. Epub 2013 Nov 8.
7. Goel A, Fan W, Patel AA, Devabhaktuni M, Grossbard ML (2014). Nodular lymphocyte predominant hodgkin lymphoma: biology, diagnosis and treatment. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 14(4):261-70. doi: 10.1016/j.clml.2014.01.006. Epub 2014 Feb 3.
8. Nogová L, Reineke T, Brillant C, Sieniawski M, Rüdiger T, Josting A, Bredenfeld H, Skripnitchenko R, Müller RP, Müller-Hermelink HK, Diehl V, Engert A (2008). Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol*. 26(3):434-9. Epub 2007 Dec 17.
9. Eichenauer DA, Engert A (2013). VII. Management of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol*;31 Suppl. 1:47-50. doi:10.1002/hon2067.
10. Biasoli I, Stamatoullas A, Meignin V, Delmer A, Reman O, Morschhauser F, Coiffier B, Bosly A, Diviné M, Brice P (2010). Nodular, lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a long-term study and analysis of transformation to diffuse large B-cell lymphoma in a cohort of 164 patients from the Adult Lymphoma Study Group. *Cancer*. 116(3):631-9. doi: 10.1002/cncr.24819.
11. Al-Mansour M, Connors JM, Gascoyne RD, Skinnider B, Savage KJ (2010). Transformation to aggressive lymphoma in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 28(5):793-9. doi: 10.1200/JCO.2009.24.9516. Epub 2010 Jan 4.
12. Tyran M, Gonzaque L, Bouabdallah R, Resbeut M (2014). Open questions in the management of nodular lymphocyte predominant hodgkin lymphoma. *Case Rep Hematol*. 2014:427613. doi: 10.1155/2014/427613. Epub 2014 Feb 20.

13. Strobbe L, Valke LL, Diets IJ, van den Brand M, Aben K, Raemaekers JM, Hebeda KM, van Krieken JH (2016). A 20-year population-based study on the epidemiology, clinical features, treatment, and outcome of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Ann Hematol.* 95(3):417-23. doi: 10.1007/s00277-015-2578-6. Epub 2016 Jan 5.
14. Studiengruppe GHSG (2008). Strahlentherapie des Hodgkin Lymphoms. Kompetenznetz maligne Lymphome <http://www.lymphome.de/InfoLymphome/HodgkinLymphome/Therapien/Strahlentherapie.jsp> (zuletzt abgerufen am 24.12.2017)
15. Eichenauer DA, Engert A, Dreyling M (2011). Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 22 Suppl 6:vi55-8. doi: 10.1093/annonc/mdr378.
16. National comprehensive Cancer Network Guidelines for Patients, Hodgkin Lymphoma, Version 1 2015. Seite: 60-61.  
<https://www.nccn.org/patients/guidelines/Hodgkin/index.html>
17. Engert A, Franklin J, Eich HT, Brillant C, Sehlen S, Cartoni C, Herrmann R, Pfreundschuh M, Sieber M, Tesch H, Franke A, Koch P, de Wit M, Paulus U, Hasenclever D, Loeffler M, Müller RP, Müller-Hermelink HK, Dühmke E, Diehl V (2007). Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. *J Clin Oncol.* 2007 25(23):3495-502. Epub 2007 Jul 2.
18. Savage KJ, Skinnider B, Al-Mansour M, Sehn LH, Gascoyne RD, Connors JM (2011). Treating limited-stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma similarly to classical Hodgkin lymphoma with ABVD may improve outcome. *Blood* 118(17):4585-90. doi: 10.1182/blood-2011-07-365932. Epub: 2011 Aug 26.

19. Fanale MA, Cheah CY, Rich A, Medeiros LJ, Lai CM, Oki Y, Romaguera JE, Fayad LE, Hagemeister FB, Samaniego F, Rodriguez MA, Neelapu SS, Lee HJ, Nastoupil L, Fowler NH, Turturro F, Westin JR, Wang ML, McLaughlin P, Pinnix CC, Milgrom SA, Dabaja B, Horowitz SB, Younes A (2017). Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Blood* 130(4):472-477. doi: 10.1182/blood-2017-02-766121. Epub 2017 May 18.
20. Bodis S, Kraus MD, Pinkus G, Silver B, Kadin ME, Canellos GP, Shulman LN, Tarbell NJ, Mauch PM (1997). Clinical presentation and outcome in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 15(9):3060-6.
21. Chera BS, Olivier K, Morris CG, Lynch JW, Mendenhall NP (2007). Clinical presentation and outcomes of lymphocyte-predominant Hodgkin disease at the University of Florida. *Am J Clin Oncol.* 30(6):601-6.
22. Schulz H, Rehwald U, Morschhauser F, Elter T, Driessen C, Rüdiger T, Borchmann P, Schnell R, Diehl V, Engert A, Reiser M (2008). Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Blood* 111(1):109-11. Epub 2007 Oct 15.
23. Rehwald U, Schulz H, Reiser M, Sieber M, Staak JO, Morschhauser F, Driessen C, Rudiger T, Muller-Hermelink K, Diehl V, Engert A (2003). Treatment of relapsed CD20+ Hodgkin lymphoma with the monoclonal antibody rituximab is effective and well tolerated: results of a phase 2 trial of the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 101(2):420-4.
24. Advani RH, Horning SJ, Hoppe RT, Daadi S, Allen J, Natkunam Y, Bartlett NL (2014). Mature results of a phase II study of rituximab therapy for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 32(9):912-8. doi: 10.1200/JCO.2013.53.2069. Epub 2014 Feb 10.

25. Karuturi M, Hosing C, Fanale M, Medeiros LJ, Alousi AM, de Lima MJ, Qazilbash MH, Kebriaei P, Younes A, Khouri I, Andersson BS, Champlin R, Anderlini P, Popat U (2013). High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 19(6):991-4. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.03.008. Epub 2013 Mar 16.
26. Akhtar S, Montoto S, Boumendil A, Finel H, Masszi T, Jindra P, Nemet D, Fuhrmann S, Beguin Y, Castagna L, Ferrara F, Capria S, Malladi R, Moraleda JM, Bloor A, Ghesquières H, Meissner J, Sureda A, Dreger P (2018). High dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: A retrospective study by the European society for blood and marrow transplantation-lymphoma working party. *Am J Hematol.* 93(1):40-46. doi: 10.1002/ajh.24927. Epub 2017 Nov 9.
27. Mauz-Körholz C, Gorde-Grosjean S, Hasenclever D, Shankar A, Dörffel W, Wallace WH, Schellong G, Robert A, Körholz D, Oberlin O, Hall GW, Landman-Parker J (2007). Resection alone in 58 children with limited stage, lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma-experience from the European network group on pediatric Hodgkin lymphoma. *Cancer.* 110(1):179-85.
28. Haas RL, Girinsky T, Aleman BM, Henry-Amar M, de Boer JP, de Jong D (2009). Low-dose involved-field radiotherapy as alternative treatment of nodular lymphocyte predominance Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 74(4):1199–202. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.09.049. Epub 2009 Jan 7.
29. Hartmann S, Eichenauer DA, Plütschow A, Mottok A, Bob R, Koch K, Bernd HW, Cogliatti S, Hummel M, Feller AC, Ott G, Möller P, Rosenwald A, Stein H, Hansmann ML, Engert A, Klapper W (2013). The prognostic impact of variant histology in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood* 122(26):4246-52; quiz 4292. doi: 10.1182/blood-2013-07-515825. Epub 2013 Oct 7.

30. Engert A, Schiller P, Josting A, Herrmann R, Koch P, Sieber M, Boissevain F, De Wit M, Mezger J, Duhmke E, Willich N, Muller RP, Schmidt BF, Renner H, Muller-Hermelink HK, Pfistner B, Wolf J, Hasenclever D, Loffler M, Diehl V (2003). Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol.* 21(19):3601-8. Epub 2003 Aug 11.
31. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D, Tesch H, Herrmann R, Dörken B, Müller-Hermelink HK, Dühmke E, Loeffler M (2003). Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 348(24):2386-95.
32. Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, Borchmann P, Berger B, Greil R, Willborn KC, Wilhelm M, Debus J, Eble MJ, Sökler M, Ho A, Rank A, Ganser A, Trümper L, Bokemeyer C, Kirchner H, Schubert J, Král Z, Fuchs M, Müller-Hermelink HK, Müller RP, Diehl V (2010). Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 363(7):640-52. doi: 10.1056/NEJMoa1000067.
33. Eich HT, Diehl V, Görge H, Pabst T, Markova J, Debus J, Ho A, Dörken B, Rank A, Grosu AL, Wiegel T, Karstens JH, Greil R, Willich N, Schmidberger H, Döhner H, Borchmann P, Müller-Hermelink HK, Müller RP, Engert A (2010). Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol.* 28(27):4199-206. doi: 10.1200/JCO.2010.29.8018. Epub 2010 Aug 16.

34. Borchmann P, Haverkamp H, Diehl V, Cerny T, Markova J, Ho AD, Eich HT, Mueller-Hermelink HK, Kanz L, Greil R, Rank A, Paulus U, Smardova L, Huber C, Dörken B, Nerl C, Krause SW, Mueller RP, Fuchs M, Engert A (2011). Eight cycles of escalated-dose BEACOPP compared with four cycles of escalated-dose BEACOPP followed by four cycles of baseline-dose BEACOPP with or without radiotherapy in patients with advanced-stage hodgkin's lymphoma: final analysis of the HD12 trial of the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol.* 29(32):4234-42. doi: 10.1200/JCO.2010.33.9549. Epub 2011 Oct 11.
35. Behringer K, Goergen H, Hitz F, Zijlstra JM, Greil R, Markova J, Sasse S, Fuchs M, Topp MS, Soekler M, Mathas S, Meissner J, Wilhelm M, Koch P, Lindemann HW, Schalk E, Semrau R, Kriz J, Vieler T, Bentz M, Lange E, Mahlberg R, Hassler A, Vogelhuber M, Hahn D, Mezger J, Krause SW, Skoetz N, Böll B, von Tresckow B, Diehl V, Hallek M, Borchmann P, Stein H, Eich H, Engert A (2015). Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSg HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet.* 385(9976):1418-27. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61469-0. Epub 2014 Dec 22
36. von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M, Klimm B, Markova J, Lohri A, Kral Z, Greil R, Topp MS, Meissner J, Zijlstra JM, Soekler M, Stein H, Eich HT, Mueller RP, Diehl V, Borchmann P, Engert A (2012). Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J Clin Oncol.* 30(9):907-13. doi: 10.1200/JCO.2011.38.5807. Epub 2012 Jan 23.
37. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A, Zijlstra J, Král Z, Fuchs M, Hallek M, Kanz L, Döhner H, Dörken B, Engel N, Topp M, Klutmann S, Amthauer H, Bockisch A, Kluge R, Kratochwil C, Schober O, Greil R, Andreesen R, Kneba M, Pfreundschuh M, Stein H, Eich HT, Müller RP, Dietlein M, Borchmann P, Diehl V (2012). Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 379(9828):1791-9. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61940-5. Epub 2012 Apr 4.

38. Eichenauer DA, Plütschow A, Fuchs M, von Tresckow B, Böll B, Behringer K, Diehl V, Eich HT, Borchmann P, Engert A (2015). Long-Term Course of Patients With Stage IA Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma: A Report From the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol*. 33(26):2857-62. doi: 10.1200/JCO.2014.60.4363. Epub 2015 Aug 3.
39. Wilder RB, Schlembach PJ, Jones D, Chronowski GM, Ha CS, Younes A, Hagemester FB, Barista I, Cabanillas F, Cox JD (2002). European Organization for Research and Treatment of Cancer and Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte very favorable and favorable, lymphocyte-predominant Hodgkin disease. *Cancer* 94(6):1731-8.
40. Nogová L, Reineke T, Eich HT, Josting A, Müller-Hermelink HK, Wingbermühle K, Brillant C, Gossmann A, Oertel J, Bollen MV, Müller RP, Diehl V, Engert A (2005). Extended field radiotherapy, combined modality treatment or involved field radiotherapy for patients with stage IA lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Ann Oncol* 16(10):1683-7. Epub 2005 Aug 10.
41. Savage KJ, Skinnider B, Al-Mansour M, Sehn LH, Gascoyne RD, Connors JM (2011). Treating limited-stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma similarly to classical Hodgkin lymphoma with ABVD may improve outcome. *Blood*. 118(17):4585-90. doi: 10.1182/blood-2011-07-365932. Epub 2011 Aug 26.
42. Clanner-Engelshofen B (2017). Rituximab. *NetDoktor*.  
<http://medikamente.netdoktor.de/wirkstoffe/rituximab/#Geschichte> (zuletzt abgerufen am 25.12.2017)
43. von Herrath D, Ludwig WD, Schuler J (2013). Arzneitherapien an der Obergrenze der finanziellen Belastbarkeit (Teil 2). Beispiele Rituximab und hochdosierte Folsäure in der Hämatologie/Onkologie. *Der Arzneimittelbrief*. <http://www.der-arzneimittelbrief.de/de/Artikel.aspx?SN=6160> (zuletzt abgerufen am 25.12.2017)

44. Akhtar S, Elhassan TA, Edesa W, Rauf MS, Zahir MN, Maghfoor I (2016). High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for relapsed or refractory nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Ann Hematol.* 95(1):49-54.
45. Jackson C, Sirohi B, Cunningham D, Horwich A, Thomas K, Wotherspoon A (2010). Lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma--clinical features and treatment outcomes from a 30-year experience. *Ann Oncol.* 21(10):2061-8. doi: 10.1093/annonc/mdq063. Epub 2010 Mar 23.
46. Mendler JH, Friedberg JW (2009). Salvage therapy in Hodgkin's lymphoma. *Oncologist.* 14(4):425-32. doi: 10.1634/theoncologist.2009-0002. Epub 2009 Apr 2.
47. Böll B, Goergen H, Arndt N, Meissner J, Krause SW, Schnell R, von Tresckow B, Eichenauer DA, Sasse S, Fuchs M, Behringer K, Klimm BC, Naumann R, Diehl V, Engert A, Borchmann P (2013). Relapsed hodgkin lymphoma in older patients: a comprehensive analysis from the German hodgkin study group. *J Clin Oncol.* 31(35):4431-7. doi: 10.1200/JCO.2013.49.8246. Epub 2013 Nov 4.
48. van Leeuwen FE, Ng AK (2016). Long-term risk of second malignancy and cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016(1):323-330.
49. van Nimwegen FA, Ntentas G, Darby SC, Schaapveld M, Hauptmann M, Lugtenburg PJ, Janus CPM, Daniels L, van Leeuwen FE, Cutter DJ, Aleman BMP (2017). Risk of heart failure in survivors of Hodgkin lymphoma: effects of cardiac exposure to radiation and anthracyclines. *Blood.* 129(16):2257-2265. doi:10.1182/blood-2016-09-740332. Epub 2017 Jan 31.
50. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, Boissevain F, Zschaber R, Müller P, Kirchner H, Lohri A, Decker S, Koch B, Hasenclever D, Goldstone AH, Diehl V (2002). Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet.* 359(9323):2065-71.

51. Reece DE, Barnett MJ, Connors JM, Fairey RN, Fay JW, Greer JP, Herzig GP, Herzig RH, Kingemann HG, LeMaistre CF (1991). Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, carmustine, and etoposide followed by autologous bone marrow transplantation for relapsed Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 9(10):1871-9.
  
52. Sureda A, Arranz R, Iriondo A, Carreras E, Lahuerta JJ, García-Conde J, Jarque I, Caballero MD, Ferrà C, López A, García-Laraña J, Cabrera R, Carrera D, Ruiz-Romero MD, León A, Rifón J, Díaz-Mediavilla J, Mataix R, Morey M, Moraleda JM, Altés A, López-Guillermo A, de la Serna J, Fernández-Rañada JM, Sierra J, Conde E (2001). Autologous stem-cell transplantation for Hodgkin's disease: results and prognostic factors in 494 patients from the Grupo Español de Linfomas/Transplante Autólogo de Médula Osea Spanish Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 19(5):1395-404.
  
53. Wirth A, Yuen K, Barton M, Roos D, Gogna K, Pratt G, Macleod C, Bydder S, Morgan G, Christie D (2005). Long-term outcome after radiotherapy alone for lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a retrospective multicenter study of the Australasian Radiation Oncology Lymphoma Group. *Cancer.* 104(6):1221-9.

## VII. Lebenslauf

### persönliche Daten:

Name: Lena Schröder  
Geburtsdatum: 22.06.1990  
Geburtsort: Köln  
Adresse: Kirschblütenweg 3, 50996 Köln  
Staatsangehörigkeit: Deutsch  
Familienstand: ledig  
Konfession: römisch- katholisch  
Telefonnummer: 0049- 1634615645  
Email: lenaschroeder1@hotmail.com



### Schule/Studium/Berufserfahrung:

1996 – 2000: Grundschule, Grüngürtelschule, Köln Rodenkirchen  
2000 – 2009: Rodenkirchener Gymnasium, Köln Rodenkirchen  
Abschluss: Abitur im Juni 2009  
seit 2010: Medizinstudium an der Universität zu Köln  
Physikum im April 2012  
zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung im Oktober 2015  
dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung im November 2016  
seit Jun 2017: Assistenzärztin der Inneren Medizin im Evangelischen Krankenhaus Köln Kalk

### Praktika/ Auslandsaufenthalte:

|                          |  |
|--------------------------|--|
| 27/Jun- 16/Okt/2016      | Praktisches Jahr in der Inneren Medizin,<br>St. Franziskus Hospital, Köln Ehrenfeld                |
| 02/Mai- 26/Jun/2016      | Praktisches Jahr in der Chirurgie, Evangelisches<br>Krankenhaus Köln Kalk                          |
| 07/März- 01/Mai/2016:    | Praktisches Jahr in der Chirurgie, Sanatorio Güemes,<br>Benos Aires, Argentinien                   |
| 11/Jan- 06/März/2016     | Praktisches Jahr in der Gynäkologie, Hôpital Pierre<br>Zobda Quitman, Fort- de- France, Martinique |
| 16/Nov/2015- 10/01/2016: | Praktisches Jahr in der Gynäkologie, Evangelisches<br>Krankenhaus Köln Kalk                        |
| 18/Aug- 1/Sept/2014      | Famulatur in der Kinderheilkunde, Universität zu Köln  |
| 28/Jul- 11/Aug/2014      | Famulatur in der Anästhesie, Krankenhaus Aklepios<br>Nord, Hamburg                                 |
| 10/Feb- 11/März/2014     | Famulatur in der Chirurgie, Kitovu hôpital, Masaka,<br>Uganda                                      |

|                       |   |
|-----------------------|---|
| 05/Aug- 19/Aug/2013:  | Famulatur auf der Diabetesstation, St. Antonius<br>Krankenhaus, Köln                    |
| 01/Jul- 30/Jul/2013   | Famulatur in der Notfallambulanz, Saint- André<br>Hôpital, Bordeaux, Frankreich         |
| 06/Feb- 30/Jun/2013:  | Auslandssemester in Alicante, Spanien   |
| 14/Feb- 15/März/2011: | Krankenpflegepraktikum in der Inneren Medizin,<br>Dreifaltigkeitskrankenhaus, Wesseling |
| 04/Jan- 02/Feb/2010:  | Krankenpflegepraktikum auf der Diabetesstation,<br>Antoniuskrankenhaus, Köln            |
| 12/Okt- 10/Nov/2009   | Krankenpflegepraktikum in der Chirurgie,<br>Dreifaltigkeitskrankenhaus, Wesseling       |
| 15/Jul- 27/Aug/2009   | Freiwilligenarbeit, Hospital de Barcelona, Spanien<br>Betreuung krebskranker Kinder     |
| Jul- Aug 2008         | Sechswöchige Freiwilligenarbeit in San Jose, Costa Rica                                 |
| <u>Interessen:</u>    | Reisen, Sport, Lesen  |
| <u>Fremdsprachen:</u> | englisch, französisch, spanisch   |

Köln, 14.04.2018  
Lena Schröder