

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis.....	1
2	Zusammenfassung.....	3
3	Einleitung.....	7
3.1	Epidemiologie und Ätiologie.....	7
3.2	Klassifikation.....	8
3.3	Extranodalbefälle.....	9
3.4	Stadieneinteilung.....	10
3.5	Prognosekriterien.....	10
3.6	Therapie Aggressiver NHL.....	11
3.7	RICOVER-60-Studie.....	13
3.8	Fragestellung.....	14
4	Patienten und Methoden.....	16
4.1	Fragebogen: Erhebung zur Strahlentherapie aggressiver NHL.....	16
4.1.1	Konzeption.....	16
4.1.2	Auswertung.....	16
4.1.3	Statistische Analyse.....	17
4.2	Subgruppenanalyse der RICOVER-60-Studie.....	17
4.2.1	Beschreibung der Studie.....	17
4.2.2	Auswertung.....	17
4.2.3	Deskriptive Statistik und Häufigkeitsanalyse.....	18
4.2.4	Rezidivanalyse.....	20
4.2.5	Überlebenszeitanalyse.....	21
4.2.6	Multivariate Analyse.....	22
4.2.7	Statistische Analyse.....	22
5	Ergebnisse.....	23
5.1	Fragebogen: Erhebung zur Strahlentherapie aggressiver NHL.....	23
5.1.1	Rücklauf.....	23
5.1.2	Auswertung der zurückgesandten Fragebögen.....	23
5.2	Auswertungen zur RICOVER-60-Studie.....	31

5.2.1	Deskriptive Statistik und Häufigkeitsanalyse.....	31
5.2.2	Rezidivanalyse	41
5.2.3	Überlebenszeitanalyse.....	43
5.2.4	Multivariate Analyse.....	54
6	Diskussion.....	55
7	Literaturverzeichnis.....	61
8	Abkürzungsverzeichnis.....	64
9	Anhang	66
9.1	Stadieneinteilung (Ann Arbor)	66
9.2	Fragebogen „Erhebung zur Strahlentherapie aggressiver NHL“	67
9.3	Initiale Befallsmuster (Tabellen).....	69
10	Danksagung	70
11	Lebenslauf	71

2 Zusammenfassung

Zielsetzung: Die Rolle der Strahlentherapie in der Behandlung aggressiver Non-Hodgkin-Lymphome wird nach der Etablierung wirksamerer Chemotherapieregimes und des hochwirksamen Anti-CD20-Antikörpers Rituximab kontrovers diskutiert. Vor diesem Hintergrund wurde eine multizentrische Umfrage konzipiert mit dem Ziel, die Einschätzung der behandelnden Radioonkologen zum aktuellen Stellenwert der Radiatio im Therapiekonzept aggressiver Non-Hodgkin-Lymphome zu eruieren. Des Weiteren wird in einer Subgruppenanalyse der RICOVER-60-Studie der therapeutische Nutzen der Strahlentherapie von bestrahlbaren („qualifizierten“) Extranodal(E)-Befällen (qEB) bei älteren Patienten (> 60 Jahre) mit aggressivem Non-Hodgkin-Lymphom evaluiert.

Patienten und Methoden: Für die Umfrage wurde ein standardisierter Fragebogen zwischen Dezember 2007 und März 2008 an insgesamt 268 radioonkologische Kliniken und Praxen deutschlandweit versandt. Für die Subgruppenanalyse aus dem Kollektiv der RICOVER-60-Studie wurden insgesamt 183 Patienten mit einem initialen für die Radiatio (RT) „qualifizierten“ E-Befall (qEB) in den Lokalisationen Skelett (n=39), Gastrointestinaltrakt (n=72), Nasenhaupthöhle oder Nasennebenhöhle (n=31), Orbita (n=5), Mundhöhle/Oropharynx (n=29), Speicheldrüsen (n=7) und Schilddrüse (n=11), identifiziert. Weitere Kriterien waren eine Komplette Remission (CR)/Komplette Remission mit verbleibender Unsicherheit (CRu) oder Partielle Remission (PR) im Zwischenrestaging nach protokollgerechter Chemotherapie (+/- Rituximab) sowie eine Komplette Remission (CR)/Komplette Remission mit verbleibender Unsicherheit (CRu) im Abschlussstaging. Es wurde der Einfluss der Radiatio und weiterer Prognosekriterien auf das Gesamtüberleben (OS) und das ereignisfreie Überleben (EFS) untersucht.

Ergebnisse: Die Auswertung der multizentrischen Umfrage zeigt, dass behandelnde Strahlentherapeuten mehrheitlich eine Bestrahlung von BULK- (94,4%) und Extranodalbefällen (68,8%) befürworten, wobei sie ebenfalls mehrheitlich (61,5%) einen BULK-Befall als Lymphombefall mit einem Mindestdurchmesser von ≥ 5 cm definieren. Regelmäßig wird eine Bestrahlungsdosis von 30 bis 40 Gy appliziert. Ein Drittel der an der Umfrage teilnehmenden Institutionen behandelt Patienten mit aggressivem Non-Hodgkin-Lymphom grundsätzlich und ein weiteres Drittel selektierte Patienten im Rahmen von Studien. In Hinsicht auf die RICOVER-60-Subgruppenanalyse wurde bei 98/183 Patienten

mit qualifiziertem Extranodalbefall nach systemischer Therapie +/- Rituximab eine Radiatio des qualifizierten Extranodalbefalls mit einer Gesamtdosis von 36 Gy durchgeführt (CHT-RT). Bei 34 Patienten wurde der qualifizierte Extranodalbefall initial operativ entfernt mit anschließender systemischer Therapie (OP-CHT), bei 51 wurden qualifizierte Extranodalbefälle ausschließlich systemisch therapiert (CHT). Die Patienten mit alleiniger systemischer Therapie des qualifizierten Extranodalbefalls hatten prätherapeutisch signifikant häufiger eine erhöhte Laktatdehydrogenase-Serumkonzentration, ein schlechteres Risikoprofil gemäß dem International Prognostic Index (IPI ≥ 2), B-Symptome sowie einen BULK-Befall. Bei 24/183 Patienten sind im Verlauf Rezidive aufgetreten. Patienten, die weder eine Radiatio des qualifizierten Extranodalbefalls noch Rituximab erhielten (n=41), erlitten signifikant häufiger Rezidive (p=0,03). In vier Fällen kam es zu einem Lokalrezidiv in der Region eines qualifizierten Extranodalbefalls, in zwei Fällen nachdem eine Radiatio des qualifizierten Extranodalbefalls erfolgt war. Im Vergleich der drei oben genannten Subgruppen (CHT-RT, OP-CHT, CHT) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des 3-Jahres-Gesamtüberlebens (91,5% vs. 89,2% vs. 82,9%; p=0,94) und des 3-Jahres-ereignisfreien Überlebens (87,5% vs. 82,4% vs. 62,5%; p=0,20). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 36,6 beziehungsweise 33,8 Monate. In der multivariaten Analyse zeigte die Radiatio qualifizierter Extranodalbefälle keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben und das ereignisfreie Überleben. **Schlussfolgerung: 1.** Eine Radiatio initialer BULK- und Extranodalbefälle wird von deutschen Strahlentherapeuten mehrheitlich befürwortet und auch vor dem Hintergrund verbesserter systemischer Behandlungsmöglichkeiten als unverzichtbar angesehen. **2.** In der untersuchten Subgruppe aus der RICOVER-60-Studie lässt sich kein Vorteil für eine zusätzliche Bestrahlung von qualifizierten Extranodalbefällen bei älteren Patienten in Hinsicht auf das Gesamtüberleben und das ereignisfreie Überleben im Vergleich zur alleinigen systemischen Therapie mit Rituximab demonstrieren.

Investigations of the current role of radiation therapy in aggressive non hodgkin's lymphomas

- multicentric survey focusing on the integration of radiation therapy in a clinical setting as well as
- analysis of the impact of radiotherapy of selected extranodal involvements on disease control in patients treated with CHOP chemotherapy with or without rituximab in the RICOVER-60 trial

Purpose: The CHOP chemotherapy regimen in combination with the monoclonal antibody rituximab has proven to be very effective in the treatment of aggressive non-hodgkin's lymphomas while the role of radiation therapy has been discussed controversially after the establishment of this highly effective therapy. Against this background we performed a survey among radiooncologists to elicit the current role of radiation therapy in a clinical setting. Moreover, we performed a subgroup analysis of the effects of radiotherapy of selected extranodal involvements suitable for radiotherapy (qEB) regarding survival and disease control in elderly patients (aged 61-80 years) attending the RICOVER-60 trial.

Methods: A standardised questionnaire containing 10 questions was sent to a total of 268 radiooncology departments in Germany between December 2007 and January 2008. For the subgroup analysis 183 patients attending the RICOVER-60 trial with an involvement of at least one of the chosen extranodal sites (qEB): skeleton (n=39) stomach or bowel (n=72) nasal and sinonasal cavities (n=31) orbita (n=5) oral cavity (n=29) salivary glands (n=7) and thyroid gland (n=11) have been selected. The eligible patients had achieved at least a partial response after CHOP with or without rituximab and a complete response/unconfirmed complete response at the end of treatment. We investigated the Influence of radiation therapy and other prognostic factors on overall (OS) and event-free survival (EFS). **Results:** The majority of the radiooncologists participating the survey supported a radiation of bulky lesions (94.4%) and extranodal involvement (68.8%). A bulky lesion was defined as a tumor with a minimum diameter of 5cm by the majority (61.5%). In general, a total radiation dose between 30 and 40 Gy has been considered to be appropriate. One third of the departments generally included their patients in clinical trials and about one third treated selected patients in the setting of clinical trials. 98 of the 183 patients with a chosen extranodal involvement attending the RICOVER-60 trial were

treated with CHOP chemotherapy +/- rituximab, followed by radiotherapy to the chosen extranodal site with a total radiation dose of 36 Gy (CTH-RT). 34/183 patients underwent surgery of the extranodal involvement followed by CHOP chemotherapy (+/- rituximab; OP-CHT) 51 patients were treated with CHOP chemotherapy (+/- rituximab) without any further local therapy of the chosen extranodal site (CHT). The patients in the group without any local therapy to the chosen extranodal site had significantly elevated lactose dehydrogenase-levels, significantly higher risk factors according to the International Prognostic Index, significantly more often a presence of b-symptoms and significantly more often bulky lesion compared with the patients in the other groups before the start of the therapy. Relapse from treatment occurred in 24 patients. Relapses occurred significantly more often when the patients received neither radiation to the chosen extranodal site nor rituximab (n=41; p=0.03). In four cases a relapse occurred in a chosen extranodal site, in two cases the patient had undergone radiation of the chosen extranodal site before. Overall survival (91.5% vs. 89.2% vs. 82.9%; p=0.94) and Event-free survival (87.5% vs. 82.4% vs. 62.5%; p=0.20) did not significantly differ between the previous groups after 3 years. Median follow up was 36.6 months and 33.8 months respectively. In the multivariate analysis the factor „radiation to a chosen extranodal site“ was not significantly superior regarding the end points overall and event-free survival. **Conclusion:**

1. Involved field radiation of bulky lesions and extranodal involvement is supported by the majority of radiooncologists attending the survey and is considered to be indispensable even after the establishment of highly effective systemic therapies.
2. In the subgroup analysis of patients attending the RICOVER-60 trial the radiation of a chosen extranodal site after CHOP chemotherapy (+/- rituximab) did not generate a significant additional benefit for elderly patients regarding the overall and event-free survival.

3 Einleitung

3.1 Epidemiologie und Ätiologie

Die Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) umfassen eine klinisch, biologisch und pathohistologisch heterogene Gruppe von Erkrankungen, deren gemeinsamer Ursprung in der monoklonalen Expansion von Zellen des lymphatischen Systems liegt. Mit einer jährlichen Inzidenz von 10 bis 15 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner in Deutschland sind die NHL im Vergleich zu epithelialen Tumoren eine eher seltene Erkrankung (6.). Jedoch konnte in den letzten 30 Jahren ein stetiger Anstieg der Erkrankungshäufigkeit beobachtet werden.

Als Ursachen kommen sowohl die Änderung des Klassifikationssystems der NHL und die verbesserten diagnostischen Verfahren (histologisch und radiologisch) als auch verschiedene infektiöse Agenzien, umwelt- und berufliche Risikofaktoren in Frage. Zudem haben offenbar die insgesamt gestiegene Lebenserwartung und verbesserte Therapieoptionen bei vielen anderen Erkrankungen dazu geführt, dass die NHL prozentual häufiger auftreten (9.). Die Inzidenz primär extranodaler NHL nimmt im Vergleich zu der primär nodaler NHL rascher zu (7.).

Männer sind von der Erkrankung geringfügig häufiger betroffen als Frauen. Außerdem existieren Unterschiede in der Erkrankungshäufigkeit in Abhängigkeit von der ethnischen Rasse und geographischen Lage. So erkrankt die weiße Bevölkerung häufiger an einem malignen Lymphom als die schwarze. Die höchste Inzidenzrate wird in Nordamerika beobachtet (9.). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwas über 60 Jahren. NHL können zwar in jedem Alter auftreten, jedoch steigt die Erkrankungswahrscheinlichkeit mit zunehmendem Alter an (6.).

Die ursächlichen Faktoren in der Entstehung der NHL sind weiterhin ungeklärt. Jedoch gibt es aus Fallkontrollstudien und experimentellen Studien verlässliche Hinweise, dass Immunsuppression, Autoimmunerkrankungen und Exposition gegenüber spezifischen chemischen Noxen das Lymphomrisiko erhöhen und virale oder bakterielle Infektionen als Cofaktoren und/oder Auslöser an der Entstehung maligner Lymphome beteiligt sein können. Auch wird vermutet, dass es eine genetische Prädisposition für die Entstehung von Lymphomen gibt (4.).

3.2 Klassifikation

Die NHL sind eine heterogene Gruppe, in der ca. 30 klinische Entitäten zusammengefasst sind (22.). Über Jahrzehnte hinweg gab es keine einheitliche Klassifikation für diese Gruppe von Erkrankungen. Der Kiel-Klassifikation, die vornehmlich im deutschsprachigen Europa verwendet wurde, stand die Klassifikation der „Working Formulation (WF)“ gegenüber, die vor allem in den USA verwendet wurde (6.).

Mit der Gründung der „International Lymphoma Study Group (ILSG)“ im Jahre 1991 wurde ein bedeutsamer Schritt hin zu einer einheitlichen Klassifikation der malignen Lymphome unternommen. Ergebnis der Zusammenarbeit amerikanischer, europäischer und asiatischer Hämatopathologen in der ILSG ist die 1994 veröffentlichte „Revised European-American Lymphoma (REAL) Classification“ (6.). Die REAL-Klassifikation ist die erste Lymphomklassifikation, die international akzeptiert wurde und deren Entitäten von Beginn an exakt beschrieben und definiert worden waren. Zur Definition einzelner Entitäten wurden in der REAL-Klassifikation folgende Merkmale gleichrangig berücksichtigt: Morphologie der Zelle, Immunphänotyp, Genotyp, der klinische Befund sowie die zelluläre Herkunft. Eine große internationale klinisch-pathologische Studie (19.) konnte die hohe Reproduzierbarkeit und klinische Relevanz der „REAL-Diagnosen“ belegen.

1994 wurde, nach Anregung durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO), die ILSG um weitere Lymphomexperten erweitert. Ziel war es, den Konsensus der REAL-Klassifikation zu vergrößern und als neue WHO-Klassifikation in der so genannten "Blauen WHO-Buchreihe" abzdrukken. Das neu entstandene Klassifikationskonzept unterscheidet sich nur geringfügig von der REAL-Klassifikation und wurde sowohl von Pathologen als auch von Hämatonkologen 1997 einstimmig akzeptiert (17.). Auch in der WHO-Klassifikation werden, wie bereits schon in der REAL-Klassifikation, zur Definition einzelner Lymphomentitäten oben genannte Merkmale gleichrangig berücksichtigt (Morphologie, Immunphänotyp, Genotyp, Klinik und zelluläre Herkunft).

Klinisch werden die NHL in folgende Kategorien unterteilt:

I: Indolente Lymphome

II: Aggressive Lymphome

Mit einem Anteil von ca. 70% der NHL kommen die indolenten Lymphome deutlich häufiger vor als die aggressiven Lymphome (6.).

Die aggressiven Lymphome zeigen ohne spezifische Therapie im Gegensatz zu den langsam wachsenden indolenten Lymphomen einen rasch progredienten klinischen Verlauf und führen unbehandelt innerhalb weniger Wochen oder Monate zum Tode. Die Therapiestrategie aggressiver NHL zielt auf das Erreichen einer kompletten Remission mit guter Chance auf eine Heilung, während bei indolenten NHL eine Kuration nur in den äußerst seltenen lokalisierten Formen möglich ist (4.).

Ein bedeutendes Merkmal der meisten B-NHL ist die Expressierung des Oberflächenantigens CD20. Ebenfalls wird dieses Antigen auf der Oberfläche gesunder B-Lymphozyten exprimiert und ist für die Regulation des Zellzyklus und für die B-Zell-Differenzierung verantwortlich. Einen therapeutischen Ansatzpunkt mit Wirkung am CD20-Oberflächenantigen stellt der monoklonale CD20-Antikörper Rituximab dar, dessen Einsatz sich mittlerweile etabliert hat. Rituximab bindet mit hoher Affinität an das CD20-Antigen und bewirkt eine Elimination sowohl gesunder als auch maligne transformierter B-Lymphozyten über Komplement-vermittelte Lyse oder Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität.

3.3 Extranodalbefälle

Die Mehrzahl der NHL treten in Lymphknoten als nodale NHL auf. 25 - 40% aller NHL treten jedoch primär außerhalb von Lymphknoten, als sog. primär extranodale Lymphome auf, Tendenz steigend (7.). Häufige Lokalisationen sind der Magen-Darm-Trakt, die Orbita, das ZNS und die Haut. Davon abzugrenzen sind E-Befälle primär nodaler aggressiver NHL. Ursprünglich werden diese definiert als eine Beteiligung von extralymphatischem Gewebe im Rahmen des Lymphombefalls, der entweder durch direktes Einwachsen aus einem befallenen Lymphknoten zustande kommt oder in engem anatomischen Bezug zu einem befallenen Lymphknoten auftritt. Hier ist von einer Häufigkeit von 40 - 60% auszugehen. Es dominieren Befälle des Skelettsystems, des Gastrointestinaltrakts, der Weichteile und der Kopf-Hals-Region. In den meisten Studien der Deutschen Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL) ist bis heute eine Radiatio von E-Befällen nach erfolgter systemischer Therapie vorgesehen. Die verordnete Bestrahlungsdosis beträgt analog zu den Nodalbefällen 36 - 40 Gy. Jedoch ist dies technisch nicht immer möglich oder sinnvoll, insbesondere bei pulmonaler, pleuraler oder hepatischer Manifestation. Der tatsächliche Stellenwert der Strahlentherapie ist in diesem Zusammenhang nicht gesichert. Die internationale Datenlage ist spärlich (3.).

3.4 Stadieneinteilung

Zur Einteilung der NHL in klinische Erkrankungsstadien wird die Ann-Arbor-Klassifikation verwendet. Diese richtet sich streng nach dem anatomischen Befall und differenziert zwischen vier Erkrankungsstadien (4.). Eine tabellarische Auflistung der jeweiligen Erkrankungsstadien nach Ann Arbor ist im Anhang zu finden (Tab. 25, Seite 66). Die Ann-Arbor-Klassifikation ermöglicht es jedoch nicht, Patienten mit unterschiedlicher Langzeitprognose klar voneinander abzugrenzen.

3.5 Prognosekriterien

Das am meisten verwendete und international anerkannte System, um Patienten anhand prätherapeutischer Risikofaktoren in prognostische Gruppen, bezogen auf das posttherapeutische rezidivfreie- und Gesamtüberleben einzuteilen, ist der "International Prognostic Index" (IPI) (18.). Dieser basiert auf Therapieergebnissen von Patienten, die in sechzehn verschiedenen Institutionen in Kanada, den USA und Europa mit einer Doxorubicin-haltigen Polychemotherapie behandelt wurden. In der Metaanalyse erwiesen sich das Alter (≤ 60 Jahre vs. > 60 Jahre), die LDH-Serumkonzentration ($\leq \text{ONW}$ vs. $> \text{ONW}$), der Allgemeinzustand des Patienten vor Therapiebeginn (ECOG < 2 vs. ECOG ≥ 2), das Erkrankungsstadium nach Ann Arbor (Ann Arbor I/II vs. Ann Arbor III/IV) und die Anzahl der E-Befälle (≤ 1 vs. > 1) als prognostisch relevante Kriterien. Differenziert nach der Anzahl der vorhandenen Risikofaktoren existieren vier Risikogruppen (bis 1; 2; 3; > 3 Risikofaktoren), deren Remissions- und Überlebensraten sich signifikant unterscheiden.

Zudem wurde für Patienten, die 60 Jahre oder jünger sind, der age-adjusted-IPI entwickelt. Als statistisch signifikante Prognosekriterien in der Patientengruppe 60 Jahre oder jünger erwiesen sich das Erkrankungsstadium gemäß der Ann-Arbor-Klassifikation, der Allgemeinzustand und die LDH-Serumkonzentration (18.).

In der Ära des monoklonalen Antikörpers Rituximab, der die Therapieergebnisse bei Patienten mit diffus-großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) deutlich verbessern konnte, stellte sich die Frage nach der Gültigkeit des IPI. Zur weiteren Evaluation wurde eine retrospektive Analyse der Falldaten von 365 Patienten mit DLBCL, die bis zum 15. Januar 2005 mit CHOP Chemotherapie plus Rituximab (R-CHOP) in kurativer Intention in der Provinz British Columbia behandelt wurden, initiiert. Der IPI war in dieser Patientenpopulation prädiktiv hinsichtlich der Analyse des progressionsfreien Überlebens

(PFS) und des Gesamtüberlebens (OS), jedoch konnten nur zwei prognostische Gruppen unterschieden werden; eine Gruppe mit einem hohen und eine Gruppe mit geringem Risiko, ein Rezidiv zu erleiden. Wurden in der Überlebensanalyse die Therapieergebnisse getrennt nach der Anzahl der vorhandenen IPI-Risikofaktoren (0-5) untersucht, konnte lediglich zwischen drei Risikogruppen unterschieden werden:

- 1) Patienten ohne Risikofaktoren mit einem sehr guten Therapieergebnis
- 2) Patienten mit einem oder zwei Risikofaktoren und einem guten Therapieergebnis
- 3) Patienten mit drei oder mehr Risikofaktoren und einem schlechten Therapieergebnis.

Dieser „Revised IPI-Score (R-IPI)“ hat sich jedoch noch nicht international etablieren können **(15.)**. Zudem problematisch erscheint, dass bei der Erstellung des R-IPI zum Vergleich der Risikogruppen bezüglich des PFS und des OS ausschließlich die univariate Analyse mittels Log-Rank-Test durchgeführt wurde **(21.)**.

In Analysen von Ziepert et al. konnte die prognostische Relevanz der IPI-Kriterien in der Rituximab-Ära bestätigt werden. Basierend auf den Daten von insgesamt 1062 Patienten, die im Rahmen von drei prospektiv randomisierten Studien (MInT, MegaCHOEP und RICOVER-60) mit CHOP oder vergleichbaren Chemotherapieregimes und Rituximab therapiert wurden, zeigte die univariate Analyse bezüglich der Endpunkte OS, PFS und ereignisfreiem Überleben (EFS) signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen IPI-Risikogruppen. Die multivariate Analyse ergab für die einzelnen IPI-Faktoren vergleichbare Werte für das relative Risiko wie in der Erstpublikation von 1993 (siehe **16.**). Nur der Faktor „mehr als ein initialer E-Befall“ zeigte in der Analyse von Ziepert et. al. keine signifikante prognostische Relevanz mehr. Der positive Effekt von Rituximab scheint sich auf alle Prognosegruppen gemäß IPI gleichartig auszuwirken **(21.)**.

3.6 Therapie Aggressiver NHL

Die Therapie der NHL ist vorrangig abhängig vom histologischen Subtyp und dem klinischen Stadium der Erkrankung. Vor mehr als 30 Jahren wurde eine alleinige Radiotherapie zur Behandlung von NHL im Stadium I oder II der Erkrankung eingesetzt. Damit konnte zwar eine gute lokale Kontrolle der Erkrankung erreicht werden, jedoch zeigte die hohe Rezidivrate außerhalb des Bestrahlungsfeldes, dass diese Behandlungsstrategie für viele Patienten nicht

ausreichend ist **(20.)**. Auf Grund der Tendenz zur frühen generalisierten Ausbreitung bildet aktuell die systemische Chemotherapie die primäre Therapieform. Die Datenlage zum Einsatz der Strahlentherapie additiv zu einer systemischen Chemotherapie im Rahmen einer so genannten „combined-modality therapy“ ist weiterhin uneinheitlich.

In mehreren großen Studien wurde der Einsatz einer kombinierten Radiochemotherapie im Vergleich mit einer alleinigen Chemotherapie bei Patienten mit lokalem Lymphombefall (Stadium I und/oder II) untersucht.

Die Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) konnte in einer randomisierten Phase III Studie (ECOG 1484), in der 345 Patienten mit NHL in den Stadien I und II entweder mit acht Zyklen CHOP-Chemotherapie alleine oder mit acht Zyklen CHOP und anschließender Involved-Field-Bestrahlung (IF) behandelt wurden, sowohl ein signifikant besseres PFS als auch ein tendenziell besseres OS bei Patienten mit CR und additiver Radiatio nachweisen **(5.)**.

In einer randomisierten Phase III Studie der Southwest Oncology Group (SWOG; SWOG-87-36-Studie) wurden acht Zyklen CHOP als alleinige Therapie mit drei Zyklen CHOP und anschließender IF-Bestrahlung mit 40 - 55 Gy verglichen. Es konnte sowohl ein signifikant besseres PFS als auch ein signifikant besseres OS für die Patienten, die zusätzlich eine Strahlentherapie erhalten hatten, bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von fünf und sieben Jahren nachgewiesen werden **(8.)**. Bei einer erneuten Auswertung der Studie nach acht Jahren (Update 2001) haben sich jedoch die Vorteile der Patienten mit zusätzlicher Strahlentherapie vermindert. Von den Autoren wurde die kombinierte Chemoradiotherapie wegen der besseren Überlebensdaten nach fünf Jahren nach wie vor als die überlegene Therapie interpretiert. Zudem lässt sich aus den Daten eine Unterdosierung der Chemotherapie im kombinierten Arm schlussfolgern, die die Radiatio langfristig nicht kompensieren konnte **(3.)**.

Die französische Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) hat in einer randomisierten Studie mit 647 Patienten unter 61 Jahren und lokalisiertem NHL drei Zyklen CHOP-Chemotherapie mit anschließender IF-Bestrahlung mit 40 Gy mit einem dosisintensivierten Regime bestehend aus drei Zyklen ACVBP und einer sequenziellen methotrexathaltigen Konsolidierungstherapie ohne Bestrahlung verglichen **(14.)**. Nach einem medianen Follow-up von 7,7 Jahren zeigte sich die signifikante Überlegenheit der ACVBP-Chemotherapie über die kombinierte Radiochemotherapie sowohl im OS, als auch im EFS. Sicherlich waren lediglich drei Zyklen CHOP-21 nicht ausreichend für die systemische

Kontrolle der Lymphomerkrankung. Dafür spricht auch die erhöhte Rate ausschließlich distanter Rezidive in nicht bestrahlten Lokalisationen im CHOP-21-Arm **(3.)**.

Der Stellenwert der Strahlentherapie bei älteren Patienten (>60 Jahre) mit aggressivem Lymphom der Stadien I oder II ohne ungünstige IPI-Faktoren wurde in einer weiteren Multicenterstudie der GELA geprüft **(2.)**. Die Patienten erhielten randomisiert entweder nur vier Zyklen CHOP-21 oder vier Zyklen CHOP-21 mit anschließender Radiatio initial befallener und benachbarter Lymphknotenregionen sowie von E-Befällen mit 40 Gy. Durch die zusätzliche Radiatio konnte kein signifikanter Vorteil in Hinsicht auf das OS oder das EFS erreicht werden. Bei bestrahlten Patienten traten Lokalrezidive in initial befallenen, bestrahlten Regionen in 34% der Fälle auf im Vergleich zu 63% bei Patienten mit alleiniger Chemotherapie. Insofern ist von einer verbesserten lokalen Kontrollrate durch die Strahlentherapie auszugehen, die jedoch nicht überlebensrelevant zu sein scheint **(3.)**.

Zur Therapie fortgeschrittener NHL in den Stadien III und IV gibt es in der Literatur deutlich weniger Daten. Eine bereits 1989 von Shipp et al. veröffentlichte Studie zu den Rezidivmustern großzelliger Lymphome bei Patienten mit fortgeschrittenem Lymphom und BULK-Befall (Tumordurchmesser $\geq 10\text{cm}$) zeigte, dass diese Patienten meist in initial nicht befallenen Regionen ein Rezidiv erleiden. Diese Ergebnisse wurden von den Autoren so interpretiert, dass diese Patienten von einer zusätzlichen Bestrahlung nicht profitieren **(16.)**.

Avilés et al. haben die Bedeutung einer adjuvanten IF-Bestrahlung in der Behandlung von Patienten mit aggressivem Lymphom im klinischen Stadium IV mit nodalem BULK-Befall (Tumordurchmesser $\geq 10\text{cm}$) und CR nach Chemotherapie in einer prospektiven randomisierten Studie untersucht. Hier zeigte sich nach fünf Jahren eine signifikante Verbesserung sowohl des OS als auch des EFS durch eine adjuvante IF-Bestrahlung **(1.)**.

3.7 RICOVER-60-Studie

Die Subgruppenanalyse von Patienten aus der RICOVER-60-Studie mit einem für die Strahlentherapie qualifizierten E-Befall (qEB) stellt einen wesentlichen Bestandteil dieser Arbeit dar. Daher werden das Studienprotokoll und die Ergebnisse der RICOVER-60-Studie im Folgenden kurz beschrieben:

In der RICOVER-60-Studie der DSHNHL, einer randomisierten Studie zum Vergleich von sechs und acht Zyklen CHOP-14 Chemotherapie mit oder ohne Rituximab wurden Patienten im Alter von 61 - 80 Jahren mit zuvor unbehandeltem aggressiven NHL therapiert. Patienten

aller Erkrankungsstadien und aller Risikogruppen gemäß IPI konnten in die Studie eingeschlossen werden.

Die Analyse der RICOVER-60-Studie zeigte, dass sechs Zyklen CHOP-14 Chemotherapie in Kombination mit Rituximab (R-CHOP-14) das OS, das EFS und das PFS verglichen mit dem Standardarm der Studie (sechs Zyklen CHOP-14 ohne Rituximab) verbessern konnten und hiermit bei älteren Patienten mit aggressiven B-NHL die bislang besten Ergebnisse erzielt werden konnten. Mit sechs Zyklen R-CHOP-14 wurden ein OS von 78,1% und ein EFS von 66,5% nach jeweils drei Jahren erreicht (12.).

Bei Patienten, die im Rahmen der RICOVER-60-Studie behandelt wurden, wurde eine additive Radiatio prätherapeutischer BULK-Regionen und Lokalisationen extranodalen Befalls durchgeführt. Dieses Konzept wurde bereits in der NHL-B-Studie verfolgt.

3.8 Fragestellung

Die Wirksamkeit der Strahlentherapie in der Behandlung aggressiver NHL ist seit mehr als 40 Jahren belegt. Aggressive B-NHL sind radiosensitive Tumore, bei denen im Vergleich zu Tumoren epithelialer Herkunft bereits mit deutlich geringeren Dosen eine nachhaltige tumorizide Wirkung erreicht wird. Daher ist die Strahlentherapie auch heute international ein regelmäßiger Bestandteil multimodaler Therapiekonzepte und kommt in der Erstlinientherapie sowohl in der Behandlung von BULK- und E-Befällen als auch als IF-Therapie zum Einsatz. Ihre Rolle definiert sich im Wesentlichen über die verbesserte lokale Kontrolle nach Chemotherapie. Jedoch wird durch die Entwicklung wirksamerer Chemotherapieregimes und die Verfügbarkeit des zwischenzeitlich weithin etablierten, hocheffektiven Anti-CD-20-Antikörpers Rituximab die Rolle der Strahlentherapie kontrovers diskutiert und bedarf einer Neudefinition. Diese gegenwärtige Kontroverse hat uns zu den im Folgenden dargestellten Untersuchungen veranlasst.

Mittels standardisierter Fragebögen, die zehn Multiple-Choice-Fragen umfassen und deutschlandweit an Radioonkologische Kliniken und Praxen versandt wurden, soll die Einschätzung der behandelnden Strahlentherapeuten zum Stellenwert ihrer Modalität im Therapiekonzept aggressiver NHL eruiert werden. Aussagen zur Indikationsstellung und Durchführung der Strahlentherapie im klinischen Alltag bei Patienten mit aggressiven NHL sollen zudem ermöglicht werden.

Darüber hinaus war es ein Anliegen, ihre Wirksamkeit und ihren Stellenwert im Rahmen

einer konsolidierenden Strahlentherapie ausgewählter E-Befälle zu analysieren.

In diesem zweiten Teil der Arbeit wurden aus dem Datensatz der RICOVER-60-Studie sog. qEB und zwar Skelett, Magen-Darm-Trakt, Nasennebenhöhlen, Nasenhaupthöhle, Orbita, Mundraum, Zunge, Speicheldrüsen und Schilddrüse ausgewählt und näher analysiert. Es wurden Daten zur Häufigkeit des Auftretens aggressiver NHL in oben genannten Lokalisationen, zu den Befallsmustern, der lokalen Kontrolle nach erfolgter Strahlentherapie sowie zur Rezidivhäufigkeit nach erfolgter Strahlentherapie erhoben. Zudem wurden verschiedene Therapien dieser qEB (systemische Therapie +/- Radiatio oder OP) bezüglich der Endpunkte OS und EFS vergleichend beurteilt. Ziel dieser Auswertungen ist es, den Einfluss der Radiatio von qEB auf die lokale und systemische Krankheitskontrolle zu ermitteln und somit zur Reevaluation der Rolle der Strahlentherapie im Therapiekonzept der aggressiven NHL beizutragen. Die RICOVER-60-Studie wurde ausgewählt, da es sich um eine Studie der DSHNHL mit Studienzentrale in Homburg handelt und die Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie am Universitätsklinikum des Saarlandes als Referenzstrahlentherapie im Rahmen dieser Studie fungierte. Ein Vorteil für die Auswertung ist überdies, dass innerhalb dieser Studie der Einsatz des CD-20-Antikörpers Rituximab randomisiert geprüft wurde und somit Analysen zum Benefit der Strahlentherapie von qEB in Abhängigkeit von einer Rituximab-Gabe ermöglicht wurden.

4 Patienten und Methoden

4.1 Fragebogen: Erhebung zur Strahlentherapie aggressiver NHL

4.1.1 Konzeption

Im Zeitraum von Dezember 2007 bis März 2008 wurden insgesamt 268 standardisierte Fragebögen zur Strahlentherapie in der Behandlung der aggressiven NHL an radioonkologische Kliniken und Praxen deutschlandweit versandt. Die Empfängerliste wurde anhand der Mitgliedsliste der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO) erstellt. Es wurden sowohl Universitätskliniken, Kliniken der Maximalversorgung und Kliniken der Regelversorgung als auch radioonkologische Praxen zur Teilnahme an der Umfrage gebeten.

Der Fragebogen umfasste zwei Seiten und insgesamt zehn Fragen. Um den Zeitaufwand der teilnehmenden Ärzte möglichst gering zu halten und die Auswertung zu erleichtern, wurden pro Frage mehrere Antwortmöglichkeiten vorgegeben, die angekreuzt werden konnten. Ziel war es, anhand des Fragebogens die Einschätzung der behandelnden Strahlentherapeuten zum aktuellen Stellenwert der Strahlentherapie in der Behandlung aggressiver NHL zu erfassen. Des Weiteren sollte ermittelt werden, wie einheitlich die Indikationsstellung zur Strahlentherapie aggressiver NHL erfolgt. Ebenfalls sollte die praktische Anwendung im klinischen Alltag evaluiert werden. Der Fragebogen ist in Kopie im Anhang, Seite 67/68, zu finden.

Die ausgefüllten Fragebögen konnten per Fax an die Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie am Universitätsklinikum des Saarlandes zurückgesandt werden. Die Auswertung erfolgte anonym.

4.1.2 Auswertung

Die Auswertung der zurückgesandten Fragebögen erfolgte nach folgenden Gesichtspunkten:

- 1) Auswertung aller Fragen einzeln für die Gesamtheit der zurückgesandten Fragebögen unabhängig vom Status der jeweiligen Klinik.
- 2) Auswertung der Fragebögen in vier Gruppen gemäß dem Status der jeweiligen Institution, die den Fragebogen ausgefüllt und zurückgesandt hat. Demnach

ergaben sich folgende Gruppen: Universitätskliniken, Kliniken der Maximalversorgung, Kliniken der Regelversorgung und Praxen.

4.1.3 Statistische Analyse

Zur statistischen Auswertung wurde SPSS 15.0 für Windows verwendet. Die Häufigkeitsangaben erfolgten sowohl in Absolutwerten als auch in Prozentangaben. Der Chi-Quadrat-Test bzw. der exakte Fischer-Test wurden herangezogen um zu ermitteln, ob bei Punkt 2) der Auswertungen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung der Antwortmöglichkeiten vorlagen.

4.2 Subgruppenanalyse der RICOVER-60-Studie

4.2.1 Beschreibung der Studie

Es handelt sich um eine Studie der DSHNHL. Leiter der Studie ist Herr Prof. Dr. Michael Pfreundschuh (Innere Medizin I, Universitätsklinikum des Saarlandes).

Im Zeitraum vom 1. Juli 2000 bis 14. Juni 2005 wurden insgesamt 1222 Patienten in insgesamt 203 Zentren in Deutschland, der Tschechischen Republik und der Schweiz in die Studie eingeschlossen und gleichmäßig (Verhältnis 1:1:1:1) in die vier Therapiearme der Studie (6 x CHOP-14; 8 x CHOP-14; 6 x R-CHOP-14; 8 x R-CHOP-14) randomisiert. 1074 Patienten konnten die Therapie ohne jegliche Protokollverletzung beenden. Bei 656 Patienten sollte protokollgemäß eine Bestrahlung primärer BULK-Regionen und Regionen extranodalen Befalls durchgeführt werden.

Bezüglich detaillierter Beschreibung des Studienprotokolls, primärer Therapieziele, Hauptzielkriterien und Remissionskriterien zur Beurteilung des Therapieerfolgs wird an dieser Stelle auf die Originalpublikation der RICOVER-60 Studie (**16.**) verwiesen.

4.2.2 Auswertung

Im Folgenden aufgeführte Auswertungen wurden für ein Subkollektiv von Patienten durchgeführt, die im Rahmen der RICOVER-60-Studie therapiert wurden. Das Subkollektiv ist durch folgende Merkmale charakterisiert:

Patienten mit einem qEB in mindestens einem der unten genannten Organe/Organsysteme:

- 1) Skelett

- 2) GIT
- 3) NNH
- 4) NHH
- 5) Orbita
- 6) Mundraum
- 7) Zunge
- 8) Speicheldrüsen
- 9) Schilddrüse,

die im Staging nach protokollgerechter systemischer Therapie (6x bzw. 8x CHOP +/- Rituximab) eine CR/CRu oder PR erreicht hatten und

im Abschlussstaging nach protokollgerechter systemischer Therapie +/- Radiatio des qEB eine CR/CRu erreicht hatten.

4.2.3 Deskriptive Statistik und Häufigkeitsanalyse

Erste Auswertungen sollten Aufschluss über die Häufigkeit des Auftretens von qEB in den oben genannten Organen/Organsystemen und die jeweiligen Befallsmuster liefern.

Folgende Fallzahlen wurden ermittelt:

- 1) Häufigkeit des Auftretens eines qEB in den oben genannten Organen/Organsystemen
- 2) Vorliegen eines isolierten Befalls dieses Organs/Organsystems, d.h. außer diesem Befall waren weder nodale noch extranodale Regionen befallen
- 3) Häufigkeit der Fälle, in denen außer dem qEB mindestens ein weiterer E-Befall vorlag
- 4) Anzahl der Fälle, in denen außer dem qEB nur nodale Befälle vorlagen.

Die Punkte 1) und 3) der Auswertung erfolgten für jedes der oben genannten Organe/Organsysteme separat. Es wird darauf hingewiesen, dass Patienten mit initialem Befall in mehr als einem der oben genannten Organe/Organsysteme in den Auswertungen jedes Organs/Organsystems berücksichtigt wurden (lag bei einem Patienten initial ein Befall der NNH und der NHH vor, wurde dieser Patient im Folgenden sowohl bei Auswertungen zu den NNH, als auch bei Auswertungen zur NHH berücksichtigt).

Mit der Intention, das ausgewählte Patientenkollektiv hinsichtlich statistisch und prognostisch relevanter Merkmale näher zu charakterisieren, wurde die Häufigkeitsverteilung der unten genannten Merkmale analysiert:

- 1) Geschlecht
- 2) Durchschnittliches Alter der Patienten zum Zeitpunkt des Stagings
- 3) Prätherapeutische LDH-Konzentration im Serum ($\leq$ ONW vs. $>$ ONW)
- 4) Allgemeinzustand der Patienten zum Zeitpunkt der Staging-Untersuchungen gemäß ECOG (ECOG $\leq$ 1 vs. ECOG $>$ 1)
- 5) Initial nur ein E-Befall vs. initial zwei E-Befälle oder mehr
- 6) Anzahl der initialen E-Befälle
- 7) Tumorstadium nach Ann Arbor (Stadium I/II vs. Stadium III/IV)
- 8) Prognostische Gruppe gemäß IPI-Score
- 9) BULK-Befall in mindestens einer initial befallenen Lokalisation (nodal oder extranodal)
- 10) Vorhandensein von B-Symptomen zum Zeitpunkt des Stagings
- 11) Studienarm
- 12) War Rituximab durch das Studienprotokoll im Rahmen der Primärtherapie vorgesehen?
- 13) Lag ein initialer Knochenmarkbefall vor?

Die Häufigkeit des Auftretens o.g. Merkmale wurde zunächst für das Subkollektiv der 183 Patienten mit einem qEB in mindestens einem der genannten Organe/Organsysteme und CR/CRu/PR nach regulärer Chemotherapie und CR/CRu am Therapieende bestimmt. Die histologischen Entitäten, die sich aus dem abschließenden Befund der Referenzpathologen ergaben, wurden ebenfalls in tabellarischer Form aufgeführt.

Zudem wurde eine Unterteilung in weitere Subkollektive vorgenommen, die vergleichend bezüglich des Auftretens der o.g. Merkmale beurteilt wurden:

- 1) Patienten ohne Rezidiv vs. Patienten mit Rezidiv

2) Unterteilung gemäß der Therapie des o.g. qEB:

- a) systemische Therapie und Radiatio
- b) systemische Therapie und OP und
- c) nur systemische Therapie.

Die Anzahl der prätherapeutisch vorliegenden E-Befälle gilt als unabhängiger prognostischer Faktor hinsichtlich des Therapieerfolgs (insofern auch Bestandteil des IPI-Scores). Daher wurden oben beschriebene Auswertungen gesondert auch für ein Subkollektiv umfassend 127 Patienten mit initial nur einem E-Befall durchgeführt.

4.2.4 Rezidivanalyse

Ein Kernelement der Auswertungen stellte die Rezidivanalyse dar.

Nach Ermittlung der Gesamtzahl der Rezidive wurde unterschieden, ob das Rezidiv in mindestens einer initial befallenen Region oder nur außerhalb initial befallener nodaler und extranodaler Regionen aufgetreten ist. Zudem wurde die Zahl der Rezidive in E-Lokalisationen ermittelt. Auch im Falle der E-Befall-Rezidive wurde zwischen Rezidiven in initial befallenen Lokalisationen und Rezidiven außerhalb initial befallener Regionen differenziert.

Um Aussagen über die lokale Kontrolle zu gewinnen, wurde einerseits die Zahl der sog. „infield Rezidive“ nach erfolgter Radiatio und andererseits die Zahl der Lokalrezidive im Bereich der qEB ermittelt.

Zudem wurde eine Unterteilung in vier weitere Subkollektive gemäß der Therapie der qualifizierten E-Befälle vorgenommen und die jeweilige Häufigkeit des Auftretens von Rezidiven bestimmt. Folgende Subkollektive wurden unterschieden:

- 1) Radiatio des qEB/Rituximab
- 2) Radiatio des qEB/kein Rituximab
- 3) keine Radiatio des qEB/Rituximab
- 4) keine Radiatio des qEB/kein Rituximab.

Separat wurde auch die Rezidivhäufigkeit in den oben genannten Subkollektiven nach Ausschluß aller Patienten, bei denen der qEB operativ entfernt wurde, bestimmt (n=149). Für weitere Auswertungen zur Anzahl des Auftretens von Rezidiven wurden unten aufgeführte

Subkollektive unterschieden. Unter Lokaltherapie wurden die Patienten mit Radiatio oder OP des qEB zusammengefasst:

- 1) Lokaltherapie/Rituximab
- 2) Lokaltherapie/kein Rituximab
- 3) keine Lokaltherapie/Rituximab
- 4) keine Lokaltherapie/kein Rituximab.

4.2.5 Überlebenszeitanalyse

Den zweiten wichtigen Kernpunkt der Analysen hinsichtlich des Therapieerfolgs stellte die Überlebenszeitanalyse dar.

Bezüglich des Überlebens wurde zwischen zwei verschiedenen Endpunkten unterschieden, dem OS (Zeit von Randomisation bis Tod (jeglicher Ursache)) und dem EFS (Zeit von Randomisation bis Krankheitsprogress, Einleitung einer Salvagetherapie oder Zusatztherapie, Rezidiv oder Tod (jeglicher Ursache)). Ermittelt wurden diese Endpunkte für folgende Patientenkollektive:

- 1) Patienten mit qEB in mindestens einem der oben beschriebenen Organe/Organsysteme und CR/CRu und PR nach regulärer Chemotherapie (+/- Rituximab) und CR/CRu als Therapieergebnis (n=183)
- 2) Patienten mit ausschließlich einem qEB (in einem der oben beschriebenen Organe/Organsysteme, keine weiteren E-Befälle) und CR/CRu und PR nach regulärer Chemotherapie (+/- Rituximab) und CR/CRu als Therapieergebnis (n=127).

Zudem erfolgte eine vergleichende Beurteilung von weiteren, im Folgenden aufgeführten Subkollektiven hinsichtlich der Endpunkte OS und EFS:

- 1) Systemische Therapie/Radiatio des qEB vs. systemische Therapie/OP des qEB vs. nur systemische Therapie des qEB
- 2) Radiatio des qEB/Rituximab vs. Radiatio des qEB/kein Rituximab vs. keine Radiatio des qEB/Rituximab vs. keine Radiatio des qEB/kein Rituximab (für 183 Patienten mit CR/CRu und PR nach regulärer Chemotherapie (+/- Rituximab) und CR/CRu als Therapieergebnis)
- 3) Radiatio des qEB/Rituximab vs. Radiatio des qEB/kein Rituximab vs. keine Radiatio

des qEB/Rituximab vs. keine Radiatio des qEB/kein Rituximab (für ein Subkollektiv von Patienten mit CR/CRu und PR nach regulärer Chemotherapie (+/- Rituximab) und CR/CRu als Therapieergebnis, nach Ausschluss aller Patienten, bei denen der qEB operativ entfernt wurde; n=149)

- 4) Lokalthherapie/Rituximab vs. Lokalthherapie/kein Rituximab vs. keine Lokalthherapie/Rituximab vs. keine Lokalthherapie/kein Rituximab (wie unter Punkt 4.2.4 sind auch hier unter Lokalthherapie alle Patienten, die eine Radiatio des qEB erhalten haben oder bei denen der qEB operativ entfernt wurde, zusammengefasst).

4.2.6 Multivariate Analyse

In der multivariaten Analyse mittels Cox-Modell wurde, adjustiert nach den IPI-Kriterien: Höhe der LDH-Serumkonzentration vor Therapiebeginn ($\text{LDH} \leq \text{ONW}$ vs. $\text{LDH} > \text{ONW}$), Allgemeinzustand (nach ECOG) ($\text{ECOG } 0/1$ vs. $\text{ECOG} > 1$), Anzahl der initialen E-Befälle (ein E-Befall vs. mehr als ein Befall), Stadium nach Ann Arbor (Stadium I/II vs. Stadium III/IV) und Integration von Rituximab (Rituximab vs. kein Rituximab) in das Therapieregime, der Einfluß der Radiatio des qEB auf das OS und EFS geprüft.

4.2.7 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS Version 15.0 für Windows. Die Auswertungen basierten auf Dateien, die die Informationen folgender Dokumentationsbögen der Studie enthielten: Stagingbogen, Auswertbarkeitsbogen, Radiotherapiebogen, Restagingbogen, Nachsorgebogen und Abschlussbogen.

Um das Auftreten von Patientenmerkmalen und Rezidivmustern bzw. verschiedene Lokalthapien der qEB hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven vergleichend zu beurteilen, wurde der Chi-Quadrat-Test (bzw. wenn erforderlich der exakte Fischer-Test) angewendet.

Zur Überlebenszeitanalyse wurde die Kaplan-Meier-Methode angewendet. Zielpunkte waren wie bereits unter dem Punkt „4.2.5 Überlebenszeitanalyse“ erwähnt, das OS und das EFS. Bestimmt wurden die 3-Jahres-Überlebensraten mit Angabe der 95%-Konfidenzintervalle. Mittels Log-Rank-Test wurde untersucht, ob signifikante Unterschiede im Überleben zwischen den ermittelten Subkollektiven vorliegen.

Die multivariate Analyse erfolgte mittels Cox-Modell. Zuvor wurde ausgeschlossen, dass die zu untersuchenden Merkmale eine hohe Korrelation aufweisen.

5 Ergebnisse

5.1 Fragebogen: Erhebung zur Strahlentherapie aggressiver NHL

5.1.1 Rücklauf

An der Untersuchung (Dezember 2007 bis März 2008) nahmen insgesamt 125 strahlentherapeutische Kliniken, Abteilungen und Praxen teil. Die Rücklaufquote betrug somit 46,64% (125/268). 20 (16,0%) der 125 Fragebögen wurden von Unikliniken beantwortet zurückgesandt, 32 (25,6%) von Kliniken der Maximalversorgung, 25 (20,0%) von Kliniken der Regelversorgung und 48 (38,4%) von strahlentherapeutischen Praxen.

5.1.2 Auswertung der zurückgesandten Fragebögen

Für die erste Frage:

"Führen Sie Bestrahlungen bei Patienten mit aggressivem NHL durch?"

waren alle 125 zurückgesandten Fragebögen auswertbar. Die Mehrzahl aller befragten Kliniken und Praxen gab an, regelmäßig eine Radiatio bei Patienten mit aggressivem NHL durchzuführen (70; 56%). Die Ergebnisse der Auswertung zu dieser Frage sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Häufigkeit der Durchführung einer Radiatio bei Patienten mit aggressivem NHL	alle an der Umfrage teilnehmenden Kliniken und Praxen	alle Unikliniken	alle Kliniken der Maximalversorgung	alle Kliniken der Regelversorgung	alle Praxen
regelmäßig	70 (56,00%)	16 (80,00%)	20 (62,50%)	14 (56,00%)	20 (41,66%)
selten	52 (41,60%)	4 (20,00%)	12 (37,50%)	11 (44,00%)	25 (52,10%)
nie, da Radiatio nicht Bestandteil des Therapiekonzepts	1 (0,80%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (2,08%)

nie, da Patienten mit NHL an Schwerpunktzentren überwiesen werden	2 (1,60%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	2 (4,16%)
---	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------

Tab. 1: Häufigkeit der Durchführung einer Bestrahlung bei Patienten mit aggressivem NHL, Gesamt- und Gruppenauswertung

Um diese Angaben näher zu objektivieren, wurden die an der Untersuchung teilnehmenden Kliniken und Praxen gebeten, die Anzahl der jährlich in ihrem Institut behandelten Patienten mit aggressivem NHL zu schätzen.

"Bitte schätzen Sie, wie viele Patienten mit aggressivem NHL jährlich in Ihrer Institution bestrahlt werden!"

Folgende Antwortmöglichkeiten wurden vorgegeben:

<5

5 – 10

11 – 20

21 – 30

>30.

Für diese Fragestellung waren 122 Antworten auswertbar, d.h. die drei Praxen, die angaben, keine Radiatio bei Patienten mit aggressivem NHL durchzuführen, wurden nicht berücksichtigt.

In der Gesamtauswertung aller befragter Institutionen gaben 26 (21,3%) an, jährlich weniger als fünf Patienten aufgrund eines aggressiven NHL zu bestrahlen. Eine Radiatio bei schätzungsweise 5 – 10 Patienten mit aggressivem NHL pro Jahr führen 49 der an der Untersuchung teilnehmenden Kliniken und Praxen durch. Mit 40,2% war dies die am häufigsten genannte Antwortmöglichkeit. 36 (29,5%) der Befragten führen jährlich eine Bestrahlung von 11 – 20 Patienten mit aggressivem NHL durch. Eine Radiotherapie von 21 oder mehr Patienten mit aggressivem NHL in einer Institution in einem Jahr ist selten. Lediglich acht (6,6%) der befragten Institutionen gaben an, jährlich 21 - 30 Patienten mit aggressivem NHL zu bestrahlen. Mehr als 30 Patienten mit aggressivem NHL werden nur in

drei der befragten Institutionen jährlich radiotherapiert.

Die Anzahl der jährlich aufgrund eines aggressiven NHL bestrahlten Patienten in Abhängigkeit vom Status der therapierenden Institution ist in folgender Abbildung (Abb. 1) aufgeführt.

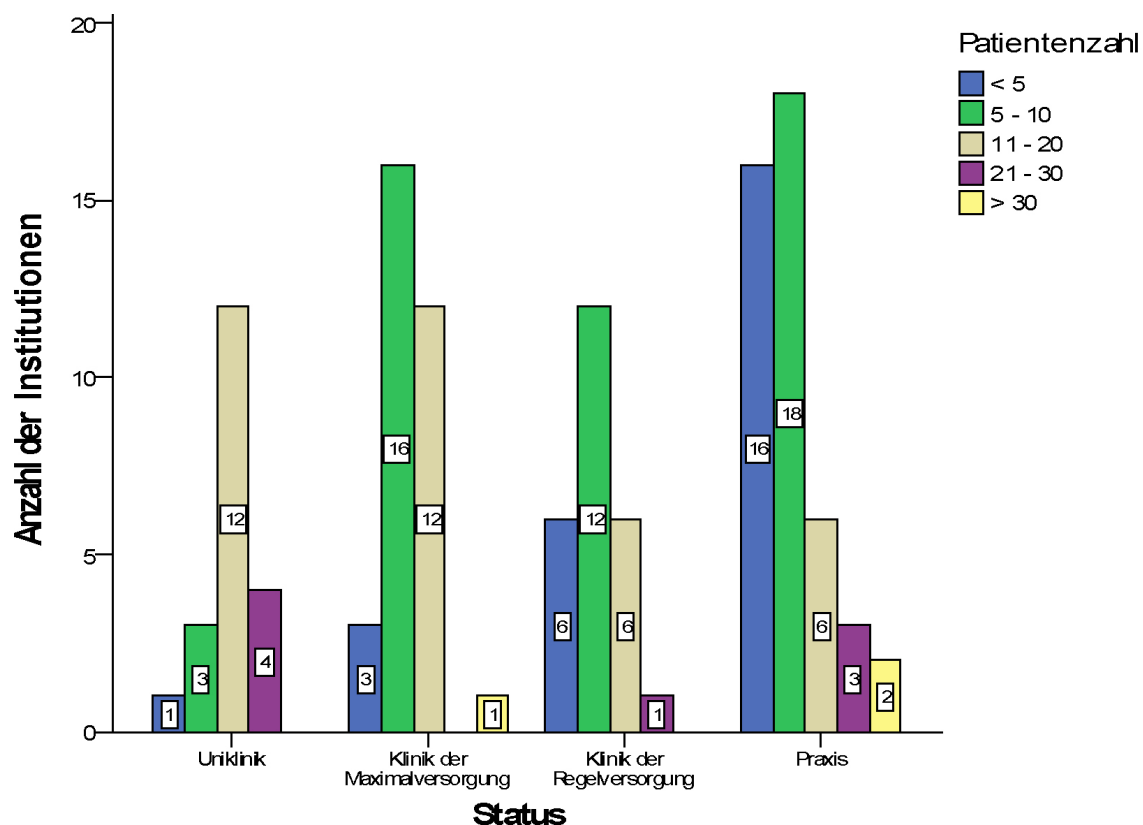


Abb. 1: Anzahl der jährlich aufgrund eines aggressiven NHL bestrahlten Patienten, Vergleich der vier Gruppen: Uniklinik, Klinik der Maximalversorgung, Klinik der Regelversorgung, Praxis

Während die Unikliniken mit 60% (12/20) mehrheitlich 11 - 20 Patienten pro Jahr aufgrund eines aggressiven NHL bestrahlen, sind die Zahlen der jährlich bestrahlten Patienten mit NHL in den Kliniken der Maximal- und Regelversorgung und in den Praxen erwartungsgemäß geringer. 59% (19/32) der Kliniken der Maximalversorgung, 72% (18/25) der Kliniken der Regelversorgung und 71% (34/48) der Praxen bestrahlen jährlich zehn oder weniger Patienten aufgrund eines aggressiven NHL. Ein Drittel (16/48) der an der Umfrage teilnehmenden Praxen führt jährlich sogar bei weniger als fünf Patienten eine Radiatio aufgrund eines aggressiven NHL durch. Statistisch sind diese Unterschiede signifikant.

Auf die Frage, ob *Patienten mit aggressivem NHL alle oder nur fallweise, sprich die, für die eine Radiatio in Frage kommt, in interdisziplinären Tumorkonferenzen vorgestellt werden*, gaben die befragten radioonkologischen Kliniken und Praxen mehrheitlich (91; 74,6%) an, dass fallweise nur die Patienten mit aggressivem NHL vorgestellt werden, bei denen die primär behandelnden Internisten/Hämatonkologen eine Radiatio als indiziert erachten.

„Erfolgt die Behandlung von Patienten mit aggressivem NHL im Rahmen von Studien?“

Für diese Fragestellung waren ebenfalls 122 der 125 zurückgesandten Fragebögen auswertbar. Von allen Befragten gaben 41 (33,6%) an, Patienten mit aggressivem NHL grundsätzlich im Rahmen von Studien zu behandeln, wobei 40 der 41 Institutionen eine Behandlung im Rahmen von Studien der DSHNHL veranlassen. Nur eine Uniklinik therapiert Patienten mit aggressivem NHL im Rahmen anderer, nicht von der DSHNHL initiiertes, Studien. Nicht regelhaft, sondern nur in ausgewählten Fällen eine Therapie im Rahmen von Studien durchzuführen, gaben 45 (36,9%) der an der Umfrage teilnehmenden Kliniken und Praxen an. Eine Behandlung von Patienten mit aggressivem NHL gemäß etablierter Therapiestandards oder in Anlehnung an derzeit laufende Studien ist in 36 (29,5%) der befragten Institutionen das übliche Procedere.

Die Ergebnisse der Auswertung in vier Gruppen gemäß dem Status der jeweils befragten Institution sind in Tabelle 2 enthalten.

Behandlungskonzept	Unikliniken	Kliniken der Maximalversorgung	Kliniken der Regelversorgung	Praxis
grundsätzliche Behandlung in Studien der DSHNHL	12 (60,00%)	11 (34,38%)	8 (32,00%)	9 (19,60%)
grundsätzliche Behandlung in anderen Studien	1 (5,00%)	0	0	0
Studieneinschluss in ausgewählten Fällen	3 (15,00%)	13 (40,62%)	10 (40,00%)	19 (39,60%)
Behandlung gemäß Therapiestandards	4 (20,00%)	8 (25,00%)	7 (28,00%)	20 (40,80%)

Tab. 2: Behandlungskonzepte für Patienten mit aggressivem NHL, Vergleich der vier Gruppen: Unikliniken, Kliniken der Maximalversorgung, Kliniken der Regelversorgung, Praxen

Welche Dosis verordnen Sie (unabhängig von der Befallslokalisation) bei Patienten mit kompletter Remission (CR) nach Chemotherapie?

Auch für diese Frage wurden zur Erleichterung der Auswertung vier Dosen/Dosisbereiche vorgegeben:

<30 Gy

30 Gy

36 – 40 Gy

>40 Gy.

121 Fragebögen waren für diese Fragestellung auswertbar. Mit 79,3% (96 der Befragten) appliziert die deutliche Mehrheit der befragten Kliniken und Praxen eine Dosis zwischen 36 und 40 Gy nach erfolgter Chemotherapie mit dem Ergebnis einer CR. Eine Bestrahlung mit 30 Gy nach Chemotherapie mit dem Ergebnis einer CR wird von 19 (15,7%) der Befragten veranlasst. Nur sechs (5,0%) gaben an, eine Bestrahlung mit mehr als 40 Gy durchzuführen. Eine Dosis von weniger als 30 Gy zur Nachbestrahlung nach erfolgreicher Chemotherapie mit dem Ergebnis einer CR wurde von keinem der an der Umfrage teilnehmenden Institute in Betracht gezogen.

Abbildung 2 zeigt die Auswertung dieser Frage in Gruppen gemäß dem Status der jeweils behandelnden Institution. In jeder der vier Gruppen wird von der Mehrheit der Institutionen eine Bestrahlungsdosis von 36 – 40 Gy verordnet.

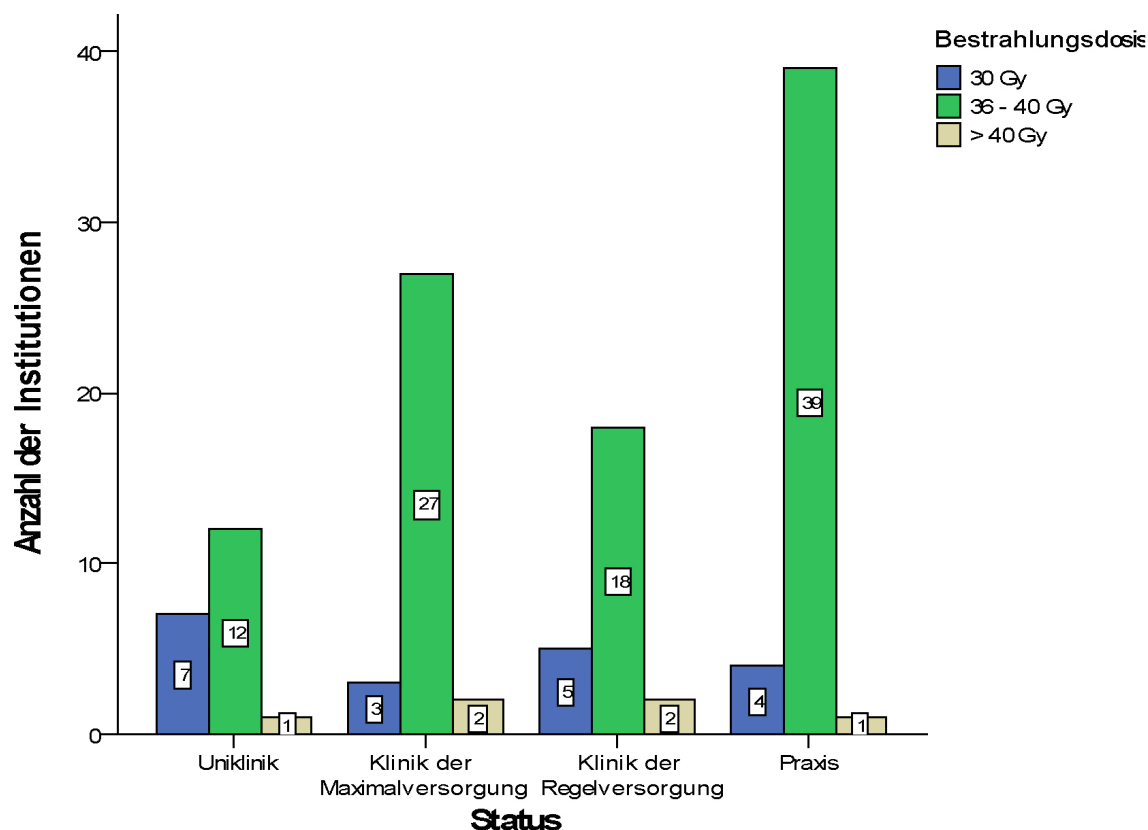


Abb. 2: Verordnete Bestrahlungsdosis, Vergleich der vier Gruppen: Uniklinik, Klinik der Maximalversorgung, Klinik der Regelversorgung, Praxis

„Führen Sie (außerhalb von Studien) eine Dosisescalation bei Patienten mit partieller Remission (PR) nach Chemotherapie durch?“

Von den an der Umfrage teilnehmenden strahlentherapeutischen Kliniken und Praxen gaben 62 (52,5%) an, außerhalb von Studien eine Dosisescalation bei Patienten mit PR nach Chemotherapie durchzuführen, während 56 (47,5%) dies nicht tun.

„Welche Bestrahlungsindikationen und Bestrahlungsvolumina halten Sie beim aggressiven NHL für angemessen?“

Hinsichtlich der Bestrahlung von primären BULK-Befällen bestand ein großer Konsens unter den befragten Kliniken und Praxen. 118 der 125 Befragten (94,4%) hielten diese für indiziert. In der Einzelauswertung der Unikliniken und Kliniken der Regelversorgung waren alle Befragten der Meinung, dass eine Radiatio primärer BULK-Befälle angemessen sei. Auch eine Bestrahlung initialer E-Befälle wurde von den an der Untersuchung teilnehmenden Institutionen mehrheitlich (86; 68,8%) als indiziert erachtet. Eine Radiatio aller vor der Chemotherapie befallenen Regionen (involved field) sollte gemäß 38 (30,4%) aller befragten

Institutionen erwogen werden. Eine Ausdehnung des Bestrahlungsvolumens auf primär nicht befallene Lymphknotenregionen (extended-field) wird nur von einer einzigen Klinik (Uniklinik) befürwortet.

„Nach Ihrer Meinung sollte ein BULK-Befall (mit konsekutiver Bestrahlungsindikation) definiert werden ab einem Durchmesser von:“

≥3 cm

≥5 cm

≥6 cm

≥7,5 cm

≥10 cm

122 Antworten waren für diese Fragestellung auswertbar. Die Mehrheit der befragten Kliniken und Praxen (75; 61,5%) sieht die Kriterien für einen BULK-Befall bei einem Mindesttumordurchmesser von 5 cm erfüllt. Von 31 (25,4%) der befragten strahlentherapeutischen Institutionen wurde ein BULK-Befall als Befall mit einem Minstdurchmesser von 7,5 cm definiert. Für acht der Befragten (6,6%) werden die Kriterien für einen BULK-Befall ab einem Durchmesser von mindestens 6 cm, für weitere sechs (4,9%) schon ab einem Durchmesser von mindestens 3 cm erfüllt. Nur zwei (1,6%) der Befragten sehen die Kriterien für einen BULK-Befall erst ab einem Mindesttumordurchmesser von 10 cm erfüllt.

Abbildung 3 zeigt das Ergebnis der Auswertung dieser Frage in vier Gruppen nach dem jeweiligen Status der behandelnden Institution. In jeder der vier Gruppen wird ein BULK-Befall mit konsekutiver Bestrahlungsindikation mehrheitlich als Lymphombefall mit einem Minstdurchmesser von 5 cm definiert.

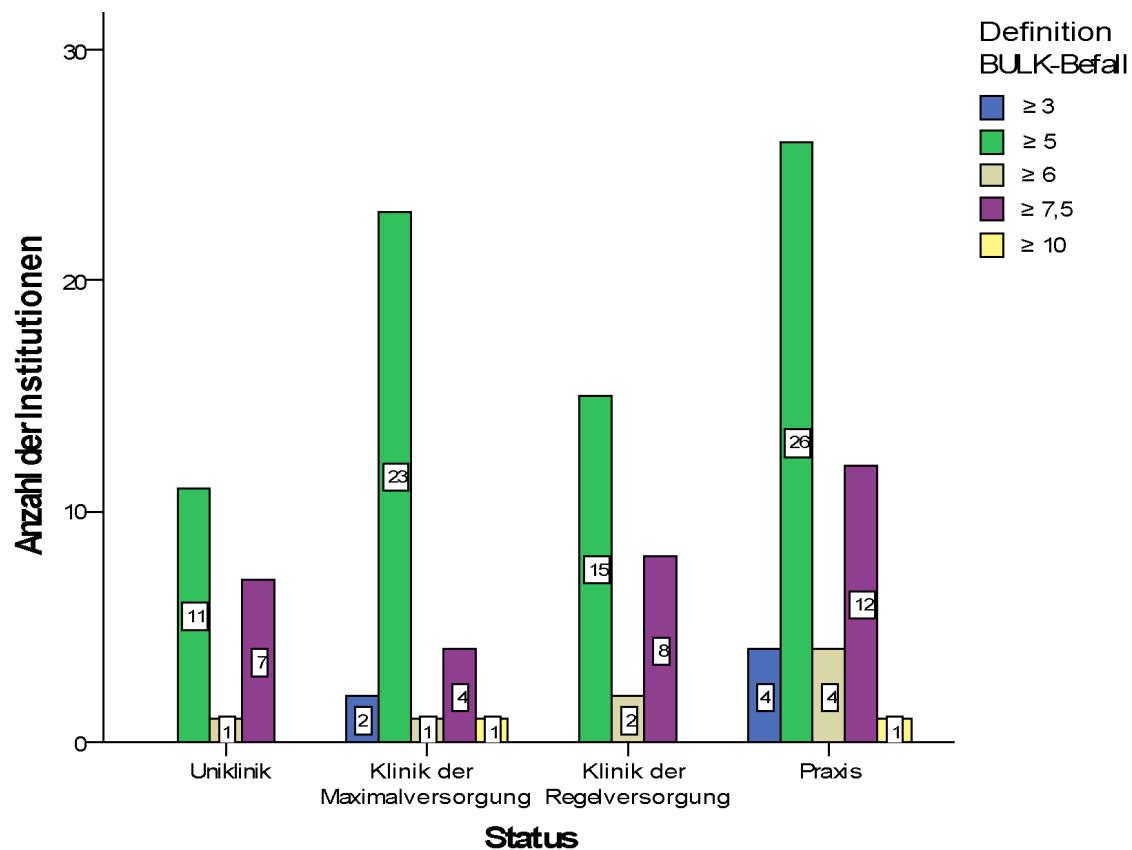


Abb. 3: Definition BULK-Befall, Vergleich der vier Gruppen: Unikliniken, Kliniken der Maximalversorgung, Kliniken der Regelversorgung, Praxen

Wie beurteilen Sie den zukünftigen Stellenwert der Strahlentherapie der aggressiven NHL vor dem Hintergrund der sich weiterentwickelnden chemo-/(radio)immuntherapeutischen Ansätze?

Ungefähr die Hälfte der Befragten (61/124; 49,2%) beurteilt den zukünftigen Stellenwert der Radiatio in der Behandlung aggressiver NHL als gleich bleibend. Eine weitere Abnahme der Bedeutung in der Therapie aggressiver NHL messen 58 strahlentherapeutische Kliniken und Praxen (46,8%) ihrer Modalität zu, während nur fünf (4,0%) mit einer zukünftig zunehmenden Bedeutung der Radiatio im Behandlungskonzept aggressiver NHL rechnen.

5.2 Auswertungen zur RICOVER-60-Studie

5.2.1 Deskriptive Statistik und Häufigkeitsanalyse

Bei 345 der 1222 an der Studie teilnehmenden Patienten lag initial ein qEB in mindestens einem der unten genannten Organe/Organsysteme vor:

- 1) Skelett
- 2) GIT
- 3) NNH
- 4) NHH
- 5) Orbita
- 6) Mundraum
- 7) Zunge
- 8) Speicheldrüsen
- 9) Schilddrüse.

252 dieser Patienten erreichten bis zum Restaging nach CHOP-14 (sechs oder acht Zyklen gemäß Therapieprotokoll) +/- Rituximabgabe eine CR/CRu oder PR. 199 dieser 252 Patienten erhielten die systemische Therapie ohne jegliche Therapieverstöße. 183 Patienten der 199 Patienten mit protokollgerechter systemischer Therapie beendeten die Gesamttherapie mit dem Ergebnis einer CR/CRu. Diese 183 Patienten bildeten das Subkollektiv für die Analysen zum Einfluss einer Radiatio von qEB auf die lokale und systemische Krankheitskontrolle.

Zunächst wurden die Häufigkeiten des Auftretens von qEB ermittelt. Bei neun Patienten trat initial ein qEB in zwei der unten genannten, bei einem Patienten sogar in drei der unten genannten Organe/Organsysteme auf.

Initial befallenes Organ/Organsystem	Häufigkeit
Skelett	39
GIT	72
NNH	21

NHH	10
Orbita	5
Mundraum	23
Zunge	6
Speicheldrüsen	7
Schilddrüse	11

Tab. 3: Anzahl des Auftretens von qEB in den o.g. Organen/Organsystemen, Patienten mit qEB in mindestens einem der o.g. Organe/Organsysteme, CR/CRu/PR nach protokollgerechter systemischer Therapie und CR/CRu als Therapieergebnis (n=183)

Auch wurden verschiedene Befallsmuster ausgewertet. Bei 127 Patienten lag initial nur ein E-Befall vor. Davon zeigte sich bei 45 Patienten ein isolierter E-Befall (qEB) ohne weitere nodale oder extranodale Befälle. Bei 82 Patienten war außer dem qEB noch mindestens eine nodale Region betroffen. Bei insgesamt 56 Patienten lag initial mehr als ein E-Befall vor. Die genaue tabellarische Auflistung der Befallsmuster, unterteilt nach den befallenen Organen/Organsystemen, ist im Anhang (Tab. 26/27/28, Seite 69) zu finden.

Nachfolgende Tabelle (Tab. 4) zeigt die Häufigkeitsverteilung statistischer und prognostisch relevanter Merkmale innerhalb des oben beschriebenen Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der Staginguntersuchung. Zudem werden in einer zweiten Tabelle (Tab. 5) die histologischen Entitäten gemäß dem Abschlussbefund der Referenzpathologen aufgeführt.

Häufigkeit		
Geschlecht:	männlich	110 (60,1%)
	weiblich	73 (39,9%)
Alter:	Median (Range)	67 (61;79)
LDH:	≤ONW	120 (65,6%)
	>ONW	63 (34,4%)
ECOG:	≤1	169 (92,3%)
	>1	14 (7,7%)
E-Befälle:	1	127 (69,4%)
	>1	56 (30,6%)

Anzahl E-Befälle:	1	127 (69,4%)
	2	37 (20,2%)
	3	15 (8,2%)
	4	3 (1,6%)
	5	0
	6	1 (0,6%)
Stadium:	I/II	95 (51,9%)
	III/IV	88 (48,1%)
IPI:	1	73 (39,9%)
	2	34 (18,6%)
	3	46 (25,1%)
	4	25 (13,7%)
	5	5 (2,7%)
BULK	nein	125 (68,3%)
	ja	58 (31,7%) (35 (19,1%) qEB=BULK)
B-Symptome:	nein	132 (72,1%)
	ja	51 (27,9%)
Therapiearm	6xCHOP-14	52 (28,4%)
	8xCHOP-14	37 (20,2%)
	6xCHOP-14+R	46 (25,1%)
	8xCHOP-14+R	48 (26,3%)
Rituximab	nein	89 (48,6%)
	ja	94 (51,4%)
Knochenmark befallen	nein	175 (95,6%)
	ja	8 (4,4%)

Tab. 4: Patientencharakteristik, Patienten mit qEB in mindestens einem der o.g Organe/Organsysteme, CR/CRu/PR nach protokollgerechter systemischer Therapie und CR/CRu als Therapieergebnis (n=183)

B-Zell-Reihe	
NOS	5 (2,73%)
DLBCL	159 (86,88%)
NOS	79
Centroblastisch	61
Immunoblastisch	10
Plasmoblastisch	2
Anaplastisch large cell	5
T-cell rich	1
PMBCL	1
Folliculär III°	4 (2,18%)
Folliculär III°+DLBCL	7 (3,83%)
Lymphoblastisch	0 (0,00%)
Burkitt	1 (0,55%)
Burkitt-like	3 (1,64%)
Mantelzell	1 (0,55%)
Aggressives Marginalzonen Lymphom	3 (1,64%)

Tab. 5: histologische Entitäten, Patienten mit qEB in mindestens einem der o.g Organe/Organsysteme, CR/CRu/PR nach protokollgerechter systemischer Therapie und CR/CRu als Therapieergebnis (n=183)

Nach Unterteilung der 183 Patienten in weitere Subkollektive (Rezidiv vs. kein Rezidiv; bzw. gemäß der Therapie des qEB: systemische Therapie/Radiatio vs. systemische Therapie/OP vs. alleinige systemische Therapie) wurde erneut die Häufigkeitsverteilung oben genannter klinischer und prognostischer Merkmale bestimmt.

Bei den Patienten mit Rezidiv nach regulärer systemischer Therapie (+/- Radiatio) und CR/CRu als Therapieergebnis (n=24) lagen prätherapeutisch keine signifikanten Unterschiede bezüglich oben genannter Merkmale im Vergleich zu den Patienten ohne Rezidiv (n=159) vor (siehe Tab. 6).

		Patienten ohne Rezidiv (n=159)	Patienten mit Rezidiv (n=24)	p-Werte
Geschlecht	männlich	96 (87,3%)	14 (12,7%)	0,849
	weiblich	63 (86,3%)	10 (13,7%)	
Alter	Median (Range)	67 (61;79)	67 (61;79)	
LDH	≤ONW	105 (87,5%)	15 (12,5%)	0,734
	>ONW	54 (85,7%)	9 (14,3%)	
ECOG	≤1	147 (87,0%)	22 (13,0%)	1,0
	>1	12 (85,7%)	2 (14,3%)	
E-Befälle	1	112 (88,2%)	15 (11,8%)	0,431
	>1	47 (83,9%)	9 (16,1%)	
Anzahl E-Befälle	1	112 (88,2%)	15 (11,8%)	0,478
	2	32 (86,5%)	5 (13,5%)	
	3	12 (80,0%)	3 (20,0%)	
	4	2 (66,7%)	1 (33,3%)	
	5	0	0	
	6	1(100,0%)	0	
Stadium	I/II	86 (90,5%)	9 (9,5%)	0,129
	III/VI	73 (83,0%)	15 (17,0%)	
IPI	1	66 (90,4%)	7 (9,6%)	0,506
	2	30 (88,2%)	4 (11,8%)	
	3	37 (80,4%)	9 (19,6%)	
	4	22 (88,0%)	3 (12,0%)	
	5	4 (80,0%)	1 (20,0%)	
B-Symptome	nein	117 (88,6%)	15 (11,4%)	0,259
	ja	42 (82,4%)	9 (17,6%)	
BULK	nein	107 (85,6%)	18 (14,4%)	0,450
	ja	52 (89,7%)	6 (10,3%)	
Therapiearm	6xCHOP	42 (80,8%)	10 (19,2%)	0,250
	8xCHOP	31 (83,8%)	6 (16,2%)	
	6xR-CHOP	43 (93,5%)	3 (6,5%)	
	8xR-CHOP	43 (89,6%)	5 (10,4%)	
Rituximab	nein	73 (82,0%)	16 (18,0%)	0,058
	ja	86 (91,5%)	8 (8,5%)	

Knochenmark	nein	153 (87,4%)	22 (12,6%)	0,282
befallen	ja	6 (75,0%)	2 (25,0%)	

Tab. 6: Patientencharakteristik, Vergleich der Subkollektive kein Rezidiv/Rezidiv (prätherapeutisch)

Ein Ungleichgewicht bezüglich der Verteilung oben genannter klinischer und prognostischer Faktoren zeigte sich prätherapeutisch im Vergleich der drei Therapiegruppen: systemische Therapie/Radiatio des qEB, systemische Therapie/OP des qEB und alleinige systemische Therapie des qEB. Zum Zeitunkt der Staginguntersuchung lagen bei Patienten mit alleiniger systemischer Therapie des qEB signifikant häufiger eine erhöhte LDH ($p<0,05$), ein IPI ≥ 2 ($p=0,026$), B-Symptome ($p<0,05$) sowie einen BULK-Befall ($p<0,05$) verglichen mit den Patienten mit zusätzlicher Lokalthherapie (Radiatio oder OP) vor (siehe Tab. 7).

		systemische Therapie/ Radiatio des qEB	systemische Therapie/ OP des qEB	nur systemische Therapie des qEB	p-Werte
Geschlecht	männlich	62 (63,3%)	23 (67,6%)	25 (49,0%)	0,147
	weiblich	36 (36,7%)	11 (32,4%)	26 (51,0%)	
Alter	Median (Range)	67 (61;79)	67 (61;79)	69 (61;79)	
LDH	$\leq$ ONW	69 (70,4%)	29 (85,3%)	22 (43,1%)	<0,05
	>ONW	29 (29,6%)	5 (14,7%)	29 (56,9%)	
ECOG	≤ 1	93 (94,9%)	33 (97,1%)	43 (84,3%)	0,52
	>1	5 (5,1%)	1 (2,9%)	8 (15,7%)	
Stadium	I/II	50 (51,0%)	21 (61,8%)	24 (47,1%)	0,40
	III/IV	48 (49,0%)	13 (38,2%)	27 (52,9%)	
E-Befälle	1	64 (65,3%)	29 (85,3%)	34 (66,7%)	0,082
	>1	34 (34,7%)	5 (14,7%)	17 (33,3%)	
Anzahl Befälle	E- 1	64 (65,3%)	29 (85,3%)	34 (66,7%)	0,194
	2	24 (24,5%)	2 (5,9%)	11 (21,6%)	
	3	7 (7,2%)	2 (5,9%)	6 (11,7%)	
	4	2 (2,0%)	1 (2,9%)	0	
	5	0	0	0	
	6	1(1,0%)	0	0	

IPI	1	40 (40,8%)	20 (58,8%)	13 (25,5%)	0,026
	2	15 (15,3%)	7 (20,6%)	12 (23,5%)	
	3	29 (29,6%)	4 (11,8%)	13 (25,5%)	
	4	13 (13,3%)	3 (8,8%)	9 (17,7%)	
	5	1 (1,0%)	0	4 (7,8%)	
B-Symptome	nein	78 (79,6%)	26 (76,5%)	28 (54,9%)	<0,05
	ja	20 (20,4%)	8 (23,5%)	23 (45,1%)	
BULK	nein	76 (77,6%)	25 (73,5%)	24 (47,1%)	<0,05
	ja	22 (22,4%)	9 (26,5%)	27 (52,9%)	
Therapiearm	6xCHOP	31 (31,6%)	11 (32,3%)	10 (19,6%)	0,733
	8xCHOP	17 (17,4%)	7 (20,6%)	13 (25,4%)	
	6xR-CHOP	25 (25,5%)	7 (20,6%)	14 (27,5%)	
	8xR-CHOP	25 (25,5%)	9 (26,5%)	14 (27,5%)	
Rituximab	nein	48 (49,0%)	18 (52,9%)	23 (45,1%)	0,774
	ja	50 (51,0%)	16 (47,1%)	28 (54,9%)	
KM-Befall	nein	92 (93,9%)	33 (97,1%)	50 (98,0%)	0,625
	ja	6 (6,1%)	1 (2,9%)	1 (2,0%)	

Tab. 7: Patientencharakteristik, Vergleich der Subkollektive gemäß der Therapie des qEB: systemische Therapie/Radiatio des qEB, systemische Therapie/OP des qEB, nur systemische Therapie (prätherapeutisch)

Für Patienten mit initial nur einem E-Befall (n=127) und somit gemäß IPI-Kriterien einer günstigeren Prognose erfolgen die Auswertungen zur Häufigkeit des Auftretens o.g. statistischer und prognostisch relevanter Merkmale zum Zeitpunkt der Staginguntersuchung nochmals gesondert (siehe Tab. 8).

Häufigkeit		
Geschlecht:	männlich	75 (59,1%)
	weiblich	52 (40,9%)
Alter:	Median (Range)	67 (61;79)
LDH:	≤ONW	88 (69,3%)
	>ONW	39 (30,7%)
ECOG:	≤1	122 (96,1%)
	>1	5 (3,9%)

Stadium:	I/II	95 (74,8%)
	III/IV	32 (25,2%)
IPI:	1	73 (57,5%)
	2	34 (26,8%)
	3	18 (14,2%)
	4	2 (1,5%)
	5	0
BULK	nein	90 (70,9%)
	ja	37 (29,1%)
B-Symptome:	nein	92 (72,4%)
	ja	35 (27,6%)
Therapiearm	6xCHOP-14	42 (33,1%)
	8xCHOP-14	23 (18,1%)
	6xCHOP-14+R	31 (24,4%)
	8xCHOP-14+R	31 (24,4%)
Rituximab	nein	65 (51,2%)
	ja	62 (48,8%)

Tab. 8: Patientencharakteristik, Patienten mit qEB in einem der o.g Organe/Organsysteme und CR/CRu/PR nach protokollgerechter systemischer Therapie, CR/CRu als Therapieergebnis und initial nur einem E-Befall (n=127)

Für die Patienten mit initial nur einem E-Befall (n=127) wurde ebenfalls eine Unterteilung in weitere Subkollektive (Rezidiv vs. kein Rezidiv; bzw. gemäß Therapie des qEB: systemische Therapie/Radiatio vs. systemische Therapie/OP vs. alleinige systemische Therapie) vorgenommen. Wie nachfolgenden Tabellen (Tab. 9, Tab. 10) zu entnehmen, lag auch bei Patienten mit initial nur einem E-Befall und alleiniger systemischer Therapie des qEB prätherapeutisch signifikant häufiger ein BULK-Befall ($p=0,021$), B-Symptome ($p=0,038$) sowie eine erhöhte LDH-Serumkonzentration ($p<0,05$) vor. Im prätherapeutischen Vergleich der beiden Subkollektive kein Rezidiv und Rezidiv hinsichtlich klinischer und prognostisch relevanter Merkmale traten keine signifikanten Unterschiede auf.

		Patienten ohne Rezidiv (n=112)	Patienten mit Rezidiv (n=15)	p-Werte
Geschlecht	männlich	66 (88,0%)	9 (12,0%)	0,937
	weiblich	46 (88,5%)	6 (11,5%)	
Alter	Median (Range)	67 (61;67)	65 (61;73)	
LDH	≤ONW	79 (89,8%)	9 (10,2%)	0,391
	>ONW	33 (84,6%)	6 (15,4%)	
ECOG	≤1	108 (88,5%)	14 (11,5%)	0,472
	>1	4 (80,0%)	1 (20,0%)	
Stadium	I/II	86 (90,5%)	9 (9,5%)	0,204
	III/VI	26 (81,2%)	6 (11,8%)	
IPI	1	66 (90,4%)	7 (9,6%)	0,244
	2	30 (88,2%)	4 (11,8%)	
	3	15 (83,3%)	3 (16,7%)	
	4	1 (50,0%)	1 (50,0%)	
	5	0	0	
B-Symptome	nein	84 (91,3%)	8 (8,7%)	0,120
	ja	28 (80,0%)	7 (20,0%)	
BULK	nein	78 (86,7%)	12 (13,3%)	0,551
	ja	34 (91,9%)	3 (8,1%)	
Therapiearm	6xCHOP	34 (81,0%)	8 (19,0%)	0,412
	8xCHOP	21 (91,3%)	2 (8,7%)	
	6xR-CHOP	29 (93,5%)	2 (6,5%)	
	8xR-CHOP	28 (90,3%)	3 (9,7%)	
Rituximab	nein	55 (84,6%)	10 (15,4%)	0,201
	ja	57 (91,9%)	5 (8,1%)	

Tab. 9: Patienten mit qEB in einem der o.g Organe/Organsysteme und CR/CRu/PR nach protokollgerechter systemischer Therapie, CR/CRu als Therapieergebnis und initial nur einem E-Befall (n=127), Vergleich der Subkollektive kein Rezidiv/Rezidiv (prätherapeutisch)

		systemische Therapie und Radiatio	systemische Therapie und OP	nur systemische Therapie	P-Werte
Geschlecht	männlich	41 (64,1%)	19 (65,5%)	15 (44,1%)	0,116
	weiblich	23 (35,9%)	10 (34,5%)	19 (55,9%)	
Alter	Median (Range)	67 (61;77)	67 (61;79)	69 (61;79)	
LDH	≤ ONW	46 (71,9%)	26 (89,7%)	16 (47,1%)	<0,05
	> ONW	18 (28,1%)	3 (10,3%)	18 (52,9%)	
ECOG	≤1	63 (98,4%)	28 (96,6%)	31 (91,2%)	0,179
	>1	1 (1,6%)	1 (3,4%)	3 (8,8%)	
Stadium	I/II	50 (78,1%)	21 (72,4%)	24 (70,6%)	0,676
	III/IV	14 (21,9%)	8 (27,6%)	10 (29,4%)	
IPI	1	40 (62,5%)	20 (69,0%)	13 (38,3%)	0,44
	2	15 (23,4%)	7 (24,2%)	12 (35,3%)	
	3	9 (14,1%)	1 (3,4%)	8 (23,5%)	
	4	0	1 (3,4%)	1 (2,9%)	
	5	0	0	0	
B-Symptome	nein	51 (79,7%)	22 (75,9%)	19 (55,9%)	0,038
	ja	13 (20,3%)	7 (24,1%)	15 (44,1%)	
BULK	nein	51 (79,7%)	21 (72,4%)	18 (52,9%)	0,021
	ja	13 (20,3%)	8 (27,6%)	16 (47,1%)	
Therapiearm	6xCHOP	22 (34,4%)	11 (37,9%)	9 (26,5%)	0,923
	8xCHOP	10 (15,6%)	6 (20,7%)	7 (20,6%)	
	6xR-CHOP	17 (26,6%)	6 (20,7%)	8 (23,5%)	
	8xR-CHOP	15 (23,4%)	6 (20,7%)	10 (29,4%)	
Rituximab	nein	32 (50,0%)	17 (58,6%)	16 (47,1%)	0,635
	ja	32 (50,0%)	12 (41,4%)	18 (52,9%)	

Tab. 10: Patienten mit qEB in einem der o.g Organe/Organsysteme und CR/CRu/PR nach protokollgerechter systemischer Therapie, CR/CRu als Therapieergebnis und initial nur einem E-Befall (n=127), Vergleich der Subkollektive gemäß der Therapie des qEB: systemische Therapie/Radiatio des qEB, systemische Therapie/OP des qEB, nur systemische Therapie (prätherapeutisch)

5.2.2 Rezidivanalyse

Bei insgesamt 24 Patienten sind im Verlauf Rezidive aufgetreten. Zehn davon in mindestens einer initial befallenen Region, 14 außerhalb initial befallener Regionen. Signifikante Unterschiede bezüglich des Auftretens von Rezidiven innerhalb/außerhalb initial befallener Regionen in Abhängigkeit vom prätherapeutischen Erkrankungsstadium nach Ann Arbor liegen nicht vor ($p=1,0$). Insgesamt vier Rezidive traten als sog. „infield Rezidive“ innerhalb einer initial bestrahlten Region auf: zwei im Bereich eines qEB, zwei in einer nodalen Region mit initialem BULK-Befall. Ein Rezidiv im Sinne eines Lokalrezidivs in einem qEB ist bei vier Patienten aufgetreten, nur bei zweien wurde der qEB zuvor bestrahlt. Folgende Lokalisationen waren betroffen: Skelett (nach erfolgter Bestrahlung, initial kein BULK-Befall), GIT (nach OP, keine Bestrahlung erfolgt, initial kein BULK-Befall), NNH (nach erfolgter Bestrahlung, initial kein BULK) und Schilddrüse (keine Bestrahlung oder OP bei initialem BULK-Befall). Eine Rituximabgabe im Rahmen des Therapieprotokolls erfolgte nur bei dem Patienten mit Lokalrezidiv der Schilddrüse.

In 20/24 Fällen sind E-Befall Rezidive aufgetreten. Die Rezidivmuster werden in Tabelle 11 veranschaulicht. Fünf E-Befall Rezidive sind in einer initial befallenen extranodalen Region aufgetreten. Es handelt sich hierbei zum einen um die vier bereits oben erwähnten Patienten mit Lokalrezidiv in einem qEB (Skelett, GIT, NNH und Schilddrüse). Zum anderen lag bei einem weiteren Patienten zusätzlich zum qEB im Bereich des Skelettsystems ein weiterer E-Befall (Weichteilbefall) paravertebral auf Höhe des 4. Lendenwirbelkörpers vor. In dieser Lokalisation trat bei diesem Patienten das Rezidiv auf.

Patienten mit qEB	Rezidive insgesamt	E-Befall Rezidiv	E-Befall Rezidiv in mindestens einer initial befallenen E-Region	E-Befall Rezidiv außerhalb initial befallener Lokalisationen	Rezidiv ausschließlich in E-Befall Lokalisationen
183	24	20	5	15	12

Tab. 11: E-Befall Rezidive

Die Unterscheidung der Subkollektive Radiatio des qEB/Rituximab vs. Radiatio des qEB/kein Rituximab vs. keine Radiatio des qEB/Rituximab vs. keine Radiatio des qEB/kein Rituximab hinsichtlich der Rezidivhäufigkeit zeigte ein signifikant häufigeres Auftreten ($p=0,031$) von

Rezidiven im Kollektiv derer, die weder eine Radiatio des qEB noch Rituximab erhalten haben (11; 45,83% aller Rezidive). In 5/11 Rezidivfällen dieses Subkollektivs wurde der qEB operativ entfernt (siehe Tab. 12). Für eine weitere Analyse wurden daher die Patienten, bei denen der qEB operativ entfernt wurde ausgeschlossen (n=149) und die o.g Subkollektive erneut hinsichtlich der Rezidivhäufigkeit vergleichend beurteilt. In diesem Falle waren die Unterschiede zwischen den Subkollektiven nicht mehr signifikant (p=0,187) (siehe Tab. 13).

Therapie des qEB	kein Rezidiv (OP)	Rezidiv (OP)
Radiatio des qEB/Rituximab (n=50)	46 (92,0%)	4 (8,0%)
Radiatio des qEB/kein Rituximab (n=48)	43 (89,6%)	5 (10,4%)
keine Radiatio des qEB/Rituximab (n=44)	40 (90,9%) (16 OP)	4 (9,1%) (0 OP)
keine Radiatio des qEB/kein Rituximab (n=41)	30 (73,2%) (13 OP)	11 (26,8%) (5 OP)

Tab. 12: Rezidivhäufigkeit, Unterscheidung der Subkollektive Radiatio des qEB/Rituximab vs. Radiatio des qEB/kein Rituximab vs. keine Radiatio des qEB/Rituximab vs. keine Radiatio des qEB/kein Rituximab (gesamt; n=183)

Therapie des qEB	kein Rezidiv	Rezidiv
Radiatio des qEB/Rituximab (n=50)	46 (92,0%)	4 (8,0%)
Radiatio des qEB/kein Rituximab (n=48)	43 (89,6%)	5 (10,4%)
keine Radiatio des qEB/Rituximab (n=28)	24 (85,7%)	4 (14,3%)
keine Radiatio des qEB/kein Rituximab (n=23)	17 (73,9%)	6 (26,1%)

Tab. 13: Rezidivhäufigkeit nach Ausschluss der Patienten mit OP des qEB, Unterscheidung der Subkollektive Radiatio des qEB/Rituximab vs. Radiatio des qEB/kein Rituximab vs. keine Radiatio des qEB/Rituximab vs. keine Radiatio des qEB/kein Rituximab (gesamt; n=149)

Nachdem alle Patienten, die entweder eine Radiatio des qEB erhalten haben oder bei denen der qEB operativ entfernt wurde zur Gruppe Lokaltherapie zusammengefasst wurden, erfolgte eine erneute Auswertung zur Rezidivhäufigkeit. Es wurden die Subkollektive Lokaltherapie/Rituximab vs. Lokaltherapie/kein Rituximab vs. keine Lokaltherapie/Rituximab vs. keine Lokaltherapie/kein Rituximab vergleichend beurteilt. Patienten, die weder eine Lokaltherapie des qEB noch Rituximab erhalten haben, hatten eine tendenziell, jedoch nicht signifikant erhöhte Rezidivrate (p=0,072) (siehe Tab. 14).

Therapie des qEB	kein Rezidiv	Rezidiv
Lokaltherapie/Rituximab (n=66)	62 (93,3%)	4 (6,7%)
Lokaltherapie/kein Rituximab (n=66)	56 (84,8%)	10 (15,2%)
keine Lokaltherapie/Rituximab (n=28)	24 (85,7%)	4 (14,3%)
keine Lokaltherapie/kein Rituximab (n=23)	17 (73,9%)	6 (26,1%)

Tab. 14: Rezidivhäufigkeit, Unterscheidung der Subkollektive Lokaltherapie/Rituximab vs. Lokaltherapie/kein Rituximab vs. keine Lokaltherapie/Rituximab vs. keine Lokaltherapie/kein Rituximab (gesamt; n=183)

5.2.3 Überlebenszeitanalyse

Die Überlebenszeitanalyse stellt den zweiten wichtigen Kernpunkt der Analysen dar. Das 3-Jahres-OS lag für das Kollektiv aller 183 Patienten mit qEB und CR, CRu oder PR nach protokollgerechter Chemotherapie (+/- Rituximab) und CR/CRu als Therapieergebnis bei 89,3% (95% KI: 84,0 - 94,6%). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 36,6 Monate. Für das Subkollektiv der 127 Patienten mit initial nur einem E-Befall betrug das 3-Jahres-OS 93,1% (95% KI: 88,2 - 98,0%).

Das 3-Jahres-EFS betrug 80,9% (95% KI: 74,3 - 87,6%) für das Kollektiv aller 183 Patienten mit CR, CRu oder PR nach protokollgerechter Chemotherapie (+/- Rituximab) und CR/CRu als Therapieergebnis bzw. 85,5% (95% KI: 79,6 - 93,4%) für das Subkollektiv der Patienten mit initial nur einem E-Befall. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 33,8 Monaten.

Auch für die Überlebenszeitanalyse wurden weitere Subkollektive unterschieden und bezüglich der Endpunkte OS und EFS vergleichend beurteilt. Die unterschiedenen Subkollektive und Ergebnisse sind nachfolgend aufgeführt.

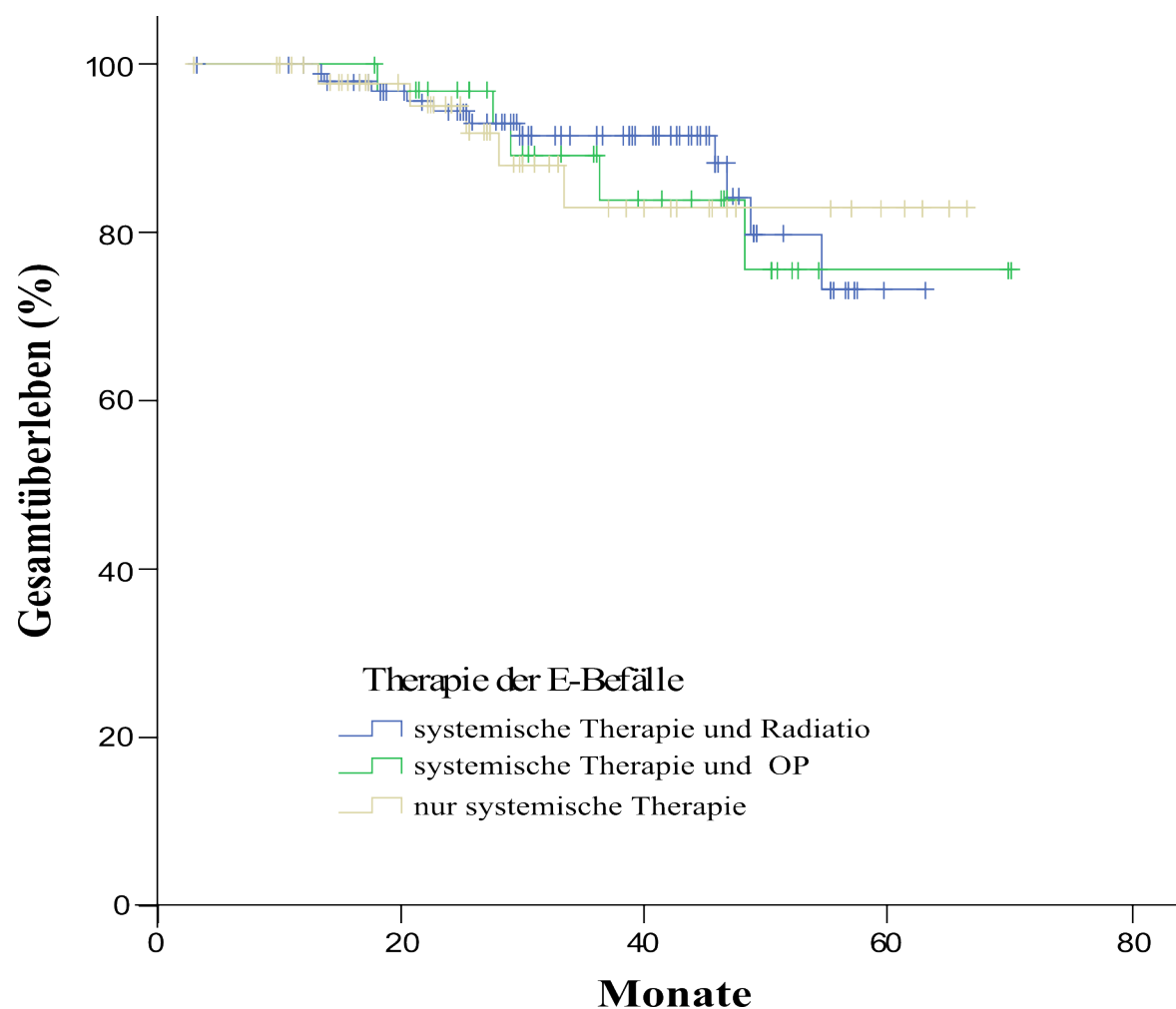
1) Systemische Therapie/Radiatio des qEB vs. systemische Therapie/OP des qEB vs. alleinige systemische Therapie des qEB

Vorteile bezüglich des EFS zeigten sich für Patienten, die zusätzlich zur systemischen Therapie (+/- Rituximab) eine Lokaltherapie erhalten haben (87,5% bzw. 82,4% vs. 62,5%). Diese waren jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,083$ bzw. $p=0,263$). Für das OS waren die zusätzlichen, positiven Effekte durch eine Lokaltherapie des qEB nach regulärer Chemotherapie (+/- Rituximab) sehr gering (91,5% bzw. 89,2% vs. 82,9%) (siehe Tab. 15 und 16 und Abb. 4 und 5).

Gesamtüberleben (OS):

Gruppe	Definition	Patientenzahl	3-Jahres-OS	95% KI
1	systemische Therapie/Radiatio des qEB	98	91,5 %	85,4 - 97,6%
2	systemische Therapie/OP des qEB	34	89,2%	77,6 - 100%
3	nur systemische Therapie	51	82,9%	68,4 - 97,4%

Tab. 15: 3-Jahres-OS, Vergleich der Subkollektive systemische Therapie/Radiatio des qEB vs. systemische Therapie/OP des qEB vs. alleinige systemische Therapie (bezogen auf das Kollektiv aller 183 Patienten mit CR/CRu und PR nach regulärer Chemotherapie (+/- Rituximab) und CR/CRu als Therapieergebnis)



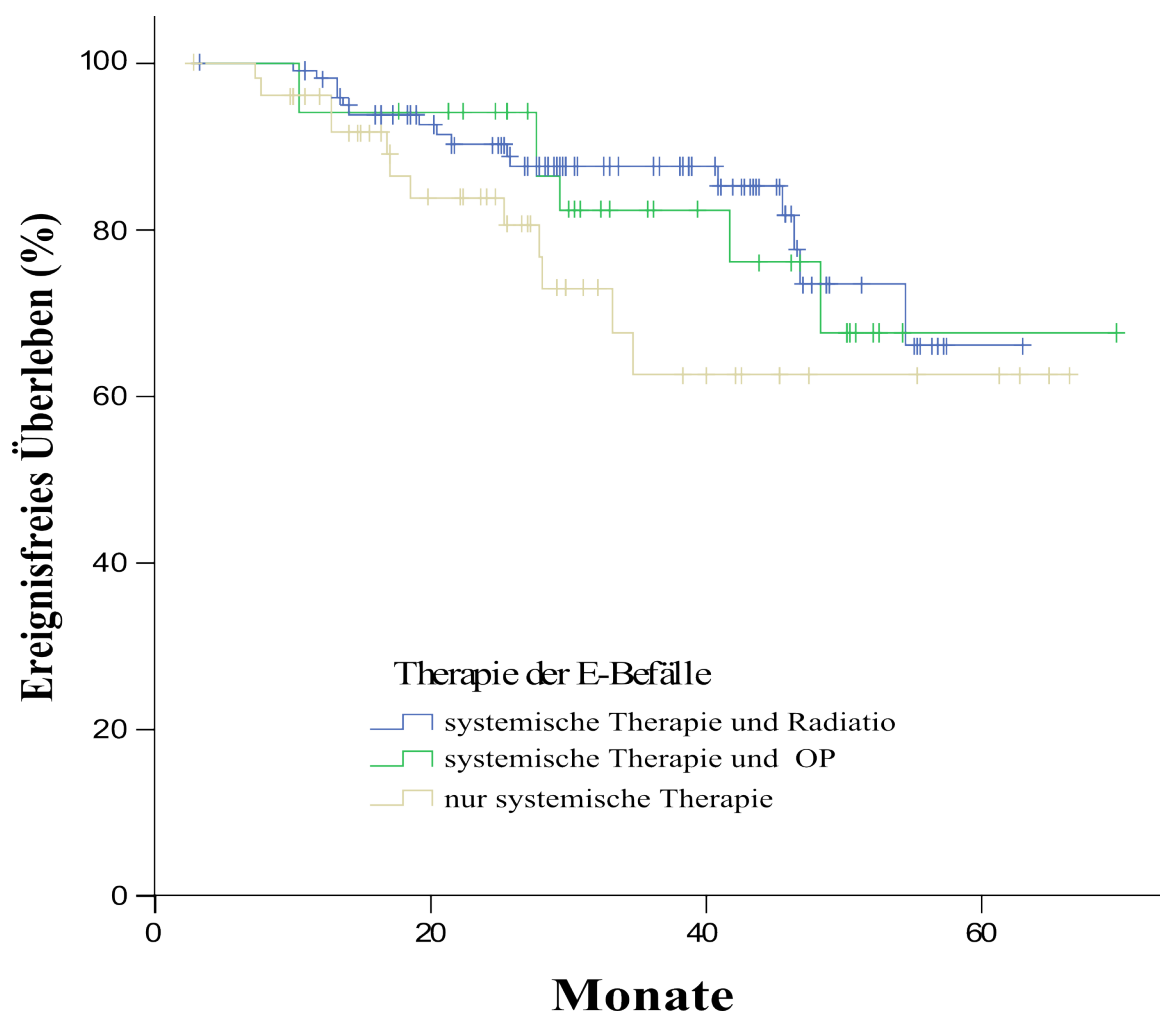
$p_{1,2} = 0,743$; $p_{1,3} = 0,863$; $p_{2,3} = 0,998$

Abb. 4: OS, Vergleich der Subkollektive systemische Therapie/Radiatio des qEB vs. systemische Therapie/OP des qEB vs. alleinige systemische Therapie des qEB (bezogen auf das Kollektiv aller 183 Patienten mit CR/CRu und PR nach regulärer Chemotherapie (+/- Rituximab) und CR/CRu als Therapieergebnis)

Ereignisfreies Überleben (EFS):

Gruppe	Definition	Patientenzahl	3-Jahres-EFS	95% KI
1	systemische Therapie/Radiatio des qEB	98	87,5 %	80,4 - 94,6%
2	systemische Therapie/OP des qEB	34	82,4%	68,1 - 96,7%
3	nur systemische Therapie	51	62,5%	43,8 - 81,1%

Tab. 16: 3-Jahres-EFS, Vergleich der Subkollektive systemische Therapie/Radiatio des qEB vs. Systemische Therapie/OP des qEB vs. alleinige systemische Therapie des qEB (bezogen auf das Kollektiv aller 183 Patienten mit CR/CRu und PR nach regulärer Chemotherapie (+/- Rituximab) und CR/CRu als Therapieergebnis)



$p_{1,2} = 0,721$; $p_{1,3} = 0,083$; $p_{2,3} = 0,263$

Abb. 5: EFS, Vergleich der Subkollektive systemische Therapie/Radiatio des qEB vs. systemische Therapie/OP des qEB vs. alleinige systemische Therapie (bezogen auf das Kollektiv aller 183 Patienten mit CR/CRu und PR nach regulärer Chemotherapie (+/- Rituximab) und CR/CRu als Therapieergebnis)

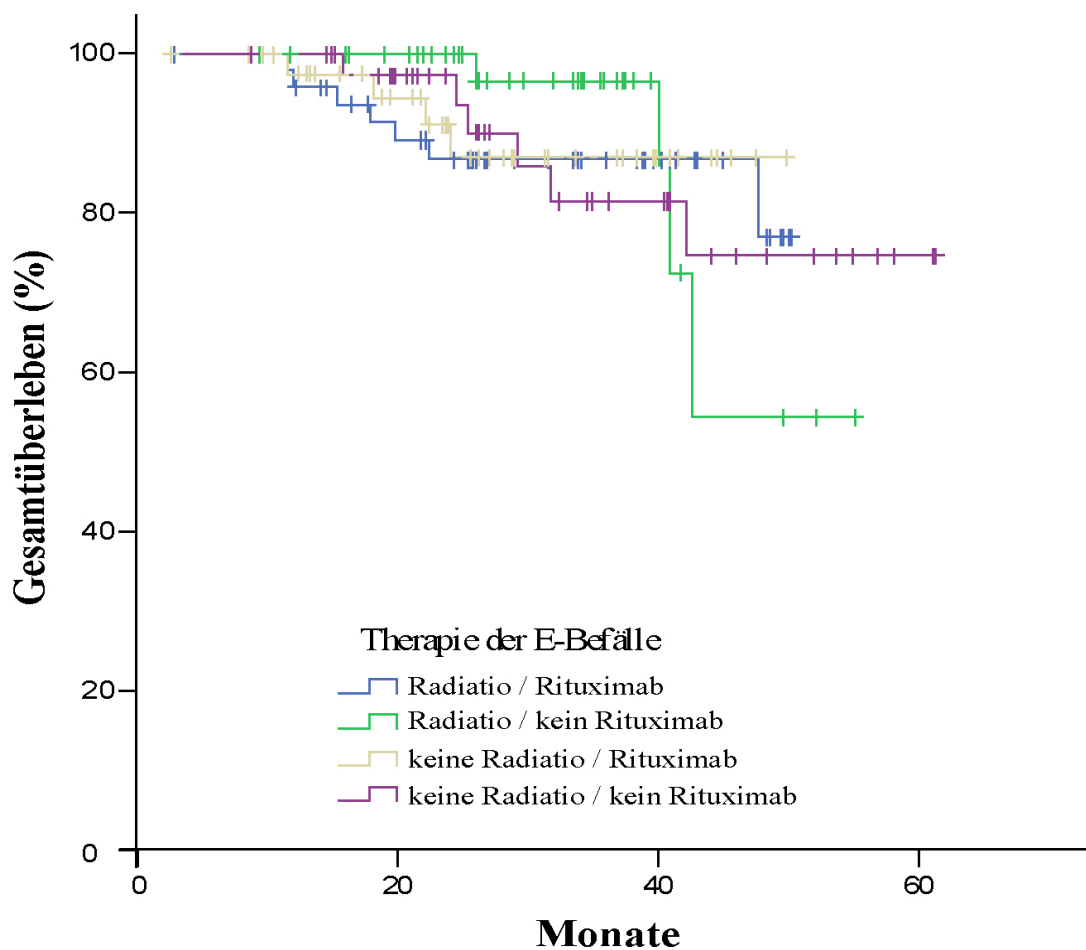
2) Radiatio des qEB/Rituximab vs. Radiatio des qEB/kein Rituximab vs. keine Radiatio des qEB/Rituximab vs. keine Radiatio des qEB/kein Rituximab (bezogen auf das Kollektiv der 183 Patienten mit CR/CRu und PR nach regulärer Chemotherapie (+/- Rituximab) und CR/CRu als Therapieergebnis)

Bei Unterscheidung dieser vier Gruppen hinsichtlich des EFS nach drei Jahren zeigten sich nicht signifikant schlechtere Ergebnisse für Patienten, die keine Radiatio des qEB erhalten haben (84,8% bzw. 90,3% vs. 78,0% bzw. 66,3%) (Tab. 18, Abb. 7). Zu berücksichtigen ist jedoch, dass bei 34/85 Patienten, die keine Radiatio des qEB erhalten haben, dieser E-Befall operativ entfernt wurde. Patienten, die weder eine Radiatio des qEB noch Rituximab erhalten haben, hatten mit 66,3% die schlechteste Rate für das EFS nach drei Jahren. Relevante Unterschiede zwischen den vier Subkollektiven bezüglich des OS nach drei Jahren existieren nicht (Tab. 17, Abb. 6).

Gesamtüberleben (OS):

Gruppe	Definition	Patientenzahl	3-Jahres-OS	95% KI
1	Radiatio des qEB/Rituximab	50	86,7%	76,7 - 96,7%
2	Radiatio des qEB/kein Rituximab	48	96,7%	90,2 - 100%
3	keine Radiatio des qEB/Rituximab	44	87,0%	74,8 - 99,2%
4	keine Radiatio des qEB/kein Rituximab	41	85,8%	72,7 - 98,9%

Tab. 17: 3-Jahres-OS, Vergleich der Subkollektive Radiatio des qEB/Rituximab vs. Radiatio des qEB/kein Rituximab vs. keine Radiatio des qEB/Rituximab vs. keine Radiatio des qEB/kein Rituximab (bezogen auf das Kollektiv aller 183 Patienten mit CR/CRu und PR nach regulärer Chemotherapie (+/- Rituximab) und CR/CRu als Therapieergebnis)



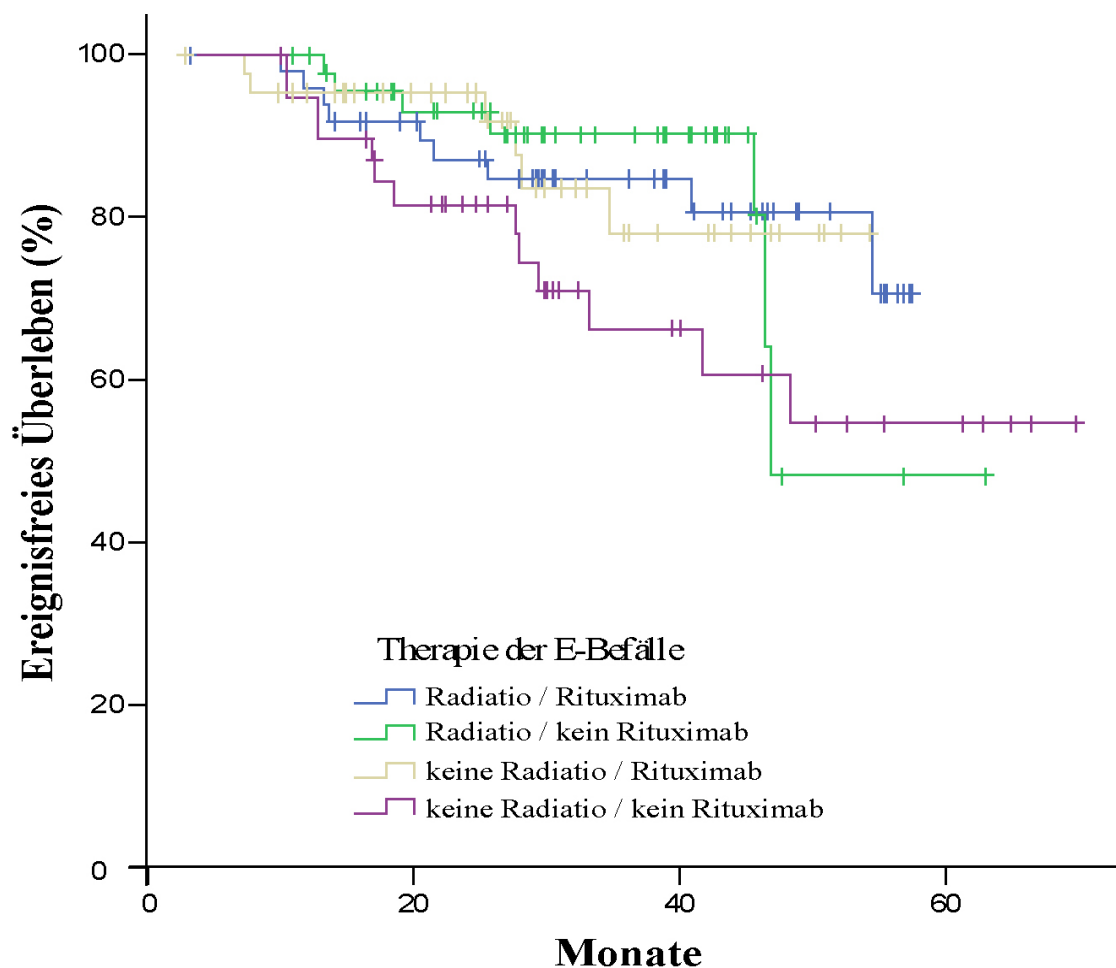
$p_{1,2}=0,735$; $p_{1,3}=0,782$; $p_{1,4}=0,927$; $p_{2,3}=0,784$; $p_{2,4}=0,754$; $p_{3,4}=0,804$

Abb. 6: OS, Vergleich der Subkollektive Radiatio des qEB/Rituximab vs. Radiatio des qEB/kein Rituximab vs. keine Radiatio des qEB/Rituximab vs. keine Radiatio des qEB/kein Rituximab (bezogen auf das Kollektiv aller 183 Patienten mit CR/CRu und PR nach regulärer Chemotherapie (+/- Rituximab) und CR/CRu als Therapieergebnis)

Ereignisfreies Überleben (EFS):

Gruppe	Definition	Patientenzahl	3-Jahres-EFS	95% KI
1	Radiatio des qEB/Rituximab	50	84,8%	74,4 - 95,2%
2	Radiatio des qEB/kein Rituximab	48	90,3%	81,3 - 99,3%
3	keine Radiatio des qEB/Rituximab	44	78,0%	61,3 - 94,7%
4	keine Radiatio des qEB/kein Rituximab	41	66,3%	49,2 - 83,4%

Tab. 18: 3-Jahres-EFS, Vergleich der Subkollektive Radiatio des qEB/Rituximab vs. Radiatio des qEB/kein Rituximab vs. keine Radiatio des qEB/Rituximab vs. keine Radiatio des qEB/kein Rituximab (bezogen auf das Kollektiv aller 183 Patienten mit CR/CRu und PR nach regulärer Chemotherapie (+/- Rituximab) und CR/CRu als Therapieergebnis)



$p_{1,2}=0,955$; $p_{1,3}=0,983$; $p_{1,4}=0,108$; $p_{2,3}=0,978$; $p_{2,4}=0,136$; $p_{3,4}=0,125$

Abb. 7: EFS, Vergleich der Subkollektive Radiatio des qEB/Rituximab vs. Radiatio des qEB/kein Rituximab vs. keine Radiatio des qEB/Rituximab vs. keine Radiatio des qEB/kein Rituximab (bezogen auf das Kollektiv aller 183 Patienten mit CR/CRu und PR nach regulärer Chemotherapie (+/- Rituximab) und CR/CRu als Therapieergebnis)

3) Radiatio des qEB/Rituximab vs. Radiatio des qEB/kein Rituximab vs. keine Radiatio des qEB/Rituximab vs. keine Radiatio des qEB/kein Rituximab (für das Subkollektiv von Patienten mit CR/CRu und PR nach regulärer Chemotherapie (+/- Rituximab) und CR/CRu als Therapieergebnis, nach Ausschluss aller Patienten bei denen der qEB operativ entfernt wurde; n=149)

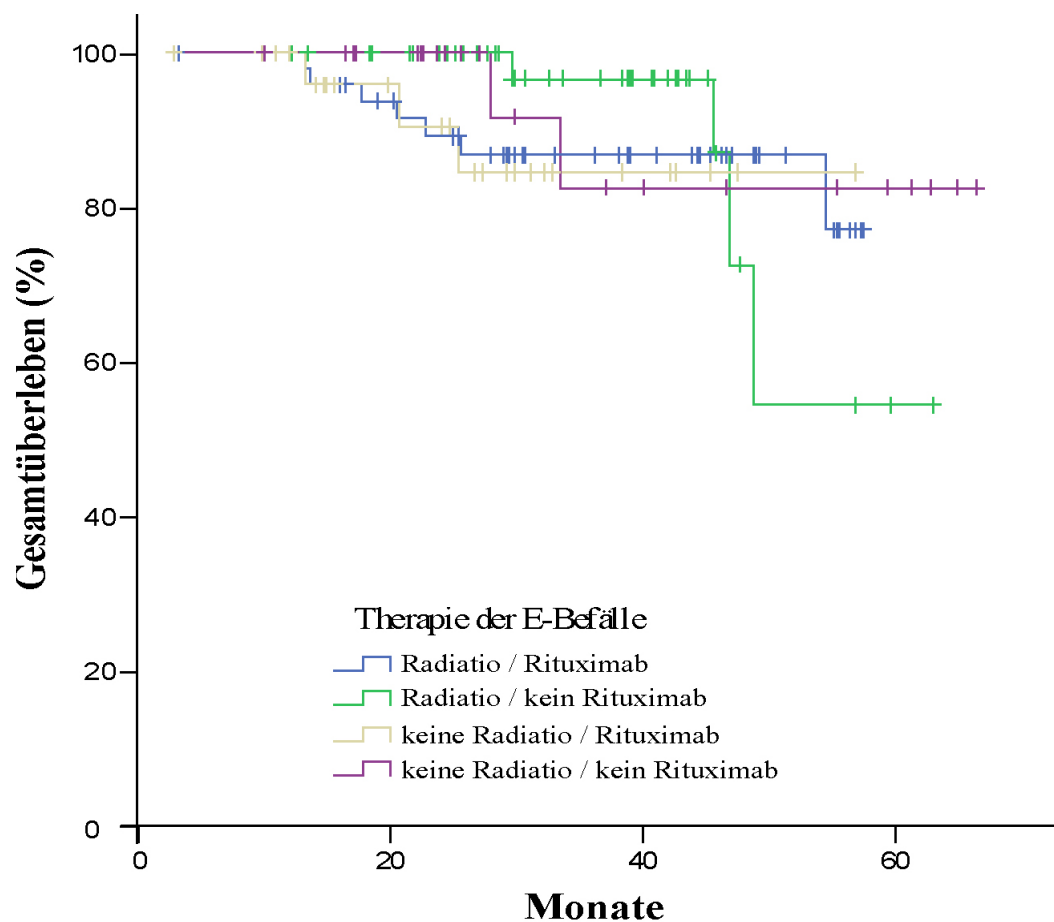
Auch nachdem Patienten, bei denen der qEB operativ entfernt wurde, für weitere Analysen ausgeschlossen wurden, zeigte sich ein möglicher positiver Effekt der Radiatio von qEB auf das EFS nach drei Jahren. Dieses betrug 90,3% bzw. 84,8% für Patienten mit Radiatio des qEB und 67,9% bzw. 57,0% für Patienten mit alleiniger systemischer Therapie des qEB mit und ohne Rituximab. Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant (Tab. 20, Abb. 9).

Eine Verbesserung des OS durch die Radiatio eines qEB geht aus den Analysen o.g Subkollektive nicht hervor. (Tab. 19, Abb. 8).

Gesamtüberleben (OS):

Gruppe	Definition	Patientenzahl	3-Jahres-OS	95% KI
1	Radiatio des qEB/Rituximab	50	86,7%	76,7 - 96,7%
2	Radiatio des qEB/kein Rituximab	48	96,7%	90,2 - 100%
3	keine Radiatio des qEB/Rituximab	28	84,5%	68,0 - 100%
4	keine Radiatio des qEB/kein Rituximab	23	82,5%	60,4 - 100%

Tab. 19: 3-Jahres-OS, Vergleich der Subkollektive Radiatio des qEB/Rituximab vs. Radiatio des qEB/kein Rituximab vs. keine Radiatio des qEB/Rituximab vs. keine Radiatio des qEB/kein Rituximab (für ein Subkollektiv von Patienten mit CR/CRu und PR nach regulärer Chemotherapie (+/- Rituximab) und CR/CRu als Therapieergebnis, nach Ausschluss aller Patienten, bei denen der qEB operativ entfernt wurde; n=149)



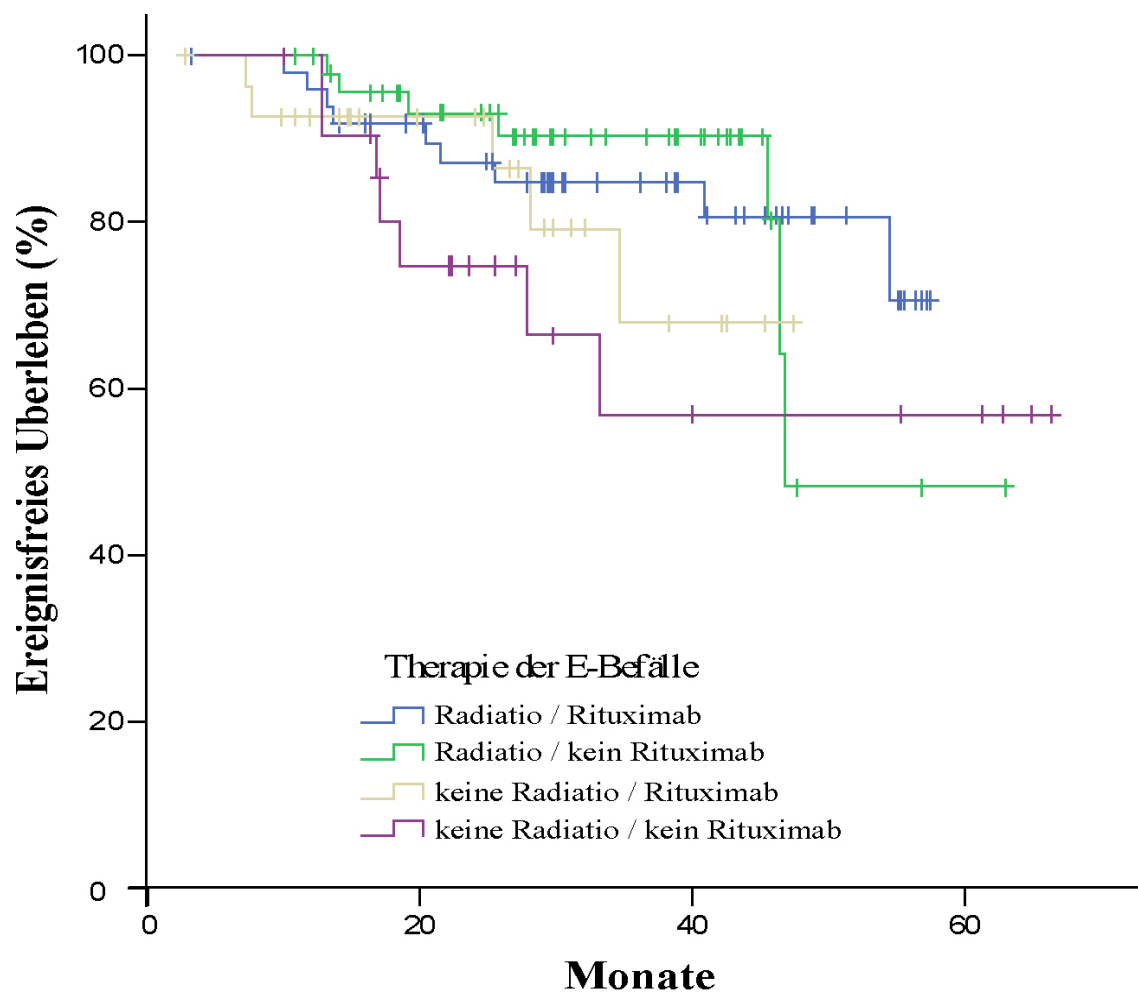
$p_{1,2} = 0,735$; $p_{1,3} = 0,924$; $p_{1,4} = 0,598$; $p_{2,3} = 0,309$; $p_{2,4} = 0,764$; $p_{3,4} = 0,613$

Abb. 8: OS, Vergleich der Subkollektive Radiatio des qEB/Rituximab vs. Radiatio des qEB/kein Rituximab vs. keine Radiatio des qEB/Rituximab vs. keine Radiatio des qEB/kein Rituximab (für ein Subkollektiv von Patienten mit CR/CRu und PR nach regulärer Chemotherapie (+/- Rituximab) und CR/CRu als Therapieergebnis, nach Ausschluss aller Patienten, bei denen der qEB operativ entfernt wurde; $n=149$)

Ereignisfreies Überleben (EFS):

Gruppe	Definition	Patientenzahl	3-Jahres-EFS	95% KI
1	Radiatio des qEB/Rituximab	50	84,8 %	74,4 - 95,2%
2	Radiatio des qEB/kein Rituximab	48	90,3%	81,3 - 99,3%
3	keine Radiatio des qEB/Rituximab	28	67,9%	41,6 - 94,2%
4	keine Radiatio des qEB/kein Rituximab	23	57,0%	31,0 - 83,1%

Tab. 20: 3-Jahres-EFS, Vergleich der Subkollektive Radiatio des qEB/Rituximab vs. Radiatio des qEB/kein Rituximab vs. keine Radiatio des qEB/Rituximab vs. keine Radiatio des qEB/kein Rituximab (für ein Subkollektiv von Patienten mit CR/CRu und PR nach regulärer Chemotherapie (+/- Rituximab) und CR/CRu als Therapieergebnis, nach Ausschluss aller Patienten, bei denen der qEB operativ entfernt wurde; $n=149$)



$p_{1,2}=0,955$; $p_{1,3}=0,483$; $p_{1,4}=0,143$; $p_{2,3}=0,260$; $p_{2,4}=0,136$; $p_{3,4}=0,395$

Abb. 9: EFS, Vergleich der Subkollektive Radiatio des qEB/Rituximab vs. Radiatio des qEB/kein Rituximab vs. keine Radiatio des qEB/Rituximab vs. keine Radiatio des qEB/kein Rituximab (für ein Subkollektiv von Patienten mit CR/CRu und PR nach regulärer Chemotherapie (+/- Rituximab) und CR/CRu als Therapieergebnis, nach Ausschluss aller Patienten, bei denen der qEB operativ entfernt wurde; $n=149$)

4) Lokalthherapie/Rituximab vs. Lokalthherapie/kein Rituximab vs. keine Lokalthherapie/Rituximab vs. keine Lokalthherapie/kein Rituximab (unter Lokalthherapie sind die Patienten zusammengefasst, die eine Radiatio des qEB erhalten haben oder bei denen der qEB operativ entfernt wurde; $n=183$)

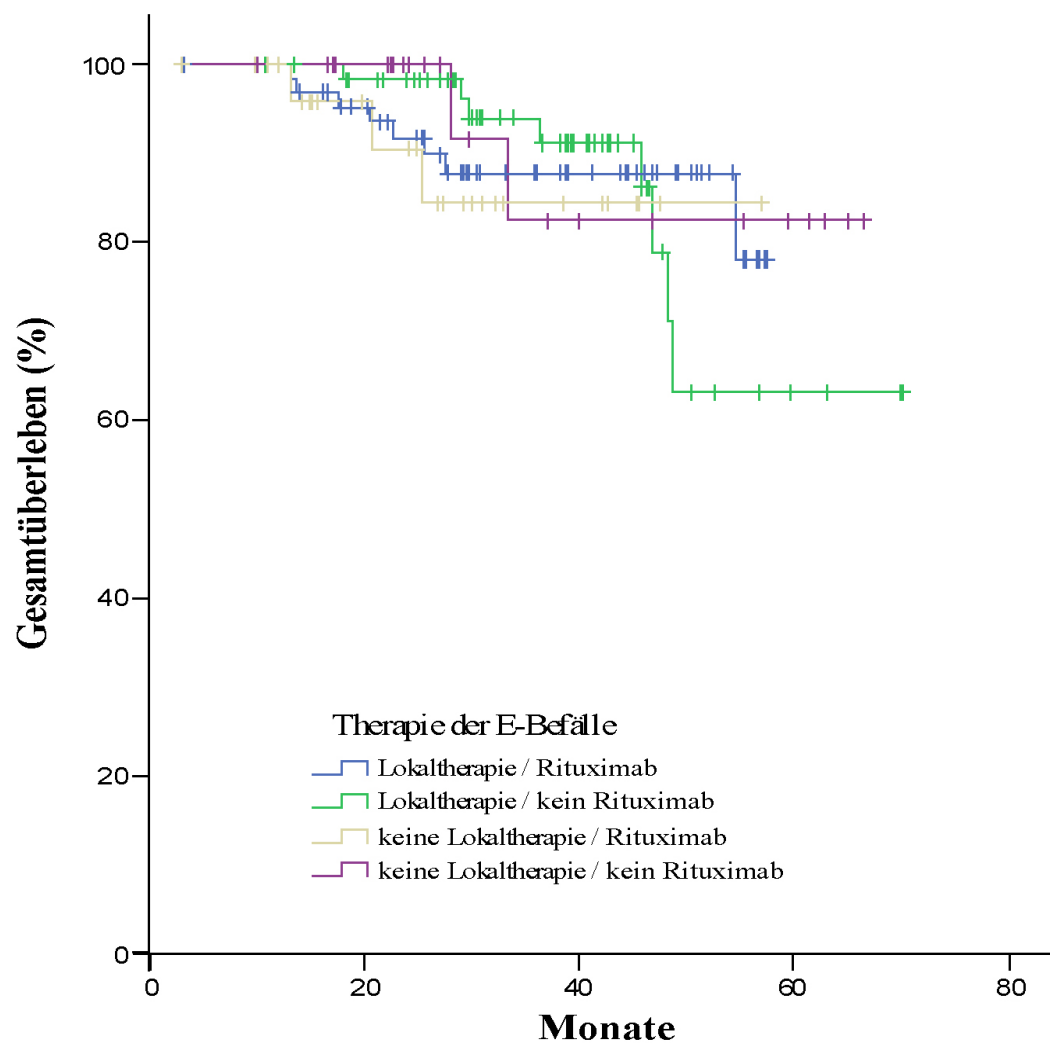
Ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich des 3-Jahres-EFS zeigte sich für Patienten mit Lokalthherapie (Radiatio oder OP) des qEB und systemischer Therapie mit Rituximab im Vergleich zu denen, die weder eine Lokalthherapie noch Rituximab erhalten haben (86,4% vs. 57,0%, $p=0,058$). Patienten ohne Lokalthherapie mit Rituximab hatten ein (nicht signifikant) schlechteres 3-Jahres-EFS im Vergleich zu den Patienten mit Lokalthherapie ohne Rituximab

(67.9% vs. 85.9%; $p=0.40$) (Tab. 22, Abb. 11). Zusätzliche Vorteile einer Lokaltherapie des qEB auf das OS konnten nachfolgende Auswertungen nicht zeigen (Tab. 21, Abb. 10).

Gesamtüberleben (OS):

Gruppe	Definition	Patientenzahl	3-Jahres-OS	95% KI
1	Lokaltherapie/Rituximab	66	87,9%	79,5 - 96,3%
2	Lokaltherapie/kein Rituximab	66	94,0%	87,3 - 100%
3	keine Lokaltherapie/Rituximab	28	84,5%	68,0 - 100%
4	keine Lokaltherapie/kein Rituximab	23	91,7%	76,0 - 100%

Tab. 21: 3-Jahres-OS, Vergleich der Subkollektive Lokaltherapie/Rituximab vs. Lokaltherapie/kein Rituximab vs. keine Lokaltherapie/Rituximab vs. keine Lokaltherapie/kein Rituximab



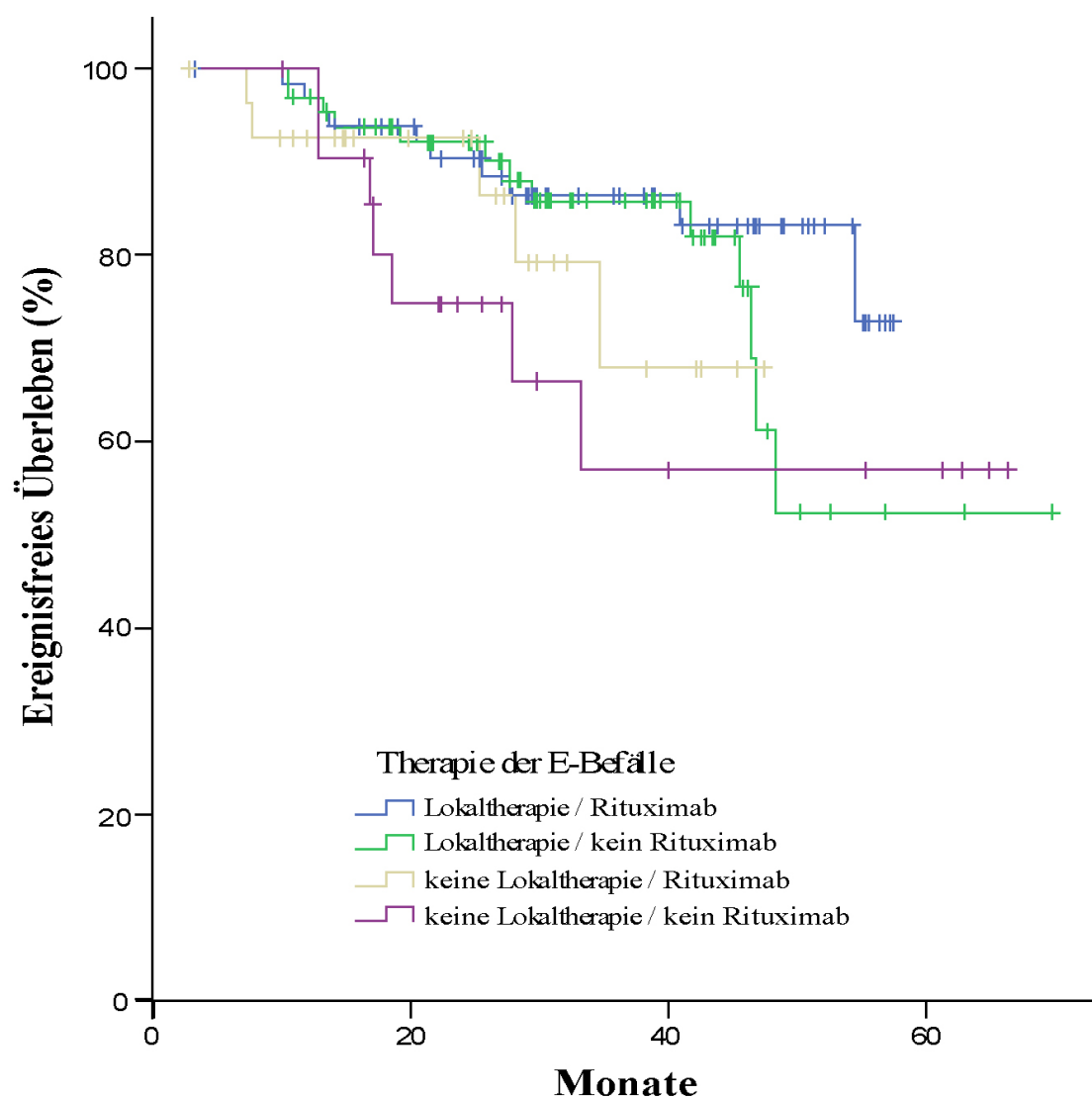
$p_{1,2}=0,781$; $p_{1,3}=0,745$; $p_{1,4}=0,712$; $p_{2,3}=0,423$; $p_{2,4}=0,633$; $p_{3,4}=0,613$

Abb. 10: OS, Vergleich der Subkollektive Lokaltherapie/Rituximab vs. Lokaltherapie/kein Rituximab vs. keine Lokaltherapie/Rituximab vs. keine Lokaltherapie/kein Rituximab

Ereignisfreies Überleben (EFS):

Gruppe	Definition	Patientenzahl	3-Jahres-EFS	95% KI
1	Lokaltherapie/Rituximab	66	86,4%	77,6 - 95,2%
2	Lokaltherapie/kein Rituximab	66	85,9%	76,7 - 95,1%
3	keine Lokaltherapie/Rituximab	28	67,9%	41,6 - 94,1%
4	keine Lokaltherapie/kein Rituximab	23	57,0%	30,9 - 83,1%

Tab. 22: 3-Jahres-EFS, Vergleich der Subkollektive Lokaltherapie/Rituximab vs. Lokaltherapie/kein Rituximab vs. keine Lokaltherapie/Rituximab vs. keine Lokaltherapie/kein Rituximab



$p_{1,2}=0,311$; $p_{1,3}=0,298$; $p_{1,4}=0,058$; $p_{2,3}=0,404$; $p_{2,4}=0,230$; $p_{3,4}=0,395$

Abb. 11: EFS, Vergleich der Subkollektive Lokaltherapie/Rituximab vs. Lokaltherapie/kein Rituximab vs. keine Lokaltherapie/Rituximab vs. keine Lokaltherapie/kein Rituximab

5.2.4 Multivariate Analyse

In der multivariaten Analyse (Cox Modell), adjustiert nach den IPI-Kriterien (LDH, ECOG, Stadium nach Ann Arbor, Anzahl der E-Befälle >1) und Rituximab als Bestandteil des Therapieprotokolls, konnte durch die Bestrahlung des qEB weder eine signifikante Verbesserung des OS noch eine signifikante Verbesserung des EFS gezeigt werden (Tab. 23, Tab. 24).

Gesamtüberleben (OS):

	p	RR (95% KI)
LDH $\geq$ ONW	0,274	0,562 (0,200- 1,580)
ECOG >1	0,628	1,393 (0,365- 5,325)
Stad III/IV	0,220	2,162 (0,630- 7,423)
E-Befall >1	0,848	0,885 (0,253- 3,092)
Rituximab	0,928	1,042 (0,432- 2,514)
Radiatio qEB	0,717	0,850 (0,352- 2,054)

Tab. 23: Multivariate Analyse zum OS adjustiert nach IPI-Faktoren und Rituximab

Ereignisfreies Überleben (EFS):

	p	RR (95% KI)
LDH $\geq$ ONW	0,521	0,780 (0,364- 1,668)
ECOG >1	0,958	0,970 (0,318- 2,957)
Stad III/IV	0,199	1,917 (0,710- 5,177)
E-Befall >1	0,559	1,339 (0,503- 3,568)
Rituximab	0,186	0,629 (0,317- 1,250)
Radiatio qEB	0,179	0,626 (0,316- 1,240)

Tab. 24: Multivariate Analyse zum EFS adjustiert nach IPI-Faktoren und Rituximab

6 Diskussion

Beim aggressiven NHL ist die konsolidierende Bestrahlung initialer E- und BULK-Befälle nach ungekürzter systemischer Therapie auch heute häufiger Bestandteil multimodaler Therapiekonzepte. Jedoch ist ihr quantitativer Beitrag zur langfristigen Krankheitskontrolle in Kombination mit verbesserten Chemotherapieregimes und dem hochwirksamen Anti-CD20-Antikörper Rituximab nicht sicher einzuschätzen und bedarf einer Reevaluation. Vor dieser Kulisse ist die vorliegende Arbeit konzipiert worden. Zum Ersten war es Ziel zu ermitteln, welchen Stellenwert in der Behandlung aggressiver NHL Strahlentherapeuten ihrer eigenen Modalität beimessen und inwieweit sie einzelne, relevante Therapieelemente einheitlich bewerten. Zum Zweiten war es Ziel, speziell die Rolle der Strahlentherapie von qEB bei älteren Patienten (>60 Jahre) zu untersuchen, die wissenschaftlich bis dato nicht explizit aufgearbeitet wurde.

Dass die Strahlentherapie innerhalb der letzten vier Jahrzehnte eine Entwicklung von einer Primärtherapie zu einer additiven Therapiekomponente beim aggressiven NHL vollzogen und die systemische Therapie an Bedeutung eminent gewonnen hat, spiegelt sich auch in den Antworten der an der *multizentrischen Umfrage* beteiligten (strahlentherapeutischen) Zentren zum *zukünftigen Stellenwert der Strahlentherapie* wider. Etwa gleich häufig wird der Strahlentherapie eine zukünftig abnehmende (46,8%) oder gleichbleibende Bedeutung (49,2%) attestiert. Nur eine Minderheit der Strahlentherapeuten geht von einer Bedeutungszunahme aus. Gleichwohl wird insbesondere die Indikation zur *Radiatio eines initialen BULK-Befalls* von nahezu allen Strahlentherapeuten befürwortet (94,4%). Abweichend von der gängigen BULK-Definition der DSHNHL ($\geq 7,5$ cm) plädieren 61,5% dafür, bereits eine Lymphomausdehnung von ≥ 5 cm als BULK zu klassifizieren. Auch die *Bestrahlung initialer E-Befälle* wird von einer breiten Mehrheit der Befragten unterstützt (68,8%). Diese Sichtweise ist in Übereinstimmung mit den von der DSHNHL in aktuellen oder kürzlich abgeschlossenen Studien formulierten Bestrahlungsindikationen in intermediären oder fortgeschrittenen Stadien des aggressiven NHL. Demzufolge findet eine größervolumige IF-Bestrahlung in der Umfrage mit einem Zustimmungsgrad von 30,4% keine Mehrheit. In Hinsicht auf die zu verordnende *Bestrahlungsdosis im Falle einer CR* nach Chemotherapie sprechen sich 95% für die Applikation von 30 - 40 Gy aus. Dies ist im Einklang mit den aktuellen Empfehlungen des US-amerikanischen National Comprehensive Cancer Networks (NCCN), Version 1.2011 (11.). In etwa einem Drittel der befragten

Institutionen werden Patienten regelhaft in Studien der DSHNHL behandelt, in einem weiteren Drittel der Einrichtungen werden zumindest selektierte Patienten für Studien der DSHNHL rekrutiert. In den USA werden nach Angaben des National Cancer Institute insgesamt weniger als fünf Prozent aller Krebspatienten in klinische Studien eingeschlossen (10.). Diese Rate dürfte in Deutschland ähnlich sein. Vor diesem Hintergrund sprechen die Daten der durchgeführten Erhebung für eine exzellente Reichweite und Akzeptanz der DSHNHL-Studien. Somit ist die weitreichende Erschließung der Entität der aggressiven NHL für klinische Studien in diesem Zusammenhang als herausragend zu bewerten. Insgesamt lässt sich aus der dargestellten multizentrischen Umfrage schlussfolgern, dass die Radiatio von BULK- und E-Befällen von deutschen Radioonkologen mit großer Mehrheit befürwortet und diese auch im Kontext optimierter systemischer Behandlungsmöglichkeiten als unverzichtbar angesehen wird. Hinsichtlich der strahlentherapeutischen Indikationen aber auch der konkreten Therapiedurchführung, wie Strahlendosis und Behandlungsvolumen, zeigt die Umfrage ein weitgehendes Einverständnis der Strahlentherapeuten mit den Vorgaben der laufenden Studien der DSHNHL, für deren Akzeptanz auch die hohe Rate an teilnehmenden strahlentherapeutischen Zentren spricht. Dass bereits eine Lymphomausdehnung ≥ 5 cm nach mehrheitlicher Auffassung der Strahlentherapeuten als BULK und somit bestrahlungswürdig gewertet werden sollte, stellt die einzige bemerkenswerte Abweichung von der Sichtweise der DSHNHL dar.

Die Untersuchungen zum Einfluss der Strahlentherapie von definierten qEB auf die lokale und systemische Krankheitskontrolle bilden den Hauptteil der vorliegenden Arbeit. Sie basieren auf der RICOVER-60-Studie, der bislang größten Multicenter-Studie für CD20+ B-Zell-Lymphome. Aufgrund des großen Basiskollektivs der RICOVER-60-Studie (1222 Patienten) waren für die Subgruppenanalyse 183 Patienten mit qEB sowie vollständiger und hinsichtlich des Ansprechens erfolgreicher (CR/CRu/PR) systemischer Therapie auswertbar. Die Tatsache, dass Patienten in der RICOVER-60-Studie randomisiert in zwei der vier Therapiearme Rituximab erhalten haben, ermöglicht Analysen zum Benefit der Strahlentherapie in Abhängigkeit von einer zusätzlichen Rituximabgabe. Trotz Vorliegen eines qEB und somit einer prinzipiellen Bestrahlungsindikation gemäß Studienprotokoll haben nur 98 der 183 Patienten eine Radiotherapie erhalten. Dieser Umstand bot die Möglichkeit, einen Vergleich zwischen Patienten mit ausgewählten bestrahlten und nicht bestrahlten E-Befällen durchzuführen. Von den 85 nicht bestrahlten Patienten war bei 34 Patienten die operative Resektion des qEB erfolgt, in nahezu allen Fällen vor der

systemischen Therapie im Rahmen der Diagnosesicherung. Für die Gruppe der 51 Patienten, die nur eine systemische Therapie erhalten haben, ließen sich retrospektiv in der Mehrzahl der Fälle die konkreten Gründe, weshalb trotz Vorliegen eines qEB auf die Radiatio verzichtet wurde, nicht mehr nachvollziehen. Auffallend ist jedoch, dass diese Gruppe in Relation zu den übrigen Patienten mit Bestrahlung oder OP als prognostisch ungünstiger einzustufen ist (erhöhte LDH, IPI ≥ 2 , B-Symptome, BULK; jeweils $p < 0,05$). Insofern besteht für die erfolgte Auswertung diesbezüglich ein Bias im Vergleich der Patienten mit und ohne erfolgte additive Lokaltherapie (Radiatio oder OP).

Das EFS der Patienten mit Radiatio des qEB nach drei Jahren war mit 87,5% höher als für die Patienten mit OP (82,4%) und alleiniger systemischer Therapie (62,5%). Das OS nach drei Jahren war bei Patienten mit Radiatio (91,5%) oder OP (89,2%) besser als bei Patienten mit alleiniger systemischer Therapie (82,9%). Die beobachteten, jedoch statistisch jeweils nicht signifikanten Unterschiede sind zu einem Teil vermutlich auf die Imbalance der Prognoseparameter zwischen den Gruppen zurückzuführen. Werden die Behandlungsgruppen zusätzlich nach der Gabe von Rituximab stratifiziert, so ist in Hinsicht auf das EFS nach drei Jahren ein signifikanter Vorteil für die Patienten mit einer Lokaltherapie (OP oder Radiatio) von qEB und Rituximab zu beobachten im Vergleich zu den Patienten, die weder eine Lokaltherapie noch Rituximab erhielten (86,4% vs. 57%; $p = 0,058$). Patienten ohne Lokaltherapie mit Rituximab hatten ein (nicht signifikant) schlechteres 3-Jahres-EFS im Vergleich zu den Patienten mit Lokaltherapie ohne Rituximab (67,9% vs. 85,9%; $p = 0,40$).

Mit Blick auf den Stellenwert der Strahlentherapie ist auch die Häufigkeit der tatsächlich beobachteten Lymphom-Rezidive interessant. Bei Patienten, die keine Radiatio des qEB und kein Rituximab erhielten, traten in 11/41 Fällen und somit signifikant häufiger ($p = 0,031$) Rezidive auf als bei Patienten mit Bestrahlung des qEB und/oder Rituximab (13/142). Die Rezidivrate der operierten Patienten ist mit insgesamt 14,7% höher als bei den bestrahlten Patienten (9,1%) (nicht signifikant). In einer weiteren Auswertung wurden die operierten Patienten nicht berücksichtigt, um den Fokus von der Lokaltherapie auf die nur bestrahlten Patienten zu verengen. Bezüglich des 3-Jahres-EFS wurden tendenziell (jedoch nicht signifikant) bessere Werte für die bestrahlten Patienten erzielt (Abb. 9). Auch in diesem Zusammenhang ist aber der beschriebene Bias bezüglich der Verteilung initialer Prognosefaktoren zu berücksichtigen. Im ausgewerteten Kollektiv sind insgesamt nur vier Lokalrezidive innerhalb eines initial befallenen qEB aufgetreten, davon jeweils in zwei Fällen

bei zuvor dort bestrahlten bzw. nicht bestrahlten Patienten. Bei insgesamt 24 beobachteten Rezidiven bei 183 Patienten ist somit die Rate von Lokalrezidiven in den definierten, qualifizierten E-Befalls-Regionen (4/24) außerordentlich niedrig. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass der theoretische Nutzen der Radiatio weniger in der lokalen Kontrolle als in ihrem Beitrag zur Reduktion der Gesamt-Tumorlast zu sehen ist.

Limitierungen der Subgruppenanalyse resultieren aus dem oben dargestellten Ungleichgewicht der drei Patientenstrata (systemische Therapie/Radiatio des qEB vs. systemische Therapie/OP des qEB vs. nur systemische Therapie) hinsichtlich der Prognosefaktoren. Dies erschwert die Aussage, ob die in der Gruppe der Patienten mit alleiniger systemischer Therapie beobachtete Unterlegenheit hinsichtlich der Rezidivrate und des EFS überwiegend der nicht durchgeführten Lokaltherapie oder den ungünstigeren unabhängigen (Ausgangs-)Prognoseparametern zuzuschreiben ist. In der multivariaten Analyse haben sich weder die IPI-Faktoren noch die Radiatio für dieses ausgewählte Patientenkollektiv als signifikant prognosebestimmend erwiesen (Tab. 23, Tab. 24). Eine weitere Limitierung ergibt sich potenziell aus der heterogenen Zusammensetzung der untersuchten E-Befälle. Zwar gibt es in der Literatur bislang keine Belege dafür, dass die anatomische Lokalisation von E-Befällen prognostisch relevant ist, dennoch ist es denkbar, dass sich beispielsweise ossäre und gastrointestinale E-Befälle hinsichtlich ihres Therapieansprechens und ihrer Bedeutung als Epiphänomen der Erkrankung unterscheiden. Insofern erlaubt die vorgelegte Analyse lediglich Aussagen über die Therapie von E-Befällen im Allgemeinen, nicht jedoch für E-Befälle in dezidierten anatomischen Regionen.

Aus den dargestellten Ergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass die Lokaltherapie (Strahlentherapie oder OP) von qEB bei älteren Patienten keinen nachweisbaren Einfluss auf das OS hat. Mit der Lokaltherapie im Allgemeinen und der Strahlentherapie im Speziellen sind um bis zu 33,3 Prozentpunkte höhere Raten für das 3-Jahres-EFS zu konstatieren. Der Benefit der Lokaltherapie ist in diesem Zusammenhang geringer bei den Patienten, die ergänzend zu sechs oder acht Zyklen CHOP-14 Rituximab erhalten haben. Auf Grund des Bias der Patienten in den Substrata hinsichtlich der initialen Prognosefaktoren ist die Interpretation der Daten erschwert. Letztlich kann ein marginaler positiver Effekt der Lokaltherapie auch für die Patienten in den Studienarmen mit Rituximab angenommen werden. Da die Daten dezidiert an einem Kollektiv älterer Patienten erhoben wurden, ist insofern ein Rückschluss auf den Stellenwert der Strahlentherapie von E-Befällen bei

jüngeren Patienten unzulässig.

Bei jüngeren Patienten mit intermediärem Risikoprofil geht die „UNFOLDER“-Studie der DSHNHL u.a. dieser Fragestellung im prospektiv-randomisierten Ansatz nach. Diese Studie befindet sich derzeit noch in der Randomisationsphase. Mit dem Vorliegen aussagekräftiger Ergebnisse ist erst in vier bis fünf Jahren zu rechnen. Allerdings soll eine Zwischenauswertung der ersten 300 Patienten bereits im April dieses Jahres stattfinden.

Allgemein ist die Datenlage zum Stellenwert einer konsolidierenden Radiotherapie initialer E-Befallsregionen spärlich, insbesondere existiert international bislang keine publizierte Studie, die dieses Anliegen prospektiv-randomisiert geprüft hätte. Positive Effekte einer Bestrahlung initialer E-Befälle lassen sich ebenfalls aus der Analyse von Ziepert et al. ableiten. In der auf Patientendaten der MInT, der MegaCHOEP und RICOVER-60-Studie basierenden Reevaluation der IPI-Kriterien zeigte sich der Faktor „mehr als ein initialer E-Befall“ nicht mehr als prognostisch relevanter Faktor. Als Ursache hierfür wird neben möglichen Unterschieden in der Definition extranodaler Befälle auch der positive Effekt der Radiatio initialer E-Befälle nach Chemotherapie angesehen (im Rahmen aller berücksichtigten Studien wurden initiale E-Befälle grundsätzlich nachbestrahlt) **(21.)**.

Es bleibt spekulativ, inwieweit ein Analogieschluss gezogen werden kann vom Stellenwert der Radiatio des nodalen oder extranodalen BULK auf die Bedeutung der Radiatio von E-Befällen. Ebenfalls auf Basis der RICOVER-60-Daten und einer nachfolgenden Studie wurde die Rolle der Bestrahlung von BULK-Regionen untersucht. In der Folgestudie („R-CHOP-noRx“) wurden insgesamt 166 Patienten mit dem hinsichtlich der Therapieergebnisse und Toxizität besten Arm der RICOVER-60-Studie (6x R-CHOP-14) behandelt, allerdings wurde auf die Strahlentherapie von BULK- und E-Befällen verzichtet. Werden ausschließlich Patienten mit „bulky disease“ betrachtet, so zeigen diese im Kollektiv mit Radiatio ein 25% besseres 18-monatiges EFS (68% vs. 43%, $p = 0.002$) sowie ein tendenziell (um 10%) besseres PFS ($p=0.12$), ohne signifikante Unterschiede hinsichtlich des Gesamtüberlebens **(13.)**. Die niedrigere EFS-Rate in der R-CHOP-noRx-Studie kann den Patienten mit „bulky disease“ zugeschrieben werden, die nach Chemotherapie keine CR oder CRu erreicht haben. Daraus kann gefolgert werden, dass ältere Patienten mit CR/CRu nach 6 x R-CHOP-14 möglicherweise nicht von einer Strahlentherapie der BULK-Region profitieren, eine Strahlentherapie jedoch im Fall lediglich einer PR nach Chemotherapie vorteilhaft ist.

Als Fazit zeigen die Ergebnisse der R-CHOP-noRx und der RICOVER-60-Studie in Bezug

auf die Wirksamkeit der Strahlentherapie bei „bulky disease“ und die Ergebnisse der hier dargestellten Analyse von bestrahlbaren E-Befällen einen ähnlich limitierten Einfluss der Strahlentherapie auf das EFS.

Für die Wirksamkeit der Radiatio bei BULK-Befällen spricht allerdings auch die Tatsache, dass in MInT 6xR-CHOP-21 so gute Ergebnisse wie ACVBP und deutlich bessere Ergebnisse als 8xR-CHOP-21 in der LNH 03-2B-Studie der GELA erzielen konnte, was am ehesten damit erklärt werden kann, dass in MInT BULK-Befälle bestrahlt wurden (Rundbrief DSHNHL Frühjahr 2011).

Auf Grund der nicht eindeutigen Datenlage sollte es weiterhin der Prüfung in randomisierten Studien vorbehalten bleiben, die Indikation der Strahlentherapie von BULK- und E-Befällen restriktiver zu stellen.

7 Literaturverzeichnis

1. Avilés A, Fernándezb R, Pérez F, Nambo MJ, Neri N, Talavera A, Castañeda C, González M, Cleto S (2004) Adjuvant radiotherapy in stage IV diffuse large cell lymphoma improves outcome. *Leuk Lymphoma* 45: 1385-89
2. Bonnet C, Fillet G, Mounier N, Ganem G, Molina TJ, Thiéblemont C, Fermé C, Quesnel B, Martin C, Gisselbrecht C, Tilly H, Reyes F; Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (2007) CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 25: 787-92
3. J. Fleckenstein, Ch. Rube (2009) Strahlentherapie aggressiver Non-Hodgkin-Lymphome. In: S. L. Roth, N. Gattermann, R. Haas (eds) *NHL, Leukämien, Bronchialkarzinom. Symposiumsband „Klinische Onkologie 2009/2010“*, düsseldorf university press, pp 29-34
4. Hiddemann W, Bartram C, Huber H (eds) (2004) *Lehrbuch der Klinischen Onkologie*, Springer, Berlin Heidelberg
5. Horning SJ, Weller E, Kim K, Earle JD, O'Connell MJ, Habermann TM, Glick JH (2004) Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. *J Clin Oncol* 22: 3032-38
6. Kompetenznetz Maligne Lymphome: www.lymphome.de
7. Lal A, Bhurgri Y, Vaziri I, Rizvi NB, Sadaf A, Sartajuddin S, Islam M, Kumar P, Adil S, Kakepoto GN, Masood N, Khurshed M, Alidina A (2008) Extranodal Non-Hodgkin's Lymphomas- A Retrospective Review of Clinico-Pathologic Features and Outcomes in Comparison with Nodal Non Hodgkin's Lymphomas, *Asian Pacific J Cancer Prev* 9:453-458
8. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, Adelstein DJ, Spier CM (1998) Chemotherapy Alone Compared with Chemotherapy plus Radiotherapy for Localized Intermediate- and High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 339: 21-26

9. Müller AMS, Ihorst G, Mertelsmann R, Engelhardt M (2005) Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology. *Ann Hematol* 84:1-12
10. National Cancer Institute, U.S. Natitonal Institute of Health:
www.cancer.gov/clinicaltrials/conducting/developments/doctors-barriers0401
11. National Comprehensive Cancer Networks:
www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nhl.pdf
12. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, Schmits R, Mohren M, Lengfelder E, Reiser M, Nickenig C, Clemens M, Peter N, Bokemeyer C, Eimermacher H, Ho A, Hoffmann M, Mertelsmann R, Trümper L, Balleisen L, Liersch R, Metzner B, Hartmann F, Glass B, Poeschel V, Schmitz N, Ruebe C, Feller AC, Loeffler M; German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL) (2008) Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomized controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 9: 105-16
13. Pfreundschuh M, Ziepert M, Reiser M (2008) The role of radiotherapy to BULKy disease in the rituximab era: results from two prospective trials of the German High-Grade Non-Hodgkin-Lymphoma Study Group (DSHNHL) for elderly patients with DLBCL. 50th ASH Annual Meeting and Exposition (December 6 – 9, 2008) Clinical Studies in Lymphoma, oral presentation
14. Reyes F, Lepage E, Ganem G, Molina TJ, Brice P, Coiffier B, Morel P, Ferme C, Bosly A, Lederlin P, Laurent G, Tilly H; Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) (2005) ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med* 352: 1250-52
15. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, Klasa R, Savage KJ, Shenkier T, Sutherland J, Gascoyne RD, Connors JM (2007) The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 105: 1857-61

16. Shipp MA, Klatt MM, Yeap B, Jochelson MS, Mauch PM, Rosenthal DS, Skarin AT, Canellos GP (1989) Patterns of relapse in large-cell lymphoma patients with BULK disease: implications for the use of adjuvant radiation therapy. *J Clin Oncol* 7:613-18
17. Stein H (2000) The new WHO classification of malignant lymphoma. After "REAL" a further step on the road to a worldwide consensus. *Pathologe* 21: 101-105
18. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project (1993) A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *New Engl Journ Med* 14: 987-994
19. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project (1997) A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group Classification of Non-Hodgekin's Lymphoma. *Blood* 89:3909-3918
20. Tsang RW, Gospodarowicz MK (2001) Management of localized (stage I and II) clinically aggressive lymphomas. *Ann Hematol* 80 Suppl 3: B66-72
21. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M, Loeffler M (2010) Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 28: 2373-80
22. Zinzani PL (2003) Traditional treatment approaches in B-cell non-Hodgkin's lymphoma, *Leuk Lymphoma* 44 Suppl 4: S6-S14

8 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACVBP	dosisintensiviertes Chemotherapieregime: Doxorubicin, Vindesine, Bleomycin, Prednisolon
B-NHL	B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CD 20	Oberflächenantigen auf B-Lymphozyten
CHOP	Chemotherapieregime: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon
CHOEP	Chemotherapieregime: CHOP plus Etoposid
CR	Komplette Remission
CRu	Komplette Remission mit verbleibender Unsicherheit
DLBCL	Diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom
DSHNHL	Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non- Hodgkin-Lymphome
E-Befall	extranodaler Lymphombefall
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	Ereignisfreies Überleben
e.V.	Eingetragener Verein
GIT	Gastrointestinaltrakt
Gy	Gray
IF	Involved-Field
IPI	International Prognostic Index

KI	Konfidenzintervall
LDH	Lactatdehydrogenase
MInT	MabThera International Trial
NHH	Nasenhaupthöhle
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NNH	Nasennebenhöhlen
NOS	nicht näher definiert (not otherwise specified)
o.g	oben genannter
ONW	oberer Normwert
OS	Gesamtüberleben
PFS	Progressionsfreies Überleben
PMBCL	Primär mediastinales B-großzelliges Lymphom
PR	Partielle Remission
qEB	initialer für die Radiatio „qualifizierter“ E-Befall
RR	relatives Risiko
sog.	sogenannte(r)
Tab.	Tabelle
u.a.	unter anderem
vs.	versus

9 Anhang

9.1 Stadieneinteilung (Ann Arbor)

Stadium I	I,N: Nodaler Befall in einer einzigen Region I,E: Vorliegen eines einzigen extralymphatischen lokalisierten Herdes
Stadium II	II,N: Nodaler Befall in zwei oder mehreren Regionen auf einer Seite des Zwerchfells II,E: Vorliegen von zwei oder mehreren ausschließlich extralymphatischen Herden auf einer Seite des Zwerchfells II,N,E: Ein oder mehrere nodale Befälle und ein oder mehrere extranodal lokalisierte Herde auf einer Seite des Zwerchfells
Stadium III	III,N: Nodaler Befall in zwei oder mehreren Lokalisationen auf beiden Seiten des Zwerchfells III,E: Vorliegen von zwei oder mehreren ausschließlich extralymphatischen Herden auf beiden Seiten des Zwerchfells III,N,E: Ein oder mehrere nodale Befälle und ein oder mehrere extranodal lokalisierte Herde auf beiden Seiten des Zwerchfells
Stadium IV	IV,N: Knochenmarkbefall mit oder ohne Befall nodaler Regionen IV,E: Ausschließlich disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Herde oder Befall extralymphatischer Herde, die nicht strahlentherapeutisch behandelt werden können. Ein Befall der Leber bedingt grundsätzlich Stadium IV,E oder IV,N,E. IV,N,E: Knochenmarkbefall mit oder ohne nodalen Befall sowie das zusätzliche Vorliegen mindestens eines extralymphatischen Herdes oder IV,E mit zusätzlich nodalem Befall

Tab. 25: Stadieneinteilung nach Ann Arbor

9.2 Fragebogen „Erhebung zur Strahlentherapie aggressiver NHL“

Seite 1 von 2

Erhebung zur Strahlentherapie aggressiver NHL

1. Status der Klinik:
 - ☐ Universitätsklinik
 - ☐ Klinik der Maximalversorgung
 - ☐ Klinik der Regelversorgung
 - ☐ Praxis
2. Führen Sie Bestrahlungen bei Patienten mit aggressivem NHL durch?
 - ☐ regelmäßig
 - ☐ selten, in ausgewählten Fällen
 - ☐ nie, weil
 - ☐ eine Radiotherapie nicht Bestandteil der angewendeten Therapiekonzepte ist
 - ☐ eine Überweisung dieser Patienten an ein Schwerpunktzentrum erfolgt

→ Falls Antwort „**nie**“ bitte weiter mit Frage „8“!
3. Bitte schätzen Sie wie viele Patienten mit aggressivem NHL jährlich in Ihrer Institution bestrahlt werden:
 - ☐ < 5
 - ☐ 5 – 10
 - ☐ 11 – 20
 - ☐ 21 – 30
 - ☐ > 30
4. Patienten mit einem aggressiven NHL werden
 - ☐ **alle** in einer interdisziplinären Tumorkonferenz besprochen, auch wenn voraussichtlich keine Radiatio indiziert ist.
 - ☐ **nur fallweise** vorgestellt, wenn die primär behandelnden Internisten/Hämatonkologen eine Radiatio für indiziert erachten.
5. Erfolgt die Behandlung von Patienten mit aggressivem NHL im Rahmen von Studien?
 - ☐ ja, vor allem
 - ☐ in Studien der DSHNHL
 - ☐ in anderen Studien
 - ☐ Ein Studieneinschluss findet nur in ausgewählten Fällen statt.
 - ☐ Die Behandlung erfolgt nach etablierten Therapiestandards oder in Anlehnung an laufende Studien.

FAX-ANTWORT**Anzahl der Seiten: 2****Fax-Nr.: 06841-1624872**

Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie

Universität des Saarlandes

z.Hd. Prof. Dr. Rube

OA Dr. Fleckenstein

Seite 2 von 2

6. Welche Dosis verordnen Sie (unabhängig von der Befallslokalisation) bei Patienten mit **kompletter Remission (CR)** nach Chemotherapie?
- ☐ < 30 Gy
 - ☐ 30 Gy
 - ☐ 36 Gy – 40 Gy
 - ☐ > 40 Gy
7. Führen Sie (außerhalb von Studien) eine Dosisescalation bei Patienten mit **partieller Remission (PR)** nach Chemotherapie durch?
- ☐ ja
 - ☐ nein
8. Welche Bestrahlungsindikationen und Bestrahlungsvolumina halten Sie beim aggressiven NHL für angemessen? (Mehrfachnennungen möglich)
- ☐ Alle prä(chemo)therapeutischen Lokalisationen (nodal (auch wenn BULK-Kriterien nicht erfüllt sind) und extranodal) sollten bestrahlt werden (involved field).
 - ☐ Initiale E-Befälle werden nach Möglichkeit bestrahlt.
 - ☐ Initiale BULK-Befälle werden bestrahlt.
 - ☐ Auch primär nicht befallene LK-Regionen werden in das Bestrahlungsvolumen eingeschlossen (extended field).
9. Nach Ihrer Meinung sollte ein BULK-Befall (mit konsekutiver Bestrahlungsindikation) definiert werden ab einem Durchmesser von:
- ☐ ≥ 3 cm
 - ☐ ≥ 5 cm
 - ☐ ≥ 6 cm
 - ☐ ≥ 7,5 cm
 - ☐ ≥ 10 cm
10. Wie beurteilen Sie den zukünftigen Stellenwert der Strahlentherapie der aggressiven NHL vor dem Hintergrund der sich weiterentwickelnden chemo-/(radio)immuntherapeutischen Ansätze?
- ☐ abnehmend
 - ☐ gleich bleibend
 - ☐ zunehmend

FAX-ANTWORT**Anzahl der Seiten: 2****Fax-Nr.: 06841-1624872**

Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie

Universität des Saarlandes

z.Hd. Prof. Dr. Rube

OA Dr. Fleckenstein

9.3 Initiale Befallsmuster (Tabellen)

Organ/ Organsystem	Isolierter Befall dieses Organs/Organsystems
Skelett	6
GIT	17
NNH	7
NHH	2
Orbita	1
Mundraum	5
Zunge	2
Speicheldrüsen	1
Schilddrüse	4

Tab. 26: Patienten mit isoliertem qEB ohne weitere nodale oder extranodale Befälle

Organ/ Organsystem	außer qEB nur nodale Befälle
Skelett	9
GIT	40
NNH	5
NHH	1
Orbita	2
Mundraum	13
Zunge	2
Speicheldrüsen	4
Schilddrüse	6

Tab. 27: Patienten mit qEB in o.g Organ/ Organsystem und zudem nodalen Befällen, außer qEB keine weiteren extranodalen Befälle

Organ/ Organsystem	außer qEB weitere extranodale Befälle
Skelett	24
GIT	15
NNH	9
NHH	7
Orbita	2
Mundraum	5
Zunge	2
Speicheldrüsen	2
Schilddrüse	1

Tab. 28: Patienten mit qEB in o.g Organ/ Organsystem und weiteren extranodalen Befällen

10 Danksagung

Die Entstehung dieser Arbeit wäre ohne folgende Personen nicht möglich gewesen. An dieser Stelle möchte ich all denen danken, die diese Arbeit ermöglicht und mich auf vielfältige Weise unterstützt haben:

- Herrn Prof. Dr. med. Christian Rübe und Herrn Dr. med. Jochen Fleckenstein für die Bereitstellung des Themas, die wissenschaftliche Unterstützung und die erstklassige Betreuung bei der Anfertigung dieser Arbeit
- Herrn Prof. Dr. med. Michael Pfreundschuh und der DSHNHL für die Bereitstellung des Datensatzes der RICOVER-60-Studie
- Frau Dr. Marita Ziepert und Frau Dipl.-Math. Samira Zeynalova für die Beratung und Unterstützung bei den statistischen Auswertungen zur RICOVER-60-Studie
- Allen radioonkologischen Kliniken und Praxen, die sich an der „Erhebung zur Strahlentherapie aggressiver NHL“ beteiligt haben
- Frau Judith Stoll für die Hilfe beim Einpflegen der Ergebnisse der „Erhebung zur Strahlentherapie aggressiver NHL“ in SPSS
- Frau Rita Both, Frau Elisabeth Both und Frau Monika Steinlehner für das Korrekturlesen dieser Arbeit

Nicht zuletzt möchte ich an dieser Stelle von ganzem Herzen meinen Eltern danken, die mich auf meinem bisherigen Lebensweg sowie bei der Verwirklichung privater und beruflicher Ziele jederzeit in höchstem Maße unterstützt und gefördert haben und mir eine gute Bildung als Grundstein für meinen beruflichen Werdegang ermöglicht haben. Ebenso gebührt ein großer Dank meinen Großeltern, meinem Bruder Jochen und Daniel Gard für die moralische und tatkräftige Unterstützung, nicht nur bei der Anfertigung dieser Arbeit.

11 Lebenslauf

Name:	Eva Annabelle Both
Anschrift:	Wolliner Str. 64, 10435 Berlin
Geburtsdatum und -ort:	08.05.1982 in St. Wendel
Familienstand:	ledig
Religion:	römisch-katholisch
Schule	
2001	Allgemeine Hochschulreife, Cusanuns-Gymnasium St. Wendel
Studium	
10/2002 -11/2008	Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes
08/2004	Ärztliche Vorprüfung
11/2008	Staatsexamen
Beruflicher Werdegang	
01/2002	Übernahme in die Laufbahn der Sanitätsoffizieranwärter der Bundeswehr
01/2002 -09/2002	Grundausbildung im Sanitätsregiment 5 in Rennerod, Offizierlehrgang an der Sanitätsakademie der Bundeswehr in München
seit 03/2009	Assistenzärztin in der Abteilung für Allgemein- , Viszeral- und Thoraxchirurgie am Bundeswehrkrankenhaus in Berlin
Hobbies	Classic Taekwondo, Skifahren, Querflöte spielen