

**Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. M. Flentje

**Das follikuläre Non-Hodgkin-Lymphom
Retrospektive Analyse aus einer strahlentherapeutischen Klinik**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg**

**Vorgelegt von
Jörg Stommel
aus Koblenz**

Würzburg, November 2004

Referent: Prof. Dr. med. M. Flentje

Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. F. Weissinger

Dekan: Prof. Dr. med. G. Ertl

Tag der mündlichen Prüfung: 24. Mai 2005

Der Promovend ist Arzt

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Historisches und Definition	1
1.2 Epidemiologie	2
1.3 Ätiologie.....	3
1.4 Allgemeine Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome	5
1.4.1 Aktuelle Klassifikation der malignen Lymphome	5
1.4.2 Historischer Abriß der Lymphomklassifikation	5
1.4.3 Äquivalente des folliculären Lymphoms in den unterschiedlichen Klassifikationen	10
1.4.4 Historischer Überblick über die Lymphomklassifikation	11
1.4.5 Überblick über die unterschiedlichen Klassifikationen.....	12
1.5 Histopathologie des folliculären Lymphoms.....	14
1.6 Klinische Stadieneinteilung.....	15
1.7 Klinische Symptome und Staging	17
1.8 Prognostische Faktoren.....	19
1.9 Bestrahlungsplanung und Bestrahlungstechniken	20
1.9.1 Historischer Überblick über die Radiotherapie von Lymphomen, Bestrahlungsplanung und Durchführung.....	20
1.9.2 Bestrahlungstechniken.....	22
1.10 Therapie	26
1.10.1 Therapie der Stadien I, II und III A	26
1.10.2 Therapie der fortgeschrittenen Stadien III und IV.....	26
1.10.3 Therapie bei NHL-Rezidiv bzw. palliativer Situation.....	28
1.10.4 Neue therapeutische Perspektiven	29
1.10.5 Nebenwirkungen der Strahlentherapie.....	30

1.11 Fragestellung	32
2. Material und Methoden	33
2.1 Methoden.....	33
2.2 Material.....	36
2.3 Befallsmuster bei Primärmanifestation	40
2.4 Therapie	42
2.4.1 Bestrahlung.....	42
2.4.2 Chemotherapie.....	45
3. Ergebnisse	46
3.1 Überleben aller Patienten	46
3.2 Univariate Analyse des Primärtumors: Einfluss von prognostischen Faktoren auf die Überlebenszeit.....	47
3.2.1 Geschlecht	47
3.2.2 Alter.....	48
3.2.3 Stadium.....	49
3.2.4 A/B-Symptomatik	50
3.2.5 Befallsmuster: supra- und infradiaphragmaler nodaler Befall.....	51
3.2.6 Bulk-Lymphknoten	52
3.2.7 Extranodaler Befall.....	53
3.2.8 Knochenmarkbefall	54
3.2.9 Laborwerte	55
3.2.10 Modifizierter Karnofsky-Index.....	56
3.3 Multivariate Analyse des Primärtumors: Einfluss von prognostischen Faktoren auf die Überlebenszeit.....	56
3.4 Tabelle 13: Zusammenfassung der Prognosefaktoren mit ihrem Einfluss auf die Überlebensrate	57
3.5 Korrelation des Primärtumorbefalls untereinander	58

3.6 Korrelation der Stadien mit der B-Symptomatik.....	60
3.7 Therapieform in Abhängigkeit vom Stadium.....	60
3.8 Überleben in Abhängigkeit von der Therapieform	61
3.9 Überleben in Abhängigkeit von der Ausdehnung des Bestrahlungsfeldes.....	62
3.10 Nebenwirkungen der Strahlentherapie	64
3.10.1 Akute Nebenwirkungen der Strahlentherapie des Primärtumors	64
3.10.2 Langzeitfolgen der Strahlentherapie insgesamt.....	65
3.11 Remissionsgrad des Primärtumors in Abhängigkeit vom Stadium	66
3.12 Remissionsgrad des Primärtumors in Abhängigkeit von der Therapie	67
3.13 Rezidivfreiheit aller Patienten	68
3.14 Univariate Analyse des 1. Rezidives: Einfluss von prognostischen Faktoren auf das rezidivfreie Intervall.....	69
3.14.1 Geschlecht.....	69
3.14.2 Alter.....	70
3.14.3 Primärtumorstadium.....	71
3.14.4 A/B-Symptomatik	72
3.14.5 Befallsmuster: supra- und infradiaphragmaler nodaler Befall.....	73
3.14.6 Bulk-Lymphknoten	74
3.14.7 Extranodaler Befall.....	75
3.14.8 Knochenmarkbefall	76
3.15 Multivariate Analyse des 1. Rezidives: Einfluss von prognostischen Faktoren auf das rezidivfreie Intervall.....	76
3.16 Tabelle 20: Zusammenfassung der Prognosefaktoren mit ihrem Einfluss auf das rezidivfreie Intervall.....	77
3.17 Befallsmuster des 1. Rezidives.....	78
3.18 Befallsmuster des 1. Rezidives in Abhängigkeit vom Bestrahlungsfeld.....	80

3.19 Rezidivlage in Abhängigkeit vom Bestrahlungsfeld	82
3.20 Korrelation des Rezidivbefalls untereinander	82
3.21 Korrelation des Primärtumorbefalls mit dem Befallsmuster des 1. Rezidives ...	84
3.22 Analyse des 1. Rezidives.....	86
3.23 Rezidivaufreten in Abhängigkeit vom Primärtumorstadium	87
3.24 Rezidivaufreten in Abhängigkeit von der Therapie	88
3.25 Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit von der Therapieform.....	89
3.26 Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit von der Ausdehnung des Bestrahlungsfeldes	90
3.27 Therapie des 1. Rezidives	91
3.27.1 <i>Bestrahlung</i>	91
3.27.2 <i>Chemotherapie</i>	94
3.28 Nebenwirkungen der Strahlentherapie des 1. Rezidives	94
3.29 Remissionsgrad des 1. Rezidives in Abhängigkeit von der Therapie	94
3.30 Analyse der weiteren Rezidive	95
4. Diskussion	96
4.1 Patientencharakteristik	96
4.1.1 <i>Alter und Geschlecht</i>	96
4.1.2 <i>Stadium</i>	96
4.1.3 <i>Klinische Symptome und Befallsmuster</i>	97
4.2 Gesamtüberleben	98
4.3 Analyse des Primärtumors: Einfluss von prognostischen Faktoren auf die Überlebensrate	100
4.3.1 <i>Geschlecht</i>	100
4.3.2 <i>Alter</i>	101

4.3.3 Stadium.....	101
4.3.4 A/B-Symptomatik	102
4.3.5 Befallsmuster	102
4.3.6 Bulk-Lymphknoten	103
4.3.7 Extranodaler Befall.....	103
4.3.8 Laborwerte	104
4.3.9 Karnofsky-Index	104
4.4 Einfluss der Therapieform auf das Überleben	105
4.4.1 Radiotherapie versus Radiotherapie und Chemotherapie.....	105
4.4.2 Bestrahlungsart.....	105
4.4.3 Nebenwirkungen der Strahlentherapie.....	106
4.4.4 Remissionsgrad	107
4.5 Analyse des 1. Rezidives.....	108
4.5.1 Befallsmuster in Abhängigkeit vom Primärbefall und Bestrahlungsfeld.....	108
4.5.2 Bestrahlungsdosis.....	109
4.6 Analyse des 1. Rezidives: Einfluss von prognostischen Faktoren auf das rezidivfreie Intervall.....	110
4.6.1 Geschlecht	110
4.6.2 Alter.....	110
4.6.3 Stadium.....	111
4.6.4 A/B-Symptomatik	111
4.6.5 Verteilungsmuster	112
4.6.6 Bulk-Lymphknoten	112
4.6.7 Extranodaler Befall.....	113
4.7 Einfluss der Therapieform auf das rezidivfreie Intervall	113
4.7.1 Radiotherapie versus Radiotherapie und Chemotherapie.....	113
4.7.2 Bestrahlungsart.....	114
5. Zusammenfassung.....	115
6. Anhang	118

6.1 Anschreiben an die Hausärzte.....	118
6.2 Anschreiben an die Einwohnermeldeämter	120
6.3 Auswertungsbogen	121
6.4 Modifizierter Karnofsky-Index	125
6.5 Nebenwirkungen nach der Weltgesundheitsorganisation (WHO).....	125
7. Literaturverzeichnis	126

1. Einleitung

1.1 Historisches und Definition

Ende des 19. Jahrhunderts wurden erste Beobachtungen über Lymphome mit hyperplastischen Lymphfollikeln von Becker und Le Count gemacht. 1924 beschrieben Brill und 1927 Symmers unabhängig voneinander das „großfollikuläre Lymphom“. Dabei beschrieben sie ein heterogenes Krankengut, da reaktive Follikelhyperplasien eingeschlossen waren. 1964/67 bezeichnete Lennert dieses Lymphom als „zentroblastisch-zentrozytisch“, da nach seinen Beobachtungen der Tumor von größeren und kleineren Keimzentrumszellen gebildet wurde [1]. Als „zentroblastisch-zentrozytisches Lymphom“ wurde es dann auch in die 1974 veröffentlichte Kiel-Klassifikation aufgenommen.

In der vorliegenden Arbeit richtet sich die Terminologie jedoch nach der neuen WHO-Klassifikation der malignen Lymphome von 1998, in der es als „follikuläres Lymphom“ bezeichnet wird.

Das follikuläre Lymphom gehört zu der heterogenen Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL). In dieser werden maligne Lymphome zusammengefasst, die sich in ihrer klinischen Symptomatik, der Histologie und der Prognose stark unterscheiden [2].

Maligne Lymphome leiten sich von hämatopoetischen Vorläuferzellen unterschiedlichen Differenzierungsgrades ab [3,4]. Sie können entsprechend ihrer Ursprungszelle in B-Zell-Neoplasien, T-Zell- inklusive Natürliche-Killerzell-Neoplasien und Hodgkin-Lymphome unterteilt werden, was dem Grundprinzip der neuen WHO-Klassifikation entspricht. Die meisten NHL leiten sich von B-Zellen ab [5].

Auch das follikuläre Lymphom ist eine maligne klonale Proliferation von reifen peripheren B-Zellen, die von Keimzentren in Lymphknoten abstammen. Im histologischen Präparat finden sich neben normalen Zellen zwei neoplastische Zelltypen: die kleineren Zentrozyten und die größeren Zentroblasten.

Wie beim Hodgkin-Lymphom wird von einer unifokalen Krankheitsentstehung ausgegangen [6], jedoch bleiben NHL wesentlich kürzer regional begrenzt. Die Dissemination erfolgt lymphogen, hämatogen und direkt invasiv in benachbarte Organe und erscheint vom Ausbreitungsmuster verstreuter als das eher kontinuierlich entlang der Lymphwege expandierende Hodgkin-Lymphom [7].

Der natürliche Verlauf des indolenten folliculären Lymphoms ist – bei individuellen Unterschieden – langsam progredient. Während die niedrigen Stadien als potenziell heilbar angesehen werden, kann in den höheren Stadien keine befriedigende Verlängerung der Überlebenszeit erreicht werden. So ist der Verlauf bei generalisierter Krankheit durch zahlreiche Rezidive und letztendlichem Tod durch das NHL gekennzeichnet [8].

Die mediane Überlebenszeit beträgt 5-8 Jahre nach Primärdiagnosestellung und bis zu fünf Jahre nach Rezidivaufreten [9,10,11,12].

1.2 Epidemiologie

Weltweit sind etwa 20-30% aller Non-Hodgkin-Lymphome folliculäre Lymphome [3]. Zusammen mit dem großzelligen B-Zell-Lymphom macht es mehr als die Hälfte aller NHL aus [13]. Bei genauer Betrachtung fällt jedoch auf, dass die Häufigkeit des Auftretens regional sehr stark variiert. So sind in Fernost nur etwa 3–13% der NHL vom folliculären Typ, in den Vereinigten Staaten von Amerika und in Europa sind es 35–40% [14,15,16].

In Würzburg und Göttingen wurden 18% von 203 untersuchten NHL-Fällen als folliculäres Lymphom diagnostiziert. Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom war mit 30% am häufigsten vertreten [17].

Analogien zu unterschiedlichen geographischen Häufungen finden sich auch bei anderen Lymphomtypen: das Burkitt-Lymphom ist endemisch in Zentralafrika, die adulte T-Zell-Leukämie kommt besonders häufig in Japan und der Karibik vor [6,15,16]. Diese Beobachtungen erlauben wichtige Rückschlüsse hinsichtlich der Pathogenese der unterschiedlichen Lymphome.

Die Inzidenz aller Non-Hodgkin-Lymphome ist in den letzten Jahren kontinuierlich angestiegen [4,18,19,20,21]. In den USA berichtet die „American Cancer Society“ von einem Anstieg von 50% zwischen 1973 und 1987 [15,22]. Neben einer Zunahme bei jungen Männern mit der erworbenen Immunschwäche AIDS, die das Auftreten von NHL begünstigt, stellt man auch eine Zunahme der Patientenzahl über 65 Jahren fest [15,22]. Mit zunehmendem Alter steigt auch die Inzidenz der NHL [15]. Männer erkranken häufiger als Frauen an NHL, und auch die weiße Rasse hat ein erhöhtes Erkrankungsrisiko gegenüber Farbigen [4,15,21].

Das folliculäre Lymphom betrifft jedoch Männer und Frauen ungefähr gleich häufig [15,23].

Weltweit beträgt die Inzidenz derzeit 13-15 Fälle pro 100.000 Einwohner pro Jahr; vor vierzig Jahren lag sie noch bei 5-7/100.000/Jahr [20]. Damit erkranken pro Jahr wesentlich mehr Patienten am folliculären Lymphom als am Hodgkin-Lymphom (Inzidenz global ca. 3/100.000/Jahr) [4,24]. In Deutschland wird von einer Inzidenz des folliculären Lymphoms von 7-10/100.000/Jahr, also 6.000-8.000 neuen Fällen pro Jahr, ausgegangen [9].

Epidemiologische Untersuchungen scheinen die Vermutung zu bestärken, dass für die gestiegene Inzidenz vor allem exogene Faktoren wie Exposition gegenüber Chemikalien verantwortlich sein dürften [10,20].

1.3 Ätiologie

Eine einheitliche Ursache der verschiedenen NHL ist bis heute nicht bekannt. Neben genetischen Faktoren, erworbenen und kongenitalen Immundefekten und Autoimmunerkrankungen werden auch infektiöse Agentien, Chemikalien und physikalische Einwirkungen für die Entstehung der Non-Hodgkin-Lymphome verantwortlich gemacht [15].

Bei 85-90% aller folliculären Lymphome lässt sich die Translokation t(14;18) nachweisen [14,24,25,26,27]. Durch diese Translokation wird der BCL-2 Locus von

Chromosom 18 neben die Schwereketten-Immunglobulin-Joining-Region von Chromosom 14 transloziert. Dies führt zu einer Überexpression des BCL-2-Gens [14]. BCL-2 ist ein Protoonkogen und verhindert den programmierten Zelltod. Nach einem Erklärungsmodell entsteht durch die Translokation eine langlebige B-Zelle, die durch Antigenstimulation klonal expandiert [18]. Weitere Antigenstimulation oder Mutation anderer Onkogene führen zum B-Zell-Tumor. Nach neueren Erkenntnissen reicht eine t(14;18) Translokation alleine jedoch nicht zur Tumorentstehung aus, da sich diese Translokation auch bei Gesunden nachweisen lässt [18,23]. Sie wird vielmehr als Vorstufe („first step“) einer Transformation von einer Keimzentrums-B-Zelle in ein malignes Lymphom angesehen [8].

Die Überexpression des BCL-2-Gens wird neben der Hemmung der Apoptose mit einer gesteigerten Resistenz gegenüber Zytostatika und Kortikosteroiden assoziiert [8,20]. Dies könnte eine Erklärung für die begrenzte Wirksamkeit der Chemotherapie sein.

In Studien wird erforscht, ob der Nachweis der t(14;18) Translokation im Blut durch PCR (Polymerase Chain Reaction) bei Patienten prognostische Vorhersagen bzw. Aussagen über den Therapieerfolg zulässt [27,28].

Neben genetischen Ursachen ließen sich auch externe Umwelteinflüsse feststellen, die im Zusammenhang mit der Entwicklung von verschiedenen NHL stehen. In einer Studie von Y. Mao et al. konnte ein Zusammenhang zwischen Chemikalien-Exposition (u.a. Pestizide, Herbizide, Schmieröl, Holzstaub) und dem Vorkommen von NHL gezeigt werden [19]. Bei kanadischen Farmern bestand mit steigender Exposition ein erhöhtes Erkrankungsrisiko an NHL [19].

Blair et al. beobachteten 1992 einen Zusammenhang zwischen der Verwendung von Öl und Schmierfetten und dem Auftreten von follikulären Lymphomen [19].

Auch durch die ärztliche Behandlung selbst kann ein erhöhtes NHL-Risiko entstehen. Chemo- und Radiotherapie alleine bzw. ihre Kombination z.B. bei der Behandlung des Hodgkin-Lymphoms können ein Zweitlymphom hervorrufen [15].

Wie bei angeborenen bzw. erworbenen Immundefekten erhöht die immunsuppressive Therapie z.B. nach Organtransplantationen das Risiko, an einem NHL zu erkranken. So entwickeln bis zu 2% aller Nierentransplantierten und 5% aller Herztransplantierten ein NHL [15].

Sowohl das Humane T-Zell-Leukämie-Virus (HTLV-1) als auch das Epstein-Barr-Virus (EBV) stehen im Zusammenhang mit der Entwicklung von NHL [15]. EBV wird mit dem vor allem in Afrika vorkommenden Burkitt-Lymphom assoziiert. Das Humane T-Zell-Leukämie-Virus (HTLV-1), das durch Blut/Blutprodukte und ungeschützten Geschlechtsverkehr übertragen werden kann, verursacht die gleichnamige Krankheit. Das Bakterium *Helicobacter pylori* wird mit dem Auftreten von MALT-Lymphomen (mucosa-associated lymphoid tissue) in Verbindung gebracht [15,29].

1.4 Allgemeine Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome

1.4.1 Aktuelle Klassifikation der malignen Lymphome

Im Oktober 1997 wurde von der Weltgesundheitsorganisation WHO eine neue Klassifikation der malignen Lymphome vorgelegt. Sie wurde weltweit akzeptiert und beendete somit das Nebeneinander von verschiedenen konkurrierenden Einteilungssystemen. Seitdem werden maligne Lymphome zum ersten Mal einheitlich klassifiziert, wodurch die zuvor unzureichende Vergleichbarkeit klinischer Studien und die Einschränkungen bei der internationalen Zusammenarbeit auf diesem Gebiet aufgehoben werden konnten [30,31,32].

1.4.2 Historischer Abriß der Lymphomklassifikation

1966 wurde von Henry **Rappaport** der Versuch unternommen, Lymphome einem Klassifikationssystem zuzuführen [30,32]. Diese Klassifikation orientierte sich aber nicht an der grundlegend neuen Erkenntnis der verschiedenen Lymphozytenreihen, sondern an der Morphologie der Lymphome. Kriterien waren die Zellgröße (groß/histiozytär bzw. klein/lymphozytär) und das Erscheinungsbild (gut differenziert versus schlecht differenziert). Als drittes morphologisches Kriterium wurde das

Wachstumsmuster herangezogen (nodulär oder diffus), da Rappaport davon ausging, dass jedes Lymphom entweder diffus oder nodulär wachsen könnte.

Die Rappaportsche Klassifikation wurde vor allem in Amerika und im englischsprachigen Raum populär. Ihre Stärke war die gute Übereinstimmung zwischen den aufgeführten morphologischen Kriterien und dem klinischen Verlauf [30]. Ihre Schwäche war allerdings die fehlende wissenschaftliche Basis. Vielmehr hielt Rappaport an der Vorstellung fest, dass nur Gewebsmakrophagen (Histiozyten) zu einer Blastentransformation fähig seien und dass deshalb alle großzelligen Lymphome von Histiozyten abzuleiten seien [32].

Dies änderte sich 1974 mit der Veröffentlichung der **Kiel-Klassifikation** durch Karl Lennert und Mitarbeiter. Die Kieler Arbeitsgruppe konnte durch verschiedene Versuche den Nachweis der Abstammung der Neoplasien von Zellen des lymphatischen Systems erbringen und somit Rappaports These widerlegen [32]. Dies führte dazu, dass erstmals Lymphome entsprechend ihrer nicht-neoplastischen Vorläuferzellen klassifiziert wurden [30,33]. Zusätzlich wurden niedrigmaligne und hochmaligne Lymphomtypen unterschieden. Dazu wurde die Zellqualität („Zyten“ oder „Blasten“) und die Wachstumsdynamik herangezogen und nicht Überlebensraten [6,34]. Dennoch ließ die Unterteilung in Malignitätsgrade prognostische Vorhersagen zu [35,36,37]. Die Kiel-Klassifikation berücksichtigte sowohl die Physiologie als auch die Zytologie von Lymphomen und wurde zur führenden Klassifikation in Europa.

Die von **Lukes und Collins** etwa gleichzeitig vorgelegte Klassifikation bezog sich wie die Kiel-Klassifikation auf die lymphatischen Vorläuferzellen [30,38]. So wurde eine Differenzierung in Neoplasien des T-, des B-, des undefinierten und des histiozytischen Zelltyps vorgenommen [6,38]. Die morphologische Deskription legte den Schwerpunkt auf die Zellkerne, die in runde („non-cleaved“) oder eingebuchtete („cleaved“) und gewundene („convoluted“) bzw. nichtgewundene („non-convoluted“) Kerne unterteilt wurden.

Darüber hinaus wurden noch weitere Klassifikationsvorschläge publiziert, die sich aber nicht durchsetzen konnten und keine wesentliche Bedeutung erlangten [30].

Hierzu gehören u.a. der von der WHO 1976 vorgelegte Einteilungsvorschlag, die „Dorfmann Classification“ und die „British National Lymphoma Investigation Classification“ [6].

Somit gab es Mitte der 70er Jahre des letzten Jahrhunderts mehrere auf unterschiedlichen Prinzipien basierende Einteilungssysteme. Trotz dieser unbefriedigenden Situation konnten sich die beteiligten Pathologen nicht auf eine Vereinheitlichung verständigen. Zudem war kein Einteilungskonzept dem anderen überlegen, wie eine vom „National Cancer Institute“ der USA geförderte Studie zeigte [30,33,39,40]. Die Rate der Reproduzierbarkeit betrug bei allen Klassifikationen unbefriedigende 21-65% [32]. Als Konsequenz erarbeiteten amerikanische Hämatologen, Onkologen und Pathologen 1982 eine neue Klassifikation.

Die **„Working Formulation of Non-Hodgkin’s Lymphomas for Clinical Usage“** war jedoch keine grundsätzliche Neuerung, sondern eine enge Anlehnung an die Rappaport-Klassifikation [30,33,36]. Wie ihr Name suggeriert wurde die Working Formulation nicht als eigenständiges Klassifikationsschema konzipiert, sondern als Vermittler zwischen den verschiedenen gebräuchlichen Schemata [6,32,33,34].

So wurde zusätzlich zu den oben beschriebenen drei morphologischen Kriterien von Rappaport (Zellgröße, Erscheinungsbild, Wachstumsmuster) als viertes Kriterium die Zellkernform eingeschlossen („cleaved“ oder „non-cleaved“), die schon Lukes und Collins als Einteilungsprinzip verwendet hatten. Die Terminologie von Rappaport, der ja noch von Histiocyten als Vorläuferzellen der Lymphome ausgegangen war, wurde ersetzt: statt „histiozytär“ wurde der Terminus „großzellig“ verwendet. Es wurden nun drei Lymphomgruppen unterschieden („low-grade“, „intermediate-grade“ und „high-grade“), die prognostische Aussagen erlauben sollten. Die Zuordnung in diese drei Gruppen basierte auf Überlebensdaten von behandelten Patienten zwischen 1960 und 1970, obwohl durch unterschiedliche Behandlungsstrategien und Fortschritte in der Therapie erheblich veränderte Überlebenszeiten erreicht werden konnten. In der Working Formulation wurden biologisch zusammengehörende Lymphomentitäten teilweise unterteilt und heterogene Erkrankungen zu Einheiten zusammengefasst [6]. Trotz dieser unbestreitbaren Schwächen hinsichtlich der Nichtberücksichtigung der Erkenntnisse der Physiologie der lymphatischen Zellen wurde die Working Formulation in den USA schnell populär. Dies lässt sich dadurch erklären, dass nun

einfach anzuwendende Therapiepläne für den Kliniker vorlagen [33]. H. Stein et al. vertreten sogar die Auffassung, dass Bequemlichkeit der Hauptgrund für die rasche Akzeptanz in den USA war [32].

1988 wurde die in Europa weit verbreitete **Kiel-Klassifikation** aktualisiert und neu abgegrenzte Lymphomtypen eingeschlossen.

Somit standen sich zwei international anerkannte Klassifikationen gegenüber, die jedoch nicht kompatibel waren, da sie auf verschiedenen Konzepten aufbauten, unterschiedliche Lymphomentitäten abgrenzten, definierten und gradierten und zudem eigene Terminologien benutzten [32]. Das Problem der Übersetzbarkeit zwischen den verschiedenen Klassifikationen und die mangelnde Reproduzierbarkeit unter Pathologen behinderte weiterhin die internationale Zusammenarbeit [36,40].

Zur Behebung dieser Situation wurde 1990 die „International Lymphoma Study Group“ (ILSG) von Peter Isaacson aus Großbritannien und von Harald Stein aus Deutschland gegründet. Hämatopathologen aus den Vereinigten Staaten, Europa und Hongkong erarbeiteten einen neuen Klassifikationsvorschlag, der 1994 als **R.E.A.L.-Klassifikation** („Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms“) vorgestellt wurde. Die R.E.A.L.-Klassifikation unterschied nun gemäß der Physiologie der Vorläuferzellen drei Hauptgruppen: B-Zell-Lymphome, T-Zell/Natürliche Killerzell-Lymphome und Hodgkin-Lymphome [15]. Die B- und T-Zell-Neoplasien wurden nach dem Reifegrad ihrer Herkunftszellen untergliedert. So wurden Vorläufer-B-Zell- und Vorläufer-T-Zell-Lymphome (auch lymphoblastische Lymphome genannt) von reifen peripheren B- und T-Zell-Lymphomen differenziert. Sowohl Lymphome als auch die leukämischen Varianten wurden in die Klassifikation aufgenommen, da sie als verschiedene Varianten der selben Neoplasie angesehen wurden [15].

Die R.E.A.L.-Klassifikation stellte insofern ein vollkommen neues Einteilungsprinzip dar, als dass alle vorhandenen Informationen zur Einteilung herangezogen wurden [13,33]. Nun wurden klinische Daten, die Morphologie, der Immunphänotyp der Tumorzellen und genetische Veränderungen berücksichtigt, wobei keines der Merkmale als „Goldstandard“ herausgehoben wurde [13]. Vielmehr variierte die Wichtigkeit der einzelnen Merkmale zwischen den verschiedenen Lymphomtypen. So ist

z.B. beim follikulären Lymphom nach wie vor die Histologie entscheidend zur Diagnosefindung, wohingegen bei anderen Lymphomtypen wie beim Mantelzell-Lymphom oder beim Burkitt-Lymphom die Immunphänotypisierung entscheidende Informationen liefert. Die Erkenntnis, dass kein Merkmal alleine alle lymphatischen Neoplasien definieren kann, stellte ein neues Paradigma in der Lymphomklassifikation dar [13,33,34]. Die aufgeführten Merkmale fanden außerdem nur Berücksichtigung, wenn unter den 19 Mitgliedern der „International Lymphoma Study Group“ Konsens über deren Reproduzierbarkeit herrschte. Zusätzlich wurde die Reproduzierbarkeit der R.E.A.L.-Klassifikation durch eine Studie von J. Armitage und Mitarbeitern überprüft [41]. Diese von der ILSG unabhängigen Pathologen von neun Einrichtungen in acht Ländern untersuchten in einer retrospektiven Studie 1378 Non-Hodgkin-Lymphom-Fälle. In Deutschland nahm neben der Universität Göttingen auch das Pathologische Institut der Universität Würzburg teil. Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass für die häufigsten Lymphomtypen eine diagnostische Reproduzierbarkeit unter den teilnehmenden Pathologen von über 85% erreicht werden konnte [13,33,41].

Da mit der R.E.A.L.-Klassifikation die erste einheitliche transatlantische Lymphomklassifikation vorlag, schlug die WHO 1994 der ILSG vor, den gefundenen Konsens auf eine breitere weltweite Basis zu stellen. Dazu wurden zehn Komitees mit insgesamt 52 Experten aus der ganzen Welt gegründet. Im November 1997 wurde ihr Vorschlag einem 36köpfigen „Clinical Advisory Board“ vorgestellt, was die klinische Anwendbarkeit gewährleisten sollte. Bei diesem Treffen im Airlie House in Virginia wurde das Ergebnis einstimmig angenommen [30,42].

Die neue **WHO-Klassifikation von 1998** stellt eine modifizierte R.E.A.L.-Klassifikation einschließlich neuer Daten seit 1994 dar [30,33].

Einige geringfügige Veränderungen gibt es in der Terminologie: so wird z.B. „follicle center lymphoma“ durch den häufiger gebrauchten Terminus „follicular lymphoma“ ersetzt. Auch wird vorgeschlagen, „Hodgkin’s Disease“ gegen „Hodgkin Lymphoma“ auszutauschen. Vormalig provisorisch in die R.E.A.L.-Klassifikation aufgenommene Lymphomtypen wurden - wie neue Lymphomtypen auch - als eigenständige Entitäten aufgenommen.

Einteilungsprinzip ist die Erkenntnis, dass Lymphome kein einheitliches Krankheitsbild darstellen, sondern vielmehr als verschiedene Krankheiten mit jeweils unterschiedlichen spezifischen Merkmalen angesehen werden.

1.4.3 Äquivalente des folliculären Lymphoms in den unterschiedlichen Klassifikationen

Da die verschiedenen Einteilungssysteme auf unterschiedlichen Prinzipien aufbauen, ist eine direkte „Übersetzung“ problematisch. Im folgenden sind die in der Literatur beschriebenen Termini der einzelnen Klassifikationen aufgelistet, die mit der Histologie des folliculären Lymphoms vergleichbar sind [15,43].

Rappaport-Klassifikation: nodular or diffuse; lymphocytic poorly differentiated; mixed lymphocytic-histiocytic; histiocytic

Kiel-Klassifikation: zentroblastisch-zentrozytisch folliculär, folliculär und diffus, diffus, mit oder ohne Sklerose

Klassifikation von Lukes und Collins: follicular, diffuse, follicular and diffuse, and with or without sclerosis; small cleaved follicular center cell (FCC); large cleaved FCC; small non-cleaved FCC; large non-cleaved FCC

Working Formulation: follicular, predominantly small cleaved cell (B); follicular, mixed small cleaved and large cell (C); follicular, predominantly large cell (D); diffuse, mixed, small and large cell (F); diffuse, large cell (G)

R.E.A.L.-Klassifikation: follicle center lymphoma (grades I, II and III)

Neue WHO-Klassifikation: follicular lymphoma (grades I, II and III)

1.4.4 Historischer Überblick über die Lymphomklassifikation

1832	Hodgkin beschreibt die nach ihm benannte Krankheit
1863	Billroth führt den Begriff „maligne Lymphome“ ein
1925/27	Brill und Symmers beschreiben das folliculäre Lymphom
1958	Burkitt beschreibt das Burkitt-Lymphom
1966	Entdeckung der Existenz von B- und T-Zellen
	Rappaport-Klassifikation
1974	Kiel-Klassifikation
	Klassifikation von Lukes und Collins
1982	Working Formulation
1988	Aktualisierung der Kiel-Klassifikation
1994	R.E.A.L.-Klassifikation
1998	Neue WHO-Klassifikation

1.4.5 Überblick über die unterschiedlichen Klassifikationen

Tabelle 1: Kiel-Klassifikation, aktualisierte Version 1988 [44]

B-Zell-Typ	T-Zell-Typ
niedrigmaligne NHL	
lymphozytisch chronische lymphatische Leukämie (B-CLL) Prolymphozytenleukämie (B-PLL) Haarzell-Leukämie lymphoplasmozytisch-zytoid LP-Immunozytom (LP-IC) plasmazytisch zentroblastisch-zentrozytisch (CB-CC) follikulär ± diffus diffus ± Sklerose zentrozytisch (CC)	lymphozytisch chronische lymphatische Leukämie (T-CLL) Prolymphozytenleukämie (T-PLL) kleinzellig-zerebriform Mucosis fungoides Sézary-Syndrom lymphoepitheloid Lennert's Lymphom angioimmunoblastisch (AILD; Lymphogranulomatosis X, LgX) T-Zonen-Lymphom pleomorph, kleinzellig
hochmaligne NHL	
zentroblastisch (CB) immunoblastisch (IB) großzellig-anaplastisch (Ki1+) Burkitt lymphoblastisch (LB)	pleomorph, mittelgroß- und großzellig (HTLV1) immunoblastisch (IB) großzellig-anaplastisch (Ki1+) lymphoblastisch (LB)

Tabelle 2: Working Formulation 1982 [34]

Low-grade
A Malignant lymphoma, small lymphocytic (CLL type; plasmacytoid) B Malignant lymphoma, follicular, predominantly small cleaved cell C Malignant lymphoma, follicular, mixed small cleaved and large cell
Intermediate-grade
D Malignant lymphoma, follicular, predominantly large cell E Malignant lymphoma, diffuse, small cleaved cell F Malignant lymphoma, diffuse, mixed small and large cell G Malignant lymphoma, diffuse, large cell
High-grade
H Malignant lymphoma, large cell immunoblastic I Malignant lymphoma, lymphoblastic J Malignant lymphoma, small non-cleaved cell (Burkitt or non-Burkitt)

Tabelle 3: WHO-Klassifikation 1998 [33]

B-cell neoplasms

Precursor B-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma
 Mature B-cell neoplasms
 B-cell chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma
 B-cell prolymphocytic leukemia
 Lymphoplasmacytic lymphoma (*lymphoplasmacytoid lymphoma*)
 Mantle-cell lymphoma
 Follicular lymphoma (*follicle center lymphoma*)
 Marginal Zone B-cell Lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) type
 Nodal marginal zone lymphoma ± monocytoid B-cells
 Splenic marginal zone B-cell lymphoma
 Hairy-cell leukemia
 Diffuse large B-cell-lymphoma
 Burkitt lymphoma
 Plasmacytoma
 Plasma cell myeloma

T-cell neoplasms

Precursor T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma
 Mature T-cell and NK-cell neoplasms
 T-cell prolymphocytic leukemia
 T-cell large granular lymphocytic leukemia
 NK-cell leukemia
 Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal-type (*angiocentric lymphoma*)
 Mycosis fungoides
 Sézary syndrome
 Angioimmunoblastic T-cell-lymphoma
 Peripheral T-cell-lymphoma
 Adult T-cell leukemia/lymphoma (HTLV1+)
 Systemic anaplastic large-cell-lymphoma (T- and null-cell types)
 Primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma
 Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
 Enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma
 Hepatosplenic γ/δ T-cell lymphoma

Hodgkin lymphoma (Hodgkin's disease)

Nodular lymphocyte predominance Hodgkin lymphoma
 Classical Hodgkin lymphoma
 Hodgkin lymphoma, nodular sclerosis (grades I and II)
 Classical Hodgkin lymphoma, lymphocyte-rich
 Hodgkin lymphoma, mixed cellularity
 Hodgkin lymphoma, lymphocytic depletion

Die kursiv gedruckten Termini entsprechen den Ausdrücken der R.E.A.L.-Klassifikation

1.5 Histopathologie des folliculären Lymphoms

Das folliculäre Lymphom ahmt sowohl in seiner Zytologie als auch in seinem Wachstumsmuster Keimzentren nach. Diese folliculäre Differenzierung lässt sich in ca. 50–70% der untersuchten Lymphknoten nachweisen [45]. Durch die Neubildung von Keimzentren in Rinde und Mark erscheint die Lymphknotenarchitektur zerstört. An neoplastischen Zellen überwiegen typischerweise die kleineren Zentrozyten mit unregelmäßigen, oft eingekerbten Zellkernen [15]. Die größeren Zentroblasten fallen durch einen vesikulären Kern mit randständigen Nukleolen und einem mittelbreiten, gering basophilen Zytoplasma auf [45]. Die Zugehörigkeit zur Gruppe der B-Zell-Lymphome zeigt die Expression monoklonaler Immunglobuline und B-Zell-Marker (u.a. CD-10+, CD-20+, CD-22+) [15,45].

Die neue WHO-Klassifikation von 1998 sieht ein „Grading“ des folliculären Lymphoms in drei Grade vor [13,15]. Dazu soll weiterhin – wie schon in der R.E.A.L.-Klassifikation – die Methode von Mann und Berard angewendet werden, um eine größtmögliche Reproduzierbarkeit zu gewährleisten [13]. Bei dieser Methode wird die Anzahl der Zentroblasten pro „high power microscopic field“ (hpf) bestimmt (Grad I: 0-5 Zentroblasten/hpf, Grad II: 6–15 Zentroblasten/hpf, Grad III: >15 Zentroblasten/hpf). Durch diese relativ niedrige Grenze werden alle Lymphome über 15 Zentroblasten/hpf als Grad III klassifiziert, wodurch in diesem Grad die Variabilität der Zentroblastenzahl sehr hoch ist [15]. Möglicherweise wird der histologische Grad III aufgrund von beobachteten Inhomogenitäten demnächst in zwei Untergruppen unterteilt werden [34,46].

Folliculäre Lymphome der Grade I und II sind eine homogene Entität mit ähnlicher Prognose und werden den indolenten Lymphomen zugeordnet während folliculäre Lymphome Grad III zu den aggressiven Lymphomen gehören und daher eine unterschiedliche Biologie und Prognose aufweisen. [42,46].

Zusätzlich sollen diffuse Areale innerhalb aller Lymphom-Grade gemäß den Empfehlungen der R.E.A.L.-Klassifikation dokumentiert werden [13]. Gemäß dem folliculären Anteil werden folgende Einteilungen vorgenommen: überwiegend

follikulär (>75% follikulärer Anteil), follikulär und diffus (25–75% follikulär) und überwiegend diffus (<25% follikulär) [13].

Die Einteilung nach dem Wachstumsmuster (diffus versus follikulär) zieht jedoch im Moment noch keine therapeutische Konsequenz nach sich, und auch Vorhersagen über die Prognose sind hiermit nicht zu stellen [13].

Non-Hodgkin-Lymphome können in ihrem Verlauf von klinisch indolenten in aggressive NHL übergehen. Neben der klinischen Symptomatik findet sich dies auch in der Histologie [2]. Bis zu 70% der follikulären Lymphome (die Zahlen variieren stark in der Literatur) vollziehen eine histologische Transformation in aggressive Lymphome, wobei der Begriff Transformation auf das Auftreten diffuser großzelliger B-Zell-Lymphome beschränkt sein sollte [2,15,47]. Bastion et al. geben eine Transformationswahrscheinlichkeit nach fünf Jahren von 22% und nach zehn Jahren von 31% an [48]. Prognostische Faktoren für eine Transformation seien keine erreichte Vollremission nach Primärbehandlung, erniedrigter Serum-Albuminspiegel und erhöhtes β_2 -Mikroglobulin [48].

Die Transformation führt zu einem stark akzelerierten Krankheitsverlauf mit Überlebensraten unter einem Jahr, falls keine aggressiven Therapieversuche unternommen werden [47,48,49].

1.6 Klinische Stadieneinteilung

Die Einteilung der Non-Hodgkin-Lymphome in vier Stadien erfolgt nach der Ann Arbor-Klassifikation. Zusätzlich zu den vier Stadien werden die Buchstaben „A“ (keine B-Symptomatik) und „B“ (B-Symptomatik) hinzugefügt. Zu den B-Symptomen gehören Fieber $>38^{\circ}\text{C}$ und/oder Gewichtsverlust $>10\%$ während der letzten sechs Monate und/oder unerklärlicher Nachtschweiß. Mit „E“ wird der extranodale Befall gekennzeichnet, „S“ weist auf Mitbeteiligung der Milz (engl: spleen) hin. Die Einteilung in definierte Krankheitsstadien erlaubt Rückschlüsse auf die Prognose und bildet die Grundlage einer stadiengerechten Therapieplanung.

Die Klassifikation wurde ursprünglich für die Hodgkin-Krankheit 1971 entworfen und von den zur damaligen Zeit verfügbaren Bestrahlungstechniken beeinflusst [50]. Aufgrund neuer Erkenntnisse schlugen Musshoff und Schmidt-Vollmer in den 70er Jahren eine Modifikation vor, die sich international durchsetzte.

Zum einen wurde die vertikale Unterteilung in die beiden Untergruppen „nodaler Befall“ und „extranodaler Befall“ angeregt. Bei den selteneren extranodalen Lymphomen handelt es sich meist um B-Zell-Lymphome vom MALT-Typ im Gastrointestinaltrakt oder um T-Zell-Lymphome der Haut. NHL können sich aber auch an anderen Organen (z.B. ZNS) manifestieren [51].

Zum anderen wurde die horizontale Unterteilung des Stadiums II in zwei Unterstadien vorgeschlagen (II 1: Befall von zwei benachbarten Regionen; II 2: Befall von zwei nicht benachbarten oder mehr als zwei Regionen). Dieser Unterteilung liegt die Annahme zugrunde, dass sich der Übergang von kontinuierlicher zu diskontinuierlicher Ausbreitung des NHL bei Befall von mehr als zwei Regionen (also innerhalb des Stadiums II) vollzieht [6,52].

Wegen Besonderheiten einiger maligner Lymphome (z.B. Chronische Lymphatische Leukämie) werden diese nach anderen Prinzipien als der klassischen Ann-Arbor-Klassifikation eingeteilt.

Tabelle 4: Stadieneinteilung der NHL nach der Ann-Arbor-Klassifikation [53]

Stadium	Primär nodale Manifestation	Primär extranodale Manifestation
I	Befall <u>einer</u> Lymphknotenregion	Befall <u>eines</u> extralymphatischen Organs oder Gewebes (I E)
II 1	Befall von zwei benachbarten Lymphknotenregionen ober- <u>oder</u> unterhalb des Zwerchfells (II 1) oder einer Lymphknotenregion mit lokalisiertem Übergang auf ein benachbartes Organ oder Gewebe (II 1 E)	Befall eines extralymphatischen Organs einschließlich der regionalen Lymphknoten oder eines weiteren benachbarten extralymphatischen Organs ober- <u>oder</u> unterhalb des Zwerchfells (II 1 E)
II 2	Befall von zwei nicht benachbarten oder mehr als zwei benachbarten Lymphknotenregionen ober- <u>oder</u> unterhalb des Zwerchfells (II 2) einschließlich eines lokalisierten Befalls eines extralymphatischen Organs oder Gewebes (II 2 E)	Befall eines extralymphatischen Organs und Lymphknotenbefall, der über die regionalen Lymphknoten hinausgeht und auch einen weiteren lokalisierten Organbefall einschließen kann (II 2 E)
III	Befall von Lymphknotenregionen ober- <u>und</u> unterhalb des Zwerchfells (III) einschließlich eines lokalisierten Befalls eines extralymphatischen Organs oder Gewebes (III E) oder der Milz (III S) oder von beiden (III SE)	Befall eines extralymphatischen Organs und Lymphknotenbefall ober- <u>und</u> unterhalb des Zwerchfells einschließlich eines weiteren lokalisierten extralymphatischen Organs oder Gewebes (III E) oder der Milz (III S) oder von beiden (III SE)
IV	Lymphknotenbefall mit diffusem oder disseminiertem Befall extralymphatischer Organe und Gewebe	Diffuser oder disseminierter Organbefall mit oder ohne Lymphknotenbefall
Zusatz:	A: Ohne Allgemeinerscheinungen B: Mit Fieber (>38°C) und/oder Nachtschweiß und/oder Gewichtsverlust (>10% in den letzten 6 Monaten)	
Das lymphatische Gewebe umfaßt: Lymphknoten, Milz, Thymus, Waldeyer'scher Rachenring, Appendix und Peyer'sche Plaque		

1.7 Klinische Symptome und Staging

Da das folliculäre Lymphom eine Erkrankung mit schleichendem Beginn ist, kommen die Patienten oft in weit fortgeschrittenen Stadien zum Arzt. Die Mehrzahl der Patienten befindet sich bei Diagnosestellung in den klinischen Stadien III und IV gemäß der Ann-Arbor-Klassifikation [54,55]. Der Häufigkeitsgipfel der Erkrankung liegt zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr [6,31,54].

Die meisten Patienten stellen sich dem Arzt mit schmerzlosen Lymphknotenschwellungen vor [22]. Am häufigsten werden vergrößerte Halslymphknoten bemerkt, manchen Patienten fallen eine Vergrößerung der Milz und/oder der Leber auf [6,23]. Bei großen infradiaphragmalen Tumormassen um die zentralen Gefäße kann es zu

abdominellen Beschwerden und Stauungssymptomatik kommen. Der zweite große Symptomenkomplex beinhaltet die B-Symptomatik, über die 10-15% der Patienten berichten [8,23]. Drittens sind noch Beschwerden typisch, die infolge von Knochenmarkinfiltration mit konsekutiver hämatopoetischer Insuffizienz hervorgerufen werden. So kann eine Infektion durch Granulozytopenie/Neutrozytopenie oder Abgeschlagenheit durch Anämie die Patienten beim Arzt vorstellig werden lassen.

Die endgültige Diagnosestellung erfolgt durch Exstirpation bzw. Punktion von betroffenen Arealen mit nachfolgender histologischer Untersuchung. Ist die Diagnose gesichert, muß ein komplettes Staging zur Festlegung des Stadiums durchgeführt werden. Neben einer vollständigen körperlichen Untersuchung mit besonderer Beachtung des Lymphknotenstatus und eventueller Hepato-/Splénomegalie ist in der Anamnese vor allem auf die B-Symptomatik einzugehen. Zusätzlich zum kompletten Blutbild, dem Gerinnungsstatus und der Klinischen Chemie sollten auch die Laktatdehydrogenase (LDH), die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und β_2 -Mikroglobulin bestimmt werden, da diesen Laborwerten Aussagen über Aktivität und Prognose des Tumors zugeschrieben werden.

Anschließend muß durch radiologische Diagnostik das Ausmaß des Befalls ermittelt werden. Neben einer Röntgen-Thorax-Aufnahme in zwei Ebenen muß auch eine Computertomographie (CT) veranlasst werden. Aussagen über infradiaphragmale Beteiligung liefert die Abdomen-CT. Die früher durchgeführten invasiven Staging-Verfahren wie Lymphangiographie und explorative Laparoskopie wurden durch die modernen Bildgebungsverfahren weitgehend verdrängt.

Der Nachweis der Knochenmarkinfiltration erfolgt durch Beckenkammpunktion (am besten bilateral).

Zusätzlich können weitere Untersuchungen wie Sonographie, Gastroskopie und HNO-ärztliches Konsil notwendig sein. Die Sensitivität weiterer Untersuchungsmethoden wie Positronenemissionstomographie (PET) und Szintigraphie im Staging von NHL wird in Studien getestet [56,57,58,59], wobei ihr zukünftiger Einsatz neben ihrer Aussagekraft wohl auch eine Kostenfrage sein dürfte.

Nach Durchführung aller Untersuchungen erfolgt die Stadieneinteilung gemäß der Ann-Arbor-Klassifikation und damit die Entscheidung über das therapeutische Procedere.

1.8 Prognostische Faktoren

Mittlerweile sind einige Faktoren bekannt, die die Prognose von NHL bestimmen. Ein besseres Verständnis von prognostischen Faktoren ist wichtig, um die Intensität der Therapie der jeweiligen Aggressivität des NHL anzupassen [60].

Der „International Prognostic Index“ (IPI) führt fünf Parameter auf und kann sowohl bei indolenten als auch bei aggressiven Lymphomen angewandt werden. Die Parameter Alter, Stadium, extranodaler Befall, Leistungszustand und LDH-Spiegel führen zur Einordnung in eine von vier Risikogruppen. Die Aussagekraft des „International Prognostic Index“ wurde mehrfach getestet und auch vom „Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project“ als äußerst hilfreich eingestuft [34].

Andere Autoren hingegen vertreten die Auffassung, dass der IPI gerade für indolente NHL wie das folliculäre Lymphom nicht optimal sei, da nur ein geringer Prozentsatz in die höheren Risikogruppen eingeordnet werde [11,61,62].

Tabelle 5: „International Prognostic Index“ (IPI) für die Prognose von NHL [34]

Parameter

Alter ≥ 60 Jahre
 Fortgeschrittenes Stadium (III oder IV)
 >1 extranodale Manifestation
 Leistungszustand ≥ 2
 Erhöhter LDH-Spiegel

Risikogruppen (*Gesamtanzahl der oben aufgeführten Parameter*)

0-1: Niedriges Risiko
 2: Niedriges mittleres Risiko
 3: Hohes mittleres Risiko
 4-5: Hohes Risiko

Eine großangelegte Studie am Princess Margaret Hospital in Toronto untersuchte zwischen 1967 und 1978 an fast 1400 nodulären NHL-Fällen prognostische Faktoren [63]. Statistisch signifikant waren neben dem Alter das Stadium, B-Symptomatik, „Bulky-Disease“ und die Histologie.

In anderen Studien werden die Parameter Stadium, „Bulky-Disease“ und Histologie bzw. Alter über 60 Jahre, B-Symptomatik und mehr als drei Lymphknotenregionen >3 cm genannt [60,62].

Im Moment scheint das klinische Stadium der wichtigste prognostische Faktor zu sein [64].

1.9 Bestrahlungsplanung und Bestrahlungstechniken

1.9.1 Historischer Überblick über die Radiotherapie von Lymphomen, Bestrahlungsplanung und Durchführung

Die Strahlentherapie der malignen Lymphome beruht auf Erkenntnissen, die bei der Behandlung des Hodgkin-Lymphoms gewonnen wurden [65,66]. Wichtig für den Einsatz der Strahlentherapie war die Theorie, dass fast alle Lymphome primär unifokal entstehen, sich von dort vor allem lymphogen ausbreiten und keine primär generalisierten Erkrankungen sind.

Aus dieser Erkenntnis forderte der Schweizer Radiotherapeut René Gilbert Behandlungskonzepte mit herdvernichtenden Tumordosen und Einhaltung von Bestrahlungsfeldern gemäß der Anatomie des Lymphknotensystems. Ratkóczy gab 1936 eine Herdvernichtungsdosis von 20 Gy an, die allerdings unzureichend war [65]. 1931 zeigten die Ergebnisse von Gilbert und Babaiantz, daß Hodgkin-Lymphom-Patienten nach Strahlentherapie für die damalige Zeit unerreicht lange Überlebensraten aufwiesen. Die zweite Forderung der intensiven Bestrahlung wurde von Vera Peters (1950) und Peters und Middlemiss (1958) umfassend erprobt. 1963 wurde die Veröffentlichung von Eason und Russell, dass Hodgkin-Lymphom-Patienten geheilt worden seien, mit Skepsis aufgenommen. Die vorherrschende Meinung war, dass trotz langer Remissionsdauer ein Rezidiv unausweichlich sei.

Die moderne Strahlentherapie geht auf Henry Kaplan und die Stanford-Schule zurück (1962). Die Einführung ausgedehnter Bestrahlungsfelder und hoher Bestrahlungsdosen konnte durch die Entwicklung des Linearbeschleunigers mit hoher

Photonenstrahlung gegenüber der bisher eingesetzten Röntgenstrahlung realisiert werden.

Heute folgt die Bestrahlungsplanung für das folliculäre Lymphom wie für andere Erkrankungen festgelegten Schritten [67]. Zuerst muß das Therapieziel bestimmt werden, d.h., ob ein kurativer oder palliativer Ansatz verfolgt wird. Zudem müssen bereits erfolgte Behandlungen (Chemotherapie, Bestrahlung) und auch das Stadium der Erkrankung (Primärtumor, Rezidiv) berücksichtigt werden.

Am Anfang der Bestrahlungsplanung steht die Simulation der Bestrahlung am Therapiesimulator. Der Therapiesimulator entspricht in den Einstellungs- und Bewegungsmöglichkeiten den Bestrahlungsgeräten. Sein Tragarm ist jedoch mit einer diagnostischen Röntgenröhre ausgestattet, die sowohl kontinuierliche Durchleuchtung als auch Aufnahmen des Patienten produzieren kann. Der Patient liegt wie bei der späteren Bestrahlung auf der Patientenliege. Um eine reproduzierbare Lagerung des Patienten sowohl unter Simulations- wie auch später unter Bestrahlungsbedingungen zu gewährleisten, sind raumfeste Laserkoordinatensysteme in den drei Raumebenen und Lagerungshilfen vorhanden.

Unter Durchleuchtung wird nun die Größe, Lage und Winkeleinstellung des Bestrahlungsfeldes in definiertem Haut-Fokus-Abstand festgelegt und auf einer Röntgenaufnahme (Lokalisationsaufnahme) dokumentiert. Die Feldgrenzen, der Zentralstrahl und Lagerungshilfspunkte werden auf der Haut des Patienten eingezeichnet. Anhaltspunkte für die Feldkonfiguration sind knöcherne Strukturen und bereits durchgeführte bildgebende Verfahren (CT, MRT, Sonographie), die das Ausmaß des Tumors und seine Beziehung zu den umgebenden Organen zeigen.

Zur Schonung von gesundem Gewebe (z.B. Lunge, Humerusköpfe, Kehlkopf, Nieren, Leber) müssen bei der späteren Strahlenbehandlung Teile des Bestrahlungsfeldes ausgeblockt werden. Eine komfortable Methode zur Formung irregulärer Bestrahlungsfelder stellt der Multi-Leaf-Kollimator (MLC) dar. Durch viele gegeneinander verschiebbliche Metall-Lamellen im Kopf des Bestrahlungsgerätes können asymmetrische Felder erzeugt werden.

Präzisere, individuell für jeden Patienten angepasste Abschirmblöcke werden aus der Bleilegierung MCP 96 gegossen. Ihre Herstellung erfolgt nach der Markierung der auszublenenden Areale auf der Lokalisationsaufnahme. Zuerst wird eine

Styrodergießform hergestellt, in die dann MCP 96 gegossen wird. Die fertigen Abschirmblöcke werden patientenfern in den Strahlengang platziert, wobei auch hier die exakte Positionierung wichtig ist. Dazu können die Blöcke auf Plexiglasplatten fixiert werden oder per Hand bei jeder Bestrahlung mit Hilfe einer durchsichtigen Folie auf den Blockträger gelegt werden. Neben individuell angepassten Abschirmblöcken kommen auch Standardblöcke z.B. für die Humerusköpfe und den Kehlkopf zum Einsatz.

Nach der Festlegung der Feldgrenzen und Anfertigung einer Großfeldaufnahme in definiertem Film-Fokus-Abstand wird eine Bestrahlungsplanungs-CT wiederum in Bestrahlungsposition durchgeführt. Die Computertomographie des vorgesehenen Zielvolumens sowie die Lokisationsaufnahmen mit den darauf festgelegten Blockkonfigurationen werden in den Planungsrechner importiert. Aus allen vorhandenen Informationen wird das Zielvolumen und die beabsichtigte Dosis bestimmt.

Das Ziel ist die vollständige Erfassung des Tumors unter bestmöglicher Schonung von gesundem Gewebe und Risikoorganen.

1.9.2 Bestrahlungstechniken

Die Einführung der Großfeldbestrahlung der malignen Lymphome geht auf die Erkenntnis zurück, dass Rezidive nach primärer Radiotherapie bevorzugt außerhalb des Bestrahlungsfeldes auftreten [68,69]. Daher werden in der Regel ausgedehnte Bestrahlungsfelder („Extended-Field“) gewählt, um eventuell mitbefallene angrenzende Lymphknotenregionen zu erfassen. Dabei werden anatomisch und funktionell benachbarte Lymphknotenareale mitbestrahlt, wobei auf exakte Feldanschlüsse geachtet werden muß. Überschneidungen sollen wegen der Gefahr von Überdosierungen vermieden werden. Andererseits sollen jedoch auch Unterdosierungen durch mangelhafte Verbindung der Bestrahlungsfelder ausgeschlossen werden. Um dies zu gewährleisten, ist neben der sorgfältigen Bestrahlungsplanung die reproduzierbare Lagerung der Patienten entscheidend.

Die Großfeldtechnik wird durch Linearbeschleuniger mit Photonen hoher Energie realisiert.

Bei palliativer Therapieausrichtung oder lokalisiertem Befall kann die Bestrahlung auf die Tumorlokalisierung begrenzt werden („Involved-Field“).

Die betroffenen Gebiete erhalten im allgemeinen eine Gesamtdosis nicht unter 40 Gy, während ca. 30 Gy auf adjuvant zu bestrahlende Areale appliziert wird [70]. Gewöhnlich wird die Bestrahlung fünfmal pro Woche durchgeführt, wobei in den üblichen Bestrahlungsfeldern je 1,6-2 Gy pro Fraktion appliziert werden. Beim Abdominellen Bad werden bevorzugt 1,5 Gy pro Behandlung gegeben [71].

Bulk-Lymphknoten können zusätzlich mit einem Boost bestrahlt werden, wobei die Boost-Dosis etwa bei 10 Gy und die Einzeldosis bei 2 Gy liegt.

Ist eine supradiaphragmale Radiatio geplant, wird üblicherweise ausgedehnt in Mantelfeld-Technik bestrahlt. Das *Mantelfeld* erfasst die Lymphknotenstationen oberhalb des Zwerchfells: zervikale, supra- und infraklavikuläre, axilläre, mediastinale und hiliäre Lymphknoten. Nicht eingeschlossen sind die präaurikulären Lymphknoten und das lymphatische Gewebe im Rachenraum.

Bei Befall dieser Strukturen kann kranial an das Mantelfeld zusätzlich ein *Waldeyerfeld* angeschlossen werden. Sowohl für das Mantelfeld als auch für das Waldeyerfeld wird die Gegenfeldtechnik angewendet. Beim Mantelfeld erfolgt die Bestrahlung durch a.p. (anterior-posteriore) Gegenfelder in Rückenlage, beim Waldeyerfeld durch seitliche isozentrische Gegenfelder.

Das *Minimantelfeld* umfasst die selben Lymphknoten wie das Mantelfeld mit Ausnahme der mediastinalen und hiliären Lymphknoten. Durch diese Aussparung im Mediastinum kann das Risiko von strahlentherapiebedingten kardialen Komplikationen verringert werden.

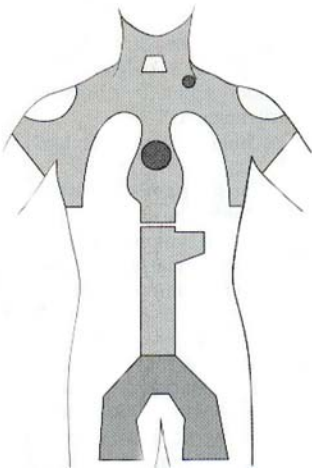
Ist eine infradiaphragmale Bestrahlung indiziert, sind verschiedene Bestrahlungstechniken möglich. Das *Umgekehrte Y* in a.p.-Technik schließt die Lymphknotenstationen unterhalb des Zwerchfells bis auf die mesenterialen Lymphknoten ein. Beim Anschluss an ein Mantelfeld ist die Feldgrenzenproblematik zu berücksichtigen. Der Milzstiel und die Milz können je nach Indikation mit in das Bestrahlungsfeld eingeschlossen werden. Die inguinalen/femorale Lymphknoten können auch über eigene Felder mit Elektronen bestrahlt werden.

Das *paraaortale (Spaten-)Feld* entspricht in seiner Ausdehnung dem kranialen Teil des umgekehrten Y.

Beim *Abdominellen Bad* werden alle infradiaphragmalen Lymphknotenstationen bestrahlt, wobei Risikoorgane (u.a. Leber, Nieren) ab einer bestimmten Dosis ausgeblockt werden.

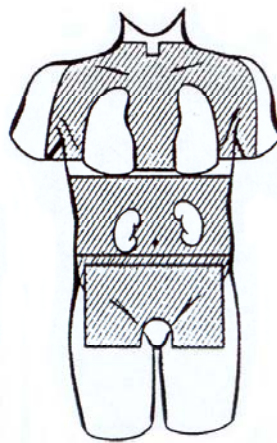
Bei der Strahlenbehandlung des folliculären Lymphoms wird die Aufeinanderfolge von Mantelfeld und Umgekehrtem Y bzw. Abdominellen Bad im Sinne einer „Total Nodalen Bestrahlung“ des Körperstamms angestrebt. Die „Total Lymphatische Bestrahlung“ beinhaltet zusätzlich das Waldeyerfeld und die inguinalen Lymphknoten.

Abb. 1



Mantelfeld, Paraaortalfeld,
Umgedrehtes Y [67]

Abb. 2



Abdominelles Bad,
Mantelfeld [72]

Abb. 3



Waldeyerfeld
[72]

Tabelle 6: Übersicht über die Bestrahlungsfelder und Bestrahlungstechniken

Involved-Field-Radiotherapie (IF-RT)	Radiotherapie der primär befallenen Regionen
Extended-Field-Radiotherapie (EF-RT)	Zusätzlich zu IF-RT Bestrahlung der benachbarten Lymphknotenregionen, die eine hohe Wahrscheinlichkeit eines okkulten Befalls haben
Total Nodal Irradiation (TNI) (Total Nodale Bestrahlung)	Strahlenbehandlung aller Lymphknotenregionen des Körperstamms durch Mantelfeld, Umgekehrtes Y bzw. Abdominelles Bad
Total Lymphoid Irradiation (TLI) (Total Lymphatische Bestrahlung)	Strahlenbehandlung aller Lymphknotenregionen des Körperstamms und des lymphatischen Gewebes durch Waldeyerfeld, Mantelfeld, Umgekehrtes Y bzw. Abdominelles Bad
Ganzkörperbestrahlung	Bestrahlung des gesamten Körpers
Mantelfeld (supradiaphragmal)	Bestrahlung der zervikalen, supraklavikulären, infraklavikulären, axillären, mediastinalen und hiliären Lymphknoten
Waldeyerfeld (supradiaphragmal)	Bestrahlung der präaurikulären, okzipitalen und nuchalen Lymphknoten sowie des lymphatischen Gewebes im Naso- und Mesopharynx
Umgekehrtes Y (infradiaphragmal)	Bestrahlung der paraaortalen, iliakalen und inguinalen Lymphknoten mit evtl. Einschluß des Milzstiels und der Milz
Abdominelles Bad (infradiaphragmal)	Bestrahlung aller Lymphknoten des Körperstamms der unteren Körperhälfte

1.10 Therapie

1.10.1 Therapie der Stadien I, II und III A

Die alleinige Strahlenbehandlung ist für folliculäre Lymphome der Stadien I, II und III A die Therapie der Wahl und wird als potenziell kurativ angesehen [31,51,70,73,74]. Anders als in den höheren Stadien sollte die Therapie möglichst zügig begonnen werden, um nicht durch Abwarten die potenzielle Heilungschance zu gefährden [9,75].

Bei der Strahlenbehandlung werden in der Regel große Bestrahlungsfelder verwendet, die neben den primär befallenen Lymphknotenregionen auch okkulte Areale erfassen sollen. Dies wird durch die „Extended-Field-Bestrahlungstechnik“, die „Total Nodale Bestrahlung“ und die „Total Lymphatische Bestrahlung“ gewährleistet.

Die alleinige Radiotherapie führt bei ca. 90% der Patienten zu einer kompletten Remission [70], die 5-Jahres-Überlebensraten variieren je nach unterschiedlichen Studienergebnissen zwischen 76-93% [31,69,76,77].

In zahlreichen Studien konnte die kombinierte Radiochemotherapie gegenüber der alleinigen Strahlentherapie weder die Gesamtüberlebenszeit noch das rezidivfreie Intervall signifikant verlängern [31,71,78]. Da laut M. Engelhard und M. Stuschke die alleinige Chemotherapie beim folliculären Lymphom nicht kurativ sei, sei ihr Effekt in Kombination mit der Radiotherapie anzuzweifeln [73]. Zudem steigt bei der kombinierten Therapie das Risiko von toxischen Nebenwirkungen an.

Auch nach geringem Ansprechen der Chemotherapie bzw. Progression kann eine „Total Nodale Bestrahlung“ in niedrigen Stadien noch mit kurativer Zielsetzung durchgeführt werden [79,80].

1.10.2 Therapie der fortgeschrittenen Stadien III und IV

Für Patienten in den Stadien III B und IV sind derzeit keine gesicherten Therapieoptionen mit kurativer Perspektive vorhanden [23,79,81,82]. Die Therapie-

empfehlungen sind außerordentlich kontrovers und reichen von zurückhaltendem Abwarten („wait-and-see“) bis hin zu aggressivsten Strategien der myeloablativen Therapie [51,76,79]. Hier muß das therapeutische Vorgehen individuell abgestimmt werden. Selbstverständlich müssen der Wille des Patienten, das Alter, die körperliche Verfassung und weitere Aspekte bei der Therapieplanung berücksichtigt werden.

Die Standardbehandlung besteht aus einer initialen zytoreduktiven Chemotherapie mittlerer Intensität [9,20]. Ihr Beginn kann gemäß der „wait-and-see-Strategie“ bis zum Auftreten von Symptomen (B-Symptomatik, hämatopoetische Insuffizienz, große Lymphommassen, Progression) hinausgezögert werden [9,83,84]. Obwohl vielfach Vollremission und relativ lange Überlebensraten erreicht werden können, hat die Chemotherapie palliativen Charakter, da die Remission weder langanhaltend ist noch die residuelle Lymphommasse beseitigen kann [82]. Aggressivere Chemotherapie-schemata erhöhen zwar die Rate der kompletten Remissionen, nicht jedoch die rezidivfreien- oder Gesamtüberlebensraten [20].

Die Kombinationen und Intensität der verwendeten Chemotherapien variieren sehr stark. Über die letzten Jahre wurden vorwiegend das COP- und CHOP-Schema eingesetzt mit den Substanzen Cyclophosphamid (C), Adriamycin (H), Vincristin (O) und Prednisolon (P). Daneben wurden neuere Kombinationen wie PmM (Prednimustin, Mitoxantron), MCP (Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison) oder Schemata mit Fludarabin entwickelt. Die in der Literatur erwähnten Kombinationen weisen sowohl in ihrer Dosierung als auch Zyklenanzahl große Unterschiede auf. Auch wurden Patienten unterschiedlichen Stadiums und Alters sowohl mit Rezidivbefall als auch bei Primärtherapie verschiedenartig behandelt, was die Beurteilung weiter erschwert. Insgesamt geht man jedoch davon aus, dass die verschiedenen Protokolle alle keinen kurativen Anspruch haben.

Gegenstand zahlreichen Studien ist die Frage, ob im Anschluss an die zytoreduktive Chemotherapie die Erhaltungstherapie mit Interferon- α (IFN- α) das rezidivfreie bzw. progressionsfreie Intervall und die Überlebensrate verlängert [85,86,87]. Möglicherweise kann die zusätzliche Gabe von IFN- α auch schon während der Chemotherapie sowohl die Remissionsrate als auch das rezidivfreie Intervall und das Gesamtüberleben positiv beeinflussen [20].

Im Anschluss an die Chemotherapie kann eine „Involved-Field“- oder auch „Extended-Field-Bestrahlung“ auf noch vorhandene Lymphomreste bzw. frühere Befallsorte angeschlossen werden. Allerdings ist hier die Rolle und der mögliche Benefit einer Radiatio wegen großer Unterschiede in der Dosis und der Bestrahlungstechnik sowie dem Schema der vorangegangenen Chemotherapie noch nicht endgültig geklärt [88].

1.10.3 Therapie bei NHL-Rezidiv bzw. palliativer Situation

Rezidive treten gewöhnlich an den früher betroffenen Lymphknotenregionen auf, wenn als Primärbehandlung eine Chemotherapie durchgeführt wurde. Bei initialer Radiotherapie rezidivieren bevorzugt früher nicht betroffene Lymphknotenregionen, die außerhalb des Bestrahlungsfeldes lagen [50,89,90].

Patienten mit einem niedrigen Rezidiv-Stadium (Stadium I oder II) haben durchaus die Chance auf eine zweite Vollremission. Allerdings sind die Ansprechrate und die Heilungschance niedriger als bei der Primärtherapie [12,23,81]. Zudem verkürzt sich das rezidivfreie Intervall nach jeder Behandlung [10,12,22,23].

Die Therapieempfehlungen sind wie in den fortgeschrittenen Stadien sehr kontrovers und müssen individuell auf den Patienten abgestimmt werden [11]. Die histologische Untersuchung von befallenen Regionen ist zum Ausschluß einer Transformation wichtig, die ein differenziertes therapeutisches Vorgehen verlangen würde [11]. Jedoch wird die histologische Sicherung der Primärdiagnose nicht routinemäßig bei Rezidiven durchgeführt, wodurch die Angaben über die Transformationshäufigkeit in der Literatur stark differieren.

Therapeutisch kommt neben der „wait-and-see-Haltung“ u.a. die Chemotherapie sowie Rituximab-Gabe in Frage. Falls keine Heilung mehr erreichbar scheint, muß die Besserung der Symptome und die Lebensqualität des Patienten im Mittelpunkt der therapeutischen Überlegungen stehen. Hier kann auch die „Involved-Field-Radiatio“ mit einer variablen Gesamtdosis je nach symptomatischer Besserung durchaus Erfolge erzielen. Einsatzmöglichkeiten sind z.B. Lymphödeme der unteren Extremität oder Harnleiterobstruktion durch Beckenlymphknotenkonglomerate [74].

Fallkontrollstudien haben gezeigt, dass durch ein Abwarten der Therapie bei asymptomatischen Patienten keine schlechteren Ergebnisse erzielt werden als bei unmittelbarem Therapiebeginn [3,11,84].

1.10.4 Neue therapeutische Perspektiven

Neben den klassischen Therapieoptionen der Radio- und Chemotherapie wird an der Entwicklung neuer Behandlungsoptionen gearbeitet.

Die myeloablative Therapie durch Hochdosis-Chemotherapie und Ganzkörperbestrahlung mit anschließender Stammzell-/Knochenmarktransplantation ist bei aggressiven NHL ein etabliertes Verfahren mit nachgewiesener Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und des rezidivfreien Überlebens [91]. Zunehmend wird nun diese Therapieoption auch bei Patienten mit niedrig-malignen Lymphomen angewandt. Bisher stand man dieser aggressiven Therapie beim follikulären Lymphom zurückhaltend gegenüber, da oft mit minimaler und weitaus milderer Therapie die Überlebenszeit der Patienten befriedigend verlängert werden konnte. Zudem muß genau abgewägt werden, ob der durch die aggressive Therapie erreichbare Benefit mögliche therapiebedingte Neoplasien rechtfertigt.

Die Frage, ob durch die myeloablative Radio-/Chemotherapie eine wirkliche Heilung erzielt werden kann, ist noch nicht ausreichend geklärt und Gegenstand zahlreicher laufender Studien [81,92]. Studienergebnisse deuten darauf hin, dass die Gesamtüberlebenszeit bei intensivierter Therapie gegenüber konventioneller Therapie nicht verlängert ist. Jedoch scheint eine Verlängerung des rezidivfreien Intervalls möglich [81,91,92]. Generell sind nur wenig Daten über die myeloablative Therapie beim follikulären Lymphom vorhanden, da bis 1999 nur ca. 500 Fälle in der Literatur beschrieben wurden [91].

Somit bleibt unklar, welche Patienten in welchen Stadien von dieser Therapie besonders profitieren. Bisher erhielten vor allem therapieresistente Rezidive höherer Stadien diese Behandlung. Neue Ansätze schließen Patienten bereits innerhalb der ersten Remission ein oder wenden diese Therapie als Primärbehandlung an [92].

In anderen Studien wurde die Ganzkörperbestrahlung mit niedrigerer Dosis als bei der myeloablativen Therapie untersucht, wobei kein eindeutiger Vorteil für diese Therapiemöglichkeit festgestellt wurde [93,94,95].

Ein weiterer therapeutischer Ansatz ist die Erhaltungstherapie mit Interferon- α im Anschluss an eine zytoreduktive Chemotherapie. Zahlreiche Studien berichten von einer Verlängerung des progressionsfreien Intervalls [20,85,86].

Eine andere Therapieoption stellen Antilymphom-Antikörper dar. Der CD-20-Antikörper Rituximab (Handelsname Rituxan[®] in den USA und MabThera[®] in Europa) entwickelt seine Antilymphomwirkung durch Komplement-vermittelte Zytolyse, intrinsische zytotoxische Aktivität und antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität [20,85,96]. Da CD-20 nur von B-Zellen exprimiert wird, wirkt Rituximab sehr spezifisch und relativ nebenwirkungsarm [96]. Das follikuläre Lymphom scheint aufgrund der hohen CD-20-Expression auf der Zelloberfläche bessere Ansprechraten zu haben als z.B. die Chronische Lymphatische Leukämie [97].

Rituximab kann bei Rezidiven in 35-50% der Fälle erneute Remissionen herbeiführen [20,97]. In laufenden Studien wird der Einsatz in Kombination mit Chemotherapie und als Erhaltungstherapie getestet [10,85,96].

Ein anderer Ansatz besteht in der Kopplung von Radioisotopen an Antilymphom-Antikörper, wobei hier noch weitere Studienergebnisse zur Beurteilung der Effizienz und Toxizität abgewartet werden müssen [20,98].

Insgesamt wird sich in den nächsten Jahren zeigen, ob durch die Ergebnisse der großen Studien für das follikuläre Lymphom effizientere Therapieoptionen mit besserer Langzeitprognose entwickelt werden können.

1.10.5 Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Vor allem ausgedehnte Bestrahlungsfelder verursachen akute Nebenwirkungen wie Knochenmarkdepression, Hautreizungen, Übelkeit, Erbrechen und Pneumonitis, die

zur Unterbrechung oder zum Abbruch der Strahlentherapie führen können. Aber auch Langzeitfolgen der Bestrahlung wie persistierende Xerostomie durch Mitbestrahlung der Speicheldrüsen treten bei einigen Patienten auf.

Die Anzahl therapiebedingter maligner Zweitneoplasien steigt bei zunehmender Intensität der Behandlung [99]. So besteht nach „Total Lymphatischer Bestrahlung“ alleine und in Kombination mit Chemotherapie eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, an Myeloischer Leukämie, Myeloproliferativem Syndrom und soliden Tumoren wie Lungen-, Mamma- und Schilddrüsen-Karzinom zu erkranken. Bei begrenzter Bestrahlung ist dieses Risiko niedriger [51,99]. Daher ist bei allen Patienten der durch die Therapie erreichbare Benefit mit den möglicherweise auftretenden Spätfolgen abzuwägen.

1.11 Fragestellung

Durch die uneinheitliche Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome weltweit wurde der Vergleich zwischen klinischen Studien und so der Fortschritt auf diesem Gebiet erschwert. Seit der R.E.A.L.-Klassifikation von 1994 und der auf sie basierenden WHO-Klassifikation von 1998 werden die malignen Lymphome einheitlich klassifiziert, was den Austausch von Therapieerfahrungen vereinfacht hat.

Die weltweit steigende Inzidenz des folliculären Lymphoms macht die Entwicklung von neuen Therapieoptionen nötig.

Die Immuntherapie mit Interferon- α und Antilymphom-Antikörper (u.a. mit gekoppelten Radioisotopen) sind erfolgsversprechende innovative Ansätze. Aber auch die klassischen Behandlungsarten der Radio- und Chemotherapie werden durch die bessere Datenlage modifiziert. Neue Zytostatika und neue Kombinationen sind in der Erprobung. Die Kombination mit anderen Substanzen wie Rituximab und Interferon- α nach und auch während der Chemotherapie wird getestet. Studien über unterschiedliche Bestrahlungstechniken („Involved-Field“, „Extended-Field“, „Total Nodale Bestrahlung“, „Total Lymphatische Bestrahlung“) aktualisieren die Prognosen und präzisieren deren genaue Einsatzmöglichkeit. Durch die vielfach laufenden internationalen Studien werden neue Erkenntnisse die Therapieformen optimieren und möglicherweise auch zu besseren Prognosen führen.

In der vorliegenden Studie wurden 89 Patienten mit folliculärem Non-Hodgkin-Lymphom untersucht, die zwischen 1985 und 2000 in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Würzburg behandelt wurden.

Ein Hauptziel der Studie war die Untersuchung des Rezidivmusters des folliculären Lymphoms. Durch Vergleich von Röntgen-, CT- und MRT-Aufnahmen wurde die Rezidivlokalisierung in Abhängigkeit vom früheren Bestrahlungsfeld bestimmt. Auch wurde untersucht, ob sich sowohl im Primär- als im Rezidivbefall definierte Ausbreitungsmuster nachweisen lassen, was für die Definition des Bestrahlungsfeldes wichtig ist. Die Gesamtüberlebenszeit und das rezidivfreie Intervall wurden in Abhängigkeit von prognostischen Faktoren errechnet und auf statistische Signifikanz überprüft.

2. Material und Methoden

2.1 Methoden

Zwischen 1985 und 2000 wurden an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Würzburg insgesamt 89 Patienten mit follikulärem Non-Hodgkin-Lymphom behandelt.

Informationen über den Krankheitsverlauf der Patienten und die Therapie wurden Krankenakten der Klinik für Strahlentherapie entnommen. Außerdem wurden Akten und Arztbriefe in der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg eingesehen, wo die Nachsorge vieler Patienten stattfand. Bei allen zuständigen Stellen wurde zuvor das Einverständnis eingeholt. Die Gesamtüberlebenszeit wurde durch Anschreiben an Einwohnermeldeämter ermittelt. Anschreiben an niedergelassene weiterbehandelnde Ärzte dienen der Feststellung des derzeitigen Gesundheitszustandes der Patienten und gaben Aufschluss über eventuell stattgefundene Rezidive (Anschreiben siehe Anhang).

Ende der Datenerfassung war Februar 2002.

Alle erhobenen Daten wurden zur weiteren Analyse kodiert und in einem erstellten Auswertungsbogen erfasst (Auswertungsbogen siehe Anhang). Die statistische Auswertung wurde mit dem Computerprogramm „Statistica Version 6.0“ durchgeführt. Als statistisch signifikant gilt $p \leq 0.05$; bei $p \leq 0.005$ liegt ein hochsignifikanter Wert vor.

Für die Signifikanzberechnungen wurden der M-L-Chi-Quadrat-, der Pearson-Chi-Quadrat- und der Yates-Chi-Quadrat-Test verwendet. Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode wurden Überlebensraten und das rezidivfreie Intervall bestimmt und mit dem log-Rang-Test auf statistische Signifikanz überprüft. Die multivariate Analyse von prognostischen Faktoren wurde mit dem Cox-Regressionsmodell durchgeführt. Die Gesamtüberlebenszeit wurde ab dem Histologie-Datum der Primärdiagnose und das rezidivfreie Intervall vom Ende der Radiotherapie des Primärtumors bestimmt.

Für die statistische Analyse wurden die Patienten drei Altersgruppen zugeteilt (Gruppe 1: <50 Jahre, Gruppe 2: 50-60 Jahre, Gruppe 3: >60 Jahre).

Zur B-Symptomatik zählen Fieber >38°C und/oder Gewichtsverlust >10% während der letzten 6 Monate und/oder unerklärlicher Nachtschweiß.

Lymphknotenregionen wurden als betroffen definiert, wenn sie sich im CT größer als 1,5 cm darstellten. Als Bulk werden Lymphknotenregionen bezeichnet, deren Durchmesser 5 cm überschreitet. Dies wurde bei allen Patienten an den vorhandenen Schnittbildern überprüft.

Nodaler Befall liegt bei Befall von Lymphknoten vor. Extranodaler Befall ist die Infiltration von Geweben bzw. Organen von benachbarten Lymphknoten oder ihr solitärer Befall.

Bei allen Patienten wurde die Diagnose durch histologische Untersuchung nach Punktion bzw. Exstirpation von nodal und extranodal betroffenen Regionen gesichert. Knochenmarkinfiltration wurde durch Punktion nachgewiesen bzw. ausgeschlossen.

Die bei Erstdiagnosestellung erhobenen Laborwerte wurden drei Gruppen zugeordnet (Gruppe 1: physiologisch, Gruppe 2: pathologisch erniedrigt, Gruppe 3: pathologisch erhöht). Als physiologischer Laktatdehydrogenase-Wert (LDH) wurde 120-240 U/l definiert. Bei Frauen wurde ein Hämoglobin-Wert (Hb) von 12-16 g/dl und bei Männern von 14-18 g/dl als physiologisch angesehen. Die physiologische Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) wurde für Frauen mit 4-10/8-20 mm/h und für Männer mit 2-8/5-18 mm/h festgelegt. Die Angaben für die LDH und den Hb-Wert entsprechen dem Referenzbereich des Zentrallabors der Universitätsklinik Würzburg.

Der bei Erstdiagnose ermittelte Leistungszustand der Patienten wurde gemäß dem modifizierten Karnofsky-Index (siehe Anhang) dokumentiert. Das Patientengut wurde zur weiteren Analyse in zwei Gruppen unterteilt (Gruppe 1: Karnofsky 0-1, Gruppe 2: Karnofsky ≥ 2).

Im Rahmen dieser Arbeit wurde Vollremission festgestellt, wenn in der Bildgebung keine vergrößerten Lymphknoten (Durchmesser $<1,5$ cm) bzw. sonstige Tumormassen mehr nachweisbar waren. Dies wurde anhand von Kontrollaufnahmen nach Therapieabschluß überprüft. Als Rezidiv wird ein erneutes Erscheinen des Tumors nach mindestens sechsmonatiger Vollremission angesehen. Die Rezidivaufnahmen wurden bei jedem Patienten mit den Aufnahmen des Ersttumors hinsichtlich des Bestrahlungsfeldes verglichen. Als „infield“ wird ein Rezidiv innerhalb des Bestrahlungsfeldes definiert, wobei hier zusätzlich zwischen Arealen, die einen Boost erhielten, unterschieden wird. „Outfield“ liegt vor, wenn sich die betroffene Lokalisation außerhalb des Zielvolumens befindet. Rezidivmanifestationen an der Grenze des Bestrahlungsfeldes werden als „Feldrand-Rezidive“ bezeichnet.

„No change“ bzw. „keine Änderung“ liegt bei unveränderter Tumorgöße drei Monate nach Therapieende vor. Partialremission ist die Abnahme der Tumormasse aller erfassten Tumorlokalisationen um mehr als 50%. Bei Progression wächst der Tumor trotz Therapie weiter.

Die 1. Bestrahlungsserie ist die Bestrahlung auf der einen Seite des Zwerchfells, bei der 2. Bestrahlungsserie wird die zuvor unbehandelte Körperregion ober- bzw. unterhalb des Diaphragmas behandelt. Als „Involved-Field-Radiatio“ wird die lokale Radiotherapie von betroffenen Lymphknotenregionen bezeichnet. Im Gegensatz dazu wird bei der „Extended-Field-Radiatio“ nicht nur der Tumor selbst bestrahlt, sondern auch noch die angrenzenden nicht befallenen auf einer Seite des Zwerchfells gelegenen Lymphknotenregionen. Erhielt ein Patient mindestens eine Serie in der „Extended-Field-Technik“, so wurde er in die Gruppe der großflächig bestrahlten Patienten eingeteilt. Zwei Bestrahlungsserien mit der „Extended-Field-Technik“ wurden als „Total Nodale Bestrahlung“ definiert.

Akute Nebenwirkungen und Langzeitfolgen, die auf die Strahlentherapie zurückzuführen sind, wurden getrennt erfasst. Die akuten Nebenwirkungen während der Behandlung wurden nach Graden gemäß dem WHO-Schema (siehe Anhang) dokumentiert. Spätfolgen der Strahlenbehandlung insgesamt wurden den Protokollen der Nachsorgetermine entnommen und durch Anschreiben an die weiterbehandelnden Hausärzte ermittelt.

Unterbrechungen der Radiatio und ihre Gründe wurden für die 1. und 2. Hauptserie getrennt aufgeschlüsselt.

2.2 Material

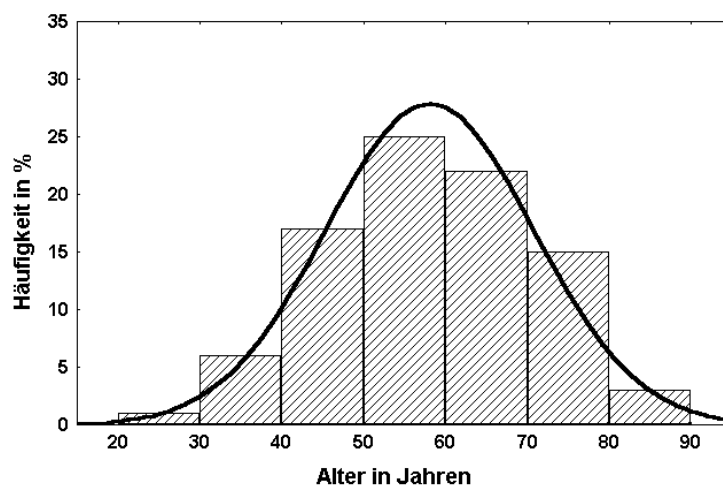
Die mittlere Beobachtungsdauer nach Erstdiagnosestellung betrug 6,9 Jahre (0,8-17,4 Jahre).

Das Datum der Probeentnahme zur histologischen Begutachtung wurde als Beginn der Erkrankung festgesetzt.

Am häufigsten wurden Gewebeproben der rechten inguinalen/femorale Lymphknoten ($n=10/11,2\%$) bzw. der linken inguinalen/femorale Lymphknoten ($8/9,0\%$) entnommen.

Von den 89 Patienten waren 45 männlich (50,6%), 44 waren weiblich (49,4%). Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung lag bei 58,0 Jahren, der Median bei 57,4 Jahren (27,3-83,3 Jahre). Die Altersverteilung stellt sich ähnlich einer Gauß-Kurve mit einem Gipfel zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr dar.

Abb. 4: Alter aller Patienten bei Erstdiagnose



81 Patienten (91,0%) suchten aufgrund von Symptomen einen Arzt auf, bei sieben Patienten (7,9%) wurde die Diagnose zufällig im Rahmen einer anderweitigen Untersuchung bzw. Therapie gestellt, eine Angabe fehlte.

Die klinische Stadieneinteilung gemäß der Ann-Arbor-Klassifikation zeigte 27 Patienten im Stadium I A (30,3%) und einen Patienten im Stadium I B (1,1%). Im Stadium II A fanden sich 31 Patienten (34,8%), B-Symptome hatte ein Patient (1,1%). Bei 17 Patienten wurde ein Stadium III diagnostiziert, worunter 13 Patienten (14,6%) ohne und vier Patienten (4,5%) mit B-Symptomatik waren. Neun Patienten befanden sich im Stadium IV A (10,1%), drei im Stadium IV B (3,4%).

Von den neun Patienten mit B-Symptomen hatten sechs Gewichtsverlust (66,7%), sechs Patienten berichteten über Nachtschweiß. Fieber kam bei drei Patienten vor (33,3%).

Bei mehr als der Hälfte der Patienten waren 1-2 Lymphknoten betroffen (51,7%), bei 39,3% waren mehr als zwei Lymphknoten befallen. Bei 9,0% lag ein rein extranodaler Befall vor.

55 Patienten (61,8%) litten primär unter alleinigem nodalen Befall, bei 26 (29,2%) lag ein kombinierter nodal-extranodaler Befall vor. Die häufigste betroffene Lymphknotenregion war links zervikal (25/28,1%). Im Knochenmark von elf Patienten (12,4%) ließ sich eine Tumordinfiltration nachweisen.

30 Patienten (33,7%) wiesen primär einen supradiaphragmalen Lymphknotenbefall auf, 29 Patienten (32,6%) zeigten ein infradiaphragmales Befallsmuster. Bei 22 Patienten (24,7%) waren sowohl Lymphknotenstationen ober- als auch unterhalb des Zwerchfells befallen, die übrigen acht Patienten (9,0%) zeigten keinen Lymphknotenbefall.

Im vorliegenden Patientengut wurden 18 Lymphome nach der Methode von Mann und Berard entsprechend der Anzahl der Zentroblasten pro „high power microscopic field“ (hpf) in Histologie-Grade eingeteilt. Von den 18 klassifizierten NHL wurden fünf als Grad I eingestuft (27,8%), zwölf als Grad II (66,7%). Ein Patient befand sich bei Erhebung der Primärdiagnose im histologischen Grad III (5,5%).

Die bei der Erstdiagnose ermittelten Laborwerte zeigten bei 2,2% der Patienten eine erhöhte LDH, bei 22,5% eine erhöhte BSG und bei 12,4% einen erniedrigten Hb-Wert.

Der Leistungszustand der Patienten betrug bei 88,8% gemäß dem modifizierten Karnofsky-Index 0-1. Ein Karnofsky-Index von 2-4 kam bei 6,7% vor, vier Angaben fehlten (4,5%). Kein Patient wurde mit einem Wert >4 eingestuft.

Zwei Patienten (2,2%) waren vor Feststellung des Non-Hodgkin-Lymphoms bereits an einem anderen malignen Tumor erkrankt. Darunter war bei einer Patientin zuvor schon ein Ovarial-Karzinom und bei einem Patienten ein Plattenepithel-Karzinom der Unterlippe diagnostiziert worden.

Tabelle 7: Zusammenfassung der Patientencharakteristik

Patientenanzahl	n=89	%
Follow up		
Mittelwert	6,9 Jahre (0,8-17,4 Jahre)	
Geschlecht		
Männer	45	50,6
Frauen	44	49,4
Alter bei Primärdiagnose		
<50 Jahre	24	27,0
50-60 Jahre	25	28,1
>60 Jahre	40	44,9
Stadium		
I A	27	30,3
I B	1	1,1
II A	31	34,8
II B	1	1,1
III A	13	14,6
III B	4	4,5
IV A	9	10,1
IV B	3	3,4
B-Symptomatik		
allgemein	9	10,1
Gewichtsverlust	6	6,7
Fieber	3	3,4
Nachtschweiß	6	6,7
Anzahl der betroffenen Lymphknotenregionen		
<3	46	51,7
3-4	13	14,6
>4	22	24,7
Nodaler/extranodaler Befall		
nur nodale Beteiligung	55	61,8
nur extranodale Beteiligung	8	9,0
nodale und extranodale Beteiligung	26	29,2
Knochenmarkinfiltration	11	12,4
Verteilungsmuster		
supradiaphragmaler Lymphknotenbefall	30	33,7
infradiaphragmaler Lymphknotenbefall	29	32,6
supradiaphragmaler und infradiaphragmaler Lymphknotenbefall	22	24,7
Patienten mit Bulk-Lymphknoten	34	38,2
Histologie-Grad		
Grad I	5	5,6
Grad II	12	13,5
Grad III	1	1,1
nicht klassifiziert*	71	79,8
Laborwerte		
LDH erhöht	2	2,2
BSG erhöht	20	22,5
Hb erniedrigt	11	12,4
modifizierter Karnofsky-Index		
0-1	79	88,8
2-4	6	6,7
fehlende Angabe	4	4,5

* nach der Methode von Mann und Berard

2.3 Befallsmuster bei Primärmanifestation

Die folgende Tabelle zeigt die absoluten nodalen und extranodalen Manifestationen des Ersttumors.

Supradiaphragmal sind die Halslymphknoten der bevorzugte Manifestationsort des folliculären NHL. So sind die linken zervikalen Lymphknoten 25 Mal (28,1%) und die rechten zervikalen Lymphknoten 23 Mal (25,8%) betroffen.

Infradiaphragmal sind oft die rechten und linken inguinalen/femorale Lymphknoten (25,8%/21,3%) befallen.

Die zentralen Lymphknotenregionen paraaortal, retroperitoneal, mesenterial und iliakal zeigen alle neben einer hohen Manifestationsfrequenz einen hohen Bulk-Anteil (Bulk-Anteil paraaortal 47,4%, retroperitoneal 60,0%, mesenterial 71,4%, iliakal rechts 43,8%, iliakal links 28,6%).

Insgesamt fällt bei infradiaphragmalem Befall der Bulk-Anteil der Lymphknoten gegenüber supradiaphragmalem Befall höher aus.

Bei primär extranodalem Befall überwiegt die Infiltration des Knochenmarks (11/12,4%). Der Magen-Darm-Trakt ist bei sechs Patienten (6,7%) involviert. Häufig sind auch der Waldeyer'sche Rachenring (7,9%) und die Milz (6,7%) betroffen.

Tabelle 8: Befallsmuster bei Primärmanifestation

Lokalisation	Befall		Kein Befall		>5 cm (Bulk) bei Befall	
	n	%	n	%	n	%
hochzervikal rechts	19	21,3	70	78,7	2	10,5
hochzervikal links	13	14,6	76	85,4	1	7,7
zervikal rechts	23	25,8	66	74,2	3	13,0
zervikal links	25	28,1	64	71,9	3	12,0
supraklavikulär rechts	11	12,4	78	87,6	2	18,2
supraklavikulär links	13	14,6	76	85,4	1	7,7
infraklavikulär rechts	3	3,4	86	96,6	1	33,3
infraklavikulär links	2	2,2	87	97,8	1	50,0
mediastinal	15	16,9	74	83,1	6	40,0
axillär/pektoral rechts	12	13,5	77	86,5	0	0
axillär/pektoral links	14	15,7	75	84,3	1	7,1
Lungenhilus rechts	1	1,1	88	98,9	0	0
Lungenhilus links	1	1,1	88	98,9	0	0
Leberhilus	2	2,2	87	97,8	0	0
Milzhilus	2	2,2	87	97,8	0	0
paraaortal	19	21,3	70	78,7	9	47,4
retroperitoneal	15	16,9	74	83,1	9	60,0
mesenterial	14	15,7	75	84,3	10	71,4
iliakal rechts	16	18,0	73	82,0	7	43,8
iliakal links	14	15,7	75	84,3	4	28,6
inguinal/femoral rechts	23	25,8	66	74,2	1	4,3
inguinal/femoral links	19	21,3	70	78,7	2	10,5
popliteal rechts	0	0	89	100,0	0	0
popliteal links	0	0	89	100,0	0	0
Knochenmark	11	12,4	78	87,6	-	-
Skelett	0	0	89	100,0	-	-
ZNS	2	2,2	87	97,8	-	-
Lunge	3	3,4	86	96,6	-	-
Magen, Intestinum	6	6,7	83	93,3	-	-
Niere	1	1,1	88	98,9	-	-
Schilddrüse	1	1,1	88	98,9	-	-
Mamma	2	2,2	87	97,8	-	-
Haut	0	0	89	100,0	-	-
Leber	0	0	89	100,0	-	-
Milz	6	6,7	83	93,3	-	-
Waldeyer-Rachenring	7	7,9	82	92,1	-	-

2.4 Therapie

53 Patienten (59,6%) wurden einer alleinigen Radiotherapie zugeführt, 36 Patienten (40,4%) erhielten eine kombinierte Radiochemotherapie.

Tabelle 9: Überblick über die verwendeten Therapieschemata

	Patientenanzahl n=89	%
Alleinige Radiotherapie	53	59,6
Kombinierte Radiochemotherapie	36	40,4

2.4.1 Bestrahlung

Die folgenden Tabellen zeigen die Aufschlüsselung der Bestrahlungsserien des Primärtumorbefalls. 47 Patienten (52,8%) wurden dabei primär supradiaphragmal bestrahlt, die übrigen 42 (47,2%) zuerst infradiaphragmal. Bei beiden Lokalisationen überwiegt die „Extended-Field-Technik“ die „Involved-Field-Radiatio“. 34 Patienten (38,2%) wurden beidseits des Zwerchfells bestrahlt.

In Tabelle 12 sind die Gesamtdosen auf die einzelnen nodalen bzw. extranodalen Regionen angegeben.

Tabelle 10: Bestrahlungsangaben für die 1. Serie beim Primärbefall

Bestrahlungsort 1. Serie	Extended Field n=76 (85,4%)	Involved Field n=13 (14,6%)	Gesamt n=89 (100,0%)
supradiaphragmal	41 (46,1%)	6 (6,7%)	47 (52,8%)
infradiaphragmal	35 (39,3%)	7 (7,9%)	42 (47,2%)

Für die 1. Serie ergab sich für die Dosis ein Mittelwert von 30,2 Gy und für die Einzeldosis von 1,8 Gy. 66 Mal (74,2%) wurde zusätzlich ein Boost gegeben, wobei hier der Mittelwert für die Dosis bei 9,9 Gy und für die Einzeldosis bei 2,0 Gy lag.

Tabelle 11: Bestrahlungsangaben für die 2. Serie beim Primärbefall

Bestrahlungsort 2. Serie	Extended Field n=27 (79,4%)	Involved Field n=7 (20,6%)	Gesamt n=34 (100,0%)
supradiaphragmal	12 (35,3%)	1 (2,9%)	13 (38,2%)
infradiaphragmal	15 (44,1%)	6 (17,7%)	21 (61,8%)

Die Dosis für die 2. Bestrahlungsserie war mit einem Mittelwert von 27,9 Gy etwas niedriger als die der 1. Serie, der Mittelwert der Einzeldosis ergab 1,8 Gy. Ein Boost wurde bei fünf (14,7%) der 34 Patienten appliziert, mit einem Mittelwert der Dosis von 6,8 Gy und einer Einzeldosis von 1,9 Gy.

27 Patienten (30,3%) erhielten im Rahmen der Primärtherapie eine „Total Nodale Bestrahlung“, 49 Patienten (55,1%) wurden mit der „Extended-Field-Technik“ behandelt und 13 Patienten (14,6%) wurden lokal begrenzt bestrahlt.

Tabelle 12: Bestrahlungsdosen auf Primärmanifestationen

	n _{Gesamt}	<20 Gy		20-30 Gy		30-35 Gy		35-40 Gy		40-45 Gy		≥45 Gy		Min	Max	Med	Ø
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%				
hochzervikal rechts	53	0	0	18	20,2	12	13,5	17	19,1	6	6,7	0	0	23,2	44,0	30,6	32,2
hochzervikal links	54	0	0	17	19,1	14	15,7	16	18,0	5	5,6	2	2,2	23,2	45,0	30,6	32,4
zervikal rechts	54	0	0	18	20,2	14	15,7	17	19,1	5	5,6	0	0	23,2	44,0	30,6	32,0
zervikal links	54	0	0	15	16,9	14	15,7	17	19,1	6	6,7	2	2,2	23,2	45,0	33,3	32,9
supraklavikulär rechts	56	0	0	21	23,6	17	19,1	11	12,4	5	5,6	2	2,2	23,2	54,7	30,0	31,8
supraklavikulär links	54	0	0	22	24,7	16	18,0	11	12,4	4	4,5	1	1,1	23,2	45,0	30,0	31,0
infraklavikulär rechts	51	0	0	26	29,2	16	18,0	6	6,7	2	2,2	1	1,1	23,2	54,7	28,8	29,8
infraklavikulär links	50	0	0	25	28,1	17	19,1	6	6,7	2	2,2	0	0	23,2	40,0	29,4	29,4
mediastinal	50	0	0	24	27,0	15	16,9	7	7,9	3	3,4	1	1,1	23,2	46,0	30,0	30,3
axillär/pektoral rechts	49	0	0	23	25,8	18	20,2	7	7,9	0	0	1	1,1	23,2	54,7	30,0	29,8
axillär/pektoral links	47	0	0	22	24,7	16	18,0	9	10,1	0	0	0	0	23,2	38,6	30,0	29,6
Lungenhilus rechts	47	0	0	23	25,8	17	19,1	6	6,7	1	1,1	0	0	23,2	40,0	30,0	29,4
Lungenhilus links	47	0	0	23	25,8	17	19,1	6	6,7	1	1,1	0	0	23,2	40,0	30,0	29,4
Leberhilus	29	2	2,2	23	25,8	3	3,4	1	1,1	0	0	0	0	12,8	35,2	25,6	25,8
Milzhilus	39	2	2,2	24	27,0	8	9,0	4	4,5	1	1,1	0	0	12,8	40,5	26,0	27,7
paraaortal	49	2	2,2	23	25,8	12	13,5	7	7,9	5	5,6	0	0	3,2	44,0	28,8	29,8
retroperitoneal	32	2	2,2	22	24,7	4	4,5	2	2,2	2	2,2	0	0	12,8	43,2	25,7	27,3
mesenterial	33	3	3,4	19	21,3	7	7,9	3	3,4	1	1,1	0	0	3,2	40,0	25,8	26,9
iliakal rechts	45	1	1,1	23	25,8	10	11,2	6	6,7	4	4,5	1	1,1	15,7	45,0	28,8	30,3
iliakal links	45	1	1,1	23	25,8	11	12,4	7	7,9	2	2,2	1	1,1	15,7	45,0	28,8	29,9
inguinal/femoral rechts	37	1	1,1	10	11,2	9	10,1	13	14,6	3	3,4	1	1,1	15,7	46,0	34,2	32,7
inguinal/femoral links	36	1	1,1	12	13,5	11	12,4	7	7,9	4	4,5	1	1,1	15,7	46,0	30,6	31,7
ZNS	2	0	0	1	1,1	0	0	0	0	0	0	1	1,1	29,5	52,0	40,8	40,8
Magen, Intestinum	5	0	0	1	1,1	1	1,1	2	2,2	1	1,1	0	0	29,9	40,0	35,5	35,1
Mamma	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1,1	54,7	54,7	-	54,7
Haut	1	0	0	1	1,1	0	0	0	0	0	0	0	0	27,0	27,0	-	27,0
Milz	8	1	1,1	1	1,1	3	3,4	3	3,4	0	0	0	0	16,5	37,0	30,6	30,2
Waldeyer-Rachenring	30	0	0	22	24,7	5	5,6	2	2,2	1	1,1	0	0	27,0	40,0	27,0	28,1

2.4.2 Chemotherapie

36 Patienten (40,4%) erhielten sowohl eine Radio- als auch eine Chemotherapie. Am häufigsten wurde nach dem CHOP-Schema therapiert (12 Mal). Bei diesem Schema werden pro Zyklus Cyclophosphamid (C), Adriamycin (H), Vincristin (O) und Prednisolon (P) appliziert bis zum Erreichen der geplanten Zyklenanzahl. Bei der Mehrzahl der Patienten wurden 4-6 Zyklen durchgeführt.

Das zweithäufigste Therapie-Schema war das COP-Schema, das 11 Mal angewandt wurde. Auch hier wurden bei der Mehrzahl der Patienten 4-6 Zyklen durchgeführt.

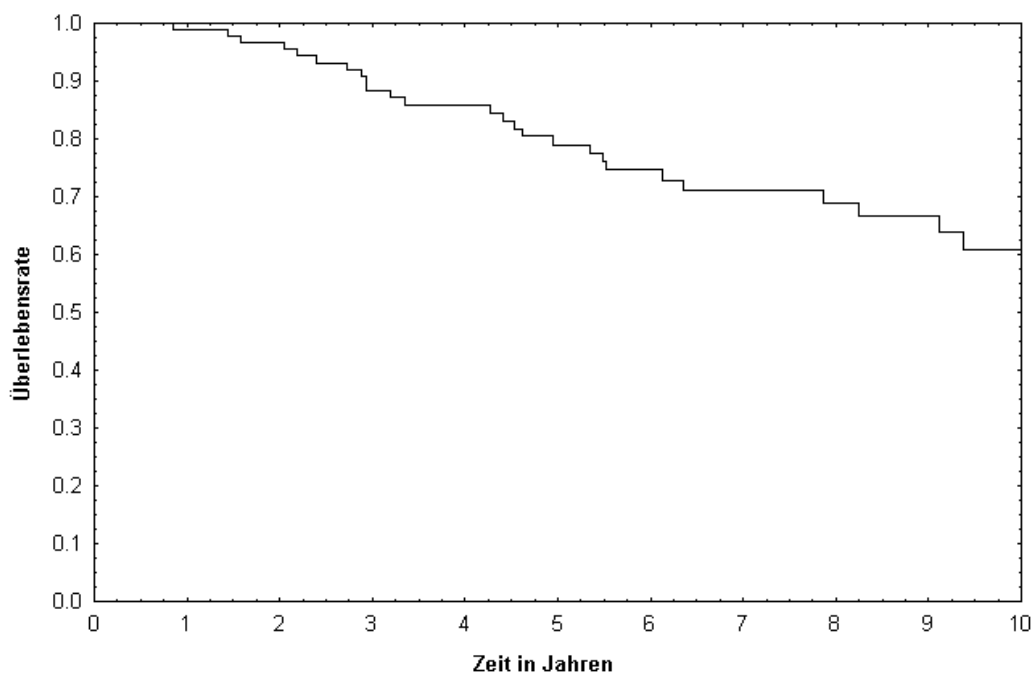
Andere Schemata (u.a. KNOSPE, MACOP-B, NOSTE) wurden nicht häufiger als bei jeweils zwei Patienten verabreicht.

3. Ergebnisse

3.1 Überleben aller Patienten

Die Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt nach zwei Jahren 97% und nach fünf Jahren 81%. Nach zehn Jahren sinkt die Überlebensrate (ÜR) auf 61%.

Abb. 5: Gesamtüberleben aller 89 Patienten



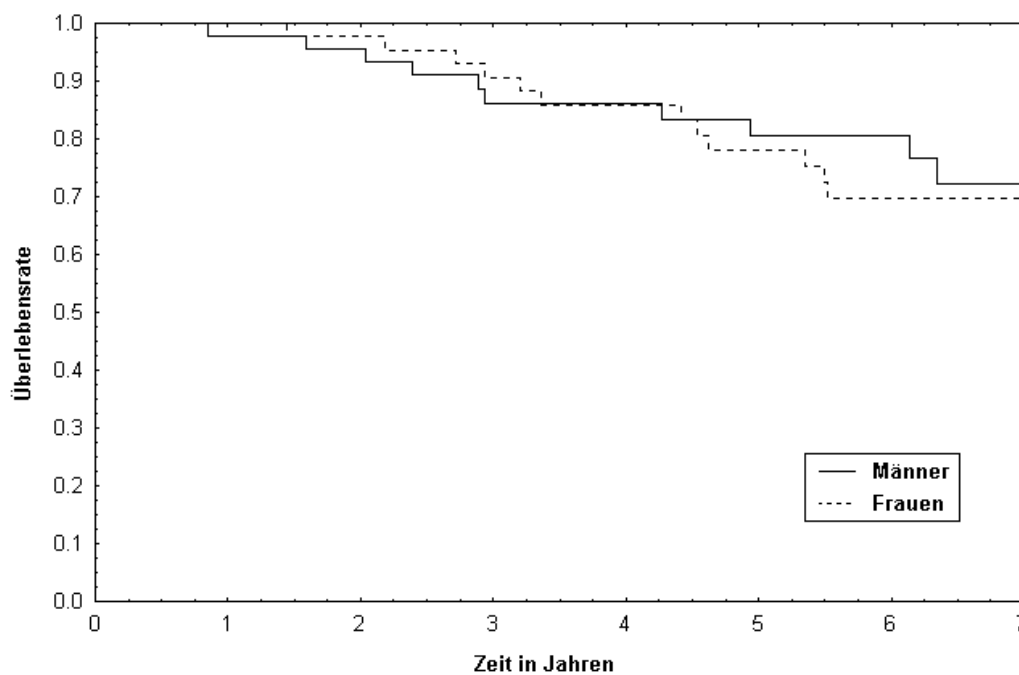
3.2 Univariate Analyse des Primärtumors: Einfluss von prognostischen Faktoren auf die Überlebenszeit

3.2.1 Geschlecht

Männer haben eine 2JÜR von 96% und Frauen von 98%. Die Überlebenswahrscheinlichkeit liegt nach fünf Jahren bei Männern 2% höher als bei Frauen (5JÜR 80% bzw. 78%).

($p=0.8$).

Abb. 6: Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht

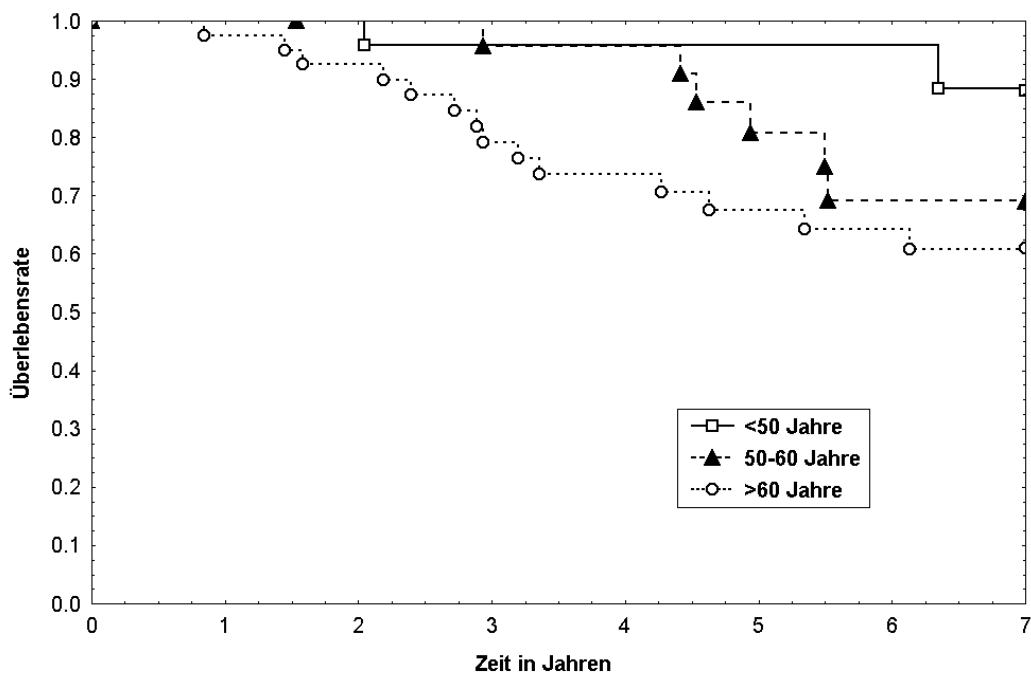


3.2.2 Alter

In der Gruppe der unter 50-Jährigen besteht nach zwei Jahren eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 100% und nach fünf Jahren von 96%. Patienten, die bei Diagnosestellung zwischen 50 und 60 Jahre alt waren, haben eine ÜR nach zwei Jahren von 100% und nach fünf Jahren von 81%. Innerhalb der 3. Altersgruppe sinkt die 2JÜR auf 93% und die 5JÜR auf 68%.

($p=0.02$ für 1. Altersgruppe vs 3. Altersgruppe).

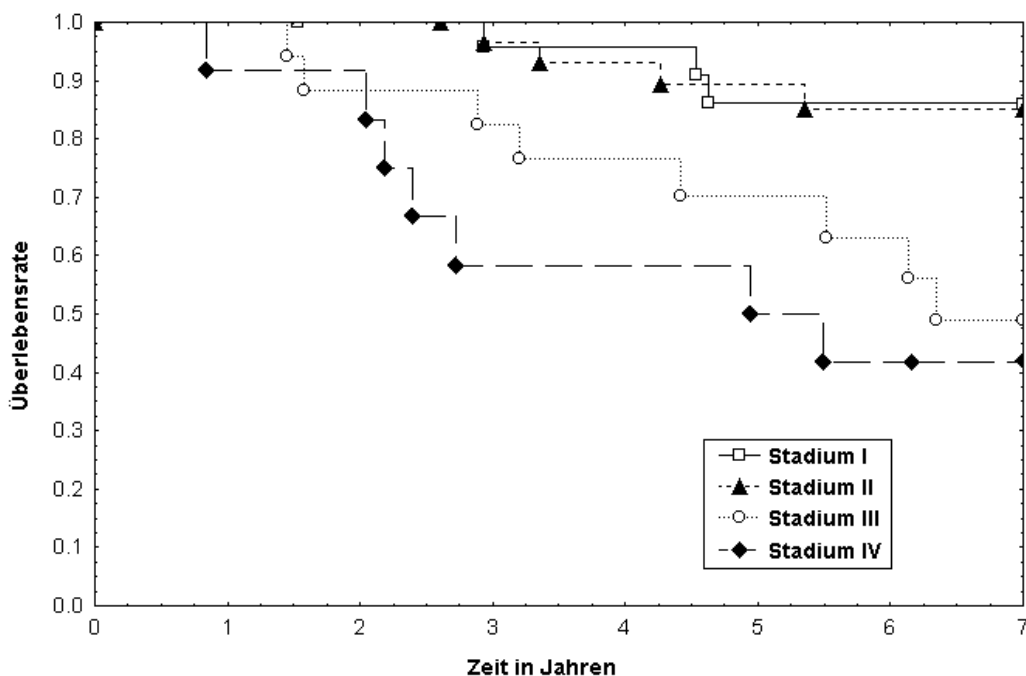
Abb. 7: Überleben in Abhängigkeit vom Alter



3.2.3 Stadium

Patienten in den klinischen Stadien I und II haben eine 2JÜR von 100%. Die 5JÜR liegt für diese Stadien bei 86% und 89%. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach zwei Jahren beträgt im Stadium III 88% und im Stadium IV 89%. Nach fünf Jahren leben 70% der Patienten mit Stadium III, für das Stadium IV liegt die 5JÜR bei 50%. ($p \leq 0.05$ für die Stadien I, II vs III, IV).

Abb. 8: Überleben in Abhängigkeit vom Stadium

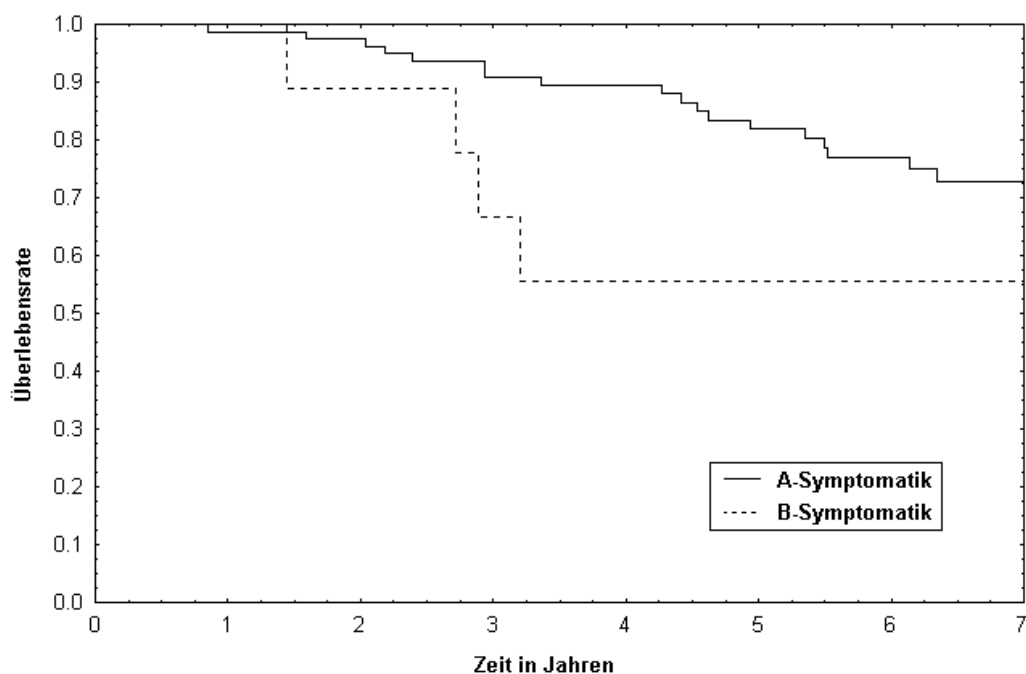


3.2.4 A/B-Symptomatik

Nach zwei Jahren leben 97% der Patienten ohne B-Symptomatik und 89% der Patienten mit B-Symptomatik. Nach fünf Jahren ergibt sich für die Gruppe der Patienten mit A-Symptomatik eine ÜR von 82% und für die Gruppe mit B-Symptomatik eine ÜR von 56%.

($p=0.5$).

Abb. 9: Überleben in Abhängigkeit von A/B-Symptomatik

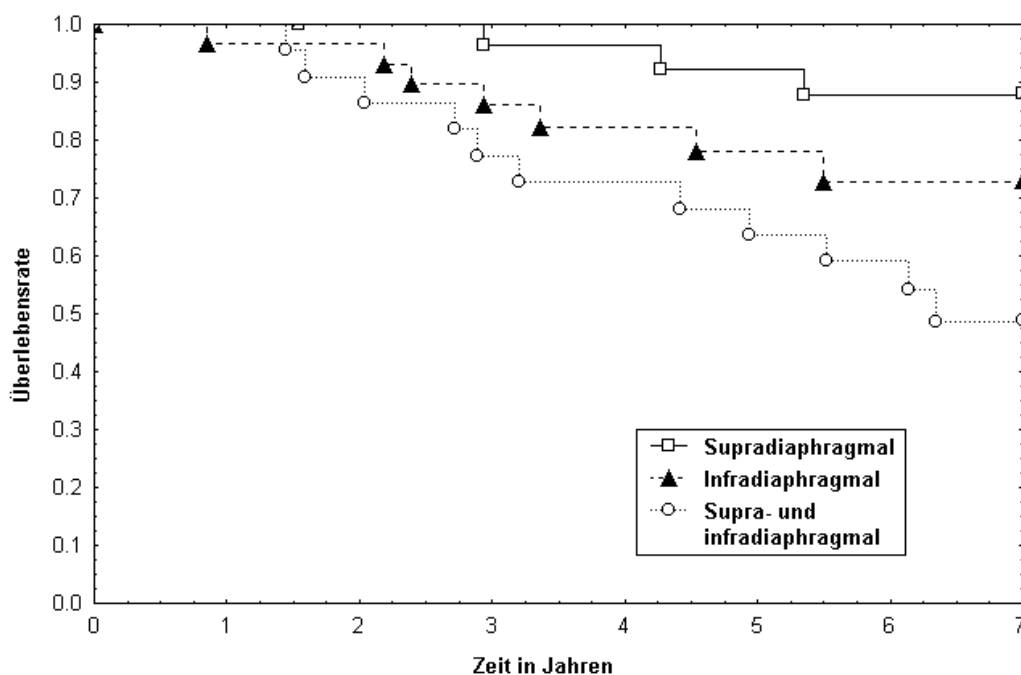


3.2.5 Befallsmuster: supra- und infradiaphragmaler nodaler Befall

Die 2JÜR ist beim solitären supradiaphragmalen Lymphknotenbefall mit 100% höher als beim alleinigen infradiaphragmalen Befall mit 97% und beim kombinierten Befall mit 91%. Auch die 5JÜR nimmt in der selben Reihenfolge ab. Während bei supradiaphragmaler Manifestation 92% der Patienten fünf Jahre überleben, sind es beim infradiaphragmalen Befall 78%. Besteht ein Befall beidseits des Zwerchfells, sinkt die 5JÜR auf 64%.

($p=0.02$ für supradiaphragmaler vs kombinierter Befall).

Abb. 10: Überleben in Abhängigkeit vom Befallsmuster

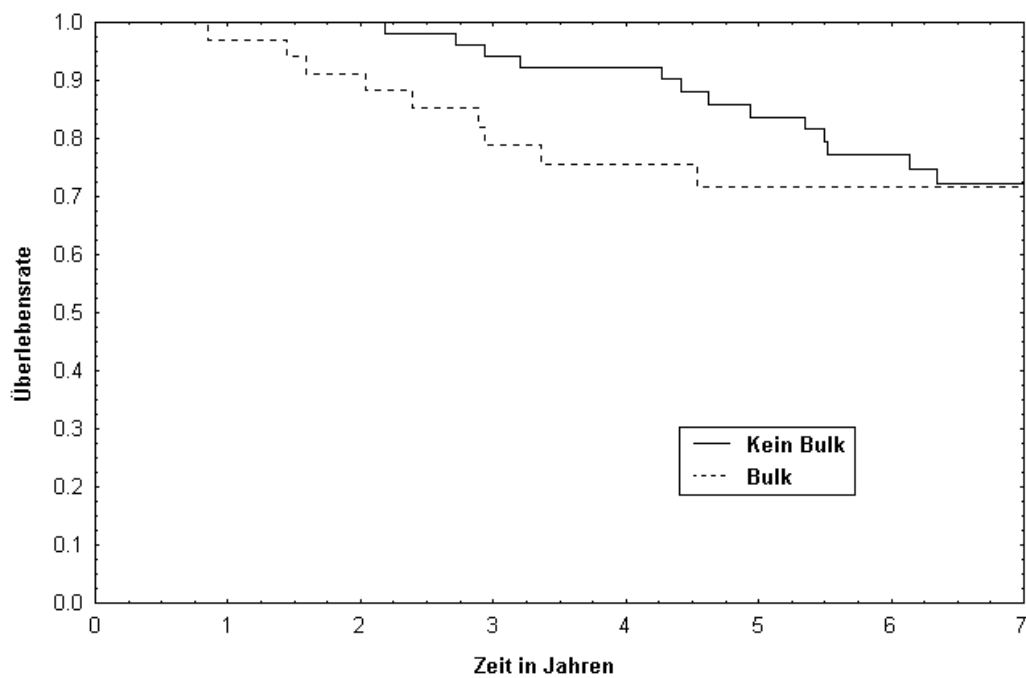


3.2.6 Bulk-Lymphknoten

Patienten mit Bulk-Lymphknoten haben eine 2JÜR von 91% und eine 5JÜR von 72%, wohingegen Patienten ohne Bulk-Lymphknoten eine Überlebenswahrscheinlichkeit nach zwei Jahren von 100% und nach fünf Jahren von 84% haben.

($p=0.4$).

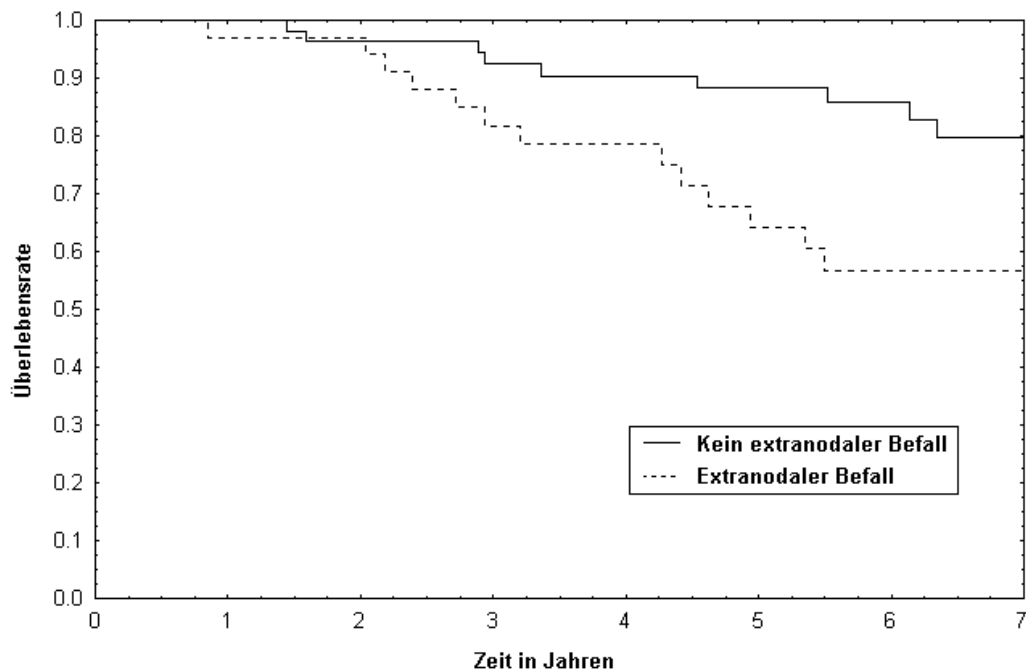
Abb. 11: Überleben in Abhängigkeit von Bulk-Lymphknoten



3.2.7 Extranodaler Befall

Die Überlebenswahrscheinlichkeit beläuft sich bei Patienten ohne extranodale Beteiligung nach zwei Jahren auf 96% und nach fünf Jahren auf 88%. Patienten, die extranodalen Befall aufweisen, haben eine 2JÜR von 97% und eine 5JÜR von 64%. ($p=0.02$).

Abb. 12: Überleben in Abhängigkeit vom extranodalen Befall

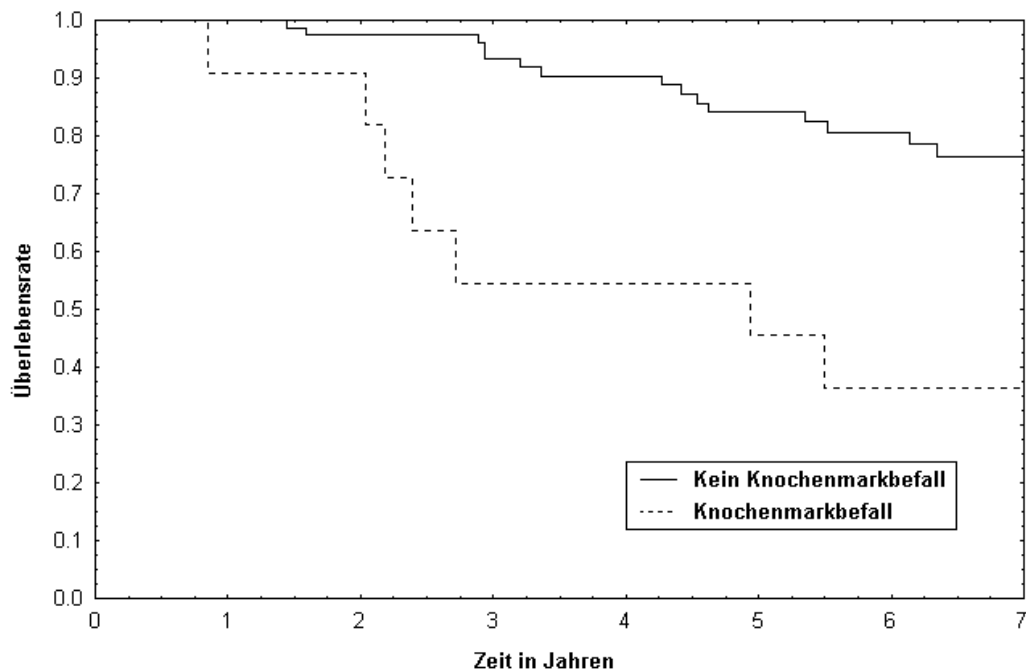


3.2.8 Knochenmarkbefall

Patienten mit Knochenmarkinfiltration weisen eine 2JÜR von 91% und eine 5JÜR von 45% auf. Patienten ohne Beteiligung des Knochenmarks haben eine 2JÜR von 97% und eine 5JÜR von 84%.

($p=0.01$).

Abb. 13: Überleben in Abhängigkeit vom Knochenmarkbefall



3.2.9 Laborwerte

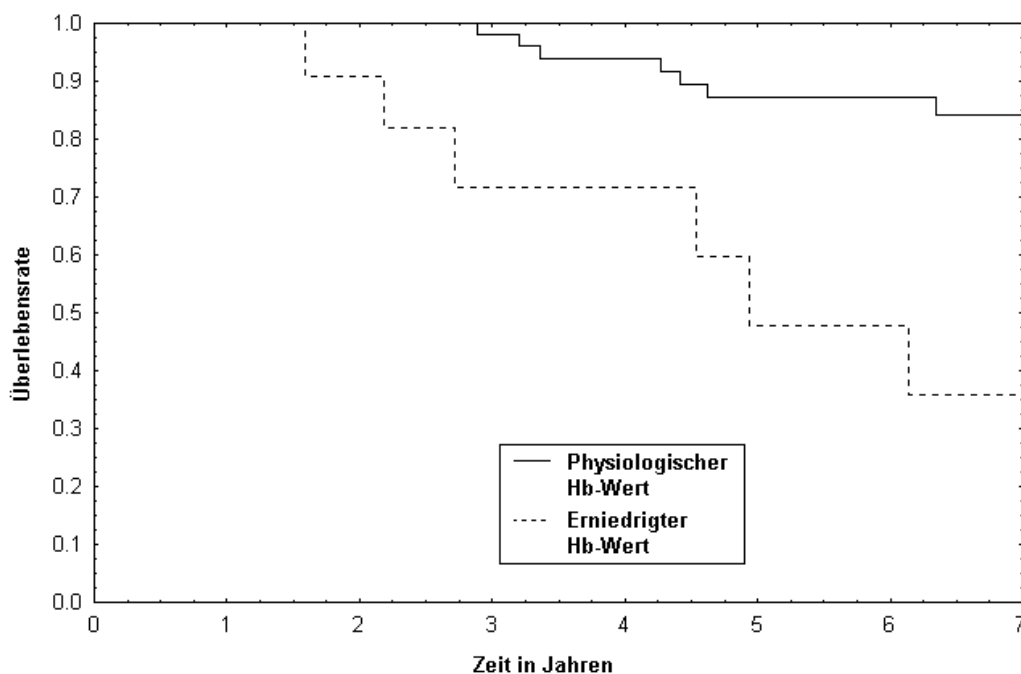
Bei nur zwei Patienten mit erhöhtem LDH-Wert ließ sich keine Aussage über den Einfluss einer LDH-Erhöhung auf die Gesamtüberlebensrate machen.

Eine Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit hatte in unserer Untersuchung keinen Einfluss auf die Überlebensrate (erhöhte BSG: 2JÜR 100%, 5JÜR 78%, physiologische BSG: 2JÜR 98%, 5JÜR 81%, $p=0.6$).

Während Patienten mit physiologischem Hb-Wert bei Stellung der Erstdiagnose eine 2JÜR von 100% und eine 5JÜR von 87% aufweisen, vermindert sich die Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit erniedrigtem Hb-Wert nach zwei Jahren auf 91% und nach fünf Jahren auf 48%.

($p=0.001$).

Abb. 14: Überleben in Abhängigkeit vom Hb-Wert

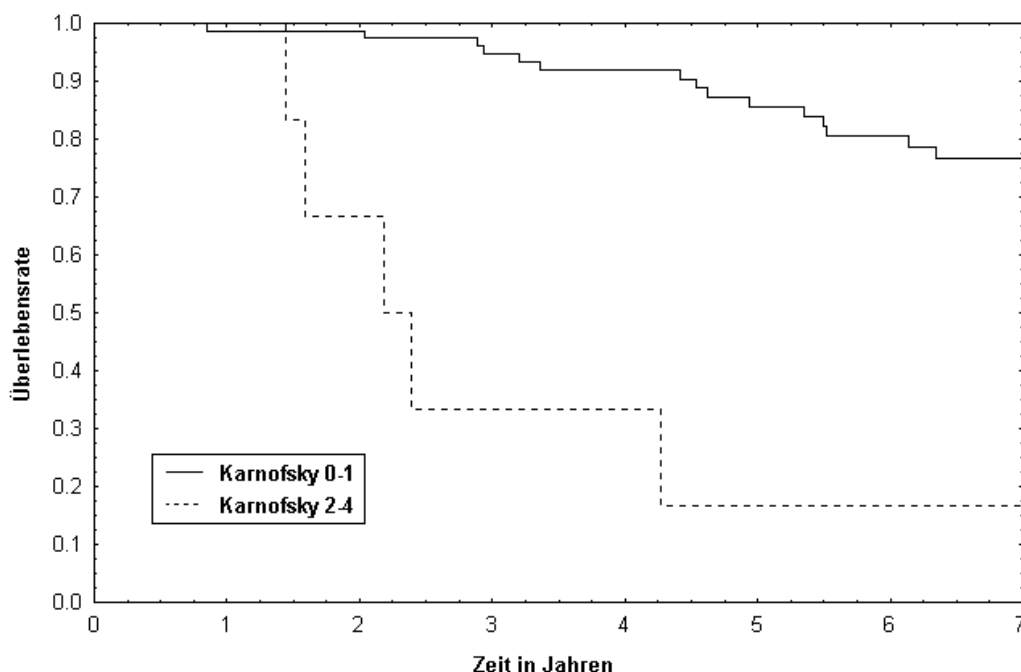


3.2.10 Modifizierter Karnofsky-Index

Patienten im Leistungszustand 0-1 haben eine 2JÜR von 99% und eine 5JÜR von 86%. Ein Wert von 2-4 ergibt eine 2JÜR von 67% und eine 5JÜR von 17%.

($p=0.001$)

Abb. 15: Überleben in Abhängigkeit vom modifizierten Karnofsky-Index



3.3 Multivariate Analyse des Primärtumors: Einfluss von prognostischen Faktoren auf die Überlebenszeit

In der multivariaten Analyse der prognostischen Faktoren waren neben dem Alter ($p=0.003$) der modifizierte Karnofsky-Index ($p=0.001$) und das Befallsmuster ($p=0.01$) statistisch signifikant (siehe Tabelle 13).

3.4 Tabelle 13: Zusammenfassung der Prognosefaktoren mit ihrem Einfluss auf die Überlebensrate

Prognosefaktoren	2JÜR in %	5JÜR in %	p univariat	p multivariat
Überlebensrate gesamt	97	81		
Geschlecht			p=0.8	NS
Männer n=45 (50,6%)	96	80		
Frauen n=44 (49,4%)	98	78		
Alter			p=0.02 (Gruppe 1 vs 3)	p=0.003
Gruppe 1: <50 Jahre n=24 (27,0%)	100	96		
Gruppe 2: 50-60 Jahre n=25 (28,1%)	100	81		
Gruppe 3: >60 Jahre n=40 (44,9%)	93	68		
Stadium			p=0.03 (I vs III) p=0.05 (I vs IV) p=0.03 (II vs III) p=0.01 (II vs IV)	NS
Stadium I	100	86		
Stadium II	100	89		
Stadium III	88	70		
Stadium IV	92	50		
A/B-Symptomatik			p=0.5	NS
A-Symptomatik	97	82		
B-Symptomatik	89	56		
Befallsmuster			p=0.02 (supra- diaphragmaler vs kombinierter Befall)	p=0.01
supradiaphragmaler Lymphknotenbefall	100	92		
infradiaphragmaler Lymphknotenbefall	97	78		
supradiaphragmaler und infra- diaphragmaler Lymphknotenbefall	91	64		
Bulk-Lymphknoten	91	72	p=0.4	NS
Extranodaler Befall	97	64	p=0.02	NS
Knochenmarkbefall	91	45	p=0.01	NS
Laborwerte				
BSG erhöht	100	78	p=0.6	NS
physiologische BSG	98	81		
Hb-Wert erniedrigt	91	48	p=0.001	NS
physiologischer Hb-Wert	100	87		
modifizierter Karnofsky-Index			p=0.001	p=0.001
0-1	99	86		
2-4	67	17		

Die kursiv dargestellten p-Werte sind statistisch signifikant, NS: Nicht signifikant

3.5 Korrelation des Primärtumorbefalls untereinander

Mit Hilfe der Korrelation wurde untersucht, ob einzelne befallene Lymphknotenregionen bzw. extranodale Areale gehäuft in Kombination mit anderen Manifestationsorten auftreten.

Sind die zervikalen Lymphknoten betroffen, ist ein gleichzeitiger Befall der topographisch benachbarten auf- und absteigenden Lymphknotenregionen wahrscheinlich. So geht der Befall der rechten Halslymphknoten mit simultanem Befall des Waldeyer-Rachenrings, der hochzervikalen, supraclaviculären, mediastinalen und axillären Lymphknoten einher ($p \leq 0.05$).

Im Mediastinum ist der Befall der Lungenhili-Lymphknoten mit Ausbreitung auf die Lunge, die mediastinalen und infraklavikulären Lymphknoten kombiniert ($p \leq 0.03$).

Infradiaphragmal zeigt sich eine ähnliche kontinuierliche Ausbreitung von involvierten Arealen. Sind die Lymphknoten um die Iliakalgefäße betroffen, ist eine Mitbeteiligung der inguinalen/femorale Lymphknoten höchst wahrscheinlich ($p = 0.00$). Für die nach kranial angrenzenden paraaortalen Lymphknoten ergibt sich ebenfalls $p = 0.00$. Wahrscheinlich ist auch ein retroperitonealer Befall mit $p \leq 0.04$.

Der Befall der Milz und gleichzeitige Knochenmarkinfiltration korrelieren mit $p = 0.00$. (Weitere Korrelationen siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Korrelation des Primärtumorbefalls untereinander

	HZR	HZL	ZR	ZL	ZR	ZL	SR	SL	IR	IL	MED	AR	AL	LHR	LHL	LEH	MH	P	R	MES	ILR	ILL	IFR	IFL	KM	LU	GI	MI	WR	ZNS								
HZR	.00	.00																																				
HZL	.00	.00	.004																																			
ZR	.00	.00	.00	.01							.001	.00	.00			.001			.002																			
ZL	.00	.00	.00	.00	.005						.02	.001	.009																									
SR	.00	.00	.00	.005	.002						.007	.00	.004												.01													
SL	.01	.00	.00	.002	.004					.009	.02	.05	.01	.02	.02						.01			.002														
IR										.00	.00			.00	.00	.00																						
IL										.001				.001	.001	.00	.03																					
MED			.001	.02	.007							.01	.00								.04	.02			.02													
AR			.00	.001	.00						.00	.00													.04													
AL			.00	.009	.004						.00	.00													.04													
LHR																										.01												
LHL														.00	.001	.001	.001				.02						.01											
LEH														.00	.001	.001	.001				.02					.01												
LEH		.001												.001	.001	.03					.02					.01												
MH														.001	.001	.03					.001																	
P														.001	.03						.001				.04													
R		.002														.002					.00	.002	.04			.02												
MES									.01					.02	.02		.001				.00				.05													
ILR												.02									.002																	
ILL			.03									.00	.03								.00	.00			.01	.03												
IFR												.04	.03								.04				.05													
IFL																									.02													
KM												.02	.04								.05	.01	.05	.02	.04													
LU														.01	.01						.02	.03																
GI																																						
MI										.01	.00	.01	.02		.00	.00	.01	.01			.03	.00			.00													
WR	.02	.03	.05																																			
ZNS										.03				.001	.001	.03	.03																					

HZR/HZL=hochzervikal rechts/links, ZR/ZL=zervikal rechts/links, SR/SL=supraklavikulär rechts/links, IR/IL=infraaortal rechts/links, MED=mediastinal, AR/AL=axillär rechts/links, LHR/LHL=Lungenhilus rechts/links, LEH=Leberhilus, MH=Mizhilus, P=paraaortal, R=retroperitoneal, MES=mesenterial, ILR/ILL=iliakal rechts/links, IFR/IFL=inguinal/femoral rechts/links, KM=Knochenmark, LU=Lunge, GI=Gastrointestinaltrakt, MI=Milz, WR=Waldeyer-Rachenring, ZNS=Zentrales Nervensystem
 p>0.05 nicht dargestellt.

3.6 Korrelation der Stadien mit der B-Symptomatik

Von allen Patienten berichteten neun (10,1%) über B-Symptome. Während in den Stadien I und II je ein Patient B-Symptomatik zeigte, waren es im Stadium III vier Patienten und im Stadium IV drei Patienten.

($p=0.03$).

Tabelle 15: Korrelation der Stadien mit der B-Symptomatik

Stadium	A-Symptomatik	B-Symptomatik	Gesamt
	n=80	n=9	n=89
I	27 (96,4%)	1 (3,6%)	28 (100,0%)
II	31 (96,9%)	1 (3,1%)	32 (100,0%)
III	13 (76,5%)	4 (23,5%)	17 (100,0%)
IV	9 (75,0%)	3 (25,0%)	12 (100,0%)

3.7 Therapieform in Abhängigkeit vom Stadium

Die alleinige Radiotherapie ist in den niedrigen Stadien I und II die meist angewandte Therapie, wohingegen in den Stadien III und IV die kombinierte Radiochemotherapie überwiegt.

Von allen 89 Patienten wurden 53 (59,6%) Patienten alleinig bestrahlt, während 36 (40,4%) sowohl bestrahlt als auch chemotherapiert wurden.

Von den 27 Patienten im Stadium I A erhielten 24 eine alleinige Strahlentherapie (88,9%), im Stadium II A waren es 22 von 31 Patienten (71,0%).

In Stadium III A überwog mit 61,5% (8 von 13 Patienten) und im Stadium IV A mit 88,9% (8 von 9 Patienten) die kombinierte Therapie die alleinige Radiotherapie.

Tabelle 16: Therapieform in Abhängigkeit vom Stadium

Stadium	Alleinige Radiotherapie		Radiochemotherapie		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
I A	24	88,9	3	11,1	27	100,0
I B	1	100,0	0	0	1	100,0
II A	22	71,0	9	29,0	31	100,0
II B	0	0	1	100,0	1	100,0
III A	5	38,5	8	61,5	13	100,0
III B	0	0	4	100,0	4	100,0
IV A	1	11,1	8	88,9	9	100,0
IV B	0	0	3	100,0	3	100,0
Gesamt	53	59,6	36	40,4	89	100,0

3.8 Überleben in Abhängigkeit von der Therapieform

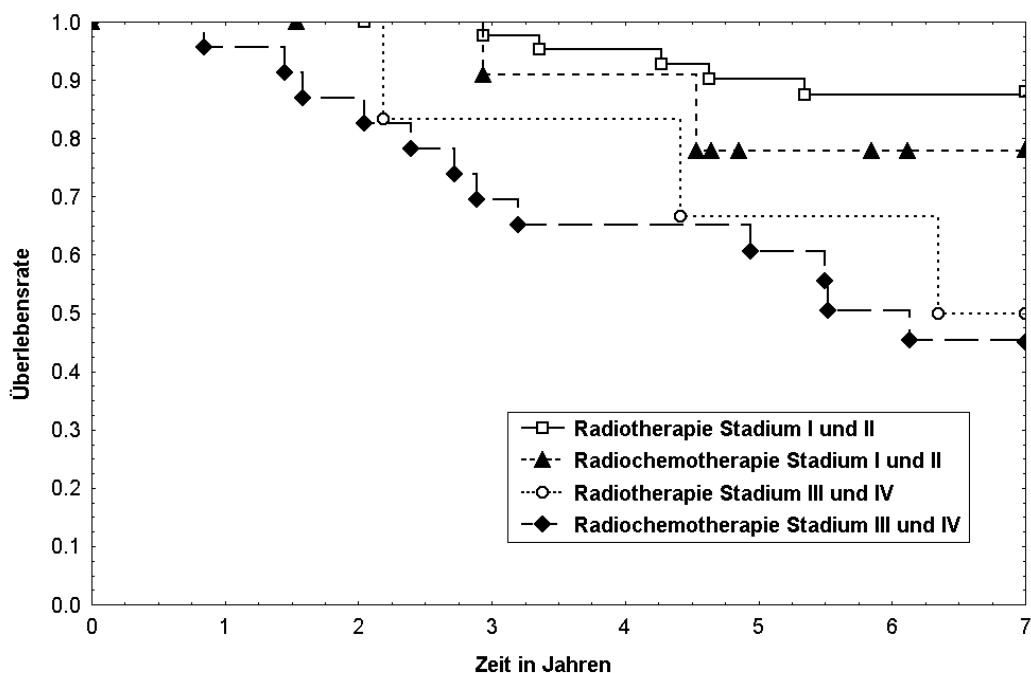
Patienten der Stadien I und II, die im Rahmen der Therapie des Primärtumors eine alleinige Strahlenbehandlung erhielten, haben eine 2JÜR von 100% und eine 5JÜR von 90%. Für diese Stadien ergeben sich nach kombinierter Radiochemotherapie eine 2JÜR von 100% und eine 5JÜR von 78%.

Patienten der Stadien III und IV haben eine zweijährige Überlebenswahrscheinlichkeit nach alleiniger Radiotherapie von 100% und eine fünfjährige ÜR von 67%. Nach kombinierter Therapie errechnet sich für diese Stadien eine 2JÜR von 87% und eine 5JÜR von 61%.

Es besteht der Trend zu einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit nach alleiniger Radiotherapie als nach Radiochemotherapie innerhalb selber Stadien.

($p < 0.001$ für alleinige Radiotherapie der Stadien I und II vs kombinierter Therapie der Stadien III und IV).

Abb. 16: Überleben in Abhängigkeit von der Therapieform

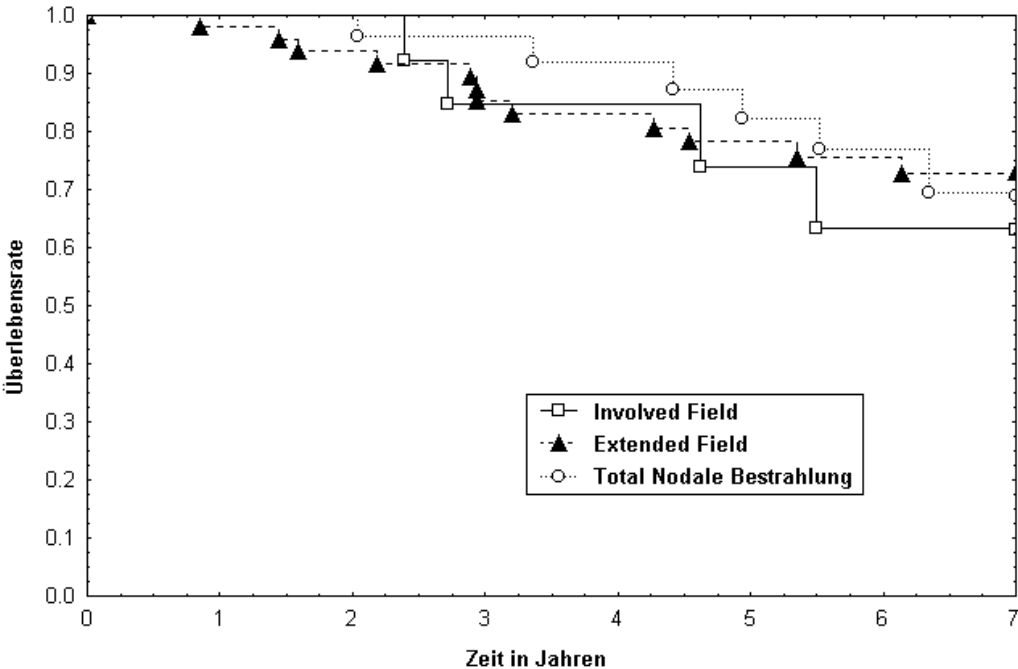


3.9 Überleben in Abhängigkeit von der Ausdehnung des Bestrahlungsfeldes

100% der Patienten, die mit der „Involved-Field-Radiatio“ therapiert wurden, überleben zwei Jahre, 74% überleben fünf Jahre. Wurde die „Extended-Field-Technik“ angewandt, ergibt sich eine 2JÜR von 94% und eine 5JÜR von 78%. Bei „Total Nodaler Bestrahlung“ leben nach zwei Jahren 100% und nach fünf Jahren 82% der Patienten.

($p > 0.05$).

Abb. 17: Überleben in Abhängigkeit von der Ausdehnung des Bestrahlungsfeldes



3.10 Nebenwirkungen der Strahlentherapie

3.10.1 Akute Nebenwirkungen der Strahlentherapie des Primärtumors

43,8% aller Patienten litten während bzw. in direktem zeitlichen Zusammenhang der Radiotherapie an Übelkeit/Erbrechen. Innerhalb der Patientengruppe mit dieser Nebenwirkung dominiert die alleinige Übelkeit (20/39 Patienten; 51,3%), bei 41,0% (16/39) kam es zu vorübergehendem Erbrechen. Diarrhoe trat bei 16,9% des gesamten Patientenguts auf. Blutbildveränderungen während der Therapie ließen sich bei insgesamt 41,6% aller Patienten feststellen. Hautirritationen im Bestrahlungsfeld äußerten sich meist als Erytheme entsprechend WHO-Grad 1 (siehe Anhang 6.5).

An Pneumonitis infolge einer supradiaphragmalen Bestrahlung in Mantelfeldtechnik litten zwei Patienten (2,2%). Über vorübergehende Mundtrockenheit nach Radiatio des Waldeyer'schen Rachenrings klagten 20 Patienten (22,5%).

Bei drei Patienten musste die 1. Serie der Strahlentherapie unterbrochen und bei drei weiteren Patienten abgebrochen werden. In der Mehrzahl der Fälle war es zu Knochenmarkdepression gekommen (5/6 Patienten; 83,3%).

Für die 2. Serie ergeben sich ähnliche Daten. Viermal musste die Bestrahlung vorübergehend ausgesetzt werden und bei drei Patienten musste die Strahlentherapie frühzeitig beendet werden. Auch hier waren Blutbildveränderungen der Hauptgrund (6/7 Patienten; 85,7%). Bei einem Patienten trat eine Infektion infolge von Leukozytopenie/Granulozytopenie auf.

Tabelle 17: Akute Nebenwirkungen der Strahlentherapie des Primärtumors

WHO-Grad	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Gesamt	Anteil an allen Patienten
Knochenmarkdepression	12 32,4%	11 29,7%	11 29,7%	3 8,2%	37 100,0%	41,6%
Mundschleimhaut	8 47,1%	6 35,3%	3 17,6%	0 0%	17 100,0%	19,1%
Übelkeit/Erbrechen	20 51,3%	16 41,0%	3 7,7%	0 0%	39 100,0%	43,8%
Diarrhoe	8 53,3%	6 40,0%	1 6,7%	0 0%	15 100,0%	16,9%
Haut	22 68,8%	6 18,8%	4 12,4%	0 0%	32 100,0%	36,0%
Alopezie	2 40,0%	2 40,0%	1 20,0%	0 0%	5 100,0%	5,6%
	ja	nein				
Pneumonitis	2	87			2	2,2%
Vorübergehende Mundtrockenheit	20	69			20	22,5%

3.10.2 Langzeitfolgen der Strahlentherapie insgesamt

Bei einem Patienten (1,1%) entwickelte sich nach supradiaphragmaler Bestrahlung eine Lungenfibrose, bei sieben Patienten (7,9%) führte die Radiatio zu einer Hypothyreose. Über persistierende Mundtrockenheit klagten drei Patienten (3,4%). Ein Patient (1,1%) entwickelte nach der Therapie Herzrhythmusstörungen. Bei einer Patientin wurde durch das Abdominelle Bad eine Ovarialinsuffizienz herbeigeführt. Epilepsie kam bei einem Patienten nach ZNS-Bestrahlung vor. Bei einem Patienten entwickelte sich ein Magen-Karzinom „infield“.

Drei Patienten (3,4%) berichteten in Folge des follikulären NHL über reaktive depressive Verstimmung, ein Patient entwickelte Angstzustände. Bei einem Patienten lag eine Kombination dieser beiden psychischen Erkrankungen vor.

3.11 Remissionsgrad des Primärtumors in Abhängigkeit vom Stadium

Nach Behandlung des Ersttumors konnte bei 73 (82,0%) aller 89 Patienten Vollremission erreicht werden. Partialremission wurde bei zwölf (13,5%) Patienten erzielt, wobei hier oft in der Bildgebung nicht eindeutig zwischen Residualtumor und Narbengewebe unterschieden werden konnte. Bei auffälligen Residualstrukturen wurden die Patienten der Gruppe mit Partialremission zugeordnet, auch wenn sich klinisch keine Zeichen eines fortbestehenden Tumors fanden. Zur Progression kam es viermal (4,5%), keine Änderung („no change“) nach der Primärbehandlung kam nicht vor.

In den höheren Stadien wird eine komplette Remission seltener erreicht als in den niedrigeren Stadien. Im Stadium I kamen 25 Patienten (89,3% der Patienten im Stadium I) und im Stadium II 29 Patienten (90,6% aller Patienten in diesem Stadium) in Vollremission.

In den Stadien III und IV sinkt der Anteil der Vollremission an den Patienten in diesen Stadien auf 70,6% bzw. 58,3%.

Im Stadium III B kommt es zweimal (50,0%) zur Progression. Im Stadium IV A und IV B erleidet je ein Patient Progression.

($p=0.001$).

Tabelle 18: Remissionsgrad des Primärtumors in Abhängigkeit vom Stadium

Stadium	Vollremission		Partialremission		Progression		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%
I A	24	88,9	3	11,1	0	0	27	100,0
I B	1	100,0	0	0	0	0	1	100,0
II A	28	90,3	3	9,7	0	0	31	100,0
II B	1	100,0	0	0	0	0	1	100,0
III A	10	76,9	3	23,1	0	0	13	100,0
III B	2	50,0	0	0	2	50,0	4	100,0
IV A	5	55,6	3	33,3	1	11,1	9	100,0
IV B	2	66,7	0	0	1	33,3	3	100,0
Gesamt	73	82,0	12	13,5	4	4,5	89	100,0

3.12 Remissionsgrad des Primärtumors in Abhängigkeit von der Therapie

92,5% der Patienten, die durch alleinige Strahlentherapie behandelt wurden, erreichten Vollremission, bei 7,5% konnte Partialremission erzielt werden. Bei der kombinierten Therapie sinkt der Anteil der Vollremissionen auf 66,7%. Unter dieser Therapie kam es bei 11,1% der Patienten zur Progression. Keine Änderung („no change“) kam nicht vor.

($p=0.002$).

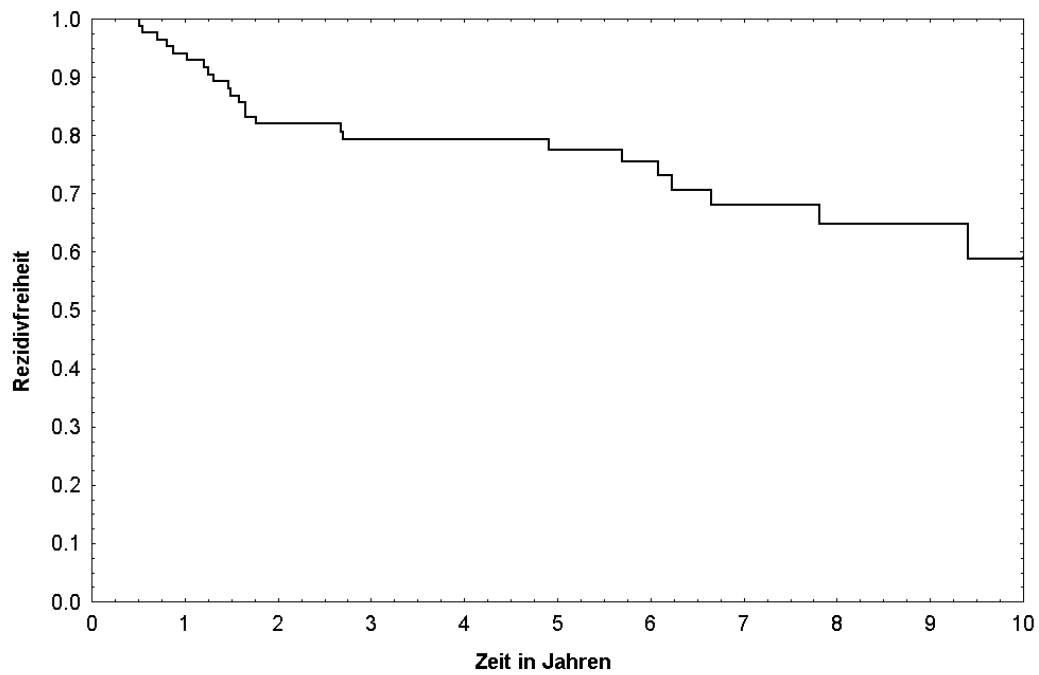
Tabelle 19: Remissionsgrad des Primärtumors in Abhängigkeit von der Therapie

Therapieart	Vollremission		Partialremission		Progression		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Alleinige Radiotherapie	49	92,5	4	7,5	0	0	53	100,0
Kombinierte Radiochemotherapie	24	66,7	8	22,2	4	11,1	36	100,0
Gesamt	73	82,0	12	13,5	4	4,5	89	100,0

3.13 Rezidivfreiheit aller Patienten

Nach zwei Jahren sind 82% aller Patienten rezidivfrei, nach fünf Jahren sind es 78%.
Nach zehn Jahren beträgt die Rezidivfreiheit 59%.

Abb. 18: Rezidivfreiheit aller Patienten



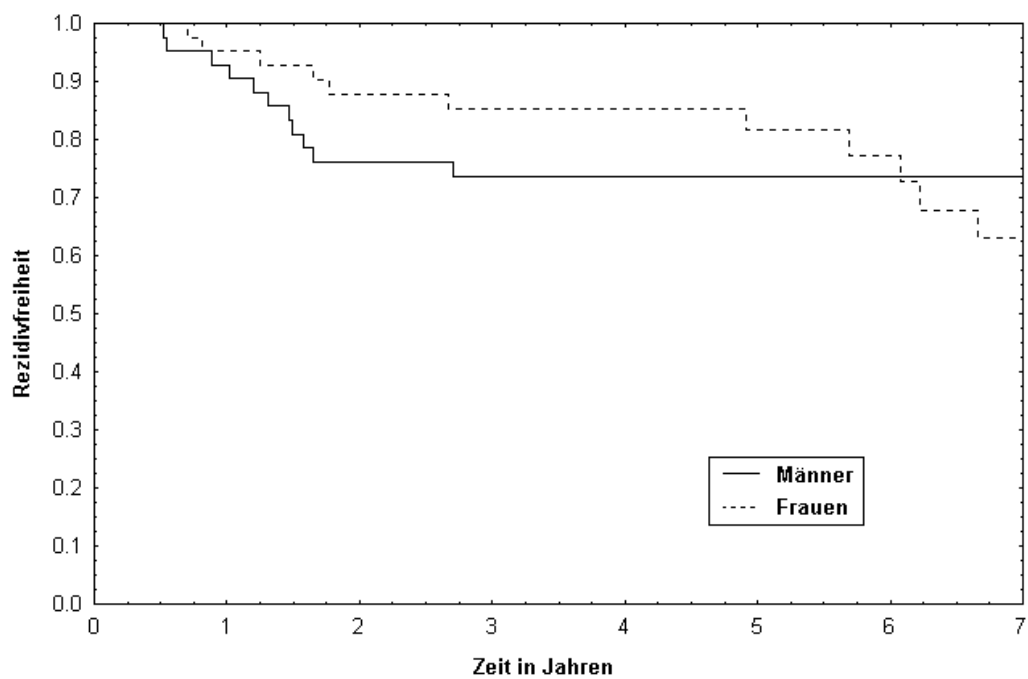
3.14 Univariate Analyse des 1. Rezidives: Einfluss von prognostischen Faktoren auf das rezidivfreie Intervall

3.14.1 Geschlecht

76% der Männer und 88% der Frauen sind nach zwei Jahren rezidivfrei. Nach fünf Jahren beträgt die rezidivfreie Wahrscheinlichkeit bei den männlichen Patienten 74% und bei den weiblichen Patienten 82%.

($p=0.9$).

Abb. 19: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom Geschlecht

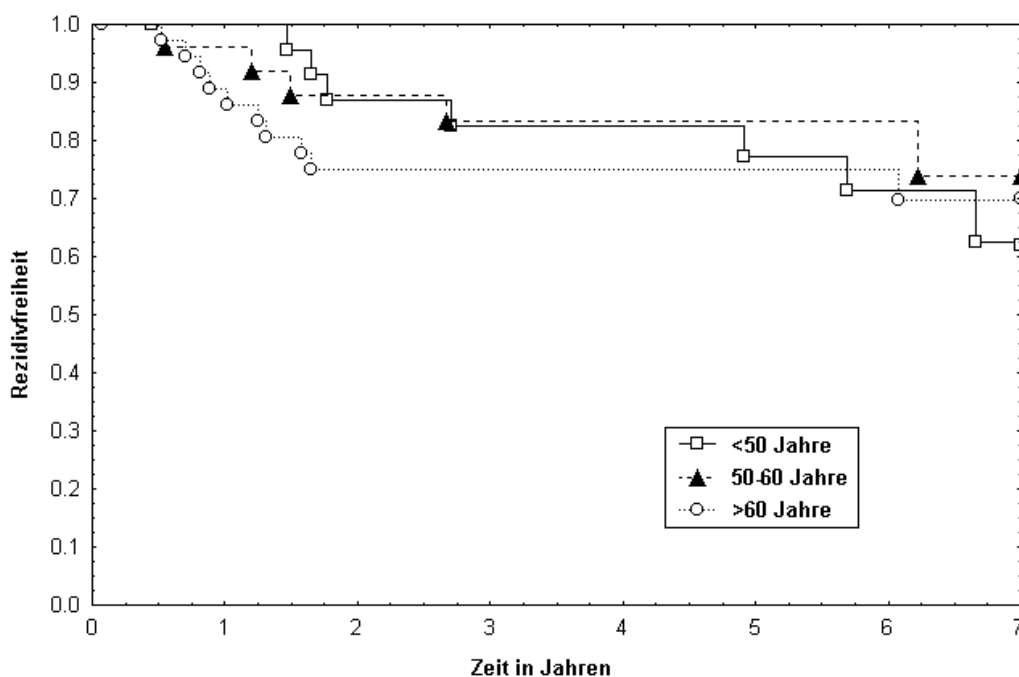


3.14.2 Alter

87% der unter 50jährigen Patienten sind nach zwei Jahren rezidivfrei, nach fünf Jahren sind es 77%. Für 50-60-Jährige liegt der 2-Jahres-Wert bei 88% und der 5-Jahres-Wert bei 83%. In der 3. Gruppe der über 60jährigen Patienten beträgt die Rezidivfreiheit nach zwei und fünf Jahren 75%.

($p > 0.05$).

Abb. 20: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom Alter

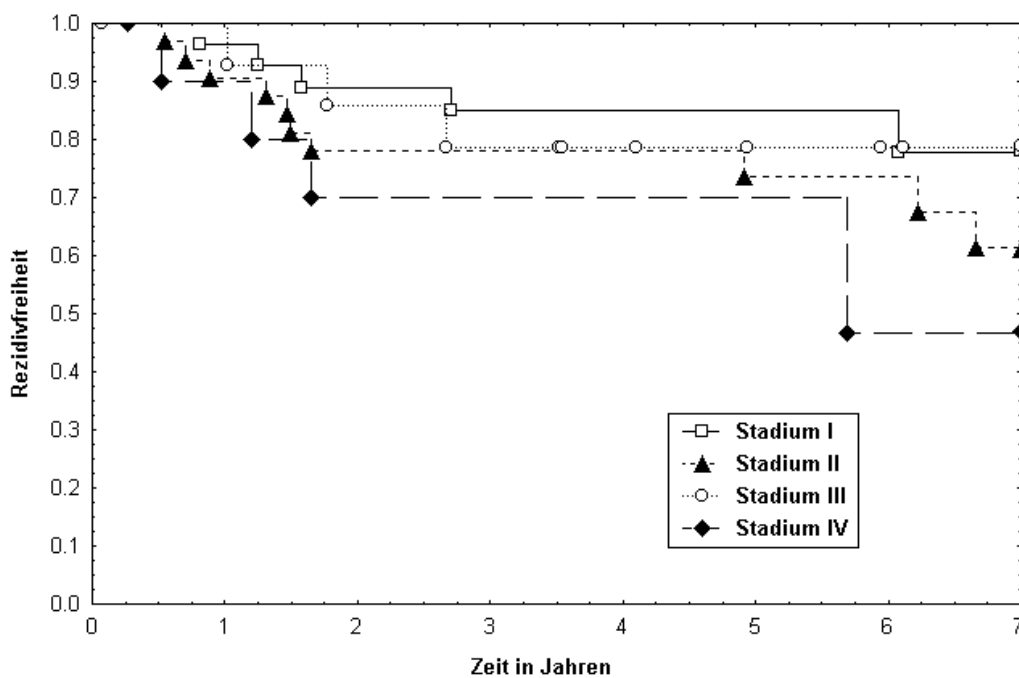


3.14.3 Primärtumorstadium

Der 2-Jahres-Wert beträgt für Patienten im Stadium I 89%, der 5-Jahres-Wert sinkt auf 85%. Im Stadium II sind nach zwei Jahren 78% der Patienten und nach fünf Jahren 74% rezidivfrei. Im Stadium III beträgt die Rezidivfreiheit nach zwei Jahren 86% und nach fünf Jahren 79%. Im Stadium IV sind nach zwei und fünf Jahren 70% rezidivfrei.

($p > 0.05$).

Abb. 21: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom Primärstadium



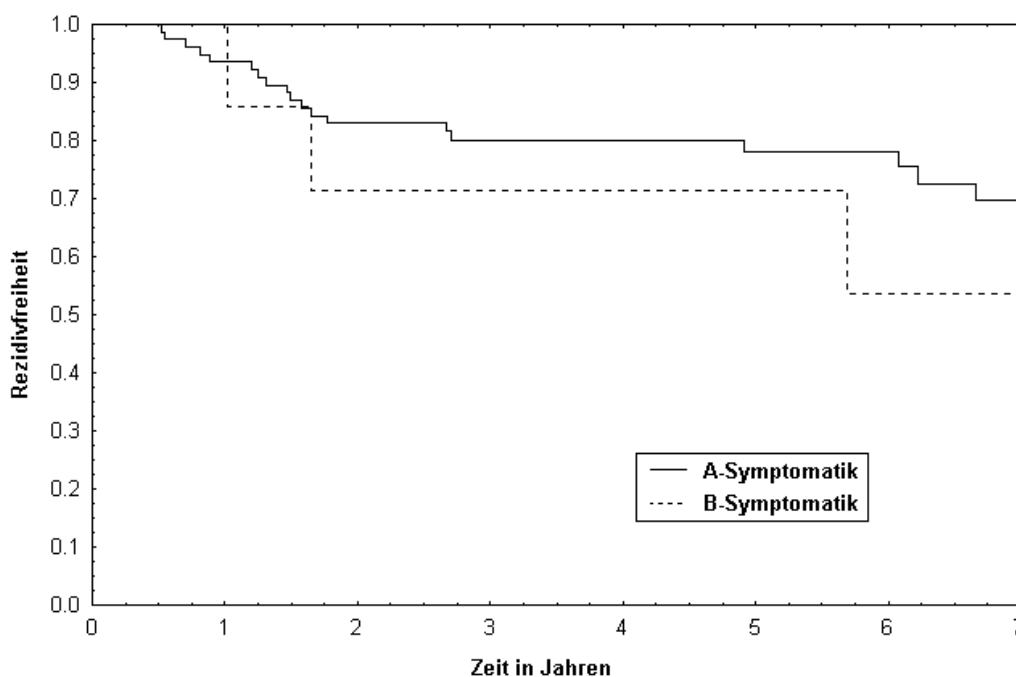
3.14.4 A/B-Symptomatik

71% der Patienten, die bei Primärdiagnosestellung unter B-Symptomen litten, sind nach zwei und fünf Jahren rezidivfrei. Nach zwei Jahren besteht bei 83% der Patienten ohne B-Symptomatik Rezidivfreiheit, nach fünf Jahren ergibt sich ein Wert von 78%.

Es besteht der Trend zu einer höheren Rezidivfreiheit bei Patienten ohne B-Symptomen.

($p=0.3$).

Abb. 22: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit von A/B-Symptomatik



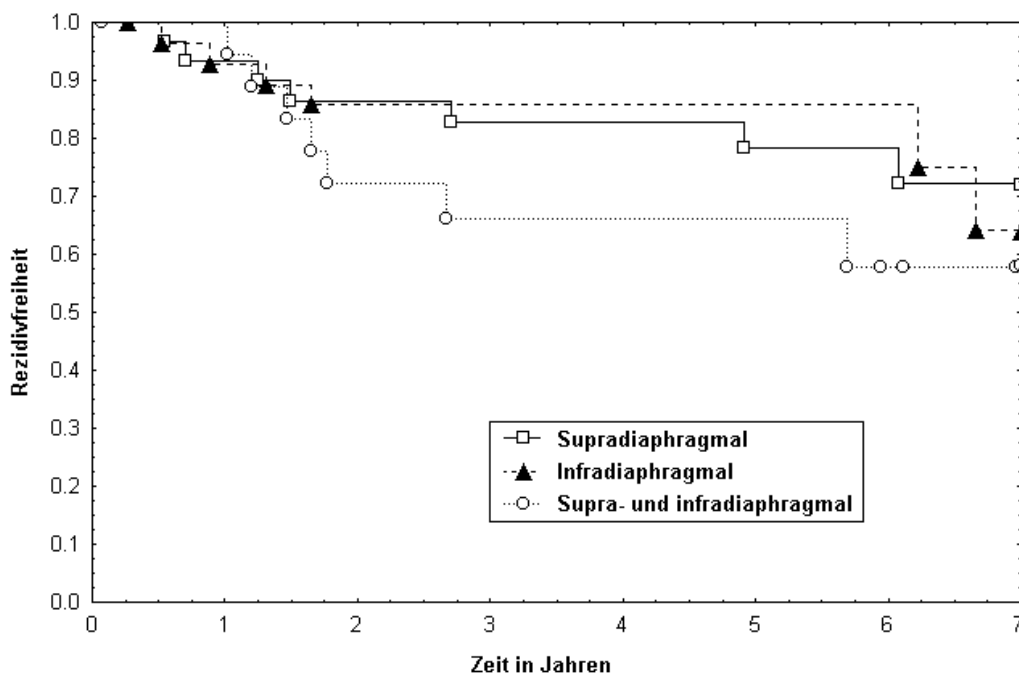
3.14.5 Befallsmuster: supra- und infradiaphragmaler nodaler Befall

Sind beim Ersttumorbefall nur die supradiaphragmalen Lymphknoten befallen, dann sind nach zwei Jahren 86% der Patienten und nach fünf Jahren 78% rezidivfrei. Bei alleiniger infradiaphragmaler Lymphknotenbeteiligung sind nach zwei und fünf Jahren 86% der Patienten ohne Rezidiv. Bei Befall beidseits des Zwerchfells beträgt der 2-Jahres-Wert 72% und der 5-Jahres-Wert 66%.

Der Trend geht zu einer höheren rezidivfreien Wahrscheinlichkeit bei supradiaphragmalem Befall gegenüber infradiaphragmalem und kombiniertem Befall.

($p > 0.05$).

Abb. 23: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom Befallsmuster



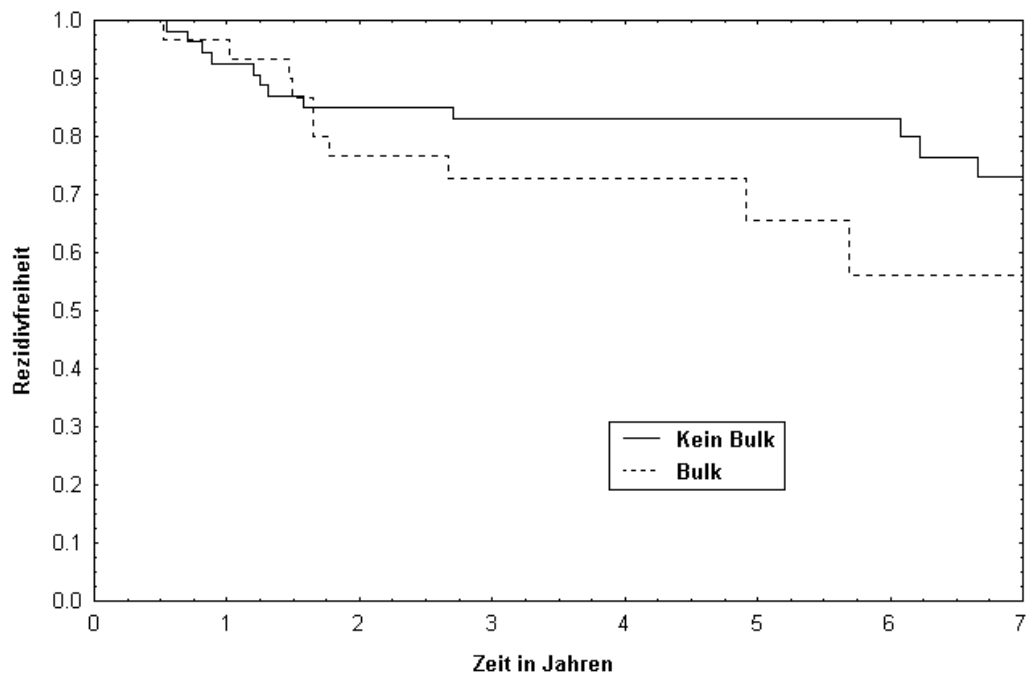
3.14.6 Bulk-Lymphknoten

Patienten ohne Lymphknotendurchmesser >5 cm sind nach zwei Jahren zu 86% und nach fünf Jahren zu 83% rezidivfrei. Bei Bulk-Befall ergibt sich eine Rezidivfreiheit nach zwei Jahren von 77% und nach fünf Jahren von 66%.

Patienten ohne Bulk-Lymphknoten zeigen den Trend zu einer höheren Rezidivfreiheit.

($p=0.3$).

Abb. 24: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit von Bulk-Lymphknoten

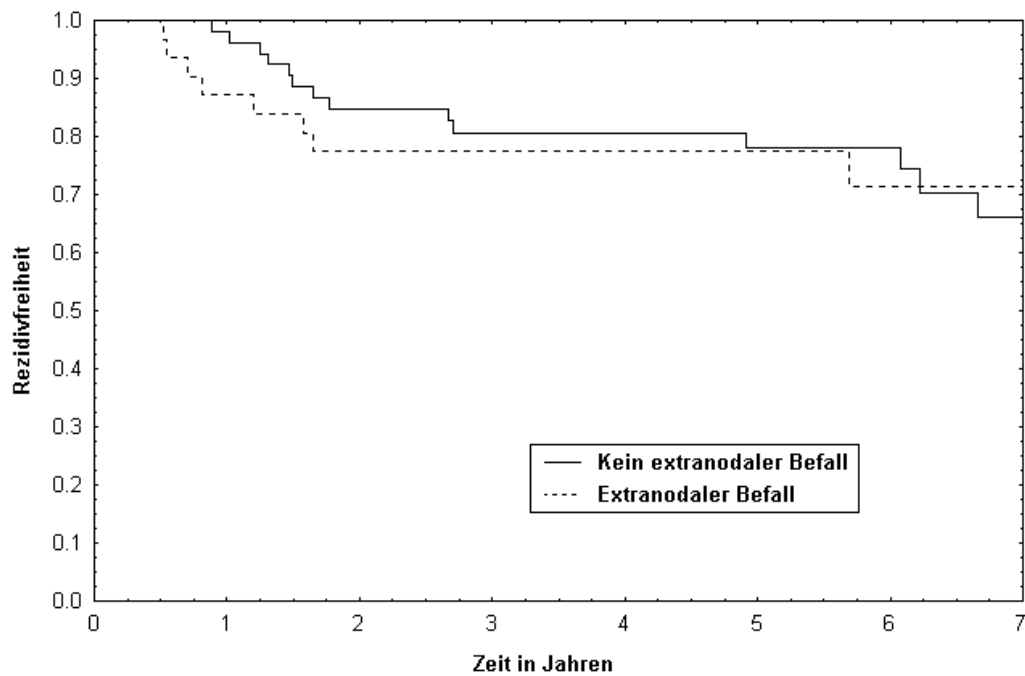


3.14.7 Extranodaler Befall

Nach zwei Jahren sind 85% der Patienten ohne extranodale Beteiligung rezidivfrei, nach fünf Jahren sind es 78%. Bei extranodaler Beteiligung findet sich nach zwei und fünf Jahren bei 77% der Patienten Rezidivfreiheit.

($p > 0.05$).

Abb. 25: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom extranodalen Befall



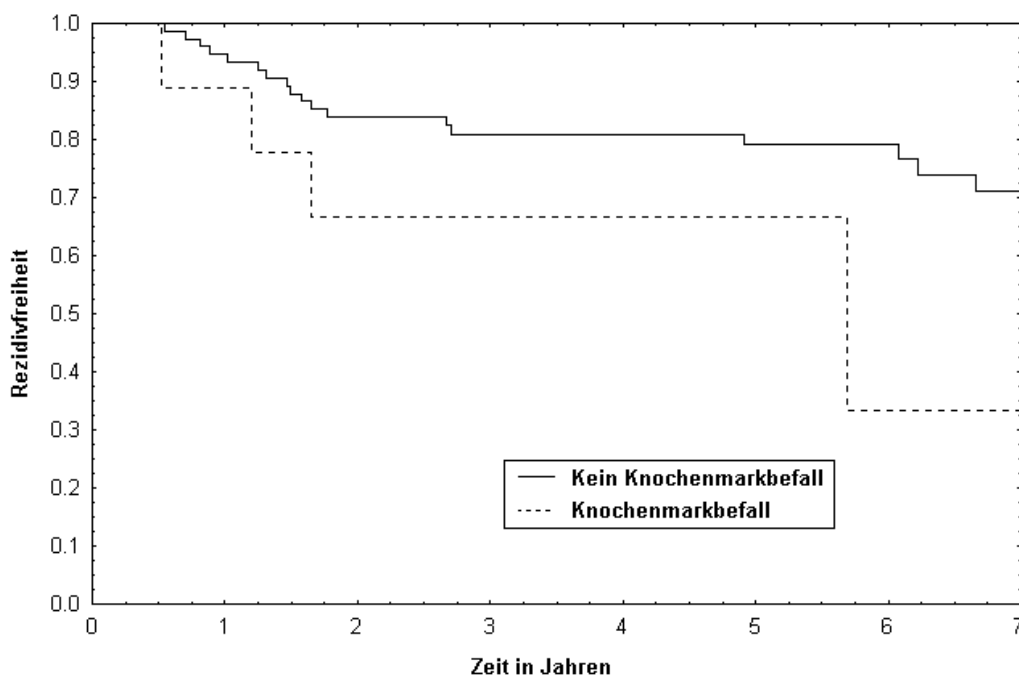
3.14.8 Knochenmarkbefall

Rezidivfrei sind nach zwei Jahren 84% und nach fünf Jahren 79% der Patienten ohne Knochenmarkbefall. Ist das Knochenmark befallen, so sinkt die Rate nach zwei und fünf Jahren auf 67%.

Der Trend besteht zu einer höheren Rezidivfreiheit für Patienten ohne Knochenmarkbefall.

($p=0.2$).

Abb. 26: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom Knochenmarkbefall



3.15 Multivariate Analyse des 1. Rezidives: Einfluss von prognostischen Faktoren auf das rezidivfreie Intervall

Die multivariate Analyse des 1. Rezidives ergab keine statistisch signifikante prognostische Faktoren für die Rezidivfreiheit (siehe Tabelle 20).

Auch bei der univariaten Analyse des 1. Rezidives konnte keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden. Trends wurden bei der Analyse der einzelnen prognostischen Faktoren beschrieben.

3.16 Tabelle 20: Zusammenfassung der Prognosefaktoren mit ihrem Einfluss auf das rezidivfreie Intervall

Prognosefaktoren	2-Jahres-Wert	5-Jahres-Wert	p	
	in %	in %	univariat	multivariat
Alle Patienten	82	78		
Geschlecht			NS	NS
Männer	76	74		
Frauen	88	82		
Alter			NS	NS
Gruppe 1: <50 Jahre	87	77		
Gruppe 2: 50-60 Jahre	88	83		
Gruppe 3: >60 Jahre	75	75		
Stadium			NS	NS
Stadium I	89	85		
Stadium II	78	74		
Stadium III	86	79		
Stadium IV	70	70		
A/B-Symptomatik			p=0.3	NS
A-Symptomatik	83	78		
B-Symptomatik	71	71		
Befallsmuster			NS	NS
supradiaphragmaler Lymphknotenbefall	86	78		
infradiaphragmaler Lymphknotenbefall	86	86		
supradiaphragmaler und infra- diaphragmaler Lymphknotenbefall	72	66		
Bulk-Lymphknoten	77	66	p=0.3	NS
Extranodaler Befall	77	77	NS	NS
Knochenmarkbefall	67	67	p=0.2	NS

NS: Nicht signifikant

3.17 Befallsmuster des 1. Rezidives

Bei 44,0% der Patienten mit Rezidiv (11/25 Patienten) sind nur Lymphknotenregionen und bei 20,0% (5/25) sind nur extranodale Regionen betroffen. Bei den übrigen 36,0% (9/25) manifestiert sich das Rezidiv sowohl nodal als auch extranodal. Supradiaphragmal sind die zervikalen und axillären Lymphknoten bevorzugte Manifestationsorte des Rezidives.

Infradiaphragmal überwiegen Lymphknotenstationen um die großen zentralen Gefäße.

Bei 20,0% aller Patienten mit Rezidiv (5/25) lässt sich Knochenmarkinfiltration nachweisen. Sind beim Primärtumorbefall die axillären/pektoralen Lymphknoten betroffen, ist die Rezidivrate dort erhöht. Nach rechtseitigem axillären Befall kommt es bei der Hälfte der Fälle an dieser Stelle zum Rezidiv. Für die linke Axilla ergibt sich eine Rezidivrate von 28,6%.

Der Rezidivbefall der paraaortalen Lymphknoten tritt mit einer Häufigkeit von 26,3% auf. Ebenfalls häufig ist beim Rezidiv die Beteiligung der iliakalen und inguinalen/femorale Lymphknoten. Bei den iliakalen Lymphknoten ist der Anteil der >5 cm vergrößerten Lymphknoten wie auch beim Primärtumor erhöht. Bei Rezidiven der Lymphknoten um die Iliakalgefäße beträgt der Bulk-Anteil 100,0% links iliakal bzw. 50,0% rechts iliakal.

Liegt bereits bei Primärdiagnosestellung eine Infiltration des Knochenmarks vor, besteht an selber Stelle eine hohe Rezidivrate von 45,5%.

(Weitere Daten siehe Tabelle 21).

Tabelle 21: Befallsmuster des 1. Rezidives

Lokalisation	Befall			>5 cm bei Befall	
	n _{Rez}	n _{Primär}	n _{Rez} /n _{Primär} in %	n _{Bulk}	n _{Bulk} /n _{Rez} in %
hochzervikal rechts	1	19	5,3	0	0
hochzervikal links	1	13	7,7	0	0
zervikal rechts	3	23	13,0	0	0
zervikal links	4	25	16,0	0	0
supraklavikulär rechts	1	11	9,1	0	0
supraklavikulär links	3	13	23,1	1	33,3
infraklavikulär rechts	0	3	0	0	-
infraklavikulär links	0	2	0	0	-
mediastinal	2	15	13,3	0	0
axillär/pektoral rechts	6	12	50,0	0	0
axillär/pektoral links	4	14	28,6	1	25,0
Lungenhilus rechts	1	1	100,0	0	0
Lungenhilus links	1	1	100,0	0	0
Leberhilus	0	2	0	0	-
Milzhilus	0	2	0	0	-
paraaortal	5	19	26,3	0	0
retroperitoneal	4	15	26,7	1	25,0
mesenterial	1	14	7,1	1	100,0
iliakal rechts	4	16	25,0	2	50,0
iliakal links	2	14	14,3	2	100,0
inguinal/femoral rechts	6	23	26,1	0	0
inguinal/femoral links	4	19	21,1	1	25,0
popliteal rechts	1	0	-	0	0
popliteal links	0	0	-	0	-
Knochenmark	5	11	45,5	-	-
Skelett	2	0	-	-	-
ZNS	1	2	50,0	-	-
Lunge	3	3	100,0	-	-
Magen, Intestinum	1	6	16,7	-	-
Niere	0	1	0	-	-
Schilddrüse	0	1	0	-	-
Mamma	0	2	0	-	-
Haut	2	0	-	-	-
Leber	0	0	-	-	-
Milz	1	6	16,7	-	-
Waldeyer-Rachenring	0	7	0	-	-

3.18 Befallsmuster des 1. Rezidives in Abhängigkeit vom Bestrahlungsfeld

In der folgenden Tabelle sind die einzelnen Rezidivlokalisationen in Abhängigkeit vom Bestrahlungsfeld der Strahlentherapie des Primärtumors aufgelistet.

Insgesamt waren beim 1. Rezidiv 69 nodale und extranodale Regionen betroffen, wovon 30,4% der Rezidivlokalisationen (21/69) innerhalb des früheren Bestrahlungsfeldes und 69,6% außerhalb (48/69) auftraten.

Man erkennt, dass die inguinalen/femorale Lymphknoten trotz primärer Strahlentherapie rezidivieren. Bei den inguinalen/femorale Lymphknoten links entstehen drei von vier Rezidiven „infield“. Bei zusätzlicher Boost-Gabe der Leisten treten keine Rezidive auf. Die rechten axillären/pektoralen Lymphknoten zeigen ebenfalls eine hohe Rezidivneigung. Ihr Befall findet je zur Hälfte „infield“ und „outfield“ statt.

Lymphknotenrezidive in Bulk-Größe entstehen nur außerhalb des Bestrahlungsfeldes. 50,0% der rechten und 100,0% der linken iliakalen Rezidiv-Lymphknoten haben einen Durchmesser >5 cm.

(Weitere Daten siehe Tabelle 22).

Tabelle 22: Befallsmuster des 1. Rezidives in Abhängigkeit vom Bestrahlungsfeld

Lokalisation	Befall		infield					outfield		
	n _{Primär}	n _{Rez}	n _{infield}	n _{infield} /n _{Rez} in %	Hauptserie	Hauptserie + Boost	davon Bulk	n _{outfield}	n _{outfield} /n _{Rez} in %	davon Bulk
hochzervikal rechts	19	1	0	0	0	0	0	1	100,0	0
hochzervikal links	13	1	0	0	0	0	0	1	100,0	0
zervikal rechts	23	3	1	33,3	1	0	0	2	66,7	0
zervikal links	25	4	1	25,0	0	1	0	3	75,0	0
supraklavikulär rechts	11	1	0	0	0	0	0	1	100,0	0
supraklavikulär links	13	3	0	0	0	0	0	3	100,0	1
infraklavikulär rechts	3	0	0	-	0	0	0	0	-	0
infraklavikulär links	2	0	0	-	0	0	0	0	-	0
mediastinal	15	2	1	50,0	1	0	0	1	50,0	0
axillär/pektoral rechts	12	6	3	50,0	3	0	0	3	50,0	0
axillär/pektoral links	14	4	1	25,0	0	1	0	3	75,0	1
Lungenhilus rechts	1	1	1	100,0	1	0	0	0	0	0
Lungenhilus links	1	1	1	100,0	1	0	0	0	0	0
Leberhilus	2	0	0	-	0	0	0	0	-	0
Milzhilus	2	0	0	-	0	0	0	0	-	0
paraaortal	19	5	2	40,0	2	0	0	3	60,0	0
retroperitoneal	15	4	2	50,0	2	0	0	2	50,0	1
mesenterial	14	1	0	0,0	0	0	0	1	100,0	1
iliakal rechts	16	4	1	25,0	1	0	0	3	75,0	2
iliakal links	14	2	0	0	0	0	0	2	100,0	2
inguinal/femoral rechts	23	6	1	16,7	1	0	0	5	83,3	0
inguinal/femoral links	19	4	3	75,0	3	0	0	1	25,0	1
popliteal rechts	0	1	0	0	0	0	0	1	100,0	0
popliteal links	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0
Knochenmark	11	5	0	0	0	0	-	5	100,0	-
Skelett	0	2	0	0	0	0	-	2	100,0	-
ZNS	2	1	0	0	0	0	-	1	100,0	-
Lunge	3	3	1	33,3	1	0	-	2	66,7	-
Magen, Intestinum	6	1	1	100,0	1	0	-	0	0	-
Niere	1	0	0	-	0	0	-	0	-	-
Schilddrüse	1	0	0	-	0	0	-	0	-	-
Mamma	2	0	0	-	0	0	-	0	-	-
Haut	0	2	0	0	0	0	-	2	100,0	-
Leber	0	0	0	-	0	0	-	0	-	-
Milz	6	1	1	100,0	1	0	-	0	0	-
Waldeyer-Rachenring	7	0	0	-	0	0	-	0	-	-
Gesamt	315	69	21	30,4	19	2	0	48	69,6	9

3.19 Rezidivlage in Abhängigkeit vom Bestrahlungsfeld

Bei 12,0% der Patienten mit Rezidiv (3/25) lagen die Rezidivlokalisationen ausschließlich innerhalb des Bestrahlungsfeldes. Bei 68,0% der Patienten (17/25) rezidierten Regionen, die außerhalb des primären Bestrahlungsfeldes lagen. Bei 20,0% (5/25) ließen sich sowohl Rezidive „infield“ als auch „outfield“ nachweisen.

Zwischen der angewandten Bestrahlungsdosis und dem Rezidivverhalten konnte weder statistische Signifikanz noch ein Trend nachgewiesen werden.

3.20 Korrelation des Rezidivbefalls untereinander

Wie beim Primärtumor wurde untersucht, ob Manifestationsorte des 1. Rezidives in Kombination mit bestimmten nodal und extranodal betroffenen Regionen auftreten.

Auch bei Rezidivbefall zeigt sich, dass benachbarte Lymphknotenregionen zusammen betroffen sind. Deutlich wird dies bei den zervikalen Lymphknoten. Ihr Befall ist assoziiert mit gleichzeitigem Befall der hochzervikalen und supraklavikulären Lymphknoten und der Lungenhili-Region ($p \leq 0.02$). Sind die Lungenhili betroffen, so ist eine zusätzliche infradiaphragmale Ausdehnung auf die paraaortalen, iliakalen und mesenterialen Lymphknoten wahrscheinlich.

Der Befall der Milz korreliert u.a. positiv mit gastrointestinaler Beteiligung sowie mesenterialem und retroperitonealem Befall ($p=0.02$).

(Weitere Werte siehe Tabelle 23).

Tabelle 23: Korrelation des Rezidivbefalls untereinander

	RHZR	RHZL	RZR	RZL	RSR	RSL	RIR	RIL	RMED	RAR	RAL	RLHR	RLHL	RLEH	RMH	RP	RR	RMES	RILR	RILL	RIFR	RIFL	RKM	RLU	RGI	RMI	RWR	RZNS
RHZR	.00	.006	.02	.02	.00	.006						.02	.02					.02						.02	.02		.02	
RHZL	.00	.006	.02	.02	.00	.006						.02	.02					.02						.02	.02		.02	.02
RZR	.006	.006	.00	.00	.006	.006					.01	.006	.006															
RZL	.02	.02	.00	.00	.02	.01					.00	.02	.02															
RSR	.00	.00	.006	.02	.006	.006						.02	.02					.02						.02	.02		.02	.02
RSL	.006	.006		.01	.006	.006																						
RIR																												
RIL																												
RMED											.001	.001				.003				.02								
RAR																.04					.05							
RAL			.01	.00								.02	.02															
RLHR	.02	.02	.006	.02	.02				.001		.02	.00				.04		.02	.02	.001		.02	.04		.02	.02		.02
RLHL	.02	.02	.006	.02	.02				.001		.02	.00				.04		.02	.02	.001		.02	.04		.02	.02		.02
RLEH																												
RMH																												
RP											.04	.04																
RR									.003	.04																		
RMES	.02	.02			.02							.02	.02					.02	.02	.001		.02			.02	.02		.02
RILR												.02	.02							.001		.04						
RILL										.02		.001	.001					.02				.001						
RIFR									.02			.001	.001					.001	.001									
RIFL											.02	.02						.02	.04	.001						.02		
RKM											.04	.04						.02	.04				.03					.04
RLU																												
RGI	.02	.02			.02						.02	.02											.03			.02		.02
RMI	.02	.02			.02						.02	.02					.02	.02				.02			.02			.02
RWR																												
RZNS	.02	.02			.02						.02	.02						.02					.04		.02	.02		.02

R=Rezidiv, HZR/HZL=hochzervikal rechts/links, ZR/ZL=zervikal rechts/links, SR/SL=supraklavikulär rechts/links, IR/IL=infraclavikulär rechts/links, MED=mediastinal, AR/AL=axillär rechts/links, LHR/LHL=Lungenhilus rechts/links, LEH=Leberhilus, MH=Milzhilus, P=paraaortal, R=retroperitoneal, MIES=mesenterial, IFR/ILL=iliakal rechts/links, IFR/ILL=inguinal/femoral rechts/links, KM=Knochenmark, LU=Lunge, GI=Gastrointestinaltrakt, MI=Milz, WR=Waldeyer-Rachenring, ZNS=Zentrales Nervensystem
 p>0.05 nicht dargestellt.

3.21 Korrelation des Primärtumorbefalls mit dem Befallsmuster des 1. Rezidives

Besteht ein primärer Befall der hochzervikalen Lymphknoten links, so ist ein Rezidivbefall an selber Stelle mit $p=0.02$ wahrscheinlich. Dies zeigt sich ebenso beim Gastrointestinaltrakt ($p=0.02$).

Ansonsten weist Tabelle 24 die Tendenz aus, dass beim Rezidiv nicht die selbe Lokalisation wie beim Primärtumor betroffen ist. Vielmehr sind angrenzende Regionen häufiger betroffen. So ist beim Ersttumorbefall infraklavikulär links ein Rezidiv beidseits hochzervikal, zervikal und axillär links wahrscheinlich ($p \leq 0.02$). Der Primärbefall der Lunge korreliert mit Rezidivbefall an den Lungenhili-Lymphknotenregionen mit $p=0.02$.

(Weitere Werte siehe Tabelle 24).

3.22 Analyse des 1. Rezidives

Bei 25 aller 89 Patienten (28,1%) trat ein Rezidiv des NHL auf, wobei der Mittelwert des rezidivfreien Intervalls 3,3 Jahre betrug (6,9 Monate-12,2 Jahre).

48,0% der Rezidivpatienten (12/25) waren männlich und 52,0% (13/25) weiblich. Mehr als die Hälfte der Patienten (14/25) war bei Rezidivdiagnose über 60 Jahre alt.

Bei einem Patienten war das Rezidiv mit B-Symptomatik verbunden.

Wie beim Ersttumorbefall waren meist 1-2 Lymphknotenregionen betroffen (48,0%), bei 32,0% waren mehr als zwei Lymphknotenregionen involviert. Bei den übrigen 20,0% der Rezidivpatienten manifestierte sich das Rezidiv rein extranodal.

Eine Infiltration des Knochenmarks ließ sich bei 20,0% der Patienten (5/25) nachweisen.

Meist beschränkte sich der Lymphknotenbefall auf eine Seite des Zwerchfells (28,0% supradiaphragmal, 36,0% infradiaphragmal, 16,0% kombinierter Befall). Bei 20,0% der Patienten (5/25) war mindestens ein Lymphknoten >5 cm.

(Weitere Werte siehe Tabelle 25).

Tabelle 25: Zusammenfassung des 1. Rezidives

Patientenanzahl mit 1. Rezidiv	n=25	%
Rezidivfreies Intervall		
Mittelwert	3,3 Jahre (6,9 Monate-12,2 Jahre)	
Geschlecht		
Männer	12	48,0
Frauen	13	52,0
Alter bei Rezidivdiagnose		
<50 Jahre	4	16,0
50-60 Jahre	7	28,0
>60 Jahre	14	56,0
B-Symptomatik		
allgemein	1	4,0
Gewichtsverlust	1	4,0
Fieber	1	4,0
Nachtschweiß	1	4,0
Anzahl der betroffenen Lymphknotenregionen		
<3	12	48,0
3-4	6	24,0
>4	2	8,0
Nodaler/extranodaler Befall		
nur nodale Beteiligung	11	44,0
nur extranodale Beteiligung	5	20,0
nodale und extranodale Beteiligung	9	36,0
Knochenmarkinfiltration	5	20,0
Verteilungsmuster		
supradiaphragmaler Lymphknotenbefall	7	28,0
infradiaphragmaler Lymphknotenbefall	9	36,0
supradiaphragmaler und infradiaphragmaler Lymphknotenbefall	4	16,0
Patienten mit Bulk-Lymphknoten	5	20,0

3.23 Rezidivaufreten in Abhängigkeit vom Primärtumorstadium

Von den 27 Patienten im Primärtumorstadium I A entwickelten sechs ein Rezidiv (22,2%), im Stadium II A waren es zehn von 31 (32,3%).

Nach dem Primärstadium III A wurde bei zwei von 13 Patienten (15,4%) und nach dem Primärstadium IV A bei drei von neun Patienten (33,3%) ein Rezidiv festgestellt. ($p > 0.05$).

Tabelle 26: Rezidivaufreten in Abhängigkeit vom Primärtumorstadium

Primärtumorstadium	n_{Primärtumor}	n_{Rezidiv}	n_{Rezidiv}/n_{Primärtumor} in %
I A	27	6	22,2
I B	1	0	0
II A	31	10	32,3
II B	1	1	100,0
III A	13	2	15,4
III B	4	1	25,0
IV A	9	3	33,3
IV B	3	2	66,7
Gesamt	89	25	28,1

3.24 Rezidivaufreten in Abhängigkeit von der Therapie

Nach alleiniger Strahlentherapie des Primärtumors kam es bei 14 der 25 Rezidivpatienten (56,0%) zu einem Rezidiv. Elf der 25 Patienten (44,0%) rezidierten nach kombinierter Radiochemotherapie des Ersttumors.

($p=0.7$).

24,0% der Rezidivpatienten (6/25) entwickelten nach primärer „Involved-Field-Bestrahlung“ ein Rezidiv, nach „Extended-Field-Bestrahlung“ waren es 56,0% (14/25). Nach „Total Nodaler Bestrahlung“ rezidierten 20,0% (5/25).

($p=0.2$).

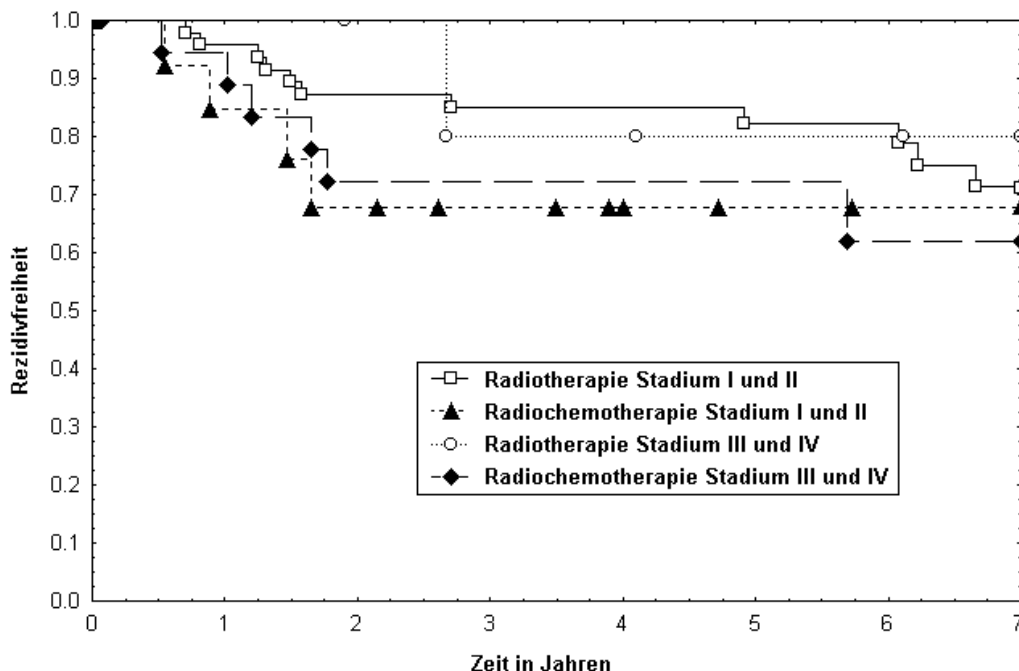
3.25 Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit von der Therapieform

Patienten der Stadien I und II, die im Rahmen der Therapie des Primärtumors eine alleinige Strahlenbehandlung erhielten, sind nach zwei Jahren zu 87% und nach fünf Jahren zu 82% rezidivfrei. Für diese Stadien ergibt sich nach kombinierter Radiochemotherapie eine Rezidivfreiheit nach zwei und fünf Jahren von 68%.

Patienten der Stadien III und IV haben eine zweijährige Rezidivfreiheit nach alleiniger Radiotherapie von 100% und eine fünfjährige Rezidivfreiheit von 80%. Nach kombinierter Therapie sind 72% der Patienten mit diesen Stadien nach zwei und fünf Jahren rezidivfrei.

Obwohl sich zwischen den verschiedenen Therapieformen keine statistische Signifikanz nachweisen lässt ergibt sich der Trend, dass die zusätzliche Chemotherapie die Rezidivfreiheit nicht verbessert.

Abb. 27: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit von der Therapieform



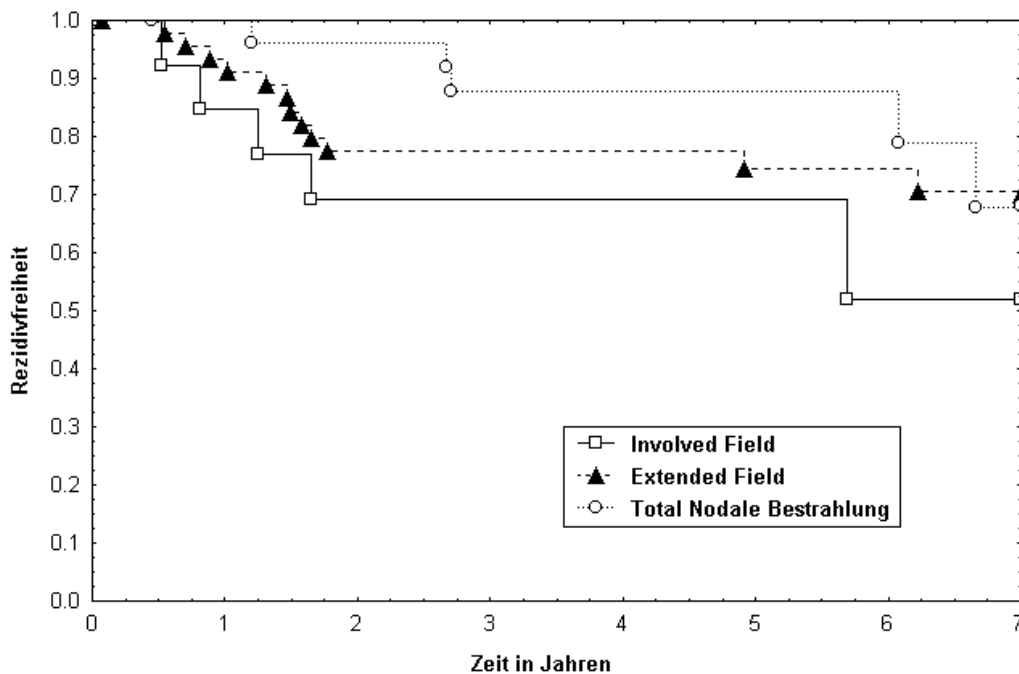
3.26 Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit von der Ausdehnung des Bestrahlungsfeldes

Patienten, die mit der „Involved-Field-Technik“ bestrahlt wurden, sind nach zwei und fünf Jahren zu 69% rezidivfrei. Bei 77% der Patienten, die eine „Extended-Field-Radiatio“ erhielten, besteht nach zwei Jahren Rezidivfreiheit, nach fünf Jahren ergibt sich ein Wert von 74%. Wurde eine „Total Nodale Bestrahlung“ durchgeführt, so sind nach zwei Jahren 96% und nach fünf Jahren 88% der Patienten rezidivfrei.

Der Trend zeigt, dass Patienten mit „Total Nodaler Bestrahlung“ und „Extended-Field-Bestrahlung“ eine höhere rezidivfreie Wahrscheinlichkeit haben als Patienten, die lokal begrenzt bestrahlt wurden.

($p > 0.05$).

Abb. 28: Rezidivfreies Intervall in Abhängigkeit von der Ausdehnung des Bestrahlungsfeldes



3.27 Therapie des 1. Rezidives

Während der Primärtumor bei 59,6% aller Patienten durch alleinige Radiatio behandelt wurde, sinkt ihr Anteil bei der Rezidivtherapie auf 32,0% (8/25 Rezidivpatienten). Der Chemotherapieanteil an der Behandlungsart beträgt 36,0% (9/25), eine kombinierte Therapie wurde bei 28,0% der Patienten (7/25) durchgeführt. Bei einem Patienten war bis zum Ende der Datenerfassung ein Rezidiv festgestellt worden, allerdings wurde die Behandlung noch nicht begonnen, so dass bei den Ausführungen zur Therapie nur die 24 bereits behandelten Patienten berücksichtigt wurden.

Tabelle 27: Überblick über die verwendeten Therapieschemata

	Patientenanzahl n=25	%
Alleinige Radiotherapie	8	32,0%
Alleinige Chemotherapie	9	36,0%
Kombinierte Radiochemotherapie	7	28,0%
Geplante Behandlung	1	4,0%

3.27.1 Bestrahlung

Die folgenden Tabellen zeigen die Aufschlüsselung der Bestrahlungsserien für alle 15 Patienten, die im Rahmen des 1. Rezidives bestrahlt wurden (alleinige Radiotherapie oder kombinierte Radiochemotherapie).

60,0% der Patienten (9/15) erhielten im Rahmen der 1. Serie eine infradiaphragmale Bestrahlung, 40,0% (6/15) wurden primär supradiaphragmal bestrahlt. 20% der Patienten (3/15) wurden beidseits des Zwerchfells bestrahlt. Bei der 1. Serie überwiegt die „Extended-Field-Technik“, bei der 2. Serie die „Involved-Field-Technik“.

Tabelle 28: Bestrahlungsangaben für die 1. Serie beim Rezidivbefall

Bestrahlungsort 1. Serie	Extended Field n=8 (53,3%)	Involved Field n=7 (46,7%)	Gesamt n=15 (100,0%)
supradiaphragmal	5 (33,3%)	1 (6,7%)	6 (40,0%)
infradiaphragmal	3 (20,0%)	6 (40,0%)	9 (60,0%)

Der Mittelwert der Dosis der 1. Serie lag bei 30,2 Gy und für die Einzeldosis bei 1,9 Gy. Bei 60,0% der Patienten (9/15) wurde zusätzlich ein Boost verabreicht mit einem Mittelwert für die Dosis von 10,4 Gy und für die Einzeldosis von 2,0 Gy.

Tabelle 29: Bestrahlungsangaben für die 2. Serie beim Rezidivbefall

Bestrahlungsort 2. Serie	Extended Field n=1 (33,3%)	Involved Field n=2 (66,7%)	Gesamt n=3 (100,0%)
supradiaphragmal	0	1 (33,3%)	1 (33,3%)
infradiaphragmal	1 (33,3%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)

Auch für die 2. Serie ergibt sich für die Dosis ein Mittelwert von 30,2 Gy und für die Einzeldosis von 1,9 Gy. Es wurde kein Boost verabreicht.

Einer der 15 strahlentherapierten Patienten (6,6%) erhielt eine „Total Nodale Bestrahlung“, 46,7% der Patienten (7/15) wurden mit der „Extended-Field-Technik“ bestrahlt und ebenfalls 46,7% (7/15) erhielten eine „Involved-Field-Bestrahlung“.

Tabelle 30 zeigt die Bestrahlungsdosen auf die einzelnen nodalen und extranodalen Manifestationsorte im Rahmen der Therapie des 1. Rezidives.

Tabelle 30: Bestrahlungsdosen auf Rezidivmanifestationen

	n _{Gesamt}	<20 Gy		20-30 Gy		30-35 Gy		35-40 Gy		40-45 Gy		≥45 Gy		Min	Max	Med	Ø
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%				
hochzervikal rechts	5	1	1,1	2	2,2	0	0	1	1,1	1	1,1	0	0	14,0	42,4	27,0	29,3
hochzervikal links	5	1	1,1	1	1,1	0	0	1	1,1	1	1,1	1	1,1	14,0	50,0	37,0	34,1
zervikal rechts	5	1	1,1	2	2,2	0	0	1	1,1	1	1,1	0	0	14,0	42,4	27,0	29,3
zervikal links	5	1	1,1	1	1,1	0	0	1	1,1	1	1,1	1	1,1	14,0	50,0	37,0	34,1
supraklavikulär rechts	5	0	0	3	3,4	0	0	1	1,1	1	1,1	0	0	20,0	42,5	27,0	30,5
supraklavikulär links	5	0	0	2	2,2	0	0	1	1,1	1	1,1	1	1,1	20,0	50,0	37,0	35,3
infraklavikulär rechts	5	0	0	3	3,4	0	0	2	2,2	0	0	0	0	20,0	36,4	27,0	29,3
infraklavikulär links	5	0	0	3	3,4	0	0	1	1,1	0	0	1	1,1	20,0	50,0	27,0	32,1
mediastinal	5	0	0	2	2,2	1	1,1	2	2,2	0	0	0	0	27,0	36,4	30,0	31,3
axillär/pektoral rechts	4	0	0	2	2,2	0	0	1	1,1	1	1,1	0	0	27,0	40,0	31,7	32,6
axillär/pektoral links	5	0	0	0	0	1	1,1	4	4,5	0	0	0	0	30,0	37,0	36,4	35,3
Lungenhilus rechts	4	0	0	2	2,2	1	1,1	1	1,1	0	0	0	0	27,0	36,4	28,5	30,1
Lungenhilus links	4	0	0	2	2,2	1	1,1	1	1,1	0	0	0	0	27,0	36,4	28,5	30,1
Leberhilus	1	0	0	0	0	0	0	1	1,1	0	0	0	0	36,0	36,0	-	36,0
Milzhilus	1	0	0	0	0	0	0	1	1,1	0	0	0	0	36,0	36,0	-	36,0
paraaortal	3	0	0	1	1,1	1	1,1	1	1,1	0	0	0	0	27,0	36,0	30,6	31,2
retroperitoneal	1	0	0	0	0	0	0	1	1,1	0	0	0	0	36,0	36,0	-	36,0
mesenterial	1	0	0	0	0	0	0	1	1,1	0	0	0	0	36,0	36,0	-	36,0
iliakal rechts	5	0	0	0	0	1	1,1	4	4,5	0	0	0	0	30,6	38,0	36,0	35,3
iliakal links	5	0	0	1	1,1	2	2,2	2	2,2	0	0	0	0	27,0	38,0	30,6	32,4
inguinal/femoral rechts	7	0	0	0	0	2	2,2	4	4,5	1	1,1	0	0	30,0	40,0	36,0	35,2
inguinal/femoral links	8	0	0	1	1,1	3	3,4	2	2,2	2	2,2	0	0	27,0	40,0	33,3	34,0
Skelett	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1,1	0	0	40,0	40,0	-	40,0
Magen, Intestinum	1	0	0	1	1,1	0	0	0	0	0	0	0	0	22,5	22,5	-	22,5
Milz	1	1	1,1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6,0	6,0	-	6,0
Waldeyer-Rachenring	3	0	0	2	2,2	0	0	0	0	1	1,1	0	0	27,0	42,4	27,0	32,1

3.27.2 Chemotherapie

16 Patienten erhielten eine Chemotherapie, sieben in Kombination mit einer Radiatio. Drei von 16 Patienten (18,8%) wurden nach dem COP-Schema und ebenfalls drei (3/16) nach dem CHOP-Schema mit jeweils 5-6 Zyklen therapiert. Die übrigen verwendeten Schemata wurden nicht häufiger als bei je einem Patienten eingesetzt.

3.28 Nebenwirkungen der Strahlentherapie des 1. Rezidives

Von den 15 Patienten, die im Rahmen der Rezidivtherapie entweder eine alleinige Radiatio oder kombinierte Radiochemotherapie erhielten, berichteten zehn (66,7%) über akute Nebenwirkungen. Dominierend war die Übelkeit bei 50,0% aller Patienten mit Nebenwirkungen (5 von 10 Patienten). Bei 40,0% (4/10) entwickelten sich Hautveränderungen im Bestrahlungsfeld, wobei hier bei drei Patienten Erytheme und bei einem Patienten Ulzerationen auftraten. Zwei Patienten litten unter Alopezie (WHO-Grad 2 und 3), ein Patient bekam eine strahlenbedingte Pneumonitis.

Die 1. Bestrahlungsserie musste bei einem Patienten wegen Knochenmarkdepression unterbrochen und bei einem weiteren abgebrochen werden. Der Grund für den Abbruch war der reduzierte Allgemeinzustand des Patienten, der drei Tage nach Therapieabbruch verstarb. Die 2. Bestrahlungsserie wurde bei keinem der drei Patienten unterbrochen.

3.29 Remissionsgrad des 1. Rezidives in Abhängigkeit von der Therapie

Bei 75,0% der behandelten Rezidivpatienten (18/24) konnte nach der Therapie Vollremission erreicht werden, bei 25,0% (6/24) Partialremission. Bei der alleinigen Radiotherapie ist der Anteil an Vollremissionen am höchsten (100,0%; 8/8 Patienten)

und sinkt bei alleiniger Chemotherapie und kombinierter Therapie weiter ab. So beträgt der Vollremissionsanteil nach alleiniger Chemotherapie 77,8% (7/9) und nach Radiochemotherapie 42,9% (3/7).

Gegenläufig ist die steigende Anzahl von Partialremissionen bei Chemotherapie (22,2%; 2/9) und kombinierter Therapie (57,1%; 4/7).

„No change“ und Progression traten nicht auf.

Tabelle 31: Remissionsgrad des 1. Rezidives in Abhängigkeit von der Therapie

Therapieart	Vollremission		Partialremission		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Alleinige Radiotherapie	8	100,0	0	0	8	100,0
Alleinige Chemotherapie	7	77,8	2	22,2	9	100,0
Kombinierte Radiochemotherapie	3	42,9	4	57,1	7	100,0
Gesamt	18	75,0	6	25,0	24	100,0

3.30 Analyse der weiteren Rezidive

Bei 14 der 89 Patienten (15,7%) kam es im Verlauf der Erkrankung zu einem 2. Rezidiv, wobei die Mehrheit Frauen waren (zehn Patientinnen). Von diesen entwickelten sieben ein weiteres Rezidiv (7,9% aller Patienten). Drei Patientinnen erlitten ein 4. Rezidiv, von diesen zwei ein 5. Rezidiv. Eine Patientin entwickelte ein 6. und 7. Rezidiv und lebte zum Ende der Datenerfassung in Vollremission.

Das Intervall zwischen Primärtumor und 1. Rezidiv hatte einen Mittelwert von 3,3 Jahren. Zwischen den einzelnen Rezidiven ließ sich die Tendenz zur Verkürzung der rezidivfreien Intervalle feststellen. So sank der Mittelwert zwischen 2. und 3. Rezidiv auf 1,9 Jahre.

Bei 5,6% aller Patienten (5/89) wurde im Verlauf ihrer Erkrankung (bei erneuter histologischer Sicherung der Diagnose) ein Übergang in ein aggressives Non-Hodgkin-Lymphom beobachtet.

4. Diskussion

4.1 Patientencharakteristik

4.1.1 Alter und Geschlecht

In der vorliegenden Studie wurde ein durchschnittliches Alter bei Erhebung der Primärdiagnose von 58,0 Jahren ermittelt.

Neben Frank et al. [31] berichten weitere Autoren von einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr [23,51,63,100].

Unsere Daten ergaben eine gleichmäßige Aufteilung zwischen den Geschlechtern (50,6% Männer und 49,4% Frauen).

Dies steht in Übereinstimmung mit den Angaben von Shipp et al. [15] und weiteren Studien, nach denen das follikuläre Lymphom bei Frauen und Männern etwa gleich häufig auftritt [23,76,100,101].

4.1.2 Stadium

In unserer Untersuchung befand sich die Mehrheit der Patienten in den Stadien I und II (67,4%) und nur eine Minderheit in den Stadien III und IV (32,6%).

Nach den Angaben in der Literatur hingegen befindet sich die Mehrzahl der Patienten bei Diagnosestellung in den fortgeschrittenen Stadien III und IV [54,55,76,92,102]. In den niedrigen Stadien I und II befinden sich bis zu 25% aller Patienten [3,9,75,76].

Die abweichenden Daten könnten darauf zurückzuführen sein, dass in dieser Studie sich nur Patienten befanden, die im Rahmen der Primärtherapie eine Strahlentherapie erhielten. Patienten mit fortgeschrittenen Stadien wurden vielfach primär chemotherapiert und somit nicht in der Klinik für Strahlentherapie vorstellig.

Außerdem könnte eine hohe Rate von unentdecktem Knochenmarkbefall zu einer falsch niedrigen Stadieneinordnung geführt haben, was auch von Soubeyran et al. und Althöfer et al. beschrieben wird [8,59].

Brittinger et al. stellten fest, dass die Prognose des Stadiums IV nicht von der des Gesamtkollektives abweicht. Sie schlossen daraus, dass bei zahlreichen Patienten ein zu niedriges Stadium diagnostiziert und die Generalisation nicht erfasst wurde [37].

Der Einsatz moderner bildgebender Methoden als Ergänzung zur Knochenmarkbiopsie wird in Studien getestet und möglicherweise das Staging verbessern [56,59]. In unserer Studie wurde bei 12,4% der Patienten eine Infiltration des Knochenmarks nachgewiesen. In anderen Studien variieren die Angaben über Knochenmarkbefall wohl wegen der genannten Gründe sehr stark (17-52%) [8,35,41,76].

4.1.3 Klinische Symptome und Befallsmuster

Über B-Symptomatik berichteten 10,1% der behandelten Patienten. Dies deckt sich mit anderen Ergebnissen, wo sich B-Symptomatik nur bei 10-20% der Patienten findet [8,23,63,76].

Die meisten Patienten bemerken eine schmerzlose Schwellung der Hals- und Leistenlymphknoten [6,23]. Auch in unserem Patientengut waren die zervikalen Lymphknoten am häufigsten betroffen, gefolgt von den inguinalen/femorale Lymphknoten. Trotz der hohen Manifestationsfrequenz war an diesen Stellen der „Bulky-Disease-Anteil“ recht gering, was wohl an der schnellen Wahrnehmung von Schwellungen an topographisch oberflächlichen Regionen liegen dürfte.

Bei 38,2% der untersuchten Patienten lag ein rein extranodaler bzw. gemischt nodal-extranodaler Befall des NHL vor. Bei Engenhard-Cabillic et al., Brittinger et al. sowie Begemann und Raststetter finden sich Werte von 20-25% [1,6,51].

Das Befallsmuster des folliculären Lymphoms zeigt im vorliegenden Patientengut eine gewisse kontinuierliche Ausbreitung. So war bei zervikalem Lymphknotenbefall der gleichzeitige Befall der topographisch benachbarten auf- und absteigenden Lymphknotenregionen (Waldeyer-Rachenring, hochzervikale, supraklavikuläre,

mediastinale und axilläre Lymphknoten) wahrscheinlich. Auch Brittinger et al. berichten, dass follikuläre NHL häufiger als andere NHL in lokoregional begrenzten Stadien diagnostiziert werden [6].

4.2 Gesamtüberleben

Für alle 89 Patienten ergibt sich eine 2JÜR von 97% und eine 5JÜR von 81%. Nach zehn Jahren sinkt die ÜR auf 61%.

Für die niedrigen Stadien I und II ergibt sich eine 5JÜR von 86% bzw. 89%.

Dies steht im Einklang mit den Studien von Paryani et al. [77], Pendlebury et al. [69] und anderen Veröffentlichungen [31,76,103], in denen eine Spannbreite von 76-93% für die 5JÜR angegeben wird. Die Würzburger Ergebnisse sind damit im Vergleich recht günstig. McLaughlin et al. und Soubeyran et al. ermittelten für diese Stadien deutlich schlechtere Überlebenschancen nach fünf Jahren (67% und 69%) [75,100].

Nach zehn Jahren überleben 78% bzw. 68% der Patienten in den Stadien I und II. Pendlebury et al. nennen eine 10JÜR für beide Stadien von 79% [69], und auch andere Autoren geben ähnliche Ergebnisse an (68-84%) [76,77,103]. In der Studie von Soubeyran et al., die bereits eine schlechtere 5JÜR ermittelte, ist auch die 10JÜR mit 56% ungünstiger [100].

Für die höheren Stadien III und IV zeigen die Daten unserer Klinik eine 5JÜR von 70% und 50%.

Für das Stadium III alleine betrachtet zeigen zwei Studien (Frank et al. und Kong et al.) fast identische Ergebnisse von 72% und 67% [31,101].

Für beide Stadien zeigt die Studie von Federico et al. eine 5JÜR von 73% und eine 10JÜR von 49% [76], während unsere Studie für diese Stadien etwas niedrigere 10JÜR von 41% bzw. 42% ermittelt.

Insgesamt ist für die höheren Stadien der Vergleich mit internationalen Studien schwierig, da die meisten Patienten im Stadium IV keiner Bestrahlung zugeführt wurden. In Studien über höhere Stadien wird vielmehr die Effektivität verschiedener

Chemotherapie-Schemata im Hinblick auf das rezidivfreie Überleben beurteilt [5,105,106].

Weitere Überlebensraten siehe Tabelle 32.

Tabelle 32: Überlebensraten internationaler Studien

Studie	Histologie	Behandlung	Stadium	Überlebensrate				
				2JÜR	5JÜR	7JÜR	10JÜR	ÜR*
Eigene Daten	zentroblastisch-zentrozytisch (Kiel)	RT alleine oder RT + CT	Stadium I Stadium II Stadium III Stadium IV	100% 100% 88% 92%	86% 89% 70% 50%	86% 85% 49% 42%	78% 68% 41% 42%	
Federico et al. [76]	zentroblastisch-zentrozytisch (Kiel)	variabel: RT, CT, IFN	Stadien I und II Stadien III und IV		89% 73%		84% 49%	
Yahalom et al. [107]	low-grade, intermediate-grade (Working Formulation)	RT alleine RT + CT	Stadium I Stadium I			66% 88%		
Soubeyran et al. [100]	zentroblastisch-zentrozytisch (Kiel)/ Typ B,C (Working Formulation)	RT alleine oder RT + CT	Stadien I und II		69%		56%	
Wildier et al. [102]	follicular lymphoma (WHO)	RT alleine	Stadien I und II					43% (15)
Besa et al. [103]	follicular lymphoma (Typ B,C,D Working Formulation)	RT alleine RT + CT, CT alleine	Stadien I und II		81%		69%	63% (15)
Pendlebury et al. [69]	low-grade (Working Formulation)	RT alleine	Stadien I und II		93%		79%	
Gospodarowicz et al. [63]	nodular lymphoma (Rappaport)	RT alleine	Stadien I und II					58% (12)
Paryani et al. [77]	Typ A,B,C,D Working Formulation	RT alleine	Stadien I und II		84%		68%	42% (15)
Frank et al. [31]	zentroblastisch-zentrozytisch (Kiel)	RT alleine	Stadium I Stadium II Stadium III		90% 76% 72%			
Kong et al. [101]	follicular lymphoma	RT + CT	Stadium III		67%			
Stuschke et al. [71]	zentroblastisch-zentrozytisch (Kiel)	RT alleine	Stadien I-III		86%			
de los Santos et al. [108]	Typ A,B,C,D Working Formulation	RT alleine	Stadien I-III		84%		68%	34% (15)
Kong et al. [104]	follicular lymphoma (Typ B,C,D Working Formulation)	RT alleine	Stadien I-III		94%			

RT: Radiotherapie, CT: Chemotherapie, *Zahl in Klammern entspricht Jahren

4.3 Analyse des Primärtumors: Einfluss von prognostischen Faktoren auf die Überlebensrate

Die Suche nach prognostischen Faktoren für NHL allgemein und für das follikuläre Lymphom im besonderen ist Gegenstand zahlreicher Studien. Neben uneinheitlichen Definitionen (Bulk, Histologie in den verschiedenen Klassifikationen, Ausmaß des Bestrahlungsfeldes) wird der Vergleich vor allem durch sehr unterschiedliche Therapieformen erschwert. Selbst bei alleiniger Radiotherapie sind die Ausmaße der Bestrahlungsfelder und die applizierten Dosen auf befallene und nicht befallene Regionen je nach Institut sehr verschieden. In den höheren Stadien existiert eine Fülle von unterschiedlichsten Chemotherapie-Protokollen mit oder ohne zusätzliche Bestrahlung, Rituximab- oder Interferon-Gabe, was den direkten Vergleich nahezu unmöglich macht.

Um eine bestmögliche Vergleichbarkeit zu gewährleisten wurden fast ausschließlich Studien ausgewählt, in denen im Rahmen der Primärtherapie die Patienten einer Bestrahlung zugeführt wurden. Zusätzlich wurde auf die Vergleichbarkeit der Histologien in den unterschiedlichen Klassifikationen geachtet. Uneinheitliche Aussagen sind u.a. auf verschiedene Studienprotokolle, geringe Patientenzahlen und weitere Faktoren zurückzuführen, wobei sowohl Gemeinsamkeiten als auch Unterschiede mit unseren Daten und ihre möglichen Ursachen dargestellt wurden.

4.3.1 Geschlecht

In unserer Untersuchung konnte kein statistisch signifikanter Einfluss des Geschlechts auf die Überlebensrate festgestellt werden.

Zum selben Ergebnis kommen andere Studien [89,102,104]. Auch in der Stanford-Studie von Murtha et al. über Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III war das Geschlecht hinsichtlich der Überlebensrate und des rezidivfreien Intervalls nicht signifikant [82].

Hingegen stellten Federico et al. eine statistisch signifikant längere Überlebenszeit von Frauen fest (10JÜR Frauen 64%/Männer 49%, $p=0.025$) [76].

4.3.2 Alter

Unsere Daten weisen dem Alter Einfluss auf die ÜR zu. So beträgt die ÜR der unter 50Jährigen nach fünf Jahren 96% und der über 60Jährigen 68%. Somit hatte die 1. Altersgruppe gegenüber der 3. Altersgruppe eine statistisch signifikant verkürzte ÜR ($p=0.02$). Bei der Interpretation muß jedoch berücksichtigt werden, dass keine alterskorrigierten Daten verwendet wurden.

Auch in anderen Studien gilt das Alter als prognostischer Faktor für eine geringere Überlebenswahrscheinlichkeit [63,70,100,103]. Patienten über 60 Jahre haben eine signifikant schlechtere ÜR als Patienten unter 60 Jahre [7,62,69,71,76,82].

In der multivariaten Analyse war das Alter ein prognostischer Faktor für die ÜR ($p=0.003$). Dies steht in Übereinstimmung mit multivariaten Analysen anderer Studien [69,71,76,77,82].

4.3.3 Stadium

In unserem Patientengut hatte die Stadieneinteilung gemäß der Ann-Arbor-Klassifikation Einfluss auf die ÜR. Die niedrigen Stadien I und II hatten statistisch signifikant bessere ÜR als die Stadien III und IV.

Dies deckt sich mit anderen Veröffentlichungen (siehe auch Tabelle 32) [31,71,76]. Interessanterweise hatte die Ann-Arbor-Stadieneinteilung in der multivariaten Analyse weder einen signifikanten Einfluss auf die Überlebensrate noch auf das rezidivfreie Intervall.

Denham et al. kritisieren die Differenzierung der am häufigsten vorkommenden Stadien III und IV der Ann-Arbor-Klassifikation, da Patienten im Stadium IV nicht unbedingt eine schlechtere Prognose als Patienten im Stadium III hätten. In einer Studie der „British National Lymphoma Investigation“ über 398 Patienten sei vielmehr

die Anzahl der betroffenen Lymphknotenregionen ausschlaggebend für die Prognose gewesen [7].

Unsere Daten ließen keinen Einfluss der Anzahl der betroffenen Lymphknotenregionen auf die Überlebensrate und das rezidivfreie Intervall erkennen, was sich auch mit den Angaben der verwendeten Literatur deckt [77,100]. Vielmehr wird der Anzahl der extranodal befallenen Regionen und nicht der Anzahl der nodal befallenen Regionen prognostische Relevanz zugeschrieben [34,76].

4.3.4 A/B-Symptomatik

Wir konnten keinen signifikanten Einfluss der B-Symptomatik auf die ÜR feststellen ($p=0.5$). Dies steht im Widerspruch mit veröffentlichten Studien [7,62,63,76,100], und auch der „International Prognostic Index“ führt das Vorhandensein von B-Symptomen als negativen prognostischen Faktor auf [34]. Möglicherweise war die Anzahl von Patienten mit B-Symptomatik in unserer Studie durch die insgesamt häufiger vorkommenden niedrigen Stadien geringer als in den Studien, in denen Signifikanz festgestellt wurde.

Murtha et al. stellten für das Stadium III A auch keine bessere Prognose als für das Stadium III B fest [82].

4.3.5 Befallsmuster

Unsere Studie ergab, dass bei alleiniger supradiaphragmaler Lymphknotenbeteiligung die ÜR besser ist als bei infradiaphragmaler Beteiligung. Trotz häufigerem Bulk-Vorkommen unterhalb des Zwerchfells war dies aber statistisch nicht signifikant. Möglicherweise wurde durch eine Intensivierung der Therapie mit Ausdehnung des Bestrahlungsfeldes und zusätzlicher Boost-Gabe der „Bulk-Nachteil“ egalisiert. In der Studie von Paryani et al. und von Wilder et al. [77,102] war die ÜR für supradiaphragmalen Befall signifikant besser als für infradiaphragmalen Befall.

Signifikant schlechtere ÜR hatten jedoch Patienten mit Befall beidseits des Zwerchfells gegenüber einseitigem Befall, was prinzipiell dem Vergleich der Stadien I und II

mit den Stadien III und IV entspricht und mit den Angaben der Literatur in Einklang steht [31,71,76].

Auch in der multivariaten Analyse war hier der p-Wert signifikant ($p=0.01$).

4.3.6 Bulk-Lymphknoten

Unsere Daten wiesen Bulk-Lymphknoten nicht als prognostischen Faktor für das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Intervall aus.

Studien kommen zu verschiedenen Ergebnissen, wobei zu berücksichtigen ist, dass „Bulk“ nicht einheitlich definiert ist.

In der Studie von Federico et al. und Murtha et al. hatten Patienten mit Lymphknoten >10 cm keine signifikant schlechteren Überlebensraten [76,82].

Auch in zwei anderen Studien (McLaughlin et al. und Paryani et al.), deren Bulk-Definition mit unserer übereinstimmt, fand sich keine statistische Signifikanz für die ÜR [75,77].

Hingegen waren in den Studien von Gospodarowicz et al. und de los Santos et al. Lymphknoten >5 bzw. >6 cm prognostisch relevant [63,108].

4.3.7 Extranodaler Befall

Die Daten der Klinik für Strahlentherapie in Würzburg zeigen bei extranodalem Befall eine 2JÜR von 97% und eine 5JÜR von 64% ($p=0.02$).

Die Studie der University of Texas von Besa et al. von 1995 fand keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die ÜR und die rezidivfreie ÜR für die Stadien I und II [103].

In der Stanford-Studie von Murtha et al. bedingte das Stadium III E gegenüber dem Stadium III weder ein kürzeres Überleben noch ein kürzeres rezidivfreies Überleben [82].

Eine ältere Studie der University of Texas (McLaughlin et al., 1986) beschreibt den Trend zu einer besseren ÜR für die Stadien I und II ohne extranodalen Befall gegenüber den selben Stadien mit extranodalem Befall [75].

Möglicherweise ist der extranodale Befall per se nicht entscheidend für die Prognose, sondern die Anzahl der extranodal befallenen Regionen, was auch im „International Prognostic Index“ und in der Literatur genannt wird [34,76].

Übereinstimmend mit der Studie von Federico et al. verschlechtert Knochenmarkbefall die Prognose [76]. Bei Infiltration des Knochenmarks sinkt nach unseren Daten die 5JÜR auf 45% ab ($p=0.01$).

4.3.8 Laborwerte

In unserem Patientengut wurde die LDH nicht routinemäßig bestimmt, so dass wir den Einfluss einer LDH-Erhöhung auf die Prognose nicht bestimmen konnten. In einigen Studien und im „International Prognostic Index“ wird einer erhöhten LDH prognostische Relevanz eingeräumt [34,75,76].

Eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit verschlechterte in unseren Daten nicht die Überlebensrate. Federico et al. weist der BSG jedoch prognostische Relevanz zu [76].

Ein erniedrigter Hb-Wert verschlechterte in unserer Untersuchung die Überlebensrate signifikant. Dies steht in Übereinstimmung mit den Studienergebnissen von Stuschke et al. und Federico et al. [71,76].

4.3.9 Karnofsky-Index

Patienten mit Karnofsky-Index 0-1 haben laut unseren Daten eine bessere ÜR als solche mit Karnofsky-Index 2-4 ($p=0.001$). Die multivariate Analyse teilte dem modifizierten Karnofsky-Index den größten Einfluss auf die ÜR zu ($p=0.001$).

In der verwendeten Literatur wurde der Karnofsky-Index nur von Federico et al. als prognostischer Faktor in die univariate Analyse einbezogen [76]. Auch hier hatten Patienten mit Werten 0-1 Überlebensvorteile gegenüber höheren Werten.

4.4 Einfluss der Therapieform auf das Überleben

4.4.1 Radiotherapie versus Radiotherapie und Chemotherapie

In dieser Studie hatte die Therapieform keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebensrate. Patienten der Stadien I und II hatten nach alleiniger Radiotherapie und kombinierter Radiochemotherapie keine signifikant unterschiedlichen ÜR. Auch für die Stadien III und IV brachte die zusätzliche Chemotherapie gegenüber der alleinigen Bestrahlung keine statistisch signifikante Überlebensvorteile. So war sowohl in den niedrigen als auch in den hohen Stadien die Überlebensrate höher bei den Patienten, die eine alleinige Strahlentherapie erhielten. Die zusätzliche Chemotherapiegabe verbesserte nicht die Gesamtüberlebenszeit.

In einer Studie von McLaughlin et al. wurde ebenfalls keine bessere 5JÜR nach Chemotherapie mit oder ohne Radiotherapie gegenüber alleiniger Radiotherapie für die Stadien I und II festgestellt [75].

Auch Besa et al. fanden in den niedrigen Stadien keine signifikant bessere ÜR bei zusätzlicher Chemotherapie-Gabe [103].

Monfardini et al. berichten für Patienten der Stadien I und II mit diffuser Histologie (Rappaport-Klassifikation) über eine bessere 5JÜR. Für noduläre NHL wurde jedoch auch keine Signifikanz ermittelt [109].

In einer Studie von Portlock et al. konnten zwischen verschiedenen Chemotherapie-Schemata und kombinierter Therapie für das Stadium IV keine signifikanten Unterschiede bezüglich der ÜR festgestellt werden [110].

Weitere Studien kommen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die zusätzliche Chemotherapie das Gesamtüberleben nicht signifikant positiv beeinflusst [5,82,100,107].

4.4.2 Bestrahlungsart

Zwischen den unterschiedlichen Bestrahlungstechniken der „Total Nodalen Bestrahlung“ (TNI), der „Extended-Field-Bestrahlung“ (EF-RT) und der „Involved-Field-Bestrahlung“ (IF-RT) ließ sich kein statistisch signifikanter Einfluss auf die ÜR fest-

stellen. Es zeigte sich ein leichter Trend zu höheren Überlebensraten nach ausgehnter Bestrahlung.

Wilder et al. stellten für die Stadien I und II fest, dass durch unterschiedliche Bestrahlungstechniken (IF-RT, EF-RT) keine signifikant längere Gesamtüberlebensraten erzielt werden konnten [102].

In der Stanford-Studie von Paryani et al. wurden die „Total Lymphatische Bestrahlung“ (TLI) mit der IF-RT und der EF-RT verglichen [77]. Auch hier konnte keine statistische Signifikanz bezüglich der ÜR festgestellt werden.

Auch Frank et al. und Pendlebury et al. konnten bestätigen, dass EF-RT nicht der IF-RT hinsichtlich der ÜR überlegen war [31,69].

4.4.3 Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Übelkeit/Erbrechen und Knochenmarkdepression waren die häufigsten akuten Nebenwirkungen der Strahlentherapie. Diese Nebenwirkungen wurden auch in anderen Studien beobachtet [71,75,80,102,108].

Die bei uns aufgetretenen Langzeitfolgen der Strahlentherapie (Hypothyreose, Xerostomie, Lungenfibrose) werden ebenfalls in der Literatur genannt [82,102].

Als kardiale Komplikation traten bei einem Patienten (1,1%) Herzrhythmusstörungen auf. Außer bei einem Patienten (1,1%) mit Magen-Ca innerhalb des früheren Bestrahlungsfeldes wurde über keine Zweitneoplasien berichtet.

Bei fünf Patienten (5,6%) wurde im Verlauf ihrer Erkrankung (bei erneuter histologischer Begutachtung) eine Transformation in ein aggressives Non-Hodgkin-Lymphom beobachtet. In der Literatur variieren die Angaben über die Transformationshäufigkeit von folliculären Lymphomen sehr stark (bis zu 70%) [2,15,47], was daran liegen könnte, dass bei Rezidiven nicht bei allen Patienten routinemäßig eine erneute histologische Sicherung der Diagnose erfolgte.

4.4.4 Remissionsgrad

Bei 82,0% des Patientenguts konnte nach der Primärtherapie Vollremission festgestellt werden, bei 13,5% Partialremission. Zur Progression kam es bei 4,5% der Patienten.

In der Literatur gibt es große Unterschiede in der Häufigkeit der Remissionsgrade, was neben verschiedenen Therapieformen und erschwerter Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Klassifikationen an uneinheitlichen Definitionen liegt [111]. Offenbar deshalb werden in der Literatur selten die Remissionsgrade und vielmehr die Überlebensraten angegeben.

Die in dieser Studie verwendeten Definitionen entsprechen weitgehend internationalen Kriterien, wobei vor allem die Zuordnung von Patienten mit undefinierbarem Residualtumor und klinischer Beschwerdefreiheit umstritten ist [111]. In unserer Untersuchung wurden diese Patienten gemäß radiologischen Kriterien in die Gruppe der Patienten mit Partialremission eingeteilt, wohingegen andere Studien sie in die Gruppe mit Vollremission einbeziehen.

Für die Stadien I und II konnte in der vorliegenden Studie bei 89,3% bzw. 90,6% Vollremission erzielt werden. Diese günstigen Ergebnisse decken sich mit den Angaben in der Literatur, wo für diese Stadien Vollremissionsraten über 90% angegeben werden [75,100,107].

Für die Stadien I-III werden in der Literatur Vollremissionsraten von über 90% genannt [31,89,104], wohingegen in unserer Untersuchung dies nur bei 85,7% festgestellt wurde.

Bei 82,0% aller in Würzburg behandelten Patienten konnte Vollremission erreicht werden, wohingegen in der großen Studie von Federico et al. mit 987 Patienten nur 65% in komplette Remission und 24% in Partialremission kamen [76].

4.5 Analyse des 1. Rezidives

4.5.1 Befallsmuster in Abhängigkeit vom Primärbefall und Bestrahlungsfeld

Bei den bei uns untersuchten Patienten zeigte sich die Tendenz, dass Rezidive in vorher unbeteiligten Regionen und außerhalb des Bestrahlungsfeldes auftraten.

Für die Stadien I und II berichten Besa et al., dass sich 85% der Rezidive auf der anderen (unbestrahlten) Zwerchfellseite als beim Primärbefall manifestierten [103].

In der Studie von Frank et al. für die Stadien I-III fanden sich 21% der Rezidive in vorher betroffenen Regionen [31]. In der selben Studie traten 79% der Rezidive nach „Involved-Field-Radiatio“, aber nur 21% nach „Extended-Field-Bestrahlung“ auf.

In der vorliegenden Studie entwickelten sechs Patienten (24,0% aller Patienten mit Rezidiv) nach „Involved-Field-Bestrahlung“ und 14 Patienten (56,0%) nach „Extended-Field-Bestrahlung“ ein Rezidiv. Nach „Total Nodaler Bestrahlung“ rezidierten fünf Patienten (20,0%). Allerdings muß berücksichtigt werden, dass nur 13 Patienten (14,6%) primär mit der IF-RT behandelt wurden und von diesen sechs Patienten ein Rezidiv entwickelten. Dies verdeutlicht den Trend einer höheren Rezidivfreiheit nach ausgedehnter Bestrahlung.

Auch andere Untersuchungen konnten zeigen, dass das Risiko von Rezidiven in adjuvant bestrahlten Regionen niedriger als in unbestrahlten Regionen ist [31,69,71,90,101].

In dieser Studie waren bei drei Patienten (12,0%) die Rezidivmanifestationen „infield“ und bei 17 Patienten (68,0%) „outfield“. Bei fünf Patienten (20,0%) waren sowohl Regionen innerhalb als auch außerhalb des früheren Bestrahlungsfeldes betroffen.

In der Studie von Wilder et al. über die Stadien I und II waren nur 2,0% der Rezidive „infield“ und 88,0% „outfield“, während bei den übrigen 10,0% der Patienten die Rezidivregionen „infield“ und „outfield“ lagen [102].

In einigen Studien waren über 80% der Rezidive „outfield“ [90,103,108,112], was die Effektivität der lokalen Kontrolle durch die Radiotherapie verdeutlicht [107].

Gospodarowicz et al. geben für die Stadien I und II eine rezidivfreie Rate nach zwölf Jahren in bestrahlten Regionen von 87% und in unbestrahlten Regionen von 62% an [63].

4.5.2 Bestrahlungsdosis

In Würzburg lag der Durchschnittswert der Dosis für die 1. Serie während der Primärtherapie bei 30,2 Gy und für die 2. Serie bei 27,9 Gy, wobei hier sowohl die höheren Dosen auf betroffene Areale als auch niedrigere Dosen auf adjuvant bestrahlte Gebiete eingeschlossen sind.

In einer Studie von Kamath et al. für niedrigmaligne NHL (Working Formulation) der Stadien I und II zeigte sich, dass bei Bestrahlungsdosen über 30 Gy keine Rezidive „infield“ stattfanden, während es bei unter 30 Gy zu Rezidiven kam. Häufiger kam es dennoch zu Rezidiven „outfield“, so dass neben der Bestrahlungsdosis auch das Ausmaß des Bestrahlungsfeldes entscheidend war [90].

In der Studie von Frank et al. wurde festgestellt, dass bei einer Dosis bis 34 Gy auf betroffene Lymphknoten die Rezidivrate 31% betrug, während bei 36 Gy die Rezidivrate nur bei 4% lag. Bei 40-50 Gy fanden keine Rezidive „infield“ statt [31].

In den meisten Artikeln wird eine Dosis auf beteiligte Areale von 30-40 Gy empfohlen [68,80,108].

In unserer Untersuchung konnten wir zwischen verschiedenen Bestrahlungsdosen und Rezidivaufreten keinen Zusammenhang nachweisen. Möglicherweise war die Patientenanzahl zu gering oder das Patientengut mit allen Stadien sowie nodalem und extranodalem Befallsmuster zu heterogen.

Auch Soubeyran et al. stellten keine statistische Signifikanz für die ÜR und die rezidivfreie Überlebensrate bei Bestrahlungsdosen unter und über 35 Gy fest [100].

4.6 Analyse des 1. Rezidives: Einfluss von prognostischen Faktoren auf das rezidivfreie Intervall

4.6.1 Geschlecht

Unsere Daten ergaben keine signifikant höhere Rezidivfreiheit für Frauen.

Murtha et al. und Paryani et al. fanden für das Stadium III bzw. für die Stadien I und II ebenfalls kein signifikant längeres rezidivfreies Intervall für Frauen [77,82].

Die Studie von Denham et al. untersuchte das rezidivfreie Überleben für die Stadien III und IV. Der 10-Jahres-Wert war für Frauen statistisch signifikant besser als für Männer [7].

Für die Stadien I und II konnten Soubeyran et al. dies hingegen nicht bestätigen [100].

4.6.2 Alter

Das Alter beeinflusste in unserem Patientengut nicht signifikant das rezidivfreie Intervall.

In der Literatur finden sich widersprüchliche Angaben bezüglich des rezidivfreien Intervalls bzw. Überlebens.

Während Murtha et al. für das Stadium III alleine ebenfalls keinen Einfluss des Alters auf das rezidivfreie Intervall beobachteten, stellten dies Besa et al. für Patienten der Stadien I und II fest [82,103].

Mehrere Studien erwähnen das Alter als prognostischen Faktor für das rezidivfreie Überleben [7,69,100].

4.6.3 Stadium

Die Rezidivfreiheit beträgt für alle Stadien nach zwei Jahren 82%, nach fünf Jahren 78% und nach zehn Jahren 59%.

Unsere Werte sind damit günstiger als in der Studie von Federico et al. (5-Jahres-Wert: 62% bzw. 10-Jahres-Wert: 43%) [76]. Allerdings befanden sich 75% der Patienten in den Stadien III und IV mit entsprechend schlechterer Prognose, während in unserer Studie sich nur 32,6% der Patienten in diesen Stadien befanden. De los Santos et al. ermittelten für die Stadien I-III ähnliche Werte wie in der vorliegenden Studie für alle Stadien. Dies könnte ebenfalls daran liegen, dass sich in unserer Studie nur wenige Patienten im Stadium IV befanden. In ihrer Studie betrug der 5-Jahres-Wert 75% und der 10-Jahres-Wert 58% [108].

Für die Stadien I und II betrug in unserer Untersuchung die rezidivfreie Wahrscheinlichkeit nach fünf Jahren günstige 85% und 74%.

In anderen Studien schwanken die Angaben zwischen 53-66% (77,90,103,104).

Wie in unseren Daten war in der Studie von Paryani et al. das rezidivfreie Intervall zwischen den Stadien I und II nicht signifikant unterschiedlich [77].

Stuschke et al. fanden zwischen den Stadien I-III A ebenfalls keine Signifikanz [71].

4.6.4 A/B-Symptomatik

Unsere Ergebnisse decken sich mit zwei weiteren Studien, in denen Patienten mit B-Symptomatik keine signifikant schlechtere Wahrscheinlichkeit für das rezidivfreie Intervall beigemessen wird [77,82].

4.6.5 Verteilungsmuster

Unsere Daten zeigten keine Signifikanz zwischen alleiniger supradiaphragmaler, infradiaphragmaler und kombinierter Beteiligung. Der Trend zeigt jedoch eine höhere Rezidivfreiheit bei supradiaphragmalem Befall gegenüber infradiaphragmaler und kombinierter Beteiligung.

Paryani et al. kommen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass supradiaphragmaler Befall den Trend zu einer besseren Prognose als infradiaphragmaler Befall zeigt [77].

In der Studie der „British National Lymphoma Investigation“ wird betont, dass nicht das Verteilungsmuster sondern vielmehr die Anzahl der betroffenen Lymphknotenregionen entscheidend sei [7]. So sei es bezüglich des rezidivfreien Überlebens in ihrer Untersuchung irrelevant gewesen, ob sich die betroffenen Lymphknotenregionen nur ober-, unterhalb oder beidseits des Zwerchfells befunden hätten. Mit dieser Beobachtung begründen sie u.a. ihre Kritik an der Ann-Arbor-Klassifikation, in der das Zwerchfell als topographische Grenze betrachtet wird.

In einer anderen Studie findet sich eine signifikant bessere 15-Jahres rezidivfreie ÜR für solitären supradiaphragmalen versus infradiaphragmalen Befall [102].

4.6.6 Bulk-Lymphknoten

Patienten, die bei Primärdiagnosestellung Bulk-Lymphknoten aufwiesen, haben laut unseren Daten eine schlechtere (aber nicht signifikante) Rezidivfreiheit als Patienten, deren Lymphknotendurchmesser <5 cm ist.

Paryani et al. stellten dies für die Stadien I und II ebenfalls fest [77]. Murtha et al. konnten für das Stadium III sogar bei Lymphknotendurchmessern >10 cm keine signifikant höhere Rezidivwahrscheinlichkeit nachweisen [82].

Frank et al. beschäftigten sich mit dem Rezidivaufreten in Abhängigkeit vom Bestrahlungsfeld und konnten keine Korrelation zwischen Bulk-Lymphknoten und „infield-Rezidiven“ feststellen [31].

Möglicherweise wirkten sich Bulk-Lymphknoten aufgrund intensiverer Therapiemaßnahmen wie Boost-Bestrahlung nicht negativ auf die Rezidivfreiheit und die Überlebensrate aus.

4.6.7 Extranodaler Befall

Extranodaler Befall war nach unseren Daten mit keiner geringeren Rezidivfreiheit assoziiert.

Für das Stadium III steht dies im Einklang mit der Studie an der Stanford-University von Murtha et al. [82].

In einer anderen Studie von McLaughlin et al. über die Stadien I und II war extranodaler Befall mit einem signifikant schlechteren rezidivfreien Überleben verbunden [75].

In der Literatur finden sich hierzu keine eindeutigen Ergebnisse. Möglicherweise ist - wie bereits oben in der Diskussion bezüglich der ÜR erwähnt - der extranodale Befall nicht entscheidend für die Prognose, sondern die Anzahl der extranodal befallenen Regionen.

4.7 Einfluss der Therapieform auf das rezidivfreie Intervall

4.7.1 Radiotherapie versus Radiotherapie und Chemotherapie

In unserer Untersuchung hatte die kombinierte Therapie gegenüber der alleinigen Radiotherapie keine statistisch signifikant höhere Rezidivfreiheit. Es zeigt sich, dass die zusätzliche Chemotherapie die Rezidivfreiheit nicht erhöht.

Während in der Literatur die Mehrheit der Studien der adjuvanten Chemotherapie keine Verlängerung des Gesamtüberlebens beibringt, sind die Angaben für das rezidivfreie Intervall bzw. rezidivfreie Überleben uneinheitlich.

In drei Studien wurde durch zusätzliche Chemotherapie-Gabe keine signifikante Verlängerung des rezidivfreien Überlebens erreicht [5,82,100], wohingegen drei andere Studien einen signifikanten Einfluss auf das rezidivfreie Überleben bzw. Intervall feststellten [75,103,107].

4.7.2 Bestrahlungsart

Zwischen den unterschiedlichen Bestrahlungstechniken der „Total Nodalen Bestrahlung“ (TNI), „Extended-Field-Radiotherapie“ (EF-RT) und der „Involved-Field-Radiotherapie“ (IF-RT) konnte in der vorliegenden Studie kein statistisch signifikanter Einfluss auf das rezidivfreie Intervall festgestellt werden. Dennoch besteht der Trend, dass Patienten nach „Total Nodaler Bestrahlung“ und „Extended-Field-Bestrahlung“ eine höhere Rezidivfreiheit haben als Patienten, die lokal begrenzt bestrahlt wurden.

Wie bei der adjuvanten Chemotherapie sind die Ergebnisse der Studien schwer zu bewerten, was auch M. Stuschke et al. betonen [71]. Allerdings weisen sie darauf hin, dass die in beschränktem Umfang vorhandenen Daten retrospektiver Studien die Tendenz zu einem längeren rezidivfreien Überleben nach Großfeldbestrahlung zeigen. Unterschiedliche Bestrahlungstechniken beeinflussen wohl stärker das rezidivfreie Überleben als das Gesamtüberleben.

Auch nach unseren Daten ergibt sich die Tendenz, dass bei ausgedehnter Bestrahlung das rezidivfreie Intervall verlängert ist.

Während in der Studie von Paryani et al. die „Total Lymphatische Bestrahlung“ der EF-RT und der IF-RT überlegen war [77], konnten zwei andere Studien die Überlegenheit der EF-RT gegenüber der IF-RT nicht bestätigen [31,69].

Zukünftige prospektive Studien werden wohl in Zukunft die Datenlage zu dieser für die Strahlentherapie wichtigen Frage verbessern.

5. Zusammenfassung

Das folliculäre Non-Hodgkin-Lymphom ist neben dem großzelligen B-Zell-Lymphom das zweithäufigste NHL in Deutschland. Weltweit wird seit Jahren eine steigende Inzidenz beobachtet.

Die zunehmende Patientenzahl macht die Entwicklung von innovativen Therapieansätzen und die Durchführung von weiteren klinischen Studien notwendig.

Gerade auf dem Gebiet der malignen Lymphome besteht ein gewisser „Nachholbedarf“, da der medizinische Fortschritt durch uneinheitliche Klassifikationen jahrzehntelang erschwert wurde.

Die Verbesserung der Datenlage für etablierte Behandlungsmethoden mit nachgewiesener Wirksamkeit wie die Strahlentherapie ist zur Optimierung der Therapie und Reduzierung der Toxizität unerlässlich.

In der vorliegenden Arbeit wurden strahlentherapeutisch wichtige Aspekte in der Behandlung des folliculären Lymphoms untersucht. Neben der Suche nach prognostischen Faktoren standen das Rezidivverhalten und die unterschiedlichen Bestrahlungstechniken im Mittelpunkt der Untersuchung.

In dieser Studie wurden die Daten von 89 Patienten mit folliculärem Non-Hodgkin-Lymphom ausgewertet, die zwischen 1985 und 2000 in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Würzburg im Rahmen der Primärtherapie bestrahlt wurden.

Die Geschlechterverteilung zeigte 45 Männer und 44 Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von 58,0 Jahren. Die Mehrzahl der Patienten befand sich in den klinischen Stadien I und II (67,4%) nach der Ann-Arbor-Klassifikation.

Bei acht Patienten (9,0%) fand sich rein extranodaler Befall, bei 55 (61,8%) waren nur Lymphknotenregionen betroffen. Die übrigen 26 Patienten (29,2%) hatten gemischten nodal-extranodalen Befall. Bei 34 Patienten (38,2%) hatte mindestens eine Lymphknotenregion einen Durchmesser >5 cm.

Das Befallsmuster des Primärtumors zeigte eine kontinuierliche Ausbreitung entlang topographisch benachbarter Lymphknotenstationen. So war bei Befall der Hals-

lymphknoten der gleichzeitige Befall der axillären, supraklavikulären und mediastinalen Lymphknoten wahrscheinlich.

Die Laborwerte zeigten bei zwei Patienten eine erhöhte LDH (2,2%), 20 Patienten (22,5%) hatten eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit. Ein erniedrigter Hb-Wert lag bei elf Patienten vor (12,4%).

Die meisten Patienten (88,8%) hatten einen Wert von 0-1 nach dem modifizierten Karnofsky-Index.

53 Patienten (59,6%) wurden im Rahmen der Primärtherapie einer alleinigen Radiotherapie zugeführt, 36 Patienten (40,4%) erhielten eine kombinierte Radiochemotherapie.

27 Patienten (30,3%) erhielten eine „Total Nodale Bestrahlung“, 49 (55,1%) wurden mit der „Extended-Field-Technik“ behandelt und 13 (14,6%) wurden mit der „Involved-Field-Technik“ bestrahlt.

Nach Behandlung konnte bei 73 Patienten (82,0%) Vollremission erreicht werden. Partialremission wurde bei zwölf Patienten (13,5%) erzielt, zur Progression kam es viermal (4,5%).

Bei 25 Patienten (28,1% aller Patienten) trat ein Rezidiv des NHL auf, wobei der Mittelwert des rezidivfreien Intervalls 3,3 Jahre betrug (6,9 Monate-12,2 Jahre). Insgesamt waren zwölf Männer (12/25, 48,0%) und 13 Frauen (13/25, 52,0%) betroffen. Mehr als die Hälfte der Patienten (56,0%) war bei Rezidivdiagnose über 60 Jahre alt. Bei fünf Patienten (5/25, 20,0%) manifestierte sich das Rezidiv rein extranodal und bei elf Patienten (11/25, 44,0%) beschränkte sich das Rezidiv auf Lymphknotenregionen. Gemischter Befall lag bei neun Patienten vor (9/25, 36,0%).

Auch bei Rezidivbefall konnte eine gewisse kontinuierliche Ausbreitung festgestellt werden. Bei drei Patienten (3/25, 12,0%) lagen die Rezidivlokalisationen ausschließlich innerhalb des Bestrahlungsfeldes. Bei 17 Patienten (17/25, 68,0%) rezidierten Regionen, die außerhalb des primären Bestrahlungsfeldes lagen. Bei fünf Patienten (5/25, 20,0%) ließen sich sowohl Rezidive „infield“ als auch „outfield“ nachweisen. Nur wenige „infield-Rezidive“ traten nach zusätzlicher Boost-Gabe an selber

Stelle auf. Generell rezidierten meist angrenzende Lymphknotenregionen und nicht vorher betroffenen Areale.

Acht Patienten (8/25, 32,0%) wurden im Rahmen der Rezidivtherapie durch alleinige Radiatio und neun Patienten durch alleinige Chemotherapie (9/25, 36,0%) behandelt. Sieben Patienten (7/25, 28,0%) erhielten eine kombinierte Radiochemotherapie, bei einem Patienten wurde die Therapie bis zum Ende der Datenerfassung noch nicht begonnen.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier betrug für alle Patienten nach zwei Jahren 97% und nach fünf Jahren 81%. Nach zehn Jahren ergab sich eine ÜR von 61%.

In der univariaten Analyse konnte für Alter >60 Jahre, fortgeschrittenes Stadium, Lymphknotenbefall beidseits des Zwerchfells, extranodalen Befall, Knochenmarkbefall, erniedrigten Hb-Wert und modifizierten Karnofsky-Index ≥ 2 statistische Signifikanz bezüglich der Überlebensrate nachgewiesen werden. In der multivariaten Analyse waren Alter, Befallsmuster und modifizierter Karnofsky-Index statistisch signifikante prognostische Faktoren für das Überleben.

Für das rezidivfreie Intervall ließen sich weder in der univariaten noch in der multivariaten Analyse prognostische Faktoren ermitteln.

Die unterschiedlichen Bestrahlungstechniken („Total Nodale Bestrahlung“, „Extended-Field“, „Involved-Field“) hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebensrate oder das rezidivfreie Intervall. Allerdings zeigte sich der Trend zu einer höheren Rezidivfreiheit bei ausgedehnter Bestrahlung.

Ebenso konnte kein Vorteil der adjuvanten Chemotherapie gegenüber der alleinigen Strahlentherapie für die Überlebensrate und das rezidivfreie Intervall festgestellt werden, was die Wichtigkeit der Radiatio bei der Behandlung des follikulären Lymphoms unterstreicht.

6. Anhang

6.1 Anschreiben an die Hausärzte



Bayerische Julius-Maximilians-Universität Würzburg

KLINIK UND POLIKLINIK FÜR STRAHLENTHERAPIE

(Direktor: Prof. Dr. M. Flentje)

Poliklinische Sprechstunden Montag-Freitag 9.00 - 12.00 Uhr

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
Josef-Schneider-Str. 11, D-97080 Würzburg

D-97080 Würzburg, 13.09.01

Telefax:	(0931) 201 2221
Telefon:	
Sekretariat Prof. Flentje	201 5891
Telefax Prof. Flentje	201 2396
Poliklinik	201 2234
Schreibzimmer-Auskunft	201 5892
Bettenstation	201 2236
Registatur	201 2231
EDV	201 5898


Sehr geehrter Herr Kollege,

im Rahmen wissenschaftlicher Studien ist die Abteilung für Strahlentherapie der Universität Würzburg an der Datenaktualisierung aller im Hause behandelten Patienten mit centrocytisch-centroblastischem Non-Hodgkin-Lymphom interessiert, um aktuell Effizienz und Erfolg unserer speziellen centrocytisch-centroblastischen Non-Hodgkin-Therapie zu erfassen und mit Hilfe neuer Daten insbesondere die Toxizität reduzieren zu können.

In diesem Zusammenhang ist unsere Abteilung sehr auf Kooperation und Unterstützung beim Erfassen vollständiger Patientendaten angewiesen und bittet Sie um Bearbeitung und Zusendung des umseitigen Erfassungsbogens. Alternativ wäre auch eine Kopiezusendung des letzten Arztbriefes bzw. Konsultationsberichtes möglich.

Für Ihre Mühe und Mehraufwand bedanken wir uns recht herzlich.

Mit freundlichen Grüßen


Prof. Dr. M. Flentje

(Direktor der Klinik für Strahlentherapie)


Dr. O. Kölbl

(Oberarzt der Klinik für Strahlentherapie)

RÜCKANTWORT: -----

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
Josef-Schneider-Str. 11
z.H. Dr. Kölbl

97080 Würzburg

Name des Patienten: _____ Vorname: _____
Geburtsdatum: _____

Datum der letzten Untersuchung bei Ihnen: _____

Der Patient ist gesund: ja nein

Falls nein, welche Krankheit: _____

Leistungszustand nach Karnowsky:



Der Patient hatte ein Rezidiv des Non-Hodgkin-Lymphom: ja nein

Datum des Rezidives: _____

Der Patient wurde wegen des Rezidives behandelt in _____

Behandlung:

Nur Bestrahlung:	ja	nein
Nur Chemotherapie:	ja	nein
Beides:	ja	nein


Lokalisation des Rezidives: _____

Jetzige Beschwerden, die im Zusammenhang mit der Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms entstanden sein könnten:

Herz:	ja	nein	_____
Lunge:	ja	nein	_____
Gastrointestinaltrakt:	ja	nein	_____
Schilddrüse:	ja	nein	_____
Sonstige:	ja	nein	_____

Sonstiges: _____

6.2 Anschreiben an die Einwohnermeldeämter



Bayerische Julius-Maximilians-Universität Würzburg

KLINIK UND POLIKLINIK FÜR STRAHLENTHERAPIE

(Direktor: Prof. Dr. M. Flentje)

Poliklinische Sprechstunden Montag-Freitag 9.00 - 12.00 Uhr

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
Josef-Schneider-Str. 11, D-97080 Würzburg

D-97080 Würzburg.

Telefax:	(0931) 201 2221
Telefon:	
Sekretariat Prof. Flentje	201 5891
Telefax Prof. Flentje	201 2396
Privatambulanz	201 5893
Poliklinik	201 5894
Poliklinik/Arzt	201 5895
Schreibzimmer-Auskunft	201 5892
Bettenstation	201 2236
Registratur	201 2231

An das
Einwohneramt

Sehr geehrte Damen und Herren,
wir bitten sie um die Überprüfung und Ergänzung folgender Daten.

FAMILIENNAME:

GEBURTSNAME:

VORNAME:

VERZOGEN NACH:

GEBURTSDATUM:

VERSTORBEN AM:

ADRESSE:

VERSTORBEN AM:

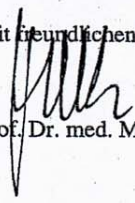
Sollte der Adressat verstorben sein, so wären wir Ihnen für die Angabe des genauen Sterbedatums dankbar, da dies für unsere Unterlagen von großer Wichtigkeit ist.

Diese Angaben werden ausschließlich zu wissenschaftlichen Forschungszwecken nach Art. 2 des Bayerischen Hochschulgesetzes benötigt.

„Unter Hinweis auf Art. 8 Abs. 1, Bayer. Verwaltungsverfahrensgesetz (BayVwVfg) wird darum gebeten, für diesen Fall der Amtshilfe von der Erhebung einer Verwaltungsgebühr abzusehen. Bei der Universität Würzburg handelt es sich gemäß Art. 4 Abs. 1 Satz 2 BayHSchG auch um die staatliche Einrichtung des Freistaates Bayern, die als solche dem Anwendungsbereich des Art. 8 Abs. 1 BayVw Vfg unterfällt“.

Wir bedanken uns für Ihre Mühe.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. M. Flentje

Bei Rücksendung
bitte wenden

6.3 Auswertungsbogen

(Für die Rezidive wurden analoge Auswertungsbögen verwendet)

1

Patientencode: _ _ _ _ _

V 1	Geschlecht	1 = männlich	2 = weiblich		
V 2	Geburtsdatum				
V 3	Einweisende Klinik	1 = Poliklinik 5 = Sonstige	2 = Medizinische Klinik	3 = Juliusspital	4 = Missionsärztl. Institut
V 4	Last seen (Datum)				
V 5	Einwohnermeldeamt	1 = lebt	2 = tot		
V 6	Befund	1 = gesund	2 = leidet an NHL	3 = sonstige Krankheit	
V 7	Primärtumor				
V 8	Wievielter Tumor	1 = erster	2 = zweiter	3 = dritter	4 = vierter usw.
V 9	Tumordiagnose nach Datum 1. Symptom	1 = Arztbesuch wg Symptomatik	2 = gesetzt. Früherkennung	3 = anderweitige Untersuchung	4 = sonstiges
V 10	Datum der Probenentnahme=Histo.-Datum				
V 11	Lokalisation der Probenentnahme	1 = hochzervikal re 5 = supraclavikulär re 9 = mediastinal 13 = Lungenhilus li 17 = retroperitoneal 21 = inguinal/femoral re 25 = sonstige	2 = hochzervikal li 6 = supraclavikulär li 10 = axillär/pektoral re 14 = Leberhilus 18 = mesenterial 22 = inguinal/femoral li	3 = zervikal re 7 = infraklavikulär re 11 = axillär/pektoral li 15 = Milzhilus 19 = iliakal re 23 = popliteal re	4 = zervikal li 8 = infraklavikulär li 12 = Lungenhilus re 16 = paraaortal 20 = iliakal li 24 = popliteal li
V 12	Histologie-Grad	1 = Grad I	2 = Grad II	3 = Grad III	
V 13	Stadieneinteilung des NHL (Ann Arbor)	1 = Stadium I	2 = Stadium II	3 = Stadium III	4 = Stadium IV
V 14	B-Symptome:	0 = A (nicht vorhanden)	1 = B (vorhanden)		
V 15	Gewichtsverlust	0 = nein	1 = ja		
V 16	Fieber	0 = nein	1 = ja		
V 17	Nachtschweiß	0 = nein	1 = ja		
V 18	Betroffene Lymphknotenregionen:				
	Anzahl d. betroffenen Lymphknotenregionen	0 = 0	1 = 1	2 = 2	3 = 3 usw.
V 19	hochzervikal re	0 = nicht betroffen	12 = betroffen kein Bulk	13 = betroffen Bulk	
V 20	hochzervikal li	0 = nicht betroffen	12 = betroffen kein Bulk	13 = betroffen Bulk	
V 21	zervikal re	0 = nicht betroffen	12 = betroffen kein Bulk	13 = betroffen Bulk	
V 22	zervikal li	0 = nicht betroffen	12 = betroffen kein Bulk	13 = betroffen Bulk	
V 23	supraklavikulär re	0 = nicht betroffen	12 = betroffen kein Bulk	13 = betroffen Bulk	
V 24	supraklavikulär li	0 = nicht betroffen	12 = betroffen kein Bulk	13 = betroffen Bulk	
V 25	infraklavikulär re	0 = nicht betroffen	12 = betroffen kein Bulk	13 = betroffen Bulk	
V 26	infraklavikulär li	0 = nicht betroffen	12 = betroffen kein Bulk	13 = betroffen Bulk	
V 27	mediastinal	0 = nicht betroffen	12 = betroffen kein Bulk	13 = betroffen Bulk	
V 28	axillär/pektoral re	0 = nicht betroffen	12 = betroffen kein Bulk	13 = betroffen Bulk	
V 29	axillär/pektoral li	0 = nicht betroffen	12 = betroffen kein Bulk	13 = betroffen Bulk	
V 30	Lungenhilus re	0 = nicht betroffen	12 = betroffen kein Bulk	13 = betroffen Bulk	
V 31	Lungenhilus li	0 = nicht betroffen	12 = betroffen kein Bulk	13 = betroffen Bulk	
V 32	Leberhilus	0 = nicht betroffen	12 = betroffen kein Bulk	13 = betroffen Bulk	
V 33	Milzhilus	0 = nicht betroffen	12 = betroffen kein Bulk	13 = betroffen Bulk	
V 34	paraaortal	0 = nicht betroffen	12 = betroffen kein Bulk	13 = betroffen Bulk	
V 35	retroperitoneal	0 = nicht betroffen	12 = betroffen kein Bulk	13 = betroffen Bulk	
V 36	mesenterial	0 = nicht betroffen	12 = betroffen kein Bulk	13 = betroffen Bulk	
V 37	iliakal re	0 = nicht betroffen	12 = betroffen kein Bulk	13 = betroffen Bulk	
V 38	iliakal li	0 = nicht betroffen	12 = betroffen kein Bulk	13 = betroffen Bulk	
V 39	inguinal/femoral re	0 = nicht betroffen	12 = betroffen kein Bulk	13 = betroffen Bulk	
V 40	inguinal/femoral li	0 = nicht betroffen	12 = betroffen kein Bulk	13 = betroffen Bulk	
V 41	popliteal re	0 = nicht betroffen	12 = betroffen kein Bulk	13 = betroffen Bulk	
V 42	popliteal li	0 = nicht betroffen	12 = betroffen kein Bulk	13 = betroffen Bulk	
V 43	Sonstige	0 = nicht betroffen	12 = betroffen kein Bulk	13 = betroffen Bulk	

2

Patientencode: _____

V 44	Extraneurale Beteiligung:					
V 45	Skelett	0 = nicht betroffen	1 = ja			2 = Skelett
V 46	ZNS, Liquor	0 = nicht betroffen	1 = Knochenmarkinfiltration			
V 47	Lunge, Pleura	0 = nicht betroffen	1 = betroffen			
V 48	Magen, Intestinum	0 = nicht betroffen	1 = betroffen			
V 49	Niere	0 = nicht betroffen	1 = betroffen			
V 50	Schilddrüse	0 = nicht betroffen	1 = betroffen			
V 51	Mamma	0 = nicht betroffen	1 = betroffen			
V 52	Haut	0 = nicht betroffen	1 = betroffen			
V 53	Leber	0 = nicht betroffen	1 = betroffen			
V 54	Milz	0 = nicht betroffen	1 = betroffen			
V 55	Waldeyer	0 = nicht betroffen	1 = betroffen			
V 56	Sonstige	0 = nicht betroffen	1 = betroffen			
V 57	Labordaten bei Erstuntersuchung:					
V 58	LDH [U/l]	120 - 240	1 = pathologisch erniedrigt			3 = pathologisch erhöht
V 59	Hb-Wert [g/dl]	Frauen: 12 - 16	2 = pathologisch erniedrigt			
V 60						
V 61	BKS [mm ³ /l, Stc.]	Frauen: 4 - 10 / 8 - 20				
V 62						
V 63	Leukozyten [n/μl]	5.000 - 10.000				
V 64						
V 65	Thrombozyten [n/μl]	150.000 - 450.000				
V 66						
V 67	Status bei Erstdiagnose (Karnofsky)	0 - 9				
Radifatio:						
V 68	1. Serie:	0 = nein	1 = ja			2 = geplant
V 69	Lokalisation	1 = supradiaphragmal	2 = infradiaphragmal			3 = Ganzkörperbestrahlung
V 70	Radiotherapie: Beginn 1. Serie					
V 71	Radiotherapie: Ende 1. Serie					
V 72	Bestrahlungsart	1 = Extended Field Irradiation	2 = Involved Field Irradiation			3 = Ganzkörperbestrahlung
V 73	Gesamtdosis 1. Serie [Gy]					
V 74	Einzelosis 1. Serie [Gy]					
V 75	Ziel der Bestrahlung	1 = kurativ	2 = palliativ			
V 76	Boost 1. Serie:	0 = nein	1 = ja			2 = Abbruch
V 77	Radiotherapie: Beginn Boost 1. Serie					
V 78	Radiotherapie: Ende Boost 1. Serie					
V 79	Gesamtdosis Boost 1. Serie [Gy]					
V 80	Einzelosis Boost 1. Serie [Gy]					
V 81	Aussetzen 1. Serie:	0 = nein	1 = ja			
V 82	Beginn					
V 83	Ende					
V 84	Grund:	0-4				
V 85	Knochenmarksuppression (WHO)	0 = nein	1 = ja			
V 86	Infektion	0 = nein	1 = ja			
V 86	Sonstige					

3

Patientencode: - - - - -

V	2. Serie:	0 = nein 1 = supradiaphragmal	1 = ja 2 = infradiaphragmal	2 = geplant
V 87	Lokalisation			
V 88	Radiotherapie: Beginn 2. Serie			
V 89	Radiotherapie: Ende 2. Serie			
V 90	Bestrahlungsart			
V 92	Gesamtdosis 2. Serie [Gy]	1 = Extended Field Irradiation	2 = Involved Field Irradiation	
V 93	Einzelosis 2. Serie [Gy]			
V 94	Ziel der Bestrahlung	1 = kurativ 0 = nein	2 = palliativ 1 = ja	
V 95	Boost 2. Serie:			
V 96	Radiotherapie: Beginn Boost 2. Serie			
V 97	Radiotherapie: Ende Boost 2. Serie			
V 98	Gesamtdosis Boost 2. Serie [Gy]			
V 99	Einzelosis Boost 2. Serie [Gy]			
V 100	Aussetzen 2. Serie:	0 = nein	1 = ja	2 = Abbruch
V 101	Beginn			
V 102	Ende			
V 103	Grund:			
V 104	Knochenmarksuppression (WHO)	0-4	1 = ja	
V 105	Infektion	0 = nein	1 = ja	
V 105	Sonstige	0 = nein	1 = ja	
V 106	Dosis pro Lymphknotenregion [Gy]:			
V 107	hochzervikal re			
V 108	hochzervikal li			
V 109	zervikal re			
V 109	zervikal li			
V 110	supraklavikulär re			
V 111	supraklavikulär li			
V 112	infraklavikulär re			
V 113	infraklavikulär li			
V 114	mediastinal			
V 115	axillär/pektoral re			
V 116	axillär/pektoral li			
V 117	Lungenhilus re			
V 118	Lungenhilus li			
V 119	Leberhilus			
V 120	Milzhilus			
V 121	paraaortal			
V 122	retroperitoneal			
V 123	mesenterial			
V 124	iliakal re			
V 125	iliakal li			
V 126	inguinal/femorale re			
V 127	inguinal/femorale li			
V 128	popliteal re			
V 129	popliteal li			
V 130	Sonstige			

4

Patientencode: - - - - -

V 131	Dosis extranodal [Gy]:						
V 132	Skelett						
V 133	ZNS, Liquor						
V 134	Lunge, Pleura						
V 135	Magen, Intestinum						
V 136	Niere						
V 137	Schilddrüse						
V 138	Mamma						
V 139	Haut						
V 140	Leber						
V 141	Milz						
V 142	Waldeyer						
V 142	Sonstige						
V 143	Nebenwirkungen (nach WHO-Grad):						
V 144	Akute Nebenwirkungen:						
V 145	Übelkeit/Erbrechen	0 = nein	1 = ja				
V 146	Knochenmarksdepression	0 - 4					
V 147	Mundschleimhaut	0 - 4					
V 148	Diarrhoe	0 - 4					
V 149	Haut	0 - 4					
V 150	Alopezie	0 - 4					
V 151	Pneumonitis	0 = nein	1 = ja				
V 151	Mundtrockenheit	0 = nein	1 = ja				
V 152	Remissionsgrad	1 = Vollremission	2 = Partialremission	3 = no change	4 = Progression		
V 153	Chemotherapie:						
V 154	Beginn	0 = nein	1 = ja				
V 155	Ende						
V 156	Kombination						
V 157	Zyklen						
V 158	Immuntherapie	0 = nein	1 = Interleukin-Gabe	2 = Rituximab-Gabe	3 = Interferon-Gabe		
V 159	Sonstige	0 = nein	1 = LK-Exstirpation				
V 160	Remissionsgrad	1 = Vollremission	2 = Partialremission	3 = no change	4 = Progression		

6.4 Modifizierter Karnofsky-Index

nicht bettlägerig	bettlägerig
0 keine Beeinträchtigung	5 pflegebedürftig
1 geringe Beeinträchtigung	6 stark geschwächt, Krankenhaus
2 arbeitsunfähig, Versorgung selbst	7 aktive Behandlung nötig
3 arbeitsunfähig, Hilfe gelgentlich	8 moribund
4 arbeitsunfähig, Unterstützung erforderlich	9 fehlende Angabe

6.5 Nebenwirkungen nach der Weltgesundheitsorganisation (WHO)

WHO-Grad	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Knochenmarkdepression					
Hämoglobin (g/dl)	11.0	9.5-10.9	8.0-9.4	6.5-7.9	<6.5
Leukozyten (1.000/mm ³)	4.0	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	<1.0
Granulozyten (1.000/mm ³)	2.0	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	<0.5
Thrombozyten (1.000/mm ³)	100	75-99	50-74	25-49	<25
Hämorrhagie	keine	Petechien	wenig Blutverlust	hoher Blutverlust	Blutverlust führt zu Körper- schwäche
Mundschleimhaut	normal	Wundsein/ Erytheme	Erytheme, Ulzerationen, feste Ernährung noch möglich	Ulzerationen, erfordert flüssige Ernährung	Nahrungsauf- nahme ist nicht möglich
Übelkeit/Erbrechen	keine	Übelkeit	vorübergehendes Erbrechen	Erbrechen erfordert Therapie	nicht beherrschbares Erbrechen
Diarrhoe	keine	vorübergehend <2 Tage	tolerabel, aber >2 Tage	intolerabel, Therapie erforderlich	hämorrhagische Dehydratation
Haut	normal	Erythem	trockene Ab- schuppung, Bläschen- bildung, Pruritus	feuchte Ab- schuppung, Ulzerationen	exfoliative Dermatitis, Nekrosen, chirurgischer Eingriff erforder- lich
Alopezie	keine	minimal	mäßige, ungleichmäßige Alopezie	komplette Alopezie, reversibel	komplette, Alopezie, irreversibel

7. Literaturverzeichnis

1. Begemann H, Raststetter J. Zentroblastisch-zentrozytisches malignes Lymphom (CB-CC). In: Begemann H, Raststetter J. Klinische Hämatologie, 3. Aufl., Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag 1986: 726-733
 2. Garvin AJ, Simon RM, Osborne CK, et al. An Autopsy Study of Histologic Progression in Non-Hodgkin's Lymphomas: 192 Cases from the National Cancer Institute. *Cancer* 1983; 52: 393-398
 3. Späth-Schwalbe E. Behandlung maligner Non-Hodgkin-Lymphome bei älteren Patienten. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie* 2001; 34: 263-268
 4. Goldschmidt H, Wallmeier M, Hegenbart U, et al. Maligne Lymphome – Pathologie, Diagnostik, Therapie. *Der Radiologe* 1997; 37: 1-9
 5. Denham JW, Denham E, Dear KB, et al. The Follicular Non-Hodgkin's Lymphomas – I. The Possibility of Cure. *European Journal of Cancer* 1996; 32 A: 470-479
 6. Brittinger G, Meusers P, Musshoff K, et al. Non-Hodgkin Lymphome und Plasmozytom. In: Gross R, Schmidt CG. *Klinische Onkologie*, Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag 1985: 41.1-41.71
 7. Denham JW, Denham E, Dear KB, et al. The Follicular Non-Hodgkin's Lymphomas – II. Prognostic Factors: What do They Mean? *European Journal of Cancer* 1996; 32 A: 480-490
 8. Soubeyran P, Debled M, Tchen N, et al. Follicular lymphomas – a review of treatment modalities. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2000; 35: 13-32
 9. Hiddemann W, Unterhalt M. Stand und Perspektiven in der Therapie folliculärer Keimzentrumslymphome. *Deutsches Ärzteblatt* 1998; 95: A-3209-3216
 10. Czuczman MS, Fallon A, Mohr A, et al. Rituximab in Combination with CHOP or Fludarabine in Low-Grade-Lymphoma. *Seminars in Oncology* 2002; 29: 36-40
-

11. Cabanillas F, Horning S, Kaminski M, et al. Managing Indolent Lymphomas in Relapse: Working Our Way Through a Plethora of Options. *Hematology* 2000; 1: 166-179
 12. Johnson PW, Rohatiner AZ, Whelan JS, et al. Pattern of survival in patients with recurrent follicular lymphoma: a 20-year study from a single center. *Journal of Clinical Oncology* 1995; 13: 140-147
 13. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. Lymphoma classification – from controversy to consensus: The R.E.A.L. and WHO Classification of lymphoid neoplasms. *Annals of Oncology* 2000; 11: 3-10
 14. Segel MJ, Paltiel O, Zimran A, et al. Geographic Variance in the Frequency of the t(14;18) Translocation in Follicular Lymphoma: An Israeli Series Compared to the World Literature. *Blood Cells, Molecules and Diseases* 1998, 24: 62-72
 15. Shipp MA, Mauch PM, Harris NL. Non Hodgkin's Lymphomas. In: DeVita VT, Hellmann S, Rosenberg SA. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 5th Edition, Philadelphia-New York: Lippincott-Raven Publishers 1997: 2165-2232
 16. Shimizu M, Miura M, Kitahara M, et al. Non-Hodgkin's lymphomas. Analysis of 109 Japanese cases with the use of LSGJ classification. *American Journal of Pathology* 1982; 106: 30-39
 17. Anderson JR, Armitage JO, Weissenburger DD for the Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Epidemiology of the Non-Hodgkin's lymphomas: Distribution of the major subtypes differ by geographic locations. *Annals of Oncology* 1998; 9: 717-720
 18. Paltiel O, Zelenetz A, Sverdlin I, et al. Translocation t(14;18) in healthy individuals: Preliminary study of its association with family history and agricultural exposure. *Annals of Oncology* 2000; 11: 75-80
 19. Mao Y, Hu J, Ugnat AM, et al. Non-Hodgkin's lymphoma and occupational exposure to chemicals in Canada. *Annals of Oncology* 2000; 11: 69-73
 20. Hiddemann W, Dreyling M, Unterhalt M. Aktuelle Entwicklungen in der Therapie follikulärer Keimzentrumslymphome. *Der Onkologe* 2001; 7: 969-981
-

21. Groves FD, Linet MS, Travis LB, et al. Cancer Surveillance Series: Non-Hodgkin's Lymphoma Incidence by Histologic Subtype in the United States From 1978 Through 1995. *Journal of the National Cancer Institute* 2000; 92: 1240-1251
 22. Balducci L, Ballester OF. Non-Hodgkin's Lymphoma in the Elderly. *Cancer Control* 1996; 3: 5-14
 23. Armitage JO, Cavalli F, Longo DL. Follicular Lymphoma. In: Armitage JO, Cavalli F, Longo DL. *Text Atlas of Lymphomas*, London: Martin Dunitz Publishers 1999: 13-27
 24. Cox JD. Cure and follicular lymphoma. *International Journal of Oncology, Biology and Physics* 1997; 38: 1-2
 25. López-Guillermo A, Cabanillas F, McLaughlin P, et al. Molecular Response assessed by PCR is the most important factor predicting failure free survival in indolent follicular lymphoma: Update of the MDACC series. *Annals of Oncology* 2000; 11: 137-140
 26. López-Guillermo A, Cabanillas F, McDonnell TI, et al. Correlation of Bcl-2 Rearrangement With Clinical Characteristics and Outcome in Indolent Follicular Lymphoma. *Blood* 1999; 93: 3081-3087
 27. Ha CS, Tucker SL, Lee MS, et al. The significance of molecular response of follicular lymphoma to central lymphatic irradiation as measured by polymerase chain reaction for t(14;18)(q32;q21). *International Journal of Oncology, Biology and Physics* 2001; 49: 727-732
 28. López-Guillermo A, Cabanillas F, McLaughlin P, et al. The Clinical Significance of Molecular Response in Indolent Follicular Lymphomas. *Blood* 1998; 91: 2955-2960
 29. Wotherspoon AC. Gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue and *Helicobacter pylori*. *Annual Review of Medicine* 1998; 49: 289-299
 30. Hiddemann W, Stein H. Die Neue WHO-Klassifikation der malignen Lymphome: Endlich eine weltweit akzeptierte Einteilung. *Deutsches Ärzteblatt* 1999; 96: A-3168-3176
 31. Frank C, Zierhut D, Schulz-Ertner D, et al. Centroblastic-Centrocytic Non-Hodgkin's Lymphoma Stage I-III: Patterns of Failure Following Radiotherapy. *Strahlentherapie und Onkologie* 2001; 177: 597-603
-

32. Stein H, Anagnostopoulos I, Dallenach F, et al. Non Hodgkin-Lymphome: Der lange Weg zu einer weltweit einheitlichen Klassifikation. *Der Onkologe* 1997; 3: 488-497
 33. Jaffe ES, Harris NL, Diebold J, et al. World Health Organization Classification of lymphomas: A work in progress. *Annals of Oncology* 1998; 9: 25-30
 34. Chan JK. Review Article: The New World Health Organization classification of lymphomas: the past, the present and the future. *Hematological Oncology* 2001; 19: 129-150
 35. Brittinger G, Bartels H, Bremer K, et al. Retrospektive Untersuchungen zur klinischen Bedeutung der Kiel-Klassifikation der malignen Non-Hodgkin-Lymphome. *Strahlentherapie* 1977; 153: 222-228
 36. Ersbøll J, Schultz HB, Hougaard P, et al. Comparison of the Working Formulation of Non-Hodgkin's Lymphoma with the Rappaport, Kiel, and Lukes & Collins Classifications: Translational Value and Prognostic Significance Based on Review of 658 Patients Treated at a Single Institution. *Cancer* 1985; 55: 2442-2458
 37. Brittinger G, Bartels H, Bremer K. Retrospektive Untersuchungen zur klinischen Bedeutung der Kiel-Klassifikation der malignen Non-Hodgkin-Lymphome. *Strahlentherapie* 1977; 153: 222-228
 38. Lukes RJ. Functional Classification of Malignant Lymphoma of Lukes and Collins. In: Mathé G, Seligmann M, Tubiana M. *Recent Results in Cancer Research – Lymphoid Neoplasias I*, Berlin-Heidelberg-New-York: Springer-Verlag 1987: 19-30
 39. The Non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project. National Cancer Institute Sponsored Study of Classification of Non-Hodgkin's Lymphomas: Summary and Description of a Working Formulation for Clinical Usage. *Cancer* 1982; 49: 2112-2135
 40. The Non-Hodgkin's classification project writing committee. Classification of Non-Hodgkin's Lymphomas: Reproducibility of Major Classification Systems. *Cancer* 1985; 55: 91-95
 41. Armitage JO for the Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical Evaluation of the International Lymphoma Study Group Classification of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood* 1997; 89: 3909-3918
-

42. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting – Airlie House, Virginia, November 1997. *Journal of Clinical Oncology* 1999; 17: 3835-3849
 43. Lennert K. Die Prinzipien der Kiel-Klassifikation. In: Lennert K. *Histopathologie der Non-Hodgkin-Lymphome*, Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag 1980: 7-11
 44. Herrmann R, Drings P. Hämatologie und Onkologie. In: Schettler G, Greten H. *Innere Medizin*, 9. Aufl., Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag 1998: 961-1046
 45. Thomas C. Hämolympopoetisches System. In: Thomas C. *Histopathologie: Lehrbuch und Atlas zur allgemeinen und speziellen Pathologie*, 12. Aufl., Stuttgart-New York: Schattauer Verlag 1998: 327-366
 46. Ott G, Katzenberger T, Lohr A, et al. Cytomorphologic, immunohistochemical and cytogenetic profiles of follicular lymphoma: 2 types of follicular lymphoma grade 3. *Blood* 2002; 99: 3806-3812
 47. Salles G, Coiffier B. Histologic transformation in follicular lymphoma. *Annals of Oncology* 1998; 9: 803-805
 48. Bastion Y, Sebban C, Berger F, et al. Incidence, predictive factors and outcome of lymphoma transformation in follicular lymphoma patients. *Journal of Clinical Oncology* 1997; 15: 1587-1594
 49. Acker B, Hoppe RT, Colby TV, et al. Histologic conversion in the non-Hodgkin's lymphomas. *Journal of Clinical Oncology* 1983; 1: 11-16
 50. Yahalom J. Radiation therapy for stage III follicular lymphoma – often ignored, but still effective. *International Journal of Radiation, Oncology, Biology, Physics* 2001; 49: 1-2
 51. Engenhardt-Cabillic R, Debus J, Wannemacher M. Strahlentherapie der Non-Hodgkin-Lymphome. *Der Radiologe* 1997; 37: 81-88
 52. Musshoff K. Klinische Stadieneinteilung der Nicht-Hodgkin-Lymphome. *Strahlentherapie* 1977; 153: 218-221
 53. Begemann M. Maligne Lymphome. In: Begemann M. *Praktische Hämatologie*, 11. Aufl., Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag 1999: 277-354
-

54. Schouten HC, Kvaloy S, Sydes M, et al. The CPU trial: A randomized study analyzing the efficacy of high dose therapy and purging in low-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Annals of Oncology* 2000; 11: 91-94
 55. Tsang RW, Gospodarowicz MK, O'Sullivan B. Staging and management of localized Non-Hodgkin's Lymphomas: variations among experts in radiation oncology. *International Journal of Radiation, Oncology, Biology, Physics* 2002; 52: 643-651
 56. Jerusalem G, Beguin Y, Najjar F, et al. Positron emission tomography (PET) with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) for the staging of low-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Annals of Oncology* 2001; 12: 825-830
 57. Ben-Haim S, Bar-Shalom R, Israel O, et al. Utility of gallium-67 scintigraphy in low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 1996, 14: 1936-1942
 58. De Witt M, Bumann D, Beyer W, et al. Whole-body positron emission tomography (PET) for diagnosis of residual mass in patients with lymphoma. *Annals of Oncology* 1997; 8: 57-60
 59. Altehöfer C, Blum U, Bathmann J, et al. Comparative diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging and immunoscintigraphy for detection of bone marrow involvement in patients with malignant lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 1997; 15: 1754-1760
 60. Tubiana M, Carde P, Burgers JMV, et al. Prognostic factors in Non-Hodgkin's Lymphoma. *International Journal of Oncology, Biology and Physics* 1986; 12: 503-514
 61. Horning SJ. Follicular lymphoma: Have we made any progress? *Annals of Oncology* 2000; 11: 23-27
 62. Decaudin D, Lepage E, Brousse N, et al. Low-Grade Stage III-IV Follicular Lymphoma: Multivariate Analysis of Prognostic Factors in 484 Patients – A Study of the Group d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *Journal of Clinical Oncology* 1999; 17: 2499
 63. Gospodarowicz MK, Bush RS, Brown TC. Prognostic factors in nodular lymphomas: a multivariate analysis based on the Princess Margaret Hospital experience. *International Journal of Oncology, Biology and Physics* 1984; 10: 489-497
-

-
64. Logsdon MD, Meyn RE, Besa PC, et al. Apoptosis and the BCL-2 gene family – patterns of expression and prognostic value in stage I and II follicular center lymphoma. *International Journal of Oncology, Biology and Physics* 1999; 44: 19-29
 65. Musshoff K. Lymphoproliferative Erkrankungen (Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome). In: Scherer E. *Strahlentherapie - Radiologische Onkologie*. 3. Aufl., Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag 1987: 1080-1332
 66. Tubiana M. Development of the Concept of Hodgkin's Disease as a Curable Illness: The European Experience. In: Mauch PM, Armitage JO, Diehl V, et al. *Hodgkin's Disease*. Lippincott Williams & Wilkins 1999: 23-46
 67. Sack H, Thesen N. Maligne Lymphome. In: Sack H, Thesen N. *Bestrahlungsplanung*, 2. Aufl., Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag 1998: 178-193
 68. Mauch P. Follicular Non-Hodgkin's lymphoma: the role of radiation therapy. *Annals of Hematology* 2001; 80: B63-B65
 69. Pendlebury S, El Awadi M, Ashley S, et al. Radiotherapy results in early stage low grade nodal non-Hodgkin's lymphoma. *Radiotherapy and Oncology* 1995; 36: 167-171
 70. Hess CF, Schmidberger H, Weiss E. Strahlentherapie bei Non-Hodgkin-Lymphomen. *Der Onkologe* 1997; 3: 539-547
 71. Stuschke M, Höderath A, Sack H, et al. Extended Field and Total Central Lymphatic Radiotherapy in the Treatment of Early Stage Lymph Node Centробlastic-Centrocytic Lymphomas. *Cancer* 1997; 80: 2273-2284
 72. Rühl U. Strahlentherapie maligner Lymphome. In: Lutz D, Heinz R, Nowotny H, Stacher A. *Leukämien und Lymphome – Fortschritte und Hoffnungen*, München-Wien-Baltimore: Urban und Schwarzenberg 1988; 101-105
 73. Engelhard M, Stuschke M. 3. Report on Workshop: UICC Workshop: "Therapy of NHL in early stages", Part 1: Follicular Lymphoma. *Annals of Hematology* 2001; 80: B13-15
 74. Hoppe RT. The Role of Radiation Therapy in the Management of the Non Hodgkin's Lymphomas. *Cancer* 1985; 55: 2176-2183
 75. McLaughlin P, Fuller LM, Velasquez WS, et al. Stage I-II Follicular Lymphoma: Treatment Results for 76 Patients. *Cancer* 1986; 58: 1596-1602
-

76. Federico M, Vitolo U, Zinzani PL, et al. Prognosis of follicular lymphoma: a predictive model based on a retrospective analysis of 987 cases. *Blood* 2000; 95: 783-789
 77. Paryani SB, Hoppe RT, Cox RS, et al. Analysis of Non-Hodgkin's Lymphomas With Nodular and Favourable Histologies, Stages I and II. *Cancer* 1983; 52: 2300-2307
 78. Richaud PM, Soubeyran P, Eghbali H, et al. Place of low-dose total body irradiation in the treatment of localized follicular Non-Hodgkin's lymphoma: results of a pilot study. *International Journal of Oncology, Biology and Physics* 1998; 40: 387-390
 79. Ha CS, Tucker SL, Blanco AI. Salvage central lymphatic irradiation in follicular lymphomas following failure of chemotherapy: a feasibility study. *International Journal of Oncology, Biology and Physics* 1999; 45: 1207-1212
 80. Mahé MA, Bourdin S, Le Mevel A, et al. Long-term results of total abdominopelvic irradiation in Non-Hodgkin's lymphomas after failure of chemotherapy. *International Journal of Oncology, Biology and Physics* 1998; 41: 117-121
 81. Schmidberger H, Hess CF, Rube C. Stellenwert der Strahlentherapie bei nodalen Non-Hodgkin-Lymphomen in lokalen und fortgeschrittenen Stadien. *Der Onkologe* 2001; 7: 960-968
 82. Murtha AD, Knox SJ, Hoppe RT, et al. Long-term follow-up of patients with stage III follicular lymphoma treated with primary radiotherapy at Stanford University. *International Journal of Oncology, Biology and Physics* 2001; 49: 3-15
 83. Hiddemann W. Non-Hodgkin's Lymphoma – Current Status of Therapy and Future Perspectives. *European Journal of Cancer* 1995, 31 A: 2141-2145
 84. Brice P, Bastion Y, Lepage E, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Group d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *Group d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Journal of Clinical Oncology* 1997; 15: 1110-1117
 85. Buske C, Engert A, Schnell R, et al. Monoklonale Antikörper in der Therapie maligner Lymphome. *Der Internist* 1998; 39: 1205-1214
-

-
86. Fisher RI, Dana BW, LeBlanc M, et al. Interferon Alfa Consolidation After Intensive Chemotherapy Does Not Prolong the Progression-Free Survival of Patients With Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma: Results of the Southwest Oncology Group Randomized Phase III Study 8809. *Journal of Clinical Oncology* 2000; 18: 2010-2016
 87. Hagenbeek A, Carde P, Meerwaldt JH, et al. Maintenance of remission with human recombinant interferon alfa-2a in patients with stages III and IV low-grade malignant non-Hodgkin's lymphoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. *Journal of Clinical Oncology* 1998; 16: 41-47
 88. Mahé MA, Bourdin S, Le Pourhiet-Le Mevel A, et al. Salvage extended field irradiation in follicular Non-Hodgkin's Lymphoma after failure of chemotherapy. *International Journal of Oncology, Biology and Physics* 2000; 47: 735-738
 89. Slanina J, Wannenmacher M, Widmaier S. Die Bedeutung einer umfassenden Strahlentherapie für die Prognose des zentroblastisch-zentrozytischen Lymphoms bzw. des großfollikulären Lymphoms Brill-Symmers (Freiburger Ergebnisse 1965-1979). *Strahlentherapie* 1981; 157: 516-523
 90. Kamath SS, Marcus RB, Lynch JW. The impact of radiotherapy dose and other treatment-related and clinical factors on in-field control in stage I and II Non-Hodgkin's Lymphoma. *International Journal of Oncology, Biology and Physics* 1999; 44: 563-568
 91. Friedberg JW, Freedman AS. High-dose therapy and stem cell transplantation in follicular lymphoma. *Annals of Hematology* 1999; 78: 203-211
 92. Seyfarth B, Kuse R, Sonnen R, et al. Autologous stem cell transplantation for follicular lymphoma: no benefit for early transplantant? *Annals of Hematology* 2001; 80: 398-405
 93. Brereton HD, Young RC, Longo DL, et al. A comparison between combination chemotherapy and total body irradiation plus combination chemotherapy in Non-Hodgkin's Lymphoma. *Cancer* 1979; 43: 2227-2231
-

94. Meerwaldt JH, Carde P, Burgers JMV, et al. Low-dose total body irradiation versus combination chemotherapy for lymphomas with follicular growth pattern. *International Journal of Oncology, Biology and Physics* 1991; 21: 1167-1172
 95. Hoppe RT, Kushlan P, Kaplan HS, et al. The treatment of advanced stage favourable histology non-Hodgkin's lymphoma: a preliminary report of a randomized trial comparing single agent chemotherapy, combination chemotherapy, and whole body irradiation. *Blood* 1981, 58: 592-598
 96. Grillo-López AJ, Hedrick E, Rashford M, et al. Rituximab: Ongoing and Future Clinical Development. *Seminars in Oncology* 2002; 29: 105-112
 97. Kipps TJ. Advances in Classification and Therapy of Indolent B-Cell Malignancies. *Seminars in Oncology* 2002; 29: 98-104
 98. Grossbard ML. Hematologic Malignancies: Selected Abstracts and Commentary. *The Oncologist*. 2000; 5: 280-284.
 99. Gomez GA, Aggarwal KK, Han T. Post-Therapeutic Acute Malignant Myeloproliferative Syndrome and Acute Nonlymphocytic Leukemia in Non-Hodgkin's Lymphoma. *Cancer* 1982; 50: 2285-2288
 100. Soubeyran P, Eghbali H, Bonichon F, et al. Localized follicular lymphoma: Prognosis and survival of stages I and II in a retrospective series of 103 patients. *Radiotherapy and Oncology* 1998; 13: 91-98
 101. Kong JS, Ha CS, Wilder RB, et al. Stage III follicular lymphoma: Long term follow-up and patterns of failure. *International Journal of Oncology, Biology and Physics* 2000; 48: 236-237
 102. Wilder RB, Jones D, Tucker SL. Long-term results with radiotherapy for stage I-II follicular lymphomas. *International Journal of Oncology, Biology and Physics* 2001; 51: 1219-1227
 103. Besa PC, McLaughlin PW, Cox JD, et al. Long Term Assessment of Patterns of Treatment Failure and Survival in Patients with Stage I or II Follicular Lymphoma. *Cancer* 1995; 75: 2361-2367
 104. Kong JS, Ha CS, Wilder RB, et al. Central Lymphatic Irradiation for Stage I-III Follicular Lymphoma: Report from a Single Institutional Prospective Study. *International Journal of Oncology, Biology and Physics* 2000; 51: 360
-

-
105. Glick JH, Barnes JM, Ezdinli EZ, et al. Nodular mixed lymphoma: results of a randomized trial failing to confirm prolonged disease-free survival with COPP chemotherapy. *Blood* 1981, 58: 920-925
 106. Ezdinli EZ, Anderson JR, Melvin F, et al. Moderate versus aggressive chemotherapy of nodular lymphocytic poorly differentiated lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 1985; 3: 769-775
 107. Yahalom J, Varsos G, Fuks Z, et al. Adjuvant Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Chemotherapy after Radiation Therapy in Stage I Low-Grade and Intermediate-Grade Non-Hodgkin Lymphoma. *Cancer* 1993; 71: 2342-2350
 108. De los Santos JF, Mendenhall NP, Lynch JW. Is comprehensive lymphatic irradiation for low-grade Non-Hodgkin's lymphoma curative therapy? Long-term experience at a single institution. *International Journal of Oncology, Biology and Physics* 1997; 38: 3-8
 109. Monfardini S, Banfi A, Bonadonna G, et al. Improved five year survival after combined radiotherapy-chemotherapy for stage I-II Non-Hodgkin's Lymphoma. *International Journal of Oncology, Biology and Physics* 1980; 6: 125-134
 110. Portlock CS, Rosenberg SA, Glatstein E et al. Treatment of advanced non-Hodgkin's lymphomas with favourable histologies: preliminary results of a prospective trial. *Blood* 1976; 47: 747-756
 111. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. *Journal of Clinical Oncology* 1999; 17: 1244-1253
 112. Mac Manus MP, Bowie CAR, Hoppe RT. What is the prognosis for patients who relapse after primary radiation therapy for early-stage low-grade follicular lymphoma? *International Journal of Oncology, Biology and Physics* 1998; 42: 365-371
-

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen danken, die mich bei der Anfertigung dieser Doktorarbeit unterstützt haben.

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. med. M. Flentje für die freundliche Überlassung des Themas bedanken.

In der Klinik für Strahlentherapie habe ich mich sowohl während meiner Famulatur als auch während der Arbeit an dieser Studie sehr wohl gefühlt. Alle Mitarbeiter waren mir gegenüber stets freundlich, hilfsbereit und kollegial.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Dr. med. O. Kölbl. Während der gesamten Arbeit wurde ich hervorragend betreut und hatte stets einen sympathischen und kompetenten Ansprechpartner, der sich bei anstehenden Problemen kurzfristig Zeit für mich nahm.

Danken möchte ich auch Frau Dr. med. G. Beckmann, die für Fragen während der Auswertung stets zur Verfügung stand.

Weiterer Dank gilt Frau Bönig und Frau Weinstock, mit deren Hilfe unvollständige Unterlagen komplettiert werden konnten.

Zu guter letzt möchte ich meinen Eltern danken, die mich mein ganzes Leben lang unterstützt haben und auf die ich mich immer verlassen konnte. Ihnen bin ich zutiefst dankbar.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Jörg Stommel
Geburtsdatum	01.11.1976
Geburtsort	Koblenz
Familienstand	ledig
Eltern	Birgit Stommel (Kinderkrankenschwester) Dieter Stommel (Maschinenbauingenieur)

Schulbildung

1983-1987	Grundschule Neukarthause, Koblenz
1987-1996	Staatliches Gymnasium auf der Karthause, Koblenz
1996	Abitur

Zivildienst

Aug.1996-Sept.1997	Deutsches Rotes Kreuz, Kreisverband Koblenz-Stadt Ausbildung zum Rettungssanitäter Einsatz im Rettungsdienst und Krankentransport
--------------------	---

Hochschulausbildung

Nov.1997-Okt. 2004	Studium der Humanmedizin an der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg
August 1999	Ärztliche Vorprüfung
August 2000	1. Staatsexamen
März 2003	2. Staatsexamen
Oktober 2004	3. Staatsexamen

Famulaturen

März 2000	<i>Allgemeinchirurgie/Unfallchirurgie</i> Ev. Krankenhaus Köln Weyertal
März 2001	<i>Innere Medizin: Kardiologie/Gastroenterologie</i> Theresienkrankenhaus Mannheim
August 2001	<i>Strahlentherapie/Onkologie</i> Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Würzburg
März 2002	<i>Chirurgische Praxis</i> Gemeinschaftspraxis Dr. Hüller/Dr. Eckert, Würzburg

Praktisches Jahr (28.04.2003–28.03.2004)

28.04.2003- 16.08.2003	<i>1. Tertial: Chirurgie</i> University of Tasmania Royal Hobart Hospital Hobart, Australien
17.08.2003- 09.11.2003	<i>2. Tertial, Teil 1: Anästhesie</i> Memorial University of Newfoundland General Hospital – Health Sciences Centre St. John's, Kanada
10.11.2003- 07.12.2003	<i>2. Tertial, Teil 2: Anästhesie</i> Universität Würzburg Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Klinikum Aschaffenburg
08.12.2003- 28.03.2004	<i>3. Tertial: Innere Medizin</i> Universität Köln Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Marienkrankenhaus Bergisch Gladbach

Nebentätigkeiten

Nov.1997-Mai 1998	Regelmäßige Stationsarbeit auf der allgemeinen operativen Station der Urologischen Universitätsklinik Würzburg
April 2001-Juni 2002	Regelmäßige Stationsarbeit auf der allgemeinen operativen Station der Universitätsfrauenklinik Würzburg
Hobbies	Sport (Fitness, Joggen, Schwimmen), reisen, lesen

Ärztliche Tätigkeit

Feb.-Aug. 2005	Pre-Registration House Officer (Chirurgie) Crosshouse Hospital, Kilmarnock, Schottland
----------------	---

Würzburg, im November 2004



