

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Michael Molls)

**Strahlentherapie des folliculären Lymphoms:
eine retrospektive Studie**

Khashayar Fakhrian

Vollständiger Abdruck von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Hans Carl-Wilhelm Eike Geinitz

2. Univ.-Prof. Dr. Michael Molls

Die Dissertation wurde am 19.06.2012 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin

am 26.09.2012 angenommen.

Wer sich am Glück anderer erfreuen kann, und aufrichtig ihr Leid mit ihnen teilt,
der ist ein Mensch, der seines Namens würdig ist

Ostad Elahi (1895-1974)

Diese Arbeit möchte ich meiner Frau widmen, die mich während meines Studiums und während der Arbeit an der iranischen Dissertation unterstützt hat.

Ohne ihre Geduld, wäre eine erneute Dissertationsarbeit nicht möglich gewesen.

.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Staging	2
1.2. Klinische Stadieneinteilung	2
1.3. Prognostische Faktoren	4
1.4. Therapie	5
1.5. Ziel der Arbeit	7
2. Material und Methoden	8
2.1. Methoden	8
2.2. Patientencharakteristika	9
3. Ergebnisse	15
3.1. Therapieansprechen	15
3.2. Das Gesamtüberleben und Ereignisfreies Überleben	15
3.3. Prognostische Faktoren	15
3.3.1. Bulk	17
3.3.2. FLIPI	18
3.3.3. Ann-Arbor Stadium	19
3.3.4. Therapieansprechen	20

Inhaltsverzeichnis

3.3.5. Ausdehnung der Bestrahlungsfelder	20
3.3.6. Bestrahlungstechnik	21
3.4. Rezidiv	24
3.5. Nebenwirkungen:	25
4. Diskussion	29
5. Zusammenfassung	35
6. Literaturverzeichnis	38
7. Verzeichnis der Abkürzungen und Akronyme	44
Danksagung	46

1. Einleitung

Das folliculäre Lymphom (FL) entspricht dem zentroblastisch-zentrozytischen (cb-cc) Lymphom der Kiel-Klassifikation und gehört zur Gruppe der niedrig malignen Non Hodgkin Lymphome (NHL), die ca. 20-30% aller NHL ausmachen. Die Inzidenz in Europa liegt bei 2,18 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Beide Geschlechter sind gleich häufig betroffen. Die Inzidenz der FL hat in den letzten drei Jahrzehnten zugenommen, wobei dieser Anstieg vor allem in den westlichen Ländern zu beobachten ist [1 - 4]. Als Ursache der angestiegenen Inzidenz werden vor allem exogene Faktoren wie Exposition gegenüber Chemikalien benannt, diese Zusammenhänge wurden in großen Studien bisher jedoch nicht bestätigt [1]. Die Erstdiagnose wird bei mehr als 80% der Patienten in den fortgeschrittenen Stadien III und IV gestellt, so dass eine systemische Behandlung bei den meisten Patienten unvermeidlich ist. Es werden jedoch ca. 10-15% in Frühstadien neu diagnostiziert, so dass eine kurative Strahlenbehandlung eingesetzt werden kann. Die meisten Patienten stellen sich mit Lymphknotenschwellungen und/oder B-Symptomatik vor. Veränderungen im peripheren Blutbild, erhöhte LDH und eine erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit können vorliegen [2, 3]. Das FL hat einen indolenten Verlauf und ist eine nur langsam progrediente Erkrankung, die auf Therapie gut anspricht, dann aber normalerweise rezidiert [3, 5].

1.1. Staging

Zum Staging für FL gehören [1]:

- Ausführliche Anamnese und Erhebung der bestehenden Symptomatik (z. B. B-Symptomatik)
- Körperliche Untersuchung aller peripheren Lymphknoten, sowie Untersuchung der Leber und Milz
- Allgemeine, sowie spezielle Laboruntersuchung wie Differenzialblutbild, LDH, Kalzium, β 2-Mikroglobulin, Elektrolyte, etc.
- Biopsie des befallenen Lymphknotens bzw. des extranodalen Befalls
- Knochenmarkbiopsie
- Sonographie des Oberbauches
- CT Hals/Thorax/Abdomen/Becken
- ggf. weitere diagnostische Untersuchungen zur weiteren Abklärung, z. B. Panendoskopie (HNO-Befall), Magen-, Darmspiegelung (GI-Befall), Liquorpunktion und CT/MRT-Schädel (bei Verdacht auf ZNS-Befall)
- PET bei therapeutischer Konsequenz, wie z.B. die Entscheidung zu einer primären Strahlentherapie zur Behandlung eines solitären Lymphombefalls.

1.2. Klinische Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung der FL erfolgt in vier Stadien nach der Ann-Arbor-Klassifikation [Tabelle 1]. Der Buchstabe "B" weist auf die bestehende B-Symptomatik hin und der Buchstabe "A" auf die Abwesenheit dieser Symptomatik. Als B-Symptomen werden Fieber $>38^{\circ}\text{C}$, Gewichtsverlust $>10\%$ während der letzten sechs Monate und unerklärlicher Nachtschweiß

bezeichnet. Der Buchstabe "E" beschreibt den extranodalen Befall, der Buchstabe "S" die Mitbeteiligung der Milz (engl: spleen).

Tabelle 1: Definition des Krankheitsstadiums nach Ann Arbor.

Stadium	Befallsmuster
I	Befall einer einzigen Lymphknotenregion oder Vorliegen eines einzigen oder lokalisierten extranodalen Herdes
II	Befall von zwei oder mehreren Lymphknotenregionen oder lokalisierter extranodaler Herde und einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells
III	Befall von zwei oder mehreren Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells oder Befall von lokalisierten extranodalen Herden und Lymphknotenbefall, sodass ein Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells vorliegt
IV	Disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknoten
A	Keine B-Symptome
B	Vorliegen von B-Symptomen
E	Extranodalbefall
S	Befall der Milz

1.3. Prognostische Faktoren

Für das FL wird der FLIPI Index (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) [6], zur Prognosebestimmung angewandt (Tabelle 2). Im FLIPI sind Hämoglobin<12g/dl, LDH-Erhöhung, Stadium III/IV, ≥5 befallene Lymphknoten und Alter>60 Jahre ungünstige Parameter. Neben FLIPI werden auch andere prognostischen Faktoren erwähnt, wie z. B. B-Symptomatik, Bulky-Disease und der Allgemeinzustand bei der Diagnose [3, 5, 7].

Tabelle 2: internationaler Prognose Index für folliculäre Lymphome (FLIPI).

Prognostische Faktoren mit jeweils einem Punkt			
<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 5 nodale Manifestationen • Erhöhte LDH • Alter > 60 Jahre • Ann Arbor Stadium III und IV • Hb < 12 mg/dl 			
Prognose	Anzahl Risikofaktoren	5-Jahres-Überleben (%)	10-Jahres-Überleben (%)
Gut	0-1	90	71
Mittel	2	78	51
Schlecht	≥ 3	53	36

1.4. Therapie

Außer palliativen Indikationen, wie Operation einer lymphombedingten pathologischen Fraktur gibt es keine Indikation zur einer chirurgischen Resektion der Lymphommanifestation [1, 8]. Auch im lokalisierten Stadium I ist die chirurgische Intervention keine kurative Maßnahme und sollte daher vermieden werden [3].

In den Stadien I, II und IIIA ist die Strahlentherapie mit einer Dosis von 24-40 Gy die Therapie der Wahl und eine zusätzliche Chemotherapie erbringt keinen weiteren Vorteil. Eine aktuelle Analyse von mehr als 6500 Patienten mit FL in den Stadien I und II zeigt, dass das krankheitsspezifische Überleben nach 20 Jahren 63% für die Patienten betrug, die eine Strahlentherapie bekommen hatten, aber nur 51% bei den Patienten, die keine Bestrahlung erhielten [1, 3, 4, 8]. Ungeklärt sind bis jetzt die Dosis und der Umfang der Bestrahlung. Neigte man in den früheren 60er und 70er Jahren aufgrund der spärlich vorhandenen nicht-invasiven diagnostischen Untersuchungen zu einer Großfeldbestrahlung mit mehr Dosis, wie Extended-Field oder totallymphatischer Bestrahlung (TLI), versucht man mit Hilfe der heute vorhandenen diagnostischen Untersuchungen und anhand der vorliegenden Ergebnisse einiger durchgeführten Studien [1, 9 - 12] nur die Lymphommanifestation mit den unmittelbar angrenzenden Lymphknotenstationen (Involved-Field) mit weniger Dosis bestrahlen. Tabelle 3 beschreibt die Definition der üblichen Bestrahlungsfelder bei Strahlentherapie der Lymphome. Die Strahlentherapie wird fünfmal pro Woche, mit einer Einzeldosis von 1,8 – 2,0 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 24-36 Gy appliziert. Im Falle eines Bulk-Befalls, wird ein zusätzlicher Boost mit einer Dosis von 6-10 Gy auf dem Bulk empfohlen [1 - 3].

Tabelle 3: Definition der verschiedenen Bestrahlungsfelder bei Strahlentherapie der Lymphome.

Involved-node	Strahlentherapie der primär befallenen Lymphommanifestation mit Sicherheitssaumen
Involved-field	Strahlentherapie der primär befallenen Lymphommanifestation sowie der angrenzenden Lymphknotenstationen
Extended-field	Strahlentherapie der primär befallenen Lymphommanifestation sowie der angrenzenden Lymphknotenstationen und der benachbarten Lymphknotenregionen, die eine hohe Wahrscheinlichkeit eines mikroskopischen Befalls haben, z. B. als Mantelfeld oder umgekehrtes Y-Feld
Mantelfeld	Cervicale, supra-, infraclaviculäre, axilläre, mediastinale, hiläre LK
Waldeyerfeld	Präaurikuläre, okzipitale, nuchale LK und das lymphatische Gewebe des Naso- und Mesopharynx
Umgekehrtes Y	Paraaortale, iliacale, inguinale LK, evtl. Milz
Abdominelles Bad	Alle LK des Körperstamms infradiaphragmal mit Block der Risikoorgane ab Beginn der Strahlentherapie oder ab einer bestimmter Dosis
Total nodal irradiation (TNI)	Strahlentherapie aller Lymphknotenregionen des Körperstamms einschließlich der Milz durch Mantelfeld, Umgekehrtes Y bzw. Abdominelles Bad
Total Lymphoid Irradiation (TLI)	zusätzlich zur total nodalen Strahlentherapie, Behandlung der mesenterialen und der Waldeyer LK

1.5. Ziel der Arbeit

Im Rahmen dieser Doktorarbeit erfolgte eine retrospektive Auswertung der Patienten, die in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Technischen Universität München in den Jahren 1988 - 2010 wegen eines FL behandelt wurden. Das Patientenkollektiv, die Therapie und die Behandlungsergebnisse mit Langzeitverläufen sollten analysiert und mit den in der Literatur vorliegenden Daten verglichen werden.

2. Material und Methoden

2.1. Methoden

Zielgruppe der vorliegenden Untersuchung waren 50 Patienten mit FL in den Stadien I-III A, die mit alleiniger Strahlentherapie behandelt wurden. Es wurden neben den archivierten Krankengeschichten auch Nachsorgebefunde der in die Studie eingeschlossenen Patienten bis einschließlich Dezember 2009 erhoben. Anschließend wurde durch Kontaktaufnahme mit weiterbehandelnden Onkologen und Hausärzten, sowie mit den Patienten selbst Informationen über den weiteren Krankheitsverlauf eingeholt und ausgewertet. Die so gewonnenen Daten wurden ausgewertet. Als Grundlage diente das Statistikprogramm SPSS (Ver. 18.0).

Für die statistische Analyse wurden die Patienten in zwei Altersgruppen eingeteilt (Gruppe 1: ≤ 60 Jahre, Gruppe 2: > 60 Jahre). Als Bulk wurden Lymphknoten mit mehr als 5 cm Durchmesser bezeichnet. Eine histologische Sicherung durch eine Biopsie des befallenen Lymphknotens oder des extranodalen Befalls, sowie eine Knochenmarkbiopsie war bei allen Patienten vorliegend. Der Allgemeinzustand des Patienten wurde beim Aufklärungsgespräch vor der Strahlentherapie anhand des Karnofsky-Index gewertet. Dieser Index wurde für die vorliegende Arbeit in den ECOG-Leistungsindex umgewandelt.

Eine komplette Remission (CR) wurde definiert als vollständige Rückbildung aller beschriebenen Krankheitsmanifestationen (klinisch und radiologisch), kombiniert mit dem Ausbleiben sich neu entwickelnder Krankheitszeichen für mindestens vier Wochen nach Beendigung der Strahlentherapie.

Als partielle Remission (PR) wurde eine Reduktion von $\geq 50\%$ der zuvor messbaren pathologischen Lymphom-Areale definiert, kombiniert mit dem Ausbleiben sich neu entwickelnder Krankheitszeichen für mindestens vier Wochen nach Beendigung der Strahlentherapie.

Eine progrediente Erkrankung (progressive disease, PD) wurde definiert als Zunahme der zuvor messbaren pathologischen Lymphom-Areale innerhalb der ersten drei Monate nach Strahlentherapie oder als Auftreten neuer Krankheitsmanifestationen.

Als stabile Erkrankung wurde ein Therapieergebnis bezeichnet, das weder die Definition der partiellen Remission noch die der progredienten Erkrankung erfüllt.

Als Rezidiv wurde ein erneutes Erscheinen des Lymphoms nach mindestens dreimonatiger Vollremission angesehen. Als Infield-Rezidiv wurde ein Rezidiv innerhalb des Bestrahlungsfeldes definiert und Outfield-Rezidiv als Rezidiv außerhalb des Zielvolumens.

Akute Nebenwirkungen wurden anhand den Common Toxicity Criteria Version 3 (CTC-3.0) beurteilt und die Spätfolgen der Strahlentherapie durch den LENT-SOMA-Score.

2.2. Patientencharakteristika

Die Charakteristika des Patientenkollektivs sind ausführlich in Tabelle 4 dargestellt. Die mediane Nachbeobachtungszeit war 8 Jahre (Spannweite 1-22 Jahre). Somit haben wir die Kaplan-Meyer-Schätzungen für das Gesamtüberleben sowie das ereignisfreie Überleben für 7 Jahre berechnet. Die Studie umfasst 50 Patienten. 35 Patienten (70%) lebten zum Zeitpunkt des Studienendes noch. 7 Patienten (14%) verstarben tumorbedingt, 4 Patienten

(8%) tumorunabhängig. Bei 4 weiteren Patienten (8%) konnte die Todesursache nicht ermittelt werden. Das mediane Alter lag bei 60 Jahren.

Bei 14 Patienten (28%) lag ein extranodaler Befall vor. Bei Erstdiagnose befanden sich 30 Patienten (60%) im Stadium I, 15 Patienten (30%) im Stadium II und 5 Patienten (10%) im Stadium III. Bei 8 Patienten (16%) lag ein Bulk-Tumor vor, 42 Patienten (84%) wiesen einen Tumor < 5 cm auf. Nur zwei Patienten (4%) zeigten B-Symptome. Der FLIPI betrug bei 36 Patienten (72%) 0 oder 1, bei 9 Patienten (18%) 2 und bei 5 Patienten (10%) konnte der FLIPI aufgrund fehlender Daten nicht erhoben werden.

Alle Patienten dieses Kollektivs wurden bestrahlt. Die mediane Bestrahlungsdosis betrug 40 Gy und reichte von 26 Gy bis 56 Gy. 26 Patienten (52%) wurden in einem involved field bestrahlt, 24 Patienten (48%) in einem extended field. 10 Patienten (20%) erhielten eine Bestrahlung des Mantelfeldes, 3 weitere (6%) eine Bestrahlung des Minimantelfeldes. Bei 5 Patienten (10%) wurde das Abdominelle Bad bestrahlt und 6 Patienten (12%) erhielten beides. 28 Patienten (56%) wurden in 2D Technik bestrahlt, 22 Patienten (44%) in 3D Technik.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Patientencharakteristika

Charakteristika	Alle Patienten (n=50)
Alter (median)	60 Jahre (range 32-80)
Geschlecht	
Männlich	19 (38%)
Weiblich	31 (62%)
Befallsmuster	
Nodal	32 (64%)
Extranodal	14 (28%)
Gl. Parotis	3 (6%)
Gl. Submandibularis	3 (6%)
Ileum	3 (6%)
Duodenum/Jejunum	1 (2%)
Orbita	1 (2%)
Knochen	1 (2%)
Weicher Gaumen	1 (2%)
ZNS	4 (8%)
Extranodal und nodal	4 (8%)

Tabelle 4: Fortsetzung 1.

Anzahl befallener Regionen	
1	20 (40%)
2	6 (12%)
3	7 (14%)
4	2 (4%)
TumorgroÙe	
< 5cm	42 (84%)
≥ 5cm	8 (16%)
B-Symptomatik	
Ja	2 (4%)
Nein	48 (96%)
ECOG	
0-1	42 (84%)
2	6 (12%)
Unbekannt	2 (4%)
Ann-Arbor-Stadium	
I	30 (60%)
II	15 (30%)
IIIA	5 (10%)

Tabelle 4: Fortsetzung 2.

FLIPI	
0-1	36 (72%)
2	9 (18%)
Unbekannt	5 (10%)
Bestrahlungsdosis, Median	40 Gy (range 26 Gy-56 Gy)
Ausdehnung der Bestrahlungsfelder	
Involved field	26 (52%)
Extended field	24 (48%)
Mantelfeld	10 (20%)
Minimantelfeld	3 (6%)
Abdominelles Bad	5 (10%)
Beides	6 (12%)
RTx Technik	
2D	28 (56%)
3D	22 (44%)

Tabelle 4: Fortsetzung 3.

Ansprechen auf RTx	
CR	39 (78%)
PR	9 (18%)
Unbekannt	2 (4%)
Rezidiv	
Ja	19 (38%)
Infield	4 (8%)
outfield	15 (30%)
Nein	31 (62%)
Rezidivtherapie	18 (95%)
RTx	4 (22%)
CTx	9 (50%)
CTx + Rituximab	2 (11%)
RTx+CTx	1 (5%)

3. Ergebnisse

3.1. Therapieansprechen

Nach der Strahlentherapie befanden sich 39 Patienten (78%) in kompletter Remission und 9 Patienten (18%) in Teilremission. Bei 2 Patienten (4%) konnte das Ansprechen auf die Bestrahlung aufgrund fehlender Daten nicht beurteilt werden. Nur 2 von 8 Patienten (25%) mit einem Bulk Tumor erreichten nach Bestrahlung eine komplette Remission, während 37 der 42 Patienten (88%) ohne Bulk-Tumor eine komplette Remission erreichten.

3.2. Das Gesamtüberleben und Ereignisfreies Überleben

Das mediane Überleben betrug 18 Jahre (KI95%, 13-24 Jahre), das mediane ereignisfreie Überleben betrug 7 Jahre (KI95%, 6-9 Jahre). Das 2-, 5- und 7-Jahres-Gesamtüberleben lag bei $96 \pm 3\%$, $90 \pm 5\%$ und $82 \pm 7\%$ (Abbildung 1). Das 2-, 5-, und 7-Jahres-EFS lag bei $90 \pm 5\%$, $70 \pm 7\%$ und $54 \pm 9\%$ (Abbildung 2).

3.3. Prognostische Faktoren

Die Ergebnisse der univariaten Analyse für das Gesamtüberleben und Ereignisfreies Überleben sind in Tabelle 5 bzw. 6 dargestellt.

Ergebnisse

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben.

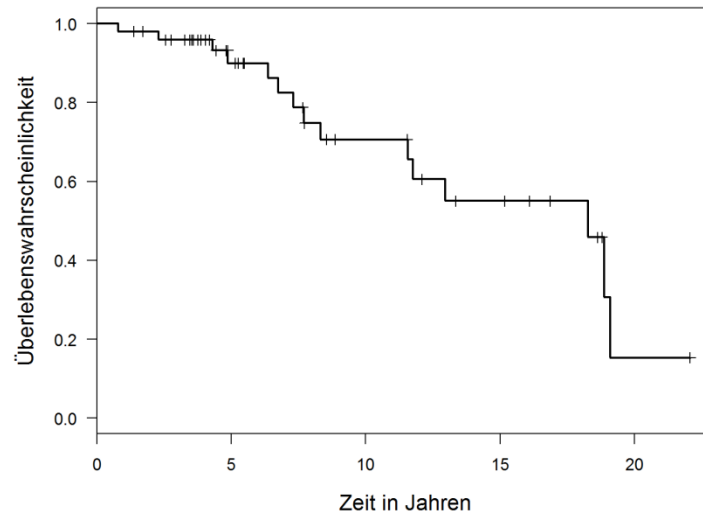
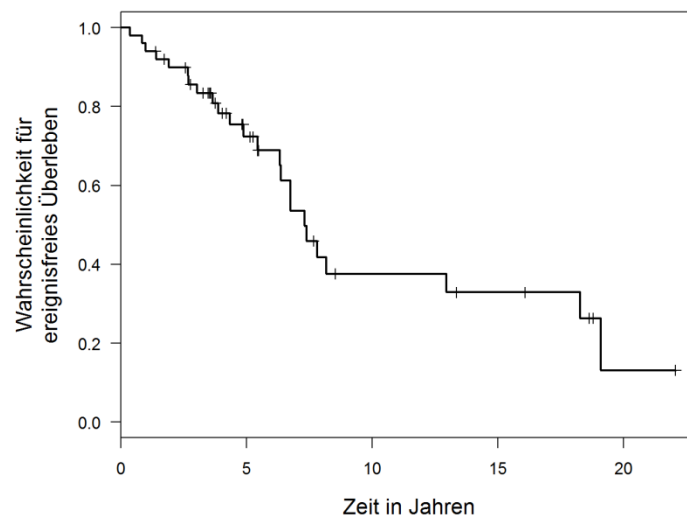


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für das ereignisfreie Überleben.

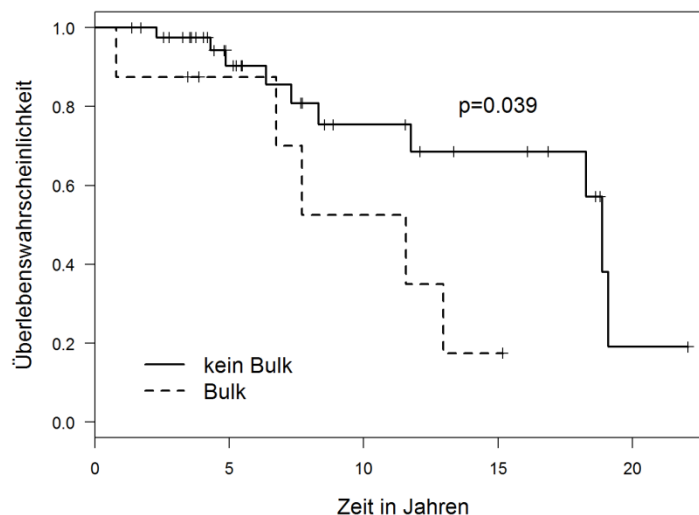


3.3.1. Bulk

Bei Patienten, die keinen Tumorbulk aufwiesen, betrug die mediane Gesamt- und ereignisfreie Überlebenszeit 18 Jahre (KI 95%, 17-19 Jahre) und 8 Jahre (KI 95%, 1-20 Jahre) und 11 (KI 95%, 6-17 Jahre) und 7 Jahre (KI 95%, 6–7 Jahre) bei Patienten mit einer Lymphommanifestation ≥ 5 cm ($p = 0,039$ für das Gesamtüberleben und $p = 0,14$ für das ereignisfreie Überleben).

Die 2-, 5-, and 7-Jahresraten für das Gesamtüberleben lagen bei $98 \pm 2\%$, $90 \pm 4\%$ und $86 \pm 7\%$ bei Patienten ohne einen Bulk-Tumor und bei $88 \pm 12\%$, $88 \pm 12\%$ und $70 \pm 18\%$ bei Patienten mit einem Tumorbulk (Abbildung 3). Die 2-, 5-, and 7-Jahresraten für das ereignisfreie Überleben lagen bei $90 \pm 5\%$, $68 \pm 8\%$ und $57 \pm 10\%$ bei Patienten ohne einen Bulk-Tumor und bei $87 \pm 12\%$, $73 \pm 16\%$ und $44 \pm 19\%$ bei Patienten mit einem Tumorbulk.

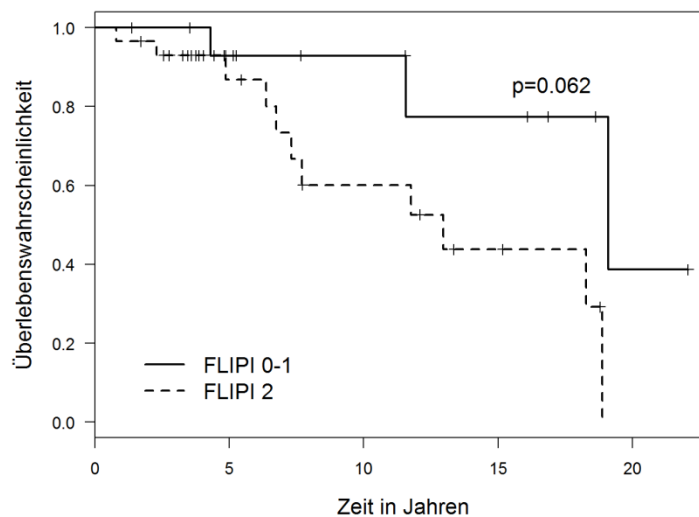
Abbildung 3: Einfluss des Tumorbulks auf das Gesamtüberleben.



3.3.2. FLIPI

Bei Patienten, die bei Erstdiagnose einen FLIPI ≤ 1 aufwiesen lag die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 18 Jahren (KI 95%, 18-19 Jahre) und das mediane ereignisfreie Überleben bei 7 Jahren (KI 95%, 5–10 Jahre). Bei Patienten mit einem FLIPI von 2 lagen das mediane Gesamt- und ereignisfreie Überleben bei jeweils 7 Jahren (KI 95%, 6–8 years), ($p = 0,062$ für das Gesamtüberleben und $p = 0,88$ für das ereignisfreie Überleben). Bei Patienten mit FLIPI ≤ 1 betrug das Gesamtüberleben nach 2, 5, und 7 Jahren $94 \pm 4\%$, $86 \pm 7\%$ und $86 \pm 7\%$ und bei Patienten mit einem höheren FLIPI $100 \pm 18\%$, $100 \pm 18\%$, und $60 \pm 22\%$ (Abbildung 4).

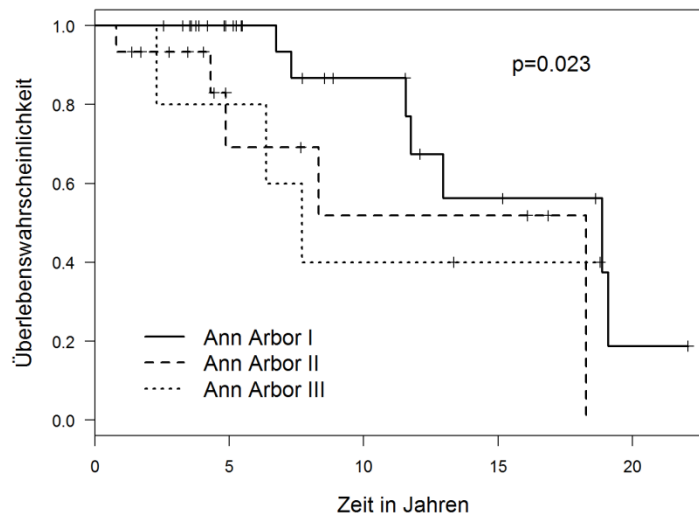
Abbildung 4: Einfluss des FLIPI-status auf das Gesamtüberleben.



3.3.3. Ann-Arbor Stadium

Für Patienten im Ann-Arbor Stadium I lag das mediane Gesamtüberleben (Abbildung 5) und das mediane ereignisfreie Überleben bei 18 Jahren (KI95%, 4–33 Jahre) und 8 Jahren (KI95% 6–9 Jahre). Im Stadium II lagen diese Raten bei 18 (KI95% konnte nicht berechnet werden) und 4 Jahren (KI95%, 2–6 Jahre), und im Stadium III bei jeweils 7 Jahren (KI95%, 4–10 Jahre); ($p = 0.23$ für das Gesamtüberleben und $p = 0,26$ für das ereignisfreie Überleben). Das Gesamtüberleben betrug nach 2, 5 und 7 Jahre im Stadium I 100%, 100% und im Stadium II $93 \pm 6\%$, $93 \pm 6\%$, $69 \pm 16\%$ und im Stadium III $93 \pm 6\%$ und $80 \pm 18\%$, $80 \pm 18\%$ und $60 \pm 22\%$.

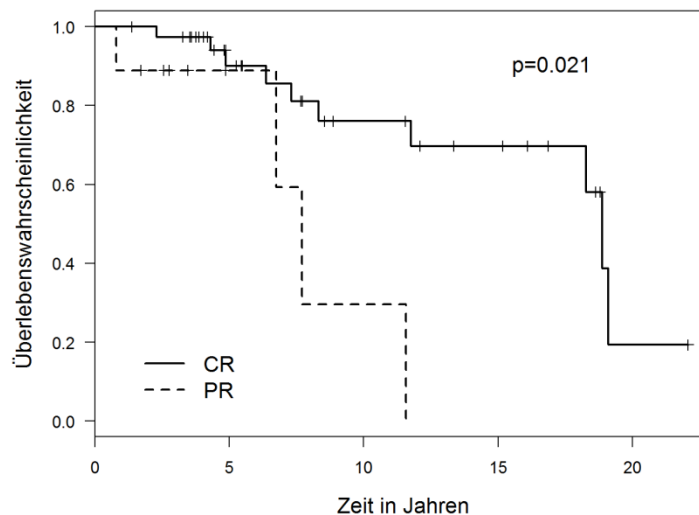
Abbildung 5: Einfluss des Ann-Arbor Stadiums auf das Gesamtüberleben.



3.3.4. Therapieansprechen

Bei Patienten, die sich nach Strahlentherapie in CR befanden lag die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 18 Jahren (KI95%, 17-19 Jahre) und das mediane ereignisfreie Überleben bei 7 Jahren (KI95%, 4-10 Jahre). Patienten in PR zeigten ein medianes Gesamt- und ereignisfreies Überleben von 11 Jahren (KI95%, 6-9 Jahre) und 7 Jahren (KI95%, 2-12), ($p = 0,021$ für das Gesamtüberleben und $p = 0,35$ für das ereignisfreie Überleben). Bei Patienten in CR betrug das Gesamtüberleben nach 2, 5, und 7 Jahren $97 \pm 3\%$, $90 \pm 5\%$ und bei Patienten in PR $86 \pm 7\%$ und $89 \pm 10\%$, $89 \pm 10\%$, und $59 \pm 25\%$ (Abbildung 6). Das ereignisfreie Überleben nach 2, 5 und 7 Jahren lag bei $92 \pm 4\%$, $67 \pm 8\%$ und $53 \pm 10\%$ bei Patienten in CR und bei $78 \pm 10\%$, $78 \pm 10\%$ und $52 \pm 23\%$ bei Patienten in PR.

Abbildung 6: Einfluss des Remissionsstatus auf das Gesamtüberleben.



3.3.5. Ausdehnung der Bestrahlungsfelder

Das mediane Gesamtüberleben und das mediane ereignisfreie Überleben betragen bei Patienten mit IF Bestrahlung 18 Jahre (KI95% konnte nicht berechnet werden) und 7 Jahre (KI95%, 6-7 Jahre). Bei einer EF Bestrahlung lagen diese Raten bei 12 Jahren (KI95%, 6-17 Jahre) und 8 Jahren (KI95%, 5-10 Jahre), ($p = 0,19$ für das Gesamtüberleben und $p = 0,84$ für das ereignisfreie Überleben). Das Gesamtüberleben betrug nach 2, 5 und 7 Jahren 100%, $92 \pm 8\%$ und $81 \pm 12\%$ bei einer IF Bestrahlung und $92 \pm 6\%$, $87 \pm 7\%$ und $81 \pm 9\%$ bei einer Bestrahlung im Extended field. Das ereignisfreie Überleben nach 2, 5 und 7 Jahren betrug $92 \pm 5\%$, $70 \pm 12\%$ und $35 \pm 16\%$ bei einer IF-Bestrahlung und $87 \pm 7\%$, $66 \pm 10\%$ und $60 \pm 10\%$ bei einer EF Bestrahlung.

3.3.6. Bestrahlungstechnik

Bei Patienten, die in 2D Technik bestrahlt wurden lag die mediane Gesamtüberlebenszeit lag bei 18 Jahren (KI95%, 7-29 Jahre) und das mediane ereignisfreie Überleben bei 8 Jahren (KI95%, 7-9 Jahre). Das mediane Gesamtüberleben wurde von Patienten, die in 3D Technik bestrahlt wurden nicht erreicht (KI95% konnte nicht berechnet werden) und das mediane ereignisfreie Überleben betrug 6 Jahre (KI95%, 4-8 Jahre), ($p = 0,54$ für das Gesamtüberleben und $p = 0,44$ für das ereignisfreie Überleben). Das Gesamtüberleben nach 2, 5, und 7 Jahren betrug $96 \pm 3\%$, $93 \pm 5\%$ und $83 \pm 8\%$ bei Patienten mit einer Bestrahlung in 2D Technik und $95 \pm 5\%$, $83 \pm 12\%$ und $83 \pm 12\%$ bei einer Bestrahlung in 3D. Das ereignisfreie Überleben nach 2, 5 und 7 Jahren lag bei $89 \pm 6\%$, $70 \pm 9\%$ und $61 \pm 10\%$ bei Patienten, die in 2D bestrahlt wurden, und bei $90 \pm 6\%$, $65 \pm 14\%$ und

Ergebnisse

22 ± 18% bei Patienten mit einer Bestrahlung in 3D Technik. Der Patient mit einem folliculären ZNS Lymphom ist am Leben und befindet sich seit 5 Jahren in CR.

Tabelle 5: Ergebnisse der Univariaten Analyse für Gesamtüberleben.

Charakteristika	Anzahl der Patienten	7-J-ÜL	p-Wert
Gesamtüberleben	50 (100%)	82 ± 7%	
Alter (Median 60J)			0,16
≤ 60	24 (48%)	78 ± 10%	
> 60	26 (52%)	86 ± 9%	
Befallsmuster			0,84
Nodal	35 (70%)	80 ± 8%	
Extranodal	15 (30%)	90 ± 9%	
FLIPI			0,062
0-1	36 (72%)	86 ± 7%	
2	9 (18%)	60 ± 22%	
Bulk			0,038
< 5cm	42 (84%)	86 ± 7%	
≥ 5 cm	8 (16%)	70 ± 18%	

Tabelle 5: Fortsetzung

Ann Arbor			0,23
------------------	--	--	------

Ergebnisse

1	30 (60%)	93 ± 6%	
2	15 (30%)	93 ± 6%	
3	5 (10%)	60 ± 22%	
Feldausdehnung			0,19
IF	26 (52%)	81 ± 12%	
EF	24 (48%)	81 ± 9%	
RTx Dosis (Median 40Gy)			0,64
≤ 40Gy	18 (36%)	80 ± 9%	
> 40Gy	30 (60%)	83 ± 10%	
RTx Technik			0,54
2D	28 (56%)	83 ± 8%	
3D	22 (44%)	83 ± 12%	
ECOG			0,351
0-1	42 (84%)	87 ± 6%	
2	61 (12%)	60 ± 22%	
RTx Ansprechen			0,021
CR	39 (78%)	86 ± 7%	
PR	9 (18%)	59 ± 25%	

3.4. Rezidiv

Insgesamt kam es bei 19 der 50 Patienten (38%) zu einem Rezidiv, bei 15 Patienten (30%) lag dieses außerhalb des Bestrahlungsfeldes und bei 4 Patienten (8%) innerhalb des Bestrahlungsfeldes. Bei 4 Patienten (8%) lag im Rezidiv ein transformiertes diffus großzelliges B-Zell-Lymphom vor. Drei der Rezidive, die innerhalb des Bestrahlungsfeldes lagen, manifestierten sich in Lymphknotenstationen des Abdomens. Das Bestrahlungsfeld umfasste das abdominelle Bad mit einer Gesamtdosis von 25,5 Gy, die Einzeldosis betrug 1,5 Gy; Ein Patient zeigte ein retrorenales Rezidiv nachdem er eine Bestrahlung des abdominellen Bads erhalten hatte. Diese Region war durch einen Nierenblock geschützt worden und hatte eine Dosis von < 10 Gy abgekommen. Das vierte Rezidiv innerhalb des Bestrahlungsfeldes trat in den submentalen Lymphknoten auf, bestrahlt worden war ein Mantelfeld mit 26 Gy, 2 Gy Einzeldosis. Alle vier infield Rezidive traten in Risikoregionen auf, die zunächst keinen klinischen Lymphombefall zeigten. Die Dosis in diesen Arealen betrug ≤ 26 Gy, die Bestrahlung erfolgte in 2D Technik. Patienten, die gleichzeitig zur Bestrahlung (n=4, 8%) oder nach Erreichen einer partiellen Remission (n=1, 2%) mit Rituximab behandelt worden waren, zeigten nach Abschluss der Therapie alle eine komplette Remission. 18 der 19 Patienten, die ein Rezidiv entwickelten, wurden erneut therapiert. 4 Patienten wurden erneut bestrahlt, 9 Patienten erhielten eine Chemotherapie und 2 weitere eine Chemotherapie kombiniert mit Rituximab. Ein Patient wurde sowohl chemo- als auch strahlentherapeutisch behandelt. Bei einem Patienten mit einem Rezidiv in den axillären Lymphknoten erfolgte eine zweimalige Resektion der Manifestationen. Nach dem dritten Rezidiv wurde eine Bestrahlung durchgeführt. Nach insgesamt zwei Bestrahlungen befindet sich der Patient nun seit 3 Jahren in kompletter Remission. Ein anderer Patient entwickelte ein

Rezidiv in einem cervikalen Lymphknoten, der entfernt wurde. Er lebt nun seit einem Jahr rezidivfrei. Alle infield-Rezidive wurden chemotherapeutisch behandelt. Einer von zwei Patienten, die im Rahmen ihres Rezidives R-CHOP erhalten hatten, entwickelte ein Jahr nach der Behandlung ein zweites Rezidiv. Zwei der fünf Patienten im Stadium IIIA leben heute rezidivfrei 13 und 19 Jahre nach der Bestrahlung. Die drei anderen Patienten entwickelten ein Rezidiv. Die Zeit bis zum Auftreten des Rezidives lag zwischen einem und sieben Jahren.

3.5. Nebenwirkungen:

Akute Nebenwirkungen CTC[°]≥ 2 fanden sich bei 14 Patienten (28%). Die häufigsten Nebenwirkungen waren Mucositis und Dysphagie (12 Patienten, 18%) bei Bestrahlung des Mantelfeldes oder des Waldeyer'schen Rachenrings. 6 Patienten erhielten eine Bestrahlung des abdominellen Bades, davon zeigten drei Patienten Nebenwirkungen > Grad 2, insbesondere Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe. Bei einem dieser Patienten war ein Bestrahlungspause von zwei Wochen nötig, in denen er symptomatisch behandelt wurde. Danach konnte die Therapie komplikationslos weitergeführt werden. Die anderen drei Patienten zeigten mildere Nebenwirkungen, CTC[°]≤2. Drei Patienten entwickelten hämatologische Nebenwirkungen CTC[°]3, ein Patient eine Leukopenie, die beiden anderen zusätzlich eine Thrombozytopenie. Bei den überlebenden Patienten wurden keine schweren Spätnebenwirkungen beobachtet und es gab keine Behandlungs-assoziierten Todesfälle. Nur ein Patient entwickelte ein Sekundär Karzinom (Basalzellkarzinom) außerhalb des Bestrahlungsfeldes.

Tabelle 6: Ergebnisse der Univariaten Analyse für Ereignisfreiesüberleben.

Ergebnisse

Charakteristika	Anzahl der Patienten	7-J-EFS	P
EFS	50 (100%)	54 ± 9%	
Alter (Median 60J)			0,16
≤ 60	24 (48%)	61 ± 11%	
> 60	26 (52%)	45 ± 13%	
Befallsmuster			0,72
Nodal	35 (70%)	53 ± 10%	
Extranodal	15 (30%)	54 ± 19%	
FLIPI			0,88
0-1	36 (72%)	52 ± 10%	
2	9 (18%)	40 ± 22%	
Bulk			0,14
< 5cm	42 (84%)	57 ± 10%	
≥ 5 cm	8 (16%)	44 ± 19%	

Ergebnisse

Tabelle 6: Fortsetzung 1.

Ann Arbor			0,27
1	30 (60%)	58 ± 12%	
2	15 (30%)	37 ± 16%	
3	5 (10%)	60 ± 22%	
Feldgröße			0,84
IF	26 (52%)	35 ± 16%	
EF	24 (48%)	60 ± 10%	
RTx Dosis (Median 40Gy)			0,53
≤ 40Gy	18 (36%)	50 ± 11%	
> 40Gy	30 (60%)	56 ± 15%	
RTx Technik			0,44
2D	28 (56%)	61 ± 10%	
3D	22 (44%)	22 ± 18	

Ergebnisse

Tabelle 6: Fortsetzung 2.

ECOG			0,74
0-1	42 (84%)	54 ± 10%	
2	61 (12%)	60 ± 22%	
RTx Ansprechen			0,36
CR	39 (78%)	53 ± 10%	
PR	9 (18%)	52 ± 23	

4. Diskussion

Diese Arbeit zeigt die Ergebnisse einer retrospektiven Studie bei Patienten mit einem follikulären Non-Hodgkin-Lymphom in den Stadien I, II und IIIA, die an der Klinik für Strahlentherapie des Klinikums Rechts der Isar der TU München behandelt wurden.

In der vorliegenden Arbeit war das durchschnittliche Alter bei der Erstdiagnose 60 Jahren. Andere Autoren berichten von einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr [1, 4, 7]. Tabelle 7 zeigt einen Vergleich der Überlebensraten dieses Kollektivs mit denen der aktuellen Literatur. Nur wenige haben auch Patienten mit einem follikulären Lymphom im Stadium III eingeschlossen. Die Patienten in unserer Analyse zeigten ein 7-Jahres Überleben von 82% und ein ereignisfreies Überleben von 54%, was im Bereich anderer Studien liegt. In unserer Untersuchung war ein Tumorbulk mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert. Tumorbulk wird von mehreren Autoren als prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben und progression-freies Überleben berichtet. Andere Studien beschreiben einen statistisch signifikanten Einfluss der Faktoren wie FLIPI [13], B-Symptomatik [14] und Alter [14], die in unserer Arbeit keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamt- oder ereignisfreie Überleben nahmen. Dieser Unterschied lässt sich wahrscheinlich auf die geringere Patientenzahl und auf die geringere Anzahl von Ereignissen in unserer Analyse zurückführen, da dadurch der Vergleich von Risikofaktoren erschwert wird. Eine CR bzw. PR wurde in insgesamt 96% der Patienten erreicht. Andere Autoren berichten über ähnliche Ansprech-Raten zwischen 91%-100% [7,15-18].

Tabelle 7: 10-Jahres Gesamt- und progressionsfreies Überleben anderer Studien mit ≥ 50 Patienten und limitiertem follikulärem NHL.

Erstautor, Jahr	N	Dosis (Gy)	NBZ (J)	10J- OS	10J-PFS
Paryani, 1983 [19]	124	n.b.	5.5	68%	54%
Gospodarowicz, 1984 [7]	190	20-40	12	58%	53%
Vaughan Hudson, 1994 [18]	149	35	10	64%	47%
Pendlebury, 1995 [20]	58	30-54	n.s.	79%	43%
Gospodarowicz, 1999 [15]	595	35	10.6	66%	41%
Kamath, 1999 [21]	72		n.s.	46%	59%
Voss, 2001 [22]	228	30-35	n.s.	62%	82%
Wilder, 2001 [23]	80	26-50	19	65%	57%
Ott, 2003 [14]	58 ^A	26-50	8.8	69%	64%
Neumann, 2003 [24]	116	20-50	4	51%	48%
Petersen, 2004 [17]	460	16-47.5	12.5	62%	41%
Guadagnolo, 2006 [16]	79	30-42	19	74%	47%
Eich, 2009 [5]	65 ^B	26-46	9.1	55%	37%
vorliegende Studie *	50 ^C	26-56	8	82% (7J) *	54% (7J) ^D

NBZ (J): mediane Nachbeobachtungszeit(Jahren), N= Patientenanzahl, A: 10 Patienten im frühen Stadium III, B: 8 Patienten im frühen Stadium III, C: 5 Patienten in Stadium III, D: Ereignisfreies-Überleben, n. b.: nicht beschrieben.

*Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8 Jahren wurden in der vorliegenden Studie die Kaplan-Meier-Schätzungen für das Gesamtüberleben bzw. das ereignisfreie Überleben zum Zeitpunkt 7 Jahre berichtet um eine hinreichende Präzision der geschätzten Wahrscheinlichkeitswerte sicherzustellen (mehr als 50% der Patienten in der Risikomenge).

Die optimale Bestrahlungsdosis für das follikuläre Lymphom bleibt umstritten. Arthur [25] berichtete in den 1960er Jahren, dass eine Dosis zwischen 20 und 30 Gy, gegeben in 10-15 Fraktionen, ausreichte, um bei 27 Patienten mit follikulärem Lymphom eine gute lokale Kontrolle zu erreichen. Kamath et al. [21] zeigten, dass eine Bestrahlung mit 30 Gy in 15-20 Fraktionen eine ausreichende Dosis für low-grade Lymphome darstellt.

Cox et al. [26] beschrieben die Notwendigkeit einer Dosis > 30 Gy, um Lymphome des ZNS oder des Knochens ausreichend zu therapieren. In unserer Arbeit zeigte nur ein Patient einen ZNS-Befall und ein Patient einen Befall der Wirbelsäule. Der Patient mit ZNS-Befall wurde mit 40 Gy bestrahlt und befindet sich 5 Jahre nach der Therapie noch immer in kompletter Remission. Der Patient mit dem Befall der Wirbelsäule erhielt eine Dosis von 44 Gy und zeigte eine hervorragende lokale Kontrolle 13 Jahre nach der Therapie.

Manche Autoren empfehlen eine Bestrahlungsdosis von 25 - 30 Gy bei einer Lymphomgröße von < 2,5 cm [27] und höhere Dosen (30 – 40 Gy) bei einer Lymphomgröße von > 3 cm bzw. bei Befall des ZNS oder des Knochens [20, 23, 26].

In unserer Analyse manifestierten sich alle infield-Rezidive in Regionen, die mit einer Bestrahlungsdosis von weniger als 26 Gy behandelt wurden. Ähnliche Ergebnisse zeigten auch Sack et al. [28] und Stuschke et al. [29]. In einer prospektiven Studie mit 117 Patienten beobachteten sie eine sehr hohe Rate an infield-Rezidiven (11% und 22% nach 5 und 8 Jahren nach der Strahlentherapie). In der multivariaten Analyse zeigte sich, dass eine Behandlungspause von ≥ 7 Tagen und eine Dosisabweichung von $\geq 20\%$ unter die vorgeschriebene Dosis mit einem höheren Risiko für ein infield Rezidiv korrelierten (Patienten, die mit ≤ 26 Gy in Regionen mit erwartetem

Befall therapiert wurden und mit ≤ 36 Gy in Regionen, die makroskopisch einen Befall aufwiesen). Aufgrund dieser ungünstigen Ergebnisse, empfahlen die Autoren eine Gesamtdosis von 40-44 Gy bei makroskopischem Lymphombefall und von 30 Gy für Regionen, die einen subklinischen Befall vermuten lassen. Diese Ergebnisse rechtfertigen eine Diskussion, ob eine Dosis von ≤ 26 Gy ausreicht, um das FL zufriedenstellend in potentiell befallenen Arealen zu kontrollieren.

Kürzlich berichteten Lowry et al. [30], dass eine Dosis von 24 Gy ausreicht, um ein indolentes Lymphom zu behandeln. Diese prospektive randomisierte Studie beobachtete 289 Patienten mit indolentem NHL und 476 Patienten mit aggressivem NHL. Die Patienten mit einem indolentem Lymphom wurden auf zwei Behandlungsarme aufgeteilt, einer mit 24 Gy Bestrahlungsdosis, der andere mit einer Dosis von 40-45 Gy. In der Arbeit gibt es mehrere Punkte, die kritisch betrachtet werden müssten. Zunächst mal beinhaltete die Gruppe der indolenten Lymphome nicht nur folliculäre Lymphome, sondern auch MALT-Lymphome (19%), DLBCL (7%), CLL (3%); MZL (3%) und T-Zell-Lymphome (1%). Tatsächlich hatten nur 60% der Patienten mit einem indolentem Lymphom ein folliculäres Lymphom.

Es ist bekannt, dass einige MALT Lymphome mit einer Dosis unter 26 Gy geheilt werden können [31, 32]. Weiter waren die Therapieintentionen in dieser Studie palliativ (28%), konsolidierend (3%) und radikal kurativ (69%). Eine hohe Anzahl an Patienten wurde bereits vor Beginn der Studie behandelt: 23% erhielten Chemotherapie, 21% eine Bestrahlung und 1% Rituximab. Die Follow-up Zeit lag nur bei 5,6 Jahren. Dieser Zeitraum ist womöglich nicht ausreichend, um einen definitiven Schluss über die Dosisreduktion bei folliculären Lymphomen zu ziehen.

Wilder et al. [23] berichteten, dass 7% der Patienten, die mit einer Strahlentherapie des abdominellen Bades behandelt wurden, nicht in der Lage waren die Therapie zu Ende zu führen, da es zu Übelkeit, Erbrechen und Myelosuppression kam. In unserer Arbeit konnte eine Bestrahlung des abdominellen Bades bei allen Patienten nach Plan durchgeführt werden. Lediglich ein Patient hatte eine Bestrahlungspause von 2 Wochen, um Diarrhoe und Erbrechen zu behandeln, die Behandlung konnte danach ohne Probleme weitergeführt werden.

Engelhard et al. [33] evaluierten in einer prospektiven Studie von 255 Patienten mit einem folliculären Lymphom Grad I bis III eine alters-adaptierte Bestrahlungsdosis. Das Gesamtüberleben lag bei 97% bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 51 Monaten. Das Rezidiv- und das progressionsfreie Überleben nach 5 Jahren betrugen 60% und 59%. Eine komplette Remission wurde von 92% der Patienten erreicht. 24% der Patienten zeigten ein Rezidiv, die mediane Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs lag bei 24 Monaten. Unter allen Rezidiven wurden bei 79% neue Manifestationen beobachtet und bei 13% zeigte sich eine Kombination zwischen alter und neuer Manifestation. Outfield-Rezidive waren häufiger (73%) als infield-Rezidive (27%). Daraus schließen die Autoren, dass auch in "lokalisierten Stadien" der folliculären Lymphome eine subklinische Lymphomausbreitung vorhanden sein muss.

Im letzten Jahrzehnt hat der monoklonale anti-CD 20-Antikörper Rituximab die Therapie des FL revolutioniert. Immunhistochemische Untersuchungen von FL-Zellen zeigten in > 90% eine Expression des CD 20 Oberflächenantigens. Rituximab zeigte Effektivität in der Behandlung einer Erstmanifestation des FL, aber auch im Rezidiv und bei der Erhaltungstherapie [9, 34, 35, 36]. Die Ergebnisse einer aktuellen prospektiven Pilot-Studie (MIR, Mabthera® und IF-

Diskussion

Bestrahlung), die die systemische Behandlung mit Rituximab in Kombination mit einer IF-Bestrahlung (30-40 Gy) untersucht, werden wohl erst in einigen Jahren verfügbar sein dann womöglich neue Wege in der Therapie des FL aufzeigen [20].

5. Zusammenfassung

Die Inzidenz der FL hat in den letzten drei Jahrzehnten zugenommen, wobei dieser Anstieg vor allem in den westlichen Ländern zu beobachten ist. Die Erstdiagnose wird bei mehr als 80% der Patienten in den inkurablen fortgeschrittenen Stadien III und IV gestellt, so dass eine systemische palliative Behandlung bei den meisten Patienten unvermeidlich ist. Es werden jedoch ca. 10-15% in Frühstadien neu diagnostiziert, so dass eine kurative Strahlenbehandlung eingesetzt werden kann. In den Stadien I, II und IIIA ist die Strahlentherapie mit einer Dosis von 30-40 Gy die Therapie der Wahl und eine zusätzliche Chemotherapie erbringt keinen weiteren Vorteil. Die Strahlentherapie wird normalerweise fünfmal pro Woche, mit einer Einzeldosis von 1,8 – 2,0 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 24-36 Gy appliziert. Im Falle eines Bulk-Befalls, wird ein zusätzlicher Boost mit einer Dosis von 6-10 Gy auf dem Bulk empfohlen. Zielgruppe der vorliegenden Untersuchung waren 50 Patienten mit FL in den Stadien I-III A, die mit alleiniger Strahlentherapie behandelt wurden. Die vorliegende Arbeit hatte eine mediane Nachbeobachtungszeit von 8 Jahren (Spannweite 1-22 Jahre). Das mediane Alter lag bei 60 Jahren. Bei 14 Patienten (28%) lag ein extranodaler Befall vor. Bei Erstdiagnose befanden sich 30 Patienten (60%) im Stadium I, 15 Patienten (30%) im Stadium II und 5 Patienten (10%) im Stadium III. Die mediane Bestrahlungsdosis betrug 40 Gy und reichte von 26 Gy bis 56 Gy. 26 Patienten (52%) wurden in einem involved field bestrahlt, 24 Patienten (48%) in einem extended field. Nach der Strahlentherapie befanden sich 39 Patienten (78%) in kompletter Remission und 9 Patienten (18%) in

Teilremission. Nur 2 von 8 Patienten (25%) mit einem Bulk Tumor erreichten nach Bestrahlung eine komplette Remission, während 37 der 42 Patienten (88%) ohne Bulk-Tumor eine komplette Remission erreichten. Das mediane Überleben betrug 18 Jahre (KI95%, 13-24 Jahre), das mediane ereignisfreie Überleben betrug 7 Jahre (KI95% 6-9 Jahre). Das 2-, 5- und 7-Jahres-Gesamtüberleben lag bei $96 \pm 3\%$, $90 \pm 5\%$ und $82 \pm 7\%$. Das 2-, 5-, und 7-Jahres-EFS lag bei $90 \pm 5\%$, $70 \pm 7\%$ und $54 \pm 9\%$.

Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 18 Jahre bei Patienten, die keinen Tumorbulk aufwiesen und 11 Jahre bei Patienten mit einer Lymphommanifestation ≥ 5 cm ($p = 0,039$).

Die mediane Gesamtüberlebenszeit lag bei 18 Jahren bei Patienten, die sich nach Strahlentherapie in CR befanden. Patienten in PR zeigten ein medianes Gesamtüberleben von 11 Jahren ($p = 0,021$). Insgesamt kam es bei 19 der 50 Patienten (38%) zum Rezidiv, bei 15 Patienten (30%) lag dieses außerhalb des Bestrahlungsfeldes und bei 4 Patienten (8%) innerhalb des Bestrahlungsfeldes. Alle vier infield Rezidive traten in Risikoregionen auf, die zunächst keinen klinischen Lymphombefall zeigten. Die Dosis in diesen Arealen betrug ≤ 26 Gy, die Bestrahlung erfolgte in 2D Technik.

14 Patienten (28%) zeigten akute Nebenwirkungen im CTC ≥ 2 . Die häufigsten Nebenwirkungen waren eine Dysphagie und Mucositis bei Bestrahlung des Mantelfeldes oder des Waldeyer Rachenrings. 6 Patienten zeigten Nebenwirkungen nach einer Bestrahlung des abdominellen Bades (Erbrechen, Übelkeit, Diarrhoe), bei einem dieser Patienten war eine Bestrahlungspause von zwei Wochen nötig, bevor die Therapie komplikationslos zu Ende geführt werden konnte. Wenige Patienten zeigten eine Leuko- bzw. Thrombozytopenie. Es wurden keine Therapie-assoziierten Todesfälle bzw. keine chronische Nebenwirkung > 3 beobachtet.

Zusammenfassung

Diese Arbeit belegt, dass die alleinige Strahlentherapie eine kurative Behandlungsoption bei follikulärem Non-Hodgkin Lymphom im limitierten Stadium bietet. Bei Bestrahlung potentiell mikroskopisch befallener Areale sollte bei Dosisreduktion das erhöhte Risiko eines in-field Rezidivs beobachtet werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Forstpointer R, Dreyling M, Schiel X, corradini S, Unterhalt M, Hiddemann W. Follikuläre Lymphome. In: Maligne Lymphome (Manual), Tumorzentrum München (Hrsg), W. Zuckschwerdt Verlag München, 2012; S. 111-126.
2. Müller RP, Bischof M. Tumoren des lymphatischen Systems. In: Strahlentherapie, Wannemacher M, Debus J, Wenz F (Hrsg.), Springer Verlag, 2006; 657-703.
3. Engelhard M, Stuschke M. Non-Hodgkin Lymphome, In: Bamberg M, Molls M, Sack H (Hrsg.), Radioonkologie: Band 2: Klinik , 2. Auflage, W. Zuckschwerdt Verlag München 2009; 934-981.
4. Anderson JR, Armitage JO, Weisenburger DD. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Ann Oncol 1998;9:717–20.
5. Eich HT, Heimann M, Stutzer H, Kriz J, Reiser M, Müller RP. Long-term outcome and prognostic factors in early-stage nodal low-grade non-Hodgkin's lymphomas treated with radiation therapy. Strahlenther Onkol 2009;185:288–95.
6. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, Au WY, Bellei M, Brice P, Caballero D, Coiffier B, Conde-Garcia E, Doyen C, Federico M, Fisher RI, Garcia-Conde JF, Guglielmi C, Hagenbeek A, Haioun C, LeBlanc M, Lister AT, Lopez-Guillermo A, McLaughlin P, Milpied N, Morel P, Mounier N, Proctor SJ, Rohatiner A,

- Smith P, Soubeyran P, Tilly H, Vitolo U, Zinzani PL, Zucca E, Montserrat E. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 2004 1;104(5):1258-65.
7. Gospodarowicz MK, Bush RS, Brown TC, Chua T. Prognostic factors in nodular lymphomas: a multivariate analysis based on the Princess Margaret Hospital experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10:489
8. Hiddemann W, Dreyling M, Engelhard M. folliculäres Keimzentrum Lymphom (zentroblastisch-zentrozytisches Lymphom). In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Hrsg): *Kompendium Internistische Onkologie*. Teil 2, 4. Auflage, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 2006; 2899-2915.
9. Witzens-Harig M, Hensel M, Unterhalt M, Herfarth K, Treatment of limited stage follicular lymphoma with Rituximab immunotherapy and involved field radiotherapy in a prospective multicenter Phase II trial-MIR trial, *BMC Cancer* 2011;11:87.
10. Campbell BA, Voss N, Woods R, Gascoyne RD, Morris J, Pickles T, Connors JM, Savage KJ. Long-term outcomes for patients with limited stage follicular lymphoma: involved regional radiotherapy versus involved node radiotherapy. *Cancer*. 2010; 15;116(16):3797-806.
11. Murthy V, Thomas K, Foo K, Cunningham D, Johnson B, Norman A, Horwich A. Efficacy of palliative low-dose involved-field radiation therapy in advanced lymphoma: a phase II study. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2008;8(4):241-5.
12. Campbell BA, Voss N, Woods R, Gascoyne RD, Morris J, Pickles T, Connors JM, Savage KJ. Long-Term Outcomes for Patients With Limited Stage Follicular Lymphoma: Involved Regional Radiotherapy Versus Involved Node Radiotherapy. *Cancer*. 2010; 15;116(16):3797-806.

13. Relander T, Johnson NA, Farinha P, Connors JM, Sehn LH, Gascoyne RD. Prognostic factors in follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;28:2902.
14. Ott OJ, Rödel C, Gramatzki M, Niedobitek G, Sauer R, Grabenbauer GG. Radiotherapy for stage I–III nodal low grade non Hodgkin's lymphoma. *Strahlenther Onkol* 2003;179:694–701.
15. Gospodarowica MK, Lippuner T, Pintilie MI, Patterson B, Bezjak A, Tsang RW, Wells W. Stage I and II follicular lymphoma: long-term outcome and pattern of failure following treatment with involved field radiation therapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(Suppl):217:abstract 137.
16. Guadagnolo BA, Li S, Neuberg D, Ng A, Hua H, Silver B, Stevenson MA, Mauch P. Long-term outcome and mortality trends in early-stage, grade 1–2 follicular lymphoma treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:928–34.
17. Petersen PM, Gospodarowicz M, Tsang R, Pintilie M, Wells W, Hodgson D, Sun A, Crump M, Patterson B, Bailey D. Long-term outcome in stage I and II follicular lymphoma following treatment with involved field radiation therapy alone. *J Clin Oncol* 2004;22(Suppl14):abstract 6521.
18. Vaughan Hudson B, Vaughan Hudson G, MacLennan KA, Anderson L, Linch DC. Clinical stage 1 non-Hodgkin's lymphoma: long-term follow-up of patients treated by the British National Lymphoma Investigation with radiotherapy alone as initial therapy. *Br J Cancer* 1994;69:1088–93.
19. Paryani SB, Hoppe RT, Cox RS, Colby TV, Rosenberg SA, Kaplan HS.. Analysis of non-Hodgkin's lymphomas with nodular and favorable histologies, stages I and II. *Cancer* 1983;52:2300–7.

20. Pendlebury S, el Awadi M, Ashley S, Brada M, Horwich A. Radiotherapy results in early stage low grade nodal non-Hodgkin's lymphoma. *Radiother Oncol* 1995;36:167–71.
21. Kamath SS, Marcus RB Jr, Lynch JW, Mendenhall NP. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:563–68.
22. Voss NJS, Klasa RJ, Fairey RN. The treatment of early stage, low grade non-Hodgkin's lymphoma with involved-field region irradiation. The BCCA experience. *Ann Hematol* 2001;80(Suppl 3):abstract B153.
23. Wilder RB, Jones D, Tucker SL. Long-Term results with radiotherapy for stage I–II follicular lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:1219–27.
24. Neumann H, Blanck H, Koch R, Fiedler S, Lesche A, Herrmann T. [Follicle centre lymphoma: treatment results for stage I and II.] *Strahlenther Onkol* 2003;179:840–6.
25. Arthur K. Follicular lymphoma—A review of 58 cases. *Clin Radiol* 1968;19:347–50.
26. Cox JD, Koehl RH, Turner WM, King FM. Irradiation in the local control of malignant lymphoreticular tumors (non-Hodgkin's malignant lymphoma). *Radiology* 1974;112:179–85.
27. Bush RS, Gospodarowicz M. The place of radiation therapy in the management of patients with localized non-Hodgkin's lymphoma. In: Rosenberg SA, Kaplan HS, editors *Malignant lymphomas: Etiology, immunology, pathology, treatment*. New York: Academic Press, 1982:485–502.

28. Sack H, Hoederath A, Stuschke M, Bohndorf W, Makoski HB, Müller RP, Pötter R. Strahlenbehandlung von folliculären Keimzentrums-Lymphomen. Ergebnisse einer deutschen multizentrischen und prospektiven Studie. *Strahlenther Onkol* 1998;174:179–85.
29. Stuschke M, Hoederath A, Sack H, Pötter R, Müller RP, Schulz U, Karstens J, Makoski HB. Extended Field and Total Central Lymphatic Radiotherapy in the Treatment of Early Stage Lymph Node Centroblastic-Centrocytic Lymphomas. *Cancer*. 1997;80(12):2273-84.
30. Lowry L, Smith P, Qian W, Falk S, Benstead K, Illidge T, Linch D, Robinson M, Jack A, Hoskin P. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: A randomised phase III trial. *Radiother Oncol*. 2011;100(1):86-92. Epub 2011 Jun 12.
31. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, Wells W, Hodgson DC, Sun A, Crump M, Patterson BJ. Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome. *J Clin Oncol* 2003;21:4157–4164.
32. Goda JS, Gospodarowicz M, Pintilie M, Wells W, Hodgson DC, Sun A, Crump M, Tsang RW. Long-term outcome in localized extranodal mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas treated with radiotherapy. *Cancer* 2010;116: 3815–3824.
33. Engelhard M, Allgäuer M, Amela-Neuschwander S, Brand H.U, Brandes A, Bücken R, Dawel M, Fritz P, Guntrum F, Haase W, Hoffmanns W, Krebs H, Koch H, Libera T, Mager RD, Merte H, Ochel HJ, Schiebe M, Schnabel T, Schorcht J, Willborn K, Unterhalt M, Hansmann ML, Stuschke M, Sack H. Follicular lymphoma: Updated results of the randomized evaluation of curative radiotherapy in limited stage nodal disease and analysis of relapse, *Strahlenther Onkol* 2011;187 (Sondernr 1, abstract).

34. Maloney DG, Grillo LA, Bodkin DJ, White CA, Liles TM, Royston I, Varns C, Rosenberg J, Levy R. IDEC-C2B8: results of a phase I multiple-dose trial in patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1997;15:3266-74.
35. Feuring-Buske M, Kneba M, Unterhalt M, Engert A, Gramatzki M, Hiller E, Trümper L, Brugger W, Ostermann H, Atzpodien J, Hallek M, Aulitzky E, Hiddemann W. IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 antibody treatment in relapsed advanced-stage follicular lymphomas: results of a phase-II study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Ann hematol* 2000;79:493-500.
36. Colombat P, Salles G, Brousse N, Eftekhari P, Soubeyran P, Delwail V, Deconinck E, Haioun C, Foussard C, Sebban C, Stamatoullas A, Milpied N, Boué F, Taillan B, Lederlin P, Najman A, Thièblemont C, Montestruc F, Mathieu-Boué A, Benzohra A, Solal-Céligny P. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation. *Blood* 2001;97:101-6.

7. Verzeichnis der Abkürzungen und Akronyme

CHOP-Schema	Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Adriamycin, Vincristin, Prednison
CR	komplette Remission
CT	Computertomographie
CTx	Chemotherapie
d	englisch.: day = Tag
DLBCL	diffus großzelliges B-zell Lymphom
EFS	Ereignis-freies Überleben
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FL	folikuläres Lymphom
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
Gy	englisch: Gray = angewendete Strahlungs-dosis bei der Strahlenbehandlung
EF:	extended field
IF	involved field
IPI	Internationaler Prognostischer Index
KM	Knochenmark
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LK	Lymphknoten
MALT-Lymphom	Mucosa-Associated Lymphoid Tissue-Lymphom
n	Anzahl

NHL	Non-Hodgkin Lymphom
OS	englisch: Overall Survival = Gesamtüberlebensrate
PET	Positronenemissionstomographie
PFS	progressionsfreie Überlebensrate
PD	progrediente Erkrankung
PR	partielle Remission
Progression-free Survival	progressionsfreie Überlebensrate
R-CHOP	Chemotherapie mit Rituximab, Cyclophosphamid, Adriamycin, Vincristin, Prednison
Rituximab	Anti-CD 20, monoklonaler B-Zell Antikörper
RTx	Strahlentherapie
SD	stabile Erkrankung
Staging	englisch: Untersuchungen zur Festlegung des Stadiums (bei Tumoren)
ZNS	zentrales Nervensystem

Danksagung

Ich möchte mich hiermit bei Herrn Prof. Dr. med. Michael Molls, Direktor der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Technischen Universität München, bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen.

Herrn Prof. Dr. med. Hans Geinitz danke ich besonders für die Themastellung, die hervorragende Betreuung und seine ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft. Auch für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich herzlich bedanken.

Besonderen Dank auch an meine Ehefrau, für ihre uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung während meines Studiums und der iranischen Dissertation sowie der jetzigen Doktorarbeit, ohne die diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre.

Ich möchte mich ganz besonders herzlich bei den Patienten bedanken, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ein herzliches Dankeschön all denen, die hier nicht namentlich erwähnt sind und die dennoch ihren Teil zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.