

**TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN**

**KLINIK UND POLIKLINIK FÜR STRAHLENTHERAPIE UND RADIOLOGISCHE  
ONKOLOGIE**

**RETROSPEKTIVE ANALYSE -**

**Strahlentherapie bei Marginalzonenlymphomen**

**Kristin Anna Deinbeck**

**Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen  
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines**

**Doktors der Medizin**

**genehmigten Dissertation.**

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

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. H.C.-W. E. Hans Geinitz

2. Univ.-Prof. Dr. S. E. Combs

**DIE DISSERTATION WURDE AM 18.11.2014 BEI DER TECHNISCHEM UNIVERSITÄT MÜNCHEN EINGEREICHT UND  
DURCH DIE FAKULTÄT FÜR MEDIZIN AM 15.07.2015 ANGENOMMEN.**

## Zusammenfassung

Retrospektive Analyse an 35 Patienten mit primärer Strahlentherapie bei nodalem und extranodalem Marginalzonenlymphom. Die lokale Kontrolle lag bei 100%, das 5-Jahres-Gesamt- und ereignisfreie Überleben bei 88% bzw. 66%. Der Remissionsstatus nach Strahlentherapie beeinflusste signifikant das Gesamtüberleben. Langzeittoxizität trat nur bei Patienten mit Bestrahlung in Kopf-Hals-Bereich auf, die Bestrahlungsdosis war nicht mit dem Auftreten von chronischer Toxizität assoziiert. 23% der Patienten zeigten Rezidive. Auch hier stellte die Strahlentherapie eine wirksame Behandlungsmethode dar.

## Abstract

Retrospective analysis in 35 patients with nodal and extranodal marginal zone lymphoma treated with radiation therapy. Local control was 100%, the overall and event-free survival were 88% and 66% respectively. The state of remission after radiation was significantly associated with overall survival. Long-term toxicity only occurred in patients with radiation of the head and neck. The radiation dose was not associated with long-term toxicity. 23% of the patients showed out-field-recurrence. Radiation therapy was also a feasible treatment modality in patients with recurrent disease.

## Inhalt

1	Einführung.....	1
1.1	Definition.....	1
1.2	Extranodale Marginalzonenlymphome.....	1
1.2.1	Definition.....	1
1.2.2	Risikofaktoren und Pathogenese.....	2
1.2.3	Klinik.....	3
1.2.4	Therapie.....	3
1.2.5	Prognose.....	4
1.3	Nodale Marginalzonenlymphome.....	4
1.3.1	Definition.....	4
1.3.2	Risikofaktoren und Pathogenese.....	4
1.3.3	Klinik.....	5
1.3.4	Therapie.....	5
1.3.5	Prognose.....	6
1.4	Strahlentherapeutische Grundlagen.....	6
1.4.1	2D-Planung.....	6
1.4.2	Konformale 3D-Planung.....	7
2	Fragestellung der Arbeit.....	9
3	Material und Methoden.....	10
3.1	Methoden.....	10
3.2	Patientencharakteristika.....	11
3.3	Therapie.....	13
3.3.1	Therapieeigenschaften.....	13
3.3.2	Therapieplanung.....	14
3.3.2.1	Involved Field.....	14
3.3.2.2	Extended Field.....	16
4	Ergebnisse.....	17
4.1	Therapieansprechen.....	17
4.2	Lokale Kontrolle, Gesamtüberleben und ereignisfreies Überleben.....	17
4.3	Prognostische Faktoren.....	19
4.3.1	Strahlendosis.....	19

4.3.2	Weitere untersuchte Faktoren.....	20
4.4	Rezidive .....	21
4.5	Toxizität.....	23
4.5.1	Akuttoxizität.....	23
4.5.2	Chronische Toxizität .....	24
4.6	Zweittumoren.....	25
5	Diskussion.....	27
5.1	Patientencharakteristika.....	27
5.2	Überleben und lokale Kontrolle .....	28
5.3	Prädiktive Faktoren .....	29
5.3.1	Therapieansprechen .....	29
5.3.2	Weitere Faktoren .....	30
5.4	Therapie.....	31
5.4.1	Chirurgie .....	31
5.4.2	Strahlentherapie.....	32
5.4.2.1	Bestrahlungsfelder und Bestrahlungstechnik.....	32
5.4.2.2	Strahlendosis.....	33
5.4.3	Chemotherapie.....	34
5.5	Rezidive .....	35
5.6	Rezidivtherapie.....	37
5.6.1	Chirurgie .....	37
5.6.2	Strahlentherapie.....	37
5.6.3	Chemotherapie .....	39
5.7	Toxizität.....	39
5.8	Zweittumoren.....	41
6	Zusammenfassung.....	43
7	Anhang .....	44
7.1	AnnArbor Klassifikation.....	44
7.2	ECOG PS .....	45
7.3	Abkürzungen .....	45
7.4	Abbildungsverzeichnis.....	47
7.5	Tabellenverzeichnis .....	47
8	Literaturverzeichnis .....	48

9	Lebenslauf.....	56
10	Publikation .....	57
11	Danksagung.....	58

## 1 Einführung

### 1.1 Definition

Die Marginalzonenlymphome (MZL) stellen eine niedrig-maligne Untergruppe der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) dar. Sie gehen aus von B-Zellen der Marginalzone in Sekundärfollikeln von Lymphknoten oder von Mukosa-assoziiertem lymphatischem Gewebe [Oh 2010].

Die WHO-Klassifikation unterscheidet drei Subtypen, die ähnliche immunphänotypische Merkmale aufweisen, sich aber klinisch unterschiedlich verhalten: die extranodalen MZL, auch bekannt als MALT-Lymphome, die nodalen und die splenischen MZL [Ferreri 2007]. Sie sind positiv für die B-Zell-Marker CD19, CD20 und CD 22, negativ für CD 5 und CD 10 [Harris 1994]. Die MZL machen zwischen 5 und 17% der NHL aus. Der Hauptteil der MZL ist der Unterklassifikation der MALT-Lymphome zuzuordnen, 20% gehören zu den splenischen MZL und 10% zu den nodalen MZL [Thieblemont 2008]. Im Weiteren soll genauer auf die nodalen und extranodalen MZL eingegangen werden.

### 1.2 Extranodale Marginalzonenlymphome

#### 1.2.1 Definition

Die extranodalen MZL wurden erstmals 1983 von Isaacson et al. als vom Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebe (MALT) ausgehende Neoplasien beschrieben, die sich im klinischen Verhalten deutlich von nodalen indolenten B-Zell-Lymphomen unterscheiden [Isaacson 1983].

In der Hälfte der Fälle ist der Magen betroffen, sonst treten extranodale MZL in den Speicheldrüsen, der Schilddrüse, der Orbita, der Lunge, der Haut und dem Dünndarm auf [Zucca/Bertoni 2010]. Die MZL bleiben häufig lange Zeit lokalisiert, haben aber je nach Ursprungsorgan eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Rezidivneigung, das

Potenzial zur systemischen Dissemination und zur Transformation in hochmaligne Lymphome [Tsang 2003, Thieblemont 2000, Ferreri 2007].

### 1.2.2 Risikofaktoren und Pathogenese

MALT-Lymphome treten häufig im Kontext eines chronischen bakteriellen oder autoimmunen Entzündungsgeschehens auf. Die chronische Stimulation des Immunsystems bewirkt eine polyklonale Proliferation von B-Zellen in Organen, die physiologisch kein lymphatisches Gewebe enthalten. [Isaacson 1983, Oh 2010, Sagaert 2010].

Zu diesen chronischen Stimuli zählen beispielsweise bakterielle Infektionen, wie der Befall mit *Helicobacter pylori* (H.p.) [Wotherspoon 1996] im Fall des MZL des Magens. Bei den Lymphomen der Orbita wird eine Assoziation mit *Chlamydia psittaci* vermutet [Ferreri 2004], bei den primär kutanen MZL scheint *Borrelia burgdorferi* eine Rolle zu spielen [Roggero 2000]. Die Entwicklung eines MZL der Speicheldrüsen ist assoziiert mit der Erkrankung am Sjögren-Syndrom [Isaacson 1992], Lymphome der Schilddrüse sind mit einer Hashimoto-Thyreoiditis vergesellschaftet [Hyjek 1988].

Aufgrund dieser chronischen Stimulation von polyklonalen B-Zellen kommt es zu verschiedenen molekularen Vorgängen: einerseits werden neutrophile Granulozyten angezogen, die durch reaktive Sauerstoffradikale Veränderungen an der DNA hervorrufen, andererseits steigt mit andauernder B-Zell-Proliferation das Risiko für DNA-Schäden in den B-Zellen selbst während der somatischen Hypermutation. Diese Vorgänge führen des Weiteren zu einer Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- $\kappa$ B. Dieser führt zur Expression von Genen, die die B-Zell-Proliferation weiter steigern. So kann letztendlich ein monoklonaler B-Zell-Klon entstehen, der ohne Stimulation von außen proliferiert [Sagaert 2010].

### 1.2.3 Klinik

Die klinische Manifestation der MZL ist abhängig von ihrem Ursprungsorgan. Bei MZL des Magens berichten Patienten häufig über dyspeptische Beschwerden, abdominale Schmerzen und Gewichtsverlust und können Symptome chronischer Blutungen aufweisen [Ferreri 2007]. Lymphome ausgehend von den Speicheldrüsen, der Schilddrüse oder der Orbita zeigen sich meist als langsam wachsender, schmerzloser Tumor [Bessell 1988].

B-Symptome treten sehr selten auf und die Patienten haben meist einen guten Performance Status (PS), eine geringe Tumorlast und die Diagnose wird in der Regel in einem frühen Stadium gestellt [Oh 2010].

### 1.2.4 Therapie

Die Therapie der MALT-Lymphome erfolgt in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium. Bei den Magenlymphomen im lokalisierten Stadium ist ein erster Therapieversuch mit einer H.-p.-Erradikation inzwischen etabliert [Schechter 2000]. Bei den extranodalen MZL außerhalb des Magens, die ebenfalls mit bakteriellen Infektionen assoziiert sind, ist die Rolle der antibiotischen Therapie noch nicht definiert [Collina 2012].

Falls bei den Magenlymphomen die antibiotische Therapie nicht zu einer Remission führt, kann diese in den klinischen Stadien I und II nach Ann Arbor mit lokaler Strahlentherapie erreicht werden. Für alle anderen extranodalen MZL im lokalisierten Stadium stellt die Strahlentherapie ebenfalls eine Therapieoption mit guten Remissionsraten dar [Ferreri 2007, Oh 2010].

Die Rolle von chirurgischer Intervention beschränkt sich auf die Diagnostik bzw. auf die Behandlung von schwerwiegenden Komplikationen wie beispielsweise einer Magenperforation [Sagaert 2010]. Speziell bei Magenlymphomen stellt die Chirurgie keine praktikable Primärtherapie dar, da eine in diesen Fällen notwendige Gastrektomie mit deutlich höherer Morbidität verbunden ist, als eine Bestrahlung oder Chemotherapie [Ferreri 2007].

In den Krankheitsstadien III und IV nach Ann Arbor kommen Chemo- und Immunotherapie zum Einsatz. Eine gute Krankheitskontrolle konnte mit alkylierenden Substanzen und Purinanaloga gezeigt werden. Dennoch konnte bislang noch keine



Empfehlung für ein bestimmtes Medikament oder Schema formuliert werden. Die Wirksamkeit von Rituximab konnte in Phase-II-Studien gezeigt werden [Zucca/Dreyling 2010].

### 1.2.5 Prognose

Die Prognose der extranodalen MZL ist entsprechend des indolenten Krankheitsverlaufes gut.

Das Gesamtüberleben (OS) nach fünf Jahren ist mit mehr als 90% für Patienten, die in einem frühen Krankheitsstadium diagnostiziert und behandelt werden, exzellent und für alle extranodalen MZL-Untergruppen gleich [Thieblemont 1995]. Das Progressions-freie Überleben nach fünf Jahren wurde mit ungefähr 80% beschrieben [Hitchcock 2002, Tomita 2009, Goda 2010, Yamashita 2008]. Hierbei ist zu beachten, dass Rezidive häufiger bei extragastraler Primärlokalisierung des Lymphoms auftreten [Tsang 2003].

## 1.3 Nodale Marginalzonenlymphome

### 1.3.1 Definition

Nodale Marginalzonenlymphome sind definiert als Lymphome die von der Marginalzone eines Lymphknotens ausgehen, wobei kein Hinweis auf Beteiligung der Milz oder eine extranodale Manifestation vorliegt [Berger 2000]. Sie wurden von Sheibani et al. erstmals 1986 als monozytoide B-Zell-Lymphome beschrieben, 2001 wurden sie als nodale Marginalzonen-B-Zell-Lymphome bezeichnet und als ein Subtyp der MZL in die WHO-Klassifikation aufgenommen. [Sheibani 1986, Harris 2000]

### 1.3.2 Risikofaktoren und Pathogenese

Die Entstehung der nodalen MZL ist häufig mit dem Vorhandensein einer Hepatitis-C-Infektion vergesellschaftet [Zuckerman 1997]. Bei Lymphomen von Hepatitis-C-Virus (HCV) positiven Patienten scheinen andere IgVH-Gene eine Rolle zu spielen und somit

## Einführung

andere B-Zell-Klone selektiert zu werden, als bei Patienten ohne diese Infektion [Marasca 2001].

Des Weiteren werden bei den nodalen MZL andere Veränderungen der Gene, die die Apoptose regulieren, beobachtet, als bei den extranodalen. Hier scheint die Aktivierung von NF- $\kappa$ B nicht an der Pathogenese beteiligt zu sein, es kann aber eine veränderte Expression des Apoptose-hemmenden Proteins Survivin und der Effektor-Caspase 3 beobachtet werden [Camacho 2003].

### 1.3.3 Klinik

Die Krankheit manifestiert sich zunächst als lokalisierte Lymphadenopathie. Etwa zwei Drittel der Patienten befindet sich primär in fortgeschrittenen klinischen Stadien mit disseminiertem Befall der abdominalen und peripheren Lymphknoten. Bei einem Drittel zeigt sich ein Befall des Knochenmarks [Arcaini 2009]. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 50 und 60 Jahren, Frauen sind etwas häufiger betroffen als Männer [Mollejo 2005]. Insgesamt scheinen sich die nodalen MZL aggressiver zu verhalten, als die eher indolenten extranodalen MZL [Berger 2000].

### 1.3.4 Therapie

Aufgrund weniger retrospektiver Studien zur Behandlung der nodalen MZL mit geringer Fallzahl konnte bisher keine optimale Therapie festgelegt werden.

Wegen des aggressiveren Verhaltens und der Tendenz primär disseminiert aufzutreten, schlagen Berger et al. eine primäre Chemotherapie nach dem CHOP-Schema vor [Berger 2000]. Andere Autoren sehen den Einsatz von Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie kritisch und schlagen ihn nur für Lymphome mit einer ausgeprägten großzelligen Komponente im pathologischen Präparat vor [Arcaini 2009].

Des Weiteren gibt es Hinweise auf die Wirksamkeit einer Immuntherapie mit Antikörpern wie Rituximab und Veltuzumab [Morschhauser 2009]. Außerdem kann bei HCV-positiven Patienten, bei denen eine sofortige Chemotherapie nicht notwendig ist eine antivirale Behandlung mit Ribavirin und pegyliertem Interferon in Erwägung gezogen werden [Vallisa 2005].

Die Rolle der Strahlentherapie bei der Behandlung der nodalen MZL konnte bisher nicht definiert werden.

### 1.3.5 Prognose

Die Prognose der nodalen MZL ist schlechter als die der MALT-Lymphome. Nathwani et al. zeigten in einer Studie mit 93 Patienten ein signifikant schlechteres OS und PFS bei Patienten mit nodalem MZL [Nathwani 1999]. Das Gesamtüberleben wird mit 56 - 69% , das EFS mit 27 - 29% beziffert [Sagaert 2010, Arcaini 2007, Mollejo 2005].

## 1.4 Strahlentherapeutische Grundlagen

### 1.4.1 2D-Planung

Bei der früher angewendeten 2D-geplanten Strahlentherapie erfolgte die Erfassung des Zielvolumens durch die Überlagerung zweier oder mehrerer Stehfelder. Die Planung dieser Bestrahlungsfelder orientiert sich dabei an Körperstrukturen des Patienten, z.B. Knochen. Die Ausdehnung und Lage der Felder wurde am Therapiesimulator festgelegt. Der Therapiesimulator hat den gleichen Fous-Isozentrumsabstand wie der Linearbeschleuniger (100 cm). Die Feldgrenzen können bei der Durchleuchtung oder bei der Anfertigung von Röntgenbildern angezeigt werden. Die Felder können im Verlauf der einzelnen Bestrahlungen variiert werden oder bestimmte Felder nur bei einem Teil der Bestrahlungssitzungen verwendet werden. Des Weiteren wurden zum Schutz von Organen gegebenenfalls Blöcke appliziert, z.B. Linsenblöcke bei Orbitabestrahlung. Die Dosisverteilung wird an Hand von standardisierten Tiefendosiskurven abgeschätzt. Hierbei können erhebliche Inhomogenitäten der Dosisverteilung auftreten. Heute wird die 2D-Technik hauptsächlich in palliativen Situationen oder zur Schädelbestrahlung eingesetzt, da sie weniger Zeit und personellen Aufwand in Anspruch nimmt und mit der 2D-Planung dennoch eine adäquate Dosisverteilung zu erreichen ist [Stuschke 2003].

### 1.4.2 Konformale 3D-Planung

Die strahlentherapeutische Behandlungsplanung beruht auf der reproduzierbaren Lagerung des Patienten, der Definition international anerkannter Zielvolumina anhand von bildgebenden Verfahren, der computergestützten Dosisberechnung und deren Anpassung auf den Patienten in vivo.

Zunächst wird die Behandlungsposition des Patienten definiert und durch Fixierhilfen sichergestellt. Daraufhin werden mittels Bildgebung (heute in der Regel CT, ggf. zusätzlich MRT) verschiedene Tumolvolumina durch den Strahlentherapeuten definiert:

- **GTV (gross tumor volume)/Tumorumfassen:** Als GTV wird das makroskopisch und durch klinische Untersuchung oder Bildgebung sichtbare Tumorumfassen inklusive Metastasen und befallener Lymphknoten bezeichnet. Dieses Volumen wird einerseits definiert um eine lokale Tumorkontrolle sicherzustellen, andererseits um das Therapieansprechen bestimmen zu können.
- **CTV (clinical target volume)/Tumorausbreitungsgebiet/klinisches Zielvolumen:** Das CTV beinhaltet das GTV mit dem Sicherheitssaum, der wahrscheinlich, aber nicht histologisch oder in der Bildgebung gesichert weitere maligne Zellen enthält. Im gesamten klinischen Zielvolumen soll eine bestimmte Gewebedosis erreicht werden.
- **PTV (planning target volume)/Planungszielvolumen:** Zum PTV zählt man das CTV mit einem Sicherheitssaum, worin Lageverschiebungen des Zielvolumens z.B. durch Atmungsartefakte oder die Lagerung des Patienten eingerechnet werden. Anhand des PTV wird die Ausrichtung und Größe der Bestrahlungsfelder festgelegt.
- **TV (treated volume)/behandeltes Volumen:** Unter dem behandelten Volumen versteht man diejenige Isodosenfläche in der eine Bestrahlungsdosis erreicht wird, die zur adäquaten Behandlung eines Tumors ausreichend ist. Der Vergleich von TV und PTV ermöglicht eine Qualitätskontrolle der Bestrahlung.
- **IV (irradiated volume):** Das IV beinhaltet dasjenige Volumen, worauf als Nebenprodukt einer Sicherstellung der Tumordosis noch eine signifikante Gewebedosis appliziert wird. [Richter 2003, Stuschke 2003]

## Einführung

Im Bestrahlungsplan werden die genannten Zielvolumina ebenso wie zu schonende Strukturen konturiert. Im nächsten Schritt wird durch den Medizinphysiker ein Bestrahlungsplan erstellt, der das Erreichen der notwendigen Tumordosis unter maximal möglicher Schonung der umliegenden Gewebe gewährleistet, d.h. im Bestrahlungsplan sollten PTV, TV und IV so gut wie möglich übereinstimmen.

Die Umsetzung der Gewebeschonung wird bei der 3D-Planung durch die Anwendung eines Linearbeschleunigers mit Multileaf-Kollimator erreicht (früher auch durch individuelle Schwermetallblöcke). Hierbei werden die Bestrahlungsfelder aus verschiedenen Winkeln appliziert. Das PTV liegt im Überschneidungsbereich dieser einzelnen Felder. Durch die im Kollimator eingebauten Lamellen kann das Strahlenfeld aus der jeweiligen Projektion (Einstrahlwinkel) dem PTV angepasst werden. Hierdurch ergibt sich eine enge Umschließung des PTV mit der verschriebenen Dosis mit einem steilen Dosisabfall außerhalb des PTV. [Kneschaurek 2003]

## 2 Fragestellung der Arbeit

Die MZL wurden in der WHO-Klassifikation von 2001 als neue Untergruppe der NHL definiert und gliedern sich auf in drei Subtypen: die MALT-Lymphome, das splenische MZL und das nodale MZL.

MALT-Lymphome waren bereits in der vorher verwendeten Kiel-Klassifikation vertreten und somit konnten für diese bereits die optimalen Behandlungsmethoden evaluiert werden. Aufgrund des niedrig-malignen klinischen Verhaltens kommen in niedrigen klinischen Stadien bisher hauptsächlich lokale Therapieverfahren zum Einsatz. Die Strahlentherapie ist in niedrigen Stadien eine etablierte Therapiemethode, aber eine optimale Strahlendosis konnte bisher nicht definiert werden.

Im Rahmen dieser Arbeit erfolgte eine retrospektive Analyse von Patienten, die in der Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Technischen Universität München in den Jahren 1990 bis 2009 wegen eines MZL behandelt wurden. Das Patientenkollektiv wurde hinsichtlich der Patientencharakteristika, der angewandten Therapie und der Behandlungsergebnisse mit Langzeitverlauf analysiert und mit den in der Literatur vorliegenden Ergebnissen verglichen um folgende Fragen zu beantworten:

- Wie wirksam war die Strahlentherapie im betrachteten Kollektiv?
- Welche Toxizitäten traten auf?
- Welche therapeutischen Möglichkeiten bieten sich für die Rezidivtherapie?
- Vergleich der Daten mit der Literatur

### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Methoden

Im Rahmen dieser Studie wurden alle Akten von Patienten, die auf Grund eines Non-Hodgkin-Lymphoms zwischen 1988 und 2009 am Klinikum rechts der Isar bestrahlt wurden evaluiert. Folgende Einschlusskriterien lagen dem Kollektiv dieser Dissertation zu Grunde:

- Histologie eines Marginalzonenlymphoms
- Behandlung in kurativer Absicht
- Strahlentherapie als Teil des primären Therapieansatzes bei Erstdiagnose
- AnnArbor-Stadium I-II [Carbone 1971]

Diese Einschlusskriterien trafen auf 35 Patienten zu. Neben den archivierten Krankengeschichten wurden auch die Nachsorgebefunde bis Dezember 2009 evaluiert. Zudem wurde der weitere Krankheitsverlauf mit Hilfe der weiterbehandelnden Onkologen, Hausärzten, den Patienten selbst und deren Angehörigen erhoben und ausgewertet.

Bei allen Patienten lag eine bioptische Sicherung der Diagnose und eine Knochenmarksbiopsie vor. Der Allgemeinzustand wurde bei der Aufnahme zur Strahlentherapie mittels des Karnofsky-Index beschrieben und wurde für diese Arbeit in den Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) umgewandelt [Oken 1982]. Als bulky disease wurde eine Tumormasse mit mehr als 5 cm Durchmesser bezeichnet. Als Involved-field-Bestrahlung wurde ein Zielvolumen bezeichnet, das bei nodaler Erkrankung die primären Lymphomherde mit einem Sicherheitssaum und bei extranodaler Erkrankung das betroffene Organ mit den lokoregionären Lymphknoten umfasste. Als extended-field-Bestrahlung wurden die Applikation eines Mantelfeldes oder eines abdominellen Bades bezeichnet.

Das Therapieansprechen wurde als Vollremission (CR) definiert, wenn der Tumor durch die Therapie um mehr als 50% verkleinert wurde, als Teilremission (PR) wurde als eine Reduktion um weniger als 50% bezeichnet. Ein unter Therapie unveränderter Tumor

## Material und Methoden

wurde als stable disease (SD), ein wachsender Tumor als progressive disease (PD) definiert.

Als Rezidiv wurde das erneute Auftreten von Lymphommanifestationen nach einer Voll- oder Teilremission definiert. Rezidive innerhalb der Bestrahlungsfelder wurden als Infield-Rezidive bezeichnet, Rezidive außerhalb der Bestrahlungsfelder als Outfield-Rezidiv.

Zur Berechnung des Gesamtüberlebens (OS) und des ereignisfreien Überlebens (EFS) wurden die Zeiten ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose berücksichtigt. Als Ereignisse wurden Rezidive und Tod abhängig oder unabhängig von der Erkrankung gewertet.

Akute Nebenwirkungen wurden anhand der Common Toxicity Criteria Version 3 (CTC-3.0) evaluiert. Langezeitnebenwirkungen wurden mittels der Lent-Soma-Kriterien beurteilt.

Die Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS (Version 18.0). Die Überlebensraten wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode [Kaplan 1958] und des Log-Rank-Tests [Peto 1972] berechnet.

### 3.2 Patientencharakteristika

Die Charakteristika des Kollektivs sind in Tabelle 1 dargestellt. Die Nachbeobachtungszeit betrug im Median 7 Jahre (5-9 Jahre).

In die Studie wurden 35 Patienten aufgenommen. Das mediane Alter betrug 63 Jahre (34-85 Jahre). Das Geschlechterverhältnis betrug 1:1,1 zugunsten der Frauen. Zum Zeitpunkt des Follow-up lebten noch 23 Patienten (66%). Die häufigste Primärlokalisierung war die Orbita (13 Patienten, 37%), gefolgt vom Magen (11 Patienten, 31%). Fünf Patienten (14%) hatten ihr Lymphom im HNO-Bereich. Hierzu zählten die Speicheldrüsen (vier Patienten, 11%) und die Mundschleimhaut (ein Patient, 3%). Ein primär nodales MZL trat bei drei Patienten auf (9%). Jeweils ein Patient (3%) hatte ein Lymphom der Schilddrüse, der Mamma und der Haut. Die meisten Patienten befanden sich im Stadium I (23 Patienten, 66%). 12 Patienten wurden im Stadium II (34%) behandelt.



## Material und Methoden

<b>Charakteristika</b>	<b>Patienten (n = 35)</b>
<b>Alter (Median)</b>	63 Jahre (43 – 85 Jahre)
<b>Geschlecht</b>	
Männlich	17 (49%)
Weiblich	18 (51%)
<b>Befallenes Organ</b>	
Magen	11 (31%)
Orbita	13 (37%)
HNO	5 (14%)
Speicheldrüsen	4 (11%)
Mundschleimhaut	1(3%)
Schilddrüse	1(3%)
Mamma	1(3%)
Haut	1(3%)
Lymphknoten	3 (9%)
<b>Ann Arbor Stadium</b>	
I	23(66%)
II	12 (34%)
<b>ECOG- PS</b>	
0-1	32 (91%)
2	3 (9%)
<b>B-Symptomatik</b>	
Ja	2 (6%)
Nein	33 (94%)
<b>Tumorbulk</b>	
Ja	1 (3%)
Nein	34 (97%)

Tabelle 1. Patienteneigenschaften

### 3.3 Therapie

#### 3.3.1 Therapieeigenschaften

Die Eigenschaften der Therapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Alle Patienten wurden strahlentherapeutisch behandelt. Die mediane Gesamtdosis lag bei 40 Gy (4,5 – 45 Gy). Die Bestrahlung wurde in 3- 26 Fraktionen mit Einzeldosen zwischen 1,5 und 3 Gy durchgeführt. Ein Patient mit Bestrahlung der Haut wurde mit 10MeV-Elektronen bestrahlt (3%), alle anderen Patienten erhielten eine Bestrahlung mit 6 MeV-Photonen (97%). 18 Patienten (51%) wurden mit einem 3D-Plan bestrahlt, bei 17 Patienten (49%) wurde eine 2D-geplante RT durchgeführt. 26 Patienten (74%) wurden mit einer involved-field RT behandelt, 9 Patienten (26%) erhielten eine Bestrahlung mit einem extended-field in Form eines Mantelfeldes (zwei Patienten, 6%) oder abdominalen Bades (sieben Patienten, 20%). Zwei Patienten (6%) mit einem Stadium I Magenlymphom wurden vor der RT chemotherapiert, eine Patientin (3%) mit einem MZL der Glandula parotidea erhielt vor der Strahlentherapie Rituximab.

<b>Charakteristika</b>	<b>Patienten (n=35)</b>
<b>Gesamtdosis (Median)</b>	40 Gy (4,5 – 45 Gy)
<b>Anzahl der Fraktionen (Median)</b>	19 (3 – 26)
<b>Feldgröße</b>	
Involved field	26 (74%)
Extended field	9 (26%)
Mantelfeld	2 (6%)
Abdominal Bath	7 (20%)
<b>Strahlentherapietechnik</b>	
2D	17 (49%)
3D	18 (51%)
<b>Strahlenart</b>	
6 MeV-Photonen	34 (97%)
10MeV-Elektronen	1 (3%)
<b>Therapie vor RT</b>	
Chemotherapie	2 (6%)

## Material und Methoden

Antikörpertherapie	1 (3%)
Keine	32 (91%)
<b>Rezidiv</b>	
Ja	8 (23%)
Infield	0
Outfield	8 (23%)
Nein	27 (77%)
<b>Therapieansprechen</b>	
CR	29 (83%)
PR	4 (11%)
Unbekannt	2 (6%)

Tabelle 2. Therapieeigenschaften

### 3.3.2 Therapieplanung

#### 3.3.2.1 Involved Field

Vier Patienten mit Magenlymphom (N=4/11) erhielten eine Bestrahlung des Magens mit den lokoregionären Lymphknoten. Ein Patient erhielt eine 2D-geplante Bestrahlung des Magens mit einem schrägen ap-Feld und einem linksseitigen ap-Feld mit 39 Gy in 26 Fraktionen zu 1,5 Gy. Die Bestrahlung der anderen drei Patienten erfolgte nach CT-gestützter konformaler 3-D-Planung bis zu einer Gesamtdosis von 30 – 39,6 Gy in Einzeldosen zwischen 1,5 und 2 Gy in 18 – 22 Fraktionen.

Bei den vier Patienten mit MZL der Gl. Parotidea (N=4) wurde die Glandula parotidea mit den ipsilateralen cervicalen und supralaviculären Lymphabflusswegen bestrahlt. Bei zwei Patienten erfolgte die Strahlentherapie mit einer konformal 3D-geplanten Bestrahlung der Glandula parotidea und einer 2D-geplanten Bestrahlung der Lymphabflusswege mit ap-Feldern. Hierbei wurden 30 Gy auf das gesamte Bestrahlungsfeld in 15 Fraktionen à 2 Gy und ein Tumorboost von 10 Gy in 5 Fraktionen à 2 Gy Einzeldosis appliziert. Eine Patientin erhielt eine komplett konformal 3D-geplante Bestrahlung bis 36 Gy in 18 Fraktionen plus einen Boost von 8 Gy in vier Fraktionen auf die befallene Speicheldrüse und die befallenen, ipsilateralen Lymphknoten in Einzeldosen zu 2 Gy. Eine Patientin wurde mit einem 2D-Plan mit opponierenden ap-Feldern bis zu einer Gesamtdosis von 30 Gy in 12 Fraktionen à 2,5 Gy behandelt.

## Material und Methoden

Der Patient mit dem Lymphom der Mundschleimhaut (N=1) erhielt eine 2D-Bestrahlung der betroffenen Wange und der ipsilateralen cervicalen Lymphknoten mit einem ap-Feld. Hier wurde eine Dosis von 30 Gy auf das Gesamtfeld in 15 Fraktionen zu 2Gy und ein Tumorboost von 10 Gy in 5 Fraktionen zu 2 Gy Einzeldosis auf die Wangenschleimhaut appliziert.

Die Patientin mit dem MZL der Mamma (N=1) wurde mit einem 2D-Plan mit tangentialen Gegenfeldern und einem HSI-Feld zur Bestrahlung der axillären und paraclaviculären Lymphknoten bis 39,6 Gy à 1,8 Gy Einzeldosis in 22 Fraktionen behandelt.

Ein Patient wurde bei primär kutanem Lymphom (N=1) an den Primäreffloreszenzen mit einem Sicherheitssaum mit einem ap-Feld therapiert. Es wurden mit Hilfe von 10 MEV-Elektronen 10 Fraktionen zu je 3 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 30 Gy appliziert.

Der Patient mit dem Lymphom der Schilddrüse (N=1) erhielt eine 3D-konformale Strahlentherapie der Schilddrüse mit Lymphabflusswegen beidseits in 15 Fraktionen à 2 Gy.

Von den Patienten mit primärem Lymphknotenbefall (N=1/3) wurde bei einer Patientin die betroffene Lymphknotenregion mit einem Sicherheitssaum mit einem 2D-geplanten Stehfeld bis zu einer Gesamtdosis von 40 Gy in 20 Fraktionen zu je 2 Gy Einzeldosis behandelt.

Bei den Patienten mit Orbitalymphom (N=13) erhielten alle Patienten lediglich eine Therapie der befallenen Orbita ohne Bestrahlung der kontralateralen Augenhöhle. Vier Patienten erhielten eine 2D-geplante Orbitabestrahlung mit einem ap- und einem schräg lateralen Feld zum Schutz der kontralateralen Orbita bis zu einer Gesamtdosis von 40 Gy in 20 Einzeldosen à 2 Gy. Linsenblöcke fanden keine Anwendung. Die übrigen neun Patienten erhielten eine CT-gestützte konformale 3D-geplante Strahlentherapie, bei der ebenfalls die kontralaterale Orbita ausgespart wurde, die Linse aber nicht explizit geschont wurde. Es wurden Gesamtdosen zwischen 28 und 41,4 Gy in 14 bis 23 Fraktionen zu 1,8-2 Gy Einzeldosis appliziert.

### 3.3.2.2 Extended Field

Als Mantelfeld bezeichnet man die Bestrahlung der cervicalen, paraclaviculären, axillären, mediastinalen und hilären Lymphknoten. Zwei Patienten mit primär nodalem Lymphom (N=2/3) wurden mit einer Mantelfeldbestrahlung behandelt. Ein Patient erhielt diese 2D-geplant, der andere mit einer 3D-Planung jeweils in Einzeldosen von 2 Gy/d. Es wurden jeweils 30 Gy in 15 Fraktionen auf das gesamte Feld und ein Boost von 10 Gy in fünf Fraktionen auf die primär befallene Lymphknotenregion appliziert.

Beim abdominalen Bad werden alle infradiaphragmalen Lymphknoten des Körperstammes bestrahlt. Hierbei werden grundsätzlich oder ab einer bestimmten Dosis Risikoorgane ausgeblockt. In unserem Kollektiv wurden sieben Patienten mit einem abdominalen Bad zwischen 4,5 und 30 Gy behandelt. Es wurden 1,5 Gy/d in 3-20 Fraktionen verabreicht. Fünf Patienten erhielten einen Tumorboost zwischen 10 und 16 Gy in 5-10 Einzelfraktionen zwischen 1,5 und 1,6 Gy.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Therapieansprechen

Nach der Strahlentherapie konnte bei 29 Patienten (83%) eine Vollremission festgestellt werden, vier Patienten (11%) hatten eine Teilremission. Bei zwei Patienten (6%) konnte das Therapieansprechen aufgrund fehlender Daten nicht weiter charakterisiert werden.

### 4.2 Lokale Kontrolle, Gesamtüberleben und ereignisfreies Überleben

Die lokale Kontrolle lag bei 100%, es traten keine Rezidive innerhalb der ehemaligen Bestrahlungsfelder auf. Das mediane Gesamtüberleben (OS) betrug 15 Jahre (12 – 18 Jahre), das mediane ereignisfreie Überleben (EFS) 9 Jahre (6 – 12 Jahre). Das 2-, 5- und 7-Jahres-OS lag bei  $97 \pm 3\%$ ,  $88 \pm 6\%$  und  $80 \pm 7\%$ . Das 2-, 5- und 7-Jahres EFS lag bei  $85 \pm 6\%$ ,  $66 \pm 9\%$  und  $62 \pm 9\%$ .

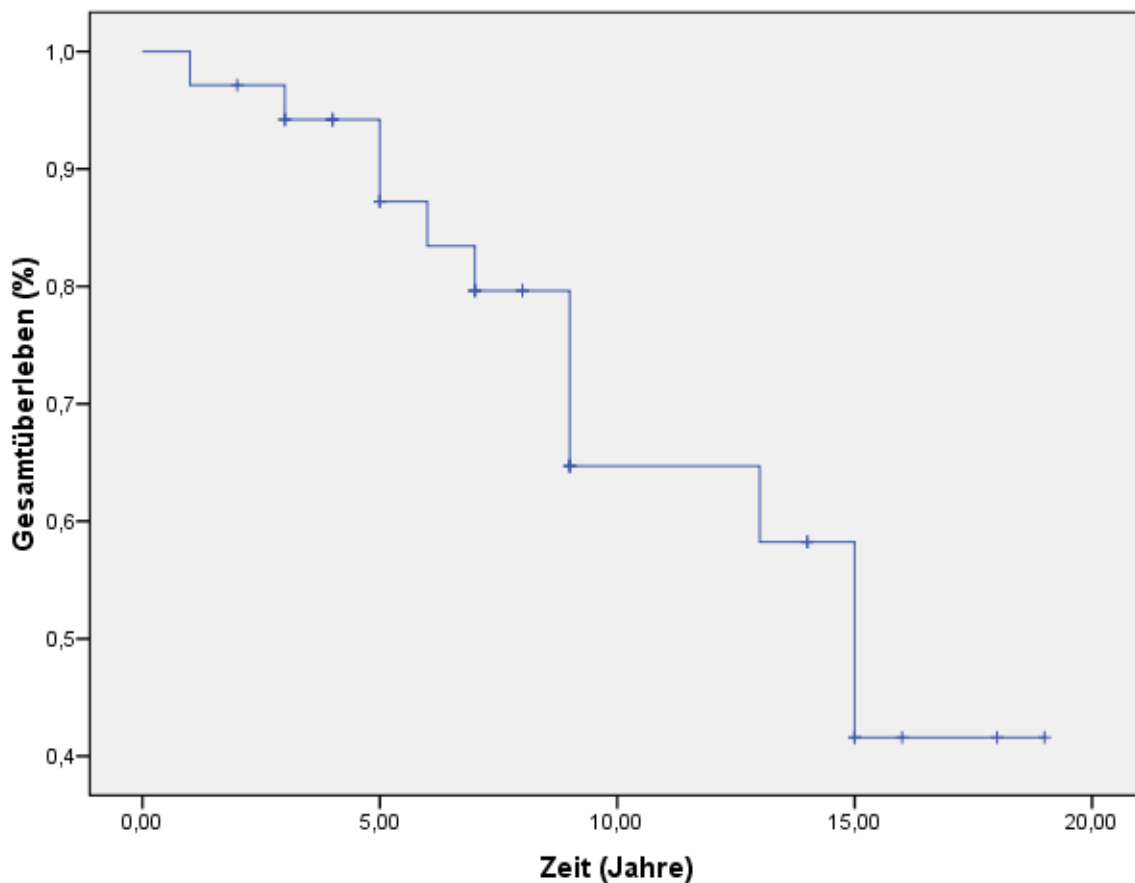


Abb. 1. Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens

## Ergebnisse

Patienten mit einer Vollremission hatten mit  $96 \pm 4 \%$  bzw.  $70 \pm 10\%$  sowohl ein signifikant höheres 5-Jahres-Gesamtüberleben als auch ereignisfreies Überleben (jeweils  $p < 0,0$ ) als Patienten mit einer Teilremission ( $75 \pm 2\%$  bzw.  $67 \pm 3\%$ ) bzw. unbekanntem Remissionsstatus (jeweils  $0\%$ ).

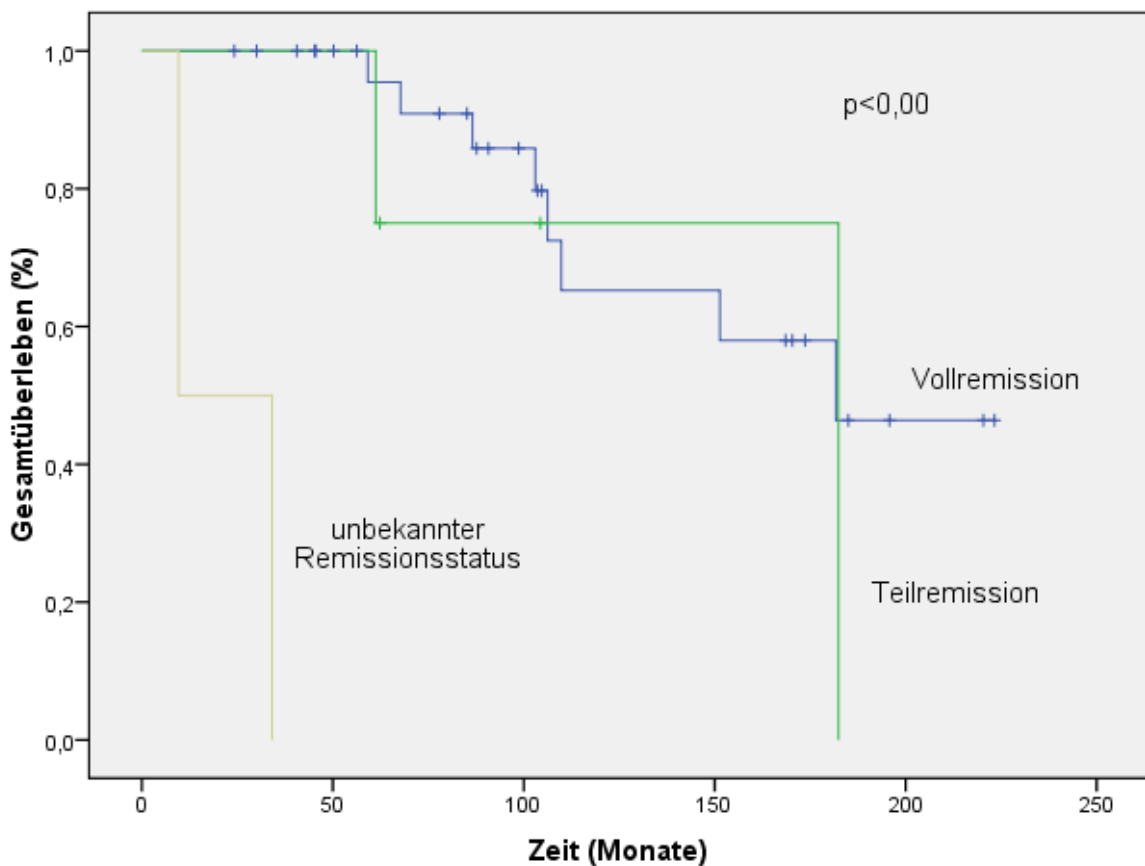


Abb. 1. Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom Remissionsstatus nach Strahlentherapie

## Ergebnisse

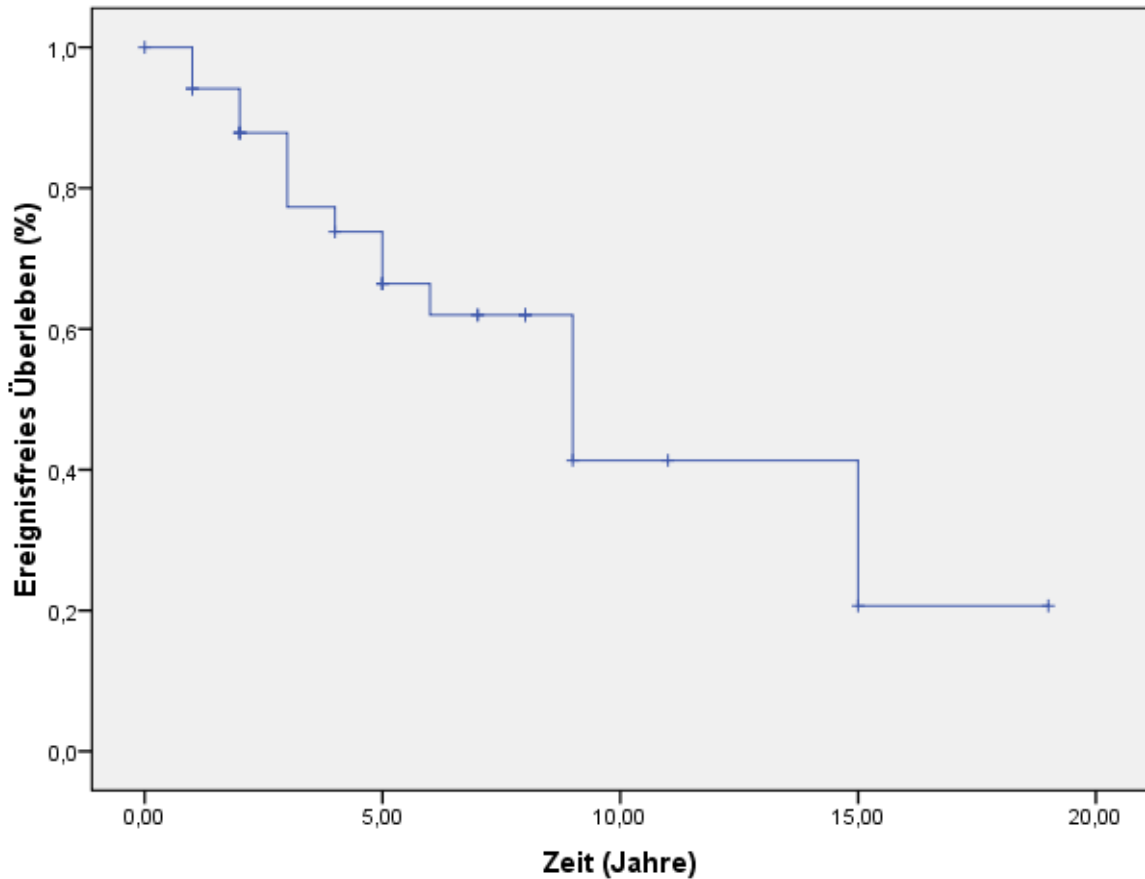


Abb. 3. Kaplan-Meier-Kurve des ereignisfreien Überlebens

### 4.3 Prognostische Faktoren

#### 4.3.1 Strahlendosis

Patienten, die eine Strahlendosis von 30 Gy oder weniger erhielten hatten ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben als Patienten, die mit einer Strahlendosis  $> 30$  Gy behandelt wurden ( $p = 0,036$ ). Das mediane Überleben lag in dieser Gruppe bei 6 Jahren (4 – 7 Jahre), das 2-, 5- und 7-Jahresüberleben lag bei 100%,  $67 \pm 21$  % und  $44 \pm 23$  %.

Die Patienten mit einer Dosis jenseits der 30 Gy hatten ein medianes Überleben von 15 Jahren (12 – 19 Jahre), das 2-, 5- und 7-Jahresüberleben lag bei  $96 \pm 4$  %,  $96 \pm 4$  % und  $92 \pm 6$  %. Das mediane Alter in der Gruppe mit einer geringeren Strahlendosis als 30 Gy lag bei 71 Jahren, in der Gruppe mit einer Dosis höher als 30 Gy lag das mediane Alter



## Ergebnisse

bei 60 Jahren. Hinsichtlich des Allgemeinzustandes unterschieden sich die beiden Gruppen nicht.

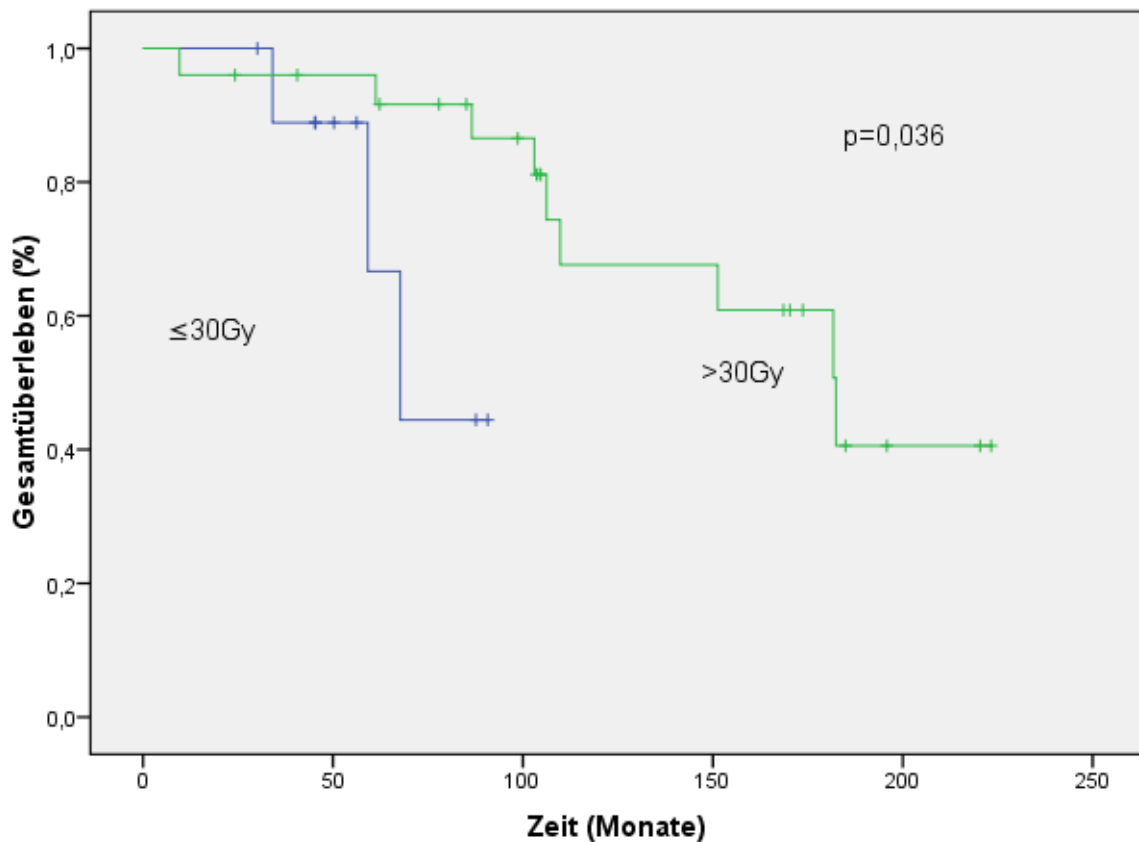


Abb. 4. Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Strahlendosis

Das EFS wurde durch die Strahlendosis nicht beeinflusst. Ebenso wenig fanden sich Unterschiede zwischen den Patienten, die mit mehr oder weniger als 36 bzw. 40 Gy behandelt wurden.

### 4.3.2 Weitere untersuchte Faktoren

B-Symptomatik trat bei 6% der untersuchten Patienten auf und war signifikant mit einem schlechteren 5-Jahres-Überleben assoziiert ( $p=0,01$ ). Patienten mit B-Symptomatik hatten ein medianes Gesamtüberleben von neun Monaten (9 – 106 Monate) mit einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von  $50 \pm 36\%$ , im Gegensatz zu Patienten ohne B-Symptome mit einem medianen Gesamtüberleben von 15 Jahren (12 – 19 Jahre) und einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von  $93 \pm 5\%$ . Das ereignisfreie Überleben wurde hierdurch nicht beeinflusst.

## Ergebnisse

Weitere Faktoren, die in dieser Arbeit untersucht wurden, aber keinen Einfluss auf das 5-Jahres-Gesamtüberleben und das ereignisfreie Überleben hatten waren das Geschlecht, das Alter und der Allgemeinzustand bei Diagnosestellung anhand des ECOG-PS, das Krankheitsstadium, das Vorhandensein eines Tumorbulks, die Primärlokalisation, die Strahlentherapietechnik hinsichtlich extended- und involved-field bzw. 2D- oder 3D-Bestrahlung und das Auftreten von Rezidiven.

### 4.4 Rezidive

Eine Übersicht über die Patienten mit Rezidiv zeigt Tabelle 3 (S.23).

Insgesamt kam es bei 8 Patienten (23%) zum Rezidiv nach Strahlentherapie. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs betrug 32 Monate (8-78 Monate). Alle Rezidive traten außerhalb des ehemaligen Bestrahlungsfeldes auf. Die lokale Kontrolle nach RT lag bei 100%. Die mediane Strahlendosis der Rezidivpatienten betrug 39,6 Gy (28-40 Gy).

Fünf der Patienten mit Rezidiven waren primär im Stadium I (14%), drei (9%) im Stadium II behandelt worden.

Fünf der Rezidive traten bei Patienten mit primärem Orbitallymphom auf, jeweils eines bei der Patientin mit Mammallymphom, einem Patienten mit einem MZL der Glandula parotidea und einem Patienten mit primär nodalem MZL:

Eine Patientin mit primärem Orbitallymphom rezidierte 32 Monate nach der Strahlentherapie mit 30 Gy in die Konjunktiva des kontralateralen Auges. Eine erneute Strahlentherapie wurde von dieser Patientin abgelehnt, da es nach der RT am primär betroffenen Auge zur Ausbildung eines permanenten Lymphödems des Oberlides gekommen war. Stattdessen wurde eine Chemotherapie durchgeführt.

Eine andere Patientin mit Orbitallymphom rezidierte 31 Monate nach Therapie mit 28 Gy in die ipsilateralen zervikalen Lymphknoten und wurde aufgrund hohen Lebensalters nicht weiter therapiert.

## Ergebnisse

Ein dritter Patient mit Orbitalymphom hatte 35 Monate nach Strahlentherapie mit 30 Gy ein Rezidiv in der Lunge. Dieses wurde chirurgisch mittels Keilexzision therapiert. Der Patient befand sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung seit 48 Monaten in Remission.

Ein vierter Patient mit Orbitalymphom rezidierte 59 Monate nach der Primärtherapie mit 30 Gy in die zervikalen, mediastinalen, paraaortalen und iliakalen Lymphknoten. Eine Salvage-Chemotherapy wurde durchgeführt. Dennoch verstarb der Patient vier Monate nach der Rezidivdiagnose.

Eine weitere Patientin zeigte ein Rezidiv der Mundschleimhaut 27 Monate nach Bestrahlung eines Orbitalymphoms mit 40 Gy. Dies wurde erneut strahlentherapeutisch mit 40 Gy behandelt. 26 Monate später zeigte die Patientin auffällige Lymphknoten in der Axilla und wurde ebenfalls bestrahlt (50Gy). Zwei Monate nach Entdeckung der Lymphknotenmetastasen wurde bei der Patientin ein ipsilaterales Mammakarzinom diagnostiziert. Eine histologische Sicherung der auffälligen axillären Lymphknoten zur Klärung der Frage nach dem Primarius wurde bei Z.n. Strahlentherapie der axillären Lymphknoten nicht durchgeführt. Somit ist nicht geklärt, ob es sich hierbei um ein Lymphomrezidiv oder Metastasen des später entdeckten Mammakarzinoms handelte. Bis zu ihrem Tod 30 Monate später war die Patientin bezüglich des Lymphoms rezidivfrei.

Die Patientin mit dem Mammalymphom wurde mit 40 Gy behandelt und erreichte eine Vollremission. Das Rezidiv trat in der Subkutis des Oberarmes auf und wurde ebenfalls strahlentherapeutisch mit einer Gesamtdosis von 30 Gy in 15 Fraktionen und 2 Gy Einzeldosis behandelt. Die Patientin rezidierte weitere vier Male. Jedes Rezidiv konnte mit Strahlentherapie mit Dosen zwischen 30 und 36 Gy in 15 – 20 Fraktionen à 1,8-2 Gy Einzeldosis lokal kontrolliert werden. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung befand sich die Patientin seit sechs Monaten in Remission.

Das siebte Rezidiv trat 24 Monate nach Therapieende bei einem Patienten mit primär nodalem MZL auf, welches mit 40 Gy strahlentherapiert worden war. Das Rezidiv zeigte sich in der Glandula parotidea. Therapeutisch wurde eine Parotidektomie durchgeführt, der Patient befindet sich seitdem in Vollremission.

Ein weiterer Patient mit einem MZL der Glandula parotidea rechts entwickelte 38 Monate nach der Strahlentherapie ein Rezidiv in der linken Glandula parotidea und den

## Ergebnisse

linksseitigen zervikalen Lymphknoten. Der Patient wurde an der linken Parotisloge mit den zugehörigen Lymphabflusswegen mit 40 Gy bestrahlt und befand sich bis zu seinem Tod in Vollremission.

Die Patienten mit MZL des Magens, im HNO-Bereich, der Schilddrüse oder der Haut zeigten keine Rezidive.

<b>Charakteristika</b>	<b>Patienten (n = 8)</b>
<b>Alter bei Erstdiagnose (Median)</b>	58 Jahre (43-85 Jahre)
<b>Primälokalisierung</b>	
Orbita	5 (63%)
Mamma	1 (13%)
Lymphknoten	1 (13%)
Glandula parotidea	1 (13%)
<b>Primäre RTx</b>	
Dosis (Median)	39,6 Gy (28-40 Gy)
Technik	
2D	6 (75%)
3D	2 (25%)
<b>Rezidivtherapie</b>	
RTx	3 (38%)
CTx	2 (25%)
Chirurgie	2 (25%)
Keine	1 (13%)

Tabelle 3. Charakteristika der Patienten mit Rezidiv

## 4.5 Toxizität

### 4.5.1 Akuttoxizität

Vierundzwanzig Patienten (69%) erlitten akute Nebenwirkungen der Strahlentherapie. Diese wurden nach den CTC-Kriterien beurteilt und sind in Tabelle 4 (S.24) zusammengefasst. Bei vier Patienten (11%) traten schwerwiegende Nebenwirkungen (CTC 3-4) auf:

## Ergebnisse

Eine Patientin entwickelte eine Leukopenie von 1,9 Leukozyten/G nach einem Abdominalen Bad mit 30 Gy und anschließendem Boost auf den Magen, die Milz und die perigastrischen Lymphknoten bis 40 Gy. Die Leukozytenzahl erholte sich spontan.

Zwei Patienten zeigten nach Strahlentherapie der Mundschleimhaut bzw. der Parotisloge mit 40 Gy bzw. 44Gy eine schwere Mukositis (CTC 3), die mit Schmerzmitteln und Lokalanästhetika behandelbar war. Einer dieser beiden Patienten entwickelte zusätzlich eine Hypakusis auf dem ipsilateralen Ohr, die im Verlauf rückläufig war.

Ein weiterer Patient entwickelte am Tag nach Abschluss der involved-field-Bestrahlung des Magens mit 36 Gy einen akuten Gallengangsverschluss (CTC 3). Dieser konnte endoskopisch mit einem Stent versorgt werden.

<b>Nebenwirkungen</b>	<b>Patienten (n = 35)</b>
Akute Nebenwirkungen	
Xerostomie	1 (3%)
Diarrhoe	5 (14%)
Übelkeit/Erbrechen	4 (11%)
Leukopenie	3 (9%)
Gallengangsverschluss	1 (3%)
Mukositis	3 (9%)
Hauterythem	11 (31%)
Hypakusis	1 (3%)
Konjunktivitis	6 (17%)
Trockenes Auge	1 (3%)

Tabelle 4. Akute Toxizität

### 4.5.2 Chronische Toxizität

Bei fünf Patienten (14%) wurden Spätnebenwirkungen beobachtet. Diese sind in Tabelle 5 (S.25) zusammengefasst.

Eine Patientin (3%) hatte nach Strahlentherapie der Parotisloge mit 44 Gy eine anhaltende Xerostomie.

## Ergebnisse

Alle anderen Spätnebenwirkungen traten bei Patienten mit Orbitalymphom auf: Drei Patienten (9%) entwickelten eine Katarakt, die im Verlauf mittels Vitrektomie therapiert wurde. Bei einer von diesen Patienten war die Sehkraft auf dem bestrahlten Auge trotz Entfernung der Linse dauerhaft auf unter 5% der Sehkraft gesunken. Ein anderer dieser drei Patienten hatte zusätzlich eine dauerhafte Ptosis des betroffenen Oberlids. Eine weitere Patientin entwickelte nach der Strahlentherapie ein permanentes Lidödem am bestrahlten Auge, das eine wöchentliche physiotherapeutische Behandlung notwendig machte.

<b>Nebenwirkungen</b>	<b>Patienten (n = 35)</b>
Spätnebenwirkungen	
Xerostomie	1 (3%)
Lidödem	1 (3%)
Visusverlust	1 (3%)
Katarakt	3 (9%)
Ptosis	1 (3%)

Tabelle 5. Langzeittoxizität

### 4.6 Zweittumoren

Im Verlauf nach der Strahlentherapie entwickelten vier Patienten (11%) einen Zweittumor.

Eine Patientin zeigte 17 Jahre nach RT mit einem Mantelfeld ein intraepidermales Carcinoma in situ am linken Oberarm, welches erfolgreich exzidiert werden konnte.

Eine andere Patientin entwickelte fünf Jahre nach dem primären linksseitigen Orbitalymphom ein Mammakarzinom links. Die Patientin hatte zudem vor der Diagnose des Mammakarzinoms ein Rezidiv des MZL in der linksseitigen Wangenschleimhaut und den linksseitigen cervicalen Lymphknoten, welches mit erneuter Strahlentherapie mit 40 Gy in 20 Fraktionen à 2 Gy Einzeldosis behandelt wurde. Die Patientin zeigte zwei Monate vor Diagnose des Mammakarzinoms suspekta Lymphknoten in der linken Axilla. Auch hier wurde eine Lymphomrezidivbestrahlung mit 50 Gy in 25 Fraktionen à 2 Gy

## Ergebnisse

Einzelndosis appliziert. Eine histologische Sicherung des Lymphknotens hinsichtlich der Frage, ob es sich um ein Rezidiv des Lymphoms oder den Befall durch das zwei Monate später diagnostizierte Mammakarzinom handelte wurde nicht durchgeführt.

Ein weiterer Patient erkrankte acht Monate nach Ende der Strahlentherapie wegen eines Schilddrüsenlymphoms an einem Karzinom des Colon descendens. Der Patient wurde stadiengerecht therapiert und war zum Ende der Datenerhebung sowohl hinsichtlich des Lymphoms als auch des Kolonkarzinoms rezidivfrei.

Ein anderer Patient entwickelte nach Strahlentherapie beider Parotislogen mit Lymphabflusswegen ein Zungenrandkarzinom. Das Karzinom trat 11 Jahre nach der primären Bestrahlung auf. Der Patient verstarb fünf Monate nach der Diagnose des Karzinoms.

### **5 Diskussion**

Die vorliegende Arbeit beschreibt eine retrospektive Analyse von 35 Patienten mit nodalen und extranodalen Marginalzonenlymphomen in den Stadien I und II nach Ann Arbor, die zwischen 1990 und 2009 in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie am Klinikum rechts der Isar strahlentherapeutisch behandelt wurden.

#### **5.1 Patientencharakteristika**

Marginalzonenlymphome treten am häufigsten in der sechsten und siebten Lebensdekade auf. Diverse Autoren berichteten über Kollektive mit einem medianen Alter von 53 [Hitchcock 2002] und 62 Jahren [Tsang 2001]. Das mediane Alter unseres Kollektivs lag bei 63 Jahren.

Beim Vergleich früherer Studien war die Geschlechterverteilung relativ heterogen und lag zwischen einem Verhältnis von Frauen zu Männern von 3:1 bis 1:1 [Hitchcock 2002, Yamashita 2008]. In unserem Kollektiv lag das Verhältnis von Frauen zu Männern bei 1,1:1.

Der Allgemeinzustand der Patienten mit MZL ist in der Regel gut. Yamashita et al. berichteten über 41 Patienten mit MALT-Lymphomen im Stadium I und II, von denen 95% (39 Patienten) einen Karnofsky-Index von über 90% aufwiesen [Yamashita 2008]. In einer Studie von Zucca et al. an 180 Patienten mit MALT-Lymphomen außerhalb des Magens, hatten 96% der Patienten einen ECOG-PS von 0-1 [Zucca 2003]. In der hier vorgestellten Studie zeichneten sich die Patienten ebenfalls durch einen guten Allgemeinzustand aus: 91% hatten einen ECOG-PS zwischen 0 und 1.

Das Auftreten von B-Symptomatik wird bei MZL in der Regel selten beobachtet. So wurde in früheren Studien das Auftreten von B-Symptomen meist in der Größenordnung zwischen 1- 3% angegeben [Goda 2010, Tsang 2001, Zucca 2003]. In einer Studie von Thieblemont et al. trat bei 17 % der Patienten ein Gewichtsverlust von mehr als 10% auf [Thieblemont 1997]. Dies könnte auf den relativ großen Anteil an



Patienten im klinischen Stadium IV bei der Erstdiagnose zurückgeführt werden. Im hier betrachteten Kollektiv wurden B-Symptome bei 6% der Patienten festgestellt. Hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung der Primärlokalisierung sind die primären Magenlymphome mit einem Anteil zwischen 21 und 43,5 % vertreten, der Anteil an Orbitalymphomen lag zwischen 12 und 51%. Andere Untergruppen der Primärlokalisierung wie Schilddrüse, Speicheldrüsen, Lunge oder Haut treten seltener auf (bis zu 12%) [Tsang 2001, Tomita 2009, Thieblemont 1997, Goda 2010, Yamashita 2008]. In unserem Kollektiv hatten die meisten Patienten einen Primärbefall der Augenhöhle (37%) oder des Magens (31%). Weitere seltenere Lokalisationen waren, wie in anderen Studien, die Schilddrüse, die Brust, die Haut und der HNO-Bereich.

Zu den primär nodalen MZL sind bisher nur wenige epidemiologische Daten veröffentlicht worden, da die Erkrankung erst kürzlich als eigene Entität identifiziert wurde und zudem sehr selten ist. Thieblemont gab 2008 den Anteil der primär nodalen MZL mit 10 % an [Thieblemont 2008]. In unserem Kollektiv zeigten drei Patienten (9%) einen primär nodalen Befall im Stadium I oder II.

### **5.2 Überleben und lokale Kontrolle**

Das 5-Jahres-Gesamtüberleben lag in früheren Studien zwischen 86 und 96,7% [Thieblemont 2000, Zucca 2003, Hitchcock 2002, Tomita 2009, Goda 2010, Yamashita 2008]. Diese Studien zeichnen sich durch eine hohe Heterogenität der Einschlusskriterien und der Patientenkollektive aus, so dass eine Vergleichbarkeit nur in geringem Maße gegeben ist.

In unserem Kollektiv lag das 5-Jahres-Gesamtüberleben bei 88%. Yamashita et al berichteten über eine Studie mit 41 Patienten im Stadium I und II, die ein 5-Jahres-Überleben von 96,7% aufwiesen [Yamashita 2008]. In einer anderen Studie von Thieblemont et al. wurden zwar Patienten aller Krankheitsstadien eingeschlossen, aber im Vergleich von Patienten im Stadium I-II bzw. Stadium III-IV zeigte sich in beiden Subgruppen ein 5-Jahres-Überleben von 86% [Thieblemont 2000].

Das vergleichsweise geringe 5-Jahres-Überleben in der hier vorgelegten Studie kann möglicherweise auf das relativ hohe mediane Alter der Patienten zurückgeführt werden, zudem zeigten viele Patienten erhebliche Komorbiditäten.

Das progressionsfreie Überleben wurde von verschiedenen Autoren zwischen 60 und 90% angegeben [Zucca 2003, Thieblemont 2000, Hitchcock 2002, Yamashita 2008]. In unserem Kollektiv lag das 5-Jahres-ereignisfreie Überleben bei 68%. Dieses Ergebnis kann nur bedingt mit anderen Studien verglichen werden, da in die Berechnung des progressionsfreien Überlebens nur Rezidive oder Tod an der Erkrankung einfließen. In das ereignisfreie Überleben wird auch der Tod an einer anderen Ursache einberechnet.

Die Rate an Rezidiven im Bestrahlungsfeld ist bei den MZL allgemein gering. Die lokale Kontrolle liegt bei verschiedenen Autoren zwischen 95,3 und 100% [Tsang 2001, Tsang 2003, Yamashita 2008, Tomita 2008, Schechter 2000, Isobe 2007]. Auch in unserem Kollektiv traten keine Rezidive innerhalb des ehemaligen Bestrahlungsfeldes auf. Somit liegt die lokale Kontrolle bei 100%.

### **5.3 Prädiktive Faktoren**

#### **5.3.1 Therapieansprechen**

Das primäre Therapieansprechen auf Strahlentherapie bei MZL ist in der Regel gut. Es werden Vollremissionsraten zwischen 89 und 98% erreicht [Isobe 2007, Tsang 2001, Tomita 2008]. In der hier vorgelegten Studie erreichten 83% der Patienten eine Vollremission, 11% eine Teilremission und in 6% der Fälle konnte aufgrund fehlender Daten der Remissionsstatus nicht erhoben werden. Patienten mit Vollremission hatten ein signifikant besseres 5-Jahresüberleben von 96% ( $p=0,00$ ), im Gegensatz zu einem 5-Jahres-Überleben von 75% bzw. 0% bei Patienten, die eine Teilremission erreichten bzw. bei denen der Remissionsstatus unbekannt war.

Ähnliche Ergebnisse fanden sich beim ereignisfreien Überleben: Bei Patienten mit primärer Vollremission trat zu 70% kein Ereignis auf, wohingegen Patienten mit Teilremission zu 67% und Patienten mit unbekanntem Remissionsstatus zu 0% ereignisfrei lebten ( $p<0,00$ ).

Thieblemont et al. berichteten über ähnliche Ergebnisse. In einer Studie an 158 Patienten zeigte sich, dass Patienten, die nach der Primärtherapie keine Vollremission erreichten sowohl ein schlechteres Gesamt- als auch ereignisfreies Überleben hatten [Thieblemont 2000].

Auch Anacak et al. berichteten in einer Studie an 63 Patienten mit einem MZL der Speicheldrüsen von einem geringeren Gesamt- und krankheitsspezifischen Überleben bei Patienten, die nach der Therapie weiterhin einen Residualtumor hatten ( $p < 0,01$ ) [Anacak 2012].

### 5.3.2 Weitere Faktoren

Thieblemont et al. identifizierten in einer Studie an 108 Patienten mit MALT-Lymphomen das Vorhandensein einer B-Symptomatik als negativen Prädiktor des Überlebens [Thieblemont 1997]. In unserem Kollektiv zeigten die beiden Patienten mit B-Symptomatik eine relativ geringe Überlebenszeit.

Ein Patient stellte sich primär mit einem Magenlymphom im Stadium IIB vor, wurde strahlentherapeutisch behandelt und verstarb nach 8 Jahren rezidivfrei, die Todesursache ist nicht bekannt.

Der andere Patient, ebenfalls mit Magenlymphom, hatte primär ein Stadium IB, wurde nach damaligem Standard gastrektomiert und nachbestrahlt. Er starb ein Jahr nach Diagnosestellung, auch hier ist der Todesursache unbekannt. Auf Grund der geringen Fallzahl von Patienten mit B-Symptomen lässt sich hier allerdings kein statistisch signifikanter Faktor ableiten.

Weitere Prädiktive Faktoren konnten nicht ermittelt werden. Die langfristigen Therapieergebnisse bei Patienten in Stadium I bzw. II unterschieden sich nicht. Thieblemont et al. beschrieben in ihrer Studie an 158 Patienten ebenfalls ein vergleichbares 5- bzw. 10-Jahres-Überleben für Patienten über alle Krankheitsstadien (I-IV) [Thieblemont 2000]. Auch Tsang et al. fanden keine Unterschiede im Überleben zwischen Patienten mit Stadium I und II [Tsang 2001].

In der 1997 von Thieblemont et al. publizierten Studie zeigte sich für Patienten mit einem ECOG-PS von  $\geq 2$  ein schlechteres Überleben [Thieblemont 1997]. Dies konnte in

unserer Studie nicht bestätigt werden, da die Patienten in der Gruppe mit einem ECOG von 0-1 ein ähnliches 5-Jahres-Überleben hatten wie Patienten mit einem ECOG von 2 ( $p=0,489$ ).

Ebenfalls in der 1997er Studie von Thieblemont et al. wird als weiterer negativer Prädiktor des Überlebens das Alter der Patienten (mehr als 60 Jahre) identifiziert. Auch dies traf für unser Kollektiv nicht zu. Patienten über 60 Jahre zeigten ein ähnliches 5-Jahres-Überleben wie jüngere Patienten (92% bzw. 89%) [Thieblemont 1997].

Die Primärlokalisierung des Lymphoms konnte bisher weder von anderen Autoren, noch von uns als ein prädiktiver Faktor des Überlebens identifiziert werden. Allerdings schrieben einige Autoren Patienten mit Magen- und Schilddrüsenlymphomen eine bessere lokale Kontrolle als den Lymphomen mit anderer Primärlokalisierung zu [Tsang 2003, Goda 2010]. In unserem Kollektiv hatten alle Patienten eine lokale Kontrolle von 100 %, somit kann diese Aussage nicht bestätigt werden.

Das Auftreten von Rezidiven hatte in unserem Kollektiv ebenfalls keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben ( $p=0,32$ ). Dies ist einerseits auf den normalerweise indolenten Krankheitsverlauf zurückzuführen, andererseits auf eine effektive Rezidivtherapie (siehe unten).

## 5.4 Therapie

### 5.4.1 Chirurgie

Die Chirurgie hat bei Lymphomen vor allem einen Stellenwert in der Diagnostik und bei der Therapie von Komplikationen, wie beispielsweise einer Magenblutung bei MALT-Lymphomen des Magen [Wöhler 2007]. Zudem geht die chirurgische Therapie häufig mit hoher Morbidität einher, sodass die Strahlen- oder Chemotherapie eine Therapieoption mit einer geringeren Einschränkung der Lebensqualität darstellt [Aviles 2005].

In unserer Studie wurden vier von elf Patienten mit Magenlymphom mit einer Magenresektion gefolgt von einer adjuvanten Strahlentherapie behandelt. Sieben Patienten erhielten eine alleinige Strahlentherapie. In beiden Gruppen traten keine

Rezidive auf, das Gesamtüberleben und das ereignisfreie Überleben zeigten keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,732$  bzw.  $p=0,971$ ). Aus heutiger Sicht scheint die primäre Resektion von Magenlymphomen obsolet. Willich et al. zeigten in ihrer Studie an 257 Patienten mit Lymphomen des GI-Traktes, dass eine primär chirurgische Therapie in keinem Krankheitsstadium eine Verbesserung der Prognose erbrachte [Willich 2000]. Angesichts der hohen Morbidität, die mit einer Magenresektion verbunden ist, sollte der Einsatz der chirurgischen Therapie bei Magenlymphomen zugunsten konservativer Therapieformen verlassen werden.

### 5.4.2 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie stellt derzeit bei den extranodalen MZL die Therapie der Wahl dar [Isobe 2007, Tsang 2003, Son 2010, Goda 2010, Anacak 2012]. Hiermit lassen sich sehr gute Gesamtüberlebensraten zwischen 86 und 96,7% erzielen. Die lokale Kontrolle liegt zwischen 95,3 und 100% [Thieblemont 2000, Zucca 2003, Hitchcock 2002, Tomita 2009, Goda 2010, Yamashita 2008, Isobe 2007, Tsang 2003].

#### 5.4.2.1 Bestrahlungsfelder und Bestrahlungstechnik

Die Auswertung der in unserer Studie angewandten Bestrahlungstechnik ergab, dass weder die Applikation eines extended-field, noch die Planung in 3D einen Vorteil beim Gesamt- und ereignisfreien Überleben und der lokalen Kontrolle bieten. Bei allen Patienten, bei denen eine involved-field-Bestrahlung angewandt wurde traten Rezidive nur in Körperregionen auf, die auch durch ein extended-field nicht abgedeckt worden wären. Gleichzeitig trat nur bei einem Patienten mit einer extended-field-Bestrahlung ein Rezidiv auf, welches sich ebenfalls außerhalb des extended-field befand. Somit kann auf eine Vergrößerung der Bestrahlungsfelder zugunsten einer geringeren Toxizität verzichtet werden.

Eine Verkleinerung der Bestrahlungsfelder auf ein geringeres Volumen als involved-field wird in der Literatur nicht empfohlen. Beispielsweise Pfeffer et al. zeigten eine erhöhte Rezidivrate für Patienten mit Orbitallymphom, die nur eine Teilbestrahlung der Orbita erhalten hatten [Pfeffer 2004].

Zwischen Patienten, die eine 2D- bzw. 3D-Planung erhielten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich Gesamt- und ereignisfreiem Überleben und lokaler Kontrolle. Schwerwiegende akute und chronische Toxizität trat ebenfalls in beiden Gruppen auf, sodass zur keine Aussage zur Überlegenheit einer Planungsform gemacht werden kann.

### 5.4.2.2 Strahlendosis

Die empfohlene Dosis für die Behandlung von MZL ist seit geraumer Zeit ein kontrovers diskutiertes Thema. Die Therapieempfehlungen für MZL allgemein lagen bisher zwischen 25 und 35 Gy [Hitchcock 2002, Tsang 2001, Schechter 2000, Fung 2003, Tomita 2008, Goda 2010]. Für MZL der Orbita wird von verschiedenen Autoren eine noch geringere Strahlendosis von 25 bis 30 Gy empfohlen [Fung 2003, Zhou 2005, Bessel 1988].

Nam et al. berichteten über eine Studie an 66 Patienten mit Orbitallymphom. Hier zeigte sich kein Unterschied im Gesamtüberleben der Patienten die mit weniger oder mehr als 30 Gy bestrahlt worden waren. In dieser Studie traten bei 10% der bestrahlten Orbitae Rezidive auf, die alle im ehemaligen Bestrahlungsfeld lagen. Die mediane Dosis betrug 30 Gy (Range 26-44Gy) [Nam 2009].

2011 wurden in einer randomisierten Phase II Studie von Lowry et al. folgende Ergebnisse präsentiert: Patienten mit indolenten NHL – vor allem folliculäre und MALT-Lymphome – wurden in zwei Gruppen aufgeteilt und mit 40 – 45 Gy bzw. 24 – 30 Gy bestrahlt. Diese beiden Therapiegruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich des Gesamtüberlebens, des ereignisfreien Überlebens, der lokalen Kontrolle und des Therapieansprechens. Lediglich die Toxizität war in der Gruppe mit geringerer Bestrahlungsdosis geringer [Lowry 2011]. Im Gegensatz zu Lowry et al. zeigte sich in einer Studie von Fakhrian et al., die Patienten mit folliculären Lymphomen im Stadium I-III evaluierte, dass Rezidive innerhalb des Bestrahlungsfeldes nur bei Patienten mit weniger als 26 Gy Bestrahlungsdosis auftraten [Fakhrian 2012]. Somit ist die Reduktion der Strahlentherapiedosen unter 30 Gy kritisch zu bewerten.

In unserem Kollektiv zeigten Patienten, die mit 30 Gy oder weniger als 30 Gy Gesamtdosis bestrahlt wurden ein signifikant schlechteres 5-Jahres-Überleben als Patienten mit einer Dosis höher als 30 Gy ( $p=0,036$ ). Allerdings lag das mediane Alter der Patienten, die mit 30 Gy oder weniger Gesamtdosis behandelt wurden mit 71 Jahren

deutlich höher als in der Gruppe mit einer Gesamtdosis von über 30 Gy (60 Jahre). Somit kann der Unterschied im Gesamtüberleben auch auf eine allgemein geringere weitere Lebenserwartung bei höherem Ausgangsalter bei Therapiebeginn zurückzuführen sein. Andererseits ist es auch möglich, dass bei Patienten auf Grund des höheren Lebensalters bei Therapiebeginn eine insgesamt weniger aggressive Therapie als bei jüngeren Patienten gewählt wurde.

Das ereignisfreie Überleben blieb durch die Bestrahlungsdosis unbeeinflusst.

In einer Studie von Tsang et al. an 103 Patienten mit MZL im Stadium I und II zeigte sich bei der Untergruppe der Patienten, die mit alleiniger Strahlentherapie behandelt wurden (85/103) eine lokale Kontrollrate von 95,3%. Von diesen 85 Patienten zeigten vier Patienten ein Rezidiv innerhalb des Bestrahlungsfeldes. Da zwei dieser Patienten mit Bestrahlungsdosen unter 30 Gy behandelt worden waren (17,5 bzw. 20 Gy) schlussfolgerten die Autoren, dass Bestrahlungsdosen unterhalb von 30 Gy mit einer zu geringen lokalen Kontrollrate einhergehen könnten [Tsang 2003].

In unserem Kollektiv konnte kein Einfluss der Bestrahlungsdosis auf die In-Field-Rezidive beobachtet werden, da die lokale Kontrolle für alle Patienten bei 100% lag. Allerdings lag die allgemeine Rezidivrate bei den Patienten mit einer Gesamtdosis von <30 Gy mit 30% deutlich höher als bei den Patienten, die mit  $\geq 30$  Gy behandelt wurden (Rezidiv in 18% der Fälle). Somit sollte der Einsatz von Strahlentherapiedosen unter 30 Gy kritisch betrachtet werden. Bestrahlungsdosen über 36 Gy beeinflussten das Überleben der Patienten nicht, die Toxizität war in beiden Gruppen ähnlich (Langzeitnebenwirkungen in 18% der Fälle bei Patienten mit Strahlendosen <30 Gy im Gegensatz zu 16% bei den Patienten mit einer Strahlendosis  $\geq 30$  Gy).

### 5.4.3 Chemotherapie

Der Einsatz von Chemotherapie war bisher den Patienten in höheren Krankheitsstadien vorbehalten. Aviles et al. zeigten in einer randomisierten Studie an 241 Patienten mit MZL des Magens in Stadium I-II bezüglich der optimalen Behandlungsmethode (Chemotherapie vs. Strahlentherapie vs. operative Therapie), dass die Chemotherapie (CHOP gefolgt von CVP) bezüglich des ereignisfreien Überlebens der Strahlentherapie und der Chirurgie überlegen war. Zwar erreichten alle Patienten in dieser Studie eine

Vollremission, in den Gruppen mit Strahlentherapie und chirurgischer Intervention traten allerdings mehr Rezidive auf. Das ereignisfreie Überleben der Patienten im Chirurgie- und Strahlentherapiearm lag jeweils bei 52%, bei Patienten mit Chemotherapie lag das ereignisfreie Überleben bei 87% ( $p < 0,01$ ). Beim Gesamtüberleben zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Therapiemodalitäten (87% vs. 80%/75%). [Aviles 2005]. Die Testung und Erradikation von *Helicobacter pylori* – und somit die primäre Standardtherapie – wurde hier nicht bei allen Patienten durchgeführt. Zudem zeigte der Strahlentherapiearm mit einem EFS von 52% ein ungewöhnlich schlechtes Therapieergebnis. Somit ist eine Interpretation der Daten hinsichtlich der Aufgabe von lokalen Verfahren wie der Strahlentherapie zu Gunsten von Chemotherapie kritisch zu sehen und bedarf weiterer Studien [Raderer 2010].

Die Chemotherapie kam in unserer Studie nur bei Patienten mit Magenlymphom als kombinierte Radiochemotherapie zum Einsatz (zwei Patienten bzw. 18% der Patienten mit Magenlymphom erhielten eine Chemotherapie, neun Patienten bzw. 82% der Patienten erhielten keine Chemotherapie). Bei keinem dieser Patienten trat ein Rezidiv auf, das mediane Gesamtüberleben lag mit 7 Jahren allerdings deutlich unter dem Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs.

### 5.5 Rezidive

Die MZL neigen generell zur Rezidiventwicklung [Oh 2010]. Allgemeine Rezidivraten für alle anatomischen Subtypen werden zwischen 5% - 40% [Yamashita 2008, Tomita 2008, Goda 2010, Hitchcock 2002, Zucca 2003] angegeben.

In unserem Kollektiv erlitten 23% der Patienten einen Krankheitsrückfall. Allerdings unterschied sich die Rate an Rezidiven zwischen den einzelnen Primärlokalisationen: Verschiedene Autoren berichten bei Patienten mit Magenlymphomen, dass nach adäquater Therapie keine Rezidive auftraten [Goda 2010, Vrieling 2008, Tsang 2003]. Dies konnte auch im hier betrachteten Kollektiv beobachtet werden: Patienten mit primärem Magenlymphom blieben nach der Strahlentherapie rezidivfrei.



## Diskussion

Die Rezidivrate bei Patienten mit Orbitalymphomen wird mit 5 – 39 % [Chao 1995, Bolek 1999, Minehan 1991, Hasegawa 2003, Martinet 2003, Pelloski 2001, de Cicco 2009] beziffert und liegt damit allgemein höher als bei Magenlymphomen. Dies lässt sich auch in unserer Studie beobachten: Patienten mit Orbitalymphom zeigten eine Rezidivrate von 38%, Patienten mit Magenlymphomen zeigten keine Rezidive. Dieser Unterschied hatte allerdings keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben.

In unserem Kollektiv zeigte sich bei den Patienten mit Orbitalymphome eine relativ hohe Rezidivrate von 38%. Alle Patienten mit Rezidiv eines Orbitalymphoms hatten einen primären Befall im Stadium IAe nach AnnArbor, die Bestrahlungsdosen lagen zwischen und 28 und 40 Gy (Median 30 Gy). Bei einer Patientin wurde ein 2D-Plan angewendet, bei den vier anderen Patienten eine 3D-Planung. Unter den fünf Rezidivpatienten befanden sich vier Patienten mit primär konjunktivalem Befall, der fünfte Patient hatte seinen Primärtumor in der Tränendrüse. Insgesamt zeigten sechs Patienten einen primären Befall der Konjunktiva (Rezidiv bei 4/6 Patienten, 66%). Im Gegensatz hierzu kam es bei den fünf Patienten mit primär retrobulbärem Befall nicht zur Rezidivbildung (0/5, 0%). Von den beiden Patienten mit primärem Tränendrüsenlymphom zeigte einer ein Rezidiv (1/2, 50%). In der Literatur ist die prognostische Bedeutung der primär befallenen Orbitastruktur noch Gegenstand der Diskussion: Bessel et al. identifizierten 1988 den primär konjunktivalen Befall als Risikofaktor für die Entwicklung eines disseminierten Lymphoms [Bessel 1988]. Im Gegensatz hierzu stellten Martinet et al. 2003 fest, dass bei Patienten mit dem primär konjunktivalem Lymphom keine systemischen Rezidive auftraten und dass diese Patienten ein höheres krankheitsfreies Überleben erreichten [Martinet 2003]. Nam et al. identifizierten 2009 den primären Befall der Tränendrüse als prognostisch ungünstigen Faktor in Bezug auf die systemische Dissemination der Krankheit: Patienten mit primär retrobulbärem Befall erlitten auch in dieser Studie keine Rezidive, bei primärem Tränendrüsenbefall zeigte sich eine systemische Dissemination in 57,1% der Fälle. Jedoch zeigten die Patienten mit Primärbefall der Konjunktiva auch in dieser Studie eine geringere Rezidivwahrscheinlich [Nam 2009]. Somit kann die Frage, wodurch in unserer Studie der relativ hohe Anteil an Patienten mit Rezidiven bei primärem Orbitalymphom nicht erklärt werden.

Die Rezidivraten bei Patienten mit Stadium I bzw. Stadium II unterschieden sich mit 22% bzw. 25% nur geringfügig.

### 5.6 Rezidivtherapie

Die Rezidivtherapie in unserem Kollektiv war relativ heterogen.

Jeweils zwei Patienten (25%) erhielten eine Chemotherapie bzw. eine chirurgische Therapie, drei Patienten (37,5%) wurden bestrahlt und bei einer Patientin (12,5%) wurde keine weitere Therapie appliziert.

#### 5.6.1 Chirurgie

Der Chirurgie wird im Zusammenhang mit den MZL sowohl beim Primärbefall als auch in der Rezidivsituation eine Rolle im diagnostischen Bereich zugeschrieben, d.h. sie dient vor allem der histologischen Sicherung.

Oh et al. untersuchten in einer 2009 veröffentlichten, retrospektiven Studie 92 Patienten mit rezidiviertem MZL und stellten fest, dass Patienten mit initalem lokoregionärem Lymphombefall in der Rezidivsituation verschiedene Therapievarianten zur erneuten Remission führen können und zählten hierunter sowohl strahlen- und chemotherapeutische Ansätze als auch die chirurgische Therapie [Oh 2009]. In unserem Kollektiv wurden zwei Patienten im Rezidiv chirurgisch behandelt: ein Rezidiv trat in der Glandula paortidea auf, wurde mit einer lokalen Exzision behandelt und eine dauerhafte Vollremission wurde erreicht. Das andere Rezidiv, das einer chirurgischen Behandlung zugeführt wurde trat als Infiltrat der Lunge auf und wurde mittels Keilexzision behandelt. Auch dieser Patient befand sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung in Vollremission.

Aufgrund der geringen Fallzahl sowohl in unserer Studie als auch in den Daten der Literatur lässt sich hieraus aber keine allgemeine Therapieempfehlung ableiten.

#### 5.6.2 Strahlentherapie

Der Einsatz von Strahlentherapie in der Therapie von lokoregionären Rezidiven wurde von verschiedenen Autoren als wirkungsvoll beschrieben. In einer Studie von Oh et al.

## Diskussion

wurden 92 Patienten mit rezidiertem oder initial therapierefraktärem, nicht gastrischen MZL evaluiert. Unter diesen 92 Patienten zeigten 53 Patienten initial ein Stadium I-II nach Ann Arbor. 32 (60%) dieser Patienten wurden bei der Erstdiagnose mit einem lokalen Verfahren behandelt (Strahlentherapie und/oder OP), 13 Patienten (25%) erhielten initial eine Chemotherapie, acht (15%) Patienten erhielten eine Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie. 42 Patienten (79%) in dieser Gruppe erlitten ein lokoregionäres Rezidiv, die übrigen 11 Patienten zeigten einen systemischen Progress. Von den 42 Patienten mit Rezidiv wurden 37 behandelt. Die Rezidivtherapie gestaltete sich relativ heterogen (Strahlentherapie ± Chemotherapie, Operation ± Strahlentherapie/Chemotherapie, Chemotherapie allein). Von den Patienten, die eine alleinige Strahlentherapie erhielten erreichten 69% (11/16) eine Vollremission im Gegensatz zu Patienten mit alleiniger Chemotherapie, die zu 36% (5/14) eine Vollremission erreichten. Somit scheint die Strahlentherapie eine wirkungsvolle Rezidivtherapie darzustellen [Oh 2009]. Die Autoren spezifizierten allerdings nicht, ob im Falle einer primären Strahlentherapie die Rezidive innerhalb oder außerhalb des Bestrahlungsfeldes auftraten, in welcher Art und Weise die Rezidivbestrahlung durchgeführt wurde und inwiefern der Einsatz von Chemotherapie im Rezidiv auf eine weitere Ausbreitung des Lymphoms oder andere prognostisch ungünstige Faktoren zurückzuführen war. Des Weiteren stellten Tsang et al. in einer Studie von 2003 bei 16 Patienten mit residualem oder rezidiertem MZL fest, dass bei zehn dieser Patienten (63%) eine Vollremission erreicht werden konnte. Bei sieben dieser Patienten wurde die Vollremission durch Strahlentherapie erreicht [Tsang 2003].

Im unserem Kollektiv wurden drei Patienten mit einer erneuten lokalen Bestrahlung behandelt. Die Felder der primären und der Rezidivbestrahlung überschritten sich nicht. Hier zeigten sich bei zwei der Patienten weitere Rezidive, die wiederum außerhalb der ehemaligen Bestrahlungsfelder lagen und alle weiterhin strahlentherapeutisch behandelt und kontrolliert werden konnten. Bei dem dritten Patienten mit Rezidivstrahlentherapie lag ursprünglich ein Lymphom der Glandula parotidea vor, das Rezidiv befiel die kontralaterale Glandula parotidea. Beide Lymphome wurden strahlentherapeutisch behandelt, der Patient war bis zu seinem Tod an einen Zungenkarzinom in dauerhafter Vollremission bezüglich des MZL.

Somit kann festgehalten werden, dass Strahlentherapie ein lokal effektives Verfahren zur Behandlung von MZL ist. Dennoch können an distanten Lokalisationen nach Strahlentherapie weitere Rezidive auftreten.

### 5.6.3 Chemotherapie

Der Einsatz von Chemotherapie war bisher auch im Rezidiv nur fortgeschrittenen Erkrankungsstadien vorbehalten.

Zwei Patienten unsere Kollektivs erhielten eine Chemotherapie: ein Patient zeigte einen systemischen Krankheitsprogress mit disseminiert auftretenden Lymphknotenmetastasen, der durch eine Salvage-Chemotherapie nicht aufgehalten werden konnte. Der Patient verstarb an seiner Grundkrankheit.

Eine weitere Patientin im Z.n. MZL und Strahlentherapie der linken Orbita lehnte bei einem Lymphomrezidiv der rechten Orbita eine erneute Strahlentherapie aufgrund von vorherigen Langzeitnebenwirkungen ab (dauerhaftes Lymphödem der linksseitigen Oberlides). Sie konnte mit der Chemotherapie wieder in Vollremission gebracht werden.

## 5.7 Toxizität

Auf Grund der relativ geringen Strahlentherapiedosen, die bei der Behandlung von MZL angewandt werden, erleiden nur wenige Patienten schwerwiegende Nebenwirkungen. Die Langzeitnebenwirkungen betrafen in unserer Untersuchung nur Patienten mit Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich.

Insgesamt traten bei fünf Patienten (5/35, 14%) Langzeitnebenwirkungen auf (siehe Ergebnisteil S. 24).

Eine Patientin litt seit der Bestrahlung der linken Glandula parotidea inklusive der zugehörigen Lymphabflusswege an einer leichten Xerostomie (Grad I), ein vorbestehendes Sjögren-Syndrom lag nicht vor. Insgesamt waren fünf Patienten im Bereich des Mundes bestrahlt worden. Dieses Ergebnis ist mit anderen Studien

## Diskussion

vergleichbar. Beispielsweise Goda et al. beobachteten in ihrer Studie an 37 Patienten mit MZL im Stadium I bei einem von vier Patienten mit einer Bestrahlung der Glandula parotidea das Auftreten von anhaltenden Schluckbeschwerden [Goda 2010]. Zudem ist festzuhalten, dass die Strahlendosis bei der Patientin mit anhaltender Xerostomie in unserem Kollektiv mit 44 Gy deutlich über der empfohlenen Dosis für die Behandlung von MZL lag. Hierdurch wird nochmals verdeutlicht, dass eine Erhöhung der Dosis auf mehr als 30 – 36 Gy wie bereits oben diskutiert nicht zu besseren Therapieergebnissen führt, aber die Gefahr für Langzeitnebenwirkungen erhöhen kann.

Ähnliche Ergebnisse wurden auch bei den Patienten mit Orbitalymphom beobachtet. Eine Patientin von insgesamt 13 Patienten mit Bestrahlung der Orbita erlitt auf dem bestrahlten Auge einen Visusverlust mit einer verbliebenen Sehkraft von 5% bei einer Strahlendosis von 40 Gy. Martinet et al. berichteten in ihrer Studie an 90 Patienten mit Orbitalymphom über ein häufigeres Auftreten von schwerwiegenden Spätfolgen bei Patienten, die mit höheren Strahlendosen behandelt worden waren. Ein Patient erlitt beispielsweise eine Perforation der Kornea, worauf eine Enukleation des betroffenen Auges notwendig wurde. Daraufhin empfahlen Martinet et al. Bestrahlungsdosen unter 34 Gy zu applizieren, um derartige Spätfolgen zu vermeiden [Martinet 2003]. Ähnliche Beobachtungen wurden von Stafford et al. gemacht: in ihrer Studie an 48 Patienten stellten sie ein häufigeres Auftreten von Spätfolgen bei Patienten mit einer Strahlendosis über 35 Gy fest. Die Spätfolgen beinhalteten eine Ulzeration der Kornea, eine Keratitis, eine Retinopathie und ein neovaskuläres Glaukom [Stafford 2001]. In unserem Kollektiv konnte ein Zusammenhang zwischen Dosis und dem vermehrten Auftreten von schwerwiegenden Spätfolgen nicht festgestellt werden, da sie sowohl bei Bestrahlungen mit 30 Gy (dauerhaftes Lidödem) als auch mit 40 Gy (schwerer Verlust der Sehkraft, Katarakt) auftraten. Bei den Patienten ohne Langzeitnebenwirkungen lag zudem eine höhere mediane Bestrahlungsdosis von 40 Gy (Range 28-40Gy, 2 Gy Einzeldosis) vor, als bei den Patienten, bei denen eine Langzeitnebenwirkung auftrat (Median 36 Gy, Range 30-41,4Gy, 1,8-2 Gy Einzeldosis). Auf Grund der geringen Patientenzahl kann hieraus allerdings nicht gefolgert werden, dass eine höhere Strahlendosis keine Erhöhung des Risikos für schwere Langzeitschäden birgt.

Die Bildung und die Vermeidung von Strahlenkatarakten ist seit geraumer Zeit ein kontrovers diskutiertes Thema. Die Inzidenz von Katarakten nach Strahlentherapie liegt bei Planung ohne Linsenblock zwischen 9 und 100% [Pfeffer 2004, Esik 1996], bei

Einsatz von Linsenblöcken zwischen 0 und 38% [Smitt 1993, Minehan 1991]. In einer Studie von Bathia et al. zeigte sich allerdings, dass es keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Kataraktogenese und der Dosis, der Fraktionierung oder dem Einsatz von Linsenblöcken gab [Bathia 2002]. Dennoch erlitten in dieser Studie drei Patienten, die ohne Linsenblock bestrahlt worden waren ein drittgradiges Katarakt. Daher wurde eine Linsen-schonende Bestrahlungstechnik empfohlen [Bathia 2002, Stafford 2001, Smitt 1993]. Die Planung mit Linsenblöcken erfordert ein besonderes Maß an Sorgfalt in der Planung, da eine versehentliche Ausblockung des Tumor die Tumordosis kompromittieren und damit den Therapieerfolg gefährden könnte [Minehan 1991, Uno 2003]. Im betrachteten Kollektiv wurden die Patienten ohne Linsenblock bestrahlt. Die Rate an behandlungsbedürftigen Katarakten lag bei 23%. Hierbei ist zu erwähnen, dass Patienten mit MZL in der Regel relativ alt sind und die Kataraktentstehung unter Umständen nicht nur auf die Strahlentherapie zurückzuführen sein muss, sondern dass auch Faktoren wie genetische Prädisposition oder die Erkrankung an Diabetes mellitus die Kataraktentstehung fördern kann. Yadav et al. empfehlen keine Linsenblöcke zu verwenden, da einerseits die Behandlung eines Katarakts sehr einfach und sicher durchgeführt werden kann und andererseits eine optimale Tumordosis ohne Linsenblock besser sicherzustellen ist [Yadav 2009].

### 5.8 Zweittumoren

Von den vier Patienten mit Zweittumor kann man bei zweien davon ausgehen, dass sie nicht im Zusammenhang mit der Strahlentherapie auftraten:

Bei der Patientin mit Mammakarzinom und dem Patienten mit Kolonkarzinom war zum einen die Zeit zwischen der Bestrahlung und dem Auftreten der zweiten malignen Erkrankung zu kurz um durch die Strahlentherapie erklärt werden zu können, zum anderen traten die Karzinome entfernt vom ehemaligen Bestrahlungsfeld auf.

Eine Patientin erkrankte an M. Bowen, der erfolgreich exzediert werden konnte. Die Lokalisationen lagen bei Z.n. Mantelfeldbestrahlung am linken Oberarm und an der Gesichtshaut. Der Zusammenhang zwischen Strahlentherapie und Zweitkarzinom ist auch hier fraglich.

## Diskussion

Bei einem vierten Patienten wurden beide Glandulae parotideae mit Lymphabflusswegen (Level unbekannt) bestrahlt, eine bei der Erstdiagnose, die kontralaterale nach Auftreten eines Rezidivs. Der Patient entwickelte 11 Jahre nach der Primärtherapie bzw. 8 Jahre nach der Rezidivbehandlung ein Zungenrandkarzinom, an dem er 5 Monate später verstarb. Das Risikoprofil des Patienten für Karzinome im HNO-Bereich war aus den Patientenunterlagen nicht ersichtlich. Ob die Strahlentherapie als Ursache für das Auftreten des Karzinoms anzusehen ist, kann nur vermutet werden.

### **6 Zusammenfassung**

Die Strahlentherapie stellte im hier untersuchten Patientenkollektiv eine wirksame Behandlungsoption in der Therapie von Marginalzonenlymphomen dar. Alle Lymphome konnten durch Strahlentherapie lokal kontrolliert werden, da keine In-field-Rezidive auftraten. Es ist jedoch eine gewisse Rezidivneigung außerhalb und teilweise deutlich distal der Bestrahlungsvolumina zu verzeichnen, die im betrachteten Kollektiv vor allem Patienten mit Orbitalymphomen betraf. Die Rezidivtherapie war relativ heterogen, weshalb eine Ableitung von Behandlungsempfehlungen in den Rezidivsituationen schwierig ist. Jedoch ließen sich auch die durch Strahlentherapie behandelten Rezidive gut lokal kontrollieren.

Als prädiktiven Faktor des Gesamt- und ereignisfreien Überlebens ließ sich eine Bestrahlungsdosis von mehr als 30 Gy identifizieren. Patienten, die eine geringere Strahlendosis erhielten zeigten ein signifikant schlechteres 5-Jahres-Überleben als Patienten mit einer Strahlendosis von mehr als 30 Gy. Auf Grund der geringen Fallzahl und der Tatsache, dass das mediane Alter bei den Patienten die 30 Gy und weniger Gesamtdosis erhielten mit 71 Jahren deutlich höher lag als in der Vergleichsgruppe (60 Jahre) lässt sich hieraus allerdings keine allgemeine Handlungsempfehlung ableiten. Eine Erhöhung der Strahlendosis erbrachte ebenfalls keine signifikante Prognoseverbesserung, weswegen diese höheren Dosen zur Vermeidung von unnötigen Nebenwirkungen nicht angewendet werden sollten. Die Bestrahlungstechnik (2D vs. 3D) war in dieser Studie nicht mit der Prognose assoziiert.

Ein weiterer Faktor, der das Gesamtüberleben signifikant beeinflusste war der Remissionsstatus, den die Patienten nach der Strahlentherapie erreichten. Somit hatten Patienten, die nach Strahlentherapie eine partielle Remission erreichten ein schlechteres Gesamtüberleben gegenüber den Patienten mit Vollremission. Das Auftreten von Rezidiven beeinflusste das Gesamtüberleben der Patienten allerdings nicht signifikant. Angesichts der geringen Fallzahl in unserer Untersuchung sollten die Ergebnisse in einer größeren, prospektiven Studie validiert werden.



## 7 Anhang

### 7.1 AnnArbor Klassifikation

<b>Stad.</b>	<b>Primär nodale Manifestation</b>	<b>Primär extranodale Manifestation</b>
<b>I</b>	Befall einer Lymphknotenregion oder einer lymphatischen Struktur (z.B. Milz)	Befall eines extralymphatischen Organs oder Gewebes
<b>II<sub>1</sub></b>	Befall von benachbarten Lymphknotenregionen auf derselben Seite des Zwerchfells oder einer Lymphknotenregion mit lokalisiertem Übergang auf ein benachbartes Organ oder Gewebe	Befall eines extralymphatischen Organs einschl. der regionalen Lymphknoten oder eines weiteren benachbarten extralymphatischen Organs auf derselben Seite des Zwerchfells
<b>II<sub>2</sub></b>	Befall von zwei nicht benachbarten oder mehr als zwei benachbarten Lymphknotenregionen auf derselben Seite des Zwerchfells einschl. eines lokalisierten Befalls eines extralymphatischen Organs oder Gewebes	Befall eines extralymphatischen Organs und Lymphknotenbefall, der über die regionalen Lymphknoten hinausgeht und auch einen weiteren lokalisierten Organbefall einschließen kann
<b>III</b>	Befall von Lymphknoten oder lymphatischen Strukturen auf beiden Seiten des Zwerchfells	Befalls eines extralymphatischen Organs oder Gewebes oder der Milz oder beides; Befall von extralymphatischen Strukturen und Lymphknoten auf beiden Seiten des Zwerchfells einschließlich eines weiteren lokalisierten extralymphatischen Organs oder Gewebes oder Milz oder beides
<b>IV</b>	Lymphknotenbefall mit diffusem oder dissiminiertem Befall extralymphatischer Organe und Gewebe; jeglicher Befall des Knochenmarks oder der Leber	Diffuser oder dissiminiertes Organbefall mit oder ohne Lymphknotenbefall; jeglicher Befall des Knochenmarks oder der Leber
<b>Zusätze:</b> A: Ohne Allgemeinsymptome B: Mit Fieber (> 38°C) und/oder Nachtschweiß und/oder Gewichtsverlust (> 10%) in den letzten 6 Monaten		

Tabelle 6. Ann-Arbor-Klassifikation [Carbone 1971]

## 7.2 ECOG PS

Grade	ECOG
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair
5	Dead

Tabelle 7. ECOG Performance Status [Oken1982]

## 7.3 Abkürzungen

AnnArbor	Klassifikationssystem der Non-Hodgkin-Lymphome
Bulky disease	Tumordurchmesser von > 5cm
Caspase 3	Apoptose-induzierendes Enzym
CD	Cluster of differentiation; Oberflächenmerkmale auf Lymphozyten
CHOP	Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Adriamycin, Vincristin und Prednison
CR	Complete remission, engl. für Vollremission
CTV	Clinical target volume: GTV mit dem Sicherheitssaum, der wahrscheinlich, aber nicht histologisch oder in der Bildgebung gesichert weitere maligne Zellen enthält
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

## Anhang

EFS	Event free survival, engl. für ereignisfreies Überleben
GTV	Gross tumor volume: durch klinische Untersuchung oder Bildgebung sichtbares Tumolvolumen inklusive Metastasen und befallener Lymphknoten
H.p.	Helicobakter pylori
HCV	Hepatitis-C-Virus
IgVH	Variabler Anteil der Immunglobulin-Gene
IV	Irradited volume: Das IV beinhaltet dasjenige Volumen, worauf als Nebenprodukt einer Sicherstellung der Tumordosis noch eine signifikante Gewebedosis appliziert wird.
Karnofsky-Index	Index zur Feststellung des Allgemeinzustands von D. Karnofsky 1949
LC	Local control, engl. für lokale Kontrolle
MALT	Mucosa-associated lymphoid tissue
MZL	Marginalzonenlymphom
NFκB	Nekrosefaktor κB, Transkriptionsfaktor der Apoptose
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OS	Overall survival; engl. für Gesamtüberleben
PD	Progressive disease, engl. für fortschreitende Erkrankung
PFS	Progression free survival, engl. für progressionsfreies Überleben
PR	Partial remission, engl. für Teilremission
PS	Performance status, engl. für Allgemeinzustand
PTV	Planning target volume: Zum PTV zählt man das CTV mit einem Sicherheitssaum, worin Lageverschiebungen des Zielvolumens eingerechnet werden.
Rituximab	Monoklonaler anti CD-20-Antikörper
RT	Strahlentherapie
SD	Stable disease, engl. gleichbleibender Krankheitsstatus
Survivin	Apoptose-hemmendes Protein
TV	Treated volume: Unter dem behandelten Volumen versteht man das Isodosenvolumen in dem eine Bestrahlungsdosis erreicht wird, die zur adäquaten Behandlung eines Tumors ausreichend ist.
Veltezumab	Humanisierter anti-CD-20-Antikörper
WHO	World health organization

Tabelle 8. Abkürzungsverzeichnis

#### 7.4 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens.....	17
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom Remissionsstatus nach Strahlentherapie.....	18
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve des ereignisfreien Überlebens.....	19
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit von der Strahlendosis.....	20

#### 7.5 **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Patienteneigenschaften.....	12
Tabelle 2: Therapieeigenschaften.....	13/14
Tabelle 3. Charakteristika der Patienten mit Rezidiv.....	23
Tabelle 4. Akute Toxizität.....	24
Tabelle: 5: Langzeittoxizität.....	25
Tabelle 6: AnnArbor-Klassifikation.....	44
Tabelle 7: ECOG-Performance Status.....	45
Tabelle 8: Abkürzungsverzeichnis.....	45/46

## 8 Literaturverzeichnis

1. Anacak Y, Miller RC, Constantinou N, Mamusa AM, Epelbaum R, Li Y, Caldusch AL, Kowalczyk A, Weber DC, Kadish SP, Bese N, Poortmans P, Kamer S, Ozsahin M. Primary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the salivary glands: a multicenter Rare Cancer Network study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jan 1;82(1):315-20
2. Arcaini L, Lucioni M, Boveri E, Paulli M. Nodal marginal zone lymphoma: current knowledge and future directions of an heterogeneous disease. *Eur J Haematol.* 2009 Sep;83(3):165-74.
3. Arcaini L, Paulli M, Burcheri S, Rossi A, Spina M, Passamonti F, Lucioni M, Motta T, Canzonieri V, Montanari M, Bonoldi E, Gallamini A, Uziel L, Crugnola M, Ramponi A, Montanari F, Pascutto C, Morra E, Lazzarino M; Intergruppo Italiano Linfomi. Primary nodal marginal zone B-cell lymphoma: clinical features and prognostic assessment of a rare disease. *Br J Haematol.* 2007 Jan;136(2):301-4.
4. Avilés A, Nambo MJ, Neri N, Talavera A, Cleto S. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the stomach: results of a controlled clinical trial. *Med Oncol.* 2005;22(1):57-62.
5. Bhatia S, Paulino AC, Buatti JM, Mayr NA, Wen BC. Curative radiotherapy for primary orbital lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Nov 1;54(3):818-23.
6. Berger F, Felman P, Thieblemont C, Pradier T, Baseggio L, Bryon PA, Salles G, Callet-Bauchu E, Coiffier B. Non-MALT marginal zone B-cell lymphomas: a description of clinical presentation and outcome in 124 patients. *Blood.* 2000 Mar 15;95(6):1950-6.
7. Bessell EM, Henk JM, Wright JE, Whitelocke RA. Orbital and conjunctival lymphoma treatment and prognosis. *Radiother Oncol* 1988 Dec;13(4):237-44.
8. Bolek TW, Moyses HM, Marcus RB Jr, Gorden L 3rd, Maiese RL, Almasri NM, Mendenhall NP. Radiotherapy in the management of orbital lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999 Apr 1;44(1):31-6.
9. Camacho FI, Algara P, Mollejo M, García JF, Montalbán C, Martínez N, Sánchez-Beato M, Piris MA. Nodal marginal zone lymphoma: a heterogeneous tumor: a

## Literaturverzeichnis

- comprehensive analysis of a series of 27 cases. *Am J Surg Pathol*. 2003 Jun;27(6):762-71.
10. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res*. 1971 Nov;31(11):1860-1.
  11. Chao CK, Lin HS, Devineni VR, Smith M. Radiation therapy for primary orbital lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Feb 15;31(4):929-34.
  12. De Cicco L, Cella L, Liuzzi R, Solla R, Farella A, Punzo G, Tranfa F, Strianese D, Conson M, Bonavolontà G, Salvatore M, Pacelli R. Radiation therapy in primary orbital lymphoma: a single institution retrospective analysis. *Radiat Oncol*. 2009 Dec 7;4:60.
  13. Collina F, De Chiara A, De Renzo A, De Rosa G, Botti G, Franco R. Chlamydia psittaci in ocular adnexa MALT lymphoma: a possible role in lymphomagenesis and a different geographical distribution. *Infect Agent Cancer*. 2012 Apr 2;7:8.
  14. Esik O, Ikeda H, Mukai K, Kaneko A. A retrospective analysis of different modalities for treatment of primary orbital non-Hodgkin's lymphomas. *Radiother Oncol*. 1996 Jan;38(1):13-8.
  15. Ferreri AJ, Guidoboni M, Ponzoni M, De Conciliis C, Dell'Oro S, Fleischhauer K, Caggiari L, Lettini AA, Dal Cin E, Ieri R, Freschi M, Villa E, Boiocchi M, Dolcetti R. Evidence for an association between Chlamydia psittaci and ocular adnexal lymphomas. *J Natl Cancer Inst*. 2004 Apr 21;96(8):586-94.
  16. Ferreri, Zucca. Marginal zone lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007 Sep;63(3):245-56.
  17. Fung CY, Tarbell NJ, Lucarelli MJ, Goldberg SI, Linggood RM, Harris NL, Ferry JA. Ocular adnexal lymphoma: clinical behavior of distinct World Health Organization classification subtypes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Dec 1;57(5):1382-91.
  18. 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 Aug 15;116(16):3815-24.
  19. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, Gatter KC, et al. A revised European-American classification of

- lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994 Sep 1;84(5):1361-92.
20. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J. Lymphoma classification--from controversy to consensus: the R.E.A.L. and WHO Classification of lymphoid neoplasms. *Ann Oncol.* 2000;11 Suppl 1:3-10.
21. Hasegawa M, Kojima M, Shioya M, Tamaki Y, Saitoh J, Sakurai H, Kitamoto Y, Suzuki Y, Niibe H, Nakano T. Treatment results of radiotherapy for malignant lymphoma of the orbit and histopathologic review according to the WHO classification. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Sep 1;57(1):172-6.
22. Hitchcock S, Ng AK, Fisher DC, Silver B, Bernardo MP, Dorfman DM, Mauch PM. Treatment outcome of mucosa-associated lymphoid tissue/marginal zone non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Mar 15;52(4):1058-66.
23. Hyjek E, Isaacson PG. Primary B cell lymphoma of the thyroid and its relationship to Hashimoto's thyroiditis. *Hum Pathol* 1988 Nov;19(11):1315-26.
24. Isaacson P, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer.* 1983 Oct 15;52(8):1410-6.
25. Isaacson PG. Extranodal lymphomas: the MALT concept. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1992;76:14-23.
26. Isobe K, Kagami Y, Higuchi K, Kodaira T, Hasegawa M, Shikama N, Nakazawa M, Fukuda I, Nihei K, Ito K, Teshima T, Matsuno Y, Oguchi M; Japan Radiation Oncology Group. A multicenter phase II study of local radiation therapy for stage IEA mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: a preliminary report from the Japan Radiation Oncology Group (JAROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Nov 15;69(4):1181-6
27. Kaplan EL, Meier P Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat assoc.* 1958, 53: 457-481
28. Kneschaurek P, Nüsslin F. Teletherapie: Bestrahlungseinrichtungen und -techniken. In: Radioonkologie Band I In: Bamberg M, Molls M, Sack H (Hrsg.), Radioonkologie: Band I: Grundlagen, 1. Auflage, W. Zuckschwerdt Verlag München 2003; 23-34

29. 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 Jul;100(1):86-92.
30. Marasca R, Vaccari P, Luppi M, Zucchini P, Castelli I, Barozzi P, Cuoghi A, Torelli G. Immunoglobulin gene mutations and frequent use of VH1-69 and VH4-34 segments in hepatitis C virus-positive and hepatitis C virus-negative nodal marginal zone B-cell lymphoma. *Am J Pathol*. 2001 Jul;159(1):253-61.
31. Martinet S, Ozsahin M, Belkacémi Y, Landmann C, Poortmans P, Oehlere C, Scandolaro L, Krenkli M, Maingon P, Miralbell R, Studer G, Chauvet B, Marnitz S, Zouhair A, Mirimanoff RO. Outcome and prognostic factors in orbital lymphoma: a Rare Cancer Network study on 90 consecutive patients treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Mar 15;55(4):892-8.
32. Minehan KJ, Martenson JA Jr, Garrity JA, Kurtin PJ, Banks PM, Chen MG, Earle JD. Local control and complications after radiation therapy for primary orbital lymphoma: a case for low-dose treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991 Apr;20(4):791-6.
33. Mollejo M, Camacho FI, Algara P, Ruiz-Ballesteros E, García JF, Piris MA. Nodal and splenic marginal zone B cell lymphomas. *Hematol Oncol*. 2005 Sep-Dec;23(3-4):108-18.
34. Morschhauser F, Leonard JP, Fayad L, Coiffier B, Petillon MO, Coleman M, Schuster SJ, Dyer MJ, Horne H, Teoh N, Wegener WA, Goldenberg DM. Humanized Anti-CD20 Antibody, veltuzumab, in refractory / recurrent non-Hodgkin's lymphoma: phase I / II results. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 10;27(20):3346-53.
35. Nam H, Ahn YC, Kim YD, Ko Y, Kim WS. Prognostic significance of anatomic subsites: results of radiation therapy for 66 patients with localized orbital marginal zone B cell lymphoma. *Radiother Oncol*. 2009 Feb;90(2):236-41.
36. Nathwani BN, Anderson JR, Armitage JO, Cavalli F, Diebold J, Drachenberg MR, Harris NL, MacLennan KA, Müller-Hermelink HK, Ullrich FA, Weisenburger DD. Marginal zone B-cell lymphoma: A clinical comparison of nodal and mucosa-associated lymphoid tissue types. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol*. 1999 Aug;17(8):2486-92.
37. Oh SY, Kim WS, Kim SJ, Kim JS, Kim SH, Lee DH, Won JH, Hwang IG, Kim MK, Lee SI, Kim JG, Yang DH, Kang HJ, Choi CW, Park J, Choi YJ, Kim HJ, Kwon JH, Suh C, Kim HJ. Relapsed or refractory nongastric marginal zone B-cell lymphoma:



- multicenter retrospective analysis of 92 cases. *Am J Hematol.* 2009 Dec;84(12):826-9.
38. Oh SY, Suh C. Non-gastric marginal zone B-cell lymphoma in Korea: clinical features, treatment, and prognostic factors. *Korean J Intern Med.* 2010 Sep;25(3):227-36.
39. Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982 Dec;5(6):649-55.
40. Pelloski CE, Wilder RB, Ha CS, Hess MA, Cabanillas FF, Cox JD. Clinical stage IEA-IIIEA orbital lymphomas: outcomes in the era of modern staging and treatment. *Radiother Oncol.* 2001 May;59(2):145-51.
41. Peto R, Peto J. Asymptotically efficient rank invariant test procedures. *J Roy Statist Soc.* 1972;135(2):185-207.
42. Pfeffer MR, Rabin T, Tsvang L, Goffman J, Rosen N, Symon Z. Orbital lymphoma: is it necessary to treat the entire orbit? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Oct 1;60(2):527-30.
43. Raderer M, Paul de Boer. Role of chemotherapy in gastric MALT lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma and other lymphomas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010 Feb;24(1):19-26.
44. Richter J. Teletherapie: Zielvolumenkonzepte, Dosisspezifikation, Bestrahlungsplanungssysteme. In: *Radioonkologie Band I* In: Bamberg M, Molls M, Sack H (Hrsg.), *Radioonkologie: Band I: Grundlagen*, 1. Auflage, W. Zuckschwerdt Verlag München 2003; 130-9
45. Roggero E, Zucca E, Mainetti C, Bertoni F, Valsangiacomo C, Pedrinis E, Borisch B, Piffaretti JC, Cavalli F, Isaacson PG. Eradication of *Borrelia burgdorferi* infection in primary marginal zone B-cell lymphoma of the skin. *Hum Pathol.* 2000 Feb;31(2):263-8.
46. Sagaert X, Tousseyn T. Marginal zone B-cell lymphomas. *Discov Med.* 2010 Jul;10(50):79-86.
47. Schechter NR, Yahalom J. Low-grade MALT lymphoma of the stomach: a review of treatment options. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Mar 15;46(5):1093-103.
48. Sheibani K, Sohn CC, Burke JS, Winberg CD, Wu AM, Rappaport H. Monocytoid B-cell lymphoma. A novel B-cell neoplasm. *Am. J. Pathol.* 1986 Aug;124(2):310-8.

## Literaturverzeichnis

49. Smitt MC, Donaldson SS. Radiotherapy is successful treatment for orbital lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993 Apr 30;26(1):59-66.
50. Son SH, Choi BO, Kim GW, Yang SW, Hong YS, Choi IB, Kim YS. Primary radiation therapy in patients with localized orbital marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT Lymphoma). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 May 1;77(1):86-91.
51. Stafford SL, Kozelsky TF, Garrity JA, Kurtin PJ, Leavitt JA, Martenson JA, Habermann TM. Orbital lymphoma: radiotherapy outcome and complications. *Radiother Oncol.* 2001 May;59(2):139-44.
52. Stuschke M, Budach W, Nüsslin F. Praktische Aspekte der Bestrahlungsplanung. In: *Radioonkologie Band I* In: Bamberg M, Molls M, Sack H (Hrsg.), *Radioonkologie: Band I: Grundlagen*, 1. Auflage, W. Zuckschwerdt Verlag München 2003; 157-175
53. Thieblemont C, Berger F, Coiffier B. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *Curr Opin Oncol.* 1995 Sep;7(5):415-20.
54. Thieblemont C, Bastion Y, Berger F, Rieux C, Salles G, Dumontet C, Felman P, Coiffier B. Mucosa-associated lymphoid tissue gastrointestinal and nongastrointestinal lymphoma behavior: analysis of 108 patients. *J Clin Oncol.* 1997 Apr;15(4):1624-30.
55. Thieblemont C, Berger F, Dumontet C, Moullet I, Bouafia F, Felman P, Salles G, Coiffier B. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 158 patients analyzed. *Blood.* 2000 Feb 1;95(3):802-6.
56. Thieblemont. Non-MALT MZL. *Ann Oncol* 2008 Jun;19 Suppl 4:iv70-3
57. Tomita N, Kodaira T, Tachibana H, Nakamura T, Mizoguchi N, Takada A. Favorable outcomes of radiotherapy for early-stage mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Radiother Oncol.* 2009 Feb;90(2):231-5.
58. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, Bezjak A, Wells W, Hodgson DC, Crump M. Stage I and II MALT lymphoma: results of treatment with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Aug 1;50(5):1258-64.
59. 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 Nov 15;21(22):4157-64.

60. Uno T, Isobe K, Shikama N, Nishikawa A, Oguchi M, Ueno N, Itami J, Ohnishi H, Mikata A, Ito H. Radiotherapy for extranodal, marginal zone, B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue originating in the ocular adnexa: a multiinstitutional, retrospective review of 50 patients. *Cancer*. 2003 Aug 15;98(4):865-71.
61. Vallisa D, Bernuzzi P, Arcaini L, Sacchi S, Callea V, Marasca R, Lazzaro A, Trabacchi E, Anselmi E, Arcari AL, Moroni C, Bertè R, Lazzarino M, Cavanna L. Role of anti-hepatitis C virus (HCV) treatment in HCV-related, low-grade, B-cell, non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter Italian experience. *J Clin Oncol*. 2005 Jan 20;23(3):468-73.
62. Vrieling C, de Jong D, Boot H, de Boer JP, Wegman F, Aleman BM. Long-term results of stomach-conserving therapy in gastric MALT lymphoma. *Radiother Oncol*. 2008 Jun;87(3):405-11.
63. Willich NA, Reinartz G, Horst EJ, Delker G, Reers B, Hiddemann W, Tiemann M, Parwaresch R, Grothaus-Pinke B, Kocik J, Koch P. Operative and conservative management of primary gastric lymphoma: interim results of a German multicenter study. *Int J Oncol Biol Phys*. 2000 Mar 1;46(4):895-901.
64. Wöhrer S, Troch M, Raderer M. Therapy of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Expert Opin Pharmacother*. 2007 Jun;8(9):1263-73.
65. Wotherspoon AC. Gastric MALT lymphoma and *Helicobacter pylori*. *Yale J Biol Med*. 1996 Jan-Feb;69(1):61-8.
66. Yadav BS, Sharma SC. Orbital lymphoma: role of radiation. *Indian J Ophthalmol*. 2009 Mar-Apr;57(2):91-7.
67. Yamashita H, Nakagawa K, Asari T, Murakami N, Igaki H, Ohtomo K. Radiotherapy for 41 patients with stages I and II MALT lymphoma: a retrospective study. *Radiother Oncol*. 2008 Jun;87(3):412-7.
68. Zhou P, Ng AK, Silver B, Li S, Hua L, Mauch PM. Radiation therapy for orbital lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Nov 1;63(3):866-71.
69. Zucca E, Conconi A, Pedrinis E, Cortelazzo S, Motta T, Gospodarowicz MK, Patterson BJ, Ferreri AJ, Ponzoni M, Devizzi L, Giardini R, Pinotti G, Capella C, Zinzani PL, Pileri S, López-Guillermo A, Campo E, Ambrosetti A, Baldini L, Cavalli F; International Extranodal Lymphoma Study Group. Nongastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood*. 2003 Apr 1;101(7):2489-95.

## Literaturverzeichnis

70. Zucca E, Bertoni A, Cavalli F. Management of non-Hodgkin lymphoma arising at extranodal sites. *Ther Umsch.* 2010 Oct;67(10):517-25.
71. Zucca E, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010 May;21 Suppl 5:v175-6.
72. Zuckerman E, Zuckerman T, Levine AM, Douer D, Gutekunst K, Mizokami M, Qian DG, Velankar M, Nathwani BN, Fong TL. Hepatitis C virus infection in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Ann Intern Med.* 1997 Sep 15;127(6):423-8

## 9 Lebenslauf

### Persönliche Daten

- Name: Kristin Deinbeck
- Geburtsdatum/-ort: 30.10.1985 in München
- Anschrift: Marienstraße 26, 36039 Fulda
- Telefon: 0176/21319876
- Email: Kristin.Deinbeck@gmx.net

### Ausbildung

- 10/2007 – 11/2011: Studium der Humanmedizin an der Technischen Universität München, Klinischer Studienabschnitt  
Ablegen des zweiten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung, Note: 1,5
- 10/2005 – 09/2007: Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München, Vorklinischer Studienabschnitt  
Ablegen des ersten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung, Note: 2,0
- 09/1996 – 06/2005: Ruperti-Gymnasium Mühldorf am Inn, Abschluss mit der Note 1,6, Leistungskurse: Englisch, Französisch
- 08/2002 – 12/2002: Schüleraustausch mit dem Colegio Alemán Juan Gutenberg, Mar del Plata, Argentinien

### Studienbegleitende Praktika und Nebenjobs

- 08/2010 - 07/2011: Praktisches Jahr  
Chirurgie: Queen Elizabeth Hospital Birmingham, UK  
Innere: Klinikum Freising  
Gynäkologie: Kreisklinik Ebersberg
- 02/2010: Famulatur in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Klinikum rechts der Isar, München
- 08/2009: Famulatur in der Anästhesie, Frauenklinik Dr. Geisenhofer, München
- 02/2009: Famulatur in der Gynäkologie und Geburtshilfe, Klinikum rechts der Isar, München
- 03/2008 : Famulatur in der Inneren Medizin, Klinik Augustinum, München
- 02/2008 – 08/2010: Studentische Hilfskraft als Pflegekraft im Aufwachraum der Orthopädischen Chirurgie München (OCM)

### Berufliche Tätigkeit

- seit 05/2012: Assistenzärztin in der Frauenklinik am Städtischen Klinikum Fulda

## **10 Publikation**

Deinbeck K, Geinitz H, Haller B, Fakhrian K. Radiotherapy in marginal zone lymphoma.

Radiat Oncol. 2013 Jan 2;8:2.

### **11 Danksagung**

Hiermit möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Michael Molls dafür danken, dass er mir die Möglichkeit gegeben hat an seiner Klinik diese Doktorarbeit durchzuführen.

Herrn Prof. Dr. med. Hans Geinitz danke ich herzlich für die Themenstellung, die kompetente Betreuung, sein stets offenes Ohr für alle Fragen, die uns während der Datenerhebung beschäftigt haben und seine Mühen beim Korrekturlesen.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Khashayar Fakhrian, der mir fachlich mit Rat und Tat zur Seite stand und mir durch seine Art immer wieder neue Motivation geben konnte.

Außerdem gebührt mein Dank Herrn Bernhard Haller, der mir die Welt der Statistik etwas näher gebracht hat.

Weiter möchte ich meinen Dank den Sekretärinnen und Mitarbeitern der Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie am Klinikum rechts der Isar aussprechen, die mir sehr hilfsbereit begegnet sind.

Zu guter Letzt gebührt mein besonderer Dank meinen Eltern und meiner Schwester, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglicht haben und auf deren Unterstützung und Rat ich immer zählen kann.