

Aus der Klinik für Hämatologie und Medizinische Onkologie

(Prof. Dr. med. L. Trümper)

Der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Zur Rezidivbehandlung aggressiver B-Zell-Lymphome: Einfluss einer Strahlentherapie auf das Gesamtüberleben sowie auf das rezidiv- bzw. progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit von einer Erstlinientherapie mit und ohne Gabe des monoklonalen Antikörpers Rituximab

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Lara Börger

aus

Bremen

Göttingen 2018

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Zur Rezidivbehandlung aggressiver B-Zell-Lymphome: Einfluss einer Strahlentherapie auf das Gesamtüberleben sowie auf das rezidiv- bzw. progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit von einer Erstlinientherapie mit und ohne Gabe des monoklonalen Antikörpers Rituximab" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....

(Unterschrift)

Dekan:	Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer
Referent/in:	Prof. Dr. med. G. Wulf
Ko-Referent/in:	PD Dr. med. Carsten-Oliver Sahlmann
Drittreferent/in:	Prof. Dr. med. Martin Oppermann
Datum der mündlichen Prüfung:	11.06.2019

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom und follikuläres Lymphom Grad 3b .	2
1.2	Initiale Standardtherapie aggressiver NHL.....	2
1.3	Rezidivbehandlung aggressiver NHL	4
1.4	Rituximab	5
1.5	Strahlentherapie maligner Lymphome.....	6
1.6	Zielsetzung und Fragestellung	7
2	Patienten, Material und Methoden.....	8
2.1	Design der Analyse	8
2.2	Patienten	8
2.3	Patienteneinteilung in Vergleichsgruppen	11
2.4	Statistische Methoden.....	14
3	Ergebnisse	15
3.1	Patientencharakteristik	15
3.1.1	Analyse der Alters- und Geschlechtsverteilung.....	15
	Stadium nach Ann Arbor	18
3.1.2	Zeitraum bis zum Rezidiv nach Erstdiagnose	18
3.1.3	Bulk und ECOG zum Zeitpunkt des Rezidivs	19
3.2	Charakteristika der Radiatio	20
3.3	Therapieergebnis, Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben nach Primärtherapie und Rezidivbehandlung von Patienten mit und ohne Rituximab in der initialen Therapie sowie mit bzw. ohne Radiatio in der Rezidivbehandlung.....	24
3.3.1	Nach Primärtherapie	24
3.3.2	Nach Rezidivbehandlung	28
3.4	Therapieergebnis, Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von der Indikationsstellung für die Strahlentherapie	33
3.4.1	Patientencharakteristik.....	33
3.4.2	Therapieergebnis, Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben nach Rezidivbehandlung	35
3.5	Klinisches Ansprechen, Symptomkontrolle und Nebenwirkungen der Bestrahlung	38

3.6	Cerebraler Befall bei Rezidiv. Auswirkung auf Therapieergebnis, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben	40
3.7	Therapieergebnis, Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben nach Rezidivbehandlung in Abhängigkeit von der Gabe von Rituximab in der Rezidivbehandlung.....	43
3.8	Allogene Stammzelltransplantation als Konzept der Rezidivbehandlung ...	47
4	Diskussion	50
4.1	Therapieergebnis, Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben nach Primärtherapie und Rezidivbehandlung von Patienten mit und ohne Rituximab in der initialen Therapie sowie mit bzw. ohne Radiatio in der Rezidivbehandlung.....	50
4.2	Therapieergebnis, Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von der Indikationsstellung für die Strahlentherapie	53
4.3	Klinisches Ansprechen, Symptomkontrolle und Nebenwirkungen der Bestrahlung	55
4.4	Cerebraler Befall bei Rezidiv. Auswirkung auf Therapieergebnis, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben	56
4.5	Therapieergebnis, Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben nach Rezidivbehandlung in Abhängigkeit von der Gabe von Rituximab in der Erstlinientherapie bzw. in der Rezidivbehandlung.....	58
4.5.1	Rituximab innerhalb der Erstlinientherapie.....	58
4.5.2	Rituximab in der Rezidivbehandlung.....	59
4.6	Allogene Stammzelltransplantation als Rezidivbehandlungskonzept.....	60
4.7	Limitationen und methodische Einschränkungen	62
5	Ausblick	63
6	Zusammenfassung.....	65
7	Literaturverzeichnis	66

Abkürzungsverzeichnis

ACVBP	Chemotherapie mit Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vindesin, Bleomycin und Prednisolon
Allo	Patienten mit allogener Stammzelltransplantation in Rezidivbehandlung
AZ	Allgemeinzustand
BB	Blutbild
BCL-2-Inhibitor	<i>B-cell lymphoma-2-Inhibitor</i>
BEAM	Chemotherapie mit Carmustin, Etoposid, AraC und Melphalan
Bulk	Lymphommasse > 7,5cm
Cerebral	Patienten mit cerebraler Manifestation bei Rezidiv
CHOP	Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon
CHOEP	Chemotherapie mit Etoposid, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon
CR	Komplette Remission
Cru	Komplette Remission nicht ausreichend belegbar
CTx	Chemotherapie
CTx/RTx _{syst}	Rezidiv nicht cerebral, systemische Therapie und Bestrahlung, dann cerebrales Rezidiv
E-Befall	Extranodalbefall
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>
ED	Erstdiagnose
Dexa-BEAM	Chemotherapie mit Dexamethason, Carmustin, Etoposid, Cytarabin und Melphalan
DHAP	Chemotherapie mit Dexamethason, Ara-C und Cisplatin
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
DSHNHL	Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome
DLI	<i>donor lymphocyte infusion/Spenderlymphozyteninfusion</i>
FBC12 Schema	Chemotherapie mit Fludarabin, Busulfan und Cyclophosphamid
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GELA	<i>Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte</i>
GvHD	<i>Graft-versus-Host-Disease/Spender-gegen-Empfänger-Reaktion</i>
Gy	Gray
FDG-PET/CT	18F-Fluorodeoxyglukose-Positronenemissionstomographie/ Computertomographie-Untersuchung
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
ICE	Chemotherapie mit Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid
IPI	<i>International Prognostic Index</i>

IRRsal+	Radiatio in der Rezidivbehandlung
IRRsal-	keine Radiatio in der Rezidivbehandlung
KM-Befall	Knochenmarkbeteiligung
LDH	Laktatdehydrogenase
LK	Lymphknoten
n. a.	nicht verfügbar
nAllo	Patienten ohne allogener Stammzelltransplantation in Rezidivbehandlung
<u>n</u> Cerebral	Patienten ohne cerebrale Manifestation bei Rezidiv
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
M	Mittelwert
m	männlich
MInT	MabThera International Trial
n	Anzahl Gruppenmitglieder
nAllo	Patienten ohne allogener Stammzelltransplantation in Rezidivbehandlung
p/p-Wert	Signifikanzwert
PD	Progrediente Erkrankung
PR	Partielle Remission
R	Rituximab
Rad _{Progress}	Bestrahlung bei Progress der Erkrankung
Rad _{Bulk,E-Befall,Restlymphom}	Bestrahlung bei initialen Bulk, Extranodalbefall oder Restlymphom
Rit _{ini} +	Rituximab in der initialen Therapie
Rit _{ini} -	kein Rituximab in der initialen Therapie
Rit _{sal} +	Rituximab in der Rezidivbehandlung
Rit _{sal} -	kein Rituximab in der Rezidivbehandlung
RTx	Strahlentherapie
RTx _{Cerebral}	Rezidiv cerebral, dann Strahlentherapie palliativ
SD	Stabile Erkrankung
Stadium nach AA	Stadium nach Ann Arbor
SZNSL	sekundäres ZNS-Lymphom
TBI	Ganzkörperbestrahlung
Tx	Stammzelltransplantation
w	weiblich
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

In den letzten zehn Jahren seit der Hinzunahme des monoklonalen Anti-CD20-Antikörpers Rituximab zu den verschiedenen vorher bestehenden Therapieregimen hat sich die Prognose für Patienten, die an einem hochmalignen B-Zell-Lymphom erkrankten, bemerkenswert verbessert mit einer hohen Rate von Kompletten Remissionen (CR) und längerem progressionsfreiem Überleben sowie Gesamtüberleben nach Therapie (Coiffier et al. 2002; Pfreundschuh et al. 2008).

Standard nach Behandlungsversagen war die Reinduktionschemotherapie mit folgender Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation (Philip et al. 1995). Seit der Einführung von Rituximab in die Erstlinienbehandlung ist das Vorgehen bei Therapieversagen bzw. im Rezidiv nicht definiert und ist aktuell Gegenstand vieler experimenteller und klinischer Arbeiten. Die meisten Rezidivbehandlungen wurden vor Beginn der Rituximab-Ära etabliert, und ihr Stellenwert ist in der heutigen Zeit, in der nahezu alle Patienten initial Rituximab erhalten, nicht mehr genau einzuordnen.

Die Strahlentherapie spielt bisher in der Behandlung aggressiver Lymphome eine eher untergeordnete Rolle. Ihr Stellenwert im Zeitalter der Immun-Chemotherapie ist bisher noch nicht ausreichend belegt (Held et al. 2012).

In Deutschland wird sie derzeit empfohlen bei Patienten, die bei Erstdiagnose einen Bulk, d. h. ein Lymphom mit einem Durchmesser von größer als 7,5 cm zeigen, oder die primär einen Extranodalbefall aufweisen (Dreyling et al. 2006). Der abschließende Beweis für die Wirksamkeit der Radiatio in diesem Zusammenhang steht allerdings noch aus und wird momentan im Rahmen der UNFOLDER-Studie von der Deutschen Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL) evaluiert. Eine erste Zwischenanalyse wies ein hochsignifikant besseres ereignisfreies Überleben der Patienten nach, die eine Bestrahlung von Bulk- oder extralymphatischen Manifestationen erhalten hatten, sodass die beiden Arme ohne Strahlentherapie vorzeitig geschlossen wurden (NCT00278408; erste Ergebnisse präsentiert bei der *American Society of Hematology* 2012).

Weiterhin kann eine lokalisierte Bestrahlung bei Vorliegen eines Restlymphoms nach Abschluss der Primärtherapie erfolgen, in palliativen Situationen oder im Notfall, wo große Tumormassen eine Symptomatik bewirken wie beispielsweise eine obere Einflusstauung. Als sogenanntes Bridging-Verfahren, um die Zeit bis zur eigentlichen kausalen Therapie zu überbrücken, kann ebenfalls eine Strahlentherapie durchgeführt werden (Ng und Mauch 2007; Friedberg 2011). Für eine Bestrahlung in den oben aufgeführten Situationen gibt es bisher jedoch keine Daten bzw. keine prospektiv randomisierten Studien, die die Wirksamkeit diesbezüglich belegen können.

In meiner Arbeit will ich überprüfen, welchen Wert eine Radiatio in der Rezidivbehandlung des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms bzw. des follikulären Lymphoms

Grad 3b hat, und stelle die Fragestellung in Abhängigkeit davon, ob initial Rituximab verabreicht worden ist oder nicht.

1.1 Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom und folliculäres Lymphom Grad 3b

Das diffus großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) ist mit etwa 30% der häufigste Subtyp unter den neu diagnostizierten Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL). Es zählt zu den aggressiven (hochmalignen) NHL, wobei es unter diesen sogar einen Anteil von 80% hat (Jaffe et al. 2001).

In den letzten Jahren hat sich immer deutlicher herausgestellt, dass das DLBCL eine sehr heterogene Gruppe von B-Zell-Lymphomen beinhaltet. Es existieren viele verschiedene histologische Subtypen und morphologische Varianten und eine Vielzahl an molekularen und genetischen Unterschieden innerhalb dieser Gruppe (Sehn et al. 2007). Möglicherweise ist unter anderem dieser Umstand eine Ursache dafür, dass das klinische Bild der Erkrankung, was die Ausprägung der Symptome betrifft, sowie das verschiedenartige Ansprechen der Therapie und die Ungleichheiten im Erkrankungsverlauf sich insgesamt als sehr uneinheitlich darstellen.

Klinisch zeigen sich bei den betroffenen Patienten rasch progrediente Lymphknotenschwellungen oder zunehmende extranodale Raumforderungen und allgemeine Tumorzeichen (Dreyling et al. 2006). Ein Alter größer als 60 Jahre zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, ein fortgeschrittenes Stadium III oder IV nach Ann Arbor, mehr als ein Extranodalbefall, eine hohe LDH (Laktatdehydrogenase) oder ein schlechter Allgemeinzustand (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG) größer 2) sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert (International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project 1993; Sehn et al. 2007). Zur Risikostratifizierung behält dabei der Standard *International Prognostic Index* (IPI) auch heute- seit der Einführung von Rituximab in der Erstlinientherapie- weiterhin seine Gültigkeit (Ziepert et al. 2010).

Das folliculäre Lymphom Grad 3b zeigt große Ähnlichkeit zum DLBCL und wird als einziges innerhalb der Gruppe der folliculären Lymphome als aggressives (hochmalignes) Lymphom angesehen und auch so behandelt (Campo et al. 2011).

1.2 Initiale Standardtherapie aggressiver NHL

Seit vielen Jahren ist die Therapie nach dem CHOP-Regime die Standardtherapie für aggressive Lymphome nach der Erstdiagnose. Dieses besteht aus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon (McKelvey et al. 1976). Bei Patienten der Altersgruppe kleiner 60 Jahre mit einer guten Prognose kann das Regime um den Topoisomerase-II-Hemmer Etoposid ergänzt werden (CHOEP) (Pfreundschuh et al. 2004).

Zwei unabhängige klinische Studien zeigten, dass die Zugabe von Rituximab zu CHOP zu einem signifikant längeren rezidivfreien Überleben und Gesamtüberleben bei älteren Patienten mit aggressiven Lymphomen führt (Pfreundschuh et al. 2008; Coiffier et al. 2010). Auch jüngere Patienten im Alter zwischen 18 und 60 Jahren mit einem niedrigen Risiko profitieren von Rituximab innerhalb der Primärtherapie (Pfreundschuh et al. 2011). Seit über 10 Jahren gehört der Anti-CD20-Antikörper Rituximab nun zur Standardtherapie hochmaligner Lymphome.

Neben Rituximab ist auch die Dosisdichte der Chemotherapie relevant, welche bei älteren Patienten im Intervall von 14 Tagen und bei jüngeren Niedrigrisiko-Patienten im Intervall von 21 Tagen verabreicht werden sollte. Behandelt wird in Deutschland aktuell in der Regel mit sechs Zyklen CHOP bzw. CHOEP bei jüngeren Patienten in einem Abstand von 14 bzw. 21 Tagen (CHOP-14/CHOEP-21) mit Unterstützung des Wachstumsfaktors G-CSF und acht Applikationen von Rituximab (Pfreundschuh et al. 2006; Pfreundschuh et al. 2008).

Für Patienten der Altersgruppe 18 bis 60 Jahre, die in der primären Therapie nach dem CHOP-Regime plus Rituximab behandelt wurden, lag in der Studie der *MabThera International Trial (MInT) Group* nach einem Beobachtungszeitraum von sechs Jahren das eventfreie Überleben bei 74,3% (Pfreundschuh et al. 2011). In der Altersgruppe zwischen 60 und 80 Jahren zeigte sich in einer Studie der *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte* ein 5-Jahres Eventfreies Überleben von 47% (Feugier et al. 2005).

Für jüngere Patienten mit einem hohen Risikoprofil führte Rituximab zwar zu einem verbesserten progressionsfreien Überleben, der Effekt auf die Gesamtüberlebenszeit konnte bisher jedoch noch nicht abschließend geklärt werden (Glass et al. 2006). Patienten dieser Kohorte sollten möglichst innerhalb von klinischen Studien behandelt werden, da derzeit noch keine allgemeine Empfehlung für eine Standardtherapie ausgesprochen werden kann (Dreyling et al. 2006). Der Versuch, im Rahmen der Mega CHOEP-Studie zur Verbesserung der Therapieergebnisse eine Dosisintensivierung und Dosisescalation mit Stammzellsupport durchzusetzen, führte zu keinem Behandlungsvorteil und war mit einer signifikant erhöhten Toxizität assoziiert (Schmitz et al. 2012).

Zusammenfassend kann man sagen, dass insbesondere in der Gruppe der jüngeren Hochrisiko-Patienten noch die optimale Behandlung gefunden werden muss und auch nach Einführung von Rituximab noch ein großer Anteil von Patienten im Verlauf nach der Primärtherapie ein Therapieversagen im Sinne eines primären Progresses bzw. Rezidivs erleidet.

Im Rahmen der UNFOLDER-21/14-Studie wird derzeit der Stellenwert einer Strahlentherapie in der Erstlinientherapie aggressiver Lymphome untersucht. Abschließende Ergebnisse wurden bisher nicht veröffentlicht. Insbesondere bei Patienten mit einem initialen Bulkumor ($\geq 7,5$ cm) und/oder Extranodalbefall wird der Bestrahlung als mögliche additive Therapie eine Bedeutung zugeschrieben (Held et al. 2014).

In einer retrospektiven Analyse von Murawski et al. hatte die Bestrahlung bei kraniofazialem Befall keinen Einfluss auf die Rate an sekundärem ZNS-Befall des Lymphoms (Murawski et al. 2014).

Der abschließende Beweis für die Wirksamkeit einer Strahlentherapie im Rahmen der Erstlinientherapie steht noch aus und wird in Studien kontrovers diskutiert, so dass die Strahlentherapie bislang nicht zur Standardtherapie des DLBCLs gehört (Miller et al. 1998; Horning et al. 2004; Reyes et al. 2005; Bonnet et al. 2007; Phan et al. 2010; Marcheselli et al. 2011).

1.3 Rezidivbehandlung aggressiver NHL

Im Falle eines Therapieversagens der initialen Therapie, d. h. Rezidiv nach Remissionserreichen bzw. Progress unter der initialen Therapie, werden als Standard für Patienten ohne schwerwiegende Komorbiditäten intensive Chemotherapieprotokolle, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation, empfohlen (Philip et al. 1995). Die am häufigsten genutzten Regime für die Rezidivchemotherapie sind DHAP (Dexamethason, Ara-C und Cisplatin) und ICE (Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid) sowie als Hochdosistherapie DEXA-BEAM (Dexamethason, Carmustin, Etoposid, Cytarabin und Melphalan) (Hagberg und Gisselbrecht 2006).

Eine Hinzunahme von Rituximab in die Rezidivbehandlung brachte bei der Patientengruppe ohne Rituximab in der initialen Therapie in verschiedenen Studien überzeugende Ergebnisse und hat sich somit als sinnvolle Ergänzung herausgestellt (Kewalramani et al. 2004; Mey et al. 2006a).

Der Stellenwert einer Retherapie mit Rituximab bei rezidivierendem oder therapieresistentem hochmalignem NHL ist aktuell noch nicht ausreichend geklärt, wird aber trotz schlechterer Wirksamkeit häufig angewendet (Martín et al. 2008; Borgerding et al. 2010).

Durch eine Rezidivchemotherapie mit R-ICE bzw. R-DHAP, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Carmustin, Etoposid, AraC und Melphalan (BEAM) und anschließender autologer Stammzelltransplantation, konnte in einer Studie von Gisselbrecht et al. eine 3-Jahre-ereignisfreie Überlebensrate von durchschnittlich 31%, eine 3-Jahre-progressionsfreie Überlebensrate von im Mittel 37% und eine 3-Jahre-Gesamtüberlebensrate von 49% erreicht werden (Gisselbrecht et al. 2010).

Ergebnisse der CORAL-Studie, die die Wirksamkeit verschiedener Rezidivbehandlungen miteinander verglich und die Rolle einer Erhaltungstherapie mit Rituximab nach autologer Stammzelltransplantation untersuchte, zeigten, dass Patienten, die refraktär zu rituximabhaltigen Therapieregimen reagierten, insgesamt eine schlechtere Prognose nach autologer Stammzelltransplantation haben (Hagberg und Gisselbrecht 2006).

Im Allgemeinen ist die Prognose nach R-CHOP-Therapieversagen ungünstig.

Eine 2015 veröffentlichte Studie von Van den Neste et al. analysierte Patienten der CORAL-Studie, bei denen eine Drittlinientherapie erforderlich wurde. Lediglich bei Patienten mit einem niedrigen IPI vor Beginn der Drittlinien-Rezidivbehandlung sowie einer guten Chemosensibilität auf das Drittlinientherapieregime wurden Hinweise geliefert, dass durch eine konsolidierende Stammzelltransplantation ein Langzeitüberleben erreicht werden kann (Van Den Neste et al. 2016).

Für die autologe Stammzelltransplantation konnte bei Patienten mit einem Rezidiv nach Rituximab enthaltender Primärtherapie eine Überlegenheit gegenüber anderen Rezidivbehandlungen nicht mehr nachgewiesen werden und muss in Frage gestellt werden (Visani et al. 2012). Für jüngere Patienten wird aktuell innerhalb einer klinischen Studie („Allo-hNHL (FluBuCy)“) der Deutschen Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome die Indikation für die allogene Stammzelltransplantation bei Rezidiv als Alternative zur autologen Transplantation geprüft.

Ältere, komorbide Patienten sind häufig nicht geeignet für eine Hochdosistherapie mit anschließender autologer oder allogener Stammzelltransplantation. Diese Patienten haben bei Auftreten eines Rezidivs eine schlechte Prognose mit einer sehr geringen Aussicht auf Heilung bzw. Kontrolle der Erkrankung (Hagemeister 2002). Die Rezidivbehandlung verfolgt im Fall der meisten Patienten dieser Gruppe einen palliativen Ansatz und besteht häufig aus einem Zytostatikum in Kombination mit Rituximab. Zu den in der Regel gut tolerierten Wirkstoffen gehören neben Rituximab auch Gemcitabin und Cytarabin (Friedberg 2011). Eine Monotherapie mit Lenalidomid, einem Medikament aus der Gruppe der Immunmodulatoren, wird innerhalb von Studien ebenfalls mit recht gutem Ergebnis in der Behandlung von rezidivierenden oder refraktären aggressiven NHL eingesetzt (Witzig et al. 2011). Des Weiteren werden derzeit die Möglichkeiten einer Rezidivbehandlung mit neueren monoklonalen Antikörpern evaluiert. Zugelassen ist diesbezüglich bisher nur Pixantron, ein Medikament aus der Gruppe der Anthracenedione, dessen Wirksamkeit jedoch kontrovers diskutiert wird.

Wie bereits erwähnt, kann in Zusammenhang mit der Rezidivbehandlung auch eine Strahlentherapie zur Verkleinerung symptomatischer Tumormassen genutzt werden, allerdings konnte ihre Bedeutung in dieser Situation bislang noch nicht durch richtungweisende Daten belegt werden.

1.4 Rituximab

Der biotechnologisch hergestellte monoklonale Antikörper Rituximab wird derzeit vor allem in der Therapie von malignen B-Zell-Lymphomen eingesetzt, spielt aber auch bei Autoimmunerkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis bei Versagen bzw. Unverträglichkeit der Basismedikamente und des TNF- α -Hemmers (Tumornekrosefaktor- α -Hemmer) eine wichtiger werdende Rolle (Keating 2010; Smolen et al. 2010).

Der Wirkstoff richtet sich gegen das Zelloberflächenmolekül CD20, das auf allen reifen B-Zellen sowie auf den meisten malignen B-Zellen exprimiert wird (Glennie et al.

2007). Die Hauptwirkweisen monoklonaler Antikörper bestehen in der antikörperabhängigen zellvermittelten Zytotoxizität, der komplementvermittelten Zytotoxizität und der direkten Zytotoxizität (Schroer 2012).

Die Therapie mit Rituximab wird mit einer Reihe von unerwünschten Nebenwirkungen in Verbindung gebracht: Bei etwa der Hälfte der Patienten kommt es zu milden bis hin zu moderaten Infusionsreaktionen, die vor allem während der ersten Applikation auftreten (Kimby 2005). Sie äußern sich unter anderem durch Fieber, Schüttelfrost, Dyspnoe und Hautausschläge und werden als Folge der massiven Ausschüttung von Zytokinen (*Cytokine-release syndrome*) verstanden. Außerdem besteht nach der Behandlung mit Rituximab ein potenziell erhöhtes Infektionsrisiko sowohl bakterieller als auch viraler Genese. Es sind durch Rituximab bedingte Neutropenien beobachtet worden, die sich noch bis zu einem Jahr nach Therapie manifestierten und mit einer höheren Rate an infektionsbedingten Komplikationen assoziiert sind. Nach autologer Stammzelltransplantation ist die Inzidenz erhöht (Lemieux et al. 2004; Nitta et al. 2007).

Einzelne Patienten erkrankten unter der Therapie an einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) (Carson et al. 2009). Langfristige Toxizität von Rituximab ist bisher nicht beobachtet worden (Kasi et al. 2012).

1.5 Strahlentherapie maligner Lymphome

In der Behandlung niedrigmaligner Lymphome nimmt die Bestrahlung einen wichtigen Platz ein: In den weniger fortgeschrittenen Stadien I und II nach Ann Arbor des indolenten folliculären Lymphoms (Grad 1 und 2) ist eine lokale Radiatio (*extended* oder *involved field*) die Standardtherapie und führt im Vergleich zu alternativen Strategien zu einem signifikant verbesserten krankheitsfreien Überleben sowie Gesamtüberleben nach Therapie, wobei sogar eine Heilung durch die Radiatio möglich ist (Pugh et al. 2010; Witzens-Harig et al. 2011).

Auch bei der Behandlung des MALT-Lymphoms (*mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma*) des Magens, welches zur Gruppe der Marginalzonenlymphome zählt, gilt die Bestrahlung insbesondere bei *Helicobacter pylori*-negativen Lymphomen in den frühen Stadien I und II derzeit als Standardtherapie (Fischbach et al. 2009). Studien zeigten, dass durch die alleinige lokale Strahlentherapie bei einer Ansprechrate von 100% in 96 % der Fälle eine komplette Remission erreicht werden konnte mit einem langzeitereignisfreien Überleben bei 87% der Patienten (Schechter et al. 1998; Vrieling et al. 2008).

Experimentelle Arbeiten *in vitro* belegen, dass Rituximab und eine Strahlentherapie synergistische Effekte haben: Die gleichzeitige Exposition von Rituximab und Bestrahlung führte zu einer erhöhten Apoptoserate sowie zu einem verzögerten Zellwachstum, indem in die Expression von Proteinen, die am programmierten Zelltod bzw. am Zellzyklus beteiligt sind, eingegriffen wird (Skvortsova et al. 2006). Beispielsweise wird die Expression von c-myc und bcl-XL inhibiert. C-myc verstärkt die Expression anderer Gene und ist so entscheidend an der Kontrolle von apoptose-

und zellzyklusregulierenden Proteinen beteiligt, während bcl-XL das Überleben von Zellen fördert (Jazirehi et al. 2003; Jazirehi und Bonavida 2005; Skvortsova et al. 2005). Des Weiteren verändert Rituximab die Expression der Zellzyklus-regulierenden Proteine wie z. B. dem Tumorsuppressorgen p53 und p21/WAF1 (hemmt den Zellzyklusprogress), was zum durch die Radiatio induzierten Zelltod bzw. Wachstumsarrest beiträgt (Skvortsova et al. 2005). Außerdem bedingt die kombinierte Therapie durch Rituximab und Strahlentherapie bei den Zellen in Apoptose im Vergleich zu ausschließlich bestrahlten Zellen eine Zunahme der Spaltung von Poly(ADP-ribose)-Polymerase 1 (PARP-1, an der DNA-Reparatur beteiligt) durch Caspase 3 (Skvortsova et al. 2005; Skvortsova et al. 2006). Dieser Vorgang stellt einen physiologischen Zwischenschritt der Apoptose dar.

Wie bei jeder Therapie sind auch bei der Radiatio der Nutzen bzw. Gewinn gegenüber dem Ausmaß an unerwünschten Wirkungen abzuwägen. Früh- und Spätreaktionen, bedingt durch die Toxizität der Strahlung, limitieren die Dosisdichte und Intensität der Strahlentherapie und können langfristig gesundheitliche Probleme sowie eine Verminderung der Lebensqualität zur Folge haben (Bentzen 2006). Zu den kurzfristigen lokalen Reaktionen zählen beispielsweise Hautveränderungen, Entzündungen der Schleimhäute, Gewichtsverlust, Übelkeit und Erbrechen. Bei Mediastinalbestrahlung kann es im Verlauf zu nicht-infektiösen Entzündungen der Lunge und des Herzens im Sinne einer Strahlenpneumonitis oder einer Myo-/Perikarditis kommen. Als Folge einer Bestrahlung des Cerebrums können unter anderem Gedächtnisstörungen auftreten. Wichtige Langzeitkomplikationen sind Zweittumoren, Strikturen sowie chronische Gewebedefekte (Sauer 2010).

1.6 Zielsetzung und Fragestellung

Seit die Immunchemotherapie als Standarderstlinientherapie eingeführt wurde, hat sich die Situation beim rezidierten, therapierefraktären hochmalignen NHL verändert: Insgesamt ist der Anteil der Patienten mit Langzeitremissionen nach der Initialtherapie deutlich angestiegen. Der kleinere Teil der Patienten, die im Verlauf trotz initialer Behandlung mit Rituximab ein Rezidiv erleiden, zeigten häufig therapierefraktäre Lymphome. Bisher gibt es keine validen Daten, die den Wert der Strahlentherapie in diesem Zusammenhang dokumentieren.

Gegenstand meiner Dissertation ist es, anhand einer retrospektiven Analyse von Daten einer aus dem Universitätsklinikum Göttingen stammenden Patientenkohorte die Wirksamkeit einer Strahlentherapie im Rahmen der Rezidivtherapie von Patienten mit hochmalignen NHL zu dokumentieren. Diese Fragestellung untersuche ich mit besonderer Hinsicht darauf, ob Rituximab in der initialen Therapie enthalten war.

2 Patienten, Material und Methoden

2.1 Design der Analyse

Diese retrospektiv-deskriptive Analyse untersucht den Stellenwert einer Strahlentherapie innerhalb der Rezidivbehandlung von Patienten mit Rezidiv oder Progress eines hochmaligen NHLs. Die Daten wurden anonymisiert erhoben, eine Kontaktierung der Patienten oder der Behandler erfolgte nicht, ebenso wurde kein Einfluss auf die Therapie genommen. Die Richtlinien des Datenschutzes wurden eingehalten und das Vorhaben der örtlichen Ethikkommission angezeigt.

2.2 Patienten

Retrospektiv wurden Patienten mit den Diagnosen aggressives B-Zelllymphom, diffus großzelliges B-Zell Lymphom und folliculäres B-Zell Lymphom Grad 3B, die im Zeitraum vom 1988 bis Mai 2011 nach Therapieversagen der Erstlinienbehandlung in der Klinik für Hämatologie und Onkologie der Universitätsmedizin Göttingen behandelt wurden, anhand der ICD-10 Kodierung C85.x analysiert. Insgesamt wurden die Daten von 140 Patienten ermittelt.

Für die Datenerhebung wurden sowohl elektronisch verfügbare Arztbriefe, labordiagnostische Untersuchungen und bildgebende Diagnostik als auch die Krankenakten aus dem Archiv verwendet.

Sämtliche Daten gingen in eine Tabelle des MS-Excel-Tabellenkalkulationsprogramms (Microsoft GmbH, Unterschleißheim, Deutschland) ein.

Folgende Daten wurden erhoben und anonymisiert gespeichert:

- Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und zum Zeitpunkt des Rezidivs
- Geschlecht
- LDH zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und zum Zeitpunkt des Rezidivs
- Bulk (Lymphommasse > 7,5 cm) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und zum Zeitpunkt des Rezidivs

- ECOG-Performance-Status zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und zum Zeitpunkt des Rezidivs:

ECOG	Kriterien
0	Asymptomatisch, keine Einschränkung
1	Symptome, mäßige Einschränkung der Aktivität und Arbeitsfähigkeit, keine Bettlägerigkeit, in der Lage leichte Arbeiten/sitzende Tätigkeiten durchzuführen wie beispielsweise leichte Hausarbeit, Büroarbeiten
2	Arbeitsunfähigkeit, aber selbstständige Lebensführung noch möglich; Bettlägerigkeit < 50% des Tages
3	Selbstständige Versorgung nicht mehr möglich, kontinuierliche Pflege notwendig, Bettlägerigkeit > 50% des Tages
4	Bettlägerigkeit 100%, Selbstversorgung nicht möglich, rascher Krankheitsprogress
5	Tod

Tabelle 1: ECOG-Skala zur Einschätzung des Allgemeinzustandes und der Leistungsfähigkeit (Oken et al. 1982)

- Klinische Stadieneinteilung entsprechend Ann-Arbor-Klassifikation zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und zum Zeitpunkt des Rezidivs:

Stadium nach Ann Arbor	
I	Befall einer einzigen Lymphknotenregion oder eines einzigen lokalisierten extranodalen Herdes
II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen oder Vorliegen lokalisierter extranodaler Herde plus einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells
III	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen oder Befall von extralymphatischen Gewebe und Lymphknotenbefall auf beiden Seiten des Zwerchfells
IV	Disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknoten
	A keine Allgemeinsymptome
	B Vorliegen der B-Symptomatik
	E extranodaler Befall

Tabelle 2: Klinische Stadieneinteilung entsprechend Ann-Arbor-Klassifikation (Carbone et al. 1971)

- Extranodalbefall, Knochenmarkbefall zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und zum Zeitpunkt des Rezidivs
- B-Symptomatik (Fieber > 38 °C, Nachtschweiß, ungewollter Gewichtsverlust von mehr als 10% in sechs Monaten) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und zum Zeitpunkt des Rezidivs
- Cerebrale Beteiligung bei Erstdiagnose/bei Rezidiv
- Datum der Erstdiagnose, Datum des Rezidivs bzw. der Rezidive, Datum vom Beginn der Primärtherapie, Datum vom Beginn der Rezidivbehandlung(en), ggf. Datum vom Beginn der Radiatio, Datum des letzten Patientenkontaktes.
- Aus diesen Parametern ließen sich das Gesamtüberleben nach Beginn der Primärtherapie sowie nach Beginn der Rezidivbehandlung und das progressionsfreie Überleben nach Primärtherapie bzw. Rezidivbehandlung errechnen.
- Chemotherapieregime in der Primärtherapie sowie in der Rezidivbehandlung
- Ggf. Gabe von Rituximab in der Primärtherapie sowie in der Rezidivbehandlung
- Ggf. Erhalt einer autologen oder allogenen Stammzelltransplantation im Rahmen der Rezidivbehandlung
- Ggf. Erhalt einer Radiatio in der Primärtherapie sowie in der Rezidivbehandlung mit Dokumentation der Anzahl der Therapien vor Bestrahlung, der bestrahlten Regionen (wie viele Regionen sind vom Lymphom befallen, welche davon werden bestrahlt), des Zeitpunkts der Radiatio innerhalb der Therapie, der Strahlendosis und der Indikation für die Bestrahlung (initialer Bulk, Extranodalbefall, Restlymphom versus Progress der Erkrankung)
- Dokumentation der Rezidivregion nach Radiatio (innerhalb oder außerhalb des Strahlenfeldes)
- Remissionsstatus zur Zeit des letzten Patientenkontaktes (am Leben oder verstorben)

- Therapieergebnis nach primärer Therapie bzw. nach Rezidivbehandlung gemäß Einteilung des *International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas* aus dem Jahre 1999 (Tabelle 3) (Cheson et al. 1999):

Komplette Remission (CR)	Vollständige Rückbildung aller messbaren klinischen Befunde und aller Symptome, die mit der Erkrankung zusammenhängen
CR nicht hinreichend belegbar (Cru)	Die gleichen Kriterien wie bei CR müssen erfüllt sein, aber es darf einer der folgenden Punkte zutreffen: 1) Es besteht noch ein Lymphknoten, der größer als 1,5 cm ist, aber schon 75% seiner ursprünglichen Größe verloren hat. 2) Eine noch auffindbare Veränderung im Knochenmark (erhöhte Zellzahl oder vergrößerte Aggregate, aber ohne atypische Zellen)
Partielle Remission (PR)	Größenabnahme der sechs initial am schlimmsten befallenen Lymphknotenstationen sowie von Leber- oder Milzmanifestationen um mindestens 50%, wobei an keiner Lokalisation ein Progress feststellbar sein darf
Stabile Erkrankung (SD)	Bei einer stabilen Erkrankung ist die Größenabnahme der Tumormanifestation weniger als bei einer PR, d. h. weniger als 50%, aber es ist nirgendwo ein Progress aufzufinden
Progress der Erkrankung (PD)	Ein Progress von mehr als 50% der zuvor befallenen Tumormanifestationen oder das Auftreten einer neuen Läsion während oder am Ende der Therapie

Tabelle 3: Therapieergebnis gemäß Einteilung des *International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas* aus dem Jahre 1999 (Cheson et al. 1999)

2.3 Patienteneinteilung in Vergleichsgruppen

Es folgte eine Einteilung der Patienten in vier Vergleichsgruppen im Hinblick darauf, ob in ihrer Initialtherapie Rituximab enthalten war oder nicht, bzw. ob in die Rezidivbehandlung eine Radiatio integriert worden war oder nicht:

In der Untersuchungsgruppe IRR_{sal+}/Rit_{ini+} befinden sich die Patienten, die in der Behandlung nach Erstdiagnose den Anti-CD20-Antikörper Rituximab bekommen haben und in der Rezidivtherapie auf Grund unterschiedlicher Indikationen bestrahlt wurden (n=15). Patienten der Untersuchungsgruppe IRR_{sal+}/Rit_{ini-} erhielten ebenfalls innerhalb ihrer Rezidivbehandlung eine Radiatio und hatten kein Rituximab in ihrer initialen Therapie enthalten (n=30). Patienten der Gruppen IRR_{sal-}/Rit_{ini+} und IRR_{sal-}/Rit_{ini-} wurden im Rahmen der Rezidivbehandlung ohne eine Bestrahlung behandelt. Rezidive wurden mit Chemotherapie, Operation und ggf. autologer oder allogener Stammzelltransplantation therapiert. Bei Personen der Gruppe IRR_{sal-}/Rit_{ini+} war

Rituximab in der initialen Therapie enthalten (n=51), während Personen der Untersuchungsgruppe *IRR_{sal-}/Rit_{ini-}* ohne Rituximab in der primären Behandlung therapiert wurden (n=44).

Radiatio in der Rezidivbehandlung (IRRsal+)	Rituximab in der initialen Therapie (IRRsal+/Ritini+) n=15	Rituximab in der Rezidivbehandlung (Ritsal+) n=5
		Kein Rituximab in der Rezidivbehandlung (Ritsal-) n=10
	Kein Rituximab in der initialen Therapie (IRRsal+/Ritini-) n=30	Rituximab in der Rezidivbehandlung (Ritsal+) n=11
		Kein Rituximab in der Rezidivbehandlung (Ritsal-) n=19
Keine Radiatio in der Rezidivtherapie (IRRsal-)	Rituximab in der initialen Therapie (IRRsal-/Ritini+) n=51	Rituximab in der Rezidivbehandlung (Ritsal+) n=33
		Kein Rituximab in der Rezidivbehandlung (Ritsal-) n=18
	Kein Rituximab in der initialen Therapie (IRRsal-/Ritini-) n=44	Rituximab in der Rezidivbehandlung (Ritsal+) n=30
		Kein Rituximab in der Rezidivbehandlung (Ritsal-) n=14

Tabelle 4: Patienteneinteilung in Vergleichsgruppen (IRRsal+: Radiatio in der Rezidivbehandlung; IRRsal-: keine Radiatio in der Rezidivbehandlung; Ritini+: Rituximab in der initialen Therapie; Ritini-: kein Rituximab in der initialen Therapie; Ritsal+: Rituximab in der Rezidivbehandlung; Ritsal-: kein Rituximab in der Rezidivbehandlung)

Zur Untersuchung des Effekts einer erneuten Therapie mit Rituximab in der Rezidivbehandlung unterteilte ich die oben genannten Gruppen noch einmal in die Patienten, die bei Rezidiv mit Rituximab behandelt wurden (jeweils *Rit_{sal+}*) und in die Patienten, die bei Rezidiv kein Rituximab erhielten (jeweils *Rit_{sal-}*).

Des Weiteren wurden die 45 Patienten, die innerhalb ihrer Rezidivbehandlung eine Bestrahlung erhalten haben, je nach Indikation noch einmal in zwei Gruppen aufgeteilt. Dies diente der Untersuchung der Fragestellung, ob in Abhängigkeit von der Indikationsstellung der Einsatz der Strahlentherapie zu einem unterschiedlichen Ergebnis in Bezug auf das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben führte (Tabelle 5).

Rad_{Progress} (n=29)	Progress der Lymphome
Rad_{Bulk,E-Befall,Restlymphom} (n=16)	Bulk, Extranodalbefall oder Restlymphom nach Therapieabschluss

Tabelle 5: Einteilung in zwei Untersuchungsgruppen in Abhängigkeit von der Indikationsstellung (Rad_{Progress}: Bestrahlung bei Progress der Erkrankung; Rad_{Bulk,E-Befall,Restlymphom}: Bestrahlung bei initialen Bulk, Extranodalbefall oder Restlymphom)

Um herauszufinden, ob das Therapieergebnis (i. e. das ereignisfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben) von einer cerebralen Beteiligung bei Rezidiv beeinflusst wurde, unterteilte ich die 45 Patienten, die innerhalb der Rezidivbehandlung bestrahlt wurden, in Patienten mit Cerebralbefall (n=11) und ohne Cerebralbefall (n=34) bei Rezidiv (Tabelle 6). Weiterhin unterschied ich die Patienten mit Cerebralbefall in diejenigen, die ein cerebrales Rezidiv bekamen und in palliativer Intention bestrahlt wurden (*RTx_{Cerebral}*, n=5) und in diejenigen, deren erste/s Rezidiv/e sich zunächst außerhalb des Cerebrums befand/en und die dann nach systemischer Therapie und Radiatio einen Cerebralbefall zeigten (*CTx/RTx_{syst}*, n=5). Eine Patientin war keiner dieser Untergruppen zuordbar (*Sonderfall*): Ihr erstes Rezidiv war außerhalb des Cerebrums lokalisiert. Nach einer Chemotherapie entwickelte sie einen Cerebralbefall, der daraufhin bestrahlt wurde.

	Rezidiv cerebral, dann Bestrahlung palliativ RTx _{Cerebral} (n=5)
Cerebralbefall bei Rezidiv Cerebral (n=11)	Rezidiv nicht cerebral, systemische Therapie und Bestrahlung, dann cerebrales Rezidiv CTx/RTx _{syst} (n=5)
	Rezidiv außerhalb des Cerebrums, nach systemischer Therapie Rezidiv cerebral, dann Bestrahlung Sonderfall (n=1)
<u>Kein</u> Cerebralbefall bei Rezidiv <u>n</u>Cerebral (n=34)	(keine Untergruppen)

Tabelle 6: Einteilung in zwei Gruppen sowie drei Untergruppen in Abhängigkeit von einer cerebralen Beteiligung bei Rezidiv und dem Verlauf der Behandlung im Falle eines Cerebralbefalls (Cerebral: Cerebralbefall bei Rezidiv; nCerebral: Kein Cerebralbefall bei Rezidiv; RTx_{Cerebral}: Rezidiv cerebral, dann Bestrahlung palliativ; CTx/RTx_{syst}: Rezidiv nicht cerebral, systemische Therapie und Bestrahlung, dann cerebrales Rezidiv; Sonderfall: Rezidiv außerhalb des Cerebrums, nach systemischer Therapie Rezidiv cerebral, dann Bestrahlung;)

Um die Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation als Salvagetherapie von den Patienten ohne eine allogene Transplantation getrennt voneinander zu analysieren, teilte ich die bestrahlten Patienten abschließend in die wie in Tabelle 7 dargestellten Gruppen auf.

Patienten mit allogener Tx in Rezidivbehandlung	Allo (n=9)
Patienten ohne allogene Tx in Rezidivbehandlung	nAllo (n=36)

Tabelle 7: Einteilung der Patienten in zwei Gruppen je nach allogener Stammzelltransplantation bei Rezidiv (Tx= Stammzelltransplantation)

2.4 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der Parameter erfolgte mit *Excel 2003*, den Statistikprogrammen *Statistika* (Version 10) und *SPSS* (Version 21.0). Das Signifikanzniveau ist für alle Analysen mit $p < 0,05$ definiert. Die grafische Darstellung erfolgte mit *Excel* und den Modulen *Matplotlib* (Version 1.4) und *Lifelines* (Version 0.7) für die Programmiersprache *Python* (Version 2.7.)

Mittels elementarer Statistik (deskriptive Statistik nach Gruppen, mehrdimensionale Häufigkeitstabellen) sind die Parameter, die zur Charakterisierung der Patienten in den jeweiligen Gruppen sowie zur Beschreibung der Strahlentherapie dienen, aufgearbeitet worden, um sie dann in Tabellen sowie Grafiken übersichtlich darzustellen.

Die Therapieergebnisse und ggf. das Therapieversagen nach Primär- und Rezidivbehandlung wurden ebenfalls in einer mehrdimensionalen Häufigkeitstabelle abgebildet, in der die absoluten und relativen Häufigkeiten der einzelnen Endpunkte nach der Behandlung (CR, PR, SD, PD, Exitus letalis) aufgelistet sind.

Durch den Pearson-Chi-Quadrat-Test, den Mann-Whitney-U-Test sowie den t-Test erfolgte die Testung auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Die Auswertung und Darstellung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens nach Primär- und Rezidivbehandlung erfolgte mit Hilfe deskriptiver Verfahren: Die Daten wurden als Mittelwerte plus Standardabweichungen sowie 95%-Konfidenzintervall und als Mediane plus 25-/75-Perzentile sowie 95%-Konfidenzintervall abgebildet.

Das Gesamtüberleben sowie das progressionsfreie Überleben der jeweiligen Vergleichsgruppen wurden mit der Kaplan-Meier-Methode analysiert und gegeneinander auf Kaplan-Meier-Kurven aufgetragen. Die Differenz zwischen zwei Kurven ist mit dem Logrank-Test auf statistische Signifikanz getestet worden.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristik

In Tabelle 8 und Tabelle 9 sind die demografischen Daten und klinischen Charakteristika entsprechend der Gruppenzugehörigkeit aufgelistet. Bei der Mehrzahl der Parameter fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den vier Untersuchungsgruppen.

3.1.1 Analyse der Alters- und Geschlechtsverteilung

In Bezug auf die Alters- und Geschlechtsverteilung konnten zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede beobachtet werden.

Bei den insgesamt 140 Patienten handelte es sich um 72 Männer und 68 Frauen (51,4% männlich, 48,57% weiblich), die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im Alter zwischen 17 und 82 Jahren waren. Das Durchschnittsalter lag bei $55,9 \pm 15,6$ Jahre.

Bei Zeitpunkt der Diagnose des Rezidivs betrug das mittlere Alter $57,3 \pm 15,8$ Jahre, wobei der jüngste Patient 18 Jahre und der älteste Patient 83 Jahre alt war. Die Gruppe der Patienten mit einer Bestrahlung bei Rezidiv waren bei Erstdiagnose ($56,6 \pm 14,5$ Jahre) sowie bei Diagnose des Rezidivs ($58,8 \pm 14,8$ Jahre) tendenziell etwas älter im Vergleich zu $55,5 \pm 16,1$ bzw. $56,5 \pm 16,3$ Jahren ($p=0,69$ bzw. $p=0,42$).

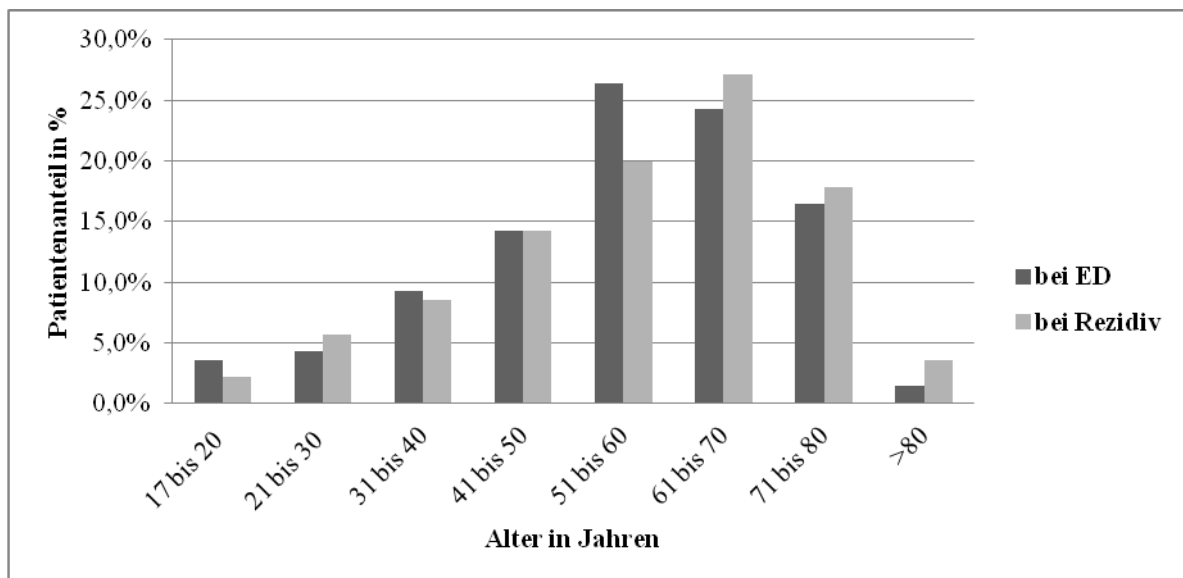


Abbildung 1: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und zum Zeitpunkt des Rezidivs (ED=Erstdiagnose)

Demographie, klinische Cha- rakteristika	<i>IRR_{sal+}/Rit_{ini+}</i> (n=15)	<i>IRR_{sal+}/Rit_{ini-}</i> (n=30)	<i>IRR_{sal-}/Rit_{ini+}</i> (n=51)	<i>IRR_{sal-}/Rit_{ini-}</i> (n=44)	<i>IRR_{sal+}</i> (n=45)	<i>IRR_{sal-}</i> (n=95)
Alter ED						
M	58,9	55,5	57,14	53,64	56,6±14,5	55,5±16,1
Spanne	36-82	20-80	19-80	17-81	20-82	17-81
<60	8 (53,3%)	19 (63,3%)	25 (49,0%)	27 (61,4%)	27 (60,0%)	52 (54,7%)
>=60	3 (20,0%)	5 (16,67%)	12 (23,5%)	13 (29,6%)	8 (17,8%)	25 (26,3%)
>=70	4 (26,7%)	6(20,0%)	14 (27,5%)	4 (9,1%)	10 (22,2%)	18 (19,0%)
	p: <i>IRR_{sal+}/Rit_{ini+}</i> vs. <i>Rit_{ini-}</i> = 0,81		p: <i>IRR_{sal-}/Rit_{ini+}</i> vs. <i>Rit_{ini-}</i> = 0,07		p: <i>IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,53	
	p: <i>Rit_{ini+}/IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,95		p: <i>Rit_{ini-}/IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,25			
Geschlecht						
w	10 (66,7%)	15 (50,0%)	26 (51,0%)	17 (38,6%)	25 (55,6%)	43 (45,3%)
m	5 (33,3%)	15 (50,0%)	25 (49,0%)	27 (61,4%)	20 (44,4%)	52 (54,7%)
	p: <i>IRR_{sal+}/Rit_{ini+}</i> vs. <i>Rit_{ini-}</i> = 0,29		p: <i>IRR_{sal-}/Rit_{ini+}</i> vs. <i>Rit_{ini-}</i> = 0,23		p: <i>IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,26	
	p: <i>Rit_{ini+}/IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,28		p: <i>Rit_{ini-}/IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,33			
Stadium nach AA						
I-II	2 (13,3%)	16 (53,3%)	15 (29,4%)	25 (56,8%)	18 (40,0%)	40 (42,1%)
III-IV	13 (86,7%)	14 (46,7%)	36 (70,6%)	19 (43,2%)	27 (60,0%)	55 (57,9%)
	p: <i>IRR_{sal+}/Rit_{ini+}</i> vs. <i>Rit_{ini-}</i> = 0,01		p: <i>IRR_{sal-}/Rit_{ini+}</i> vs. <i>Rit_{ini-}</i> = 0,01		p: <i>IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,81	
	p: <i>Rit_{ini+}/IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,21		p: <i>Rit_{ini-}/IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,77			
LDH (>250 U/l)	8/11* (72,7%)	3/12* (25,0%)	19/29* (65,5%)	11/22* (50,0%)	11/23* (47,8%)	30/51* (58,8%)
	p: <i>IRR_{sal+}/Rit_{ini+}</i> vs. <i>Rit_{ini-}</i> = 0,02		p: <i>IRR_{sal-}/Rit_{ini+}</i> vs. <i>Rit_{ini-}</i> = 0,26		p: <i>IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,38	
	p: <i>Rit_{ini+}/IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,66		p: <i>Rit_{ini-}/IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,16			
ECOG (≥2)	4/13* (30,8%)	2/11* (18,2%)	9/27* (33,3%)	4/24* (16,7%)	6/24* (25,0%)	13/51* (25,5%)
	p: <i>IRR_{sal+}/Rit_{ini+}</i> vs. <i>Rit_{ini-}</i> = 0,48		p: <i>IRR_{sal-}/Rit_{ini+}</i> vs. <i>Rit_{ini-}</i> = 0,17		p: <i>IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,96	
	p: <i>Rit_{ini+}/IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,87		p: <i>Rit_{ini-}/IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,91			
B-Symptomatik	6/14* (42,9%)	8/24* (33,3%)	22/44* (50,0%)	14/38* (36,8%)	14/38* (36,8%)	36/82* (43,9%)
	p: <i>IRR_{sal+}/Rit_{ini+}</i> vs. <i>Rit_{ini-}</i> = 0,56		p: <i>IRR_{sal-}/Rit_{ini+}</i> vs. <i>Rit_{ini-}</i> = 0,23		p: <i>IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,47	
	p: <i>Rit_{ini+}/IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,64		p: <i>Rit_{ini-}/IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,78			
E-Befall	9 (60,0%)	20 (66,7%)	38 (76,0%)	29 (65,9%)	29 (64,4%)	67 (71,3%)
	p: <i>IRR_{sal+}/Rit_{ini+}</i> vs. <i>Rit_{ini-}</i> = 0,66		p: <i>IRR_{sal-}/Rit_{ini+}</i> vs. <i>Rit_{ini-}</i> = 0,28		p: <i>IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,41	
	p: <i>Rit_{ini+}/IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,22		p: <i>Rit_{ini-}/IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,95			
Bulk	6 (40,0%)	8 (26,7%)	23 (45,1%)	13 (29,6%)	14 (31,1%)	36 (37,9%)
	p: <i>IRR_{sal+}/Rit_{ini+}</i> vs. <i>Rit_{ini-}</i> = 0,36		p: <i>IRR_{sal-}/Rit_{ini+}</i> vs. <i>Rit_{ini-}</i> = 0,12		p: <i>IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,43	
	p: <i>Rit_{ini+}/IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,73		p: <i>Rit_{ini-}/IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,79			
KM-Befall	2 (13,3%)	2 (6,7%)	9 (17,7%)	2 (4,6%)	4 (8,9%)	11 (11,6%)
	p: <i>IRR_{sal+}/Rit_{ini+}</i> vs. <i>Rit_{ini-}</i> = 0,46		p: <i>IRR_{sal-}/Rit_{ini+}</i> vs. <i>Rit_{ini-}</i> = 0,05		p: <i>IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,63	
	p: <i>Rit_{ini+}/IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,69		p: <i>Rit_{ini-}/IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,69			

Tabelle 8: Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Erstdiagnose entsprechend der Gruppenzugehörigkeit aufgelistet (*IRR_{sal+}/Rit_{ini+}*=+ Radiatio in Rezidivbehandlung/+ Rituximab in Erstlinientherapie; *IRR_{sal+}/Rit_{ini-}*=+ Radiatio in Rezidivbehandlung/- Rituximab in Erstlinientherapie; *IRR_{sal-}/Rit_{ini+}*=- Radiatio in Rezidivbehandlung/+ Rituximab in Erstlinientherapie; *IRR_{sal-}/Rit_{ini-}*=- Radiatio in Rezidivbehandlung/- Rituximab in Erstlinientherapie, n=Anzahl Gruppenmitglieder, LDH=Laktatdehydrogenase, ECOG=Index zur Lebensqualität der *Eastern Cooperative Oncology Group*, Bulk=Lymphommasse>7,5 cm, E-Befall=Extranodalbefall, KM-Befall=Knochenmarkbeteiligung, M=Mittelwert, m=männlich, w=weiblich, Stadium nach AA=Stadium nach Ann Arbor, p=Signifikanzwert). *Anzahl der Patienten, bei denen der Parameter aus den Akten ersichtlich war. Signifikante Unterschiede in fett und kursiv gedruckt.

Demographie, klinische Cha- rakteristika	<i>IRR_{sal+}/Rit_{ini+}</i> (n=15)	<i>IRR_{sal+}/Rit_{ini-}</i> (n=30)	<i>IRR_{sal-}/Rit_{ini+}</i> (n=51)	<i>IRR_{sal-}/Rit_{ini-}</i> (n=44)	<i>IRR_{sal+}</i> (n=45)	<i>IRR_{sal-}</i> (n=95)
Mittleres Alter	59,3	58,6	57,47	55,44	58,8±14,8	56,5±16,3
Rezidiv	p: <i>IRR_{sal+}/Rit_{ini+}</i> vs. <i>Rit_{ini-}</i> = 0,88		p: <i>IRR_{sal-}/Rit_{ini+}</i> vs. <i>Rit_{ini-}</i> = 0,55		p: <i>IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,42	
	p: <i>Rit_{ini+}/IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,70		p: <i>Rit_{ini-}/IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,39			
Zeit bis zum Rezidiv (nach Datum ED)						
<1 Jahr	14 (93,3%)	16 (53,3%)	39 (76,5%)	21 (47,7%)	30 (66,7%)	60 (63,2%)
≥1 Jahr	1 (6,7%)	14 (46,7%)	12 (23,5%)	23 (52,3%)	15 (33,3%)	35 (36,8%)
	p: <i>IRR_{sal+}/Rit_{ini+}</i> vs. <i>Rit_{ini-}</i> = 0,01		p: <i>IRR_{sal-}/Rit_{ini+}</i> vs. <i>Rit_{ini-}</i> = 0,00		p: <i>IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,69	
	p: <i>Rit_{ini+}/IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,15		p: <i>Rit_{ini-}/IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,64			
Stadium nach AA						
I-II	6 (40,0%)	21 (70,0%)	20 (40,0%)	22 (52,4%)	27 (60,0%)	42 (45,7%)
III-IV	9 (60,0%)	9 (30,0%)	30 (60,0%)	20 (47,6%)	18 (40,0%)	50 (54,4%)
	p: <i>IRR_{sal+}/Rit_{ini+}</i> vs. <i>Rit_{ini-}</i> = 0,05		p: <i>IRR_{sal-}/Rit_{ini+}</i> vs. <i>Rit_{ini-}</i> = 0,24		p: <i>IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,11	
	p: <i>Rit_{ini+}/IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 1,00		p: <i>Rit_{ini-}/IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,13			
LDH (>250 U/l)	5/11* (45,5%)	4/11* (36,4%)	21/36* (58,3%)	9/29* (31,0%)	9 (40,9%)	30 (46,2%)
	p: <i>IRR_{sal+}/Rit_{ini+}</i> vs. <i>Rit_{ini-}</i> = 0,66		p: <i>IRR_{sal-}/Rit_{ini+}</i> vs. <i>Rit_{ini-}</i> = 0,03		p: <i>IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,67	
	p: <i>Rit_{ini+}/IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,45		p: <i>Rit_{ini-}/IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,75			
ECOG (≥2)	7/13* (53,9%)	6/16* (37,5%)	12/37* (32,4%)	6/33* (18,2%)	13/29* (44,8%)	18/70* (25,7%)
	p: <i>IRR_{sal+}/Rit_{ini+}</i> vs. <i>Rit_{ini-}</i> = 0,50		p: <i>IRR_{sal-}/Rit_{ini+}</i> vs. <i>Rit_{ini-}</i> = 0,17		p: <i>IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,04	
	p: <i>Rit_{ini+}/IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,17		p: <i>Rit_{ini-}/IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,10			
B-Symptomatik	2/14* (14,3%)	4/22* (18,2%)	11/42* (26,2%)	5/33* (15,2%)	6/36* (16,7%)	16/75* (21,3%)
	p: <i>IRR_{sal+}/Rit_{ini+}</i> vs. <i>Rit_{ini-}</i> = 0,76		p: <i>IRR_{sal-}/Rit_{ini+}</i> vs. <i>Rit_{ini-}</i> = 0,25		p: <i>IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,56	
	p: <i>Rit_{ini+}/IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,36		p: <i>Rit_{ini-}/IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,77			
E-Befall	12 (80,0%)	17 (56,7%)	33 (67,4%)	31 (73,8%)	29 (64,4%)	64 (70,3%)
	p: <i>IRR_{sal+}/Rit_{ini+}</i> vs. <i>Rit_{ini-}</i> = 0,12		p: <i>IRR_{sal-}/Rit_{ini+}</i> vs. <i>Rit_{ini-}</i> = 0,50		p: <i>IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,49	
	p: <i>Rit_{ini+}/IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,35		p: <i>Rit_{ini-}/IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,13			
Bulk	5 (33,3%)	9 (30,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	14 (31,1%)	0 (0,0%)
	p: <i>IRR_{sal+}/Rit_{ini+}</i> vs. <i>Rit_{ini-}</i> = 0,82		p: <i>IRR_{sal-}/Rit_{ini+}</i> vs. <i>Rit_{ini-}</i> = 1,0		p: <i>IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,00	
	p: <i>Rit_{ini+}/IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,00		p: <i>Rit_{ini-}/IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,00			
KM-Befall	2 (13,3%)	0 (0,0%)	5 (9,8%)	6 (14,3%)	2 (4,4%)	11 (11,8%)
	p: <i>IRR_{sal+}/Rit_{ini+}</i> vs. <i>Rit_{ini-}</i> = 0,04		p: <i>IRR_{sal-}/Rit_{ini+}</i> vs. <i>Rit_{ini-}</i> = 0,51		p: <i>IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,16	
	p: <i>Rit_{ini+}/IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,70		p: <i>Rit_{ini-}/IRR_{sal+}</i> vs. <i>IRR_{sal-}</i> = 0,03			

Tabelle 9: Patientencharakteristika zum Zeitpunkt des Rezidivs entsprechend der Gruppenzugehörigkeit aufgelistet (*IRR_{sal+}/Rit_{ini+}*=+ Radiatio in Rezidivbehandlung/+ Rituximab in Erstlinientherapie; *IRR_{sal+}/Rit_{ini-}*=+ Radiatio in Rezidivbehandlung/- Rituximab in Erstlinientherapie; *IRR_{sal-}/Rit_{ini+}*=- Radiatio in Rezidivbehandlung/+ Rituximab in Erstlinientherapie; *IRR_{sal-}/Rit_{ini-}*=- Radiatio in Rezidivbehandlung/- Rituximab in Erstlinientherapie, LDH= Laktatdehydrogenase, ECOG= Index zur Lebensqualität der Eastern Cooperative Oncology Group, Bulk= Lymphommasse>7,5 cm, E-Befall=Extranodalbefall, KM-Befall=Knochenmarkbeteiligung, Stadium nach AA=Stadium nach Ann Arbor, n=Anzahl Gruppenmitglieder, p=Signifikanzwert). *Anzahl der Patienten, bei denen der Parameter aus den Akten ersichtlich war. Signifikante Unterschiede in fett und kursiv gedruckt.

Stadium nach Ann Arbor

In Bezug auf das Stadium nach Ann Arbor zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wurden anhand des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson signifikante Unterschiede festgestellt:

In den Patientengruppen IRR_{sal+}/Rit_{ini+} und IRR_{sal-}/Rit_{ini+} wiesen 13 von 15 Personen (86,7%) bzw. 36 von 51 Personen (70,6%) bei Erstdiagnose bereits ein weiter fortgeschrittenes Stadium III oder IV nach Ann Arbor auf. Dies ist ein signifikant größerer Anteil im Vergleich zu den Untersuchungsgruppen IRR_{sal+}/Rit_{ini-} und IRR_{sal-}/Rit_{ini-} , wo die Patienten kein Rituximab in der initialen Behandlung bekommen hatten. Hier zeigten nur 46,7% bzw. 43,2% der Personen ein weiter fortgeschrittenes Stadium (jeweils $p=0,01$).

Auch zum Zeitpunkt des Rezidivs war der Anteil der Patienten der Untersuchungsgruppe IRR_{sal+}/Rit_{ini-} , die in ein weiter fortgeschrittenes Stadium III oder IV nach Ann Arbor eingestuft worden war mit 30% deutlich niedriger als in den Gruppen IRR_{sal+}/Rit_{ini+} und IRR_{sal-}/Rit_{ini+} mit jeweils 60% ($p=0,05$). In Gruppe IRR_{sal-}/Rit_{ini-} wiesen zum Zeitpunkt der Diagnose des Rezidivs 48% der Patienten ein Stadium III oder IV auf.

Im Vergleich der Gruppen IRR_{sal+} und IRR_{sal-} zeigte sich eine ähnliche Verteilung sowohl bei Erstdiagnose als auch bei Rezidiv ($p=0,81$ bzw. $p=0,11$).

3.1.2 Zeitraum bis zum Rezidiv nach Erstdiagnose

Die Dauer des Zeitraums zwischen dem Datum der Erstdiagnose bis zum Datum des Rezidivs war im Vergleich der Gruppen signifikant unterschiedlich: In den Untersuchungsgruppen IRR_{sal+}/Rit_{ini+} und IRR_{sal-}/Rit_{ini+} mit Rituximab in der initialen Behandlung konnte bei 14 von 15 (93,3%) bzw. 39 von 51 Personen (76,5%) schon nach weniger als einem Jahr ein Rezidiv oder Progress ihrer Erkrankung festgestellt werden. Bei Patienten der Gruppen IRR_{sal+}/Rit_{ini-} und IRR_{sal-}/Rit_{ini-} ohne Rituximab in der initialen Behandlung war dies im Vergleich seltener bei 53,3% bzw. bei 47,7% der Patienten der Fall ($p=0,01$ bzw. $p=0,00$).

Patienten der Gruppe IRR_{sal+} und IRR_{sal-} zeigten in 33,3% bzw. 36,8% ein Rezidiv in einem Zeitraum kürzer als ein Jahr ($p=0,69$).

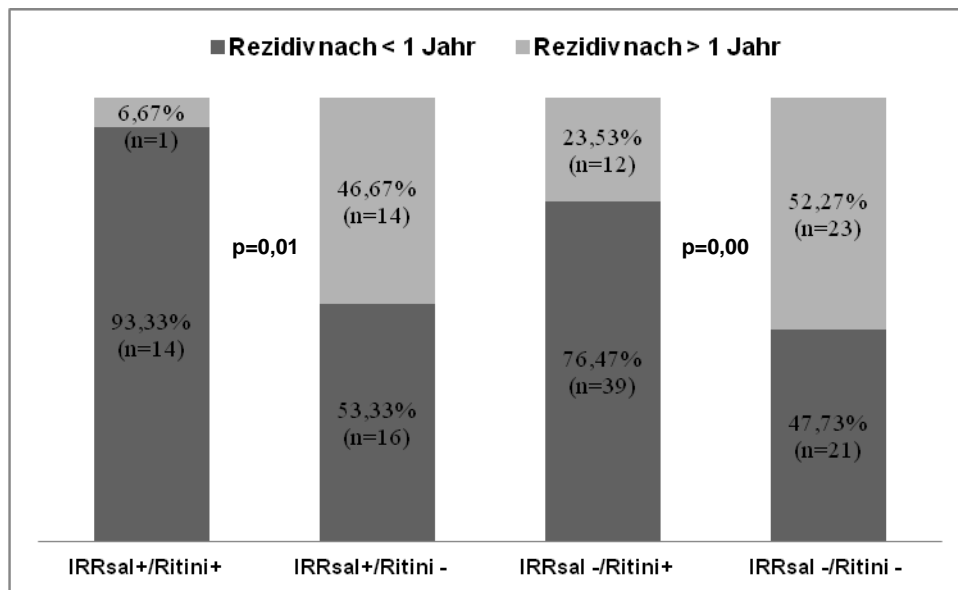


Abbildung 2: Zeitraum vom Datum der Erstdiagnose bis zum Datum des Rezidivs
 (IRR_{sal}+ /Rit_{ini}+ =+ Radiatio in Rezidivbehandlung/+ Rituximab in Erstlinientherapie;
 IRR_{sal}+ /Rit_{ini}- =- Radiatio in Rezidivbehandlung/- Rituximab in Erstlinientherapie;
 IRR_{sal}- /Rit_{ini}+ =+ Radiatio in Rezidivbehandlung/+ Rituximab in Erstlinientherapie;
 IRR_{sal}- /Rit_{ini}- =- Radiatio in Rezidivbehandlung/- Rituximab in Erstlinientherapie,
 n=Anzahl Gruppenmitglieder)

3.1.3 Bulk und ECOG zum Zeitpunkt des Rezidivs

Bei Patienten, die zur Rezidivbehandlung keine Bestrahlung erhielten, fand sich unabhängig davon, ob sie initial Rituximab bekommen hatten oder nicht, bei keinem ein Bulk. Im Vergleich dazu war das Auftreten eines Bulk Tumors in den Gruppen, die eine Radiatio in die Therapie des Rezidivs integriert hatten, signifikant häufiger. Es zeigte sich bei 33,3% der Patienten mit initialer Rituximabgabe und bei 30% der Patienten ohne initiale Rituximabgabe ein Bulkbefall zum Diagnosezeitpunkt des Rezidivs (jeweils p=0,00).

Patienten aus IRR_{sal}+ zeigten zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnose durchschnittlich häufiger einen schlechteren Allgemeinzustand mit einem ECOG >2 in 44,8% im Vergleich zu 25,7% in IRR_{sal}- (p=0,04).

3.2 Charakteristika der Radiatio

Patienten der Untersuchungsgruppe IRR_{sal+}/Rit_{ini+} (n=15) hatten vor der Radiatio bereits im Mittel $1,86 \pm 0,99$ andere Therapien erhalten (Rit_{ini+}/Rit_{ini-} : $p=0,82$). Bestrahlt wurde in dieser Gruppe mit durchschnittlich $28,3 \pm 8,2$ Gray (Gy) mit einer minimalen Dosis von 10 Gy und maximal 36 Gy. Die mediane Dosis waren 30 Gy.

In der Untersuchungsgruppe IRR_{sal+}/Rit_{ini-} (n=30) gingen der Strahlentherapie im Mittel $1,93 \pm 0,87$ Behandlungsansätze voraus. Die mittlere Strahlendosis war mit $34,59 \pm 8,3$ Gy signifikant höher (Rit_{ini+}/Rit_{ini-} : $p=0,03$). Das Minimum waren 12 Gy und das Maximum 48 Gy. Der Median betrug 36 Gy. Von drei Personen der Gruppe IRR_{sal+}/Rit_{ini+} sowie von zwei Personen der Gruppe IRR_{sal+}/Rit_{ini-} waren die Daten zur Bestrahlungsdosis nicht verfügbar.

Bei der Charakteristik der bestrahlten Regionen unterschieden sich die Untersuchungsgruppen, ohne das Signifikanzniveau zu erreichen ($p=0,07$): Von den Personen der Gruppe, die Rituximab erhalten hatten, war bei sechs Personen (40%) im Rezidiv eine Region befallen, die im weiteren Verlauf bestrahlt worden ist. Bei neun Personen (60%) waren zwar mehr Regionen betroffen, es wurden jedoch nur maximal zwei Lokalisationen bestrahlt. In Gruppe IRR_{sal+}/Rit_{ini-} war bei 17 Patienten (56,67%) das Lymphom in einem Bereich rezidiert, welcher dann bestrahlt wurde. Bei drei Patienten (10%) waren zwei Regionen betroffen und beide wurden bestrahlt. Im Fall von neun Personen (30%) waren mehrere Areale befallen, aber nur maximal zwei davon sind bestrahlt worden. Bei einem Patienten (3,33%) waren mehrere Regionen betroffen, die alle bestrahlt wurden.

In der Gruppe IRR_{sal+}/Rit_{ini+} bestand die Rezidivtherapie bei acht Personen (53,33%) allein aus einer Radiatio. Indikation dafür war bei allen ein Progress der Lymphome. Drei Patienten (20,0%) erhielten zunächst eine Chemotherapie sowie im weiteren Verlauf eine Radiatio. Hier war die Indikation für eine Bestrahlung in zwei Fällen ein Progress und bei einem Patienten ein Restlymphom nach Abschluss der Chemotherapie. Zwei Patienten (13,33%) wurden nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation bestrahlt, wobei ein Restlymphom bei initialem Bulk bzw. bei dem zweiten Patienten ein Progress die Indikation für die Strahlentherapie war. Eine Person (6,67%) bekam eine Radiatio nach Hochdosischemotherapie sowie allogener Stammzelltransplantation bei Restlymphom. Bei einem Patienten (6,67%) wurde das Lymphom vor der Bestrahlung exstirpiert, wobei die Indikation ebenfalls ein Restlymphom war.

In der Gruppe IRR_{sal+}/Rit_{ini-} wurden sieben Personen (23,33%) bei Progress der Lymphome ausschließlich mit einer Bestrahlung behandelt. 17 Personen (56,67%) erhielten eine Chemotherapie sowie Radiatio. Indikation für die Bestrahlung war bei neun Personen ein Progress. Bei drei Patienten erfolgte die Radiatio konsolidierend, weil bei Rezidivdiagnose ein Bulk bzw. Extranodalbefall vorlag. Bei fünf Patienten lag nach Abschluss der Chemotherapie ein Restlymphom vor, das im weiteren Verlauf bestrahlt wurde. Drei Patienten (10%) wurden nach einer Hochdosischemotherapie

und autologer Stammzelltransplantation bestrahlt, wobei die Radiatio bei zwei Patienten konsolidierend bei Bulk erfolgte ohne Tumornachweis bei Bestrahlung und bei einem Patienten bei Restlymphom nach Bulk. Eine Person (3,33%) bekam bei Progress zunächst eine Spenderlymphozyteninfusion (DLI), gefolgt von einer Bestrahlung. Bei einer Person (3,33%) wurde das Lymphom exstirpiert und anschließend auf Grund eines Extranodalbefalls bestrahlt. Bei einem Patienten (3,03%) erfolgte nach Tumorexstirpation sowie Chemotherapie eine konsolidierende Radiatio bei initialem Bulk.

In der Gruppe IRR_{sal+}/Rit_{ini+} kam es bei acht Patienten (60%) im Verlauf zu einem Rezidiv bzw. Progress. Dabei hatten zwei Patienten (18,18 %) ein Rezidiv innerhalb des Strahlenfeldes, fünf Patienten (44,45%) außerhalb des Strahlenfeldes und eine Person (9,09%) sowohl innerhalb als auch außerhalb des Strahlenfeldes. Bei sieben Personen war die Rezidivregion unbekannt oder der Patient ist nach der Therapie verstorben.

Sechs Patienten (40%) verstarben (Therapieversagen Rit_{ini+}/Rit_{ini-} : $p=0,09$): Ein Patient unmittelbar nach der Therapie, ohne dass der Remissionsstatus bekannt ist, ein Patient unter Strahlentherapie bei Dünndarmperforation und Sepsis, ein Patienten im Progress, bei zwei Patienten kam es zum Exitus bei Multiorganversagen nach autologer Stammzelltransplantation, bei einem Patienten nach allogener Stammzelltransplantation.

In der Gruppe IRR_{sal+}/Rit_{ini-} wurde bei 25 Personen (83,33%) ein Rezidiv bzw. Progress festgestellt: Bei einem Patienten (3,7%) war das Rezidiv innerhalb des Strahlenfeldes, bei 17 Patienten (62,96%) außerhalb des Strahlenfeldes und bei fünf Patienten (18,52%) innerhalb sowie außerhalb des Strahlenfeldes.

Zwei Patienten (6,67%) verstarben nach der Therapie: Bei dem einen Patienten war die Todesursache ein erneuter Progress. Bei dem zweiten Patienten war der Tod mit der Neudiagnose einer sekundären akuten myeloischen Leukämie assoziiert.

Charakteristik der Radiatio	+ Rituximab IRR _{sal} +/Rit _{ini} + (n=15)	- Rituximab IRR _{sal} +/Rit _{ini} - (n=30)	p-Werte	IRR _{sal} + (n=45)
Anzahl vorheriger Therapieansätze*				
M (Minimum-Maximum)	1,86 (1-5)	1,93 (1-5)		1,9 (1-5)
Standardabweichung	0,99	0,87	p=0,82	0,9
Median	2	2		2
Region (p=0,065)				
1 Region befallen, Bestrahlung dieser Region	6 (40%)	17 (56,67%)		23 (51,1%)
2 Regionen befallen, Bestrahlung von beiden	0	3 (10%)		3 (6,7%)
Mehrere Regionen befallen, Bestrahlung von einer oder zwei Regionen	9 (60%)	9 (30%)	p=0,07	18 (10,0%)
Mehrere Regionen befallen, Bestrahlung aller	0	1 (3,33%)		1 (2,2%)
Zeitpunkt (p=0,23)				
Alleinige Radiatio	8 (53,33%)	7 (23,33%)		15 (33,3%)
+ CTx	3 (20,0%)	17 (56,67%)		20 (44,4%)
+ CTx + autologe Tx	2 (13,33%)	3 (10%)		5 (11,1%)
+ CTx+ allogene Tx	1 (6,67%)	0	p=0,23	1 (2,2%)
Nach DLI	0	1 (3,33%)		1 (2,2%)
Nach Tumorexstirpation	1 (6,67%)	1 (3,33%)		2 (4,4%)
Nach Tumorexstirpation + CTx	0	1 (3,33%)		1 (2,2%)
Indikation (p=0,12)				
Bulk, E-Befall, Restlymphom	3 (20,0%)	13 (43,33%)		16 (35,6%)
Progress	12 (80,0%)	17 (56,67%)	p=0,12	29 (64,4%)
Dosis (p=0,0079)				
Mittelwert	28,3	34,59		32,7
Standardabweichung	8,2	8,3		8,7
Minimum	10	12		10
Maximum	36	48	p=0,03	48
Median	30	36		36
Dosis Unbekannt	3	2		5

Tabelle 10: Charakteristik der Radiatio von den Patienten mit bzw. ohne Rituximab in der primären Therapie. *inklusive primärer Therapie (IRR_{sal}+/Rit_{ini}+ = + Radiatio in Rezidivbehandlung/+ Rituximab in Erstlinientherapie; IRR_{sal}+/Rit_{ini}- = + Radiatio in Rezidivbehandlung/- Rituximab in Erstlinientherapie; CTx=Chemotherapie, Tx=Stammzelltransplantation, DLI=donor lymphocyte infusion, Bulk= Lymphommasse > 7,5 cm, E-Befall=Extranodalbefall, Restlymphom=Restlymphom nach vorherigen Therapieansätzen; n=Anzahl Gruppenmitglieder; p=Signifikanzwert). Signifikante Unterschiede in fett und kursiv gedruckt.

	+ Rituximab IRR_{sal+}/Rit_{ini+} (n=15)	- Rituximab IRR_{sal+}/Rit_{ini-} (n=30)	p-Werte
Ergebnis			
Kein weiteres Rezidiv/Progress	0	5 (16,67%)	<i>p=0,09</i>
Rezidiv/Progress oder Exitus letalis (nach Therapie)	15 (100%)	25 (83,33%)	
Exitus letalis (nach Therapie)	6 (40%)	2 (6,67%)	
Progress Bereich (p=0,05859)			
Innerhalb d. Strahlenfeldes	2 (18,18%)	1 (3,7%)	p=0,19
Außerhalb d. Strahlenfeldes	5 (44,45%)	17 (62,96%)	
Innerhalb + außerhalb d. Strahlenfeldes	1 (9,09%)	5 (18,52%)	
Unbekannt/Verstorben	7	2	

Tabelle 11: Ergebnis der Radiatio und ggf. Bereich des Progresses in Bezug auf das Strahlenfeld. Signifikante Unterschiede in fett und kursiv gedruckt (IRR_{sal+}/Rit_{ini+}==+ Radiatio in Rezidivbehandlung/+ Rituximab in Erstlinientherapie; IRR_{sal+}/Rit_{ini-}==+ Radiatio in Rezidivbehandlung/- Rituximab in Erstlinientherapie; n=Anzahl Gruppenmitglieder; p=Signifikanzwert).

3.3 Therapieergebnis, Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben nach Primärtherapie und Rezidivbehandlung von Patienten mit und ohne Rituximab in der initialen Therapie sowie mit bzw. ohne Radiatio in der Rezidivbehandlung

3.3.1 Nach Primärtherapie

Bei Patienten der Gruppe IRR_{sal+}/Rit_{ini+} war bei sieben von 15 Patienten (46,66%) nach primärer Therapie eine CR erreicht worden. Bei vier Personen (26,67%) war das Therapieergebnis eine PR mit Restlymphom und bei vier Personen (26,67%) kam es nach der Therapie zu einem Progress ihrer Erkrankung.

Das mittlere Überleben nach Primärtherapie betrug in dieser Untersuchungsgruppe $895,2 \pm 220,2$ Tage mit einem Minimum von 176 und einem Maximum von 2115 Tagen. Der Median ergab einen Wert von 518 Tagen mit einem Standardfehler von 84,1 Tagen. Die mittlere Zeit von Tag eins der Erstlinientherapie bis zum Rezidiv, Progress oder Tod (nach Rezidivbehandlung) belief sich auf $421,7 \pm 101,5$ Tage mit einem Median von $365 \pm 70,8$ Tage.

Von den Patienten der Gruppe IRR_{sal+}/Rit_{ini-} konnte bei 19 von 30 Patienten (63,33%) eine CR nach Abschluss der initial Therapie verzeichnet werden. Fünf Personen (16,67%) erreichten eine PR und sechs Personen (20%) eine PD.

Das mittlere Überleben nach Beginn der Primärtherapie ergab in dieser Untersuchungsgruppe $4249,2 \pm 399,7$ Tage mit einem Minimum von 214 und einem Maximum von 5386 Tagen. Der Median für das Gesamtüberleben, d. h. der Zeitpunkt, zu dem 50% der Patienten nicht mehr am Leben sind, wurde in dieser Gruppe nicht erreicht.

Die mittlere Zeit von Beginn der Erstlinientherapie bis zum Eintreten eines Rezidivs, Progresses oder des Todes waren $981,5 \pm 178,0$ Tage mit einem Median von $485 \pm 186,9$ Tage.

In der Gruppe IRR_{sal-}/Rit_{ini+} erreichten 28 der 51 Personen (58,33%) eine CR, acht (16,67%) eine PR und bei 12 Personen (25%) wurde ein Progress der Erkrankung festgestellt. Bei drei Patienten war das Ergebnis der initialen Therapie aus den Akten nicht ersichtlich.

Das mittlere Überleben nach Beginn der Primärtherapie ergab $1580,9 \pm 148,9$ Tage mit einem Minimum von 151 Tagen und einem Maximum von 2223 Tagen. Das mediane Überleben war 2223 Tage. Die mittlere Zeit nach Beginn der Erstlinientherapie bis zum Eintreten eines Rezidivs, Progresses oder des Todes waren $711 \pm 82,5$ Tage mit einem Median von $518 \pm 28,3$ Tage.

Von den Patienten der Gruppe IRR_{sal-}/Rit_{ini-} erreichten 31 der 44 (72,1%) eine CR, acht (18,6%) eine PR und vier (9,3%) eine PD. Bei einer Person war das Therapieergebnis unklar.

Das mittlere Überleben nach Beginn der Primärtherapie ergab $5232,2 \pm 622,8$ Tage mit einem Minimum von 31 Tagen und einem Maximum von 7216 Tagen. Das mediane Gesamtüberleben wurde nicht erreicht. Die mittlere Zeit bis zum Eintreten eines Rezidivs, Progresses oder des Todes waren $1808 \pm 253,4$ Tage mit einem Median von $1065 \pm 269,5$ Tage.

Patienten mit Rituximab in der Erstlinientherapie bei denen es im späteren Verlauf zu einem Rezidiv oder Progress kam erzielten signifikant seltener ein optimales Therapieergebnis im Sinne einer CR, während ein prozentual höherer Anteil nach Erstlinientherapie einen Progress der Erkrankung zeigte (IRR_{sal+}/Rit_{ini+} vs. Rit_{ini-} $p=0,00$; IRR_{sal-}/Rit_{ini+} vs. Rit_{ini-} $p=0,04$).

Auch Patienten, die im weiteren Verlauf innerhalb der Rezidivtherapie bestrahlt wurden, erreichten tendenziell ein schlechteres Therapieergebnis nach Erstlinientherapie mit mehr PD und weniger CR als Patienten ohne Bestrahlung (Rit_{ini+}/IRR_{sal+} vs. IRR_{sal-} $p=0,09$; Rit_{ini-}/IRR_{sal+} vs. IRR_{sal-} $p=0,51$).

Das progressionsfreie Überleben nach Primärtherapie war in den Untersuchungsgruppe IRR_{sal+}/Rit_{ini-} und IRR_{sal-}/Rit_{ini-} ohne Rituximab initial signifikant länger als in IRR_{sal+}/Rit_{ini+} und IRR_{sal-}/Rit_{ini+} , wo Rituximab in der Erstlinientherapie enthalten war (IRR_{sal+}/Rit_{ini+} vs. Rit_{ini-} $p=0,01$; IRR_{sal-}/Rit_{ini+} vs. Rit_{ini-} $p=0,05$).

Nach Primärtherapie zeigten die Gruppen, in denen Rituximab in der initialen Therapie enthalten war, ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben als die Gruppen, wo die Patienten kein Rituximab bekommen hatten (IRR_{sal+}/Rit_{ini+} vs. Rit_{ini-} $p=0,00$; IRR_{sal-}/Rit_{ini+} vs. Rit_{ini-} $p=0,01$).

Die beiden Patientengruppen, die später im Rezidiv/Progress eine Bestrahlung erhielten, hatten ein tendenziell kürzeres Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben (jeweils nach Erstlinientherapie) als in den Gruppen ohne eine Strahlentherapie (Gesamtüberleben: Rit_{ini+}/IRR_{sal+} vs. IRR_{sal-} $p=0,01$; Rit_{ini-}/IRR_{sal+} vs. IRR_{sal-} $p=0,97$. Progressionsfreies Überleben: Rit_{ini+}/IRR_{sal+} vs. IRR_{sal-} $p=0,44$; Rit_{ini-}/IRR_{sal+} vs. IRR_{sal-} $p=0,37$).

	IRR_{sal+}/Rit_{ini+} (n=15)	IRR_{sal+}/Rit_{ini-} (n=30)	IRR_{sal-}/Rit_{ini+} (n=51)	IRR_{sal-}/Rit_{ini-} (n=44)
Ergebnis (nach Erstlinientherapie)				
CR	7 (46,66%)	19 (63,33%)	28 (58,33%)	31 (72,1%)
PR	4 (26,67%)	5 (16,67%)	8 (16,67%)	8 (18,6%)
SD	0	0	0	0
PD	4 (26,67%)	6 (20%)	12 (25%)	4 (9,3%)
Exitus letalis	0	0	0	0
Unbekannt	0	0	3	1
	<i>p: IRR_{sal+}/Rit_{ini+} vs. Rit_{ini-} = 0,00</i>		<i>p: IRR_{sal-}/Rit_{ini+} vs. Rit_{ini-} = 0,04</i>	
	<i>p: Rit_{ini+}/IRR_{sal+} vs. IRR_{sal-} = 0,09</i>		<i>p: Rit_{ini-}/IRR_{sal+} vs. IRR_{sal-} = 0,51</i>	
Gesamtüberleben (nach Beginn der Erstlinientherapie)				
Mittelwert	895,2±220,2	4249,2±399,7	1580,9±148,9	5232,2±622,8
Min - Max	176-2115	214-5386	151-2223	31-7216
95%-KI	463,6-1326,8	3465,8-5032,5	1289,2-1872,7	4011,5-6452,9
Median	518	-	2223	-
Standardfehler	84,1	-	0	-
95%-KI	353,3-682,7	-	-	-
	<i>p: IRR_{sal+}/Rit_{ini+} vs. Rit_{ini-} = 0,00</i>		<i>p: IRR_{sal-}/Rit_{ini+} vs. Rit_{ini-} = 0,01</i>	
	<i>p: Rit_{ini+}/IRR_{sal+} vs. IRR_{sal-} = 0,01</i>		<i>p: Rit_{ini-}/IRR_{sal+} vs. IRR_{sal-} = 0,97</i>	
Rezidivfreies Überleben (nach Beginn der Erstlinientherapie)				
Mittelwert	421,7±101,5	981,5±178,0	394,1±45,7	804,8±151,2
Min – Max	59-1704	102-4261	28-1522	31-4383
95%-KI	222,8-620,7	632,7-1330,3	304,4-483,7	508,4-1101,3
Median	365	485	276	426
Standardfehler	70,8	186,9	22,8	149,8
95%-KI	226,1-503,9	118,7-851,3	231,2-320,8	132,4-719,6
	<i>p: IRR_{sal+}/Rit_{ini+} vs. Rit_{ini-} = 0,01</i>		<i>p: IRR_{sal-}/Rit_{ini+} vs. Rit_{ini-} = 0,05</i>	
	<i>p: Rit_{ini+}/IRR_{sal+} vs. IRR_{sal-} = 0,44</i>		<i>p: Rit_{ini-}/IRR_{sal+} vs. IRR_{sal-} = 0,37</i>	
Zeit bis zum Rezidiv (nach Beginn der Erstlinientherapie)				
<1 Jahr	8 (53,33%)	11 (36,67%)	32 (62,75%)	19 (43,18%)
>=1 Jahr	7 (46,67%)	19 (63,33%)	19 (37,25%)	25 (56,82%)
	<i>p: IRR_{sal+}/Rit_{ini+} vs. Rit_{ini-} = 0,29</i>		<i>p: IRR_{sal-}/Rit_{ini+} vs. Rit_{ini-} = 0,06</i>	
	<i>p: Rit_{ini+}/IRR_{sal+} vs. IRR_{sal-} = 0,51</i>		<i>p: Rit_{ini-}/IRR_{sal+} vs. IRR_{sal-} = 0,58</i>	

Tabelle 12: Therapieergebnisse, Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben nach initialer Therapie. (IRR_{sal+}/Rit_{ini+}=+ Radiatio in Rezidivbehandlung/+ Rituximab in Erstlinientherapie; IRR_{sal+}/Rit_{ini-}=+ Radiatio in Rezidivbehandlung/- Rituximab in Erstlinientherapie; IRR_{sal-}/Rit_{ini+}=- Radiatio in Rezidivbehandlung/+ Rituximab in Erstlinientherapie; IRR_{sal-}/Rit_{ini-}=- Radiatio in Rezidivbehandlung/- Rituximab in Erstlinientherapie, n=Anzahl Gruppenmitglieder; p=Signifikanzwert, Min=Minimum, Max=Maximum, CR = Komplette Remission, PR = Partielle Remission, SD = Stabile Erkrankung, PD = Progress, 95%-KI=95%-Konfidenzintervall). Signifikante Unterschiede in fett und kursiv gedruckt

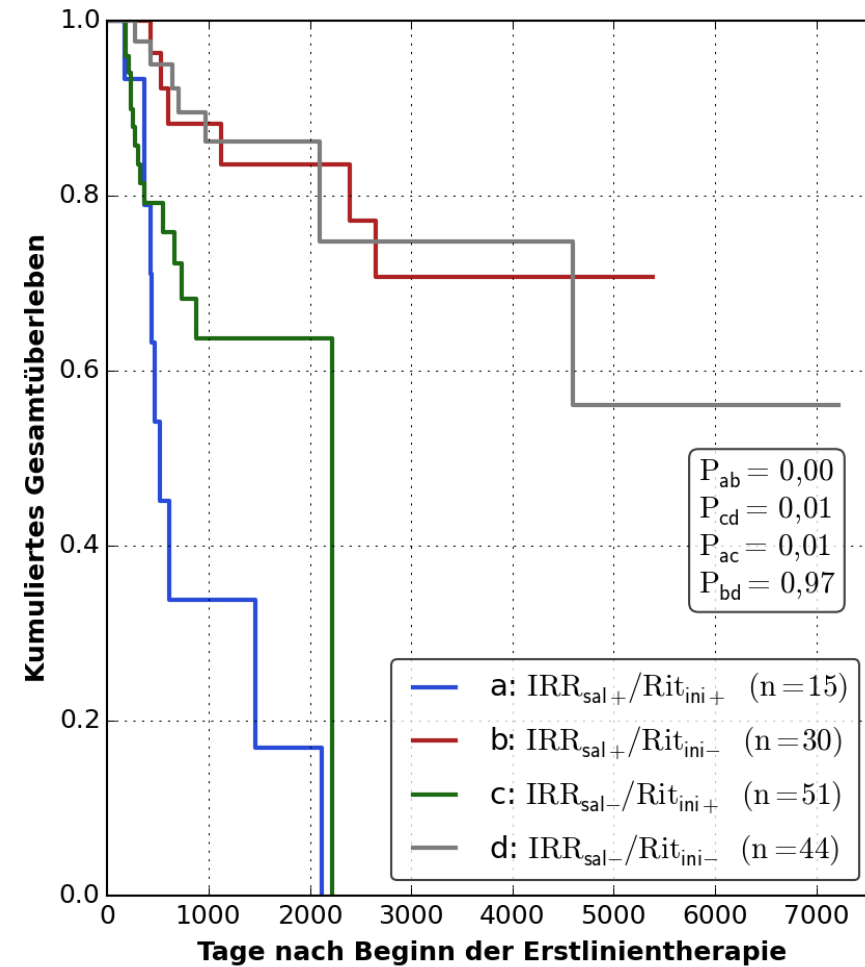
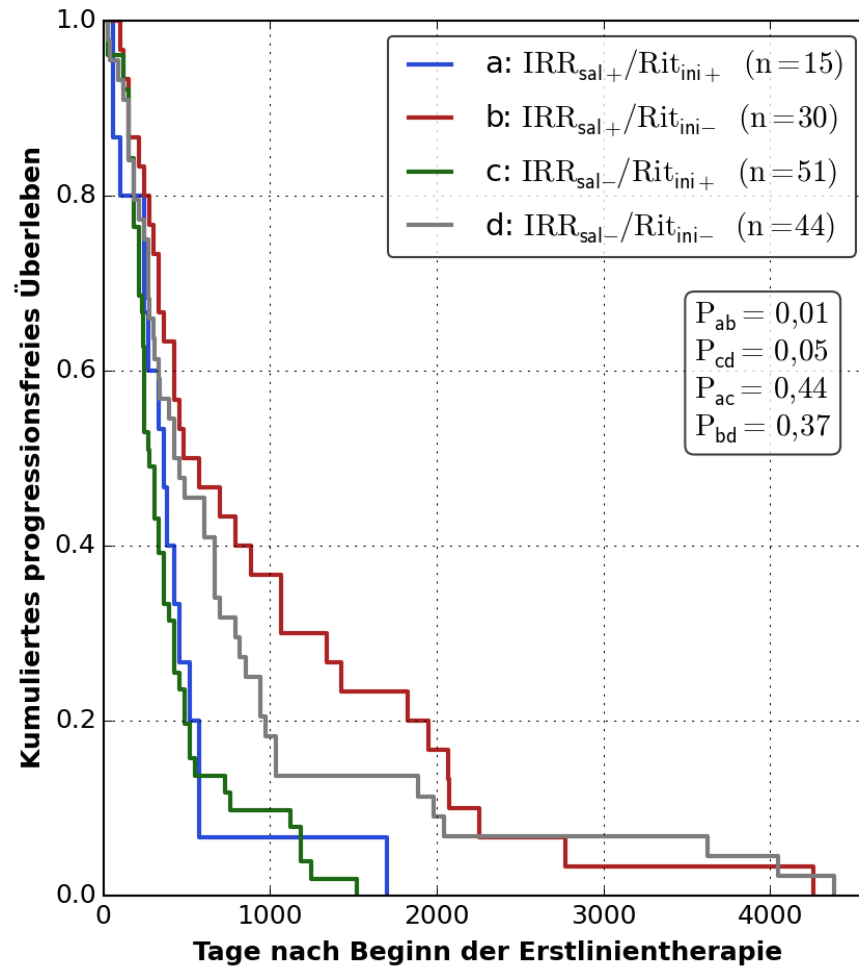


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Darstellung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens nach Primärtherapie von Patienten mit bzw. ohne Rituximab in der initialen Therapie sowie mit bzw. ohne Radiatio in der Rezidivbehandlung (IRR_{sal+}/Rit_{ini+} = + Radiatio in Rezidivbehandlung/+ Rituximab in Erstlinientherapie; IRR_{sal+}/Rit_{ini-} = + Radiatio in Rezidivbehandlung/- Rituximab in Erstlinientherapie; IRR_{sal-}/Rit_{ini+} = - Radiatio in Rezidivbehandlung/+ Rituximab in Erstlinientherapie; IRR_{sal-}/Rit_{ini-} = - Radiatio in Rezidivbehandlung/- Rituximab in Erstlinientherapie; n=Anzahl Gruppenmitglieder, p=Signifikanzwert)

3.3.2 Nach Rezidivbehandlung

In der Gruppe IRR_{sal+}/Rit_{ini+} war durch die Rezidivtherapie bei keinem Patienten eine CR erreicht worden. Bei einer Person von 15 (6,67%) war das Ergebnis eine PR. Die übrigen Patienten zeigten entweder einen Progress ihrer Erkrankung (neun Patienten, 60%) oder starben (fünf Patient, 33,33%). Im Verlauf kam es bei allen Patienten zum Therapieversagen, wobei bei 60% ein Progress der Erkrankung eintrat und 40% verstarben.

Das mittlere Überleben nach Beginn der Rezidivtherapie betrug in dieser Untersuchungsgruppe $315,9 \pm 108,7$ Tage mit einem Minimum von 10 und einem Maximum von 884 Tagen. Das mediane Überleben lag bei 117 Tagen, die mittlere Zeit bis zum Progress oder Tod nach Rezidivtherapie nach Beginn der Rezidivbehandlung belief sich auf $83,9 \pm 11,5$ Tage (Minimum: 10 Tage; Maximum: 153 Tage) mit einem Median von 82 ± 12 Tagen.

In der Gruppe IRR_{sal+}/Rit_{ini-} konnte durch die Rezidivbehandlungsmaßnahmen, die die Bestrahlung beinhaltete, bei 11 von 30 Patienten (36,67%) eine CR verzeichnet werden. Zwei Personen (6,67%) erreichten eine PR, zwei Personen (6,67%) eine SD, während bei 13 Personen (43,33%) ein Progress festgestellt wurde. Zwei Patienten (6,67%) starben in Anschluss an die Rezidivtherapie. Letztendlich kam es im Laufe der Zeit bei 83,33% zum Therapieversagen. Davon war bei 23 aus 25 Patienten die Ursache ein Progress oder Rezidiv der Lymphome. Bei den restlichen fünf Patienten wurde innerhalb des Beobachtungszeitraums kein erneuter Progress/kein erneutes Rezidiv erfasst: zwei Patienten hatten nach 1977 bzw. nach 515 Tagen weiterhin eine stabile Erkrankung, ein Patient wurde nach Erreichen einer CR nur noch 59 Tage nachbeobachtet (der weitere Verlauf ist unklar) und zwei Patienten erreichten eine anhaltende CR (851 bzw. 2223 Tage nach Beginn der Rezidivbehandlung). Das mittlere Überleben nach Beginn der Rezidivtherapie ergab in dieser Untersuchungsgruppe $2934,5 \pm 341,2$ Tage mit einem Minimum von 16 und einem Maximum von 8364 Tagen. Der Median wurde nicht erreicht. Die mittlere Zeit bis zum Eintreten eines Rezidivs, Progresses oder des Todes nach Beginn der Rezidivbehandlung waren $594,8 \pm 122,5$ Tage (Minimum: 16 Tage; Maximum: 2223 Tage) mit einem Median von $396 \pm 161,8$ Tagen.

In Gruppe IRR_{sal-}/Rit_{ini+} erreichten 18 der 51 Personen (35%) eine CR, vier (8%) eine PR, zwei (4%) eine SD, bei neun Personen (18%) wurde ein Progress der Erkrankung festgestellt und acht Personen (16%) starben nach der Rezidivtherapie. Bei zehn Patienten war das Ergebnis nicht bekannt. Im Verlauf kam es bei 68,3% der Patienten, bei denen der weitere Verlauf bekannt ist, zum Therapieversagen. Bei zehn der 51 Patienten bleibt der weitere Verlauf unklar. Acht aus 41 Patienten verstarben. 20 Patienten erlitten einen Progress oder Rezidiv der Erkrankung.

13 Patienten dieser Gruppe verblieben innerhalb des Beobachtungszeitraums ohne Therapieversagen: 11 Patienten erzielten eine anhaltende CR, zwei Patienten eine anhaltende PR, wobei sich die Dauer des Nachbeobachtungszeitraums zum Teil deutlich unterschied (Minimum: 91 Tage, Maximum: 1675 Tage).

Das mittlere Überleben nach Beginn der Rezidivtherapie ergab $1164,5 \pm 189,4$ mit einem Minimum von 0 und einem Maximum von 1887 Tagen. Der Median ist nicht erreicht worden. Die mittlere Zeit bis zum Eintreten eines Rezidivs, Progresses oder des Todes nach Beginn der Rezidivbehandlung waren $486 \pm 110,4$ Tage (Minimum: 13 Tage; Maximum: 1675 Tage) mit einem Median von $242 \pm 32,6$ Tagen.

Von den Patienten der Gruppe *IRR_{sal-}/Rit_{ini-}* erreichten 23 der 44 Patienten (52%) eine CR, sechs Patienten (14%) eine PR, bei sieben Patienten (16%) kam es zu einem Progress und zwei Patienten (5%) starben. Bei einer Person war das Therapieergebnis unklar. Die Anteil der Therapieversager im Verlauf belief sich hier auf 51,28% (20 aus 39 bekannten Patienten): bei fünf Patienten war die weitere Entwicklung unklar, zwei Patienten starben und 18 Patienten rezidierten bzw. waren progredient.

19 Patienten blieben innerhalb des Beobachtungszeitraums ohne Therapieversagen: 16 Patienten erzielten eine anhaltende CR, drei Patienten blieben bei Ergebnis einer PR ohne Rezidiv bzw. Progress. Der Nachbeobachtungszeitraum unterschied sich auch in dieser Gruppe zum Teil sehr deutlich (Minimum: 122 Tage, Maximum: 4445 Tage).

Das mittlere Überleben nach Beginn der Rezidivtherapie ergab $3417,8 \pm 369,2$ Tage mit einem Minimum von 0 und einem Maximum von 4626 Tagen. Der Median wurde nicht erreicht. Die mittlere Zeit bis zum Eintreten eines Rezidivs, Progresses oder des Todes nach Beginn der Rezidivbehandlung waren $1929 \pm 342,7$ Tage (Minimum: 30 Tage; Maximum 4445 Tage) mit einem Median von 2769 ± 1569 Tagen.

Gruppe *IRR_{sal+}/Rit_{ini+}* wies im Vergleich zu allen anderen Gruppen ein signifikant schlechteres Therapieergebnis nach Rezidivbehandlung auf bei einem Therapieversagen von 100% im Verlauf (*IRR_{sal+}/Rit_{ini+}* vs. *Rit_{ini-}*: $p=0,02$).

Unabhängig davon, ob initial eine Behandlung mit Rituximab erfolgte, war der Anteil der Patienten mit einer CR nach Rezidivbehandlung signifikant niedriger sowie das Auftreten eines Progresses der Erkrankung signifikant häufiger in den Gruppen mit einer Bestrahlung bei Rezidiv als in den Gruppen ohne eine Bestrahlung (*Rit_{ini+}/IRR_{sal+}* vs. *IRR_{sal-}*: $p=0,02$; *Rit_{ini+}/IRR_{sal+}* vs. *IRR_{sal-}*: $p=0,03$).

Patienten der Gruppen, die initial kein Rituximab erhielten, wiesen nach Rezidivbehandlung ein besseres Therapieergebnis auf als Patienten der Gruppen mit initialer Rituximabbehandlung. Es konnte tendenziell häufiger eine CR erzielt werden, und es kam vergleichsweise seltener zum Therapieversagen (*IRR_{sal+}/Rit_{ini+}* vs. *Rit_{ini-}*: $p=0,02$; *IRR_{sal+}/Rit_{ini+}* vs. *Rit_{ini-}*: $p=0,20$).

	IRR_{sal}+/Rit_{ini}+ (n=15)	IRR_{sal}+/Rit_{ini}- (n=30)	IRR_{sal}-/Rit_{ini}+ (n=51)	IRR_{sal}-/Rit_{ini}- (n=44)
Ergebnis				
CR	0	11 (36,67%)	18 (35,28%)	23 (52,21%)
PR	1 (6,67%)	2 (6,67%)	4 (7,84%)	6 (13,62%)
SD	0	2 (6,67%)	2 (3,92%)	0
PD	9 (60%)	13 (43,33%)	9 (17,64%)	7 (15,89%)
Exitus letalis	5 (33,33%)	2 (6,67%)	8 (15,68%)	2 (4,54%)
Unbekannt	0	0	10 (19,6%)	6 (13,62%)
	p: IRR_{sal}+/Rit_{ini}+ vs. Rit_{ini}- = 0,02		p: IRR _{sal} -/Rit _{ini} + vs. Rit _{ini} - = 0,20	
	p: Rit_{ini}+/IRR_{sal}+ vs. IRR_{sal}- = 0,02		p: Rit_{ini}-/IRR_{sal}+ vs. IRR_{sal}- = 0,03	
Gesamtüberleben**				
Mittelwert	315,9±108,7	2934,5±341,2	1164,5±189,4	3417,8±369,2
Min- Max	10-884	16-8364	0-1887	0-4626
95%-KI	102,7-529,0	2265,7-3603,3	793,3-1535,7	2694,2-4141,5
Median	117	-	945	-
Standardfehler	47,4	-	-	-
95%-KI	24,0-210,0	-	-	-
	p: IRR_{sal}+/Rit_{ini}+ vs. Rit_{ini}- = 0,00		p: IRR _{sal} -/Rit _{ini} + vs. Rit _{ini} - = 0,06	
	p: Rit_{ini}+/IRR_{sal}+ vs. IRR_{sal}- = 0,00		p: Rit _{ini} -/IRR _{sal} + vs. IRR _{sal} - = 0,94	
Rezidivfreies Überleben**				
Mittelwert	83,9±11,5	594,8±122,5	486,0±110,4	1929,0±342,7
Min-Max	10-153	16-2223	13-1675	30-4445
95%-KI	61,2-106,5	354,8-834,8	269,5-702,5	1257,2-2600,8
Median	82	396	242	2769
Standardfehler	12,0	161,8	32,6	1570,0
95%-KI	58,5-105,5	79,0-713,0	178,0-306,0	0,00-5846,2
	p: IRR_{sal}+/Rit_{ini}+ vs. Rit_{ini}- = 0,00		p: IRR_{sal}-/Rit_{ini}+ vs. Rit_{ini}- = 0,00	
	p: Rit_{ini}+/IRR_{sal}+ vs. IRR_{sal}- = 0,00		p: Rit_{ini}-/IRR_{sal}+ vs. IRR_{sal}- = 0,01	
Therapieversagen** (Rezidiv, Progress, Exitus letalis)				
	15 (100%)	25 (83,33%)	28/41 ¹ (68,3%)	20/39 ¹ (51,28%)
	p: IRR _{sal} +/Rit _{ini} + vs. Rit _{ini} - = 0,09		p: IRR _{sal} -/Rit _{ini} + vs. Rit _{ini} - = 0,16	
	p: Rit_{ini}+/IRR_{sal}+ vs. IRR_{sal}- = 0,01		p: Rit_{ini}-/IRR_{sal}+ vs. IRR_{sal}- = 0,01	

Tabelle 13: Therapieergebnisse, Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben nach Rezidivtherapie. **nach Datum der Rezidivbehandlung (IRR_{sal}+/Rit_{ini}+ =+ Radiatio in Rezidivbehandlung/+ Rituximab in Erstlinientherapie; IRR_{sal}+/Rit_{ini}- =+ Radiatio in Rezidivbehandlung/- Rituximab in Erstlinientherapie; IRR_{sal}-/Rit_{ini}+ =- Radiatio in Rezidivbehandlung/+ Rituximab in Erstlinientherapie; IRR_{sal}-/Rit_{ini}- =- Radiatio in Rezidivbehandlung/- Rituximab in Erstlinientherapie). ¹Anzahl der Patienten, die bei Rezidiv eine Rezidivbehandlung erhalten haben und bei denen der weitere Verlauf bekannt ist. (n=Anzahl Gruppenmitglieder, p=Signifikanzwert, Min=Minimum, Max=Maximum, CR=Komplette Remission, PR=Partielle Remission, SD=Stabile Erkrankung, PD=Progress, 95%-KI=95%-Konfidenzintervall). Signifikante Unterschiede in fett und kursiv gedruckt.

In der Gruppe IRR_{sal-}/Rit_{ini-} gab es die höchste Rate an kompletten Remissionen und mit 51,28% gab es vergleichsweise seltener ein Therapieversagen.

In Gruppe IRR_{sal-}/Rit_{ini+} haben sechs Patienten bei erneutem Rezidiv keine weitere Therapie erhalten bzw. war der weitere Verlauf nicht ersichtlich.

In Gruppe IRR_{sal-}/Rit_{ini-} war dies bei fünf Patienten der Fall.

Die Strahlentherapie im Rahmen der Rezidivbehandlung führte in der untersuchten Gruppe zu keine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zu den Patienten ohne Radiatio unabhängig davon, ob in der primären Therapie Rituximab gegeben worden war oder nicht (Rit_{ini+}/IRR_{sal+} vs. IRR_{sal-} : $p=0,00$; Rit_{ini+}/IRR_{sal+} vs. IRR_{sal-} : $p=0,01$). Es war vielmehr signifikant schlechter, wobei es sich um eine retrospektive Analyse handelt und die Indikation zur Radiatio insbesondere bei chemotherapierefraktären und comorbiden Patienten gestellt wurde. Ein relevanter Benefit der Radiatio in Bezug auf Gesamt- und progressionsfreies Überleben lässt sich aus den Daten nicht ablesen.

Patienten, die den Anti-CD20-Antikörper Rituximab in der initialen Therapie bekommen hatten (IRR_{sal+}/Rit_{ini+} und IRR_{sal-}/Rit_{ini+}), haben ein signifikant schlechteres progressionsfreies Überleben als solche, die nicht mit Rituximab therapiert wurden (IRR_{sal+}/Rit_{ini-} und IRR_{sal-}/Rit_{ini-}), unabhängig davon, ob eine Radiatio in die Rezidivbehandlung eingegliedert war oder nicht (IRR_{sal+}/Rit_{ini+} vs. Rit_{ini-} : $p=0,00$; IRR_{sal+}/Rit_{ini+} vs. Rit_{ini-} : $p=0,00$).

Personen, die den Anti-CD20-Antikörper Rituximab in der initialen Therapie bekommen hatten, haben nach einem Rezidiv ein schlechteres Überleben als solche, die nicht mit Rituximab therapiert wurden, unabhängig davon, ob eine Radiatio in die Rezidivbehandlung eingegliedert war oder nicht. Dabei besteht zwischen IRR_{sal+}/Rit_{ini+} und IRR_{sal+}/Rit_{ini-} ein signifikanter Unterschied. Im Vergleich von IRR_{sal+}/Rit_{ini+} mit IRR_{sal-}/Rit_{ini-} wurde das Signifikanzniveau knapp nicht erreicht (IRR_{sal+}/Rit_{ini+} vs. Rit_{ini-} : $p=0,00$; IRR_{sal+}/Rit_{ini+} vs. Rit_{ini-} : $p=0,06$).

Patienten mit Rituximab in der primären Therapie, die eine Radiatio in der Rezidivtherapie erhielten (IRR_{sal+}/Rit_{ini+}), haben im Vergleich zu den Patienten mit Rituximab in der primären Therapie, die keine Radiatio in die Behandlung des Rezidivs integriert haben (IRR_{sal-}/Rit_{ini+}), ein signifikant schlechteres Überleben nach der Rezidivtherapie gezeigt ($p=0,00$). Im Gegensatz dazu zeigten Patienten der Untersuchungsgruppen IRR_{sal+}/Rit_{ini-} und IRR_{sal-}/Rit_{ini-} , die kein Rituximab initial bekommen hatten, in Abhängigkeit davon, ob sie bei Rezidiv bestrahlt wurden oder nicht, keinen bedeutenden Unterschied in Bezug auf ihr Gesamtüberleben nach Rezidivbehandlung ($p=0,94$).

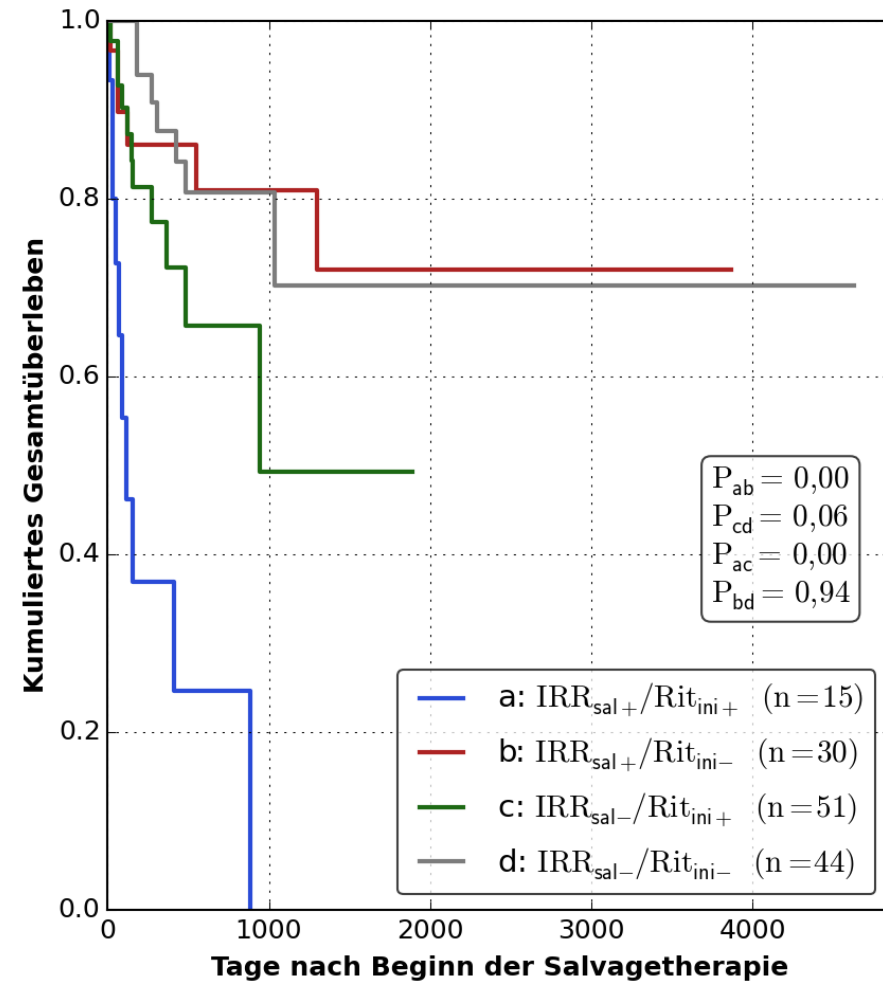
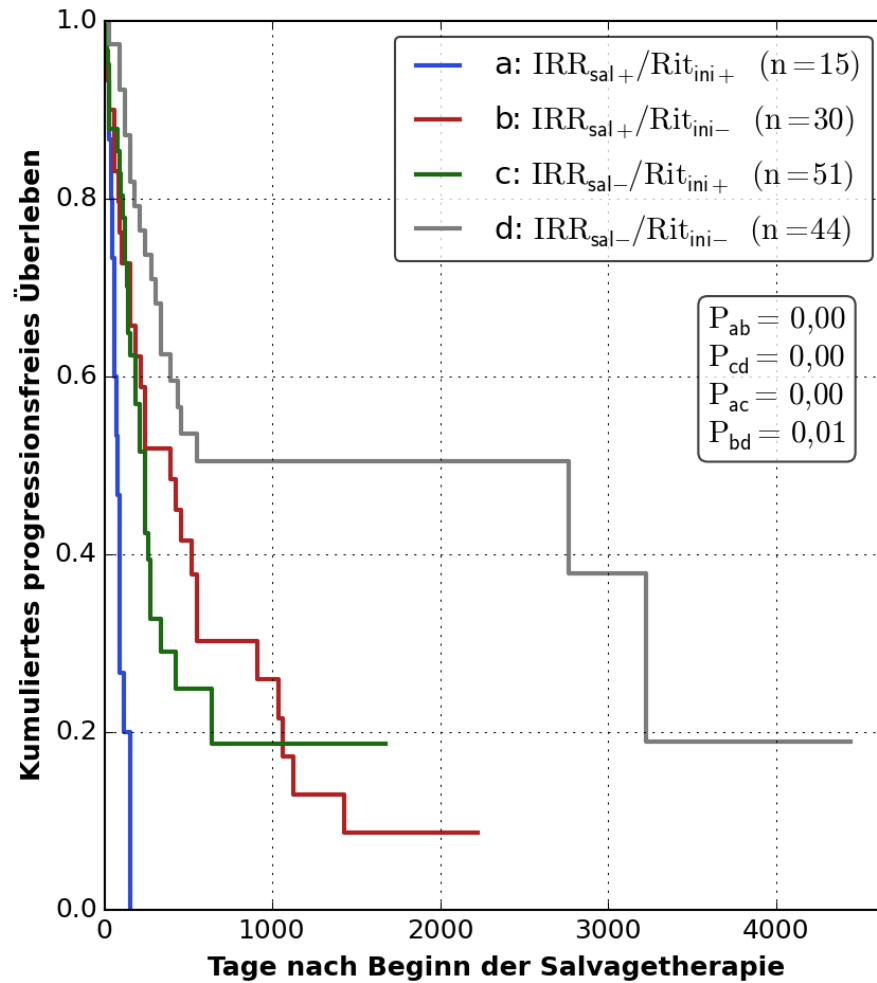


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Darstellung des progressionsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens nach Beginn der Rezidivtherapie von Patienten mit und ohne Rituximab in der initialen Therapie sowie mit bzw. ohne Radiatio in der Rezidivbehandlung (IRR_{sal+}/Rit_{ini+} + Radiatio in Rezidivbehandlung/+ Rituximab in Erstlinientherapie; IRR_{sal+}/Rit_{ini-} + Radiatio in Rezidivbehandlung/- Rituximab in Erstlinientherapie; IRR_{sal-}/Rit_{ini+} - Radiatio in Rezidivbehandlung/+ Rituximab in Erstlinientherapie; IRR_{sal-}/Rit_{ini-} - Radiatio in Rezidivbehandlung/- Rituximab in Erstlinientherapie; n=Anzahl Gruppenmitglieder, p=Signifikanzwert)

3.4 Therapieergebnis, Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von der Indikationsstellung für die Strahlentherapie

Zur Untersuchung, ob in Abhängigkeit von der Indikationsstellung die Radiatio ein unterschiedliches Ergebnis in Bezug auf Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben hat, wurden die 45 Patienten, die innerhalb ihrer Rezidivbehandlung eine Bestrahlung erhalten haben, je nach Bestrahlungsindikation in zwei Vergleichsgruppen aufgeteilt.

Bei 29 Patienten war die Indikation ein erneuter Progress des Lymphoms (*RadProgress*), während bei den anderen 16 Individuen eine Bestrahlung angesetzt wurde, weil bei Rezidiv ein Bulk, ein Extranodalbefall oder nach Abschluss anderer Therapien ein Restlymphom vorlag (*RadBulk,E-Befall,Restlymphom*).

3.4.1 Patientencharakteristik

In Hinblick auf die demografischen Daten und klinischen Charakteristika fanden sich bei der Mehrzahl der Parameter keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen.

Eine Ausnahme stellt das Stadium nach Ann Arbor bei Diagnose des Rezidivs dar: In der Untersuchungsgruppe *RadProgress*, in dem die Patienten eine Bestrahlung auf Grund eines Progresses bekamen, hat ein signifikant höherer Anteil der Patienten (15 Personen, 51,72%) zum Zeitpunkt des Rezidivs bereits ein weiter fortgeschrittenes Stadium (Stadium III oder IV nach Ann Arbor) im Vergleich zur Untersuchungsgruppe *RadBulk,E-Befall,Restlymphom* (drei Personen, 18,75%) ($p=0,03$).

Außerdem kam es in Gruppe *RadProgress* bei einer signifikant größeren Anzahl der Patienten (79,31%) bereits innerhalb des ersten Jahres nach Datum der Erstdiagnose zu einem Rezidiv oder Progress der Lymphome. In der Vergleichsgruppe war dies nur bei 41,2% der Patienten der Fall ($p=0,02$).

In Gruppe *RadProgress* haben prozentual mehr Personen Rituximab in der primären Therapie erhalten (41,38%) als in der Vergleichsgruppe *RadBulk,E-Befall,Restlymphom* (25%) ($p=0,27$). Bei Rezidiv bekamen 31,03% der Patienten in *RadProgress* Rituximab. In Gruppe *RadBulk,E-Befall,Restlymphom* waren es 43,75% der Personen ($p=0,39$).

Demographie, klinische Charakteristika	Rad _{Progress} (n=29)	Rad _{Bulk,E-Befall,Restlymphom} (n=16)	p-Werte
Alter ED			
Mittelwert	58,7	52,9	
Spanne	20-82	32-72	
<60	16 (55,17%)	11 (68,75%)	p=0,2
>=60	4 (13,79%)	4 (25%)	
>=70	9 (31,03%)	1 (6,25%)	
Geschlecht			
weiblich	16 (55,17%)	9 (56,25%)	p=0,94
männlich	13 (44,83%)	7 (43,75%)	
Stadium nach Ann Arbor			
I-II	10 (34,48%)	8 (50%)	p=0,31
III-IV	19 (65,52%)	8 (50%)	
LDH (>250 U/l)	9; 17* (52,94%)	2; 6* (33,33%)	p=0,41
ECOG (>=2)	6; 18* (33,33%)	0; 5 (0%)	p=0,13
B-Symptomatik	11; 26* (42,31%)	3; 12* (25%)	p=0,30
Extranodalbefall	18 (62,07%)	11 (68,75%)	p=0,65
Bulk	10 (34,48%)	4 (25%)	p=0,51
KM-Befall	3 (10,34%)	1 (6,25%)	p=0,64
Rituximab in der Initialtherapie	12 (41,38%)	4 (25%)	p=0,27
Zeit bis zum Rezidiv (nach Datum ED)			
<1 Jahr	23 (79,31%)	7 (41,2%)	p=0,02
>=1 Jahr	6 (20,69%)	9 (56,25%)	
Mittleres Alter Rezidiv	60,5±15,5	55,9±13,4	p=0,32
Stadium nach Ann Arbor			
I-II	14 (48,28%)	13 (81,25%)	p=0,03
III-IV	15 (51,72%)	3 (18,75%)	
LDH (>250 U/l)	9; 18* (50%)	0; 4* (0%)	p=0,07
ECOG (>2)	11; 22* (50%)	2; 7* (28,57%)	p=0,32
B-Symptomatik	6; 24* (25%)	0; 12* (0%)	p=0,06
Extranodalbefall	20 (68,97%)	9 (56,25%)	p=0,39
Bulk	6 (20,69%)	8 (50%)	p=0,04
KM-Befall	2 (6,9%)	0	p=0,28
Rituximab in der Rezidivbehandlung	9 (31,03%)	7 (43,75%)	p=0,39

Tabelle 14: Patientencharakteristika der Patienten mit einer Radiatio auf Grund eines Progresses bzw. auf Grund eines Bulks, Extranodalbefalls oder Restlymphoms zum Zeitpunkt der Diagnose des Rezidivs (Rad_{Progress}=Bestrahlung bei Progress der Erkrankung, Rad_{Bulk,E-Befall,Restlymphom}=Bestrahlung bei initialen Bulk, Extranodalbefall oder Restlymphom, n=Anzahl Gruppenmitglieder, p=Signifikanzwert, LDH= Laktatdehydrogenase, ECOG= Index zur Lebensqualität der *Eastern Cooperative Oncology Group*, Bulk= Lymphommasse>7,5 cm, KM-Befall=Knochenmarkbeteiligung, ED=Erstdiagnose, n=Anzahl Gruppenmitglieder, p=Signifikanzwert). *Anzahl der Patienten, bei denen der Parameter aus den Akten ersichtlich war. Signifikante Unterschiede in fett und kursiv gedruckt.

3.4.2 Therapieergebnis, Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben nach Rezidivbehandlung

	Rad_{Progress} (n=29)	Rad_{Bulk,E-Befall,Restlymphom} (n=16)
Ergebnis (p=0,05)		
CR	3 (10,34%)	8 (50%)
PR	2 (6,9%)	1 (6,25%)
SD	2 (6,9%)	0
PD	17 (58,62%)	5 (31,25%)
Exitus letalis	5 (17,24%)	2 (12,5%)
Gesamtüberleben** (p=0,07)		
Mittelwert	1006,5±195,8	2938,8±399,3
Minimum-Maximum	10-1977	61-3864
95%-Konfidenzintervall	622,9-1390,2	2156,2-3721,5
Median	1297	-
Standardfehler	698,3	-
95%-Konfidenzintervall	0,00-2665,7	-
Rezidivfreies Überleben** (p=0,07)		
Mittelwert	329,5±99,9	578,3±153,0
Minimum-Maximum	10-1977	61-2223
95%-Konfidenzintervall	133,6-525,4	278,4-878,1
Median	92	396
Standardfehler	5,1	214
95%-Konfidenzintervall	82,0-102,0	0,0-815,4
Therapieversagen (Rezidiv, Progress, Exitus letalis)	26 (89,7%)	14 (87,5%)

Tabelle 15: Therapieergebnisse, Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben nach Rezidivtherapie. (Rad_{Progress}=Bestrahlung bei Progress der Erkrankung, Rad_{Bulk,E-Befall,Restlymphom}=Bestrahlung bei initialen Bulk, Extranodalbefall oder Restlymphom, n=Anzahl Gruppenmitglieder, p=Signifikanzwert, CR=Komplette Remission, PR=Partielle Remission, SD=Stabile Erkrankung, PD=Progress) **nach Datum der Rezidivbehandlung.

Das Therapieergebnis war in den beiden Untersuchungsgruppen knapp nicht signifikant unterschiedlich: In Gruppe *Rad_{Progress}* konnte nur bei 10,34% der Personen durch die Rezidivbehandlung eine CR erreicht werden (p=0,05). Je 6,9% zeigten nach Rezidivbehandlung eine PR oder eine SD, bei 58,62% wurde ein erneuter Progress festgestellt und 17,24% der Patienten verstarben.

In Vergleichsgruppe *Rad_{Bulk,E-Befall,Restlymphom}* konnte bei der Hälfte der Patienten eine CR erzielt werden. Ein Patient (6,25%) befand sich nach der Therapie in PR. Bei 31,25% wurde ein Progress festgestellt und zwei Personen (12,5%) verstarben.

Die Rate an Therapieversagern war in *Rad_{Progress}* und *Rad_{Bulk,E-Befall,Restlymphom}* mit 89,7% bzw. 87,5% in etwa gleich hoch.

Patienten aus *Rad_{Progress}* überlebten im Mittel $1006,5 \pm 195,8$ Tage mit einem Median von $1297 \pm 698,3$ Tage. Im Vergleich dazu überlebten Patienten aus *Rad_{Bulk,E-Befall,Restlymphom}* in etwa dreimal so lange mit $2938,8 \pm 399,3$ Tagen ($p = 0,069$).

Das progressionsfreie Überleben ergab in Gruppe *Rad_{Progress}* $329,5 \pm 99,9$ Tage mit einem Median von $92 \pm 5,1$ Tage. Patienten des Vergleichskollektivs *Rad_{Bulk,E-Befall,Restlymphom}* hatten mit $578,3 \pm 153,0$ Tagen (Median: 396 ± 214 Tage) ein längeres progressionsfreies Überleben ($p = 0,067$).

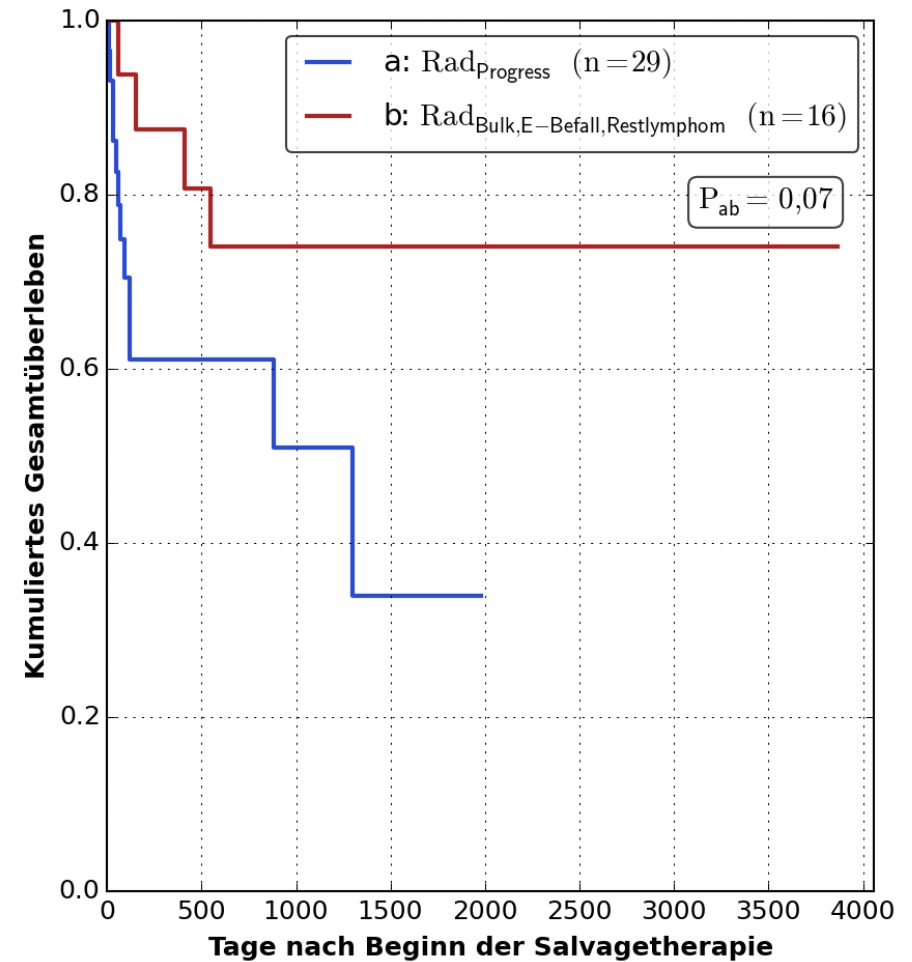
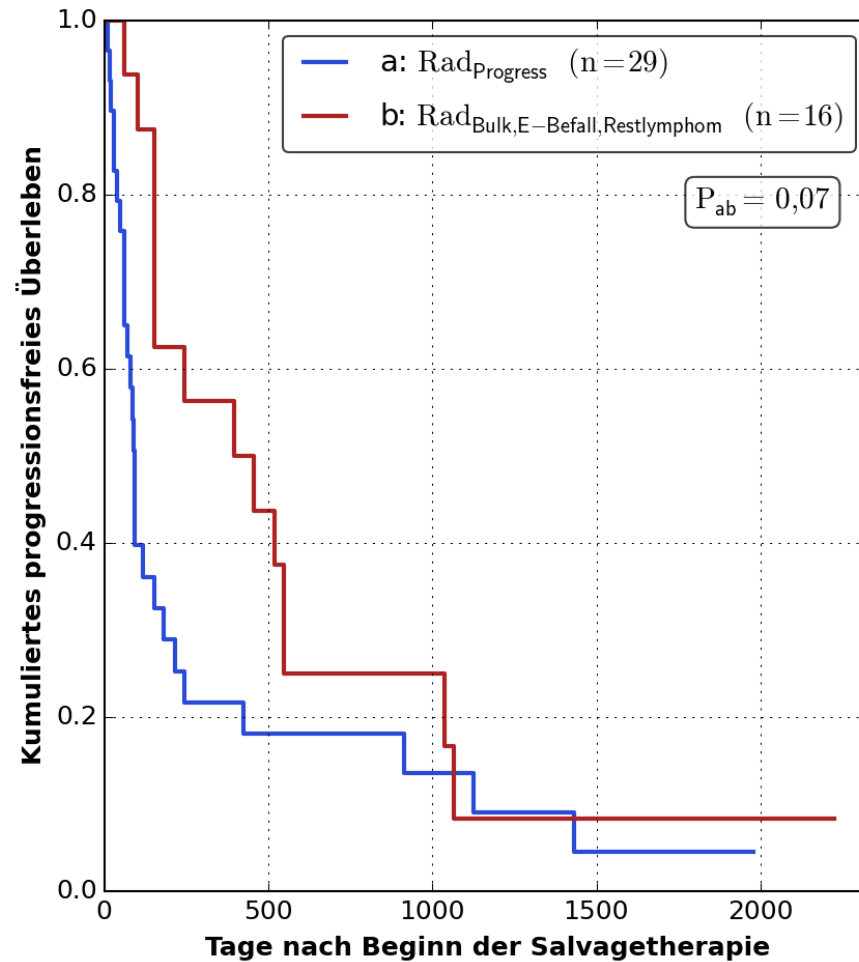


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Darstellung des progressionsfreien und des gesamten Überlebens nach Beginn der Rezidivbehandlung von Patienten, die bei Progress oder bei Bulk, Extranodalbefall bzw. Restlymphom bei Rezidiv eine Radiatio erhalten haben (Rad_{Progress}=Radiatio bei Progress der Lymphome; Rad_{Bulk, E-Befall, Restlymphom}= Radiatio bei initialen Bulk bzw. Extranodalbefall bei Diagnose des Rezidivs oder bei Restlymphom nach Abschluss anderer Rezidivbehandlungen, n=Anzahl Gruppenmitglieder, p=Signifikanzwert).

3.5 Klinisches Ansprechen, Symptomkontrolle und Nebenwirkungen der Bestrahlung

Im Folgenden sind das klinische Ansprechen der Bestrahlungen innerhalb der Rezidivbehandlung sowie dabei aufgetretene Nebenwirkungen der Patienten aufgelistet, die in Göttingen bestrahlt wurden (24 Patienten). Bei den übrigen 21 Patienten waren die Informationen aus den Akten nicht ersichtlich.

Bestrahlungsort	n	Nebenwirkungen	n	klinisches Ansprechen	n
Cerebrum	4	keine	13	komplettes Ansprechen	3
1 Region	8	AZ-Verschlechterung	3	deutlich regrediente LK/ klinische Befundbesserung	1 2
2 Regionen	3	BB-Veränderungen	4	Besserung der neurologischen Symptomatik	1
TBI + regional	1	Erythem	2	Parese rückläufig	1
> 2 Regionen; wiederholte Bestrahlung	8	Mukositis/Dysphagie	3	zunächst AZ Verbesserung, dann Verschlechterung	3
		Status epilepticus	1	geringer Rückgang	2
				Schmerzen gebessert	1
				n. a.	1

Tabelle 16: Bestrahlungsort, Nebenwirkungen und klinisches Ansprechen der 24 am Universitätsklinikum Göttingen bestrahlten Patienten (TBI=Ganzkörperbestrahlung, AZ=Allgemeinzustand, BB =Blutbild, LK=Lymphknoten, n=Anzahl, n. a.=nicht verfügbar).

Bei drei Patienten konnte durch die Bestrahlung ein kompletter Rückgang der Lymphommanifestationen erreicht werden. Zwei von ihnen zeigten dabei keinerlei Nebenwirkungen im Sinne einer Frühreaktion, bei einem kam es zu einem Erythem der bestrahlten Region sowie zu einer Mukositis oropharyngeal.

18 Patienten zeigten ein gutes Ansprechen der Radiatio mit deutlicher Rückbildung des NHLs sowie gebesserter Klinik. Hierbei konnte bei einem Patienten eine durch die Erkrankung bedingte Dyspnoe stark abgemildert werden. Bei einem Patienten wurde durch die Radiatio eine Linderung der Schmerzsymptomatik erreicht, sowie bei drei Patienten ein Rückgang der neurologischen Symptome mit rückläufigen Paresen.

Das Nebenwirkungsprofil zeigte sich in dieser Gruppe wie folgt: Bei zehn Patienten brachte die Bestrahlung keinerlei akuter Nebenwirkungen mit sich. Bei vier Patienten führte die Bestrahlung zu Blutbildveränderungen mit Ausbildung einer Thrombozytopenie. Ein weiterer Patient wies nach der Radiatio eine leichte Dysphagie auf. Drei

Patienten erlitten im Zuge der Radiatio eine deutliche Verschlechterung des Allgemeinzustandes, nachdem zunächst kurzfristig eine Besserung der Symptomatik erreicht worden war.

Bei zwei Patienten führte die Bestrahlung lediglich zu einem geringen Ansprechen des Lymphoms. Hier kam es bei einem Patienten zu einer Frühreaktion des Gewebes mit Mukositis und Erythem. Der andere Patient zeigte keinerlei Nebenwirkungen.

Bei einem Patienten kam es unter der Therapie zu einem Status epilepticus. Das Ansprechen der Strahlentherapie ist hier nicht bekannt.

Das Auftreten von Nebenwirkungen im Sinne von Spätreaktionen wurde nicht untersucht.

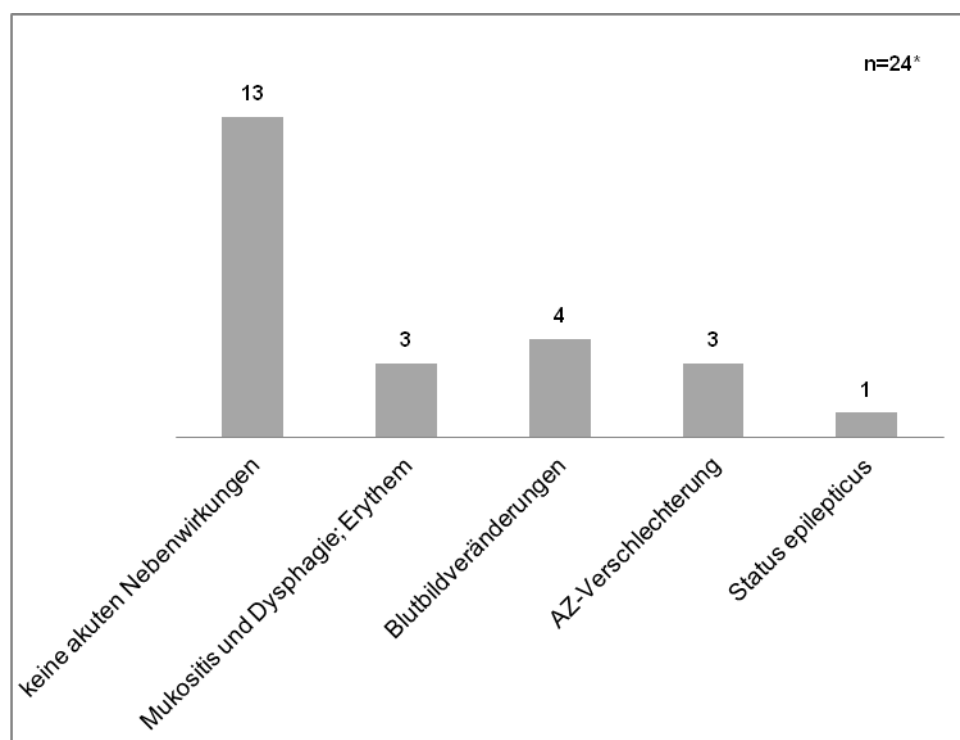


Abbildung 6: Nebenwirkungsprofil der Bestrahlung (n=Anzahl, AZ=Allgemeinzustand. * Patienten, die in Göttingen bestrahlt wurden

3.6 Cerebraler Befall bei Rezidiv. Auswirkung auf Therapieergebnis, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben

11 Patienten, die innerhalb ihrer Rezidivbehandlung bestrahlt worden sind, hatten im Rahmen eines Rezidivs einen cerebralen Befall des NHLs.

Bei fünf Patienten von ihnen war ein cerebrales Rezidiv diagnostiziert worden, welches dann in palliativer Intention bestrahlt wurde (*RTx_{Cerebral}*). Durch diese konnte jedoch nur teilweise (zwei aus fünf Patienten) und vorübergehend eine Besserung des lokalen Befundes und der klinischen Symptomatik erreicht werden. Bei allen kam es kurz nach der Bestrahlung zum Therapieversagen mit einem mittleren Gesamtüberleben von $36,2 \pm 8,7$ Tage (Median: $31 \pm 1,1$ Tage).

Fünf Patienten zeigten ein Rezidiv außerhalb des Cerebrums, woraufhin sie eine systemische Therapie sowie eine Radiatio bekamen (*CTx/RTx_{sys}*). Im Verlauf fielen sie dann mit einem cerebralen Lymphom auf. Dieses wurde in einem Fall mit erneuter Strahlentherapie behandelt mit dem Ergebnis eines Progresses der Lymphome. Die Therapieansätze von drei weiteren Patienten dieser Gruppe beinhalteten Hochdosischemotherapien (Methotrexat), intrathekale Chemotherapien sowie bei zweien eine autologe Stammzelltransplantation. Dies führte in einem Fall zu einer kompletten Remission mit folgendem Rezidiv außerhalb des Cerebrums (Zeitintervall > ein Jahr). In dem anderen Fall war das Ergebnis ein Progress der Lymphome. Bei der dritten Patientin ist der weitere Verlauf unbekannt. Bei einem Patienten kam es zu keinem weiteren Therapieversuch nach Diagnose des cerebralen Progresses, woraufhin er wenig später verstarb. Zusammenfassend kam es auch in dieser Gruppe bei 100% der Patienten zum Therapieversagen, jedoch mit einer deutlich längeren mittleren Überlebenszeit ($1937,0 \pm 419,5$ Tage) sowie progressionsfreien Überlebenszeit ($445,2 \pm 151,4$ Tage) nach der Rezidivbehandlung, die die Radiatio beinhaltete.

Im Falle einer Patientin zeigt sich ein Mischbild der beiden oben aufgeführten Gruppen (*Sonderfall*): Die Lokalisierung des ersten Rezidivs befand sich außerhalb des ZNS. Nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation kam es zu einem zentralen Rezidiv, welches dann bestrahlt wurde mit dem Ergebnis eines massiven Progresses mit Meningiosis lymphomatosa (Gesamtüberleben und ereignisfreies Überleben nach Rezidivbehandlung 41 Tage).

Insgesamt war das progressionsfreie Überleben der Patienten mit Cerebralbefall mit $225,3 \pm 90,6$ Tagen signifikant kürzer im Vergleich zu den Patienten ohne eine cerebrale Beteiligung ($493,6 \pm 114,3$ Tage, $p=0,05$).

Auch das mittlere Gesamtüberleben war in nCerebral mit $2412,2 \pm 370,7$ Tagen ungefähr doppelt so lang wie in Gruppe Cerebral mit $1024,1 \pm 369,1$ Tagen ($p=0,02$).

	Cerebral			nCerebral	
	RTx _{Cerebral} (n=5)	CTx/RTx _{sys} (n=5)	Sonderfall (n=1)	Gesamt (n=11)	(n=34)
Ergebnis (p=0,208)					
CR	0	3 (60%)		3 (27,3%)	8 (23,5%)
PR	1 (20%)	0	1 (100%)	2 (18,2%)	2 (5,9%)
SD	0	0			2 (5,9%)
PD	1 (20%)	2 (40%)		3 (27,3%)	18 (52,9%)
Exitus letalis	3 (60%)	0		3 (27,3%)	4 (11,8%)
Gesamtüberleben**					
Mittelwert	36,2±8,7	1937,0 ±419,5	41	1024,1 ±369,1	2412,2 ±370,7
Minimum-Maximum	10-61	61-2406		10-2406	16-3864
95%-KI	19,1-53,3	1114,8- 2759,2		300,7- 1747,5	1685-3138,8
Median	31	-		61	-
Standardfehler	1,1	-		9,1	-
95%-KI	28,9-33,1	-		43,3-78,7	-
	p: RTx_{Cerebral}/CTx/RTx_{sys} = 0,004			p: CTx/RTx_{sys}/nCerebral = 0,653	
	p: RTx_{Cerebral}/nCerebral = 0,000			p: Cerebral/nCerebral = 0,024	
Rezidivfreies Überleben**					
Mittelwert	42,4±9,8	445,2 ±151,4	41	225,3± 90,6	493,6±114,3
Minimum-Maximum	10-61	31-912		10-912	16-2223
95%-KI	23,2-61,6	148,4-742,0		47,7-403,0	269,5-717,7
Median	49	519		61	153
Standardfehler	19,7	333,0		10,6	17,7
95%-KI	10,4-87,6	0,0-1171,7		40,2-81,8	118,3-187,7
	p: RTx_{Cerebral}/CTx/RTx_{sys} = 0,026			p: CTx/RTx_{sys}/nCerebral = 0,992	
	p: RTx_{Cerebral}/nCerebral = 0,000			p: Cerebral/nCerebral = 0,050	
Therapieversagen (Rezidiv, Progress, Exitus letalis) (p=0,177)					
	5 (100%)	5 (100%)	1 (100%)		29 (85,3%)

Tabelle 17: Therapieergebnisse, Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben nach Rezidivtherapie. (nCerebral= Patienten ohne cerebrale Manifestation bei Rezidiv; Cerebral=Patienten mit cerebraler Manifestation bei Rezidiv; RTx_{Cerebral}=Rezidiv cerebral, dann Strahlentherapie palliativ; CTx/RTx_{sys}=Rezidiv nicht cerebral, systemische Therapie und Bestrahlung, dann cerebrales Rezidiv; Sonderfall=Rezidiv außerhalb des Cerebrums, nach systemischer Therapie Rezidiv cerebral, dann Bestrahlung; n=Anzahl Gruppenmitglieder, p=Signifikanzwert; 95%-KI=95%-Konfidenzintervall; CR=Komplette Remission; PR=Partielle Remission; SD=Stabile Erkrankung; PD=Progress) **nach Datum der Rezidivbehandlung, die die betrachtete Bestrahlung beinhaltet. Signifikante Unterschiede in fett und kursiv gedruckt.

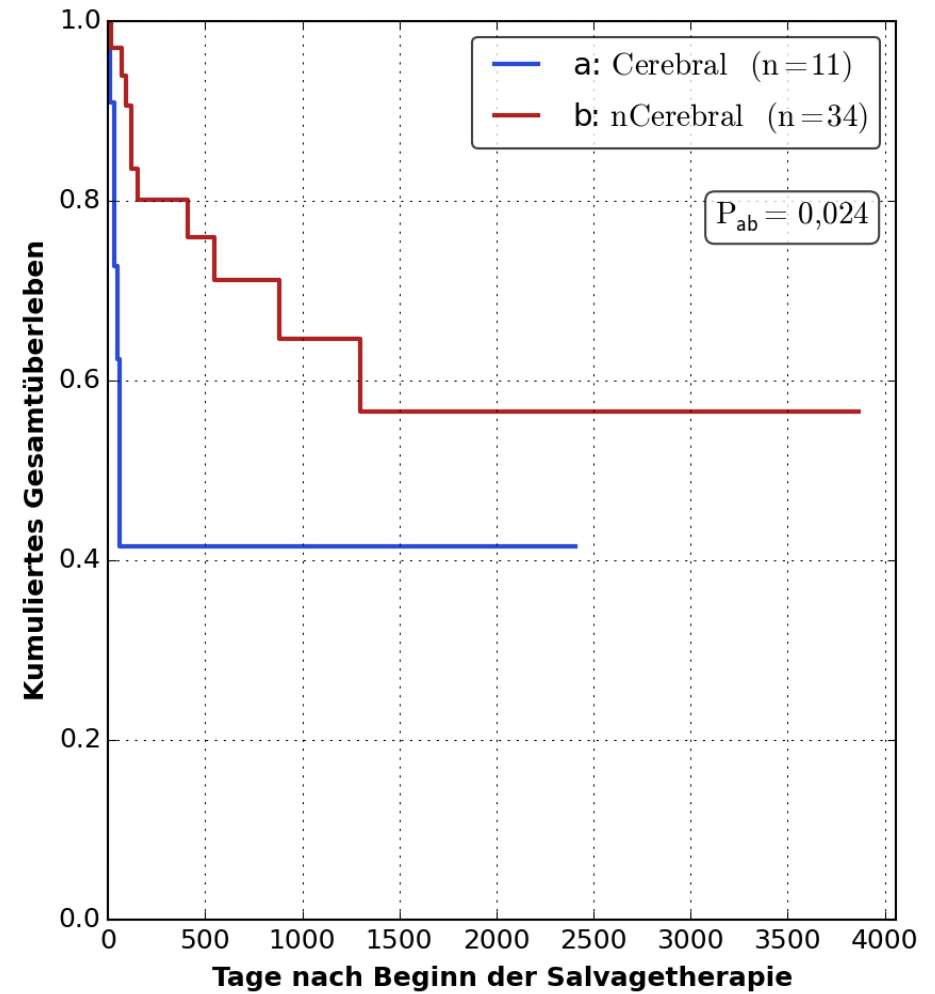
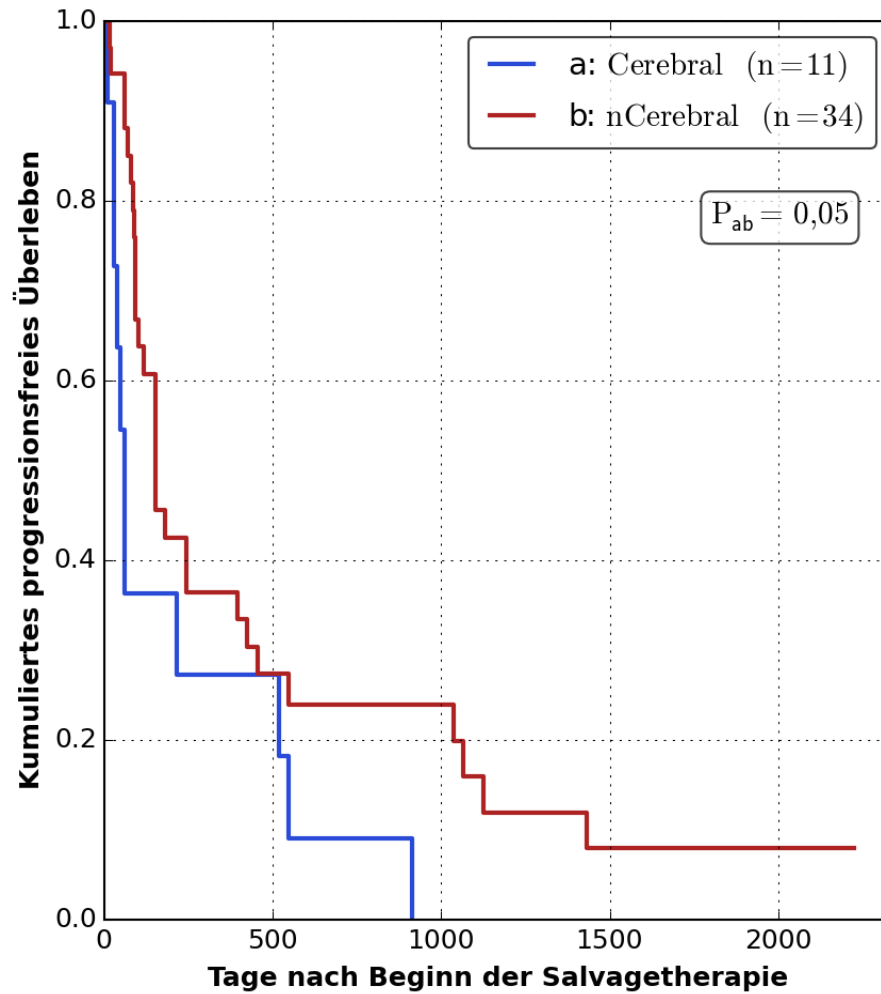


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Darstellung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens nach Beginn der Rezidivbehandlung (inklusive betrachtete Strahlentherapie) von Patienten mit oder ohne cerebralen Befall des Lymphoms bei Rezidiv (Cerebral: mit Cerebralbefall bei Rezidiv; nCerebral: ohne Cerebralbefall bei Rezidiv, n=Anzahl Gruppenmitglieder, p=Signifikanzwert).

3.7 Therapieergebnis, Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben nach Rezidivbehandlung in Abhängigkeit von der Gabe von Rituximab in der Rezidivbehandlung

	+ Radiatio + Rituximab IRR_{sal}+/Rit_{ini}+ (n=15)		+ Radiatio - Rituximab IRR_{sal}+/Rit_{ini}- (n=30)		- Radiatio + Rituximab IRR_{sal}-/Rit_{ini}+ (n=51)		- Radiatio - Rituximab IRR_{sal}-/Rit_{ini}- (n=44)	
Rituximab in Rezidivbe- handlung	+ n=5	- n=10	+ n=11	- n=19	+ n=33	- n=18	+ n=30	- n=14
Ergebnis								
CR	-	-	4 (36,4%)	7 (36,8%)	14 (46,7%)	4 (36,4%)	19 (63,3%)	4 (50%)
PR	-	1 (10%)	0	2 (10,5%)	3 (10%)	1 (9,1%)	4 (13,3%)	2 (25%)
SD	-	-	1 (9,1%)	1 (5,3%)	2 (6,7%)	-	-	-
PD	3 (60%)	6 (60%)	6 (54,6%)	7 (36,8%)	6 (20%)	3 (27,3%)	5 (16,7%)	2 (25%)
Exitus letalis	2 (40%)	3 (30%)	0	2 (10,5%)	5 (16,7%)	3 (27,3%)	2 (6,7%)	0
Unbekannt	-	-	-	-	3	7	-	6
p-Werte	p=0,741		p=0,562		p=0,777		p=0,561	
Gesamtüberleben**								
Mittelwert	315,0	249,8	3243,7	2528,4	1175,4	448	3297,5	2733,4
Standardab- weichung	156,8	96,1	303,5	496,2	203,9	79	464,2	508,1
Min-Max	10-884	30-578	61-3562	16-3864	30-1887	0-610	91-4626	0-3563
95%-KI	7,8- 622,2	61,3- 438,2	2648,9- 3838,5	1555,9- 3500,9	775,8- 1574,9	293,3- 602,8	2387,7- 4207,4	1737,4- 3729,3
Median	153	92	-	-	945	-	-	-
Standardfehler	39,4	25,3	-	-	-	-	-	-
95%-KI	75,7- 230,3	42,4- 141,6	-	-	-	-	-	-
p-Werte	p=0,867		p=0,215		p=0,424		p=0,919	

Progressionsfreies Überleben**								
Mittelwert	105,0	73,3	764,1	475,0	604,7	143	2457,2	1470,7
Standardabweichung	26,4	10,9	193,0	142,1	141,3	27,4	404,9	499,8
Min-Max	10-153	31-152	31-1997	16-2223	31-1675	13-242	30-4445	92-3226
95%-KI	53,2- 94,7	51,9- 94,7	385,7- 1142,5	196,5- 753,5	327,7- 881,7	89,3- 196,7	1663,7- 3250,8	491,1- 2450,2
Median	117	61	549	243	273	121	-	549
Standardfehler	27,4	12,1	339,4	62,9	24,6	50,5	-	365,2
95%-KI	63,3- 170,7	37,2- 84,8	0,0- 1214,3	119,7- 366,3	224,7- 321,3	22,3- 219,7	-	0,0- 1264,8
p-Werte	p=0,061		p=0,170		p=0,003		p=0,333	
Therapieergebnissen (Rezidiv, Progress, Exitus letalis)	5 (100%)	11 (100%)	9 (81,8%)	16 (84,2%)	18/30 ¹ (60%)	10/12 ¹ (83,3%)	13 (43,3%)	7/9 ¹ (77,8%)
p-Werte	p=1		p=0,865		p=0,1473		p=0,0698	

Tabelle 18: Therapieergebnisse, Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben nach Rezidivtherapie in Abhängigkeit von der Gabe von Rituximab innerhalb der Rezidivbehandlung. **nach Datum der Rezidivbehandlung. ¹Anzahl der Patienten, die bei Rezidiv eine Rezidivbehandlung erhalten haben und bei denen der weitere Verlauf bekannt ist. (IRR_{sal}+/Rit_{ini}+== Radiatio in Rezidivbehandlung/+ Rituximab in Erstlinientherapie; IRR_{sal}+/Rit_{ini}-== Radiatio in Rezidivbehandlung/- Rituximab in Erstlinientherapie; IRR_{sal}-/Rit_{ini}+== Radiatio in Rezidivbehandlung/+ Rituximab in Erstlinientherapie; IRR_{sal}-/Rit_{ini}-- Radiatio in Rezidivbehandlung/- Rituximab in Erstlinientherapie, n=Anzahl Gruppenmitglieder; p=Signifikanzwert, Min=Minimum, Max=Maximum, CR=Komplette Remission, PR=Partielle Remission, SD=Stabile Erkrankung, PD=Progress, 95%-KI=95%-Konfidenzintervall). Signifikante Unterschiede in fett und kursiv gedruckt.

In Tabelle 18 sind Therapieergebnissen, Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben nach Rezidivbehandlung gemäß den Untergruppierungen aufgeführt.

In der Gruppe IRR_{sal}+/Rit_{ini}+ mit Rituximab in der Primärtherapie und Radiatio in der Rezidivbehandlung haben von 15 Patienten insgesamt fünf auch bei Rezidiv Rituximab bekommen. In der Gruppe IRR_{sal}+/Rit_{ini}- ohne Rituximab in der Primärtherapie aber mit Strahlentherapie in der Rezidivbehandlung waren es von 30 Patienten 11, die bei Rezidiv Rituximab erhielten. In den Gruppen IRR_{sal}-/Rit_{ini}+ und IRR_{sal}-/Rit_{ini}- ohne Radiatio in der Rezidivbehandlung bekamen mit einem Anteil von 77,3% bzw. 68,18% im Vergleich mehr Patienten Rituximab bei Rezidiv oder Progress.

Das Therapieergebnissen nach Rezidivbehandlung zeigte innerhalb keiner der Vergleichsgruppen in Abhängigkeit von der Gabe von Rituximab bei Rezidiv bzw. Progress einen signifikanten Unterschied bei insgesamt geringen Gruppengrößen.

Auch die Rate an Therapieversagern innerhalb der Gruppen, in denen die Patienten bei Rezidiv bestrahlt wurden, war in Abhängigkeit von Rituximab in der Rezidivbehandlung bei IRR_{sal+}/Rit_{ini+} mit jeweils 100% bzw. bei IRR_{sal+}/Rit_{ini-} mit 84,2% (- Rituximab) gegenüber 81,8% (+Rituximab) im Vergleich ähnlich hoch, und das Signifikanzniveau wurde somit nicht erreicht. Im Vergleich der Gruppen ohne eine Strahlentherapie bei Rezidiv kam es in den Untergruppen ohne Rituximab in der Rezidivbehandlung mit 83,3% gegenüber 60% bzw. 77,8% gegenüber 43,3% häufiger zum Therapieversagen ohne das Signifikanzniveau zu erreichen. Hinzuzufügen ist, dass in diesen Gruppen bei neun bzw. fünf Patienten der weitere Verlauf nicht bekannt ist.

In allen Untersuchungsgruppen weisen Patienten, die innerhalb der Rezidivbehandlung Rituximab bekommen haben, im Durchschnitt ein längeres Gesamtüberleben sowie progressionsfreies Überleben nach Beginn der Rezidivbehandlung auf im Vergleich zu den Patienten ohne Rituximab in der Rezidivbehandlung. Nur in Gruppe IRR_{sal-}/Rit_{ini+} wurde durch die Gabe von Rituximab in der Rezidivbehandlung in Bezug auf das progressionsfreie Überleben das Signifikanzniveau unterschritten ($p=0,003$). In den anderen Gegenüberstellungen bezüglich Gesamtüberleben bzw. progressionsfreien Überlebens ist in Abhängigkeit von Rituximab in der Rezidivbehandlung eine Tendenz zu erkennen mit einem Vorteil für die Patienten, die Rituximab bei Rezidiv verordnet bekamen.

In Gruppe IRR_{sal+}/Rit_{ini+} zeigten Patienten mit Rituximab in der Rezidivbehandlung (Rit_{sal+}) ein mittleres Gesamtüberleben von $315 \pm 157,8$ Tage, während Patienten ohne Rituximab (Rit_{sal-}) im Durchschnitt nach der Rezidivbehandlung $249,8 \pm 96,1$ Tage überlebten. Das progressionsfreie Überleben lag in dieser Gruppe bei den Patienten mit Rituximab in der Rezidivbehandlung bei $105 \pm 26,4$ Tagen und bei den Patienten ohne Rituximab bei $73,3 \pm 10,9$ Tagen.

Patienten der Gruppe IRR_{sal+}/Rit_{ini-} mit Rituximab in der Rezidivbehandlung (Rit_{sal+}) erreichten ein mittleres Gesamtüberleben von $3243,7 \pm 303,5$ Tage, während Patienten ohne Rituximab (Rit_{sal-}) im Durchschnitt nach der Rezidivbehandlung $2528,4 \pm 496,2$ Tage überlebten. Das progressionsfreie Überleben lag in dieser Gruppe bei den Patienten mit Rituximab bei $764,1 \pm 193$ Tagen und bei den Patienten ohne Rituximab bei $475,0 \pm 142,1$ Tagen.

Das mittlere Gesamtüberleben von Gruppe IRR_{sal-}/Rit_{ini+} betrug bei Patienten mit Rituximab in der Rezidivbehandlung (Rit_{sal+}) $1175,4 \pm 203,9$ Tage und bei Patienten ohne Rituximab (Rit_{sal-}) 448 ± 79 Tage. Das progressionsfreie Überleben lag in dieser Gruppe bei den Patienten mit Rituximab in der Rezidivbehandlung bei $604,7 \pm 141,1$ Tagen und bei den Patienten ohne Rituximab bei $143 \pm 27,4$ Tagen.

In Gruppe IRR_{sal-}/Rit_{ini-} zeigten Patienten mit Rituximab in der Rezidivbehandlung (Rit_{sal+}) ein mittleres Gesamtüberleben von $3297,5 \pm 464,2$ Tagen, während Patienten ohne Rituximab (Rit_{sal-}) im Durchschnitt nach der Rezidivbehandlung $2733,4 \pm 508,1$ Tage überlebten. Das progressionsfreie Überleben lag in dieser Gruppe bei den Patienten mit Rituximab in der Rezidivbehandlung bei $2457,2 \pm 404,9$ Tagen gegenüber von $1470,7 \pm 499,8$ Tagen bei Rit_{sal-} .

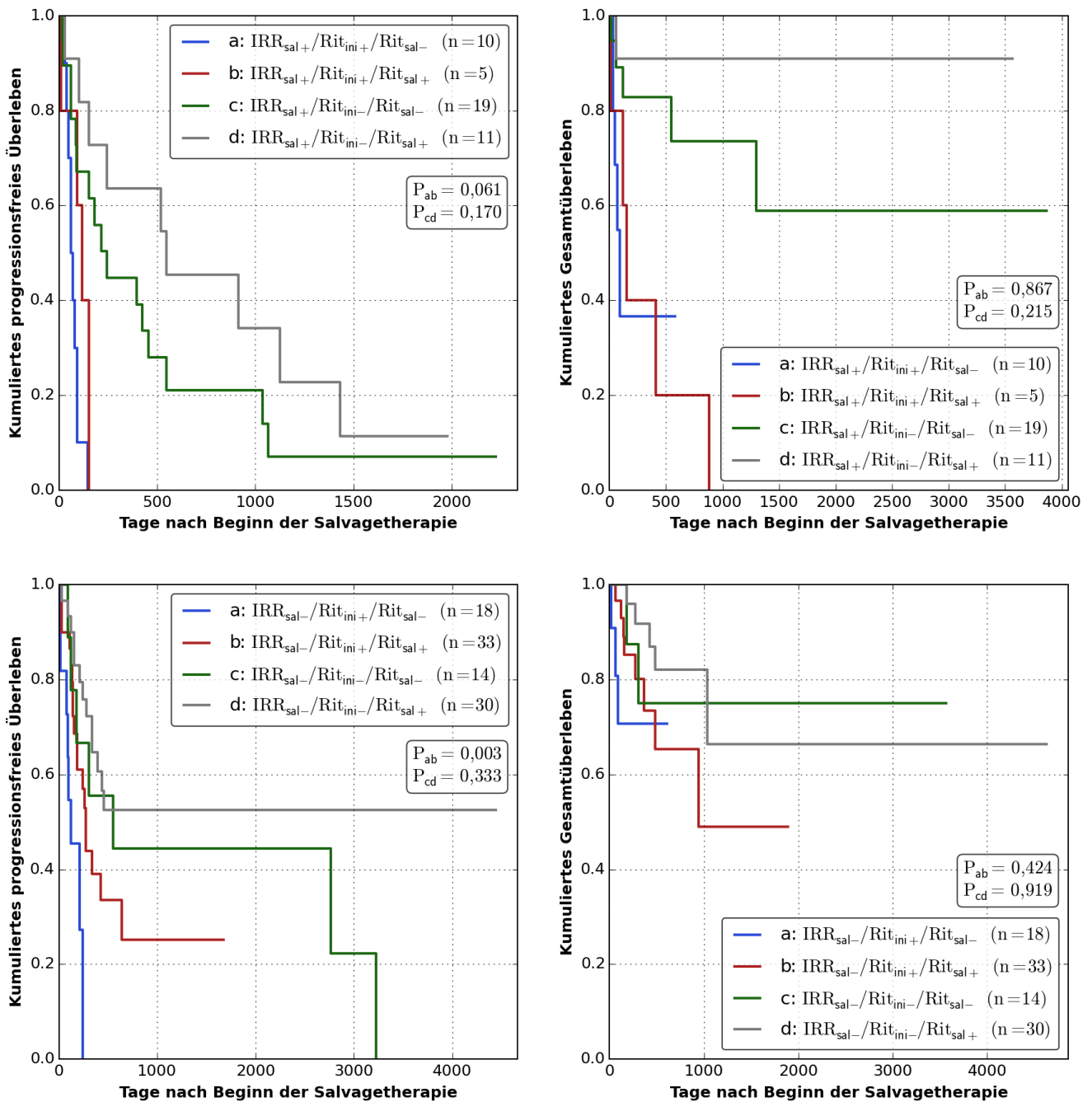


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Darstellung des progressionsfreien Überlebens nach Beginn der Rezidivbehandlung von Patienten mit bzw. ohne Radio in der Rezidivbehandlung und mit bzw. ohne Rituximab in der initialen Therapie sowie mit bzw. ohne Rituximab bei Rezidiv. (IRR_{sal+}/Rit_{ini+}/Rit_{sal+}=+RTX in Rezidivbehandlung/+Rituximab in Erstlinientherapie/+Rituximab in Rezidivbehandlung; IRR_{sal+}/Rit_{ini+}/Rit_{sal-}=+RTX in Rezidivbehandlung/+Rituximab in Erstlinientherapie/-Rituximab in Rezidivbehandlung; IRR_{sal+}/Rit_{ini-}/Rit_{sal+}=+RTX in Rezidivbehandlung/-Rituximab in Erstlinientherapie/+Rituximab in Rezidivbehandlung; IRR_{sal+}/Rit_{ini-}/Rit_{sal-}=+RTX in Rezidivbehandlung/-Rituximab in Erstlinientherapie/-Rituximab in Rezidivbehandlung, n=Anzahl Gruppenmitglieder, p=Signifikanzwert)

3.8 Allogene Stammzelltransplantation als Konzept der Rezidivbehandlung

Von den Patienten mit einer Strahlentherapie innerhalb der Rezidivtherapie haben acht in kurativer Intention eine allogene Stammzelltransplantation erhalten. Ein Patient erhielt die allogene Stammzelltransplantation im Rahmen der Erstlinientherapie bei sekundär hochmalignen DLBCL und Zustand nach sechs Zyklen R-CHOP.

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose mit einem mittleren Alter von $42,8 \pm 11,9$ Jahren deutlich jünger als die bei Rezidiv bestrahlten Patienten, wo es bei $60,1 \pm 13,0$ Jahren lag. In Bezug auf die restliche Patientencharakteristik bei Erstdiagnose gibt es keine nennenswerten Unterschiede. Auch bezüglich eines Erhalts von Rituximab innerhalb der Erstlinientherapie unterscheiden sich die beiden Gruppen nicht nennenswert.

Bei Datum der allogenen Stammzelltransplantation betrug das durchschnittliche Lebensalter $43,8 \pm 11,7$ Jahre.

	Allo (n=9)	Allo (n=9)	nAllo (n=36)
	Vor allogener Tx	Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose	
Mittleres Alter Rezidiv	$43,8 \pm 11,7$	$42,8 \pm 11,9$	$60,1 \pm 13,0$
Zeit bis zum Rezidiv (nach Datum ED)			
<1 Jahr		6 (66,7%)	24 (66,7%)
>=1 Jahr		3 (33,3%)	12 (33,3%)
Stadium nach Ann Arbor			
I-II	4 (44,4%)	4 (44,4%)	14 (38,9%)
III-IV	5 (55,6%)	5 (55,6%)	22 (61,1%)
LDH (>250 U/l)	3/5* (60%)	2/3* (66,7%)	9/20* (45,0%)
ECOG (>2)	1/7* (14,3%)	1/3* (33,3%)	5/20* (25%)
B-Symptomatik	1/8* (12,5%)	4/8* (50,0%)	10/30* (33,3%)
Extranodalbefall	4/9* (44,4%)	5 (55,6%)	24 (66,7%)
Bulk	2/8* (25%)	3 (33,3%)	11 (30,6%)
Rituximab in Erstlinientherapie		3 (33,3%)	13 (36,1%)

Tabelle 19: Patientencharakteristik vor allogener Stammzelltransplantation sowie zum Datum der Erstdiagnose (n=Anzahl Gruppenmitglieder, p=Signifikanzwert, Allo=Patienten mit allogener Stammzelltransplantation, nAllo=Patienten ohne allogene Stammzelltransplantation, LDH=Laktatdehydrogenase, ECOG=Index zur Lebensqualität der *Eastern Cooperative Oncology Group*, Bulk=Lymphommasse>7,5cm, KM-Befall=Knochenmarkbeteiligung, Tx=Stammzelltransplantation, RTx= Bestrahlung, ED=Erstdiagnose). *Anzahl der Patienten, bei denen der Parameter aus den Akten ersichtlich war.

Tabelle 19 zeigt die Patientencharakteristik vor allogener Stammzelltransplantation sowie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im Vergleich zu den Patienten mit Radiatio bei Rezidiv und ohne allogene Transplantation.

Das mittlere ereignisfreie Überleben nach Datum der allogenen Stammzelltransplantation betrug $575,4 \pm 344,1$ Tage mit einem Median von $111,0 \pm 4,5$ Tagen. Die Patienten zeigten nach erfolgter allogener Stammzelltransplantation im Durchschnitt ein Gesamtüberleben von $1442,4 \pm 696,4$ Tagen mit einem Median von $802,0 \pm 515,0$ Tagen.

Zu einem Therapieversagen nach der Transplantation ist es bei acht der neun Patienten gekommen (88,9%): drei Patienten verstarben im Verlauf an Komplikationen der allogenen Stammzelltransplantation, bei fünf Patienten kam es nach der allogenen Stammzelltransplantation zum Progress bzw. Rezidiv des NHLs.

Zwei Patienten, die im Verlauf ihrer Erkrankung eine allogene Stammzelltransplantation erhalten hatten, zeigten einen im Vergleich herausragend guten Verlauf mit gutem progressionsfreiem Überleben sowie Langzeitüberleben. Diese Verläufe möchte ich im Folgenden näher betrachten, mit dem Ziel herauszuarbeiten, weshalb bei Ihnen die Therapie so erfolgreich verlaufen ist:

Patient 1 (11417706): Im Alter von 19 Jahren (02/07) ergab sich die Erstdiagnose eines großzelligen anaplastischen B-Zell Lymphoms im Stadium II B mit links supraclaviculärem sowie großem mediastinalen Befall. Daraufhin bekam der Patient sechs Zyklen CHOEP und zwei Zyklen CHOP im zwei bis drei wöchigen Abstand mit dem Ergebnis PR (Restbefunde an beiden Lokalisationen). Anschließend folgte konsolidierend eine Radiatio des mediastinalen Bulktumors.

Ein Jahr nach Erstdiagnose (02/08) war das Auftreten eines Rezidivs beidseits axillär und links pulmonal zu verzeichnen. Nach einem Zyklus DHAP kam es zum Progress der Erkrankung. Ein Zyklus Chemotherapie nach DEXA-BEAM-Schema führte zu einem klinischen Ansprechen des Lymphoms. Es erfolgte eine Konditionierung nach FBC12 Schema (Ctx mit Fludarabin, Busulfan und Cyclophosphamid) im Rahmen der DSHNHL 2004-R3 Studie mit Randomisation in Rituximab Arm (Arm A) und allogener Tx am 30.05.08 vom Bruder mit 6×10^6 Zellen/kg. Als unmittelbare Komplikation nach Transplantation kam es zu einer Urethritis, sowie zum Fieber in Aplasie bei einer beidseitigen Pneumonie mit respiratorischer Partialinsuffizienz. Außerdem zeigte sich eine steroidsensitive, intestinale GvHD III°.

Sieben Monate nach Transplantation (01/09) ergab ein PET-CT eine positive Raumforderung (1,8 cm) paracardial links. Daraufhin erfolgte eine zweimalige Gabe von DLI und eine Radiatio links pulmonal/parahilär. Parallel bestand eine GvHD hepatisch, muko-kutan, und pulmonal. Eine Thorakotomie drei Monate später ergab keinen Nachweis eines vitalen Lymphoms.

Bei der letzten Vorstellung 14 Monate nach der allogenen Tx (07/10) bestand weiterhin kein Hinweis auf einen Progress des NHLs bei chronischer GvHD der Lunge mit

deutlicher funktioneller pulmonaler Einschränkung und rezidivierenden pulmonalen Infekten, aber insgesamt gutem Allgemeinzustand des Patienten mit einem ECOG von 1. Zusammenfassend zeigte der Patient nach der Transplantation ein ereignisfreies Überleben von 230 Tagen und ein Gesamtüberleben von 769 Tagen. Durch die DLI kombiniert mit der Bestrahlung bei erneutem Rezidiv konnte eine bis zum Ende des Beobachtungszeitraums anhaltende komplette Remission erreicht werden.

Patient 2 (0967267 2): Im Alter von 32 Jahren (07/00) erfolgte die Erstdiagnose eines zentroblastischen NHLs (CB-NHL) im Stadium IV mit Befall supraclaviculärer, infraclaviculärer und axillärer Lymphknoten sowie Befall der rechten Mamma und des Knochenmarks. Daraufhin erfolgte zunächst eine subkutane Mastektomie. Im Zeitraum von August bis Dezember 2000 erhielt der Patient anschließend acht Zyklen CHOP, womit eine Vollremission erreicht werden konnte.

Fünf Monate nach Erstdiagnose kam es im Februar 2001 zum Frührezidiv mit großem Bulkbefall der rechten Thoraxwand. Durch einen Zyklus DHAP+Rituximab ergab sich nach einer vorübergehend erreichten Teilremission ein lokaler Progress des NHLs. Durch die folgende Bestrahlung konnte lokal eine Remission erreicht werden bei einem neu aufgetretenen Lymphombefall außerhalb des Strahlenfeldes. Am 24.07.2001 erfolgte nach einer Hochdosistherapie nach FBC12 Schema die allogene Tx mit Transplantat vom HLA-identen Bruder. Im Folgenden kam es zur GVHD der Leber und des Darmes Grad I-II.

Bis zum Zeitpunkt des letzten Patientenkontaktes im Dezember 2010 konnte eine anhaltende Vollremission verzeichnet werden. Es zeigten sich weiterhin zu diesem Zeitpunkt keine Hinweise mehr auf eine GvHD oder auf eine Spättoxizität nach der allogenen Transplantation.

Zusammenfassend zeigte der Patient nach der Transplantation ein ereignisfreies Überleben sowie Gesamtüberleben von 3431 Tagen. Durch die Bestrahlung konnte die Zeit bis zur allogenen Transplantation überbrückt werden.

4 Diskussion

In dieser Arbeit wurde anhand einer retrospektiven Analyse von Daten eines aus dem Universitätsklinikum Göttingen stammenden Patientenkollektivs der Stellenwert einer Strahlentherapie beim rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-Lymphom untersucht. Bis dato gibt es keine prospektiven klinischen Studien, die eine Wirksamkeit der Bestrahlung in diesem Zusammenhang belegen bzw. widerlegen könnten. Angesichts der seit über einem Jahrzehnt bestehenden entscheidenden Rolle von Rituximab für die erfolgreiche Therapie hochmaligner Lymphome, wurde berücksichtigt, ob in der Erstlinientherapie der monoklonale Anti-CD20-Antikörper enthalten war oder nicht.

4.1 Therapieergebnis, Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben nach Primärtherapie und Rezidivbehandlung von Patienten mit und ohne Rituximab in der initialen Therapie sowie mit bzw. ohne Radiatio in der Rezidivbehandlung

Unsere retrospektive Analyse zeigte, dass im Therapieversagen nach Chemotherapie mit R-CHOP/CHOP der Einsatz der Strahlentherapie nicht mit lang andauernden Remissionen verbunden war, aber teilweise einen Progress verzögern konnte.

Auch wenn bisher kein Standard definiert ist, gilt derzeit eine Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender Stammzelltransplantation als Therapie der Wahl, insbesondere bei jungen Patienten mit rezidierten aggressiven NHL. Eine allogene Stammzelltransplantation scheint hierbei einer autologen Stammzelltransplantation überlegen zu sein wie die DSHNHL-R3-Studie zeigte (Glass et al. 2014).

Bereits die PARMA-Studie wies einen Vorteil der autologen Stammzelltransplantation gegenüber einer konventionellen Chemotherapie nach: fünf Jahre nach Rezidivbehandlung lag das ereignisfreie Überleben bei 46% gegenüber 12% sowie das Gesamtüberleben bei 53% gegenüber 32% (Philip et al. 1995).

Im Rahmen der CORAL-Studie 2010 veröffentlichte Daten zeigten, dass durch eine Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation bei 73% der Patienten eine Komplette Remission erreicht werden konnte. Bei neun Prozent zeigte sich das Lymphom unmittelbar nach Rezidivbehandlung progredient. Bei 201 Patienten von insgesamt 388 (51,8%) kam es im späteren Verlauf zu einem Rezidiv oder Progress. Nach einem Beobachtungszeitraum von 27 Monaten lag das 3-Jahres-progressionsfreie Überleben bei 37% und das Gesamtüberleben bei 49%. Einschränkend ist zu erwähnen, dass eine Rituximabvorbehandlung in der CORAL-Studie zu einer Halbierung sowohl von OS als auch von PFS führte. Hier lag das 3-Jahres-Gesamtüberleben lediglich bei 21% (Gisselbrecht et al. 2010). Dies ist besonders relevant, da aktuell alle Patienten im Rahmen der Primärbehandlung den monoklonalen Antikörper Rituximab erhalten. In der oben bereits erwähnten

DSHNHL-R3-Studie konnte durch die allogene Stammzelltransplantation die Heilungsrate im Vergleich zur CORAL-Studie mit autologer Stammzelltransplantation verdoppelt werden. Dies betraf insbesondere Patienten, die mit Zellen eines HLA-identen Spenders (*matched donor*) transplantiert und mit Anti-Thymozyten-Globulin (ATG) behandelt worden waren (Glass et al. 2014).

Wie in der hier vorliegenden Analyse führte ein Einsatz der Strahlentherapie in der Rezidivbehandlung im Vergleich der Untergruppen innerhalb der PARMA-Studie mit bzw. ohne *Involved-Field-Strahlentherapie* hinsichtlich der Rückfallrate zu keinem signifikanten Unterschied (Philip et al. 1995).

Die oben aufgeführten Ergebnisse sowohl der CORAL- und PARMA- als auch der DSHNHL-R3-Studie sind im Vergleich deutlich besser als in der hier vorliegenden retrospektiven Untersuchung: nur 24,4% der Patienten des hier untersuchten Kollektivs erreichten eine komplette Remission, bei 48,9% kam es trotz Einsatz der multimodalen Therapie zu einem unmittelbaren Progress. Acht Patienten verstarben nach der Therapie.

Bei 88,9% der Patienten, die eine multimodale Rezidivtherapie erhalten hatten, kam es im Verlauf zum Therapieversagen in Form von einem Rezidiv, Progress oder Exitus letalis. In der Untergruppe mit Rituximab in der Erstlinientherapie lag die Rate an Therapieversagern sogar bei 100%.

Zur Erklärung des ungünstigen Erkrankungsverlaufs der Patienten des hier analysierten Kollektivs kann man eine Reihe von Faktoren anführen:

Nicht alle Patienten qualifizierten sich für eine intensive Chemotherapie inklusive Hochdosistherapie mit folgender Stammzelltransplantation. Patienten sowohl der PARMA- und CORAL-Studie als auch der DSHNHL-R3-Studie waren im Durchschnitt jünger und in besserem Allgemeinzustand als die Patienten unserer retrospektiven Untersuchung und wiesen daher ein insgesamt günstigeres Risikoprofil auf.

Es gibt bisher keine zu der vorliegenden retrospektiven Analyse vergleichbaren Studien, die an dieser Stelle genannt werden könnten. Unsere Daten bestätigen jedoch die ungünstige Prognose refraktärer aggressiver B-Zell Lymphome trotz der Hinzunahme der therapeutischen Option Bestrahlung.

Die Patienten der vorliegenden Analyse mit einer Rezidivbestrahlung hatten retrospektiv betrachtet Erkrankungen mit ungünstigen Risikofaktoren: In den IRR_{sal+} Gruppen war der Anteil mit CR nach Erstlinien- und Rezidivbehandlung im Vergleich zu den IRR_{sal-} Gruppen geringer bzw. der Anteil mit PD höher bei kürzeren Gesamt- und progressionsfreien Überleben. Zudem wurden vor der Bestrahlung meist bereits andere Rezidivbehandlungsansätze ohne Erfolg durchgeführt, während bei den Patienten ohne eine Bestrahlung in unserer Arbeit die erste Rezidivbehandlung analysiert wurde.

Durch die Rezidivbehandlung wurde in IRR_{sal+}/Rit_{ini+} das im Vergleich der Gruppen ungünstigste Ergebnis erzielt. Alle Patienten rezidierten rasch und das ereignisfreie Überleben sowie Gesamtüberleben war signifikant kürzer als in den anderen Gruppen. Im Gegensatz dazu hatten Patienten aus IRR_{sal-}/Rit_{ini-} ohne Rituximab und ohne Radiatio die vergleichsweise höchste Rate an kompletten Remissionen. Es kam seltener zum Therapieversagen der Rezidivbehandlung und das ereignisfreie Überleben sowie Gesamtüberleben waren deutlich länger. In den anderen beiden Gruppen konnte durch die Rezidivbehandlung ebenfalls bessere Ergebnisse erzielt werden. Diese Konstellation lässt darauf schließen, dass für die Patienten aus der Gruppe IRR_{sal+}/Rit_{ini+} die Indikation für diese Therapiewahl mit einer ungünstigen klinischen Prognose assoziiert war.

Passend dazu fällt auf, dass Patienten aus der Gruppe IRR_{sal+}/Rit_{ini+} sowohl bei Erstdiagnose als auch bei Rezidiv das ungünstigste Risikoprofil aufwiesen: Zusammenfassend lagen in höheren Anteilen fortgeschrittene Stadien, häufiger eine erhöhte LDH, mehr Bulktumore, Extranodal- sowie Knochenmarkbefall, höhere ECOG-Status, ein höheres Alter und häufiger Frührezidive vor (vgl. CORAL-Studie).

Generell hatten Patienten mit einer Strahlentherapie bei Rezidivdiagnose signifikant häufiger einen höheren ECOG-Status sowie Bulktumore und es kam häufiger zu Frührezidiven innerhalb des ersten Jahres nach Erstlinientherapie. Diese Konstellation ist nach IPI mit einer ungünstigen Prognose assoziiert (International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project 1993). Die restlichen Risikofaktoren (erhöhte LDH, B-Symptomatik, Extranodalbefall, Knochenmarkbeteiligung) traten im Durchschnitt seltener auf.

Trotzdem ist festzustellen, dass insbesondere Patienten mit einer ungünstigen Prognose durch frühes Rezidiv, schlechtem Allgemeinzustand, hohem Alter etc. eher eine Behandlung mit Einschluss der Strahlentherapie erhielten. Auch kam die Strahlentherapie als Maßnahme nach Versagen von Rezidivchemotherapien oder als Notfallmaßnahme zum Einsatz. Für Patienten mit niedrigem ECOG-Status wurden intensivere Chemotherapien eingesetzt. Da die Strahlentherapie in vielen Fällen als Therapieoption in palliativer Intention indiziert war, erscheint es offensichtlich, dass im Vergleich mit der Gruppe der Patienten, die keine Strahlentherapie erhielt, Überlebensvorteil oder Vorteil im progressionsfreien Überleben nicht mit dem Einsatz der Strahlentherapie assoziiert sein konnte.

Im untersuchten Kollektiv ist die Bestrahlung bei etwas weniger als der Hälfte der Patienten mit einer Chemotherapie kombiniert worden. Bei einem Drittel war sie die alleinige Therapie. Bei einzelnen wurde sie mit einer autologen oder allogenen Stammzelltransplantation oder einer Operation verbunden. Bei geringen Patientenzahlen ließ sich kein signifikanter Einfluss weiterer Therapieoptionen im Rahmen der Rezidivbehandlung zeigen. Wenn eine Bestrahlung als Monotherapie durchgeführt wurde, dann bei Progress der Erkrankung. Bei diesen Patienten wurde die Bestrahlung nicht in kurativer sondern in palliativer Intention durchgeführt.

Die Strahlentherapie wurde also insbesondere bei Patienten mit chemotherapierefraktärer Erkrankung und/oder Komorbiditäten eingesetzt, um eine lokale bzw. pallia-

tive und symptomatische Kontrolle des Lymphoms zu erreichen. In diesem Bereich kann die Strahlentherapie eine gute Option sein (siehe auch Kapitel 4.3.).

Ein 2010 veröffentlichter Case-Report aus Japan lieferte Hinweise, dass eine Einzelbestrahlung mit acht Gray von rezidierten und chemotherapierefraktären aggressiven Lymphomen, in beiden Fällen nasopharyngeal lokalisiert, bei Dyspnoe eine gute Palliation bewirkte mit akzeptabler Toxizität (Matoba et al. 2010).

Auch die bereits 2005 von Haas et al. publizierte Arbeit belegte einen Nutzen der Low-dose-Strahlentherapie in der symptomatischen Behandlung sowohl indolenter als auch aggressiver B-Zell-Lymphome ohne nennenswerte Toxizität: Bei einem Großteil der Patienten, die innerhalb dieser Studie behandelt wurden, konnte durch die Bestrahlung eine gute lokale Kontrolle des Lymphoms erreicht werden. Zum Zeitpunkt des Todes waren 70% der Patienten ohne Rezidiv innerhalb des Bestrahlungsfeldes (Haas et al. 2005).

Murthy et al. analysierten 2008 ebenfalls den Stellenwert der Bestrahlung als palliative Maßnahme mit ähnlichem Ergebnis: Insbesondere Patienten mit fortgeschrittenen folliculären Lymphomen profitierten von der Bestrahlung, aber auch Patienten mit einem DLBCL sprachen in 50% der Fälle auf die Strahlentherapie an. Auch die Möglichkeit einer erneuten Bestrahlung eines Strahlenfeldes wird in dieser Studie hervorgehoben (Murthy et al. 2008).

Eine weitere Indikation zur Bestrahlung bestand in der vorliegenden Analyse darin, die Zeit bis zur in kurativer Intention durchgeführten Stammzelltransplantation zu überbrücken (*bridging to transplant*). Der Stellenwert der Strahlentherapie in diesem Zusammenhang wurde bisher nicht innerhalb von Studien geprüft.

4.2 Therapieergebnis, Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von der Indikationsstellung für die Strahlentherapie

Je nach Indikationsstellung für die Strahlentherapie konnten in unserer retrospektiven Analyse unterschiedliche Verläufe verzeichnet werden: Bei den Patienten, die im Progress bestrahlt wurden konnte durch die Rezidivbehandlung nur bei 10% eine komplette Remission erzielt werden, im Vergleich dazu annähernd bei 50% unter den Patienten, die konsolidierend bei Bulk, Extranodalbefall oder Restlymphom im Rezidiv nach Chemotherapie bestrahlt wurden. In beiden Gruppen wurde in der Mehrzahl der Fälle ein erneuter systemischer Progress durch die Strahlentherapie nicht verhindert: Die Gesamtrate an Therapieversagern (Rezidiv, Progress, Exitus letalis) im späteren Verlauf nach der Rezidivbehandlung war unabhängig von der Indikationsstellung sehr hoch bei 100% bzw. bei 87,5%. Dennoch haben Patienten aus Rad_{Bulk,E-Befall,Restlymphom} im Durchschnitt länger überlebt und auch das ereignisfreie Überleben nach der Rezidivbehandlung war tendenziell länger, ohne dass ein Signifikanzniveau erreicht wurde. Dies kann als ein Hinweis darauf gewertet werden, dass für Patienten mit Bulk, Extranodalbefall oder Restlymphom eine Strahlentherapie als konsolidierende Maßnahme im Rezidiv einen Nutzen hat, jedoch nicht kurativ ist. Er-

gebnisse einer 2010 veröffentlichten retrospektiven Untersuchung deuten ebenfalls darauf hin, dass Patienten mit rezidierten oder therapierefraktären Lymphom von einer konsolidierenden Bestrahlung nach autologer Stammzelltransplantation profitieren (Biswas et al. 2010). Diese Indikation einer konsolidierenden Bestrahlung bei oben aufgeführten Voraussetzungen gilt es in Zukunft im Rahmen von klinischen Studien zu klären.

Innerhalb der Erstlinientherapie konnte die Effektivität der Bestrahlung als konsolidierende Maßnahme bei Bulk- sowie Skelettbefall bereits innerhalb klinischer Studien belegt werden (z.B. (Held et al. 2013; Held et al. 2014). Zur Zeit wird der Stellenwert der konsolidierenden Radiatio in der Erstlinientherapie im Rahmen der UNFOLDER-Studie überprüft. Die beiden Untersuchungsarme ohne konsolidierende Bestrahlung bei Bulktumor bzw. bei Extranodalbefall wurden bei einem signifikant niedrigeren ereignisfreien Überleben bereits vorzeitig geschlossen (NCT00278408; erste Ergebnisse präsentiert bei der *American Society of Hematology* 2012).

Pfreundschuh empfiehlt unter Berücksichtigung zweier prospektiven Untersuchungen der *DSHNHL* eine konsolidierende Strahlentherapie für ältere Patienten mit initialen Bulk, die nach sechs Zyklen R-CHOP nicht in CR sind (Pfreundschuh 2010). Eine retrospektive Untersuchung von Phan et al. aus dem Jahr 2010 zeigte signifikante Vorteile im Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben für die Patienten mit einem DLBCL, die nach R-CHOP konsolidierend bestrahlt wurden (Phan et al. 2010). Horning et al. verglichen in einer Studie der *Eastern Cooperative Oncology Group* eine konsolidierende niedrigdosierte Strahlentherapie mit einem abwartenden beobachtenden Verhalten bei Patienten in CR nach acht Zyklen CHOP. Hier konnte durch die Bestrahlung ein längeres progressionsfreies Überleben und lokale Kontrolle der Erkrankung erreicht werden, jedoch kein Vorteil im Gesamtüberleben (Horning et al. 2004). Andere Ergebnisse erbrachten randomisierte Studien der *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA)*: Hier konnte durch die Hinzunahme einer Strahlentherapie kein Nutzen beobachtet werden (Bonnet et al. 2007). Bei Reyes et al. waren drei Zyklen CHOP plus konsolidierende Strahlentherapie der alleinigen Chemotherapie (drei Zyklen ACVBP gefolgt von einer sequentiellen konsolidierenden Chemotherapie) sogar unterlegen (Reyes et al. 2005). Zusammenfassend konnte die Wirksamkeit der Strahlentherapie als konsolidierende Maßnahme bisher noch nicht abschließend geklärt werden, insbesondere nicht in der Situation nach Rezidivtherapie.

In der laufenden OPTIMAL>60-Studie der *DSHNHL* wird das FDG-PET/CT (18F-Fluordeoxyglukose-Positronenemissionstomographie/Computertomographie-Untersuchung) als Kriterium für eine Therapiereduktion bei älteren Patienten herangezogen: Erste bereits veröffentlichte Ergebnisse belegen, dass die Bestrahlung bei älteren Patienten mit einem Bulkbefall bei DLBCL und im FDG-PET/CT negativen Befund nach Immunchemotherapie entfallen kann ohne Auswirkung auf den weiteren Erkrankungsverlauf (Pfreundschuh et al. 2017).

Auf der anderen Seite belegten Studien, dass FDG-PET/CT positive Patienten nach Immunchemotherapie von einer konsolidierenden Bestrahlung profitieren (Halasz et

al. 2012; Sehn et al. 2013). Allerdings ist der Stellenwert des FDG-PET/CT nicht unumstritten, auch wegen der Problematik falsch positiver und falsch negativer Ergebnisse, sodass zur Klärung weitere Studien notwendig sind (Cashen et al. 2011; Adams und Kwee 2016b; Adams und Kwee 2016a).

Einen wichtigen Beitrag zur Bedeutung des PET/CT in der Beurteilung des Therapieansprechens bei aggressiven Lymphomen leistete der randomisierte Vergleich unterschiedlicher intensiver Therapieprotokollen nach PET/CT-Steuerung im Rahmen des PETAL-Protokolls (Dührsen et al. 2018). In dieser erfolgte nach zwei Kursen R-CHOP eine Interimuntersuchung mittels FDG/PET. Bei negativem PET/CT wurde ausgehend von einem adäquaten Therapieansprechen die R-CHOP-Therapie fortgeführt, bei positivem Befund wurde zwischen einer weiteren Therapie mit R-CHOP bzw. einer intensiveren Therapie nach dem B-ALL-Protokoll randomisiert. Während die Intensivierung der Chemotherapie nicht zu einer Verbesserung der Behandlungsergebnisse bei den PET-positiven Patienten führte, differenzierte das Vorliegen fortbestehender metabolischer Aktivität in der PET/CT signifikant Patienten mit ungünstigem Therapieverlauf von Patienten mit günstigem Verlauf (Dührsen et al. 2018). In dieser Studie erbrachte die Änderung der Chemotherapie bei PET-Positivität keine Verbesserung. Es bleibt damit offen, ob eine Strahlentherapie bei PET-positiven Befunden eine Verbesserung der Lokalkontrolle und/oder der systemischen Erkrankungskontrolle herbeiführen kann. Diese Frage wird aktuell Europa-weit in der OPTIMAL Studie für ältere Patienten mit DLBCL überprüft (NCT01478542).

Insgesamt wird das FDG-PET/CT international mittlerweile als Bildgebungsverfahren der Wahl sowohl im initialen *Staging* als auch als Verlaufskontrolle während bzw. nach der Therapie bei hochmalignen Lymphomen empfohlen (Barrington et al. 2014; Cheson et al. 2014) und stellt einen weiteren Schritt in Richtung individualisierter Behandlungskonzepte dar. Allerdings ist der Stellenwert des FDG-PET/CT nicht unumstritten, auch wegen der Problematik falsch positiver und falsch negativer Ergebnisse, sodass zur Klärung weitere Studien notwendig sind (Cashen et al. 2011; Adams und Kwee 2016b; Adams und Kwee 2016a).

4.3 Klinisches Ansprechen, Symptomkontrolle und Nebenwirkungen der Bestrahlung

Für Patienten, die bei progredienten Lymphomen bestrahlt wurden, brachte die Strahlentherapie in dieser Arbeit keinen Überlebensvorteil ein bzw. verlängerte nicht das progressionsfreie Überleben. Es bleibt die Frage, ob durch die Strahlentherapie in diesem Zusammenhang eine Linderung der Beschwerden und somit eine bessere Lebensqualität erreicht werden konnte.

Friedberg empfiehlt eine lokalisierte Strahlentherapie als palliative Behandlungsmaßnahme, wenn große Lymphommassen eine Symptomatik bewirken (Friedberg 2011). In Notfallsituationen, wie beispielsweise einer oberen Einflusstauung, kann laut Perez et al. durch Bestrahlung eine effektive Linderung der Symptomatik in über 70% der Fälle erreicht werden (Perez et al. 1978).

In der vorliegenden Analyse wurde deutlich, dass eine Strahlentherapie zur Palliation eine Option mit geringen Nebenwirkungen ist. Durch die Bestrahlung wurde bei 88% (21/24) eine Beschwerdelinderung und Symptomrückgang erzielt bei geringen Nebenwirkungen. Nur bei zwei Patienten sprachen die Tumoren auf die Strahlentherapie nicht an. Zu einem Symptomrückgang zählten eine Besserung der Dyspnoe, eine Linderung der Schmerzen und der Rückgang neurologischer Symptome mit rückläufigen Paresen. Allerdings waren diese Erfolge in der Mehrzahl der Fälle nur kurzfristig, und es kam schnell zu einem erneuten Progress. Der von dem Progress bzw. Rezidiv betroffene Bereich befand sich deutlich häufiger außerhalb des Strahlenfeldes als innerhalb. Hieraus lässt sich schließen, dass zur lokalen Kontrolle der Erkrankung eine Bestrahlung wirkungsvoll ist.

Die Strahlentherapie kann mit akuten Nebenwirkungen einhergehen, die ihrerseits eine Einschränkung der Lebensqualität zu Folge haben: Beispielsweise ist bekannt, dass eine thorakale Bestrahlung mit einem Risiko für eine akute Pneumonitis einhergeht und im späteren Verlauf eine Lungenfibrose zu Folge haben kann. Auch die durch die Strahlentherapie bedingte kardiale Toxizität ist häufig Grund für eine Strahlendosislimitierung (Chargari et al. 2013). Durch die Besserung von Bestrahlungstechniken, exakteren Strahlenfeldern und geringeren Dosen ist die Rate an Nebenwirkungen in den letzten Jahren jedoch deutlich zurückgegangen.

In der vorliegenden retrospektiven Analyse zählten zu den akuten Reaktionen Erytheme der Haut, mit Dysphagie verbundene Mukositis oropharyngeal sowie Blutbildveränderungen mit Ausbildung von Thrombozytopenien. Unter der Radiatio kam es bei drei Patienten zu einer deutlichen Verschlechterung des Allgemeinzustandes und in einem Fall zum Status epilepticus während der Therapie. Hierbei bleibt allerdings unklar, ob die Allgemeinzustandsverschlechterung bzw. der Krampfanfall im Zusammenhang mit der Bestrahlung oder mit einem Progress der Erkrankung erklärt ist. Bei 13 Patienten blieb die Strahlentherapie ohne akute Nebenwirkungen.

Das Auftreten von Nebenwirkungen im Sinne von Spätreaktionen wie zum Beispiel das Auftreten von Zweitmalignomen, wurde mit Blick auf die kurze Überlebenszeit der Patienten in dieser Analyse nicht untersucht.

Zusammenfassend führte die durchgeführte Strahlentherapie bei rezidierten aggressiven Lymphomen in dieser Analyse in den meisten Fällen zu keiner unverträglichen Toxizität bei vorhandener Symptomkontrolle. Für Patienten am Ende ihrer Erkrankung mit begrenzt verbleibender Lebenszeit ist die so gewonnene Zeit, in der es ihnen durch Linderung der Beschwerden besser geht, sehr wertvoll.

4.4 Cerebraler Befall bei Rezidiv. Auswirkung auf Therapieergebnis, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben

In dieser Arbeit zeigten 11 von 45 Patienten, die innerhalb der Rezidivbehandlung bestrahlt wurden, eine cerebrale Beteiligung durch das Lymphom. Zehn Patienten von ihnen wiesen ein sekundäres ZNS-Lymphom (SZNSL) auf. Bei einer Patientin

lag bei Erstdiagnose ein primär cerebrales aggressives NHL vor. Ihre Daten gingen dennoch in die Analyse mit ein, da sie im Verlauf ein systemisches Rezidiv der linken Mamma erlitt, welches mit sechs Zyklen R-CHOP behandelt wurde. Die spätere Radiotherapie der Mamma erfolgte bei Progress in diesem Bereich.

Ein cerebraler Befall durch ein aggressives Lymphom bringt grundsätzlich andere Therapieprotokolle sowie eine in der Regel schlechtere Prognose mit sich (mediane Überlebenszeit < sechs Monate) im Vergleich zu einem systemischen Befall ohne cerebrale Beteiligung. Die Daten der von einer zerebralen Beteiligung betroffenen Patienten gingen in unsere retrospektive Analyse mit ein und tragen so zu den überwiegend ungünstigen Therapieverläufen nach der Strahlentherapie bei. Um nachzuweisen, dass die Bestrahlung, unabhängig von den Patienten mit Cerebralbefall, keinen positiven Effekt auf ereignisfreies Überleben und Gesamtüberleben hat, stellten wir Patienten mit Cerebralbefall (*Cerebral*) den Patienten ohne eine cerebrale Beteiligung (*nCerebral*) gegenüber. Das Ergebnis zeigte für die Patienten ohne Cerebralbefall einen ähnlich schlechten Verlauf nach der Bestrahlung wie in der Analyse aller Patienten.

Im Rahmen einer „Prospektive Beobachtungsstudie zur Behandlungspraxis des ZNS-Befalls aggressiver Lymphome in der klinischen Routine“ (SZNSL-Register Deutschland 2011-2016) werden derzeit unter der Leitung von Privatdozentin Dr. med. Agnieszka Korfel mögliche Standardtherapien für das SZNSL untersucht. Retrospektive Studien konnten für die in diesem Zusammenhang in der Vergangenheit häufig durchgeführte intrathekale Chemotherapie in Kombination mit einer lokalen Bestrahlung wie in unserer Arbeit eine Linderung der Symptome zeigen. Die Zahl der Tumorzellen im Liquor war unter der Therapie ebenfalls rückläufig. Aber auch in diesen Untersuchungen waren die Erfolge der Strahlentherapie nur kurzfristig anhaltend, und es kam schnell zu einem erneuten symptomatischen Progress (van Besien et al. 1998; Zinzani et al. 1999; Bokstein et al. 2002; Colocci et al. 2004).

In der vorliegenden retrospektiven Betrachtung wiesen die bei Rezidiv bestrahlten Patienten mit cerebralem Lymphom ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben sowie ereignisfreies Überleben auf als die bestrahlten Patienten ohne cerebrale Beteiligung. Diese Patienten gehören demzufolge in unsere Gruppe der bestrahlten Patienten wie in den oben aufgeführten Studien zu denjenigen mit einer sehr schlechten Prognose ohne Aussicht auf langfristigen Therapieerfolg.

Es wurde zwischen zwei Situationen der cerebralen Beteiligung unterschieden:

Bei einem Teil der Patienten kam es zum cerebralen Rezidiv, woraufhin in palliativer Intention bestrahlt wurde. Mit einer mittleren Gesamtüberlebenszeit von 36 Tagen konnte hier durch die Bestrahlung kein längerfristiges Gesamt- und ereignisfreies Überleben erreicht werden. Bei zwei von fünf Patienten kam es kurzfristig zu einer Besserung des lokalen Befundes und der klinischen Symptomatik.

In der anderen Gruppe, in der die Patienten nach Rezidiv und systemischer Therapie plus Bestrahlung einen cerebralen Befall zeigten, war der Verlauf günstiger mit einem durchschnittlich längeren Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben.

Wichtig hierbei zu erwähnen ist, dass das errechnete Gesamt- sowie progressionsfreie Überleben sich auf das Rezidiv ohne Cerebralbefall bezieht, was den vergleichsweise besseren Verlauf erklärt. Im Unterschied zu RTx_{Cerebral} wurden hier demnach keine cerebralen Lymphomanifestationen bestrahlt. Das ereignisfreie Überleben nach der Rezidivbehandlung inklusive der Bestrahlung war in dieser Gruppe zwar deutlich länger als in RTx_{Cerebral}, jedoch ebenfalls kürzer als das der Patienten ohne cerebralen Befall. Drei der Patienten erhielten bei cerebralem Lymphom eine Hochdosischemotherapie inklusive intrathekaler Therapie, der in zwei Fällen eine autologe Stammzelltransplantation folgte, jedoch ohne dass im Verlauf Langzeitremissionen erreicht wurden. Eine von Alvarnas et al. im Jahr 2000 veröffentlichte retrospektive Untersuchung konnte bei einzelnen Patienten mit einem SZNSL nach intensiver Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation eine längerfristige Krankheitskontrolle dokumentieren (Alvarnas et al. 2000).

4.5 Therapieergebnis, Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben nach Rezidivbehandlung in Abhängigkeit von der Gabe von Rituximab in der Erstlinientherapie bzw. in der Rezidivbehandlung

4.5.1 Rituximab innerhalb der Erstlinientherapie

Die CORAL-Studie zeigte, dass auf Immunochemotherapie refraktäre Lymphome mit schlechtem Ansprechen auf die Rezidivbehandlung assoziiert sind. Das 3-Jahres-Gesamtüberleben war signifikant kürzer als bei den Patienten ohne Rituximab innerhalb der Erstlinientherapie (21% versus 47%) (Hagberg und Gisselbrecht 2006). Ergebnisse anderer Studien bestätigten dieses Ergebnis (Fenske et al. 2009; Chen et al. 2010).

Auch die hier vorgelegte Arbeit bestätigt die schlechte Prognose für Patienten, die trotz initialer Behandlung mit Rituximab ein Rezidiv erlitten.

In den beiden Gruppen mit Rit_{ini}⁺ waren retrospektiv betrachtet Patienten mit besonders aggressiven Lymphomen: Es wurde sowohl nach Erstlinientherapie als auch nach Rezidivbehandlung seltener eine CR erreicht. Häufiger musste ein PD nach Ende der Therapien verzeichnet werden. Auch das Gesamtüberleben und das ereignisfreie Überleben waren im Vergleich mit den Gruppen ohne initiale Rituximabbehandlung kürzer. Im Durchschnitt waren mehr Regionen von dem Rezidiv betroffen, und die Zahl der erfolgten Therapieansätze vor der Bestrahlung war ebenfalls höher in Gruppe Rit_{ini}⁺ als in Rit_{ini}⁻.

Insgesamt gehörten in unserer Untersuchung Patienten mit rituximabhaltiger Erstlinientherapie (IRR_{sal}⁺/Rit_{ini}⁺ und IRR_{sal}⁻/Rit_{ini}⁺) meist zu einer eher ungünstigen Risikogruppe mit Bezug auf die Parameter der IPI: Stadium nach Ann Arbor, LDH-Erhöhung, Bulktumor, verminderter Allgemeinzustand, KM-Befall und B-Symptome sowie dem Zeitpunkt des Rezidivs innerhalb des ersten Jahres.

Die Vorbehandlung mit Rituximab führt dazu, dass insgesamt weniger Patienten ein Rezidiv erleiden (Pfreundschuh et al. 2008). Die Patienten, die aber im Verlauf ein

Rezidiv oder Progress erlitten, weisen dann gehäuft schlecht behandelbare und häufig therapierefraktäre Lymphome auf (Martín et al. 2008).

Zusammenfassend bestätigen die vorliegenden Resultate die Annahme, dass bei den Patienten der Gruppen Rit_{ini}+ a priori prognostisch ungünstige Lymphomerkran- kungen vorlagen.

4.5.2 Rituximab in der Rezidivbehandlung

Für Patienten ohne Rituximab in der Erstlinientherapie konnte in Studien gezeigt werden, dass durch die Ergänzung verschiedener Rezidivbehandlungsregime (ICE, DHAP, Gemcitabine/Oxaliplatin) mit Rituximab höhere Ansprechraten erzielt werden können als ohne Rituximab (Zelenetz et al. 2003; Mey et al. 2006b; El Gnaoui et al. 2007). Die Ergebnisse konnten in unserer Untersuchung reproduziert werden: In IRR_{sal}+/Rit_{ini}- und IRR_{sal}-/Rit_{ini}- gab es in den Subgruppen +Rituximab bei Rezidiv tendenziell weniger Therapieversager als in -Rituximab bei Rezidiv (81,8% versus 84,2% bzw. 43,3% versus 77,8%). Das Gesamtüberleben und progressionsfreie Überleben war ebenfalls länger, wenn Rituximab zu der Rezidivbehandlung hinzuge- fügt wurde.

Der Stellenwert einer Retherapie mit Rituximab konnte bisher noch nicht hinreichend definiert werden. Auch die Effektivität neuer Anti-CD20-Antikörper (Ofatumum- ab/Obinitzumab) in der Zweitlinientherapie aggressiver NHL nach Rituximab ist un- klar (Coiffier et al. 2013; Morschhauser et al. 2013).

In der vorliegenden Arbeit überlebten Patienten, die bei rezidierten oder refraktären Lymphom erneut mit Rituximab behandelt worden waren, länger und auch das pro- gressionsfreie Überleben war höher, jedoch ohne Langzeitremissionen.

In IRR_{sal}-/Rit_{ini}+ war der Anteil an Therapieversagern in der Subgruppe +Rituximab bei Rezidiv mit 60% deutlich geringer im Vergleich zu 83,3%. In den beiden Gruppen wurden in Bezug auf Gesamtüberleben und ereignisfreies Überleben in den jeweili- gen Subgruppen +Rituximab in der Rezidivbehandlung ebenfalls bessere Ergebnisse erzielt: Mehr komplette Remissionen nach Therapieende, längeres Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben. Insgesamt deuten diese Ergebnisse auf einen positiven Effekt der erneuten Therapie mit Rituximab hin, bei Limitationen durch die geringe Kollektivgröße.

Eine im Jahr 2010 veröffentlichte retrospektive Studie von Borgerding et al. wies bei 50% der Patienten, die schon auf Rituximab innerhalb der Erstlinientherapie ein An- sprechen zeigten, einen positiven Effekt der Rituximabretherapie nach. Bei Patien- ten, deren Lymphom schon auf die initiale Therapie refraktär reagiert hatte, blieb auch die erneute Therapie mit Rituximab ohne Wirkung (Borgerding et al. 2010).

Noch einmal zusammengefasst fällt in unserer Untersuchung auf, dass mit Rituximab innerhalb der Rezidivbehandlung in allen Gruppen durchschnittlich ein längeres Ge- samtüberleben sowie progressionsfreies Überleben nach Beginn der Rezidivbehand-

lung erzielt wurde als bei den Patienten ohne Rituximab bei Rezidiv. Offen bleibt, ob hier ein Selektionsbias vorliegt. Weitere Studien sind nötig, um den optimalen Nutzen von Rituximab oder anderen Anti-CD20-Antikörpern bei Rezidiv eines hochmalignen Lymphoms zu klären.

4.6 Allogene Stammzelltransplantation als Rezidivbehandlungskonzept

Ein kuratives, aber gleichzeitig mit Prozedur-spezifischen Risiken einhergehendes Therapiekonzept bei rezidiviertem, aggressivem Lymphom ist die allogene Stammzelltransplantation.

Anhand der vorliegenden retrospektiven Analyse sind die positiven und negativen Aspekte der allogenen Stammzelltransplantation gut aufzuzeigen: Einerseits bietet die allogene Stammzelltransplantation die Möglichkeit, einen Teil der Patienten mit rezidivierten hochmalignen Lymphom zu heilen. In unserer Analyse wurde somit bei vier Patienten ein Langzeitüberleben bzw. -remission erreicht, bei fünf von neun Patienten kam es im Verlauf zum Progress.

Andererseits sind insbesondere mit der Hochdosischemotherapie eine Reihe schwerwiegender Komplikationen assoziiert. Zu nennen sind Infektionen, die akute und chronische GVHD und im späteren Verlauf Zweitmalignome.

In der vorliegenden Arbeit sind drei von neun Patienten an Komplikationen der Transplantation verstorben (Multiorganversagen bei akuter GvHD des Darms; Pleuraempyem; unbekannt). So wird deutlich, dass trotz der Entwicklung neuer Transplantationsregime mit verminderter Toxizität und weniger GVHD die Komplikationsrate der allogenen Stammzelltransplantation und das Risiko daran zu versterben relevant ist.

Erwähnenswert ist, dass im Laufe der letzten vier Jahrzehnte die mit der allogenen Stammzelltransplantation assoziierte Sterblichkeit deutlich zurückgegangen ist, auch wenn heutzutage der Altersdurchschnitt der transplantierten Patienten im Vergleich zu früher höher ist und häufiger nicht verwandte Spender genutzt werden (Hahn et al. 2013).

Eine Analyse der *Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation* Ende des 20. Jahrhunderts erbrachte zunächst enttäuschende Ergebnisse für die allogene Stammzelltransplantation mit hohen Mortalitätsraten und geringer Kontrolle der Erkrankung (Robinson et al. 2002). Neuere Studien belegen, dass ein Erfolg der allogene Transplantation von verschiedenen Parametern abhängig ist, aber prinzipiell eine gute therapeutische Option für Patienten mit einem Hochrisikolymphom ist (Sirvent et al. 2010). Neuere Daten der bereits erwähnten DSHNHL-R3-Studie von Glass et al. ergaben einen signifikanten Vorteil der allogenen Stammzelltransplantation gegenüber der autologen Stammzelltransplantation bei Rituximab vorbehandelten Patienten (Glass et al. 2014).

Insbesondere Patientencharakteristik und Chemotherapiesensibilität des Lymphoms spielen eine große Rolle für den Erfolg der allogenen Stammzelltransplantation (van Besien 2011). Grundsätzlich kommt eine Stammzelltransplantation nur für – meist

jüngere – Patienten in Frage, denen die Belastung der Hochdosistherapie zugemutet werden kann. In der vorliegenden Arbeit waren die Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation im Verlauf ihrer Erkrankung erhalten haben, im Durchschnitt 43,8 Jahre alt.

Sirvent et al. wiesen nach, dass die besten Ergebnisse in Bezug auf progressionsfreies Überleben und Rückfallraten erzielt wurden, wenn die Patienten durch die vorherige Chemotherapie vor der Stammzelltransplantation in kompletter Remission waren (Sirvent et al. 2010). Bei van Kampen et al. waren die am besten geeigneten Kandidaten für eine allogene Stammzelltransplantation Patienten, die nach autologer Stammzelltransplantation über einen langen Zeitraum in Remission waren und deren Lymphom sensitiv auf die Chemotherapie reagierte (van Kampen et al. 2011).

In unserer Analyse wurde bei zwei Patienten ein langfristiges erkrankungsfreies Überleben durch die Stammzelltransplantation erreicht. Daraus lassen sich folgende mögliche Faktoren, die eine erfolgreiche allogene Stammzelltransplantation begünstigen, ableiten:

Wie bereits erwähnt, sind junges Alter und keine bzw. wenig Komorbidität gute Voraussetzungen für einen Erfolg der Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation. Auch die Konstellation mit dem jeweiligen HLA-identen Bruder als Spender erscheint vorteilhaft. Auf diese Weise ist das Risiko für Abstoßungsreaktionen und GVHD vermindert, so dass die Überlebenschance nach erfolgter Stammzelltransplantation größer ist als bei einem HLA-nichtidenten Spender (Mickelson et al. 2000). Bei beiden Patienten kam es im Verlauf dennoch zu einer GVHD. Diese kann aber bis zu einem gewissen Ausmaß auch als Zeichen für ein Ansprechen der Transplantation sprechen im Sinne eines *Graft versus Lymphom Effekts* (Jones et al. 1991).

Beide Patienten zeigten nach der Erstlinientherapie schon innerhalb des ersten Jahres ein Rezidiv. Dies ist ein Hinweis darauf, dass es sich bei beiden um ein vergleichsweise aggressives Lymphom handelte und dieses prognostisch unter alleiniger Chemotherapie als ungünstig angesehen werden musste.

Da bei beiden Patienten Rituximab nicht Teil der Erstlinientherapie war, kann die Behandlung mit Rituximab innerhalb der Rezidivbehandlung eine wichtige Rolle für die erfolgreiche Therapie gespielt haben.

Die Radiatio hatte bei den beiden Patienten mit Langzeitüberleben nach der Transplantation eine bedeutende Rolle inne: In einem Fall wurde sie nach erneutem Rückfall ergänzend zu einer DLI eingesetzt. Im anderen Fall diente sie zur Überbrückung der Zeit bis zur Transplantation und bewirkte eine lokale Kontrolle der Lymphome. Hier wurde die Strahlentherapie also als *Bridge to Transplant* und als Ergänzung zu anderen Therapien eingesetzt.

4.7 Limitationen und methodische Einschränkungen

Die hier vorgelegte Untersuchung war retrospektiver Natur. Die Ergebnisse implizieren daher eine geringere Evidenz als sie bei einer prospektiven Studie erreicht werden kann. Durch den retrospektiven Aufbau und die Aufteilung der Patienten in Vergleichsgruppen konnte eine Vorselektion der Patienten in verschiedene Prognosegruppen mit zum Teil inhomogenen Patientencharakteristika nicht verhindert werden. Vor Therapiebeginn waren zum Teil sehr unterschiedliche Voraussetzungen gegeben, was einen Vergleich der jeweiligen Therapieverläufe, bzw. Ergebnisse schwierig macht. Dies ging als Störfaktor in die Auswertung mit ein.

Weiterhin war die Zahl der Patienten, deren Daten wir in unsere Analyse aufnehmen konnten, begrenzt, da eine Strahlentherapie nicht zu den Standardtherapien bei rezidierten oder progredienten aggressiven NHL zählt und so nur wenige Patienten die Einschlusskriterien erfüllten.

Ein weiteres Problem stellt die teilweise unvollständige Datenlage dar. Vor allem wenn die Patienten außerhalb des Uniklinikums Göttingen behandelt worden waren, waren einige Informationen nicht zu eruieren.

Abgesehen von den oben aufgeführten Defiziten, ist durch unsere Untersuchung eine erste Einordnung des Stellenwerts einer Bestrahlung bei Rezidiv/Progress eines hochmalignen NHL möglich. Um eine zuverlässige Aussage über die Wirksamkeit der Strahlentherapie bei Rezidiv machen zu können, sind weitere, wenn möglich prospektive randomisierte Untersuchungen mit einer größeren Patientenzahl nötig.

5 Ausblick

Die Prognose für Patienten, die an einem aggressiven NHL erkrankt sind, hat sich insbesondere durch die Ergänzung der Chemotherapie mit Rituximab deutlich verbessert. Rezidierte oder therapierefraktäre Lymphome sind aber auch heute noch häufige Ursache für Morbidität und Mortalität. Für die Mehrzahl der Patienten mit einem Rezidiv/Progress, die innerhalb der Erstlinientherapie mit Rituximab behandelt wurden, gibt es bisher noch keine etablierte Rezidivbehandlung. Um dieses Problem zu lösen, müssen in Zukunft neue Standards innerhalb klinischer Studien definiert werden. Hierbei stellt insbesondere die große Gruppe an Patienten, die für eine Transplantation (autolog oder allogene) ungeeignet sind, eine Herausforderung dar.

Zahlreiche neue Medikamente sind in der Entwicklung bzw. befinden sich bereits in den klinischen Studienphasen:

Zugelassen bei rezidivierenden bzw. therapierefraktären hochmalignen NHL ist bisher nur Pixantrone, ein Analogon von Mitoxantron (Pettengell et al. 2012).

Therapieversuche mit Substanzen wie den PD-1-Antikörper (*Programmed-Cell-Death-1-Protein-Antikörper*) Nivolumab (Lesokhin et al. 2014), den Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor Ibrutinib (Wilson et al. 2012) oder den BCL-2-Inhibitor Venetoclax (Seymour et al. 2013) lieferten erste vielversprechende Ergebnisse.

Ein weiterer Ansatz ist bei bestimmten Patientengruppen eine Verbesserung der Therapieergebnisse durch längere Expositionszeiten und höhere Dosierungen von Rituximab zu erreichen (Pfreundschuh et al. 2014).

Auch der Substitution von Vitamin D während der Behandlung mit Rituximab wird eine vielversprechende Wirkung zugeschrieben (Bittenbring et al. 2014).

Die Strahlentherapie als in der Regel nebenwirkungsarmes Verfahren ist in der rein palliativen Situation weiterhin eine gute Option. Ihre Rolle als konsolidierende Maßnahme bei Bulk, Extranodalbefall oder Restlymphom sowohl bei Erstdiagnose als auch bei einem Rezidiv gilt es innerhalb klinischer Studien zu klären. Auch eine Bestrahlung als Überbrückung der Zeit bis zur Transplantation erscheint in unserer Analyse vielversprechend und sollte weiter untersucht werden.

Es ist davon auszugehen, dass die Bestrahlungstechniken in den nächsten Jahren noch weiter optimiert werden. Schon jetzt wird durch annähernd genau auf den Tumor ausgerichtete Strahlenfelder und niedrigere Strahlendosen als in der Vergangenheit eine Schonung gesunden Gewebes erreicht und so die Rate an Nebenwirkungen verringert.

Für junge Patienten ohne Begleiterkrankungen stellt die allogene Stammzelltransplantation eine Option mit Aussicht auf Heilung dar. Die Entwicklung von besser verträglichen Transplantationsregimen und Erhaltungsprotokollen mit verminderter Toxizität und weniger GVHD hat bereits begonnen und sollte in Zukunft weiter verfolgt werden. Ein Ansatz sind Konditionierungsprotokolle mit reduzierter Intensität, die in einer Reihe von Studien zu einer niedrigeren transplantationsassoziierten Mor-

talität bei vergleichbaren Überlebensraten führten (Dean et al. 2005; Thomson et al. 2009).

Ein weiterer Fokus liegt derzeit auf der Erforschung von Substanzen, deren Entwicklung anhand von Genexpressionsanalysen des Lymphoms erfolgt. Ziel ist, eine hohe Verträglichkeit der Therapie dadurch zu erreichen, dass zielgerichtet maligne Zellen angegriffen werden und gesunde Gewebe möglichst verschont bleiben.

Das Verbundprojekt *Molekulare Mechanismen der malignen Lymphome* um Prof. Dr. med. Lorenz Trümper beschäftigt sich innerhalb verschiedener Teilprojekte mit diesem Thema und konnte schon einige interessante Ansatzpunkte veröffentlichen (Bentink et al. 2008; Dierlamm et al. 2008; Martín-Subero et al. 2009).

Ob sich Substanzen dieser Wirkungsklasse letztendlich in der Therapie aggressiver Lymphome durchsetzen werden, bleibt abzuwarten.

6 Zusammenfassung

Im Zeitalter der Immunchemotherapie konnte für den Einsatz der Strahlentherapie beim rezidierten, therapierefraktären aggressiven Lymphom bislang keine evidenzbasierte Empfehlung ausgesprochen werden. Zur Zeit wird sie als konsolidierende Maßnahme bei Bulk, Extranodalbefall oder Restlymphom, in palliativen Situationen, in Notfallsituationen und als sogenanntes Bridging-Verfahren angewendet. In dieser Arbeit ist erstmals mittels einer retrospektiven Analyse von Daten eines in der Universitätsmedizin Göttingen behandelten Patientenkollektivs die Wirksamkeit der Bestrahlung bei Rezidiv/Progress eines hochmalignen NHLs untersucht worden. Ergänzend wurde die Auswirkung einer initialen Therapie mit dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab auf den Therapieverlauf dokumentiert.

Der Einsatz der Strahlentherapie in der Rezidivtherapie war in keinem der untersuchten Fälle mit einer langfristigen Remission verbunden, konnte aber teilweise einen Progress verzögern. Um die Zeit bis zu einer Transplantation zu überbrücken, wurde die Strahlentherapie bei einzelnen Patienten erfolgreich eingesetzt. Als konsolidierende Maßnahme bei Vorliegen eines Bulktumors, Extranodalbefalls oder Restlymphoms kam es trotz Einsatzes der Strahlentherapie zu einem Progress. Ob in diesen Indikationen das ereignisfreie Überleben durch den Einsatz der Strahlentherapie verlängert werden kann, bleibt in prospektiven Studien zu prüfen. Die Strahlentherapie in palliativer Intention erscheint nach den vorliegenden Daten als eine lokaltherapeutische Option mit geringen Nebenwirkungen.

Die vorgelegte Untersuchung bestätigte, dass die Erkrankungen von Patienten, die trotz des Einsatzes von Rituximab innerhalb der Erstlinientherapie ein Rezidiv oder Progress erlitten, eine ungünstige Prognose aufweisen. Durch eine erstmalige Behandlung mit Rituximab in der Rezidivbehandlung konnte ein Vorteil im Gesamtüberleben und im ereignisfreien Überleben erreicht werden. Auch eine erneute Therapie mit Rituximab war damit assoziiert, dass der Zeitraum bis zu einem erneuten Rezidiv/Progress länger war und Patienten tendenziell länger überlebten.

Ein vielversprechendes, aber gleichzeitig mit einer hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrate verbundenes Verfahren war in der vorliegenden Analyse die allogene Stammzelltransplantation.

In weiterführenden klinischen Studien gilt es, die Ergebnisse dieser retrospektiven Untersuchung zu prüfen und Patientengruppen zu definieren, die potenziell am stärksten von einer Strahlentherapie profitieren.

7 Literaturverzeichnis

Adams HJA, Kwee TC (2016a): Prognostic value of interim FDG-PET in R-CHOP-treated diffuse large B-cell lymphoma: Systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 106, 55–63

Adams HJA, Kwee TC (2016b): Proportion of false-positive lesions at interim and end-of-treatment FDG-PET in lymphoma as determined by histology: Systematic review and meta-analysis. *European Journal of Radiology* 85, 1963–1970

Alvarnas JC, Negrin RS, Horning SJ, Hu WW, Long GD, Schriber JR, Stockerl-Goldstein K, Tierney K, Wong R, Blume KG, Chao NJ (2000): High-dose therapy with hematopoietic cell transplantation for patients with central nervous system involvement by non-Hodgkin's lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 6, 352–358

Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, Schwartz LH, Zucca E, Fisher RI, Trotman J, et al. (2014): Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol* 32, 3048–3058

Bentink S, Wessendorf S, Schwaenen C, Rosolowski M, Klapper W, Rosenwald A, Ott G, Banham AH, Berger H, Feller AC, et al. (2008): Pathway activation patterns in diffuse large B-cell lymphomas. *Leukemia* 22, 1746–1754

Bentzen SM (2006): Preventing or reducing late side effects of radiation therapy: radiobiology meets molecular pathology. *Nat Rev Cancer* 6, 702–713

van Besien K (2011): Current status of allogeneic transplantation for aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Curr Opin Oncol* 23, 681–691

van Besien K, Ha CS, Murphy S, McLaughlin P, Rodriguez A, Amin K, Forman A, Romaguera J, Hagemester F, Younes A, et al. (1998): Risk factors, treatment, and outcome of central nervous system recurrence in adults with intermediate-grade and immunoblastic lymphoma. *Blood* 91, 1178–1184

Biswas T, Dhakal S, Chen R, Hyrien O, Bernstein S, Friedberg JW, Fisher RI, Liesveld J, Phillips G, Constine LS (2010): Involved field radiation after autologous stem cell transplant for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77, 79–85

Bittenbring JT, Neumann F, Altmann B, Achenbach M, Reichrath J, Ziepert M, Geisel J, Regitz E, Held G, Pfreundschuh M (2014): Vitamin D deficiency impairs rituximab-mediated cellular cytotoxicity and outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with but not without rituximab. *J Clin Oncol* 32, 3242–3248

Bokstein F, Lossos A, Lossos IS, Siegal T (2002): Central nervous system relapse of systemic non-Hodgkin's lymphoma: results of treatment based on high-dose methotrexate combination chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 43, 587–593

Bonnet C, Fillet G, Mounier N, Ganem G, Molina TJ, Thiéblemont C, Fermé C, Quesnel B, Martin C, Gisselbrecht C, et al. (2007): CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 25, 787–792

Borgerding A, Hasenkamp J, Glass B, Wulf G, Trümper L (2010): Rituximab retherapy in patients with relapsed aggressive B cell and mantle cell lymphoma. *Ann Hematol* 89, 283–289

Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES (2011): The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 117, 5019–5032

Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M (1971): Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 31, 1860–1861

Carson KR, Evens AM, Richey EA, Habermann TM, Focosi D, Seymour JF, Laubach J, Bawn SD, Gordon LI, Winter JN, et al. (2009): Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood* 113, 4834–4840

Cashen AF, Dehdashti F, Luo J, Homb A, Siegel BA, Bartlett NL (2011): 18F-FDG PET/CT for Early Response Assessment in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Poor Predictive Value of International Harmonization Project Interpretation. *J Nucl Med* 52, 386–392

Chargari C, Riet F, Mazevet M, Morel E, Lepechoux C, Deutsch E (2013): Complications of thoracic radiotherapy. *Presse Med* 42, pii: e342-351

Chen Y-B, Hochberg EP, Feng Y, Neuberg D, Rawal B, Motyckova G, Fisher DC, McAfee SL, Spitzer TR, Lacasce AS (2010): Characteristics and outcomes after autologous stem cell transplant for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma who failed initial rituximab, cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, and prednisone therapy compared to patients who failed cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, and prednisone. *Leuk Lymphoma* 51, 789–796

Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, Lister TA, Vose J, Grillo-López A, Hagenbeek A, et al. (1999): Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 17, 1244

Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA, Alliance, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group, Eastern Cooperative Oncology Group, European Mantle Cell Lymphoma Consortium, et al. (2014): Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 32, 3059–3068

Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van Den Neste E, Salles G, Gaulard P, et al. (2002): CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 346, 235–242

Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepeu G, Plantier I, Castaigne S, Lefort S, Marit G, Macro M, Sebban C, et al. (2010): Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 116, 2040–2045

Coiffier B, Radford J, Bosly A, Martinelli G, Verhoef G, Barca G, Davies A, Decaudin D, Gallop-Evans E, Padmanabhan-Iyer S, et al. (2013): A multicentre, phase II trial of ofatumumab monotherapy in relapsed/progressive diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 163, 334–342

Colocci N, Glantz M, Recht L (2004): Prevention and treatment of central nervous system involvement by non-Hodgkin's lymphoma: a review of the literature. *Semin Neurol* 24, 395–404

Dean RM, Fowler DH, Wilson WH, Odom J, Steinberg SM, Chow C, Kasten-Sportes C, Gress RE, Bishop MR (2005): Efficacy of reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in chemotherapy-refractory non-hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 11, 593–599

Dierlamm J, Murga Penas EM, Bentink S, Wessendorf S, Berger H, Hummel M, Klapper W, Lenze D, Rosenwald A, Haralambieva E, et al. (2008): Gain of chromosome region 18q21 including the MALT1 gene is associated with the activated B-cell-like gene expression subtype and increased BCL2 gene dosage and protein expression in diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica* 93, 688–696

Dreyling M, Hiddemann W, Trümper L, Pfreundschuh M (2006): Leitlinie Maligne Lymphome. Hrsg. v. der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.

Dührsen U, Müller S, Hertenstein B, Thomssen H, Kotzerke J, Mesters R, Berdel WE, Franzius C, Kroschinsky F, Weckesser M, et al. (2018): Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas (PETAL): A Multicenter, Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 36, 2024–2034

El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K, Jais J-P, Rahmouni A, Copie-Bergman C, Gaillard I, Diviné M, Tabah-Fisch I, Reyes F, Haioun C (2007): Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Ann Oncol* 18, 1363–1368

Fenske TS, Hari PN, Carreras J, Zhang M-J, Kamble RT, Bolwell BJ, Cairo MS, Champlin RE, Chen Y-B, Freytes CO, et al. (2009): Impact of pre-transplant rituximab on survival after autologous hematopoietic stem cell transplantation for diffuse large B cell lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 15, 1455–1464

Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Fermé C, Christian B, Lepage E, Tilly H, Morschhauser F, et al. (2005): Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 23, 4117–4126

Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann JC, Bolten W, Bornschein J, Götze O, Höhne W, Kist M, Koletzko S, Labenz J, et al. (2009): S3-guideline „Helicobacter pylori and gastroduodenal ulcer disease“. *Z Gastroenterol* 47, 68–102

Friedberg JW (2011): Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011, 498–505

Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, Bosly A, Ketterer N, Shpilberg O, Hagberg H, et al. (2010): Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 28, 4184–4190

Glass B, Kloess M, Bentz M, Schlimok G, Berdel WE, Feller A, Trümper L, Loeffler M, Pfreundschuh M, Schmitz N, German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (2006): Dose-escalated CHOP plus etoposide (MegaCHOEP) followed by repeated stem cell transplantation for primary treatment of aggressive high-risk non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 107, 3058–3064

Glass B, Hasenkamp J, Wulf G, Dreger P, Pfreundschuh M, Gramatzki M, Silling G, Wilhelm C, Zeis M, Görlitz A, et al. (2014): Rituximab after lymphoma-directed conditioning and allogeneic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (DSHNHL R3): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 15, 757–766

Glennie MJ, French RR, Cragg MS, Taylor RP (2007): Mechanisms of killing by anti-CD20 monoclonal antibodies. *Mol Immunol* 44, 3823–3837

Haas RLM, Poortmans P, de Jong D, Verheij M, van der Hulst M, de Boer JP, Bartelink H (2005): Effective palliation by low dose local radiotherapy for recurrent and/or chemotherapy refractory non-follicular lymphoma patients. *Eur J Cancer* 41, 1724–1730

Hagberg H, Gisselbrecht C (2006): Randomised phase III study of R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by high-dose therapy and a second randomisation to maintenance treatment with rituximab or not: an update of the CORAL study. *Ann Oncol* 17, 31–32

Hagemeister FB (2002): Treatment of relapsed aggressive lymphomas: regimens with and without high-dose therapy and stem cell rescue. *Cancer Chemother Pharmacol* 49, 13–20

Hahn T, McCarthy PL, Hassebroek A, Bredeson C, Gajewski JL, Hale GA, Isola LM, Lazarus HM, Lee SJ, Lemaistre CF, et al. (2013): Significant improvement in survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation during a period of significantly increased use, older recipient age, and use of unrelated donors. *J Clin Oncol* 31, 2437–2449

Halasz LM, Jacene HA, Catalano PJ, Van den Abbeele AD, Lacasce A, Mauch PM, Ng AK (2012): Combined modality treatment for PET-positive non-Hodgkin lymphoma: favorable outcomes of combined modality treatment for patients with non-Hodgkin lymphoma and positive interim or postchemotherapy FDG-PET. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83, e647-654

Held G, Murawski N, Ziepert M, Poeschel V, Zwick C, Reiser M, Wilhelm S, Gaska T, Heike M, Schubert J, et al. (2012): Role of radiotherapy for elderly DLBCL patients in the rituximab (R) era: Final results of the RICOVER-60-No-Rx Study of the DSHNHL. *Onkologie* 35, 84–84

Held G, Zeynalova S, Murawski N, Ziepert M, Kempf B, Viardot A, Dreyling M, Hallek M, Witzens-Harig M, Fleckenstein J, et al. (2013): Impact of rituximab and radiotherapy on outcome of patients with aggressive B-cell lymphoma and skeletal involvement. *J Clin Oncol* 31, 4115–4122

Held G, Murawski N, Ziepert M, Fleckenstein J, Pöschel V, Zwick C, Bittenbring J, Hänel M, Wilhelm S, Schubert J, et al. (2014): Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 32, 1112–1118

Horning SJ, Weller E, Kim K, Earle JD, O’Connell MJ, Habermann TM, Glick JH (2004): Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin’s lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. *J Clin Oncol* 22, 3032–3038

International Non-Hodgkin’s Lymphoma Prognostic Factors Project (1993): A predictive model for aggressive non-Hodgkin’s lymphoma. *N Engl J Med* 329, 987–994

Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (2001): World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon 2001

Jazirehi AR, Bonavida B (2005): Cellular and molecular signal transduction pathways modulated by rituximab (rituxan, anti-CD20 mAb) in non-Hodgkin’s lymphoma: implications in chemosensitization and therapeutic intervention. *Oncogene* 24, 2121–2143

Jazirehi AR, Gan X-H, De Vos S, Emmanouilides C, Bonavida B (2003): Rituximab (anti-CD20) selectively modifies Bcl-xL and apoptosis protease activating factor-1 (Apaf-1) expression and sensitizes human non-Hodgkin’s lymphoma B cell lines to paclitaxel-induced apoptosis. *Mol Cancer Ther* 2, 1183–1193

Jones RJ, Ambinder RF, Piantadosi S, Santos GW (1991): Evidence of a graft-versus-lymphoma effect associated with allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 77, 649–653

van Kampen RJW, Canals C, Schouten HC, Nagler A, Thomson KJ, Vernant J-P, Buzyn A, Boogaerts MA, Luan J-J, Maury S, et al. (2011): Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin’s lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J Clin Oncol* 29, 1342–1348

Kasi PM, Tawbi HA, Oddis CV, Kulkarni HS (2012): Clinical review: Serious adverse events associated with the use of rituximab - a critical care perspective. *Crit Care* 16, 231–231

Keating GM (2010): Rituximab: a review of its use in chronic lymphocytic leukaemia, low-grade or follicular lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. *Drugs* 70, 1445–1476

Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, Portlock C, Straus D, Noy A, O’Connor O, Filippa DA, Teruya-Feldstein J, Gencarelli A, et al. (2004): Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 103, 3684–3688

Kimby E (2005): Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev* 31, 456–473

Lemieux B, Tartas S, Traulle C, Espinouse D, Thieblemont C, Bouafia F, Alhusein Q, Antal D, Salles G, Coiffier B (2004): Rituximab-related late-onset neutropenia after autologous stem cell transplantation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 33, 921–923

Lesokhin AM, Ansell SM, Armand P, Scott EC, Halwani A, Gutierrez M, Millenson MM, Cohen AD, Schuster SJ, Lebovic D, et al. (2014): Preliminary Results of a Phase I Study of Nivolumab (BMS-936558) in Patients with Relapsed or Refractory Lymphoid Malignancies. *Blood* 124, 291–291

Marcheselli L, Marcheselli R, Bari A, Liardo EV, Morabito F, Baldini L, Brugiattelli M, Merli F, Di Renzo N, Sacchi S (2011): Radiation therapy improves treatment outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 52, 1867–1872

Martín A, Conde E, Arnan M, Canales MA, Deben G, Sancho JM, Andreu R, Salar A, García-Sánchez P, Vázquez L, et al. (2008): R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab on outcome. A GEL/TAMO study. *Haematologica* 93, 1829–1836

Martín-Subero JI, Kreuz M, Bibikova M, Bentink S, Ammerpohl O, Wickham-Garcia E, Rosolowski M, Richter J, Lopez-Serra L, Ballestar E, et al. (2009): New insights into the biology and origin of mature aggressive B-cell lymphomas by combined epigenomic, genomic, and transcriptional profiling. *Blood* 113, 2488–2497

Matoba M, Oota K, Tonami H, Masaki Y, Sakai T, Umehara H (2010): Palliative radiotherapy with 1 x 8 Gy using conformal radiotherapy for chemotherapy-refractory, recurrent, aggressive lymphomas. *Jpn J Radiol* 28, 220–223

McKelvey EM, Gottlieb JA, Wilson HE, Haut A, Talley RW, Stephens R, Lane M, Gamble JF, Jones SE, Grozea PN, et al. (1976): Hydroxyldaunomycin (Adriamycin) combination chemotherapy in malignant lymphoma. *Cancer* 38, 1484–1493

Mey UJM, Orlopp KS, Flieger D, Strehl JW, Ho AD, Hensel M, Bopp C, Gorschlüter M, Wilhelm M, Birkmann J, et al. (2006a): Dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin in combination with rituximab as salvage treatment for patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Invest* 24, 593–600

Mey UJM, Olivieri A, Orlopp KS, Rabe C, Strehl JW, Gorschlüter M, Hensel M, Flieger D, Glasmacher AG, Schmidt-Wolf IGH (2006b): DHAP in combination with rituximab vs DHAP alone as salvage treatment for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a matched-pair analysis. *Leuk Lymphoma* 47, 2558–2566

Mickelson EM, Petersdorf E, Anasetti C, Martin P, Woolfrey A, Hansen JA (2000): HLA matching in hematopoietic cell transplantation. *Hum Immunol* 61, 92–100

Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, Adelstein DJ, Spier CM, Grogan TM, LeBlanc M, Carlin S, Chase E, Fisher RI (1998): Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 339, 21–26

Morschhauser FA, Cartron G, Thieblemont C, Solal-Céligny P, Haioun C, Bouabdallah R, Feugier P, Bouabdallah K, Asikanius E, Lei G, et al. (2013): Obinutuzumab (GA101) monotherapy in relapsed/refractory diffuse large b-cell lymphoma or mantle-cell lymphoma: results from the phase II GAUGUIN study. *J Clin Oncol* 31, 2912–2919

Murawski N, Held G, Ziepert M, Kempf B, Viardot A, Hänel M, Witzens-Harig M, Mahlberg R, Rube C, Fleckenstein J, et al. (2014): The role of radiotherapy and intrathecal CNS prophylaxis in extralymphatic craniofacial aggressive B-cell lymphomas. *Blood* 124, 720–728

Murthy V, Thomas K, Foo K, Cunningham D, Johnson B, Norman A, Horwich A (2008): Efficacy of palliative low-dose involved-field radiation therapy in advanced lymphoma: a phase II study. *Clin Lymphoma Myeloma* 8, 241–245

Ng AK, Mauch PM (2007): Role of radiation therapy in localized aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 25, 757–759

Nitta E, Izutsu K, Sato T, Ota Y, Takeuchi K, Kamijo A, Takahashi K, Oshima K, Kanda Y, Chiba S, et al. (2007): A high incidence of late-onset neutropenia following rituximab-containing chemotherapy as a primary treatment of CD20-positive B-cell lymphoma: a single-institution study. *Ann Oncol* 18, 364–369

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP (1982): Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5, 649–655

Perez CA, Presant CA, Van Amburg AL (1978): Management of superior vena cava syndrome. *Semin Oncol* 5, 123–134

Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G, de Mendoza FH, Digumarti R, Gomez H, Zinzani PL, Schiller G, Rizzieri D, Boland G, et al. (2012): Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol* 13, 696–706

Pfreundschuh M (2010): How I treat elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 116, 5103–5110

Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rudolph C, Reiser M, Hossfeld DK, Metzner B, Hasenclever D, et al. (2004): Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood* 104, 626–633

Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, Ma D, Gill D, Walewski J, Zinzani P-L, et al. (2006): CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 7, 379–391

Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, Schmits R, Mohren M, Lengfelder E, Reiser M, Nickenig C, Clemens M, Peter N, et al. (2008): Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 9, 105–116

Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, Osterborg A, Trneny M, Shepherd L, Gill DS, Walewski J, Pettengell R, Jaeger U, et al. (2011): CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 12, 1013–1022

Pfreundschuh M, Müller C, Zeynalova S, Kuhnt E, Wiesen MHJ, Held G, Rixecker T, Poeschel V, Zwick C, Reiser M, et al. (2014): Suboptimal dosing of rituximab in male and female patients with DLBCL. *Blood* 123, 640–646

Pfreundschuh M, Christofyllakis K, Altmann B, Ziepert M, Haenel M, Viardot A, Neubauer A, Held G, Truemper L, Schmidt C, et al. (2017): Radiotherapy to bulky disease PET-negative after immunochemotherapy in elderly DLBCL patients: Results of a planned interim analysis of the first 187 patients with bulky disease treated in the OPTIMAL>60 study of the DSHNHL. *JCO* 35, 7506–7506

Phan J, Mazloom A, Medeiros LJ, Zreik TG, Wogan C, Shihadeh F, Rodriguez MA, Fayad L, Fowler N, Reed V, et al. (2010): Benefit of consolidative radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 28, 4170–4176

Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, Sonneveld P, Gisselbrecht C, Cahn JY, Harousseau JL (1995): Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 333, 1540–1545

Pugh TJ, Ballonoff A, Newman F, Rabinovitch R (2010): Improved survival in patients with early stage low-grade follicular lymphoma treated with radiation: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *Cancer* 116, 3843–3851

Reyes F, Lepage E, Ganem G, Molina TJ, Brice P, Coiffier B, Morel P, Ferme C, Bosly A, Lederlin P, et al. (2005): ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med* 352, 1197–1205

Robinson SP, Goldstone AH, Mackinnon S, Carella A, Russell N, de Elvira CR, Taghipour G, Schmitz N, Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation (2002): Chemoresistant or aggressive lymphoma predicts for a poor outcome following reduced-intensity allogeneic progenitor cell transplantation: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. *Blood* 100, 4310–4316

Sauer R: Strahlentherapie und Onkologie. 5., völlig überarb. Aufl.; Elsevier, Urban & Fischer, München 2010

Schechter NR, Portlock CS, Yahalom J (1998): Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach with radiation alone. *J Clin Oncol* 16, 1916–1921

Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, Haenel M, Borchmann P, Schmidt C, Viardot A, Bentz M, Peter N, Ehninger G, et al. (2012): Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1). *Lancet Oncol* 13, 1250–1259

Schroer H: Therapieoptimierung aggressiver Non - Hodgkin - Lymphome durch modifizierte anti - CD20 - Antikörper: Präklinische Evaluation von GA101. Medizinische Dissertation. Göttingen 2012

Sehn L, Klasa R, Shenkier T, Villa D, Slack G, Gascoyne RD, Benard F, Wislon D, Morris J, Parsons C, et al. (2013): Long-term experience with PET-guided consolidation radiation therapy (XRT) in patients with advanced stage diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with R-CHOP. *Hematological Oncology* 31, 96–150

Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, Klasa R, Savage KJ, Shenkier T, Sutherland J, et al. (2007): The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 109, 1857–1861

Seymour JF, Gerecitano JF, Kahl BS, Pagel JM, Wierda WG, Anderson M-A, Ruderdsdorf NK, Gressick LA, Montalvo NP, Yang J, et al. (2013): The Single-Agent Bcl-2 Inhibitor ABT-199 (GDC-0199) In Patients With Relapsed/Refractory (R/R) Non-Hodgkin Lymphoma (NHL): Responses Observed In All Mantle Cell Lymphoma (MCL) Patients. *Blood* 122, 1789–1789

Sirvent A, Dhedin N, Michallet M, Mounier N, Faucher C, Yakoub-Agha I, Mohty M, Robin M, Tabrizi R, Clement L, et al. (2010): Low nonrelapse mortality and prolonged long-term survival after reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma: report of the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. *Biol Blood Marrow Transplant* 16, 78–85

Skvortsova I, Popper B-A, Skvortsov S, Saurer M, Auer T, Moser R, Kamleitner H, Zwierzina H, Lukas P (2005): Pretreatment with rituximab enhances radiosensitivity of non-Hodgkin's lymphoma cells. *J Radiat Res* 46, 241–248

Skvortsova I, Skvortsov S, Popper BA, Haidenberger A, Saurer M, Gunkel AR, Zwierzina H, Lukas P (2006): Rituximab Enhances Radiation-Triggered Apoptosis in Non-Hodgkin's Lymphoma Cells Via Caspase-dependent and #x2013; Independent Mechanisms. *Journal of Radiation Research* 47, 183–196

Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gorter S, Knevel R, Nam J, Schoels M, et al. (2010): EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 69, 964–975

Thomson KJ, Morris EC, Bloor A, Cook G, Milligan D, Parker A, Clark F, Yung L, Linch DC, Chakraverty R, et al. (2009): Favorable long-term survival after reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple-relapse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 27, 426–432

Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, Milpied N, Radford J, Ketterer N, Shpilberg O, et al. (2016): Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant* 51, 51–57

Visani G, Picardi P, Tosi P, Gonella R, Loscocco F, Ricciardi T, Malerba L, Guiducci B, Tomassetti S, Barulli S, Isidori A (2012): Autologous stem cell transplantation for aggressive lymphomas. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 4, pii: e2012075

Vrieling C, de Jong D, Boot H, de Boer JP, Wegman F, Aleman BMP (2008): Long-term results of stomach-conserving therapy in gastric MALT lymphoma. *Radiother Oncol* 87, 405–411

Wilson WH, Gerecitano JF, Goy A, Vos S de, Kenkre VP, Barr PM, Blum KA, Shustov AR, Advani RH, Lih J, et al. (2012): The Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib (PCI-32765), Has Preferential Activity in the ABC Subtype of Relapsed/Refractory De Novo Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Interim Results of a Multicenter, Open-Label, Phase 2 Study. *Blood* 120, 686–686

Witzens-Harig M, Hensel M, Unterhalt M, Herfarth K (2011): Treatment of limited stage follicular lymphoma with Rituximab immunotherapy and involved field radiotherapy in a prospective multicenter Phase II trial-MIR trial. *BMC Cancer* 11, 87–87

Witzig TE, Vose JM, Zinzani PL, Reeder CB, Buckstein R, Polikoff JA, Bouabdallah R, Haioun C, Tilly H, Guo P, et al. (2011): An international phase II trial of single-agent lenalidomide for relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 22, 1622–1627

Zelenetz AD, Hamlin P, Kewalramani T, Yahalom J, Nimer S, Moskowitz CH (2003): Ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE)-based second-line chemotherapy for the management of relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 14, 5–10

Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M, Loeffler M (2010): Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 28, 2373–2380

Zinzani PL, Magagnoli M, Frezza G, Prologo G, Gherlinzoni F, Bendandi M, Albertini P, Babini L, D'Alessandro R, Tura S (1999): Isolated central nervous system relapse in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: the Bologna experience. *Leuk Lymphoma* 32, 571–576

Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. Gerald Wulf für die Überlassung des Dissertationsthemas und für die Betreuung meiner Arbeit.

Ganz besonders möchte ich Frau Dr. med. Andrea Dohm danken für ihre durchgehende intensive und sehr gute Betreuung sowie für die wiederholte Durchsicht der einzelnen Kapitel der Dissertation im Arbeitsprozess.

Zudem danke ich dem Institut für Medizinische Statistik der Universität Göttingen für die Hilfe bei der statistischen Auswertung meiner Daten.

Meiner Mutter Dagmar Börger danke ich für die Durchsicht der vorliegenden Arbeit auf Rechtschreibung und Grammatik.

Ein weiterer großer Dank gilt meinem Freund Jonathan Kowalik für die Unterstützung bei den Grafiken und Tabellen sowie der Formatierung meiner Dissertation.