

Universitätsklinikum des Saarlandes, Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes

Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Homburg/Saar

**Radiotherapie aggressiver B-Zell-NHL: Bestrahlungsqualität und
Rezidivierung im Rahmen der UNFOLDER 21/14-Studie**

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes

2020

vorgelegt von

Nicole Schöppel

geboren am 26.08.1992 in Saarbrücken

Inhalt

| | |
|---|----|
| Zusammenfassung..... | 4 |
| Summary..... | 7 |
| 1. Einleitung | 10 |
| 2. Grundlagen | 11 |
| 2.1 Epidemiologie und Ätiologie | 11 |
| 2.2 Klassifikation maligner Erkrankungen des Lymphsystems..... | 12 |
| 2.3 Diagnostik, Stadieneinteilung und Prognose | 12 |
| 2.4 Therapiemethoden | 14 |
| 2.4.1 Chirurgie | 15 |
| 2.4.2 Chemotherapie | 15 |
| 2.4.3 Strahlentherapie | 17 |
| 2.5 Therapie nach Patientengruppen..... | 19 |
| 2.5.1 Therapie bei Patienten <60 Jahre mit niedrigem Risikoprofil..... | 19 |
| 2.5.2 Therapie bei Patienten <60 Jahre mit niedrigem Risikoprofil mit Bulk oder bei Patienten mit niedrigem bis mittlerem Risikoprofil ohne Bulk | 19 |
| 2.5.3 Therapie bei Patienten <60 Jahre mit mittlerem bis hohem Risikoprofil | 20 |
| 2.5.4 Therapie bei Patienten zwischen 60 und 80 Jahren | 20 |
| 2.5.5 Therapie bei Patienten >80 Jahren | 21 |
| 2.5.6 Therapie bei Patienten mit Rezidiven oder Progress unter Therapie..... | 21 |
| 2.6 Fragestellung..... | 22 |
| 3. Patienten und Methoden | 24 |
| 3.1 Die UNFOLDER 21/14-Studie | 24 |
| 3.2 Patientengut | 30 |
| 3.2.1 Demographie | 31 |
| 3.2.2 Extralymphatische Lokalisationen | 32 |
| 3.3 Qualitätsbeurteilung der Radiatio im Rahmen der UNFOLDER 21/14-Studie | 32 |
| 3.4 Rezidivmusteranalyse im Rahmen des Bestrahlungskollektivs | 35 |
| 4. Ergebnisse | 43 |
| 4.1 Ausgewertetes Patientenkollektiv | 43 |
| 4.2 Referenzstrahlentherapeutische Qualitätsbeurteilung im Rahmen der UNFOLDER 21/14-Studie..... | 43 |

| | |
|--|-----|
| 4.3 Rezidivanalyse des Patientenkollektivs mit Bestrahlungsindikation | 50 |
| 4.3.1 Kasuistik Nr. 1..... | 64 |
| 4.3.2 Kasuistik Nr. 2..... | 68 |
| 5. Diskussion..... | 72 |
| 5.1 Qualitätsbeurteilung der Strahlentherapie..... | 73 |
| 5.2 Rezidivanalyse innerhalb des Bestrahlungskollektivs | 78 |
| 6. Anhang..... | 85 |
| 6.1 Abbildung: Stadieneinteilung nach Ann-Arbor..... | 85 |
| 6.2 Tabelle: International Prognostic Index (IPI) und altersadaptierter International Prognostic Index (aaIPI)..... | 86 |
| 6.3 Abbildung: Allgemeinzustand nach ECOG | 86 |
| 6.4 Abbildung: Definierte Lymphomlokalisationen nach Ann-Arbor..... | 87 |
| 6.5 Grafik: Lymphknotenregionen..... | 88 |
| 7. Literaturverzeichnis | 89 |
| 8. Abbildungsverzeichnis..... | 99 |
| 9. Tabellenverzeichnis..... | 101 |
| Danksagung..... | 102 |
| Lebenslauf | 103 |

Zusammenfassung

In der Behandlung diffus großzelliger B-Zell-Lymphome (DLBCL) stellt die Strahlentherapie neben potenten Polychemotherapien in Kombination mit dem monoklonalen anti-CD20-Antikörper Rituximab eine wichtige Behandlungsmodalität dar.

In der vorliegenden Arbeit wurde zum einen eine Analyse der Bestrahlungsqualität der im Rahmen der UNFOLDER 21/14-Studie der Deutschen Studiengruppe für hochmaligne Non-Hodgkin Lymphome (DSHNHL) durchgeführten Radiotherapie der Patienten, die im Rahmen der Studie für eine Strahlentherapie ihrer Bulk- (Tumormassen $\geq 7,5$ cm) und/oder extranodalen Befälle des CD20⁺-B-Zell-Lymphoms randomisiert wurden, vorgenommen. Darüber hinaus wurde bei den bestrahlten Studienteilnehmern eine Rezidivanalyse durchgeführt, um den Einfluss der vorangegangenen Bestrahlung sowie deren Qualität auf mögliche Rezidive im oder am Rand des Bestrahlungsfeldes zu bewerten.

Bei der UNFOLDER 21/14-Studie handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, multizentrische Studie zum Vergleich einer kombinierten Immunochemotherapie mit sechs Zyklen des monoklonalen anti-CD20-Antikörpers Rituximab in Kombination mit sechs Zyklen einer Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (CHOP) in 21-tägigen Intervallen (6xR-CHOP-21) oder 14-tägigen Intervallen (6xR-CHOP-14) bei Patienten mit einem aggressiven CD20⁺-B-Zell-Lymphom im Alter von 18 bis 60 Jahren und altersadaptiertem International Prognostic Index (iIPI) von null mit großen Tumormassen ($>7,5$ cm) oder eins mit oder ohne konsolidierende Bestrahlung (Amendment der UNFOLDER 21/14-Studie der DSHNHL Version 4.0 vom 22.11.2012). Insgesamt wurden bis zum 16.11.2015 700 Patienten randomisiert, wovon 467 Patienten aufgrund großer Tumorbefälle ("bulky disease") oder extranodaler Befälle eine Bestrahlungsindikation aufwiesen.

Die 467 Patienten mit Bestrahlungsindikation wurden daraufhin entweder in einen Therapiearm mit Bestrahlung oder einen Beobachtungsarm ohne Bestrahlung randomisiert.

Für die im ersten Teil dieser Arbeit durchgeführte Qualitätsanalyse der Bestrahlung wurde zunächst bei 254 von insgesamt 305 Patienten aus den Bestrahlungsarmen eine referenzstrahlentherapeutische Empfehlung zur Bestrahlungsplanung ausgesprochen. Anschließend wurden die eingetroffenen Bestrahlungspläne von 205 Patienten aus den Bestrahlungsarmen auf Protokolladhärenz hinsichtlich verabreichter Strahlendosis, Zielvolumenerfassung sowie zusammenfassend der Schwere des Abweichens vom Therapieprotokoll überprüft. Von den übrigen 100 bestrahlten Patienten lagen entweder keine oder nur unvollständige Bestrahlungspläne vor, sodass diese in unseren Analysen nicht berücksichtigt wurden.

Zusammenfassend brachte die Analyse der Bestrahlungsqualität hinsichtlich des bestrahlten Zielvolumens das Ergebnis, dass dieses in 78% der Fälle (n=159) korrekt erfasst wurde, wohingegen bei 22% (n=46) eine Abweichung festgestellt wurde. Bezüglich der Strahlendosis ließ sich feststellen, dass 91% (n=186) der ausgewerteten Patienten die im Studienprotokoll vorgeschriebenen 39,6 Gy erhielten, 8% (n=17) erhielten eine Dosis zwischen 35,6 Gy und 39,6 Gy (weniger als 10% unterhalb den empfohlenen 39,6 Gy) oder über 39,6 Gy und wichen daher nur geringfügig vom Studienprotokoll ab und nur 1% (n=2) der Patienten wurde mit weniger als 35,6 Gy und damit mit einer deutlich zu geringen Dosis (mehr als 10% unterhalb den empfohlenen 39,6 Gy) bestrahlt. Somit ergaben sich für die im Panelmeeting analysierten Bestrahlungspläne in 73% (n=149) der Fälle eine korrekte Durchführung der radioonkologischen Studientherapie und in 26% (n=54) wurden Abweichungen dokumentiert. Diese Abweichungen fielen mit 72% (n= 39) in der Mehrheit der Fälle gering aus, nur bei 28% (n=15) konnte eine deutliche Abweichung vom Therapieplan beobachtet werden.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurde eine Rezidivanalyse durchgeführt.

Von den 42 Patienten mit dokumentiertem Rezidiv wurden mit 52% (n=22) geringfügig mehr als die Hälfte der Patienten zuvor bestrahlt. Durch einen ausführlichen Vergleich der Zielvolumenerfassung mit der Lokalisation der Rezidive sollte festgestellt werden, ob die Rezidive nach der Bestrahlung vornehmlich innerhalb (In-field), außerhalb oder am Rand des Bestrahlungsfeldes angetroffen wurden. So konnte ermittelt werden, dass bei 59% (n=13) der bestrahlten Patienten das Rezidiv innerhalb bzw. am Rand des Bestrahlungsfeldes auftrat.

Insgesamt brachte der Vergleich der Rezidivlokalisierung mit der ursprünglichen Lymphomlokalisierung das Ergebnis, dass bei 57% (n=24) der Patienten des gesamten Rezidivkollektivs das Lymphom in der ehemaligen Region des Bulks bzw. Extranodalbefalls auftrat. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer vorangegangenen Bestrahlung und einem anschließenden Rezidiv im ehemaligen Zielvolumen konnte hierbei nicht beobachtet werden (54%; n=13 mit Rezidiv im Bestrahlungsfeld vs. 46%; n=11 außerhalb). Von allen 54 bestrahlten Patienten mit Protokollabweichungen erlitten insgesamt nur 7% (n=4) ein Rezidiv, die Mehrheit von 93% (n=50) hingegen blieb rezidivfrei.

Des Weiteren wurde geprüft, ob die Schwere des Abweichens vom Therapieplan hinsichtlich verabreichter Dosis und erfasstem Zielvolumen mit der Häufigkeit aufgetretener Rezidive korreliert. Hierbei wurde festgestellt, dass bei 64% (n=14) der Rezidivpatienten keine Abweichung der Bestrahlungsplanung vom Studienprotokoll vorlag, bei den übrigen Rezidivpatienten wurden entweder geringe Abweichungen (18%; n=4) ermittelt oder es konnte keine Beurteilung erfolgen (18%; n=4).

Somit konnte durch unsere Analysen kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Bestrahlung oder deren Qualität und dem Auftreten eines Rezidivs nachgewiesen werden. Als Resultat der anfangs ausgesprochenen referenzstrahlentherapeutischen Empfehlung zur Bestrahlungsplanung und der umfangreichen Beurteilung eingegangener Bestrahlungspläne konnte insgesamt eine gute Bestrahlungsqualität erzielt werden. Dies könnte einer der Gründe sein, weshalb im Rahmen der UNFOLDER 21/14-Studie insgesamt nur 42 Rezidive verzeichnet wurden. Aufgrund der sich daraus ergebenden geringen Fallzahlen konnten in unseren Auswertungen keine eindeutigen Ergebnisse erzielt werden, weshalb weiterreichende Analysen an repräsentativen Patientenpopulationen erstrebenswert sind.

Summary

Assessment of irradiation quality amongst patients with bulky disease and/or extranodal involvement of an aggressive CD⁺-B-cell lymphoma within the UNFOLDER 21/14-trial of the German High-grade Lymphoma Study Group (DSHNHL) as well as the influence of irradiation quality on relapse patterns.

In the treatment of diffuse large B-cell lymphomas (DLBCL), radiotherapy is the most important treatment modality alongside potent polychemotherapies in combination with the monoclonal anti-CD20-antibody Rituximab.

The present thesis analyzed the irradiation quality of 205 patients with bulky disease and/or extranodal involvements of a CD20⁺-B-cell lymphoma, which were irradiated as part of the UNFOLDER 21/14 trial of the German study group for highly malignant non-Hodgkin lymphomas (DSHNHL).

In addition, a relapse analysis was carried out amongst the irradiated study participants in order to assess the influence of the previous irradiation as well as its quality on possible “In-field” or “field margin” relapses.

The patient population is part of the prospective, randomized UNFOLDER 21/14-trial of the DSHNHL, comparing a combined immunochemotherapy with six cycles of the monoclonal anti-CD20-antibody rituximab in combination with six cycles of a chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (CHOP) at 21-daily intervals (6xRCHOP-21) or 14-daily intervals (6xR-CHOP-14) in patients with an aggressive CD20⁺-B-cell lymphoma aged 18 to 60 years with age-adapted International Prognostic Index (aIPI) of zero with large tumor masses (> 7.5cm) or one with or without consolidating irradiation (Amendment of the UNFOLDER 21/14-trial of the DSHNHL version 4.0 from the 11-22-2012).

A total of 700 patients were randomized until the 11-16-2015, of which 467 patients had a radiation indication due to bulky disease and/or extranodal involvements.

Patients with bulky disease or extranodal involvements were then randomized into either a therapy arm with consolidating irradiation or an observation arm. The remaining patients without radiation indication (n = 228) were randomized into the treatment arms without consolidating radiation.

For the quality analysis of the radiation carried out in the first part of this thesis, a reference radiotherapy recommendation for radiation planning was performed for 254 patients out of a total of 305 patients, which were randomized into the irradiation arms due to bulky disease or extranodal involvements.

At a panel meeting in August 2017, the irradiation plans of 205 patients were then validated on protocol adherence regarding captured target volume, administered radiation dose and severity of deviation from the therapy plan. Unfortunately, there were no evaluable irradiation documents available for the remaining 100 patients, so that they could not be analyzed.

In summary, the analysis of the irradiation quality with regard to the irradiated target volume showed the result to be correctly recorded in 78% of the cases (n = 159), whereas a deviation was found in 22% (n = 46).

Regarding the radiation dose, it was found that 91% (n = 186) of the evaluated patients received the 39.6 Gy prescribed in the study protocol, 8% (n = 17) received a dose between 35.6 Gy and 39.6 Gy (less than 10% below the recommended 39.6 Gy) or above 39.6 Gy and therefore differed only slightly from the study protocol. Only 1% (n = 2) received less than 35.6 Gy and was as a result irradiated with a far too low dose (more than 10% below the recommended 39.6 Gy).

Thus, 73% (n = 149) of the radiotherapy plans analyzed in the panel meeting showed a correct implementation of the protocol and deviations were documented only in 26% (n = 54) of the cases. At 72% (n = 39), these deviations were minor in most cases, only 28% (n=15) showed a clear deviation from the treatment plan.

In the second part of this thesis, a relapse analysis is performed.

Of the 42 patients with a documented relapse, 52% (n = 22) were previously irradiated.

Through an extensive comparison between the recorded target volume and the localization of the relapses, we intended to determine, whether the relapses are found primarily within ("in-field"), outside or at the margin of the radiation field. Thus, it could be determined that 59% (n=13) of the irradiated patients had a recurrence that occurred within or at the margin of the radiation field.

Overall, the comparison of recurrence localization with the original lymphoma localization revealed that in 57% (n = 24) of the patients in the relapse collective, lymphoma occurred in the former region of bulk or extranodal infestation.

Most patients (54%, n = 13) with recurrence in the former bulk or extranodal region were previously irradiated.

A significant correlation between a previous irradiation and a subsequent recurrence in the former target region could not be observed (54%, n = 13 with relapse in the former bulk or extranodal region vs. 46%, n = 11 outside).

Of all 54 patients with protocol deviations, only 7% (n = 4) suffered a relapse, while the majority of 93% (n = 50) remained relapse-free.

Furthermore, it was examined whether the severity of the deviation from the therapy plan correlates with the frequency of recurrences occurring.

It was found that 64% (n=14) of the patients did not deviate from the treatment protocol, among the remaining relapsed patients either slight deviations (18%, n = 4) were determined or no assessment was possible (18%; n = 4).

In Summary, it could be shown by our analyses, that there is no clear connection between the radiation or its quality and the occurrence of a relapse. As a result of the initial recommendations for radiotherapy planning and the extensive assessment of the radiation plans received, overall a good radiation quality could be achieved. This might be one of the reasons why only 42 recurrences were recorded in the UNFOLDER 21/14-trial.

Due to the resulting small number of cases, however, no clear results could be achieved, which is why more extensive analyzes of representative patient populations are desirable.

1. Einleitung

Die aggressiven Non-Hodgkin-Lymphome stellen nach Einteilung der Revised-European-American-Lymphoma (R.E.A.L.)-Klassifikation eine heterogene Gruppe maligner Neoplasien ausgehend von Zellen des Lymphsystems dar, welche unbehandelt rasch tödlich sein können (Jaffe et al., 2008).

Der Name Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) ist ein historisch geprägter Begriff, da früher die alleinige Unterscheidung zwischen Hodgkin-Lymphomen und nicht den Hodgkin-Lymphomen zugehörigen Neoplasien des Lymphsystems relevant war.

Non-Hodgkin-Lymphome lassen sich anhand der Zytomorphologie, des Genotyps, des Immunphänotyps, der Klinik sowie anhand der Malignität voneinander unterscheiden (Harris et al., 2000).

Während niedrig maligne, indolente Lymphome langsam wachsen, weisen hochmaligne Lymphome eine höhere Zellteilungsrate auf (Akerman et al., 1987).

Zu den mit einer Inzidenz von 30-58% am häufigsten vorkommenden Non-Hodgkin-Lymphomen gehört das hochmaligne diffus großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL), welches aus einer monoklonalen Proliferation der B-Zellen des lymphatischen Systems hervorgeht ("Diffuse Large B-Cell Lymphoma | ESMO," n.d.).

Da es sich bei den Non-Hodgkin-Lymphomen um eine systemische Erkrankung handelt, von der all jene Körperregionen betroffen sein können, in deren Nähe sich Lymphknoten und -bahnen befinden, erfolgt die Stadieneinteilung nach der Ann-Arbor Klassifikation (6.1 Abbildung: Stadieneinteilung nach Ann-Arbor), dem International Prognostic Index (IPI; 6.2 Tabelle: International Prognostic Index (IPI) und altersadaptierter International Prognostic Index (aalPI)) und anhand den befallenen Lymphknotenregionen (6.1. Abbildung: Stadieneinteilung nach Ann-Arbor; 6.5 Grafik: Lymphknotenregionen). Eine Expansion über das Lymphsystem hinaus ist im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung in nahezu alle Organsysteme möglich.

2. Grundlagen

2.1 Epidemiologie und Ätiologie

Heutzutage sind zahlreiche Faktoren bekannt, die das Entarten von Zellen des Lymphsystems begünstigen können. Dazu gehören neben genetischen (abnorme Proteinexpressionsmuster von MYC-, BCL2- und BCL6-Proteinen oder MYC-Translokationen) und viralen (HIV, HCV) Ursachen sowie Immunsuppressiva auch zytotoxische Einflüsse, wie zum Beispiel Pestizide und Lösungsmittel (Grulich and Vajdic, 2005). Weitere Risikofaktoren stellen ein hoher Body Mass Index (BMI) und die damit verbundenen diätetischen Ursachen in jungen Jahren oder familiäre Häufungen von Lymphom-Erkrankungen dar ("Diffuse Large B-Cell Lymphoma | ESMO," n.d.).

Auch wenn das Non-Hodgkin-Lymphom im Vergleich zu anderen Entitäten eine eher seltene Tumorerkrankung darstellt, konnte in einer Kooperationsstudie mehrerer europäischer Länder in einem Zeitraum von 1985 bis 1992 ein fortlaufender Anstieg der Inzidenz von Non-Hodgkin-Lymphomen um insgesamt 4,2% (4,8% bei Männern und 3,4% bei Frauen) pro Jahr über jenen Zeitraum beobachtet werden, welcher bislang noch nicht erklärt werden konnte (Cartwright et al., 1999).

Für 2016 betragen die Hochrechnungen für die Inzidenzen von Non-Hodgkin-Lymphomen in Deutschland bei Männern 9830 und bei Frauen 8540 Neuerkrankungen, die Prognosen für 2020 rechnen unter der männlichen Population derweil mit 11.200 und unter der weiblichen Population mit 9100 Neuerkrankungen ("Robert-Koch-Institut: Zentrum für Krebsregisterdaten, Krebs in Deutschland 2015/2016," n.d.). In der Frage nach dem Grund für diesen jährlichen Anstieg werden neben der gestiegenen Inzidenz an immunsupprimierten Patienten mit den zugrundeliegenden Infektionskrankheiten, sowie der zunehmenden Exposition gegenüber schädlichen Umweltbelastungen und berufsbedingten Einflüssen, auch die steigende Zahl an Lymphomdiagnosen durch den Fortschritt in der Diagnostik diskutiert. Besonders deutlich sind in den letzten Jahren die Inzidenzen von primär extranodalen Lymphommanifestationen sowie „high-grade“-Non-Hodgkin-Lymphomen angestiegen (Müller et al., 2005).

Das mediane Erkrankungsalter liegt bei ca. 70 Jahren mit zunehmendem Risiko im Alter, wobei Männer geringfügig häufiger betroffen sind als Frauen ("Robert-Koch-Institut: Zentrum für Krebsregisterdaten, Krebs in Deutschland 2015/2016," n.d.).

Geographisch lassen sich höhere Erkrankungsraten aggressiver Non-Hodgkin-Lymphome bei Kaukasiern als bei Afrikanern oder Asiaten beobachten (Morton et al., 2006).

2.2 Klassifikation maligner Erkrankungen des Lymphsystems

Jahrzehnte lang war es nicht möglich, eine einheitliche Klassifikation für maligne Erkrankungen des Lymphsystems zu etablieren. Dies lag unter anderem daran, dass die Unterscheidung der einzelnen Zellentitäten erst mit den Fortschritten im Bereich der Immunhistologie und Mikrobiologie zufriedenstellend möglich wurde.

Während in Europa über lange Zeit die Kiel-Klassifikation prädominierend war, welche die Lymphome anhand von zytologischen und immunologischen Eigenschaften unterteilte, wurde in Nordamerika gängiger Weise die „Working Formulation“ genutzt. Hierbei handelt es sich um eine eher klinisch orientierte Klassifikation, in welcher unter anderem Erfahrungen über das Ansprechen auf Therapie und das Gesamtüberleben zur Charakterisierung herangezogen wurden (Hiddemann et al., n.d.).

Diese uneinheitliche Klassifikation der Lymphome erschwerte den internationalen Vergleich von Ergebnissen klinischer Studien, sodass die Etablierung eines einheitlichen Schemas erstrebenswert wurde (Uppenkamp and Feller, 2002).

Im Jahr 1994 erfolgte dann die Einführung der R.E.A.L.-Klassifikation, welche einige Jahre später von der nun weltweit akzeptierten Klassifikation der World-Health-Organisation (WHO) abgelöst wurde. Entsprechend der zellulären Herkunft der Neoplasie erfolgt hier die Einteilung in B- und T-Zell-Lymphome sowie, aufgrund deren Differenzierung, in Vorläufer- bzw. reife Lymphome. Weitere Kriterien der einzelnen Lymphom-Subtypen wie Immunophänotyp (z.B. anhand verschiedener Oberflächenrezeptoren wie CD5, CD20, CD30 etc.), Morphologie (anaplastisch, centroplastisch, immunoplastisch) und genetische Anomalien (z.B. MYC-, BCL2-, BCL6-Translokation) wurden aus der R.E.A.L.-Klassifikation übernommen (Jaffe et al., 2017). Anhand des Differenzierungsgrades der entarteten Zellen lassen sich zudem Aussagen über deren Malignität treffen, sodass „blastenähnliche“ Zellen mit geringem Differenzierungsgrad als „hochmaligne“ und reifzellige Neoplasien als „niedrig maligne“ oder „indolent“ bezeichnet werden.

2.3 Diagnostik, Stadieneinteilung und Prognose

Lymphome können sich nahezu überall im Körper manifestieren und machen sich meist durch vergrößerte Lymphknoten bemerkbar, teilweise begleitet von einer B-Symptomatik (Nachtschweiß, nicht erklärbares Fieber über 38,3°C, nicht erklärbarer Gewichtsverlust von >10% des Körpergewichts über 6 Monate).

Für die Detektion des Lymphoms wird nach dem neuesten Stand der Wissenschaft eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET) in Kombination mit einer Computertomographie

(CT) unter Verwendung des radioaktiven Glukoseanalogons Fluorodeoxyglucose (FDG-PET-CT) empfohlen, standardmäßig wird allerdings meist nur ein (Ganzkörper-) PET-CT durchgeführt („Diffuse Large B-Cell Lymphoma | ESMO,” n.d.).

Infolgedessen wird von suspekten Läsionen eine Biopsie entnommen, ein Feinnadelaspirat generiert für anschließende pathologische Untersuchungen nicht genügend Gewebe (Cheson et al., 2014).

Die Lymphomdiagnostik erfolgt unter Berücksichtigung der Morphologie, der Immunhistochemie und der „Flow-Zytometrie“.

Die Stadieneinteilung erfolgt mittels der Ann-Arbor-Klassifikation. Diese definiert die einzelnen Erkrankungsstadien anhand betroffener Lymphknotenregionen und extranodalen Manifestationen (6.4 Abbildung: Definierte Lymphomlokalisationen nach Ann-Arbor).

Hierfür sind neben einer ausführlichen Anamnese und die Erfassung von B-Symptomatik eine körperliche Untersuchung (Lymphknoten, Tonsillen, Milz, Leber, sicht- oder tastbare Raumforderungen etc.) sowie eine Knochenmarksbiopsie notwendig.

Das Erkrankungsstadium allein lässt dennoch keine präzise Aussage über die Prognose des Patienten oder Verlauf der Erkrankung zu.

Der International Prognostic Index (IPI) gibt hier weitreichendere Informationen über die Prognose und die Wahrscheinlichkeit einer Heilung: Neben dem Krankheitsstadium nach Ann-Arbor fließt hier auch das Alter des Patienten, dessen Allgemeinzustand (Eastern Co-operative of Oncology Group/ECOG bzw. WHO-Performance Status; 6.3 Abbildung: Allgemeinzustand nach ECOG), die Anzahl befallener Lymphknotenregionen sowie ein erhöhter Lactatdehydrogenase (LDH) -Wert in die Beurteilung mit ein (6.2 Tabelle: International Prognostic Index (IPI) und altersadaptierter International Prognostic Index (aalPI)).

Von prognostischer Relevanz, unabhängig von IPI, scheint des Weiteren die maximale Tumorgröße (Pfreundschuh et al., 2008), eine kohärente Beteiligung des Knochenmarks (schlechtere Prognose bei Infiltration des Knochenmarks mit vergleichbaren Tumorzellen zu denen aus den Lymphknoten (Sehn et al., 2011)), die Zytomorphologie (schlechtere Therapieergebnisse, ereignisfreien Überlebensraten (EFS)- und Gesamtüberlebensraten (OS) bei immunoblastischen Lymphomen (Ott et al., 2010)) sowie chromosomale Translokationen (schlechtere Prognose bei MYC- und BCL2-Translokationen (Niitsu et al., 2009)) zu sein.

Bezüglich der maximalen Tumorgröße (MTD) konnte eine lineare Abnahme des Therapieerfolges bei zunehmender Größe des Lymphomkonglomerats beobachtet werden (Pfreundschuh et al., 2008). Schon in einer japanischen Studie aus dem Jahr 2000 konnte beobachtet werden, dass Patienten mit einem Tumor-Bulk >6 cm eine schlechtere

Prognose hinsichtlich des EFS nach fünf Jahren sowie des OS zu erwarten hatten (Oguchi et al., 2000).

In Deutschland stellt ein Lymphomkonglomerat $\geq 7,5$ cm einen anerkannten unabhängigen Risikofaktor dar und wird dann als „Bulk“ bezeichnet. Der prognostisch ungünstige Einfluss eines Bulk auf das Therapieergebnis betroffener Patienten kann durch eine konsolidierende Bestrahlung gemindert werden, wodurch sich ereignisfreies Überleben, progressionsfreies Überleben (PFS) sowie Gesamtüberleben zum Teil signifikant verbessern lassen (Held et al., 2014).

Daher wird in den aktuellen Therapieleitlinien eine zusätzliche Strahlenbehandlung großer Tumormassen eines DLBCL empfohlen („Diffuse Large B-Cell Lymphoma | ESMO,” n.d.). Für Patienten unter 60 Jahren wurde der altersadaptierte International Prognostic Index entwickelt (6.2 Tabelle: International Prognostic Index (IPI) und altersadaptierter International Prognostic Index (aalPI)). Dieser berücksichtigt die LDH-Serumkonzentration, den Allgemeinzustand (ECOG) und das Erkrankungsstadium nach Ann-Arbor.

Die prognostische Relevanz der IPI-Kriterien in Zeiten der Rituximab-Ära, einem monoklonalen anti-CD20-Antikörper, der die Systemtherapie erweiterte, konnte im Jahr 2011 durch die Analyse von Patientendaten aus drei prospektiv randomisierten klinischen Studien (MInT, Mega-CHOEP/, RICOVER-60) bewiesen werden, indem signifikante Unterschiede in den IPI-Risikokategorien bezüglich des EFS, PFS und OS gezeigt werden konnten (Ziepert et al., 2010).

So liegt das geschätzte drei-Jahres-Überleben in der niedrigsten Risikokategorie bei 91%, in der niedrig- bis mittelhohen Risikokategorie bei 81%, in der mittel bis hohen Risikokategorie bei 65% und in der höchsten Risikogruppe bei 59% („Diffuse Large B-Cell Lymphoma | ESMO,” n.d.).

2.4 Therapiemethoden

Trotz ihres aggressiven Wachstumsverhaltens sind hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome potenziell heilbar.

Die Therapiestrategien richten sich hierbei nach dem Alter des Patienten, dem Stadium der Erkrankung, dem IPI sowie nach der Tumorgöße.

Während früher für lokal begrenzte Lymphombefälle (Stadium I und II) die alleinige Radiotherapie eine Behandlungsoption darstellte, werden heutzutage bevorzugt kombinierte Therapieregime eingesetzt (Spicer et al., 2004).

Da es sich bei den Lymphomen um eine systemische Erkrankung handelt, die früh disseminiert, zählen multimodale Therapiekonzepte mit einer Kombination aus Immuntherapie und Polychemotherapie zu den führenden Behandlungsmodalitäten.

Das therapeutische Vorgehen bei DLBCL richtet sich vorrangig nach dem IPI (mittlerweile existieren jedoch weitere Möglichkeiten der Risikostratifizierung wie der National-Comprehensive-Cancer-Network (NCCN)-IPI, welcher in der UNFOLDER 21/14-Studie allerdings nicht zur Anwendung kam), dem Stadium der Erkrankung nach Ann Arbor, sowie nach der individuellen Verträglichkeit der Therapie.

Unabhängig der Risikokategorie scheint der monoklonale anti-CD20-Antikörper Rituximab einen positiven Therapieeffekt auf alle Patienten mit einem CD20⁺-B-Zell-Lymphom zu haben (Ziepert et al., 2010).

Zudem gibt es Erkenntnisse, die belegen, dass eine konsolidierende Strahlentherapie bei älteren Patienten mit DLBCL und großen Tumormassen das EFS, PFS sowie OS verbessern (Held et al., 2014). Eine konsolidierende Strahlentherapie kann zudem bei großen Tumormanifestationen ($\geq 7,5\text{cm}$) zur Verbesserung der lokalen Kontrolle sowie zur Therapie von Knochenbefällen eines Lymphoms herangezogen werden (Held et al., 2013). Bei Patienten mit großer Tumormasse wird in der Vorphase die Verabreichung von Prednison empfohlen, um ein mögliches Tumorlysesyndrom zu vermeiden.

Ebenso hat sich die Gabe von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren (Granulocyte-Colony Stimulating Factor; G-CSF) zur Prophylaxe einer febrilen Neutropenie bei kurativem Therapieansatz bei Hochrisiko-Patienten (≥ 65 Jahre, medizinische Vorgeschichte, Myelotoxizität der Therapie) als empfehlenswert herausgestellt (Smith et al., 2006).

2.4.1 Chirurgie

Eine chirurgische Intervention kommt aufgrund der systemischen Natur von Lymphomen nur im Rahmen der Entnahme einer Gewebeprobe zur histopathologischen und immunphänotypischen Klassifizierung des Tumors zum Einsatz.

Nur durch die Entnahme einer Biopsie kann die Diagnose gesichert und anhand dieser ein passendes Therapiekonzept evaluiert werden.

2.4.2 Chemotherapie

Etablierte Polychemotherapieregime wie das CHOP-Schema, bestehend aus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison, stellen seit ihrer Einführung vor über 30 Jahren aufgrund ihrer ausgezeichneten Therapieergebnisse die Behandlungsbasis maligner Lymphome, unabhängig von deren Stadium, dar. So konnte im Rahmen einer Studie bei 71% aller mit CHOP therapierten Patienten innerhalb kürzester Zeit eine komplette Remission (CR) erzielt werden (McKelvey et al., 1976).

Lange Zeit konnten diese Therapieergebnisse allerdings nicht wesentlich verbessert werden. Durch die Hinzunahme neuer Zytostatika, wie zum Beispiel Etoposid (CHOEP-Schema), konnten zwar Optimierungen im Bereich der CR-Raten (87,6% bei CHOEP vs. 79,4% bei CHOP), der fünf-Jahres-EFS-Raten (69,2% bei CHOEP vs. 57,6% bei CHOP) und der fünf-Jahres-OS-Raten (84,1% bei CHOEP vs. 79,9% bei CHOP) bei jungen Patienten mit guter Prognose verzeichnet werden; dennoch waren die Resultate verbesserungswürdig (Pfreundschuh et al., 2004).

Eine signifikante Steigerung des krankheitsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens konnte erst durch die Etablierung des monoklonalen anti-CD20-Antikörpers Rituximab erreicht werden. In der 2011 veröffentlichten MInT-Studie konnten erstmals wesentlich bessere Therapieergebnisse nach der Einführung einer kombinierten Immunochemotherapie aus CHOP plus Rituximab (R-CHOP) bei jungen Patienten mit guter Prognose eines diffus großzelligen Non-Hodgkin-Lymphoms aufgezeigt werden.

Nach einem medianen Follow-Up von 72 Monaten konnte ein ereignisfreies Überleben bei 55,8% der Patienten ohne ergänzende Immuntherapie im Vergleich zu 74,3% bei Patienten mit kombinierter Immunochemotherapie verzeichnet werden (Pfreundschuh et al., 2011).

Angesichts dieser Resultate werden Polychemotherapien nach dem CHOP-Schema in Kombination mit dem monoklonalen anti-CD20-Antikörper Rituximab vorerst als optimale Therapie für junge Patienten mit günstigem Risikoprofil angesehen.

Die Unterschiede in den Therapieergebnissen CHOP-ähnlicher Polychemotherapieregime (z.B. CHOP vs. CHOEP) dezimieren sich hierbei durch die Kombination mit Rituximab (Pfreundschuh et al., 2005).

Insgesamt sechs bis acht Zyklen einer solchen Immunochemotherapie werden in zwei- oder dreiwöchigen Intervallen verabreicht, wobei sich ein Vorteil des zweiwöchigen Therapiekonzepts (signifikant besseres OS) und des CHOEP-Schemas (signifikant besseres Therapieansprechen und signifikant besseres fünf-Jahres-EFS) herauskristallisiert hat (Pfreundschuh et al., 2004). Eine Dosisreduktion infolge einer Hämatotoxizität sollte, wenn möglich, vermieden werden.

Bei der Auswertung der MInT-Studie konnte aufgezeigt werden, dass man innerhalb der Patientenpopulation mit niedrigem Risikoprofil unter 60 Jahren zwei prognostisch sich voneinander unterscheidende Subpopulationen erkennen kann, die auch zukünftig hinsichtlich ihrer Therapiestrategien voneinander getrennt betrachtet werden müssen: Junge Patienten mit günstigem Risikoprofil (aaIPI= 0 ohne Bulk) und guter Prognose sowie solche mit weniger guter Prognose (aaIPI=0 mit Bulk oder aaIPI=1) (Pfreundschuh et al., 2011).

Anhand des Alters, des Risikoprofils und dem Bestehen von Bulk- oder Extranodalbefällen, kann man den Patientenpopulationen unterschiedliche Therapieregime zuteilen.

Die aktuellen Therapieempfehlungen sind am Ende dieses Kapitels gelistet.

2.4.3 Strahlentherapie

Ob eine konsolidierende Bestrahlung im Rahmen der Therapie eines diffus großzelligen Non-Hodgkin-Lymphoms sinnvoll ist, hängt vorrangig von dem Krankheitsstadium nach Ann-Arbor sowie der TumorgroÙe ab. Ziel der konsolidierenden Bestrahlung ist es, neben einer Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle und damit des ereignisfreien und progressionsfreien Überlebens, die Rate an Rezidiven zu minimieren.

Auch wenn sich für Patienten mit günstigem Risikoprofil in frühen Krankheitsstadien (Stadium I bis II) die Involved-field Bestrahlung (IFRT) der ursprünglichen Tumorregion sowie großer Tumormassen oder extranodaler Befälle als prognostisch günstig erwiesen hat ((Connors et al., 1987), (Held et al., 2014)), kommt die alleinige strahlentherapeutische Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen aufgrund der besseren Ergebnisse multimodaler Therapieregime nur noch in seltenen Fällen zum Einsatz.

Aufgrund der systemischen Natur der Erkrankung ist das Risiko von Rezidiven außerhalb des Bestrahlungsfeldes zu groß, weshalb ein multimodales Therapiekonzept einer alleinigen Strahlentherapie überlegen ist (Yahalom et al., 1993).

Bei Patienten mit ossärer Infiltration eines aggressiven B-Zell-Lymphoms konnte durch eine retrospektive Metaanalyse mehrerer Studien der DSHNHL festgestellt werden, dass eine konsolidierende Radiatio von Knochenbefällen nach einer CHOP-Chemotherapie im Gegensatz zur additiven Hinzugabe von Rituximab die Therapieergebnisse (EFS und OS) betroffener Patienten verbessert (Held et al., 2013).

Dass man möglicherweise auf eine konsolidierende Bestrahlung bei Patienten, welche sich nach vorangegangener Immunochemotherapie in kompletter Remission befanden (negatives PET-CT im Abschlussstaging) verzichten kann, ohne deren Therapieergebnis zu beeinflussen, wurde in einer Zwischenauswertung der OPTIMAL>60-Studie gezeigt (Pfreundschuh et al., 2017).

Mit der Zeit konnte durch die Einführung moderner Bestrahlungstechniken (Intensity Modulated Radiation Therapy; IMRT) Bestrahlungsdosis und -volumen immer weiter reduziert werden, was eine deutliche Verminderung der Akut- und Spättoxizität der Radiotherapie zur Folge hatte.

So fand ein Wandel von der ursprünglich allein angewendeten Extended-field Radiotherapie (EFRT) zur CT-gestützten Involved-field Radiotherapie (IFRT) statt, welche zwar bedeutend kleinere Bestrahlungsfelder aufwies, aber dennoch auch initial nicht befallene Lymphknoten mit einbezog.

Mittlerweile gibt es auch Ansätze, bei denen nur noch initial befallene Lymphknoten mit einem Sicherheitssaum bestrahlt werden (Involved-node Radiotherapie; INRT) (Girinsky et al., 2006).

Voraussetzung für die Durchführung einer INRT ist eine präzise Ausgangsbildgebung bei Diagnosestellung, sollte diese nicht gegeben sein, kann eine Involved-site Bestrahlung (ISRT) die fehlenden Informationen über die genaue Tumorausdehnung mit einem größeren Sicherheitssaum kompensieren (Specht et al., 2014).

Vor der Bestrahlung der jeweiligen Tumorregion erfolgt zunächst ein Planungs-CT, anhand dessen das Zielvolumen festgelegt wird. Um die exakte Positionierung des Patienten und die tägliche Reproduzierbarkeit der Strahlentherapie zu gewährleisten, erfolgt die Bestrahlung meist bildgesteuert (IGRT; Image-guided Radiotherapie), wobei vor jeder Einzelbestrahlung Kontrollaufnahmen des Zielvolumens angefertigt werden und der Patient dementsprechend gelagert wird.

Bislang bietet die ESMO keine allgemeinen Dosisrichtlinien für die Bestrahlung diffus großzelliger B-Zell-Lymphome.

Bei Patienten mit kompletter Remission nach vorangegangener Immunochemotherapie werden seitens des NCCN Dosen zwischen 30 und 36 Gy empfohlen, im Falle einer partiellen Remission können Dosen bis zu 50 Gy verabreicht werden ("NCCN Guidelines Version 2.2020," n.d.).

Patienten mit großen Tumormassen erzielen eine gute lokale Tumorkontrolle bei einer Bulkgröße von 3,5 cm bis 10 cm mit Dosen zwischen 39,2 Gy und 50,8 Gy mit Einzeldosen von jeweils 1,8 Gy, wobei sich die Dosis nach der Tumorausdehnung, dem Therapieansprechen auf die Immunochemotherapie und einer möglichen strahlentherapeutischen Vorbehandlung richtet. Bei Tumorausdehnungen <3,5 cm erzielen schon geringere Strahlendosen von 29,1 Gy bis 39,1 Gy eine gute lokale Tumorkontrolle (Wilder et al., 2001). Wie Rübe et al. 2001 zeigen konnten, können bei einem Tumorbulk allerdings auch schon geringere Strahlendosen von 36 Gy gute Therapieergebnisse erzielen und den prognostisch ungünstigen Einfluss eines Bulk auf das Rezidiv-freie Überleben (RFS) dezimieren (Rübe et al., 2001).

2.5 Therapie nach Patientengruppen

2.5.1 Therapie bei Patienten <60 Jahre mit niedrigem Risikoprofil

Patienten in den Anfangsstadien (Stadium I bis II) eines diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms unter 60 Jahren mit günstigem Risikoprofil (IPI=0) ohne Bulkbefall erzielen mit einer kombinierten Immunochemotherapie bestehend aus sechs Zyklen CHOP plus sechsmaliger Gabe Rituximab in dreiwöchentlichen Intervallen (R-CHOP-21) die besten Therapieergebnisse mit einem ereignisfreien Überleben von 84,3% nach sechs Jahren (Pfreundschuh et al., 2011).

Neue Erkenntnisse der FLYER-Studie der DSHNHL haben jüngst gezeigt, dass für diese niedrig-Risiko-Gruppe auch die Reduktion der Immunochemotherapiezyklen auf insgesamt vier Zyklen in Frage kommt, da hierunter bei geringerer Toxizität ähnlich gute Therapieergebnisse erzielt werden konnten (Poeschel et al., 2019).

Die Bestrahlung der ursprünglichen Tumorregion hat sich als nicht profitabel für die Patienten erwiesen ((Lamy et al., 2018); (Reyes et al., 2005)).

2.5.2 Therapie bei Patienten <60 Jahre mit niedrigem Risikoprofil mit Bulk oder bei Patienten mit niedrigem bis mittlerem Risikoprofil ohne Bulk

Für diese Patientenkohorte wird zusätzlich zu den sechs Zyklen R-CHOP eine Involved-field Bestrahlung der ursprünglichen Tumor- bzw. Bulkregion empfohlen (Pfreundschuh et al., 2011).

Auch in dem hier analysierten Patientenkollektiv der UNFOLDER 21/14 Studie wurden bei einer Zwischenanalyse signifikant bessere Therapieergebnisse im ereignisfreien drei-Jahres-Überleben bei den bestrahlten Studienteilnehmern im Vergleich zu den Kontrollgruppen in den Beobachtungsarmen festgestellt (81% vs. 65%), was schließlich zu der Schließung der Beobachtungsarme führte (Trümper and Göttingen, n.d.).

Ob die Immuno-Chemotherapie in zwei- oder dreiwöchigen Intervallen verabreicht werden sollte, stand unter anderem auch in der UNFOLDER 21/14-Studie der DSHNHL auf dem Prüfstand.

Eine weitere Therapiemöglichkeit besteht in einer Intensivierung eines Immunochemotherapieschemas, bestehend aus vier Zyklen Rituximab, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vindesin, Bleomycin und Prednison (R-ACVBP), welche in zweiwöchigen Abständen gegeben werden, gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation (Fitoussi et al., 2011). Dieses Therapieregime zeigt ein ereignisfreies Überleben bei 81% der Patienten (vs. 67% in der R-CHOP-21-Gruppe) und ein Gesamtüberleben von 92% (vs. 84% in der R-CHOP-21-Gruppe) nach einem medianen

Follow-Up von 44 Monaten, weist aber im Vergleich zum R-CHOP-Schema eine höhere Hämatotoxizität auf (Récher et al., 2011).

2.5.3 Therapie bei Patienten <60 Jahre mit mittlerem bis hohem Risikoprofil

Innerhalb dieser Patientenpopulation gibt es keinen allgemein gültigen Therapiestandard. Um weiter an der Aufstellung eines optimalen Therapieverfahrens arbeiten zu können, wird daher empfohlen, diese Patienten für offene klinische Studien einzuschreiben.

Am häufigsten werden betroffene Patienten mit sechs bis acht Zyklen R-CHOP-21 therapiert.

Eine weitere Möglichkeit besteht in der Applikation einer intensivierten Immunochemotherapie aus R-ACVBP oder R-CHOEP-14, wobei die Unterschiede der Therapieergebnisse zu denen von R-CHOP in dieser Patientensubpopulation bislang noch nicht geklärt wurden ((Fitoussi et al., 2011); (Schmitz et al., 2012)).

Der Benefit einer Hochdosis-Chemotherapie (HDC) mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (ASCT) zeichnet sich lediglich in Bezug auf das Therapieansprechen ab, nicht aber auf das Gesamtüberleben und kommt daher in der Erstlinientherapie nur für wenige Hochrisikopatienten in Frage (Chiappella et al., 2017). Nach einer Chemotherapie mit CHOP oder R-CHOP konnte der positive Effekt einer zusätzlichen ASCT bei dieser Patientenkohorte nur in Bezug auf das PFS nachgewiesen werden und sollte daher auch hier kritisch hinterfragt werden (Stiff et al., 2013).

2.5.4 Therapie bei Patienten zwischen 60 und 80 Jahren

Vor Therapiebeginn sollte bei allen Betroffenen über 60 Jahren mit einem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom eine umfassende geriatrische Beurteilung stattfinden, da viele ältere Patienten aufgrund von Komorbiditäten und der Abnahme von Organfunktionen für gewisse kurative Therapieansätze nicht mehr in Frage kommen und vielmehr von einem palliativen Therapiekonzept profitieren würden ((Morrison et al., 2015); (Tucci et al., 2015)). Die Standardtherapie in kurativer Intention für ältere Patienten mit einem DLBCL besteht in der Applikation von sechs bis acht Zyklen einer Immunochemotherapie mit R-CHOP in dreiwöchigen Intervallen.

Eine Therapieintensivierung durch die Verkürzung der Therapieintervalle auf 14 Tage scheint für diese Patienten keinen Vorteil zu erbringen, ist im Gegenteil sogar eher mit einer gesteigerten Hämatotoxizität verbunden (Delarue et al., 2013).

In einer Studie der Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) konnte 2007 gezeigt werden, dass bei Patienten in begrenzten Erkrankungsstadien (Stadium I bis II)

mit günstigem Risikoprofil (aaIPI=0) eine zusätzliche Bestrahlung initial befallener Lymphknotenregionen und extranodalen Befällen keinen Vorteil gegenüber einer alleinigen Therapie mit R-CHOP erbringt (Bonnet et al., 2007).

Wie eine Analyse der RICOVER-60-Studie der DSHNHL 2014 ergab, profitieren ältere Patienten mit initialem Bulkbefall im fortgeschrittenen Stadium (Stadium III bis IV) hingegen von einer konsolidierenden Involved-field Bestrahlung mit insgesamt 36 Gy verabreicht in 18 Fraktionen hinsichtlich ihres drei-Jahres-EFS (80% vs. 54%) und drei-Jahres-OS (90% vs. 65%) im Vergleich zu Patienten, welche dieselbe Therapie (6xR-CHOP-14 plus zwei zusätzliche Applikationen Rituximab) ohne konsolidierende Strahlentherapie erhalten haben (Held et al., 2014).

In einer Zwischenauswertung der OPTIMAL>60-Studie der DSHNHL wurde gezeigt, dass Patienten, welche im Zwischenstaging (mit FDG-PET-CT detektiert) aktives Restlymphomgewebe aufwiesen und aufgrund dessen zusätzlich eine Bestrahlung erhalten haben, ähnlich gute Therapieergebnisse erzielten wie Patienten, deren FDG-PET-CT negativ war (Pfreundschuh et al., 2017).

2.5.5 Therapie bei Patienten >80 Jahren

Patienten über 80 Jahre werden bevorzugt mit abgeschwächten Therapieschemata wie beispielsweise dem R-mini-CHOP, bestehend aus sechs Zyklen Rituximab und verringerten Dosen einer CHOP-Chemotherapie, behandelt.

Diese stellen das beste Risiko-Nutzen-Verhältnis für jene Patientenpopulation dar und können vor allem bei Patienten in gutem Allgemeinzustand eine komplette Remission und gute Langzeitüberlebensraten erzielen (Peyrade et al., 2011).

Aufgrund ihrer Kardiotoxizität ist der Einsatz von Anthrazyklinen (wie im CHOP-Schema enthalten) in der Behandlung von Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen nicht empfehlenswert; in diesen Fällen sollte auf alternative Therapiekonzepte, wie beispielsweise Chemotherapien mit Rituximab, Gemcitabine, Cyclophosphamid, Vincristin, und Prednisolon (RGCVP), zurückgegriffen werden (Fields et al., 2014).

2.5.6 Therapie bei Patienten mit Rezidiven oder Progress unter Therapie

Ob und welche Behandlung für Patienten mit einem Rezidiv oder einem Progress unter Therapie in Frage kommt, hängt neben der körperlichen Verfassung des Patienten und dem Zeitpunkt des Rezidivs auch von der zuvor erhaltenen Erstlinientherapie ab.

Für Patienten in gutem Allgemeinzustand wird ein alternatives und meist intensiviertes Therapiekonzept im Vergleich zur Erstbehandlung erstellt.

In der chemotherapeutischen Behandlung des Rezidivs bieten Zweitlinien-Chemotherapien auf Platinbasis, wie z.B. Rituximab, Ifosfamid, Etoposid und Carboplatin (R-ICE) oder Rituximab, Dexamethason, Hochdosis Cytarabin und Cisplatin (R-DHAP) gute Therapieergebnisse (Gisselbrecht et al., 2010).

Patienten, die gut auf die Zweitlinientherapie ansprechen, erhalten darauffolgend eine Hochdosis-Chemotherapie mit zusätzlicher ASCT.

Falls eine Stammzelltransplantation nicht in Betracht gezogen werden kann, besteht des Weiteren die Möglichkeit einer „Salvage-Therapie“, häufig bestehend aus einer Kombination mit Gemcitabine und Oxaliplatin (GemOx) mit oder ohne Rituximab (López et al., 2008).

2.6 Fragestellung

Eines der Grundprinzipien der Forschungsethik besteht darin, allen Patienten klinischer Studien einheitlich maximalen Nutzen bei minimalem Risiko zu garantieren.

Durch die steigende Komplexität modernster Therapiemethoden, sowie Studienprotokollen mit zunehmendem Fokus auf Sicherheit und Effizienz, kann mit einem Anstieg an Protokollabweichungen gerechnet werden ((Ghooi et al., 2016); (Ermete, 2012)).

Am schwerwiegendsten sind die Auswirkungen dieser Protokollabweichungen auf die Patienten selbst, da sie mit einem erhöhten Risiko für ein Behandlungsversagen und einer höheren Gesamtmortalität einhergehen können (Ohri et al., 2013).

Zudem kann eine schlecht durchgeführte Studienbehandlung mögliche Vorteile des zu prüfenden Therapieregimes verschleiern (Peters et al., 2010).

Während in klinischen Studien zu Hodgkin-Lymphomen der German Hodgkin Study Group (GHSg) schon seit den 70er Jahren kontinuierlich Qualitätssicherungsprogramme in Form von Analysen von Protokollabweichungen und Untersuchungen zu deren Auswirkungen auf die Therapieergebnisse betroffener Patienten stattfinden, fehlen solche umfangreiche Untersuchungen in Studien der DSHNHL (Müller and Eich, 2005).

Maßnahmen zur Qualitätssicherung dienen allerdings nicht nur der Identifikation, Dokumentation und Untersuchung von Auswirkungen möglicher Protokollverstöße, sondern auch der Sicherstellung, dass jeder Patient eine auf seine Krankheitssituation angepasste Therapie erhält.

Welchen Einfluss die Qualität der Bestrahlung auf das ereignisfreie Überleben und die Rate an Rückfällen bei Patienten mit diffus großzelligen B-Zell-Lymphomen hat, wurde bislang noch nicht überprüft und stellt einen wichtigen Teil dieser Arbeit dar.

Durch modernste Therapiekonzepte lassen sich für ehemals tödliche Erkrankungen wie Non-Hodgkin-Lymphome mittlerweile Heilungsraten über 90% erzielen (Ketterer et al., 2013), sodass der Fokus aktueller und künftiger klinischer Studien neben der Verbesserung der Therapieergebnisse immer mehr auch auf der Reduktion möglicher Spätfolgen (wie z.B. Zweitmalignome oder toxische Organschäden) und der Identifikation von Ursachen für das Versagen der Studientherapien liegt.

Während die Reduktion von therapiebedingten Nebenwirkungen und Spätfolgen durch die Deeskalation der Studientherapien und Einführung von Qualitätssicherungsprogrammen erprobt wird, sollen Analysen von Mustern bei Therapieversagern und bei Patienten mit Rezidiven potenzielle Risikofaktoren hierfür aufdecken, um so betroffene Patienten frühzeitig zu identifizieren und angemessen behandeln zu können.

Diese Debatte hat zu den in der vorliegenden Dissertation vorgenommenen Untersuchungen geführt.

Die Auswertungen im Rahmen dieser Arbeit lassen sich wie folgt untergliedern:

- a) Referenzstrahlentherapeutische Beurteilung der Qualität der Radiotherapie der im Rahmen der UNFOLDER 21/14-Studie bestrahlten Patienten.

Hierbei wurden die eingegangenen Bestrahlungspläne von 205 bestrahlten Patienten mit einem aggressiven CD20⁺-B-Zell-Lymphom auf Protokolladhärenz hinsichtlich verabreichter Strahlendosis und erfasstem Zielvolumen untersucht. Anhand der Schwere der Abweichung vom Bestrahlungsprotokoll betreffend der oben genannten Untersuchungskriterien wurden Subpopulationen gebildet.

- b) Rezidivanalyse im Rahmen des Bestrahlungskollektivs.

Bei der Patientenkohorte mit einem Rezidiv ihres DLBCL nach Abschluss der Behandlung im Rahmen der UNFOLDER 21/14-Studie wurde die bildgebende Diagnostik sowie die eingegangenen Bestrahlungsunterlagen hinsichtlich der Rezidive erneut analysiert. Dadurch sollte zum einen geklärt werden, welchen Einfluss die Qualität der Bestrahlung gemessen an den Vorgaben des Studienprotokolls, sowie die Art und Schwere der Protokollverstöße auf die Ausbildung eines Rezidivs hat. Zum anderen sollte untersucht werden, ob bei nicht protokollkonformer Bestrahlung die Rezidive vornehmlich innerhalb des Bestrahlungsfeldes oder am Feldrand anzutreffen sind.

Zu guter Letzt wurden weitere Faktoren, welche mit einer schlechteren Prognose und einem höheren Risiko für einen Rückfall assoziiert sind, hinsichtlich eines Zusammenhangs mit den hier aufgetretenen Rezidiven untersucht.

3. Patienten und Methoden

3.1 Die UNFOLDER 21/14-Studie

In einer Subgruppenanalyse im Rahmen der MInT-Studie (Pfreundschuh et al., 2011) wurden die Therapieergebnisse bei Patienten mit günstigem Risikoprofil und einem Risikofaktor (aalPI=1) sowie die von Patienten, welche bei Therapiebeginn einen Bulk aufwiesen, als verbesserungswürdig eingestuft. Bei dieser vergleichsweise jungen Patientenpopulation sprachen drei Jahre nach Randomisation nur noch 71% der Patienten auf die Studientherapie an, bei den restlichen Studienteilnehmern kam es bereits zum Therapieversagen, was als nicht zufriedenstellend bewertet wurde.

Das in dieser Arbeit analysierte Patientengut wurde im Rahmen der UNFOLDER 21/14-Studie der DSHNHL strahlentherapeutisch behandelt. Hierbei handelt es sich um eine offene, multizentrische, prospektive, randomisierte Phase-III-Studie, dessen primäres Ziel die Steigerung der „Time to Treatment Failure“ (TTF) -Rate nach drei Jahren um 10% auf 81% (HR=0,615) war (Amendment der UNFOLDER 21/14-Studie der DSHNHL Version 4.0 vom 22.11.2012).

Das Akronym „UNFOLDER“ steht dabei für „Unfavourable young low-risk densification of R-Chemo regimes“ und beschreibt die Intention der Therapieoptimierung durch eine Intensivierung der Immunochemotherapie mit R-CHOP bei Patienten unter 60 Jahren mit aggressivem CD20⁺-B-Zell-Lymphom mit guter Prognose trotz ungünstigem Risikoprofil.

Anhand der Untersuchung dieser randomisierten Patientenpopulation im Alter von 18 bis 60 Jahren und altersadaptiertem IPI = 1 oder IPI = 0 mit großen Tumormassen (Durchmesser ≥ 7.5 cm) sollte eruiert werden, ob mit der Verkürzung der Therapieintervalle einer Immunochemotherapie mit R-CHOP von 21 auf 14 Tage sowie einer konsolidierenden Bestrahlung von Bulk- und/oder extranodalen Befällen verbesserte Therapieergebnisse sowie geringere Nebenwirkungen realisiert werden können. Zu den definierten primären Endpunkten der Studie gehörten ebenso das EFS, PFS und OS.

Für die Endpunkte relevante Kriterien waren:

- a) Ereignisfreies Überleben:
 - Therapieergebnis partielle Remission (PR), No Change (NC), Progression (PRO) oder unbekannt bei Studientherapieende
 - Rezidiv nach Erreichen einer CR oder unbestätigte CR (CRu)
 - CR/CRu mit zusätzlicher Therapie
 - Tod jeglicher Ursache

- b) Progressionsfreies Überleben:
 - Progress (PRO) bei Studientherapieende
 - PRO nach Therapieergebnissen PR, NC oder unbekannt bei Studienende
 - Rückfall nach CR oder CRu
 - Tod jeglicher Ursache
- c) Gesamtüberleben:
 - Tod jeglicher Ursache

Die Aufklärung über die Relevanz und Wirksamkeit einer konsolidierenden Bestrahlung von qualifizierten, extranodalen Befällen und Bulk-Befällen in der Therapie von hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen zur lokalen Tumorkontrolle, krankheitsfreien, Rezidiv-freien und Gesamtüberleben wurde zum sekundären Ziel der Studie erklärt.

Da bei einer Mehrheit von 67% (n=471) der insgesamt 700 randomisierten Studienteilnehmer prätherapeutisch ein „bulky disease“ und/oder ein extranodaler Befall und damit eine Bestrahlungsindikation festgestellt wurde, ist die UNFOLDER 21/14-Studie prädestiniert dazu, die Bestrahlung im Rahmen der Studie zu analysieren und ihren Stellenwert für dieses Patientenkollektiv zu definieren.

Nach einer Zwischenauswertung im Juli 2012 wurden die Beobachtungsarme aufgrund des signifikant besseren ereignisfreien Überlebens bestrahlter Patienten ($p=0,004$) geschlossen (Amendment der UNFOLDER 21/14-Studie der DSHNHL Version 4.0 vom 22.11.2012).

Den wesentlichen Bestandteil dieser Dissertation stellen die zusätzlichen Endpunkte der UNFOLDER 21/14-Studie in Form einer Auswertung der Bestrahlungsqualität sowie einer Rezidivanalyse dar.

Im Rahmen der Rezidivanalyse soll hierbei geprüft werden, ob eine mögliche Korrelation zwischen dem Abweichen vom Bestrahlungsprotokoll sowie der Schwere der Protokollverstöße und einem vermehrten Auftreten von Rezidiven im Bestrahlungsfeld oder am Rand des ehemaligen Bestrahlungsfeldes besteht.

Die Studie ist in einem 2x2 faktoriellen Studiendesign aufgebaut, in dem die zwei R-CHOP-21-Kohorten (R-CHOP Applikation alle drei Wochen mit oder ohne Bestrahlung) mit den zwei R-CHOP-14 Kohorten (R-CHOP Applikation alle zwei Wochen mit oder ohne Bestrahlung) verglichen wurden.

Vor der Hauptphasentherapie fanden im Rahmen des Stagings der Patienten neben der Anamnese klinische Untersuchungen wie Laboranalyse des Blutes, Röntgen-Thorax, (Ganzkörper-) CT, Abdominal-Sonographie, Knochenmarksbiopsie und eine Liquorpunktion

bei Hodenbefall statt. Dadurch wurde neben der Lymphomausbreitung auch die Indikation für eine Bestrahlung erörtert.

Zu den Bestrahlungsindikationen gehörten:

- „Bulky-disease“: Lymphknoten-Konglomerat oder Extranodalbefall $\geq 7,5$ cm.
- Extranodalbefall: Beteiligtes extralymphatisches Gewebe, entweder durch direktes Einwachsen aus einem beteiligten Lymphknoten oder mit engem anatomischen Bezug.

Von einer Bestrahlung ausgeschlossene extranodale Manifestationen waren:

- Knochenmarkbefall
- Lungenbefall (lokal oder diffus oder beides)
- Pleurabefall/Pleuraerguss (diffus, maligne)
- Perikardbefall (diffus)
- Nierenbefall (auch wenn nur eine Seite befallen)
- Dünndarmbefall (diffus)
- Dickdarmbefall (diffus)
- Leberbefall (lokal oder diffus oder beides)
- Milzbefall (lokal oder diffus oder beides)
- Peritonealbefall (Aszites)

Vor Beginn der Studientherapie wurde eine Vorphasentherapie, bestehend aus Prednison und Vincristin empfohlen, die ein Tumorlysesyndrom bei großen Tumormassen verhindern kann. Ebenso kann durch die Vorphasentherapie die Toxizität der anschließenden Chemotherapie verringert und somit deren Verträglichkeit verbessert werden.

Alle Behandlungsarme erhielten sechs Zyklen der Haupttherapie mit R-CHOP-21/14, wobei nach drei Zyklen ein Zwischenstaging erfolgte. Patienten, welche bis dahin nicht auf die Therapie ansprachen oder ein Progress unter Therapie erlitten, sollten einer Salvage-Therapie zugeführt werden.

Nach Beendigung des sechsten Zyklus unterliefen alle Studienteilnehmer dem Abschlussstaging zur Beurteilung des Therapieerfolgs der Immunochemotherapie.

Die Patienten aus den Bestrahlungsarmen erhielten nach dem Abschluss der Studientherapie bei Erreichen einer CR oder CRu zwei bis sechs Wochen nach dem letzten Immunochemotherapiezyklus eine konsolidierende Bestrahlung mit 39,6 Gy in Einzeldosen von 1,8 Gy fünfmal die Woche auf die ursprüngliche Bulkregion und/oder qualifizierte Extranodalbefälle, sofern bis dahin eine komplette Erholung des Knochenmarks stattgefunden hat (Leukozyten $> 3000/\text{mm}^3$, Thrombozyten $> 100\ 000/\text{mm}^3$).

Für die Therapieplanung sollte die gesamte bildgebende Diagnostik des Patienten zum Zwecke einer referenzstrahlentherapeutischen Beurteilung in die Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums des Saarlandes nach Homburg eingeschickt werden, wo nach erneuter Evaluation der Bestrahlungsindikation ein individueller Bestrahlungsvorschlag erarbeitet und an das jeweilige behandelnde Zentrum weitergeleitet wurde.

Die Bestrahlungsempfehlung richtete sich hierbei nach der Lymphomausdehnung entsprechend der prätherapeutischen Bildgebung und umfasst im Sinne einer angepassten Involved-field Bestrahlung (welche nach heutigem Verständnis die Kriterien einer Involved-site Bestrahlung erfüllt) vorrangig initial befallene Lymphknotenregionen mit einem Sicherheitssaum von 1,5 cm. Bei qualifiziertem Extranodalbefall kann je nach Lymphomlokalisierung auch eine andere Bestrahlungstechnik zur Anwendung kommen. Sollte zuvor ein verdrängendes anstatt eines infiltrierenden Wachstums festgestellt worden sein, lässt sich die Zielvolumenerfassung auf das residuale Lymphomgewebe nach Immunochemotherapie begrenzen (Bestrahlung des Restbefunds).

Bei Patienten mit einem initialen Befall des Hodens sollte auch der kontralaterale Hoden prophylaktisch mit einer Gesamtdosis von 30,6 Gy (Einzeldosis 1,8 Gy, fünfmal die Woche) bestrahlt werden.

Der Therapieerfolg wurde anhand folgender, allgemein gültiger Definitionen gemessen:

Komplette Remission:

Wenn keine klinischen, radiologischen oder laborchemischen Anzeichen (z.B. erhöhte LDH-Serumkonzentration) der Lymphomerkkrankung mehr nachweisbar sind, spricht man von einer kompletten Remission.

Nach Therapieende im Rahmen der Studie muss vom Zeitpunkt des Abschlusstagings an die CR für mindestens zwei Monate bestehen bleiben. Sollten in der radiologischen Bildgebung oder bei Re-Biopsien noch residuale Teile des Tumors vorliegen, handelt es sich um eine komplette Remission mit verbleibender Unsicherheit (CRu).

Im Falle einer CR oder CRu sind keine weiteren außer die im Studienprotokoll vorgesehenen therapeutischen Maßnahmen nötig.

Partielle Remission:

Eine partielle Remission liegt vor, wenn:

- Radiologisch und klinisch nachgewiesenes Lymphomgewebe nach Therapieende weiterhin vorliegt.

- Sich das Gesamtvolumen der befallenen Lymphknoten und Organmanifestationen $\geq 50\%$ im größten Durchmesser im Vergleich zum Befund vor Therapiebeginn reduziert haben.
- Keine weitere Lymphommanifestationen diagnostiziert wurden.
- Sich das Blutbild normalisiert hat.

Im Falle einer PR ist eine Heilung grundsätzlich noch gegeben, es sind aber über das Studienprotokoll hinausgehend weitere therapeutische Maßnahmen indiziert.

No Change:

Wenn sich die Größe des Lymphomgewebes im Vergleich zu Therapiebeginn nur geringfügig reduziert hat (Kriterien eines PR oder PRO werden nicht erfüllt) oder gar leicht größengredient ist (maximal 25% im größten Durchmesser), spricht man von „No Change“.

Progression of disease (PRO/PD):

Treten unter Therapie neue Lymphomherde auf, wächst mindestens eine bekannte Läsion um $\geq 25\%$ im größten Durchmesser während der Therapie bis drei Monate nach Therapieende an, oder kommt es zu einem erneuten Auftreten von Krankheitssymptomen, geht man von einem Progress aus.

Rezidiv:

Ein Rezidiv liegt dann vor, wenn neue Lymphommanifestationen auftreten, initiale Tumorknoten um mehr als 25% wachsen und Krankheitssymptome nach Erreichen einer CR oder CRu nicht eher als zwei Monate nach Therapieende und Abschlussstaging auftreten.

(Amendment der UNFOLDER 21/14-Studie der DSHNHL Version 4.0 vom 22.11.2012)

Leiter der Studie war Prof. Dr. med. M. Pfreundschuh vom Universitätsklinikum des Saarlandes mit Unterstützung des Studiensekretariats der DSHNHL mit Sitz in Homburg. Für die Biometrie waren Prof. Dr. M. Löffler sowie Frau Dr. M. Ziepert des Instituts für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE)/ NHL-Studiensekretariat der Universität Leipzig zuständig.

Die Referenzstrahlentherapie wurde von Prof. Dr. med. Ch. Rube von der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universitätsklinik des Saarlandes übernommen.

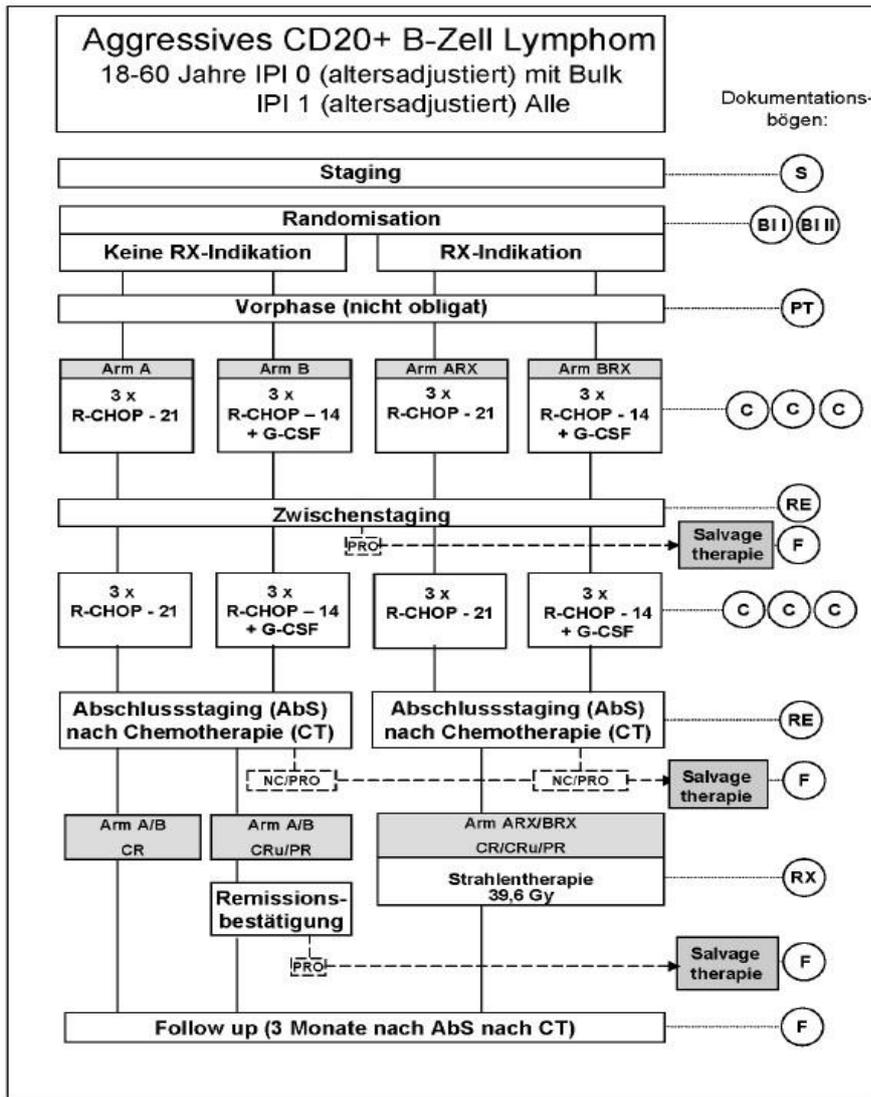


Abbildung 1: Flussdiagramm der UNFOLDER 21/14-Studie aus dem Studienprotokoll Version 4.0 vom 22.11.2012

3.2 Patientengut

Alle Patienten mit einem aggressiven CD20⁺-B-Zell-Lymphom und altersadaptierten IPI von null mit Bulk oder eins (alle) im Alter zwischen 18 bis 60 Jahre konnten an der Studie teilnehmen. Im Zeitraum vom 02.01.2006 bis zum 16.11.2015 wurden insgesamt 700 Patienten aus 148 klinischen Zentren randomisiert, wovon 471 eine Bestrahlungsindikation aufwiesen.

Die Indikation für eine Bestrahlung ergab sich aus den in den Staging-Unterlagen dokumentierten Diagnosen „bulky disease“ und/oder Extranodalbefall.

Am 01.07.2012 fand eine Zwischenauswertung der bisherigen Therapieergebnisse statt. Hierbei konnten 443 Patienten ausgewertet werden, davon zeigten 285 Patienten aufgrund einer „bulky disease“ und/oder qualifizierten extralymphatischen Befällen eine Bestrahlungsindikation auf.

Bei den 139 Patienten, welche eine zusätzliche Bestrahlung erhalten hatten, wurde ein signifikant besseres ereignisfreies Überleben nach drei Jahren als bei den restlichen 146 Patienten mit Bulk oder qualifizierten extranodalen Befällen im Beobachtungsarm festgestellt ($p= 0.004$). Dies führte letztendlich zur Schließung des Beobachtungsarms (Amendment der UNFOLDER 21/14-Studie der DSHNHL Version 4.0 vom 22.11.2012).

Insgesamt fünf Patienten zogen zum Ende der Randomisation ihre Einverständniserklärung für die Teilnahme an der UNFOLDER 21/14-Studie nachträglich zurück, vier davon mit Bestrahlungsindikation.

Die bis zum Rekrutierungsschluss randomisierten 467 Studienteilnehmer mit Bulk und/oder qualifizierten extranodalen Befällen wurden in zwei Therapiearme (155 Patienten erhielten sechsmal R-CHOP-21 plus Radiotherapie, 150 Patienten erhielten 6xR-CHOP-14 plus Radiotherapie) und zwei Kontrollarme (jeweils 81 Patienten erhielten nur 6xR-CHOP-21/-14 ohne Radiotherapie) aufgeteilt.

Nachträglich musste die Zahl randomisierter Patienten mit Bestrahlungsindikation u.a. aufgrund von zurückgezogenen Einverständniserklärungen, nicht erfüllten Einschlusskriterien, fehlenden referenzpathologischen Gutachten oder Protokollverletzungen auf 386 reduziert werden.

Alle Studienteilnehmer ohne Bestrahlungsindikation ($n= 228$) wurden jeweils zu gleichen Teilen ($n=114$) in die Behandlungsarme ohne konsolidierende Radiotherapie randomisiert (6xR-CHOP-21 bzw. 6xR-CHOP-14).

3.2.1 Demographie

| | Verteilungen |
|-------------------------------|---|
| Geschlecht | Männlich: 56% (n=261) Weiblich: 44% (n=206) |
| Stadium nach Ann-Arbor | Stadium I: 26% (n=122) Stadium II: 39% (n=180) Stadium III: 10% (n=47) Stadium IV: 25% (n=118) |
| aalPI | 0 mit Bulk und/oder E- Befall: 20% (n=94) 1 mit/ohne Bulk und/oder E-Befall: 79% (n=357) (2: 1% (n=5); Ausschlusskriterium) |
| Bestrahlungsindikation | Bulk: 76% (n=357) E-Befall: 52% (n=242) →Davon >1 E-Befall: 19% (n=88) |

Tabelle 1: Demographie der Studienpatienten mit Bestrahlungsindikation

Von 467 Patienten mit Bestrahlungsindikation waren 56% männlich (n=261) und 44% weiblich (n=206). Das mediane Alter lag bei 44 Jahren (von 18 bis 60 Jahren).

Die Stadieneinteilung nach Ann-Arbor unterteilte sich folgendermaßen: 26% (n=122) konnten Stadium I zugeordnet werden, 39% (n=180) Stadium II, 10% (n=47) Stadium III und 25% (n=118) Stadium IV.

Insgesamt 20% (n=94) hatten einen aalPI von null mit Bulk und/oder extralymphatischen Manifestationen, 79% (n=357) wurden mit einem aalPI von eins eingestuft und 1% (n=5) wiesen mit einem aalPI von zwei ein Ausschlusskriterium auf.

Bei 76% (n=357) der Patienten mit Bestrahlungsindikation wurde vor Therapiebeginn eine „bulky disease“ nachgewiesen, 52% (n=242) zeigten eine extralymphatische Manifestation ihres CD20⁺-B-Zell-Lymphoms. Bei 19% (n=88) der Patienten mit extranodalem Befall wurde mehr als eine extralymphatische Manifestation diagnostiziert.

3.2.2 Extralymphatische Lokalisationen

Zu den häufigsten extranodalen Manifestationslokalisationen gehörten mit 12% (n=58) das Skelett und mit 13% (n= 63) das Weichteilgewebe. Bei jeweils 5% (jeweils n=22) konnten zusätzlich eine Beteiligung des Knochenmarks oder der Lunge beobachtet werden.

Weitere extralymphatischen Lokalisationen waren u.a. das Perikard (3%; n=12), die Pleura (3%; n=15), der Magen (4%; n=19), der Dünndarm (3%; n=15), die Mundregion (3%; n=15) und die Nasenhaupthöhle (2%; n=8).

3.3 Qualitätsbeurteilung der Radiatio im Rahmen der UNFOLDER 21/14-Studie

Vor und während der Therapie innerhalb der UNFOLDER 21/14-Studie wurden patientenbezogene Informationen, wie z.B. Alter, Geschlecht, Pathologie, Größe und Lokalisation des Tumors, extralymphatische Manifestationen, Verlauf und Ansprechen der Therapie, sowie die Therapieergebnisse von den behandelnden Zentren dokumentiert und an die Studienzentrale der DSHNHL in Homburg weitergeleitet.

Bereits prätherapeutisch wurden anhand der diagnostischen Bildgebung referenzstrahlentherapeutische Empfehlungen zur Bestrahlungsplanung ausgesprochen, sowie anschließend die Bestrahlungsplanung betroffener Patienten von dem referenzstrahlentherapeutischen Zentrum der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums in Homburg gesichtet.

Insgesamt wurden hierbei 254 strahlentherapeutische Referenzbeurteilungen erarbeitet und an die jeweiligen radioonkologischen Zentren zur Therapieplanung und -optimierung weitergeleitet.

Nach abgeschlossener Studientherapie wurde zur Beurteilung der Bestrahlungsqualität und der Protokolladhärenz der durchgeführten Radiatio von den 305 in die Bestrahlungsarme randomisierten Patienten die Bestrahlungsunterlagen zuzüglich der diagnostischen Bildgebung mithilfe der Studienzentrale der DSHNHL von den jeweiligen behandelnden Zentren schriftlich eingefordert.

Bei einem referenzstrahlentherapeutischen Paneltreffen im August 2017 kamen die radioonkologischen Kollegen Prof. Dr. Schmidberger (Universität Mainz), Frau Dr. Holzhäuser (Universität Mainz) und Frau Dr. Engelhardt (Universität Essen) mit den zuständigen Referenzstrahlentherapeuten Prof. Dr. Rube und Dr. Berdel, sowie mir als

bearbeitende Doktorandin, in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie in Homburg zusammen.

Bei diesem zweitägigen Panelmeeting wurden 205 eingegangene Bestrahlungsunterlagen nach Abschluss der Strahlentherapie von Patienten mit Bulk und/oder qualifizierten extranodalen Befällen eines CD20⁺-B-Zell-Lymphoms gesichtet und ausgewertet.

Nachträglich eingegangene Bestrahlungsunterlagen wurden nicht mehr berücksichtigt, da diese entweder unvollständig waren oder eine umfassende Analyse der Bestrahlungsqualität zu einem späteren Zeitpunkt nur noch teilweise möglich war.

Im Einzelnen wurden gesichtet:

- Bildgebende Diagnostik in Form von CT-Bildern des Ausgangsstagings,
- Radiotherapie-Bögen (RX -Bögen),
- Bestrahlungspläne, Feldkontrollaufnahmen und Verifikationsaufnahmen.

Anhand der eingegangenen Bestrahlungsplanung sowie Simulations- und Feldkontrollaufnahmen wurde daraufhin die Qualität der durchgeführten Strahlenbehandlung beurteilt. Hierbei wurde ein besonderes Augenmerk auf die regelrechte Erfassung des empfohlenen Zielvolumens in Form einer modifizierten Involved-field Bestrahlung (entspricht dem heutigen Konzept einer Involved-site Bestrahlung) unter Einhaltung eines ausreichenden Sicherheitssaumes (1,5 cm) sowie der protokollgemäß applizierten Strahlendosis (Gesamtdosis 36,9 Gy, Einzeldosen 1,8 Gy fünfmal die Woche) gelegt.

Mit Hilfe eines von uns erstellten Auswertungsbogens wurden die Bestrahlungspläne auf Protokolladhärenz überprüft, sowie mögliche Abweichungen in Art und Schwere dokumentiert. Die Ergebnisse dieses Auswertungsbogens wurden anschließend für die in dieser Arbeit durchgeführte Qualitätsbeurteilung der Bestrahlung von 205 auswertbaren Studienpatienten verwendet.

Auswertung der Bestrahlungspläne UNFOLDER-Studie DSHNHL 2004-3

Patientenname _____ Studien-ID _____

Bestrahlungs-Datum _____

Ausgangsbildgebung vorliegend () unzureichend () fehlend ()

Bestrahlungsmuster Bulkbefall () Extranodalbefall () Bulk + E-Befall ()
e-Befall _____

Bestrahlungsplan: Papierausdruck () PDF-Datei () DICOM-RT Datei () fehlend ()

Bestrahlungstechnik Planung 2D () 3D () IMRT/VMAT () sonstiges () _____

Lokalisation Zielvolumen _____

Zielvolumenkonzept
() Involved Field () Involved Site () Involved Node
() Restbefund + _____ cm
() anderes Konzept _____

Zielvolumenerfassung
() korrekt
() cranio-caudal zu lang () zu kurz ()
() axial zu breit () zu schmal ()

IGRT () ja () nein () unbekannt

Dosis _____ () gemäß Studienprotokoll
() Dosis zu hoch
() Dosis zu niedrig

Fraktionierung ERD 1,8-2 Gy ()

Abweichende Fraktionierung () _____

Rezidiv: kein Rezidiv () in-field Rez. () Feldrand-Rez. () Fern-Rez. ()

Sonstiges/Bemerkungen

Zusammenfassung
() keine Abweichung () geringe Abweichung () deutliche Abweichung () nicht beurteilbar

Abbildung 2: Auswertungsbogen für die Qualitätsanalyse der strahlentherapeutischen Behandlung im Rahmen der UNFOLDER 21/14-Studie, zur Verfügung gestellt von der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie in Homburg

Vom Studienprotokoll und den zuvor erstellten individuellen Bestrahlungsvorschlägen abweichende Bestrahlungspläne wurden erfasst und anhand der zuvor erwähnten Bestrahlungskriterien in Subgruppen unterteilt.

Diese unterscheiden sich hinsichtlich der Art der Zielvolumenerfassung (modifizierte Involved-field bzw. Involved-site, Involved-field, Involved-node Bestrahlung und Bestrahlung des Restbefundes), des erfassten Zielvolumens (Zielvolumen zu klein, zu groß oder korrekt erfasst, bei Abweichungen Art der Abweichung), der applizierten Strahlendosis (Dosis <36 Gy, Dosis 36 Gy bis 39,6 Gy oder Dosis >39,6 Gy, Dosis unbekannt) sowie der Schwere

der Abweichung vom vorgegebenen Bestrahlungsplan (keine, geringe oder schwere Abweichung).

Wurde der Sicherheitssaum bei der Erfassung des Zielvolumens nicht eingehalten oder lagen die Ränder des Bestrahlungsfeldes sogar im Bereich des ehemaligen Lymphomareals, ging man von einem zu kleinen Bestrahlungsfeld aus.

Zielvolumina, welche wesentlich größer als das zu bestrahlende Lymphomgewebe plus Sicherheitssaum waren, wurden als zu groß bezeichnet. Eine deutliche Abweichung vom Studienprotokoll lag dann vor, wenn die initiale Lymphomausdehnung das erfasste Zielvolumen sichtbar überschritt; geringe Abweichungen bestanden aus zu großen Zielvolumina oder einem zu kleinen Sicherheitssaum.

Eine applizierte Strahlendosis oberhalb der im Studienprotokoll vorgegebenen 39,6 Gy galt als zu hoch, unterhalb als zu gering. Wurde eine Strahlendosis <36 Gy appliziert, lag eine deutliche Abweichung vom Bestrahlungsplan vor. Dosen zwischen 36 Gy und 39,6 Gy oder Dosen von mehr als 39,6 Gy wurden als geringe Abweichung gewertet.

Durch die im folgenden Abschnitt durchgeführte Rezidivanalyse soll zudem geklärt werden, welche Auswirkungen eine nicht protokollkonforme Bestrahlung auf den Krankheitsverlauf der Probanden sowie die Entwicklung eines Rezidivs hat.

3.4 Rezidivmusteranalyse im Rahmen des Bestrahlungskollektivs

Durch eine umfangreiche Analyse der Datenbank der UNFOLDER 21/14-Studie (zur Verfügung gestellt von dem IMISE der Universität Leipzig) konnten jene Patienten ausfindig gemacht werden, bei denen im Follow-Up nach abgeschlossener Studientherapie ein Rezidiv diagnostiziert wurde. Leider wurden nicht bei allen 467 Patienten mit Bestrahlungsindikation Follow-Up durchgeführt oder dokumentiert, sodass insgesamt nur 403 Patienten auf ein mögliches Rezidiv hin untersucht werden konnten.

Durch die Sichtung der Staging-Unterlagen von jenen Patienten mit Rezidiv konnten zudem prognostisch relevante Merkmale, wie z.B. das Krankheitsstadium, der aalPI, die Bestrahlungsindikation, das Vorhandensein von B-Symptomatik, die LDH-Serumkonzentration, der ECOG-Score und die Größe des Tumors erörtert werden, welche einen Hinweis auf potenzielle Einflussfaktoren für die Entwicklung eines Rezidivs liefern konnten.

Als Rezidiv wurde gewertet, wenn es zu einer erneuten Diagnose der Lymphomerkrankung, einer Wiederkehr des initialen Tumors, oder von B-Symptomatik frühestens zwei Monate nach einer CR im Abschlussstaging kam.

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Rezidiven und der vorangegangenen Strahlenbehandlung aufzudecken, wurde von diesen Patienten die primäre Lymphommanifestation (6.4 Abbildung: Definierte Lymphomlokalisierungen nach Ann-Arbor), die Lokalisation von Bulk- und/oder extralymphatischen Befällen, das erfasste Zielvolumen der Bestrahlung, der Ort des Rezidivs (6.4 Abbildung: Definierte Lymphomlokalisierungen nach Ann-Arbor), die mittlere Zeit bis zur Diagnose des Rezidivs sowie die Anzahl erlittener Rezidive miteinander verglichen.

Hierfür waren die Staging-Bögen der betroffenen Patienten mit der numerisch kodierten primären Lokalisation von Bulk und/oder extralymphatischer Lymphommanifestation, der referenzstrahlentherapeutische Beurteilungsbogen für die Strahlentherapie (auszufüllen von dem referenzstrahlentherapeutischen Zentrum), der Dokumentationsbogen der Strahlentherapie (auszufüllen von dem behandelnden strahlentherapeutischen Zentrum), der Bestrahlungsplan des zuständigen strahlentherapeutischen Zentrums sowie die diagnostische Bildgebung der Rezidive oder Follow-Up-Bögen mit der kodierten Rezidivlokalisierung nötig (6.4 Abbildung: Definierte Lymphomlokalisierungen nach Ann-Arbor).

Mit fachspezifischer Unterstützung von Dr. Berdel aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums des Saarlandes wurden die Patienten mit Rezidiv daraufhin anhand der vorliegenden Informationen eingehend analysiert und tabellarisch zusammengefasst.

Die Staging-Bögen des Patientenkollektivs mit Rezidiv entstammen den Patientenakten, zur Verfügung gestellt von der DSHNHL-Studienzentrale in Homburg.

Die referenzstrahlentherapeutischen Beurteilungsbögen wurden von dem Sekretariat des Referenzstrahlentherapiezentrum in Homburg bereitgestellt ebenso wie die Dokumentationsbögen der Strahlentherapie und die Bestrahlungspläne, welche seit dem referenzstrahlentherapeutischen Paneltreffen vorlagen.

Im Folgenden sind die für die Rezidivanalyse verwendeten Unterlagen aufgeführt:

| | | | | | |
|--|--|---|--------------|--|--|
|  German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group* <small>* supported by Deutsche Krebshilfe</small> | | UNFOLDER 21/14 – Study Prof. Dr. M. Pfreundschuh, Homburg | | DSHNHL 2004-3 | |
| | | STAGING | | S | |
| Patient identification (Last name, First name, Date of birth) | | Country-ID: | Hospital-ID: | Patient-ID: | |
| Sex: male <input type="checkbox"/> female <input type="checkbox"/> | | Institution: | | | |
| This staging evaluation is related to the time before any treatment. | | | | | |
| Date of assessment: _____ <small>d d m m y y y y</small> | | ESR _____ mm/1.hour; Leuco _____ . _____ x 10 ⁹ /µl Lympho _____ %; Neutro _____ %; Thrombo _____ x 10 ⁹ /µl; Hb _____ . _____ g/dl <input type="checkbox"/> mmol/l LDH _____ . _____ U/l <input type="checkbox"/> µmol/lxs UNV _____ . _____ | | Assessment: yes no Liver biopsy <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Bone marrow biopsy <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Sono-neck <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> CT-neck <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Chest x-ray <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> CT-chest <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Sono-abdomen <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> CT-abdomen <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Lumbar puncture <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> PET scan <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Other: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | |
| B-symptoms: yes no Unexplained fever > 38°C <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Night sweats <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Weight loss > 10%/6 months <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | | Total Protein _____ . _____ g/dl LNV _____ . _____ Albumin _____ . _____ g/dl; Paraprotein: yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> β ₂ -micro-globulin _____ . _____ mg/l UNV _____ . _____ Creatinine _____ . _____ mg/dl <input type="checkbox"/> µmol/l UNV _____ . _____ Bilirubin _____ . _____ mg/dl <input type="checkbox"/> µmol/l UNV _____ . _____ AP _____ . _____ U/l <input type="checkbox"/> µmol/lxs UNV _____ . _____ γGT _____ . _____ U/l <input type="checkbox"/> µmol/lxs UNV _____ . _____ EF _____ %; DLCO _____ . _____ mmol/min _____ % of normal value | | | |
| Minimal performance status (Def. see overleaf): ECOG: _____ <small>(before any treatment)</small> | | | | | |
| (Def. of regions see overleaf) No. nodal | | involved | cm | biopsy | |
| 1 neck (cervical, supraclavicular, occipital, pre-auricular, submandibular, nuchal) right <input type="checkbox"/> left <input type="checkbox"/> | | | | | |
| 2 infraclavicular right <input type="checkbox"/> left <input type="checkbox"/> | | | | | |
| 3 axillary/ pectoral right <input type="checkbox"/> left <input type="checkbox"/> | | | | | |
| 4 mediastinal <input type="checkbox"/> | | | | | |
| 5 hilus of lung right <input type="checkbox"/> left <input type="checkbox"/> | | | | | |
| 6 mesenteric <input type="checkbox"/> | | | | | |
| 7 paraaortic <input type="checkbox"/> | | | | | |
| 8 iliac right <input type="checkbox"/> left <input type="checkbox"/> | | | | | |
| 9 inguinal/ femoral right <input type="checkbox"/> left <input type="checkbox"/> | | | | | |
| 10 _____ right <input type="checkbox"/> left <input type="checkbox"/> | | | | | |
| 11 _____ right <input type="checkbox"/> left <input type="checkbox"/> | | | | | |
| 12 _____ right <input type="checkbox"/> left <input type="checkbox"/> | | | | | |
| 13 _____ right <input type="checkbox"/> left <input type="checkbox"/> | | | | | |
| 14 _____ right <input type="checkbox"/> left <input type="checkbox"/> | | | | | |
| 15 _____ right <input type="checkbox"/> left <input type="checkbox"/> | | | | | |
| 16 spleen _____ | | | | | |
| 17 bone marrow _____ | | | | | |
| 18 lung _____ | | | | | |
| 19 liver _____ | | | | | |
| 20 skeletal <input type="checkbox"/> cranial <input type="checkbox"/> below diaphragm _____ | | | | | |
| 21 pleura _____ | | | | | |
| 22 pericardium _____ | | | | | |
| 23 CNS <input type="checkbox"/> meningeal <input type="checkbox"/> intracerebral <input type="checkbox"/> intraspinal _____ | | | | | |
| 24 stomach _____ | | | | | |
| 25 intestine <input type="checkbox"/> small intestine <input type="checkbox"/> colon _____ | | | | | |
| Other extralymphatic regions: <small>(Code see overleaf)</small> | | | | | |
| 26 _____ | | | | | |
| <input type="checkbox"/> cranial <input type="checkbox"/> below diaphragm | | | | | |
| 27 _____ | | | | | |
| <input type="checkbox"/> cranial <input type="checkbox"/> below diaphragm | | | | | |
| 28 _____ | | | | | |
| <input type="checkbox"/> cranial <input type="checkbox"/> below diaphragm | | | | | |
| Bulk/ conglomerate (≥ 7.5 cm): no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> | | Bulk I: No: _____ Max. diameter (cm): _____ Bulk II: No: _____ Max. diameter (cm): _____ | | Region surgically removed? no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> No.: _____ | |
| Stage (Def. see overleaf): I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> | | LDH > UNV <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> | |
| Extranodal involvement: N <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> N and E <input type="checkbox"/> | | ECOG > 1 <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> | |
| Number of extranodal involvements: _____ | | Stage III/ IV <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> | |
| Investigator's comment: | | Age-adjusted IPI: _____ | | <input type="checkbox"/> | |
| Signature of radiotherapist: _____ <small>(Signature)</small> | | | | | |
| CRF completed _____ by: _____ <small>d d m m y y y y</small> | | _____ <small>(Name in printed letters)</small> | | _____ <small>(Signature)</small> | |

Version 1.9_30.09.2009

Original file and one copy to Studienleiter der DSHNHL, Prof. Dr. M. Pfreundschuh, Cel. 49, Universitätsklinikum der Saarbrücken, D-66123 Homburg, Tel. 06841/76-2304, Fax 06841/76-2304

Date received Homburg:

Signature

Abbildung 3 : Staging-Bogen aus den Meldeunterlagen der UNFOLDER 21/14-Studie

| | | | | | | | |
|--|----------------------------|---|-------|--|-----------------------------------|--|-------|
|  German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group* <small>* supported by Deutsche Krebshilfe</small> | | UNFOLDER 21/14 – Study Prof. Dr. M. Pfreundschuh, Homburg | | DSHNHL 2004-3 | | | |
| | | RADIOTHERAPY | | RX 1 | | | |
| Patient identification (Last name, First name, Date of birth) | | Country-ID: Hospital-ID: Patient-ID: | | Institution: | | | |
| In case of questions regarding radiotherapy and the completion of RX form please contact: Prof. Dr. Ch. Rube (reference radiotherapist) phone + 49-6841-16 24 606 | | | | | | | |
| Start date/ stop date of radiotherapy: | | Set 1 _____ / _____ <small>d d m m y y y y y y</small> | | Set 2 _____ / _____ <small>d d m m y y y y y y</small> | | | |
| Target volume/ Regions: (for No. see overleaf) | | _____ | | _____ | | | |
| Other extralymph. regions: (No. 26, for code see overleaf) | | _____ | | _____ | | | |
| Radiation type: Photon <input type="checkbox"/> Electron <input type="checkbox"/> | | Photon <input type="checkbox"/> Electron <input type="checkbox"/> | | Photon <input type="checkbox"/> Electron <input type="checkbox"/> | | | |
| Radiation energy: _____ MeV; _____ MeV | | _____ MeV; _____ MeV | | _____ MeV; _____ MeV | | | |
| Single dose: _____ Gy | | _____ Gy | | _____ Gy | | | |
| Weekly dose: _____ Gy | | _____ Gy | | _____ Gy | | | |
| Number of fractions: _____ | | _____ | | _____ | | | |
| Total dose: _____ Gy | | _____ Gy | | _____ Gy | | | |
| CTC Code: | Toxicity (see overleaf): | max. degree: 0-4 [no information = -1] | | CTC Code: | Toxicity (see overleaf): | max. degree: 0-4 [no information = -1] | |
| | | Set 1 | Set 2 | | | Set 1 | Set 2 |
| 1.01 | Haemoglobin | _____ | _____ | 4.10 | Larynx | _____ | _____ |
| 1.02 | Leucocytes | _____ | _____ | 5.01 | Hematuria | _____ | _____ |
| 1.04 | Platelets | _____ | _____ | 6.01 | Sensory (Nerv.system, Neuropathy) | _____ | _____ |
| 2.01 | Nausea | _____ | _____ | 6.05 | Mood | _____ | _____ |
| 2.02 | Vomiting | _____ | _____ | 8.06 R | Otitis | _____ | _____ |
| 2.03 | Diarrhoea | _____ | _____ | 8.03 R | Keratitis | _____ | _____ |
| 2.05 | Oesophagitis/ Dysphagia | _____ | _____ | 8.07 | Nose/ sense of smell | _____ | _____ |
| 2.09 | Constipation | _____ | _____ | 9.04 | Skin/ subcutis local | _____ | _____ |
| 2.10 C/ R | Mucous membranes/ Mucostis | _____ | _____ | 10.05 | Alopecia | _____ | _____ |
| 2.11R | Salivary glands | _____ | _____ | 11.02 | Infection | _____ | _____ |
| 3.01 | Arrhythmia | _____ | _____ | 12.xx | Other findings (no CTC): | _____ | _____ |
| 3.02 | Cardiac function | _____ | _____ | | | | |
| 4.01 | Dyspnoea | _____ | _____ | | | | |
| Intercurrent disease (no toxicity!) during the radiotherapy: no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> | | | | | | | |
| Radiotherapy completed according to protocol? yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> | | | | | | | |
| Early termination of radiotherapy: due to: PRO/ NC <input type="checkbox"/> Excessive toxicity <input type="checkbox"/> Patients decision <input type="checkbox"/> Other <input type="checkbox"/> Further procedures (code see overleaf): _____ Other (specify): | | | | Radiotherapist: Hospital: Street: Postal code - city: Phone: Fax: | | | |
| Investigator's comment: | | | | | | | |
| CRF completed _____ by: _____ (Name in printed letters) _____ (Signature) | | | | | | | |

Original and copy to Studienzentrum DSHNHL, Irene-Martin-Geb. A, Universitätsklinik am Salferweg 14/17, 68411 Homburg, Tel. 06841/16-2004, Fax 06841/16-2004, Date received Homburg: _____, Signature: _____

Abbildung 4: Dokumentationsbogen der strahlentherapeutischen Behandlung im Rahmen der UNFOLDER 21/14-Studie

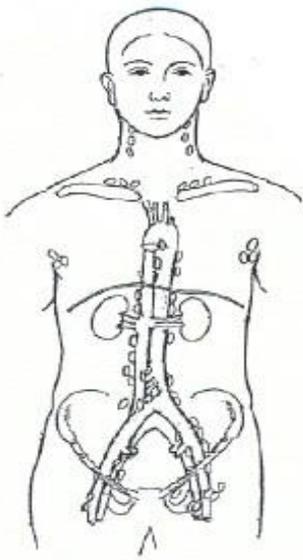
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|--|---|---|---|---|---|---|--|--|--|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group* * supported by Deutsche Krebshilfe | UNFOLDER 21/14 – Study Prof. Dr. M. Pfreundsuh, Homburg | DSHNHL 2004-3 | Original file and one copy to: Studiensekretariat der DSHNHL, Innere Medizin I, Geb. 40, Universitätsklinikum des Saarlandes, 66421 Homburg, Tel. 0684176-2004, Fax 0684176-2004 Date received: Homburg Signature: | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | RADIOTHERAPY | RX 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Patient identification (Last name, First name, Date of birth) | Country-ID: Hospital-ID: Patient-ID: | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Institution: | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| In case of questions regarding radiotherapy and the completion of RX form please contact: Prof. Dr. Ch. Rube (reference radiotherapist) phone + 49-6841-16 24 606 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Nodal disease Please mark the irradiated localisations! | | Extranodal disease Please mark the irradiated localisations! | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | |  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Please send a copy of the forms RX1 and RX2 together with the simulation- and verification views and, if applicable, the radiation plan to: <p style="text-align: right;"> Studiensekretariat der DSHNHL Innere Medizin I Geb. 40 Universitätsklinikum des Saarlandes 66421 Homburg </p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Investigator's comment: | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CRF completed <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 15px;"> </td><td style="width: 15px;"> </td> </tr> <tr> <td style="font-size: 8px;">d</td><td style="font-size: 8px;">d</td><td style="font-size: 8px;">m</td><td style="font-size: 8px;">m</td><td style="font-size: 8px;">y</td><td style="font-size: 8px;">y</td><td style="font-size: 8px;">y</td><td style="font-size: 8px;">y</td><td style="font-size: 8px;">y</td><td style="font-size: 8px;">y</td> </tr> </table> by: _____ <div style="display: flex; justify-content: space-between; width: 100%;"> (Name in printed letters) (Signature) </div> | | | | | | | | | | | | | | d | d | m | m | y | y | y | y | y | y |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| d | d | m | m | y | y | y | y | y | y | | | | | | | | | | | | | | |

Abbildung 5: Dokumentationsbogen der strahlentherapeutischen Behandlung im Rahmen der UNFOLDER 21/14-Studie

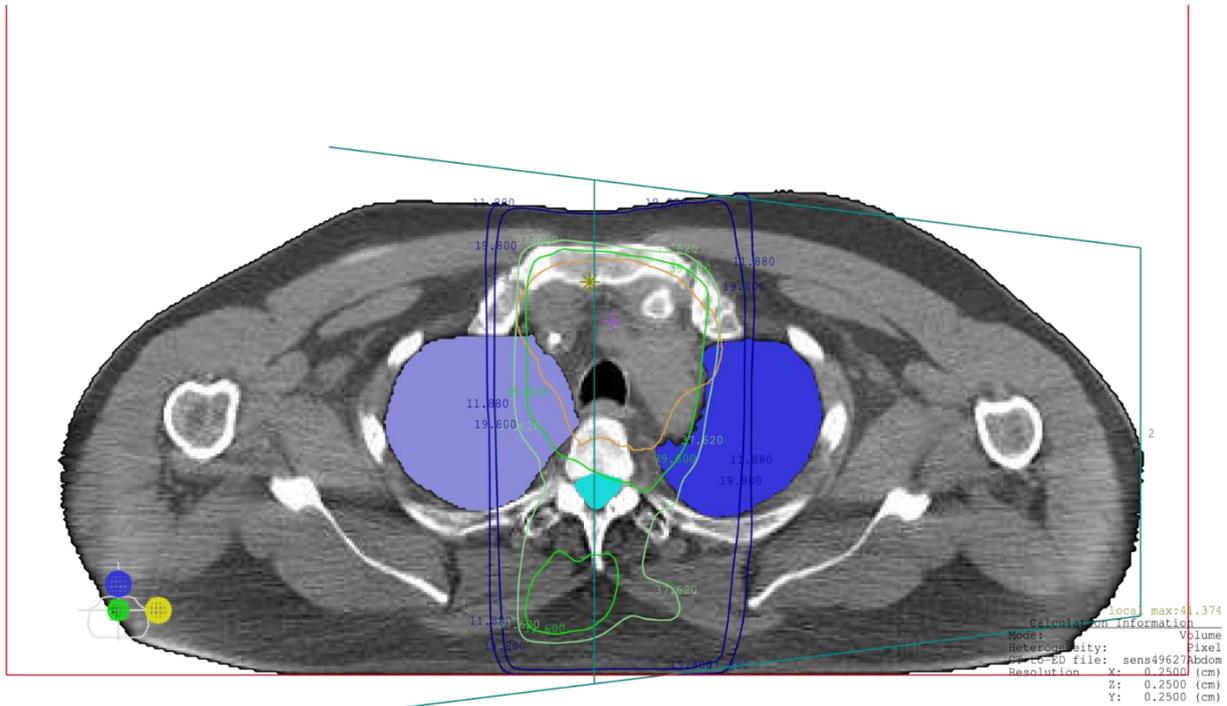


Abbildung 6: Ausschnitt aus dem Bestrahlungsplan eines im Rahmen der UNFOLDER 21/14-Studie bestrahlten Patienten

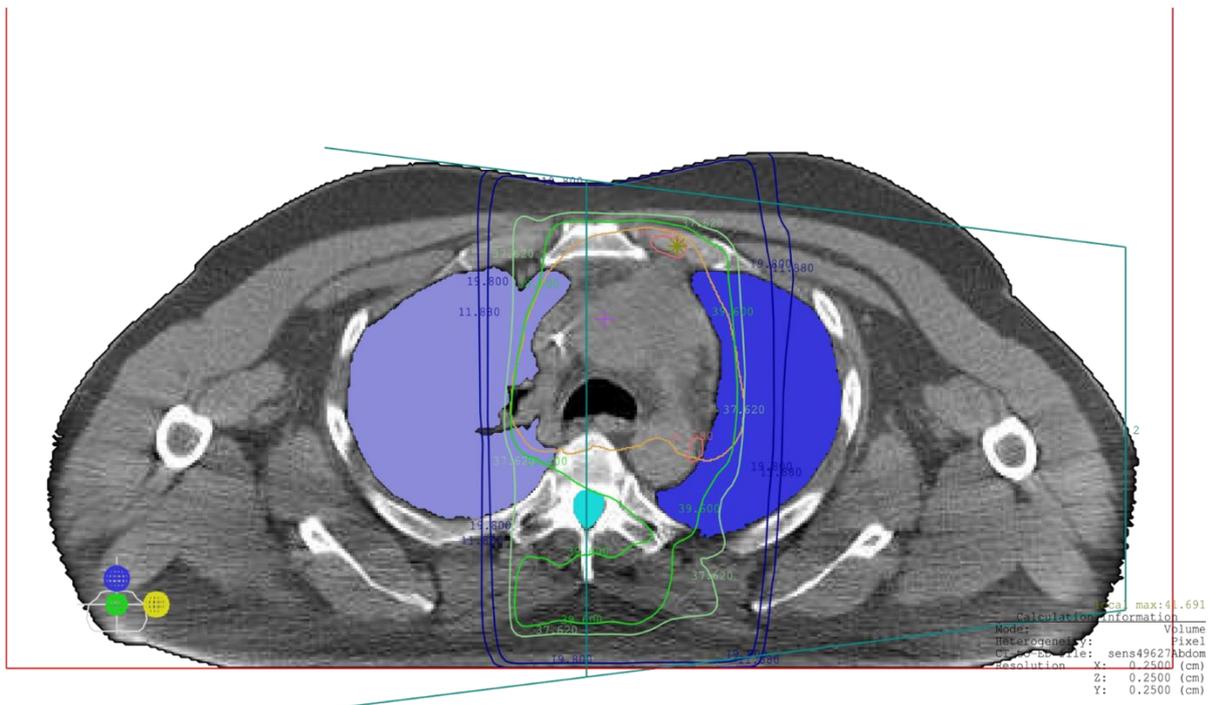


Abbildung 7: Ausschnitt aus dem Bestrahlungsplan eines im Rahmen der UNFOLDER 21/14-Studie bestrahlten Patienten

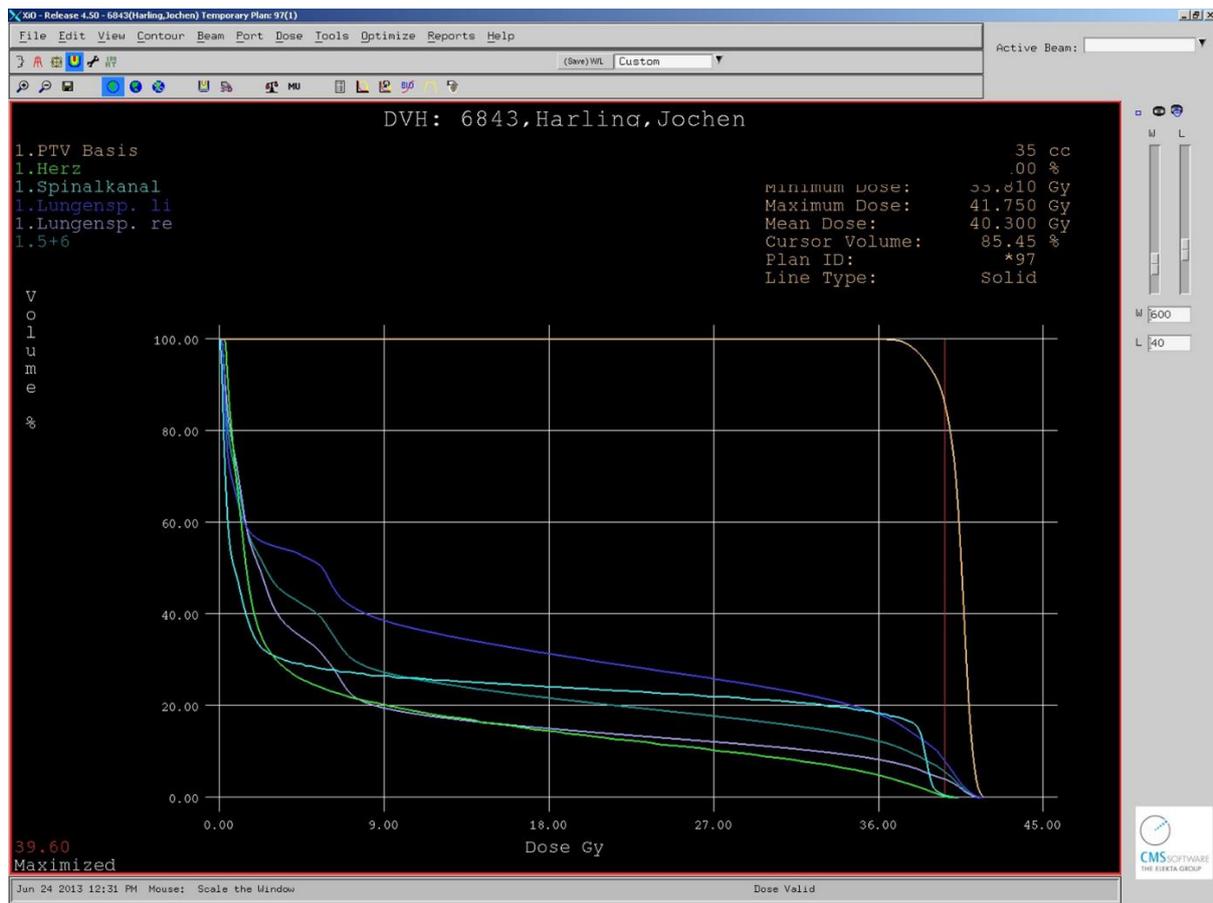


Abbildung 8: Dosisvolumenhistogramm aus dem Bestrahlungsplan eines im Rahmen der UNFOLDER 21/14-Studie bestrahlten Patienten

Für den Zweck der Rezidivanalyse wurde von den Patienten mit Rezidiv nach Bestrahlung durch Aktensichtung diejenigen Behandlungszentren ausfindig gemacht und angeschrieben, an denen die Rezidivdiagnostik stattgefunden hat, gleichzeitig wurde von hier die diagnostische Bildgebung angefordert.

Das Anschreiben an diese Zentren wurde mit Hilfe des Studiensekretariats der DSHNHL in Homburg aufgestellt.

Leider fiel der Rücklauf der Rezidivdiagnostik nicht so umfangreich aus wie erhofft, sodass die Analyse der Rezidive bei den bestrahlten Patienten, neben den zurückgesendeten und damit anhand der Rezidivbildgebung analysierbaren Kasuistiken, vor allem mithilfe der Datenbank des IMISE der Universität Leipzig durchgeführt werden musste.

Von Interesse für diese Arbeit waren dabei vor allem jene Rezidive, welche sich im Bestrahlungsfeld oder am Rand des Bestrahlungsfeldes zeigten.

Hierfür wurden die für eine konsolidierende Radiatio qualifizierten und zuvor kodierten Befallsregionen aus den Staging-Untersuchungen, welche anschließend an die

Immunochemotherapie bestrahlt wurden, mit jenen Regionen verglichen, in denen das Rezidiv aufgetreten ist (6.4 Abbildung: Definierte Lymphomlokalisierungen nach Ann-Arbor). Ebenso wurde überprüft, ob ein vermehrtes Auftreten von Rezidiven in primär betroffenen Lokalisationen beobachtet werden konnte, welche allerdings aufgrund ihrer Größe von < 7,5 cm nicht unter die Kategorie „Bulk“ fielen und daher keine Bestrahlungsindikation aufwiesen. Hierdurch sollte geklärt werden, ob die anschließende Strahlentherapie künftig nicht nur große Tumormassen, sondern vielmehr alle primär befallenen Regionen abdecken sollte.

Diese Untersuchungen erfolgten mit Hilfe der fachlichen Kompetenz von Dr. Berdel aus der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie in Homburg.

Patienten mit Felddrandrezidiven oder In-field-Rezidiven wurden daraufhin mit jenem Patientenkollektiv verglichen, dessen Bestrahlungspläne vom Studienprotokoll oder dem Bestrahlungsvorschlag des strahlentherapeutischen Referenzzentrums abwich.

Dieser Vergleich sollte den Einfluss der Qualität der Strahlentherapie auf das Rezidivrisiko darlegen.

4. Ergebnisse

4.1 Ausgewertetes Patientenkollektiv

Die in dieser Arbeit ausgewerteten Patientenkollektive setzen sich zusammen aus:

- a) Innerhalb der UNFOLDER 21/14-Studie bestrahlte Patienten: n=305.

Die Analysen der Bestrahlungsqualität dieses Kollektivs konnte bei 205 Patienten durchgeführt werden.

Dieses Patientengut wurde auf seine Protokolladhärenz hinsichtlich Bestrahlungstechnik, verabreichter Strahlendosis und der korrekten Größe des Bestrahlungsfeldes untersucht.

- b) Patienten mit bekanntem Rezidiv aus dem Kollektiv mit Bestrahlungsindikation: n=42.

Bei Patienten mit bekanntem Rezidiv nach Therapieende wurde nach möglichen Ursachen für die Rezidivierung der Erkrankung gesucht und innerhalb des Kollektivs mit Rezidiv nach Bestrahlung (n=22) nach einer Korrelation zwischen einem potenziellen Abweichen vom strahlentherapeutischen Studienprotokoll und dem Auftreten des Rezidiven im Bestrahlungsfeld bzw. am Rand des Bestrahlungsfeldes.

4.2 Referenzstrahlentherapeutische Qualitätsbeurteilung im Rahmen der UNFOLDER 21/14-Studie

Insgesamt sollten im Rahmen der UNFOLDER 21/14-Studie 305 Patienten im Anschluss an ihre Immunochemotherapie bestrahlt werden (n=155 aus dem Arm mit 6xR-CHOP-21 und n=150 aus dem Arm 6xR-CHOP-14). Die übrigen Patienten mit Bestrahlungsindikation (n=162) wurden zu gleichen Teilen (jeweils n=81) auf die Beobachtungsarme ohne Bestrahlung verteilt.

| | Studienteilnehmer mit Bestrahlungsindikation (n=467) |
|-----------------|---|
| 6xR-CHOP-21+RTh | n=155 |
| 6xR-CHOP-14+RTh | n=150 |
| 6xR-CHOP-21 | n=81 |
| 6xR-CHOP-14 | n=81 |

Tabelle 2: Darstellung der Aufteilung der Patienten mit Bestrahlungsindikation auf die Therapiearme

Die finalen Auswertungen der Studiendokumentationsbögen bestrahlter Studienteilnehmer zeigten allerdings auf, dass bei 12% (n=37) der Patienten die Strahlentherapie nicht durchgeführt oder vorzeitig abgebrochen wurde und so insgesamt nur 88% (n=268) der Patienten die Bestrahlung gemäß Protokoll beendeten.

Wie in den Radiotherapiebögen dokumentiert, waren Gründe für die nicht protokollgemäß durchgeführte Strahlentherapie ein unzureichendes Ansprechen auf die Therapie bei 27% (n=10) der Betroffenen, in 8% (n=3) der Fälle wurden toxische Nebenwirkungen als Grund für den Therapieabbruch angegeben (wobei hier aus den Protokollen nicht ersichtlich war, ob diese Nebenwirkungen auf die Strahlentherapie selbst oder auf die vorangegangene Chemotherapie zurückzuführen sind), bei 24% (n=9) wurde die Strahlentherapie aufgrund von Protokollverstößen vorzeitig beendet, 19% (n=7) der Patienten entschieden sich selbst gegen die Fortsetzung der Bestrahlung und bei 3% (n=1) konnte die geplante Bestrahlung aufgrund von Begleiterkrankungen nicht durchgeführt werden.

Bei weiteren 16% (n=6) waren andere Ursachen ausschlaggebend für den Abbruch der Radiotherapie und bei 3% (n=1) wurde die Bestrahlungsindikation nachträglich geändert.

| Nicht protokollkonforme Durchführung der Bestrahlung bei Patienten in Bestrahlungsarmen | Anteil total: 12% (n=37) |
|--|---------------------------------|
| Unzureichendes Ansprechen auf die Therapie | 27% (n=10) |
| Therapieebenenwirkungen | 8% (n=3) |
| Protokollverstöße | 24% (n=9) |
| Patientenwunsch | 19% (n=7) |
| Begleiterkrankungen | 3% (n=1) |
| Andere Ursachen | 16% (n=6) |
| Nachträgliche Änderung der Bestrahlungsindikation | 3% (n=1) |

Tabelle 3: Darstellung von Gründen für den Abbruch der Strahlentherapie im Rahmen der UNFOLDER 21/14-Studie, ersichtlich aus den Dokumentationsbögen der Strahlentherapie

Wie die referenzstrahlentherapeutische Qualitätsbeurteilung von 205 analysierten Bestrahlungsplänen zeigte, wurden insgesamt 73% (n=149) der Patienten protokollgemäß strahlentherapeutisch behandelt, bei insgesamt 26% (n=54) wurden Protokollabweichungen dokumentiert, davon stellten sich 72% (n=39) als geringfügig und 28% (n=15) als deutliche Abweichung heraus. Von 1% (n=2) der im Panelmeeting ausgewerteten Bestrahlungspläne konnte keine zusammenfassende Bewertung der Bestrahlungsqualität erfolgen.

In die Bewertung flossen das erfasste Zielvolumen und die verabreichte Strahlendosis ein.

| Zusammenfassende Beurteilung der Bestrahlungsqualität | Anteil |
|--|---------------|
| korrekt | 73% (n=149) |
| Protokollabweichung insgesamt | 26% (n=54) |
| Davon: | |
| geringe Abweichung | 72% (n=39) |
| deutliche Abweichung | 28% (n=15) |
| nicht beurteilbar | 1% (n=2) |

Tabelle 4: Darstellung der zusammenfassenden Beurteilung der Schwere des Abweichens vom Studienprotokoll, erfolgt im referenzstrahlentherapeutischen Panelmeeting im August 2017

Von den 205 referenzstrahlentherapeutisch beurteilten Patienten wiesen 69% (n=142) initial einen Bulk auf, 27% (n= 55) einen extranodalen Befall und 4% (n=8) einen Bulk- sowie Extranodalbefall.

| Bestrahlungsindikation | Anteil |
|-------------------------------|---------------|
| Bulk | 69% (n=142) |
| Extranodalbefall | 27% (n= 55) |
| Bulk und Extranodalbefall | 4% (n=8) |

Tabelle 5: Darstellung des initialen Befallsmusters der im Panelmeeting im August 2017 bewerteten Patienten mit Bestrahlungsindikation, ersichtlich aus den Staging-Unterlagen

Die überwiegende Mehrheit von 89% (n=182) der Patienten wurde mit einer modifizierten Involved-field Technik behandelt (entspricht der heutigen Involved-site Technik, welche sich an der Lymphomausdehnung in der prätherapeutischen Bildgebung orientiert und einen Sicherheitssaum von 1,5 cm aufweist), 6% (n=13) erhielten eine klassische Involved-field und 3% (n=6) eine Involved-node Bestrahlung. Bei 2% (n=4) der Patienten wurde lediglich das residuale Lymphomgewebe, wie es sich im Abschlussstaging nach abgeschlossener Immunochemotherapie zeigte (Restbefund), bestrahlt.

Die übrigen 25% (n=69) der Patienten waren nicht beurteilbar.

| Bestrahlungstechnik | Anteil |
|---|---------------|
| Modifizierte Involved-field Technik (entspricht Involvedsite) | 89% (n=182) |
| Involved-field | 6% (n=13) |
| Involved-node | 3% (n=6) |
| Bestrahlung Restbefund | 2% (n=4) |

Tabelle 6: Darstellung der Bestrahlungstechnik anhand der im Panelmeeting im August 2017 ausgewerteten Bestrahlungspläne

Die Analyse der Protokolladhärenz hinsichtlich des Zielvolumens ergab, dass in 78% (n=159) der Fälle das Bestrahlungsfeld von dem zuständigen strahlentherapeutischen Zentrum korrekt erfasst wurde, wohingegen in 22% (n=46) der Fälle Abweichungen festgestellt wurden.

Die Art der Abweichung in den einzelnen Fällen ist der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen:

| Zielvolumenerfassung | Anteil |
|--|-------------|
| Korrekt | 78% (n=159) |
| Abweichung | 22% (n=46) |
| Art der Abweichung: | |
| Zu langes/breites Bestrahlungsfeld in axialer oder craniocaudaler Ausdehnung | 9% (n=4) |
| Zu kurzes/schmales Feld in axialer oder craniocaudaler Ausdehnung | 87% (n=40) |
| Bestrahlungsfeld in einer Ausdehnung zu lang, in anderer Ausdehnung zu schmal/kurz | 4% (n=2) |

Tabelle 7: Darstellung der Zielvolumenerfassung gemäß der im Panelmeeting im August 2017 beurteilten Bestrahlungspläne

Bei 91% (n=186) der Patienten wurde die korrekte Dosis von 39,6 Gy appliziert, 8% (n=17) erhielten eine Dosis über 39,6 Gy oder zwischen 36 Gy und 39,6 Gy (geringe Abweichung) und bei nur 1% (n=2) wurde mit deutlich zu geringen Dosen (<36 Gy) bestrahlt und somit eine starke Abweichung dokumentiert.

Bei einem der Patienten mit deutlich abweichender Bestrahlungsdosis wurde die Therapie aufgrund eines Progresses vorzeitig abgebrochen, sodass insgesamt nur 9 Gy appliziert wurden und bei dem anderen Patienten musste die Gesamtdosis aufgrund einer Perikarditis auf insgesamt 30,6 Gy reduziert werden.

Bei den übrigen 8% (n=23) der analysierten Patienten war die verabreichte Dosis unbekannt.

| Strahlendosis | Anteil |
|--|---------------|
| 39,6 Gy (protokollkonform) | 91% (n=186) |
| >39,6 Gy oder 36 Gy bis 39,6 Gy (geringe Abweichung) | 8% (n=17) |
| <36 Gy (starke Abweichung) | 1% (n=2) |
| Dosis unbekannt | 8% (n=23) |

Tabelle 8: Darstellung der applizierten Bestrahlungsdosis gemäß der im Panelmeeting im August 2017 gesichteten Bestrahlungspläne

Somit wurden zusammenfassend 73% (n=149) der Patienten korrekt nach Studienprotokoll strahlentherapeutisch behandelt, bei 19% (n=39) ergab sich eine geringe und bei 7% (n=15) eine deutliche Abweichung vom Bestrahlungsplan.

Von 1% (n=2) der Patienten konnte keine abschließende Beurteilung der Bestrahlungsqualität erfolgen.

| Zusammenfassende Beurteilung der Bestrahlungsqualität | Anteil |
|--|---------------|
| korrekt | 73% (n=149) |
| Abweichungen insgesamt Davon: | 26% (n=54) |
| geringe Abweichung | 19% (n=39) |
| deutliche Abweichung | 7% (n=15) |
| Nicht beurteilbar | 1% (n=2) |

Tabelle 9: Darstellung der zusammenfassenden Beurteilung der Schwere des Abweichens vom Studienprotokoll, beurteilt im referenzstrahlentherapeutischen Panelmeeting im August 2017

Zusammenfassend sind die Erkenntnisse aus den Qualitätsanalysen dieser Arbeit graphisch dargestellt:

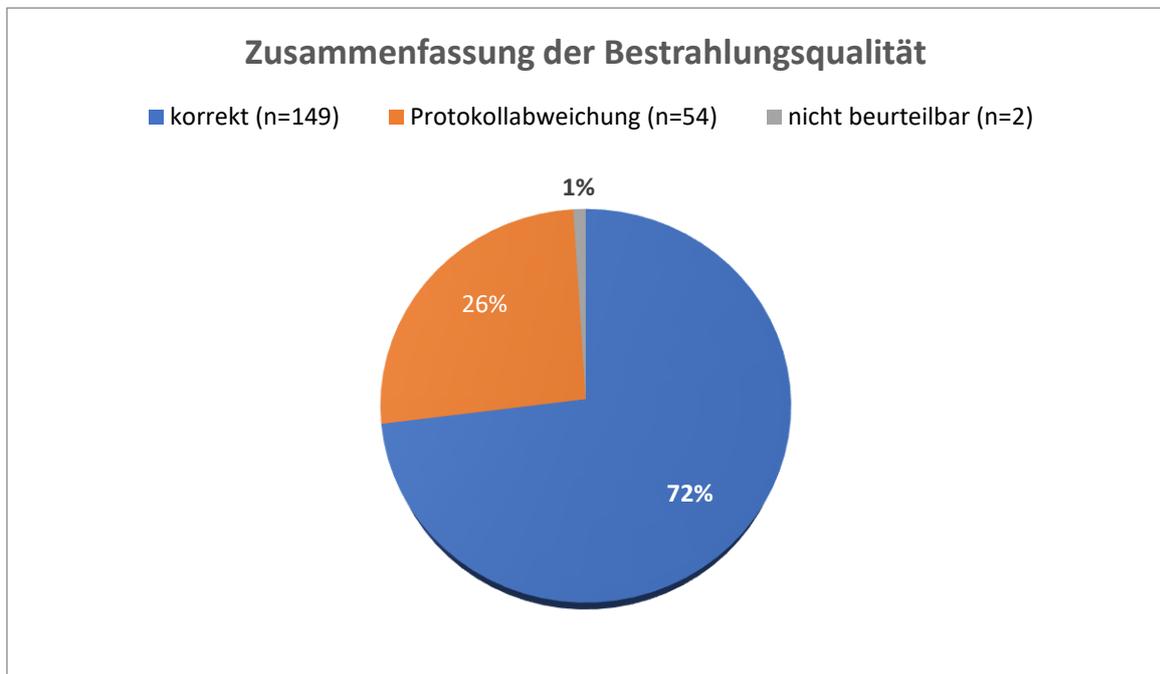


Abbildung 9: Zusammenfassende Beurteilung der Bestrahlungsqualität von n=205 eingegangenen Bestrahlungsunterlagen, erfolgt im referenzstrahlentherapeutischen Panelmeeting im August 2017

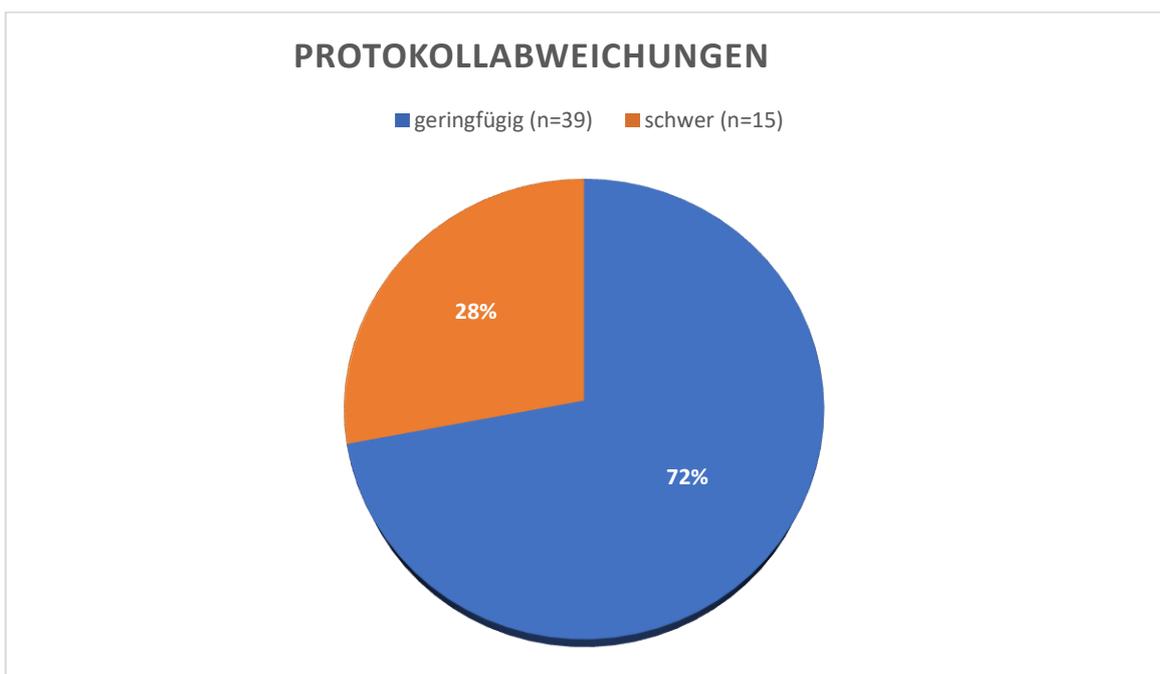


Abbildung 10: Darstellung der Schwere von n=54 festgestellten Protokollabweichungen, beurteilt im referenzstrahlentherapeutischen Panelmeeting im August 2017

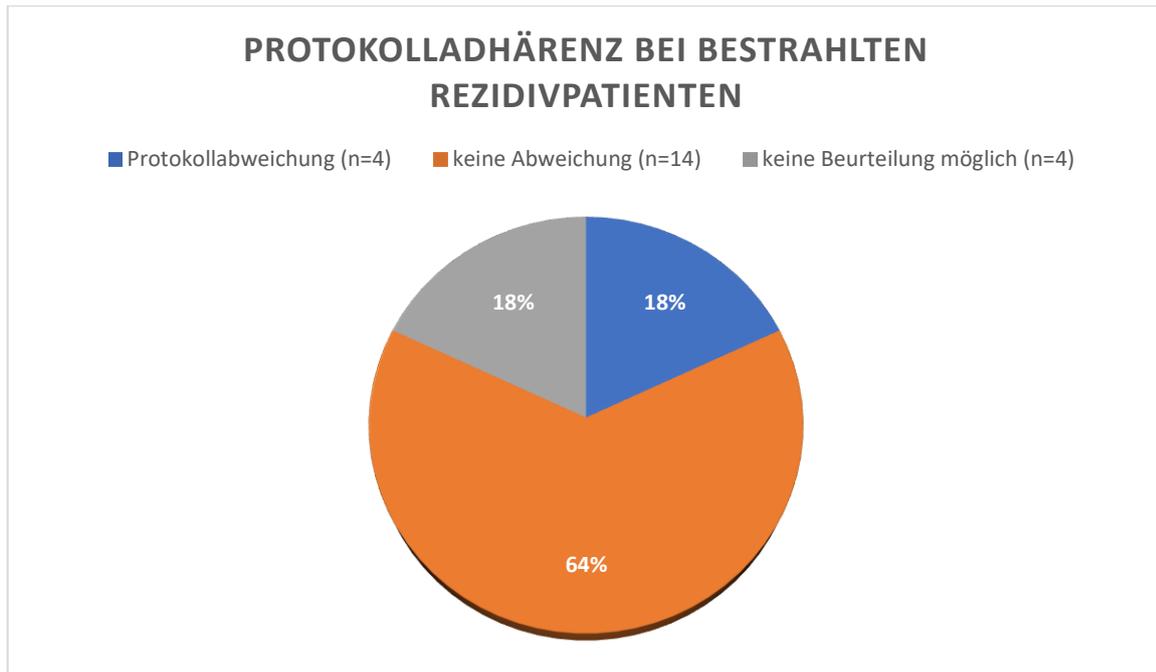


Abbildung 11: Darstellung der Protokolladhärenz bei n=22 bestrahlten Patienten mit Rezidiv aus der UNFOLDER-21/14-Studie

4.3 Rezidivanalyse des Patientenkollektivs mit Bestrahlungsindikation

Nach Ende der Studientherapie wurden bei insgesamt 9% (n=42/467) aller Patienten mit Bulk und/oder extranodalem Befall des Non-Hodgkin Lymphoms ein Rezidiv diagnostiziert. Leider wurde nicht bei allen Patienten mit Bestrahlungsindikation (n=467) anschließend an die Therapie innerhalb der UNFOLDER 21/14-Studie ein Follow-Up durchgeführt oder dokumentiert, sodass eine vollumfängliche Rezidivanalyse insgesamt nur bei 403 Patienten (davon 275 Patienten mit R-CHOP+RTh und 128 Patienten mit nur R-CHOP) realisiert werden konnte.

Die Aufteilung der Rezidive gestaltete sich folgendermaßen: Innerhalb der Therapiearme mit konsolidierender Bestrahlung (R-CHOP-21/14+RTh) wurden bei 7% (n=22/305) der beurteilbaren Patienten ein Rezidiv diagnostiziert (59% (n=13) R-CHOP-21+RTh; 41% (n=9) R-CHOP-14+RTh), in den Beobachtungsarmen (R-CHOP-21/14) war dies bei 12% (n=20/162) der Fall (60% (n=12) R-CHOP-21; 40% (n=8) R-CHOP-14).

Allerdings waren bei 14% (n=64) aller Patienten mit Bestrahlungsindikation (n=467) keine auswertbaren Follow-Up verfügbar, sodass in diesen Fällen keine Aussage darüber getroffen werden konnte, ob es nach abgeschlossener Studientherapie möglicherweise zu einem Lymphomrezidiv kam oder nicht.

Würde man die Rezidivraten allein in Bezug auf die auswertbaren Patienten (n=403) betrachten, so würde sich bei nicht radiotherapeutisch behandelten Patienten mit Bestrahlungsindikation eine Rezidivrate von 16% (n=20/128) ergeben, welche doppelt so hoch ist wie die Rezidivrate der auswertbaren bestrahlten Patienten mit 8% (n=22/275). Aufgeteilt nach Behandlungsarmen ergeben sich für die Patienten mit Bestrahlungsindikation (n=467) Rezidivraten von 8% (n=13/155) im R-CHOP-21+RTh-Arm, von 6% (n=9/150) im R-CHOP-14+RTh-Arm, von 15% (n=12/81) im R-CHOP-21-Arm und von 10% (n=8/81) im R-CHOP-14-Arm.

| | R-CHOP + RTh (n=305) | R-CHOP ohne RT (n=162) |
|------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Rezidivrate nach Behandlungsarmen: | 7% (n=22/305) | 12% (n=20/128) |
| R-CHOP-21+RTh | 8% (n=13/155) | |
| R-CHOP-14+RTh | 6% (n=9/150) | |
| R-CHOP-21 | | 15% (n=12/81) |
| R-CHOP-14 | | 10% (n=8/81) |

Tabelle 10: Aufteilung der Rezidive auf die Behandlungsarme

Laut den ausgewerteten Staging-Bögen innerhalb des Rezidivkollektivs befanden sich 26% (n=11) der Patienten in Stadium I der Erkrankung, 24% (n=10) in Stadium II, 26% (n=11) in Stadium III und 24% (n=10) in Stadium IV. Insgesamt waren im Patientenkollektiv mit Rezidiv (n=42) prozentual mehr Patienten in fortgeschrittenem Krankheitsstadium (Stadium \geq III) zu finden als im gesamten Bestrahlungskollektiv (50% vs. 35%).

Bezüglich des aalPI wurde festgestellt, dass die Mehrheit der Patienten des gesamten Rezidivkollektivs (78%; n=33/42), unabhängig von der Tatsache, ob sie bestrahlt wurden oder nicht, einen aalPI von eins aufwiesen.

Die Bestrahlungsindikationen der Rezidivpatienten (n=42) unterteilten sich folgendermaßen:

Bei 50% (n=21) der Patienten wurde initial eine „bulky disease“ diagnostiziert, bei 14% (n=6) wurde ein Extranodalbefall festgestellt und 36% (n=15) wiesen einen Bulk sowie einen Extranodalbefall auf.

Von insgesamt 22 Patienten mit Rezidiv aus den Bestrahlungsarmen (R-CHOP-21/14+RTh) wiesen 50% (n=11) der Patienten vor Therapiebeginn einen Bulkbefall auf, bei 14% (n=3) wurde initial ein Extranodalbefall diagnostiziert und bei 36% (n=8) lag ein Bulk sowie ein Extranodalbefall vor.

Unter den nicht bestrahlten Rezidivpatienten mit Bestrahlungsindikation wiesen 50% (n=10) initial einen Bulk auf, bei 15% (n=3) lag ein Extranodalbefall vor, und die restlichen 35% (n=7) zeigten einen Bulk sowie Extranodalbefall auf.

Von 22 Patienten mit Rezidiv nach Bestrahlung lagen von 86% (n=19) der Betroffenen die benötigte Bildgebung und von 82% (n=18) die Bestrahlungspläne vor, sodass die Rezidivanalyse durch Hinzuziehen zusätzlicher Informationen aus der Datenbank der IMISE in Leipzig letztlich bei 82% (n=18) vollumfänglich durchgeführt werden konnte. Bei 18% (n=4) der bestrahlten Patienten mit Rezidiv konnte aufgrund fehlender Bestrahlungspläne (n=4) und/oder fehlender Bildgebung (n=3) keine vollständige Bewertung erfolgen; teilweise mussten Untersuchungsergebnisse daher als unbekannt gekennzeichnet werden.

| | R-CHOP- 21/14+RTh + Rezidiv (n=22) | R-CHOP-21/14 +Rezidiv (n=20) | R-CHOP- 21/14 +/- RTh + Rezidiv (n=42)¹ | R-CHOP- 21/14 + RTh (n=305)² |
|------------------------------|---|---|---|--|
| Stadium nach Ann-Arbor: | | | | |
| Stadium I | 32% (n=7) | 20% (n=4) | 26% (n=11) | 24% (n=74) |
| Stadium II | 32% (n=7) | 15% (n=3) | 24% (n=10) | 41% (n=124) |
| Stadium III | 14% (n=3) | 40% (n=8) | 26% (n=11) | 10% (n=31) |
| Stadium IV | 23% (n=5) | 25% (n=5) | 24% (n=10) | 25% (n=76) |
| d.h. ≥ Stadium III | 36% (n=8) | 65% (n=13) | 50% (n=21) | 35% (n=107) |
| aalPI | | | | |
| 0 | 27% (n=6) | 5% (n=1) | 17% (n=7) | 21% (n=64) |
| 1 | 64% (n=14) | 95% (n=19) | 78% (n=33) | 78% (n=237) |
| 2 | 9% (n=2) | - | 5% (n=2) | 1% (n=4) |
| Bestrahlungs- indikation: | | | | |
| Bulk | 50% (n=11) | 50% (n=10) | 50% (n=21) | 78% (n=238) |
| E-Befall | 14% (n=3) | 15% (n=3) | 14% (n=6) | 52% (n=160) |
| Bulk + E-Befall | 36% (n=8) | 35% (n=7) | 36% (n=15) | - |

Tabelle 11: Darstellung potentieller Risikofaktoren für die Entwicklung eines Rezidivs anhand von Patientencharakteristika aus den Staging-Unterlagen

¹ davon bestrahlt: n=22

² von 305 Patienten mit Bestrahlungsindikation im Panelmeeting nur 205 ausgewertet, Zahlen wurden durch die Datenbank der IMISE in Leipzig ergänzt; davon mit Rezidiv: n=42, davon mit Rezidiv nach Bestrahlung: n=22

Die mittlere Zeit zwischen Ende der Studientherapie (Ende Chemotherapie bei Patienten ohne bzw. Ende Strahlentherapie bei Patienten mit konsolidierender Bestrahlung) und Diagnose des Rezidivs lag bei 25,9 Monaten, wobei bestrahlte Patienten mit Rezidiv ein mit 28 Monaten insgesamt längeres Rezidiv-freies Überleben (RFS) aufwiesen als nicht strahlentherapeutisch behandelte Patienten mit Rezidiv aus den Beobachtungsarmen mit 23,6 Monaten.

Insgesamt 14% (n=3) der bestrahlten Rezidivpatienten erlitten einen zweiten Rückfall, 5% (n=1) einen dritten.

Unter den nicht strahlentherapeutisch behandelten Rezidivpatienten lag die Rate an Zweitrezidiven bei 9% (n=2), ein drittes Rezidiv erlitten hier ebenfalls 5% (n=1). Bei dem Vergleich der numerisch kodierten Region des primären Bulk- und/oder Extranodalbefalls mit der Lokalisation des Rezidivs ergab sich, dass bei 57% (n=24) der Patienten des Rezidivkollektivs das Lymphom in der ehemaligen Region des Bulks bzw. Extranodalbefalls wieder auftrat. Bei 31% (n=13) kehrte der Tumor außerhalb der ursprünglichen Bulk- bzw. Extranodalregion wieder. Die restlichen 12% (n=5) konnten bei diesem Vergleich nicht nähergehend beurteilt werden, da entweder die Lokalisation des ursprünglichen Bulk- bzw. Extranodalbefalls (80%; n=4) oder die des Rezidivs (20%; n=1) unbekannt war. Die Mehrheit der Patienten (54%; n=13) mit Rezidiv innerhalb des ehemaligen Bulk- bzw. extranodalen Befalls wurden im Rahmen der UNFOLDER 21/14-Studie strahlentherapeutisch behandelt; geringfügig weniger Rezidivpatienten erhielten zuvor keine konsolidierende Bestrahlung (46%; n=11). Der deutlich kleinere Anteil der Rezidive lag sowohl im bestrahlten (36%; n=8) als auch im nicht bestrahlten Rezidivkollektiv (25%; n=5) außerhalb der ursprünglichen Lokalisation des Bulk bzw. Extranodalbefalls. Aufgeschlüsselt auf die Behandlungsarme ergab dies eine Häufigkeit von 33% (n=8) der Rezidive innerhalb der initialen Bulkregion bzw. des initialen extranodalen Befalls in dem 6xR-CHOP21+RTh-Arm, 29% (n=7) in dem 6xR-CHOP-21-Arm, 21% (n=5) in dem R-CHOP-14+RTh-Arm und 17% (n=4) in dem 6xR-CHOP-14-Therapiearm. Unter den bestrahlten Studienteilnehmern (6xR-CHOP-21/14+RTh) wurden bei 32% (n=7) der Patienten das Rezidiv sowohl innerhalb als auch außerhalb des Bestrahlungsfeldes diagnostiziert, bei 36% (n=8) trat das Rezidiv außerhalb des bestrahlten Zielvolumens auf, bei 27% (n=6) befand sich das Rezidiv vollumfänglich innerhalb des Bestrahlungsfeldes und bei 5% (n=1) konnte aufgrund der unbekanntenen Rezidivlokalisierung hierüber keine Aussage getroffen werden.

Für unsere Analysen von Interesse waren auch die Rezidive in jenen Lokalisationen, in welchen das Lymphom primär diagnostiziert wurde, welche allerdings aufgrund ihrer Größe von <7,5 cm nicht als Bulk eingeordnet wurden und daher auch keine Bestrahlungsindikation aufwiesen. Hiervon ausgenommen sind extranodale Befälle, da diese laut Studienprotokoll unabhängig von ihrer Größe eine Bestrahlungsindikation darstellen.

In der gesamten Rezidivpopulation wurden bei 29% (n=12) der Patienten Rezidive in einer oder mehreren Primärlokalisationen diagnostiziert, welche zu Therapiebeginn nicht unter die Kategorie „Bulk“ fielen, bei 57% (n=24) der Patienten trat das Rezidiv in der ehemaligen

Bulkregion oder an einer primär nicht befallenen Lokalisation auf und bei 14% (n=6) konnte hierüber keine Aussage getroffen werden.

Unter den bestrahlten Patienten mit Rezidiv (n=22) wurde dieses in 27% (n=6) in einer primär befallenen aber nicht strahlentherapeutisch behandelten Region entdeckt, 68% (n=15) der Rezidive trat in der bestrahlten Bulkregion oder in einer zuvor nicht betroffenen Region auf und bei 5% (n=1) gab es diesbezüglich keine Informationen.

In der nicht bestrahlten Rezidivpopulation fiel die Zahl der Rezidive in primär befallenen Lymphomregionen, dessen Tumorgröße unter 7,5 cm lagen, mit 35% (n=7) geringfügig höher aus als in der bestrahlten Rezidivpopulation.

In zuvor nicht befallenen Regionen oder im ehemaligen Bulkbefall konnten 40% (n=8) der Rezidive ausgemacht werden. Bei 25% (n=5) blieb der Vergleich der Rezidivlokalisierung mit der primären Lymphomlokalisierung ergebnislos.

| | R-CHOP- 21/14+RTh +Rezidiv (n=22) | R-CHOP-21/14 +Rezidiv (n=20) | R-CHOP- 21/14 +/- RTh +Rezidiv (n=42)¹ | R-CHOP- 21/14 + RTh (n=305)² |
|---|--|---|--|---|
| Mittlere Zeit bis zum Rezidiv | 28 Monate | 23,6 Monate | 25,9 Monate | 25,9 Monate ³ |
| Anzahl Rezidive | | | | |
| 1 | 100% (n=22) | 100% (n=20) | 100% (n=42) | 7% (n=22) ³ |
| 2 | 14% (n=3) | 10% (n=2) | 12% (n=5) | 2% (n=5) ³ |
| 3 | 5% (n=1) | 5% (n=1) | 5% (n=2) | 1% (n=2) ³ |
| Rezidiv im ehem. Bulkareal/E-Befall | 59% (n=13) | 55% (n=11) | 57% (n=24) | 8% (n=24) ³ |
| Rezidiv außerhalb ehem. Bulkareal/E- Befall | 36% (n=8) | 25% (n=5) | 31% (n=13) | 4% (n=13) ³ |
| Primärlokalisierung <7,5 cm mit anschließendem Rezidiv: | | | | |
| Ja | 27% (n=6) | 30% (n=6) | 29% (n=12) | 4% (n=12) |
| Nein | 68% (n=15) | 45% (n=9) | 57% (n=24) | 8% (n=24) |
| Unbekannt | 5% (n=1) | 25% (n=5) | 14% (n=6) | 2% (n=6) |
| In-field- /Feldrandrezidiv nach Bestrahlung →davon nicht protokollkonform | 59% (n=13) 23% (n=3) | - | 31% (n=13) ⁴ 7% (n=3) | 4% (n=13) ^{3,4} 1% (n=3) ^{3,4} |

Tabelle 12: Rezidivanalyse bei Patienten mit Bestrahlungsindikation aus der UNFOLDER 21/14-Studie

¹ davon bestrahlt: n=22

² von 305 Patienten mit Bestrahlungsindikation im Panelmeeting nur 205 ausgewertet, Zahlen wurden durch die Datenbank der IMISE in Leipzig ergänzt; davon mit Rezidiv: n=42, davon mit Rezidiv nach Bestrahlung: n=22

³ bei Patienten mit bekanntem Rezidiv aus dieser Population

⁴ bei bestrahlten Patienten aus dieser Population

Anschließend wurden die Patienten mit Rezidiv nach Bestrahlung (n=22) erneut hinsichtlich ihrer Protokolladhärenz untersucht, wobei sich ergab, dass in 77% (n=17) der Fälle das Zielvolumen korrekt erfasst und nur bei 5% (n=1) das Zielvolumen laut der referenzstrahlentherapeutischen Beurteilung während des Paneltreffens nicht angemessen gewählt wurde. Die Abweichung in diesem Fall wurde als kaudal zu kurz beschrieben, was bei diesem Patienten zu einem In-field Rezidiv führte.

Bei den übrigen 18% (n=4) konnte keine Untersuchung auf eine mögliche Korrelation zwischen dem Abweichen vom Bestrahlungsplan hinsichtlich des Zielvolumens und der Häufigkeit aufgetretener Rezidive erfolgen.

In Bezug auf die Strahlendosis konnte festgestellt werden, dass von 22 Patienten mit Rezidiv nach Bestrahlung nur bei 14% (n=3) die während der Therapie applizierte Dosis von denen im Studienprotokoll vorgegebenen 39,6 Gy abwichen.

Davon wurde bei 9% (n=2) eine zu hohe Dosis (40 Gy und 46 Gy; geringe Abweichungen) und bei den anderen 5% (n=1) eine mit 36 Gy zu niedrige Dosis (geringe Abweichung) registriert. Bei zwei von drei dieser Patienten mit abweichenden Bestrahlungsdosen wurden nach abgeschlossener Studientherapie Feldrandrezidive diagnostiziert, der dritte Patient erlitt ein Rezidiv außerhalb des Bestrahlungsfeldes.

Während bei einem Patienten mit Feldrandrezidiv eine geringfügig zu hohe Dosis appliziert wurde (Gesamtdosis 40 Gy statt 39,6 Gy), erhielt der andere Patient eine geringfügig zu kleine Dosis (Gesamtdosis 36 Gy statt 39,6 Gy). Die restlichen 86% (n=19) der bestrahlten Rezidivpatienten erhielten die im Studienprotokoll vorgeschriebene Dosis von 39,6 Gy. Zusammenfassend wurden 64% (n=14) der Bestrahlungspläne als protokollkonform bewertet, bei 18% (n=4) der Bestrahlungspläne wurde eine geringe Abweichung festgestellt (eine geringfügige Abweichung des Zielvolumens, zwei geringfügige Abweichungen aufgrund einer zu hohen Strahlendosis und eine geringfügige Abweichung aufgrund einer zu niedrigen Strahlendosis) und bei den restlichen 18% (n=4) ist während des Panelmeetings diesbezüglich keine Beurteilung erfolgt.

Bei insgesamt vier dokumentierten Protokollabweichungen wurden im Nachhinein ein In-field Rezidiv und zwei Feldrandrezidive dokumentiert.

Eine schwere Abweichung in Form von deutlich zu geringen Bestrahlungsdosen (>10% unterhalb des im Bestrahlungsprotokoll festgelegten 39,6 Gy) oder deutlich zu kleinen Zielvolumina wurde bei keinem der Rezidivpatienten beobachtet.

| | Zielvolumen | Dosis | Protokolladhärenz insgesamt |
|---|---|--|------------------------------------|
| Protokollgemäß | 77% (n=17) | 86% (n=19) | 64% (n=14) |
| Abweichung | 5% (n=1) →kaudal zu kurz 100% (n=1) | 14% (n=3) →9% (n=2) zu hoch →5% (n=1) zu niedrig | 18% (n=4) |
| Davon mit In-field/ Feldrandrezidiv: | | 67% (n=2) | 75% (n=3) |
| Keine Beurteilung möglich | 18% (n=4) | - | 18% (n=4) |

Tabelle 13: Referenzstrahlentherapeutische Beurteilung der Bestrahlungsqualität bei Patienten mit Rezidiv (n=22) aus der UNFOLDER 21/14-Studie

Die Analyse weiterer Risikofaktoren für die Entstehung eines Rezidivs wie ein Bulk ≥ 10 cm, das Vorhandensein von B-Symptomatik zum Zeitpunkt des Stagings, ein ECOG-Score ≥ 1 zum Zeitpunkt des Restagings oder ein erhöhtes LDH-Level bei Laboruntersuchungen nach Abschluss der Immunochemotherapie, konnte in der UNFOLDER 21/14-Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Populationen aufdecken.

Allerdings war zu erkennen, dass sich unter den bestrahlten Patienten mit Rezidiv tendenziell mehr Personen mit einem oder mehreren dieser Risikofaktoren befanden als in den übrigen Subpopulationen.

Weitere Einflussfaktoren, die seit geraumer Zeit mit schlechteren Prognosen des DLBCL in Verbindung gebracht werden, wie zum Beispiel abnorme Proteinexpressionsmuster von MYC-, BCL2- und BCL6-Proteinen oder MYC-Translokationen (Horn et al., 2013), wurden in dieser Arbeit nicht untersucht.

| | R-CHOP-21/14+RTh + Rezidiv (n=22) | R-CHOP-21/14 + Rezidiv (n=20) | R-CHOP-21/14 +/- RTh + Rezidiv (n=42)¹ | R-CHOP-21/14 + RTh (n=305)² |
|--|--|--------------------------------------|--|---|
| Bulk ≥ 10 cm zum Zeitpunkt des Stagings | 50% (n=11) | 35% (n=7) | 43% (n=18) | 45% (n=138) |
| B-Symptomatik zum Zeitpunkt des Stagings | 14% (n=3) | 20% (n=4) | 17% (n=7) | 22% (n=68) |
| ECOG-Score nach abgeschlossener Immunochemotherapie ≥ 1 | 41% (n=9) | 30% (n=6) | 36% (n=15) | 32% (n=97) |
| LDH-Serumkonzentration nach abgeschlossener Immunochemotherapie erhöht | 41% (n=9) | 20% (n=4) | 31% (n=13) | 28% (n=84) |

Tabelle 14: Analyse weiterer Risikofaktoren für die Entwicklung eines Rezidivs anhand von Patientencharakteristika aus den Studiendokumenten

¹ davon bestrahlt: n=22

² von 305 Patienten mit Bestrahlungsindikation im Panelmeeting nur 205 ausgewertet, Zahlen wurden durch die Datenbank der IMISE in Leipzig ergänzt; davon mit bekanntem Rezidiv: n=42, davon mit bekanntem Rezidiv nach Bestrahlung: n=22

Zusammenfassend sind im Folgenden die Ergebnisse der Rezidivanalysen im Rahmen dieser Arbeit graphisch dargestellt:

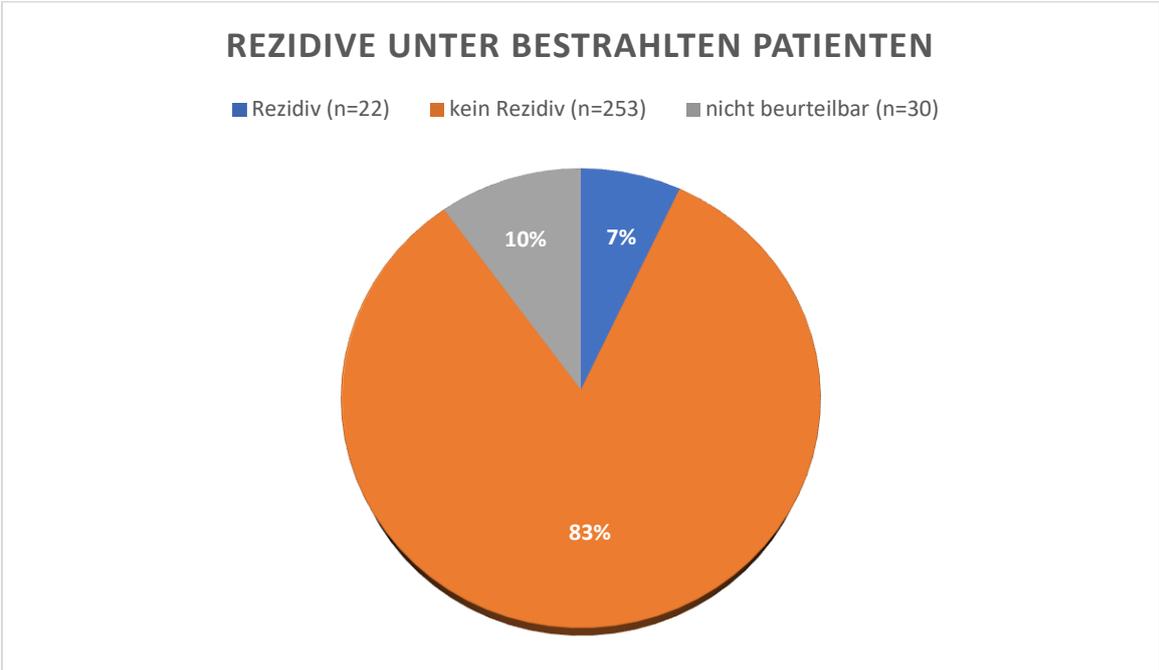


Abbildung 12: Rezidivierung unter n=305 bestrahlten Patienten, ersichtlich aus den Follow-Up

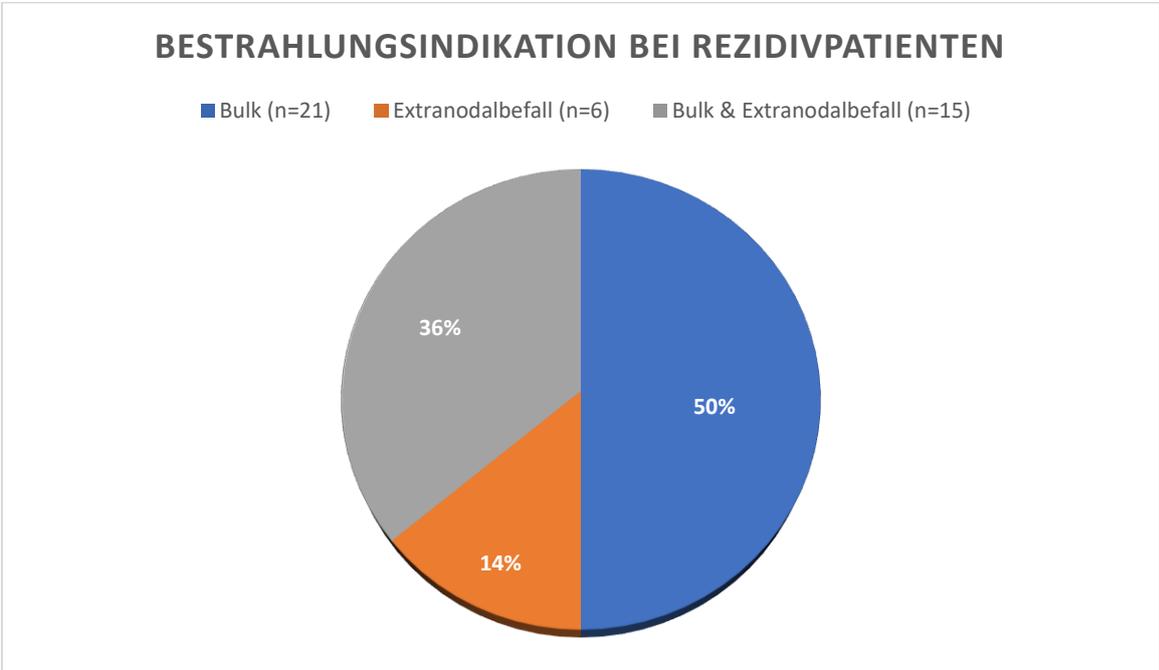


Abbildung 13: Bestrahlungsindikation bei n=22 Rezidivpatienten, ersichtlich aus den Staging-Unterlagen

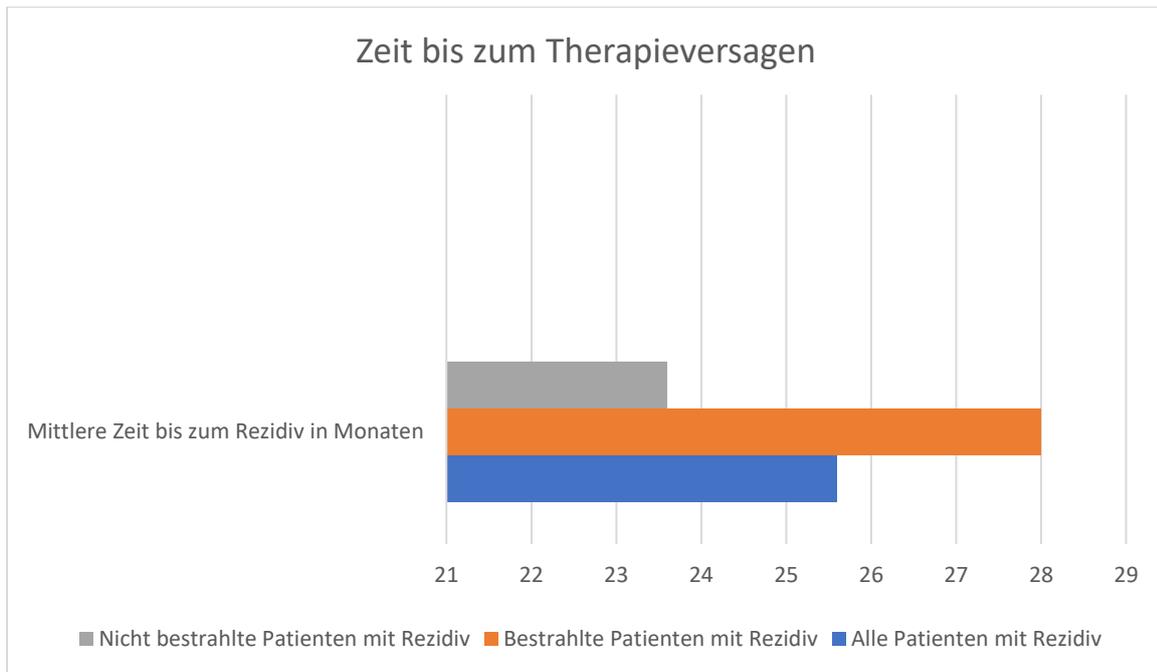


Abbildung 14: Darstellung der mittleren Zeit bis zum Therapieversagen, ersichtlich aus der Datenbank der UNFOLDER-21/14-Studie und den Follow-Up

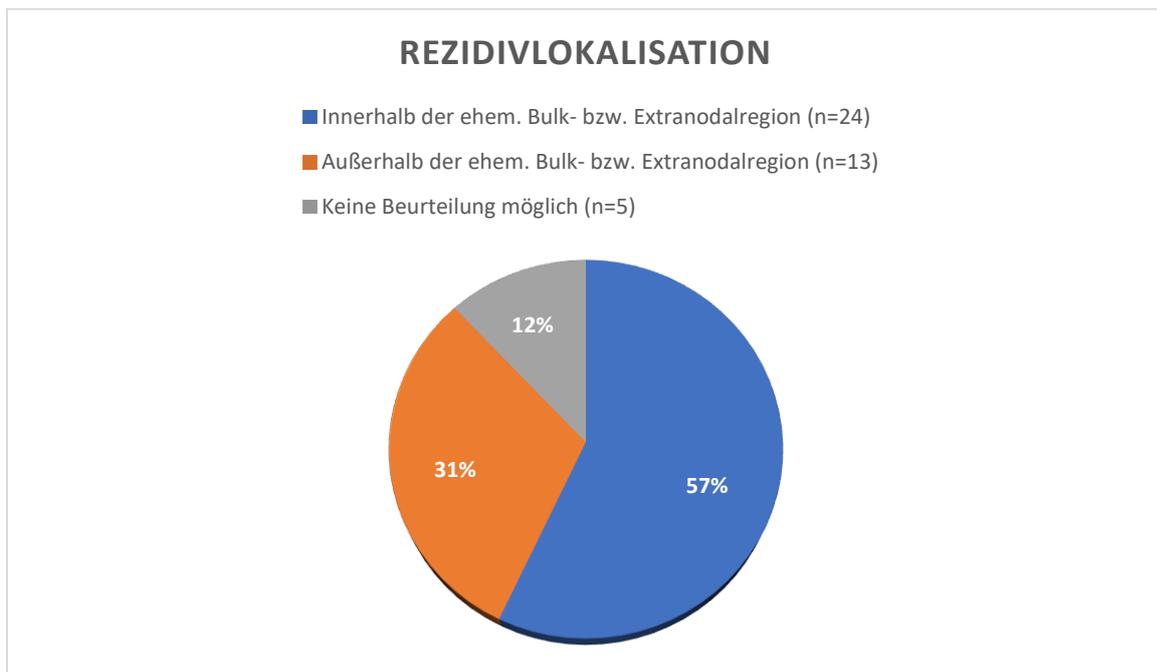


Abbildung 15: Darstellung der Lokalisation der Rezidive, ersichtlich aus den Staging-Unterlagen, Follow-Up und bildgebender Diagnostik

REZIDIVLOKALISATION BESTRAHLTER PATIENTEN

- In-field Rezidiv (n=6)
- In- & Out-field Rezidiv (n=7)
- Out-field Rezidiv (n=8)
- Keine Beurteilung möglich (n=1)

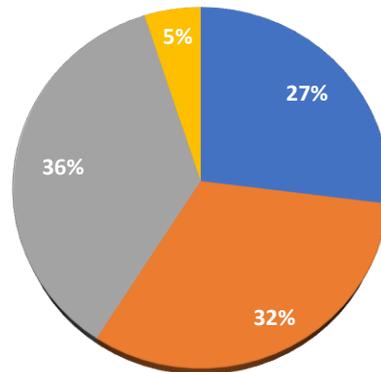


Abbildung 16: Darstellung der Rezidivlokalisierung bestrahlter Patienten, ersichtlich aus den Bestrahlungsplänen und den Follow-Up

PROTOKOLLADHÄRENZ BESTRAHLTER REZIDIVPATIENTEN, KRITERIUM ZIELVOLUMEN

- korrekt (n=17)
- Abweichung (n=1)
- keine Beurteilung möglich (n=4)

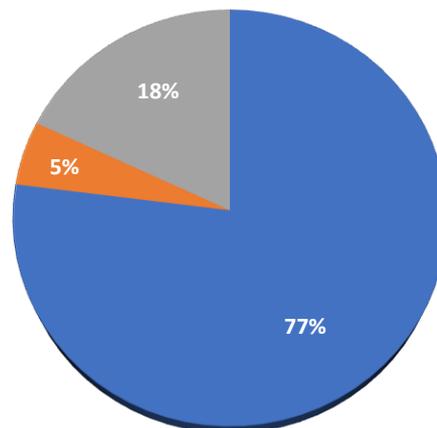


Abbildung 17: Darstellung der Protokolladhärenz bestrahlter Rezidivpatienten in Bezug auf das Zielvolumen, ersichtlich aus den Bestrahlungsplänen und der prätherapeutischen Bildgebung

PROTOKOLLADHÄRENZ BESTRAHLTER REZIDIVPATENTEN, KRITERIUM BESTRAHLUNGSDOSIS

■ korrekt (n=19) ■ Abweichung (n=3)

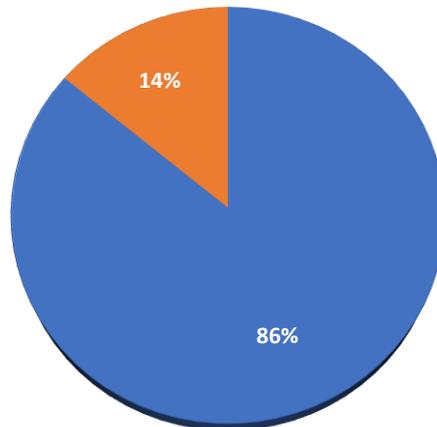


Abbildung 18: Darstellung der Protokolladhärenz bestrahlter Rezidivpatienten in Bezug auf die Bestrahlungsdosis, ersichtlich aus den Bestrahlungsplänen

ZUSAMMENFASSUNG PROTOKOLLADHÄRENZ BESTRAHLTER REZIDIVPATIENTEN

■ protokollkonform (n=14) ■ geringe Abweichung (n=4) ■ keine Beurteilung möglich (n=4)

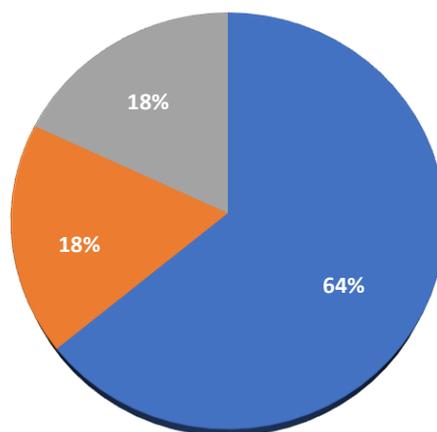


Abbildung 19: Darstellung der zusammenfassenden Protokolladhärenz bestrahlter Rezidivpatienten

4.3.1 Kasuistik Nr. 1

Zur Darstellung der Herangehensweise bei der Ergebnisauswertung dieser Arbeit im Rahmen der Rezidivanalysen innerhalb des Bestrahlungskollektivs soll hier nun beispielhaft ein Patient mit Rezidiv nach Bestrahlung anhand der von dem behandelnden Zentrum eingegangenen Bestrahlungsunterlagen (Bestrahlungsplan hier nur in der gedruckten Version verfügbar) und der Rezidivbildgebung ausgewertet werden.

Der Patient wurde am 03.04.2014 in den Behandlungsarm mit 6xR-CHOP-14 mit zusätzlicher Bestrahlung randomisiert, nachdem bei ihm in den Staging-Untersuchungen ein mesenterialer Bulk mit einer maximalen Ausdehnung von 10 cm diagnostiziert wurde. Der Patient befand sich zum Zeitpunkt der Randomisation in Stadium I der Erkrankung mit einem aalPI von null und zeigte B-Symptomatik.

Im Zeitraum vom 04.04.2014 bis zum 13.06.2014 erhielt der Patient sechs Zyklen einer Immunochemotherapie (R-CHOP) in 14-tägigen Intervallen, welche im Abschlussstaging das Ergebnis einer PR brachte, zeigte folglich also nicht das gewünschte Therapieergebnis einer CR bzw. CRu und wurde daher als Therapieversager gewertet. Dennoch erhielt der Patient anschließend an die abgeschlossene Immunochemotherapie eine konsolidierende Bestrahlung, da dies von dem jeweiligen behandelnden Zentrum als sinnvolle Maßnahme zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle erachtet wurde.

Im Restaging konnte weder eine erhöhte LDH-Serumkonzentration, noch ein ECOG-Score ≥ 1 festgestellt werden.

Es erfolgte die konsolidierende Bestrahlung der ehemaligen Bulkregion mesenterial mit den im Studienprotokoll vorgegebenen 39,6 Gy, appliziert mit einer fraktionierten Tagesdosis von 1,8 Gy im Zeitraum vom 17.07.2014 bis zum 15.08.2014.

Nach einer CT-gestützten inversen dreidimensionalen (3D) -Bestrahlungsplanung wurde der Bulk unter Verwendung eines Linearbeschleunigers mit sechs Megavolt (MV)-Photonen bestrahlt. Hierbei wurde eine IMRT-Technik mit dynamisch modulierten 360°-Rotationsfeldern verwendet. Die Bestrahlung wurde von dem Patienten ohne stärkere Nebenwirkungen toleriert, allerdings traten gelegentlich epigastrische Schmerzen auf. Das Zielvolumenkonzept bestand aus einer modifizierten Involved-field Bestrahlung, welche sich an der initialen Lymphomausdehnung orientierte.

Im August 2017 fand dann die referenzstrahlentherapeutische Beurteilung der Bestrahlungsqualität der im Rahmen der Studie durchgeführten Strahlentherapie am Patienten statt, welche das Ergebnis erbrachte, dass die Zielvolumenerfassung des Bestrahlungsplans korrekt war.

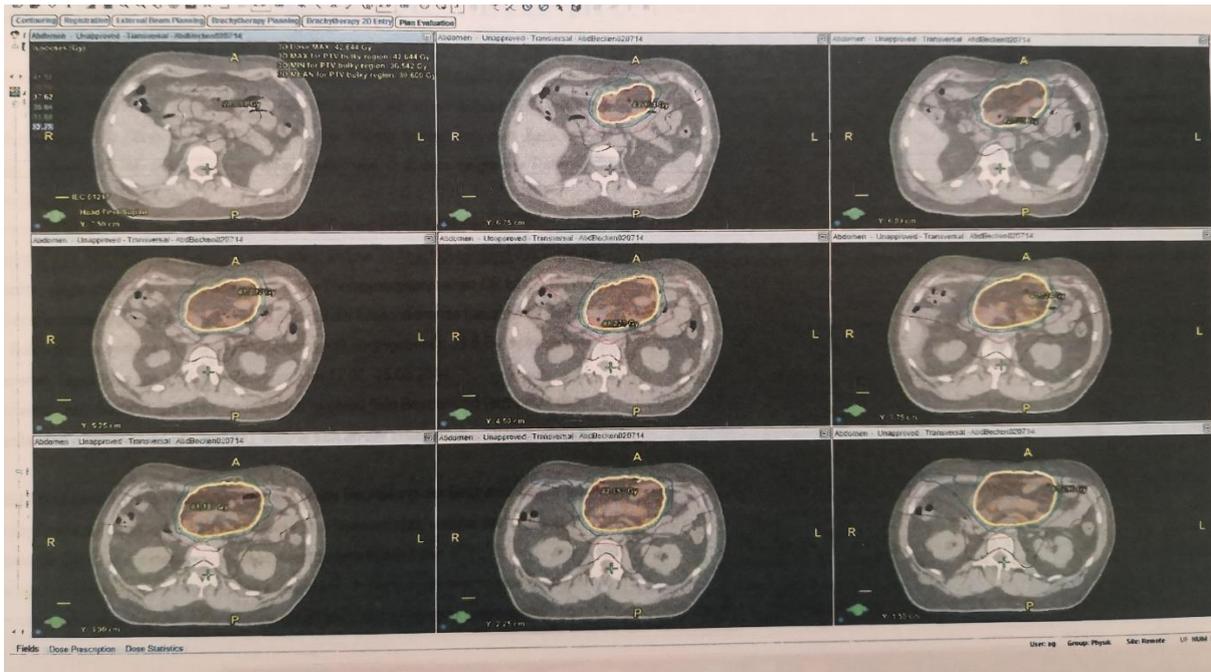


Abbildung 20: Ausschnitt aus der Druckversion des Bestrahlungsplans des Patienten, beurteilt im referenzstrahlentherapeutischen Panelmeeting im August 2017

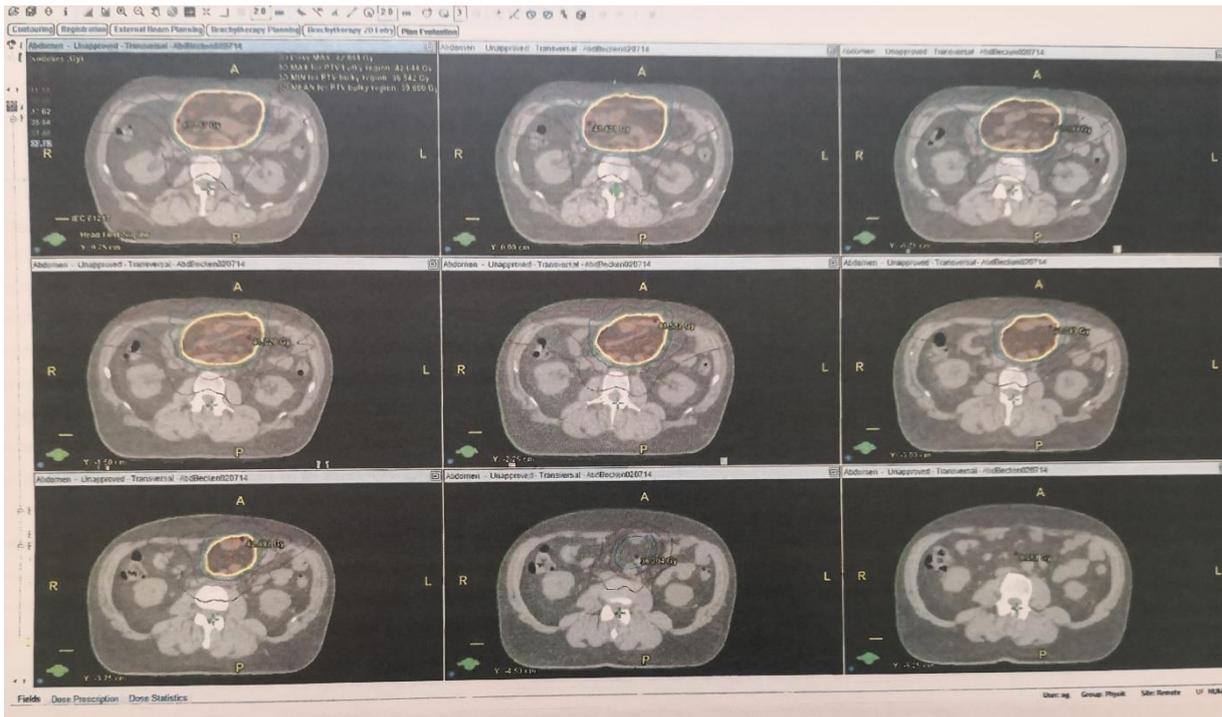


Abbildung 21: Ausschnitt aus der Druckversion des Bestrahlungsplans des Patienten, beurteilt im referenzstrahlentherapeutischen Panelmeeting im August 2017

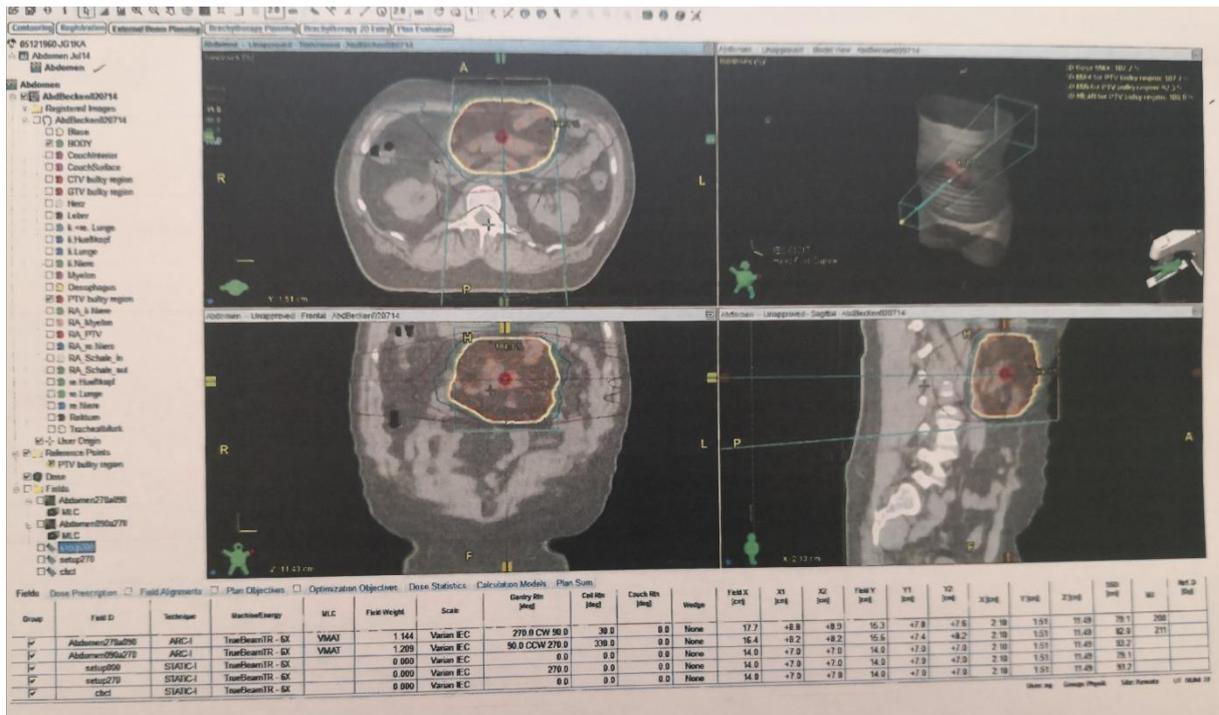


Abbildung 22: Ausschnitt aus der Druckversion des Bestrahlungsplans des Patienten, beurteilt im referenzstrahlentherapeutischen Panelmeeting im August 2017

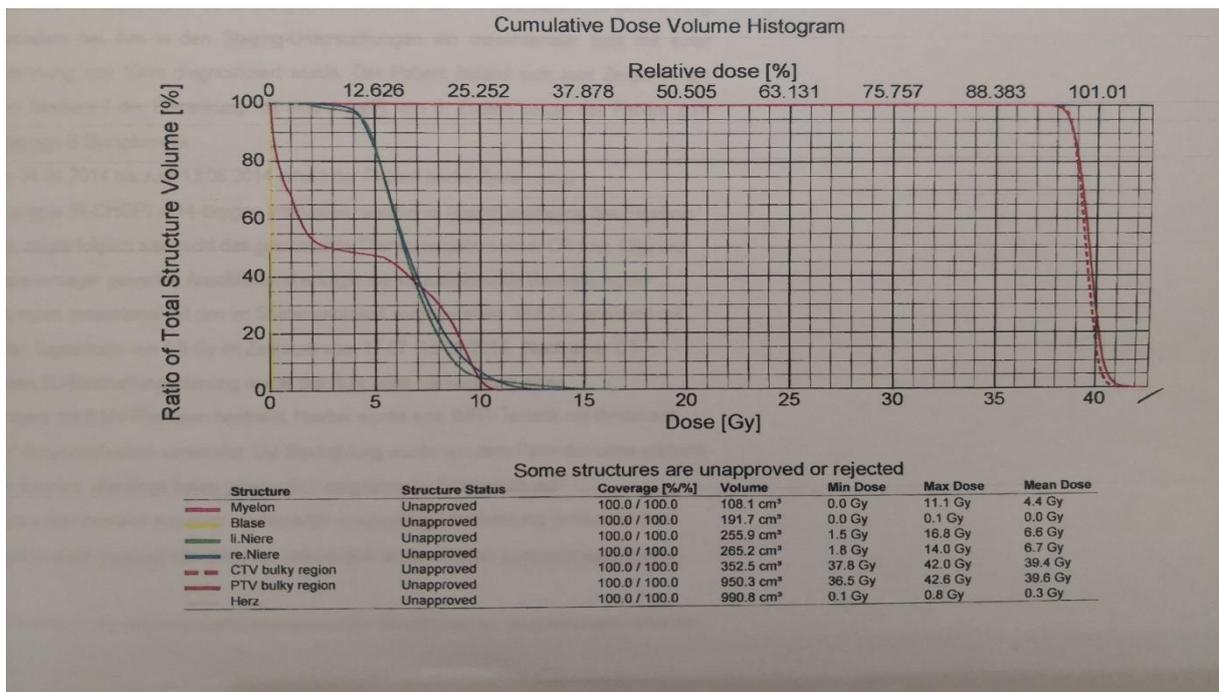


Abbildung 23: Kumulatives Dosis-Volumen-Histogramm aus dem Bestrahlungsplan des Patienten, beurteilt im referenzstrahlentherapeutischen Panelmeeting im August 2017

Bei einer Nachsorgeuntersuchung am 04.12.2015 wurde dann im Bereich der ehemaligen Bulkregion mesenterial, welche auch strahlentherapeutisch behandelt wurde, ein Rezidiv des Lymphoms diagnostiziert. Ebenso wurde neu aufgetretenes Lymphomgewebe unterhalb der zehnten Rippe vorgefunden.

Die Zeit bis zum Therapieversagen und Auftreten des Rezidivs betrug bei dem Patienten 15,9 Monate und lag somit weit unterhalb der mittleren Zeit bis zum Rezidiv der übrigen Patienten, welche im Durchschnitt erst nach 25,9 Monaten den Rückfall erlitten.

Nach Sichtung der Rezidivdiagnostik in Form von CT-Bildern und dem anschließenden Vergleich mit dem Zielvolumen aus den Bestrahlungsplänen und der Bildgebung des Stagings, konnte dies dann als In-field Rezidiv bewertet werden (siehe CT-Staging und CT einer Nachsorgeuntersuchung). Die Beurteilung der Bestrahlungsqualität, welche während des referenzstrahlentherapeutischen Paneltreffens im August 2017 stattgefunden hat, konnte bei diesem Patienten keine wesentlichen Abweichungen vom Studienprotokoll hinsichtlich erfasstem Zielvolumen und verabreichter Dosis festgestellt werden.

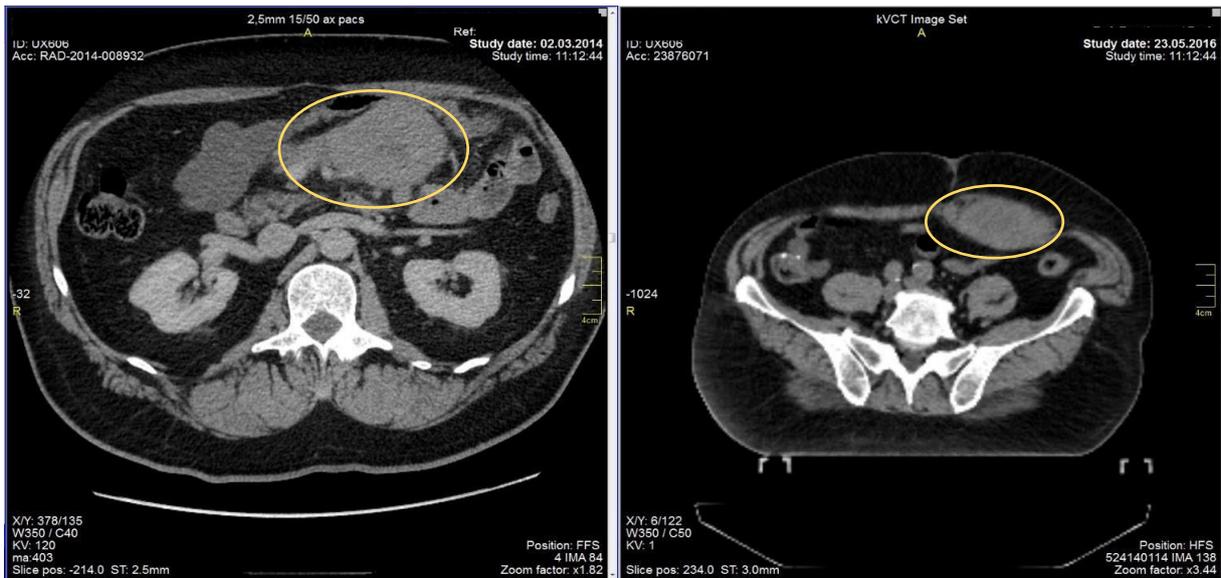


Abbildung 24: CT-Stagig (links) vom 02.03.2014 und CT im Rahmen eines Follow-Up vom 23.05.2016

4.3.2 Kasuistik Nr. 2

Bei dem zweiten exemplarisch vorgestellten Fall handelt es sich um eine zum Zeitpunkt der Randomisation in Stadium I der Erkrankung befindliche Patientin mit einem aalPI von eins. Aufgrund eines sich inguinal femoral links befindlichen extranodalen Bulk, welcher bis subkutan reichte und eine maximale Ausdehnung von 15 cm aufwies, wurde die Patientin am 25.09.2007 in den Behandlungsarm 6xR-CHOP-14 mit anschließender konsolidierender Radiatio randomisiert. Zu diesem Zeitpunkt konnte bei der Patientin keine B-Symptomatik nachgewiesen werden.

Im Zeitraum vom 28.09.2007 bis zum 07.12.2007 erhielt die Patientin insgesamt sechs Zyklen einer Immunochemotherapie mit R-CHOP in 14-tägigen Intervallen, an welche sich, im Falle des Erreichens einer CR oder CRu, die konsolidierende Bestrahlung der initialen Tumorregion entsprechend der prätherapeutischen Bildgebung anschließen sollte.

Die Patientin befand sich nach Abschluss der Immunochemotherapie in einem guten Allgemeinzustand mit einem ECOG von null, allerdings konnten im Restaging erhöhte LDH-Werte nachgewiesen werden.

Bei der referenzstrahlentherapeutischen Beurteilung der diagnostischen Bildgebung wurde gemäß dem Studienprotokoll im fachspezifischen Konsens nach Abschluss der Chemotherapie die Indikation zur Radiatio des Bulk bzw. Extranodalbefalls links inguinal femoral bis subkutan mit einer Gesamtreferenzdosis von 39,6 Gy à 1,8 Gy, appliziert fünfmal pro Woche, gestellt.

Infolge dessen wurde die Patientin im Zeitraum vom 09.01.2008 bis zum 01.02.2008 mit einer 3D-konformalen Involved-site Technik mit sechs MV Photonen bestrahlt, erhielt allerdings entgegen der referenzstrahlentherapeutischen Empfehlung insgesamt nur eine Gesamtreferenzdosis von 36 Gy à 2 Gy Einzelreferenzdosis in insgesamt 18 Fraktionen, was im referenzstrahlentherapeutischen Panelmeeting nach Studienende als geringe Abweichung vom Studienprotokoll gewertet wurde. Eine Abweichung des Zielvolumens konnte den Bestrahlungsplänen nicht entnommen werden.

Die Bestrahlung wurde von der Patientin ohne höhergradige radiogene Nebenwirkungen gut vertragen.

Zusammenfassend wurde die Radiatio der Patientin aufgrund der zu geringen Bestrahlungsdosis und der abweichenden Fraktionierung als geringgradige Abweichung vom Studienprotokoll gewertet.

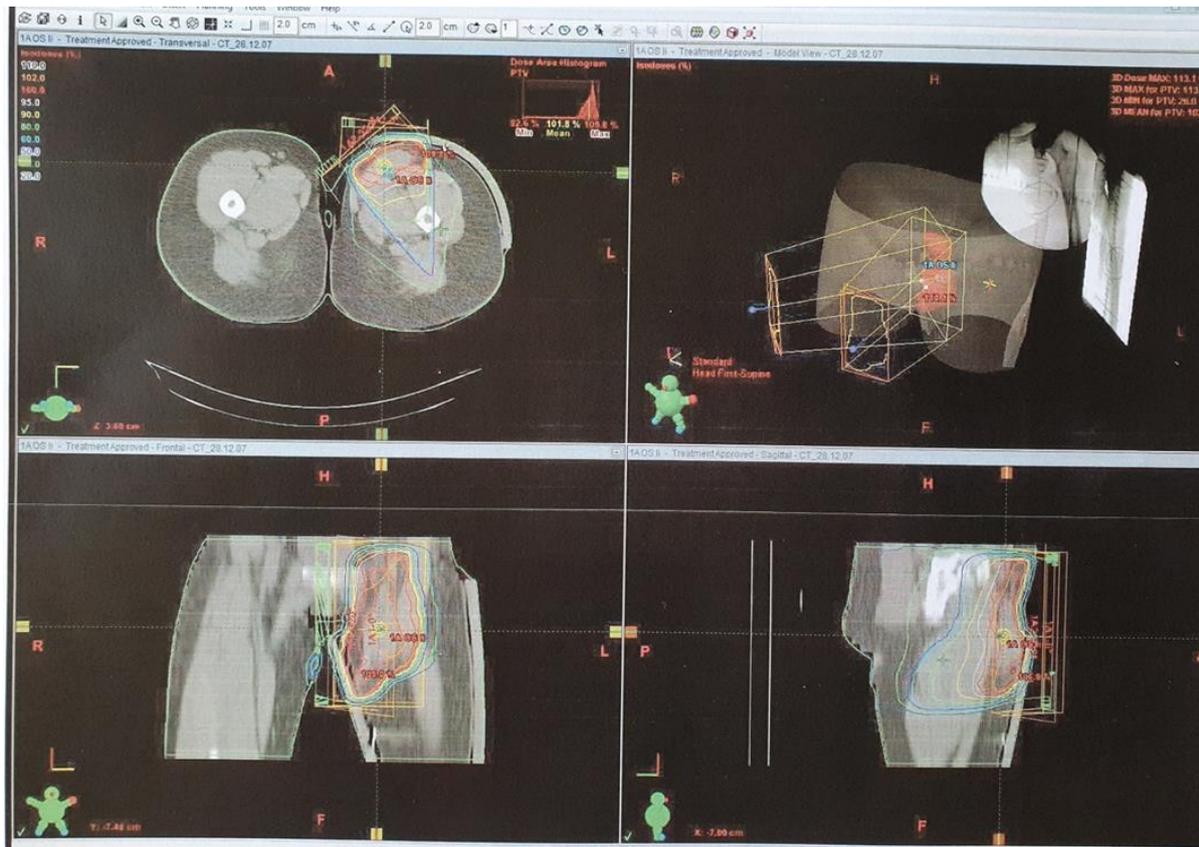


Abbildung 25: Ausschnitt aus der Druckversion des Bestrahlungsplans der Patientin, beurteilt im referenzstrahlentherapeutischen Panelmeeting im August 2017

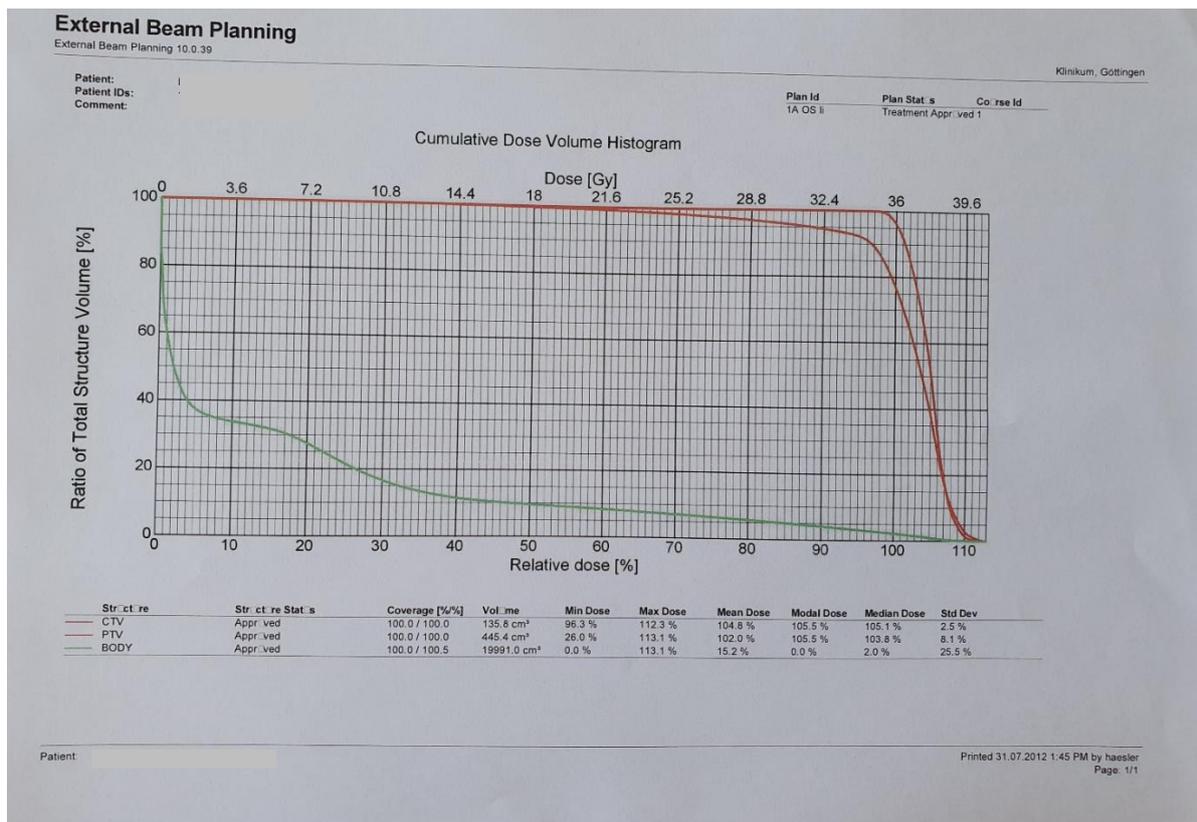


Abbildung 26: Kumulatives Dosis-Volumen-Histogramm aus dem Bestrahlungsplan der Patientin, beurteilt im referenzstrahlentherapeutischen Panelmeeting im August 2017

Am 14.08.2008 wurde im Rahmen einer Nachsorgeuntersuchung ein Rezidiv im Bereich der ursprünglichen Bulkregion nachgewiesen, welches nach dem Vergleich des bestrahlten Zielvolumens und des Staging-CT mit den CT-Bildern des Rezidivs als „In-field“-Rezidiv gewertet wurde.

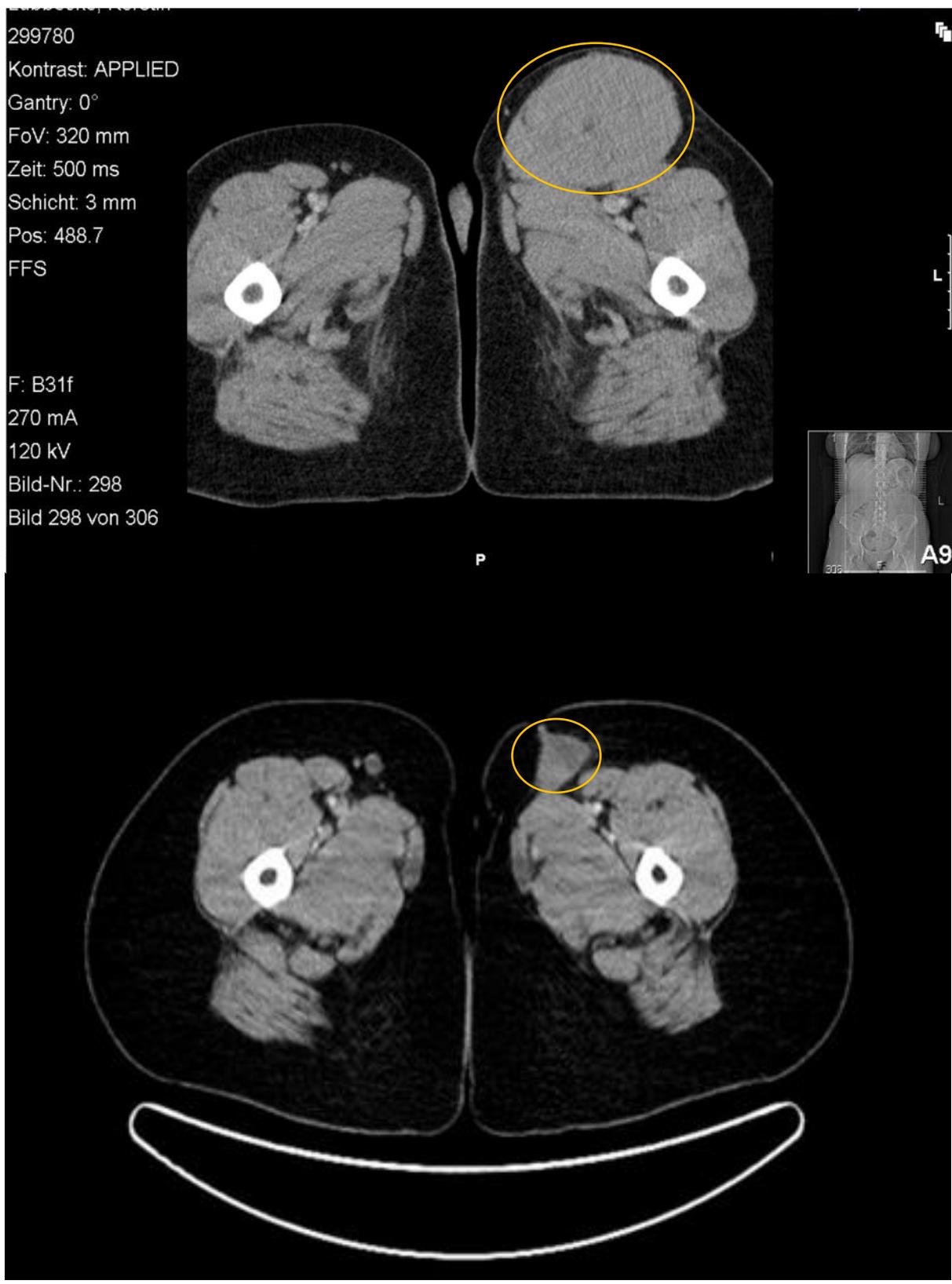


Abbildung 27: CT-Staging (oben) vom 24.07.2007 und CT aus einem Follow-Up (unten) vom 14.08.2008

5. Diskussion

Mit multimodalen Therapiekonzepten lassen sich für hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome mittlerweile Heilungsraten von über 90% erreichen (Ketterer et al., 2013), sodass das Ziel künftiger Studien vorrangig in der Steigerung der Therapieeffektivität bei gleichzeitiger Minimierung therapiebedingter Nebenwirkungen und Spätfolgen liegen wird.

Um die Effektivität einer Therapie zu steigern und die damit verbundenen Nebenwirkungen möglichst gering zu halten, ist es essenziell, einen hohen Qualitätsstandard der Behandlung vorzugeben und umzusetzen.

Ein weiteres Ziel künftiger klinischer Studien über diffus großzellige B-Zell-Lymphome besteht in der Identifizierung von Risikofaktoren für ein Therapieversagen und der Entwicklung eines Rezidivs, sowie der Optimierung der Rezidivtherapien.

Um dieser Thematik auf den Grund zu gehen, ist es von Nöten, potenzielle Risikofaktoren für das Auftreten von Rezidiven zu ermitteln, sowie mögliche methodische Fehler und Verfahrensfehler der Lymphomtherapie mit den aufgetretenen Rezidiven in Kontext zu bringen. Durch die Identifizierung, Dokumentation und Analyse von Protokollabweichungen lässt sich deren Einfluss auf die Therapieergebnisse und Rezidivraten untersuchen.

In der Bemühung, Behandlungsmethoden stetig weiterzuentwickeln und zu optimieren, um den Probanden so die bestmögliche Therapie zu ermöglichen, ist es notwendig, die Relevanz etablierter Methoden gegebenenfalls zu hinterfragen und die Ergebnisse von Fall- und Kontrollgruppen miteinander zu vergleichen.

So kann evaluiert werden, ob angewandte Therapiemethoden für die betroffene Patientenpopulation von Vorteil sind, ob Optimierungsversuche zu besseren Therapieergebnissen führen und wo weiterhin Potential für Verbesserungen steckt.

Vor diesem Hintergrund wurde die vorliegende Dissertation konzipiert.

Es wurde zunächst evaluiert, wie die Qualität der Strahlentherapie bei Patienten mit Bulk- und/oder extranodalen Befällen ihres diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms gemessen an der Protokolladhärenz des Studienprotokolls ausfiel und in wieweit diese mit der Häufigkeit aufgetretener Rezidive korreliert.

Des Weiteren sollte eine Rezidivanalyse sowohl in der bestrahlten Patientenkohorte als auch in der Patientenkohorte mit Bestrahlungsindikation ohne anschließende Bestrahlung eruieren, welche Ursachen für den Rückfall in beiden Populationen erkennbar sind, ob die Strahlentherapie und deren Qualität hierbei eine Rolle spielt und ob sich die Rezidivrate bestrahlter Patienten von der nicht bestrahlter Patienten unterscheidet.

In diesem Kontext wurden vor allem Rezidive am Feldrand oder innerhalb des ehemaligen Bestrahlungsfeldes mit der vorangegangenen Strahlentherapie in Verbindung gebracht und kritisch analysiert.

5.1 Qualitätsbeurteilung der Strahlentherapie

Ziel der strahlentherapeutischen Qualitätsanalysen im Rahmen der UNFOLDER 21/14-Studie war es, die bewerteten Bestrahlungspläne hinsichtlich ihrer Protokolladhärenz zu untersuchen und zu erörtern, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Variablen „Protokollabweichung“ und „gesteigertes Rezidivrisiko“ besteht.

Auf der Suche nach aktueller Fachliteratur zu diesem Themenkomplex fiel schnell auf, dass die Liste der Veröffentlichungen sehr kurz ist und bislang keine strahlentherapeutischen Qualitätsanalysen bei Patienten mit DLBCL publiziert wurden.

Lediglich bei Patienten mit Hodgkin-Lymphomen wurden im Rahmen klinischer Studien umfangreiche Qualitätsanalysen durchgeführt.

So konnte beispielsweise Kriz et al. durch retrospektive Analysen der Qualität strahlentherapeutischer Behandlungen im Rahmen von Therapieoptimierungsstudien der German Hodgkin Study Group (GHSg) zu Hodgkin Lymphomen feststellen, dass z.T. erhebliche Abweichungen zwischen der lokalen Beurteilung der prätherapeutischen Bildgebung des jeweiligen behandelnden Zentrums und den referenzstrahlentherapeutischen Begutachtungen zu demselben Patienten bestanden (Kriz et al., 2012). Diese Diskrepanz in der Bildgebungsbewertung im Rahmen der Bestrahlungsplanung führte nicht selten zu einer Änderung des Krankheitsstadiums, der Umstellung auf ein anderes Studienprotokoll oder der Änderung der Bestrahlungsvolumina.

Während in klinischen Studien GHSg schon seit 1978 über 11.000 Patienten aus allen Studiengenerationen kontinuierlich Qualitätssicherungsprogrammen (QSP) zugeführt werden, um Protokollabweichungen sowie deren Auswirkungen zu analysieren, fehlen ähnliche Maßnahmen im Rahmen klinischer Studien zu Non-Hodgkin-Lymphomen der DSHNHL (Müller and Eich, 2005).

Durch retrospektive Qualitätsanalysen von verabreichten Bestrahlungsdosen, angewandten Bestrahlungstechniken, bestrahlten Zielvolumina und dem Verhältnis von Bestrahlungszeit zu Bestrahlungsdosis, wurde die Qualität der Strahlenbehandlung im Rahmen der Hodgkin-Studien kontinuierlich verbessert. Außerdem wurden nach Studienende aufgetretene Rezidive genauestens dokumentiert und hinsichtlich eines möglichen Zusammenhangs zu einem vom Studienprotokoll abweichendem Therapieplan untersucht.

Äquivalente Maßnahmen zur Qualitätsanalyse im Rahmen einer klinischen Studie zu Non-Hodgkin-Lymphomen wurden erstmals in der hier vorliegenden Arbeit durchgeführt. Die Notwendigkeit für die Einführung eines Qualitätsmanagements und von Qualitätssicherungsprogrammen hängt maßgeblich von dem Einfluss etwaiger Protokollabweichungen auf das Patientenwohl ab.

Nur durch eine fortwährende Identifizierung, Meldung und Analyse solcher Protokollabweichungen kann geklärt werden, ob und bis zu welchem Maße diese geduldet werden können.

Je schwerwiegender dabei die Abweichung vom Studienprotokoll, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit eines Einflusses auf den Probanden und die Qualität erhobener Studiendaten (Ghooi et al., 2016). Hierin liegt auch das Unterscheidungsmerkmal zwischen geringfügigen und schweren Abweichungen vom Studienprotokoll: Während geringe Protokollabweichungen keinen bis nur schwachen Einfluss auf das Patientenwohl und die Qualität der erhobenen Daten hat, kann es bei schweren Abweichungen bis hin zu massiven, lebensbedrohlichen Auswirkungen auf die Probanden kommen.

Stützend auf diese Erkenntnisse, gingen wir daher zu Beginn unserer Analysen davon aus, dass auch strahlentherapeutische Protokollabweichungen abhängig von deren Schwere, einen Einfluss auf die Therapieergebnisse der Patienten der UNFOLDER 21/14-Studie haben müssten.

Die Maßnahmen zur Qualitätssicherung im Rahmen der UNFOLDER 21/14-Studie bestanden aus der Beurteilung der prätherapeutischen Bildung, Erteilung von Empfehlungen zur strahlentherapeutischen Therapieplanung, Sichtung und Auswertung der anschließend ausgearbeiteten Bestrahlungspläne, einer retrospektiven Untersuchung der Protokolladhärenz und der Analyse von Protokollverstößen, ebenso wie deren Auswirkung auf die Therapieergebnisse und eine mögliche Rezidivierung der Erkrankung.

Im August 2017 fand im Rahmen eines Paneltreffens eine referenzstrahlentherapeutische Qualitätsanalyse von 205 eingegangenen Bestrahlungsplänen statt.

Trotz eines Anschreibens seitens der Studienzentrale der DSHNHL in Homburg und mehrmaliger Nachfragen, konnten die übrigen 100 Bestrahlungspläne nicht oder nur teilweise beurteilt werden, was zu einer Dezimierung des analysierbaren Patientenguts geführt hat. Um zukünftig repräsentative Ergebnisse zu erzielen, wäre daher eine bessere Zusammenarbeit zwischen den lokalen radioonkologischen Zentren und der Referenzstrahlentherapie wünschenswert.

Mit dokumentierten Protokollabweichungen von 26% (n=54/205) der Patienten im ausgewerteten Bestrahlungskollektiv bzw. 18% (n=54/305) im gesamten Bestrahlungskollektiv und von 18% (n=4) der bestrahlten Rezidivpatienten lag der Anteil nicht protokollkonform bestrahlter Patienten aus der UNFOLDER 21/14-Studie deutlich

unter den 47% dokumentierten Protokollabweichungen der GHSG im Rahmen der HD 10- und HD 11-Studien (Kriz et al., 2012).

Bei nicht beurteilbaren Patienten mit Rezidiv aus dem Bestrahlungskollektiv (18%; n=4) kann man entsprechend dem Trend des ausgewerteten Patientenkollektivs (welche größtenteils keine Abweichungen vom Studienprotokoll aufwiesen) mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgehen, dass die Mehrheit dieser Patienten protokollgerecht therapiert wurden und daher der Anteil protokolladhärenter Bestrahlungspläne insgesamt höher ist als im gesamten ausgewerteten Bestrahlungskollektiv.

Anhand der Beurteilung der Rezidivlokalisierung und Protokolladhärenz bestrahlter Patienten konnte festgestellt werden, dass kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Abweichungen vom Studienprotokoll in der Strahlentherapie und einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines Rezidivs besteht, dass die Rezidive strahlentherapeutisch nicht korrekt behandelte Patienten aber mit hoher Wahrscheinlichkeit im oder am Rand des ehemaligen Bestrahlungsfeldes entstehen.

Aufgrund der geringen Fallzahlen können diese Zusammenhänge allerdings nicht als signifikant gewertet werden.

Bei nicht protokollkonform bestrahlten Patienten (n=54) entwickelten nur ein geringer Prozentsatz (7%; n=4) ein Rezidiv.

Von den festgestellten Protokollabweichungen im Rahmen der Qualitätsanalysen der UNFOLDER 21/14-Studie stellten sich 72% (n=39) als geringfügig und nur 28% (n=15) als schwerwiegend heraus.

Insgesamt betrachtet, kann die Bestrahlungsqualität der UNFOLDER 21/14-Studie als sehr gut bewertet werden, was auch den vor Therapiebeginn durchgeführten strahlentherapeutischen Referenzbeurteilungen der Staging-Bildgebung von 254 Patienten aus den Bestrahlungsarmen sowie der Aussprache von Empfehlungen zur Therapieplanung geschuldet ist.

Die referenzstrahlentherapeutische Begutachtung war zusammenfassend daher sowohl sinnvoll als auch erfolgreich.

Welche Folgen schwerwiegende Abweichungen vom Bestrahlungsplan haben können, zeigen Ergebnisse einer retrospektiven Analyse aus der HD-4 Studie der GHSG. Diese konnten belegen, dass sich eine mangelnde Protokolladhärenz ungünstig auf die Prognose betroffener Patienten auswirkt und mit einem signifikant verringerten RFS einhergeht:

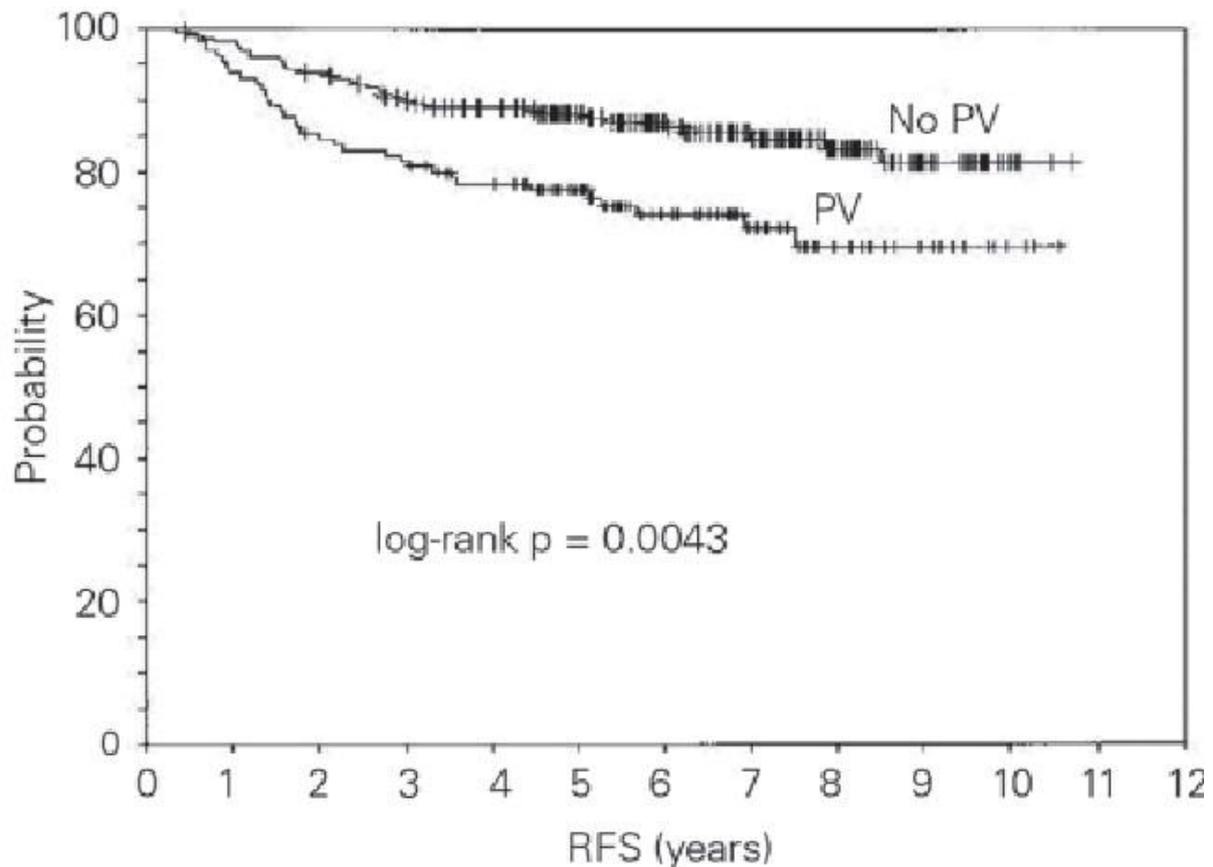


Abbildung 28: RFS bei schwerwiegenden strahlentherapeutischen Protokollverletzungen (PV) und bei keinen Protokollverletzungen (No PV) von Patienten aus der zweiten Studiengeneration (HD-4 Studie) der GHSG (Müller and Eich, 2005).

Die Ergebnisse von großen, retrospektiven Analyse von über 11.000 im Rahmen von Therapieoptimierungsstudien der GHSG strahlentherapeutisch behandelten Patienten gehen mit der Annahme von Ghooi et al. konform, indem sie aufzeigen, dass schwerwiegende Protokollabweichungen mit eindrücklichen Nachteilen für betroffene Patienten in Form eines signifikant schlechteren Rezidiv-freien Überlebens einhergehen ((Müller and Eich, 2005); (Ghooi et al., 2016)).

Da insgesamt nur bei einem geringen Anteil der Rezidivpatienten aus der UNFOLDER 21/14-Studie strahlentherapeutische Protokollabweichungen nachgewiesen wurden (n=4) und bestrahlte Patienten mit schwerwiegenden Protokollverstößen (n=15) kein Rezidiv entwickelten, kann über einen Zusammenhang zwischen Protokollverstößen und einem

verringerten RFS, wie er sich bei Patienten mit Hodgkin Lymphomen darstellt, bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen durch die Ergebnisse unserer Studie keine eindeutige Aussage getroffen werden.

Bis dato gibt es keine anderen vergleichbaren Ergebnisse zu den Auswirkungen strahlentherapeutischer Protokollabweichungen auf das Rezidiv-freie Überleben bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen und auch durch die Erkenntnisse unserer Qualitätsanalysen konnte die Hypothese von Müller und Eich nicht untermauert werden. Dies liegt zum einen an der geringen Anzahl von schweren strahlentherapeutischen Protokollabweichungen in unserer Studie, welche kein Rezidiv zur Folge hatten und zum anderen an der Geringfügigkeit der Protokollverstöße bestrahlter Rezidivpatienten. Stattdessen müssen wir die Nullhypothese annehmen, da unsere Analysen keinen sicheren Zusammenhang zwischen strahlentherapeutischen Protokollabweichungen und signifikant schlechteren Therapieergebnissen aufdecken konnten.

Da unsere Ergebnisse auf den Auswertungen sehr geringer Fallzahlen beruhen, sollte ähnlich den Untersuchungen der GHSG, retrospektive Analysen von strahlentherapeutisch behandelten Patienten aus früheren Studien der DSHNHL durchgeführt werden, um anhand repräsentativer Fallzahlen einen möglichen Zusammenhang zwischen strahlentherapeutischen Protokollabweichungen und schlechteren Therapieergebnissen aufzudecken.

Zugleich sollten Maßnahmen zur strahlentherapeutischen Qualitätssicherung, wie sie im Rahmen der UNFOLDER 21/14-Studie erfolgreich durchgeführt wurden, auch in künftigen Studien der DSHNHL vollzogen werden, da hierdurch effizient die Zahl der Protokollverstöße geringgehalten werden kann.

Durch den fehlenden Nachweis, dass sich eine Abweichung von der Bestrahlungsdosis und dem geplanten Zielvolumen nachteilig auf die Therapieergebnisse betroffener Patienten auswirkt, besteht zudem die Möglichkeit, eine Deeskalation der Strahlentherapie zu erproben (geringere Dosen von <39,6 Gy und/oder kleinere Zielvolumina (INRT)). Dies könnte zur Schonung von gesundem Gewebe und zur Minimierung therapiebedingter Nebenwirkungen unter gleichzeitigem Erhalt der Therapieeffizienz bei gleichbleibend geringen Rezidivraten beitragen.

Beispielsweise konnte Lowry et al. trotz einer insgesamt sehr heterogenen Patientenpopulation zeigen, dass geringere Strahlendosen von 30 Gy zu keinem Wirkungsverlust bei Patienten mit einem aggressiven Non-Hodgkin-Lymphom im Vergleich zu früheren Standarddosen von 40 bis 45 Gy führen (Lowry et al., 2011).

Auch Rübe et al. konnte im Rahmen der NHL B-94-Studie der DSHNHL zeigen, dass eine Strahlendosis von 36 Gy ausreicht, um den prognostisch ungünstigen Einfluss eines Tumor-Bulk auf das RFS zu dezimieren (Rübe et al., 2001).

Durch die Entwicklung neuer und gewebeschonender Bestrahlungstechniken kann das Zielvolumen mittlerweile auf ein Minimum beschränkt werden, indem nur noch initial befallene Lymphknoten erfasst werden (INRT; (Girinsky et al., 2006)).

Wie bei jeder Bestrahlungsplanung ist eine präzise prätherapeutische Bildgebung, bestenfalls in Form eines PET-CT Voraussetzung, um befallene Lymphknoten zu detektieren. Hierdurch kann die Schädigung gesunden Gewebes reduziert und so das Risiko für Spätfolgen wie toxische Organschäden oder Zweitmalignome verringert werden (Mulvihill et al., 2014) ohne gleichzeitig die Wahrscheinlichkeit für Feldrandrezidive oder schlechtere Therapieergebnisse aufgrund kleinerer Bestrahlungsvolumina zu erhöhen (Campbell et al., 2012).

Da bis dato keine Therapieleitlinien zur Behandlung von (hochmalignen) Non-Hodgkin-Lymphomen existieren, liegen keine Empfehlungen für die optimale Strahlendosis oder die Zielvolumenerfassung vor.

Basierend auf unseren Erkenntnissen sollte daher in künftigen klinischen Studien eine Therapieoptimierung durch eine Dosisreduktion (z.B. 30 Gy vs. 40 Gy) sowie eine Zielvolumenanpassung bei Patienten mit einem aggressiven CD20⁺-B-Zell-Lymphom im Alter von 18 bis 60 Jahren und aalPI von null mit großen Tumormassen oder eins erprobt werden.

5.2 Rezidivanalyse innerhalb des Bestrahlungskollektivs

Es existieren unzählige potenzielle Einflussfaktoren für ein Therapieversagen und die Entwicklung eines Rezidivs, mit den Untersuchungen der Protokollabweichungen und Rezidivanalysen im Rahmen dieser Arbeit konnte die Strahlentherapie sowie deren Qualität allerdings nicht als Risikofaktor hierfür identifiziert werden.

Von 467 Patienten mit Bestrahlungsindikation, wurden bei 403 Patienten Nachsorgeuntersuchungen durchgeführt und dokumentiert.

Hiervon erlitten 42 Patienten nach Abschluss ihrer Therapie innerhalb der UNFOLDER 21/14-Studie ein Rezidiv. Dies entspricht 9% aller Patienten mit Bestrahlungsindikation (n=467), unter den bestrahlten Patienten ergibt sich dadurch eine Rezidivrate von 7% (n=22), unter den nicht bestrahlten Rezidivpatienten beträgt diese hingegen 12% (n=20).

Würde man allein die Rezidive bei beurteilbaren Patienten mit Bestrahlungsindikation und vorhandenen Follow-Up betrachten (n=403), so ergäben sich für nicht bestrahlte Patienten

mit 16% (n=20/128) sogar doppelt so hohe Rezidivraten wie bei den bestrahlten Patienten mit 8% (n=22/275).

Vergleichbare Studien dokumentieren Rückfallraten von 10-20% für Patienten in begrenzten Krankheitsstadien ihres diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms, unabhängig davon, ob die Patienten mit einer verkürzten Immunochemotherapie mit R-CHOP und anschließender Involved-field Strahlentherapie oder einer alleinigen Immunochemotherapie mit sechs bis acht Zyklen R-CHOP behandelt wurden (Nijland et al., 2017).

Im Vergleich zu den im Rahmen dieser Arbeit ausgewerteten Studienpatienten, wiesen die untersuchten Patienten bei Nijland et al. allerdings nur extranodale Befälle auf und befanden sich in Stadium I der Erkrankung.

Trotz der beträchtlichen Anzahl von 64 Patienten, welche aufgrund fehlender Nachsorgeuntersuchungen nicht in unsere Rezidivanalysen mit einfließen konnten, kann man anhand der höheren Rezidivrate bei nicht bestrahlten Patienten (welche sich im auswertbaren Patientenkollektiv sogar als doppelt so hoch herausstellte) darauf schließen, dass die Strahlentherapie im Rahmen der UNFOLDER 21/14-Studie einen messbaren Einfluss auf die lokale Tumorkontrolle hatte.

Die Erkenntnisse aus unseren Rezidivanalysen stehen im Einklang zu den Ergebnissen einer anderen klinischen Studie von Chung et al. (Chung et al., 2019).

In dieser Arbeit wurden die Therapieergebnisse von 404 Patienten mit einem DLBCL im Stadium I bis II, welche zuvor entweder sechs bis acht Zyklen einer Immunochemotherapie mit R-CHOP allein oder in Kombination mit einer anschließenden Strahlentherapie behandelt wurden, miteinander verglichen.

Die Beobachtungen dieser Arbeit zeigten, dass sich die Ergebnisse der untersuchten Patientenpopulationen nach einem medianen Follow-Up von 42 Monaten bezüglich RFS und OS zwar nicht signifikant voneinander unterschieden, allerdings wurden auch hier höhere RFS-Raten unter den bestrahlten Patienten im Vergleich zu nicht bestrahlten Patienten beobachtet (86.7% vs. 93.0%). Zudem konnte in anschließenden multivariaten Analysen kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer konsolidierenden Bestrahlung und einem verkürzten RFS nachgewiesen werden.

Interessant ist auch, dass im Rahmen der UNFOLDER 21/14-Studie 29% (n=12) aller Rezidivpatienten bzw. 27% (n=6) der bestrahlten Rezidivpatienten einen Rückfall in einer primär befallenen nodalen Lokalisation erlitten, welcher aufgrund der maximalen Größenausdehnung bei Diagnose nicht als Bulk gewertet wurde (<7,5 cm) und daher auch keine Bestrahlungsindikation darstellte.

Diese Beobachtung könnte zum Anlass genommen werden, eine Ausweitung des Bestrahlungsfeldes auf die ursprünglich befallenen Regionen zu erproben oder die Kriterien für die Bestrahlungsindikation zu überarbeiten.

Die Analyse verschiedener potenzieller Einflussfaktoren auf die Entstehung eines Rezidivs im Rahmen dieser Arbeit erbrachte keine signifikanten Ergebnisse, allerdings war der Anteil jener Rezidivpatienten, welche einen oder mehrere Risikofaktoren aufwiesen, die mit der Entstehung eines Rezidivs in Verbindung gebracht werden, tendenziell höher als in dem gesamten ausgewerteten Patientenkollektiv.

Ein Bulk konnte in dieser Arbeit im Gegensatz zu anderen Studien (Chung et al., 2019) nicht als Einflussfaktor auf einen Rückfall identifiziert werden, da die Mehrheit der ausgewerteten Patienten (n=205) mit diesem Merkmal (n=150) kein Rezidiv entwickelten (76%, n=114/150) und der Anteil der Patienten mit Bulk bei dem Vergleich der einzelnen Subpopulationen im Rahmen der Rezidivanalyse keine signifikanten Unterschiede aufzeigte (50% in R-CHOP-21/14+RTh+ Rezidiv; 50% in R-CHOP-21/14 + Rezidiv; 50% in R-CHOP-21/14 +/- RTh + Rezidiv).

Die Ergebnisse anderer klinischer Studien zu Mustern bei der Entstehung von Rezidiven bei bestrahlten Patienten mit einem DLBCL bestätigten hingegen die vermutlich prognostisch ungünstigen Einflüsse eines fortgeschrittenen Krankheitsstadiums nach Ann Arbor (Stadium III bis IV), eines IPI größer eins, sowie eines nur teilweisen Ansprechens auf die vorangegangene Immunochemotherapie (PR) auf das PFS, auch wenn die hier untersuchte Patientenpopulation im Vergleich zu Patienten der UNFOLDER 21/14-Studie insgesamt heterogener war (IPI eins bis fünf, Patienten wurden unabhängig des chemotherapeutischen Therapieansprechens mit einer Involved-site Technik bestrahlt) und keinen prätherapeutischen Bulk aufwiesen (Holzhäuser et al., 2017).

In anderen Arbeiten konnten mittlerweile weitere Risikofaktoren für ein Therapieversagen nach dem Erreichen einer kompletten Remission identifiziert werden.

So erkannte Roschewski et al., dass im Blut zirkulierende Tumor-Desoxyribonukleinsäure (DNA) ein positiv prädiktiver Faktor für ein Rezidiv nach kompletter Remission bereits 3,5 Monate vor dem Auftreten klinischer Anzeichen darstellt (Roschewski et al., 2015).

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass der Nachweis von zirkulierender Tumor-DNA bei Patienten mit einem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom bei 88,2% die Ausbildung eines Rezidivs zur Folge hat, wohingegen Patienten mit einem negativen Untersuchungsergebnis zu 97,8% Rezidiv-frei blieben.

Ebenso konnte in anderen Arbeiten ein Zusammenhang zwischen charakteristischen DNA- und Proteinanomalien und einem signifikant verringerten EFS und OS nachgewiesen werden.

So gelang es im Jahr 2008 Klapper et al. genetische Aberrationen des MYC-Gens mit einer schlechteren Prognose bei Patienten mit einem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom,

welche im Rahmen der NHL-B1 und NHL-B2 der DSHNHL therapiert wurden, in Verbindung zu bringen (Klapper et al., 2008).

Auch konnte durch Untersuchungen im Rahmen der RICOVER-Studie der DSHNHL 2013 die vermehrte Expression des MYC-Proteins oder eine Mutation des hierfür codierenden MYC-Protoonkogens, sowie Mutationen oder Überexpressionen der an der Apoptose beteiligten Regulatorproteine BCL2 und BCL6, als negativ prognostische Faktoren für das ereignisfreie und Gesamtüberleben identifiziert werden (Horn et al., 2013).

Eine solche Analyse genetischer Risikofaktoren für ein Therapieversagen oder die Entwicklung eines Rezidivs wurde in der UNFOLDER 21/14-Studie noch nicht durchgeführt; bis dato bekannte, möglicherweise einflussreiche Faktoren (wie beispielsweise das Vorliegen eines Tumor-Bulk) konnten in keinen Zusammenhang mit den aufgetretenen Rezidiven gebracht werden.

Durch die geringe Zahl auswertbarer Rezidivpatienten und durch teilweise fehlende Rezidivdiagnostik oder Bestrahlungsunterlagen gelang es uns nicht vollumfänglich, alle potenzielle Einflussfaktoren für die Entwicklung eines Rezidivs zu identifizieren.

Auffällig waren jedoch die mittleren Zeiten bis zur Diagnose des Rezidivs:

So konnte bei bestrahlten Patienten im Durchschnitt eine rezidivfreie Zeit von 28 Monaten beobachtet werden, im nicht bestrahlten Rezidivkollektiv lag diese Zeit nur bei 23,6 Monaten.

Über die Langzeitergebnisse von Patienten mit DLBCL, welche zusätzlich zu einer Immunochemotherapie mit R-CHOP bestrahlt wurden, liegen nur wenige Daten vor. Nichtsdestotrotz konnte in einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2015, welche die Therapieergebnisse von Patienten mit R-CHOP und anschließender Bestrahlung mit denen von Patienten mit R-CHOP ohne anschließende Bestrahlung verglich, gezeigt werden, dass eine konsolidierende Strahlentherapie nicht nur das OS sondern auch das EFS und PFS betroffener Patienten verbessert (Hu et al., 2015).

Wie den Ergebnissen unserer Rezidivanalyse zu entnehmen ist, wurden keine bedeutenden Unterschiede in der Lokalisation der Rezidive zwischen bestrahlten und nicht bestrahlten Patienten mit Bestrahlungsindikation beobachtet, allerdings lässt sich eine Tendenz dahingehend erkennen, dass Rezidive mit einer höheren Wahrscheinlichkeit innerhalb der ehemaligen Bulk- bzw. Extranodalregion auftauchen.

Dieses Phänomen erwies sich dabei als weitestgehend unabhängig davon, ob die ehemaligen Bulk- bzw. Extranodalregionen im Anschluss an die Immunochemotherapie bestrahlt wurden oder nicht.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch eine klinische Studie des Saint Louis Krankenhaus in Paris, wo man zu der Erkenntnis kam, dass „In-field“-Rezidive nach Bestrahlung vornehmlich bei Patienten mit einer „bulky disease“ auftraten, wohingegen „Out-field“-Rezidive mit höherer Wahrscheinlichkeit bei Patienten ohne Bulk auftauchten. Dabei schien weder die Bestrahlungsdosis noch die Größe des Bestrahlungsfeldes einen Einfluss auf die Entwicklung eines In-field Rezidivs zu haben (Krebs et al., 2017). Auch wenn bei den hier untersuchten Rezidivpatienten in 59% (n=13) der Fälle das Rezidiv im oder am Rand des ursprünglichen Bestrahlungsfeldes auftrat, kann durch eine präzise prätherapeutische Bildgebung in künftigen klinischen Studien eine Reduktion des Bestrahlungsvolumens in Form einer Involved-node Bestrahlung erwogen werden, da wie bereits in anderen Studien belegt wurde, eine Reduktion des Zielvolumens nicht mit einer höheren Rate an Rezidiven oder gar schlechteren Therapieergebnissen in Form von kürzeren progressionsfreien oder Gesamtüberlebenszeiten einhergeht (Campbell et al., 2012).

Bei 18% (n=4) der Patienten mit Rezidiv nach Bestrahlung wurden strahlentherapeutische Verstöße gegen das Studienprotokoll festgestellt, wobei jeder dieser Protokollverstöße als geringfügig eingestuft wurde. Darunter fiel eine Abweichung vom vorgegebenen Zielvolumen, woraufhin der betroffene Patient ein „In-field“-Rezidiv erlitt, bei zwei Patienten kam es zu Dosisabweichungen, beide dieser Patienten erlitten Feldrandrezidive. Die Mehrheit von 64% (n=14) der Patienten erlitten einen Rückfall trotz protokollkonformer Therapie. Auch hier konnte aufgrund von zu geringen Fallzahlen keine allgemein gültige Aussage über einen möglichen Zusammenhang zwischen der Bestrahlungsqualität und einem erhöhten Rezidivrisiko getroffen werden, sodass man weiterhin davon ausgehen muss, dass das Rezidivrisiko anderen, multifaktoriellen Mustern folgt.

Auf der Suche nach einem Muster in der Entstehung eines Rezidivs hat sich gezeigt, dass im Patientenkollektiv mit Rezidiv (n=42) prozentual mehr Patienten in fortgeschrittenem Krankheitsstadium (Stadium \geq III) als im gesamten Bestrahlungskollektiv (50% vs. 35%) zu finden waren.

Der Prozentsatz eines aalPI \geq eins ist im Rezidivkollektiv im Vergleich zum gesamten Bestrahlungskollektiv (83% vs. 79%) zwar nur geringfügig höher, ebenso wie der Anteil von Patienten mit einem ECOG-Score \geq 1 und einer erhöhten LDH-Serumkonzentration nach abgeschlossener Immunochemotherapie (36% vs. 32%; 31% vs. 28%), dennoch lässt sich aus dem Vergleich dieser für die Prognose wesentlichen Kriterien schließen, dass die Patientenkohorte mit Rezidiv insgesamt eine initial tendenziell schlechtere Prognose aufwies und als Negativauslese des Bestrahlungskollektivs gewertet werden kann.

Unsere Untersuchungen zeigen, dass es nur teilweise gelingt, prognostische Faktoren für das Rezidivrisiko zu identifizieren.

Eine Hypothese, welche momentan im Rahmen einer Subgruppenanalyse der OPTIMAL>60-Studie der DSHNHL geprüft wird, ist, dass Patienten mit positivem PET-Befund nach sechs Zyklen R-CHOP aufgrund von weiterhin nachweisbar vitalem Lymphomgewebe ein höheres Risiko für ein Therapieversagen besitzen und daher von einer zusätzlichen Bestrahlung des aktiven Tumorgewebes profitieren würden. Patienten mit PET-negativem Befund sollen hingegen keine Bestrahlung ihres initialen Bulk erhalten. Würde sich durch die konsolidierende Bestrahlung PET-positiver Lymphomlokalisierungen das Rezidivrisiko senken lassen, könnte sich daraus die Indikation ergeben, nicht nur den initialen Tumorbulk zu bestrahlen, sondern alle Regionen, welche auf die vorangegangene Immunochemotherapie keine Remission zeigten. Zusätzliche Risikofaktoren, die seit geraumer Zeit mit schlechteren Prognosen des DLBCL in Verbindung gebracht wurden, wie zum Beispiel abnorme Proteinexpressionsmuster von MYC-, BCL2- und BCL6-Proteinen oder MYC-Translokationen (Horn et al., 2013) wurden in der UNFOLDER 21/14-Studie bislang nicht untersucht.

Die Prognose von Patienten mit einem Rückfall nach Erstlinientherapie erweist sich aufgrund einer fünf-Jahres-Gesamtüberlebenszeit nach Zweitlinientherapie mit ASCT von durchschnittlich 38% als verbesserungsbedürftig (Lerner et al., 2007), weshalb weitere Bemühungen zur Identifizierung von Risikofaktoren und Mustern in der Entstehung der Rezidive erstrebenswert sind.

Um aussagekräftige, umfangreiche Rezidivanalysen durchführen zu können ist es essenziell, dass sich alle für die Studie randomisierten Patienten auch nach Abschluss der Studientherapie dokumentierten Nachsorgeuntersuchungen unterziehen und die Diagnostik im Falle eines Rezidivs verpflichtend an die jeweilige Studienzentrale weitergeleitet wird. Von 467 Patienten mit Bestrahlungsindikation waren für die Auswertungen der UNFOLDER 21/14-Studie allerdings nur die Follow-Up von 403 Patienten zugänglich und von 305 bestrahlten Patienten konnten nur 205 Bestrahlungspläne vollumfänglich analysiert werden.

Zusammenfassend konnte die Rezidivanalyse im Rahmen dieser Arbeit zwar für keinen der untersuchten Risikofaktoren einen signifikanten Zusammenhang mit einem Rückfall der Erkrankung aufdecken, aber sie hat deutlich gemacht, dass Patienten mit einem Bulk ihres Non-Hodgkin-Lymphoms im Falle eines Therapieversagens mit höherer Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv in der ehemaligen Bulkregion entwickeln, sowie dass geringe Protokollabweichungen in der Strahlentherapie bezüglich verabreichter Dosis und erfasstem Zielvolumen in keinem direkten Zusammenhang mit der Ausbildung eines „In-field“-Rezidivs stehen.

Die Erkenntnisse aus den Rezidivanalysen im Rahmen der UNFOLDER21/14-Studie lassen daher folgende Schlussfolgerungen zu:

- Bei Patienten mit Rezidiv aus den Studienarmen mit Bestrahlungsindikation tritt der Rückfall vornehmlich innerhalb des ehemaligen Bulkareals bzw. Extranodalbefalls auf.
- Bei Patienten mit Rezidiv nach Bestrahlung tritt der Rückfall mehrheitlich im bzw. am Rand des ehemaligen Bestrahlungsfeldes auf.
- Es besteht kein erkennbarer Zusammenhang zwischen einer vorangegangenen Strahlentherapie und der Entwicklung eines Rezidivs.
- Die Patienten mit Rezidiv nach Bestrahlung wurden mehrheitlich korrekt bestrahlt, gleichermaßen entwickelten die Mehrzahl der Patienten mit Protokollabweichungen kein Rezidiv.
- Gleiche Therapieeffizienz und geringere Nebenwirkungen lassen sich möglicherweise auch durch geringere Strahlendosen und kleinere Zielvolumina erzielen.
- Der mittlere Zeitraum bis zur Entwicklung eines Rezidivs bei Patienten mit großen Tumormassen kann durch eine effiziente strahlentherapeutische Behandlung verlängert werden.
- Bei den untersuchten Risikofaktoren für die Entwicklung eines Rezidivs in der UNFOLDER 21/14-Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden, die Ursachen für einen Rückfall sind daher mit großer Wahrscheinlichkeit multifaktoriell.

6. Anhang

6.1 Abbildung: Stadieneinteilung nach Ann-Arbor

The following modified version of the Ann Arbor system should be used for classification of stage:

I, N: nodal involvement in one region

I, E: presence of one extralymphatic focus

II, N: nodal involvement in two or more regions on one side of the diaphragm

II, N, E: presence of one or more nodal involvements in regions and one extralymphatic focus on one side of the diaphragm

III, N: nodal involvement in two or more regions on both sides of the diaphragm

III, N, E: presence of one or more nodal involvements in regions on both sides of the diaphragm and one extralymphatic focus

IV, E: exclusive diffuse involvement of one or more extralymphatic foci (more than one local involvements in one extralymphatic focus also count as diffuse)

or disseminated extralymphatic focus (more than one extralymphatic focus)

or more extralymphatic foci at sites which cannot be treated using radiotherapy.

Involvement of liver and/ or bone marrow is stage IV, E.

IV, N, E: IV, E with additional involvement of lymphatic regions

Pairs of organs count as one extranodal involvement (age-adjusted IPI).

Definition of extranodal involvement (E): involvement of extralymphatic tissue, due to direct growth of an involved lymph node or because of close anatomical association

Exceptions: involvement of the skin and soft tissue: to be counted individually in each case

skeletal: involvements on both sides of diaphragm should be counted as two involvements

Modifizierte Version der Stadieneinteilung nach Ann Arbor aus den Meldeunterlagen für die UNFOLDER 21/14-Studie

6.2 Tabelle: International Prognostic Index (IPI) und altersadaptierter International Prognostic Index (aaIPI)

| International prognostic index (IPI) | | Estimated 3-year overall survival [26-29] (95% CI) | |
|---|------------------------|--|-------------|
| Risk factors | Age >60 years | | |
| | Serum LDH > normal | | |
| | Stage III-IV | | |
| | Performance status 2-4 | | |
| | Extranodal sites >1 | | |
| Risk categories | Low | 0-1 | 91 (89-94) |
| | Low intermediate | 2 | 81 (73-86) |
| | High intermediate | 3 | 65 (58-73) |
| | High | 4-5 | 59 (49-69) |
| Age-adjusted international prognostic index (aaIPI) in patients ≤60 years | | | |
| Risk factors | Serum LDH > normal | | |
| | Stage III-IV | | |
| | Performance status 2-4 | | |
| Risk categories | Low | 0 | 98 (96-100) |
| | Low intermediate | 1 | 92 (87-95) |
| | High intermediate | 2 | }75 (66-82) |
| | High | 3 | |

(“Diffuse Large B-Cell Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines | ESMO,” n.d.)

6.3 Abbildung: Allgemeinzustand nach ECOG

Performance Status according to the ECOG scale:

Grad 0: fully functional, no symptoms

Grad 1: ambulatory patient with symptoms, able to carry out light work

Grad 2: patient with symptoms, less than 50% of daytime in bed, self-sufficient

Grad 3: patient with symptoms, more than 50% of daytime in bed, requires some help from others

Grad 4: completely bedridden and reliant on help from others

Allgemeinzustand gemäß ECOG-Score aus den Meldeunterlagen der UNFOLDER 21/14-Studie

6.4 Abbildung: Definierte Lymphomlokalisierungen nach Ann-Arbor

The regions used in the Ann Arbor system are as following:

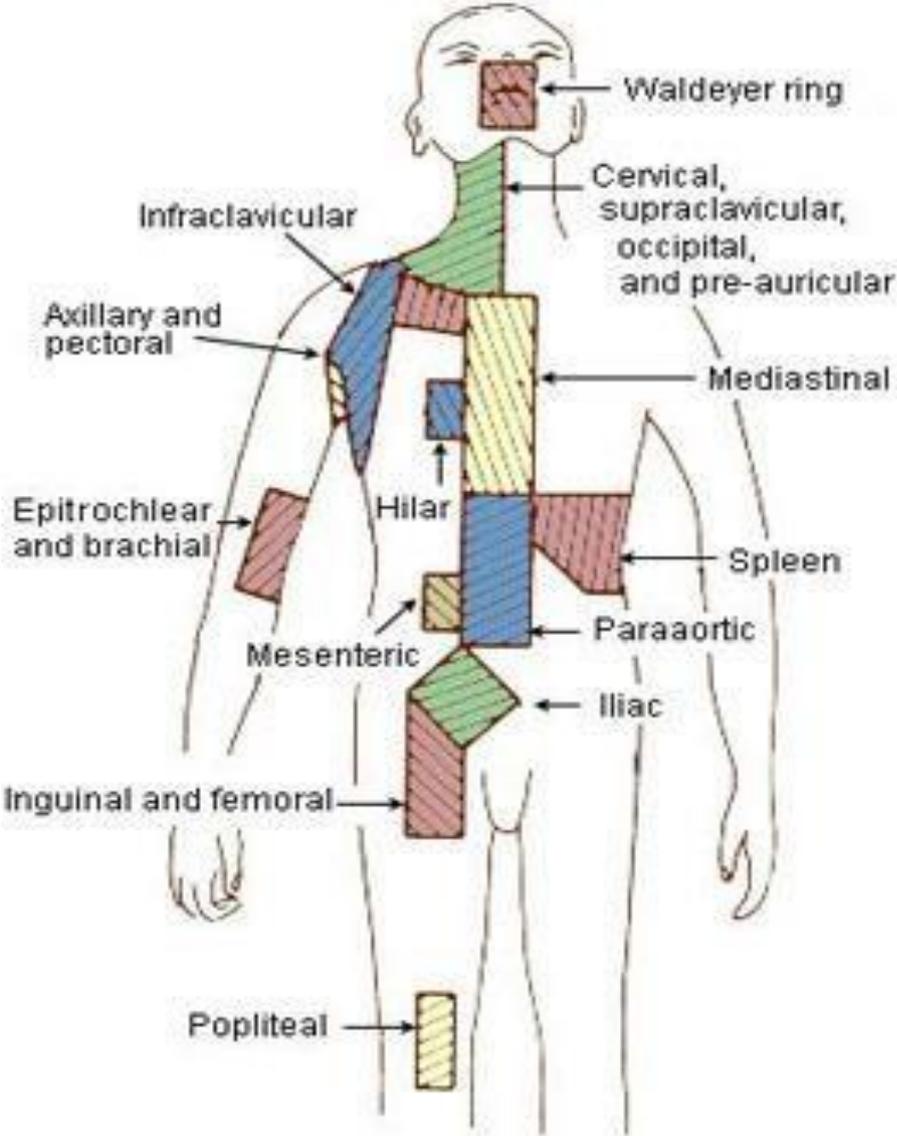
- Region 1: right - cervical, supraclavicular, occipital, pre-auricular, submandibular, nuchal
- Region 2: left - cervical, supraclavicular, occipital, pre-auricular, submandibular, nuchal
- Region 3: right - infraclavicular
- Region 4: left - infraclavicular
- Region 5: right - axillary/ pectoral
- Region 6: left - axillary/ pectoral
- Region 7: mediastinal (including thymus)
- Region 8: right - pulmonary hilus
- Region 9: left - pulmonary hilus
- Region 10: mesenteric
- Region 11: paraaortic (including spleen and hepatic hilus)
- Region 12: right - iliac
- Region 13: left - iliac
- Region 14: right - inguinal/ femoral
- Region 15: left - inguinal/ femoral

Codes for extralymphatic regions:

- ORB** = orbita
- PNS** = paranasal sinuses (jaw, forehead, ethmoidal sinus)
- MNC** = main nasal cavity
- MR** = mouth region (oral cavity, lips, pharynx)
- TOG** = tongue
- SG** = salivary glands (ear, low jaw salivary glands)
- TG** = thyroid gland
- MG** = mammary gland
- P** = peritoneum
- PAN** = pancreas
- K** = kidney
- AG** = adrenal gland
- UB** = urinary bladder (including urethra, urinary tract)
- TES** = testes (including epididymis)
- OVA** = ovary
- UT** = uterus
- SKN** = skin (*if more than one skin involvement, please specify seperately and give the localisation*)
- ST** = soft tissues (including muscles, connective tissue and fat tissue (*if more than one soft tissue involvement, please specify seperately and give the localisation*))
- ASC** = ascites
- WR** = waldeyer's ring including tonsils
- OTH** = other (Please specify!)

Definierte Lymphomlokalisierungen nach Ann Arbor aus den Meldeunterlagen der UNFOLDER 21/14-Studie

6.5 Grafik: Lymphknotenregionen



(“Regional Lymph Nodes | SEER Training,” n.d.)

7. Literaturverzeichnis

1. Amendment der UNFOLDER 21/14-Studie der DSHNHL Version 4.0 vom 22.11.2012
2. Akerman, M., Brandt, L., Johnson, A., Olsson, H., 1987. Mitotic activity in non-Hodgkin's lymphoma. Relation to the Kiel classification and to prognosis. *Br. J. Cancer* 55, 219–223. <https://doi.org/10.1038/bjc.1987.41>
3. Bonnet, C., Fillet, G., Mounier, N., Ganem, G., Molina, T.J., Thiéblemont, C., Fermé, C., Quesnel, B., Martin, C., Gisselbrecht, C., Tilly, H., Reyes, F., Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte, 2007. CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 25, 787–792. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.07.0722>
4. Campbell et al., 2012. Limited-stage diffuse large B-cell lymphoma treated with abbreviated systemic therapy and consolidation radiotherapy - Campbell - 2012 - *Cancer* - Wiley Online Library [WWW Document]. URL <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.26687> (accessed 8.18.20).
5. Cartwright, R., Brincker, H., Carli, P.M., Clayden, D., Coebergh, J.W., Jack, A., McNally, R., Morgan, G., de Sanjose, S., Tumino, R., Vornanen, M., 1999. The rise in incidence of lymphomas in Europe 1985-1992. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990 35, 627–633. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(98\)00401-8](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(98)00401-8)
6. Cheson, B.D., Fisher, R.I., Barrington, S.F., Cavalli, F., Schwartz, L.H., Zucca, E., Lister, T.A., 2014. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J. Clin. Oncol.* 32, 3059–3067. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8800>
7. Chiappella, A., Martelli, M., Angelucci, E., Brusamolino, E., Evangelista, A., Carella, A.M., Stelitano, C., Rossi, G., Balzarotti, M., Merli, F., Gaidano, G., Pavone, V., Rigacci, L., Zaja, F., D'Arco, A., Cascavilla, N., Russo, E., Castellino, A., Gotti, M., Congiu, A.G., Cabras, M.G., Tucci, A., Agostinelli, C., Ciccone, G., Pileri, S.A., Vitolo, U., 2017. Rituximab-dose-dense chemotherapy with or without high-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation in high-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLCL04): final results of a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 18, 1076–1088. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30444-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30444-8)
8. Chung et al., 2019. A multi-institutional and case-matched control study on treatment outcomes of consolidative radiotherapy after a full course of R-CHOP compared with R-CHOP alone in Stage I–II diffuse large B-cell lymphoma (KROG 17-02) [WWW

- Document]. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6806014/> (accessed 8.18.20).
9. Connors, J.M., Klimo, P., Fairey, R.N., Voss, N., 1987. Brief Chemotherapy and Involved Field Radiation Therapy for Limited-Stage, Histologically Aggressive Lymphoma. *Ann. Intern. Med.* 107, 25–30. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-107-1-25>
 10. Delarue, R., Tilly, H., Mounier, N., Petrella, T., Salles, G., Thieblemont, C., Bologna, S., Ghesquière, H., Hacini, M., Fruchart, C., Ysebaert, L., Fermé, C., Casasnovas, O., Van Hoof, A., Thyss, A., Delmer, A., Fitoussi, O., Molina, T.J., Haioun, C., Bosly, A., 2013. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 14, 525–533. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70122-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70122-0)
 11. Diffuse Large B-Cell Lymphoma | ESMO [WWW Document], n.d. URL <https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/diffuse-large-b-cell-lymphoma> (accessed 8.18.20).
 12. Ermete, 2012. Clinical Trials and Communicating Safely [WWW Document]. URL <https://search.proquest.com/openview/54ad716ba4192f0578b512fc8c3c7aa7/1?pq-origsite=gscholar&cbl=33118> (accessed 8.18.20).
 13. Fields, P.A., Townsend, W., Webb, A., Counsell, N., Pocock, C., Smith, P., Jack, A., El-Mehidi, N., Johnson, P.W., Radford, J., Linch, D.C., Cunningham, D., 2014. De novo treatment of diffuse large B-cell lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, gemcitabine, and prednisolone in patients with cardiac comorbidity: a United Kingdom National Cancer Research Institute trial. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 32, 282–287. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.7586>
 14. Fitoussi, O., Belhadj, K., Mounier, N., Parrens, M., Tilly, H., Salles, G., Feugier, P., Ferme, C., Ysebaert, L., Gabarre, J., Herbrecht, R., Janvier, M., Van Den Neste, E., Morschhauser, F., Casasnovas, O., Ghesquieres, H., Anglaret, B., Brechignac, S., Haioun, C., Gisselbrecht, C., 2011. Survival impact of rituximab combined with ACVBP and upfront consolidation autotransplantation in high-risk diffuse large B-cell lymphoma for GELA. *Haematologica* 96, 1136–1143. <https://doi.org/10.3324/haematol.2010.038109>
 15. Ghooi et al., 2016. Assessment and classification of protocol deviations Ghooi RB, Bhosale N, Wadhvani R, Divate P, Divate U - *Perspect Clin Res* [WWW Document]. URL <http://www.picronline.org/article.asp?issn=2229-3485;year=2016;volume=7;issue=3;spage=132;epage=136;aulast=Ghooi> (accessed 8.18.20).

16. Girinsky, T., van der Maazen, R., Specht, L., Aleman, B., Poortmans, P., Lievens, Y., Meijnders, P., Ghalibafian, M., Meerwaldt, J., Noordijk, E., 2006. Involved-node radiotherapy (INRT) in patients with early Hodgkin lymphoma: concepts and guidelines. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 79, 270–277. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2006.05.015>
17. Gisselbrecht, C., Glass, B., Mounier, N., Singh Gill, D., Linch, D.C., Trneny, M., Bosly, A., Ketterer, N., Shpilberg, O., Hagberg, H., Ma, D., Brière, J., Moskowitz, C.H., Schmitz, N., 2010. Salvage Regimens With Autologous Transplantation for Relapsed Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era. *J. Clin. Oncol.* 28, 4184–4190. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.1618>
18. Grulich, A.E., Vajdic, C.M., 2005. The epidemiology of non-Hodgkin lymphoma. *Pathology (Phila.)* 37, 409–419. <https://doi.org/10.1080/00313020500370192>
19. Harris, N.L., Jaffe, E.S., Diebold, J., Flandrin, G., Muller-Hermelink, H.K., Vardiman, J., 2000. Lymphoma classification--from controversy to consensus: the R.E.A.L. and WHO Classification of lymphoid neoplasms. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 11 Suppl 1, 3–10.
20. Held, G., Murawski, N., Ziepert, M., Fleckenstein, J., Pöschel, V., Zwick, C., Bittenbring, J., Hänel, M., Wilhelm, S., Schubert, J., Schmitz, N., Löffler, M., Rübe, C., Pfreundschuh, M., 2014. Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 32, 1112–1118. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.51.4505>
21. Held, G., Zeynalova, S., Murawski, N., Ziepert, M., Kempf, B., Viardot, A., Dreyling, M., Hallek, M., Witzens-Harig, M., Fleckenstein, J., Rübe, C., Zwick, C., Glass, B., Schmitz, N., Pfreundschuh, M., 2013. Impact of rituximab and radiotherapy on outcome of patients with aggressive B-cell lymphoma and skeletal involvement. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 31, 4115–4122. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.0467>
22. Hiddemann, W., Longo, D.L., Coiffier, B., Fisher, R.I., Cabanillas, F., Cavalli, F., n.d. Lymphoma Classification -The Gap Between Biology and Clinical Management Is Closing 6.
23. Holzhäuser, E., Berlin, M., Wollschläger, D., Bezold, T., Mayer, A., Heß, G., Schmidberger, H., 2017. Patterns of failure of diffuse large B-cell lymphoma patients after involved-site radiotherapy. *Strahlenther. Onkol.* 193, 1014–1023. <https://doi.org/10.1007/s00066-017-1186-x>
24. Horn et al., 2013. MYC status in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma - PubMed [WWW Document]. URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23335369/> (accessed 8.18.20).

25. Hu, C., Deng, C., Zou, W., Zhang, G., Wang, J., 2015. The Role of Consolidative Radiotherapy after a Complete Response to Chemotherapy in the Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era: Results from a Systematic Review with a Meta-Analysis. *Acta Haematol.* 134, 111–118.
<https://doi.org/10.1159/000370096>
26. Jaffe, E.S., Barr, P.M., Smith, S.M., 2017. Understanding the New WHO Classification of Lymphoid Malignancies: Why It's Important and How It Will Affect Practice. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book Am. Soc. Clin. Oncol. Annu. Meet.* 37, 535–546. https://doi.org/10.14694/EDBK_175437
27. Jaffe, E.S., Harris, N.L., Stein, H., Isaacson, P.G., 2008. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. *Blood* 112, 4384–4399.
<https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-077982>
28. Ketterer, N., Coiffier, B., Thieblemont, C., Fermé, C., Brière, J., Casasnovas, O., Bologna, S., Christian, B., Connerotte, T., Récher, C., Bordessoule, D., Fruchart, C., Delarue, R., Bonnet, C., Morschhauser, F., Anglaret, B., Soussain, C., Fabiani, B., Tilly, H., Haioun, C., 2013. Phase III study of ACVBP versus ACVBP plus rituximab for patients with localized low-risk diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-1B). *Ann. Oncol.* 24, 1032–1037. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds600>
29. Klapper, W., Stoecklein, H., Zeynalova, S., Ott, G., Kosari, F., Rosenwald, A., Loeffler, M., Trümper, L., Pfreundschuh, M., Siebert, R., 2008. Structural aberrations affecting the MYC locus indicate a poor prognosis independent of clinical risk factors in diffuse large B-cell lymphomas treated within randomized trials of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Leukemia* 22, 2226–2229. <https://doi.org/10.1038/leu.2008.230>
30. Krebs, L., Amarin, S., Brice, P., Guillermin, S., Menard, J., Hennequin, C., Quéro, L., 2017. Analyses of patterns-of-failure and prognostic factors according to radiation fields in early-stage Hodgkin lymphoma. *Strahlenther. Onkol.* 193, 116–124.
<https://doi.org/10.1007/s00066-016-0969-9>
31. Kriz, J., Bangard, C., Haverkamp, U., Bongartz, R., Baues, C., Engert, A., Mueller, R.-P., Eich, H.T., 2012. Quality control of involved-field radiotherapy for patients with early stage Hodgkin's lymphoma based on a central prospective review. *Strahlenther. Onkol.* 188, 660–665. <https://doi.org/10.1007/s00066-012-0103-6>
32. Lamy, T., Damaj, G., Soubeyran, P., Gyan, E., Cartron, G., Bouabdallah, K., Gressin, R., Cornillon, J., Banos, A., Le Du, K., Benchalal, M., Moles, M.-P., Le Gouill, S., Fleury, J., Godmer, P., Maisonneuve, H., Deconinck, E., Houot, R., Laribi, K., Marolleau, J.P., Tournilhac, O., Branger, B., Devillers, A., Vuillez, J.P., Fest, T., Colombat, P., Costes, V., Szablewski, V., Béné, M.C., Delwail, V., LYSA Group,

2018. R-CHOP 14 with or without radiotherapy in nonbulky limited-stage diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 131, 174–181. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-07-793984>
33. Lerner, R.E., Thomas, W., DeFor, T.E., Weisdorf, D.J., Burns, L.J., 2007. The International Prognostic Index Assessed at Relapse Predicts Outcomes of Autologous Transplantation for Diffuse Large-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma in Second Complete or Partial Remission. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 13, 486–492. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2006.12.452>
 34. López, A., Gutiérrez, A., Palacios, A., Blancas, I., Navarrete, M., Morey, M., Perelló, A., Alarcón, J., Martínez, J., Rodríguez, J., 2008. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. *Eur. J. Haematol.* 80, 127–132. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2007.00996.x>
 35. Lowry, L., Smith, P., Qian, W., Falk, S., Benstead, K., Illidge, T., Linch, D., Robinson, M., Jack, A., Hoskin, P., 2011. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 100, 86–92. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.05.013>
 36. McKelvey, E.M., Gottlieb, J.A., Wilson, H.E., Haut, A., Talley, R.W., Stephens, R., Lane, M., Gamble, J.F., Jones, S.E., Grozea, P.N., Gutterman, J., Coltman, C., Moon, T.E., 1976. Hydroxyldaunomycin (Adriamycin) combination chemotherapy in malignant lymphoma. *Cancer* 38, 1484–1493. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197610\)38:4<1484::aid-cnrc2820380407>3.0.co;2-i](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197610)38:4<1484::aid-cnrc2820380407>3.0.co;2-i)
 37. Morrison, V.A., Hamlin, P., Soubeyran, P., Stauder, R., Wadhwa, P., Aapro, M., Lichtman, S., 2015. Diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: Impact of prognosis, comorbidities, geriatric assessment, and supportive care on clinical practice. An International Society of Geriatric Oncology (SIOG) Expert Position Paper. *J. Geriatr. Oncol.* 6, 141–152. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2014.11.004>
 38. Morton, L.M., Wang, S.S., Devesa, S.S., Hartge, P., Weisenburger, D.D., Linet, M.S., 2006. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992–2001. *Blood* 107, 265–276. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-06-2508>
 39. Müller, A.M.S., Ihorst, G., Mertelsmann, R., Engelhardt, M., 2005. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology. *Ann. Hematol.* 84, 1–12. <https://doi.org/10.1007/s00277-004-0939-7>
 40. Müller, R.-P., Eich, H.T., 2005. The Development of Quality Assurance Programs for Radiotherapy within the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Strahlenther. Onkol.* 181, 557–566. <https://doi.org/10.1007/s00066-005-1437-0>
 41. Mulvihill, D.J., McMichael, K., Goyal, S., Drachtman, R., Weiss, A., Khan, A.J., 2014. Involved-nodal radiation therapy leads to lower doses to critical organs-at-risk

- compared to involved-field radiation therapy. *Radiother. Oncol.* 112, 279–283.
<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.06.018>
42. NCCN Guidelines Version 2.2020, n.d.
 43. Niitsu, N., Okamoto, M., Miura, I., Hirano, M., 2009. Clinical features and prognosis of de novo diffuse large B-cell lymphoma with t(14;18) and 8q24/c-MYC translocations. *Leukemia* 23, 777–783. <https://doi.org/10.1038/leu.2008.344>
 44. Nijland et al., 2017. Relapse in stage I(E) diffuse large B-cell lymphoma - Nijland - 2018 - Hematological Oncology - Wiley Online Library [WWW Document]. URL <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hon.2487> (accessed 8.18.20).
 45. Oguchi, M., Ikeda, H., Isobe, K., Hirota, S., Hasegawa, M., Nakamura, K., Sasai, K., Hayabuchi, N., 2000. Oguchi M, Ikeda H, Isobe K, Hirota S, Hasegawa M, Nakamura K, Sasai K, Hayabuchi NTumor bulk as a prognostic factor for the management of localized aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a survey of the Japan Lymphoma Radiation Therapy Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48: 161-168. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 48, 161–8. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(00\)00480-6](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(00)00480-6)
 46. Ohri et al., 2013. Radiotherapy protocol deviations and clinical outcomes: a meta-analysis of cooperative group clinical trials - PubMed [WWW Document]. URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23468460/> (accessed 8.18.20).
 47. Ott, G., Ziepert, M., Klapper, W., Horn, H., Szczepanowski, M., Bernd, H.-W., Thorns, C., Feller, A.C., Lenze, D., Hummel, M., Stein, H., Müller-Hermelink, H.-K., Frank, M., Hansmann, M.-L., Barth, T.F.E., Möller, P., Cogliatti, S., Pfreundschuh, M., Schmitz, N., Trümper, L., Loeffler, M., Rosenwald, A., 2010. Immunoblastic morphology but not the immunohistochemical GCB/nonGCB classifier predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma in the RICOVER-60 trial of the DSHNHL. *Blood* 116, 4916–4925. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-03-276766>
 48. Peters, L.J., O'Sullivan, B., Giralt, J., Fitzgerald, T.J., Trotti, A., Bernier, J., Bourhis, J., Yuen, K., Fisher, R., Rischin, D., 2010. Critical Impact of Radiotherapy Protocol Compliance and Quality in the Treatment of Advanced Head and Neck Cancer: Results From TROG 02.02. *J. Clin. Oncol.* 28, 2996–3001. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.4498>
 49. Peyrade, F., Jardin, F., Thieblemont, C., Thyss, A., Emile, J.-F., Castaigne, S., Coiffier, B., Haioun, C., Bologna, S., Fitoussi, O., Lepeu, G., Fruchart, C., Bordessoule, D., Blanc, M., Delarue, R., Janvier, M., Salles, B., André, M., Fournier, M., Gaulard, P., Tilly, H., 2011. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 12, 460–468. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70069-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70069-9)

50. Pfreundschuh, M., Christofyllakis, K., Altmann, B., Ziepert, M., Haenel, M., Viardot, A., Neubauer, A., Held, G., Truemper, L., Schmidt, C., Kanz, L., Hallek, M.J., Schmitz, N., Heintges, T., Koelbel, C., Schneider, G., Ruebe, C., Hellwig, D., Poeschel, V., Murawski, N., 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. *J. Clin. Oncol.* 35, 7506–7506. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.7506
51. Pfreundschuh, M., Ho, A.D., Cavallin-Stahl, E., Wolf, M., Pettengell, R., Vasova, I., Belch, A., Walewski, J., Zinzani, P.-L., Mingrone, W., Kvaloy, S., Shpilberg, O., Jaeger, U., Hansen, M., Corrado, C., Scheliga, A., Loeffler, M., Kuhnt, E., MabThera International Trial (MInT) Group, 2008. Prognostic significance of maximum tumour (bulk) diameter in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: an exploratory analysis of the MabThera International Trial Group (MInT) study. *Lancet Oncol.* 9, 435–444. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70078-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70078-0)
52. Pfreundschuh, M., Kuhnt, E., Trümper, L., Osterborg, A., Trneny, M., Shepherd, L., Gill, D.S., Walewski, J., Pettengell, R., Jaeger, U., Zinzani, P.-L., Shpilberg, O., Kvaloy, S., de Nully Brown, P., Stahel, R., Milpied, N., López-Guillermo, A., Poeschel, V., Grass, S., Loeffler, M., Murawski, N., MabThera International Trial (MInT) Group, 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. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70235-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70235-2)
53. Pfreundschuh, M., Trümper, L., Kloess, M., Schmits, R., Feller, A.C., Rudolph, C., Reiser, M., Hossfeld, D.K., Metzner, B., Hasenclever, D., Schmitz, N., Glass, B., Rube, C., Loeffler, M., German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group, 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. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-06-2094>
54. Pfreundschuh, M.G., Ho, A., Wolf, M., Cavallin-Stahl, E., Pettengell, R., Vasova, I., Belch, A., Walewski, J., Zinzani, P.-L., Mingrone, W., Loeffler, M., 2005. Treatment results of CHOP-21, CHOEP-21, MACOP-B and PMitCEBO with and without rituximab in young good-prognosis patients with aggressive lymphomas: Rituximab as an “equalizer” in the MInT (MABTHERA International Trial Group) study. *J. Clin. Oncol.* 23, 6529–6529. https://doi.org/10.1200/jco.2005.23.16_suppl.6529

55. Poeschel, V., Held, G., Ziepert, M., Witzens-Harig, M., Holte, H., Thurner, L., Borchmann, P., Viardot, A., Soekler, M., Keller, U., Schmidt, C., Truemper, L., Mahlberg, R., Marks, R., Hoeffkes, H.-G., Metzner, B., Dierlamm, J., Frickhofen, N., Haenel, M., Neubauer, A., Kneba, M., Merli, F., Tucci, A., de Nully Brown, P., Federico, M., Lengfelder, E., di Rocco, A., Trappe, R., Rosenwald, A., Berdel, C., Maisenhoelder, M., Shpilberg, O., Amam, J., Christofyllakis, K., Hartmann, F., Murawski, N., Stilgenbauer, S., Nickelsen, M., Wulf, G., Glass, B., Schmitz, N., Altmann, B., Loeffler, M., Pfreundschuh, M., FLYER Trial Investigators, German Lymphoma Alliance, 2019. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Lond. Engl.* 394, 2271–2281. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33008-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33008-9)
56. Récher, C., Coiffier, B., Haioun, C., Molina, T.J., Fermé, C., Casasnovas, O., Thiéblemont, C., Bosly, A., Laurent, G., Morschhauser, F., Ghesquières, H., Jardin, F., Bologna, S., Fruchart, C., Corront, B., Gabarre, J., Bonnet, C., Janvier, M., Canioni, D., Jais, J.-P., Salles, G., Tilly, H., 2011. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *The Lancet* 378, 1858–1867. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61040-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61040-4)
57. Regional Lymph Nodes | SEER Training [WWW Document], n.d. URL <https://training.seer.cancer.gov/lymphoma/anatomy/lymph-nodes.html> (accessed 8.18.20).
58. Reyes, F., Lepage, E., Ganem, G., Molina, T.J., Brice, P., Coiffier, B., Morel, P., Ferme, C., Bosly, A., Lederlin, P., Laurent, G., Tilly, H., Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA), 2005. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 352, 1197–1205. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042040>
59. Robert-Koch-Institut: Zentrum für Krebsregisterdaten, Krebs in Deutschland 2015/2016, n.d.
60. Roschewski, M., Dunleavy, K., Pittaluga, S., Moorhead, M., Pepin, F., Kong, K., Shovlin, M., Jaffe, E.S., Staudt, L.M., Lai, C., Steinberg, S.M., Chen, C.C., Zheng, J., Willis, T.D., Faham, M., Wilson, W.H., 2015. Circulating tumour DNA and CT monitoring in patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma: a correlative biomarker study. *Lancet Oncol.* 16, 541–549. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70106-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70106-3)
61. Rube, C., Nguyen Phu, T., Klöss, M., Loeffler, M., Trümper, L., Pfreundschuh, M., 2001. Consolidation radiotherapy to bulky disease in aggressive NHL. First results of

- the NHL B-94 trial of the DSHNHL. *Ann. Hematol.* 80 Suppl 3, B84-5.
<https://doi.org/10.1007/PL00022798>
62. Schmitz, N., Nickelsen, M., Ziepert, M., Haenel, M., Borchmann, P., Schmidt, C., Viardot, A., Bentz, M., Peter, N., Ehninger, G., Doelken, G., Ruebe, C., Truemper, L., Rosenwald, A., Pfreundschuh, M., Loeffler, M., Glass, B., German High-Grade Lymphoma Study Group (DSHNHL), 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.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70481-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70481-3)
 63. Sehn, L.H., Scott, D.W., Chhanabhai, M., Berry, B., Ruskova, A., Berkahn, L., Connors, J.M., Gascoyne, R.D., 2011. Impact of concordant and discordant bone marrow involvement on outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 29, 1452–1457.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.3419>
 64. Smith, T.J., Khatcheressian, J., Lyman, G.H., Ozer, H., Armitage, J.O., Balducci, L., Bennett, C.L., Cantor, S.B., Crawford, J., Cross, S.J., Demetri, G., Desch, C.E., Pizzo, P.A., Schiffer, C.A., Schwartzberg, L., Somerfield, M.R., Somlo, G., Wade, J.C., Wade, J.L., Winn, R.J., Wozniak, A.J., Wolff, A.C., 2006. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 24, 3187–3205.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.4451>
 65. Specht, L., Yahalom, J., Illidge, T., Berthelsen, A.K., Constine, L.S., Eich, H.T., Girinsky, T., Hoppe, R.T., Mauch, P., Mikhaeel, N.G., Ng, A., ILROG, 2014. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 89, 854–862. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.05.005>
 66. Spicer, J., Smith, P., Maclennan, K., Hoskin, P., Hancock, B., Linch, D., Pettengell, R., 2004. Long-term follow-up of patients treated with radiotherapy alone for early-stage histologically aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Br. J. Cancer* 90, 1151–1155. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601675>
 67. Stiff, P.J., Unger, J.M., Cook, J.R., Constine, L.S., Couban, S., Stewart, D.A., Shea, T.C., Porcu, P., Winter, J.N., Kahl, B.S., Miller, T.P., Tubbs, R.R., Marcellus, D., Friedberg, J.W., Barton, K.P., Mills, G.M., LeBlanc, M., Rimsza, L.M., Forman, S.J., Fisher, R.I., 2013. Autologous Transplantation as Consolidation for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 369, 1681–1690.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1301077>
 68. Trümper, L., Göttingen, G.-A.-U., n.d. *Hämatologie im Wandel* 2015 45.

69. Tucci, A., Martelli, M., Rigacci, L., Riccomagno, P., Cabras, M.G., Salvi, F., Stelitano, C., Fabbri, A., Storti, S., Fogazzi, S., Mancuso, S., Brugiattelli, M., Fama, A., Paesano, P., Puccini, B., Bottelli, C., Dalceglio, D., Bertagna, F., Rossi, G., Spina, M., Italian Lymphoma Foundation (FIL), 2015. Comprehensive geriatric assessment is an essential tool to support treatment decisions in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a prospective multicenter evaluation in 173 patients by the Lymphoma Italian Foundation (FIL). *Leuk. Lymphoma* 56, 921–926.
<https://doi.org/10.3109/10428194.2014.953142>
70. Uppenkamp, M., Feller, A.C., 2002. Classification of Malignant Lymphoma. *Oncol. Res. Treat.* 25, 563–570. <https://doi.org/10.1159/000068629>
71. Wilder, R.B., Tucker, S.L., Ha, C.S., Rodriguez, M.A., Hess, M.A., Cabanillas, F.F., Cox, J.D., 2001. Dose-response analysis for radiotherapy delivered to patients with intermediate-grade and large-cell immunoblastic lymphomas that have completely responded to CHOP-based induction chemotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 49, 17–22. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(00\)01383-3](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(00)01383-3)
72. Yahalom, J., Varsos, G., Fuks, Z., Myers, J., Clarkson, B.D., Straus, D.J., 1993. Adjuvant cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy after radiation therapy in stage I low-grade and intermediate-grade non-Hodgkin lymphoma. Results of a prospective randomized study. *Cancer* 71, 2342–2350.
[https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19930401\)71:7<2342::AID-CNCR2820710728>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19930401)71:7<2342::AID-CNCR2820710728>3.0.CO;2-I)
73. 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. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 28, 2373–2380.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.2493>

8. Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| <i>Abbildung 1: Flussdiagramm der UNFOLDER 21/14-Studie aus dem Studienprotokoll Version 4.0 vom 22.11.2012</i> | 29 |
| <i>Abbildung 2: Auswertungsbogen für die Qualitätsanalyse der strahlentherapeutischen Behandlung im Rahmen der UNFOLDER 21/14-Studie, zur Verfügung gestellt von der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie in Homburg</i> | 34 |
| <i>Abbildung 3 : Staging-Bogen aus den Meldeunterlagen der UNFOLDER 21/14-Studie</i> | 37 |
| <i>Abbildung 4: Dokumentationsbogen der strahlentherapeutischen Behandlung im Rahmen der UNFOLDER 21/14-Studie</i> | 38 |
| <i>Abbildung 5: Dokumentationsbogen der strahlentherapeutischen Behandlung im Rahmen der UNFOLDER 21/14-Studie</i> | 39 |
| <i>Abbildung 6: Ausschnitt aus dem Bestrahlungsplan eines im Rahmen der UNFOLDER 21/14-Studie bestrahlten Patienten</i> | 40 |
| <i>Abbildung 7: Ausschnitt aus dem Bestrahlungsplan eines im Rahmen der UNFOLDER 21/14-Studie bestrahlten Patienten</i> | 40 |
| <i>Abbildung 8: Dosisvolumenhistogramm aus dem Bestrahlungsplan eines im Rahmen der UNFOLDER 21/14-Studie bestrahlten Patienten</i> | 41 |
| <i>Abbildung 9: Zusammenfassende Beurteilung der Bestrahlungsqualität von n=205 eingegangenen</i> | 49 |
| <i>Abbildung 10: Darstellung der Schwere von n=54 festgestellten Protokollabweichungen, beurteilt im</i> | 49 |
| <i>Abbildung 11: Darstellung der Protokolladhärenz bei n=22 bestrahlten Patienten mit Rezidiv aus der</i> | 50 |
| <i>Abbildung 12: Rezidivierung unter n=305 bestrahlten Patienten, ersichtlich aus den Follow-Up</i> | 60 |
| <i>Abbildung 13: Bestrahlungsindikation bei n=22 Rezidivpatienten, ersichtlich aus den Staging-Unterlagen</i> | 60 |
| <i>Abbildung 14: Darstellung der mittleren Zeit bis zum Therapieversagen, ersichtlich aus der Datenbank der</i> | 61 |
| <i>Abbildung 15: Darstellung der Lokalisation der Rezidive, ersichtlich aus den Staging- Unterlagen, Follow-Up</i> | 61 |
| <i>Abbildung 16: Darstellung der Rezidivlokalisierung bestrahlter Patienten, ersichtlich aus den Bestrahlungsplänen</i> | 62 |
| <i>Abbildung 17: Darstellung der Protokolladhärenz bestrahlter Rezidivpatienten in Bezug auf das Zielvolumen,</i> | 62 |
| <i>Abbildung 18: Darstellung der Protokolladhärenz bestrahlter Rezidivpatienten in Bezug auf die Bestrahlungsdosis,</i> | 63 |

| | |
|--|----|
| <i>Abbildung 19: Darstellung der zusammenfassenden Protokolladhärenz bestrahlter Rezidivpatienten</i> | 63 |
| <i>Abbildung 20: Ausschnitt aus der Druckversion des Bestrahlungsplans des Patienten, beurteilt im referenzstrahlentherapeutischen Panelmeeting im August 2017</i> | 65 |
| <i>Abbildung 21: Ausschnitt aus der Druckversion des Bestrahlungsplans des Patienten, beurteilt im referenzstrahlentherapeutischen Panelmeeting im August 2017</i> | 65 |
| <i>Abbildung 22: Ausschnitt aus der Druckversion des Bestrahlungsplans des Patienten, beurteilt im referenzstrahlentherapeutischen Panelmeeting im August 2017</i> | 66 |
| <i>Abbildung 23: Kumulatives Dosis-Volumen-Histogramm aus dem Bestrahlungsplan des Patienten, beurteilt im referenzstrahlentherapeutischen Panelmeeting im August 2017</i> | 66 |
| <i>Abbildung 24: CT-Stagig (links) vom 02.03.2014 und CT im Rahmen eines Follow-Up vom 23.05.2016</i> | 67 |
| <i>Abbildung 25: Ausschnitt aus der Druckversion des Bestrahlungsplans der Patientin, beurteilt im referenzstrahlentherapeutischen Panelmeeting im August 2017</i> | 69 |
| <i>Abbildung 26: Kumulatives Dosis-Volumen-Histogramm aus dem Bestrahlungsplan der Patientin, beurteilt im</i> | 70 |
| <i>Abbildung 27: CT-Staging (oben) vom 24.07.2007 und CT aus einem Follow-Up (unten) vom 14.08.2008</i> | 71 |
| <i>Abbildung 28: RFS bei schwerwiegenden strahlentherapeutischen Protokollverletzungen (PV) und bei keinen</i> | 76 |

9. Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| <i>Tabelle 1: Demographie der Studienpatienten mit Bestrahlungsindikation</i> | 31 |
| <i>Tabelle 2: Darstellung der Aufteilung der Patienten mit Bestrahlungsindikation auf die Therapiearme</i> | 44 |
| <i>Tabelle 3: Darstellung von Gründen für den Abbruch der Strahlentherapie im Rahmen der UNFOLDER 21/14-Studie, ersichtlich</i> | 45 |
| <i>Tabelle 4: Darstellung der zusammenfassenden Beurteilung der Schwere des Abweichens vom Studienprotokoll, erfolgt im referenzstrahlentherapeutischen Panelmeeting im August 2017</i> | 45 |
| <i>Tabelle 5: Darstellung des initialen Befallsmusters der im Panelmeeting im August 2017 bewerteten Patienten mit</i> | 46 |
| <i>Tabelle 6: Darstellung der Bestrahlungstechnik anhand der im Panelmeeting im August 2017 ausgewerteten Bestrahlungspläne</i> | 46 |
| <i>Tabelle 7: Darstellung der Zielvolumenerfassung gemäß der im Panelmeeting im August 2017 beurteilten Bestrahlungspläne</i> | 47 |
| <i>Tabelle 8: Darstellung der applizierten Bestrahlungsdosis gemäß der im Panelmeeting im August 2017 gesichteten Bestrahlungspläne</i> | 48 |
| <i>Tabelle 9: Darstellung der zusammenfassenden Beurteilung der Schwere des Abweichens vom Studienprotokoll, beurteilt im referenzstrahlentherapeutischen Panelmeeting im August 2017</i> | 48 |
| <i>Tabelle 10: Aufteilung der Rezidive auf die Behandlungsarme</i> | 51 |
| <i>Tabelle 11: Darstellung potentieller Risikofaktoren für die Entwicklung eines Rezidivs anhand von Patientencharakteristika aus den Staging-Unterlagen</i> | 53 |
| <i>Tabelle 12: Rezidivanalyse bei Patienten mit Bestrahlungsindikation aus der UNFOLDER 21/14-Studie</i> | 56 |
| <i>Tabelle 13: Referenzstrahlentherapeutische Beurteilung der Bestrahlungsqualität bei Patienten mit Rezidiv (n=22) aus der UNFOLDER 21/14-Studie</i> | 58 |
| <i>Tabelle 14: Analyse weiterer Risikofaktoren für die Entwicklung eines Rezidivs anhand von Patientencharakteristika aus den Studiendokumenten</i> | 59 |

Danksagung

Mein Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. Rube für die Überlassung des Dissertationsthemas und die Unterstützung bei der Verfassung dieser Arbeit.

Für die durchweg freundliche und kompetente Betreuung, fachspezifische Beratung und Unterstützung in allen Belangen möchte ich mich herzlich bei Herrn Dr. Berdel bedanken. Nur durch die stets gute Erreichbarkeit, die Möglichkeit, sich jederzeit zu einer Besprechung zusammenzufinden und die kompetente Beratung war es mir möglich, die vorliegende Arbeit in dieser Form zu verfassen.

Erwähnt sei an dieser Stelle auch die Studienzentrale der DSHNHL in Homburg, deren Mitarbeiter mir jederzeit in Form von Anschreiben, Datenrecherche und Informationsbeschaffung behilflich waren.

Ebenso möchte ich mich bei dem Institut für medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie in Leipzig für die Zugangsgewährung zur Datenbank der DSHNHL und die zur Verfügung gestellten Daten der Auswertung der UNFOLDER 21/14-Studie bedanken.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern und meinem Ehemann Lucas Schöppel, die mich stets unterstützt haben und mir sicherlich auch bei meinem weiteren Weg zur Seite stehen werden.

Für das Korrekturlesen möchte ich mich bedanken bei Herrn Dr. Berdel, meinen Eltern und Lucas Schöppel.

Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

Tag der Promotion: 03.02.2021

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. Christian Rube

Prof. Dr. Norbert Graf