

Aus dem Lehrstuhl
für Strahlentherapie
Prof. Dr. Oliver Kölbl
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

Die Stellung der Strahlentherapie in der Behandlung des follikulären Lymphoms
Eine retrospektive Bestandsaufnahme von 2009 bis 2019
am Universitätsklinikum Regensburg

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Julia Decker

2024

Aus dem Lehrstuhl
für Strahlentherapie
Prof. Dr. Oliver Kölbl
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

Die Stellung der Strahlentherapie in der Behandlung des follikulären Lymphoms
Eine retrospektive Bestandsaufnahme von 2009 bis 2019
am Universitätsklinikum Regensburg

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Julia Decker

2024

Dekan:

Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatterin:

PD Dr. Barbara Dietl

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Albrecht Reichle

Tag der mündlichen Prüfung:

9. November 2024

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	5
1.1 Grundlagen.....	5
1.2 Pathogenese, Klassifikation und Klinik.....	5
1.3 Prognose und Therapie.....	7
1.4 Die Strahlentherapie des folliculären Lymphoms	8
1.5 Fragestellung.....	8
2. Material und Methoden	10
2.1 Datenerhebung.....	10
2.2 Patientenkollektiv	10
2.3 Statistik.....	12
3. Ergebnisse.....	13
3.1 Stagingdiagnostik	13
3.2 Stadienbezogene Patientencharakteristik	15
3.3 Therapie	20
3.4 Einsatz der Strahlentherapie	23
3.5 Verlauf.....	28
3.6 Überleben.....	29
4. Diskussion	45
4.1 Die Bedeutung des Stagings	45
4.2 Der Status der Strahlentherapie	46
4.3 Überlebensdaten und -parameter.....	51
5. Zusammenfassung	53
6. Anhang	57
6.1 Tabellenverzeichnis.....	57
6.2 Abbildungsverzeichnis.....	57
6.3 Abkürzungsverzeichnis	59

7. Literaturverzeichnis	62
8. Danksagung	

Im folgenden Text wird das generische Maskulinum verwendet. Die Bezeichnung gilt dabei für alle Personen jeglichen Geschlechts.

1. Einleitung

1.1 Grundlagen

Das folliculäre Lymphom (FL) repräsentiert in Westeuropa und den USA 20–40 % aller Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) und ist nach dem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) das zweithäufigste NHL in Deutschland mit einer Inzidenz von 3000 Neuerkrankungen jährlich, während es in Osteuropa, Asien und den Entwicklungsländern dreifach seltener diagnostiziert wird (1, 2).

Das mediane Alter bei Erstdiagnose beträgt 60–65 Jahre (3), Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Die Klinik verläuft meist asymptomatisch über mehrere Jahre, eine Knochenmarkinfiltration wird im Rahmen der Erstdiagnose bei 70 % der Patienten bestätigt, weniger als 20 % leiden an einer B-Symptomatik, bei weniger als 20 % besteht eine erhöhte Laktatdehydrogenase (LDH). Meist imponieren vergrößerte Lymphknoten in anatomisch exponierten Regionen ohne lokale oder systemische Symptomatik (4).

1.2 Pathogenese, Klassifikation und Klinik

Pathogenetisch stammt das folliculäre Lymphom aus Keimzentrums-B-Zellen der Sekundärfollikel.

Bei ca. 90 % der Patienten besteht eine balancierte Translokation zwischen dem Immunglobulin-Schwerketten-Gen auf Chromosom 14 und dem BCL-2 Gen auf Chromosom 18 mit konsekutiver Bildung eines IGH-BCL-2 Fusionsgens (5). Dadurch kommt es zur konstitutiven Überexpression des anti-apoptotischen Gens BCL-2 in allen Stadien der B-Zell-Entwicklung mit Hemmung der Apoptose und einer längeren Überlebenszeit der klonal transformierten Zellen (6). Die BCL-2 Translokation ist zwar charakteristisch, aber nicht spezifisch für das folliculäre Lymphom, und manifestiert sich auch bei anderen reifen B-Zell-Neoplasien sowie niederfrequent auch in lymphatischen Geweben gesunder Personen (7). Zusätzlich sind weitere genetische Aberrationen erforderlich für die klinische Manifestation eines FL. Neben BCL-2 liegt häufig auch eine BCL-6 Expression vor.

Immunphänotypisch exprimieren die monoklonalen B-Zellen des FL CD19, CD20, CD22, CD79a und HLA-DR sowie Oberflächenimmunglobulin vom IgM-Typ mit Leichtkettenrestriktion und CD10 (60–70 % der Fälle). Die Expression von CD5, CD23 und CD43 ist negativ (5, 8).

Zunehmend gewinnt das Microenvironment (ME) und dessen immunologische Signatur an Bedeutung für künftige Therapieansätze. Aufgrund der Interaktion zwischen Tumorzellen und den das ME infiltrierenden Makrophagen, T-Zellen und T-Zell-Untergruppen wird das FL als immunologisch funktionale Erkrankung bewertet (9).

Mehrere Klassifikationen der NHL wurden in den letzten Jahrzehnten erstellt und fortlaufend aktualisiert. Mit den verschiedenen Klassifikationen änderte sich die Nomenklatur des FL von der Brill-Symmers-Erkrankung nach den Erstbeschreibern über das noduläre Lymphom der Rappaport Klassifikation, das zentrozytisch-zentroblastische Lymphom der Kiel Klassifikation und das follikuläre Zentrumslymphom der R.E.A.L.-Klassifikation (Revised European-American Classification of Lymphomas) bis zum follikulären Lymphom der aktuell gültigen WHO-Klassifikation (5, 10–14).

Der Terminus zentrozytisch-zentroblastisches Lymphom beschreibt dabei das mikroskopische Manifestationsmuster des FL als eine Mischung aus Zentrozyten und Zentroblasten. Mit steigender Anzahl der Zentroblasten nimmt die Aggressivität der Erkrankung zu, das Gradingssystem der FL in der aktuellen WHO-Klassifikation wird daher über die Anzahl von Zentroblasten in mindestens 10 HPF (High-Power-Fields) definiert. Der Grad 3b entspricht in Klinik und Verlauf am ehesten einem DLBCL und wird ebenso therapiert.

Das typische FL ist meist asymptomatisch mit einem über mehrere Jahre protrahierten Verlauf. Bei 20–40 % der Patienten kommt es jedoch zu einer Transformation in ein „dolentes“ DLBCL mit einem Transformationsrisiko von 2–3 % pro Jahr (15).

Als Risikofaktoren für die Entstehung von FL deuten in epidemiologischen Studien eine Belastung durch Benzol und Pestizide sowie das Aktiv- und Passivrauchen von Tabakprodukten hin. Das Auftreten eines FL bei beruflicher Benzolexposition ist eine in Deutschland anerkannte Berufskrankheit (16).

1.3 Prognose und Therapie

Die Heterogenität von Histopathologie und Prognose hat unterschiedliche Therapien zur Folge, von der „watch-and-wait“-Strategie (W&W) bis zur Polychemotherapie, Immuntherapie, Strahlentherapie oder Kombinationstherapien. Zur Strukturierung des therapeutischen Prozedere wurden verschiedene Prognoseindizes generiert. Der am häufigsten verwendete ist der Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI), der neben dem Alter (≥ 60 Jahre), dem Hämoglobin-Wert (< 12 g/dl) und der LDH (erhöht) auch die Anzahl befallener Lymphknotenregionen (> 4) sowie die Stadieneinteilung nach Ann Arbor (III oder IV) berücksichtigt (17).

Der modifizierte FLIPI-2-Score respektiert neben dem Alter (> 60 Jahre) und dem Hb-Wert (< 12 g/dl) zusätzlich das Serum- $\beta 2$ -Mikroglobulin, den Durchmesser des größten befallenen Lymphknotens (> 6 cm) sowie einen Knochenmarkbefall (18).

Stadien I und II entsprechen einer lokalisierten Erkrankung, Stadien III und IV einer fortgeschrittenen, wobei letztere nochmals nach den GELF- (Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires) bzw. BNLI- (British National Lymphoma Investigation) Kriterien in „low-“ bzw. „high-tumor-burden“ Varianten differenziert werden (19, 20). Die daraus resultierenden Therapiealgorithmen bieten Entscheidungshilfen im klinischen Alltag. Als GELF-Kriterien sprechen folgende Therapietrigger für „high-tumor-burden“: B-Symptomatik, hämatopoetische Insuffizienz (Hb-Wert < 10 g/dl oder Thrombozytopenie $< 100.000/\mu\text{l}$), Bulk (Lymphknotenkonglomerat) (> 7 cm), rasch progredientes Lymphomwachstum, lymphombedingtes Kompressionssyndrom, Pleuraerguss oder Aszites.

Eine tragende Rolle kommt somit der bildgebenden Diagnostik zu, da diese maßgeblich das Stadium definiert durch Angaben zu befallenen Lymphknotenregionen und Bulk-Manifestationen.

Lediglich in den Stadien I und II („low-tumor-burden“) ist das Therapieziel laut Leitlinien kurativ (16), in den fortgeschrittenen Stadien palliativ, was bei der Therapie der meist älteren und multimorbiden Patienten Klientel unter dem Aspekt der Lebensqualität zu beachten ist.

Neben dem klassischen FL sind laut WHO-Klassifikation von 2022 noch drei weitere Subtypen gelistet: das FL in situ, das duodenale FL und das pädiatrische FL (5).

1.4 Die Strahlentherapie des folliculären Lymphoms

Aufgrund der hohen Radiosensibilität lymphozytärer Zellen – bereits 2 Gy (Gray) induzieren einen Interphasetod (21, 22) – etablierte sich die Radiotherapie (RT) im letzten Jahrhundert in der Behandlung des FL und kam vor allem palliativ zum Einsatz (23, 24).

Seit den 1950er Jahren ermöglichten Linearbeschleuniger strahlentherapeutische Großfeldtechniken mit kurativem Therapieansatz (25), bis ab den 1960er Jahren die Einführung der Polychemotherapie den neuen Therapiestandard setzte.

Einen vergleichbaren therapeutischen Meilenstein stellte die Implementierung des chimmären monoklonalen anti-CD20 Antikörpers Rituximab 1998 dar, der eine selektive Zelldepletion von CD20-positiven B-Zell-Subpopulationen bewirkt (26).

Analysen der SWOG (South West Oncology Group), des M.D. Anderson Cancer Center und der Cochrane Haematology Gruppe schreiben die sukzessive Verlängerung des Gesamtüberlebens vor allem der Immuntherapie zu (27–29).

Die in einer deutschen Studie der 1990er Jahre empfohlene alleinige kurative RT früher Stadien überschneit sich mit der Etablierung der CD20-Antikörper und wurde daher nicht intensiver weiterverfolgt (30).

Trotz erwiesener kurativer Wirksamkeit in den frühen kurablen Stadien wurde die Strahlentherapie nachfolgend weiter marginalisiert, ebenso in den Stadien II–IV, was große Studien bestätigen (31).

1.5 Fragestellung

In dieser Arbeit wurde daher das eigene Patientenkollektiv aus dem Zeitraum 01.01.2009 – 01.01.2019 retrospektiv untersucht mit der Frage nach dem stadienabhängigen Einsatz der Strahlentherapie im Gesamttherapiekonzept des FL.

Dies erforderte zunächst eine umfangreiche Analyse der Stagingdiagnostik, auf der die stadienabhängige Darstellung und Auswertung der durchgeführten Therapien generell und der Strahlentherapie speziell basierte.

Bei sämtlichen Patienten wurden „life-style“-assoziierte Parameter und Komorbiditäten (Nikotin- und Alkoholkonsum sowie Diabetes mellitus Typ 2 (DM), Adipositas und chronisch entzündliche Erkrankungen, zudem vorbestehende und neu aufgetretene Malignome) stadienbasiert mitberücksichtigt, die laut Literatur pathogenetisch bzw. prognostisch relevant sein könnten.

Die Analyse der Überlebensdaten zentrierte sich v.a. auf das Gesamtüberleben im Beobachtungszeitraum, die Darstellung der Frührezidive (Auftreten innerhalb von 24 Monaten nach Therapieabschluss) und die Transformation in ein höhergradiges Lymphom. In der deskriptiven Statistik und der Analyse der Survival-Daten wurden die Komorbiditäten mitberücksichtigt.

2. Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

Die Daten wurden aus dem klinikinternen elektronischen Datensystem (SAP) sowie dem Aktenarchiv des Universitätsklinikums Regensburg (UKR) rekrutiert. Fehlende Daten wurden aus den Unterlagen des Tumorzentrums ergänzt. Darin enthalten waren Befunde zu Bildgebung, Laborparameter und Arztbriefe zu applizierten Systemtherapien. Inhomogenitäten, basierend auf unterschiedlichen technischen bzw. personal-technischen Voraussetzungen, wurden nicht weiterverfolgt.

Als **Datum der Erstdiagnose** wurde das Datum der histologischen Diagnose des FL definiert.

Fehlende **Sterbedaten** bis 01.01.2020 wurden bei den Einwohnermeldeämtern bezogen.

Die Nachbeobachtungszeit betrug median 63,3 Monate und im Durchschnitt 66,9 Monate.

2.2 Patientenkollektiv

Das in die Untersuchung eingeschlossene Patientenkollektiv umfasst 112 Patienten, welche zwischen dem 01.01.2009 und dem 01.01.2019 im UKR oder in den am Tumorzentrum Regensburg beteiligten Kliniken in Niederbayern und der Oberpfalz mit einem folliculären Lymphom diagnostiziert und therapiert wurden.

Ausgeschlossen waren Patienten ohne vollständiges Primärstaging oder mit zusätzlicher Erstdiagnose einer Transformation in ein höhergradiges malignes Lymphom.

Aufgrund der therapieentscheidenden Funktion des Tumorstadiums erfolgte zunächst die deskriptive Statistik der Staginguntersuchungen. Diese berücksichtigte die Häufigkeit bildgebender Verfahren im Rahmen des Stagings, wie CT, PET-CT (Positronenemissionstomografie), Sonografie und Knochenmarkpunktionen.

Die angeschlossene stadienbasierte Patientencharakteristik erfasste lymphomspezifische Parameter (B-Symptomatik, E-Manifestationen = Extranodal-Manifestationen, Milz- bzw. Knochenmarkbeteiligung, Bulk, Anzahl der befallenen Regionen, histologischer Grad, FLIPI-Score, Hb- und LDH-Wert) ebenso wie patientenspezifische

Parameter (Alter, Geschlecht, BMI, Diabetes mellitus Typ 2, Entzündungen, Nikotin- und Alkoholkonsum, Adipositas, Sekundärmalignome und vorausgegangene Chemotherapien (CHT)).

Ebenso stadienbasiert erfolgte die deskriptive Analyse der Primärtherapien nach den unterschiedlichen Therapiemodalitäten und -kombinationen (Chemotherapie, R-Benda (Rituximab, Bendamustin), R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon), R-mono (Rituximab-Monotherapie), R-Erhaltung (Rituximab-Erhaltungstherapie), primäre Radiatio, W&W) mit anschließender deskriptiver Darstellung der weiteren Verlaufparameter Progress, Frührezidiv, Rezidiv, Transformation in ein DLBCL, Tod und Todesursachen.

Bezogen auf die eigentliche Fragestellung wurde die Radiotherapie stadienbasiert gesondert ausgewertet nach Primärtherapie, Therapieziel und Therapiekombinationen sowie klinischer Remission, Progress und Rezidiv.

Für die gesamte Kohorte wurden Gesamtüberleben (OS), progressionsfreies Überleben (PFS) und rezidivfreies Überleben (RFS) ausgewertet unter spezifischer Berücksichtigung der bereits genannten Parameter und der primären Radiatio im Speziellen.

Die **univariate Überlebenszeitanalyse des OS (Kaplan-Meier)** berücksichtigte sämtliche patienten-, therapie- und krankheitsspezifische Parameter mit der Frage nach jeweils signifikanter Relevanz für die Überlebenszeitanalysen.

Dabei galten folgenden Definitionen:

Progress und progressionsfreies Überleben

Als Progress wurde das klinische, laborchemische oder bildgebende Fortschreiten der Erkrankung bei W&W bzw. während Primär- oder Sekundärtherapie definiert.

Als progressionsfreies Überleben wurde der Zeitraum zwischen dem Datum der Erstdiagnose und dem Datum des Auftretens eines Progresses definiert.

Rezidiv und rezidivfreies Überleben

Als Rezidiv wurde das klinische, laborchemische oder bildgebende Fortschreiten der Erkrankung nach Therapieabschluss von Primär-, Sekundär- oder Progresstherapie definiert.

Als rezidivfreies Überleben wurde der Zeitraum zwischen dem Datum des Therapieabschlusses der Primär- oder Progresstherapie und dem Datum des Auftretens eines Rezidivs definiert.

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben erfasste den oben angegebenen Untersuchungszeitraum zwischen dem Datum der Erstdiagnose und dem Sterbedatum.

Follow-up

Die Nachsorge der Lymphomerkrankung wurde bei onkologischen Praxen und in der onkologischen Ambulanz des UKR durchgeführt und im Tumorzentrum dokumentiert. Bei den Patienten mit zusätzlichen Karzinomerkrankungen waren die jeweiligen Fachdisziplinen in das Nachsorgeprogramm miteingebunden. Deutsche Leitlinien zur standardisierten Nachsorge des FL lagen im Untersuchungszeitraum nicht vor. In der retrospektiven Analyse wurde v.a. die bildgebende Diagnostik berücksichtigt. Sie erfasste den Zeitraum vom Therapieabschluss bis zum 31.12.2019.

2.3 Statistik

Die Erhebung der Parameter wurde am 01.04.2019 begonnen und am 01.12.2020 abgeschlossen. Die statistische Auswertung der Fragen erfolgte mit der Statistiksoftware DataTab.

3. Ergebnisse

Insgesamt wurden die Behandlungsverläufe von 112 Patienten analysiert, davon erhielten 37 Patienten (33,0 %) eine Bestrahlung.

Die deskriptive Statistik wurde tabellarisch dargestellt.

3.1 Stagingdiagnostik

Tab. 1: Deskriptive Statistik Staginguntersuchungen

Therapie	Gesamt n (%)	I	II	III	IV
Ann-Arbor-Stadium					
	112 (100)	29	18	32	33
Primäre PET					
ja	24 (21,4)	9	3	7	5
nein	88 (78,6)	20	15	25	28
Primäre KMP					
ja	92 (82,1)	22	17	22	31
nein	12 (10,7)	2	1	7	2
unbekannt	8 (7,1)	5	0	3	0
Primäre Tumorboardvorstellung					
ja	43 (38,4)	10	9	9	15
nein	69 (61,6)	19	9	23	18

Tab. 2: Deskriptive Statistik Staging- und Restaginguntersuchungen

Bildgebung	Gesamt	I	II	III	IV
Anzahl primärer CT	3,5 ± 1,1	3,6 ± 1,1	3,3 ± 1,4	3,4 ± 1,3	3,6 ± 0,9
Anzahl sämtlicher CT	15,0 ± 12,8	10,3 ± 7,6	13,3 ± 8,7	17,3 ± 13,2	17,8 ± 16,4
Anzahl sämtlicher PET	0,7 ± 1,7	0,9 ± 2,6	0,6 ± 1,3	0,7 ± 1,2	0,6 ± 1,3
Anzahl sämtlicher Sonografien	11,3 ± 11,1	7,8 ± 11,8	13,3 ± 9,4	11,1 ± 10,2	13,2 ± 11,8

Labor- und Bilddiagnostik

Die im Rahmen des Stagings bzw. Restagings erforderliche Labor- oder bildgebende Diagnostik wurde teilweise im Tumorboard als Empfehlung formuliert und entweder am UKR oder an einer heimatnahen radiologischen bzw. Labor-Niederlassung mit den jeweils vorhandenen technischen Voraussetzungen durchgeführt. Die FDG-PET (Fluorodesoxyglucose-PET) erfolgte ausschließlich am UKR unter Verwendung eines Siemens Scanners.

Staging

Im Rahmen des Primärstagings erfolgten durchschnittlich 3,5 CT-Untersuchungen, der Großteil der Patienten (69,6 %) erhielt 4 CT-Untersuchungen der Körperregionen Kopf/Hals, Thorax, Abdomen und Becken. Bei insgesamt 24 Patienten (21,4 %) wurde eine Staging-PET-CT durchgeführt, bei 12 Patienten (10,7 %) erfolgte diese im Anschluss an eine vorausgegangene CT-Diagnostik, bei 12 weiteren Patienten (10,7 %) entsprach die PET-CT der initialen primären Bildgebung.

Die Summe der im Rahmen des Stagings und Follow-ups durchgeführten CT und PET-CT sind ebenfalls in *Tab. 1* und *2* enthalten. Im Mittel erhielten die Patienten eine Gesamtzahl von $15,0 \pm 12,8$ CT-Aufnahmen.

Bei 3 Patienten waren summativ mehr als 50 durchgeführte CT-Aufnahmen dokumentiert. Insgesamt wurde im Gesamtverlauf bei 37 Patienten (33,0 %) eine PET-CT-Diagnostik durchgeführt, 13 von 37 Patienten (11,6 %) erhielten zwei oder mehr Untersuchungen.

CT- und PET-CT-Aufnahmen erfolgten auch im Kontext der zusätzlich bekannten onkologischen bzw. nicht onkologischen Erkrankungen der Patienten.

Erwähnt sei hier die Kasuistik eines Patienten mit der Grunderkrankung eines Liposarkoms und einer PET-basierten Nachsorge, die letztlich zur Diagnose des FL führte.

Eine initiale Vorstellung im Tumorboard erfolgte bei 43 Patienten (38,4 %).

3.2 Stadienbezogene Patientencharakteristik

Tab. 3: Deskriptive stadienbasierte Darstellung der Patientencharakteristik Teil 1

Diagnostik und Komorbiditäten	Gesamt n (%)	I	II	III	IV
Ann-Arbor-Stadium					
Patienten	112 (100)	29	18	32	33
Geschlecht					
weiblich	54 (48,2)	16	9	14	15
männlich	58 (51,8)	13	9	18	18
Alter					
< 60 Jahre	49 (43,8)	17	3	15	14
≥ 60 Jahre	63 (56,3)	12	15	17	19
B-Symptomatik					
ja	21 (18,8)	1	4	5	11
nein	91 (81,3)	28	14	27	22
Ann-Arbor Stadium E					
ja	20 (17,9)	14	3	3	0
nein	92 (82,1)	15	15	29	33
Milzbeteiligung					
ja	26 (23,2)	0	2	7	17
nein	86 (76,8)	29	16	25	16
Knochenmarkinfiltration					
ja	31 (27,7)	0	0	0	31
nein	62 (55,4)	22	17	22	1
unbekannt	19 (17,0)	7	1	10	1
Lymphknotenbulk (≥ 5 cm)					
ja	33 (29,5)	0	8	11	14
nein	79 (70,5)	29	10	21	19
Befallsmuster					
rein nodal	59 (52,7)	15	15	29	0
rein extranodal	12 (10,7)	12	0	0	0
nodal & extranodal	41 (36,6)	2	3	3	33
Anzahl Lymphknotenregionen					
< 3	54 (48,2)	29	17	5	3
≥ 3	58 (51,8)	0	1	27	30
Histologischer Grad					
1	30 (26,8)	9	3	10	8
2	81 (72,3)	19	15	22	25
3a	1 (0,9)	1	0	0	0

FLIPI-Score						
niedrig	42 (37,5)	22	11	7	2	
intermediär	20 (17,9)	2	4	7	7	
hoch	30 (26,8)	0	0	11	19	
unbekannt	20 (17,9)	5	3	7	5	
Hb-Wert						
normwertig	76 (67,9)	22	13	19	22	
erniedrigt	16 (14,3)	4	2	2	8	
unbekannt	20 (17,9)	3	3	11	3	
LDH-Wert						
normwertig	72 (64,3)	22	12	21	17	
erhöht	14 (12,5)	1	3	0	10	
unbekannt	26 (23,2)	6	3	11	6	
Diabetes mellitus Typ 2						
ja	11 (9,8)	2	3	3	3	
nein	101 (90,2)	27	15	29	30	
Entzündungen						
ja	69 (61,6)	19	13	16	21	
nein	43 (38,4)	10	5	16	12	
Nikotinkonsum						
ja	39 (34,8)	12	7	5	15	
nein	73 (65,2)	17	11	27	18	
Alkoholkonsum						
ja	23 (20,5)	9	3	5	6	
nein	89 (79,5)	20	15	27	27	
Adipositas						
ja	26 (23,2)	10	5	5	6	
nein	86 (76,8)	19	13	27	27	
Gesamt Sekundärmalignome						
ja	38 (33,9)	11	6	12	9	
nein	74 (66,1)	18	12	20	24	
Vorausgegangene Sekundärmalignome						
ja	21 (18,8)	9	1	7	4	
nein	91 (81,3)	20	17	25	29	
Vorausgegangene Chemotherapien						
ja	8 (7,1)	3	0	5	0	
nein	104 (92,9)	26	18	27	33	

Tab. 4: Deskriptive stadienbasierte Darstellung der Patientencharakteristik Teil 2

Diagnostik	Gesamt	I	II	III	IV
Alter (Jahre)	60,6 ± 12,6	58,0 ± 11,3	65,1 ± 8,8	60,9 ± 12,7	60,2 ± 14,9
BMI (kg/m²)	27,4 ± 5,1	28,5 ± 6,1	28,1 ± 4,9	27,2 ± 4,7	26,3 ± 4,6
Anzahl positiver Lymphknotenregionen	4,0 ± 3,5	0,6 ± 0,5	1,7 ± 0,6	5,5 ± 2,7	7,0 ± 3,1
Gesamtanzahl Sekundärmalignome	0,5 ± 1,0	0,6 ± 0,9	0,4 ± 0,7	0,7 ± 1,5	0,3 ± 0,5
Anzahl vorausgegangener Sekundärmalignome	0,2 ± 0,5	0,4 ± 0,8	0,1 ± 0,2	0,3 ± 0,5	0,1 ± 0,3
Anzahl der Therapietrigger	0,9 ± 1,2	0,1 ± 0,4	1,4 ± 1,4	0,6 ± 1,0	1,5 ± 1,2

Patientenkollektiv

Die angeschlossene stadienbasierte Patientencharakteristik erfasste lymphomspezifische Parameter (B-Symptomatik, E-Manifestationen, Milz- bzw. Knochenmarkbeteiligung, Bulk, Art und Anzahl der befallenen Regionen, histologischer Grad, FLIPI-Score, Hb- und LDH-Wert) ebenso wie patientenspezifische Parameter (Alter, Geschlecht, BMI, Diabetes mellitus Typ 2, Entzündungen, Nikotin- und Alkoholkonsum, Adipositas, Sekundärmalignome und vorausgegangene Chemotherapien).

Insgesamt wurden im Untersuchungszeitraum 112 Patienten mit einem FL diagnostiziert und therapiert. Laut Staging befanden sich 29 Patienten (25,9 %) im Stadium I, 18 (16,1 %) im Stadium II, 32 (28,6 %) im Stadium III und 33 (29,5 %) im Stadium IV, die Stadien wurden kategorisiert nach obigen Kriterien.

Anhand der WHO-Klassifikation ließen sich 30 Patienten (26,8 %) histologisch dem Grad 1 zuordnen, 81 Patienten (72,3 %) dem Grad 2, ein Patient (0,9 %) entsprach dem Grad 3a. Bei 92 Patienten (82,1 %) wurde primär eine Knochenmarkpunktion durchgeführt, bei 12 Patienten (10,7 %) nicht, bei 8 Patienten (7,1 %) war diese

Information nicht eruierbar. Dabei wurde bei 31 Patienten (27,7 %) eine Knochenmarkinfiltration festgestellt.

Bei den Patienten wurde die Anzahl der initial befallenen Lymphknotenregionen erfasst. Folgende Regionen waren hierbei betroffen: axillär, hilär, iliakal, infraklavikulär, inguinal, mediastinal, mesenterial, nuchal, paraaortal, retrocruval, submandibulär, supraklavikulär, zervikal, Waldeyer-Rachenring. Von den genannten waren bei den Patienten zwischen 0 (bei rein extranodaler Lymphommanifestation) und 12 Regionen betroffen, wobei bei den paarig vorkommenden Regionen ein beidseitiger Befall als zwei einzeln befallene Regionen erfasst wurde. Insgesamt hatten 59 Patienten (52,7 %) einen rein nodalen Lymphombefall, 12 Patienten (10,7 %) einen rein extranodalen Befall eines einzigen Organs (= Stadium IE) und bei 41 Patienten (36,6 %) lag ein kombiniert nodal/extranodaler Befall vor. Bei 54 Patienten (48,2 %) waren maximal 2 Lymphknotenregionen betroffen, bei 58 Patienten (51,8 %) 3 oder mehr. Eine Beteiligung der Milz wurde bei 26 Patienten (23,2 %) diagnostiziert.

33 Patienten (29,5 %) hatten mindestens ein Lymphknotenkonglomerat mit einem Durchmesser ≥ 5 cm.

An extranodalen Manifestationen waren in absteigender Häufigkeit Knochenmark, Ohrspeicheldrüse, Dünndarm, Haut, Unterkieferspeicheldrüse, oberer Augenlidheber und jeweils einmal Tränendrüse, Augenhöhle, Brustdrüse oder Mesenterium betroffen.

Bei 21 Patienten (18,8 %) trat primär eine B-Symptomatik auf, bei 9 (8,0 %) ein Gewichtsverlust, bei 7 (6,3 %) Nachtschweiß, 5 Patienten (4,5 %) litten unter beiden Symptomen.

Von den 112 Patienten waren 58 männlich (51,8%) und 54 weiblich (48,2%). Das mediane bzw. durchschnittliche Alter betrug 61 bzw. 60,6 Jahre. Aus Gewicht und Größe wurde der BMI berechnet: 37 Patienten (33,0 %) hatten einen normwertigen BMI, 65 Patienten (58,0 %) waren mit einem BMI > 25 kg/m² übergewichtig, ein Patient (0,9 %) war mit einem BMI $< 18,5$ kg/m² untergewichtig und bei 9 Patienten (8,0 %) konnte der BMI aufgrund fehlender Daten nicht berechnet werden. Mit einem BMI ≥ 30 kg/m² galten 26 Patienten (23,2 %) als adipös.

76 Patienten (67,9 %) hatten bei Erstdiagnose einen normwertigen Hb-Wert, 16 Patienten (14,3 %) einen erniedrigten, bei 20 Patienten (17,9 %) war kein Ausgangswert

dokumentiert. Der LDH-Wert war initial bei 72 Patienten (64,3 %) normwertig, bei 14 Patienten erhöht (12,5 %), bei 26 Patienten (23,2 %) nicht dokumentiert.

Bei 11 Patienten (9,8 %) war bei Diagnosestellung ein Diabetes mellitus Typ 2 bekannt, bei 69 Patienten (61,6 %) weitere chronisch entzündliche Erkrankungen. Als „chronische Entzündungen“ wurden dabei definiert: Adipositas, Asthma bronchiale, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Cholezystolithiasis, COPD, Divertikulitis, Gastritis, Hepatitis, Ösophagitis, Psoriasis.

Bei 39 Patienten (34,8 %) lag ein Nikotinkonsum vor, bei 23 (20,5 %) regelmäßiger Alkoholkonsum.

Bei 21 Patienten (18,8 %) waren ein oder mehrere weitere Malignome der Diagnose des FL vorausgegangen, 8 davon (7,1 %) waren bereits chemotherapeutisch behandelt worden. Bis zum Ende des Untersuchungszeitraums litten insgesamt 38 Patienten (33,9 %) unter zusätzlichen Malignomen.

Die „zusätzlichen Tumorerkrankungen“ waren folgendermaßen aufgeteilt: 12 Basalzellkarzinome, vier Maligne Melanome, zwei Plattenepithelkarzinome der Haut, zwei M. Bowen der Haut, zwei Merkelzellkarzinome, vier Prostatakarzinome, drei Urothelkarzinome der Harnblase, ein Mammakarzinom, ein Plattenepithelkarzinom der Vagina, zwei neuroendokrine CUP, zwei Liposarkome, ein kleinzelliges Bronchialkarzinom, ein Plattenepithelkarzinom der Lunge, zwei Adenokarzinome des Magens, ein Desmoidtumor des Dünndarms, zwei Kolonkarzinome, ein tubuläres Kolonadenom mit low-grade intraepithelialer Neoplasie, ein Rektumkarzinom, drei Oropharynxkarzinome, ein Larynxkarzinom, ein Adenoid-zystisches Karzinom der Parotis, ein Glioblastom, ein Oligoastrozytom, drei histologisch eigenständige DLBCLs, ein Multiples Myelom, ein M. Waldenström und ein kutanes T-Zell Lymphom.

Im Rahmen der Risikostratifizierung mithilfe des FLIPI-Scores wurden 42 Patienten (37,5 %) einem niedrigen, 20 (17,9 %) einem intermediären und 30 (26,8 %) einem hohen Risiko zugeordnet. Für die weiteren 20 Patienten (17,9 %) konnte der FLIPI-Score aufgrund mangelnder Daten nicht erfasst werden.

3.3 Therapie

Tab. 5: Deskriptive stadienbasierte Darstellung der Therapie

Therapie	Gesamt n (%)	I	II	III	IV
Ann-Arbor-Stadium					
	112 (100)	29	18	32	33
Therapie nach Onkopedia-Leitlinie					
ja	106 (94,6)	27	18	31	30
nein	6 (5,4)	2	0	1	3
Primäre Radiatio					
ja	30 (26,8)	23	6	1	0
nein	82 (73,2)	6	12	31	33
Primäre Chemotherapie					
ja	49 (43,8)	2	10	11	26
nein	63 (56,3)	27	8	21	7
Primär R-Benda					
ja	32 (28,6)	0	6	8	18
nein	80 (71,4)	29	12	24	15
Primär R-CHOP					
ja	13 (11,6)	0	4	2	7
nein	99 (88,4)	29	14	30	26
Primär R-mono					
ja	4 (3,6)	2	1	0	1
nein	108 (96,4)	27	17	32	32
R-Erhaltung					
ja	35 (31,3)	0	7	8	20
nein	77 (68,8)	29	11	24	13
Primär Watch and Wait					
ja	37 (33,0)	6	4	20	7
nein	75 (67,0)	23	14	12	26
Primäre Gesamttherapie					
All. Radiatio	26 (23,2)	21	4	1	0
All. Chemotherapie	45 (40,2)	0	8	11	26
Radiochemotherapie	4 (3,6)	2	2	0	0
Watch & Wait	37 (33,0)	6	4	20	7
Therapie des Progresses (n = 24)					
All. Radiatio	2 (8,3)	0	2	0	0
All. Chemotherapie	20 (83,3)	2	2	10	6
Operativ	1 (4,2)	1	0	0	0
Watch & Wait	1 (4,2)	0	0	0	1

Therapie des 1. Rezidivs (n = 28)					
All. Radiatio	5 (17,9)	2	2	1	0
All. Chemotherapie	15 (53,6)	2	3	2	8
Radiochemotherapie	1 (3,6)	0	0	1	0
Operativ	2 (7,1)	2	0	0	0
Watch & Wait	5 (17,9)	2	0	2	1

Therapiemodalitäten

Ebenso stadienbasiert erfolgte die deskriptive Analyse der angewandten Therapien nach den unterschiedlichen Therapiemodalitäten und Kombinationen.

Die Therapiemodalitäten innerhalb der Primärtherapie sind weiter diversifiziert nach Chemotherapie allgemein sowie Kombinationschemotherapien, zudem RT und W&W. Insgesamt wurden dabei 26 Patienten (23,2 %) allein strahlentherapeutisch, 45 Patienten (40,2 %) allein chemotherapeutisch und 4 Patienten (3,6 %) kombiniert strahlen- und chemotherapeutisch behandelt. Bei 37 Patienten (33,0 %) wurde ein W&W-Vorgehen verfolgt. Von den 49 primär chemotherapeutisch behandelten Patienten (43,8 %) erhielten 32 Patienten (28,6 %) R-Benda, 13 Patienten (11,6 %) R-CHOP und vier Patienten (3,6 %) R-mono. Anschließend wurde bei 35 von 49 Patienten (71,4 %) eine Rituximab-Erhaltungstherapie durchgeführt.

Die intravenöse Gabe der Chemotherapie erfolgte im Interdisziplinären Centrum für medikamentöse Tumortherapie des UKR, oder in enger Kooperation bei den niedergelassenen Onkologen der Region.

Dargestellt ist ebenso die Adhärenz an die jeweiligen deutschen Empfehlungen der DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie)/Onkopedia, nach welcher insgesamt 106 Patienten (94,6 %) behandelt wurden.

In den Erkrankungsstadien II, III und IV wurden die Patienten nur bei Manifestation klinischer Trigger primär bzw. im weiteren Verlauf behandelt, anderenfalls erfolgte W&W.

Als Therapietrigger fungierten ein Lymphknotenbulk (ab 5 cm analog der Risikofaktorangabe in Onkologie 2024 (32) und/oder Beschwerden im Sinne einer B-Symptomatik (hauptsächlich Gewichtsverlust und/oder Nachtschweiß) sowie symptomatische Organ- und Gefäßkompressionen, Schmerzen, maligner Pleura- bzw. Perikarderguss (teilweise chylös) oder Aszites, ausgedehnte Knochenmarkinfiltrationen mit

hämatoetischer Insuffizienz sowie Infiltration von intestinalem Gewebe und ausgeprägte Hepato- und/oder Splenomegalie. Die durchschnittliche Anzahl der Therapietrigger zeigt *Tab. 4*.

3.4 Einsatz der Strahlentherapie

Tab. 6: Deskriptive stadienbasierte Darstellung der Radiotherapie im Rahmen von Primärtherapie und weiterem Krankheitsverlauf

	Gesamt n	I	II	III	IV
Ann-Arbor-Stadium					
	37	24	9	3	1
Primäre Radiatio					
	30	23	6	1	0
Therapieziel der primären Radiatio					
kurativ	27	23	4	0	0
palliativ	3	0	2	1	0
Primäre Radiatio innerhalb der Gesamttherapie					
Alleinige Radiatio	15	10	4	1	0
Resektion & Radiatio	11	11	0	0	0
Radiatio & Rituximab	1	0	1	0	0
Resektion & Radiatio & Rituximab	2	2	0	0	0
Radiatio & R-Benda	1	0	1	0	0
Remissionsstatus nach primärer Radiatio					
Komplettremission	28	23	5	0	0
Teilremission	2	0	1	1	0
Rezidiv nach primärer Radiatio					
infield	4	2	2	0	0
outfield	9	6	2	1	0
Sekundäre Radiatio (= palliativ)					
	10	2	5	2	1
Sekundäre Radiatio im zeitlichen Verlauf					
Progress	2	0	2	0	0
1. Rezidiv	6	2	2	2	0
2. Rezidiv	2	1	0	0	1
3. Rezidiv	2	0	1	1	0
Rezidiv nach sekundärer Radiatio					
infield	1	0	0	1	0
outfield	5	2	1	2	0

Kurative Strahlentherapie

Bei Patienten mit lokal begrenzten Ann-Arbor-Stadien I und teilweise II war die potenzielle Kurabilität unabhängig von weiteren Faktoren Indikation für einen frühestmöglichen Therapiebeginn mit kurativer Therapieintention.

27 Patienten (24,1 %) wurden primär kurativ radiotherapiert, davon 23 im Ann-Arbor-Stadium I und 4 im Stadium II. Bei 14 Patienten entsprach die Radiatio der alleinigen Therapiemodalität, bei 11 Patienten erfolgte diese postoperativ, bei 2 weiteren Patienten in Kombination mit Rituximab ebenfalls nach zuvor erfolgter Operation.

Die kurativen Bestrahlungen erfolgten in IFRT-Technik (involved field radiation therapy) nach CT-gestützter 3D-Planung mit einer GHD (Gesamtherddosis) von $38 \pm 4,4$ Gy, entsprechend Gesamtdosen von 24–46 Gy.

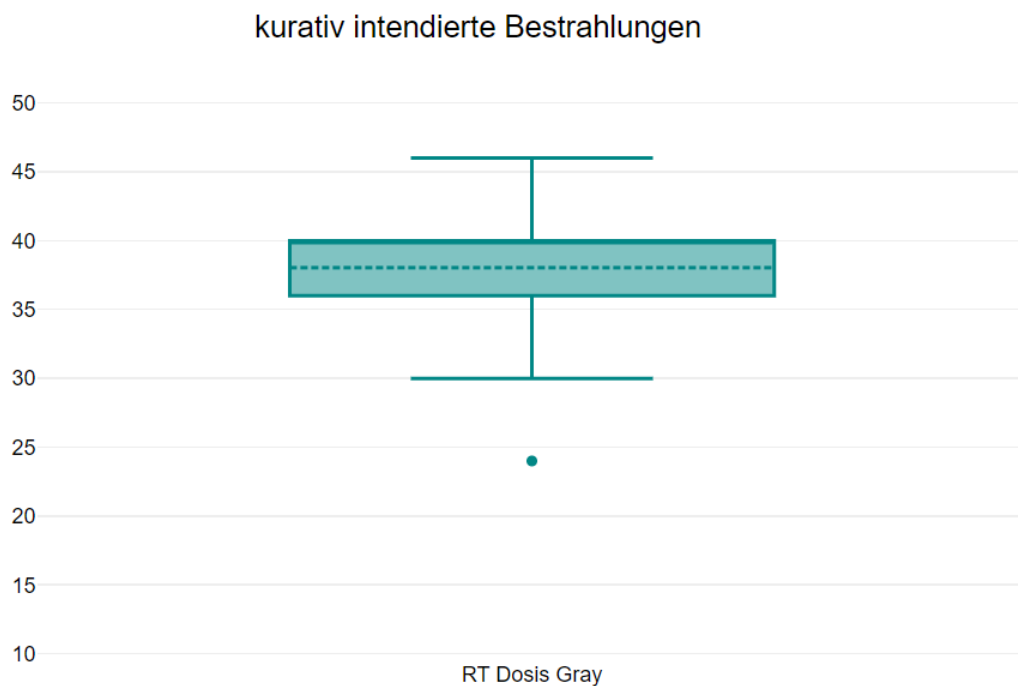


Abb. 1: Dosierung kurativer Bestrahlungen

Palliative Strahlentherapie

Bei insgesamt 12 Patienten (10,7 %) wurde die Strahlentherapie palliativ angewandt, drei davon wurden im Verlauf zweimal palliativ bestrahlt. Bei 2 dieser 12 Patienten war vormals bereits eine kurative Bestrahlung erfolgt.

Bei 3 Patienten erfolgte die palliative Bestrahlung primär, davon befanden sich 2 Patienten im Ann-Arbor-Stadium II, einer im Stadium III. Die Radiatio wurde in einem Fall als alleinige Therapie durchgeführt, in den anderen beiden Fällen in Kombination einmal mit Rituximab und einmal mit R-Benda.

Im weiteren Verlauf wurden bei einem der bereits primär palliativ bestrahlten und 9 weiteren Patienten in allen Ann-Arbor-Stadien insgesamt 12 palliative Bestrahlungen durchgeführt. Die Radiatio erfolgte bei einem Patienten nach Anwendung des Alkylans Trofosamid, bei den übrigen Patienten als alleinige Therapie.

Die palliativen Bestrahlungen erfolgten ebenfalls in IFRT-Technik nach CT-gestützter Planung. Dabei wurden die Patienten im Mittel mit $34,3 \pm 10,7$ Gy bestrahlt, mit Gesamtherddosen zwischen 12–50 Gy.

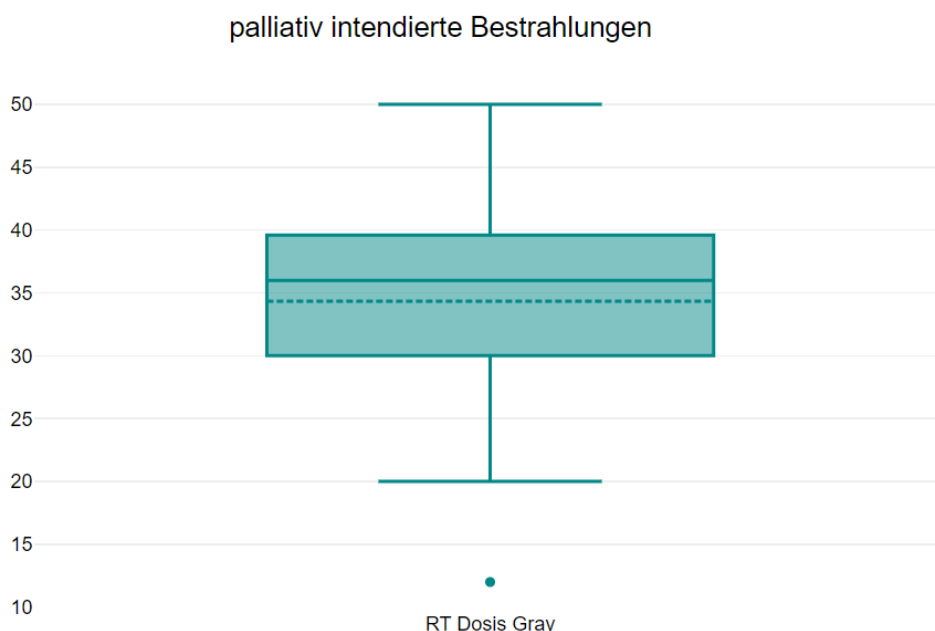


Abb. 2: Dosierung palliativer Bestrahlungen

Ansprechen auf die Strahlentherapie

Von den 30 primär strahlentherapeutisch behandelten Patienten erreichten 28 (93,3 %) eine CT-morphologische Komplettremission, 2 weitere Patienten (6,7 %) eine Teilremission. Ein Progress oder Nicht-Ansprechen konnte in dieser Gruppe nicht diagnostiziert werden.

a) Rezidive in- und outfield

10 von 30 Patienten (33,3 %) erlitten nach primärer RT ein oder mehrere Rezidive. Bei 6 Patienten (20,0 %) lagen diese „outfield“, also außerhalb des zuvor bestrahlten Volumens, bei einem Patienten (3,3 %) manifestierte sich ein Rezidiv nur „infield“, bei 3 weiteren Patienten (10,0 %) traten sowohl „infield“ als auch „outfield“ Rezidive auf.

Von 10 sekundär im weiteren Krankheitsverlauf bestrahlten Patienten manifestierten 5 (50,0 %) weitere Rezidive. Davon waren 4 Rezidive (40,0 %) „outfield“ und eines (10,0 %) kombiniert „in-“ und „outfield“ lokalisiert.

b) Rezidivfreies Überleben (RFS)

Bei den primär strahlentherapeutisch behandelten Patienten (n = 30) betrug das RFS $54,4 \pm 37,4$ Monate mit einer 2-Jahres-Rezidivfrei-Überlebensrate (2-YRSR) von $82,9 \pm 7,0$ %.

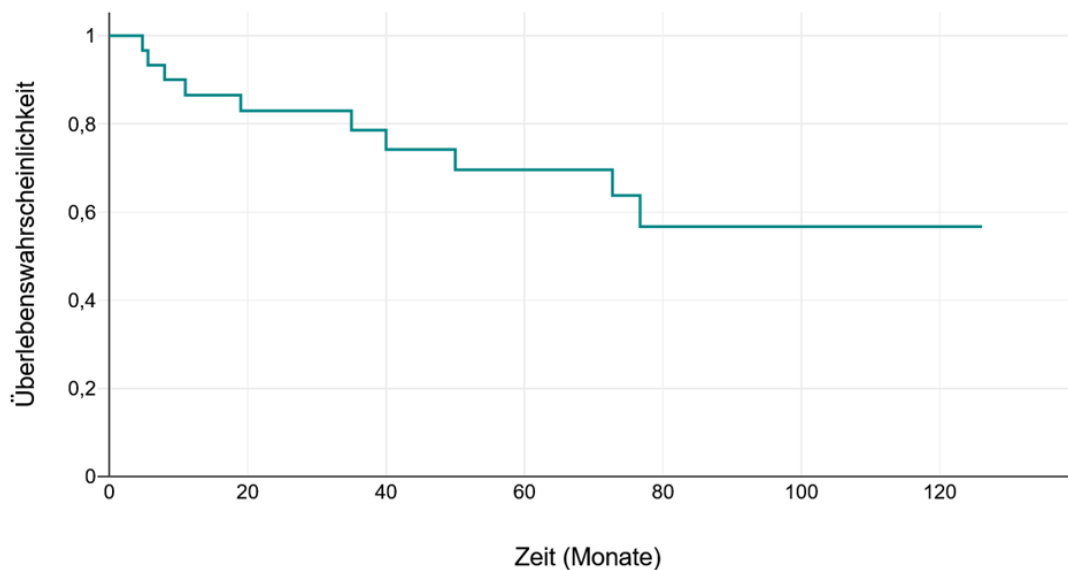


Abb. 3: Rezidivfreies Überleben der primär strahlentherapeutisch behandelten Patienten

Tab. 7: Univariate Analyse des 2-, 5- und 10-Jahres-Rezidivfreien-Überlebens der primär bestrahlten Patienten

		2-YRSR (%)	5-YRSR (%)	10-YRSR (%)	p
Gesamte Kohorte					
		80,5 ± 4,3	70,9 ± 5,3	57,4 ± 7,8	
Primäre Radiatio					
ja		82,9 ± 7,0	69,6 ± 9,2	56,7 ± 11,2	0,83
nein		79,4 ± 5,3	72,0 ± 6,4	58,8 ± 10,3	

c) Gesamtüberleben (OS)

Bei den primär strahlentherapeutisch behandelten Patienten (n = 30) betrug das OS 72,3 ± 37,2 Monate mit einer 5-Jahres-Überlebensrate (5-YSR) von 88,3 ± 6,4 %.

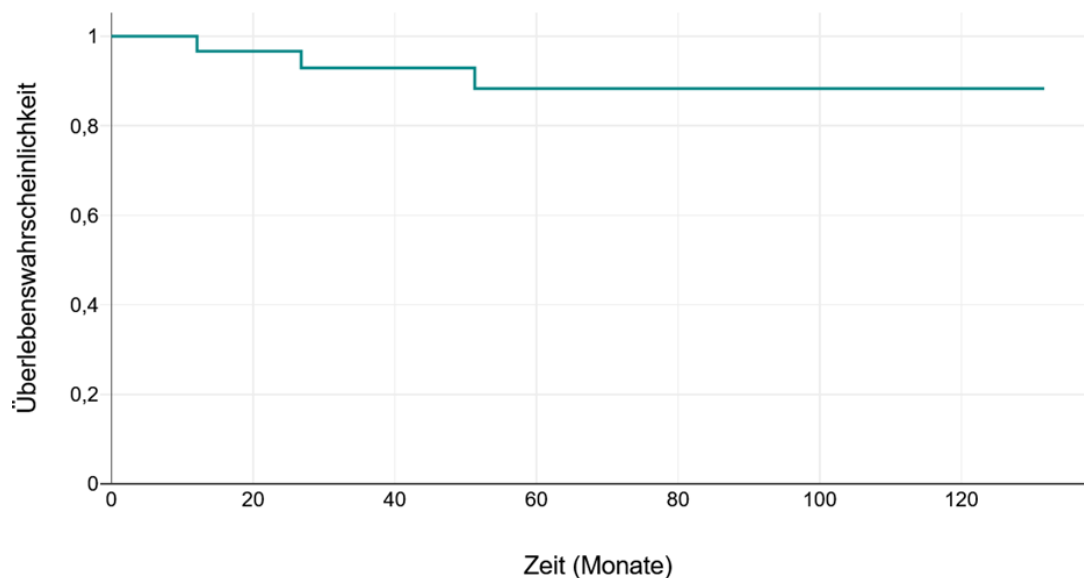


Abb. 4: Gesamtüberleben der primär strahlentherapeutisch behandelten Patienten

Tab. 8: Univariate Analyse des 2-, 5- und 10-Jahres-Gesamtüberlebens der primär bestrahlten Patienten

		2-YSR (%)	5-YSR (%)	10-YSR (%)	p
Gesamte Kohorte					
		93,7 ± 2,3	84,2 ± 3,7	82,4 ± 4,0	
Primäre Radiatio					
ja		96,7 ± 3,3	88,3 ± 6,4	88,3 ± 6,4	0,365
nein		92,6 ± 2,9	82,7 ± 4,4	80,1 ± 5,0	

3.5 Verlauf

Tab. 9: Deskriptive stadienbasierte Darstellung des Krankheitsverlaufs

Verlauf	Gesamt n (%)	I	II	III	IV
Ann-Arbor Stadium					
	112 (100)	29	18	32	33
Remissionsstatus nach Primärtherapie (n = 75)					
Komplettremission	50 (66,7)	23	8	6	13
Teilremission	20 (26,7)	0	5	5	10
Progress	2 (2,7)	0	1	0	1
unbekannt	3 (4,0)	0	0	1	2
Auftreten eines Progresses					
ja	24 (21,4)	3	4	10	7
nein	88 (78,6)	26	14	22	26
Auftreten eines Rezidivs					
ja	28 (25,0)	8	5	6	9
nein	84 (75,0)	21	13	26	24
Frührezidiv ≤ 24 Monate					
ja	15 (13,4)	5	2	3	5
nein	97 (86,6)	24	16	29	28
Transformation in DLBCL					
ja	7 (6,3)	2	2	2	1
nein	105 (93,8)	27	16	30	32
Patient verstorben					
ja	17 (15,2)	2	3	10	2
nein	95 (84,8)	27	15	22	31
Todesursache (n = 17)					
Lymphom	2 (11,8)	0	1	1	0
onkologisch	7 (41,2)	1	0	5	1
internistisch	2 (11,8)	0	0	2	0
unbekannt	6 (35,3)	1	2	2	1

Ansprechen

Im Abschlussstaging der 75 primär behandelten Patienten erlangten 50 (66,7 %) eine Komplettremission und 20 (26,7 %) eine Teilremission. 2 Patienten (2,7 %) erlitten einen Progress des Lymphoms und bei 3 weiteren Patienten (4,0 %) war der Remissionsstatus nicht dokumentiert.

Im Gesamtkollektiv trat bei insgesamt 24 Patienten (21,4 %) ein Progress auf, bei 22 davon erfolgte dieser während eines W&W-Vorgehens, bei 2 weiteren, wie oben erwähnt, während der Primärtherapie.

Nach Abschluss der Primär-, Sekundär- oder Progresstherapie rezidierte das FL bei 28 Patienten (25,0 %), bei 15 Patienten (13,4 %) bereits innerhalb von 24 Monaten nach Therapieabschluss.

Eine Transformation in ein DLBCL erfolgte bei 7 Patienten (6,3 %).

17 Patienten (15,2 %) verstarben im Untersuchungszeitraum. Todesursache war bei 2 Patienten (11,8 %) das FL selbst, bei 7 Patienten (41,2 %) weitere onkologische Erkrankungen, 2 Patienten (11,8 %) verstarben aufgrund internistischer Begleiterkrankungen und bei 6 Patienten (35,3 %) war die Todesursache nicht dokumentiert.

3.6 Überleben

Tab. 10: Deskriptive stadienbasierte Darstellung von PFS, RFS und OS

Überleben	Gesamt	I	II	III	IV
Progressionsfreie Monate (n = 39)	35,1 ± 34,2	49,5 ± 38,3	36,0 ± 40,6	31,8 ± 36,1	32,2 ± 24,6
Rezidivfreie Monate (n = 91)	49,0 ± 34,5	53,4 ± 37,4	53,4 ± 35,6	47,9 ± 35,4	43,3 ± 31,6
Gesamtüberleben Monate (n = 112)	66,9 ± 34,3	75,8 ± 34,2	66,7 ± 31,9	60,2 ± 38,3	65,8 ± 31,2

Rezidivfreies Überleben (RFS) des Gesamtkollektivs

Das RFS betrug im Gesamtkollektiv $49,0 \pm 34,5$ Monate ($n = 91$) mit einer 2-Jahres-Rezidivfrei-Überlebensrate von $80,5 \pm 4,3$ %.

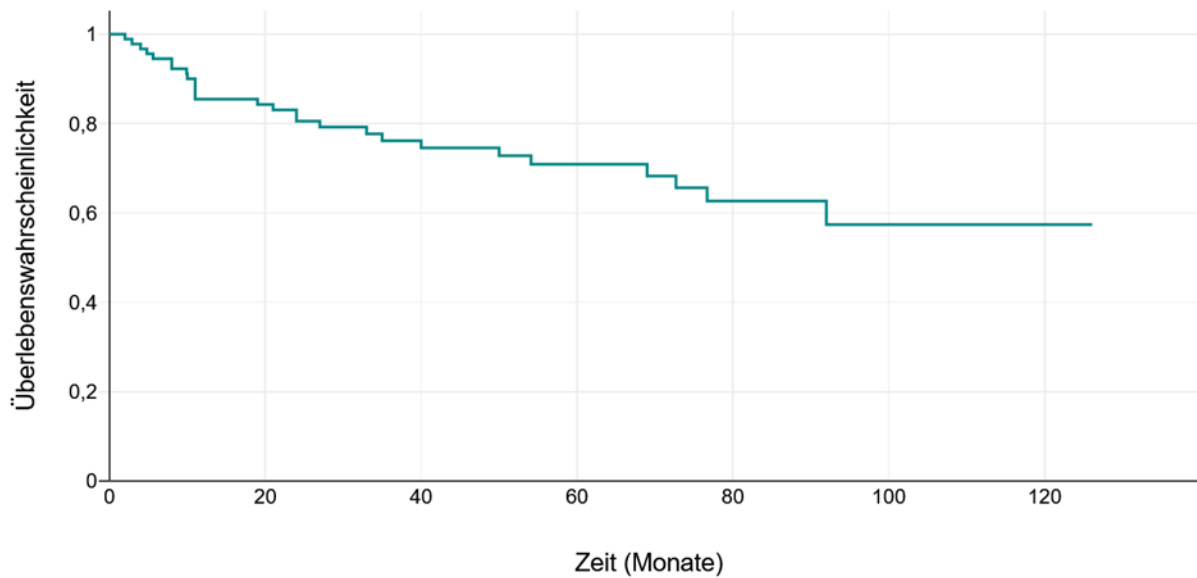


Abb. 5: Rezidivfreies Überleben des Gesamtkollektivs

Gesamtüberleben (OS) des Gesamtkollektivs

Das Gesamtüberleben des untersuchten Patientenkollektivs betrug $66,9 \pm 34,3$ Monate mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von $84,2 \pm 3,7$ %.

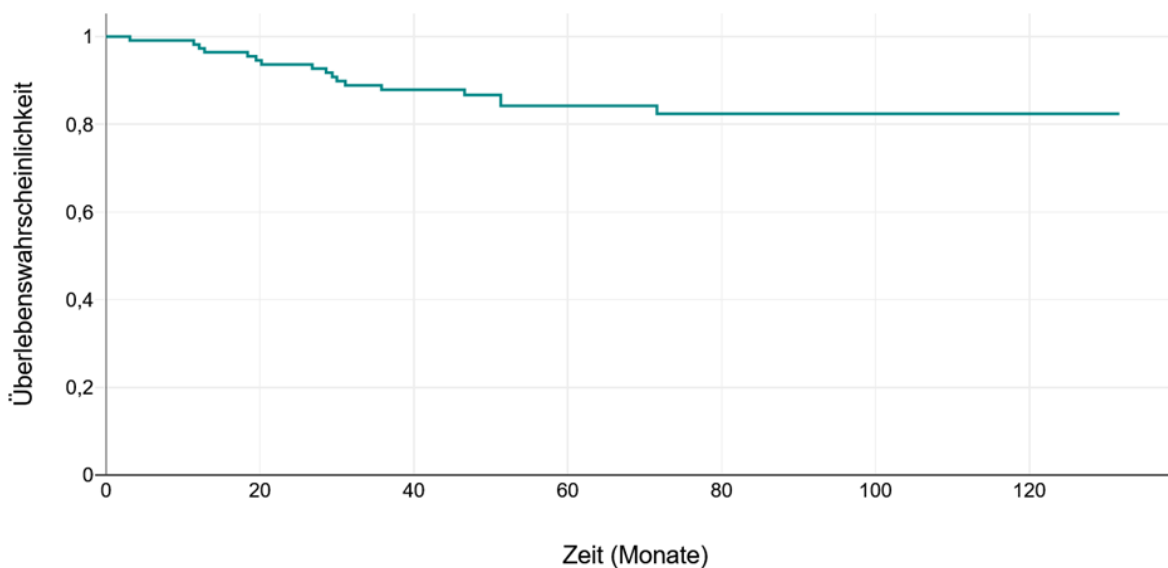


Abb. 6: Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs

Overall Survival

Tab. 11: Univariate Analyse des 2-, 5- und 10-Jahres-Gesamtüberlebens des Gesamtkollektivs

	2-YSR (%)	5-YSR (%)	10-YSR (%)	p
Gesamte Kohorte				
	93,7 ± 2,3	84,2 ± 3,7	82,4 ± 4,0	
Ann-Arbor-Stadium				
I	96,6 ± 3,4	92,2 ± 5,4	92,2 ± 5,4	0,013
II	100 ± 0	88,9 ± 7,4	79,0 ± 11,4	
III	84,2 ± 6,5	65,9 ± 8,9	65,9 ± 8,9	
IV	97,0 ± 3,0	93,8 ± 4,2	93,8 ± 4,2	
Ann-Arbor-Stadium				
I & II	97,9 ± 2,1	90,5 ± 4,6	86,6 ± 5,8	0,211
III & IV	90,6 ± 3,7	79,5 ± 5,4	79,5 ± 5,4	
Geschlecht				
weiblich	94,4 ± 3,2	85,2 ± 5,2	81,7 ± 6,1	0,915
männlich	93,0 ± 3,4	83,4 ± 5,1	83,4 ± 5,1	
Alter				
< 60 Jahre	100 ± 0	95,9 ± 2,8	95,9 ± 2,8	0,004
≥ 60 Jahre	88,8 ± 4,0	75,5 ± 5,8	72,2 ± 6,4	
B-Symptomatik				
ja	90,5 ± 6,4	82,9 ± 9,3	82,9 ± 9,3	0,926
nein	94,4 ± 2,4	84,3 ± 4,0	82,0 ± 4,5	
Ann-Arbor Stadium E				
ja	90,0 ± 6,7	79,4 ± 9,2	79,4 ± 9,2	0,549
nein	94,5 ± 2,4	85,1 ± 4,1	82,8 ± 4,5	
Milzbeteiligung				
ja	92,1 ± 5,3	78,9 ± 8,5	78,9 ± 8,5	0,547
nein	94,1 ± 2,5	85,9 ± 4,0	83,4 ± 4,6	
Knochenmarkinfiltration				
ja	96,8 ± 3,2	96,8 ± 3,2	96,8 ± 3,2	0,156
nein	93,4 ± 3,2	88,3 ± 4,2	85,4 ± 4,9	
Lymphknotenbulk (≥ 5 cm)				
ja	90,9 ± 5,0	81,4 ± 6,9	75,1 ± 8,7	0,287
nein	94,9 ± 2,5	85,4 ± 4,3	85,4 ± 4,3	
Befallsmuster				
rein nodal	93,2 ± 3,3	80,7 ± 5,6	77,3 ± 6,3	0,555
rein extranodal	91,7 ± 8,0	91,7 ± 8,0	91,7 ± 8,0	
nodal & extranodal	95,1 ± 3,4	87,6 ± 5,2	87,6 ± 5,2	
Anzahl Lymphknotenregionen				
< 3	96,3 ± 2,6	89,9 ± 4,3	86,4 ± 5,4	0,206
≥ 3	91,2 ± 3,8	78,7 ± 5,8	78,7 ± 5,8	

Histologischer Grad				
1	100 ± 0	89,6 ± 5,7	89,6 ± 5,7	0,502
2	91,2 ± 3,2	82,3 ± 4,5	79,4 ± 5,2	
3a	100 ± 0	100 ± 0	100 ± 0	
Histologischer Grad				
1	100 ± 0	89,6 ± 5,7	89,6 ± 5,7	0,292
2 & 3a	91,3 ± 3,1	82,5 ± 4,5	79,8 ± 5,1	
FLIPI-Score				
niedrig	100 ± 0	92,3 ± 4,3	92,3 ± 4,3	0,111
intermediär	85,0 ± 8,0	80,0 ± 8,9	71,1 ± 11,6	
hoch	89,6 ± 5,7	77,2 ± 8,3	77,2 ± 8,3	
FLIPI-Score				
niedrig	100 ± 0	92,3 ± 4,3	92,3 ± 4,3	0,038
intermediär & hoch	87,9 ± 4,6	78,8 ± 6,0	74,1 ± 7,2	
Hb-Wert				
normwertig	96,0 ± 2,3	88,4 ± 3,9	85,7 ± 4,6	0,116
erniedrigt	87,5 ± 8,3	73,4 ± 11,5	73,4 ± 11,5	
LDH-Wert				
normwertig	93,0 ± 3,0	83,4 ± 4,6	83,4 ± 4,6	0,916
erhöht	100 ± 0	92,9 ± 6,9	69,6 ± 20,8	
Diabetes mellitus Typ 2				
ja	81,8 ± 11,6	62,3 ± 15,0	62,3 ± 15,0	0,051
nein	95,0 ± 2,2	86,8 ± 3,6	84,8 ± 4,0	
Entzündungen				
ja	94,2 ± 2,8	85,4 ± 4,6	82,4 ± 5,3	0,740
nein	92,8 ± 4,0	82,1 ± 6,2	82,1 ± 6,2	
Nikotinkonsum				
ja	97,4 ± 2,5	91,4 ± 4,8	91,4 ± 4,8	0,108
nein	91,7 ± 3,2	80,6 ± 4,9	77,7 ± 5,5	
Alkoholkonsum				
ja	95,7 ± 4,3	80,4 ± 9,0	80,4 ± 9,0	0,789
nein	93,2 ± 2,7	85,2 ± 4,0	83,0 ± 4,5	
Adipositas				
ja	88,5 ± 6,3	76,0 ± 8,6	76,0 ± 8,6	0,263
nein	95,3 ± 2,3	86,8 ± 3,9	84,4 ± 4,5	
Gesamt Sekundärmalignome				
ja	89,5 ± 5,0	73,6 ± 7,7	73,6 ± 7,7	0,065
nein	95,8 ± 2,4	89,6 ± 3,8	86,9 ± 4,5	
Vorausgegangene Sekundärmalignome				
ja	90,5 ± 6,4	76,4 ± 10,7	76,4 ± 10,7	0,513
nein	94,4 ± 2,4	85,7 ± 3,9	83,5 ± 4,3	

Vorausgegangene Chemotherapien					
	ja	75,0 ± 15,3	45,0 ± 18,8	45,0 ± 18,8	0,002
	nein	95,1 ± 2,1	87,3 ± 3,5	85,4 ± 3,9	
Primäre PET					
	ja	95,8 ± 4,1	90,8 ± 6,2	90,8 ± 6,2	0,426
	nein	93,1 ± 2,7	82,7 ± 4,3	80,6 ± 4,6	
Primäre KMP					
	ja	94,5 ± 2,4	91,0 ± 3,1	88,9 ± 3,6	<0,001
	nein	83,3 ± 10,8	47,6 ± 16,8	47,6 ± 16,8	
Primäre Tumorboardvorstellung					
	ja	93,0 ± 3,9	86,7 ± 5,7	86,7 ± 5,7	0,596
	nein	94,1 ± 2,9	82,8 ± 4,7	80,7 ± 5,1	
Therapie nach Onkopedia-Leitlinie					
	ja	94,3 ± 2,3	85,5 ± 3,6	83,6 ± 4,0	0,262
	nein	83,3 ± 15,2	66,7 ± 19,2	66,7 ± 19,2	
Primäre Radiatio					
	ja	96,7 ± 3,3	88,3 ± 6,4	88,3 ± 6,4	0,365
	nein	92,6 ± 2,9	82,7 ± 4,4	80,1 ± 5,0	
Primäre Chemotherapie					
	ja	91,7 ± 4,0	87,4 ± 4,8	82,8 ± 6,4	0,864
	nein	95,2 ± 2,7	82,1 ± 5,2	82,1 ± 5,2	
Primär R-Benda					
	ja	90,4 ± 5,3	83,6 ± 6,7	77,6 ± 8,5	0,537
	nein	95,0 ± 2,5	84,3 ± 4,4	84,3 ± 4,4	
Primär R-CHOP					
	ja	100 ± 0	100 ± 0	92,3 ± 7,4	0,435
	nein	92,8 ± 2,6	82,2 ± 4,1	82,2 ± 4,1	
Primär R-mono					
	ja	100 ± 0	100 ± 0	100 ± 0	0,426
	nein	93,4 ± 2,4	83,6 ± 3,8	81,8 ± 4,1	
R-Erhaltung					
	ja	100 ± 0	94,0 ± 4,1	94,0 ± 4,1	0,068
	nein	90,8 ± 3,3	80,1 ± 4,8	77,6 ± 5,3	
R-Erhaltung nach primärer Chemotherapie (n = 49)					
	ja	100 ± 0	94,0 ± 4,1	94,0 ± 4,1	0,005
	nein	71,4 ± 12,1	71,4 ± 12,1	57,1 ± 16,0	
Primär Watch and Wait					
	ja	94,5 ± 3,8	78,7 ± 7,2	78,7 ± 7,2	0,451
	nein	93,3 ± 2,9	87,0 ± 4,1	84,4 ± 4,7	

Primäre Gesamttherapie				
All. Radiatio	96,2 ± 3,8	87,0 ± 7,1	87,0 ± 7,1	0,742
All. Chemotherapie	91,0 ± 4,3	86,3 ± 5,2	81,7 ± 6,6	
Radiochemotherapie	100 ± 0	100 ± 0	100 ± 0	
Watch & Wait	94,5 ± 3,8	78,7 ± 7,2	78,7 ± 7,2	
Remissionsstatus nach Primärtherapie (n = 75)				
Komplettremission	96,0 ± 2,8	91,6 ± 4,0	91,6 ± 4,0	0,302
Teilremission	95,0 ± 4,9	83,3 ± 8,9	83,3 ± 8,9	
Progress	100 ± 0	100 ± 0	50,0 ± 35,4	
Auftreten eines Progresses				
ja	100 ± 0	82,6 ± 7,9	74,4 ± 10,6	0,536
nein	91,9 ± 2,9	84,8 ± 4,1	84,8 ± 4,1	
Therapie des Progresses (n = 24)				
All. Radiatio	100 ± 0	50,0 ± 35,4	0 ± 0	0,078
All. Chemotherapie	100 ± 0	84,0 ± 8,5	84,0 ± 8,5	
Operativ	100 ± 0	100 ± 0	100 ± 0	
Watch & Wait	100 ± 0	100 ± 0	100 ± 0	
Auftreten eines Rezidivs				
ja	96,4 ± 3,5	76,9 ± 8,5	76,9 ± 8,5	0,361
nein	92,7 ± 2,9	86,9 ± 3,9	84,4 ± 4,5	
Frührezidiv ≤ 24 Monate				
ja	93,3 ± 6,4	72,7 ± 11,7	72,7 ± 11,7	0,181
nein	93,7 ± 2,5	86,2 ± 3,8	84,2 ± 4,2	
Therapie des 1. Rezidivs (n = 28)				
All. Radiatio	100 ± 0	100 ± 0	100 ± 0	0,098
All. Chemotherapie	93,3 ± 6,4	62,9 ± 13,8	62,9 ± 13,8	
Radiochemotherapie	100 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	
Operativ	100 ± 0	100 ± 0	100 ± 0	
Watch & Wait	100 ± 0	100 ± 0	100 ± 0	
Transformation in DLBCL				
ja	85,7 ± 13,2	71,4 ± 17,1	35,7 ± 26,7	0,033
nein	94,2 ± 2,3	85,1 ± 3,7	85,1 ± 3,7	

Parameter mit signifikantem bzw. annähernd signifikantem Einfluss auf das OS wurden in den anschließenden Grafiken gesondert dargestellt.

3.6.1 Stadienabhängiges Gesamtüberleben

Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug im Stadium I $92,2 \pm 5,4 \%$, im Stadium II $88,9 \pm 7,4 \%$, im Stadium III $65,9 \pm 8,9 \%$ und im Stadium IV $93,8 \pm 4,2 \%$. Der Unterschied im Overall Survival zwischen den Ann-Arbor-Stadien war mit einem p-Wert von 0,013 statistisch signifikant.

Das Gesamtüberleben betrug im Stadium I $75,8 \pm 34,2$ Monate, im Stadium II $66,7 \pm 31,9$ Monate, im Stadium III $60,2 \pm 38,3$ Monate und im Stadium IV $65,8 \pm 31,2$ Monate.

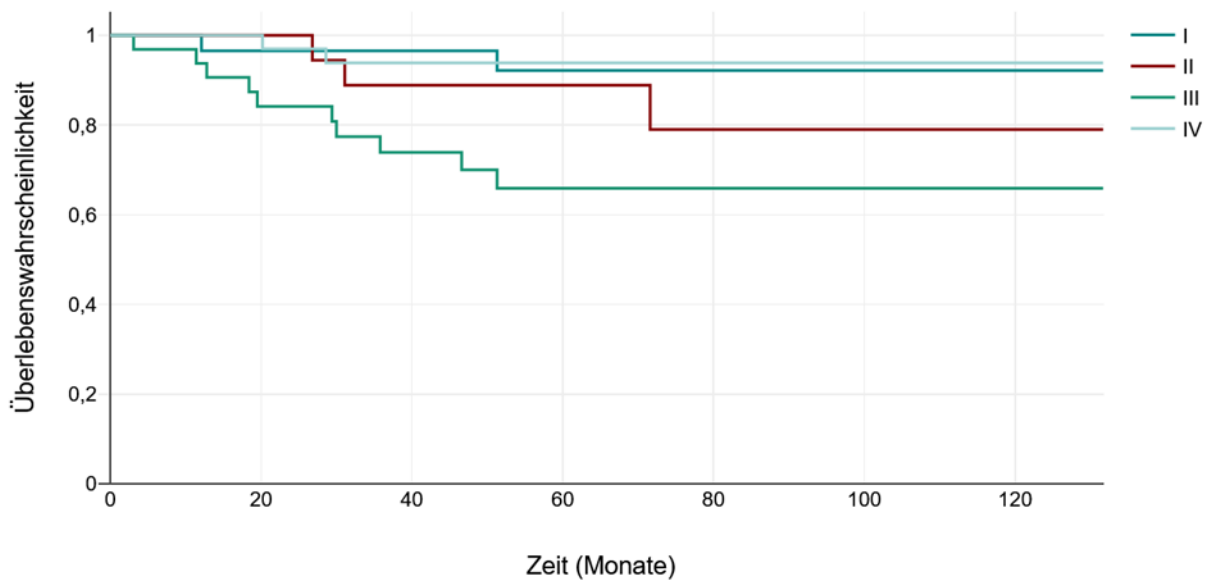


Abb. 7: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Ann-Arbor-Stadium

	Gesamt	Ereignis (= Tod)	Zensiert
I	29	2	27 (93,1 %)
II	18	3	15 (83,3 %)
III	32	10	22 (68,8 %)
IV	33	2	31 (93,9 %)

	Chi-Quadrat	df	p
Log Rank	10,8	3	0,013

3.6.2 Altersabhängiges Gesamtüberleben

Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug bei Patienten < 60 Jahre bei Erstdiagnose $95,9 \pm 2,8 \%$, bei mindestens 60 Jahren $75,5 \pm 5,8 \%$. Der Unterschied im OS war mit einem p-Wert von 0,004 statistisch hoch signifikant.

Das Gesamtüberleben bei Patienten mit einem Lebensalter von weniger als 60 Jahren bei Erstdiagnose betrug $72,1 \pm 33,5$ Monate, im Vergleich zu $62,9 \pm 34,6$ Monaten bei Patienten mit mindestens 60 Jahren.

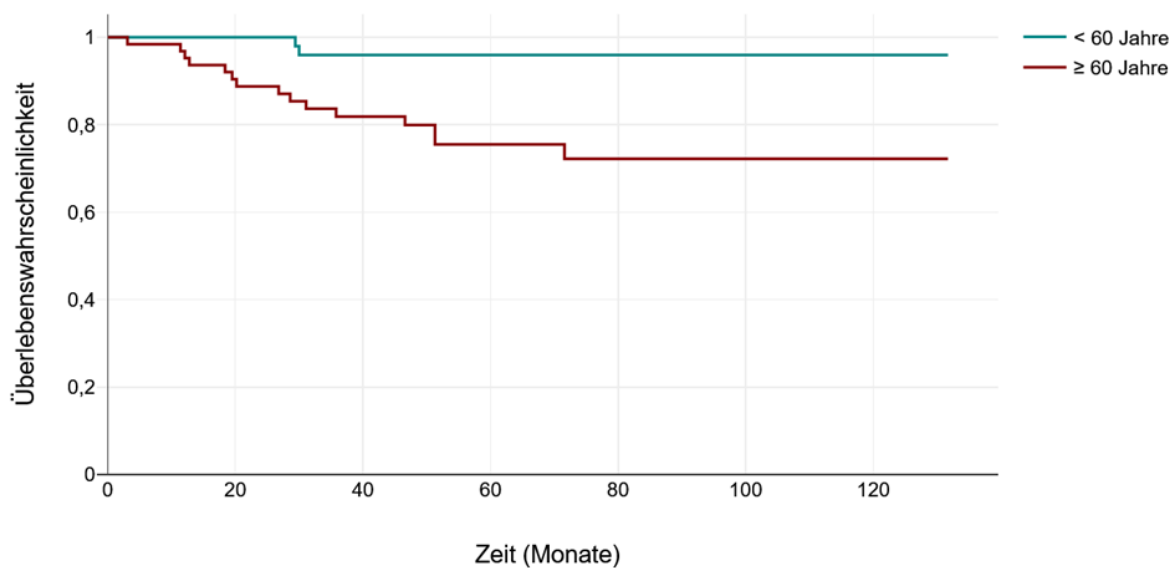


Abb. 8: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Lebensalter

	Gesamt	Ereignis (= Tod)	Zensiert
< 60 Jahre	49	2	47 (95,9 %)
≥ 60 Jahre	63	15	48 (76,2 %)

	Chi-Quadrat	df	p
Log Rank	8,2	1	0,004

3.6.3 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom FLIPI-Score

Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug bei Patienten mit niedrigem FLIPI-Score $92,3 \pm 4,3 \%$, bei intermediärem oder hohem FLIPI-Score $78,8 \pm 6,0 \%$. Der Unterschied im Overall Survival zwischen der Gruppe „niedrig“ und der Gruppe „intermediär oder hoch“ war mit einem p-Wert von 0,038 statistisch signifikant.

Das Gesamtüberleben bei Patienten mit niedrigem FLIPI-Score betrug $75,4 \pm 3,5$ Monate, bei intermediärem FLIPI-Score $66,3 \pm 35,7$ Monate und bei hohem FLIPI-Score $56,7 \pm 32,1$ Monate.

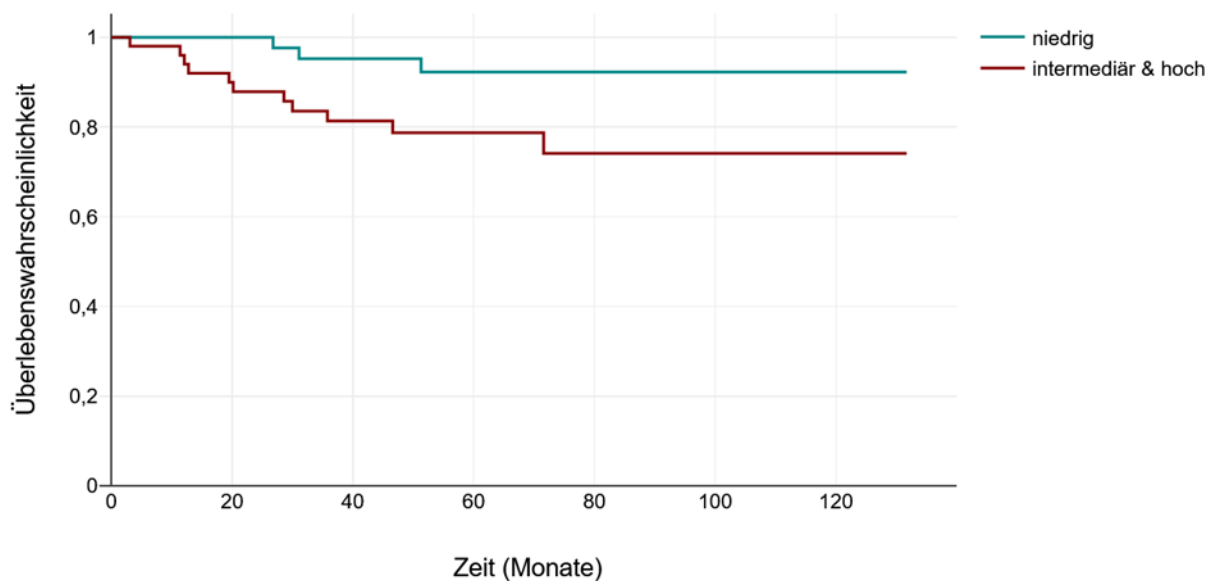


Abb. 9: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom FLIPI-Score

	Gesamt	Ereignis (= Tod)	Zensiert
niedrig	42	3	39 (92,9 %)
intermediär & hoch	50	11	39 (78,0 %)

	Chi-Quadrat	df	p
Log Rank	4,3	1	0,038

3.6.4 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von **Begleiterkrankung Diabetes mellitus Typ 2**

Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug bei Diabetikern $62,3 \pm 15,0 \%$, bei Patienten ohne Diabetes mellitus $86,8 \pm 3,6 \%$. Der Unterschied im OS war mit einem p-Wert von 0,051 beinahe statistisch signifikant.

Das Gesamtüberleben bei Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus betrug $61,8 \pm 33,8$ Monate, im Vergleich zu $67,5 \pm 34,5$ Monaten bei Patienten ohne Diabetes mellitus.

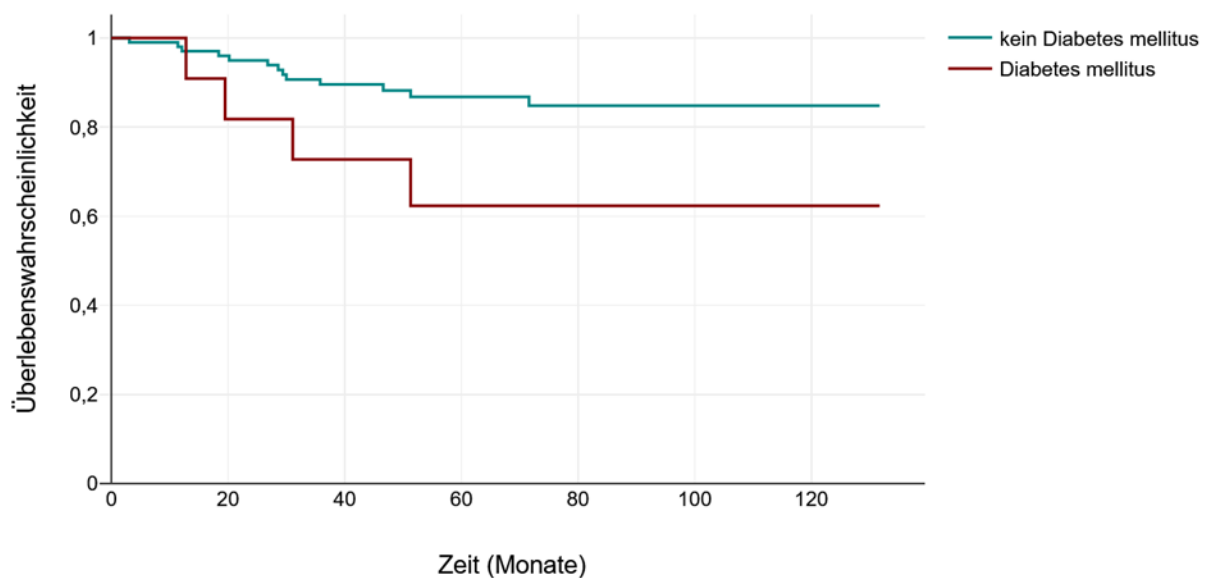


Abb. 10: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Diabetes mellitus Typ 2

	Gesamt	Ereignis (= Tod)	Zensiert
kein Diabetes mellitus	101	13	88 (87,1 %)
Diabetes mellitus	11	4	7 (63,6 %)

	Chi-Quadrat	df	p
Log Rank	3,8	1	0,051

3.6.5 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von **Sekundärmalignomen**

Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug bei Patienten mit vorbekannten oder im Krankheitsverlauf aufgetretenen Sekundärmalignomen $73,6 \pm 7,7 \%$, bei Patienten ohne Sekundärmalignome $89,6 \pm 3,8 \%$. Der Unterschied im OS zwischen den beiden Gruppen war mit einem p-Wert von 0,065 annähernd statistisch signifikant.

Das Gesamtüberleben bei Patienten mit Sekundärmalignomen betrug $61,8 \pm 35,0$ Monate, im Vergleich zu $69,5 \pm 33,8$ Monaten bei Patienten ohne bekannte Sekundärmalignome.

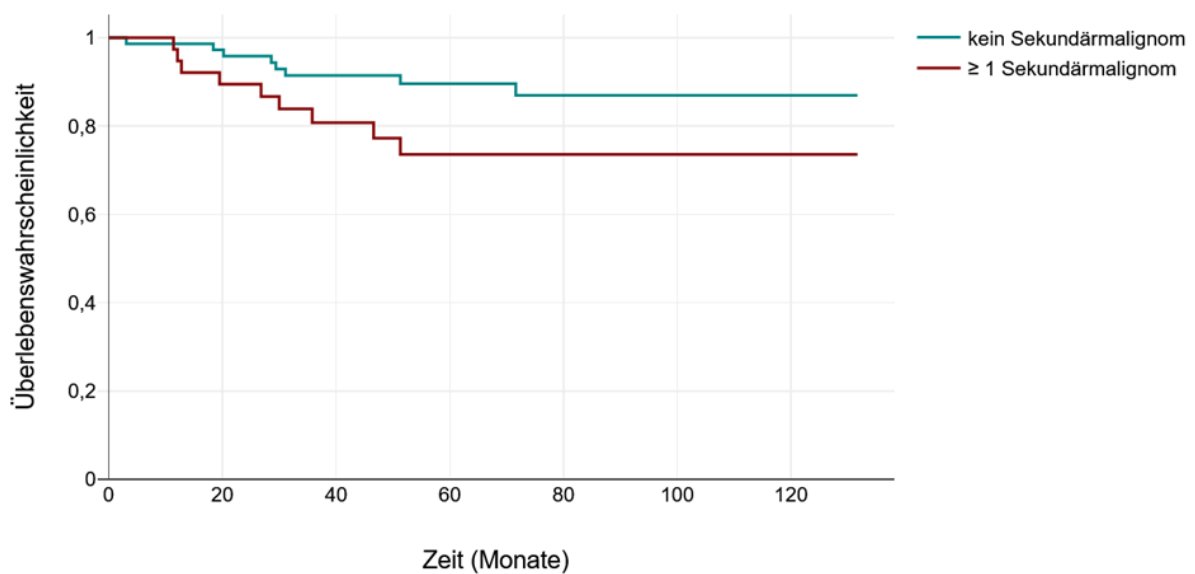


Abb. 11: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Sekundärmalignomen

	Gesamt	Ereignis (= Tod)	Zensiert
kein Sekundärmalignom	74	8	66 (89,2 %)
≥1 Sekundärmalignom	38	9	29 (76,3 %)

	Chi-Quadrat	df	p
Log Rank	3,4	1	0,065

3.6.6 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von **vorausgegangener Chemotherapie**

Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug bei Patienten mit vorausgegangener Chemotherapie aufgrund eines Sekundärmalignoms $45,0 \pm 18,8 \%$. War keine Chemotherapie erfolgt, waren es $87,3 \pm 3,5 \%$. Der Unterschied im Overall Survival zwischen den beiden Gruppen war mit einem p-Wert von 0,002 statistisch hoch signifikant.

Das Gesamtüberleben bei Patienten mit vorausgegangener Chemotherapie betrug $50,5 \pm 35,5$ Monate, im Vergleich zu $68,2 \pm 34$ Monaten bei Patienten ohne erfolgter Chemotherapie.

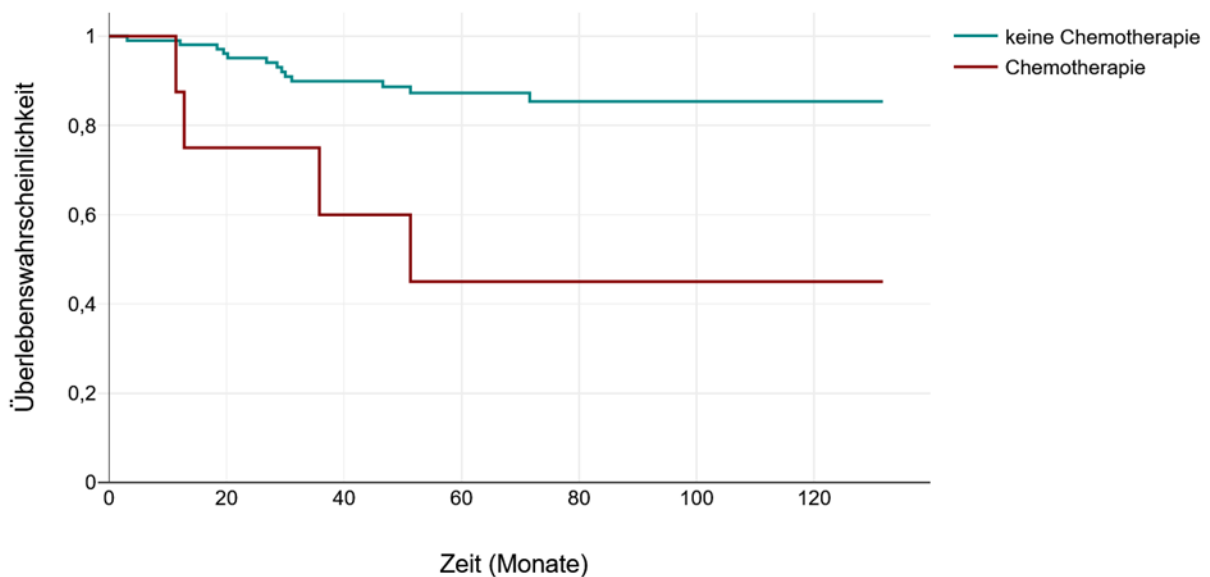


Abb. 12: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von vorausgegangener Chemotherapie

	Gesamt	Ereignis (= Tod)	Zensiert
keine vorausgegangene CHT	104	13	91 (87,5 %)
vorausgegangene CHT	8	4	4 (50,0 %)

	Chi-Quadrat	df	p
Log Rank	9,2	1	0,002

3.6.7 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von **primär erfolgter Knochenmarkpunktion (KMP)**

Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug bei Patienten, bei denen primär eine KMP durchgeführt worden war, $91,0 \pm 3,1 \%$, bei Patienten ohne KMP $47,6 \pm 16,8 \%$. Der Unterschied im Overall Survival zwischen den beiden Gruppen war mit einem p-Wert von $<0,001$ statistisch hoch signifikant.

Das Gesamtüberleben bei Patienten mit primär erfolgter KMP betrug $71,0 \pm 34,5$ Monate, im Vergleich zu $39,5 \pm 28,1$ Monaten bei Patienten ohne KMP.

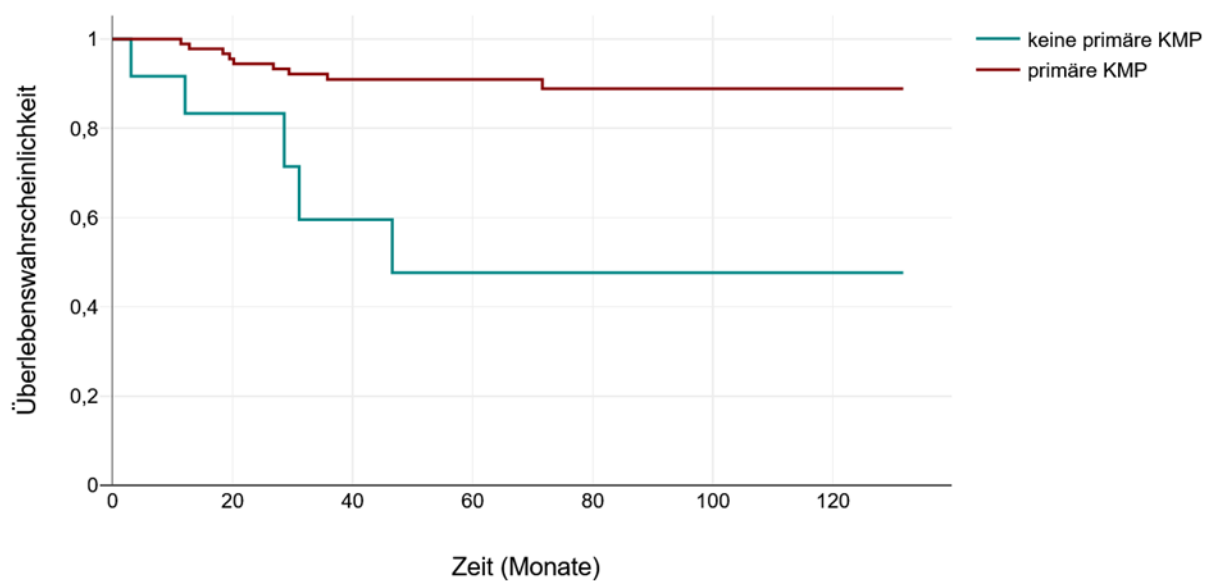


Abb. 13: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von erfolgter Knochenmarkpunktion

	Gesamt	Ereignis (= Tod)	Zensiert
keine primäre KMP	12	5	7 (58,3 %)
primäre KMP	92	9	83 (90,2 %)

	Chi-Quadrat	df	p
Log Rank	13,6	1	$< 0,001$

3.6.8 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von **R-Erhaltungstherapie nach primär erfolgter Chemotherapie** (n = 49)

Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug bei Patienten, bei denen im Anschluss an eine Chemotherapie eine R-Erhaltungstherapie durchgeführt worden war, $94,0 \pm 4,1 \%$, bei Patienten ohne R-Erhaltungstherapie $71,4 \pm 12,1 \%$. Der Unterschied im Overall Survival zwischen den beiden Gruppen war mit einem p-Wert von 0,005 statistisch hoch signifikant.

Das Gesamtüberleben bei Patienten mit erfolgter R-Erhaltungstherapie im Anschluss an eine Chemotherapie betrug $68,6 \pm 31,9$ Monate, im Vergleich zu $52,4 \pm 33,9$ Monaten bei Patienten ohne R-Erhaltung nach Chemotherapie.

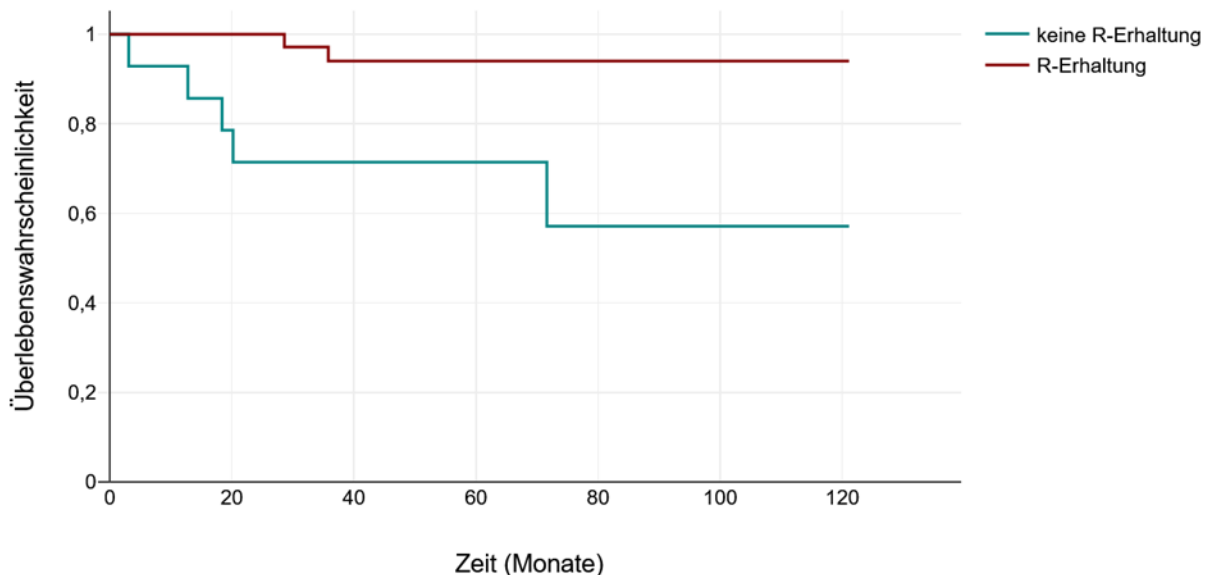


Abb. 14: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von R-Erhaltungstherapie nach primär erfolgter Chemotherapie

	Gesamt	Ereignis (= Tod)	Zensiert
keine R-Erhaltung nach CHT	14	5	9 (64,3 %)
R-Erhaltung nach CHT	35	2	33 (94,3 %)

	Chi-Quadrat	df	p
Log Rank	7,8	1	0,005

3.6.9 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von **Transformation in DLBCL**

Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug bei Patienten mit Tumortransformation in ein DLBCL $71,4 \pm 17,1 \%$, bei Patienten ohne Transformation $85,1 \pm 3,7 \%$. Der Unterschied im Overall Survival zwischen den beiden Gruppen war mit einem p-Wert von 0,033 statistisch signifikant.

Das Gesamtüberleben bei Patienten mit einer Transformation in ein DLBCL betrug $51,9 \pm 25,5$ Monate, im Vergleich zu $67,9 \pm 34,7$ Monaten bei Patienten ohne Transformation.

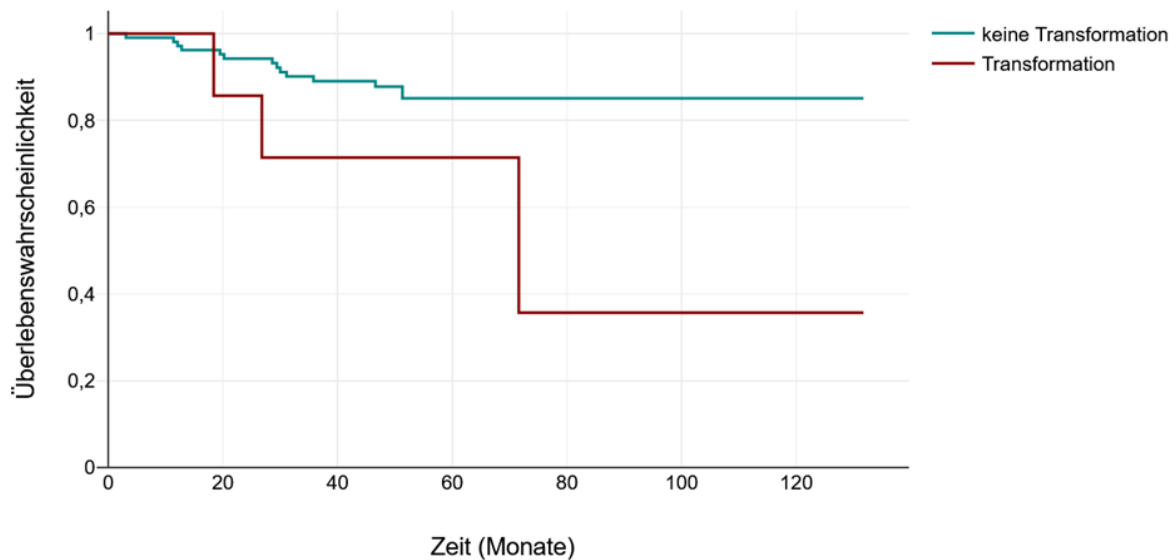


Abb. 15: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Transformation in DLBCL

	Gesamt	Ereignis (= Tod)	Zensiert
keine Transformation	105	14	91 (86,7 %)
Transformation	7	3	4 (57,1 %)

	Chi-Quadrat	df	p
Log Rank	4,6	1	0,033

Rezidivfreies Überleben

Folgende Tabelle zeigt die Parameter, bei welchen sich ein signifikanter Einfluss auf das RFS gezeigt hat mit zugehörigen p-Werten und 2-, 5- und 10-Jahres-Rezidivfrei-Überlebensraten.

Tab. 12: Univariate Analyse des 2-, 5- und 10-Jahres-Rezidivfreien-Überlebens des Gesamtkollektivs

	2-YRSR (%)	5-YRSR (%)	10-YRSR (%)	p
Gesamte Kohorte				
	80,5 ± 4,3	70,9 ± 5,3	57,4 ± 7,8	
LDH-Wert				
normwertig	84,2 ± 4,9	74,0 ± 6,5	52,7 ± 10,9	0,001
erhöht	41,7 ± 14,2	33,3 ± 13,6	33,3 ± 13,6	
Diabetes mellitus Typ 2				
ja	87,5 ± 11,7	50,0 ± 17,7	37,5 ± 17,1	0,023
nein	80,1 ± 4,5	75,1 ± 5,1	63,1 ± 8,0	
Transformation in DLBCL				
ja	28,6 ± 17,1	14,3 ± 13,2	14,3 ± 13,2	<0,001
nein	84,9 ± 4,0	76,2 ± 5,2	61,8 ± 8,1	

Bezogen auf das rezidivfreie Überleben wirkte sich im untersuchten Patientenkollektiv ein initial erhöhter LDH-Wert, ein vorhandener Diabetes mellitus Typ 2 oder eine Transformation in ein DLBCL signifikant negativ aus.

4. Diskussion

4.1 Die Bedeutung des Stagings

Follikuläre Lymphome sind heterogene und seltene Erkrankungen mit unterschiedlichen Therapieoptionen, die zu Beginn der Datenerhebung keinem standardisierten Therapiealgorithmus folgten – die individuelle Diskussion eines jeden Patienten im Rahmen eines Tumorboards ist trotz mittlerweile etablierter europäischer und deutscher Leitlinien auch aktuell erforderlich. Bisher untersuchten nur wenige Publikationen die Qualitätsoptimierung durch Lymphomboards, allerdings wurden dort in bis zu 45 % der Fälle zusätzliche Empfehlungen ausgesprochen (33).

Das Format eines Lymphom-Tumorboards wurde am UKR erst 2015 gegründet, was die geringe Anzahl an Vorstellungen erklärt, lediglich 43 von 112 erfuhren eine Tumorboard-Vorstellung.

Grundvoraussetzung für die Therapie lymphatischer Erkrankungen ist die Stadieneinteilung nach Ann Arbor, basierend auf bildgebenden Verfahren unter Berücksichtigung morphologisch-morphometrischer Kriterien nach den jeweils gültigen Konventionen (34–36).

Im Untersuchungszeitraum entsprach das CT-Staging mit KMP dem allgemeinen Standard. Die KMP stellt dabei lediglich eine „Stichprobe“ dar, die bei positivem Befund ein Stadium IV bestätigt, bei negativem keineswegs ausschließt. Dies birgt gerade bei den vermeintlich frühen Stadien das Risiko einer Unterbewertung.

In den letzten Jahren gewann die FDG-PET-CT an Bedeutung, da aufgrund der hohen FDG-Avidität des FL ein diagnostischer Zugewinn vermutet wurde (37–44), der sich letztlich in Studien bestätigte und in einem hohen Prozentsatz mit einem Upstaging einherging (45, 46). Bereits 2014 wurde in der Lugano Klassifikation von Cheson ein FDG-PET basiertes Staging der FL empfohlen (36) mit Übernahme dieser Empfehlung in die NCCN- (National Comprehensive Cancer Network), ESMO- (European Society for Medical Oncology) sowie andere nationale Leitlinien (47, 48).

Inwieweit die FDG-PET-CT auch die KMP ersetzt, wird kontrovers diskutiert – zumindest stellt die FDG-PET bei negativer KMP eine Komplementärmaßnahme dar (49).

Eine FDG-PET-CT war im vorliegenden Patientenkollektiv im Stadium I bei lediglich 9 von 29, eine KMP bei lediglich 22 von 29 Patienten durchgeführt worden, was

möglicherweise die von der Literatur abweichende Stadienverteilung mit entsprechenden Folgen für die Gesamtstatistik erklärt. Zudem litten in den Stadien I/III überproportional viele Patienten an vorbekannten Malignomen.

Die bildgebende Diagnostik im Rahmen des Restagings ist nicht standardisiert und dem Ermessen der behandelnden Ärzte überlassen. Die Summe der durchgeführten CT im Rahmen des Stagings und Restagings zeigt *Tab. 1*: im Mittel erhielten die Patienten eine Gesamtanzahl von $15,0 \pm 12,8$ CT, wobei bei 3 Patienten summativ mehr als 50 CT-Untersuchungen durchgeführt wurden.

Unter Berücksichtigung der SSK-Tabellen (Strahlenschutzkommission) sollen Dosen > 200 mSv (Millisievert) aufgrund des erhöhten Tumorinduktionsrisikos generell vermieden werden und die Bildgebung das ALARA (as low as reasonably achievable) Prinzip berücksichtigen (50–54). Dieses Prinzip favorisiert den Einsatz der low-dose PET-CT, da diese nach den SSK-Tabellen eine wesentlich geringere Strahlenbelastung als ein konventionelles CT-Staging beinhaltet (effektive Dosis 10 mSv vs. 18–19 mSv) mit dem zusätzlichen Benefit der metabolischen Information (55).

Generell gilt, dass bei klinisch symptomatischem Progress erneut eine Histologie erforderlich ist zum Ausschluss einer Transformation in ein DLBCL.

4.2 Der Status der Strahlentherapie

Laut Literatur befinden sich weniger als 20 % der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in limitierten Stadien I/II, wovon das untersuchte Kollektiv erheblich abwich (LymphoCare Study Stadium I und II: 17,4 bzw. 15,3 %) (56) mit dem bereits oben diskutierten überproportional hohen Anteil im Stadium I und II (25,9 bzw. 16,1 %). Somit qualifizierte sich formal ein hoher Prozentsatz für eine kurative Strahlentherapie – letztlich wurden 27 Patienten im Stadium I/II kurativ bestrahlt.

Indikation, Volumenkonzept und Bestrahlungsdosis unterlagen in den letzten 20 Jahren fortlaufenden Modifikationen: bis 2007 wurde die kurative RT in den Stadien I, II und III mit geringer Tumorlast als alleinige Therapie eingesetzt unter Verwendung einer TNI (Total Nodal Irradiation) von 25–50 Gy (57). In weiteren Publikationen beschränkte sich die Bestrahlungsindikation auf frühe Stadien I und II – immer noch als TNI mit einer GHD von 30 Gy (58), während die aktuellen Empfehlungen der DKG

(Deutsche Krebsgesellschaft) im Stadium I und II eine Kombinationstherapie aus einer PET-basierten lokalen ISRT (involved site radiation therapy) (30+10 Gy) und einer Systemtherapie mit Rituximab vorsehen (59, 60).

Im untersuchten Kollektiv kam vorwiegend die IFRT-Technik (involved field radiation therapy) zur Anwendung mit Dosen von 24–46 Gy (s. Abb.1) nach individuellem ärztlichen Ermessen.

Die aktuell übliche, 2015 von der ILROG (International Lymphoma Radiation Oncology Group) definierte ISRT (61) beinhaltet eine weitere Volumenreduktion gegenüber der IFRT sowie eine GHD von lediglich 24–30 Gy basierend auf den Resultaten des FORT-Trials (62).

Dem entsprechen auch die gültigen NCCN- und ESMO-Empfehlungen in den frühen kurativen Stadien (62, 63). Damit ist die radiogene Toxizität gegenüber historischen Kollektiven erheblich volumen- und dosisreduziert und liegt unterhalb der organspezifischen Constraints, insbesondere des Knochenmarks (64).

Im vorliegenden Kollektiv waren lediglich 2 Patienten in kurativer Intention mit einer GHD ≤ 30 Gy behandelt worden, eine ISRT wurde nicht durchgeführt.

Trotz der damit deutlich höheren Bestrahlungsdosen und -volumina traten bei 4 von 30 (13,3 %) der untersuchten Patienten im weiteren Verlauf in-field Rezidive auf nach initialer Komplettremission von 93,3 %. Diese Remissionsdaten stimmen weitgehend mit der Literatur überein (65–70). Rezidive außerhalb des Bestrahlungsvolumens sind in der Literatur bekannt und waren im untersuchten Kollektiv bei 7 von 27 primär kurativ bestrahlten Patienten (25,9 %) dokumentiert. Dies unterstützt eher die Annahme, dass das FL auch in frühen Stadien einer Systemerkrankung entspricht.

Unklar ist, ob im vorliegenden Kollektiv aufgrund der Inhomogenität des Stagings tatsächlich nur lokalisierte Erkrankungen radiotherapiert wurden, zudem, ob das frühe FL einer lokalisierten Erkrankung entspricht, die einer lokalen Therapie = Radiatio bedarf. Dies wird auch in der Literatur kontrovers diskutiert, da 10–50 % der frühen FL innerhalb von 10 Jahren außerhalb des Bestrahlungsvolumens rezidivieren (71, 72).

Daher verfolgen aktuelle Studien eine weitere Dosisreduktion der Strahlentherapie in frühen, limitierten Stadien. Unter Berücksichtigung der hohen Radiosensibilität stellte Yahalom ein „very-low-dose“-Strahlentherapiekonzept für FL vor mit der Option wiederholter Applikationen in Anbetracht des protrahierten Verlaufs der Erkrankung bei

multiplen Rezidiven (73). Hier werden symptomatische Manifestationen mit Dosen von 2 x 2 Gy in ISRT-Technik bestrahlt, im Rezidivfall auch mehrfach, bei insgesamt sehr geringer Toxizität für die meist ältere und multimorbide Patienten Klientel (74, 75). Im vorliegenden Kollektiv waren 63 (56,3 %) älter als 60 Jahre, die RT wurde lediglich als Einzelfallentscheidung im Progress bzw. Rezidiv eingesetzt, bei 2 Patienten im Drittrezidiv.

Im Dosisrange von 2 x 2 Gy bewegen sich üblicherweise antiinflammatorische Bestrahlungsregime, für deren Wirksamkeit immunmodulatorische Effekte diskutiert werden, was der Bewertung des FL als immunologisch funktionaler Erkrankung entspricht.

Generell ist vor dem Hintergrund des FL-typischen Verlaufs (im untersuchten Kollektiv Progress bei 24 von 112 = 21,4 %, Rezidiv bei 28 von 112 Patienten = 25,0 %), der Wahrscheinlichkeit einer Transformation in ein DLBCL (15) (im vorliegenden Kollektiv bei 7 von 112 Patienten = 6,3 %) und der generell hohen Malignomrate der Allgemeinbevölkerung bei der Wahl der Primärtherapie die kumulative Toxizität potenzieller Sekundärtherapien zu bedenken.

Für das Überleben erbrachte die Radiotherapie im vorliegenden Kollektiv keinen signifikanten Vorteil im Gegensatz zu den Daten von Vargo mit 5- und 10-Jahresüberlebensraten von 86 % und 68 % mit RT vs. 74 % und 54 % ohne RT ($p < 0,0001$) (31).

Sonderfall operierte und bestrahlte Lymphome

Zudem beinhaltete das untersuchte Kollektiv eine Sondergruppe: Bei 13 von 30 primär bestrahlten Patienten war das FL im Rahmen der Erstdiagnostik im limitierten Stadium I vollständig exzidiert worden.

Die Exzision entspricht einer lokalen Therapie analog der ISRT, wobei ungeklärt ist, ob eine zusätzliche Therapie – konsolidierende Nachbestrahlung und/oder Systemtherapie – angeschlossen werden soll oder eine alleinige W&W-Strategie genügt. Diese Ungewissheit reflektiert auch die Therapie des vorliegenden Kollektivs: 11 Patienten waren postoperativ bestrahlt worden, zwei Patienten hatte zusätzlich zur Radiatio noch eine Rituximab-Therapie erhalten. Bis zum Ende des Untersuchungszeitraums (31,0 bzw. 34,6 Monate nach Therapieabschluss) war bei keinem von beiden ein Rezidiv festgestellt worden.

Die Datenlage zu dieser Frage ist in der Literatur sehr spärlich und beschränkt sich auf wenige retrospektive Analysen mit der tendenziellen Empfehlung einer additiven Therapie (76, 77).

W&W – Watch and Wait

Die Alternative zur RT im limitierten Stadium I ist W&W. Lediglich 6 von 29 Patienten = 20,7 % im Stadium I erhielten keine weitere Therapie im Sinne einer W&W-Strategie.

Die Empfehlung W&W stammt aus der Prä-Rituximab-Ära, wonach bei „low-grade“-FL in bis zu 30 % Spontanremissionen beschrieben wurden (15). Ex post sind diese Daten vor dem Hintergrund der damals üblichen Diagnostik kritisch zu bewerten.

W&W wird aktuell (in einer Übersichtsarbeit von Armitage) im Stadium I lediglich bei einer multimorbiden Patientenklientel empfohlen, für die selbst eine dosisreduzierte ISRT zu belastend wäre (15) – dies entspricht den aktuellen Leitlinien der DGHO/Onkopedia.

In den fortgeschrittenen Stadien ist W&W bei fehlenden Therapietriggern durchaus gängige Praxis – so auch im untersuchten Kollektiv, in dem 31 von 83 Patienten = 37,3 % primär keiner Therapie unterzogen wurden.

In den aktuellen NCCN-Leitlinien von 05/2022 entfällt im Stadium I die Empfehlung der W&W-Strategie hingegen gänzlich, da eine GHD von 24 Gy ISRT auch von einer betagten und multimorbiden Patientenklientel gut toleriert wird und alternativ durch ein palliatives Konzept von 2 x 2 Gy ersetzt werden kann.

Die palliative Radiatio

Die palliative Radiatio hat in der Ära der Immunchemotherapie noch mehr als die kurative Bestrahlung an Bedeutung verloren (78). Während laut FORT-Trial 24 Gy gegenüber 2 x 2 Gy eine dauerhaftere Remission induzieren, wird aktuell dieses „very-low-dose“-Konzept aufgrund seiner Wiederholbarkeit in der Palliation weiterverfolgt (62). Denn trotz Ansprechraten von 80 % und anhaltender Remissionen von zwei Jahren bei 50 % der bestrahlten Herde stellt diese sehr gut verträgliche Therapiealternative bisher kaum eine Therapieoption dar (79).

Im untersuchten Kollektiv kam daher die palliative RT im Dosisbereich von 12–50 Gy nur sporadisch zum Einsatz, insgesamt bei 10 Patienten in fortgeschrittenen Stadien, die sich aufgrund ihrer Morbidität nicht für eine Systemtherapie qualifizierten, 3 befanden sich bei Erstdiagnose im Stadium II bzw. III, bei 10 Patienten wurde erst im weiteren Verlauf der Erkrankung die Indikation zur palliativen RT gestellt – eine Dosisreduktion im Vergleich zum kurativen Konzept wurde generell nicht durchgeführt.

Dabei befindet sich allgemein der Großteil der Patienten mit FL in fortgeschrittenen Stadien III und IV, in vorliegenden Kollektiv 65 Patienten, entsprechend 58,0 %. In diesen Stadien wird das Therapieziel in sämtlichen Leitlinien als palliativ beschrieben.

Unter der Prämisse der Palliation muss die Indikation zur therapeutischen Intervention kritisch reflektiert werden – in der Regel stellen die anerkannten Therapietrigger die bereits oben beschriebenen GELF-Kriterien dar. Im Vordergrund steht somit die Lebensqualität unter Berücksichtigung der therapieassoziierten Toxizität sowie der Patientenmorbidity.

Verschiedene Chemotherapieregime haben sich etabliert – CHOP, Bendamustin, CVP, die seit der Zulassung von Rituximab 2002 um dieses erweitert wurden.

Eine Überlegenheit hinsichtlich des OS konnte keiner Chemotherapie (CHT) attestiert werden, lediglich Unterschiede im Nebenwirkungsprofil, so dass R-Benda in der Altersgruppe < 60 Jahre präferiert werden soll.

Die Rituximab-Erhaltungstherapie verlängert nach neuen Daten der PRIMA-Studie zwar das RFS, nicht aber das OS (80). Möglicherweise besteht ein Therapiebenefit bei Teilremission nach R-Benda. Im vorliegenden Kollektiv zeigte die R-Erhaltung einen hoch signifikanten Benefit für das Überleben, der allerdings durch den kurzen Untersuchungszeitraum relativiert wird ($68,6 \pm 31,9$ vs. $52,4 \pm 33,9$ Monate).

Bei fehlenden Therapietriggern und indolenter Klinik wurden 37 von 112 Patienten (33,0 %) primär nach Diagnosestellung einer W&W-Strategie unterzogen, bei vorhandener Klinik erhielten 49 von 112 (43,8 %) eine Systemtherapie, lediglich 30 von 112 (26,8 %) eine Radiotherapie.

4.3 Überlebensdaten und -parameter

FLIPI-Score und Transformation in ein DLBCL beeinflussten im untersuchten Kollektiv das OS signifikant (17, 81). Auffällig war, dass hier die Transformation in ein DLBCL stadienunabhängig war und bereits bei limitierter Erkrankung (2 von 29 in Stadium I bzw. 2 von 18 in Stadium II) auftrat.

Ebenso auffällig war, dass das Gesamtüberleben eine invertierte Stadienabhängigkeit aufwies, mit hohen OS-Raten in fortgeschrittenen Stadien. Diese Beobachtung ist am ehesten dem bereits vorbeschriebenen möglichen Stagingbias geschuldet.

Neben dem Stadium erwies sich das Alter der Patienten als signifikant relevant für das OS – beide Parameter sind im FLIPI-Score enthalten.

Nach den Daten des SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) überleben Patienten mit FL seit 1975 kontinuierlich länger. Während 1975 das relative 5-Jahresüberleben noch 65,7 % betrug, stieg es 2019 auf 94,8 %. Generell wird die 5-Jahresüberlebensrate für den Zeitraum von 2013–2019 laut SEER mit 90,6 % angegeben (82).

Sicher korreliert das bessere Überleben mit der allgemein höheren Lebenserwartung bedingt durch den medizinischen Fortschritt und steigenden Lebensstandard. Demgegenüber steht die generelle Zunahme von Tumorleiden, kofaktoriell bedingt durch Alkohol- und Nikotinkonsum sowie Diabetes mellitus Typ 2. Dessen Prävalenz betrug laut RKI 2019 noch 7,2 % (83), laut Herold 2023 bereits 10 % (84), im vorliegenden Kollektiv 9,8 %.

Zur Interaktion dieser Komorbiditäten mit dem FL gibt es in der Literatur nur wenige und teils kontroverse Daten (85). Im untersuchten Kollektiv beeinflussten ein bekannter DM sowie Zweitmalignome das Gesamtüberleben in der univariaten Analyse annähernd signifikant.

Bei multiplen soliden und hämatologischen Malignomen wird der DM ebenfalls ursächlich diskutiert, umgekehrt bestätigen Publikationen den negativen Einfluss eines bekannten DM auf das Gesamtüberleben allgemein, insbesondere aber bei zusätzlichen Malignomerkrankungen.

Diese nehmen laut RKI ab dem 7. Dezennium signifikant zu, mittlerweile erkrankt in Deutschland fast jeder Zweite im Laufe seines Lebens an Krebs: bei Frauen beträgt

das Risiko 42,6 %, bei Männern 47,5 %. Im vorliegenden Kollektiv waren 38 Patienten (33,9 %) an einem weiteren Malignom erkrankt, bei 7 von 17 (41,2 %) der Verstorbenen war das Zweitmalignom die gesicherte Todesursache. Zusätzliche Malignome beeinflussten das Überleben hier zwar nicht signifikant, aber dennoch tendenziell – was in der Literatur bisher nur wenig Beachtung gefunden hat.

In diesem Kontext sind auch bereits applizierte Systemtherapien zu berücksichtigen, welche das OS der hier untersuchten Patienten ebenfalls signifikant negativ beeinflussten. Möglicherweise erklärt dies die gegenüber den SEER-Daten schlechtere 5-Jahresüberlebensrate von 84,2 %.

Inwieweit der Prognosefaktor Alter > 60 Jahre eine potenzielle Malignom- bzw. DM-Erkrankung als abhängigen Parameter bereits inkludiert, war den vorliegenden Daten und der Literatur nicht zu entnehmen.

Letztlich war keine Therapiemodalität den anderen Modalitäten bezüglich des OS signifikant überlegen, weder die Chemo- noch die Strahlentherapie, lediglich die R-Erhaltung nach primärer CHT erwies sich im vorliegenden Kollektiv als signifikant relevant. Auch bezogen auf das Rezidivverhalten des FL ergab sich durch die primäre RT kein signifikanter Vorteil. Diese Beobachtungen stimmen mit der bisherigen Literatur überein und bestätigen letztlich die Inkurabilität des FL auf Dauer, somit auch das palliative Therapieziel des therapeutischen Gesamtkonzepts.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Auswertung reflektiert den klinischen Alltag und beinhaltet gewiss einige Schwächen aufgrund des retrospektiven Charakters, der geringen Patientenzahl und der Inhomogenität des untersuchten Patientenkollektivs.

Dennoch lassen sich einige wichtige Erkenntnisse für das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei Patienten mit FL ableiten, um künftig Diagnostik und Therapie im klinischen Alltag zu optimieren und homogenisieren:

1. In der Diagnostik sollte der FDG-PET-CT der Vorzug gegenüber der CT gegeben werden, um frühe Stadien besser zu differenzieren und, wie gezeigt, eine Überschreitung kumulativer Dosen mit multiplen konsekutiven CT-Untersuchungen zu vermeiden. Unter Berücksichtigung aktueller internationaler Leitlinien profitieren Patienten von einer Staging-PET-CT zur Stadieneinteilung und Strahlentherapieplanung bei insgesamt geringerer Strahlenbelastung gegenüber einem CT-basierten Staging. Eine FDG-PET-CT beinhaltet zudem eine Homogenisierung der Diagnostik mit besserer intra- und interindividueller Vergleichbarkeit.
2. Die Radiotherapie erbrachte bei der untersuchten Klientel keinen signifikanten Überlebensvorteil. Sie ist im PET-basierten Stadium I und II leitlinienkonform anzubieten mit einem volumen- und dosislimitierten Konzept in ISRT-Technik mit 24–30 Gy. Ein W&W-Vorgehen ist unter dieser Prämisse nicht sinnvoll.
3. Eine dosis- und volumenreduzierte palliative RT mit 2 x 2 Gy kann in jedem Stadium bei Vorliegen klinischer Therapietrigger multimorbiden, betagten Patienten zur lokalen Symptomkontrolle angeboten werden.
4. Eine Transformation in ein DLBCL beeinflusste das OS signifikant negativ und sollte bei klinischen GELF-Kriterien histologisch ausgeschlossen werden.
5. Diabetes mellitus Typ 2, sowie zusätzliche Tumorerkrankungen beeinflussten das OS annähernd signifikant, bereits früher applizierte Chemotherapien und ein fortgeschrittenes Alter > 60 Jahre dagegen hochsignifikant negativ. Alter und Stadium sind Faktoren des FLIPI, der sich ebenfalls als signifikant relevant für das OS erwies. Dies sollte bei Therapieentscheidungen mitberücksichtigt werden.

6. Die Nachsorge bedarf einer vorwiegend klinischen und laborchemischen Diagnostik mit Therapietrigger-basierter Bildgebung, einschließlich der Sonografie, zur Wahrung des Strahlenschutzes und Vermeidung grenzwertiger Kumulativdosen.

ABSTRACT

Fragestellung: basierend auf einer kritischen Evaluation der Stagingdiagnostik wurde der stadienabhängige Einsatz der RT im Gesamttherapiekonzept des FL untersucht. Zudem wurde der Impact der RT, sowie der CHT auf das OS analysiert unter Berücksichtigung lymphomtypischer Parameter, allgemeiner Komorbiditäten, Zweitmalignome und bereits erfolgter Chemotherapien.

Material und Methoden: Im Zeitraum vom 01.01.2009 – 01.01.2019 wurden n = 112 Patienten (n = 54 Frauen, n = 58 Männer) mit histologisch gesichertem FL in die Untersuchung einbezogen. Die RT kam bei n = 30 Patienten (26,8 %) im Rahmen der Primärtherapie zum Einsatz, bei n = 10 (8,9 %) im weiteren Verlauf der Erkrankung. N = 49 (43,8 %) erhielten primär eine CHT, n = 37 (33 %) unterzogen sich einer W&W-Strategie. Die deskriptive Statistik erfasste die Stagingverfahren, inklusive der kumulativen CT-Untersuchungen im Verlauf, zudem die lymphomtypischen Parameter Bulk, befallene Lymphknotenregionen, Grading, FLIPI-Score, Hb, LDH sowie die Komorbiditäten Diabetes mellitus, Entzündungen, Nikotin-/Alkoholkonsum, Adipositas, Sekundärmalignome und stattgehabte CHT. Mittels log-rank Test erfolgte die univariate Analyse dieser Parameter hinsichtlich des OS, mittels Kaplan-Meier-Kurven die Berechnung und Darstellung der parameterspezifischen Überlebenszeiten.

Resultate: Die Therapie erfolgte in > 90 % nach den Onkopedia-Leitlinien. In der Primärtherapie dominierte die kurative RT in den frühen Stadien I/II nach Ann-Arbor-Klassifikation (27/112 = 24,1 %), im weiteren Verlauf kam sie bei 10/112 (8,9 %) des Kollektivs zum Einsatz. 7/27 (25,9 %) der primär kurativ Bestrahlten manifestierten einen Progress bzw. Rezidiv außerhalb des Bestrahlungsvolumens. Quoad vitam übte die RT in der univariaten Analyse keinen signifikanten Vorteil auf das OS aus. Insgesamt betrug die 5-Jahres-Überlebensrate $84,2 \pm 3,7$ %. Für das OS signifikant relevant erwiesen sich in der univariaten Analyse Alter, FLIPI, vorausgegangene CHT, eine R-Erhaltung nach Primärtherapie und eine Transformation in ein DLBCL. Einen grenzwertig signifikanten Einfluss hatten Sekundärmalignome, sowie ein DM. Die Staging- und Restagingdiagnostik war insgesamt sehr inhomogen.

Zusammenfassung: Die vorliegenden Daten reflektieren die klinische Versorgungssituation mit den daraus resultierenden Schwächen für allgemeine Schlussfolgerungen, geben jedoch wichtige verfahrenstechnische Hinweise für Diagnostik, Therapie und die Diskussion im Tumorboard. Die Korrelation von Ann-Arbor-Klassifikation und Überlebensdaten zeigt im Vergleich mit der Literatur teilweise inverses Verhalten, nämlich ungünstiges Überleben von Stadium I Patienten, was möglicherweise auf den zurückhaltenden Einsatz des FDG-PET-CTs bei Stadium I Patienten zurückgeführt werden kann, aber auch Hinweise darauf gibt, dass vorausgehende systemisch therapierte Malignome starken Einfluss auf das Überleben von Patienten mit konsekutivem follikulärem Lymphom haben. Deshalb sollten in der Therapieplanung im Tumorboard vorausgegangene Tumorerkrankungen besonders berücksichtigt werden. Wie gezeigt, spiegelt eine Darstellung des OS und PFS entsprechend dem FLIPI-Score besser die Biologie des follikulären Lymphoms wider als die Ann-Arbor-Klassifikation (86). Wie schon in einer anderen retrospektiven Untersuchung von indolenten Lymphomen am Regensburger Universitätsklinikum evaluiert, hat die Rituximab-Erhaltungstherapie einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (87). Die Strahlentherapie dominierte primärtherapeutisch in den Frühstadien, im weiteren Krankheitsverlauf spielte sie eine eher marginale Rolle. Die hohe Rate an „outfield“ Progress- bzw. Rezidivmanifestationen bereits in frühen Stadien ist möglicherweise Bias-basiert oder ein Indiz für den prinzipiell systemischen Charakter des FL. Unabhängig von der Ann-Arbor-Klassifikation kann am untersuchten Patientenkollektiv der Einfluss von wichtigen klinischen Parametern bestätigt werden: Patientenalter und FLIPI-Score. Vorausgegangene CHT, Zweitmalignome und Diabetes mellitus sollten bei univariat signifikantem, bzw. grenzwertig signifikantem Einfluss auf das OS unter kontrollierten Studienbedingungen auf ihre klinische Relevanz untersucht und im klinischen Alltag berücksichtigt werden. In der Diagnostik sollte der FDG-PET-CT der Vorzug gegenüber der CT gegeben werden, um frühe Stadien besser zu differenzieren und, wie gezeigt, eine Überschreitung kumulativer Dosen mit multiplen konsekutiven CT-Untersuchungen zu vermeiden.

6. Anhang

6.1 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Deskriptive Statistik Staginguntersuchungen	13
Tab. 2: Deskriptive Statistik Staging- und Restaginguntersuchungen	13
Tab. 3: Deskriptive stadienbasierte Darstellung der Patientencharakteristik Teil 1 ..	15
Tab. 4: Deskriptive stadienbasierte Darstellung der Patientencharakteristik Teil 2 ..	17
Tab. 5: Deskriptive stadienbasierte Darstellung der Therapie	20
Tab. 6: Deskriptive stadienbasierte Darstellung der Radiotherapie im Rahmen von Primärtherapie und weiterem Krankheitsverlauf.....	23
Tab. 7: Univariate Analyse des 2-, 5- und 10-Jahres-Rezidivfreien-Überlebens der primär bestrahlten Patienten.....	27
Tab. 8: Univariate Analyse des 2-, 5- und 10-Jahres-Gesamtüberlebens der primär bestrahlten Patienten.....	27
Tab. 9: Deskriptive stadienbasierte Darstellung des Krankheitsverlaufs	28
Tab. 10: Deskriptive stadienbasierte Darstellung von PFS, RFS und OS	29
Tab. 11: Univariate Analyse des 2-, 5- und 10-Jahres-Gesamtüberlebens des Gesamtkollektivs	31
Tab. 12: Univariate Analyse des 2-, 5- und 10-Jahres-Rezidivfreien-Überlebens des Gesamtkollektivs	44

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Dosierung kurativer Bestrahlungen	24
Abb. 2: Dosierung palliativer Bestrahlungen.....	25
Abb. 3: Rezidivfreies Überleben der primär strahlentherapeutisch behandelten Patienten	26
Abb. 4: Gesamtüberleben der primär strahlentherapeutisch behandelten Patienten	27
Abb. 5: Rezidivfreies Überleben des Gesamtkollektivs	30
Abb. 6: Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs	30
Abb. 7: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Ann-Arbor-Stadium	35
Abb. 8: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Lebensalter	36
Abb. 9: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom FLIPI-Score	37
Abb. 10: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Diabetes mellitus Typ 2	38

Abb. 11: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Sekundärmalignomen	39
Abb. 12: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von vorausgegangener Chemotherapie	40
Abb. 13: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von erfolgter Knochenmarkpunktion	41
Abb. 14: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von R-Erhaltungstherapie nach primär erfolgter Chemotherapie	42
Abb. 15: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Transformation in DLBCL	43

6.3 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ALARA	as low as reasonably achievable
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCL	B-Zell-Lymphom (B-Cell Lymphoma)
Benda	Bendamustin
BMI	Body-Mass-Index
BNLI	British National Lymphoma Investigation
Bulk	Lymphknotenkonglomerat
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon
CHT	Chemotherapie
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomografie
CUP	Krebserkrankung mit unbekanntem Primärtumor (Cancer of Unknown Primary)
CVP	Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DLBCL	Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
DM	Diabetes mellitus
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDG	Fluordesoxyglucose
FL	Follikuläres Lymphom
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
GELF	Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires
GHD	Gesamtherddosis

Gy	Gray
Hb	Hämoglobin
HPF	High Power Field (0,159 mm ²)
IFRT	Involved Field Radiation Therapy
IGH	Immunglobulin Schwere Kette (Immunoglobulin Heavy Chain)
ILROG	International Lymphoma Radiation Oncology Group
ISRT	Involved Site Radiation Therapy
KMP	Knochenmarkpunktion
LDH	Laktatdehydrogenase
ME	Microenvironment
mSv	Millisievert
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PET	Positronenemissionstomografie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
R	Rituximab
R.E.A.L.	Revised European-American Classification of Lymphomas
RFS	Rezidivfreies Überleben (Recurrence Free Survival)
RKI	Robert-Koch-Institut
RT	Strahlentherapie/Bestrahlung (Radiation Therapy)
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results Program
SSK	Strahlenschutzkommission
SWOG	South West Oncology Group
Tab.	Tabelle
TNI	Total Nodal Irradiation

UKR	Universitätsklinikum Regensburg
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
W&W	Watch and Wait
YRSR	Jahres-Rezidivfrei-Überlebensrate (Year Recurrence Free Survival Rate)
YSR	Jahres-Überlebensrate (Year Survival Rate)

7. Literaturverzeichnis

1. Robert-Koch-Institut, Gesellschaft Der Epidemiologischen Krebsregister In Deutschland E.V. Krebs in Deutschland 2015/2016 2019. doi: 10.25646/5977.
2. Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. Follikuläres Lymphom; 2022 [Stand: 24.04.2024]. Verfügbar unter: <https://lymphome.de/folikulaeres-lymphom>.
3. Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 2016. doi: 10.17886/rkipubl-2016-014.
4. Freedman A, Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2020 update on diagnosis and management. *Am J Hematol* 2020; 95(3):316–27. doi: 10.1002/ajh.25696.
5. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H et al., Hrsg. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017. (World Health Organization classification of tumours).
6. Kridel R, Sehn LH, Gascoyne RD. Pathogenesis of follicular lymphoma. *J Clin Invest* 2012; 122(10):3424–31. doi: 10.1172/JCI63186.
7. Limpens J, Stad R, Vos C, Vlaam C de, Jong D de, van Ommen GJ et al. Lymphoma-associated translocation t(14;18) in blood B cells of normal individuals. *Blood* 1995; 85(9):2528–36.
8. WebPathology. Follicular Lymphoma; 2016 [Stand: 24.04.2024]. Verfügbar unter: <https://www.webpathology.com/case.asp?case=819>.
9. Dave SS, Wright G, Tan B, Rosenwald A, Gascoyne RD, Chan WC et al. Prediction of survival in follicular lymphoma based on molecular features of tumor-infiltrating immune cells. *N Engl J Med* 2004; 351(21):2159–69. doi: 10.1056/NEJMoa041869.
10. Khanlari M, Chapman JR. Follicular lymphoma: updates for pathologists. *J Pathol Transl Med* 2022; 56(1):1–15. doi: 10.4132/jptm.2021.09.29.
11. van Besien K, Schouten H. Follicular lymphoma: a historical overview. *Leuk Lymphoma* 2007; 48(2):232–43. doi: 10.1080/10428190601059746.
12. Hiddemann W, Stein H. Die neue WHO-Klassifikation der malignen Lymphome. *Deutsches Ärzteblatt* 1999; 96(49):A3168-A3176.

13. Becker G, Roth A. Über das grossfollikuläre Lymphoblastom Brill-Symmers. *Pathobiology* 1969; 33(2):113–24. doi: 10.1159/000162092.
14. Brill NE, Baehr G, Rosenthal N. Generalized giant lymph follicle hyperplasia of lymph nodes and spleen: A hitherto undescribed type. *JAMA* 1925; (84):668–71.
15. Armitage JO, Longo DL. Is watch and wait still acceptable for patients with low-grade follicular lymphoma? *Blood* 2016; 127(23):2804–8. doi: 10.1182/blood-2015-11-632745.
16. Onkopedia. Follikuläres Lymphom; 2023 [Stand: 24.04.2024]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/folikulaeres-lymphom/>.
17. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004; 104(5):1258–65. doi: 10.1182/blood-2003-12-4434.
18. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol* 2009; 27(27):4555–62. doi: 10.1200/JCO.2008.21.3991.
19. Brice P, Bastion Y, Lepage E, Brousse N, Haioun C, Moreau P et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol* 1997; 15(3):1110–7. doi: 10.1200/JCO.1997.15.3.1110.
20. Ardeschna KM, Smith P, Norton A, Hancock BW, Hoskin PJ, MacLennan KA et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *The Lancet* 2003; 362(9383):516–22. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14110-4.
21. Felgentreff K, Schuetz C, Baumann U, Klemann C, Viemann D, Ursu S et al. Differential DNA Damage Response of Peripheral Blood Lymphocyte Populations. *Front Immunol* 2021; 12:739675. doi: 10.3389/fimmu.2021.739675.

22. Heylmann D, Ponath V, Kindler T, Kaina B. Comparison of DNA repair and radio-sensitivity of different blood cell populations. *Sci Rep* 2021; 11(1):2478. doi: 10.1038/s41598-021-81058-1.
23. Slanina J, Wannemacher M, Widmaier S. Die Bedeutung einer umfassenden Strahlentherapie für die Prognose des zentroblastisch-zentrozytischen Lymphoms bzw. des grossfollikulären Lymphoms Brill-Symmers (Freiburger Ergebnisse 1965-1979). *Strahlentherapie* 1981; 157(8):516–23.
24. Neumeister K, Schmutzler W. Zur Klinik und Therapie des Morbus Brill-Symmers. *Strahlentherapie* 1964; 125:490–501.
25. Weissbluth H. M, Karzmark CJ, Steele RE, Selby AH. The Stanford medical linear accelerator. II. Installation and physical measurements. *Radiology* 1959; 72(2):242–53. doi: 10.1148/72.2.242.
26. van Meerten T, Hagenbeek A. CD20-targeted therapy: a breakthrough in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *Neth J Med* 2009; 67(7):251–9.
27. Fisher RI, LeBlanc M, Press OW, Maloney DG, Unger JM, Miller TP. New treatment options have changed the survival of patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23(33):8447–52. doi: 10.1200/JCO.2005.03.1674.
28. Liu Q, Fayad L, Cabanillas F, Hagemester FB, Ayers GD, Hess M et al. Improvement of overall and failure-free survival in stage IV follicular lymphoma: 25 years of treatment experience at The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. *J Clin Oncol* 2006; 24(10):1582–9. doi: 10.1200/JCO.2005.03.3696.
29. Schulz H, Bohlius JF, Trelle S, Skoetz N, Reiser M, Kober T et al. Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(9):706–14. doi: 10.1093/jnci/djk152.
30. Stuschke M, Hoederath A, Sack H, Ptter R, Miller R-P, Schulz U et al. Extended field and total central lymphatic radiotherapy in the treatment of early stage lymph node centroblastic-centrocytic lymphomas. *Cancer* 1997; 80(12):2273–84. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19971215)80:12<2273::AID-CNCR9>3.0.CO;2-V.

31. Vargo JA, Gill BS, Balasubramani GK, Beriwal S. What is the optimal management of early-stage low-grade follicular lymphoma in the modern era? *Cancer* 2015; 121(18):3325–34. doi: 10.1002/cncr.29491.
32. Onkologie 2024. Follikuläres Lymphom - Hämatologie und Onkologie 2024/25; 2024 [Stand: 24.04.2024]. Verfügbar unter: <https://www.onkologie2024.de/#/inhalt/haematologische-neoplasien/a-2b-und-t-zell-lymphome-nhl/indolente-reife-b-zell-lymphome/follikulaeres-lymphom>.
33. Habermann TM, Khurana A, Lentz R, Schmitz JJ, Bormann AG von, Young JR et al. Analysis and impact of a multidisciplinary lymphoma virtual tumor board. *Leuk Lymphoma* 2020; 61(14):3351–9. doi: 10.1080/10428194.2020.1817432.
34. Skusa C, Weber M-A, Böttcher S, Thierfelder KM. Kriterien-basierte Bildgebung und Responsebeurteilung bei Lymphomen 20 Jahre nach Cheson: Was gibt es Neues? *Rofo* 2020; 192(7):657–68. doi: 10.1055/a-1091-8897.
35. Johnson SA, Kumar A, Matasar MJ, Schöder H, Rademaker J. Imaging for Staging and Response Assessment in Lymphoma. *Radiology* 2015; 276(2):323–38. doi: 10.1148/radiol.2015142088.
36. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32(27):3059–68. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
37. Jerusalem G, Beguin Y, Najjar F, Hustinx R, Fassotte MF, Rigo P et al. Positron emission tomography (PET) with 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) for the staging of low-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Annals of Oncology* 2001; 12(6):825–30. doi: 10.1023/a:1011169332265.
38. Blum RH, Seymour JF, Wirth A, MacManus M, Hicks RJ. Frequent impact of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography on the staging and management of patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma* 2003; 4(1):43–9. doi: 10.3816/clm.2003.n.013.
39. Wöhrer S, Jaeger U, Kletter K, Becherer A, Hauswirth A, Turetschek K et al. 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) visualizes

- follicular lymphoma irrespective of grading. *Annals of Oncology* 2006; 17(5):780–4. doi: 10.1093/annonc/mdl014.
40. Karam M, Novak L, Cyriac J, Ali A, Nazeer T, Nugent F. Role of fluorine-18 fluoro-deoxyglucose positron emission tomography scan in the evaluation and follow-up of patients with low-grade lymphomas. *Cancer* 2006; 107(1):175–83. doi: 10.1002/cncr.21967.
41. Bishu S, Quigley JM, Bishu SR, Olsasky SM, Stem RA, Shostrom VK et al. Predictive value and diagnostic accuracy of F-18-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography treated grade 1 and 2 follicular lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2007; 48(8):1548–55. doi: 10.1080/10428190701422059.
42. Wirth A, Foo M, Seymour JF, MacManus MP, Hicks RJ. Impact of 18f fluoro-deoxyglucose positron emission tomography on staging and management of early-stage follicular non-hodgkin lymphoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* 2008; 71(1):213–9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.09.051.
43. Janikova A, Bolcak K, Pavlik T, Mayer J, Kral Z. Value of 18Ffluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of follicular lymphoma: the end of a dilemma? *Clin Lymphoma Myeloma* 2008; 8(5):287–93. doi: 10.3816/CLM.2008.n.040.
44. Scott AM, Gunawardana DH, Wong J, Kirkwood I, Hicks RJ, Ho Shon I et al. Positron emission tomography changes management, improves prognostic stratification and is superior to gallium scintigraphy in patients with low-grade lymphoma: results of a multicentre prospective study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36(3):347–53. doi: 10.1007/s00259-008-0958-z.
45. Luminari S, Biasoli I, Arcaini L, Versari A, Rusconi C, Merli F et al. The use of FDG-PET in the initial staging of 142 patients with follicular lymphoma: a retrospective study from the FOLL05 randomized trial of the Fondazione Italiana Linfomi. *Ann Oncol* 2013; 24(8):2108–12. doi: 10.1093/annonc/mdt137.
46. Cartron G, Trotman J. Time for an individualized approach to first-line management of follicular lymphoma. *Haematologica* 2022; 107(1):7–18. doi: 10.3324/haematol.2021.278766.

47. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) B-Cell Lymphomas; Version 5.2022; 2022. Verfügbar unter: www.NCCN.org.
48. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Ladetto M, Tonino SH et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021; 32(3):298–308. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.008.
49. Almaini J, Tsoumpas C, Feltbower R, Polycarpou I. FDG PET/CT versus Bone Marrow Biopsy for Diagnosis of Bone Marrow Involvement in Non-Hodgkin Lymphoma: A Systematic Review. *Applied Sciences* 2022; 12(2):540. doi: 10.3390/app12020540.
50. Barentsz J, Takahashi S, Oyen W, Mus R, Mulder P de, Reznick R et al. Commonly used imaging techniques for diagnosis and staging. *J Clin Oncol* 2006; 24(20):3234–44. doi: 10.1200/JCO.2006.06.5946.
51. Lin EC. Radiation risk from medical imaging. *Mayo Clin Proc* 2010; 85(12):1142-6; quiz 1146. doi: 10.4065/mcp.2010.0260.
52. On the risk to low doses (<100 mSv) of ionizing radiation during medical imaging procedures - IOMP policy statement. *J Med Phys* 2013; 38(2):57–8. doi: 10.4103/0971-6203.111307.
53. Schultz CH, Fairley R, Murphy LS-L, Doss M. The Risk of Cancer from CT Scans and Other Sources of Low-Dose Radiation: A Critical Appraisal of Methodologic Quality. *Prehosp Disaster Med* 2020; 35(1):3–16. doi: 10.1017/S1049023X1900520X.
54. Image Wisely. How to Understand and Communicate Radiation Risk; 2017 [Stand: 24.04.2024]. Verfügbar unter: <https://www.imagewisely.org/Imaging-Modalities/Computed-Tomography/How-to-Understand-and-Communicate-Radiation-Risk>.
55. Siepenkötter C, Tewes S, Hahn C, Hrsg. Orientierungshilfe für bildgebende Verfahren: Empfehlungen der Strahlenschutzkommission: verabschiedet in der 300. Sitzung der Strahlenschutzkommission am 27. Juni 2019. 3. überarbeitete Auflage. Berlin: Schnelle Verlag; 2019. (Berichte der Strahlenschutzkommission Heft 51).

56. Friedberg JW, Taylor MD, Cerhan JR, Flowers CR, Dillon H, Farber CM et al. Follicular lymphoma in the United States: first report of the national LymphoCare study. *J Clin Oncol* 2009; 27(8):1202–8. doi: 10.1200/JCO.2008.18.1495.
57. Guckenberger M, Alexandrow N, Flentje M. Radiotherapy alone for stage I-III low grade follicular lymphoma: long-term outcome and comparison of extended field and total nodal irradiation. *Radiat Oncol* 2012; 7:103. doi: 10.1186/1748-717X-7-103.
58. Hiddemann W, Unterhalt M. Stand und Perspektiven in der Therapie folliculärer Keimzentrumslymphome. *Deutsches Ärzteblatt* 1998; 95(50):A3209–A3216.
59. Zoellner A, Herfarth K, Herold M, Klapper W, Skoetz N, Hiddemann W. Clinical Practice Guideline: Follicular Lymphoma—Diagnosis, Treatment, and Follow-up. *Dtsch Arztebl Int* 2021; 118(Forthcoming). doi: 10.3238/arztebl.m2021.0022.
60. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem folliculären Lymphom; Langversion 1.0; 2020 AWMF-Registernummer: 018/033OL [Stand: 24.04.2024]. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/folikulaeres-lymphom/>.
61. Specht L, Yahalom J. The concept and evolution of involved site radiation therapy for lymphoma. *Int J Clin Oncol* 2015; 20(5):849–54. doi: 10.1007/s10147-015-0863-y.
62. Hoskin PJ, Kirkwood AA, Popova B, Smith P, Robinson M, Gallop-Evans E et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT): a randomised phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet Oncology* 2014; 15(4):457–63. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70036-1.
63. Illidge T, Specht L, Yahalom J, Aleman B, Berthelsen AK, Constine L et al. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma-target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89(1):49–58. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.01.006.
64. Rubin P. The Franz Buschke lecture: late effects of chemotherapy and radiation therapy: a new hypothesis. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 1984; 10(1):5–34. doi: 10.1016/0360-3016(84)90408-5.

65. Guadagnolo BA, Li S, Neuberg D, Ng A, Hua L, Silver B et al. Long-term outcome and mortality trends in early-stage, Grade 1-2 follicular lymphoma treated with radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* 2006; 64(3):928–34. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.08.010.
66. Petersen PM, Gospodarowicz M, Tsang R, Pintilie M, Wells W, Hodgson D et al. Long-term outcome in stage I and II follicular lymphoma following treatment with involved field radiation therapy alone. *J Clin Oncol* 2004; 22(14_suppl):6521. doi: 10.1200/jco.2004.22.90140.6521.
67. Engelhard M, Stuschke M. 3. Report on Workshop: UICC Workshop “Therapy of NHL in early stages”. *Ann Hematol* 2001; 80(S3):B13-B15. doi: 10.1007/PL00022776.
68. Mac Manus MP, Hoppe RT. Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol* 1996; 14(4):1282–90. doi: 10.1200/JCO.1996.14.4.1282.
69. Vaughan Hudson B, Vaughan Hudson G, MacLennan KA, Anderson L, Linch DC. Clinical stage 1 non-Hodgkin's lymphoma: long-term follow-up of patients treated by the British National Lymphoma Investigation with radiotherapy alone as initial therapy. *Br J Cancer* 1994; 69(6):1088–93. doi: 10.1038/bjc.1994.213.
70. Soubeyran P, Eghbali H, Bonichon F, Coindre JM, Richaud P, Hoerni B. Localized follicular lymphomas: Prognosis and survival of stages I and II in a retrospective series of 103 patients. *Radiotherapy and Oncology* 1988; 13(2):91–8. doi: 10.1016/0167-8140(88)90030-8.
71. Janikova A, Bortlicek Z, Campr V, Kopalova N, Benesova K, Belada D et al. Radiotherapy with rituximab may be better than radiotherapy alone in first-line treatment of early-stage follicular lymphoma: is it time to change the standard strategy? *Leuk Lymphoma* 2015; 56(8):2350–6. doi: 10.3109/10428194.2014.990010.
72. Smith SD, Redman M, Dunleavy K. FDG PET-CT in follicular lymphoma: a case-based evidence review. *Blood* 2015; 125(7):1078–82. doi: 10.1182/blood-2014-11-537522.

73. Yahalom J. Radiotherapy of follicular lymphoma: updated role and new rules. *Curr Treat Options Oncol* 2014; 15(2):262–8. doi: 10.1007/s11864-014-0286-4.
74. Imber BS, Chau KW, Lee J, Lee J, Casey DL, Yang JC et al. Excellent response to very-low-dose radiation (4 Gy) for indolent B-cell lymphomas: is 4 Gy suitable for curable patients? *Blood Adv* 2021; 5(20):4185–97. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004939.
75. Saleh K, Michot J-M, Schernberg A, Lazarovici J, Chahine C, Danu A et al. Repeated courses of low-dose 2 × 2 Gy radiation therapy in patients with indolent B-cell non-Hodgkin lymphomas. *Cancer Med* 2020; 9(11):3725–32. doi: 10.1002/cam4.2796.
76. Yokohama A, Hashimoto Y, Takizawa M, Shimizu H, Miyazawa Y, Saitoh A et al. Clinical management and outcomes of completely resected stage I follicular lymphoma. *J Clin Exp Hematop* 2018; 58(1):10–6. doi: 10.3960/jslrt.17031.
77. Andraos TY, Ayoub Z, Nastoupil LJ, Milgrom SA, Pinnix CC, Ng SP et al. Additional therapy improves outcomes in completely resected, limited-stage follicular lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2019; 60(13):3258–65. doi: 10.1080/10428194.2019.1627535.
78. Enke CA. Times Not to Forget Radiotherapy When Treating Patients With Lymphoma. *J Oncol Pract* 2019; 15(4):167–72. doi: 10.1200/JOP.18.00519.
79. Chan EK, Fung S, Gospodarowicz M, Hodgson D, Wells W, Sun A et al. Palliation by low-dose local radiation therapy for indolent non-Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(5):e781-6. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.013.
80. Bachy E, Seymour JF, Feugier P, Offner F, López-Guillermo A, Belada D et al. Sustained Progression-Free Survival Benefit of Rituximab Maintenance in Patients With Follicular Lymphoma: Long-Term Results of the PRIMA Study. *J Clin Oncol* 2019; 37(31):2815–24. doi: 10.1200/JCO.19.01073.
81. Giné E, Montoto S, Bosch F, Arenillas L, Mercadal S, Villamor N et al. The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) and the histological subtype are the most important factors to predict histological transformation in follicular lymphoma. *Annals of Oncology* 2006; 17(10):1539–45. doi: 10.1093/annonc/mdl162.

82. SEER. Follicular Lymphoma - Cancer Stat Facts; 2024 [Stand: 24.04.2024]. Verfügbar unter: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/follicular.html>.
83. Nationale Diabetes-Surveillance am Robert Koch-Institut. Diabetes in Deutschland; 2019.
84. Herold G. Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung : 2023 : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Gerd Herold; 2023.
85. Chao C, Page JH. Type 2 diabetes mellitus and risk of non-Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2008; 168(5):471–80. doi: 10.1093/aje/kwn160.
86. Buske C, Hoster E, Dreyling M, Hasford J, Unterhalt M, Hiddemann W. The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates high-risk from intermediate- or low-risk patients with advanced-stage follicular lymphoma treated front-line with rituximab and the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome. *Blood* 2006; 108(5):1504–8. doi: 10.1182/blood-2006-01-013367.
87. Krause SW, Gerken M, Andreesen R, Hofstädter F, Klinkhammer-Schalke M. Treatment of B cell lymphoma with chemotherapy plus rituximab: a survival benefit can be demonstrated in the routine data of a regional cancer registry. *Ann Hematol* 2012; 91(4):561–70. doi: 10.1007/s00277-011-1361-6.

8. Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Frau PD Dr. med. Barbara Dietl für die Überlassung des Themas und für die intensive und uneingeschränkte Begleitung während der gesamten Zeit. Sie hat mich als Mentorin durch ihre konstruktiven Denkanstöße weit über die Promotionsbetreuung hinaus unterstützt.

Ebenfalls danke ich Herrn Prof. Dr. med. A. Reichle für die freundliche Zusage der Übernahme der Zweitkorrektur.

Besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. M. Klinkhammer-Schalke, Herrn Dr. med. B. Steinger und Herrn Dr. med. M. Gerken, die die Datenerhebung im Tumorzentrum Regensburg auch in Zeiten der Covid-19-Pandemie unkompliziert möglich gemacht haben.

Des Weiteren möchte ich Herrn Dr. med. Rotter danken für die Einführung in Histologie und Pathologie der Follikulären Lymphome und Frau Dr. rer. nat. J. Moosbauer für die Einblicke in die Nuklearmedizin.

Abschließend danke ich meiner Familie, meinem Partner und auch meinen Freunden, die ich immer hinter mir weiß.