

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie - Radioonkologie
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Hans Th. Eich-

**Einsatz der Strahlentherapie bei Marginalzonenlymphomen des Magens in
lokalisierten Stadien**

INAUGURAL – DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Pyra, Regina Patricia
aus Aachen
2016

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Mathias Herrmann

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. H. Th. Eich

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. G. Lenz

Tag der mündlichen Prüfung: 11.11.2016

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie - Radioonkologie
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Hans Th. Eich-
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Hans Th. Eich
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Georg Lenz

ZUSAMMENFASSUNG

Einsatz der Strahlentherapie bei Marginalzonenlymphomen des Magens
in lokalisierten Stadien
Pyra, Regina Patricia

Einleitung: Die Strahlentherapie ist heute eine wichtige kurative Behandlungsoption bei Marginalzonenlymphomen des Magens. In dieser Arbeit wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Radiotherapie bei Magenlymphomen vergleichend an drei historischen Patientenkollektiven, die eine zunehmende Verkleinerung der Bestrahlungsvolumina erfuhren, untersucht.

Methoden: Der Arbeit liegen Daten von insgesamt 290 Patienten mit gastralem Marginalzonenlymphom in lokalisierten Stadien zugrunde, die nach den Therapieschemata der Studien maligner Non-Hodgkin-Lymphome des Magen-Darm-Traktes der Münsteraner sowie der Deutschen Studiengruppe Gastrointestinale Lymphome (DSGL) bestrahlt wurden. Die Strahlentherapie der Patienten erfolgte in drei zeitlich aufeinanderfolgenden Studienkonzepten (GIT NHL STG 1992, GIT NHL STG 1996, DSGL 01/2003), in deren Verlauf man die Größe der Bestrahlungsfelder stadienadaptiert reduzierte.

Ergebnisse: Bezogen auf das mediane Alter von 60 Jahren, ein Geschlechterverhältnis von Männern:Frauen von 1,06:1 und ein Verhältnis des Ann-Arbor-Stadiums der Patienten St.I:II von 2,12:1 waren die drei Patientenkollektive vergleichbar zusammengesetzt. Eine Verkleinerung der Bestrahlungsfelder führte allgemein zu einem Rückgang der relativen Häufigkeiten von akuten und chronischen Nebenwirkungen. Im Vergleich zwischen den drei Studiengruppen war auch die relative Rezidiv-Häufigkeit - mit der Einschränkung der unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten in den drei Patientenkollektiven - mit abnehmender Bestrahlungsfeldgröße rückläufig. Ferner resultierte die Verkleinerung der Bestrahlungsregion sogar in verbesserten Überlebensraten der Patienten unter dem jüngsten Studienkonzept DSGL 01/2003 mit einem Gesamtüberleben (OS) von 92,7%, einem ereignisfreien Überleben (EFS) von 89,5% und einem lymphom- und therapieassoziierten Überleben (CSS) von 100,0% nach fünfjährigem Follow-Up.

Schlussfolgerung: Die stadienabhängige Reduktion der Bestrahlungsfelder bei indolenten Marginalzonenlymphomen des Magens verringert radiogene Akut- und Langzeittoxizitäten bei gleichzeitiger Verbesserung der Überlebensergebnisse für die Patienten.

Tag der mündlichen Prüfung: 11.11.2016

Eidesstaatliche Erklärung

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel

Einsatz der Strahlentherapie bei Marginalzonenlymphomen des Magens in lokalisierten Stadien

in der

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie - Radioonkologie des Universitätsklinikum Münster

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. med. Hans Th. Eich und Dr. med. Gabriele Reinartz

1. selbstständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Ort, Datum

Regina Patricia Pyra

Gewidmet meiner Schwester Judith

Inhaltsangabe

1. Einleitung	1
2. Fragestellung und Zielsetzung	2
3. Grundlagen Magenlymphome	3
3.1. Anatomie und Lymphgefäße des Magens	3
3.2. Definition und Einführung	5
3.3. Histopathologie	5
3.4. Epidemiologie	6
3.5. Ätiopathogenese	7
3.6. Risikofaktoren	8
3.7. Klinisches Bild und Diagnostik	8
3.8. Stadieneinteilung	10
3.9. Therapie	11
3.9.1. Chirurgische Resektion	12
3.9.2. Eradikationstherapie	12
3.9.3. Chemo- und Immuntherapie	14
3.9.4. Strahlentherapie	14
3.9.4.1. Einführung	14
3.9.4.2. Durchführung und Technik	15
3.9.4.3. Zielvolumina	16
3.9.4.4. Fraktionierung und Dosierung	18
3.9.4.5. Toxizität	18
3.9.5. Therapieempfehlungen	19
3.10. Prognose	20
3.11. Verlaufskontrolle und Nachsorge	21
4. Patienten und Methoden	22
4.1. Studie und Patientenkollektiv	22
4.2. Beschreibung der Datenerhebung	24
4.3. Statistische Auswertung	27

5. Ergebnisse	28
5.1. Deskriptive Statistik	28
5.1.1. Allgemeine Informationen und Daten zur Primärbehandlung	28
5.1.1.1. Patientenverteilung auf die drei Studiengenerationen	28
5.1.1.2. Geschlechterverteilung	29
5.1.1.3. Altersverteilung	29
5.1.1.4. Stadium	30
5.1.1.5. Allgemeinzustand	31
5.1.1.6. ICRU-Level und IMRT	32
5.1.2. Follow-Up	33
5.1.2.1. Rücklaufquote der Follow-Up-Erhebung	33
5.1.2.2. Nachbeobachtungszeit	34
5.1.2.3. Komplette Remission	35
5.1.2.4. Ereignis	36
5.1.2.5. Tod	38
5.1.2.6. Lymphom- oder therapiespezifischer Tod	39
5.2. Rezidivanalyse	41
5.3. Akuttoxizität	46
5.3.1. Akuttoxizität der Blutlaborwerte	46
5.3.2. Akuttoxizität der klinischen Symptome	48
5.4. Chronische Toxizität	52
5.5. Überlebensanalyse	55
5.5.1. Gesamtüberleben (OS)	55
5.5.2. Ereignisfreies Überleben (EFS)	57
5.5.3. Lymphomspezifisches Überleben (CSS)	59
6. Diskussion	62
6.1. Diskussion der Ergebnisse	62
6.1.1. Deskriptive Statistik	62
6.1.2. Rezidivanalyse	65
6.1.3. Akute und chronische Toxizität	67
6.1.4. Überlebensanalyse	70
6.2. Diskussion der Methoden	72
7. Zusammenfassung und Ausblick	76
8. Abkürzungsverzeichnis	78
9. Literaturverzeichnis	80

10. Danksagungen.....	90
11. Lebenslauf	91
12. Anhang	I
Anhang 1: Allgemeinzustand nach Karnofsky.....	I
Anhang 2: Akuttoxizitätsgrade gemäß Studiendokumentation	II
Anhang 3: Toxizitätsgrade der WHO und CTC des NCI.....	III
Anhang 4: Follow-Up-Erhebungsbogen	V
Anhang 5: Parameter der Arbeitstabelle	VI
Anhang 6: Klinische Merkmale und Ergebnisse.....	VII

1. Einleitung

Die Entdeckung der Röntgenstrahlen durch Wilhelm Conrad Röntgen und der Radioaktivität durch Antoine-Henri Becquerel sowie die erste Bestrahlung eines Patienten durch Leopold Freund stellten Ende des 19. Jahrhunderts die Geburtsstunde der Strahlentherapie dar. Seit diesen frühen Anfängen hat die junge Fachrichtung einen festen, nicht mehr wegzudenkenden Stellenwert in der Therapie zahlreicher benignen und malignen Erkrankungen erlangt. Dank intensiver Forschung konnten immer modernere und präzisere Bestrahlungsmethoden entwickelt und radiogene Nebenwirkungen stark reduziert werden.

Die Entwicklung moderner Bestrahlungstechniken hat auch die Radiotherapie des Marginalzonenlymphoms des Magens in den vergangenen 25 Jahren deutlich verändert. Mittlerweile ist die Strahlentherapie eine zentrale Behandlungsoption beim gastralen Marginalzonenlymphom. Die Strahlenbehandlung stellt eine gut verträgliche, kurative Therapiemöglichkeit für die betroffenen Patienten dar [41, 70, 102].

Die vorliegende Arbeit basiert auf den Daten von 290 Patienten, die mit einem primären indolenten gastralen Marginalzonenlymphom zwischen 1992 und 2013 radioonkologisch behandelt wurden. Die Therapie erfolgte zunächst unter der Leitung der Münsteraner und später unter der Deutschen Studiengruppe Gastrointestinale Lymphome (DSGL) im Rahmen der multizentrischen Studien maligner Non-Hodgkin-Lymphome des Magen-Darm-Traktes. Im Verlauf von drei Studiengenerationen konnten die stadienabhängigen Bestrahlungsfelder zweimal sukzessiv verkleinert werden. Die Datenerhebung dieser Arbeit umfasst sowohl alle Daten zur Primärtherapie und Akuttoxizität als auch Follow-Up-Ergebnisse hinsichtlich Tumorkontrolle und chronischen Nebenwirkungen. Langfristiges Ziel der Therapiestudien ist die Optimierung der Radiotherapie des gastralen Marginalzonenlymphoms in Bezug auf die Strahlenfeldausdehnung und die Strahlendosis.

2. Fragestellung und Zielsetzung

In dieser Arbeit wird der Frage nachgegangen, wie sich die stadienadaptierte Verkleinerung von Bestrahlungsfeldern auf die Tumorkontrolle, das Überleben und die Akut- und Langzeittoxizität von Patienten mit indolenten Magenlymphomen in lokalisierten Stadien auswirkt.

Diese Arbeit verfolgt die Zielsetzung, die Auswirkungen der stadienabhängigen Verkleinerung der Bestrahlungsfelder auf die akuten und chronischen Strahlennebenwirkungen sowie auf die Tumorkontroll- und Überlebensraten der Patienten zu untersuchen.

3. Grundlagen Magenlymphome

3.1. Anatomie und Lymphgefäße des Magens

Der Magen ist ein sackförmiges Hohlorgan und liegt intraperitoneal im linken Oberbauch in der Regio hypochondriaca und in der Regio epigastrica. Die Lage von Mageneingang und Pylorus ist durch die Befestigung des Ösophagus am Zwerchfell und durch das sekundär retroperitoneal liegende Duodenum relativ konstant. Form und Lokalisation der übrigen Magenabschnitte hingegen sind variabel.

Die Grundform des Magens besteht aus zwei Krümmungen, der Curvatura minor (konkave Seite) und der Curvatura major (konvexe Seite). Man unterscheidet eine Vorder- und eine Hinterwand. Darüber hinaus gliedert man den Magen in vier Abschnitte. Die rechts oben gelegene Pars cardiaca, welche die Einmündung des Ösophagus in den Magen darstellt, den links davon liegenden Fundus gastricus, den weiter aboral liegenden Corpus gastricus und den unten rechts liegenden Übergang zum Darmtrakt mit einem muskulären Sphinkter (Pars pylorica).

Der Magen dient als Reservoir für Nahrung und kann etwa 1,5 Liter Volumen speichern. Während der bis zu vierstündigen Verweildauer im Organ wird der Mageninhalt durch Salzsäure, eiweißabbauende Enzyme und mechanische Kontraktionen zu einem homogenen Magenbrei (Chymus) zerkleinert und verflüssigt. Dieser wird schließlich in peristaltischen Wellen schubweise ins Duodenum weitergegeben.

Der Magen wird arteriell durch die drei Äste des Truncus coeliacus versorgt, die an den Kurvaturen Arterienbögen mit Anastomosen bilden. Parallel dazu verlaufende Venenbögen leiten das venöse Blut in die Pfortader. Das vegetative Nervensystem reguliert die verschiedenen Funktionen des Magens: Die Aktivierung der parasymphatischen Nervi vagi führt zu erhöhter Motorik und einer vermehrten Magensaftsekretion. Sympathische Fasern des Nervus splanchnicus hemmen diese Funktionen.

Der Lymphabfluss beginnt an feinmaschigen Kapillaren zwischen den Magendrüsen und verläuft durch die verschiedenen Schichten der Organwand zu den Kurvaturen. Hier drainiert die Lymphe nahe der Gefäße in primäre regionale Lymphknoten. Die Lymphe der Pars cardiaca sowie großer Teile der Vorder- und Hinterwand sammelt sich in den Nodi lymphoidei gastrici sinistri und dextri an der Curvatura minor. Fundusanteile sowie milznahe Abschnitte drainieren in die Nodi lymphoidei splenici, weiter distal gelegene Bereiche des Magens in die Nodi lymphoidei gastromentales sinistri und dextri und die Pars pylori in die Nodi lymphoidei pylorici (Abbildung 1). Anschließend fließt die Lymphe zu sekundären Lymphknoten an der Vena portae, am Milzstiel und am Pankreasoberrand und strömt dann über die Nodi lymphoidei coeliaci in den Ductus thoracicus [3, 6, 52, 79].

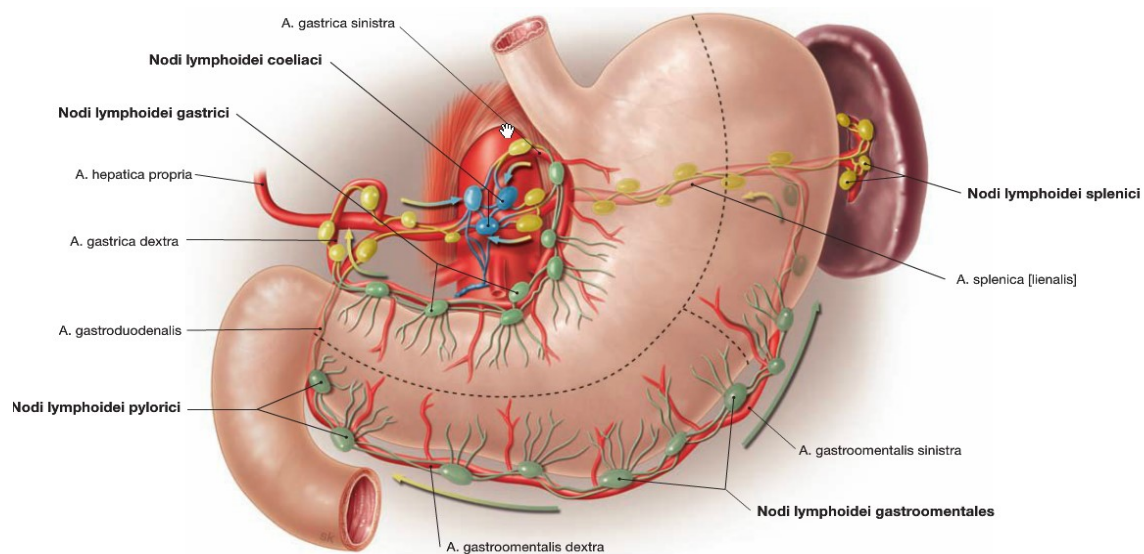


Abbildung 1: Anatomie und Lymphabflussstationen des Magens [62]

3.2. Definition und Einführung

Maligne Lymphome sind Neoplasien des lymphatischen Systems [33]. Man unterteilt sie in Hodgkin-Lymphome (HL) und Non-Hodgkin-Lymphome (NHL). Histologisch lassen sich beide Arten abgrenzen, weil bei NHL keine Hodgkin- und Sternberg-Reed-Zellen nachgewiesen werden [4, 12, 33]. NHL sind eine heterogene Gruppe von Tumoren, bei denen maligne Entartungen auf jeder Entwicklungsstufe von B- und T-Zellen zu finden sind [12]. Mit einem Anteil von 90% tritt der B-Zell-Typ deutlich häufiger auf [65]. Zusätzlich unterscheidet man indolente (niedrigmaligne) und aggressive (hochmaligne) Lymphome sowie extranodale und nodale Lymphome. NHL sind zwischen 25% und 50% primär extranodal. Letztere finden sich mit 50% am häufigsten im Gastrointestinaltrakt (GIT) als primäre GIT-Lymphome. Davon wiederum sind 75% im Magen lokalisiert [12, 22, 33, 43].

3.3. Histopathologie

Isaacson stellte 1983 das MALT-Konzept vor. In seiner Arbeit beschrieb er erstmalig, dass das neoplastische Gewebe des Magenlymphoms strukturelle Ähnlichkeiten zum physiologischen mukosaassoziierten lymphatischen Gewebe (MALT – mucosa associated lymphatic tissue) aufweist [38]. Das MALT-Konzept kann auch für Lymphome anderer extralymphatischer Organe wie zum Beispiel Lymphome der Lunge übernommen werden. Darüber hinaus dient es als Grundlage zur histologischen Einteilung primärer GIT-Lymphome. Isaacson differenziert MALT-Lymphome in indolente und aggressive Lymphome [46, 82].

In der später veröffentlichten REAL-Klassifikation (Revised European American Classification of Lymphoid Neoplasms, 1994) und der heute aktuellen WHO-Klassifikation von 2001 (Tabelle 1) wird das niedrigmaligne MALT-Lymphom des Magen-Darm-Traktes auch „Marginalzonenlymphom“ genannt [12, 32, 46, 82, 83].

B-Zell-Lymphome	T-Zell-Lymphome
<ul style="list-style-type: none"> - extranodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom des MALT - follikuläres Lymphom (Grad I-III) - Mantelzelllymphom (lymphomatöse Polypose) - diffuses großzelliges B-Zelllymphom (DGBZL) mit/ohne MALT-Komponente - Burkitt-Lymphom - Immundefizienzassoziierte Lymphome 	<ul style="list-style-type: none"> - Enteropathieassoziiertes T-Zell-Lymphom (EATZL) - peripheres T-Zell-Lymphom (Nicht-EATZL)

Tabelle 1: WHO-Klassifikation gastrointestinaler Lymphome [22, 85]

59% der Magenlymphome sind hochmaligne diffuse großzellige Lymphome, 38% sind niedrigmaligne Marginalzonenlymphome. Der restliche Anteil von 3% verteilt sich auf das Mantelzell-, das follikuläre B-Zell- und das periphere T-Zell-Lymphom [48].

3.4. Epidemiologie

Das Magenlymphom ist eine seltene Erkrankung; seine Inzidenz liegt in Europa bei etwa 0,7 pro 100.000 Einwohner pro Jahr [89] und ist steigend. Gastrale Lymphome stellen 3% bis 5% der malignen Magenerkrankungen dar [12, 51, 94]. 50% aller MALT-Lymphome sind im Magen lokalisiert [63]. Männer erkranken etwas häufiger am Magenlymphom als Frauen; das Verhältnis ist etwa 1,1:1 [10, 42, 46, 89]. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 60 und 70 Jahren [8, 10, 15, 46, 89].

3.5. Ätiopathogenese

In der gesunden, physiologischen Schleimhaut des Magens findet sich kein MALT-Gewebe. Daher wird angenommen, dass das MALT-Gewebe sekundär als Antwort auf eine Antigenstimulation im Magen entsteht. Etwa 90% der Magenlymphompatienten sind gleichzeitig mit *Helicobacter pylori* (H. p.) infiziert. Das gramnegative Bakterium hat einen entscheidenden Stellenwert in der Pathogenese von Magenlymphomen [13, 21, 97]. Darüber hinaus wird auch anderen Bakterien wie *Helicobacter heilmannii* eine Rolle bei der Entstehung von gastralen Lymphomen zugeschrieben [84].

Eine H. p.-Infektion der Magenschleimhaut führt zur Entwicklung einer Gastritis und der Bildung von Lymphfollikeln. In wenigen Fällen entwickelt sich daraus eine Autoimmungastritis mit autoreaktiven B-Zell-Klonen. Die Ursache hierfür ist unbekannt. Weil einige dieser B-Zell-Klone einen Wachstumsvorteil haben, könnte es zur Entstehung eines niedrig malignen MALT-Lymphoms kommen [21]. Dieser Prozess ist auch durch eine starke Interaktion zwischen H. p. und den Tumor infiltrierenden, reaktiven T-Zellen gekennzeichnet [21, 36, 94].

Eine weitere wichtige Rolle in der Entstehung der Lymphome spielen genetische Alterationen. Man geht davon aus, dass eine chronische Entzündung des Magens neben B-Zellen auch neutrophile Granulozyten stimuliert. Diese verursachen durch die Bildung von genotoxischen Sauerstoffradikalen Schäden im Erbgut, die schließlich zu Mutationen und Transformationen des genetischen Materials führen [94].

Die Translokation $t(11;18)(q21;q21)$ findet sich bei 25% bis 40% aller gastralen MALT-Lymphome [54, 101] und bei etwa 50% der niedrigmalignen MALT-Lymphome des Magens mit genetischem Defekt. Sie wurde jedoch nicht bei hochmalignen gastralen Lymphomen nachgewiesen [61]. Daher geht man davon aus, dass die Translokation einen Übergang vom antigenabhängigen indolenten Lymphom in ein unabhängiges Wachstum darstellt [21]. Während das Wachstum niedrigmaligner Lymphome ohne eine Chromosomen-11-18-Translokation nach einer H. p.-Eradikationstherapie meistens zurückgeht, können niedrigmaligne Lymphome mit dieser genetischen Veränderung sowie

hochmaligne Lymphome oft nicht erfolgreich durch eine solche Keimelimination behandelt werden [21, 54].

Darüber hinaus kann die Mutation des p53-Tumorsuppressorgens einen Übergang des indolenten Magenlymphoms in ein aggressives Lymphom induzieren [17, 64, 84].

3.6. Risikofaktoren

Allgemeine Risikofaktoren für die Entstehung von NHL sind Immundefekte, Autoimmunsyndrome, radioaktive Strahlung, Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder dem Epstein-Barr-Virus (EBV), Organtransplantationen, eine familiäre Prädisposition und genetische Veränderungen [4, 12, 33].

Ein erhöhtes Risiko für gastrale MALT-Lymphome stellen länger bestehende entzündliche Prozesse der Magenschleimhaut wie Magenulzera oder chronische Gastritiden dar [9, 78]. Die Mehrheit der Marginalzonenlymphome des Magens entsteht in Folge einer Infektion mit *H. p.* oder seltener mit *Helicobacter heilmannii* [33, 63, 84]. Dennoch entwickeln nur etwa 2% der mit diesen Bakterien infizierten Patienten im Laufe ihres Lebens ein Magenlymphom [13, 63, 94].

3.7. Klinisches Bild und Diagnostik

Der Allgemeinzustand der Patienten mit gastralem Lymphom ist in der Regel gut [42]. Die auftretenden Symptome sind nicht charakteristisch [7, 23, 25]. Als Leitsymptom haben 42% bis 78% der Patienten unspezifische abdominelle oder epigastrische Bauchschmerzen [18, 43, 50]. Ebenfalls werden bei Magenlymphom-Patienten Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Völlegefühl, B-Symptomatik mit Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß und Anämien

beobachtet [12, 18, 33, 43]. Komplikationen wie Blutungen oder Perforationen des Magens treten nur in Einzelfällen auf [23].

Da die klinischen Symptome beim Magenlymphom so unspezifisch sind, nimmt die Gastroskopie eine zentrale Stellung in der Diagnosefindung bei Magenlymphomen ein [22]. Auch der endoskopische Befund des gastralen Lymphoms kann variabel sein [19]. Magenbiopsien ermöglichen eine sichere Diagnosestellung und eine genaue Typisierung der individuellen Lymphomerkkrankung, die relevant für eine schnelle und bestmögliche Therapie sind [23]. Nach der „gastric-mapping“-Methode werden dafür mindestens zehn Magenbiopsien aus auffälligen Schleimhautarealen - wie zum Beispiel aus fissuralen Ulzerationen oder polypösen Schleimhautveränderungen - entnommen. Darüber hinaus gibt es Empfehlungen für sechs weitere Biopsien aus makroskopisch unauffälligen Regionen in Antrum, Korpus und Fundus. Falls in allen diesen Proben kein Magenlymphom nachgewiesen werden kann, der Verdacht auf eine Erkrankung aber dennoch weiterhin besteht, sollte eine zweite Gastroskopie veranlasst werden [23, 26, 74].

Nach histologischer Sicherung des Lymphoms im Magen folgen weitere Untersuchungen zur Stadieneinteilung. Obligate Untersuchungen sind die körperliche Examination einschließlich peripherer Lymphknotenstationen, ein Routinelabor inklusive der Laktatdehydrogenase (LDH), die Sonographie von Abdomen und Lymphknoten, ein Abdomen-CT und eine Gastroskopie mit Endosonographie. Fakultativ kann bei indolenten Magenlymphomen ein Thorax-CT, eine Knochenmarkpunktion, eine Ileokoloskopie oder eine Dünndarmbildgebung mittels eines Sellink-MRT, einer Kapselendoskopie oder einer Enteroskopie durchgeführt werden [23, 103].

3.8. Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung gastrointestinaler Lymphome erfolgt üblicherweise nach der Ann-Arbor-Klassifikation von 1971. Diese gliedert den Befall der Lymphome in vier Stadien [22]. Für das Magenlymphom ist die Unterteilung des Stadiums I in die Stadien I1 und I2 hinsichtlich der Eindringtiefe in die Magenschleimhaut und die Aufteilung des Stadiums II in die Stadien II1 und II2 bezüglich des Befallsmusters der Lymphknoten prognostisch relevant. Deshalb wird die Ann-Arbor-Klassifikation heute in ihrer Modifikation nach Musshoff (seit 1977) und mit der Differenzierung des Stadiums I nach Radaszkiewicz (seit 1992) angewendet [22, 58, 66]. Das in allen Stadien vorhandene Suffix E steht für die primär extranodale Lokalisation der Lymphome [22].

Zusätzlich fand 2003 die Einführung des Paris-Staging-Systems statt. Dieses wurde in Anlehnung an das für andere Tumorarten schon lange etablierte TNM-System entwickelt und berücksichtigt ebenfalls besondere Eigenschaften von GIT Lymphomen [22, 73]. Die beiden Klassifikationssysteme sind in Tabelle 2 gegenübergestellt.

Die Lymphknotenstationen des Magens werden in drei Kompartimente eingeteilt. Regionäre Lymphknoten des Magens sind in den Kompartimenten I und II zusammengefasst. Das Kompartiment I umfasst Lymphknotengruppen an der Kardia, an der großen und kleinen Kurvatur sowie am Pylorus; das Kompartiment II beinhaltet Lymphknoten an den Arteria gastrica sinistra und hepatica communis, am Truncus coeliacus, am Milzhilus und an der Arteria lienalis. Nichtregionäre Lymphknoten werden im Lymphknotenkompartiment III zusammengefasst. Dazu gehören zum Beispiel Lymphknoten an der Mesenterialwurzel, an der Aorta abdominalis oder am Ligamentum hepatoduodenale [90].

Ann-Arbor-System	Paris-System	Ausbreitung des Lymphoms
E I1	T1 N0 M0	Mukosa, Submukosa
E I2	T2 N0 M0	Muscularis propria, Subserosa
E I2	T3 N0 M0	Serosapenetration
E I2	T4 N0 M0	Per-continuitatem-Infiltration benachbarter Organe
E II1	T1-4 N1 M0	Befall regionaler Lymphknoten (Kompartiment I + II)
E II2	T1-4 N2 M0	Befall entfernter Lymphknoten (Kompartiment III inkl. retroperitonealer, mesenterialer und paraaortaler Lymphknoten)
E III	T1-4 N3 M0	Befall von Lymphknoten auf beiden Seiten des Zwerchfells
E IV	T1-4 N0-3 M1	Diffuser oder disseminierter Befall extragastrointestinaler Organe

Tabelle 2: Stadieneinteilung primärer gastrointestinaler Lymphome entsprechend dem Ann-Arbor-System, modifiziert durch Musshoff sowie Radaszkiewicz, sowie dem Paris-System (TNM-Klassifikation) [22]

3.9. Therapie

Die Therapie der Magenlymphome ist generell kurativ intendiert [23]. Zur Behandlung von gastralen Lymphomen stehen die operative Resektion, die H. p.-Eradikationstherapie, die Chemotherapie, die Immuntherapie sowie die Strahlentherapie zur Verfügung. Die verschiedenen Behandlungsoptionen werden abhängig von der Histologie und dem Stadium des Lymphoms eingesetzt und haben jeweils einen sehr unterschiedlichen Stellenwert.

3.9.1. Chirurgische Resektion

Die operative Tumorresektion war lange Zeit die Therapie der Wahl bei Magenlymphomen [41, 49]. Heute spielt sie in der primären Behandlung gastraler Lymphome jedoch keine Rolle mehr. In mehreren Studien konnte nachgewiesen werden, dass es keinen Unterschied in den Überlebensraten von operativ und konservativ behandelten Patienten gibt. Darüber hinaus haben Patienten, die magenerhaltend therapiert wurden, eine deutlich höhere Lebensqualität [14, 41, 44, 48, 92, 102].

Ein chirurgischer Eingriff wird heute nur in seltenen Notfällen mit makroskopisch sichtbaren Blutungen oder Perforationen, die endoskopisch nicht versorgt werden können, empfohlen [26, 71, 74, 77].

3.9.2. Eradikationstherapie

Die Eradikation von *H. p.* kann das Wachstum von Marginalzonenlymphomen des Magens hemmen [96]. Ihr Einsatz erfolgt im Stadium I als Primärtherapie mit kurativer Intention [41]. Es gibt Empfehlungen, die Behandlung auch in den übrigen Stadien sowie bei aggressiven Magenlymphomen anzuwenden [23, 74]. Da die Therapie auch bei keimnegativen Patienten effektiv sein kann, wird sie in einigen Fällen unabhängig davon begonnen, ob der Patient mit *H. p.* infiziert ist oder nicht [5, 23]. Grund für einen solchen Behandlungserfolg könnte zum einen sein, dass in diesen Fällen andere, bisher unbekannte Mikroorganismen, die ebenfalls proliferative Effekte im Magen haben, durch die Eradikationstherapie abgetötet werden. Eine andere Hypothese ist, dass die Antibiotika eine immunmodulatorische und anti-inflammatorische Wirkung auf gastrale Lymphome haben [67].

Die Eradikation erfolgt anhand des Schemas in Tabelle 3. Zunächst wird eine der Triple-Therapien durchgeführt. Sollte die *H. p.*-Infektion sechs bis acht Wochen nach Beginn der Eradikationsbehandlung dennoch persistieren,

wird die alternative Triple-Therapie oder die Quadruple-Therapie empfohlen. Wenn auch diese nicht zur gewünschten Keimabtötung führen, werden im Anschluss Patienten mit indolentem Lymphom im Stadium I und II rein radioonkologisch und Patienten mit aggressivem Lymphom chemo- und strahlentherapeutisch weiterbehandelt [23, 41].

Prospektive Langzeitstudien haben gezeigt, dass die H.p.-Eradikation bei 98% der Patienten erfolgreich ist [24]. Die Remissionsrate des gastralen Marginalzonenlymphoms nach Eradikationstherapie liegt im Stadium I mit 78,4% deutlich höher als beispielsweise im Stadium II mit 55,6% [105]. Die meisten indolenten Magenlymphome, die nicht auf eine antibiotische Therapie reagieren, weisen die Translokation t(11;18)(q21;q21) auf [53].

Therapiename	Medikamente	Dosierung	Tag
<u>Modifizierte Triple-Therapie</u> OMC (Italian Triple-Therapie)	Protonenpumpenhemmer	2x 1Standardddosis	1-7
	Metronidazol	2x 400 g	1-7
	Clarithromycin	2x 250 g	1-7
<u>Modifizierte Triple-Therapie</u> OAC (French Triple-Therapie)	Protonenpumpenhemmer	2x 1Standardddosis	1-7
	Amoxicillin	2x 1 g	1-7
	Clarithromycin	2x 500 mg	1-7
<u>Reserveschema</u> (Quadruple-Therapie)	Protonenpumpenhemmer	2x 1Standardddosis	1-10
	Tetrazyklin	4x 500 g	4-10
	Metronidazol	3x 400 g	4-10
	Wismutsalz	4x 120 g	4-10

Standarddosierung Protonenpumpenhemmer: Omeprazol 20 mg, Lasoprazol 30 mg, Pantoprazol 40 mg, Esomoprazol 2x ½ Standarddosierung (20 mg)

Tabelle 3: Schema für die Eradikationstherapie von Helicobacter pylori [47]

3.9.3. Chemo- und Immuntherapie

Bis heute gibt es keine international standardisierte Chemotherapie für Marginalzonenlymphome [23]. Im Therapiekonzept der Deutschen Studiengruppe Gastrointestinale Lymphome (DSGL) von 2003 wird bei Patienten mit indolentem Magenlymphom im Stadium I oder II gemäß der Ann-Arbor-Klassifikation keine Chemo- oder Immuntherapie angewendet [41, 70]. In anderen europäischen Ländern aber gilt die Chemotherapie bei indolentem Magenlymphom in diesen Stadien als Alternative zur Bestrahlung [23, 74].

Beim aggressiven Lymphom des Magens kommt üblicherweise eine antrazyklinhaltige Polychemotherapie zum Einsatz. Diese beinhaltet den anti-CD20-Antikörper Rituximab und die Medikamente Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin und Prednison (R-CHOP-Schema) [26, 28, 41, 70]. Alternativ werden hochmaligne Lymphome auch mit Rituximab und einer Monochemotherapie mit Bendamustin oder Fludarabin behandelt [23].

3.9.4. Strahlentherapie

3.9.4.1. Einführung

Die Strahlentherapie nimmt eine zentrale Stellung in der Behandlung von Krebserkrankungen ein. Man unterscheidet dabei hauptsächlich zwei verschiedene Arten von Strahlung: Elektromagnetische Strahlen (Photonenstrahlen) sind stark energiegeladen. Dadurch können sie besser tiefer im Körper gelegene Neoplasien erreichen, oberflächliches Gewebe wird jedoch geschont. Bei der Teilchenstrahlung (Protonen-, Ionenstrahlung) hingegen werden mehr Zellen im Bestrahlungsfeld zerstört. Sie ist darüber hinaus im Vergleich einfacher zu positionieren [76].

Die Wirkung beider ionisierender Strahlungsarten beruht darauf, dass sich ihre Energie auf das Gewebe überträgt [76]. Dabei werden sowohl die DNA als auch

Enzyme verändert. Da Tumorzellen weniger effektive Reparaturmechanismen als gesunde Zellen haben, werden Tumorzellen schneller zerstört. Ziel der Radiotherapie ist die Abtötung aller Tumorzellen und die Bildung einer bindegewebigen Narbe anstelle des Lymphoms [91].

Patienten mit gastralem Lymphom werden nach erfolgloser H. p.-Eradikation bestrahlt [87]. Die Strahlentherapie kommt im Stadium I und II bei indolenten Lymphomen als alleinige Behandlung und bei aggressiven Lymphomen in allen Stadien kombiniert mit einer Chemo-Immunchemotherapie zum Einsatz [41].

3.9.4.2. Durchführung und Technik

Die Radiotherapie von Magenlymphomen erfolgt in Großfeldern und mit Photonenstrahlen im Megavoltbereich. Sowohl Linearbeschleuniger als auch Kobalt-60-Anlagen produzieren beziehungsweise applizieren Photonenstrahlen. Die moderne Bestrahlung in Deutschland findet heutzutage ausschließlich an Linearbeschleunigern statt. Für jeden Patienten erfolgt auf der Basis eines Planungs-CT-Datensatzes die computergestützte Erstellung des medizinisch-physikalischen Bestrahlungsplanes.

Vor der Einführung der CT-basierten Bestrahlungsplanung wurden die Bestrahlungsfelder am Röntgen-Simulator unter oraler Röntgenkontrastierung des GIT und intravenöser Röntgenkontrastierung der Nieren zu Planungszwecken eingestellt [41].

In den 1990er-Jahren erfolgte die Anordnung der Bestrahlungsfelder mittels der modifizierten Stanford-Technik [40, 41]. Hierbei wurde bei der abdominalen Radiatio in der ventrodorsalen Feldanordnung von Anfang an der rechte Leberlappen komplett ausgeblockt [31, 40, 41]. Eine Fortführung der Bestrahlung fand bei intakter Nierenfunktion bis zu einer maximalen renalen Dosis von 18 Gy statt. Anschließend wurde zur Nierenschonung auf eine seitliche oder

schrägseitliche Feldanordnung bis zum Erreichen der gewünschten Gesamtdosis umgestellt.

Heutzutage erfolgt nach einer individualisierten CT-basierten Bestrahlungsplanung die 3D-Conformale-Radiotherapie (3D-CRT) unter Beachtung der Toleranzdosis-Grenzwerte für die Risikoorgane [41]. Die Intensität der Strahlendosis ist hierbei im gesamten Bestrahlungsfeld weitgehend gleich [1]. Zur Vermeidung überhöhter Strahlenbelastungen der Nachbarorgane (Nieren und Leber) kommt heute die Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT, 4-Felder 3D-CRT) zur Anwendung. Sie stellt mittlerweile eine etablierte Bestrahlungstechnik bei Magenlymphomen dar [16, 37]. Im Gegensatz zur konventionellen 3D-CRT kann die Strahlenintensität mittels IMRT innerhalb eines Feldes gezielt unterschiedlich verteilt werden [1, 72].

Bei der Bestrahlung des gastralen Lymphoms sind darüber hinaus die Mobilität, der unterschiedliche Füllungszustand und die atemabhängige Lageänderung des Magens zu beachten. Eine auf 4D-Methoden basierende Bestrahlungsplanung mit mehrfachen Bildgebungen zeigte sich in einer aktuellen Studie gegenüber 3D-CT-basierten Planungen diesbezüglich als vorteilhaft [68, 98].

Eine vereinheitlichte Verordnung und Dokumentation der Strahlentherapie erfolgt aktuell gemäß dem ICRU-Report 83 (International Commission on Radiation Units and Measurements) von 2010. Der ICRU-Report 83 ist Nachfolger der Berichte 29 (1978), 50 (1993) und 62 (1999) [2, 34].

3.9.4.3. Zielvolumina

Die Zielvolumina für die Strahlenbehandlung des Magenlymphoms richten sich nach dem histologischen Subtyp und dem Tumorstadium (Tabelle 4). Zum Einsatz kommen folgende Strahlenfeldgrößen [20, 41]:

– Extended field (EF): Das EF umfasst das Abdomen vom Zwerchfell bis zu den Foramina obturatoria im Becken sowie bei Befall der inguinalen Lymphknoten auch die Leistenregion [69]. In der Vergangenheit wurden alle indolenten gastralen Marginalzonenlymphome mit einem EF in Form eines abdominellen Bades bestrahlt.

Das jüngste Studienprotokoll der DSGL 01/2003 sieht diese Form der Bestrahlung nur noch bei niedrigmalignen Magenlymphomen im Stadium II2 vor.

– Reduziertes extended field (red. EF): Das red. EF reicht von den Zwerchfellkuppen bis zur Unterkante des Lendenwirbelkörpers (LWK) 5.

Nach dem Studienprotokoll der DSGL 01/2003 erfolgt die Radiotherapie bei indolenten gastralen Lymphomen im Stadium II1 in diesem Bestrahlungsfeld.

– Involved field (IF): Das IF schließt den Magen, orale Anteile des Duodenums sowie perigastrische und benachbarte paraaortale Lymphknoten und ab Stadium II auch zusätzlich alle weiteren Tumorlokalisationen mit ein.

Das Stadium I des indolenten gastralen Lymphoms und alle Stadien des aggressiven Lymphoms werden nach dem Studienprotokoll der DSGL 01/2003 im IF bestrahlt.

Malignität	Stadium	Therapie
indolent	I	Eradikation H.p., sonst IF 40 Gy
	II1	Eradikation H.p., sonst red. EF 30-40 Gy
	II2	EF 30-40 Gy
aggressiv	I und II	4 x Rituximab-CHOP + (4x Rituximab) + IF 40 Gy

Tabelle 4: Strahlentherapiekonzept für indolente und aggressive Magenlymphome nach dem Studienprotokoll DSGL 01/2003, Stadium nach der Ann-Arbor-Klassifikation und ihrer Modifikation nach Musshoff [41, 70]

3.9.4.4. Fraktionierung und Dosierung

Die Radiotherapie des Magenlymphoms erfolgt über einen Zeitraum von etwa einem Monat mit fünf Fraktionen pro Woche. Die Gesamtdosis beträgt 30 bis 40 Gy (40 Gy in der Lymphomregion und 30 Gy im Bereich adjuvanter Lymphknotenstationen). Bis zum Erreichen der geplanten Gesamtdosis werden tägliche Einzeldosen von 1,5 bis 1,8 Gy beziehungsweise 2,0 Gy verabreicht. Eine Ausnahme stellen Wochenenden und Feiertage dar; an diesen Tagen findet keine Bestrahlung statt [41].

Um die Toxizität der Radiotherapie zu verringern, wird bei großvolumiger Bestrahlung im EF und im red. EF nur bis zu einer Gesamtdosis von 30 Gy bestrahlt und die zusätzliche lokale Dosisaufsättigung (Boost) bis 40 Gy nur kleinvolumig im Tumorbereich appliziert [41]. Das im Boostareal bestrahlte Feld entspricht dem IF und umfasst somit den Magen, orale Anteile des Duodenums sowie perigastrische und angrenzende paraaortale Lymphknoten. Die Boostdosis beträgt hier 9 bis 10 Gy [20] und wird in Einzeldosen von 1,8 beziehungsweise 2,0 Gy verabreicht. Sollten bei Ganzabdomen-Bestrahlungen dennoch Behandlungsnebenwirkungen durch die Strahlentherapie auftreten, kann im Einzelfall eine Reduktion der Einzeldosis auf 1,2 Gy erfolgen [41].

3.9.4.5. Toxizität

Durch die Fraktionierung der Bestrahlungsserie kann das Ausmaß der Nebenwirkungen der Radiotherapie gesenkt werden. Man unterscheidet in der Strahlentherapie akute und chronische Toxizitäten. Als Akuttoxizität können allgemein unmittelbar während oder kurz nach der Bestrahlungsserie Irritationen, Epitheliolysen oder Ulzerationen an der Haut auftreten [91]. Durch die Bestrahlung des Abdomens bei Magenlymphomen kann es zusätzlich zu Übelkeit, Appetitverlust, Diarrhö, Obstipation, Gewichtsverlust,

Veränderungen der Leberenzyme (GOT, GPT, Bilirubin), Thrombo- und Leukozytopenien, Anämien sowie Neurotoxizität kommen [70].

Als chronische Toxizität der Strahlentherapie bei Magenlymphomen können Perforationen, Stenosen oder Ulzera des GIT oder - abhängig von der Strahlenfeldausdehnung - Schädigungen der Harnblase sowie radiogene Hepato- oder Nephropathien auftreten [70, 72]. Langfristige Nebenwirkungen sind jedoch allgemein sehr selten [56, 60, 68, 84, 91]. Darüber hinaus ist das Risiko ein Adenokarzinom des Magens zu entwickeln bei Patienten mit gastralem Lymphom nach der Bestrahlung um den Faktor sechs erhöht [10, 70, 99]. Dabei ist nicht geklärt, ob es sich kausal um ein radiogen induziertes Zweitmalignom oder um ein durch die Lymphomerkrankung erhöhtes Karzinom-Risiko handelt [68, 99].

3.9.5. Therapieempfehlungen

Die erläuterten Behandlungsoptionen (vgl. 3.9.1. Chirurgische Resektion, 3.9.2. Eradikationstherapie, 3.9.3. Chemo- und Immuntherapie sowie 3.9.4 Strahlentherapie) stehen bei Magenlymphomen zur Verfügung. Die Therapieempfehlung richtet sich nach dem histologischen Malignitätsgrad und dem Stadium des Lymphoms. Eine Eradikationsbehandlung sollte unabhängig vom Stadium stattfinden. Sie weist vor allem bei indolenten Magenlymphomen im Stadium I und II1 hohe Remissionsraten auf [23, 74, 105]; daher ist die Eradikation nur für diese Stadien explizit in Tabelle 5 aufgelistet.

Wenn die Eradikationstherapie erfolglos bleibt, werden gastrale Marginalzonenlymphome des Magens im Stadium I und II stadienadaptiert in verschiedenen Feldgrößen mit unterschiedlicher Strahlendosis bestrahlt. Aggressive Magenlymphome werden mit einer kombinierten Radio-Chemotherapie behandelt [19, 41].

Stadium	MALT-Lymphom	Diffus-großzelliges Lymphom
I1 und 2	H. p.-Eradikation; bei Persistenz, Progression oder Rezidiv: Bestrahlung	Rituximab+Chemotherapie+Bestrahlung
II1 und 2	(H. p.-Eradikation) Bestrahlung	Rituximab+Chemotherapie+Bestrahlung
III und V	(Rituximab)+Chemotherapie	Rituximab+Chemotherapie+Bestrahlung

Tabelle 5: Individualisierte Therapie bei Magenlymphomen nach Fischbach, Stadium nach der Ann-Arbor-Klassifikation und ihrer Modifikation nach Musshoff [19]

3.10. Prognose

Die Prognose von Magenlymphomen ist generell sehr gut [27]. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben (OS: overall survival) bei primären indolenten Magenlymphomen liegt zwischen 90,3% und 94,0%, das 5-Jahres-ereignisfreie-Überleben (EFS: event-free survival) beträgt 74,0% bis 89,0% [30, 39, 60, 86] und das 5-Jahres-lymphom- oder therapieassoziierte Überleben (CSS: cancer-specific survival) liegt bei 99,0% bis 100,0% [30, 60, 86].

Eine maligne Transformation des indolenten in ein aggressives Lymphom wird bei 2,0% bis 19,0% der Patienten beobachtet [30, 39, 60, 86].

Negative prognostische Faktoren sind ein hohes Lebensalter (> 60 Jahre), das männliche Geschlecht, ein fortgeschrittenes Stadium, B-Symptome (Fieber > 38 °C, Nachtschweiß, ungewollter Gewichtsverlust > 10% innerhalb von sechs Monaten), hohe LDH-Level und eine schlechte körperliche Gesamtverfassung bei der Diagnosestellung [57, 59, 81]. Die Lebensqualität nach rein konservativer Therapie ist hoch [27].

3.11. Verlaufskontrolle und Nachsorge

Die erste Kontrolle zur Überprüfung des Behandlungserfolges (Restaging) sollte ein bis zwei Monate nach Abschluss der Radiotherapie erfolgen. Dabei sollten alle Lymphommanifestationen erneut klinisch und bildgebend untersucht werden. Zusätzlich werden ein Basislabor sowie eine ausführliche Anamnese und eine körperliche Untersuchung empfohlen. Zur Kontrolle der H. p.-Eradikation sollten ebenfalls ein H. p.-Atemtest, eine mehrmalige Ösophagastro-Duodenoskopie mit Stufenbiopsien und gegebenenfalls eine Endosonographie durchgeführt werden. Ziel der Nachsorge ist die Therapiekontrolle, die Erfassung von möglicherweise aufgetretenen Nebenwirkungen der Behandlung und die frühzeitige Diagnose eines potentiellen Progresses oder Rezidives [8, 41, 42, 104].

In den ersten beiden Jahren nach Therapieende sollten Nachkontrollen im Abstand von drei Monaten erfolgen. Im dritten bis fünften Jahr nach Behandlungsabschluss wird empfohlen, dass ein Follow-Up zunächst halbjährlich und anschließend bis zum zehnten Jahr einmal jährlich stattfindet [41].

4. Patienten und Methoden

4.1. Studie und Patientenkollektiv

Das dieser Arbeit zugrunde liegende Patientenkollektiv wurde gemäß der multizentrischen Studienkonzepte zu malignen NHL des Magen-Darm-Traktes der Münsteraner und der Deutschen Studiengruppe Gastrointestinale Lymphome (DSGL) behandelt. Das Hauptziel der Studien war die Standardisierung der Behandlung primärer Lymphome des GIT. Die drei Studiengenerationen GIT NHL STG 1992, GIT NHL STG 1996 und DSGL 01/2003 rekrutierten von 1992 bis 2013 insgesamt über 2000 Patienten; deutschlandweit nahmen 107 Strahlentherapiezentren teil. Die guten Studienergebnisse der ersten beiden Studiengenerationen ermöglichten die sukzessive Verkleinerung der Strahlenfelder in der zweiten beziehungsweise dritten Studiengeneration.

In der Tabelle 6 werden die Strahlentherapiekonzepte der drei Studiengenerationen der DSGL dargestellt. Die für die vorliegende Arbeit relevanten Bestrahlungskonzepte sind kursiv- und fettgedruckt hervorgehoben und unterstrichen.

Im EF und im red. EF wurde jeweils ein Boost (lokale Dosiserhöhung) im Bereich des Magens gegeben. In der 1992er-Studie wurden Patienten mit Marginalzonenlymphomen im Stadium I ausschließlich über ein EF bestrahlt. Im Stadium II erfolgte die Bestrahlung niedrigmaligner Magenlymphome erst nach einer neoadjuvanten Chemotherapie über ein EF.

In der nachfolgenden 1996er-Studiengeneration wurden Patienten mit indolentem Magenlymphom im Stadium I nur noch mit einer Radiotherapie über ein red. EF und im Stadium II unverändert über ein EF behandelt. Eine Vergleichsgruppe von Patienten erhielt in beiden Studienkonzepten (1992er- und 1996er-Studie) jeweils eine Kombinationstherapie aus Operation und Bestrahlung.

Nachdem sich im Anschluss an die chirurgische Therapie bei den Patienten kein besseres Überleben aber eine schlechtere Lebensqualität im Vergleich zu der

konservativen Therapie zeigte, war die Operation der Magenlymphome in der 2003er-Studie keine Studienfrage mehr. Patienten mit gastralem Marginalzonenlymphom erhielten in diesem jüngsten 2003er-Studienkonzept ausschließlich eine konservative Therapie mit einer Bestrahlung über ein IF im Stadium I, über ein red. EF im Stadium II1 und über ein unverändertes EF im Stadium II2.

Studien-generation	Malignität	Resektion	Keine Resektion
1992	<u>indolent</u>	St. I, II: EF 30-40 Gy	<u>St. I: EF 30-40 Gy</u> <u>St. II: 6xCOP+EF 30-40 Gy</u>
	aggressiv	St. I: 4x CHOP+EF 30-40 Gy St. II-IV: 6x CHOP+EF 30-40 Gy	
1996	<u>indolent</u>	St. I > R0, II R0: red. EF 30-40 Gy St. II > R0: EF 30-40 Gy	<u>St. I: red. EF 30-40 Gy</u> <u>St. II: EF 30-40 Gy</u>
	aggressiv	St. I R0: 4x CHOP+IF 30 Gy St. I > R0, II-IV: CHOP +IF 40 Gy	St. I-IV: 6x CHOP+IF 40 Gy
2003	<u>indolent</u>	-	<u>St. I: IF 40 Gy</u> <u>St. II1: red. EF 30-40 Gy</u> <u>St. II2: EF 30-40 Gy</u>
	aggressiv	-	St. I und II: 4x Rit.-CHOP+ (4x Rit.)+IF 40 Gy

Abkürzungen: - *Allgemein:* St.=Stadium nach der Ann-Arbor-Klassifikation
- *Medikamente:* COP=Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison;
CHOP=Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin, Prednison;
Rit.=Rituximab

Tabelle 6: Strahlentherapiekonzepte für indolente und aggressive Magenlymphome nach den drei Studienprotokollen der DSGL, Stadium nach der Ann-Arbor-Klassifikation und ihrer Modifikation nach Musshoff; unterstrichen sowie kursiv- und fettgedruckt hervorgehoben sind die für diese Arbeit relevanten Bestrahlungskonzepte [40, 41, 45, 70]

Die vorliegende Arbeit berücksichtigt ausschließlich Patienten aus der Studiendatenbank mit primären Marginalzonenlymphomen des Magens im Stadium I und II, die konservativ strahlentherapeutisch aber nicht operativ behandelt wurden. Dieses Patientenkollektiv umfasst 290 Patienten aus 78 verschiedenen radioonkologischen Zentren in Deutschland.

4.2. Beschreibung der Datenerhebung

Eine Auflistung aller Parameter der Arbeitstabelle findet sich im Anhang (Anhang 5). Allgemeine Informationen über die Patienten sowie das Studienkonzept und die Therapiedaten zur Strahlenbehandlung sind standardisierten Dokumentationsbögen der Studien entnommen. Diese wurden bei Studieneintritt vom jeweiligen Strahlentherapiezentrum ausgefüllt und während oder kurz nach der Therapie vervollständigt. Die Erfassung des klinischen Allgemeinzustandes der Patienten bei Therapiebeginn erfolgte mittels Karnofsky-Index (Anhang 1). Die bei der Bestrahlungsplanung verwendete Technik wurde gemäß der entsprechenden ICRU-Level einheitlich dokumentiert. Die Definitionen der drei ICRU-Level sind [2]:

- ICRU-Level 1: Planung ohne Hilfsmittel
 - Die Dosis am Referenzpunkt und die Minimal- und Maximaldosis können bestimmt werden
- ICRU-Level 2: Planung mittels verlässlicher Patientendatenerfassung und/oder moderner bildgebender Verfahren (wie CT oder MRT)
 - Die Dosisverteilung kann für eine oder mehrere Ebenen bestimmt werden
- ICRU-Level 3: Planung mittels 3D-Dosis-Berechnungen
 - Die Dosisverteilung kann für einen Raum bestimmt werden

Über die Dokumentationsbögen wurden auch Angaben zu akuten Nebenwirkungen der Behandlung erhoben (Anhang 2). Die Akuttoxizität ist als Nebenwirkung definiert, die innerhalb von 90 Tagen nach Therapiebeginn auftritt [80].

Akute Nebenwirkungen wurden gemäß der Toxizitätsgrade nach der WHO und angelehnt an die „common toxicity criteria“ (CTC) des „National Cancer Institute“ (NCI) erfasst (Anhang 3) [40, 41, 45]. Beide Beurteilungssysteme für Nebenwirkungen können allgemeingültig bei der Dokumentation von Therapie-modalitäten einer Vielzahl von Erkrankungen eingesetzt werden. Die Unterteilung der Toxizitäts-Schweregrade erfolgt in die Grade 1 bis 4 (WHO) beziehungsweise in die Grade 1 bis 5 (CTC). Die ausführlicheren CTC-Kriterien werden traditionell häufiger in Amerika angewendet, die WHO-Kriterien öfter in Europa [29, 88, 95].

Es wurden folgende Therapiedaten der Patienten erfasst: Die Einzel- und Gesamtdosis, die Ausdehnung des Bestrahlungsfeldes und die Durchführung einer Boost-Bestrahlung. Darüber hinaus wurden gegebenenfalls Protokollabweichungen (Abweichung von maximal 10% von der vorgegebenen Gesamtdosis) oder Protokollverstöße (Abweichung von mehr als 10% von der vorgegebenen Gesamtdosis oder Abweichungen von der vorgegebenen Strahlenfeldgröße) miterfasst.

Die Erhebung dieser Patientendaten in den Magenlymphom-Studien erfolgte prospektiv.

Zur ergänzenden Erfassung des klinischen Verlaufes nach der Primärtherapie erfolgte im Rahmen der vorliegenden Arbeit eine Follow-Up-Erhebung ab Mai 2014. Bei dieser Erhebung wurden Follow-Up-Bögen (Anhang 4) an die Strahlentherapiezentren geschickt um Daten zum langfristigen Verlauf der Magenlymphomerkrankungen einzuholen. Die Erhebung dieser Daten zur Nachbeobachtung dauerte 17 Monate.

Der Follow-Up-Erhebungsbogen umfasste Fragen zur Tumorkontrolle (Überleben, Remission, Progression und Rezidivgeschehen), zu chronischen Strahlenfolgen sowie zu weiterbehandelnden Ärzten und die Anforderung des aktuellsten vorliegenden Arztbriefes. Um eine hohe Rücklaufquote zu erzielen war der Frage-Bogen übersichtlich aufgebaut und die Beantwortung konnte über vorgegebene Auswahlmöglichkeiten erfolgen. Um die Anzahl der vollständigen Follow-Up-Informationen weiter zu erhöhen, wurden die Zentren, deren Rücklauf

ausstand oder bei denen Datenangaben unvollständig waren, zusätzlich telefonisch kontaktiert.

Informationen zur chronischen Toxizität wurden ebenfalls durch Ja/Nein-Abfragen eingeholt um eine hohe Rücklaufquote zu erzielen. Chronische Nebenwirkungen sind definiert als Therapiefolgen, die mehr als 90 Tage nach Therapiebeginn beobachtet werden [80].

Im Gegensatz zur Akuttoxizität wurden die Angaben zur chronischen Toxizität retrospektiv ergänzend erfasst.

Aus den erhobenen Follow-Up-Daten wurden unter Zuhilfenahme von Microsoft® Excel® 2008 (Version 12.3.6.) die folgenden, für die Gesamtauswertung relevanten Parameter berechnet:

- das Alter während der Therapie (definiert als Alter bei Therapiebeginn)
- die Überlebenszeit (OS – von Therapiebeginn bis zum Tod)
- die ereignisfreie Zeit (EFS – von Therapiebeginn bis zum Progress, Rezidiv oder Tod; wenn mehrere Ereignisse auftraten, floss das zeitlich erste Ereignis in die Auswertung ein)
- die lymphomspezifische Überlebenszeit (CSS – von Therapiebeginn bis zum Tod, entweder durch das Lymphom selber oder durch die Lymphomtherapie)

Der Progress wird als Wiederauftreten von klinischen Symptomen (Auftreten neuer oder Zunahme primärer Lymphommanifestationen um mehr als 25%) definiert.

Das Rezidiv wird erst nach Eintreten einer kompletten Remission (Verschwinden aller mikroskopischen, klinischen, bildgebenden und labordiagnostischen Befunde) von mindestens einem Monat beschrieben. Es ist durch das Auftreten neuer Lymphommanifestationen oder durch die Größenzunahme früherer Manifestationen um mehr als 25% definiert [45]. Die Einteilung der Rezidive in der vorliegenden Arbeit wurde von den Hodgkin-Lymphomen übernommen. Ein Frührezidiv tritt demnach innerhalb des ersten Jahres auf. Ein Spätrezidiv entwickelt sich nach mehr als einem Jahr [35].

4.3. Statistische Auswertung

Für die deskriptive Statistik quantitativer Parameter wurde der Median und die Spannweite ermittelt. Die Daten sind in Box-Plots dargestellt. Absolute und relative Häufigkeiten in Kreuztabellen beschreiben die kategorialen Variablen.

Die Auswertung der akuten und chronischen Toxizität erfolgte ebenfalls mit Kreuztabellen. Darüber hinaus kam ein χ^2 -Test zum Vergleich der Nebenwirkungsausprägung zwischen den drei verschiedenen Studienkonzepten zur Anwendung.

Der Therapiebeginn stellt den Anfangspunkt aller Überlebensanalysen dar. Die Überlebenskurven wurden nach Kaplan-Meier erstellt und jeweils in einem Log-Rank-Test verglichen.

Die Auswertung der Daten erfolgte mit IBM® SPSS® Statistics (Version 22.0.0.0.). Da in der Analyse der Studienergebnisse keine Korrektur für multiples Testen vorgenommen wurde, sind alle p-Werte nur deskriptive Maße. Sie sind zweiseitig und werden, wenn $p \leq 0,05$ ist, als statistisch auffällig angesehen.

5. Ergebnisse

5.1. Deskriptive Statistik

5.1.1. Allgemeine Informationen und Daten zur Primärbehandlung

5.1.1.1. Patientenverteilung auf die drei Studiengenerationen

Die Gesamtanzahl von n=290 Patienten (Pat.) verteilte sich wie folgt auf die drei Studiengenerationen: n=57 Pat. (19,7%) in der 1992er-, n=130 Pat. (44,8%) in der 1996er- und n=103 Pat. (35,5%) in der 2003er-Studie (Tabelle 7).

	Studiengeneration			
Patientenanzahl	1992	1996	2003	Gesamt
insgesamt	n=57 (19,7%)	n=130 (44,8%)	n=103 (35,5%)	n=290 (100,0%)

Tabelle 7: Verteilung der Patienten auf die drei Studiengenerationen

5.1.1.2. Geschlechterverteilung

Von den n=290 in die Auswertung aufgenommenen Pat. waren n=141 Pat. (48,6%) weiblich und n=149 Pat. (51,4%) männlich; damit lag das Geschlechterverhältnis von Männern:Frauen in allen drei Studiengenerationen insgesamt bei 1,06:1. Der Anteil behandelter Männer war in allen drei Studiengenerationen etwas höher (1992er-Studie: n=29 Pat. (50,9%), 1996er-Studie: n=67 Pat. (51,5%), 2003er-Studie: n=53 Pat. (51,5%)) (Tabelle 8).

Geschlecht	Studiengeneration			Gesamt (n=290)
	1992 (n=57)	1996 (n=130)	2003 (n=103)	
Weiblich	n=28 (49,1%)	n=63 (48,5%)	n=50 (48,5%)	n=141 (48,6%)
Männlich	n=29 (50,9%)	n=67 (51,5%)	n=53 (51,5%)	n=149 (51,4%)

Tabelle 8: Geschlechterverteilung der Patienten in den drei Studiengenerationen

5.1.1.3. Altersverteilung

Das mediane Alter aller Studienpatienten der drei Studiengenerationen bei Therapiebeginn betrug insgesamt 60 Jahre (Spannweite: 24 bis 84 Jahren). In der 1992er-Studie lag das mediane Alter bei 60 Jahren (Spannweite: 24 bis 76 Jahre), in der 1996er-Studie bei 61 Jahren (Spannweite: 29 bis 84 Jahre) und in der 2003er-Studie bei 59 Jahren (Spannweite: 26 bis 80 Jahre) (Diagramm 1).

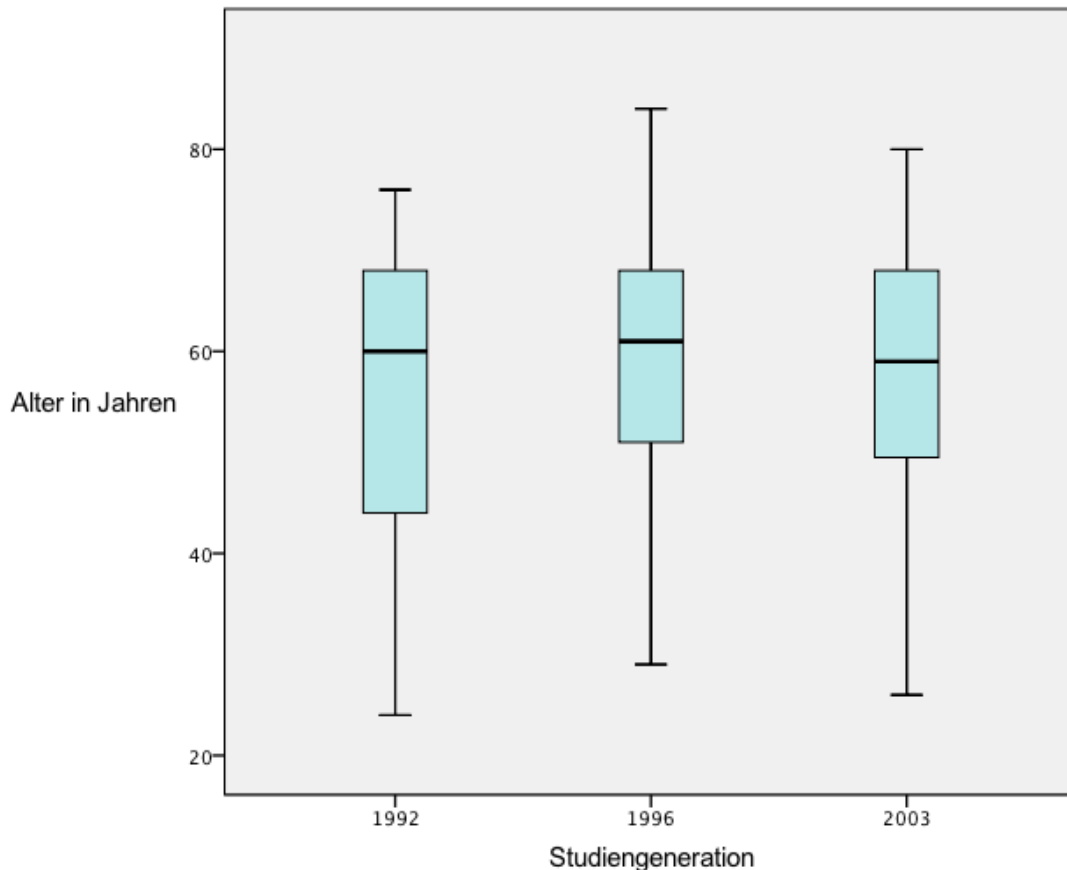


Diagramm 1: Altersverteilung der Patienten in den drei Studiengenerationen
 (1992er-Studie: n=57 Pat., 1996er-Studie: n=130 Pat., 2003-Studie: n= 103 Pat.;
 insgesamt: n=290 Pat.)

5.1.1.4. Stadium

Die vorliegende Arbeit umfasst ausschließlich Patienten mit einem Marginalzonenlymphom des Magens im Stadium I oder II nach Ann-Arbor. Die Mehrheit der Patienten hatte ein Lymphom im Stadium I E (1992er-Studie: n=43 Pat. (75,5%), 1996er-Studie: n=87 Pat. (67,0%), 2003er-Studie: n=67 Pat. (65,0%)). Am zweithäufigsten wurden Patienten im Stadium II1 E in den jeweiligen Studien behandelt (1992er-Studie: n=8 Pat. (14,0%), 1996er-Studie: n=28 Pat. (21,5%), 2003er-Studie: n=25 Pat. (24,3%)). Der Anteil der Patienten mit einem Lymphom im Stadium II2 E lag in allen drei Studiengenerationen bei 11,0% (1992er-Studie: n=6 Pat. (10,5%), 1996er-Studie: n=15 Pat. (11,5%),

2003er-Studie: n=11 Pat. (10,7%)). Das mediane Stadien-Verhältnis I:II in allen drei Studiengenerationen war 2,12:1 (Tabelle 9).

Stadium	Studiengeneration			Gesamt (n=290)
	1992 (n=57)	1996 (n=130)	2003 (n=103)	
I E	n=43 (75,5%)	n=87 (67,0%)	n=67 (65,0%)	n=197 (68,0%)
II 1 E	n=8 (14,0%)	n=28 (21,5%)	n=25 (24,3%)	n=61 (21,0%)
II 2 E	n=6 (10,5%)	n=15 (11,5%)	n=11 (10,7%)	n=32 (11,0%)

Abkürzungen: Suffix E=Extranodale Lymphommanifestation

Tabelle 9: Stadium der Patienten in den drei Studiengenerationen (nach der Ann-Arbor-Klassifikation und ihrer Modifikation nach Musshoff)

5.1.1.5. Allgemeinzustand

Die untersuchten Studienpatienten wiesen bei Therapiebeginn einen Allgemeinzustand mit einem Karnofsky-Index zwischen 60% (gelegentlicher Bedarf von Hilfe, sorgt meist für sich selbst) und 100% (normale Aktivität; keine Krankheitszeichen) auf. In allen drei Studiengenerationen befanden sich n=274 Pat. (94,5%) bei Bestrahlungsbeginn in gutem Allgemeinzustand mit höchstens geringen Krankheitssymptomen, entsprechend einem Karnofsky-Index zwischen 80% bis 100% (Tabelle 10).

Karnofsky- Index	Studiengeneration			Gesamt (n=290)
	1992 (n=57)	1996 (n=130)	2003 (n=103)	
100%	n=25 (43,9%)	n=77 (59,2%)	n=68 (66,0%)	n=170 (58,6%)
90%	n=23 (40,3%)	n=0 (0,0%)	n=4 (3,9%)	n=27 (9,3%)
80%	n=7 (12,2%)	n=43 (33,1%)	n=27 (26,2%)	n=77 (26,6%)
70%	n=1 (1,8%)	n=0 (0,0%)	n=1 (1,0%)	n=2 (0,7%)
60%	n=1 (1,8%)	n=10 (7,7%)	n=3 (2,9%)	n=14 (4,8%)

Tabelle 10: Allgemeinzustand der Patienten nach Karnofsky-Index in den drei Studiengenerationen

5.1.1.6. ICRU-Level und IMRT

Die Bestrahlungsplanung der Patienten in den drei Studiengenerationen erfolgte gemäß ICRU-Level 2 oder 3 (Tabelle 11). Im Verlauf der drei Studiengenerationen war eine Verschiebung zugunsten des ICRU-Levels 3 festzustellen: In der 1992er-Studie wurden noch n=56 Pat. (98,2%) gemäß ICRU-Level 2 und n=1 Pat. (1,8%) gemäß ICRU-Level 3 bestrahlt. Die Strahlentherapie wurde in der 1996er-Studie hingegen nur noch bei n=29 Pat. (22,3%) gemäß ICRU-Level 2, jedoch bei n=101 Pat. (77,7%) gemäß ICRU-Level 3 geplant. Die Bestrahlungsplanung in der 2003er-Studie erfolgte nur bei n=1 Pat. (1,0%) gemäß ICRU-Level 2 und bei n=102 Pat. (99,0%) gemäß ICRU-Level 3.

Von allen n=290 Studienpat. erhielt nur n=1 Pat. eine Bestrahlung mittels IMRT-Technik. Dieser Patient wurde im Rahmen der 2003er-Studie behandelt.

ICRU-Level	Studiengeneration			Gesamt (n=290)
	1992 (n=57)	1996 (n=130)	2003 (n=103)	
2	n=56 (98,2%)	n=29 (22,3%)	n=1 (1,0%)	n=86 (29,7%)
3	n=1 (1,8%)	n=101 (77,7%)	n=102 (99,0%)	n=204 (70,3%)

Tabelle 11: ICRU-Level der Bestrahlungsplanung in den drei Studiengenerationen

5.1.2. Follow-Up

5.1.2.1. Rücklaufquote der Follow-Up-Erhebung

Die Rücklaufquote der Follow-Up-Erhebung zu den Langzeit-Informationen aller n=290 Pat. lag bei n=179 Pat. (61,7%); von n=111 Pat. (38,3%) fehlte das Follow-Up. In der 1996er-Studie konnten relativ gesehen mit n=76 Pat.-Follow-Ups (58,5%) etwas weniger Nachbeobachtungsdaten eingeholt werden als in den beiden anderen Studien mit n=37 Pat.-Follow-Ups (64,9%) in der 1992er- beziehungsweise n=66 Pat.-Follow-Ups (64,1%) in der 2003er-Studie (Tabelle 12).

In der gesamten folgenden Auswertung der Langzeitparameter wurde ausschließlich dieses Follow-Up-Patientenkollektiv von n=179 Pat. betrachtet.

Rücklaufquote	Studiengeneration			Gesamt (n=290)
	1992 (n=57)	1996 (n=130)	2003 (n=103)	
mit Follow-Up	n=37 (64,9%)	n=76 (58,5%)	n=66 (64,1%)	n=179 (61,7%)
ohne Follow-Up	n=20 (35,1%)	n=54 (41,5%)	n=37 (35,9%)	n=111 (38,3%)

Tabelle 12: Rücklaufquote der Follow-Up Erhebung in den drei Studiengenerationen

5.1.2.2. Nachbeobachtungszeit

Die mediane Nachbeobachtungszeit aller n=179 im Follow-Up dokumentierten Pat. lag bei 77 Monaten. Sie unterschied sich in den drei Studiengenerationen wie folgt: In der 1992er-Studie betrug die mediane Nachbeobachtungszeit 156 Monate (Spannweite: 0 bis 266 Monate), in der 1996er-Studie 98,5 Monate (Spannweite: 2 bis 204 Monate) und in der 2003er-Studie 56 Monate (Spannweite 1 bis 120 Monate) (Diagramm 2).

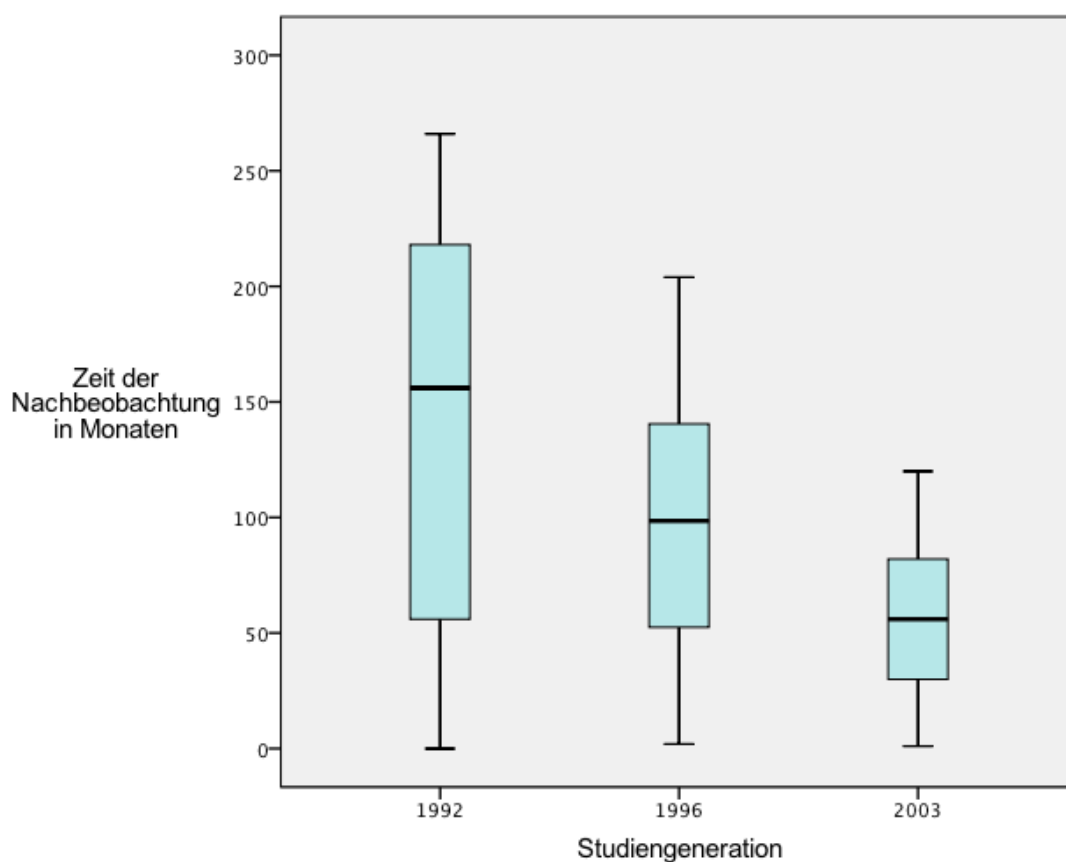


Diagramm 2: Nachbeobachtungszeit der Patienten mit Follow-Up-Informationen in den drei Studiengenerationen (1992er-Studie: n=37 Pat., 1996er-Studie: n=76 Pat., 2003er-Studie: n=66 Pat.; insgesamt: n=179 Pat.)

5.1.2.3. Komplette Remission

Die relative Häufigkeit der Patienten, die während der Nachbeobachtungszeit in kompletter Remission blieben, stieg im Verlauf der Studiengenerationen an (Tabelle 13). So wurde eine Komplettremission in der 1992er-Studie bei n=30 Pat. (81,1%), in der 1996er-Studie bei n=73 Pat. (96,1%) und in der 2003er-Studie bei n=64 Pat. (97,0%) nachgewiesen. Im Verlauf der Studiengenerationen blieben daher - mit der Einschränkung der abnehmenden Nachbeobachtungszeiten - deutlich mehr Patienten langfristig in kompletter Remission.

Von den n=12 Pat. (6,7%), die keine durchgehende Komplettremission aufwiesen, verstarben n=2 Pat. während oder kurz nach der Therapie. Einer dieser beiden verstorbenen Patienten hatte einen Progress durch ein aggressives gastrales Lymphom. Die Todesursache war in diesem Fall eine therapiebedingte Verschlechterung des Allgemeinzustandes während der Therapie des hochmalignen Lymphomprogresses. Bei dem zweiten Patienten war die Todesursache ein unabhängiges kardiales Ereignis und nicht behandlungsassoziiert. Die n=10 weiteren nicht in Komplettremission verbliebenen Pat. entwickelten jeweils Rezidive (vgl. 5.2. Rezidivanalyse).

	Studiengeneration			
komplette Remission	1992 (n=37)	1996 (n=76)	2003 (n=66)	Gesamt (n=179)
Ja	n=30 (81,1%)	n=73 (96,1%)	n=64 (97,0%)	n=167 (93,3%)
Nein	n=7 (18,9%)	n=3 (3,9%)	n=2 (3,0%)	n=12 (6,7%)

Tabelle 13: Absolute und relative Häufigkeit der Patienten in kompletter Remission in den drei Studiengenerationen

5.1.2.4. Ereignis

Die relative Häufigkeit eines Ereignisses - also des Auftretens eines Progresses, Rezidives oder Todes (vgl. 4.2. Beschreibung der Datenerhebung) - sank im Verlauf der Studiengenerationen bei allerdings auch abnehmender Nachbeobachtungszeit: In der 1992er-Studie trat ein Ereignis noch bei n=13 Pat. (35,1%) auf, in der 1996er-Studie bei n=22 Pat. (28,9%) und in der 2003er-Studie schließlich nur noch bei n=7 Pat. (10,5%) (Tabelle 14).

Ereignis	Studiengeneration			Gesamt (n=179)
	1992 (n=37)	1996 (n=76)	2003 (n=66)	
Ja	n=13 (35,1%)	n=22 (28,9%)	n=7 (10,5%)	n=42 (23,5%)
Nein	n=24 (64,9%)	n=54 (71,1%)	n=59 (89,5%)	n=137 (76,5%)

Tabelle 14: Absolute und relative Häufigkeit der Patienten mit aufgetretenem Ereignis in den drei Studiengenerationen

Tabelle 15 stellt die absoluten und relativen Häufigkeiten der Ereignisse Progress, Rezidiv und Tod dar. Nur in der 1992er-Studie hatten Patienten mehr als ein Ereignis; von diesen n=4 doppelt aufgeführten Pat. entwickelten n=3 Pat. ein Rezidiv und verstarben; n=1 Pat. hatte einen Progress und verstarb.

Insgesamt kam es nur bei n=1 Pat. zu einem Progress. In diesem Fall handelte es sich um einen Patienten aus der 1992er-Studie im Stadium II 2 E mit einem Progress der Lymphomerkrankung und einer gleichzeitigen Histologieänderung zu einem aggressiven NHL des Magens. Der Befund wurde nach abgeschlossener COP-Chemotherapie und zwei Fraktionen der Primärbestrahlung gesichert. Der Lymphomprogress wurde retroperitoneal lokalisiert und ein Choledochus-Verschluss festgestellt. Daraufhin erhielt der Patient einen Stent und wurde bei einem reduzierten Allgemeinzustand entsprechend einem Karnofsky-Index von 30% zunächst chemotherapeutisch weiterbehandelt.

Während der Sekundärbestrahlung der Tumorprogression als aggressives Lymphom verstarb der Patient schließlich nur drei Monate nach Beginn der Primärbestrahlung. Die Salvagetherapie im Progress war somit nicht erfolgreich. Der Patient verstarb folglich lymphomassoziiert, jedoch nicht therapieassoziiert.

Die relative Häufigkeit eines Rezidivgeschehens sank - bei allerdings auch abnehmender Nachbeobachtungszeit - im zeitlichen Verlauf der Studiengenerationen: In der 1992er-Studie entwickelten n=5 Pat. (13,5%) ein Rezidiv, in der 1996er- und 2003er-Studie nur noch n=3 Pat. (3,9%) beziehungsweise n=2 Pat. (3,0%) (vgl. 5.2. Rezidivanalyse).

Auch die relative Häufigkeit des Ereignisses „Tod“ nahm - bei allerdings gleichzeitig kleiner werdenden Nachbeobachtungsintervallen - ab: Die relative Häufigkeit der Todesfälle sank von n=11 Todesfällen (29,7%) in der 1992er-Studie auf n=19 Todesfälle (25,0%) in der 1996er- und n=5 Todesfälle (7,6%) in der 2003er-Studie.

	Studiengeneration			
Anzahl der Follow-Up Pat.	1992 (n=37)	1996 (n=76)	2003 (n=66)	Gesamt (n=179)
Anzahl aller Ereignisse	n=17 (45,9%)	n=22 (28,9%)	n=7 (10,6%)	n=46 (25,7%)
Progress	n=1 (2,7%)	n=0 (0,0%)	n=0 (0,0%)	n=1 (0,5%)
Rezidiv	n=5 (13,5%)	n=3 (3,9%)	n=2 (3,0%)	n=10 (5,6%)
Tod	n=11 (29,7%)	n=19 (25,0%)	n=5 (7,6%)	n=35 (19,6%)

Tabelle 15: Absolute und relative Häufigkeit der Patienten mit aufgetretenem Ereignis (Progress, Rezidiv oder Tod) in der Nachbeobachtung der drei Studiengenerationen; n=4 Mehrfachnennungen eines Patienten

5.1.2.5. Tod

Im Verlauf der Studiengenerationen verstarben - bei allerdings auch geringer werdender Nachbeobachtungszeit - immer weniger Patienten während des Follow-Ups. Die relative Häufigkeit eines Todesfalles sank von n=11 Fällen (29,7%) in der 1992er-Studie auf n=19 Fälle (25,0%) in der 1996er- und n=5 Fälle (7,6%) in der 2003er-Studie (Tabelle 16).

	Studiengeneration			
Tod	1992 (n=37)	1996 (n=76)	2003 (n=66)	Gesamt (n=179)
Ja	n=11 (29,7%)	n=19 (25,0%)	n=5 (7,6%)	n=35 (19,6%)
Nein	n=26 (70,3%)	n=57 (75,0%)	n=61 (92,4%)	n=144 (80,4%)

Tabelle 16: Absolute und relative Häufigkeit verstorbenen Patienten in den drei Studiengenerationen

Die Todesursachen waren in n=12 (34,3%) der insgesamt n=35 Todesfälle kardiale Ereignisse. In n=4 Fällen (11,4%) führten Schlaganfälle und in je n=3 Fällen (8,6%) Bronchial-Karzinome, lymphomassoziierte (vgl. 5.1.2.6. lymphom- und therapiespezifischer Tod) beziehungsweise nicht näher in Erfahrung zu bringende nicht-lymphomassoziierte Ursachen zum Tod der Patienten. In Absprache mit den behandelnden Ärzten wurden diese letzten Patienten als „nicht-lymphomassoziiert verstorben“ eingestuft, weil in ihren Krebsregistern kein Rezidiv auftaucht, sie im Abstand von 23 bis 77 Monaten nach Beginn der Erstbestrahlung verstarben beziehungsweise ihre primär-bestrahlenden Radioonkologiezentren keine Hinweise auf mögliche Rezidive hatten.

Jeweils n=1 Pat. (2,9%) verstarb an einem septischen Schock, einer kardiopulmonalen Insuffizienz, einem metastasierten Sigma-Karzinom, einem vor dem gastraln Lymphom bekannten Pankreas-Karzinom,

einer dekompensierten respiratorischen Insuffizienz bei Muskeldystrophie, einem Morbus Hodgkin, einem schon vor dem gastralen Lymphom bekannten Magen-Karzinom, einer Lungenembolie, einem Glioblastom und einem Adhäsionsileus nach mehrfachen nicht-lymphomassoziierten operativen Baucheingriffen (Diagramm 3).

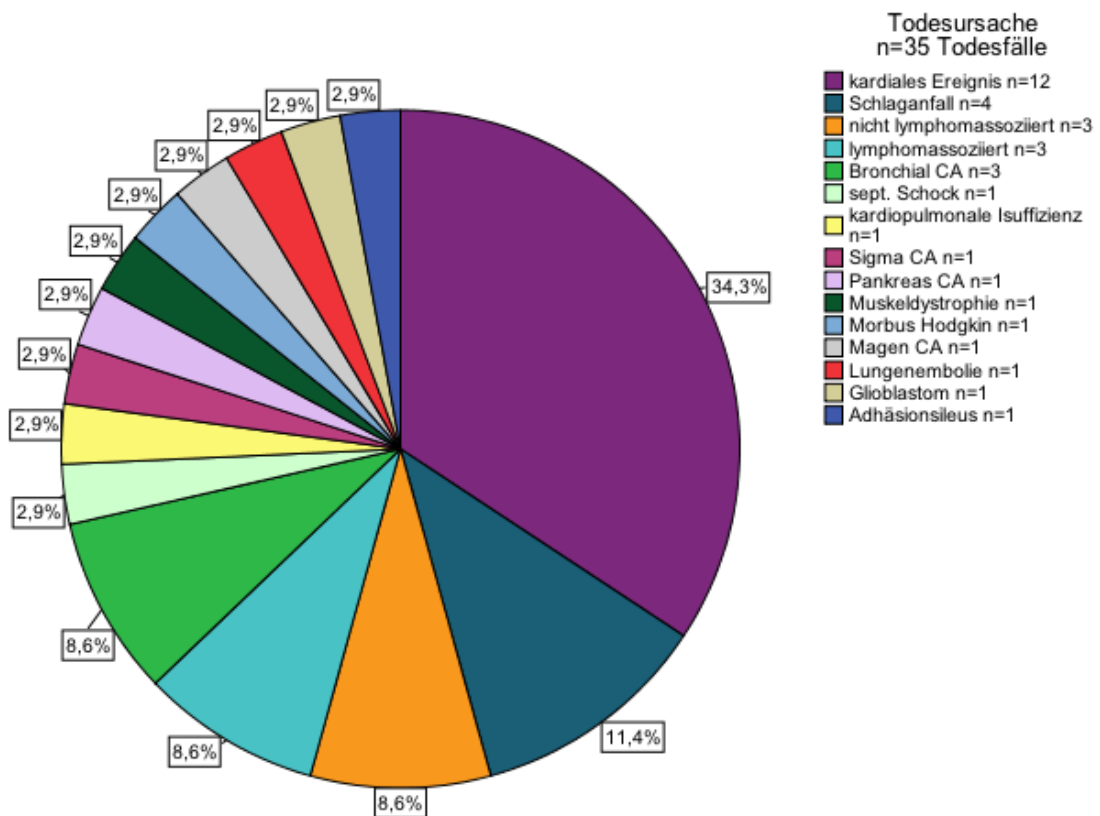


Diagramm 3: Todesursachen der n=35 verstorbenen Patienten im gesamten Follow-Up

5.1.2.6. Lymphom- oder therapiespezifischer Tod

Ausschließlich in der 1992er-Studie verstarben Patienten lymphom- oder therapieassoziiert (n=3 Pat. (8,1%)). In den Folgestudien war die Todesursache jeweils nicht lymphom- oder therapiebedingt (Tabelle 17).

<i>lymphom- oder therapieassoziierter Tod</i>	Studiengeneration			Gesamt (n=179)
	1992 (n=37)	1996 (n=76)	2003 (n=66)	
Ja	n=3 (8,1%)	n=0 (0,0%)	n=0 (0,0%)	n=3 (1,7%)
Nein nicht lymphom- oder therapieassoziert verstorben	n=8 (21,6%)	n=19 (25,0%)	n=5 (7,6%)	n=32 (17,9%)
<u>nicht</u> verstorben	n=26 (70,3%)	n=57 (75,0%)	n=61 (92,4%)	n=144 (80,4%)

Tabelle 17: Absolute und relative Häufigkeit der lymphom- oder therapieassoziert verstorbenen Patienten in den drei Studiengenerationen

Alle n=3 Pat., deren Todesursache therapie- oder lymphomassoziiert war, hatten primär ein gastrales Lymphom im Stadium II. N=2 der n=3 Pat., die lymphom- oder therapieassoziert verstarben (Patientennummern: Nr. 147 und Nr. 157), hatten kurz vor ihrem Tod Fernrezidive, die als Todesursache nicht ausgeschlossen werden konnten (vgl. 5.2. Rezidivanalyse). Das eine dieser beiden Fernrezidive war histologisch ein indolentes, das andere ein aggressives Lymphom. Der dritte Patient (Nr. 370) hatte noch im Verlauf der Primärtherapie einen Tumorprogress als aggressives Lymphom und verstarb während der Lymphomprogress-Therapie (vgl. 5.1.2.4. Ereignis) (Tabelle 18).

Somit sind die n=3 beschriebenen Pat. alle lymphomassoziiert verstorben; es gab keinen Fall eines direkten therapieassozierten Todes.

Fall	Nr. 147	Nr. 157	Nr. 370
Studiengeneration	1992	1992	1992
Stadium	II 1 E	II 2 E	II 2 E
Todesursache	Aggressives Fernrezidiv in der Lunge → palliative OP und Bestrahlung	Indolentes Fernrezidiv in Orbita, Nasopharynx, Mundhöhle, Mediastinum → Bestrahlung des Erstrezidives; aber Zweitrezidiv trat auf	Allgemeinzustand-Verschlechterung während der Therapie eines Lymphomprogresses als aggressives Lymphom → Therapieabbruch
Zeitpunkt des Rezidives/ Progresses/Todes nach Therapiebeginn in Monaten	1. Rezidiv: 174 Mon. 2. Wiederauftreten und Tod: 218 Mon.	1. Rezidiv: 36 Mon. 2. Wiederauftreten und Tod: 47 Mon.	1. Progress 0 Mon. 2. Tod im Progress: 3 Mon.

Tabelle 18: Daten zu den n=3 lymphomassoziiert verstorbenen Patienten

5.2. Rezidivanalyse

Von den insgesamt n=290 ausgewerteten Pat. lag von n=179 Pat. ein Follow-Up vor. Bei insgesamt n=10 (5,6%) dieser Follow-Up-Pat. traten Rezidive auf. In Summe waren n=14 Rezidivfälle zu beobachten, da bei n=2 Pat. (Nr. 157 und Nr. 1233) zwei und bei n=1 Pat. (Nr. 147) drei Rezidive auftraten (Tabellen 19 und 20).

Das Geschlechterverhältnis der n=10 Rezidivpat. von Männern:Frauen lag bei 3:2. Die Rezidivpatienten waren im Median bei Therapiebeginn 58,5 Jahre alt (Spannweite: 30 bis 72 Jahre). Von allen n=10 Rezidivpat. hatten n=6 Pat. initial ein Marginalzonenlymphom im Stadium I E und jeweils n=2 Pat. ein Marginalzonenlymphom im Stadium II1 und II2. Der Allgemeinzustand war -

außer in n=1 Fall (Nr. 1720) mit einem Karnofsky-Index von 60% - gut bis sehr gut (Karnofsky-Index zwischen 80% und 100%). Die Hälfte der Rezidivfälle (n=5 Rezidive) trat in der 1992er-Studie auf; in der 1996er-Studie hingegen gab es n=3 Rezidive und in der 2003er-Studie n=2 Rezidive.

Der Verlauf der Primärtherapie war bei n=4 Rezidivpat. absolut studienkonform und somit ohne Kausalzusammenhang mit der Rezidiventstehung (Nr. 524, Nr. 1233, Nr. 1499, Nr. 1720). Bei weiteren n=3 Rezidivpat. kam es zu einer leichten Protokollabweichung mit einer Über- (Nr. 590) oder Unterdosierung (Nr. 147 und Nr. 157) zwischen 5% und 10%; bei n=1 Rezidivpat. (Nr. 308) wurde trotz korrekter Strahlendosis die dorsale Feldgrenze möglicherweise zu knapp bemessen. In diesen n=4 Rezidivfällen hat die nicht studienmäßige Bestrahlung möglicherweise, jedoch nicht eindeutig kausal nachweisbar, zur Rezidiventstehung geführt.

Bei n=2 Rezidivpat. wurde in der Primärtherapie ein Protokollverstoß nachgewiesen: Der eine Patient (Nr. 135) hatte eine Unterdosierung von 15%; der andere Patient (Nr. 327) erhielt eine Untertherapie, indem die Bestrahlung im IF anstatt im EF appliziert wurde.

Die Analyse der Rezidivlokalisierung bei den n=10 Rezidivpat. zeigte Lokalrezidive im Magen bei n=5 Rezidivpat. und Fernrezidive bei n=4 Rezidivpat.; n=1 Pat. (Nr. 147) hatte sowohl ein Lokal- als auch ein Fernrezidiv. Die Fernrezidive lagen bei allen n=5 Pat. und damit in allen n=7 insgesamt aufgetretenen Fernrezidivfällen außerhalb des ursprünglichen Bestrahlungsfeldes der Primärtherapie (Nr. 147: Lunge (zweimal aufgetreten), Nr. 157: Orbita, Nasopharynx, Mediastinum und Mundhöhle (zweimal aufgetreten), Nr. 327: paraösophageal, paratracheal, Nr. 524: Sigma und Tonsille, Nr. 1720: Leber, Knochen). Die Lokalisierung der Fernrezidive war somit heterogen ohne Häufung einer Lokalisation.

Die Histologie der Rezidive war bei n=7 Rezidivpat. indolent. N=1 weiterer Rezidivpat. (Nr. 147) hatte zunächst ein indolentes Erstrezidiv und anschließend ein aggressives Zweitrezidiv; bei n=1 Pat. (Nr. 1720) war das Erstrezidiv aggressiv, bei n=1 Rezidivpat. (Nr. 327) simultan indolent-aggressiv.

Diese n=3 Pat. mit einem aggressiven beziehungsweise simultan indolent-aggressiven Rezidiv hatten jeweils bei der Erstbehandlung ein Lymphom im Stadium II; die Rezidive waren nicht im Magen sondern in der Lunge (Nr. 147), paraösophageal und paratracheal (Nr. 327) sowie in Leber und Knochen (Nr. 1720) lokalisiert.

Das Intervall von Therapiebeginn bis zum Rezidiv-Nachweis reichte von 3 bis 218 Monaten (0,25 bis 18,2 Jahren). Bei n=3 Erstrezidiven handelte es sich um Frührezidive und bei den übrigen n=7 Erstrezidiven um Spätrezidive (vgl. 4.2. Beschreibung der Datenerhebung); n=11 aller insgesamt n=14 Rezidive traten innerhalb der ersten fünf Jahre (60 Monate) auf.

Die Rezidivbehandlung erfolgte nach dem individuellen Therapieentscheid des behandelnden Arztes und umfasste die Therapiemaßnahmen Eradikation (n=2 Pat.), chirurgische Resektion (n=5 Pat.), Chemotherapie (n=4 Pat.), Immuntherapie (n=3 Pat.) und Bestrahlung (n=2 Pat.). Die Salvagetherapie war bei allen n=10 Rezidivpatienten erfolgreich, weil alle Patienten nach der Rezidivbehandlung mehr als zwei Monate ohne Ereignis blieben und somit eine Komplettremission erreichten. Bei insgesamt n=3 Rezidivpat. traten Zweitrezidive auf; die jeweiligen Remissionszeiträume von der ersten Rezidivtherapie bis zum Auftreten des Zweitrezidives betragen 12,5 Jahre (Nr. 147), 1 Jahr (Nr. 157) und 3 Jahre (Nr. 1233).

Insgesamt verstarben n=3 Rezidivpat.; diese Patienten wurden alle in der 1992er-Studie behandelt: In einem Fall (Nr. 327) verstarb der Patient an einem vom Lymphom unabhängigen Bronchialkarzinom 83 Monate nach Beginn der Primärtherapie; ein weiterer Rezidivpatient (Nr. 147) starb 18 Jahre nach Beginn der Primärtherapie lymphomassoziiert an einem unbehandelten Drittrezidiv in Form eines aggressiven Lungenrezidives; der Letzte (Nr. 157) dieser n=3 Rezidivpat. verstarb 11 Monate nach der Rezidivdiagnose und 4 Monate nach dem Ende der strahlentherapeutischen Salvagetherapie mit multilokulärem Rezidivbefall. Da in diesem Fall die genaue Todesursache nicht zu klären war, wurde auch dieser Todesfall als lymphomassoziiert gewertet.

Fall	Nr. 135	Nr. 147	Nr. 157	Nr. 308	Nr. 327
Geschlecht	männlich	weiblich	männlich	weiblich	männlich
Alter bei Primärtherapie	30 Jahre	33 Jahre	71 Jahre	35 Jahre	69 Jahre
Stadium	I E	II 1 E	II 2 E	I E	II 1 E
Karnofsky-Index	90%	80%	90%	100%	100%
Primärbehandlung	Unterdosierung von 15% (=Protokoll-verstoß)	Unterdosierung von 10% (=Protokoll-abweichung)	Unterdosierung von 7% (=Protokoll-abweichung)	ggf. dorsale Feldgrenze zu knapp (=Protokoll-abweichung)	Untertherapie mit Bestrahlung im IF statt EF (=Protokoll-verstoß)
Lokalisation des Rezidivs	Lokalrezidiv (Magen)	1. Lokalrezidiv (Magen) 2. Fernrezidiv (Lunge) → zweimal aufgetreten	Fernrezidiv (Orbita, Nasopharynx, Mediastinum, Mundhöhle) → zweimal aufgetreten	Lokalrezidiv (Magen)	Fernrezidiv (paraösophageal, paratracheal)
Histologie des Rezidivs	indolent	1. indolent 2. aggressiv	indolent	indolent	indolent-aggressiv
Zeit von Primärtherapiebeginn bis Rezidivnachweis	7 Mon.	1. 24 Mon. 2. 174 Mon. und 218 Mon.	36 Mon. und 47 Mon.	7 Mon.	42 Mon.
Früh-/Spätrezidiv	Frührezidiv	Spätrezidive	Spätrezidiv	Frührezidiv	Spätrezidiv
Rezidivtherapie	OP, Chemotherapie	1. Eradikation 2. OP, Chemotherapie, palliative Radiatio	Radiatio	OP	Chemotherapie, Immuntherapie
Erfolgreiche Rezidivtherapie	Ja	Ja, da Remissionszeit von 12,5 Jahren nach 1. Salvagetherapie	Ja, da Remissionszeit von 1 Jahr nach 1. Salvagetherapie	Ja	Ja
Tod Zeit von Primärtherapiebeginn bis zum Tod	Nein	Ja, nach 218 Mon.	Ja, nach 47 Mon.	Nein	Ja, nach 83 Mon.
Todesursache	-	lymphom-assoziiert	lymphom-assoziiert	-	Bronchialkarzinom

Tabelle 19: Daten zu den n=5 Rezidivpatienten der 1992er-Studiengeneration

Fall	Nr. 524	Nr. 590	Nr. 1233	Nr. 1499	Nr. 1720
Studien- generation	1996	1996	1996	2003	2003
Geschlecht	männlich	männlich	männlich	weiblich	weiblich
Alter bei Primärtherapie	52 Jahre	65 Jahre	72 Jahre	71 Jahre	45 Jahre
Stadium	I E	I E	I E	I E	II 2 E
Karnofsky- Index (in %)	100%	100%	100%	80%	60%
Primär- behandlung	<u>studien- konform</u>	Überdosierung von 5% in der Boost- bestrahlung (=Protokoll- abweichung)	<u>studien- konform</u>	<u>studien- konform</u>	<u>studienkonform</u>
Lokalisation des Rezidivs	Fernrezidiv (Sigma, Tonsille)	Lokalrezidiv (Magen)	Lokalrezidiv (Magen) → zweimal augetreten	Lokalrezidiv (Magen)	Fernrezidiv (Leber, Knochen)
Histologie des Rezidivs	indolent	indolent	indolent	indolent	aggressiv
Zeit von Primärthera- piebeginn bis Rezidivnachweis	166 Mon.	19 Mon.	20 Mon. und 56 Mon.	15 Mon.	3 Mon.
Früh-/ Spätrezidiv	Spätrezidiv	Spätrezidiv	Spätrezidiv	Spätrezidiv	Frührezidiv
Rezidiv- therapie	OP	OP	Eradikation	Immun- therapie	Chemotherapie, Immuntherapie
Erfolgreiche Rezidiv- therapie	Ja	Ja	Ja, da Re- missionszeit von 3 Jahren nach 1.Salvage- therapie	Ja	Ja
Tod Zeit von Primärtherapiebeginn bis zum Tod	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Todesursache	-	-	-	-	-

Tabelle 20: Daten zu den n=3 beziehungsweise n=2 Rezidivpatienten der 1996er- und 2003er-Studiengeneration

5.3. Akuttoxizität

Zur Akuttoxizität lagen Daten von n=286 Pat. vor. Von den insgesamt n=290 Pat. im Gesamtkollektiv wurden somit n=4 Pat. (1,4%) unter „missing values“ in die Auswertung mit aufgenommen. Bei n=2 dieser fehlenden Pat. wurde nur die Hälfte der geplanten Dosis appliziert: Der eine Patient verstarb während der Bestrahlung wahrscheinlich an einem kardialen Ereignis. Bei dem anderen Patienten wurde nach der Hälfte der Primärbestrahlung des Marginalzonenlymphoms ein aggressiver Lymphomprogress festgestellt; der Patient verstarb unter der Therapie des hochmalignen Lymphomprogresses. Diese beiden unter der Therapie aufgetretenen Todesfälle waren somit jeweils nicht mit der Primärtherapie des indolenten Lymphoms assoziiert.

In den n=2 weiteren Fällen fehlender Akuttoxizitätsinformationen waren die Dokumentationsbögen unvollständig und die verantwortlichen Strahlentherapiezentren hatten auf Nachfrage ebenfalls keine Informationen mehr zu akuten Nebenwirkungen unter der Bestrahlung oder aktuelle Kontaktinformationen der Patienten oder der behandelnden Hausärzte.

Zur besseren Übersicht wurden die Toxizitätsgrade 1 und 2 beziehungsweise 3 und 4 in der Auswertung zusammengefasst (vgl. Tabelle 20 und 21).

5.3.1. Akuttoxizität der Blutlaborwerte

Die relative Häufigkeit einer Anämie Grad 1 oder 2 sank von n=10 Pat. (17,5%) in der 1992er-Studie auf n=18 Pat. (13,8%) in der 1996er- und n=11 Pat. (10,7%) in der 2003er-Studie. Ein deutlich erniedrigter Hämoglobinwert Grad 3 oder 4 trat nur in der 1992er-Studie auf (bei n=2 Pat. (3,5%)).

Ein noch stärkerer Rückgang der Akuttoxizität war bei der Leukozytopenie zu beobachten: Sie fiel im Grad 1 oder 2 von n=33 Pat. (57,9%) in der 1992er-Studie auf n=68 Pat. (52,3%) in der 1996er-Studie und n=24 Pat. (23,3%) in der 2003er-Studie sowie im Grad 3 oder 4 von n=6 Pat. (10,5%)

in der 1992er-Studie auf n=6 Pat. (4,6%) in der 1996er- und n=4 Pat. (3,9%) in der 2003er-Studie.

Die relative Häufigkeit einer Thrombozytopenie Grad 1 oder 2 sank ebenfalls von n=19 Pat. (33,3%) in der 1992er-Studie auf n=30 Pat. (23,1%) in der 1996er- und n=13 Pat. (12,6%) in der 2003er-Studie. Ein Abfall der Thrombozyten im Grad 3 oder 4 trat in der 1992er-Studie bei n=1 Pat. (1,8%) und in der 1996er-Studie etwas häufiger bei n=5 Pat. (3,8%) auf, in der 2003er-Studie jedoch bei keinem Patienten mehr.

Der Rückgang der relativen Häufigkeit von Anämie ($p=0,005$), Leukozytenabfall ($p=0,001$) und Thrombozytopenie ($p=0,001$) war jeweils statistisch auffällig.

Die Häufigkeit eines Anstiegs des Bilirubins Grad 1 oder 2 ging von n=2 Pat. (3,5%) in der 1992er- und einem leichten Anstieg von n=7 Pat. (5,4%) in der 1996er-Studie auf n=3 Pat. (2,9%) in der 2003er-Studie zurück. Eine Bilirubinerhöhung Grad 3 oder 4 trat in keiner Studiengeneration auf.

Auch die Häufigkeit eines Leberenzymanstiegs Grad 1 oder 2 sank von n=6 Pat. (10,5%) in der 1992er-Studie auf n=7 Pat. (5,4%) in der 1996er- und n=5 Pat. (4,9%) in der 2003er-Studie. In der 1996er-Studie wurde einmalig der Anstieg der Leberwerte im Grad 3 oder 4 bei n=1 Pat. (0,8%) beobachtet.

Der tendenzielle Rückgang der relativen Häufigkeiten von auffälligen Bilirubin- ($p=0,057$) und GOT/GPT-Laborwerten ($p=0,062$) war jeweils nicht statistisch auffällig.

Die häufigste akute Nebenwirkung während der Strahlentherapie unabhängig vom Toxizitätsgrad war in allen drei Studiengenerationen die Leukozytopenie: Ein Leukozytenabfall trat in den Graden 1 bis 4 insgesamt bei n= 141 Pat. (48,6%) auf. In Summe kamen eine Anämie mit einer Häufigkeit von n=41 Pat. (14,1%) und eine Thrombozytopenie mit n=68 Pat. (23,4%) seltener vor. Ein Anstieg des Bilirubins mit n=12 Pat. (4,1%) oder der Leberenzyme GOT/GPT mit n=19 Pat. (6,5%) war insgesamt am seltensten zu beobachten (Tabelle 21).

CTC-Toxizitätsgrad		Studiengeneration			Gesamt (n=290) (fehlend: n=4 Pat. (1,4%))
		1992 (n=57) (fehlend: n=3 Pat. (5,3%))	1996 (n=130) (fehlend: n=0 Pat. (0,0%))	2003 (n=103) (fehlend: n=1 Pat. (1,0%))	
Hämoglobin-Abfall	0	n=42 (73,7%)	n=112 (86,2%)	n=91 (88,3%)	n=245 (84,5%)
	1-2	n=10 (17,5%)	n=18 (13,8%)	n=11 (10,7%)	n=39 (13,4%)
	3-4	n=2 (3,5%)	n=0 (0,0%)	n=0 (0,0%)	n=2 (0,7%)
Leukozytopenie	0	n=15 (26,3%)	n=56 (43,1%)	n=74 (71,8%)	n=145 (50,0%)
	1-2	n=33 (57,9%)	n=68 (52,3%)	n=24 (23,3%)	n=125 (43,1%)
	3-4	n=6 (10,5%)	n=6 (4,6%)	n=4 (3,9%)	n=16 (5,5%)
Thrombozytopenie	0	n=34 (59,6%)	n=95 (73,1%)	n=89 (86,4%)	n=218 (75,2%)
	1-2	n=19 (33,3%)	n=30 (23,1%)	n=13 (12,6%)	n=62 (21,4%)
	3-4	n=1 (1,8%)	n=5 (3,8%)	n=0 (0,0%)	n=6 (2,0%)
Bilirubin-Anstieg	0	n=52 (91,2%)	n=123 (94,6%)	n=99 (96,1%)	n=274 (94,5%)
	1-2	n=2 (3,5%)	n=7 (5,4%)	n=3 (2,9%)	n=12 (4,1%)
	3-4	n=0 (0,0%)	n=0 (0,0%)	n=0 (0,0%)	n=0 (0,0%)
GOT/GPT-Anstieg	0	n=48 (84,2%)	n=122 (93,8%)	n=97 (94,1%)	n=267 (92,1%)
	1-2	n=6 (10,5%)	n=7 (5,4%)	n=5 (4,9%)	n=18 (6,2%)
	3-4	n=0 (0,0%)	n=1 (0,8%)	n=0 (0,0%)	n=1 (0,3%)

Tabelle 21: Akuttoxizität der Blutwerte nach CTC-Toxizitätsgraden in den drei Studiengenerationen

5.3.2. Akuttoxizität der klinischen Symptome

Die relative Häufigkeit des Auftretens von einem Appetitverlust Grad 1 oder 2 während der Strahlentherapie schwankte zwischen den Studiengenerationen (1992er-Studie: n=24 Pat. (42,1%), 1996er-Studie: n=69 Pat. (53,1%), 2003er-Studie: n=48 Pat. (46,5%)). Im Gegensatz dazu sank die Häufigkeit eines Appetitverlustes Grad 3 oder 4 leicht von n=4 Pat. (7,0%) in der 1992er-Studie auf n=8 Pat. (6,1%) in der 1996er- und n=5 Pat. (4,9%) in der 2003er-Studie.

Gewichtsverlust trat im Verlauf der Studiengenerationen sowohl im Grad 1 oder 2 (1992er-Studie: n=21 Pat. (36,8%), 1996er-Studie: n=60 Pat. (46,2%), 2003er-Studie: n=44 Pat. (42,7%)) als auch im Grad 3 oder 4 (1992er-Studie: n=1 Pat. (1,8%), 1996er-Studie: n=6 Pat. (4,6%), 2003er-Studie: n=1 Pat. (1,0%)) schwankend häufig auf.

Die Häufigkeiten von Appetitverlust ($p=0,115$) und Gewichtsverlust ($p=0,051$) waren jeweils nicht statistisch auffällig.

Mit wechselnder Häufigkeit, aber tendenziell leicht steigend, trat - unabhängig vom Toxizitätsgrad - akute Übelkeit im Verlauf der Studiengenerationen auf (1992er-Studie: n=34 Pat. (59,7%), 1996er-Studie: n=100 Pat. (76,1%), 2003er-Studie: n=68 Pat. (66,0%)). Schwankende Häufigkeiten wurden sowohl im Grad 1 oder 2 (1992er-Studie: n=22 Pat. (38,6%), 1996er-Studie: n=67 Pat. (51,5%), 2003er-Studie: n=50 Pat. (48,5%)) als auch im Grad 3 oder 4 (1992er-Studie: n=12 Pat. (21,1%), 1996er-Studie: n=33 Pat. (24,6%), 2003er-Studie: n=18 Pat. (17,5%)) beobachtet. Der Unterschied zwischen den Häufigkeiten der drei Studiengenerationen war so groß, dass das Ergebnis statistisch auffällig war ($p=0,037$).

Die relative Häufigkeit und Schwere von Diarrhoe während der Bestrahlung nahm im Verlauf der drei Studiengenerationen ab: So sank die Häufigkeit von Grad 1 und 2 Diarrhoe tendenziell nach einem leichten Anstieg zwischen der 1992er- und 1996er-Studie von n=11 Pat. (19,3%) auf n=37 Pat. (28,5%) schließlich auf n=17 Pat. (16,5%) in der 2003er-Studie. Deutlicher war die Reduktion der relativen Häufigkeit hinsichtlich Grad 3 oder 4 (1992er-Studie: n=16 Pat. (28,0%), 1996er-Studie: n=10 Pat. (7,7%), 2003er-Studie: n=2 Pat. (1,9%)).

Der Rückgang der Häufigkeit von Diarrhoe ($p=0,001$) unter Therapie war statistisch auffällig.

Die relative Häufigkeit von auftretenden Obstipationen stieg - unabhängig vom Toxizitätsgrad - insgesamt im Studienverlauf leicht an (1992er-Studie: n=2 Pat.

(3,6%), 1996er-Studie: n=7 Pat. (5,3%), 2003er-Studie: n=8 Pat. (7,8%)). Wohingegen die Häufigkeit von Verstopfungen im Grad 1 oder 2 anstieg (1992er-Studie: n=1 Pat. (1,8%), 1996er-Studie: n=5 Pat. (3,8%), 2003er-Studie: n=7 Pat. (6,8%)), sank sie hinsichtlich Grad 3 oder 4 (1992er-Studie: n=1 Pat. (1,8%), 1996er-Studie: n=2 Pat. (1,5%), 2003er-Studie: n=1 Pat. (1,0%)).

Zwischen den drei Studiengenerationen gab es keine statistische Auffälligkeit bezüglich der akuten Nebenwirkung Obstipation ($p=0,097$).

Die relative Häufigkeit von Neurotoxizität sank tendenziell mit Verkleinerung der Bestrahlungsfelder: So stieg die relative Häufigkeit von beschwerdefreien Patienten bezüglich akuter neuraler Nebenwirkungen von n=53 Pat. (92,9%) in der 1992er-Studie auf n=130 Pat. (100,0%) in der 1996er-Studie und n=101 Pat. (98,0%) in der 2003er-Studie. Eine Neurotoxizität trat nur jeweils bei n=1 Pat. im Grad 1 oder 2 in der 1992er- (1,8%) und 2003er-Studie (1,0%) während der Therapie auf. Ein Schweregrad 3 oder 4 wurde in keinem Fall beschrieben.

Das Vorkommen einer akuten Neurotoxizität war somit eine Seltenheit. Der Rückgang der Neurotoxizität war statistisch auffällig ($p=0,036$).

Die häufigste beobachtete klinische Nebenwirkung während der Bestrahlung unabhängig vom Toxizitätsgrad war Übelkeit: Insgesamt beklagten n=202 Pat. (69,3%) Nausea Grad 1 bis 4. Etwas weniger häufig traten Appetitlosigkeit bei insgesamt n=158 Pat. (54,5%), Gewichtsverlust bei n=133 Pat. (45,8%) und Diarrhoe bei n=93 Pat. (32,0%) auf. Sehr seltene klinische Symptome bei der Bestrahlung waren Obstipation (insgesamt: n=17 betroffenen Pat. (5,9%)) und Neurotoxizität, die bei n=2 Pat. (0,7%) angegeben wurde (Tabelle 22).

CTC-Toxizitätsgrad		Studiengeneration			Gesamt (n=290) (fehlend: n=4 Pat. (1,4%))
		1992 (n=57) (fehlend: n=3 Pat. (5,3%))	1996 (n=130) (fehlend: n=0 Pat. (0,0%))	2003 (n=103) (fehlend: n=1 Pat. (1,0%))	
Appetitverlust	0	n=26 (45,6%)	n=53 (40,8%)	n=49 (47,6%)	n=128 (44,1%)
	1-2	n=24 (42,1%)	n=69 (53,1%)	n=48 (46,5%)	n=141 (48,6%)
	3-4	n=4 (7,0%)	n=8 (6,1%)	n=5 (4,9%)	n=17 (5,9%)
Gewichtsverlust	0	n=32 (56,1%)	n=64 (49,2%)	n=57 (55,3%)	n=153 (52,8%)
	1-2	n=21 (36,8%)	n=60 (46,2%)	n=44 (42,7%)	n=125 (43,0%)
	3-4	n=1 (1,8%)	n=6 (4,6%)	n=1 (1,0%)	n=8 (2,8%)
Übelkeit	0	n=20 (35,0%)	n=30 (23,9%)	n=34 (33,0%)	n=84 (29,3%)
	1-2	n=22 (38,6%)	n=67 (51,5%)	n=50 (48,5%)	n=139 (47,9%)
	3-4	n=12 (21,1%)	n=33 (24,6%)	n=18 (17,5%)	n=63 (21,4%)
Diarrhoe	0	n=27 (47,4%)	n=83 (63,8%)	n=83 (80,6%)	n=193 (66,6%)
	1-2	n=11 (19,3%)	n=37 (28,5%)	n=17 (16,5%)	n=65 (22,4%)
	3-4	n=16 (28,0%)	n=10 (7,7%)	n=2 (1,9%)	n=28 (9,6%)
Obstipation	0	n=52 (91,1%)	n=123 (94,7%)	n=94 (91,2%)	n=269 (92,7%)
	1-2	n=1 (1,8%)	n=5 (3,8%)	n=7 (6,8%)	n=13 (4,5%)
	3-4	n=1 (1,8%)	n=2 (1,5%)	n=1 (1,0%)	n=4 (1,4%)
Neurotoxizität	0	n=53 (92,9%)	n=130 (100,0%)	n=101 (98,0%)	n=284 (97,9%)
	1-2	n=1 (1,8%)	n=0 (0,0%)	n=1 (1,0%)	n=2 (0,7%)
	3-4	n=0 (0,0%)	n=0 (0,0%)	n=0 (0,0%)	n=0 (0,0%)

Tabelle 22: Akuttoxizität der klinischen Symptome nach CTC-Toxizitätsgraden in den drei Studiengenerationen

5.4. Chronische Toxizität

Zur chronischen Toxizität nach Bestrahlung lagen die Daten von n=174 Pat. vor; von den insgesamt n=179 Follow-Up-Pat. wurden daher n=5 Pat. (2,8%) unter „missing values“ in der Auswertung zur chronischen Toxizität miteingeschlossen, weil sie innerhalb der ersten 90 Tage nach Bestrahlungsbeginn verstarben und somit noch keine potentiellen chronischen Toxizitäten auftreten konnten (vgl. 4.2. Beschreibung der Datenerhebung).

Im Verlauf der Studiengenerationen sank die Häufigkeit eines Leberschadens kontinuierlich von n=2 Pat. (5,4%) in der 1992er-Studie auf n=3 Pat. (4,0%) in der 1996er-Studie und n=2 Pat. (3,0%) in der 2003er-Studie. In der 1992er- und der 2003er-Studie führten bei je n=1 Pat. Lebermetastasen eines bereits vor dem Magenlymphom aufgetretenen Magen-Karzinoms beziehungsweise Bronchial-Karzinoms zum Tod der Patienten. Ursächlich für einen Leberschaden im Follow-Up in den übrigen n=5 Fällen waren leichte, nicht tödliche Leberenzym erhöhungen und Hepatopathien mit geringem Krankheitswert.

Die Häufigkeit einer renalen Schädigung stieg zunächst zwischen der 1992er- und der 1996er-Studie von n=2 Pat. (5,4%) auf n=7 Pat. (9,2%). In der 2003er-Studie war die Niere schließlich nur noch bei n=2 Pat. (3,0%) geschädigt. Bis auf n=1 Pat. (Nr. 640, 1996er-Studie), bei dem ein metastasiertes Sigma-Karzinom zu einem renalen Harnstau führte und der an den Folgen des fortgeschrittenen Karzinoms verstarb, hatten die übrigen n=10 nierengeschädigten Pat. niedriggradige Niereninsuffizienzen, die nicht tödlich verliefen.

Eine nicht intakte Funktion der Harnblase wurde im Follow-Up der 1992er-Studie bei n=1 Pat. (2,7%) und in der 1996er-Studie bei n=2 Pat. (2,6%) gleichbleibend festgestellt. Sie trat aber in keinem Fall der 2003er-Studie auf. Der Patient, der am Sigma-Karzinom verstarb (Nr. 640, 1996er-Studie), hatte ebenfalls Metastasen in der Harnblase. Die n=2 übrigen Pat. hatten eine leichte Blasenschwäche beziehungsweise ein vor der Lymphomdiagnose bereits

bekanntes Urothel-Karzinom; in diesen n=2 Fällen war der Harnblasenschaden nicht tödlich.

Zwischen der 1992er- und der 1996er-Studie stieg die Häufigkeit eines GIT-Schadens von n=2 Pat. (5,4%) auf n=5 Pat. (6,6%) leicht an. In der 2003er-Studie war der GIT schließlich noch bei n=3 Pat. (4,5%) geschädigt. Eine nicht intakte GIT-Passage hatten n=3 der insgesamt n=10 Pat. mit einem GIT-Schaden: N=1 Pat. mit Lymphom-Fernrezidiv im Sigma (Nr. 524), der bereits erwähnte Patient (Nr. 640) mit metastasiertem Sigma-Karzinom und n=1 Pat. mit einem Adhäsionsileus nach Voroperationen. Alle diese n=3 Pat. wurden in der 1996er-Studie behandelt. Die n=2 erstgenannten Pat. verstarben jeweils in Folge des GIT-Schadens; bei dem Rezidivpatienten (Nr. 524) war die Salvagetherapie erfolgreich. Die übrigen n=7 Pat. hatten lediglich leichte, nicht tödliche Schädigungen des GIT (n=4 Pat. mit einem Barrett-Ösophagus, n=1 Pat. mit einer Divertikulose, n=1 mit leichten ulzerösen Veränderungen unklarer Genese im Darm, n=1 Pat. mit einer Magenteilresektion nach einem vor dem Lymphom schon bekannten Magen-Karzinom).

Der allgemeine Rückgang der relativen Häufigkeit chronischer Organtoxizitäten in den drei Studientypen war jedoch nicht statistisch auffällig: Für einen Organschaden der Leber lag der p-Wert bei $p=0,258$, für einen Nierenschaden bei $p=0,125$, für eine Schädigung der Harnblase bei $p=0,153$ und für einen GIT-Schaden bei $p=0,274$.

Das Organ, welches im Follow-Up die wenigsten Funktionseinschränkungen aufwies, war die Harnblase: Insgesamt war sie nur bei n=3 Pat. (1,7%) geschädigt. Die übrigen untersuchten Organe waren jeweils in allen drei Studiengenerationen bei insgesamt etwa 5% der Patienten nicht intakt (Leber: n=7 Pat. (3,9%), Niere: n=11 Pat. (6,1%) und GIT: n=10 Pat. (5,6%)) (Tabelle 23).

Intakte Organfunktion		Studiengeneration			Gesamt (n=179) (fehlend: n=5 Pat. (2,8%))
		1992 (n=37) (fehlend: n=3 Pat. (8,1%))	1996 (n=76) (fehlend: n=1 Pat. (1,3%))	2003 (n=66) (fehlend: n=1 Pat. (1,5%))	
Leber	Ja	n=32 (86,5%)	n=72 (94,7%)	n=63 (95,5%)	n=167 (93,3%)
	Nein	n=2 (5,4%)	n=3 (4,0%)	n=2 (3,0%)	n=7 (3,9%)
Niere	Ja	n=32 (86,5%)	n=68 (89,5%)	n=63 (95,5%)	n=163 (91,1%)
	Nein	n=2 (5,4%)	n=7 (9,2%)	n=2 (3,0%)	n=11 (6,1%)
Harnblase	Ja	n=33 (89,2%)	n=73 (96,1%)	n=65 (100,0%)	n=171 (95,5%)
	Nein	n=1 (2,7%)	n=2 (2,6%)	n=0 (0,0%)	n=3 (1,7%)
GIT	Ja	n=32 (86,5%)	n=70 (92,1%)	n=62 (94,0%)	n=164 (91,6%)
	Nein	n=2 (5,4%)	n=5 (6,6%)	n=3 (4,5%)	n=10 (5,6%)

Tabelle 23: Langzeitschädigung der Organfunktionen in den drei Studiengenerationen

5.5. Überlebensanalyse

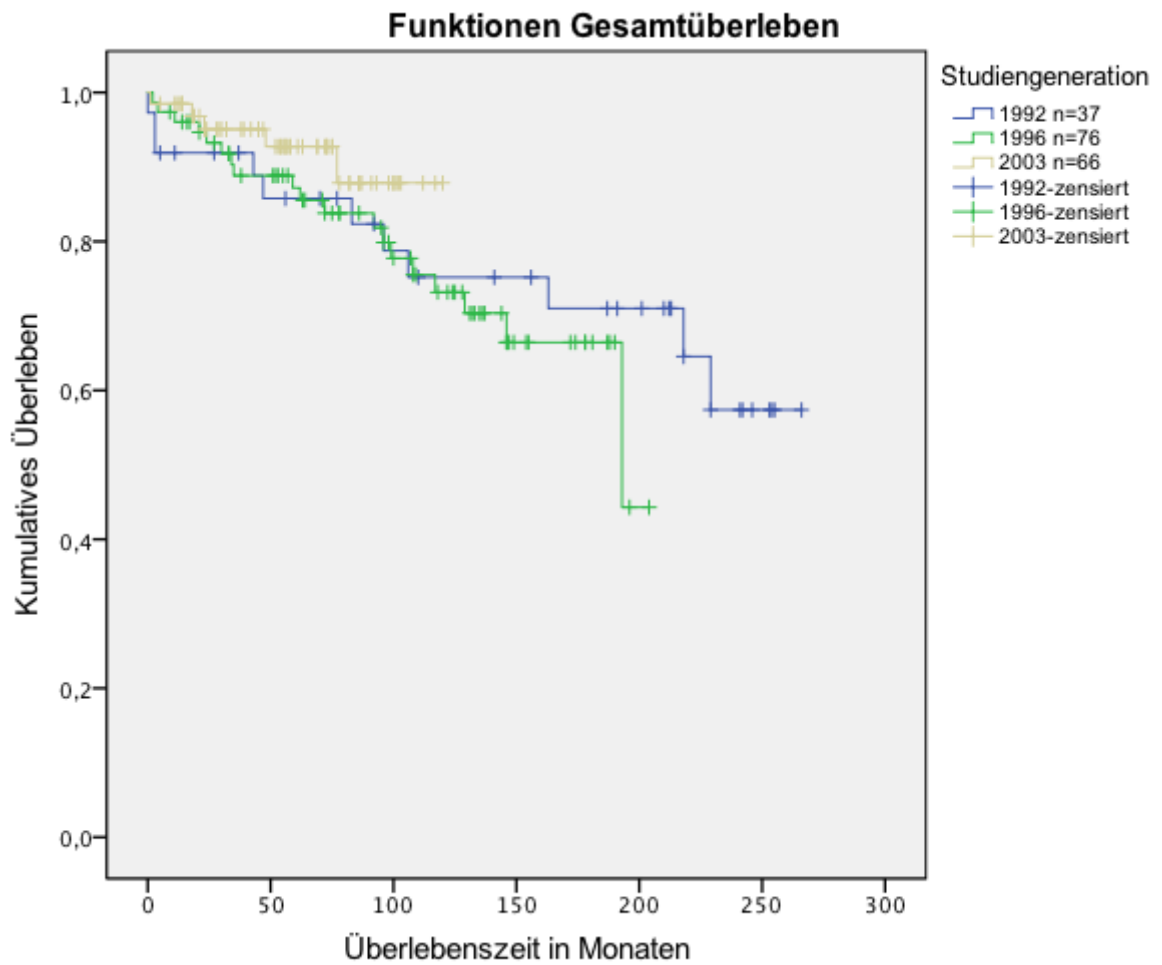
Die Überlebensanalyse umfasst die insgesamt n=179 Pat., deren Follow-Up-Informationen vorlagen (1992er-Studie: n=37 Pat., 1996er-Studie: n=76 Pat., 2003er-Studie: n=66 Pat.).

5.5.1. Gesamtüberleben (OS)

Die Gesamtüberlebensrate (OS-Rate) stieg mit der Verkleinerung der stadienadaptierten Bestrahlungsfelder im Verlauf der drei Studiengenerationen an. So lag die 5-Jahres-OS-Rate (60 Monate) in der 1992er-Studie bei 85,8% (95% Konfidenzintervall (KI) 74,2%-97,3%), in der 1996er-Studie bei 87,2% (95% KI 79,4%-95,0%) und in der 2003er-Studie bei 92,7% (95% KI 85,6%-99,8%). Die 10-Jahres-OS-Rate (120 Monate) stieg nach einem geringen Abfall zwischen der 1992er- und der 1996er-Studie im Verlauf der Studiengenerationen von 75,2% (95% KI 60,1%-90,3%) auf 73,2% (95% KI 61,4%-85,0%) auf 87,9% (95% KI 76,5%-99,2%) in der 2003er-Studie. Dieser Zeitpunkt stellte das Ende des Follow-Ups der 2003er-Studie dar.

Im Verlauf der weiteren Nachbeobachtung fiel die OS-Rate in der 1996er-Studie etwas stärker als in der 1992er-Studie. So war die 15-Jahres-OS-Rate (180 Monate) in der 1992er-Studie mit 71,0% (95% KI 54,5%-87,5%) größer als in der 1996er-Studie mit 66,4% (95% KI 52,5%-80,3%). Danach wurde dieser Unterschied zwischen den OS-Raten der 1992er- und 1996er-Studie immer deutlicher (Diagramm 4).

Das OS der Patienten in den drei Studiengenerationen unterschied sich nicht statistisch auffällig ($p=0,382$).



No at risk

1992	37	28	22	19	15	4	0
1996	76	59	36	13	1	0	0
2003	66	40	7	0	0	0	0

Diagramm 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, $p=0,382$

(Anzahl Todesfälle – 1992er-Studie: $n=11$, 1996er-Studie: $n=19$, 2003er-Studie: $n=5$)

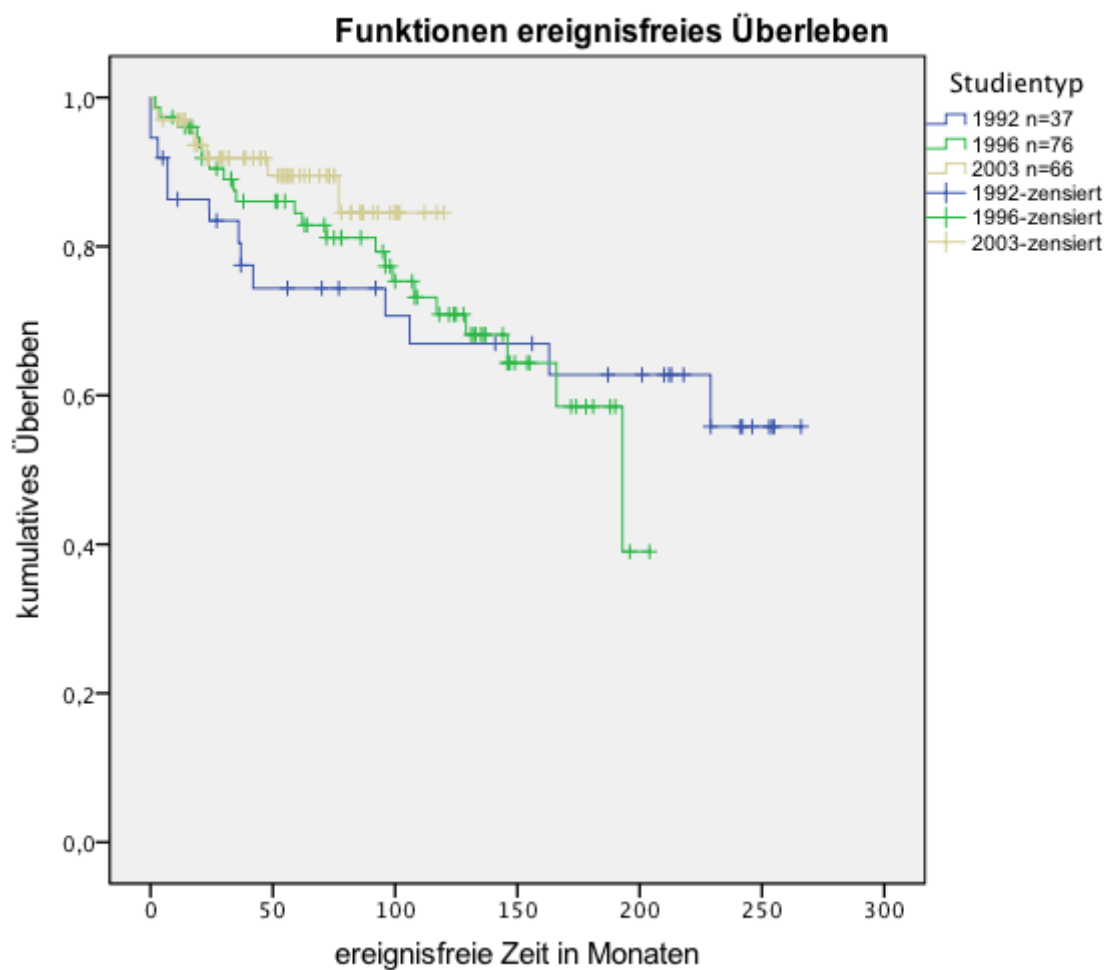
(mediane Nachbeobachtungszeit – 1992er-Studie: 156 Mon., 1996er-Studie: 98,5 Mon., 2003er-Studie: 56 Mon.)

5.5.2. Ereignisfreies Überleben (EFS)

Die ereignisfreie Überlebensrate (EFS-Rate) stieg im Verlauf der Studiengenerationen: Mit kleiner werdendem Bestrahlungsfeld wurde das EFS größer. So lag die 5-Jahres-EFS-Rate (60 Monaten) in der 1992er-Studie bei 74,4% (95% KI 60,0%-88,9%), in der 1996er-Studie bei 84,4% (95% KI 76,0%-92,8%) und in der 2003er-Studie bei 89,5% (95% KI 81,4%-97,5%). Auch die 10-Jahres-EFS-Rate (120 Monate) der 1992er-Studie war mit 66,9% (95% KI 50,6%-83,2%) niedriger als die der 1996er- und 2003er-Folgestudien mit 70,9% (95% KI 59,1%-82,6%) beziehungsweise mit 84,5% (95% KI 72,3%-96,7%). Da das längste Follow-Up-Intervall in der 2003er-Studiengeneration 120 Monate betrug, gab es noch keine Informationen über möglicherweise später auftretende Ereignisse.

Im weiteren Verlauf der Nachbeobachtung fiel die EFS-Rate in der 1996er-Studie etwas stärker als in der 1992er-Studie; so war die 15-Jahres-EFS-Rate (180 Monate) in der 1992er-Studie mit 62,8% (95% KI 45,6%-80,1%) größer als in der 1996er-Studie mit 58,5% (95% KI 41,8%-75,2%). Danach wurde dieser Unterschied zwischen den EFS-Raten der 1992er- und 1996er-Studie noch deutlicher (Diagramm 5).

Der Unterschied des EFS der drei Studiengenerationen war nicht statistisch auffällig ($p=0,470$).



No at risk

1992	37	24	19	17	13	4	0
1996	76	56	36	13	1	0	0
2003	66	38	6	0	0	0	0

Diagramm 5: Kaplan-Meier-Kurve zum ereignisfreien Überleben, $p=0,470$

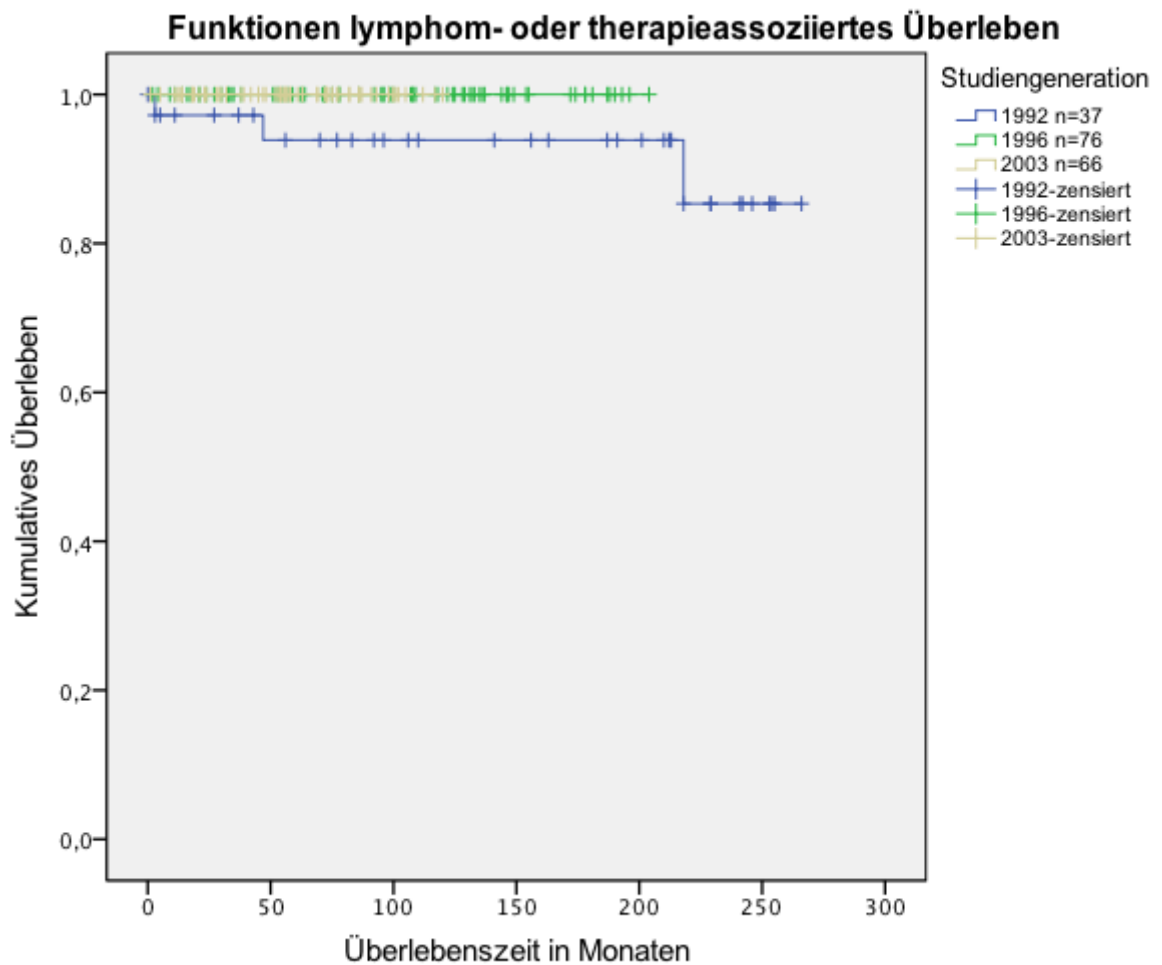
(Anzahl Ereignisse – 1992er-Studie: $n=13$, 1996er-Studie: $n=22$, 2003er-Studie: $n=7$)

(mediane Nachbeobachtungszeit – 1992er-Studie: 156 Mon., 1996er-Studie: 98,5 Mon., 2003er-Studie: 56 Mon.)

5.5.3. Lymphomspezifisches Überleben (CSS)

Weil die $n=3$ lymphomspezifischen Todesfälle nur in der 1992er-Studie zu beobachten waren, war die lymphom- und therapieassoziierte Überlebensrate (CSS-Rate) nur in dieser Studie erniedrigt: Die 5- (60 Monate) und in identischer Weise auch die 10- (120 Monate) und die 15-Jahres-CSS-Rate (180 Monate) lagen in der 1992er-Studie bei 93,9% (95% KI 85,6%-100,0%). Die CSS-Rate der 1996er- und 2003er-Folgestudien blieben bis Follow-Up-Ende bei 100,0% (Diagramm 6).

Der Unterschied des CSS zwischen den drei Studiengenerationen war statistisch auffällig ($p=0,026$). Ein nochmaliges Austesten der einzelnen Studien zeigte, dass eine statistische Auffälligkeit zwischen der 1992er- und 1996er-Studie bestand ($p=0,044$), nicht aber zwischen der 1992er- und der 2003er-Studie ($p=0,072$).



No at risk

1992	37	28	22	19	15	4	0
1996	76	58	35	13	1	0	0
2003	66	40	7	0	0	0	0

Diagramm 6: Kaplan-Meier-Kurve zum lymphomspezifischen Überleben, $p=0,026$

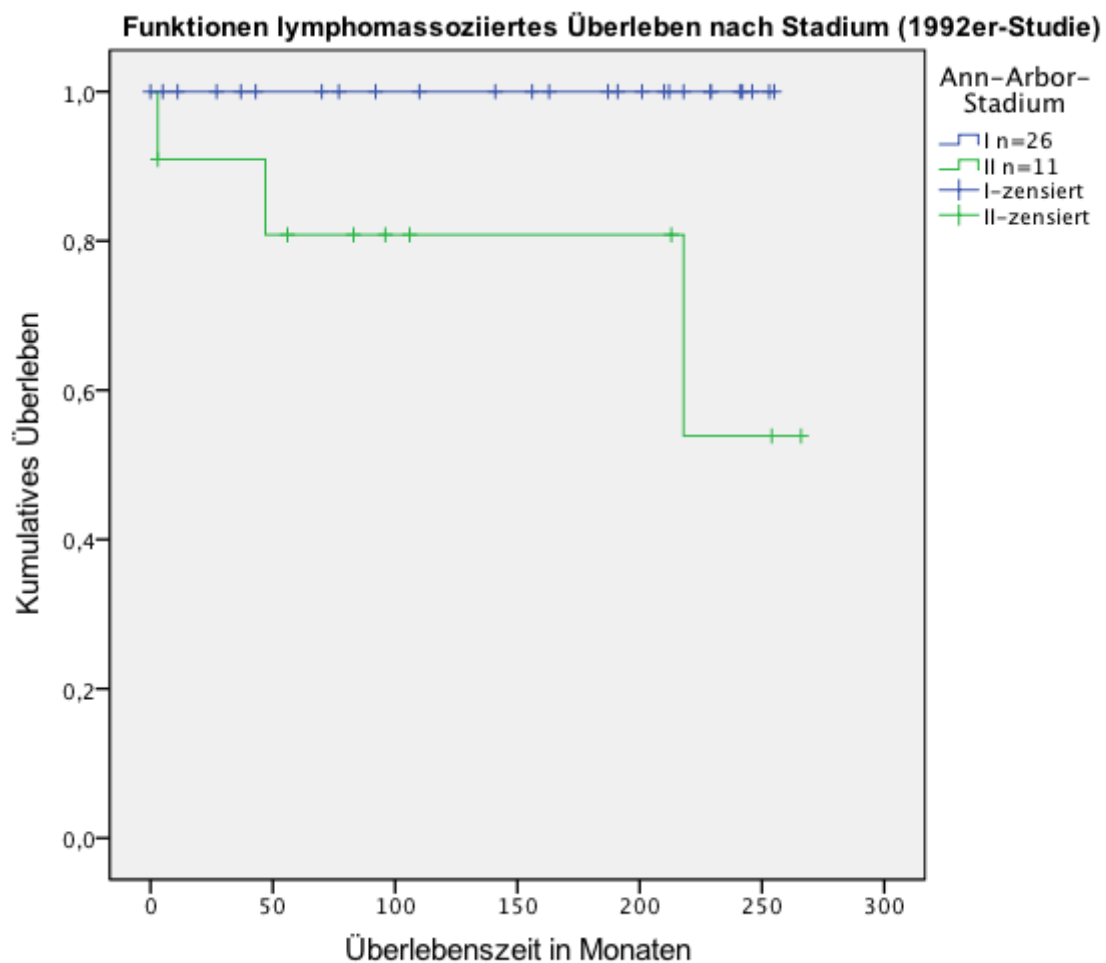
(Anzahl lymphomspezifischer Todesfälle – 1992er-Studie: $n=3$, 1996er- und 2003er-Studie: $n=0$)

(mediane Nachbeobachtungszeit – 1992er-Studie: 156 Mon., 1996er-Studie: 98,5 Mon.,

2003er-Studie: 56 Mon.)

Da die Behandlung aller $n=3$ lymphomassoziiert verstorbenen Pat. im Rahmen der 1992er-Studie stattfand, wurde das lymphomspezifische Überleben der 1992er-Studie in Abhängigkeit vom Ann-Arbor-Stadium I und II in Diagramm 7 gegenübergestellt. Die $n=3$ lymphomspezifisch verstorbenen Pat. hatten alle primär ein Stadium II; deshalb war die CSS-Rate nur für dieses Stadium

erniedrigt: Die 5- (60 Monate) und in identischer Weise auch die 10- (120 Monate) und die 15-Jahres-CSS-Rate (180 Monate) lagen in der 1992er-Studie für das Stadium II bei 80,8% (95% KI 56,89%-100,0%). Die lymphomspezifische Überlebensrate des Stadiums I blieb bis Follow-Up-Ende bei 100,0%. Der Unterschied des CSS zwischen den Stadien I und II war statistisch auffällig ($p=0,008$).



No at risk

Stadium I	26	20	17	15	11	2	0
Stadium II	11	8	5	4	4	2	0

Diagramm 7: Kaplan-Meier-Kurve zum lymphomspezifischen Überleben der 1992er-Studie ausgewertet nach den Ann-Arbor-Stadien I und II, $p=0,008$
 (Anzahl lymphomspezifischer Todesfälle: $n=3$; mediane Nachbeobachtungszeit: 156 Mon.)

6. Diskussion

Die Strahlentherapie stellt eine der wichtigsten Behandlungsoptionen von Marginalzonenlymphomen des Magens dar. Sie hat sich neben der antibiotischen Eradikationstherapie des H.p. als kurative onkologische Primärtherapie gegen die Operation durchgesetzt. Der wesentliche Grund dafür sind die vergleichbaren Überlebensraten eines magenerhaltenden Therapievorgehens und einer chirurgischen Magenresektion bei deutlich höherer Lebensqualität der konservativ behandelten Patienten [14, 41, 44, 48, 102].

Indolente MALT-Lymphome des Magens werden abhängig von Art und Stadium der Lymphomerkrankung therapiert. Die zunehmende Verkleinerung der an die Stadien angepassten Bestrahlungsfelder in den letzten Jahren sollte zu einer gezielteren lokalen Strahlendosierung und einem Rückgang der Häufigkeit und Intensität akuter und chronischer Nebenwirkungen führen.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist der entsprechende Nachweis, dass die sukzessive Verkleinerung der stadienabhängigen Bestrahlungsfelder die radiogenen Nebenwirkungen der Patienten mit gastralem Lymphom bei mindestens gleichbleibenden oder verbesserten Tumorkontroll- und Überlebensraten reduziert.

6.1. Diskussion der Ergebnisse

Eine umfassende Darstellung einer Auswahl klinischer Merkmale und Ergebnisse der Arbeit findet sich im Anhang (Anhang 6).

6.1.1. Deskriptive Statistik

Die Verteilung von Alter und Geschlecht war in den drei Studiengenerationen vergleichbar. Das mediane Alter aller Studienpatienten bei Therapiebeginn betrug in den drei Studiengenerationen insgesamt 60 Jahre (Spannweite:

24 bis 84 Jahren). Das Gesamtkollektiv dieser Arbeit umfasste mit einem Verhältnis von 1,06:1 etwas mehr Männer als Frauen.

Diese Alters- und Geschlechterverteilung ist auch mit Ergebnissen anderer Magenlymphom-Studien vergleichbar; auch sie beschreiben ein medianes Alter der Patienten mit gastralem Lymphom zwischen dem 60. und dem 70. Lebensjahr [8, 10, 15, 46, 89] und das etwas häufigere Auftreten der Erkrankung bei Männern [10, 42, 46, 89].

In der vorliegenden Arbeit wurden ausschließlich Patienten mit indolentem Magenlymphom im Stadium I oder II nach der Ann-Arbor-Klassifikation eingeschlossen. Das häufigste Stadium im gesamten untersuchten Patientenkollektiv war das Stadium I in n=197 Fällen (68,0%). Die Häufigkeit des Stadiums I in den Studiengenerationen betrug n=43 Pat. (75,5%) in der 1992er-Studie, n=87 Pat. (67,0%) in der 1996er-Studie und n=67 Pat. (65,0%) in der 2003er-Studie und war damit leicht unterschiedlich. In vergleichbaren anderen Studien war das Stadium I ebenfalls häufiger vertreten als das Stadium II. Der Anteil des Stadium I lag aber mit 82% bis 92% höher als in dieser Arbeit [39, 75, 86].

Darüber hinaus stimmt auch der gute Allgemeinzustand zu Beginn der Therapie bei n= 274 Pat. (94,5%) aller Studienpatienten (Karnofsky-Index von 80% bis 100%) mit Literaturangaben überein [42]; der Karnofsky-Index war in allen drei Studiengenerationen etwa gleich hoch.

Die Verschiebung der Bestrahlungsplanung gemäß ICRU-Level 2 zugunsten von ICRU-Level 3 im Verlauf der Studiengenerationen ist durch die Etablierung der 3D-Bestrahlungsplanung im klinischen Alltag im Laufe der zweiten Hälfte der 1990er-Jahre begründet. So fand die Bestrahlungsplanung in der 1992er-Studie noch bei n=56 Pat. (98,2%) gemäß ICRU-Level 2 statt, in der 1996er- und in der 2003er-Studie jedoch bereits bei n=101 Pat. (77,7%) beziehungsweise n=102 Pat. (99,0%) im ICRU-Level 3.

In der IMRT-Technik wurde lediglich n=1 Pat. bestrahlt. Seine Behandlung fand innerhalb der 2003er-Studie statt. Durch den Einsatz der IMRT kann eine Dosisreduktion an den Risikoorganen Leber und Nieren erzielt werden; daher hat

sich die IMRT mittlerweile als wichtige Bestrahlungstechnik bei Magenlymphomen etabliert [16, 37].

Die Rücklaufquote der Follow-Up-Erhebung war in den drei Studiengenerationen ähnlich (1992er-Studie: n=37 Pat. (64,9%), 1996er-Studie: n=76 Pat. (58,5%) und 2003er-Studie: n=66 Pat. (64,1%)). Der Anteil auswertbarer Nachbeobachtungsinformationen aller n=290 Pat. betrug n=179 Pat. (61,7%).

Durch den langen Zeitraum von 1992 bis 2013, in dem die Primärtherapie stattfand, ergaben sich verschieden lange mediane Nachbeobachtungszeiten innerhalb der Studiengenerationen (1992er-Studie: 156 Monate, 1996er-Studie: 98,5 Monate, 2003er-Studie: 56 Monate; insgesamt: 77 Monate). Beim Vergleich von chronischen Nebenwirkungen, Tumorkontrolle und Tod zwischen den Studiengenerationen ist deren unterschiedliche Follow-Up-Zeit zu beachten. Die jeweilige Nachbeobachtungszeit wurde in der Überlebensanalyse (Kaplan-Meier-Kurven und Log-Rank-Test) bereits berücksichtigt.

Die mediane Nachbeobachtungszeit im Gesamtkollektiv von 77 Monaten (6,4 Jahre) war verhältnismäßig lang. Sie lag bei anderen Magenlymphom-Studien zwischen 26 und 95 Monaten [39, 60, 75, 93]. Dadurch konnten in der untersuchten Studie fundierte Daten zu chronischen Nebenwirkungen, Rezidivaufreten, Rezidivtherapien und Überleben der Strahlentherapie gewonnen werden.

Abschließend kann daher festgehalten werden, dass die Zusammensetzung und die körperlichen Voraussetzungen der Patientenkollektive der drei Studiengenerationen zu Beginn der Therapie bis auf kleine Unterschiede, die sich aufgrund der langen zeitlichen Dauer der drei Studiengenerationen ergaben, untereinander und mit anderen Studien vergleichbar waren. Somit hatte auch die unterschiedliche Größe der Patientenkollektive der Studiengenerationen (1992er-Studie: n=57 Pat., 1996er-Studie: n=130 Pat., 2003er-Studie: n=103 Pat.) keine Auswirkung auf das Ergebnis der Auswertung.

Infolgedessen beeinflussten nur die Durchführung, die Art und die Dosierung der Radiotherapie das Überleben und Nebenwirkungen der Strahlenbehandlung.

6.1.2. Rezidivanalyse

Es traten $n=11$ der insgesamt $n=14$ Rezidive innerhalb der ersten fünf Jahre (60 Monate) nach Therapiebeginn auf. Dies entsprach weitestgehend dem medianen Nachbeobachtungszeitraum in der 2003er-Studiengeneration. Somit ist die Wahrscheinlichkeit, dass im späteren Verlauf der 2003er-Studie noch Rezidive auftreten, eher gering und die Rezidivhäufigkeiten der Studiengenerationen können trotz unterschiedlicher Follow-Up-Intervalle unter Vorbehalt miteinander verglichen werden.

Die insgesamt $n=10$ Pat., die in den drei Studiengenerationen Rezidive entwickelten, zeigten im Vergleich zum restlichen Patientenkollektiv allgemein keine Auffälligkeiten bezüglich Geschlecht, Alter, Stadium und Allgemeinzustand zum Zeitpunkt des Therapiebeginns. $N=6$ Rezidivpat. wurden in der Primärtherapie nicht studienkonform bestrahlt: Bei $n=3$ dieser Rezidivpat. lagen Protokollabweichungen vor; bei $n=1$ weiteren Rezidivpat. war die dorsale Feldgrenze zu knapp bemessen. Im Falle der letztgenannten $n=4$ Rezidivpat. könnte die Therapieabweichung potenziell zum Rezidiv geführt haben. Bei $n=2$ weiteren Rezidivpat. lag ein Protokollverstoß in der Primärtherapie vor. Die übrigen $n=4$ Rezidivpat. entwickelten trotz planmäßiger studienkonformer Bestrahlung ein Rezidiv.

Bei den $n=10$ Rezidivpat. kam es insgesamt zu $n=14$ Rezidivfällen ($n=7$ Lokalrezidive und $n=7$ Fernrezidive). Alle $n=7$ Fernrezidive - und damit die Hälfte aller insgesamt aufgetretenen $n=14$ Rezidive - lagen außerhalb des primären Bestrahlungsfeldes. Diese Verteilung der Rezidive ist vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Studien, bei denen das Lymphom in 38% bis 50% der Rezidivfälle außerhalb des ursprünglichen Bestrahlungsfeldes auftrat [86, 93].

Eine Transformation von einem niedrig- in ein hochmalignes Lymphom hatten insgesamt $n=3$ Pat. (1,7% aller $n=179$ Follow-Up-Pat.) innerhalb des

Nachbeobachtungs-Kollektives; n=2 dieser Pat. wurden innerhalb der 1992er-Studie bestrahlt; die Bestrahlung des dritten Patienten fand im Rahmen der 2003er-Studie statt. Die Transformationsquote war damit niedriger als in vergleichbaren Magenlymphom-Studien, in denen eine maligne Transformation des Lymphoms bei 2,0% bis 19,0% der Patienten beobachtet wurde [30, 39, 60, 86].

Die Intervalle ab Therapiebeginn, nach denen die insgesamt n=14 Rezidive auftraten, reichten von 3 bis 218 Monaten; n=11 der Rezidive traten jedoch bereits innerhalb der ersten fünf Jahre (60 Monate) nach Primärtherapiebeginn auf. Ein ähnliches frühes zeitliches Auftreten der Rezidive wurde ebenfalls in anderen Magenlymphom-Studien beobachtet [30, 86].

In der vorliegenden Studie wie auch in anderen Studien wurden Patienten in der Rezidivsituation mit verschiedenen Therapieansätzen behandelt, welche die Eradikationstherapie von H.p., die Chemotherapie, die Immuntherapie, die Strahlentherapie und die operative Resektion des Rezidives umfassten [86, 93]. In der vorliegenden Arbeit war die Salvagetherapie in allen insgesamt n=14 aufgetretenen Rezidivfällen erfolgreich.

Bei n=3 Pat. kam es zu einem Zweitrezidiv. N=2 dieser n=3 Pat. wurden in der 1992er-Studie, der Dritte in der 1996er-Studie primär behandelt. Im ersten Fall war das Erstrezidiv im Magen und das Zweit- und Drittrezidiv in der Lunge; im zweiten Fall lagen beide Rezidive jeweils in der Orbita, im Nasopharynx, im Mediastinum und in der Mundhöhle; im dritten Fall waren die beiden Rezidive jeweils im Magen lokalisiert.

Die Häufigkeit des Auftretens von Zweitrezidiven in der vorliegenden Arbeit ist vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Magenlymphom-Studien [86].

Zusammenfassend traten Rezidive des Magenlymphoms meist innerhalb der ersten fünf Jahre nach Therapiebeginn auf. Die Rezidiv-Häufigkeiten in den Studiengenerationen sind trotz der unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten unter Vorbehalt miteinander vergleichbar. In der 1992er-Studie wurde die Hälfte (n=5 Pat.) aller Rezidivpatienten bestrahlt; in der 1996er-Studie waren es n=3 Rezidivpat. und in der 2003er-Studie n=2 der Rezidivpat.. Somit konnte im

Verlauf der Studiengenerationen mit zunehmender Verkleinerung der stadienadaptierten Bestrahlungsfelder die Häufigkeit der Rezidive reduziert werden.

6.1.3. Akute und chronische Toxizität

Die Auswertung der Akuttoxizität umfasst Daten von n=290 Pat.; n=4 Pat. (1,4%) wurden unter „missing values“ mit in die Auswertung aufgenommen.

Im Verlauf der Studiengenerationen kam es durch die sukzessive Verkleinerung der stadienadaptierten Strahlenfelder zu einer Reduktion der relativen Häufigkeit und Schwere der Hämatoxizität in Bezug auf alle dokumentierten Blutlaborparameter: Hämoglobin-Abfall, Leukozyto- und Thrombozytopenie, Bilirubin-Anstieg und GOT/GPT-Anstieg. Am häufigsten trat eine Leukozytopenie im Gesamtkollektiv bei n=141 Pat. (48,6%) während der Bestrahlung auf. Im Fall der Anämie (p=0,005), der Leukozyto- (p=0,001) und der Thrombozytopenie (p=0,001) waren die Nebenwirkungsreduktionen im Verlauf der drei Studiengenerationen statistisch auffällig.

Die relativen Häufigkeiten und Schweregrade von Appetitverlust (insgesamt: n=158 Pat. (54,5%)), Gewichtsverlust (insgesamt: n=133 Pat. (45,8%)) und Übelkeit (insgesamt: n=202 Pat. (69,3%)) schwankten im Verlauf der Studiengenerationen. Die Häufigkeit von aufgetretenen Obstipationen unabhängig vom Toxizitätsgrad stieg zwar leicht an (1992er-Studie: n=2 Pat. (3,6%), 1996er-Studie: n=7 Pat. (5,3%), 2003er-Studie: n=8 Pat. (7,8%)), war aber dennoch im Vergleich zu den anderen klinischen Nebenwirkungen selten. Eine leichte akute Neurotoxizität Grad 1 oder 2 kam nur bei n=2 Pat. (je einmal in der 1992er- und 2003er-Studie) vor; bei den übrigen Patienten trat keine Neurotoxizität auf. Somit stellte die Neurotoxizität eine äußerst seltene akute Nebenwirkung in den drei Studiengenerationen dar.

Bezüglich der Übelkeit schwankten die relativen Häufigkeiten so stark, dass das Ergebnis statistisch auffällig war (p=0,037). Es war ein tendenzieller, leichter Anstieg der Häufigkeit von Nausea zu beobachten. In Bezug auf Übelkeit

einschränkend zu berücksichtigen ist, dass sie nicht empirisch, sondern subjektiv erhoben wurde. Diese Ungenauigkeit in der Datenerhebung könnte die starken Schwankungen im Studienverlauf erklären.

Die relative Häufigkeit und Schwere akuter klinischer Symptome, die während oder kurz nach der Therapie beobachtet wurden, sank mit Verkleinerung der Bestrahlungsfelder in Bezug auf Diarrhoe ($p=0,001$) statistisch auffällig.

Grundsätzlich können klinische Akuttoxizitäten meist erfolgreich medikamentös behandelt werden. Hierfür stehen eine antiemetische Therapie mit Serotonin- oder Neurokinin-Antagonisten sowie Laxanzien oder Opioidrezeptoragonisten zur Verfügung.

Die Auswertung der akuten Nebenwirkungen der vorliegenden Arbeit stimmt mit den Ergebnissen anderer vergleichbarer Magenlymphom-Studien überein. Die Autoren dieser Studien beschrieben vor allem klinische Nebenwirkungen (Übelkeit, Diarrhoe, Obstipation, Gewichtsverlust) geringer Ausprägung, die ebenfalls nur selten höhergradig (Toxizitätsgrad 3 oder 4) waren und meist gut medikamentös eingestellt werden konnten [30, 39, 60, 86].

Abschließend kann zu den hier untersuchten Magenlymphom-Studien festgehalten werden, dass die Akuttoxizität der Strahlentherapie gastraler Marginalzonenlymphome durch eine Reduktion der stadienangepassten Bestrahlungsfelder entweder in etwa gleichblieb oder reduziert wurde. Die Strahlenfeldverkleinerung wirkte sich somit positiv auf die Verträglichkeit der Strahlentherapie aus.

Die Auswertung der chronischen Nebenwirkungen umfasst die Informationen von $n=179$ Pat.; $n=5$ Pat. (2,8%) wurden unter „missing values“ mit in die Auswertung eingeschlossen.

Generell traten langfristige Nebenwirkungen bei der Bestrahlung der Magenlymphome selten auf. Ein tendenzieller Rückgang der relativen Häufigkeit des Auftretens von chronisch nicht intakten Organfunktionen durch Verkleinerung der Bestrahlungsfelder war im Fall der Leber (1992er-Studie:

n=2 Pat. (5,4%), 1996er-Studie: n=3 Pat. (4,0%), 2003er-Studie: n=2 Pat. (3,0%)), der Niere (1992er-Studie: n=2 (5,4%), 1996er-Studie: n=7 Pat. (9,2%), 2003er-Studie: n=2 Pat. (3,0%)) und des GIT (1992er-Studie: n=2 Pat. (5,4%), 1996er-Studie: n=5 Pat. (6,6%), 2003er-Studie: n=3 Pat. (4,5%)) zu beobachten. Am seltensten trat eine defekte Blasenfunktion auf (1992er-Studie: n=1 Pat. (2,7%), 1996er-Studie: n=2 Pat. (2,6%), 2003er-Studie: n=0 Pat. (0,0%)). Der Wegfall der Toxizität der Blase in der 2003er-Studie ist damit zu erklären, dass das Organ in dieser Studie durch die IF-Radiotherapie im Stadium I und damit bei über der Hälfte der Patienten des Kollektivs nicht mehr im Bestrahlungsfeld lag.

Die unterschiedliche Länge des Follow-Ups in den drei Studiengenerationen muss jedoch bei Betrachtung der langfristigen Nebenwirkungen berücksichtigt werden. Die kürzere Nachbeobachtungszeit wirkte sich zu Gunsten der 2003er-Studie aus, da in einem geringeren Beobachtungszeitraum auch die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines Organschadens niedriger ist.

Bei n=2 Pat. führten nicht intakte Leberfunktionen durch Metastasen von vom Magenlymphom unabhängig entstandenen Malignomen und bei n=1 Pat. ein Adhäsionsileus nach abdominalen Voroperationen zum Tod des Patienten. In diesen n=3 Todesfällen, sowie in n=2 weiteren Fällen, in denen das Urothelbeziehungsweise Magen-Karzinom bereits vor der Lymphomdiagnose bekannt waren, ist der im Follow-Up festgehaltene Organschaden als nicht radiogenverursacht zu werten. N=1 Pat. (Nr. 640, 1996er-Studie) verstarb an einem metastasierten Sigma-Karzinom, das nach der Lymphombestrahlung auftrat. In diesem letzten Fall und in allen Fällen leichter, nicht tödlicher Organfunktionsstörungen von Leber, Niere, Blase und GIT konnte nicht direkt nachgewiesen werden, ob diese durch die Bestrahlung induziert wurden oder sich unabhängig entwickelten.

Diese Ergebnisse zu langfristigen Strahlentherapie-Nebenwirkungen stimmen ebenfalls mit anderen Studien überein, in denen chronische Toxizitäten selten beschrieben wurden [56, 60, 86, 93]. Zusammenfassend wirkte sich die

Reduktion der stadienadaptierten Bestrahlungsfelder tendenziell positiv für die Patienten bezüglich der akuten und langfristigen Toxizitäten der Radiotherapie aus.

6.1.4. Überlebensanalyse

In der Überlebensanalyse wurden die Daten aller n=179 Pat. mit vorliegender Follow-Up-Dokumentation ausgewertet und verglichen.

Das Gesamtüberleben (OS) stieg mit der Verkleinerung der stadienabhängigen Bestrahlungsfelder im Verlauf der Studiengenerationen: Die 5-Jahres-OS-Rate stieg von 85,8% in der 1992er-Studie auf 87,2% in der 1996er- und 92,7% in der 2003er-Studie. Auch das 10-Jahres-OS stieg - nach einem geringen Abfall zwischen der 1992er- und 1996er-Studie - von 75,2% auf 73,2% - auf 87,9% in der 2003er-Studie. Damit ist das 5-Jahres-OS der 2003er-Studie vergleichbar und das 10-Jahres-OS der 2003er-Studie sogar besser als das Überleben in anderen aktuellen Magenlymphom-Studien. Bei diesen lag das 5-Jahres-OS zwischen 90,3% und 94,0% [30, 39, 60, 86] und das 10-Jahres-OS zwischen 70,0% und 87,0% [60, 86, 93].

Auch das ereignisfreie Überleben (EFS) verbesserte sich im Verlauf der Studiengenerationen: Das 5-Jahres-EFS nach primärer Bestrahlung stieg von 74,4% in der 1992er-Studie auf 84,4% in der 1996er- auf 89,5% in der 2003er-Studie; das 10-Jahres-EFS stieg von 66,9% in der 1992er-Studie auf 70,9% in der 1996er- und 84,5% in der 2003er-Studie an. Diese Ergebnisse des EFS der 2003er-Studie stimmen ebenfalls mit den Ergebnissen anderer Magenlymphom-Studien überein. Diese geben ein 5-Jahres-EFS nach Strahlentherapie zwischen 74,0% und 89,0% [30, 39, 60, 86] und ein 10-Jahres-EFS-Überleben zwischen 57,0% und 92,0% an [30, 86, 93].

Der Anstieg der OS- und der EFS-Raten im Verlauf der drei untersuchten Studiengenerationen war jeweils nicht statistisch auffällig. In beiden Überlebensanalysen zum OS und zum EFS war darüber hinaus mit zunehmender Nachbeobachtungszeit nach der Strahlentherapie ein größer

werdender Unterschied im Überleben zwischen der 1992er- und der 1996er-Studiengeneration zu beobachten: Die 15-Jahres-OS- und EFS-Raten der 1996er-Studie (OS: 66,4%, EFS: 58,5%) waren niedriger als die der 1992er-Studie (OS: 71,0%, EFS: 62,8%). Dies ist wahrscheinlich auf zwei Gründe zurückzuführen: Nach einem Zeitraum von 15 Jahren verblieben nur noch insgesamt n=24 Pat. (OS) (n=17 Pat. in der 1992er- und n=7 Pat. in der 1996er-Studie) beziehungsweise n=21 Pat. (EFS) (n=15 Pat. in der 1992er- und n=6 Pat. in der 1996er-Studie) der 1992er- und 1996er-Studie in der Auswertung. Der Todesfall jedes einzelnen Patienten wirkte sich demnach sehr stark auf die Überlebensanalyse aus.

Ferner war beiden Studiengenerationen das hohe Alter zu Beginn der Therapie gemeinsam (medianes Alter der 1992er-Studie: 60 Jahre, 1996er-Studie: 61 Jahre). Die Patienten waren daher nach dieser 15-jährigen Nachbeobachtungszeit ab Therapiebeginn im Median bereits 75 beziehungsweise 76 Jahre alt. In diesem Alter steigt die Wahrscheinlichkeit eines Todes unabhängig von der Lymphomkrankung an. Nach einer 15-jährigen Beobachtungszeit verstarben noch n=2 Pat. in der 1992er-Studie; n=1 Todesfall war lymphomassoziiert, n=1 Todesfall war nicht lymphomassoziiert. In der 1996er-Studie verstarben nach 15 Jahren Nachbeobachtung noch n=2 Pat.; beide Todesfälle waren nicht lymphomassoziiert. Darüber hinaus gab es in beiden Studien kein weiteres Ereignis.

Das lymphom- und therapieassoziierte Überleben (CSS) verbesserte sich ebenfalls mit der Reduzierung der stadienabhängigen Bestrahlungsfelder im Verlauf der Studiengenerationen. Insgesamt trat ein therapie- oder lymphomassoziiertes Tod nur in n=3 Fällen und nur in der 1992er-Studie auf: n=2 dieser Pat. hatten primär ein Marginalzonenlymphom im Stadium II2, n=1 Pat. im Stadium II1. Das Stadium II2 hat auch in anderen Studien eine schlechtere Prognose als das Stadium II1 [82]. In n=2 dieser n=3 Fälle konnten einmal ein indolentes und einmal ein aggressives Lymphomrezidiv nicht als potentielle Todesursache ausgeschlossen werden; im dritten Fall verstarb der

Patient während der Therapie eines hochmalignen Lymphomprogresses. Somit starb kein Patient in Assoziation mit der Primärtherapie des indolenten Magenlymphoms. Die 5- und in identischer Weise auch die 10-Jahres-CSS-Raten stiegen im Verlauf der Studiengenerationen von 93,9% in der 1992er-Studie auf 100,0% sowohl in der 1996er- als auch in der 2003er-Studie.

Der Anstieg des CSS war nur zwischen der 1992er- und der 1996er-Studie mit $p=0,044$ statistisch auffällig. Dass keine statistische Auffälligkeit zwischen der 1992er- und der 2003er-Studie nachgewiesen werden konnte, lag daran, dass die Nachbeobachtungszeiten in der 2003er-Studie mit im Median 56 Monaten im Gegensatz zur 1996er-Studie mit im Median 98,5 Monaten deutlich kürzer waren.

Auch bezüglich des 5- und 10-Jahres-CSS ist das Ergebnis der 2003er-Studie vergleichbar mit anderen aktuellen Magenlymphom-Studien, in denen das 5-Jahres-CSS mit 99,0% bis 100,0% [30, 60, 86] und das 10-Jahres-CSS mit 98,0% angegeben wird [30, 86].

Insgesamt wirkte sich somit die stadienabhängige Verkleinerung der Bestrahlungsfelder im Verlauf der drei Studiengenerationen positiv im Sinne einer jeweiligen Verbesserung auf das OS, das EFS und das CSS aus.

6.2. Diskussion der Methoden

Die vorliegende Arbeit beinhaltet sowohl prospektiv erfasste Patientendaten wie Therapiedaten und Informationen über die Akuttoxizität im Zuge der Primärtherapie als auch retrospektiv erhobene Patientendaten zum Follow-Up einschließlich Tumorkontrolle, chronische Toxizität und Überlebensraten.

Durch die ergänzende retrospektive Erhebung der Follow-Up-Patientendaten ergeben sich Schwächen dieser Arbeit: Insgesamt konnten nur von $n=179$ der insgesamt $n=290$ Pat. Langzeit-Informationen eingeholt werden. Gründe hierfür waren beispielsweise, dass keine regelmäßigen Nachsorgen stattfanden,

weil die Patienten dies ablehnten oder die Strahlencentren nicht darüber in Kenntnis gesetzt wurden, dass der Patient umgezogen war. Ferner sind einige bei der Primärtherapie als Hausärzte dokumentierte Allgemeinmediziner mittlerweile in Pension gegangen oder die Patienten wechselten die Praxis. In diesen Fällen waren keine aktuellen Informationen zu weiterbehandelnden Ärzten oder dem Verbleib der Patienten vorhanden.

Das jeweilige Fehlen der n=111 Pat.-Follow-Ups (38,3%) war jedoch zufällig und stand nicht in Zusammenhang mit dem jeweiligen Verlauf der Lymphombehandlung. Des Weiteren war die Rücklaufquote für den Nachbeobachtungsbogen in allen drei Studiengenerationen mit n=37 Bögen (64,9%) in der 1992er-Studie, n=76 Bögen (58,5%) in der 1996er-Studie und n=66 Bögen (64,1%) in der 2003er-Studie in etwa vergleichbar hoch. Daher sind die erhobenen Langzeit-Informationen der n=179 Pat. repräsentativ für das Gesamtkollektiv der n=290 Pat..

Darüber hinaus wurde die retrospektive Erhebung der Follow-Up-Daten einfach gehalten um eine möglichst hohe Rücklaufquote zu erzielen. Die Abfrage der Informationen zur chronischen Toxizität erfolgte zum Beispiel organspezifisch mittels Ja/Nein-Fragen und Informationen aus Arztbriefen [Anhang 4]. Es blieb jedoch dadurch in den meisten Fällen unklar, ob die Organschäden durch die Bestrahlung induziert wurden oder sich unabhängig entwickelten.

Weil das Marginalzonenlymphom des Magens eine seltene Erkrankung ist, wurde die Studie deutschlandweit multizentrisch angelegt. Die Patienten, die dieser Auswertung zugrunde lagen, wurden in 78 verschiedenen radioonkologischen Zentren bestrahlt. Trotz seltener Erkrankung konnte so eine große Patientenzahl untersucht und ausgewertet werden. Die Multizentrität hatte zur Folge, dass die Diagnostik, die Therapie und die Dokumentation des Follow-Ups durch viele verschiedene Ärzte durchgeführt wurde. Die exakte histopathologische Klassifizierung der Magenlymphome erfolgte durch ein Referenzzentrum für Lymphom-Pathologie. Zur Standardisierung des Therapievorgehens wurden die Patienten in den drei Studiengenerationen gemäß der Studienprotokolle behandelt. Das individuelle Strahlentherapiekonzept für jeden Studienpatienten wurde in der Studienzentrale am

Universitätsklinikum Münster in der Klinik für Strahlentherapie nach den Protokollvorgaben geplant.

Eine große Stärke der Arbeit ist das mit n=290 Pat. große Kollektiv. Damit handelt es sich vermutlich um das weltweit größte Studienkollektiv von Patienten mit gastralem Marginalzonenlymphom, die eine magenerhaltende Strahlentherapie erhalten haben. Das umfangreiche Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit bietet die Basis für eine verlässliche Aussage über die Effektivität der radioonkologischen Therapie. Viele der ähnlich angelegten Magenlymphom-Studien umfassten weniger als 100 Patienten [39, 60, 75, 93].

Alle Patienten der drei Studiengenerationen wurden konservativ strahlentherapeutisch behandelt. Nur in sehr wenigen Fällen (n=14 der insgesamt n=290 Pat. (4,8%)) erfolgte eine zusätzliche Chemotherapie aufgrund des Stadiums II nach Ann-Arbor. Diese n=14 zusätzlich mit Chemotherapie behandelten Pat. wurden ausnahmslos innerhalb der 1992er-Studie behandelt. In anderen vergleichbaren Magenlymphom-Studien erfolgte die Therapie mit den verschiedenen Behandlungsoptionen Bestrahlung, Chemotherapie und chirurgischer Resektion bei allen Patienten sehr gemischt [39, 60, 93]. So lässt die vorliegende Arbeit eine genauere Aussage über den spezifischen Erfolg der Strahlentherapie zu.

Die moderate Gesamtdosis der Radiatio von 30 bis 40 Gy und das IF-Bestrahlungsfeld in der 2003er-Studie entsprechen den Strahlentherapie-Schemata anderer aktueller Magenlymphom-Publikationen sowie der S3-Leitlinie „Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit“ der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten [26, 39, 60, 75, 93]. Aus diesem Grund sind vor allem die Ergebnisse der jüngsten 2003er-Studie im Hinblick auf die Bestrahlungsdurchführung mit ähnlich angelegten, aktuellen Studien vergleichbar.

Eine weitere Stärke dieser Arbeit ist die Analyse von ausschließlich gastralen Marginalzonenlymphomen. Damit ermöglicht die vorliegende Arbeit differenzierte Aussagen über den Erfolg der Strahlenbehandlung der im Magen lokalisierten

Marginalzonenlymphome im Gegensatz zu Publikationen, die extranodale NHL verschiedener Lokalisationen einschließen [11, 30, 55, 86].

Positiv hervorzuheben an dieser Arbeit ist ebenfalls die prospektive Erhebung von Patientendaten: Die Dokumentation der Primärtherapie und die Erfassung der Akuttoxizität der Bestrahlung erfolgten mit Hilfe von detaillierten, standardisierten Dokumentationsbögen. So konnte ein hohes Maß an Vollständigkeit der Patientendaten und eine damit gewährleistete gute Vergleichbarkeit der Bestrahlungsinformationen zwischen den verschiedenen Studiengenerationen erreicht werden.

7. Zusammenfassung und Ausblick

Das Marginalzonenlymphom des Magens ist eine seltene maligne lymphatische Erkrankung. Aufgrund intensiver Forschung haben Marginalzonenlymphome des Magens heute nach Anwendung einer antibiotischen Eradikationstherapie von H.p. oder einer kurativen onkologischen Strahlentherapie eine sehr günstige Prognose. Diese magenerhaltenden, kurativ intendierten Behandlungsoptionen sichern dem Patienten zusätzlich meist eine sehr gute Lebensqualität.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist der Nachweis, dass die stadienadaptierte Verkleinerung des Bestrahlungsfeldes über mehrere Studiengenerationen hinweg mögliche radiogene Nebenwirkungen reduziert. Gleichzeitig sollte gezeigt werden, dass das Überleben der Patienten im Zuge der Strahlenfeldverkleinerung mindestens gleichbleibt oder sogar verbessert wird.

Die vorliegende Arbeit umfasst 290 Patienten und damit das vermutlich weltweit größte Studienkollektiv von Marginalzonenlymphomen des Magens. Die Daten stammen aus den multizentrischen Studiengenerationen maligner Non-Hodgkin-Lymphome des Magen-Darm-Traktes der Münsteraner sowie der Deutschen Studiengruppe Gastrointestinale Lymphome (DSGL), die zwischen 1992 und 2013 eine radioonkologische Behandlung erhielten. Im Verlauf der drei Studiengenerationen von 1992, 1996 und 2003 wurden die stadienadaptierten Bestrahlungsfelder zweimal in der jeweiligen Folgestudie verkleinert. Die zur Auswertung erfassten Patientendaten wurden sowohl prospektiv als auch retrospektiv erhoben.

Die Patientenkollektive der drei Studiengenerationen waren bezüglich des Alters, des Geschlechterverhältnisses, der Verteilung der Stadien nach Ann-Arbor und des Allgemeinzustandes nach Karnofsky sowohl untereinander als auch mit anderen, ähnlich konzipierten Magenlymphom-Studien vergleichbar. Im Zuge der Verkleinerung der an die Lymphom-Stadien angepassten Bestrahlungsfelder im Verlauf der drei Studiengenerationen konnte eine Reduktion der Häufigkeiten von Rezidiven sowie von akuten und chronischen

Nebenwirkungen nachgewiesen werden. Darüber hinaus verbesserte sich sogar das Gesamt- (OS), das ereignisfreie (EFS) und das lymphom- und therapieassoziierte (CSS) Überleben der Patienten im Verlauf der Studiengenerationen: Die 5-Jahres-Überlebensraten in der jüngsten 2003er-Studie betragen 92,7% (OS), 89,5% (EFS) und 100,0% (CSS).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit und besonders die Überlebensraten der 2003er-Studie sind mit ähnlich angelegten, aktuellen Magenlymphom-Studien in der Literatur vergleichbar oder diesen sogar überlegen.

In Zusammenschau der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit erweist sich die im historischen Studienverlauf sukzessive Verkleinerung stadienadaptierter Bestrahlungsfelder bei Marginalzonenlymphomen des Magens in lokalisierten Stadien als sehr vorteilhaft für die Patienten. Eine weitere, zukünftige Optimierung der Bestrahlung der indolenten gastralen Lymphome könnte eine nochmalige Feldreduktion mit kleineren Sicherheitsabständen bei der physikalischen Bestrahlungsplanung unter Einsatz moderner Bestrahlungstechniken und bildgeführter Verifikation während der Bestrahlungsserie sein. Eine weitergehende Feldreduktion wäre zum Beispiel der Einsatz einer IF-Bestrahlung auch im Stadium II oder sogar einer „involved site“ (IS)-Bestrahlung bei Magenlymphomen [100]. Die IS-Bestrahlung ist eine hochaktuelle internationale Zielvolumendefinition für extranodale Lymphome. Hierbei wird ausschließlich das betroffene Organ oder die betroffene Läsion der Lymphomerkrankung bestrahlt. Auch diese Weiterentwicklung der Strahlentherapieverfahren könnte zusätzlich mögliche radiogene Nebenwirkungen reduzieren und das Überleben der Magenlymphom-Patienten verbessern.

8. Abkürzungsverzeichnis

3D-CRT – 3D-Conformale Radiotherapie

ADL – Activities of daily living

CA – Karzinom

CHOP – Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin und Prednison

COP – Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison

CSS – cancer-specific survival (hier: lymphom- oder therapieassoziiertes Überleben)

CT – Computertomografie

CTC – Common Toxicity Criteria

CTC AE – Common Terminology Criteria for Adverse Events

DNA – desoxiribonucleic acid (Desoxyribonucleinsäure)

DSGL – Deutsche Studiengruppe Gastrointestinale Lymphome

EBV – Epstein-Barr-Virus

EF – extended field

EFS – event-free survival (ereignisfreies Überleben)

ggf. – gegebenenfalls

GI(T)– Gastrointestinaltrakt

GOT – Glutamat-Oxalaceton-Transaminase

GPT – Glutamat-Pyruvat-Transaminase

Gy – Gray (=Einheit Energiedosis)

Hb – Hämoglobin

HIV – Humanes Immundefizienz-Virus

HL – Hodgkin-Lymphom

H.p. – Helicobacter pylori

inkl. – inklusive

IF – involved field

IMRT – Intensitätsmodulierte Radiotherapie

IS – involved site

KI – Konfidenzintervall

LDH – Laktatdehydrogenase

LWK – Lendenwirbelkörper
MALT – mucosa-associated lymphoid tissue
Mon. – Monate
MRT – Magnetresonanztomographie
n – Anzahl
NCI – National Cancer Institute
NHL – Non-Hodgkin-Lymphom
Nr. – Patientennummer in der untersuchten Magenlymphom-Studie
OP – Operation, chirurgische Resektion
OS – overall survival (Gesamtüberleben)
Pat. – Patient
REAL – Revised European American Classification of Lymphoid Neoplasms
red. EF – reduziertes extended field
TNM – tumor, node, metastasis
vgl. – vergleiche
WHO – World Health Organisation

9. Literaturverzeichnis

1. Aebersold DM, Vetterli D, Greiner RH (2004) Therapieplanung: 3D-konformierende Bestrahlung und intensitätsmodulierte Strahlentherapie. In: Krukemeyer G, Wagner W (Hrsg) Strahlenmedizin. Ein Leitfaden für Praktiker. De Gruyter, Berlin New York. S 175-189
2. Allisy A, Kellerer AM, Landberg T et al. (1993) Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. ICRU Report 50 International Commission On Radiation Units and Measurements. Bethesda, Maryland
3. Anderhuber F, Pera F, Streicher J (2012) Waldeyer Anatomie des Menschen. De Gruyter, Berlin. 19. Aufl. S 527-535
4. Arastéh K, Matzdorff A, Fritze D (2013) Innere Medizin. Duale Reihe. Thieme, Stuttgart. 3. Aufl. S 1239-1248
5. Asano N, Iijima K, Terai S et al. (2012) Eradication therapy is effective for Helicobacter pylori-negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Tohoku J Exp Med 228: 223-227
6. Aumüller G (2014) Anatomie. Duale Reihe. Thieme, Stuttgart. 3. Aufl. S 693-703
7. Boot H (2010) Diagnosis and staging in gastrointestinal lymphoma. Best Pract Res Clin Gastroenterol 24(1): 3–12
8. Boot H, de Jong D (2002) Diagnosis, treatment decisions and follow up in primary gastric lymphoma. Gut 51: 621–622
9. Bouzourene H, Taefliger T, Delacretaz F et al. (1999) The role of Helicobacter pylori in primary gastric MALT lymphoma. Histopathology 34: 118-123
10. Capelle LG, de Vries AC, Looman CW et al. (2008) Gastric MALT lymphoma: Epidemiology and high adenocarcinoma risk in a nation-wide study. Eur J Cancer 44: 2470-2476
11. Chan EK, Fung S, Gospodarowicz M et al. (2011) Palliation by low-dose local radiation therapy for indolent Non-Hodgkin lymphoma. Int J Radiation Oncology Biol Phys 81(5): 781-686
12. Classen M (2004) Innere Medizin. Elsevier, Urban & Fischer, München. 5. Aufl. S 762-769, 1171-1172

13. Cohen SM, Petryk M, Varma M et al. (2006) Non-Hodgkin's lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Oncologist* 11(10): 1100-1117
14. Coiffier B, Salles G (1997) Does surgery belong to medical history for gastric lymphomas? *Ann Oncol* 8: 419-421
15. D'Amore F, Brincker H, Gronbaek K et al. (1994) Non-Hodgkin's lymphoma of the gastrointestinal tract: A population-based analysis of incidence, geographic distribution, clinicopathologic presentation features and prognosis. Danish Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 12: 1673–1684
16. Della Bianca C, Hunt M, Furhang E et al. (2005) Radiation treatment planning techniques for lymphoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62(3): 745–751
17. Dogusoy G, Karayel FA, Gökener S et al. (1999) Histopathologic features and expression of Bcl-2 and p53 proteins in primary gastric lymphomas. *Pathol oncol Res* 5(1): 36-40
18. Ducreux M, Boutron MC, Piard F et al. (1998) A 15-year series of gastrointestinal non-Hodgkin's lymphomas: A population-based study. *Br J Cancer* 77: 511-514
19. Eck M, Fischbach W (2010) Magenlymphome vom MALT-Typ. Pathologie, Pathogenese, Diagnostik und Therapie (Gastric MALT-type lymphoma. Pathology, pathogenesis, diagnostics and therapy). *Pathologie* 31(3): 188–194
20. Eich HT, Kriz J, Bischof M (2013) Tumoren des lymphatischen Systems. In: Wannemacher M, Wenz F, Debus J (Hrsg) *Strahlentherapie*. Springer, Berlin. 2. Aufl. S 799-852
21. Fischbach W (2000) Gastrointestinale Lymphome. Äthiologie, Pathogenese und Therapie. *Internist* 41: 831-840
22. Fischbach W (2013) Primary lymphomas of the gastrointestinal tract. *Gastroenterologie* 8(2): 147-158
23. Fischbach W (2014) Gastric MALT lymphoma – Update on diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 28: 1069-1077
24. Fischbach W, Goebeler-Kolve ME, Dragosics B et al. (2004) Long term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive *Helicobacter pylori* eradication therapy: Experience from a large prospective series. *Gut* 53: 34-37

25. Fischbach W, Kestel W, Kirchner T et al. (1992) Malignant lymphomas of the upper gastrointestinal tract. Results of a prospective study in 103 patients. *Cancer* 70(5): 1075–1080
26. Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann JC et al. (2009) S3-Leitlinie „Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit“ der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). In Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e. V. und der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie – AWMF-Register-Nr. 021/001. *Z Gastroenterol* 47: 68–102
27. Fischbach W, Schramm S, Goebeler E (2011) Outcome and quality of life favour a conservative treatment of patients with primary gastric lymphoma. *Z Gastroenterol* 49(4): 430–435
28. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S (1993) Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 328: 1002–1006
29. Franklin HR, Simonetti GPC, Dubbelman AC et al. (1994) Toxicity grading systems. A comparison between the WHO scoring system and the common Toxicity Criteria when used for nausea and vomiting. *Ann Oncol* 5: 113-117
30. Goda JS, Gospodarowicz M, Pintilie M et al. (2010) Long-term outcome in localized extranodal mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas treated with radiotherapy. *Cancer* 116(16): 3815-3824
31. Goffinet DR, Glatstein E, Fuks Z et al. (1976) Abdominal irradiation in non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 37: 2797-2806
32. Harris NL, Jaffe ES, Stein H et al. (1994) A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the international lymphoma study group. *Blood* 84(5): 1361-1392
33. Herold G (2015) Innere Medizin 2015. Herold, Köln. S 71-89
34. Hodapp N (2012) ICRU-Report 83: Verordnung, Dokumentation und Kommunikation der fluenzmodulierten Photonenstrahlentherapie (IMRT). *Strahlenther Onkol* 188: 97–99
35. Hübel K, Thomas RK, Diehl V (2005) Morbus Hodgkin. In: Hiddemann W, Dreyling M, Stein H (Hrsg) *Lymphome. Neue Erkenntnisse und Therapiestrategien*. Thieme, Stuttgart. 1. Aufl. S 69

36. Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JE et al. (1996) Helicobacter pylori specific tumour infiltrating T-cells provide contact dependent help for the growth of malignant B-cells in low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. J Pathol 178: 122–127
37. Inaba K, Okamoto H, Wakita A et al. (2014) Radiotherapy for gastric lymphoma: A planning study of 3D-conformal radiotherapy, the half-beam method, and intensity-modulated radiotherapy. J Radiat Res 66(6): 1141-1145
38. Isaacson PG, Wright D (1983) Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. Cancer 52: 1410-1416
39. Kim SW, Lim DH, Ahn JS et al. (2013) Clinical outcomes of radiation therapy for early-stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. World J Gastroenterol 19(36): 6062-6068
40. Koch P (1996) Deutsche Studiengruppe Gastrointestinale Lymphome DSGL. Prospektive Untersuchung zur Optimierung der Behandlung primärer Lymphome des Magen-Darm-Traktes. Protokoll GIT NHL STG 02/1996. Stand: 01.02.1997
41. Koch P (2004) Deutsche Studiengruppe Gastrointestinale Lymphome DSGL. Behandlung primärer Lymphome des Magens. Therapieoptimierung in den Stadien I und II bei indolenten und aggressiven Lymphomen. Protokoll DSGL 01/2003. Protokollversion 1.2. Stand: 01.02.2004
42. Koch P, Bargetzi M, Buske C et al. (2012) Extranodales Marginalzonen-Lymphom (MZoL). In: Onkopedia guidelines der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Online im Internet: URL: <https://www.onkopedia-guidelines.info/de/onkopedia/guidelines/extranodales-marginalzonen-lymphom-mzol/@@view/html/index.html#verlaufskontrolle-und-nachsorge> (Abrufdatum: 24.02.16)
43. Koch P, del Valle F, Berdel WE et al. (2001) Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: I. Anatomic and histologic distribution, clinical features, and survival data of 371 patients registered in the German multicenter study GIT NHL 01/92. J Clin Oncol 19(18): 3861–3873
44. Koch P, del Valle F, Berdel WE et al. (2001) Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: II Combined surgical and conservative or conservative management only in localized gastric lymphoma. Results of the prospective German multicenter study (GIT NHL 01/92). J Clin Oncol 19: 3874-3883

45. Koch P, Hiddemann W, Willich N (1992) Therapiestudie maligner Non-Hodgkin-Lymphome des Magen-Darm-Traktes. Prospektive Untersuchung zur Analyse prognostischer Faktoren unter standardisierter Behandlung bei primären Lymphomen des Gastrointestinaltraktes. Stand 01.02.1993
46. Koch P, Liersch R, Reinartz G et al. (2005) Gastrointestinale Lymphome. In: Hiddemann W, Dreyling M, Stein H (Hrsg): Lymphome. Neue Erkenntnisse und Therapiestrategien. Thieme, Stuttgart. S 157-168
47. Koch P, Liersch R, Reinartz G et al. (2006) Gastrointestinale Lymphome. Onkologe 12: 628-633
48. Koch P, Probst A, Berdel WE et al. (2005) Treatment results in localized primary gastric lymphoma: Data of patients registered within the German multicenter study (GIT NHL 02/96). J Clin Oncol 23(28): 7050–7059
49. Kodera Y, Yamamura Y, Nakamura S (1998) The role of radical gastrectomy with systematic lymphadenectomy for the diagnosis and treatment of primary gastric lymphoma. Ann Surg 227(1): 45-50
50. Kolve M, Fischbach W, Greiner A et al. (1999) Differences in endoscopic and clinicopathological features of primary and secondary gastric non-Hodgkin's lymphoma. Gastrointest Endosc 49: 307–315
51. Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. EuroNet-PHL-C1 und R1. Online im Internet:
URL:<http://www.lymphome.de/InfoLymphome/NonHodgkinLymphome/Einteilung.jsp>, (Abrufdatum: 27.09.15)
52. Lippert H (2011) Lehrbuch Anatomie. Elsevier, Urban & Fischer, München. 8. Aufl. S 283-289
53. Liu H, Ruskoné-Fourmestraux A, Lavergne-Slove A et al. (2001) Resistance of t(11;18) positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma to Helicobacter pylori eradication therapy. Lancet 357: 39-40
54. Liu H, Ye A, Ruskoné-Fourmesrtaux A et al. (2002) T(11;18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to H. pylori eradication. Gastroenterology 122: 1286–1294
55. Lowry L, Smith P, Qian W et al. (2011) Reduced dose radiotherapy for local control in Non-Hodgkin lymphoma: A randomised phase III trial. Radiother Oncol 100: 86-92
56. Maor MH, North LB, Cabanillas FF et al. (1998): Outcomes of high-dose unilateral kidney irradiation in patients with gastric lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 41: 647–650

57. Medina-Franco H, Germes S, Maldonado CL (2007) Prognostic factors in primary gastric lymphoma. *Ann of Surg Oncol* 14(8): 2239–2245
58. Musshoff K (1977) Klinische Stadieneinteilung der nicht-Hodgkin Lymphome. *Strahlentherapie* 153: 218–221
59. Nakamura S, Matsumoto T, Iida M et al. (2003) Primary gastrointestinal lymphoma in Japan: A clinicopathologic analysis of 455 patients with special reference to its time trends. *Cancer* 97(10): 2462–2473
60. Nam TK, Ahn JS, Choi YD et al. (2014) The role of radiotherapy in the treatment of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Cancer Res Treat* 46(1): 33–40
61. Ott G, Katzenberger T, Greiner A et al. (1997) The t(11;18)(q21;q21) chromosome translocation is a frequent and specific aberration in low-grade but not high-grade malignant non-Hodgkin's lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT-type). *Cancer Res* 67: 3044–3048
62. Paulsen F, Waschke J (2010) *Sobotta Atlas der Anatomie des Menschen*. Elsevier, Urban & Fischer, München. Bd 2, 23. Aufl. Abbildung 6.19. [unveränd.]
63. Pereira MI, Medeiros JA (2014): Role of *Helicobacter pylori* in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *World J Gastroenterol* 20(3): 684–698
64. Phan RT, Dalla-Favera R (2004) The BCL6 proto-oncogene suppresses p53 expression in germinal-centre B cells. *Nature* 432: 635–639
65. Piper W (2013) *Innere Medizin*. Thieme, Stuttgart. 3. Aufl. S 678–679
66. Radaszkiewicz T, Dragosics B, Bauer P (1992) Gastrointestinal malignant lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue: Factors relevant to prognosis. *Gastroenterology* 102: 1628–1638
67. Raderer M, Streubel B, Wöhrer S et al. (2006) Successful antibiotic treatment of *Helicobacter pylori* negative gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphomas. *Gut* 55: 616–618
68. Reinartz G, Haverkamp U, Wullenkord R et al. (2016) 4D-Listmode-PET-CT and 4D-CT for optimizing PTV margins in gastric lymphoma: Determination of intra- and interfractional gastric motion. *Strahlenther Onkol* 192(5): 322–332

69. Reinartz G, Kardels B, Koch P et al. (1999) Analysis of failures after whole abdominal irradiation in gastrointestinal lymphomas. Is prophylactic irradiation of inguinal lymph nodes required? German Multicenter Study Group on GI-NHL, University of Muenster. *Strahlenther Onkol* 175(12): 601-605
70. Reinartz G, Koch P, Berdel WE et al. (2006) Strahlentherapie primärer gastrointestinaler Non-Hodgkin-Lymphome. *Dtsch Arztebl* 103(44): 2940-2946
71. Reinartz G, Willich N, Koch P (2002) Strahlentherapie bei primären gastrointestinalen Lymphomen. *Chir Gastroenterol* 18: 53-59
72. Reiser M, Kuhn FP, Debus J (2011) Duale Reihe. Radiologie. Thieme, Stuttgart. 3. Aufl. S 116, 137
73. Ruskoné-Fourmestraux A, Dragoscis B, Morgner A (2003) Paris staging system for primary gastrointestinal lymphomas. *Gut* 52: 912–916
74. Ruskoné-Fourmestraux A, Fischbach W, Aleman BM et al. (2011) EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Gut* 60(6): 747–758
75. Ryu KD, Kim GH, Park SO et al. (2014) Treatment outcome for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma according to *Helicobacter pylori* infection status: A single-center experience. *Gut Liver* 8(4): 408-414
76. Schäfer U, Willich N (2005) Konventionelle Strahlentherapie und intraoperative Bestrahlung. In: Moskopp D, Wassmann H (Hrsg) Neurochirurgie. Handbuch für die Weiterbildung und interdisziplinäres Nachschlagewerk. Schattauer, Stuttgart New York. S 211-217
77. Schechter NR, Portlock CS, Yahalom J (1998) Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach with radiation alone. *J Clin Oncol* 16: 1916-1921
78. Schumacher J (2003) Operative Therapie primärer Non-Hodgkin Lymphome des Magens. Dissertation, Universität Münster. S 8
79. Schünke M, Schulte E, Schumacher U (2009) Prometheus. Innere Organe. Thieme, Stuttgart. Bd 2, 2. Aufl. S 423
80. Seegenschmiedt MH, Müller RP, Höffken K et al. (1999) Dokumentation von Nebenwirkungen in der Onkologie. *Dtsch Arztebl* 96(8): 489-459

81. Selcukbiricik F, Tural D, Elicin O et al. (2012) Primary gastric lymphoma: Conservative treatment modality is not inferior to surgery for early-stage disease. *ISRN Oncology* 2012: 951816
82. Speranza V, Lomanto D (2001) Primary gastric lymphoma. In: Holzheimer RG, Mannick JA (Hrsg) *Surgical Treatment: Evidence-based and problem-oriented*. Zuckerschwerdt Verlag, München. Online im Internet: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6966/> (Abrufdatum: 13.10.15)
83. Stein H (2000) Die neue WHO Klassifikation der malignen Lymphome. Nach „REAL“ ein weiterer Schritt auf dem Weg zu einem weltweiten Konsens. *Pathologe* 21: 101-105
84. Stolte M, Bayerdörffer E, Morgner A et al. (1992) Helicobacter pylori gastritis and gastric MALT-lymphoma. *Gut* 50: 19-24
85. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. (2008) WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon. 4. Aufl. S 214-239
86. Teckie S, Qi S, Lovie S et al. (2015) Long-term outcomes and patterns of relapse of early-stage extranodal marginal zone lymphoma treated with radiation therapy with curative intent. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 92(1): 130-137
87. Tsang RW, Gospodarowicz MK (2005) Radiation therapy for localized low grade non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol* 23: 10–17
88. U.S. Department of Health and Human Services und dem National Cancer Institute (2010) Common Terminology Criteria For Adverse Events (CTC AE), Version 4.03 Online im Internet: URL: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf (Abrufdatum: 05.04.16)
89. Ulrich A, Fischbach W, Blettner M (2002) Incidence of gastric B-cell lymphomas: A population-based study in Germany. *Ann Oncol* 13: 1120–1127
90. Wagner G, Hermanek P (1995) *Organspezifische Tumordokumentation. Prinzipien und Verschlüsselungsanweisungen für Klinik und Praxis*. Springer, Berlin. S 15.26.
91. Wannemacher M, Debus J, Wenz F et al. (2013) Allgemeine Grundlagen. In: Wannemacher M, Wenz F, Debus J (Hrsg) *Strahlentherapie*. Springer, Berlin Heidelberg. 2. Aufl. S 4-9

92. Willich NA, Reinartz G, Horst EJ et al. (2000) Operative and conservative management of primary gastric lymphoma: Interim results of a German multicenter study. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 46(4): 895–901
93. Wirth A, Gospodarowicz M, Aleman BMP et al. (2013) Long-term outcome for gastric marginal zone lymphoma treated with radiotherapy: A retrospective, multi-center, International Extranodal Lymphoma Group study. *Ann Oncol* 24: 1344-1351
94. Witkowska M, Smolewski P (2013) Helicobacter pylori infection, chronic inflammation, and genomic transformations in gastric MALT lymphoma. *Mediators Inflamm* 2013(4): 523170
95. World Health Organization (2003) Toxicity scale for determining the Severity of Adverse Events, Online im Internet: URL: http://www.icssc.org/Documents/Resources/AEManual2003AppendicesFebruary_06_2003%20final.pdf (Abrufdatum: 05.04.16)
96. Wotherspoon A, Doglioni C, Diss T et al. (1993) Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue after eradication of Helicobacter pylori. *Lancet* 342: 575-577
97. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR et al. (1991) Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 338: 1175-1176
98. Wullenkord R (2015) Zielvolumendefinition in der Radiotherapie von Magenlymphomen. Evaluation und Vergleich von 4D-Techniken in der Bestrahlungsplanung. Dissertation, Universität Münster. S 4
99. Wündisch T, Dieckhoff P, Greene B et al. (2012) Second cancers and residual disease in patients treated for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma by Helicobacter pylori eradication and followed for 10 years. *Gastroenterology* 143: 936–942
100. Yahalom J, Illidge T, Specht L et al. (2015) Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: Field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 92(1): 11–31
101. Ye H, Liu H, Attygalle A et al. (2003) Variable frequencies of t(11;18)(q21;q21) in MALT lymphomas of different sites: Significant association with CagA strains of H pylori in gastric MALT lymphoma. *Blood* 102(3): 1012–1018
102. Yoon SS, Coit DG, Portlock CS et al. (2004) The diminishing role of surgery in the treatment of gastric lymphoma. *Ann Surg* 240: 28-37

103. Zucca E, Bertoni F, Roggero E et al. (2000) The gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood* 96(2): 410-419
104. Zucca E, Copie-Bergman C, Ricardi U et al. (2013) Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann oncol* 24(6): 144-148
105. Zullo A, Hassan C, Cristofari F et al. (2010) Effects of *Helicobacter pylori* eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 8(2): 105-110

10. Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Eich für die Überlassung des spannenden Themas dieser Arbeit bedanken. Darüber hinaus gilt mein besonderer Dank Frau Dr. Reinartz, die mir in allen Fragen hilfsbereit und unermüdlich mit ihrem fachlichen Wissen zur Seite stand und sich immer die Zeit für mich genommen hat, die ich brauchte.

Bedanken möchte ich mich auch bei allen Studienpatienten für ihre Teilnahme und bei den 78 radioonkologischen Zentren sowie den vielen allgemeinmedizinischen Praxen, die uns bei der Follow-Up-Erhebung unterstützt haben.

Im Besonderen möchte ich hier aufgrund der großen Zahl an bereitgestellten Patienten Herrn Priv.-Doz. Dr. Stüben (Zentralklinikum Augsburg), Herrn Prof. Dr. Micke (St. Franziskus-Hospital Bielefeld), Herrn Prof. Dr. Dr. Hess (Universitätsklinikum Göttingen) und Herrn Dr. Willborn (Pius-Hospital Oldenburg) nennen.

Für die statistische Beratung und die Beantwortung zahlreicher Fragen bezüglich der Auswertung danke ich Herrn Dr. Schmidt vom Institut für Biometrie und Klinische Forschung der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster.

Meiner Schwester Isabelle möchte ich für die moralische und sprachliche Hilfestellung danken. Ein ganz besonders herzlicher Dank gebührt meinen Eltern für ihre Geduld, ihr Verständnis und ihre liebevolle Unterstützung beim Erstellen dieser Arbeit und immer, wenn ich sie brauche.

11. Lebenslauf

12. Anhang

Anhang 1: Allgemeinzustand nach Karnofsky

Karnofsky-Index	Klinische Beschreibung
100%	Normale Aktivität; keine Krankheitszeichen
90%	Normale Aktivität; kleinere Krankheitszeichen
80%	Normale Aktivität unter Einschränkungen; einige Krankheitszeichen
70%	Selbstversorgung, aber keine normale Aktivität möglich
60%	Bedarf gelegentlicher Hilfe, sorgt meist für sich selbst
50%	Bedarf erheblicher Unterstützung und häufiger medizinischer Versorgung
40%	Behindert; bedarf medizinischer Versorgung
30%	Schwer behindert; Krankenhausaufenthalt nicht unbedingt erforderlich
20%	Sehr krank; Krankenhausaufenthalt mit aktiver Supportion notwendig
10%	Moribund

Tabelle 24: Index für den Allgemeinzustand nach Karnofsky [45]

Anhang 2: Akuttoxizitätsgrade gemäß Studiendokumentation

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Hb g/dl	≥ 11,0	9,5 – 10,9	8,0 – 9,4	6,5 – 7,9	< 6,5
Leukozyten 1000/ μ l	≥ 4,0	3,0 – 3,9	2,0 – 2,9	1,0 – 1,9	< 1,0
Thrombozyten 1000/ μ l	≥ 100	75 – 99	50 – 74	25 - 49	< 25
Bilirubin	≤ 1,25 x N	1,26 – 2,5 x N	2,6 – 5,0 x N	5,1 – 10,0 x N	> 10 x N
GOT/GPT	≤ 1,25 x N	1,26 – 2,5 x N	2,6 – 5,0 x N	5,1 – 10,0 x N	> 10 x N
Appetitverlust	keiner	mäßig	stark	appetitlos	künstliche Ernährung
Gewichtsverlust	keiner	< 10%	11% – 15%	16% – 20%	> 20%
Übelkeit	keine	vorhanden	gelegentlich Erbrechen	therapiebedürftiges Erbrechen	unstillbar
Diarrhö	keine	< 2 Tage	> 2 Tage	therapiebedürftig	Dehydratation
Obstipation	keine	leicht	mäßig	geblähtes Abdomen	Ileus
Neurotoxizität	keine	Parästhesien	unerträgliche Parästhesien, leichte allgemeine Schwäche	unerträgliche Parästhesien, Antriebslosigkeit	Lähmung

Abkürzungen: N=oberer Grenzwert des Normbereiches

Tabelle 25: Akuttoxizitätsgrade gemäß der Studiendokumentation der drei Studiengenerationen GIT NHL STG 1992, GIT NHL STG 1996 und DSGL 01/2003, nach der WHO und angelehnt an CTC-Toxizitätsgrade [45]

Anhang 3: Toxizitätsgrade der WHO und CTC des NCI

	Grade 1 Toxicity	Grade 2 Toxicity	Grade 3 Toxicity	Grade 4 Toxicity
Hemoglobin g/dl	9,5 – 10,9	8,0 – 9,4	6,5 – 7,9	< 6,5
Platelets 1000/ μ l	75 – 99	50 – 74	20 - 49	< 20
SGOT/SGPT	1,25 – 2,5 x N	2,6 – 5,0 x N	5,1 – 10,0 x N	> 10 x N
Nausea	mild discomfort; maintains reasonable intake	moderate discomfort; intake decreased significantly; some activity limited	severe discomfort; no significant intake; activities limited	minimal fluid intake
Vomiting	transient emesis	occasional/moderate vomiting	orthostatic or IV fluids required	hypotensive shock or hospitalization required for IV fluid therapy
Diarrhea	transient 3-4 loose stools/day	5-7 loose stools/day	orthostatic hypotension, > 7 loose stools/day or required IV fluids	hypotensive shock or hospitalization for IV fluid therapy required
Constipation	mild	moderate	severe	distensions/vomiting
Muscle Strength	subjective weakness, no objective symptoms/signs	mild objective symptoms/signs no decrease in function	objective weakness, functions limited	paralysis

Abkürzungen: N=oberer Grenzwert des Normbereiches

Tabelle 26: Auszug aus dem „WHO Toxicity Scale for determining the severity of adverse events“, Stand: Februar 2003 [95]

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Anemia g/dl	N – 10,0	10,0 – 8,0	8,0 – 4,9, transfusion indicated	life-threatening consequences urgent intervention indicated	death
White blood cell decreased 1000/ μ l	3,0 – 3,9	2,0 – 2,9	1,0 – 1,9	< 1,0	-
Plated count decreased 1000/ μ l	75 – 99	50 – 74	25 - 49	< 25	-
Blood bilirubin increased	1,25 – 1,4 x N	1,4 – 3,0 x N	3,1 – 10,0 x N	> 10 x N	-
GGT	1,25 – 2,5 x N	2,6 – 5,0 x N	5,1 – 20,0 x N	> 20 x N	-
Weight Loss	5 – <10%, from baseline, intervention not indicated	10 – <20% from baseline, nutritional support indicated	>=20% from baseline; tube feeding or total parental nutrition indicated	-	-
Nausea	loss of appetite without alter- ation in eating habits	oral intake decreased without signi- ficant weight loss, dehy- dration or malnutrition	inadequate oral caloric or fluid intake; tube feed- ing, total parental nutrition or hospitalization indicated	-	-
Diarrhea	increase of <4 stools/day over baseline	increase of 4-6 stools/day over baseline	increase of >=7 stools/day over baseline; incontinence	life-threatening consequences; urgent intervention indicated	-
Constipation	occasional or intermittent symptoms	persistent symptoms with regular use of laxatives or enemas	obstipation with manual evacuation indicated	life-threatening consequences; urgent intervention indicated	-
Paresthesia	mild symptoms	moderate symptoms; limiting instru- mental ADL	severe symptoms; limiting self care ADL	-	-

Abkürzungen: N=oberer Grenzwert des Normbereiches

ADL=Activities of daily living

Tabelle 27: Auszug aus den „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTC AE), Common Toxicity Criteria (CTC) Version 4.03 vom U.S. Department of Health and Human Services und dem National Cancer Institute (NCI), Stand: Juni 2010 [88]

Anhang 4: Follow-Up-Erhebungsbogen

Patient:
Geburtsdatum:
Bestrahlungszeitraum:

Wir benötigen von Ihnen Angaben zu folgenden **3 Unterpunkten**:

1. Follow-up

Tumorkontrolle:

Pat. lebt ja / nein (Todesursache: _____)
(Todesdatum: _____.____.____)

Magenlymphom in Remission ja / nein (Lokalrezidiv / Fernrezidiv)

Rezidiv-Therapie OP / Chemo / Bestrahlung

Chronische Strahlenfolgen:

Leberfunktion intakt ja / nein (mit Aszites)

Nierenfunktion intakt ja / nein

Harnblase intakt ja / nein

Magen-Darmpassage intakt ja / nein

Sonstige Folgen:

2. Arztbrief (den aktuellsten Ihnen vorliegenden)

3. Den Hausarzt oder weiterbehandelnden Arzt:

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Anhang 5: Parameter der Arbeitstabelle

Allgemeine Parameter

Fallidentifikation, Patientennummer, Name, Vorname, Geburtsdatum, Alter bei Therapiebeginn, Geschlecht, behandelnde Klinik, Studiengeneration, Histologie, Stadium nach Ann-Arbor, Allgemeinzustand nach Karnofsky

Parameter zur Primärbestrahlung

Beginn- und Enddatum der Therapie, Anzahl an Pausentagen, Grund für Pausentage, Strahlenart, ICRU-Level, IMRT, Gesamtdosis EF, Einzeldosis EF, Gesamtdosis IF, Einzeldosis IF, TU Dosis, Bestrahlungsfeld, Boost, Therapieblock, Protokollabweichung, Protokollverstoß, Grund für Protokollverstoß

Parameter zur Akuttoxizität

Hämoglobin-Abfall, Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Bilirubin-Anstieg, GOT/GPT-Anstieg, Appetitverlust, Gewichtsverlust, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Neurotoxizität, sonstige akute Nebenwirkungen

Parameter zum Follow-Up

Follow-Up-Zeitpunkt, Remission, Progress, Art des Rezidivs (Lokal- oder Fernrezidiv), Rezidivhistologie, Lokalisation des Fernrezidivs, Zeitpunkt des Rezidivs, Rezidivtherapie, Ereignis, ereignisfreie Zeit, Tod, Todesdatum, Todesursache, Überlebenszeit, lymphom- oder therapieassoziierter Tod, Überlebenszeit bis zum Lymphom- oder Therapietod, Leberfunktion, Nierenfunktion, Harnblasenfunktion, GIT-Funktion, sonstige chronische Nebenwirkungen

Anhang 6: Klinische Merkmale und Ergebnisse

	GIT NHL 1992	GIT NHL 1996	DSGL 2003
Available pat. total follow-up	n=57 n=37 (64,9%)	n=130 n=76 (58,6%)	n=103 n=66 (64,1%)
Median observation time [years]	13,0	8,2	4,7
Sex female (f) male (m)	n=28 (49,1%) n=29 (50,9%)	n=63 (48,5%) n=67 (51,5%)	n=50 (48,5%) n=53 (51,5%)
Stage I II II1 II2	n=43 (75,5%) n=8 (14,0%) n=6 (10,5%)	n=87 (67,0%) n=28 (21,5%) n=15 (11,5%)	n=67 (65,0%) n=25 (24,3%) n=11 (10,7%)
Complete remission	n=30 (81,1%)*	n=73 (96,1%)	n= 64 (97,0%)
Progression	n=1 (2,7%)**	n=0 (0,0%)	n=0 (0,0%)
Relapse	n=5 (13,5%)**	n=3 (3,9%)	n=2 (3,0%)
Death total related to treatment related to MZoL other diseases unclear, but not lymphoma-associated	n=11 (29,7%)** n=0 (0,0%) n=3 (8,1%) n=8 (21,6%) n=0 (0,0%)	n=19 (25,0%) n=0 (0,0%) n=0 (0,0%) n=18 (23,7%) n=1 (1,3%)	n=5 (7,6%) n=0 (0,0%) n=0 (0,0%) n=3 (4,6%) n=2 (3,0%)

* n=1 Pat. verstarb in der 1992er-Studie während der Bestrahlung an einem vom Lymphom unabhängigen kardialen Ereignis und erreichte aus diesem Grund ebenfalls keine Komplettremission (vgl. 5.1.2.3. Komplette Remission)

** insgesamt hatten in der 1992er-Studie n=13 Pat. (35,1%) Ereignisse; n=3 dieser Pat. hatten jeweils ein Rezidiv und verstarben, n=1 Pat. hatte einen Progress und verstarb (vgl. 5.1.2.4. Ereignis)

Tabelle 28: Auswahl klinischer Merkmale und Ereignisse in den drei Studiengenerationen

Rezidiveigenschaften	Patientenanzahl
Lokalrezidiv	n=5
Fernrezidiv	n=4
Lokal- und Fernrezidiv	n=1
Erstrezidiv Frührezidiv	n=3
Spätrezidiv	n=7

Definition: Frührezidiv=innerhalb des ersten Jahres nach Beginn der Primärbehandlung

Spätrezidiv=ab einem Jahr nach Beginn der Primärbehandlung

**Tabelle 29: Rezidiveigenschaften der n=10 Rezidivpatienten aller drei Studien-
generationen**

Salvagetherapie	Patientenanzahl
Monotherapie OP	n=3
Eradikation	n=2
Immuntherapie	n=1
Radiatio	n=1
Kombinationstherapie	
Chemo-Immuntherapie	n=2
OP + Chemotherapie	n=1
OP + Chemotherapie + Radiatio	n=1 (beim Zweitrezidiv)

Tabelle 30: Salvagetherapie der n=10 Rezidivpatienten aller drei Studiengenerationen