

Aus der Klinik für
Strahlentherapie und Radioonkologie
der Universität des Saarlandes
Direktor: Prof. Dr. Ch. Rube

Therapieergebnisse beim aggressiven Non-Hodgkin-Lymphom mit Hodenbefall

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes
2020

Vorgelegt von
Gretha Goesmann
geboren am 17.09.1992 in Paderborn

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung.....	5
1.1 Zusammenfassung (Deutsch).....	5
1.2 Abstract (Englisch)	7
2. Einleitung.....	9
2.1 Einleitung und Stand der Forschung.....	9
2.2 Eigene Fragestellung und Zielsetzung	15
3. Material und Methode.....	16
3.1 Patientenkollektiv	16
3.2 Studien	19
3.2.1. <i>FLYER-Studie</i>	19
3.2.2. <i>UNFOLDER-Studie</i>	19
3.2.3. <i>OPTIMAL>60-Studie</i>	19
3.2.4. <i>RICOVER-60-Studie</i>	20
3.2.5. <i>CHOP-R-ESC-Studie</i>	20
3.3. Radiotherapie	21
3.4. Systemtherapie.....	22
3.5. Zusätzliche Behandlungen	23
3.5.1. <i>ZNS-Prophylaxe</i>	23
3.5.2 <i>Vitamin-D-Substitution</i>	23
3.5.3. <i>Begleitende Medikation</i>	23
3.6. Verlaufskontrolle	24
3.7. Statistische Auswertung.....	24
4. Ergebnisse.....	25
4.1 Overall survival (OS).....	25
4.2. Systemtherapie.....	27
4.2.1. <i>Systemtherapie (nicht adjustiert)</i>	27

Inhaltsverzeichnis

4.2.2. Systemtherapie (adjustiert).....	30
4.3. Stadium	30
4.3.1. Stadium (nicht adjustiert).....	30
4.3.2. Stadium (adjustiert).....	31
4.4. Radiotherapie	32
4.4.1. Radiotherapie (nicht adjustiert).....	32
4.4.2. Radiotherapie (adjustiert).....	33
4.5. aaIPI	34
4.5.1. aaIPI (nicht adjustiert).....	34
4.5.2. aaIPI (adjustiert).....	36
4.6. Gesamt Überblick OS	36
4.7. Rezidiv(PFS).....	37
4.7.1. Systemtherapie	38
4.7.2. Stadium	39
4.7.3. Radiotherapie.....	40
4.7.4. aaIPI	41
4.8. ZNS-Rezidiv-Analyse.....	42
4.9. Ort-Rezidiv-Analyse	43
4.10. Fallbeispiele	45
4.10.1. Patient 1 E.W. *12.07.1936.....	45
4.10.2. Patient 3 G.W. * 20.10.1948.....	45
5. Diskussion	47
5.1. Ergebnisse	47
5.1.1 Rituximab	48
5.1.2. ZNS-Rezidiv.....	52
5.1.3. Prognosefaktoren.....	55
5.1.4. Radiotherapie.....	57
5.2. Einschränkungen.....	61
5.3. Ausblick.....	62
5.4. Schlussfolgerung.....	63

Inhaltsverzeichnis

6. Abkürzungsverzeichnis	64
7. Literaturverzeichnis	67
8. Abbildungsverzeichnis.....	72
9. Tabellenverzeichnis.....	73
10. Danksagung	74
11. Lebenslauf.....	75

Zusammenfassung

1. Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung (Deutsch)

Einleitung:

Primäre Hodenlymphome haben einen Anteil von ca. neun Prozent an allen Hodentumoren und machen ein bis zwei Prozent aller Non-Hodgkin- Lymphome aus (Vitolo, Ferreri et al. 2008).

In den letzten 15 Jahren hat sich ihre ungünstige Prognose dank eines multimodalen Therapiekonzepts für die Patienten verbessert (Ahmad, Idris et al. 2012, Cheah, Wirth et al. 2014). Die meisten Rezidive finden sich im ZNS und dem kontralateralen Hoden (Ahmad, Idris et al. 2012).

Über die Jahre etablierte sich ein Therapiekonzept aus einer Orchiektomie, einer Anthrazyklin-basierten Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Hydroxorubicin, Vincristine und Prednisolon (CHOP) plus einer monoklonalen Antikörpertherapie mit Rituximab (R), einer prophylaktischen Hodenbestrahlung mit einer Gesamtdosis von 30,6 bis 36 Gray, einer Einzeldosis von 1,8 bis zwei Gy, und einer Methotrexat-ZNS-Prophylaxe (Cheah, Wirth et al. 2014, Ahmad, Idris et al. 2012).

Zielsetzung:

In einer retrospektiven Auswertung wurde eine deskriptive Statistik anhand verschiedener Merkmale von 111 Patienten mit einem medianen Alter von 67 Jahren (Range: 34- 80) aus fünf Studien der Deutschen Studiengruppe für Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL) erstellt. Von diesen Patienten wurde für 103 Patienten eine Überlebensanalyse erstellt und verschiedene Einflussfaktoren auf das OS untersucht und durch Subgruppen verglichen. Zudem wurde das progressionsfreie Überleben und das Mortalitätsrisiko durch eine Competing Risk Analyse untersucht.

Material und Methode:

Eine deskriptive Statistik, eine Überlebens-, eine Rezidiv- und Competing Risks-analyse wurden durch den Vergleich verschiedener Subkollektive (CHOP vs. R-CHOP, Ann Arbor Stadium I/II vs. III/IV, RT+ vs. RT- und aaIPI 0 vs. 1) erstellt.

75 Patienten erhielten eine Systemtherapie mit Rituximab, 78 Patienten befanden sich in einem Ann Arbor Stadium I/II und 98 Patienten hatten einen aaIPI von 0 oder 1.

40 Pat. erhielten eine RT des kontralateralen Hoden. 32 Patienten wurden mit einer Gesamtdosis von 30,6 -36 Gy bestrahlt, die übrigen erhielten abweichende Dosierungen.

Zusammenfassung

Ergebnis:

Die mediane Überlebenszeit lag bei 7,92 Jahren für das gesamte Kollektiv. Das OS der 103 eingeschlossenen Patienten betrug nach drei Jahren 78,2 % und nach fünf Jahren 70,9 % (Abbildung 1/ Tabelle 6).

Das OS in der Gruppe CHOP betrug nach fünf Jahren 70,1 %, in der Gruppe R-CHOP 63,8 % (95% CI 0,701-3,693, $p=0,262$). Das OS in der Gruppe Stadium I/II lag nach fünf Jahren bei 77,8 %, im Stadium III/IV bei 54,4 %. Patienten im Stadium III/IV haben ein statistisch nicht signifikant erhöhtes Sterberisiko gegenüber Patienten im Stadium I/II (95% CI 0,754-3,402, $p=0,220$).

Das OS des Subkollektiv ohne RT betrug nach einem Jahr 87,7 %, nach drei Jahren 75,5 % und nach fünf Jahren 69,4 %, im Vergleich dazu im Subkollektiv mit RT nach einem Jahr 97,3 %, nach drei Jahren 82,6 % und nach fünf Jahren 70,8 % (95% CI 0,250-1,381, $p=0,222$). Das statistisch signifikante OS in der Gruppe aaPI 0 lag nach fünf Jahren bei 82,4 %, in der Gruppe aaPI 1 bei 48,5 % (95% CI 3,417-8,021, $p=0,005$).

In der Competing Risks Analyse verringerten die RT, ein Ann Arbor Stadium I/II und ein aaPI 0 das Risiko eines Rezidivs und die Mortalität. Das Ann Arbor Stadium III/IV und ein aaPI 1 erhöhten das Rezidiv- und Mortalitätsrisiko. Ein Rezidiv trat bei 19/111 Pat. auf. In vier Fällen war der kontralaterale Hoden betroffen, viermal das ZNS, sechsmal die Lymphknoten und fünfmal lag der Befall einer anderen extranodalen Region vor. In der Gruppe mit prophylaktischer Radiatio war das Rezidivrisiko im Vergleich zum Kollektiv ohne Bestrahlung erhöht. Unter diesen Rezidiven in dem Kollektiv ohne Radiatio ereignete sich nur ein Rezidiv am kontralateralen Hoden. Die RT senkte das Risiko der Mortalität.

Schlussfolgerung:

Die Ergebnisse zeigen, dass ein multimodaler Therapieansatz und eine risikoadaptierte Strategie zu einem verbesserten OS und einem sinkenden Rezidiv- und Mortalitätsrisiko beitragen. Die RT verhindert nachweislich Lokalrezidive. In der Gruppe der bestrahlten Patienten ereignete sich nur ein Rezidiv am kontralateralen Hoden. Die restlichen Rezidive befanden sich in nicht bestrahlten Regionen.

Zusammenfassung

1.2 Abstract (Englisch)

Introduction:

Primary testicular lymphomas have a share of approximately nine percent of all testicular tumors and one to two percent of all non-Hodgkin lymphomas (Vitolo, Ferreri et al. 2008).

In the last 15 years their unfavourable prognosis has improved thanks to a multimodal therapy concept for the patients (Ahmad, Idris et al. 2012, Cheah, Wirth et al. 2014). Most recurrences are found in the CNS and the contralateral testis (Ahmad, Idris et al. 2012).

Over the years, a therapeutic concept consisting of an orchiectomy, an anthracycline-based chemotherapy with cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin, vincristine and prednisolone (CHOP) plus a monoclonal antibody therapy with rituximab (R) has been established, prophylactic testicular irradiation with a total dose of 30.6 to 36 Gy, a single dose of 1.8 to two Gy, and methotrexate CNS prophylaxis (Cheah, Wirth et al. 2014, Ahmad, Idris et al. 2012).

Purpose:

In a retrospective evaluation, descriptive statistics has been based on various characteristics of 111 patients with a median age of 67 years (range: 34-80) from five studies of the German Study Group for Highly Modified Non-Hodgkin's Lymphoma (DSHNHL). Out of these patients, a survival analysis has been performed for 103 patients and various factors influencing the OS has been investigated and compared by subgroups. In addition, progression-free survival and mortality risk has been analysed in a Competing Risk Analysis.

Materials and Method:

A descriptive statistic, a survival, a recurrence and competing risks analysis had been established by comparing different sub collectives (CHOP vs. R-CHOP, Ann Arbor stage I/II vs. III/IV, RT+ vs. RT- and aaPI 0 vs. 1).

75 patients received systemic therapy with rituximab, 78 patients had been in an Ann Arbor stage II/II and 98 patients had an aaPI of zero or one.

40 patients received an RT of the contralateral testis. 32 patients has been irradiated with a total dose of 30.6 -36 Gy, the others received different doses.

Results:

The median survival time was 7.92 years for the entire collective. The OS of the 103 included patients was 78.2% after 3 years and 70.9% after five years (Figure 1/ Table 6).

The OS in the group CHOP was 70.1% after five years and 63.8% in the group R-CHOP (95% CI 0.701-3.693, p=0.262). The OS in the group stage I/II was 77.8% after five years, in stage III/IV 54.4%. Patients in stage I/IV have a statistically not significantly increased mortality risk compared to patients in stage II/II (95% CI 0.754-3.402, p=0.220).

The OS of the subcollective without Radiotherapy was 87.7% after one year, 75.5% after three years and 69.4% after five years, compared to 97.3% after one year, 82.6% after three

Zusammenfassung

years and 70.8% after five years in the subcollective with prophylactic irradiation (95% CI 0.25-1.381, $p=0.222$). The statistically significantly OS in group aaIPI 0 was 82.4% after five years, in group aaIPI 1 48.5% (95% CI 1.456-8.021, $p=0.005$).

In the Competing Risks analysis, the irradiation, an Ann Arbor stage I/II and an aaIPI 0 reduced the risk of recurrence and mortality. The Ann Arbor stage III/IV and an aaIPI 1 increased the risk of relapse and mortality. A recurrence occurred in 19/111 patients. In four cases the contralateral testis was affected, four times the CNS, six times the lymph nodes and five times another extranodal region was affected. In the group of irradiation the risk of recurrence was increased compared to the collective without irradiation. Among these recurrences in the group without irradiation only one recurrence occurred on the contralateral testis. Irradiation RT reduced the risk of mortality.

Conclusion:

The results show that a multimodal therapy approach and a risk adapted strategy contribute to an improved OS and a reduced risk of recurrence and mortality. Irradiation has been shown to prevent local recurrences. In the group of irradiated patients only one recurrence occurred at the contralateral testis. The remaining recurrences were in non-irradiated regions.

2. Einleitung

2.1 Einleitung und Stand der Forschung

Primäre Hodenlymphome vom Typ des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms sind mit 1-2 % eine seltene Manifestation der gesamten Non-Hodgkin Lymphomen (Ahmad, S. S., et al. 2012). Sie haben im Gegensatz zum rein nodalen Befallsmuster eine vergleichsweise schlechte Prognose (Cheah, Wirth et al. 2014). In den letzten 15 Jahren hat sich die Prognose dank eines multimodalen Therapiekonzepts für die Patienten verbessert (Ahmad, Idris et al. 2012). Verschiedene Komponenten trugen zu diesem größeren Therapieerfolg bei. Einfluss nehmen in verschiedenem Ausmaß Orchiectomie, Chemotherapie, Bestrahlung, Risikofaktoren und ZNS-Prophylaxe. Diese Arbeit beschäftigt sich mit einzelnen Bestandteilen der Therapie auf der Grundlage von Patienten verschiedener Studien der Deutschen Studiengruppe für hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL), die die vorgegebenen Kriterien erfüllen.

Non-Hodgkin-Lymphomen sind die häufigsten malignen hämatologischen Neoplasien. Weltweit erkranken jährlich über 500 000 Menschen an NHL (Morton, Sampson et al. 2014). Sie machen 90 % aller Lymphome aus. Die verbliebenen 10 % sind Hodgkin-Lymphome (Shankland, Armitage et al. 2012). Die Häufigkeit dieses Malignoms, das aus dem lymphatischen Gewebe hervorgeht, steigt mit zunehmendem Lebensalter. Dieses Malignom gliedert sich in eine B- und T- Zell-Reihe. Die B- und T-Zell-Reihen bestehen aus einem Anteil indolenter, niedrig maligner Lymphome mit einer Häufigkeit von 70 % und einem Anteil aggressiver, hoch maligner Lymphome mit einer Proportion von 30 %. Ein kurativer Therapieansatz wird abhängig vom Stadium und Alter verfolgt (Project 1997, Stein 2000, Campo, Swerdlow et al. 2011, Jaffe and Pittaluga 2011).

Die Non-Hodgkin-Lymphome werden nach der Ann-Arbor-Klassifikation in vier Stadien eingeteilt (Simon, Durrleman et al. 1988):

- **Stadium I:** Befall einer einzigen Lymphknotenregion oder ein lokalisierter Befall eines einzelnen extralymphatischen Organs.
- **Stadium II:** Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells oder ein lokalisierter extranodaler Herd und ein Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells.
- **Stadium III:** Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells oder ein Befall von lokalisierten extranodalen Herden mit einem Lymphknotenbefall auf beiden Seiten des Zwerchfells.
- **Stadium IV:** ein Knochenmarkbefall oder ein Befall mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Lymphknotenbeteiligung (Simon, Durrleman et al. 1988).

Einleitung

Klinisch äußern sich Non-Hodgkin-Lymphome in persistierenden und/oder progredienten, meist schmerzlosen Lymphknotenvergrößerungen, einer Splenomegalie und teilweise auftretender B-Symptomatik, die eine erhöhte Körpertemperatur über 38 Grad Celsius, Nachtschweiß und einem Gewichtsverlust von mehr als 10 % des Körpergewichtes in einen Zeitraum von sechs Monaten umfasst (Shankland, Armitage et al. 2012). Zudem kann es zu einer Anämie-Symptomatik mit Müdigkeit und Abgeschlagenheit durch Beeinträchtigung der Erythropoese kommen. Weitere mögliche Manifestationen sind eine Thrombozytopenie, die sich durch eine verstärkte Blutungsneigung äußert, und eine Leukozytopenie mit erhöhter Infektionsneigung (Pfreundschuh 2016).

Bei dem diffus großzelligen B-Zell- Lymphom (DLBCL) handelt es sich um das häufigste Lymphom mit einem Anteil von 30 % aller Non-Hodgkin-Lymphome. In Europa entstand in den letzten zehn Jahren ein Erkrankungsplateau mit 3-4/100 000 Neuerkrankungen pro Jahr. Es sind zwei verschiedene Typen dieses Lymphoms bekannt, zum einen der Keimzell-Typ (GC) und zum anderen der Typ, der durch aktivierte B-Zellen entsteht (ABC) (Pfreundschuh 2016). Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Das DLBCL entsteht durch genetische Veränderung in den B-Lymphozyten, die Ergebnis eines mehrstufigen Prozesses sind. Verschiedene Faktoren wie Kontakt mit chemischen Schadstoffen, Immunsuppression, Autoimmunerkrankungen, Immundysfunktionen, virale/bakterielle Infektionen und genetische Prädispositionen erhöhen das Erkrankungsrisiko. Immunsupprimierte oder organtransplantierte Patienten haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko zu erkranken (Armitage, Gascoyne et al. 2017).

Der Pathomechanismus von Lymphomen durch Veränderung körpereigener Substanzen konnte noch nicht ausreichend geklärt werden (Pfreundschuh 2016). Wie andere maligne Erkrankungen entstehen Lymphome durch entartete Mechanismen, wie chemische Substanzen, Viren, Strahlen, andere Umweltfaktoren und Keimbahnmutationen (Lymphom.de, 2019).

Eine neue Hypothese besagt, dass DLBCL durch chronische Antigen-Stimulation entstehen. In seiner Hypothese erläutert Lorenz Thurner, wenn eine veränderte körpereigene Substanz von den Immunzellen als „fremd“ in Form eines Antigens erkannt wird, diese sich an den B-Zell-Rezeptor der zuständigen B-Zelle bindet und das Keimzentrum des Lymphknotens zur Teilung anregt. Im nächsten Schritt müsste sich die B-Zelle zu einer Plasmazelle entwickeln. Hierbei kann es durch einen Fehler zu einem Stopp im Reifungsprozess kommen. Die aktivierte B-Zelle reift nicht mehr zur Plasmazelle heran. Sie kann sich durch Mutationen weiterer Kontrollen entziehen, so dass aus ihr ein Lymphom entstehen kann (Pfreundschuh, Thurner et al. 2015).

Bei anamnestischem Verdacht auf ein DLBCL folgen eine körperliche Untersuchung und eine laborchemische Untersuchung des großen Blutbildes.

Zellen des DLBCL können sich im Knochenmark ansiedeln und die normale Blutbildung stören. Da dies sehr selten der Fall ist, schließt ein normales Blutbild ein DLBCL nicht aus. Zur weiteren Diagnostik wird eine Lymphknotenexstirpation durchgeführt. Eine alleinige Stanzbiopsie reicht zur Diagnosestellung nicht aus (Pfreundschuh 2016).

Neben dem histologischen Zellbild tragen Oberflächenmarker zur besseren Differenzierung in Form einer Nachweismethode mit monoklonalen Antikörpern bei. Oberflächenmarker des

Einleitung

B-Zell-Lymphoms sind CD20, CD19, CD22 und CD79a (McLaughlin, Grillo-Lopez et al. 1998). Diese Einteilung spielt eine wichtige Rolle bei der weiteren Therapieplanung. Zur weiteren Diagnostik zählt eine Genexpressionsanalyse.

Als bildgebende Diagnostik, um den Ausdehnungsgrad des Tumors zu bestimmen, empfiehlt sich eine PET-CT- Untersuchung oder ein Kontrastmittel-gestützte CT-Untersuchung (Armitage, Gascoyne et al. 2017).

Nach der Diagnosestellung wird das DLBCL einem Krankheitsstadium der Ann-Arbor-Klassifikation zugeordnet. Darüber hinaus können verschiedene Prognose- und Risikofaktoren wie z.B. die B-Symptomatik vorliegen (Pfreundschuh, L. Trümper, M. Klöss, M. Loeffler et al 2001).

Zur Einschätzung der Prognose werden der International Prognostic Index (IPI) und der Altersadaptierte IPI (aaIPI) genutzt. Der **IPI** beinhaltet **folgende Merkmale:**

1. Alter >60 Jahre
2. prätherapeutisch erhöhte Lactatdehydrogenase (LDH) im Serum (Bierman et al. 1957)
3. fortgeschrittenes Stadium (Ann-Arbor-Klassifikation III-IV)
4. schlechter Allgemeinzustand (Grad 2-4 nach ECOG-Einteilung)
5. >1 extranodaler Herd

Aus der Anzahl dieser Merkmale ergeben sich unterschiedliche **prognostische Gruppen:**

1. Niedriges Risiko: 0 oder 1 Merkmal (IPI=0,1)
2. Intermediär- niedriges Risiko: 2 Merkmale (IPI=2)
3. Intermediär- hohes Risiko: 3 Merkmale (IPI=3)
4. hohes Risiko: 4 oder 5 Merkmale (IPI=4,5)

Je niedriger der IPI desto besser die Prognose.

Der aaIPI wurde für Patienten unter 60 Jahren entwickelt. Er beinhaltet bis auf den Risikofaktor „> ein extranodalen Herd“ und das Alter die gleichen Risikofaktoren wie der herkömmliche IPI. Er besteht aus folgenden **prognostischen Gruppen:**

1. Niedriges Risiko: 0 Merkmale (aaIPI=0)
2. Intermediär- niedriges Risiko: 1 Merkmale (aaIPI=1)
3. Intermediär- hohes Risiko: 2 Merkmale (aaIPI=2)
4. hohes Risiko: 3 Merkmale (aaIPI=3)

Der IPI bzw. der aaIPI können helfen, Patienten dem richtigen Therapieprotokoll bzw. der richtigen Therapiestudie zuzuordnen (Pfreundschuh, L. Trümper, M. Klöss, M. Loeffler et al 2001).

Einleitung

Alle Patienten dieser Arbeit stammen aus Studien der deutschen Studiengruppe hochmaligner Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL). Die DSHNHL wurde 1993 von Michael Pfreundschuh, Norbert Schmitz, Lorenz Trümper und Markus Löffler gegründet. Ihr schlossen sich die Kieler und die Marburger Lymphomgruppe an (dshnhl.org 2018, dshnhl.org 2018).

Der mononukleare, chimäre CD-20-Antikörper Rituximab, stellt einen wesentlichen Bestandteil dar, der sich durch die Studien der DSHNHL zu einem Therapiestandard etabliert hat.

Es ist der erste zur Krebstherapie zugelassene Antikörper und wurde zum ersten Mal 1997 von Lee Nadler beschrieben. Mehr als 90 % der B-Zell-Lymphome sind CD 20 positiv. So ermöglicht er eine gezielte und effizient ansprechende Therapie (McLaughlin, Grillo-Lopez et al. 1998). Die DSHNHL blickt auf zahlreiche erfolgreiche Studien zurück, die die Therapie aggressiver diffus großzelliger B-Zell-Lymphome verbesserten und die Nebenwirkungen der Therapie senkten.

Diese Arbeit fokussiert sich auf DLBCL mit primärem Hodenbefall. Primäre Hodenlymphome haben einen Anteil von ca. 9 % an allen Hodentumoren und machen ein bis 2 % aller Non-Hodgkin- Lymphome aus (Vitolo, Ferreri et al. 2008).

Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen 66 und 68 Jahren (Ahmad, Idris et al. 2012).

Die in dieser Arbeit untersuchten diffusen großzelligen B-Zell Lymphome sind mit 80-90 % der histologisch am häufigsten vorkommende Typ des primären Hodenlymphoms. Den zweithäufigsten Subtyp des Hodenlymphoms stellt das Burkitt-Lymphom mit zehn bis 20 % dar. Viele dieser Patienten sind HIV positiv (Vitolo, Ferreri et al. 2008). Zudem wurden in anderen Fällen die Subtypen Mantel-Zell-Lymphom, plasmoblastische Lymphome, T-Zell-Lymphome und Lymphome vom niedrig malignen Typ gefunden (Ahmad, Idris et al. 2012). Häufig leiden Patienten anfänglich unter einer schmerzhaften Schwellung des betroffenen Hodens. Zu weiteren bekannten Symptomen zählt eine B-Symptomatik, wie schon erwähnt, mit Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust (Shankland, Armitage et al. 2012). Dies kommt bei ca. 25-41 % der Fälle vor (Vitolo, Ferreri et al. 2008).

Zur sicheren histologischen Diagnose führt eine Orchiektomie des betroffenen Hodens. Alternativ kann eine ultraschallgesteuerte Biopsie durchgeführt werden. Jedoch wird die Hodenentfernung favorisiert, da sie eine bessere histologische Aufarbeitung ermöglicht und bereits zur primären Therapie des Lymphoms zählt (Vitolo, Ferreri et al. 2008).

Primäre Hodenlymphome können den Nebenhoden, den Samenstrang, das Skrotum, den kontralateralen Hoden und retroperitoneale Lymphknoten befallen. Zu den bevorzugten Metastasen-Gebieten gehören das ZNS mit 6 bis 16 %, die Haut mit 0 bis 35 %, der Waldeyersche Rachenring mit 5 %, die Lunge, die Pleura und Weichteilgewebe (Vitolo, Ferreri et al. 2008).

Das Staging bei DLBCL des Hodens läuft analog zum Staging anderer Non-Hodgkin-Lymphomen ab. Neben der Hodenentfernung wird eine Ganzkörper-Computertomographie durchgeführt. Eine Knochenmarkpunktion und eine Liquorpunktion folgen, um möglichen Befall des Knochenmarks und des ZNS auszuschließen (Ahmad, Idris et al. 2012).

Zunehmend wird auch das PET-CT für das Staging genutzt (Vitolo, Ferreri et al. 2008).

Die meisten Rezidive finden sich im ZNS und dem kontralateralen Hoden, da sich hier bösartige Zellen schnell ausbreiten können und die Chemotherapie aufgrund der Blut-Hirn und Blut-Hoden-Schranke mit einer verringerten Effizienz wirkt (Ahmad, Idris et al. 2012).

Einleitung

Das Risiko eines kontralateralen Hodenrezidives wird in den ersten drei Jahren mit 15 % und in 15 Jahren mit 42 % beschrieben, wenn keine prophylaktische Bestrahlung erfolgte. Das Rezidiv-Risiko des ZNS liegt nach fünf Jahren bei 20 % und nach zehn Jahren bei 35 %. Sie treten bevorzugt im Hirnparenchym und an den Hirnhäuten auf. Es ist zu beobachten, dass dies weitaus häufiger der Fall ist, als bei nodalen Lymphomen mit 5 % (Ahmad, Idris et al. 2012).

Multimodale Therapiekonzepte verbesserten die Prognose in den letzten Jahren. Das fünf-Jahresüberleben der Fälle aus dem Jahr 2000 stieg von 56,3 % auf 86,6 % im Vergleich zu den Patienten, die zwischen 1977 und 1999 behandelt wurden (Ahmad, Idris et al. 2012).

Das über die Jahre etablierte Therapiekonzept der Stadien I und II setzt sich aus einer Orchiektomie, einer Anthrazyclin-basierten Chemotherapie plus einer monoklonalen Antikörpertherapie, einer prophylaktischen Hodenbestrahlung, der Bestrahlung von weiteren Befallsregionen und einer ZNS-Prophylaxe zusammen. Das erfolgreichste und am häufigsten angewandte Chemotherapie-Schema bei primären Hodenlymphomen ist das auch bei nodalen Lymphomen verwendete CHOP-Schema. Es besteht aus den Wirkstoffen Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristine und Prednisolon und wird in 21-Tages-Intervallen verabreicht (Cheah, Wirth et al. 2014). Ohne Doxorubicin lag das fünf-Jahres-Überleben bei nur 15 % im Jahr 1970 (Ahmad, Idris et al. 2012).

Die Hinzunahmen des monoklonalen Antikörper Rituximab verbesserte das fünf-Jahres-Überleben zusätzlich von 30 % auf 52 % (Cheah, Wirth et al. 2014).

Diese Immunchemotherapie schützt nicht vor späten ZNS-Rezidiven (Ahmad, Idris et al. 2012). Dies fand eine in den USA durchgeführte Studie 2011 heraus. Die späte ZNS-Rezidiv-Rate lag hier bei 25 %, wie vor der Rituximab-Periode (Mazloom, Fowler et al. 2010). Eine weitere amerikanische Studie fand heraus, dass der Rituximabsspiegels des zerebralen Liquor nur 0,1 % des Rituximabsspiegels im Serum betrug (Rubenstein, Fridlyand et al. 2007).

Um dem erhöhten Rezidivrisiko im ZNS entgegenzuwirken, wurde eine zusätzliche intrathekale Chemotherapie in weiteren Studien erprobt. Die intrathekale Prophylaxe bestand aus einer Gabe von 15 mg Methotrexat an Tag eins und fünf des CHOP-Zyklus. Die RICOVER-Studie deckte die Ineffektivität dieser Prophylaxe auf (Pfreundschuh, Schubert et al. 2008).

Um diese Ergebnisse zu verbessern, wurde eine intravenöse, hoch dosierte ZNS-Prophylaxe in Form von einer zweimaligen Methotrexat-Gabe von 1,5g/m² i.v. an Tag eins nach der ersten Rituximab-Gabe und nach der letzten CHOP-Applikation mit der schon vorhandenen intrathekalen Prophylaxe kombiniert (Ahmad, Idris et al. 2012).

Patienten, die nur mittels einer Orchiektomie und anschließender Chemotherapie behandelt wurden, zeigten gehäuft ein Rezidiv am kontralateralen Hoden. Aus diesem Grund etablierte sich eine prophylaktische Bestrahlung des kontralateralen Hodens (Cheah, Wirth et al. 2014).

Die besten Ergebnisse wurden mit einer mittleren Gesamtdosis von 30 Gy (Range: 24-40 Gy) erzielt. Patienten im Stadium I erhalten ca. drei Wochen nach der Chemotherapie eine Radiatio des Skrotums, welches den kontralateralen Hoden beinhaltet. Die Patienten dieser Arbeit bekamen zum Großteil eine Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 30,6 Gray bei einer Einzeldosis von 1,8 Gray. Bestrahlt wurde mit einem Linearbeschleuniger mit einer

Einleitung

Energie ≥ 6 MV (Ahmad, Idris et al. 2012). Bei Patienten in Stadium II werden zudem noch lokale und retroperitoneale lymphatische Risikogebiete (inguinale, iliakale und paraaortale Lymphabflusswege) bestrahlt (Ahmad, Idris et al. 2012, Cheah, Wirth et al. 2014). Die Nierenhili der bestrahlten Seiten sollten mit einbezogen werden (Ahmad, Idris et al. 2012). Das Zielvolumen für Patienten im Stadium II erstreckt sich über die gesamte befallene Lymphknotenregion plus angrenzende Lymphknoten-Regionen (Ahmad, Idris et al. 2012). Zu den häufigsten und bekanntesten Nebenwirkungen der Radiotherapie des Hoden zählen Infertilität und Hypogonadismus. Ab Dosen von 0,1 Gy verändert sich die Spermatogonese, ab einer fraktionierten Radiotherapie mit Dosen von 2 Gy und mehr kann es zur dauerhaften Infertilität kommen (Cheah, Wirth et al. 2014, Ning Qu et al. 2019). Patienten, die zusätzlich eine Bestrahlung angrenzender und lokaler Lymphknotenengebiete erhielten, berichteten über Müdigkeit, Übelkeit und eine eingeschränkte Darmfunktion. Desweiteren besteht das Risiko, nach Jahrzehnten einen Zweittumor zu entwickeln (Cheah, Wirth et al. 2014).

Die Therapie der Stadien III und IV wird noch diskutiert. Es gibt keine einheitlich empfohlene Behandlung (Ahmad, Idris et al. 2012).

Die Patienten erhalten ähnlich dem frühen Stadium eine Hodenentfernung, eine Immunchemotherapie nach dem R-CHOP-Schema, eine prophylaktische Bestrahlung, sowie eine ZNS-Prophylaxe. Bei der intrakraniellen Therapie wird über höhere Dosen Methotrexat nachgedacht, um eine bessere Rezidiv-Freiheit zu erzielen (Vitolo, Ferreri et al. 2008). Nach der Hochdosischemotherapie wird von Fall zu Fall eine autologe Stammzelltransplantation empfohlen (Ahmad, Idris et al. 2012).

Zur Rezidivtherapie lässt sich keine allgemeingültige Aussage treffen. Es muss auf die Individualität jedes Fall geachtet werden. Mehrheitlich haben die betroffenen Patienten eine schlechte Prognose (Cheah, Wirth et al. 2014). Es wird die gleiche Strategie verfolgt wie bei den anderen Arten von nodalen aggressiven NHL. Einen maßgeblichen Einfluss auf die Behandlung haben der Zustand des Patienten, das Alter, vorangegangene Behandlungen und der Allgemeinzustand (Vitolo, Ferreri et al. 2008).

Viele Rezidive treten rasch nach der primären Therapie auf. Die Patienten hatten oft eine große Tumormasse, einen schlechten Allgemeinzustand, Dysfunktionen der Organe und Gewichtsverlust. Jüngere Patienten erhalten, wenn der primäre Tumor chemotherapiesensitiv war, eine hoch dosierte Chemotherapie mit einer autologen Stammzelltransplantation (Vitolo, Ferreri et al. 2008).

Einleitung

2.2 Eigene Fragestellung und Zielsetzung

In einer retrospektiven Datenanalyse sollen anhand eines Patientenkollektivs von 111 Patienten mit gesichertem Non-Hodgkin-Lymphom vom Typ diffus großzelliges B-Zell-Lymphom mit Hodeninfiltration das OS von 103 Patienten in unterschiedlichen Subgruppen erfasst und mögliche Einflussfaktoren auf das OS identifiziert werden. Der erste Patient wurde am 03.04.2001 erfasst, die letzte einbezogene Nachuntersuchung erfolgte am 28.07.2016.

Im ersten Schritt wird eine deskriptive Statistik von einem Kollektiv mit 111 Patienten auf Grundlage einzelner Merkmale erstellt. Im zweiten Schritt werden die Subgruppen durch bekannte prognostische Faktoren (Stadium, Systemtherapie, Radiotherapie, aaPI) der aktuellen Literatur gebildet. Es wird eine Überlebensanalyse in SPSS durch Kaplan-Meier-Kurven berechnet. Das PFS wird im Rahmen einer Competing Risk Analyse untersucht. In diese Analyse werden 103 Patienten eingeschlossen.

Im dritten Schritt wird eine Adjustierung der prognostischen Faktoren vorgenommen, um zu untersuchen, ob die Variablen Alter, Stadium und Radiotherapie einen verzerrenden Einfluss auf die Ergebnisse nehmen. Der Faktor ZNS-Prophylaxe wird kurz beschrieben. Im vierten Schritt werden die Ergebnisse vor dem Hintergrund früherer Studien und Arbeiten diskutiert. Die Aussagekraft der Ergebnisse wird mit anderen Studien in Gegenüberstellung gebracht und bewertet. Im letzten Teil werden Schwachstellen der Arbeit diskutiert und ein Ausblick in die Zukunft gegeben.

3. Material und Methode

3.1 Patientenkollektiv

Das Kollektiv bestand aus insgesamt 111 Patienten mit einem gesicherten Non-Hodgkin-Lymphom vom Typ des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms mit einem Extranodalbefall des Hodens. Von diesen 111 Fällen konnten 103 Fälle zur Überlebens- und Rezidiv-Analyse ausgewertet werden. Zu den verbliebenen acht Fällen lagen nur unvollständige Daten vor, die trotz ausführlicher telefonischer Recherche nicht ermittelt werden konnten. Die Daten der 111 Fälle wurden zum Erstellen einer deskriptiven Statistik genutzt. Der erste Patient wurde am 03.04.2001 erfasst. Die letzte berücksichtigte Nachuntersuchung erfolgte am 28.07.2016.

Die Patientendaten wurden aus fünf Studien der Deutschen Studiengruppe für hochmaligne Non- Hodgkin-Lymphome (DSHNHL) erhoben:

- In der CHOP-R-ESC-Studie mit insgesamt 586 Patienten erfüllten 31 Patienten die vorgegebenen Kriterien.
- In der FLYER-Studie mit insgesamt 592 Patienten erfüllten elf die Kriterien.
- In der RICOVER-60-Studie mit insgesamt 1222 Patienten erfüllten 36 die Kriterien.
- In der laufenden OPTIMAL>60-Studie erfüllten 23 Patienten die Kriterien.
- In der UNFOLDER-Studie mit insgesamt 700 Patienten erfüllten zehn die Kriterien.

Für alle Patienten wurden Daten anhand von Standardbögen mit folgenden anamnestischen Merkmalen erhoben: Alter, B-Symptomatik, LDH- Erhöhung, Hodeninfiltration (rechts, links, beidseitig), Befallsmuster (Hoden, Hoden+ Lymphknotenbefall), aaIPI (0-3), Ann Arbor Stadien (I-IV), Systemtherapie, Radiotherapie, ZNS- Prophylaxe, Rezidiv (kontralateraler Hoden, Lymphknoten, Knochen, anderes Organ) und Tod. Das mediane Alter betrug zum Diagnosezeitpunkt 67 Jahre (Range: 34- 80). Alle Patienten erhielten Orchiektomie des betroffenen Hoden.

Bei 55 Patienten war ausschließlich der Hoden befallen. Bei den anderen 55 Patienten lagen zusätzlich ein Lymphknotenbefall oder ein weiterer extranodaler Befall vor.

Der aaIPI wurde bei allen bestimmt. 98 Patienten konnten der Niedrig-Risiko-Gruppe mit null bis einen Punkt zugeordnet werden. Elf Patienten hatten ein intermediär-niedriges Risiko mit zwei Punkten. Der Gruppe intermediär-hohes Risiko mit drei Punkten wurde nur ein Patient zugeordnet. Es gab keinen Patienten mit hohem Risiko (vier Punkten).

Material und Methode

Die Ann-Arbor Stadien sind in allen Kategorien vertreten. 52 Probanden zählten zu Stadium I, 26 zu Stadium II, 13 zu Stadium III und 19 zu Stadium IV. 40 der Patienten erhielten eine Radiotherapie des kontralateralen Hoden.

Ein Rezidiv trat bei 18 Probanden auf. Bei drei Patienten war der kontralaterale Hoden betroffen, bei vier Patient lag ein ZNS Rezidiv vor, bei sechs Patienten waren die Lymphknoten betroffen, bei fünf Patienten lag der Befall einer anderen extranodalen Region vor. Von einem Patienten konnte die Rezidiv-Region nicht ermittelt werden (vgl. Tabelle1).

Merkmale	N	%	Unbekannt
Medianes Alter (in Jahren)	67(34-80)		
B-Symptome +/-	11/99	10/90	1
LDH +/-	35/75	31,8/68,2	1
Ort (Hoden)			25
rechts	47	42,3	
links	32	28,9	
beidseitig	7	6,3	
Extranodaler Befall			1
Hoden (E)	55	50	
Hoden + Lymphknoten (NE)	55	50	
Lymphknoten (N)	0		
aaIPI			
niedriges Risiko 0-1	98	89,1	
Intermediär niedriges Risiko 2	11	10	
Intermediär hohes Risiko 3	1	9	
Hohes Risiko 4	0	0	

Material und Methode

Ann Arbor Stadien			0
I	52	47,3	
II	26	23,6	
III	13	11,8	
IV	19	17,3	
Therapie			
CHOP/R-CHOP + / R-CHLIP +	36/66/9	91,9/8,1	
Hodenentfernung +/-	111/0	100/0	
Prophylaktische Bestrahlung +/-	40/71	64/36	
Intercranielle Chemotherapie +/-	91/20	82/18	
Rezidiv +/-	19/92	17,2/82,8	1
kontralateraler Hoden	4		
Lymphknoten	6		
ZNS	4		
Andere Organe	4		
Tod +/-	16/95	26,1/73,9	

Tabelle 1: Deskriptive Statistik gesamtes Kollektiv (Legende siehe Kapitel 8)

Material und Methode

3.2 Studien

3.2.1. FLYER-Studie

Die FLYER-Studie rekrutierte Patienten von 2007-2016. Alle Patienten gehörten dem Ann-Arbor Stadium I oder II an, hatten einen aaIPI von 1 und ein Alter bei Diagnosezeitpunkt von 18-60 Jahre. Sie schließt sich an die Ergebnisse der MinT- Studie an, dort betrug die Heilungsrate junger Patienten mit einem aaIPI von 0 und ohne Bulkbefall fast 100 %. Dies deutete auf eine Übertherapierung hin. Die FLYER-Studie untersuchte, ob eine Reduzierung der Chemotherapie mit R-CHOP-21 von sechs auf vier Zyklen plus zwei Gaben Rituximab, die gleiche Heilungsrate ermöglicht (M. Pfreundschuh mit Unterstützung von M. Kloss 2006, Pfreundschuh 2016).

3.2.2. UNFOLDER-Studie

Innerhalb der UNFOLDER-Studie wurde der erste Patient 2007 eingeschlossen und der letzte Patient 2015. Alle Patienten dieser Studie haben die Merkmale Ann-Arbor Stadium I, II, III oder IV, einen aaIPI = 1 oder eine aaIP = 0 mit Bulkbefall und ein Alter von 18-60 Jahren zum Diagnosezeitpunkt.

Das Ziel der Studie war, das ereignisfreie Überleben von jungen Patienten in der MinT-Studie zu verbessern. Es wurde überprüft, ob eine Verkürzung der Immunchemotherapie von drei Wochen (R-CHOP-21) auf zwei Wochen (R-CHOP-14) zu einer Verbesserung der Ergebnisse führte. Zudem überprüfte die Studie die Wirkung einer Strahlentherapie bei Bulk- und extralymphatischem Befall.

Eine Zwischenanalyse (07/12) zeigte ein hoch signifikantes, besseres ereignisfreies Überleben der Patienten, die eine Radiotherapie von Bulk- und extra-lymphatischen Herden erhielten. Aufgrund dieser Zwischenanalyse wurden die beiden Arme ohne Radiotherapie geschlossen (M. Pfreundschuh mit Unterstützung von M. Ziepert 2014, Pfreundschuh 2016).

3.2.3. OPTIMAL>60-Studie

Mit der OPTIMAL>60-Studie wurde 2012 begonnen, die Patientenrekrutierung dauert noch an. Alle Patienten dieser Studie mit ungünstiger Prognose, die zum Diagnosezeitpunkt zwischen 61 und 80 Jahre alt waren, gehören der prognostischen Gruppe IPI > 1 an mit oder ohne Bulk. Die Studie behandelte mehrere Fragen.

Es wurde überprüft, ob bei fehlendem Nachweis von vitalem Lymphgewebe nach sechs Zyklen Chemotherapie auf eine Radiotherapie verzichtet werden kann.

Außerdem wurde die Chemotherapie in einem zweiten Arm der Studie verändert, in dem Vincristin (CHOP-Arm) durch liposomales Vincristin (CHLIP-Arm) ersetzt wurde. Dadurch sollten mögliche Nebenwirkungen gemindert werden und durch die Verdoppelung der Gesamtdosis von liposomalem Vincristin (CHLIP-Arm) die Ergebnisse verbessert werden. Weiterhin erhielten die Patienten zwölf statt acht Gramm Rituximab über einen Zeitraum

Material und Methode

von 240 Tagen plus eine Vitamin-D-Substitution (Pfreundschuh et al 2011, Pfreundschuh et al. 2016).

3.2.4. *RICOVER-60-Studie*

Die Studie schloss eine Patientenpopulation von 2007 bis 2011 ein, die zum Diagnosezeitpunkt über 60 Jahre alt waren, ein R-CHOP-Schema erhielten, sich in den Stadien I-IV nach Ann Arbor befanden und unabhängig vom Risikofaktor nach dem International Prognostic Index (IPI) waren. Es wurde die Frage behandelt, ob die damalige DSHNHL-Standardtherapie durch eine Erhöhung von sechs Zyklen CHOP-14 auf acht Zyklen CHOP-14 und/oder die Kombination mit acht zweiwöchigen Einheiten von Rituximab der Therapieerfolg verbessert werden konnte.

Die Studie zeigte eine signifikante Verbesserung im OS bei 6*R-CHOP plus zwei R gegenüber 6*R-CHOP-14. Bei der Gruppe 6*R-CHOP-14 fiel das Ergebnis nicht signifikant aus. Dies lag an einigen Therapieabbrüchen nach dem sechsten Zyklus bei dieser Gruppe (M. Pfreundschuh 2001 , Pfreundschuh, Schubert et al. 2008).

3.2.5. *CHOP-R-ESC-Studie*

Die Studie rekrutierte von 2005 - 2011 und schloss Patienten mit aggressivem Non-Hodgkin-Lymphom ein, die zum Diagnosezeitpunkt im Alter zwischen 18 und 60 Jahren waren. Zudem lag bei allen ein aaIPI von 2 bis 3 und eine prätherapeutisch, erhöhte LDH vor. Alle Studienteilnehmer erhielten ein acht Zyklen CHOP-14-Schema.

In der Studie wurde der Frage nachgegangen, ob eine Steigerung der Dosis der Medikamente (Cyclophosphamid, Etoposid, Adriamycin) mit Notwendigkeit einer Transplantation von peripheren Blutstammzellen (PBSC) zu einer Verbesserung der Therapieergebnisse führte. Hierzu wurde ein Vergleich zwischen den Gruppen R-CHOP-14 (konventionelle Chemotherapie mit Rituximab) vs. R-Mega-CHOP (Hoch-Dosis Chemotherapie mit Rituximab) gezogen (Schmitz, Kloess et al. 2006, Pfreundschuh 2009).

Material und Methode

3.3. Radiotherapie

Insgesamt bekamen 40 Patienten eine prophylaktische Bestrahlung mit abweichenden Schemata und Einschluss von Risikogebieten. Die Radiatio der Patienten bezog sich auf den kontralateralen Hoden und zog sich im Normalfall über einen Zeitraum von vier Wochen.

- 22 Patienten erhielt eine Gesamtdosis von 30,6 Gy mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy.
- Zehn Patienten erhielten eine Gesamtdosis von 36 Gy mit einer Einzeldosis von 2 oder 1,8 Gy.
- Drei Patienten erhielten eine Gesamtdosis von 25,5 Gy mit einer Einzeldosis von 1,5 Gy.
- Drei Patienten bekamen eine Gesamtdosis von 30 Gy bei einer Einzeldosis von 2 Gy bis 3 Gy.
- Ein Patient erhielt eine Gesamtdosis von 40 Gy bei einer Einzeldosis von 2 Gy.
- Ein Patient erhielt eine Gesamtdosis von 32,4 Gy bei einer Einzeldosis von 1,8 Gy.

Bestrahlt wurde mit Elektronen von 9-12 MeV oder mit Photonen von 6 MV plus Bolus. Die verschiedenen Dosen und Fraktionierungen ergeben sich aus der Individualität der Patienten und ihren befallenen Lymphknotenregionen und Risikoregionen, die in die Bestrahlung mit eingeschlossen wurden. Das Zielvolumen schloss das gesamte Skrotum ein, zudem individuell befallene und angrenzende Lymphknotenregionen. Acht Patienten erhielten eine Bestrahlung gefährdeter oder betroffener Lymphknotenregionen.

Die Radiotherapie folgte der Chemotherapie mit einem Zeitabstand von ca. 3 bis 4 Wochen.

3.4. Systemtherapie

Bei dem CHOP-Schema handelt es sich um die Standard-Polychemotherapie, die bei diffus großzelligen B-Zell-Lymphomen angewandt wird. Sie beinhaltet vier Zytostatika (Schmits, Glass et al. 2001, Pfreundschuh, Trümper, Klöss, Loeffler et al 2001).

- Cyclophosphamid (750 mg/m² i.v.)
- Hydroxydaunorubicin = Doxorubicin (50 mg/m² i.v.)
- Oncovin (früherer Handelsname von Vincristin) (1,4 mg/m², maximal 2 mg i.v.)
- Predniso(lo)n (100 mg p.o.)

Diese Chemotherapeutika erhielten alle Patienten bis auf 8,1 % der Patienten, bei denen Vincristin durch liposomales Vincristin ersetzt wurde.

Alle Wirkstoffe wurden an Tag 1 bis 5 jedes Zyklus gegeben, mit Ausnahme von Prednison. Welches ausschließlich an Tag eins gegeben wurde (Pfreundschuh, Trümper, Klöss, Loeffler et al 2001).

Das Kollektiv umfasst sieben verschiedene Schemata dieser Polychemotherapie, die sich in den Zykluszahlen (vier, sechs, acht) und einem 14-tägigen oder 21-tägigen Abstand unterscheiden (vgl. Tabelle 2). Gruppe 1 bis 5 erhielt zusätzlich den monoklonalen CD20-Antikörper Rituximab.

Systemtherapie	Schema	N	%	bestrahlt	nicht bestrahlt
1	6*R-CHOP 14	43	38,7	16	27
2	6*R-CHOP 21	12	10,8	5	7
3	4x R-CHOP 21	11	9	7	4
4	4*R-CHLIP 14	4	3,6	0	4
5	6*R-CHLIP 14	5	4,5	2	3
6	6*CHOP 14	15	13,5	3	12
7	8*CHOP 14	21	18,9	7	14

Tabelle 2: Übersicht Systemtherapie-Schemata (Legende siehe Kapitel 8)

Material und Methode

3.5. Zusätzliche Behandlungen

3.5.1. ZNS-Prophylaxe

Die Patienten der UNFOLDER-Studie erhielten keine ZNS-Prophylaxe (M. Pfreundschuh mit Unterstützung von M. Ziepert 2014). Die Patienten der RICOVER-Studie empfangen eine intrathekale Prophylaxe in Form von Methotrexat. Sie erhielten an den Tagen eins und fünf eines CHOP-Zyklus 15 mg Methotrexat i.th. . Drei Stunden später folgte eine Folsäure-Tablette (Leucovorin 15mg). Folsäure wurde weiter bis zu 45 Stunden nach der Methotrexat-Gabe gegeben (alle 6 Stunden*8) (M. Pfreundschuh 2001).

Des weiteren empfiehlt die DSHNHL seit den Ergebnissen der RICOVER-Studie zusätzlich zur intrathekalen Prophylaxe bei Patienten mit Rituximab-Behandlung, die ein hohes Risiko für einen ZNS-Befall zeigten, eine zweimalige zusätzliche Gabe von hoch-dosierten Methotrexat i.v. (3 g/m² bei jungen, 1,5 g/m² bei älteren Patienten). Die erste Gabe erfolgt am ersten Tag der Rituximab-Gabe und die zweite Gabe nach der letzten CHOP-Applikation (Boehme, Schmitz et al. 2009).

Die Patienten der CHOP-R-ESC, der FLYER- und der OPTIMAL>60-Studie erhielten diese zusätzliche Prophylaxe (M. Pfreundschuh mit Unterstützung von M. Klss 2006, Pfreundschuh 2009, Pfreundschuh 2011).

3.5.2 Vitamin-D-Substitution

Ein niedriger 25-OH-Vitamin-D-Spiegel hemmt die Aktivität der natürlichen Killerzellen und die antikörpervermittelte Toxizität, den wichtigsten Wirkmechanismus von Rituximab (Bittenbring, Neumann et al. 2014).

Daher erhielten alle Patienten nach einem entsprechenden Amendement in der OPTIMAL>60-Studie eine Vitamin-D-Substitution mit einem Zielspiegel von 65 ng/ml , da eine retrospektive Analyse der RICOVER-Studie ergab, dass Patienten mit niedrigem Vitamin-D-Spiegel plus einer Rituximab-Behandlung eine schlechtere Prognose haben (Pfreundschuh., Trümper, Klöss, Loeffler et al 2001).

3.5.3. Begleitende Medikation

Bei älteren Patienten und Patienten mit sehr hoher Tumorlast wird von der DSHNHL eine Vorphasentherapie mit Prednison 100 mg p. o. über vier bis acht Tage vor dem ersten R-CHOP-Zyklus empfohlen. Als Infektionsprophylaxe empfehlen sie Aciclovir und Cotrimoxazol bis vier Wochen nach der letzten Chemotherapie und Ciprofloxacin für die Dauer der Neutropenie (Leukozyten <1000/mm³ bzw. Neutrophile <500/mm³) (Pfreundschuh 2016).

Material und Methode

3.6. Verlaufskontrolle

Nach Ende der Therapie wurden alle Patienten regelmäßig einer Folge (in der Regel alle drei Monate) von Nachuntersuchungen unterzogen, die in den Kliniken und Praxen der Primärtherapie durchgeführt wurden.

3.7. Statistische Auswertung

Für die Dateneingabe wurde das Programm „Windows Excel 2016“ der Firma Microsoft verwendet. Die Statistik wurde in SPSS der Softwarefirma IBM mit der Version 23 erstellt.

Zur statistischen Auswertung wurden folgende Tests eingesetzt:

- Mit einer explorativen Datenanalyse wurde eine deskriptive Statistik erstellt.
- Das Kaplan-Meier-Verfahren wurde zur Berechnung der Überlebenskurven und des progressionsfreien Überlebens angewendet.
- Zum Vergleich der Überlebenskurven wurde eine Cox-Regression durchgeführt, in der Hazard Ratio mit einem 95 % Konfidenzintervall und einem p-Wert berechnet wurden.
- Zum Erstellen einer Completing Risk Analyse wurde das Programm R Core Team (2016)/ Paket cmprsk verwendet (Ross Ihaka 2016).

4. Ergebnisse

4.1 Overall survival (OS)

Die maximale Nachbeobachtungszeit des Kollektivs betrug 10 Jahre (144 Monate, 103 Patienten mit Verlaufsdaten, acht Patienten ohne Verlaufsdaten). Die Mediane Überlebenszeit wurde mit 7,92 Jahren (95 Monaten) (vgl. Tabelle 4) für das gesamte Kollektiv ermittelt. Das OS für das Kollektiv betrug nach einem Jahr 91,2 %, nach zwei Jahren 83,7 %, nach drei Jahren 78,2 % und nach fünf Jahren 70,9 % (vgl. Abbildung 1/ Tabelle 6).

Das OS definiert den Zeitraum vom Diagnosezeitpunkt bis zum Tod eines Patienten oder den Zeitraum vom Diagnosezeitpunkt bis zur letzten stattgefundenen Nachuntersuchung eines Patienten.

In dieser Analyse werden alle Patienten mit Verlaufsdaten berücksichtigt (zensierte/nicht zensierte Patienten). Es wird die Zeit bis zum eventuell eintretenden Ereignis beobachtet. Die Zensierung eines Patienten ergibt sich dadurch, dass bei diesen Patienten kein Ereignis eintrat. Diese Patienten ohne Ereignis schieden aus einem anderen Grund aus dem Beobachtungszeitraum aus wie z.B. Ende der Nachbeobachtungszeit oder Austritt aus der Studie (Zwiener, Blettner et al. 2011).

Ergebnisse

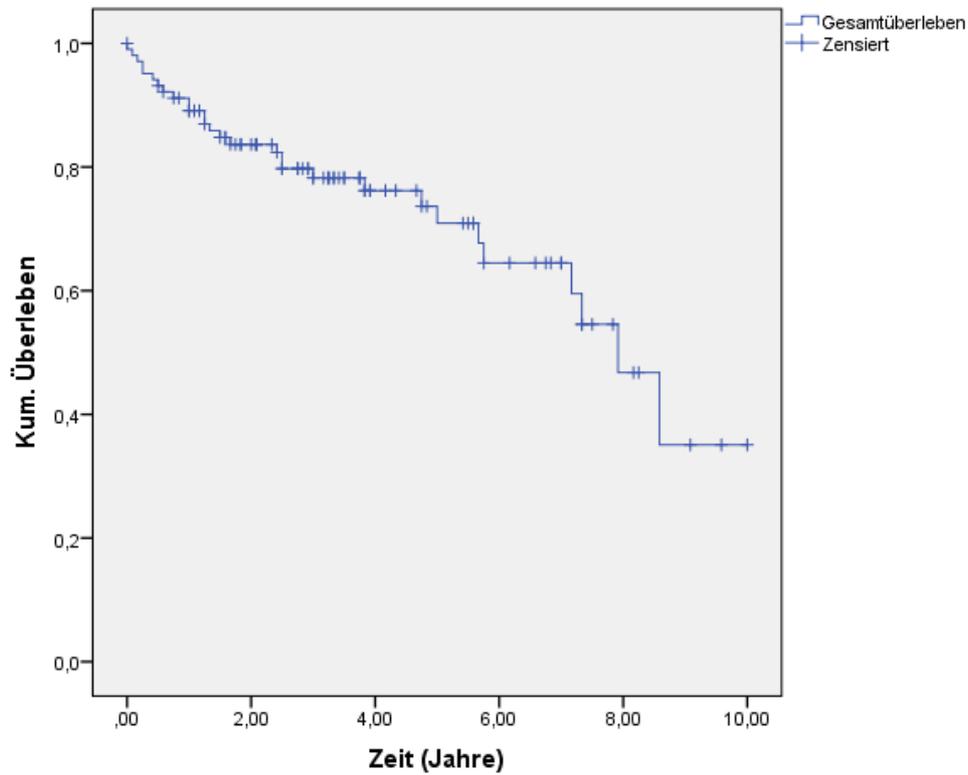


Abbildung 1: OS des gesamten Kollektivs (zensierte/unzensierte Patienten)

Die folgenden Ergebnisse wurden ohne und mit Adjustierung erhoben. Adjustiert wurden verschiedene Merkmale, die mögliche Störfaktoren seien und somit die Ergebnisse verzerren könnten. Es wurde untersucht, in wie weit die adjustierten Merkmal das Ergebnis beeinflussen, da die Merkmale Alter, Stadium sich in den einzelnen Gruppen jeweils signifikant unterschieden. Diese signifikanten Unterschiede wurden für quantitative Merkmale durch den Mann-Whitney U- Test und für qualitative Merkmale durch den Chi-Quadrat-Test festgestellt (vgl. Tabelle 3). Diese Tests untersuchen ein nicht normal verteiltes Merkmal zwischen zwei Gruppen.

Ergebnisse

Vergleichs-Gruppe	Adjustiertes Merkmal (p-Wert)
Systemtherapie 1/2 vs. Systemtherapie 3/4	Alter (0,017) a
Stadium 1-2 vs. Stadium 3-4	Alter (0,034) a
Radiotherapie + vs. Radiotherapie -	Stadium (0,013) b
aaIPI 1 vs. aaIPI 0	Stadium (< 0,001) b

Tabelle 3: Tests zur Abhängigkeit der adjustierten Merkmale

a: Mann-Witney U-Test, b: Chi- Quadrat-Test

4.2. Systemtherapie

4.2.1. Systemtherapie (nicht adjustiert)

Das OS wurde hinsichtlich der Subkollektive „*Immunochemotherapie*“ (67 Patienten) vs. „*Chemotherapie*“ (36 Patienten) verglichen. Die mediane Überlebenszeit betrug für die „*Immunochemotherapie*“ 7,16 Jahre (86 Monate) und für die „*Chemotherapie*“ 7,92 Jahre (95 Monate) (vgl. Tabelle 4). Aufgrund des längeren Nachbeobachtungszeitraums von Gruppe sechs bis sieben fiel die mediane Überlebenszeit höher aus.

Das OS in der Gruppe „*Immunochemotherapie*“ betrug nach:

- einem Jahr 90,7 %
- zwei Jahren 88,9 %
- drei Jahren 84,1 %
- fünf Jahren 70,1 % (vgl. Abbildung 2 / Tabelle 6).

In der Gruppe „*Chemotherapie*“ betrug das OS nach:

- einem Jahr 86,1 %
- zwei Jahren 75 %
- drei Jahren 69,4 %
- fünf Jahren 63,8 % (vgl. Abbildung 2 / Tabelle 6).

Ergebnisse

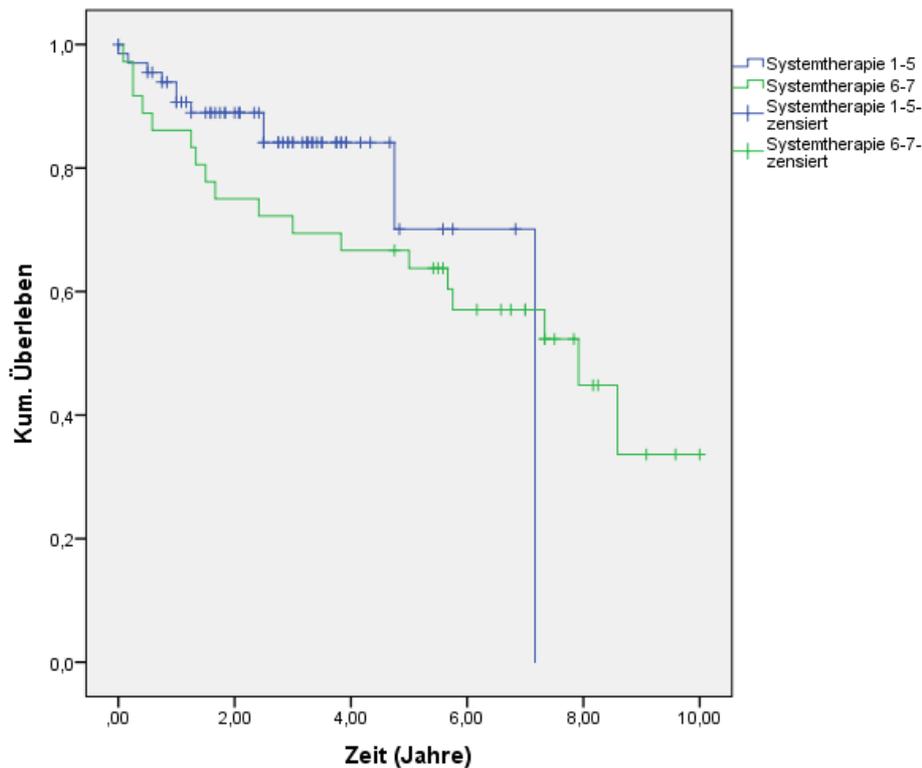


Abbildung 2: Vergleich Systemtherapien
(Polychemotherapie / Legende siehe Kapitel 8)

Die Cox-Regression lieferte kein statistisch signifikant erhöhtes Sterberisiko der Patienten mit „*Chemotherapie*“ im Vergleich zu Patienten mit Immunochemotherapie (HR: 1,609; 95 % KI: 0,701; 3,693; $p = 0,262$) (vgl. Tabelle 5). Die berechnete HR gibt das Sterberisikoverhältnis bei bisher ergebnisfreien Patienten zwischen den zwei Behandlungsgruppen an.

Der Trend zeigt, dass die Patienten mit der „*Immunochemotherapie*“ ein besseres OS haben. Drei Jahre nach Behandlungsstart liegt ihr OS 14,7 % und fünf Jahre nach Behandlungsstart 6,3 % höher als das des Subkollektivs „*Chemotherapie*“. Das R-CHOP-Schema „*Immunochemotherapie*“ zeigt somit einen besseren Behandlungserfolg als eine Therapie ohne den Antikörper Rituximab.

Ergebnisse

Kategorie	Median	Mittelwert
Gesamte Kollektiv	7,92 (95)	6,82 (81,83)
Systemtherapie 1-5	7,12 (86)	5,86 (70,63)
Systemtherapie 6-7	7,92 (95 (a))	6,25 (75,04)
Stadium 1/2	7,92 (95)	7,06 (84,9)
Stadium 3/4	7,34 (88)	5,82 (69,83)
Radiotherapie -	7,92 (95)	6,37 (76,41)
Radiotherapie +		7,3 (87,63)
aaIPI 0	8,58 (103)	7,66 (91,9)
aaIPI 1	3,83 (46)	4,445 (53,34)
aaIPI 2	5 (60)	4,9 (58,7)

Tabelle 4: Mediane Überlebenszeiten in Jahren

(Legende siehe Kapitel 8)

a: längere Nachbeobachtungszeit

	nicht adjustiert		adjustiert	
	HR [95 %- Konfidenz intervall]	p-Wert	HR [95 %- Konfidenz intervall]	p-Wert
Systemtherapie 1-5 vs. Systemtherapie 6-7(a)	1,609 [0,701; 3,693]	0,262	1,391 [0,590; 3,281]	0,451
Stadium 1-2 vs. Stadium 3-4 (a)	1,602 [0,754; 3,402]	0,220	1,451 [0,675; 3,117]	0,340
Radiotherapie + vs. Radiotherapie - (b)	0,587 [0,250; 1,381]	0,222	0,377 [0,147; 0,966]	0,042
aaIPI 0 vs. aaIPI 1 (b)	3,417 [1,456; 8,021]	0,005	1,947 [1,071; 3,538]	0,029

Tabelle 5: Ergebnisse Überlebensanalyse

a: adjustiert für Alter, b: adjustiert für Stadium,

Ergebnisse

4.2.2. Systemtherapie (adjustiert)

Das Modell für die Systemtherapie wurde anschließend für das chronologische Alter der Patienten adjustiert, um mögliche Verzerrung der univariablen Ergebnisse zu minimieren. Dies wurde vorgenommen, da das Alter der eingeschlossenen Patienten eine Range von 34 Jahre bis 80 Jahre betrug. Mit der Adjustierung kann man feststellen, ob das Alter das Ergebnis verzerrt. Es wurden die Subgruppen „*Immunochemotherapie*“ und „*Chemotherapie*“ verglichen. Es zeigt sich eine HR von 1,391 (vgl. Tabelle 5). Dies bedeutet, dass die Gruppe „*Chemotherapie*“ weiterhin ein erhöhtes Sterberisiko gegenüber den Patienten mit der „*Immunochemotherapie*“ hat. Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,451$; 95 % KI: 0,590; 3,281) (vgl. Tabelle 5).

Die Berücksichtigung des chronologischen Alters der Patienten führt zur minimalen Reduktion des Effektes. Diese lässt darauf schließen, dass das Alter nur einen sehr geringen Einfluss auf das Ergebnis nimmt.

4.3. Stadium

4.3.1. Stadium (nicht adjustiert)

Das OS wurde hinsichtlich der Subkollektive „*Stadium 1/2*“ (73 Patienten) vs. „*Stadium 3/4*“ (29 Patienten) verglichen. Die mediane Überlebenszeit betrug für die Kategorie „*Stadium 1/2*“ 7,92 (95 Monate) und für die Kategorie „*Stadium 3/4*“ 7,34 Jahre (88 Monate) (vgl. Tabelle 4).

Das OS in der Gruppe „*Stadium 1/2*“ beträgt nach:

- einem Jahr 93,1 %
- zwei Jahren 85,4 %
- drei Jahren 81,4 %
- fünf Jahren 77,8 % (vgl. Abbildung 3/Tabelle 6).

In der Subgruppe „*Stadium 3/4*“ beträgt es nach:

- einem Jahr 86,2 %
- zwei Jahren 79,3 %
- drei Jahren 70,5 %
- fünf Jahren 54,4 % (vgl. Abbildung 3/Tabelle 6).

Der Trend zeigt, dass die Patienten im „*Stadium 1/2*“ ein besseres OS haben. Drei Jahre nach Behandlungsstart liegt ihr OS bei 10,9 % und fünf Jahre nach Behandlungsstart bei 23,8 % höher als das des Subkollektivs „*Stadium 3/4*“. Eine Behandlung eines frühen Stadiums zeigt diesem Trend zufolge einen besseren Behandlungserfolg.

Ergebnisse

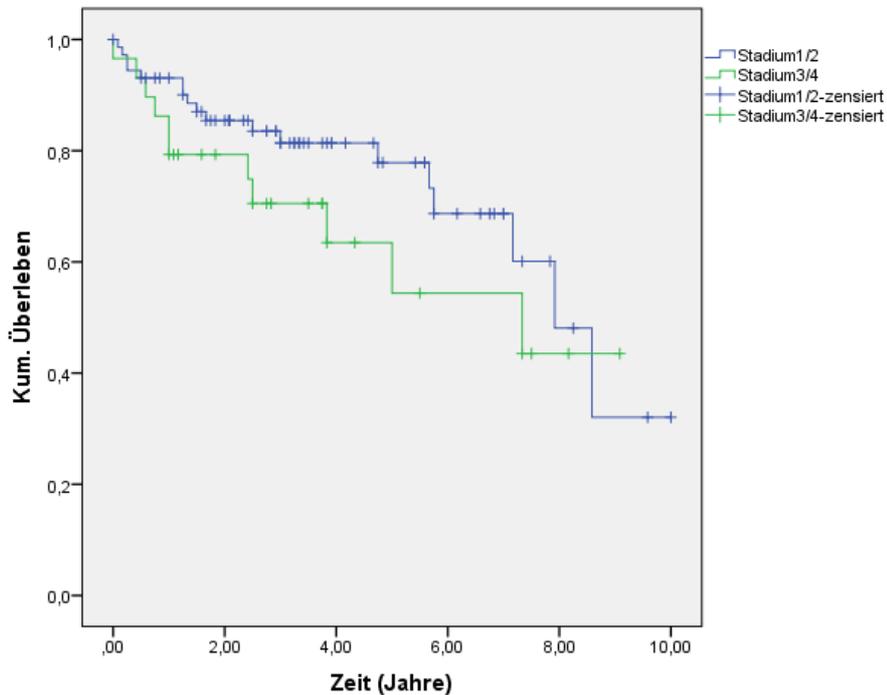


Abbildung 3: OS Vergleich im Stadium 1-4 zensierter und unzensierter Patienten

Die Cox-Regression lieferte ein statistisch nicht signifikant erhöhtes Sterberisiko der Patienten mit „*Stadium 3/4*“ im Vergleich zu Patienten mit „*Stadium 1/2*“ (HR: 1,602; 95 % KI: 0,754; 3,402; $p = 0,220$) (vgl. Tabelle 5). Die HR beschreibt den Trend, dass die Gruppe „*Stadium 1/2*“ ein besseres OS hat.

4.3.2. Stadium (adjustiert)

Nach der Adjustierung des chronologischen Alters, um eine mögliche Verzerrung der univariablen Ergebnisse im Subkollektiv „*Stadium 1/2*“ vs. „*Stadium 3/4*“ miteinander zu minimieren, ergibt sich eine HR von 1,45 (vgl. Tabelle 5). Der Effekt sinkt. Das Ergebnis bleibt statistisch nicht signifikant. Der Trend des besseren OS, der Subgruppe „*Stadium 1/2*“ gegenüber der Subgruppe „*Stadium 3/4*“ bleibt ($p = 0,340$; 95 % KL: [0,675- 3,117]) (vgl. Tabelle 5). Die Berücksichtigung des chronologischen Alters der Patienten führt zur minimalen Reduktion des Effektes. Die Alters-Variable nimmt so einen nicht bedeutenden Einfluss auf das Ergebnis.

4.4. Radiotherapie

4.4.1. Radiotherapie (nicht adjustiert)

Der Vergleich des OS der Subkollektive „Radiotherapie-“ (keine Radiotherapie) mit 66 Patienten vs. „Radiotherapie+“ (erfolgte Radiotherapie) mit 37 Patienten zeigt einen Mittelwert in der Überlebenszeit für die Patienten im Arm „Radiotherapie-“ von 7,92 Jahre (95 Monate) und für Patienten im Arm „Radiotherapie+“ von 7,3 Jahre (87,63 Monate) (vgl. Tabelle 4). Es wird auf den Mittelwert zurückgegriffen, da sich für das Subkollektiv „Radiotherapie+“ kein Median ergibt, weil das Kollektiv den Punkt 0,5 der kumulativen Überlebensrate nicht unterschreitet.

Das OS des Subkollektiv „Radiotherapie-“ beträgt nach:

- einem Jahr 87,7 %,
- zwei Jahren 79,5 %
- drei Jahren 75,5 %
- fünf Jahren 69,4 % (vgl. Abbildung 4/Tabelle 6).

Im Subkollektiv „Radiotherapie+“ beträgt es nach:

- einem Jahr 97,3 %,
- nach zwei Jahren 90,9 %,
- nach drei Jahren 82,6 %
- fünf Jahren 70,8 % (vgl. Abbildung 4/Tabelle 6).

Der Trendunterschied fällt nicht so deutlich aus wie in den Subvergleichen zuvor. Im ersten Jahr zeigen die Patienten „Radiotherapie+“ ein deutlich höheres OS mit 9,6 % gegenüber den Patienten „Radiotherapie-“. Dieser Unterschied hält an (zwei Jahre: 11,4 %, drei Jahre: 7,1 %). Er sinkt nach fünf Jahren auf einen minimalen Unterschied von 1,4 %.

Ergebnisse

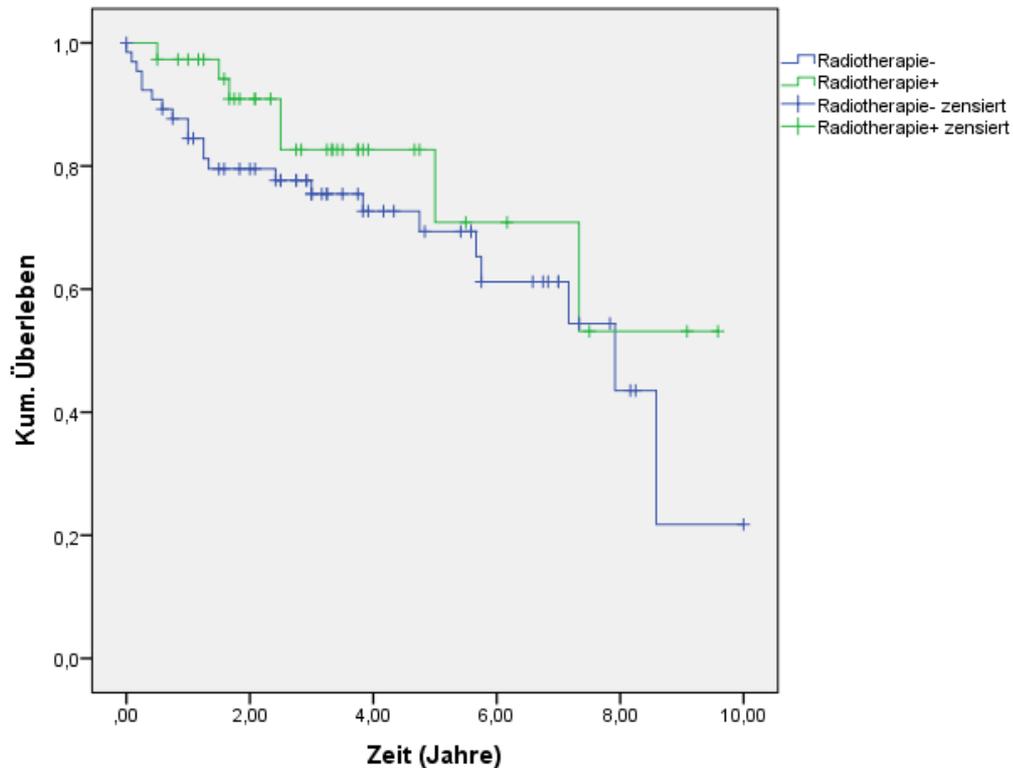


Abbildung 4: Radiotherapie Hoden

Die Cox-Regression lieferte keinen statistisch signifikanten OS-Vorteil der Patienten mit Radiotherapie gegenüber den Patienten ohne Radiotherapie (HR: 0,587; 95 % KI: 0,250; 1,381; $p = 0,222$) (vgl. Tabelle 5). Die HR zeigt, dass das OS statistisch nicht signifikant höher in der Subgruppe „Radiotherapie+“ liegt. Die HR stellt die relative Veränderung des unmittelbaren Ereignisrisikos eines bisher ereignisfreien Patienten dar.

4.4.2. Radiotherapie (adjustiert)

Das Modell für die Radiotherapie wurde anschließend für das Stadium I-IV adjustiert, um eine mögliche Verzerrung der univariablen Ergebnisse zu minimieren (Tabelle 5). Es ergibt sich eine HR von 0,377. Dies bedeutet, die Gruppe „Radiotherapie+“ hat weiterhin ein geringeres Sterberisiko gegenüber den Patienten ohne Radiotherapie. Das Ergebnis ist statistisch signifikant ($p = 0,042$; 95 % KL: [0,147-0,966]) (Tabelle 5). Unter der Berücksichtigung des Effektes des Stadiums wird das Ergebnis statistisch signifikant. Dies zeigt, die wichtige Bedeutung des Stadiums, in dem sich die Patienten befinden, die sich einer Radiotherapie unterziehen. Der Effekt ist größer, wenn man das Stadium adjustiert und

Ergebnisse

beschreibt die Radiotherapie als protektiven Faktor, da sich das Sterberisiko der Gruppe mit Radiotherapie weiterhin verringert.

4.5. aaIPI

4.5.1. aaIPI (nicht adjustiert)

Das OS wird in den Subkollektiven „aaIPI 0“ (63 Patienten) vs. „aaIPI 1“ (28 Patienten) vs. „aaIPI 2“ (zehn Patienten) verglichen. Der aaIPI von 3 wird nicht berücksichtigt, da nur ein Patient einen aaIPI von 3 hat.

Die mediane Überlebenszeit betrug in den drei Subkollektiven: „aaIPI 0“ 8,59 Jahre (103 Monate), „aaIPI 1“ 3,83 Jahre (46 Monate) „aaIPI 2“ fünf Jahre (60 Monate) (vgl. Tabelle 5). Die geringere mediane Überlebenszeit der Gruppe mit einem aaIPI von 1 gegenüber der Gruppe aaIPI 2 ergibt sich aus der geringen Kollektivgröße der Patienten mit „aaIPI = 2“. Dieses Ergebnis ist in seiner Aussagekraft kritisch zu hinterfragen (vgl. Diskussion).

Das OS in der Gruppe „aaIPI 0“ betrug nach:

- einem Jahr 93,5%
- zwei Jahren 90,1 %
- drei Jahren 86 %
- fünf Jahren 82,4 % (vgl. Abbildung 5/ Tabelle 6).

In der Gruppe „aaIPI 1“ betrug das OS nach:

- einem Jahr 85,4 %
- zwei Jahren 76,4 %
- drei Jahren 64,7 %
- fünf Jahren 48,5 % (vgl. Abbildung 5/ Tabelle 6).

Ergebnisse

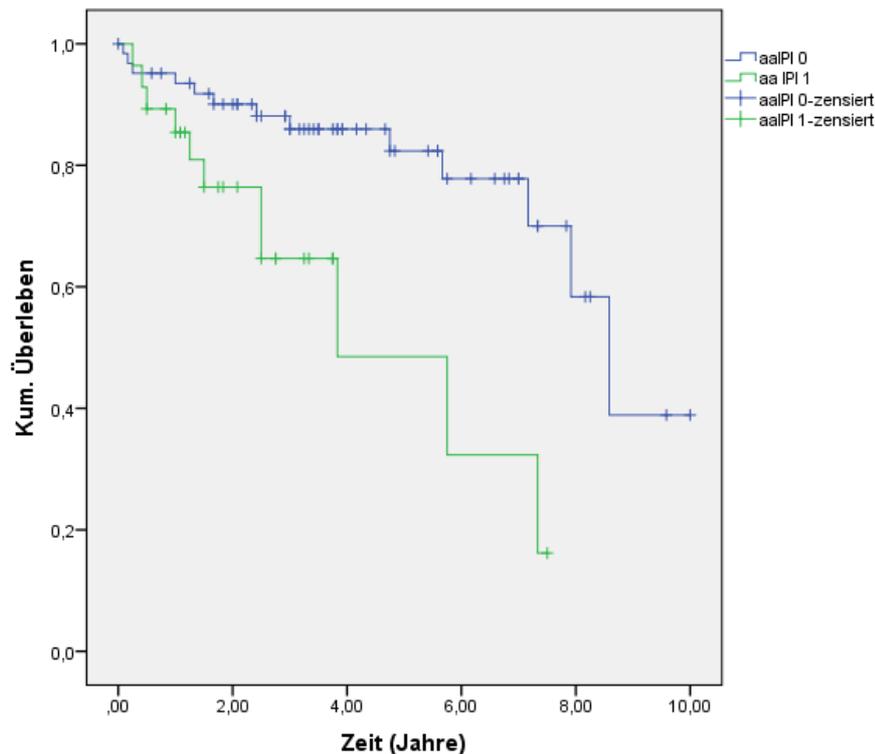


Abbildung 5: Patienten mit einem aaIPI von 0 und 1

In der Gruppe „aaIPI 2“ betrug das OS nach:

- einem Jahr 70,0 %
- zwei Jahren 60 %
- fünf Jahren 40 %.

Das Ergebnis in dieser Gruppe nach vier Jahren wird nicht berücksichtigt, da in der Gruppe zu dem Zeitpunkt von drei Jahren nur noch drei Patienten verblieben waren. Die Patienten mit einem IPI von 2 und 3 wurden auf Grund zu geringer Fallzahlen und Aussagekraft nicht dargestellt.

Es wurde der aaIPI von 1 mit dem von 0 und der aaIPI von 2 mit dem von 0 verglichen.

Die Cox-Regression zeigt ein statistisch signifikant höheres Sterberisiko der Patienten mit einem „aaIPI 1“ im Vergleich zu Patienten mit einem „aaIPI 0“ (HR: 3,417; 95 % KI: [1,456; 8,021]; $p = 0,005$) (vgl. Tabelle 5).

Die Cox-Regression zeigt kein statistisch signifikant höheres Sterberisiko der Patienten mit „aaIPI = 2“ im Vergleich zu Patienten mit „aaIPI = 0“ (HR: 3,023; 95 % KI: [1,065; 8,582]; $p = 0,038$). Der Grund hierfür kann an der geringen Patientenanzahl der Gruppe „aaIPI = 2“ liegen. Im Vergleich des OS der drei Subkollektive zeigt, dass Patienten mit einem niedrigen aaIPI ein deutlich besseres OS haben.

Ergebnisse

4.5.2. aaIPI (adjustiert)

Die Adjustierung der Variablen Stadium I-IV in den aaIPI Subkollektiven ergab eine HR von 1,947. Das Ergebnis ist statistisch signifikant ($p = 0,029$; 95 % KL: [1,071-3,538]) (vgl. Tabelle 5). Der Effekt steigt nach der Adjustierung und ist statistisch signifikant. Dies bedeutet, die Wertigkeit des aaIPI steigt und bestärkt, dass die Patienten mit einem aaIPI von null ein besseres OS als Patienten mit einem aaIPI von 1 haben.

4.6. Gesamt Überblick OS

Gruppe (Patientenanzahl)	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
Alle (103)	91,2 %	78,2 %	70,9 %
Systemtherapie 1-5 (67)	90,7 %	84,1 %	70,1 %
Systemtherapie 6-7 (36)	86,1 %	69,4 %	63,8 %
Stadium 1/2 (73)	93,1 %	81,4 %	77,8 %
Stadium 3/4 (29)	86,2 %	70,5 %	54,4 %
Radiotherapie – (66)	87,7 %	75,5 %	69,4 %
Radiotherapie + (37)	97,3 %	82,6 %	70,8 %
aaIPI 0 (63)	93,5 %	86 %	82,4 %
aaIPI 1 (28)	85,4 %	64,7 %	48,5 %
aaIPI 2 (10)	70 %	60 % (2 Jahre)	40 %

Tabelle 6: Zusammenfassung des OS nach einem, nach 3 und nach 5 Jahren in Prozent

Der Vergleich der Subkollektive mit dem gesamten Kollektiv verstärkt ihre prognostische Bedeutung. Das OS nach einem Jahr beträgt 91,2 % (vgl. Tabelle 6). Es liegt 1,9 % tiefer als das OS für die Subgruppe „Stadium 1/2“, 6,1 % tiefer als das OS für die Subgruppe „Radiotherapie+“ und 2,3 % tiefer als das OS für die Subgruppe „aaIPI 0“ (vgl. Tabelle 6). Dieser prognostische Trend zeigt sich auch nach drei und nach fünf Jahren im Vergleich zum Gesamtkollektiv.

4.7. Rezidiv(PFS)

In der Competing Risks Analyse nach dem Fine Gray Modell wurde der funktionale Zusammenhang bzw. der Effekt zwischen den patientenspezifischen Merkmalen in Form der Vergleichsgruppen (z.B. „*Immunochemotherapie*“ vs. „*Chemotherapie*“) und dem Auftreten eines Rezidives (interessierendes Ereignis) unter der Berücksichtigung des konkurrierenden Ergebnisses, dem Tod eines Patienten ohne das Auftreten eines Rezidives, untersucht (Fine and Gray 1999).

Ein konkurrierendes Ereignis (Tod) schließt das Auftreten des interessierenden Ereignisses (Rezidiv) aus oder verändert dessen Wahrscheinlichkeit. Für konkurrierende Ereignisse definiert die Literatur zwei unterschiedliche Hazard Funktionen. Neben der ursachenspezifischen Hazard Funktion (HF), die über das herkömmliche Cox Modell moduliert werden kann (Austin and Fine 2017), lässt sich zudem über das Fine und Gray Modell die Subdistribution Hazard Funktion (SHF) modellieren.

Die SHF gibt für das interessierende Ereignis (Rezidiv) die momentane Auftrittsquote des Ereignisses bei Personen, bei denen das interessierende Ereignis (Rezidiv) noch nicht aufgetreten ist, an. So berücksichtigt es nicht nur derzeit ergebnisfreie Personen, sondern auch Personen bei denen zuvor das konkurrierende Ereignis aufgetreten ist (Austin and Fine 2017).

Der Unterschied zwischen HF und SHF bezieht sich auf die Handhabung der Zensierung (Lau, Cole et al. 2009). Im Cox Modell werden Fälle mit dem konkurrierenden Ereignis zensiert, während sie im Fine-Gray Model in der Risikomenge erhalten bleiben. So wird das Problem gelöst, dass bei einer herkömmlichen Analyse über die Cox-Regression entsteht, da ein Rezidiv den Tod bedingen kann, der Tod umgekehrt jedoch das Rezidiv verbergen kann (Eulenberg 2009).

Es ergibt sich die kumulative Inzidenz, bei ihr handelt es sich um eine Maßzahl, die ausdrückt, wie viele Personen in einem definierten Zeitraum z.B. ein Rezidiv erleiden (gebund 2018).

Der Vergleich der konkurrierenden Risiken Rezidiv und Tod für das gesamte Kollektiv ergibt eine höhere kumulative Inzidenz für das Eintreten eines Rezidivs als für das Eintreten des Todes (vgl. Abbildung 6).

Ergebnisse

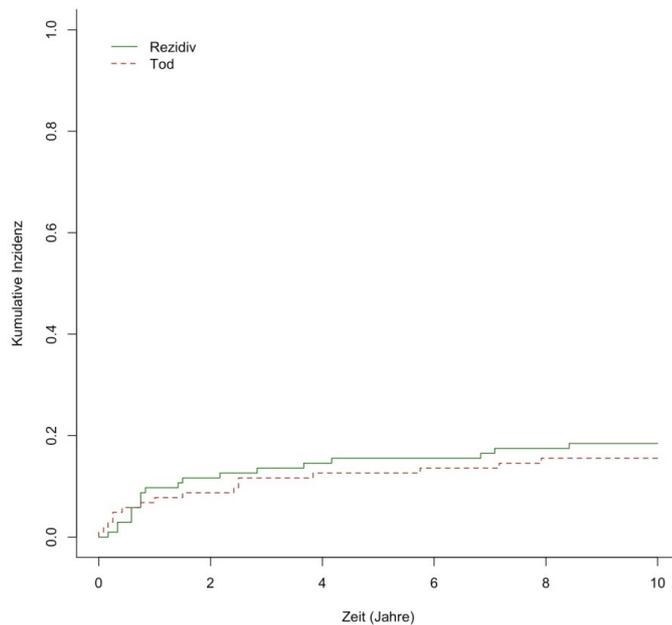


Abbildung 6: Vergleich Rezidiv vs. Tod

4.7.1. Systemtherapie

Im Vergleich der Subgruppe „*Chemotherapie*“ mit der Subgruppe „*Immunochemotherapie*“ ergab sich eine Subdistributionale Hazard Ratio (SHR) von 2,15 bei einem 95 % KI: [0,82-5,62]. Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,12$) (vgl. Tabelle 7).

Es lässt sich beschreiben, dass unter der Berücksichtigung des konkurrierenden Ereignisses Tod die Chemotherapie die Auftretensquote eines Rezidivs im Vergleich zur „*Immunochemotherapie*“ erhöht (vgl. Abbildung 7). Rituximab senkt somit das Risiko eines Rezidivs. Der Graph der Immunochemotherapie endet wegen einer kürzeren Nachbeobachtungszeit früher (vgl. Abbildung 7).

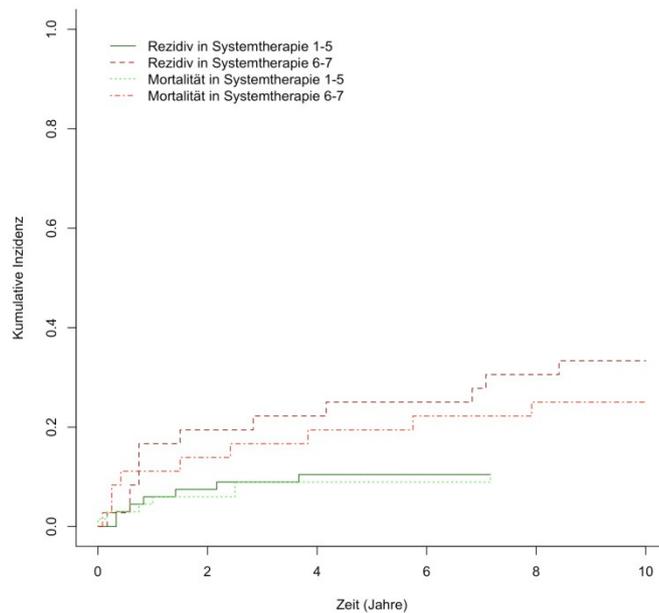
Insgesamt liegt die Rezidivrate in beiden Gruppen über der Mortalität. Da diese Analyse nur das erst auftretende Ereignis berücksichtigt, kann es jedoch sein, dass Patienten anschließend an ihrem Rezidiv versterben.

Ergebnisse

Subkollektiv	SHR [95 % KL:]	p-Wert
Systemtherapie 6-7 vs. Systemtherapie 1-5	2,15 [0,82;5,62]	0,12
Stadium 3-4 vs. Stadium 1-2	1,57 [0,64;3,86]	0,33
Radiotherapie + vs. Radiotherapie -	1,25 [0,49;3,16]	0,64
aaIPI 1 vs. aaIPI 0 aaIPI 2 vs. aaIPI 0	1,62 [0,58;4,48] 5,93 [1,93;18,19]	0,36 0,002

Tabelle 7: Statistik Überlebensanalyse

SHR: Subdistributional Hazard Ratio,
95 % KI: 95 % Konfidenzintervall



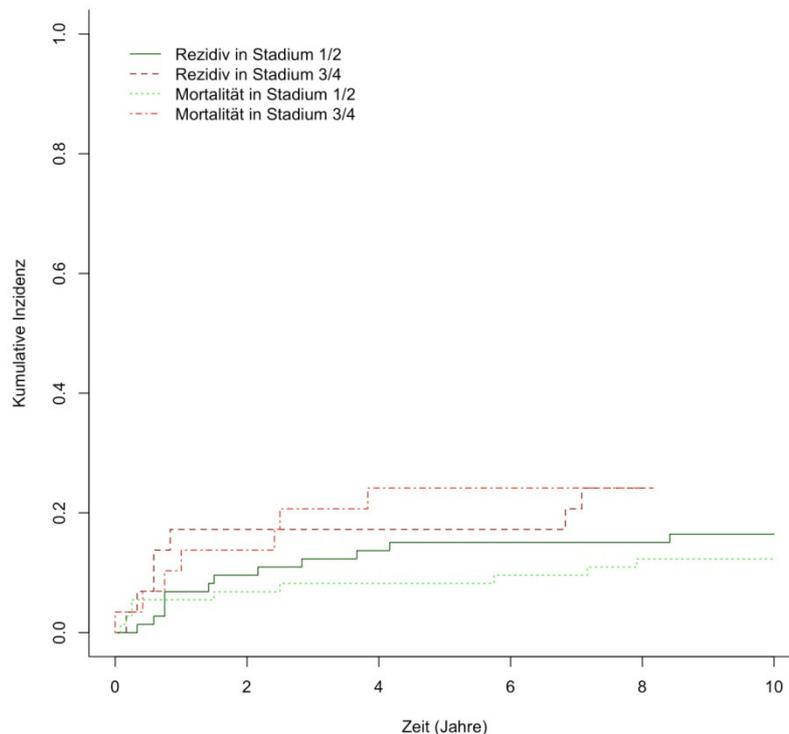
**Abbildung 7: Vergleich Rezidiv vs. Mortalität
(bei Systemtherapie 6-7 vs. Systemtherapie 1-5)**

4.7.2. Stadium

In der Analyse des Subkollektives „Stadium 3/4“ vs. „Stadium 1/2“ ergab sich eine SHR von 1,57 bei 95 % KL: [0,64-3,86]. Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,33$) (vgl. Tabelle 7).

Ergebnisse

Es lässt sich beschreiben, dass unter der Berücksichtigung des konkurrierenden Ereignisses Tod, die Auftrettsquote eines Rezidivs im „Stadium 3/4“ höher ist als im „Stadium 1/2“. Die alleinige Analyse der Subgruppe „Stadium 1/2“ zeigt eine höhere Inzidenz für das Eintreten des Rezidivs als für das der Mortalität. In der Gruppe „Stadium 3/4“ ist in den ersten zwei Jahren nach Therapieende die Inzidenz des Rezidivs höher als die der Mortalität (vgl. Abbildung 8). Nach ca. zwei Jahren steigt die Inzidenz der Mortalität über die des Rezidivs. Zum Ende der des Beobachtungszeitraumes pendeln sich die Inzidenzen auf dem gleichen Niveau ein (vgl. Abbildung 8).



**Abbildung 8: Vergleich Rezidiv vs. Mortalität
(bei Stadium 1/2 vs Stadium 3/4)**

4.7.3. Radiotherapie

In der Analyse des Subkollektives „Radiotherapie+“ vs. „Radiotherapie-“ ergab sich eine SHR von 1,25 bei 95 % KL: [0,49-3,16]. Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,64$) (vgl. Tabelle 7).

Ergebnisse

Unter der Berücksichtigung des konkurrierenden Ereignisses Tod die Inzidenz eines Rezidivs erhöht durch die Radiotherapie erhöht (vgl. Tabelle 7).

In der Subgruppe „Radiotherapie +“ liegt die Inzidenz eines Rezidivs deutlich über der Inzidenz der Mortalität. Auch wenn die Inzidenz des Rezidivs in dieser Gruppe am höchsten ist, ist die Mortalität bestrahlter Patient im Vergleich zu nicht bestrahlten Patienten deutlich geringer (vgl. Abbildung 9). Die Inzidenz der Mortalität in der Gruppe nicht bestrahlter Patienten liegt am höchsten (vgl. Abbildung 9). Dieses Ergebnis könnte sich daraus ergeben, dass bestrahlte Patienten länger leben als ihre Vergleichsgruppe und so bis zum Tod ein längerer Zeitraum besteht, in dem sich ein Rezidiv ereignen kann.

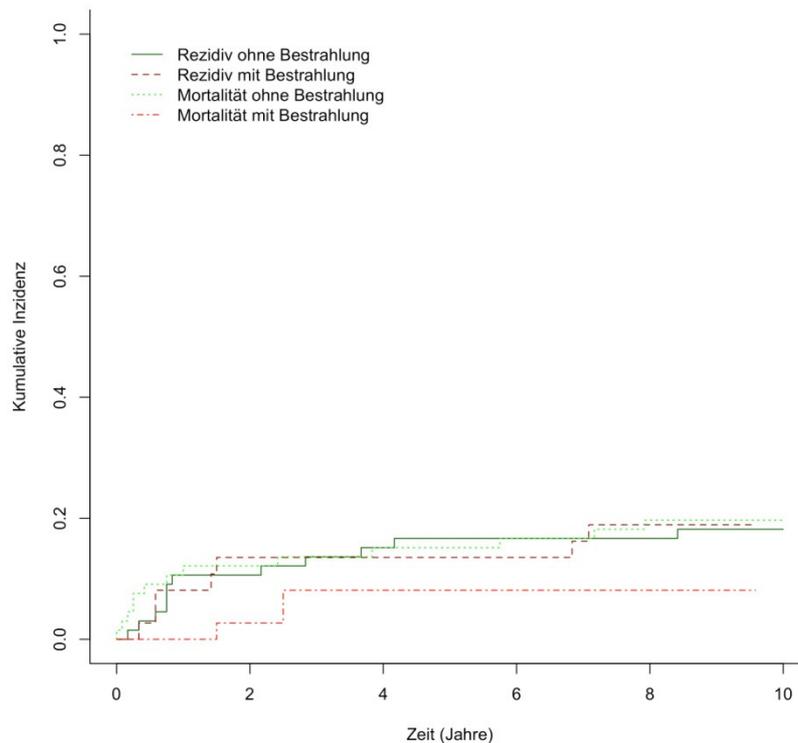


Abbildung 9: Vergleich Rezidiv vs. Tod (bei Bestrahlung)

4.7.4. aaIPI

Die Analyse des Subkollektivs „aaIPI 0“ vs. „aaIPI 1“ ergab eine SHR von 1,62 bei einem 95 % KI: [0,58; 4,48]. Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,36$) (vgl. Tabelle 7).

Unter der Berücksichtigung des konkurrierenden Ereignisses Tod ist in der Gruppe „aaIPI 1“ die Auftrettsquote eines Rezidiv höher ist als in der Gruppe „aaIPI 0“. In beiden

Ergebnisse

Subgruppen liegt die Rezidivinzidenz höher als die der Mortalität. In dem Subkollektiv „*aaIPI 0*“ ist das Risiko der Mortalität am geringsten (vgl. Abbildung 10).

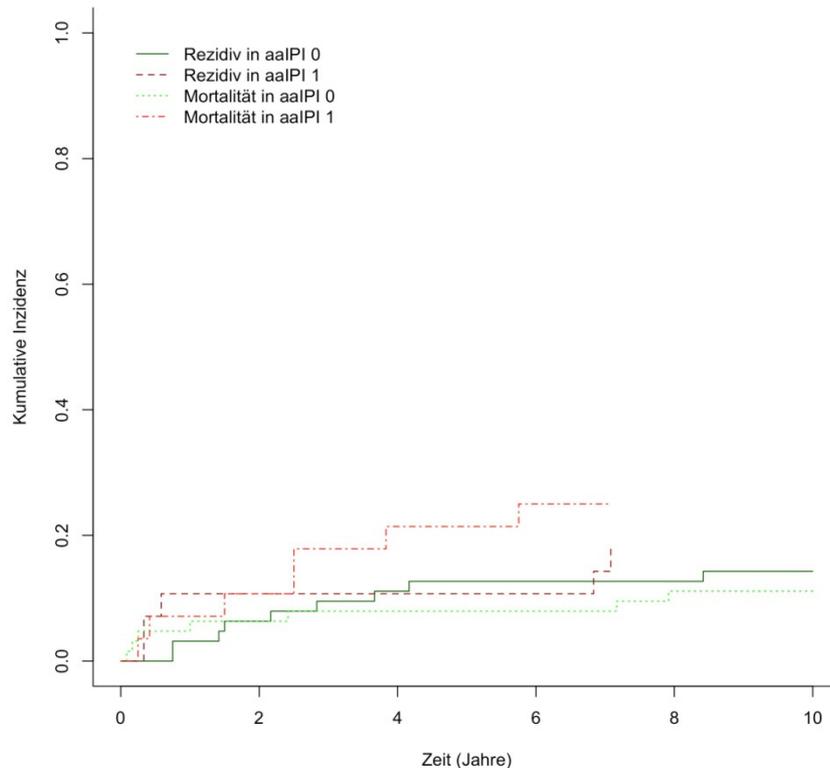


Abbildung 10: Vergleich Rezidiv vs. Tod (bei aaIPI 0 vs. aaIPI 1)

Der Vergleich der Subgruppe „*aaIPI 2*“ vs. „*aaIPI 0*“ ergab eine SHR von 5,93 95 % KL: [1,93; 18,19]. Das Ergebnis ist statistisch signifikant ($p = 0.002$) (vgl. Tabelle 7).

Unter der Berücksichtigung des konkurrierenden Ereignisses Tod ist in der Subgruppe „*aaIPI 2*“ die Inzidenz eines Rezidivs höher ist als mit einem „*aaIPI 0*“.

Dieses Ergebnis ist aufgrund des breiten Konfidenzintervalls, das sich durch die geringe Patientenanzahl in der Gruppe „*aaIPI 2*“ ergibt, kritisch in seiner Aussagekraft und Richtigkeit zu hinterfragen (vgl. Tabelle 7).

4.8. ZNS-Rezidiv-Analyse

In dem gesamten Kollektiv von 111 Patienten traten vier ZNS-Rezidive auf. Von diesen befanden sich drei im Hirnparenchym und eins im Intraspinalraum. Alle vier Patienten verstarben noch während der Follow-up-Zeit. Drei von ihnen erhielten eine Prophylaxe in Form von Methotrexat und ein Patient erhielt zusätzlich Rituximab. Anmerken lässt sich, dass die drei Patienten mit ZNS-Prophylaxe aus der RICOVER-Studie stammen, d.h. sie

Ergebnisse

erhielten keine MTX-Hochdosis-Prophylaxe, sondern eine rein intrathekale Prophylaxe. Dies untermauert die schlechten Ergebnisse der RICOVER-Studie bezüglich der dort angewandten ZNS-Prophylaxe (Boehme, Schmitz et al. 2009). Über ein möglich besseres Ergebnis mit einer einheitlichen Rituximab-Behandlung lässt sich nur spekulieren.

4.9. Ort-Rezidiv-Analyse

Analysiert man alle Rezidive, ihren Ort und ihre Therapie lässt sich kein regelmäßiges Muster, das von Bedeutung wäre erkennen.

Ergebnisse

Patienten-ID	Name	Geburtsdatum	Therapie/Gesamtdosis	Rezidivzeitpunkt	Ort des Rezidivs	Follow up / Tod
CHOP6/8-27	E.W.	12.07.1936	CHOP / 36 Gy	15.08.2001	Kontralateraler Hoden	25.02.2010
CHOP6/8-396	S.G.	15.11.1931	CHOP / 36 Gy	24.08.2009	Unbekannt	08.04.2010
CHOP6/8-540	M.W.	26.08.1928	CHOP	15.03.2007	Wade	24.08.2009
FLYER-285	S.V.	04.08.1953	R-CHOP	18.04.2013	Schulter/M. infraspinatus	06.02.2014
FLYER-485	S.J.	26.09.1959	R-CHOP / 30,6 Gy	01.12.2015	Lunge / Pleura	28.07.2016
OPTIMAL-193	DE-313-001	16.10.1946	R-CHOP	15.12.2014	Kontralateraler Hoden	21.09.2015
CHOP6/8-30	H.C.	27.01.1934	CHOP / 36 Gy	27.08.2002	ZNS	†31.10.2002
CHOP6/8-456	H.W.	20.12.1926	CHOP	15.07.2003	Lymphknoten	†24.01.2004
CHOP6/8-155	I.H.	29.01.1928	CHOP	21.09.2004	ZNS	†25.11.2004
CHOP6/8-1188	F.D.	07.10.1938	CHOP	19.02.2005	Lymphknoten	†23.06.2005
CHOP-R-ESC-7	S.R.	04.04.1942	R-CHOP	15.08.2005	Kontralateraler Hoden	†30.04.2006
CHOP6/8-1241	H.N.	14.07.1927	CHOP	15.12.2005	andere	†02.06.2006
CHOP6/8-192	V.R.	01.10.1931	CHOP / 36 Gy	30.07.2002	Lymphknoten	†29.12.2006
CHOP6/8-558	P.E.	03.09.1929	CHOP	04.12.2003	Lymphknoten	†13.10.2005
UNFOLDE R-200	G.W.	20.08.1948	R-CHOP / 25,5 Gy	15.05.2009	ZNS, Augenmuskel	†27.07.2009
CHOP6/8-888	B.H.	03.08.1928	CHOP / 36 Gy	22.02.2011	Rachenring, Lymphknoten, ZNS	†02.06.2011
CHOP6/8-449	W.A.	12.06.1929	CHOP	07.04.2010	ZNS	†05.06.2011
CHOP-R-ESC-96	F.H.	25.05.1943	R-CHOP	26.07.2010	Kontralateraler Hoden	†19.07.2011
CHOP-R-ESC-512	J.K.	06.10.1948	R-CHOP	23.09.2011	Lymphknoten	†11.06.2012

Tabelle 8: Rezidivmanifestationsort

† Todesdatum

4.10. Fallbeispiele

An zwei exemplarischen Patienten mit Hodenbefall eines DLBCL soll der Krankheits- und Therapieverlauf detailliert beschrieben werden.

4.10.1. Patient 1 E.W. *12.07.1936

Bei Herrn E. handelt es sich um einen zum Diagnosezeitpunkt 64-jährigen Patienten in gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index = 90%) mit einem DLBCL des linken Hoden. Der Patient zeigte einen aaPI von 2, ein Ann-Arbor-Stadium von 4, eine erhöhte LDH, einen extranodalen Befall und eine B-Symptomatik. Er erhielt eine Orchiektomie des befallenen Hoden und wurde am 14.09.2000 in die RICOVER-Studie eingeschlossen. Anschließend erhielt er eine Polychemotherapie in Form eines 8*CHOP14- Schemas + G-CSF (Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor: stimuliert die Bildung von Granulozyten im Knochenmark) (Zeynalova, Ziepert et al. 2013) über den Zeitraum vom 21.09.2000 bis zum 28.12.2000 in Kombination mit einer ZNS-Prophylaxe mit 15mg Methotrexat intrathekal an Tag eins und Tag 15 des Chemotherapie-Zyklus im ersten und zweiten CHOP-Zyklus. An die Chemotherapie schloss sich eine Radiatio der paraortalen Region links inguinal und beider Nebennieren über den Zeitraum vom 21.02.2001-12.03.2001 mit einer gesamten Dosis von 36,0 Gray und einer Einzeldosis von 1,8 Gray in Form von 20 Fraktionen an.

Am 15.08.2001 fiel ein Rezidiv am rechten Hoden auf. Es erfolgte eine Orchiektomie rechts. Ein zweites Rezidiv trat am 11.01.2002 acht cm unterhalb des linken Nierenpols auf. Der Patient erhielt daraufhin eine kurative Chemotherapie mit einem DEXA-BEAM-Schema (Dexamethason, BCNU, Melphalan, Etoposid, Ara-C, Rituximab) und eine am 17.04.02 eingeleitete Stammzelltransplantation mit $5,1 \cdot 10^6 / \text{kg KG CD 34} + \text{SZ}$. Unter dieser Behandlung traten eine toxische Neutropenie und eine granulozytäre Sepsis auf. Die letzte dokumentierte und unauffällige Nachuntersuchung nahm er am 25.02.2010 wahr.

4.10.2. Patient 2 G.W. * 20.10.1948

Der zum Diagnosezeitpunkt des DLBCL des linken Hoden 60-jährige Patient G.W. befand sich in einem guten Allgemeinzustand. Er wurde am 29.09.2008 in die UNFOLDER-Studie aufgenommen. Das Lymphom wies ein Ann-Arbor-Stadium von 1 auf mit einem extranodalen Befall, einer erhöhten LDH und einem aaPI von 1. Der Patient wurde einer Immunpolychemotherapie mit einem 6*R-CHOP21-Schema über den Zeitraum vom 02.10.2008 bis 15.01.2009 unterzogen. Im Anschluss folgte eine Radiotherapie des rechten Hoden mit einer Einzeldosis von 1,5 Gray und einer gesamten Dosis von 25,5 Gray, aufgeteilt in 17 Fraktionen vom 24.02.2009 bis zum 20.03.2009. Der Patient erhielt keine ZNS-Prophylaxe.

Bei einer Nachuntersuchung am 15.05.2009 wurden zwei Rezidive festgestellt, ein intraspinales im ZNS gelegen und eins im Augenmuskel der linken Orbita. Der Patient

Ergebnisse

erhielt keine weitere Therapie. Er verstarb am 27.07.2009 nach einer letzten
Nachuntersuchung am 10.06.2009.

5. Diskussion

5.1. Ergebnisse

In den letzten Jahren bewehrte sich ein multimodales Therapiekonzept in der Therapie von primären Lymphomen des Hodens. Ein Konzept, das sich aus einer Hodenentfernung, einer Anthrazyklin-basierten Chemotherapie mit Rituximab, einer intrathekalen/intravenösen ZNS-Prophylaxe und einer prophylaktischen Bestrahlung des kontralateralen Hodens plus möglicher Risikogebiete zusammensetzt (Ahmad, Idris et al. 2012). Studien im Zeitraum von 1968-1998 verzeichnen eine schlechte Prognose, ein hohes Rückfallrisiko und zeigen eine Tendenz zum Befall des kontralateralen Hodens (Zucca, Conconi et al. 2003, Lokesh, Sathyanarayanan et al. 2014). Ergebnisse neuer Studien kommen zu besseren Ergebnissen (Ahmad, Idris et al. 2012).

Betrachtet man die Ergebnisse dieser Arbeit, beträgt das OS des gesamten Kollektivs 91,2 % nach einem Jahr und 70,9 % nach fünf Jahren (vgl. Abbildung 1/Tabelle 6). Der Median der Überlebenszeit liegt bei 7,92 Jahren (vgl. Tabelle 4). Die Inzidenz, ein Rezidiv zu erleiden, liegt für das gesamte Kollektiv über der Inzidenz des Todes (vgl. Tabelle 7/Abbildung 6).

Zieht man den Vergleich zu der retrospektiven internationalen Befragung von 372 Patienten mit primären Hoden Lymphom von Zucca aus dem Jahr 2003 fallen seine Ergebnisse schlechter aus. Die mediane Gesamtüberlebenszeit seiner Patienten betrug 4,8 Jahre. Die meisten seiner Patienten stellten sich mit einer lokalisierten Erkrankung (Stadium I bis II) vor, und ihr Alter bei der Diagnose betrug 66 Jahre (Bereich, 19 bis 91 Jahre). 255 (68%) seiner Patienten erhielten eine Chemotherapie auf Anthrazyklinbasis, eine prophylaktische intrathekale Chemotherapie wurde bei 68 Patienten (18%) verabreicht; 133 seiner Patienten (36%) erhielten eine prophylaktische Bestrahlung des Hodensacks. Seine Überlebenskurven zeigten keinen eindeutigen Hinweis auf eine wesentliche Verbesserung durch einen höheren Anteil geheilter Patienten. Er kam zu dem Schluss, dass Hoden-DLBCL durch ein besonders hohes Risiko eines extranodalen Rezidivs gekennzeichnet sein (Zucca, Conconi et al. 2003). Lokesh kommt in einer retrospektiven Analyse aus dem Jahr 2014 auf eine mediane Überlebenszeit von drei Jahren bei einer Patientenpopulation von neun Fällen aus dem Jahr 2007 bis 2011 trotz multimodaler Behandlung (Lokesh, Sathyanarayanan et al. 2014).

Ahmad beschreibt in seinem Report aus dem Jahr 2012, dass das OS von 56,3 % auf 86,6 % bei Patienten die nach dem Jahr 2000 behandelt wurden. Als Grund sieht er den Trend zum multimodalen Therapiekonzept. Die Patienten wurden zunehmend mit einem R-CHOP-Schema, Radiotherapie und ZNS-Prophylaxe behandelt (Ahmad, Idris et al. 2012, Mazloom, A., et al. 2010). Diese Prognoseverbesserung untermauert die Ergebnisse dieser Arbeit. Da die Patienten mit einer R-CHOP-Therapie eine deutlich bessere Prognose zeigen (vgl. Kapitel 4.2/5.1.1). In der Radiotherapie ist der Überlebensvorteil geringer ausgeprägt (vgl. Kapitel 4.4/5.1.4).

Eine weitere retrospektive Untersuchung von Ichikawa aus dem Jahr 2014 von zwölf PTL Patienten weist auf eine verbesserte Prognose hin und vergleicht ein multimodales

Diskussion

Therapiekonzept (Strategie A) mit anderen Strategien (Strategie B). Strategie B fasste Patienten zusammen, die nur einzelne Komponenten des multimodalen Konzeptes wie z.B. eine Orchiektomie erhielten (vgl. S.59/Kapitel 5.1.4). Er verzeichnet bei den Patienten, die mit Strategie A behandelt wurden ein Vierjahres - Überleben von 85,7 % im Gegensatz zu den Patienten mit Strategie B von 20 % (Ichikawa, K. et al. 2014).

5.1.1 Rituximab

Das CHOP-Schema galt lange als alleinige Hauptsäule für die Therapie der PTL. Seit der Einführung von Rituximab wurde der CD20 Antikörper in die Richtlinien zur Standardtherapie des diffus-großzelligen B-Zell-Lymphoms integriert (Pfreundschuh 2016). Vor der Rituximab-Ära hatten PTL weitgehend eine schlechte Prognose. Das Internationale Tumorinstitut von Mailand berichtet von einer Studie mit 29 geeigneten PTL-Patienten, deren Diagnosezeitpunkt zwischen den Jahren 1973- 1993 lag (Tondini, Ferreri et al. 1999). Die Patienten erhielten alle eine Doxorubicin-basierte Chemotherapie. Die Ergebnisse der Studie waren schlecht und verbesserungswürdig. In einer mittleren Beobachtungszeit von 48 Monaten ereigneten sich 14 Rezidive, bevorzugt im ZNS, 22 der Patienten erlitten einen Krankheitsprogress und verstarben (Tondini, Ferreri et al. 1999).

Eine weitere Studie mit 43 Patienten präsentiert das M. D: Anderson Cancer Center. Der Diagnosezeitpunkt der Probanden befand sich vor der Einführung von Rituximab in den Jahren 1969 - 1999. Alle Patienten erhielten eine Chemotherapie nach dem CHOP-Schema. 34 Patienten der Patienten erreichten eine komplette Remission. 19 dieser Patienten erlitten ein Rezidiv bevorzugt im ZNS oder kontralateralen Hoden. Bei fünf Patienten scheiterte die Therapie. Nach zehn Jahren beschreibt die Studie ein PFS von 20 % und ein OS von 33 % (Visco, Medeiros et al. 2001).

Diese zwei Analysen lehnen an die Ergebnisse dieser Arbeit an. Das OS in der Gruppe mit Rituximab plus CHOP betrug nach einem Jahr 90,7 %, nach zwei Jahren 88,9 %, nach drei Jahren 84,1 % und nach fünf Jahren 70,1 % (vgl. Abbildung 2 / Tabelle 6). In der Gruppe ohne Rituximab betrug das OS nach einem Jahr 86,1 %, nach zwei Jahren 75 %, nach drei Jahren 69,4 % und nach fünf Jahren 63,8 % (vgl. Abbildung 2 / Tabelle 6). Patienten ohne Rituximab, nur mit CHOP-Schema haben auf Grund dieser Ergebnisse eine schlechtere Prognose.

Zu berücksichtigen gilt jedoch, dass das CHOP-Schema anderen erforschten Wirkstoffkombinationen wie z. B. das CHOP-like, auch MACOP-B (Methotrexat, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Bleomycin und Prednison) genannt, oder dem VCAP-Schema (Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid und Prednison) überlegen ist und sich über die Jahre vor der Rituximab-Einführung zur Standardtherapie für PTL-Patienten mit DLBCL etablierte (Vitolo, Ferreri et al. 2008). Hierzu kann diese Arbeit keine Aussage treffen, da nur ein R-CHOP oder CHOP- Schema untersucht wurde.

Dies änderte eine Studie aus dem Jahr 2002 der Goelams Study Group nicht, in der PTL-Patienten ein VCAP- und VCEP-BLEO-Schema erhielten. Die Studie kam zu einem

Diskussion

mittleren OS von 65 % und einem DFS von 70 % nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 73,5 Monaten (6,125 Jahre) (Linassier, Desablens et al. 2002). Die fünf-Jahres-Überlebenschance lag im Jahr 1970 ohne Doxorubicin bei 15 % (Ahmad, Idris et al. 2012).

Die beste Einschätzung der Chancen von PTL-Patienten ohne eine Rituximab-Therapie liefert die erste Studie der IELSG zu PTL-Patienten mit 373 Patienten. Bei dieser Studie lag das fünf-Jahres-PFS und OS bei jeweils 48 % (Zucca, Conconi et al. 2003). In der vorliegenden Arbeit fiel das OS nach fünf Jahren mit geringeren Fallzahlen von 36 Patienten mit 63,8 % besser aus (vgl. Abbildung 2 / Tabelle 6). Der Vergleich zu Patienten mit einem Schema, das vom Standard-CHOP-Schema abwich wurde in dieser Arbeit nicht untersucht.

Nach der Einführung von Rituximab berichten viele Studien über bessere Ergebnisse bei PTL Patienten, die diese Ergebnisse (vgl. Kapitel 5.1.1) unterstützen. In einer mexikanischen Studie mit 38 Probanden, die Patienten mit einem Diagnosezeitpunkt vom Jahr 2000 - 2005 einschließt und das Dosis-dichtere R-CHOP14- Schema untersucht, erzielte ein fünf-Jahres-PFS von 70 % und ein OS von 66 % (Aviles, Nambo et al. 2009). Eine weitere Studie unter der Führung von Aviles aus dem Jahr 2004 ohne Rituximab lieferte verbesserungswürdige Ergebnisse im Gegensatz zu den Ergebnissen mit Rituximab mit einem OS von 30 % und einer EFS von 32 % nach fünf Jahren. Die Patienten dieser Studie erhielten ein mit sechs Zyklen VECP-BLEO-Schema (Aviles, Neri et al. 2004).

Die Ergebnisse der finalen Phase II Studie der IELSG 10 beschreiben eine fünf-Jahres-PFS von 74 % und ein OS von 85 %. Alle 53 Patienten der Studie mit PTL erhielten Rituximab (Vitolo, Chiappella et al. 2011). Weitere positive Ergebnisse zu Rituximab liefert eine Studie des M.D. Anderson Cancer Center. Sie schließt 75 Patienten mit Diagnosezeitpunkten zwischen 1964 bis 2008 ein. In der Studie werden OS und PFS mit Rituximab (Diagnosezeitpunkt nach 2000) und OS und PFS ohne Rituximab (Diagnosezeitpunkt vor 2000) ermittelt. In der Rituximab Subgruppe kommt die Studie zu besseren Ergebnissen mit einem fünf-Jahres-OS von 86,6 % und einem PFS von 59,3 % in Vergleich zu der Gruppe ohne Rituximab mit einem OS von 56,3 % und einem PFS von 51,7 % (Mazloom, Fowler et al. 2010).

Eine vorangegangene Studie der IELSG in Kooperation mit dem MDACC beschreibt ähnliche annähernd gute Ergebnisse mit einem fünf-Jahres-PFS von 78 % und einem OS von 66 % ohne die Verwendung von Rituximab mit einem multimodalen Therapiekonzept aus CHOP + intrathekalem Methotrexat und einer lokalen Radiotherapie (Sarris AH, Vitolo U, Zucca E, et al.2006).

Eine zweite große retrospektive Auswertung, die einen langfristigen Zeitraum und ein größeres Patientenkollektiv vertritt als die erste IELSG- Studie (Zucca, Conconi et al. 2003), ist die in den USA durchgeführte retrospektive Auswertung der Surveillance, Epidemiologie and End Results (SEER) mit 769 Patienten zwischen den Diagnosezeitpunkten 1980 bis 2005 (Gundrum, Mathiason et al. 2009). Die Auswertung fasst Ergebnisse der Studien, die die Therapie vor dem Hinzufügen von Rituximab und nach der Einführung des Antikörpers, untersuchten. Als zeitlichen Schnittpunkt gilt das Jahr 2000. Die Studie zeigte keine

Diskussion

signifikante Verbesserung der Ergebnisse des Rituximab-Subkollektivs. Die Überlebensraten der Patienten dieser Studie mit Diagnosezeitpunkt zwischen 2001 und 2005 lagen bei drei, fünf, zehn und 15 Jahren bei 71,5 %, 62,4%, 50,4 % und 43,0 %. Die Studie fand heraus, dass sich OS und DSS nach dem Jahr 2000 für nodale Non-Hodgkin-Lymphome verbesserte, jedoch war dies bei den PTL-Patienten nicht der Fall (Gundrum, Mathiason et al. 2009). Auch diese Studie gibt den Anlass das Subkollektiv der PTL-Patienten weiter zu erforschen. Betrachtet man diese Studien im Ganzen, wird deutlich, dass sich die Ergebnisse PTL Patienten über die Jahre verbesserten und somit Rituximab zu diesem Erfolg beiträgt. In der Sammlung der Analyse der Patienten mit PTL der DSHNHL-Studien zeigte das Subkollektiv, das einer R-CHOP-Behandlung unterzogen wurde, eine bessere Prognose als das Subkollektiv, das ein CHOP-Schema ohne zusätzlichen Antikörper erhielt. Nach einem Jahr lag das OS der Patienten mit R-CHOP-Schema bei 90,7 % und nach fünf Jahren bei 70,1 % (vgl. Abbildung 2 / Tabelle 6). Bei den Patienten mit CHOP-Schema betrug das OS nach einem Jahr 86,1 % und nach fünf Jahren 63,8 % (vgl. Abbildung 2 / Tabelle 6). Den gleichen Trend spiegelt die Rezidiv-Analyse in diesem Subkollektiv wieder. Bei den Patienten mit CHOP- Schema lag die Inzidenz, ein Rezidiv zu erleiden, höher (vgl. Abbildung 7 / Tabelle 7) (vgl. Kapitel 5.1.1). Die Ergebnisse dieser Arbeit, wenn auch nicht statistisch signifikant, unterstützen den Gebrauch von Rituximab. Zudem folgen sie dem Trend der Literatur, dass die Rezidivwahrscheinlichkeit über der der Mortalität steht.

Autor	N (med. Alter, med. follow-up)	Ann-Arbor Stadium	Therapie	Ergebnis
(Tondini, Ferreri et al. 1999)	29 (61, 82 Monate)	I 7 II 9 IV 13	S alle, RT: 12 4-6*CHOP: 13 (11) 6*CVP/ABP: 1 (2) MACOP-B: 2 (1)	I/II: TTF 44 M. OS 41 M. IV: TTF 9 M. OS 16 M.
(Visco, Medeiros et al. 2001)	43 (61, 49 Monate)	I 22 II 7 II 1 IV 13	S: alle CHOP: 15 CHOP + B: 17 ATT: 4 OPEN: 2 hyper-CVAD: 2 CMED: 1 CVP: 1 IDSHAP: 1 RT: 20, 9 MTX: 17	PFS-10 j.: 20 % OS-10j.: 33 %
(Linassier, Desablens et al. 2002)	16 (62, 73,5 M)	I-II: 16	S + CT + IT: 2 S + CT+ regionale RT + IT: 5 S + CT + regionale RT + it + Brain RT: 9 CT: VCAP, VECP-Bleo	65 % (OS 73,5 M) 70 % (DFS 73,5 M)

Diskussion

(Zucca, Conconi et al. 2003)	373 (66, 7,6 J)	I-II: 294 III-IV: 79	S allein: 36 CT (aggressives Regime): 255, non-antra based CT: 24 CNS (IT: 68, HD-MTX: 29) RT (cRT: 133, IFRT: 92) S + abtra based CT + cRT + IT: 34	I: OS-5j 58 %, PFS. 54 % II: OS-5j 46% PFS: 48 %
(Aviles, Neri et al. 2004)	34 (64,7 J, 74 M)	I-II: 34	S + CT (VECP-Bleo*6) + HD-MTX*4 + RT I; CRT: 21, II; cRT + IFRT: 13	OS-5 j 30 % EFS-5 j 32 %
(Aviles, Nambo et al. 2009)	38(51,8 J, 64,8 M)	I-II: 38	S + CT (R-CEOP*6) + HD-MTX*4 + RT	OS-5j 66 % EFS-5 j 70 %
(Vitolo, Chiappella et al. 2011)	53 (64 J, 65 M)	I-II: 53	S + RT + CT + IT: 52 CT (R-CHOP*6-8), (cRT: 38, cRT + IFRT:9)	OS-5 j 85 % PFS-5 j 70 %
(Gundrum, Mathiason et al. 2009)	769 (68J)	I: 435 II: 103 III: 31 IV: 148	S + RT + (CT?): 276 S allein: 448 RT allein: 12 Kein S + RT: 16 Unbekannt: 17	m OS: 4,6J DSS-3j: 71,5 % DSS-5j: 62,4 % DSS-15j: 43 % m OS (1986-1990): 2,4J m OS (1996-2000): 5J
(Cao, Ji et al. 2011)	32 (57 J, 48,9 M)	I-II: 30 III-IV: 2	S allein: 5, S + CT: 13, S + CT + IT: 5, S + RT + CT: 7, S + RT + CT + IT:2 CT (> 4 Zyklen CHOP-like: 21, ≤ 4: 6), RTX: 6	OS-j: 72,9 % PFS-5 j:57,4 % OS-10j: 63,8 % PFS-10j: 47,8 %
(Kim, Yoon et al. 2014)	14 (57 J, 39 M)	I: 9 II: 1 IV:4	S: 13 R-CHOP: 12 CHOP: 2 RT: 12	m PFS: 3,8 j OS-3nj: 89 % PFS-3nj: 81 %
(Lokesh, Sathyanarayanan et al. 2014)	9 (58 J, M)	I: 6 II: 3	S: alle 6*CHOP: 2 1-2*CHOP: 2 6/3*CHOP: 3 6*COP: 1	m OS (5P): 36 M

Diskussion

(Ichikawa, Noguchi et al. 2014)	12 (67 J, 48 M)	I: 11 II: 1	S: 12 A = 6-8*R-CHOP-like + cRT + IT: 7 B = gemischte Strategien: 5	A: OS- 4 j: 85,7 % PFS-4 j: 85,7 % B: OS - j: 50 % PFS-4 j: 20 %
(Tokiya, Yoden et al. 2017)	15 (66 J, 67 M)	I: 5 II: 1 III: 1 IV: 8	S: 14 R-CHOP: 13 RT: 13 IT: 13	OS (I-II) 5 j: 100 % PFS (I-II) 5 j: 80 % OS (III-IV) 5 j: 72 % PFS (III-IV) 5 j: 50 %
Eigene Arbeit	111 (67J, 120 M)	I: 52 II: 26 III: 13 IV: 19	S: alle CHOP: 36 R-CHOP: 66 R-CHLIP: 9 RT: 40 ZNS-P.: 91	m OS: 7,92 J OS (CHOP) 5 j: 63,8% OS (R-CHOP) 5 j: 70,1% OS (I-II) 5 j: 77,8% OS (III-IV) 5 j: 54,4% OS (RT-) 5 j: 69,4% OS (RT+) 5 j: 70,8% OS (aaIPI 0) 5 j: 82,8% OS (aaIPI 1) 5 j: 48,5%

Tabelle 9: Übersicht Studien/Literatur zu PTL-Patienten (Legende siehe Kapitel 6/ Abkürzungsverzeichnis)

5.1.2. ZNS-Rezidiv

Das ZNS stellt einen der zentralen Rezidivorte der PTL-Patienten dar (Vitolo, U., et al. 2008).

Um ZNS-Rezidiven vorzubeugen, erhalten PTL-Patienten eine Prophylaxe mit Methotrexat (Ichikawa, Noguchi et al. 2014) (Pfreundschuh et al. 2016). Weitere Studien lieferten den Anhalt, dass Rituximab zur effektiven Senkung der ZNS-Rezidiv-Rate beiträgt, da es die systemische Ausbreitung von Metastasen im Körper kontrollieren und verhindern kann (Kim, Yoon et al. 2014). So kann die richtige ZNS-Prophylaxe vor dem Hintergrund dieser zwei Komponenten diskutiert werden.

Eine koreanische Arbeit behandelte 2014 die Frage der Wirksamkeit dieser ZNS-Prophylaxe (Kim, Yoon et al. 2014). In der Studie wurden 14 Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom des Hodens untersucht, die alle keine Prophylaxe in Form von Methotrexat erhielten. Sie erhielten eine therapeutische Orchiektomie, anschließend R-CHOP-Schema und einer Bestrahlung des kontralateralen Hodens. Neun dieser Patienten gehörten dem Ann-Arbor-Stadium I an, einer dem Stadium II und vier dem Stadium IV. Die mittlere Nachbeobachtungszeit der Studie betrug 39 Monate. Alle Patienten erreichten eine komplette

Diskussion

Remission. Die Studie ermittelt ein drei-Jahres-PFS von 81 % und ein drei-Jahres-OS von 89 %. Bei vier der Patienten trat ein Rezidiv auf. Eins davon befand sich im ZNS. Dieses trat leptomeningeal bei einem Patienten im Stadium IV 27 Monate nach der kompletten Remission auf. Die Studie beschreibt eine ZNS-Rezidiv-Rate von 7,1 % mit Rituximab ohne ZNS-Prophylaxe (Kim, Yoon et al. 2014).

Im Vergleich lag die ZNS-Rezidiv-Rate der IELSG-10-Phase II-Studie bei sechs % mit ZNS-Prophylaxe (Vitolo, Chiappella et al. 2011). Sie unterscheidet sich kaum von den koreanischen Ergebnissen. In der IELSG-10-Studie wurde ein Vorteil durch die Prophylaxe statistisch signifikant nicht nachgewiesen. In der RICOVER-60-Studie (vgl. Kapitel 4.2.4) zeigt Rituximab statistisch signifikant, dass es die ZNS-Rezidiv-Raten von sechs % auf vier % reduziert (Boehme, Schmitz et al. 2009). So ist die koreanische Studie kritisch zu beurteilen. Zu beachten ist, dass diese Studie sich bei ihren Ergebnissen auf nur 14 Patienten stützt.

Bei den 111 Patienten dieser Arbeit traten nur vier ZNS-Rezidive auf. Alle Patienten verstarben während der Follow-up-Zeit nur einer von Ihnen erhielt zusätzlich zur intrathekale Prophylaxe Rituximab. Sie erhielten alle keine Hochdosis-MTX-ZNS-Prophylaxe. Bei den restlichen Rituximab-Patienten ereignete sich kein ZNS-Rezidiv (vgl. Kapitel 5.2.5). Diese wenigen Fälle stützen die Annahme, dass Rituximab die ZNS-Rezidivrate senkt.

Die Prophylaxe durch Methotrexat wurde schon vor der Rituximab-Einführung untersucht. In der frühen IELSG-Studie wird über eine ZNS-Rezidiv-Rate von 15 % (56 Patienten) bis zu zehn Jahren nach Diagnose berichtet. Die meisten Rezidive traten im Hirnparenchym mit 23 Fällen im Stadium I/II und elf Fällen in Stadium III/IV auf. Die geschätzte ZNS-Rezidiv-Rate liegt in der Studie bei 19 % (fünf Jahre) und 34 % (zehn Jahre). Nur 20 % der Rezidiv-Fälle erhielten eine Methotrexat-Prophylaxe. Insgesamt bekamen 18% (68 Patienten) der 373 eine MTX-ZNS-Prophylaxe.

Diese Prophylaxe war, mit einem statistisch nicht signifikanten verbesserten fünf-Jahres-PFS von 72 % im Vergleich zu 46 % assoziiert. Die Studie beschreibt dies mit einem Vergleich zweier Gruppen.

In der ersten Gruppe befanden sich 8 % (29 Patienten), von denen 16 sich im Stadium IV befanden, die als initiale Therapie eine hochdosierte Methotrexat-Prophylaxe erhielten und keine verbesserten Ergebnisse zeigten.

In der zweiten Gruppe befanden sich 34 Patienten, die das gesamte multimodale Behandlungskonzept aus Chemotherapie, ZNS-Prophylaxe und kontralateraler Hodenbestrahlung erhielten. Diese zeigten ein besseres drei-Jahres-OS von 88 %.

Demzufolge gibt auch diese Studie von Zucca ohne Rituximab, den Anlass eine ZNS-Prophylaxe zu hinterfragen.

Desweiteren bekamen 15 Patienten in der Studie einer anderen Form der ZNS-Prophylaxe, eine Schädel-Radiatio. Diese zeigte nur bei vier Patienten eine geringe Verbesserung der Prognose und wird als wenig hilfreich für das Therapiekonzept beschrieben (Zucca, Conconi et al. 2003).

Diskussion

Fest steht, dass seit den guten statistisch signifikanten Ergebnissen der RICOVER-Studie eine zusätzliche intravenöse MTX-Prophylaxe für die DSHNHL-Studien eingeführt wurde, um die intrathekale Prophylaxe zu unterstützen (Boehme, Schmitz et al. 2009) und somit auf eine prophylaktische Schädelradiatio verzichtet werden kann

Die darauf folgende IELSG-10-Phase II-Studie im Rituximab-Zeitalter mit 53 Patienten, von denen 50 Methotrexat erhielten, berichtet über drei ZNS-Rezidiv-Fälle und einer kumulativen fünf-Jahres-Rezidiv-Inzidenz von 6 %. Die Studie sieht eine verbesserte ZNS-Rezidiv-Rate durch Rituximab kritisch. Jedoch kann sie auch keinen Vorteil durch Methotrexat verzeichnen, da eine Vergleichsgruppe, die diese Prophylaxe nicht erhielt, fehlt (Vitolo, Chiappella et al. 2011).

Eine gute Zusammenfassung der ZNS-Rezidiv-Therapie liefert eine japanische Studie aus dem Jahr 2014. Sie vergleicht die Wirksamkeit der MTX-ZNS-Rezidiv-Prophylaxe mit mehreren vorherigen Studien mit ihren Ergebnissen auf die Wirksamkeit der ZNS-Prophylaxe. Der Autor führt die IELSG-10-Phase-II-Studie und drei französische Studien an (Linassier, Desablens et al. 2002, Aviles, Neri et al. 2004, Aviles, Nambo et al. 2009, Vitolo, Chiappella et al. 2011, Ichikawa, Noguchi et al. 2014). Er vergleicht zwei Therapieformen. Eine Prophylaxe besteht aus einer hochdosierten intravenösen MTX-Therapie und einer intrathekalen Chemotherapie. Die andere Prophylaxe besteht aus einer Bestrahlung des ZNS und einer intrathekalen Chemotherapie. Die höchste ZNS-Inzidenz-Rate liegt in seiner eigenen Studie mit 8,3% vor. Von seinen Patienten erhielt nur ein Patient MTX. Die anderen zwei Studien ohne Methotrexat zeigten eine ZNS-Rezidiv-Rate von 5,9 % (Vitolo, Chiappella et al. 2011) und 6,3 % (Linassier, Desablens et al. 2002). Die zwei Studien mit einer MTX-Prophylaxe haben eine ZNS-Rezidiv-Rate von null Prozent (Aviles, Neri et al. 2004, Aviles, Nambo et al. 2009).

Die bisherigen Ergebnisse zur Wirksamkeit von Rituximab als ZNS-Prophylaxe und, in wie weit Methotrexat mit der Senkung der ZNS-Rezidiv-Raten im Zusammenhang steht, bedarf noch weiterer Diskussion und künftiger Studien mit gezieltem Design und langer Nachbeobachtungszeit. Es gibt positive und negative Einschätzungen. Fest steht jedoch, dass sich die Überlebenschancen für PTL-Patienten verbesserten und anzunehmen ist, dass der Gebrauch beider Medikamente zielführend ist.

Da die Untersuchung der ZNS-Prophylaxe nicht im Focus dieser Arbeit steht, kann diese Arbeit leider nur zu dem im Vorfeld diskutierten Thema spekulative Aussagen tätigen. Retrospektiv lässt sich sagen, dass anhand der Daten keine Aussagen über den Zusammenhang von Rituximab und ZNS-Rezidiven getroffen werden kann. Von den insgesamt vier ZNS-Rezidiv-Patienten, die alle noch in der Follow-up-Zeit verstarben, erhielt keiner eine Methotrexat-Hochdosis-Prophylaxe und nur einer Rituximab. Alle erhielten eine einfache intrathekalen MTX-Prophylaxe von der sie nicht durch eine verbesserte Prognose profitierten (vgl. Kapitel 5.2.5).

Diskussion

5.1.3. Prognosefaktoren

Die zwei, in Form von Subkollektiven untersuchten Prognosefaktoren, aaIPI und Tumorstadium, nehmen Einfluss auf die Therapieergebnisse (vgl. Kapitel 5.1.2/5.1.4/5.2.2/5.2.4). Das Patientensubkollektiv mit einem „Ann-Arbor-Stadium I/II“ zeigt eine bessere Prognose als das Kollektiv mit dem „Ann-Arbor-Stadium III/IV“ (vgl. Abbildung 3/ Tabelle 6).

Die Rezidiv-Analyse zeigt einen erhöhten Trend zum Rezidiv im „Ann-Arbor-Stadium III/IV“ (vgl. Tabelle 7/Abbildung 8). Das Stadium stellt demzufolge einen wichtigen Prognoseindex dar.

Der zweite prognostische untersuchte Faktor, der „aaIPI“, zeigt im Subkollektiv „aaIPI 0“ ein besseres OS als im Subkollektiv „aaIPI 1“ (vgl. Abbildung 5/Tabelle 6). Nach der Adjustierung von den Variablen Radiotherapie und Stadium wurde das Ergebnis statistisch signifikant (vgl. Tabelle 5). Der Stellenwert des aaIPI steigt, wenn sein Ergebnis nicht mehr durch diese beiden Variablen verzerrt wird. Ihm kommt eine wichtige Rolle in der Prognose der Patienten zu. Seine mediane Überlebenszeit bestätigt diese Annahme. Sie liegt in der Subgruppe „aaIPI 0“ bei 8,58 Jahren und in der Gruppe „aaIPI 1“ bei 3,83 Jahren (vgl. Tabelle 4). Im Kollektiv mit „aaIPI 2“ beträgt die fünf-Jahresüberlebensrate 40 % (vgl. Abbildung 5/Tabelle 6). Dies ist kritisch zu diskutieren, da die Gruppe nur zehn Patienten beinhaltet. In der Rezidiv-Analyse steigt die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs mit der Höhe des aaIPI an (vgl. Tabelle 7/Abbildung 10). Als Trend der Ergebnisse ergibt sich, dass die Prognosefaktoren für den Verlauf der Krankheit, das OS und das PFS, prognostisch bedeutend sind.

In der ersten großen IELSG Studie mit 373 PTL-Patienten wird die Bedeutung dieser Risikofaktoren und Klasseneinteilung neben anderen wichtigen Prognosefaktoren untersucht. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass ein niedriger IPI, ein frühes Stadium, keine B-Symptomatik, eine normale LDH, kein Bulkbefall oder extranodaler Befall, die Behandlung mit einer Anthrazyklin-basierten Chemotherapie und eine prophylaktische skrotale Bestrahlung im Zusammenhang mit einer besseren Überlebensprognose steht. Die Patienten, die sich im Ann-Arbor-Stadium I befanden, eine normale LDH und einen Performance Staus ≤ 1 , hatten ein signifikant besseres OS mit 81 % und ein PFS mit 68 % nach fünf Jahren. Die Therapie mit einer Anthrazyklin-basierten Chemotherapie verbesserte das Ergebnis bei allen Patienten dieser Studie (fünf-Jahres-PFS, 35 % vs. 55 %, fünf-Jahres-OS, 39 % vs. 52 %). In den Stadien I und II war dieser Vorteil statistisch signifikant (Zucca, Conconi et al. 2003).

Vergleicht man diese Ergebnisse mit denen vorliegenden Ergebnissen, beträgt das OS in der Gruppe „Stadium 1/2“ nach fünf Jahren 77,8 % und in der Subgruppe „Stadium 3/4“ nach fünf Jahren 54,4 % (vgl. Abbildung 3/Tabelle 6). Das OS im „Stadium 1/2“ liegt deutlich höher. Es folgt dem Trend der IELSG Studie. Die Ergebnisse zeigen kein statistisch signifikantes Ergebnis. Ein Grund hierfür ist das kleine Patientenkollektiv.

Diskussion

Zieht man die Analyse des aaIPI der vorliegenden Patienten hinzu, betrug das OS in der Gruppe „aaIPI 0“ nach fünf Jahren 82,4 %, in der Gruppe „aaIPI 1“ nach fünf Jahren 48,5 % und in der Gruppe „aaIPI 2“ 40% (vgl. Abbildung 5/ Tabelle 6). Die Ergebnisse zeigen in die gleiche Richtung.

Eine Studie der Dänischen Lymphom-Gruppe beschreibt die Faktoren Stadium IV, eine erhöhte LDH und einen Performance Status von drei bis vier nach der WHO- Klassifikation als ungünstig (Moller, d'Amore et al. 1994). Vitolo nennt in seiner zusammenfassenden Arbeit die Faktoren Alter, Performance Status, B-Symptomatik, Tumor Bulk > neun cm, Samenstrangbefall, Gefäßbefall, Grad einer Sklerose und Krankheitsstadium als prognostisch ungünstig (Vitolo, Ferreri et al. 2008).

Diese Annahmen spiegeln sich in den vorherigen genannten Ergebnissen (aaIPI) wieder, da der aaIPI diese Komponenten beinhaltet (vgl. Kapitel 2/ Seite 7).

2010 beschreibt Mazloom in seiner Studie ein höheres Stadium, einen erhöhten LDH-Wert und eine B-Symptomatik als prognostisch unvorteilhaft (Mazloom, A., et al. 2010). Auch die zuvor schon erwähnte chinesische Studie ging auf die Prognosefaktoren ein. Nach ihr stehen eine B-Symptomatik, ein schlechter Performance-Status, der Befall des linken Hoden, ein ZNS-Befall und ein Rezidiv im ersten Jahr für ein schlechtes PFS. Ein schlechter Performance Status, Befall des linken Hodens und eine Hodenentfernung als alleinige Therapie deuteten alle auf ein schlechtes OS hin (Cao, Ji et al. 2011). Die große Bedeutung dieser Prognosefaktoren werden auch von weiteren Arbeiten unterstützt (Ahmad, Idris et al. 2012, Lokesh, Sathyanarayanan et al. 2014). So wird deutlich, dass das Ann-Arbor-Stadium und der aaIPI (IPI) einen wichtigen Einfluss auf die Prognose der Patienten nehmen.

Alles in allem zeigt ein Querschnitt der Literatur und die vorliegende Arbeit, welche hohe Bedeutung Prognose- und Risikofaktoren für den Verlauf der Krankheit haben.

Diskussion

5.1.4. Radiotherapie

In der Überlebensanalyse des Subkollektives „Radiotherapie+ vs. Radiotherapie-“ zeigten die Patienten mit einer Radiotherapie bessere Ergebnisse (vgl. Abbildung 4/Tabelle 6). Die statistisch nicht signifikante Rezidiv-Analyse zeigte ein höheres Rezidiv-Risiko in der Patientengruppe, die eine Radiotherapie erhielten (vgl. Tabelle 7). Unter diesen Rezidiven befand sich kein Lokalrezidiv. Das Risiko der Mortalität in der Gruppe ohne Radiotherapie lag höher als in der Subgruppe mit Radiotherapie (vgl. Abbildung 9). Das erhöhte Rezidiv-Risiko und das erniedrigte Mortalitätsrisiko in dem Subkollektiv „Radiotherapie+“ zeigt, dass die Bestrahlung die Sterblichkeit senkt. Das erhöhte Rezidiv-Risiko in dieser Gruppe kann Folge der längeren Überlebenszeit sein. Es steht folglich ein längerer Zeitraum zur Verfügung, in dem sich ein Rezidiv ereignen kann. Zu beachten ist, dass es sich bei nur vier der Rezidive um Rezidive am kontralateralen Hoden handelt und von diesen vier Fällen nur ein Patient eine Radiotherapie erhielt. Rezidive traten in nicht bestrahlten Regionen auf. Fünf der Rezidive ereigneten in einem anderen Organ (vgl. Tabelle 1/5.3.3 Patient 3 G.W. 20.10.1948). In diesen nicht bestrahlten Regionen hatte die Radiotherapie keinen Einfluss. Das Subkollektiv der radiotherapierten Patienten umfasst 40 Probanden. Das Subkollektiv „Radiotherapie-“ schließt mit 71 deutlich mehr Patienten ein (vgl. Tabelle 1). Die Aussagekraft dieser Ergebnisse muss aufgrund der geringen Kollektivgröße kritisch hinterfragt werden.

In der Vergangenheit wurde die erst wenig beachtete Strahlentherapie immer populärer und in die Behandlungsrichtlinien für PTL-Patienten aufgenommen. Ihr Ziel ist es, einem kontralateralen Rezidiv vorzubeugen und befallene Lymphwege lokal zu kontrollieren (Ahmad, Idris et al. 2012).

In der ersten PTL Studie der IELSG erhielten 196 von 373 Patienten eine Radiotherapie, bei 36% (133 Patienten) handelte es sich um eine kontralaterale Hodenbestrahlung. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass eine kontralaterale Hodenbestrahlung die Rezidiv-Gefahr deutlich senkt (5-Jahres PFS: 36 % vs. 70 %) und das Gesamtüberleben verbessert (5-Jahres OS: 38 % vs. 66 %). Die Studie gibt an, dass die meisten der bestrahlten Patienten einen sehr guten IPI hatten. Nur 34 Patienten erhielten die heute kombinierte favorisierte Therapie, allerdings ohne den Antikörper Rituximab. Die Patienten zeigten eine gute Überlebensprognose mit einer 3-Jahres- OS- Rate von 88 %. Des Weiteren sieht die Studie die Anthrazyklin-basierte Chemotherapie als essentiell zur Senkung von kontralateralen Hoden-Rezidiven. Patienten, die diese Therapie nicht erhielten, hatten ein drei-Jahres Risiko von 15 % und ein fünf-Jahres Risiko von 42 %, ein Rezidiv am Hoden zu erleiden (Zucca, Conconi et al. 2003).

Das OS des vorliegenden Subkollektives mit Radiotherapie lag nach fünf Jahren bei 70,85 % und ohne Radiotherapie nach fünf Jahren bei 69,4 % (vgl. Abbildung 4/Tabelle 6). Die Ergebnisse zeigen einen nicht so großen Abstand wie die der IELSG. Dies kann an dem sehr kleinen RT-Subkollektiv liegen. Die darauffolgende große Studie in den Vereinigten Staaten fand heraus, dass sich bei ihren 769 Probanden der Gebrauch der Radiotherapie nicht signifikant über die Zeit ändert. Ein Drittel (35,9%) dieser Patienten wurde mit einer

Diskussion

Radiotherapie behandelt. Zusammenfassend unterstützt die Studie die Radiotherapie. In der Gruppe der Patienten, die eine Hodenentfernung und eine Radiotherapie erhielten, betrug das mediane Krankheits-spezifische Überleben 14,3 Jahre. Bei Patienten, die nur eine dieser Behandlungen erhielten betrug es nur 9,4 Jahre. So schienen sich die einzelnen Behandlungen zu unterstützen (Gundrum, Mathiason et al. 2009).

Die durchschnittliche Überlebenszeit (Mittelwert) des Subkollektivs mit „*Radiotherapie+*“ betrug 7,3 Jahre und des Subkollektivs „*Radiotherapie-*“ 6,37 Jahre (Tabelle 4). Die bestrahlten Patienten zeigen eine tendenziell bessere mediane Überlebenszeit, wenn auch der Unterschied nicht so deutlich ausfällt wie in der Studie von Gundrum und Mathiason aus dem Jahr 2009.

Die Phase-II-Studie der IELSG mit 53 PTL-Patienten, von den 47 Patienten (89 %) eine Radiotherapie erhielten, vermerkt bei keinem Patienten ein kontralaterales Hodenrezidiv. Dieses Ergebnis folgt dem Trend der vorliegenden Arbeit mit nur einem Rezidiv, das sich bei einem Patienten mit Radiotherapie ereignete, unter den vier kontralateralen Hodenrezidiven (vgl. Tabelle 8). Ihre Patienten erhielten eine Hodenentfernung, ein R-CHOP21-Schema, eine ZNS-Prophylaxe und eine Bestrahlung des kontralateralen Hoden und möglicher Risikogebiete. Die Studie kommt mit einem 5-Jahres-PFS von 74 % und einem fünf-Jahres-OS von 85 % zu guten Ergebnissen und sieht die prophylaktische Bestrahlung als Schutz vor einem kontralateralen Hodenrezidiv an (Vitolo, Chiappella et al. 2011).

Eine japanische Studie mit kleinem Kollektiv (zwölf Patienten, Ann-Arbor I/II) untersucht zwei verschiedene Behandlungs-Strategien. Die erste Strategie, als A beschrieben, mit sieben Patienten setzte sich aus einer Hodenentfernung, sechs Zyklen R-CHOP, einer ZNS-Prophylaxe und einer kontralateralen Hodenbestrahlung zusammen. Die dem zu vergleichende Strategie B mit fünf Patienten bestand aus verschiedenen Behandlungskombinationen: Hodenentfernung allein, Hodenentfernung plus kontralateraler Hodenbestrahlung, plus intravenöse Methotrexat ZNS-Prophylaxe und Hodenentfernung plus Radiatio, plus drei bis vier Zyklen R-CHOP-like mit und ohne ZNS- Prophylaxe. Das OS und PFS fiel in den Gruppen eindeutig zugunsten der Strategie A aus. Strategie A kam zu einem medianen vier-Jahres-OS von 85,7 % und einem PFS von 85,7 %. Strategie B hatte eine mediane vier-Jahres-OS von 50 % und ein PFS von 20 %. Keiner der Patienten, weder aus der Gruppe A noch der Gruppe B, erlitt ein Hodenrezidiv. Die Mehrzahl der Rezidive lag im ZNS (Ichikawa, Noguchi et al. 2014). Diese Studie unterstützt, wenn auch mit ihrem kleinen Patientenkollektiv, die multimodale Behandlung mit Radiotherapie bei PTL Patienten.

Eine zweite japanische Arbeit aus dem Jahr 2017 untersucht gezielt den Nutzen einer kontralateralen Hoden-Bestrahlung bei der Behandlung von PTL-Patienten in fortgeschrittenen Stadien. Das Kollektiv bestand aus 15 Patienten, die alle eine Hodenentfernung bekamen. 13 Patienten erhielten ein CHOP-Schema mit oder ohne Rituximab. 13 Patienten wurden am kontralateralen Hoden bestrahlt. Unter diesen 13 Patienten ereignete sich kein kontralaterales Hodenrezidiv. Dies spiegelt die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit nur einem kontralateralen Hodenrezidiv unter den bestrahlten Patienten wider (vgl. Tabelle 8). Zwölf Patienten nach 2012 erhielten eine ZNS-Prophylaxe

Diskussion

in Form von Methotrexat. Komplettes Ansprechen wurde bei 14 Patienten erzielt. Das fünf-Jahres-OS der Patienten mit Ann-Arbor-Stadium I/II lag bei 100 %, das PFS bei 80 %. In der Gruppe Stadium III/IV kam man auch zu guten Ergebnissen mit einem fünf-Jahres-OS von 72 % und einem PFS von 50 %. So unterstützt diese Studie unsere Ergebnisse und sieht eine Radiotherapie auch in fortgeschrittenen Stadien als sinnvoll an (Tokiya, Yoden et al. 2017). Die Radiotherapie ist somit populär und wird fast in jeder Studie der vergangenen Jahre als Teil des multimodalen Therapiekonzepts genutzt (Linassier, Desablens et al. 2002, Hasselblom, Ridell et al. 2004, Aviles, Nambo et al. 2009, Mazloom, Fowler et al. 2010). Diese vielen positiven Ausrichtungen gegenüber der Radiatio beziehen sich in den meisten Fällen auf Patienten in frühen Stadien (Ann-Arbor I/II). So ist ein Profit für Patienten in höheren Stadien (Ann-Arbor III/IV) noch strittig. Dies liegt auch an der geringen Patientenzahlen in dieser Gruppe (Cheah, Wirth et al. 2014). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind kritisch zu interpretieren, denn mit fortschreitender Behandlungszeit wird der Vorteil der bestrahlten Patienten gegenüber den nicht bestrahlten immer geringer. Zudem liegt in der Gruppe mit Radiotherapie eine erhöhte Inzidenz des Rezidivs vor, wenn auch die Inzidenz der Mortalität mit Radiotherapie erniedrigt ist.

Das Fallbeispiel des Patienten E.W. geboren am 12.07.1936 (vgl. Kapitel 5.3.1) zeigt, wie wichtig eine prophylaktische kontralaterale Hoden-Bestrahlung ist. Der zum Diagnosezeitpunkt des diffus großzelligen B-Zell-Lymphom des linken Hodens 64-jährige Patient (aaIPI 2, Ann-Arbor 4, erhöhte LDH, Extranodaler Befall, B-Symptomatik) bekam eine Orchiektomie des linken Hodens, gefolgt von einem 8*CHOP14-Schema und einer ZNS-Prophylaxe. Er wurde paraaortal, links inguinal und an beiden Nebennieren bestrahlt. Diese Therapie endete am 12.03.2001. Am 15.08.2001 lag ein Rezidiv am rechten Hoden vor. Am 11.01.2001 fand man ein zweites Rezidiv am Nierenpol. Dieser Patient erhielt keine prophylaktische Bestrahlung des kontralateralen Hodens als Bestandteil seiner primären Therapie. Es lässt sich spekulieren, dass dieses Rezidiv mit einer kontralateralen Hodenbestrahlung möglicherweise verhindert worden wären. Dieser Fall zeigt exemplarisch den hohen Stellenwert der kontralateralen Hoden-Bestrahlung als Teil des multimodalen Konzeptes.

Eine Radiatio des kontralateralen Hodens hat in der Regel geringe, für die Patienten belastende Nebenwirkungen. Diese wurden in mehreren Studien an Patientenkollektiven, die sich eine solche Bestrahlung erhielten, durch die Serumparameter LH, FSH, Testosteron und der Spermien-Anzahl und ihrer Mobilität untersucht, um den Patienten einen eventuellen Kinderwunsch zu ermöglichen und eine Alternative zur Orchiektomie zu bieten (Shapiro, Kinsella et al. 1985, Giwercman, von der Maase et al. 1991, Centola, Keller et al. 1994, Petersen, Giwercman et al. 2002).

Über die Infertilität der Patienten dieser Arbeit kann keine Aussage getroffen werden, da die Daten hierzu nicht erhoben wurden.

Eine Studie aus dem Jahr 1985 zeigt den Stellenwert der Untersuchung, d.h. Ausmaß der Nebenwirkung der Radiotherapie auf die endokrinologischen Funktionen. Es wurden 27 Männer (Alter 14-67) mit Weichteilsarkomen untersucht, die alle einer chirurgischen Entfernung des Tumors und einer Bestrahlung des Tumorbettes erhielten. Die Dosis auf den

Diskussion

Hoden betrug 1000-2500 rad (10-25 Gy). Es wurde ein fallender Spiegel von FSH und LH beobachtet, die maximale Differenz zum Ausgangswert lag nach sechs Monaten vor. Nur Patienten, die weniger als 500 rad (5Gy) erhielten, zeigten eine frühe Besserung nach zwölf Monaten. Bei Patienten, die mehr als 2000 rad (20 Gy) erhielten, zeigten sich nach 30 Monaten immer noch Abweichungen von den Normalwerten. Im Vergleich zu diesen statistisch signifikanten Ergebnissen wurde bei Testosteron ein nicht statistisch signifikantes Fallen des Wertes beobachtet. Diese Arbeit lieferte einen Beweis, dass bei Bestrahlung mit einer Dosis über 20 Gy die Samenkanälchen und Keimzellfunktionen geschädigt werden und es zu einer Leydig-Zelle-Dysfunktion kommt, bis hin zur völligen Erschöpfung der Zellen (Shapiro, Kinsella et al. 1985).

Eine Arbeit aus dem Jahr 1994 untersuchte bei Patienten mit Hoden-Seminom die Auswirkung einer niedrig dosierten Bestrahlung mit einer mittleren Dosis von 0,44 Gy anhand der Anzahl der Spermien. Das mediane Alter der acht Patienten betrug 32,9 Jahre. Alle Patienten hatten vor der Bestrahlung eine normale Spermienzahl. Nach der Behandlung betrug die Anzahl weniger als 20 % der Ausgangszahl. Positiv zu vermerken ist, dass eine der Ehefrauen der Patienten nach neun Monaten ein Kind gebar, eine nach zwölf Monaten nach der Behandlung und eine dritte 14 Monaten nach Ende der Radiotherapie. Vier weitere Patienten erlangten Ausgangskonzentration ihrer Spermien innerhalb von 12 bis 30 Monaten zurück (Centola, Keller et al. 1994).

Eine weitere Studie von 20 Patienten (medianes Alter: 31 Jahre) mit Karzinoma in situ am Hoden aus dem Jahr 1991 legt ihren Fokus auf die Leydig- und Keimzellfunktion. Alle Männer erhielten eine Gesamtdosis von 20 Gy in zehn Fraktionen an dem unilateralen, verbliebenen Hoden. Nachuntersuchungen nach drei, zwölf, 24 Monaten durch Hodenbiopsien zeigten in allen Fällen ein Sertoli-Zell-Plateau. Serumtestosteron, FSH-Konzentration, GnRH- und HCG-Konzentration sanken statistisch signifikant. Das Serum LH sank in den ersten drei Monaten und stagnierte dann. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass eine lokalisierte Bestrahlung mit einer Dosis von 20 Gy die Karzinoma-in-Situ-Zellen beseitigt und die endokrinen Zellfunktionen teilweise beeinträchtigte (Giwerzman, von der Maase et al. 1991).

Eine amerikanische Studie mit 58 Patienten gleicher Erkrankung aus dem Jahr 2002 beschreibt ebenfalls die Wirkung mit Gesamtdosen von 14-20 Gy. Alle Patienten, die mit Dosen ab 16 Gy bestrahlt wurden, erreichten eine komplette Remission. Der Testosteronspiegel war nach fünf Jahren immer noch erniedrigt. Die LH- und FSH-Konzentration bedurfte einer Androgen-Substitution, um ein normales Level zu erreichen (Petersen, Giwerzman et al. 2002). All diese Arbeiten bekräftigen, dass eine Bestrahlung des Hodens eine Dysfunktion der Samenkanälchen- und Keimzellen-Funktionen und einen Hypogonadismus mit sich bringt.

Bei den Patienten dieser Arbeit wurde eine erektile Dysfunktion als Nebenwirkung nicht erfasst. Deswegen kann zu diesem Thema kein Vergleich gezogen werden.

5.2. Einschränkungen

Betrachtet man den Umfang dieser Arbeit so werden natürlich Einschränkungen, aufgrund des limitierten Forschungsbereichs, ersichtlich. Die Arbeit basiert auf einer retrospektiven Patientenanalyse. Bei dieser Form der Datenerhebung besteht immer das Risiko von Fehlern beim Übertragen der Protokolle in die Datenbank. Außerdem konnten nicht alle deskriptiven Angaben zu jedem Patienten in Erfahrung gebracht werden, da das Studienregister teilweise unvollständig war und diese Angaben zum Teil nicht durch Kontakt mit den betreuenden Institutionen ermittelt werden konnten. Für die OS- und PFS-Analysen konnten Angaben vollständig von 103 der 111 Patienten genutzt werden (Tabelle 1). Des Weiteren ist die Kollektivgröße zu klein, um eindeutige statistisch signifikante Ergebnisse zu erzielen.

Die vier Vergleichsgruppen sind untereinander in einigen Variablen wie z.B. Alter, Krankheitsstadium oder Radiotherapie nicht homogen. Um trotzdem eine annähernde Homogenität zu schaffen, wurde das Prinzip der Adjustierung angewandt. Der Vergleich adjustierter Ergebnisse und nicht adjustierter Ergebnisse zeigt einige Unterschiede und änderte teilweise die statistische Signifikanz.

Darüber hinaus enthält das Kollektiv mehr Fälle in den niedrigen Ann-Arbor-Stadien (I = 52, II = 26) als in den hohen Ann-Arbor-Stadien (III = 13, IV = 19) (vgl. Tabelle 1). Aufgrund dessen muss über die Wertigkeit der Ergebnisse in höheren Stadien nachgedacht werden.

Das gleiche Bild zeigt sich beim aaPI, in dem Subkollektiv aaPI 0 sind 63 Patienten vorhanden, in dem Subkollektiv aaPI 1 28 Patienten, in dem Subkollektiv aaPI 2 10 Patienten und in dem Subkollektiv aaPI 3 ein Patient. Die Subgruppe aaPI 3 wurde nicht in die Überlebensanalyse mit eingeschlossen, da ihre Aussagekraft mit einer Kollektivgröße von einem Patient zu gering ist.

Der Median der Überlebenszeit in der Gruppe ohne Rituximab (7,92 Jahre) lag höher als in der Gruppe mit Rituximab (7,12 Jahre) (vgl. Tabelle 4). Dies liegt an dem längeren Nachbeobachtungszeitraum der Gruppe ohne Rituximab.

Ein wichtiger Subgruppenvergleich der Arbeit ist der Erhalt einer Radiotherapie. Von den 111 Patienten wurden 40 Patienten bestrahlt. Die Gruppe der bestrahlten Fälle macht den geringeren Anteil aus.

Subsummierend gilt es festzustellen, dass diese Arbeit auf Basis einer durchmischten und inhomogenen Kollektivgrundlage beruht. Dies liegt daran, dass für das Einschließen der Patienten auf fünf Studien zurückgegriffen werden musste, da das diffus großzellige B-Zell-Lymphom am Hoden ein seltener Fall ist.

5.3. Ausblick

Trotz der guten und vielfältigen Behandlungsoptionen ereignen sich noch Rezidive bei PTL-Patienten. Eine kontralaterale Bestrahlung schützt nicht 100-prozentig vor einem Rezidiv am Hoden (Conrad and Go 2009). Dies lässt auf mögliche alternative Behandlungsmethoden spekulieren. Um eine bessere Aussage über die Wirksamkeit des jetzigen Behandlungsstandard aus Hodenentfernung, R-CHOP-Schema, ZNS-Prophylaxe und Bestrahlung des kontralateralen Hodens zu treffen, braucht es gezieltere Studien und längerer Nachbeobachtungszeit der Patienten.

Amber L. Conrad lieferte im Jahr 2009 Beispiele für kontralaterale Hodenrezidive nach einer prophylaktischen Bestrahlung. Er führt an, dass das Rezidiv schon bei der Bestrahlung vorhanden sein kann, ohne dass es sich in der Bildgebung zeigt. Es ist resistent für eine prophylaktische Bestrahlung. Als zweites spricht er an, dass die Chemotherapeutika nur schwer die Blut-Hoden-Schranke überschreiten können. Ein Weg, dies zu umgehen, wäre es, den kontralateralen Hoden prophylaktisch mit zu entfernen. Dies wäre seiner Meinung nach eine akzeptable Alternative zur Bestrahlung (Conrad and Go 2009). Eine weitere in der Vergangenheit erprobte und angewandte Alternative in der Therapie von PTL-Patienten bestand in einem 3*R-CHOP-21-Schema, begleitet von einer Involved-field-Strahlentherapie mit einer Gesamtdosis von 40- 45 Gy. Die Beobachtung diese Strategie über eine längere Zeit zeigte, dass sie ineffektiv ist. Mit drei Zyklen R-CHOP gelingt es nicht, dessen völliges Wirkungspotential auszuschöpfen, und bietet so keine sichere Behandlungsoption (Hodgson and Mikhaeel 2015).

5.4. Schlussfolgerung

Die Ergebnisse zeigen, dass ein multimodaler Therapieansatz und eine risikoadaptierte Strategie zu einem verbesserten OS und einem sinkenden Rezidiv- und Mortalitätsrisiko beitragen.

Die Patienten, die mit Rituximab behandelt wurden, hatten ein besseres OS und ein geringeres Risiko ein Rezidiv zu erleiden. Zudem trugen ein niedriges Ann-Arbor-Stadium und ein niedriger aaIPI zu einer besseren Prognose bei.

Die RT verhindert nachweislich Lokalrezidive. In der Gruppe der bestrahlten Patienten ereignete sich nur ein Rezidiv am kontralateralen Hoden. Die restlichen Rezidive befanden sich in nicht bestrahlten Regionen. Zudem hatten die bestrahlten Patienten ein besseres OS gegenüber den Patienten ohne Radiotherapie. Bei vier der Patienten ereignete sich ein ZNS-Rezidiv. Sie erhielten alle nur eine einfache intrathekale MTX-Prophylaxe und keine Hochdosisprophylaxe. Die Ergebnisse unterstützen den Trend eines multimodalen Therapiekonzepts.

Vergleicht man die Ergebnisse mit anderen Studien und der vorliegenden Literatur, lehnen die Ergebnisse an das befürwortete aggressive multimodale Therapiekonzept an. Zu möglichen Toxizität und Nebenwirkungen lässt sich keine Aussage treffen.

Die vorliegenden Ergebnisse unterliegen durch die geringe Kollektivgröße einiger Einschränkungen. Die einzelnen Subkollektive beinhalten unterschiedliche Patientenzahlen, die den Vergleich erschweren.

Es braucht mehr Studien, größere Kollektive, Informationen über mögliche Nebenwirkungen der Therapie, um präzisere Aussagen über den Beitrag der einzelnen Therapiekomponenten zum Behandlungserfolg zu treffen und zu verbessern. Ein weiterer spannender Punkt wäre es den Zusammenhang von Rituximab und ZNS-Rezidiven zu untersuchen.

6. Abkürzungsverzeichnis

<u>Abkürzung</u>	<u>Erklärung</u>
aaIPI	altersadaptierter Internationaler Prognose Index
antra	Anthracyclin-basiert
ATT	alternating triple Therapie
B	Bleomycin
BCNU	Carmustin
Chemotherapie	Systemtherapie sechs bis sieben
CHLIP	CHOP-Chemotherapie mit liposomalem Vincristin
CHOP	Cyclophosphamid+ Doxorubicin+ Vincristin+ Prednisolon
CMED	Bleomycin alternativ mit Cyclophosphamid+ Methotrexat+ Etoposid+ Dexamethason
cRT	kontralaterale Hoden-Radiatio
CT	Chemotherapie
CVP/ABP	Cyclophosphamid+ Vincristin+ Bleomycin+ Prednisolon
DDACC	
DEXA-BEA-Schema	Dexamethason, BCNU, Melphalan, Etoposid, AraC, Rituximab
DSHNHL	Deutsche Studiengruppe Hochmaliegne Non-Hodkgin-Lymphome
DSS	krankheits-spezifisches Überleben
E	extranodaler Befall Hoden
EVS	event-free survival
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
Gy	Gray
HCG	Humanes Choriongonadotropin
HD-MTX	Hochdosis i.v. Methotrexat
HR	Hazard Ratio
hyper-CVAD	Cyclophosphamid + Vincristin + Doxorubicin + Dexamethason (Hochdosis-Cytosin + Arabinosid + Methotrexat)
IDSHAP	Idarubicin + Hochdosis-Cytosin + Arabinosid + Cis-Platin + Methylprednisolon
IELSG	International Extranodal Lymphoma study group
IFRT	involved field Radiotherapie
Immunochemotherapie	Systemtherapie eins bis fünf
IT/i.th.	intrathekale Chemotherapie
i.v.	intravenös
J	Jahre
LDH	Lactatdehydrogenase

Abkürzungsverzeichnis

LH	Luteinisierendes Hormon
M	Monate
m	Median
MACOP-B	Methotrexat-Folinsäure + Cyclophosphamid + Vincristin, Bleomycin+ Prednisolon
mg	Milligramm
mm ³	Kubikmillimeter
ml	Milliliter
MTX	Methotrexat
N	Anzahl Patienten
N	Lymphknotenbefall
NE	extranodaler Befall Hoden + Lymphknoten
Ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
OS	overall survival
OS-5j	fünf-jähriges Überleben
OPEN	Vincristin + Etoposid + Mitoxantron + Bleomycin + Prednisolon
p	p-Wert
PBSC	Transplantation von peripheren Blutzellen
PFS	progressiv-free-survival
PFS-5j	fünf-jähriges Progressions freies Überleben
p.o.	per os
PTL	Primary testicular lymphoma
Rad	Einheit Strahlendosis (rd)
Radiotherapie+	erfolgte Radiotherapie
Radiotherapie-	keine Radiotherapie
R-CEOP	Rituximab + Cyclophosphamid + Epirubicin + Vincristin + Prednisolon
R-CHLIP	Rituximab+ Cyclophosphamid+ Doxorubicin + liposomales Vincristin+ Prednisolon
R-CHOP	Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednisolon
R-Mega-CHOP	Hooch-Dosis-Chemotherapie mit Rituximab
RT	Radiotherapie
S	Chirurgie
S.	Seite
SHR	Subdistribution Hazard Ratio
Stadium 1-4	Ann-Arbor Klassifikation 1-4
SPSS	Statistikprogramm
Sv	Sievert
Systemtherapie 1-5	R-CHOP-Schema
Systemtherapie 6-7	CHOP-Schema
TTF	Time to Treatment Failure
VCAP-Schema	Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison

Abkürzungsverzeichnis

VCEP-BLEO-Schema	Vincristin, Epirubicin, Cyclophosphamid, Prednison, Bleomycin
vgl.	vergleiche
ZNS	Zentralnervensystem
ZNS-P.	ZNS-Prophylaxe: MTX i.th oder MTX i.th+ MTX i.v.
95% KI	95%-iges Konfidenzintervall

7. Literaturverzeichnis

Ahmad, S. S., et al. (2012). "Primary testicular lymphoma." Clin Oncol (R Coll Radiol) **24**(5): 358-365.

Armitage, J. O., et al. (2017). "Non-Hodgkin lymphoma." Lancet **390**(10091): 298-310.

Austin, P. C. and J. P. Fine (2017). "Practical recommendations for reporting Fine-Gray model analyses for competing risk data." Stat Med **36**(27): 4391-4400.

Aviles, A., et al. (2009). "Rituximab and dose-dense chemotherapy in primary testicular lymphoma." Clin Lymphoma Myeloma **9**(5): 386-389.

Aviles, A., et al. (2004). "Testicular lymphoma: organ-specific treatment did not improve outcome." Oncology **67**(3-4): 211-214.

Bierman, H. R., et al. (1957). "Correlation of serum lactic dehydrogenase activity with the clinical status of patients with cancer, lymphomas, and the leukemias." Cancer Res **17**(7): 660-667.

Bittenbring, J. T., et al. (2014). "Vitamin D deficiency impairs rituximab-mediated cellular cytotoxicity and outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with but not without rituximab." J Clin Oncol **32**(29): 3242-3248.

Boehme, V., et al. (2009). "CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: an analysis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL)." Blood **113**(17): 3896-3902.

Campo, E., et al. (2011). "The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications." Blood **117**(19): 5019-5032.

Cao, B., et al. (2011). "A clinical analysis of primary testicular diffuse large B-cell lymphoma in China." Hematology **16**(5): 291-297.

Centola, G. M., et al. (1994). "Effect of low-dose testicular irradiation on sperm count and fertility in patients with testicular seminoma." J Androl **15**(6): 608-613.

Cheah, C. Y., et al. (2014). "Primary testicular lymphoma." Blood **123**(4): 486-493.

Conrad, A. L. and R. S. Go (2009). "Contralateral testicular relapse after prophylactic radiation in a patient with primary testicular diffuse large B-cell lymphoma." Eur J Haematol **83**(6): 603-605.

Abkürzungsverzeichnis

dshnhl.org (2018). "Die DSHNHL stellt sich vor." from <https://www.dshnhl.org/dshnhl/die-dshnhl-stellt-sich-vor/>.

dshnhl.org (2018). "Geschichte." from <https://www.dshnhl.org/dshnhl/geschichte-der-dshnhl/>.

Eulenberg, C. H. (2009) Publikation Überleben, Progredienz und Tod: Multistate-Modelle zur Analyse konkurrierender und nachzeitiger Ereignisse.

Fine, J. P. and R. J. Gray (1999). "A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk." Journal of the American Statistical Association **94**(446): 496-509.

gbe-bund (2018). "Inzidenzmasse ". from www.gbe-bund.de/glossar/Inzidenzmasse.html.

Giwerzman, A., et al. (1991). "Localized irradiation of testes with carcinoma in situ: effects on Leydig cell function and eradication of malignant germ cells in 20 patients." J Clin Endocrinol Metab **73**(3): 596-603.

Gundrum, J. D., et al. (2009). "Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma: a population-based study on the incidence, natural history, and survival comparison with primary nodal counterpart before and after the introduction of rituximab." J Clin Oncol **27**(31): 5227-5232.

Hasselblom, S., et al. (2004). "Testicular lymphoma--a retrospective, population-based, clinical and immunohistochemical study." Acta Oncol **43**(8): 758-765.

Hodgson, D. C. and N. G. Mikhaeel (2015). "Consolidative Radiation in DLBCL: Evidence-Based Recommendations." Curr Oncol Rep **17**(11): 49.

Ichikawa, K., et al. (2014). "Rituximab plus a CHOP-like regimen, central nervous system prophylaxis, and contralateral testicular irradiation for localized primary testicular diffuse large B-cell lymphoma lead to prolonged progression-free survival." Int J Hematol **100**(4): 370-378.

Jaffe, E. S. and S. Pittaluga (2011). "Aggressive B-cell lymphomas: a review of new and old entities in the WHO classification." Hematology Am Soc Hematol Educ Program **2011**: 506-514.

Kim, J., et al. (2014). "Treatment of primary testicular diffuse large B cell lymphoma without prophylactic intrathecal chemotherapy: a single center experience." Blood Res **49**(3): 170-176.

Lau, B., et al. (2009). "Competing risk regression models for epidemiologic data." Am J Epidemiol **170**(2): 244-256.

Abkürzungsverzeichnis

- Linassier, C., et al. (2002). "Stage I-IIIE primary non-Hodgkin's lymphoma of the testis: results of a prospective trial by the GOELAMS Study Group." Clin Lymphoma **3**(3): 167-172.
- Lymphom.de (2019) "<https://lymphome.de/allgemeine-einfuehrung/1-ursprung-der-krankheit/>"
- Lokesh, K. N., et al. (2014). "Primary Diffuse large B-Cell lymphoma of testis: A single centre experience and review of literature." Urol Ann **6**(3): 231-234.
- M. Pfreundschuh, L. Tümpfer, M. Klöss, M. Loeffler et al (2001). RICOVER-60/ DSHNHL 1999-1A Ä. d. Saarlandes.
- M. Pfreundschuh mit Unterstützung von M. Klss, N. S. u. F. H. (2006). FLYER 6-6/6-4-Studie / DSHNHL 2004-2/Version 3.2.2.
- M. Pfreundschuh mit Unterstützung von M. Ziepert, C. R., N. Schmitz und F. Hartmann (2014). UNFOLDER 21/14-Studie Ä. d. Saarlandes.
- Mazloom, A., et al. (2010). "Outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma of the testis by era of treatment: the M. D. Anderson Cancer Center experience." Leukemia & Lymphoma **51**(7): 1217-1224.
- McLaughlin, P., et al. (1998). "Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program." J Clin Oncol **16**(8): 2825-2833.
- Moller, M. B., et al. (1994). "Testicular lymphoma: a population-based study of incidence, clinicopathological correlations and prognosis. The Danish Lymphoma Study Group, LYFO." Eur J Cancer **30A**(12): 1760-1764.
- Morton, L. M., et al. (2014). "Rationale and Design of the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph) Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project." J Natl Cancer Inst Monogr **2014**(48): 1-14.
- Ning Qu et al.(2019). " Effects of Chemotherapy and Radiotherapy on Spermatogenesis: The Role of Testicular Immunology"
- Petersen, P. M., et al. (2002). "Effect of graded testicular doses of radiotherapy in patients treated for carcinoma-in-situ in the testis." J Clin Oncol **20**(6): 1537-1543.
- Pfreundschuh, M. (2009). CHOP-R-ESC / DSHNHL 2004-1 / Version 12.0.
- Pfreundschuh, M. (2009). "Therapy of diffuse large B-cell lymphomas." Eur J Cancer **45 Suppl 1**: 386-387.
- Pfreundschuh, M. (2016). "[Current therapeutic strategies for diffuse large Bcell lymphoma]." Internist (Berl) **57**(3): 214-221.

Abkürzungsverzeichnis

Pfreundschuh, M. (2016). "DLBCL Symptome." from http://www.lymphome.de/InfoLymphome/DLBCL/DLBCL_Haeufigkeit_Ursache/index.jsp.

Pfreundschuh, M. (2016). "Einteilung der Stadien & Risikogruppen beim DLBCL."

Pfreundschuh, M., et al. (2008). "Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60)." Lancet Oncol **9**(2): 105-116.

Pfreundschuh, M., et al. (2015). BARs (B-cell receptor antigens for reverse targeting): a novel and ultimately specific treatment concept for B-cell neoplasms.

Pfreundschuh, M., et al. (2006). "CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group." Lancet Oncol **7**(5): 379-391.

Pfreundschuh, P. D. m. M. (2011). OPTIMAL>60 DSHNHL 2009-1 /V03.1-F M. C. o. Saarland.

Pfreundschuh, M. (2016). "Diagnostische Verfahren beim DLBCL." from http://www.lymphome.de/InfoLymphome/DLBCL/DLBCL_Diagnose/index.jsp.

Project, T. N.-H. L. C. (1997). "A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project." Blood **89**(11): 3909-3918.

Ross Ihaka, R. G. (2016). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. R. C. Team. Vienna, Austria. . **Ross Ihaka, Robert Gentleman.**

Rubenstein, J. L., et al. (2007). "Phase I study of intraventricular administration of rituximab in patients with recurrent CNS and intraocular lymphoma." J Clin Oncol **25**(11): 1350-1356.

Schmits, R., et al. (2001). "Therapeutic strategies for aggressive lymphomas: the trials of the DSHNHL." Ann Hematol **80 Suppl 3**: B77-83.

Schmitz, N., et al. (2006). "Four versus six courses of a dose-escalated cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) regimen plus etoposide (megaCHOEP) and autologous stem cell transplantation: early dose intensity is crucial in treating younger patients with poor prognosis aggressive lymphoma." Cancer **106**(1): 136-145.

Shankland, K. R., et al. (2012). "Non-Hodgkin lymphoma." Lancet **380**(9844): 848-857.

Shapiro, E., et al. (1985). "Effects of fractionated irradiation of endocrine aspects of testicular function." J Clin Oncol **3**(9): 1232-1239.

Abkürzungsverzeichnis

Shiels, M. S., et al. (2013). "The epidemic of non-Hodgkin lymphoma in the United States: disentangling the effect of HIV, 1992-2009." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **22**(6): 1069-1078.

Simon, R., et al. (1988). "The Non-Hodgkin Lymphoma Pathologic Classification Project. Long-term follow-up of 1153 patients with non-Hodgkin lymphomas." Ann Intern Med **109**(12): 939-945.

Stein, H. (2000). "[The new WHO classification of malignant lymphoma. After "REAL" a further step on the road to a worldwide consensus]." Pathologie **21**(2): 101-105.

Sarris AH, Vitolo U, Zucca E, et al. Prospective management of primary testicular lymphoma (PTL) with doxorubicin-based chemotherapy, prophylactic intrathecal (IT) methotrexate and radiotherapy (RT), but without rituximab: results from IELSG. Blood: 108

Tokiya, R., et al. (2017). "Efficacy of prophylactic irradiation to the contralateral testis for patients with advanced-stage primary testicular lymphoma: an analysis of outcomes at a single institution." Int J Hematol **106**(4): 533-540.

Tondini, C., et al. (1999). "Diffuse large-cell lymphoma of the testis." J Clin Oncol **17**(9): 2854-2858.

Visco, C., et al. (2001). "Non-Hodgkin's lymphoma affecting the testis: is it curable with doxorubicin-based therapy?" Clin Lymphoma **2**(1): 40-46.

Vitolo, U., et al. (2011). "First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP, CNS prophylaxis, and contralateral testis irradiation: final results of an international phase II trial." J Clin Oncol **29**(20): 2766-2772.

Vitolo, U., et al. (2008). "Primary testicular lymphoma." Crit Rev Oncol Hematol **65**(2): 183-189.

Zeynalova, S., et al. (2013). "Comparison and modelling of pegylated or unpegylated G-CSF schedules in CHOP-14 regimen of elderly patients with aggressive B-cell lymphoma." Ann Hematol **92**(12): 1641-1652.

Zucca, E., et al. (2003). "Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group." J Clin Oncol **21**(1): 20-27.

Zwiener, I., et al. (2011). "Survival analysis: part 15 of a series on evaluation of scientific publications." Dtsch Arztebl Int **108**(10): 163-169.

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: OS des gesamten Kollektivs	26
Abbildung 2: Vergleich Systemtherapien	28
Abbildung 3: OS Vergleich im Stadium 1-4	31
Abbildung 4: Radiotherapie Hoden	33
Abbildung 5: Patienten mit einem aaPI von 0 und 1	35
Abbildung 6: Vergleich Rezidiv vs. Tod	38
Abbildung 7: Vergleich Rezidiv vs. Mortalität	39
Abbildung 8: Vergleich Rezidiv vs. Mortalität	40
Abbildung 9: Vergleich Rezidiv vs. Tod (bei Bestrahlung)	41
Abbildung 10: Vergleich Rezidiv vs. Tod (bei aaPI 0 vs. aaPI 1)	42

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Deskriptive Statistik gesamtes Kollektiv	18
Tabelle 2: Übersicht Systemtherapie-Schemata.....	26
Tabelle 3: Tests zur Abhängigkeit der adjustierten Merkmale	26
Tabelle 4: Mediane Überlebenszeiten in Jahren	26
Tabelle 5: Ergebnisse Überlebensanalyse.....	26
Tabelle 6: Zusammenfassung des OS nach einem, nach 3 und nach 5 Jahren in Prozent	26
Tabelle 7: : Statistik Überlebensanalyse	39
Tabelle 8: Rezidivmanifestationsort	44
Tabelle 9: Übersicht Studien/Literatur zu PTL-Patienten.....	526

Danksagung

10. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. C. Rube, dem Chef der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie meinem Doktorvater für die Überlassung des Thema. Weiter hin danke ich meinem Betreuer Herrn Dr. C. Berdel, Oberarzt der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, der mir Hilfestellung zur Einarbeitung, und Datenerfassung gab und mir als Ansprechpartner für jedes Problem jeglicher Art zur Seite stand.

Zudem gilt mein Dank Herrn J. Schöpe, Statistiker des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik (IMBEI), der mir bei der Auswertung der Daten zur Seite stand.

Herzlich danken möchte ich auch meinen Eltern, meiner Patentante und meiner Schwester, die mich während meines Studiums immer unterstützt haben und mir ermöglicht haben mich frei zu entfalten.

Weiterhin möchte ich die Arbeit Lars, einem ganz besonderen Freund und Menschen widmen, der große Pläne für sein Leben hatte und diese leider nicht mehr verwirklichen kann.

Lebenslauf

11. Lebenslauf

Lebenslauf

Lebenslauf

Tag der Promotion: 30.06.2021
Dekan: Univ. Prof. Dr. med. Michael Menger
Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christian Rube
Prof. Dr. med Stephan Stilgenbauer