

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III – Großhadern der Ludwig-Maximilians-
Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. W. Hiddemann

Therapierealität in Deutschland - Indolente Lymphome

Eine repräsentative, retrospektive, bevölkerungsbasierte
Untersuchung zur Diagnostik und Therapie indolenter
Lymphome in Deutschland

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Christian Schmidt
aus Gröbenzell

2011

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Dreyling

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Petro E. Petrides

apl. Prof. Dr. P. Kaudewitz

Mitbetreuung durch den Promovierten Mitarbeiter: _____

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 01.12.2011

Inhalt

Inhalt.....	3
1. Einleitung.....	4
1.1. Histologische Charakteristik und Klinischer Verlauf.....	5
1.2. Therapeutische Möglichkeiten.....	7
2. Ziel dieser Arbeit	9
3. Methodik und Stichprobenbildung	9
4. Ergebnisse.....	10
4.1. Patientencharakteristika	10
4.2. Stadieneinteilung.....	11
4.3. Performance-Status und Begleiterkrankungen.....	13
4.4. Einteilung nach dem FLIPI	15
4.5. Diagnosestellung	16
4.6. Histologische Diagnosesicherung.....	17
4.7. Bildgebende Diagnostik.....	18
4.8. Therapie (Erstlinie)	19
4.8.1. Therapie der nodalen indolenten Lymphome.....	19
4.8.2. Therapie der CLL.....	23
4.8.3. Therapie des Mantelzelllymphoms (MCL).....	25
4.8.4. Supportive Therapie in der Firstline-Behandlung	29
4.9. Rezidivtherapie.....	32
4.10. Zweites oder höheres Rezidiv.....	36
5. Diskussion.....	39
5.1. Diagnosesicherung und Staginguntersuchung - Vergleich der Daten mit dem heute gültigen Standard	40
5.2. Erstlinien-Therapie der nodalen indolenten Lymphomen im Vergleich zum heutigen Standard	42
5.3. Erstlinien-Therapie der CLL im Vergleich zum gültigen Standard	45
5.4. Therapie der Mantelzelllymphome im Vergleich zum heutigen Standard	48
5.5. Analyse der Response-Daten in Hinblick auf die behandelnde Facheinrichtung.....	51
5.6. Rezidivtherapie.....	52
5.7. Supportivtherapie.....	53
6. Zusammenfassung.....	55
7. Literaturverzeichnis.....	57

1. Einleitung

Maligne Non Hodgkin Lymphome gehören zu den malignen Erkrankungen, deren jährliche Inzidenz in den letzten 30 Jahren am schnellsten gestiegen ist. [1] In den USA hat sich die Inzidenz seit 1975 nahezu verdoppelt. [2] Auch in Deutschland ist die Inzidenz ähnlich wie auch in den anderen europäischen Ländern deutlich gestiegen. Zur Zeit liegt die jährliche Inzidenzrate bei ca. 11 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner. (Männer 12,6 und Frauen 10,1) Damit ist das Non-Hodgkin-Lymphom bei den Männern die zehnthäufigste und bei Frauen die zwölft häufigste Tumorentität.[3, 4] Allerdings ist eine vollständige Erfassung in Deutschland bislang nicht flächendeckend gewährleistet. In Deutschland liegt die altersstandardisierte Mortalität bei Männern bei 5,8 und bei Frauen bei 3,7 und erreicht damit im Vergleich zu den USA fast identische Werte (5,7/3,6). Allerdings verläuft der Mortalitätsanstieg im Vergleich zum Inzidenzanstieg in den letzten 30 Jahren in Deutschland etwas langsamer als in den USA.

Die Ätiologie und die Ursache für den Anstieg der Inzidenz in den letzten Jahren ist nachwievor überwiegend unklar. Immunologische und infektiöse Ursachen werden ebenso diskutiert wie Umweltnoxen. Eine gestörte Funktion des Immunsystems bei gleichzeitiger Überstimulation des Immunsystems durch Umwelteinflüsse sollen die Entwicklung eines Non Hodgkin Lymphoms begünstigen. Als krankheitstriggernd werden Noxen wie Herbizide, organische Lösungsmittel und UV-Licht angesehen. Allerdings können weder diese Umwelteinflüsse noch eine angenommene Verbindung mit Immundefiziterkrankungen (z.B. HIV oder iatrogene Immunsuppression bei Z.n. Transplantationen) die kontinuierliche Zunahme der Lymphomerkrankungen weltweit ausreichend erklären. [5]

Maligne Lymphome werden nach der Zugehörigkeit zur B- oder T-Zell-Reihe und dem Differenzierungsgrad (unreife, blastäre bzw. ausdifferenzierte Lymphome) eingeteilt. [6, 7] Gut die Hälfte aller Lymphome zeigt einen indolenten, klinischen Verlauf. In dieser Gruppe stellen die folliculären Lymphome die Häufigste Gruppe dar. Weitere Entitäten in der Gruppe der indolenten Lymphome sind das lymphoplasmozytische Lymphom, das Marginalzonenlymphom, die Haarzelleukämie und die MALT-Lymphome. Die CLL nimmt aufgrund ihrer leukämischen Verlaufsform eine Sonderstellung unter den B-Zell-Lymphomen ein. In der WHO-Klassifikation wird die B-CLL nur durch ihr leukämisches Bild vom SLL (Small lymphocytic lymphoma) unterschieden. [7]

Das Mantelzelllymphom ist in der Kiel-Klassifikation als Subtyp der indolenten Lymphome (zentrocytisches Lymphom) aufgeführt, erst in der WHO Klassifikation wurde es als eigene Entität anerkannt.

1.1.Histologische Charakteristik und Klinischer Verlauf

Histologisch ist das folliculäre Lymphom durch Zentrozyten und Zentroblasten in einem folliculären Wachstumsmuster charakterisiert. Zur histologischen Graduierung wird die Anzahl der Zentroblasten im High-Power-Field herangezogen: Liegt deren Anzahl unter 5, wird nach der aktuellen WHO-Klassifikation von einem Grad 1, zwischen 6 und 15 von einem Grad 2 und über 15 von einem Grad 3 gesprochen, wobei folliculäre Lymphome vom histologischen Grad 3B mit Rasen von Blasten aufgrund ihres aggressiven klinischen Verlaufes nicht mehr zu den indolenten Lymphomen gerechnet werden. [8] Immunhistochemisch ist eine Expression der B-Zell-Marker CD19, CD20, CD22 sowie des frühen Markers CD 10 charakteristisch. Die Expression von CD 5 und CD43 fehlen in der Regel. Bcl-2 als antiapoptotisches Protein wird in der großen Mehrzahl der folliculären Lymphome überexprimiert, während Bcl-1 nicht nachweisbar ist. Die charakteristische Bcl-2-Überexpression wird durch eine Translokation des Bcl-2-Gens vom Chromosom 18 auf das Chromosom 14 induziert, (t(14;18)), wodurch es unter den Einfluss des Promotors des Immunglobulinschwerkettengens gerät, was zu einer konstitutionellen Überexpression des Bcl-2-Proteins führt. [9]

Der klinische Verlauf der folliculären Lymphome ist gekennzeichnet durch langsames Wachstum mit regelmäßigen Rezidiven. Das Langzeitüberleben liegt bei ungefähr 15-20 Jahren. Aufgrund des langsamen Wachstums werden die meisten folliculären Lymphome erst im fortgeschrittenen Stadium III-IV diagnostiziert. Durch die Entwicklung spezifischer Prognosescores lässt sich heute das Risikoprofil und damit der klinische Verlauf deutlich besser abschätzen.

Zu den Marginalzonenlymphomen (MZL) zählen die nodalen, splenischen und die extranodalen Marginalzonenlymphome (MALT = mucosa associated lymphoid tissue). Die histologische Abgrenzung zu folliculären Lymphomen oder Immunozytomen kann gerade bei den nodalen MZL schwierig sein. Ein Extranodalbefall kommt im Vergleich zu den anderen indolenten Lymphomen überdurchschnittlich häufig vor. Ätiologisch spielt die Helicobacter

pylori Besiedlung des Magens bei den MALT-Lymphomen eine wichtige Rolle. Auch andere infektiöse Ursachen werden diskutiert, so wird ein Zusammenhang des splenischen Marginalzonenlymphoms mit einer Hepatitis-C-Viren-Infektion diskutiert.[10]

Der Morbus Waldenström (lymphoplasmozytisches Immunozytom) ist durch eine monoklonale IgM-Makroglobulinämie gekennzeichnet. Klinisch zeigen sich häufig Knochen- und Knochenmarkinfiltrationen, oft auch ohne Lymphknotenvergrößerungen. Die Abgrenzung zum follikulären Lymphom mit lymphoplasmozytoider Differenzierung ist oft schwierig und erfordert erweiterte immunhistologische Untersuchungen. Dabei werden IgM, CD19, CD20, CD22, CD25 und CD27 an der Oberfläche exprimiert. CD 5 kann, muss aber nicht positiv sein. CD10, CD23 und CD103 werden nicht exprimiert. [11]

Bei der CLL ist im Gegensatz zum follikulären Lymphom eine Expression von CD 5 neben CD 19 und CD23 charakteristisch. Der Ursprung der CLL-Zellen ist nicht abschließend geklärt. Bei der Analyse der B-Zell-Rezeptoren finden sich Parallelen zu B-Zellen in der Marginalzone. Diese könnten Vorläuferzellen sowohl der unmutierten als auch der mutierten CLL-Zellen sein. Allerdings kommen auch T-Zell-vermittelte, Antigen-stimulierte B-Zellen aus dem Keimzentrum als Vorläuferzellen in Frage. [12-14]

Klinisch variiert der Krankheitsverlauf bei der CLL sehr stark: Die Überlebenszeit ab Diagnosestellung liegt zwischen 2 und über 10 Jahren.

Das Mantelzelllymphom stellt in der WHO-Klassifikation eine eigene Entität mit einer Inzidenz von 2 pro 100.000 Einwohnern dar. Histologisch ist das Bild des Mantelzelllymphoms durch kleine bis mittelgroße, oftmals gekerbte lymphoide Zellen gekennzeichnet. Immunhistochemisch zeigt sich eine Expression von CD5, CD19, CD20 und CD79a. Im Gegensatz zur CLL kommt es allerdings nicht zur Expression von CD23. Diagnostisch wegweisend ist eine Cyclin-D1-Überexpression, die durch die chromosomale Translokation t(11;14)(q13;q32) induziert wird. Dabei gerät das Bcl-1- Gen unter den Einfluss des Immunglobulinschwerkettengens, was zu einer Überexpression des Zellzyklusregulierenden Proteins Cyclin D1 und damit zu einer erhöhten Proliferation führt.[15] Mantelzelllymphome weisen in aktuellen Analysen mit einem mittleren Überleben von 5 Jahren die schlechteste Langzeitprognose aller B-Zell-Lymphomentitäten aus. Für die Prognoseabschätzung ist der Internationale Prognostische Index (IPI) nur

eingeschränkt verwendbar, mit der Etablierung des Mantle Cell Lymphoma Prognostic Index (MIPI) wurde ein validierter Prognoseindex entwickelt, der zur Abschätzung des individuellen Risikoprofils hinzugezogen werden kann.[16] Darüber hinaus hat der Zellproliferationsindex Ki-67 eine herausragende Rolle in der individuellen Risikoabschätzung.[17]

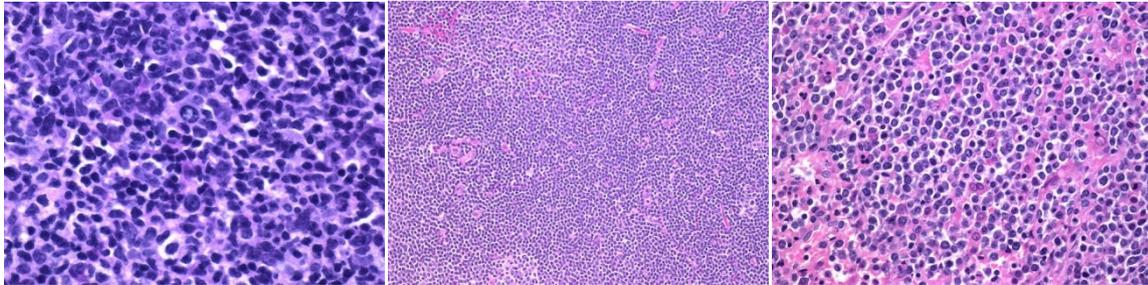


Abbildung 1 Von links nach rechts: Follikuläres Lymphom, CLL, Mantelzelllymphom [18]

1.2. Therapeutische Möglichkeiten

Da bislang bis auf die allogene Knochenmarktransplantation keine Therapieoption beim follikulären Lymphom als kurativ angesehen werden kann, steht die Behandlung von Krankheitssymptomen und eine Verbesserung der Überlebensraten in Zusammenhang mit einer verbesserten Lebensqualität im Vordergrund bei der Wahl einer therapeutischen Strategie. Nur in lokalisierten Stadien wird die Bestrahlung als kurativ angesehen. In fortgeschrittenen Stadien wird in Hinblick auf das langsame Wachstum der follikulären Lymphome eine symptomorientierte Watch and Wait Strategie verfolgt. Bei Behandlungsbedürftigkeit zählen heute chemotherapeutische Verfahren in Kombination mit einer Immunotherapie mit dem Anti-CD-20 Antikörper Rituximab als Therapie der Wahl. Als Chemotherapieregime werden antrazyklinbasierte Protokolle wie CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison) oder MCP (Mitoxantron, Chlorambucil und Prednison), im Rezidiv auch oft Fludarabin-basierte Protokolle wie FCM (Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron) oder FC angewendet.[19] Die autologe Stammzelltransplantation führt im Rezidiv zu einer signifikante Verlängerung des progressionsfreien Intervalls nach der myeloablativen Therapie, und zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens.[20] Ob durch eine autologe Stammzelltransplantation eine echte Heilung zu erreichen ist, lässt sich nach aktueller Studienlage aufgrund der langen Nachbeobachtungszeiträume noch nicht sagen. Im Rezidiv kommen zum Beispiel eine Radio-

Immuno-Konsolidierung zum Einsatz. Die Entwicklung neuer biologischer Therapieansätze hat in neuester Zeit zu einer Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten bei folliculären Lymphomen geführt.

Die Behandlung des Marginalzonenlymphoms orientiert sich an der Behandlung der folliculären Lymphome. In lokalisierten Stadien ist eine Strahlentherapie mit hohen Heilungsraten möglich. Beim splenischen MZL ist die Splenektomie die Therapie der Wahl. Bei fortgeschrittenen Stadien ist bei Vorliegen einer Therapiebedürftigkeit eine Immunochemotherapie analog der folliculären Lymphome indiziert.[21]. Ein Sonderfall stellt das Marginalzonenlymphom des Magens dar. Diese sind zu einem hohen Prozentsatz Helicobacter-pylori-assoziiert, sodass eine Eradikationstherapie im Stadium I häufig erfolgversprechend ist.[22]

Der Morbus Waldenström ist biologisch und klinisch-morphologisch zwischen den nodalen, indolenten Lymphomen und der CLL einzustufen. Daher kann bei leukämischen Verläufen entsprechend der Behandlungsrichtlinien der CLL vorgegangen werden. Die internationale Morbus Waldenström Arbeitsgruppe empfiehlt Kombinationstherapien mit Rituximab und Fludarabin oder/und Cyclophosphamid. Auch die Kombination mit CHOP analog der nodalen indolenten Lymphome ist möglich.[23]

Auch bei der Behandlung der CLL werden in zunehmendem Maße kombinierte immunochemotherapeutische Ansätze verfolgt. Bei der Wahl der Chemotherapeutika spielt Chlorambucil nach wie vor eine wichtige Rolle, fludarabinhaltige Kombinationen werden ebenfalls mit Erfolg eingesetzt.[24]

Bei der Behandlung der Mantelzelllymphome gilt ähnliches wie bei den folliculären Lymphomen: Die Kombination aus Immuno- und Chemotherapie (zumeist nach dem R-CHOP-Protokoll) erreicht zwar initial hohe Remissionsraten, führt allerdings zu keiner Kuration. Aufgrund des rascher progredienten Krankheitsverlaufes der Mantelzelllymphome ist eine Watch-and-Wait-Strategie analog der folliculären Lymphome allerdings nur selten in ausgewählten Niedrig-Risikofällen sinnvoll. Beim Mantelzelllymphom wird die autologe Stammzelltransplantation schon in der Primärtherapie erfolgreich eingesetzt, wobei eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und eine Trend zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens in aktuellen Studien beobachtet wurde.[25] Allerdings hat auch beim

Mantelzelllymphom bislang nur die allogene Stammzelltransplantation einen potentiell kurativen Effekt.

2. Ziel dieser Arbeit

Aus dem oben geschriebenen kann entnommen werden, dass für die Behandlung von folliculären Lymphomen, CLL und Mantelzelllymphomen von Watch and Wait bis zur allogenen Stammzelltransplantation eine Vielzahl therapeutischer Möglichkeiten besteht. Wie werden aber diese Therapiemodalitäten hier in Deutschland angewendet? Wie sieht die therapeutische Realität in den onkologischen Praxen, Kliniken und universitären Zentren aus? Werden neueste wissenschaftliche Strategien zur Behandlung von folliculärem Lymphom, CLL und MCL verwendet oder ist deren Einsatz außerhalb des standardisierten Rahmens klinischer Studien eher die Ausnahme? Wie sieht der diagnostische Standard in der Realität aus?

Das Ziel dieser Arbeit ist es eine Übersicht über die in der klinischen Praxis verwendeten diagnostischen Methoden und therapeutischen Interventionen zu geben und abschließend kritisch zu bewerten.

3. Methodik und Stichprobenbildung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine klinisch-epidemiologische Untersuchung, in der die Therapieverläufe von Patienten dokumentiert wurden, bei denen in einem vordefinierten Quartal eine Therapieentscheidung (Neue Therapie, Watch and Wait, Einleitung einer Salvage-Therapie, Behandlungsabbruch) getroffen wurde. Durch den behandelnden Arzt wurde bei diesen Patienten die aktuelle Therapie und retrospektiv auch vorherigen Therapien bis zur Erstdiagnose dokumentiert. Die Dokumentationsbögen (CRF) setzten sich aus verschiedenen Modulen (Erstdiagnose, Primäre Therapie, Rezidivtherapie, Therapiestatus, Therapieabschluss) zusammen und enthielten wesentliche Informationen zur Diagnostik und Therapie.

Nach Eingang des CRF wurde durch ein zentrales Monitoring Plausibilitäts und Vollständigkeitskontrollen durchgeführt.

495 nationale Einrichtungen, die sich mit der Diagnostik und Therapie von indolenten Lymphomen befassen, wurden angeschrieben. 13% der angeschriebenen Zentren beteiligten sich an der Untersuchung und lieferten Daten von zunächst 741 Patienten, was ca. 10

Prozent der erwarteten nationalen Prävalenz entspricht. Aus dem ermittelten Mittelwert der Therapieentscheidungen pro Quartal und der Anzahl der Einrichtungen in Deutschland wurde die aktuelle Prävalenzverteilung ermittelt. Nach Ermittlung dieser Prävalenzverteilung wurde ein Patientenkollektiv gewichtet nach der Prävalenz in den verschiedenen Einrichtungstypen (Universitätskliniken, Krankenhäuser mit onkologischer Fachabteilung, Krankenhäuser ohne onkologische Fachabteilung, onkologische Praxis) quotiert und regional nach Bevölkerungsdichte verteilt. Die innerhalb solcher regionalen Cluster zufällig ausgewählten Einrichtungen werden dann in die Stichprobe mit aufgenommen.

Die repräsentative Stichprobe ist also quotiert und geschichtet nach Institutionstyp und regional mit einer Zufallsauswahl innerhalb der Quoten.

Diese Bildung von geschichteten und quotierten Stichproben nach dem hier beschriebenen Verfahren wurde bereits mehrfach publiziert und unabhängig auditiert.

Nach der Stichprobenbildung sind 576 Patienten aus 46 Zentren (2 Universitätskliniken, 16 Krankenhäuser mit onkologischer Abteilung, 9 Krankenhäuser ohne onkologische Abteilung, 19 onkologische Praxen), bei denen im 4. Quartal 2006 eine Therapieentscheidung (siehe oben) getroffen wurde, in die Untersuchung aufgenommen worden.

4. Ergebnisse

4.1. Patientencharakteristika

Eingeschlossen wurden nach der oben beschriebenen Stichprobenmethode 576 Patienten mit nodalen, indolenten Lymphomen (n=285, davon 226 mit folliculärem Lymphom und 59 mit MALT- oder splenischem/nodalem Marginalzonenlymphom), CLL (n=151) oder Morbus Waldenstroem (n=39) und Mantelzelllymphomen (n=51). Weitere Entitäten waren Haarzellleulämie (n=14) und B-PLL (n=4). Bei 27 Patienten wurde die Diagnose als indolentes Lymphom nicht näher differenziert (Tabelle 1).

Nodale indolente Lymphome n=285	CLL/M. Waldenstroem n=190	MCL n= 51
Follikuläres NHL n= 226	Lymphozytisches Lymphom n= 151	Mantelzelllymphom n=51
MALT, nodales oder splenisches	Morbus Waldenstroem n=39	

Marginalzonenlymphom
n= 59

Andere Lymphome: B-PLL n=4, HCL n=14, andere n=5, Unbekannt n=27

Tabelle 1 Aufteilung und Gliederung der erfassten Krankheitsentitäten in dieser Arbeit

2/3 der eingeschlossenen Patienten waren mindestens 60 Jahre alt, der Mittelwert lag bei 67 Jahren. Die genaue Altersverteilung zeigt Abbildung 2.

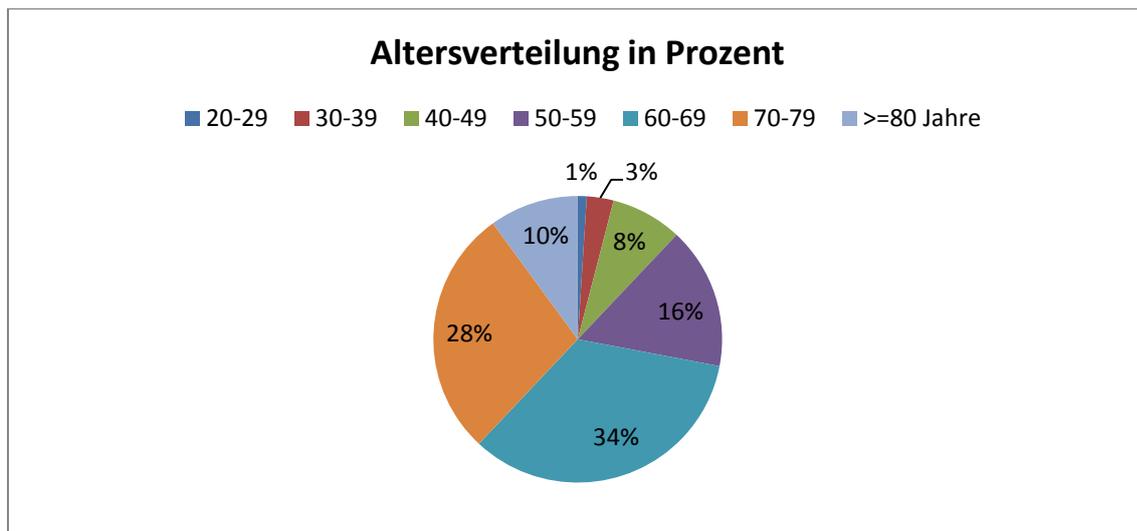


Abbildung 2 Altersverteilung (2/3 der Patienten ist 60 Jahre oder älter, der Mittelwert liegt bei 67 Jahren)

330 (57%) männliche und 243 (42%) weibliche Patienten wurden eingeschlossen. Von 3 Patienten lagen keine Angaben zum Geschlecht vor. Damit lag die Geschlechtsverteilung der Stichprobe im erwarteten Bereich, was die Repräsentativität der Stichprobe bekräftigt.

4.2. Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung maligner Lymphome erfolgte nach der Ann-Arbor-Klassifikation. Die Stadien wurden nach der Zahl der befallenen Lymphknotenregionen oder extralymphatischen Organe und Gewebe und deren Lokalisation in Bezug auf das Zwerchfell (ober- oder unterhalb bzw. beidseits des Zwerchfells) eingeteilt. Die Lymphknotenregionen sind als Regionen des gemeinsamen Lymphabflusses definiert. Zu den lymphatischen Geweben zählen außerdem die Milz, der Thymus, der Waldeyersche Rachenring, die Appendix vermiformis und die Peyerschen Plaques des Dünndarmes. Bei Milzbefall wird das

Stadium durch den Buchstaben S ergänzt (z.B. IIS), der Buchstabe E kennzeichnet Befall des extranodalen Gewebes.

Erweitert wird die Stadieneinteilung durch die zusätzliche Angabe des Vorhandenseins von B-Symptomen (Fieber $>38^{\circ}\text{C}$, Nachtschweiß und Gewichtsverlust von mehr als 10% des Ausgangsgewichtes innerhalb der vergangenen 6 Monate). Bei Vorhandensein dieser B-Symptome wird dem Stadium der Buchstabe B, bei Fehlen der B-Symptome der Buchstabe A angehängt.

Der klinische Verlauf der indolenten Lymphome ist gekennzeichnet durch langsames Wachstum mit regelmäßigen Rezidiven. Durch das langsame Wachstum werden die meisten indolenten Lymphome erst im fortgeschrittenen Stadium III-IV diagnostiziert.

Von den eingeschlossenen Patienten mit nodalem indolentem Lymphom (follikuläre Lymphome + Marginalzonenlymphome/MALT) befand sich die Mehrzahl (62%) in fortgeschrittenen Stadien III (n=61) und IV (n=116). Beim Mantelzelllymphom lag der Anteil der Patienten in fortgeschrittenem Stadium noch deutlich höher. Hier waren 37 Patienten bereits im Stadium 4 und 6 Patienten im Stadium 3, sodass bei 83% der Patienten mit MCL in dieser Beobachtungsstudie ein fortgeschrittenes Stadium vorlag. (Tabelle 2)

	Follikuläre Lymphome	Marginalzonen-Lymphome	M.Waldenström	B-PLL	HCL	MCL
I	22	4	3			2
Ie	5	11				
II	31	4				3
Ile	12	5				1
III	51	5	1			5
IIIe	3	2	1			1
IV	91	25	32	2	8	37
k.A.	11	3	2	2	6	2
Gesamt	226	59	39	4	14	51

Tabelle 2 Stadieneinteilung der nodalen Lymphome

Nodale, indolente Lymphome

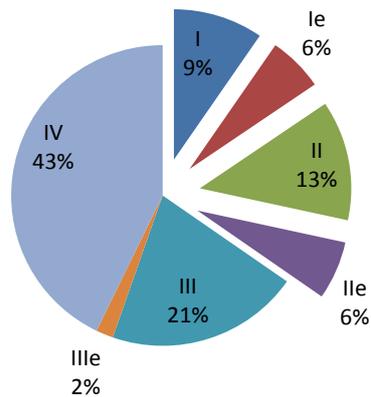


Abbildung 3 Prozentuale Stadienverteilung der indolenten Lymphome: 31% der Patienten wurden in frühem Stadium diagnostiziert

Bei der CLL wird abweichend von der Ann Arbor Klassifikation eine Einteilung nach den Binet-Stadien vorgenommen. Kriterien hierfür sind der Blut-Hämoglobinwert ($Hb < 10g/dl$), die Anzahl der Blutplättchen ($< 100 G/l$) und die befallenen Lymphknotenregionen.

In unserem Patientenkollektiv gab es eine gleichmäßige Verteilung zwischen den Binet-Stadien A, B und C (37% Binet A, 32% Binet B, 30% Binet C) (Tabelle 3).

Stadium A	56
Stadium B	46
Stadium C	46
unbekannt	3

Tabelle 3 Stadieneinteilung CLL (nach Binet)

4.3. Performance-Status und Begleiterkrankungen

Die schwer qualifizierbare Begriff des "Allgemeinzustandes" wird mit Hilfe der Karnofsky Performance Status Skala (kurz Karnofsky-Index) und des ECOG-Performance-Status bestimmt.[26] Bei Diagnosestellung wiesen über 60 Prozent der Patienten des Gesamtkollektives einen guten Karnofsky-Performance-Index von mindestens 90% (entsprechend ECOG 0) auf, wobei 33% einen Karnofsky von 100% angaben. Dies änderte sich im Verlauf der Erkrankung. Bereits im 1. Rezidiv lag der Anteil der Patienten mit einem

Karnofsky von 90 oder höher nur noch bei 53% (dabei 21% mit einem KI=100%). Im 2. Rezidiv lag diese Rate nur noch bei 37%. (Abbildung 4)

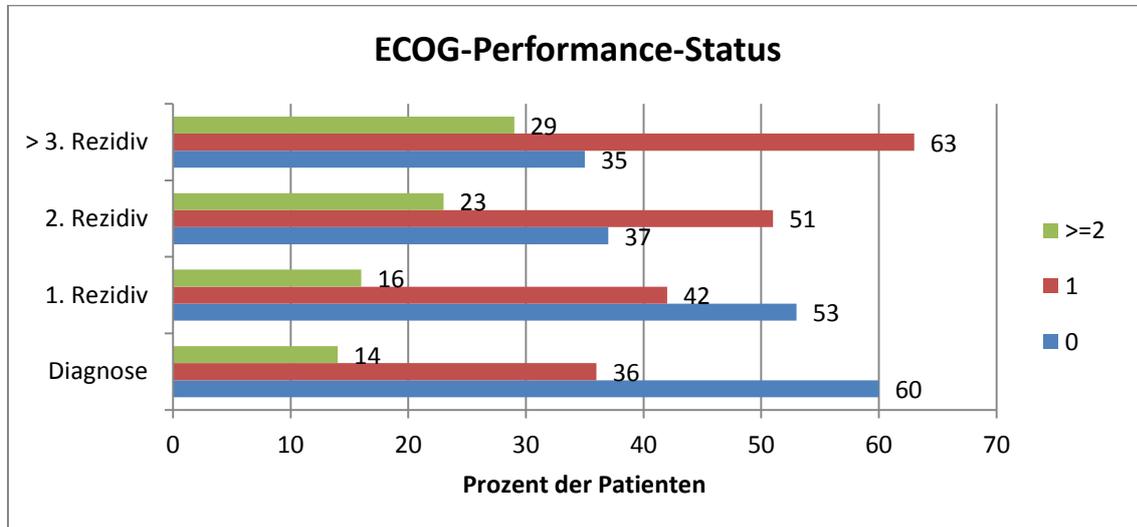


Abbildung 4 ECOG-Performance-Status und dessen Änderung im Verlauf der Erkrankung

71% der Patienten im Gesamtkollektiv hatten bei Diagnosestellung keinerlei weitere behandlungsbedürftige Begleiterkrankungen. Bei den 29%, die Begleiterkrankungen aufwiesen, waren eine arterielle Hypertonie, KHK oder Diabetes mellitus führend. Die Rate der behandlungsbedürftigen Begleiterkrankungen schwankte abhängig vom Alter des Patienten und nahm während der Behandlungsdauer zu. So lag in der Altersgruppe der 60-69 Jährigen der Anteil der Patienten ohne Begleiterkrankungen bei Diagnosestellung bei 55%, in der Gruppe der 70-79 Jährigen bei 42% und bei den über 80-Jährigen bei nur noch 27%. Auffällig ist, dass im Verlauf der Lymphomerkrankung der Anteil der herzkranken und niereninsuffizienten Patienten bzw. die Diabetes-mellitus-Rate deutlich zunehmend waren. Im zeitlichen Verlauf der Lymphomerkrankung konnte auch eine Steigerung der Inzidenz von peripherer Neuropathie gesehen werden. (Abbildung 5)

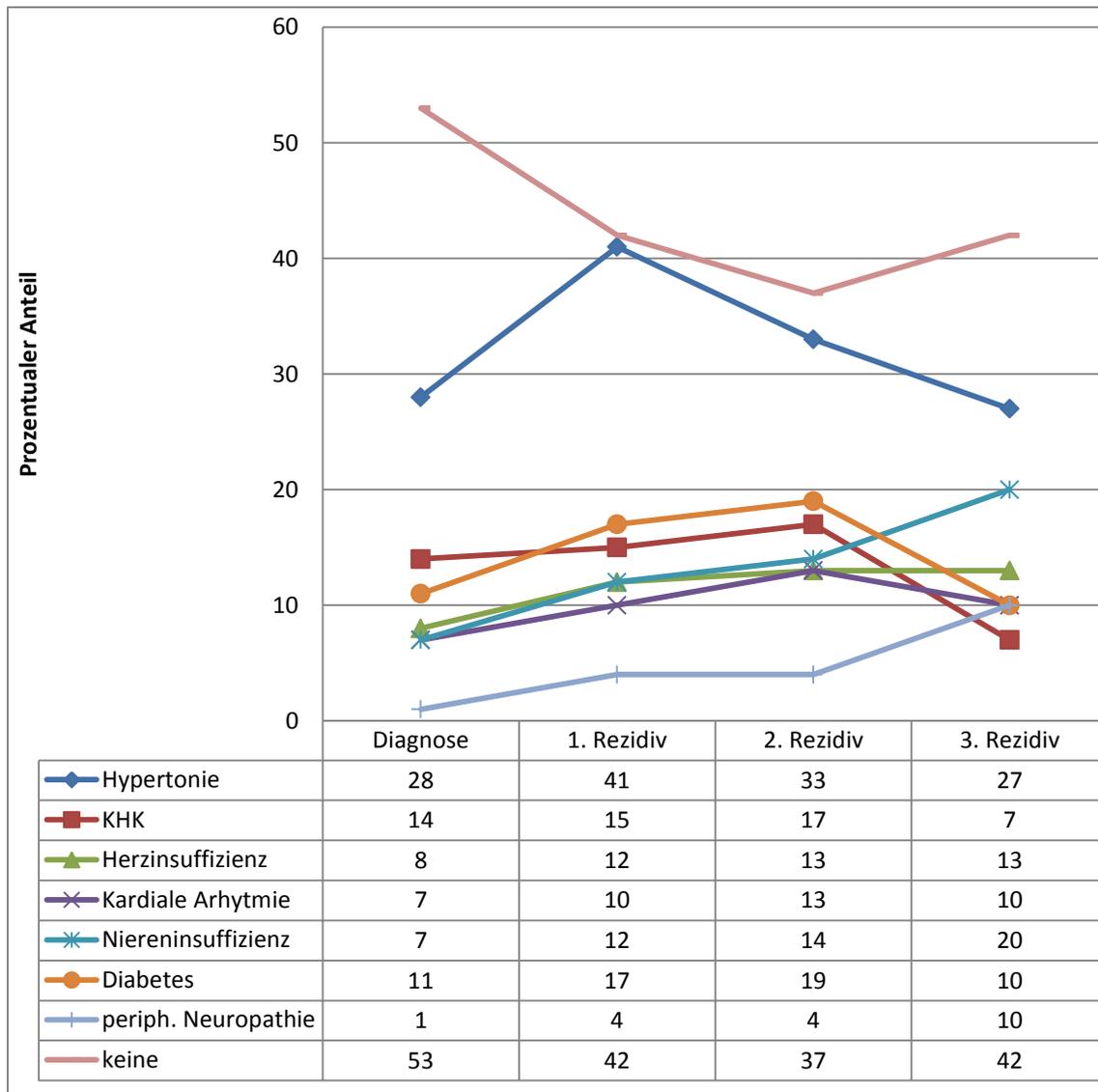


Abbildung 5 Behandlungsbedürftige Begleiterkrankungen (Mehrfachnennungen) und deren Änderung im Krankheitsverlauf

4.4.Einteilung nach dem FLIPI

Durch die Entwicklung spezifischer Prognosescores lässt sich heute das Risikoprofil von Patienten mit follikulärem Lymphom und damit der klinische Verlauf deutlich besser abschätzen. Der FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index), der die Risikofaktoren "Anzahl der befallenden LK-Stationen" (<4 vs ≥4), "LDH" (normal vs. erhöht), "Alter" (<60 vs. ≥60, Stadium (I oder II vs. III oder IV) und "Hämoglobin" (<12 g/dl vs. ≥12 g/dl) beinhaltet, ermöglicht eine für follikuläre Lymphome spezifische Risikostratifizierung. [27] Auch in der Zeit der Immunochemotherapie behält der FLIPI seine Gültigkeit und ermöglicht damit die Abschätzung des individuellen Risikoprofils. [28]

Abbildung 6 zeigt die Verteilung der Risikofaktoren unserer Patienten mit follikulärem Lymphom aufgeschlüsselt nach den einzelnen behandelnden Einrichtungstypen. Dabei fällt auf, dass das Patientenkollektiv in den Universitätskrankenhäusern ein besseres Risikoprofil zeigt als in den anderen beteiligten Einrichtungen.

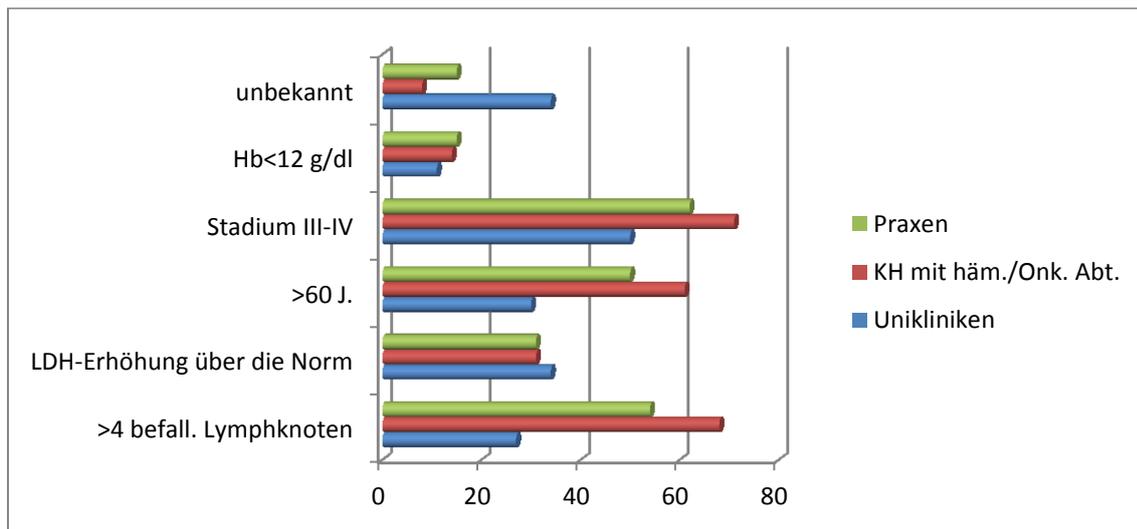


Abbildung 6 FLIPI-Kriterien (Mehrfachnennungen), aufgeschlüsselt nach den einzelnen Facheinrichtungen

4.5. Diagnosestellung

Indolente Lymphome sind langsam aber stetig progrediente maligne Erkrankungen. Oft führt erst ein allgemeiner Leistungsknick oder die Entwicklung von B-Symptomen in Kombination mit über längere Zeit progredienten Lymphknotenschwellungen die Patienten zum Arzt und damit einer initialen Diagnosestellung zu.

In unserem Patientenkollektiv war die Lymphadenopathie mit 58% die häufigste Ursache für den initialen Diagnoseverdacht gefolgt von Leistungsverlust, Nachtschweiß und bei einem Routinebesuch zufällig festgestellte hämatopoetische Insuffizienz (Abbildung 7).

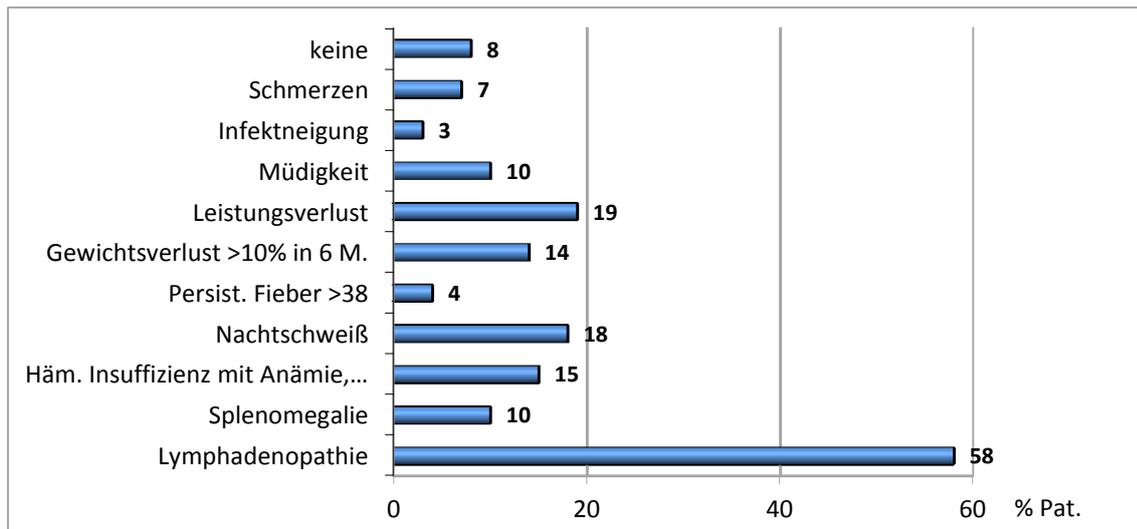


Abbildung 7 Symptome, die zum Diagnoseverdacht führten (Mehrfachnennungen)

4.6. Histologische Diagnosesicherung

Die initiale Diagnostik ist zur Sicherung der Diagnose und des Ausbreitungsstadiums entscheidend für die später durchgeführte Therapie. Wichtigster Bestandteil ist die histologische Diagnosesicherung. In erster Linie eignet sich hierfür eine Lymphnotenbiopsie, eine Feinnadelbiopsie ist durch nicht ausreichendes Material oder eine nicht repräsentative Zytologie in ihrer Aussagekraft nicht ausreichend.

In dieser Arbeit wurde bei den Patienten mit nodalem indolentem Lymphom und Mantelzelllymphom bei 70 bzw. 67% eine Lymphknotenbiopsie durchgeführt. Bei der CLL wurde darauf eher verzichtet (Lymphknotenentnahme nur in 20%), da die Diagnose oft ausreichend sicher durch die Untersuchung peripheren Blutes gestellt werden kann. Einer Knochenmarkpunktion zur Komplettierung der Staginguntersuchungen und zur genauen Stadieneinteilung unterzogen sich ca. 80% der Patienten mit nodalem indolentem und Mantelzelllymphom; bei Patienten mit CLL wurde diese Diagnostik bei ca. 60% durchgeführt. (Tabelle 4, Tabelle 5)

	gesamt	Indolente L.	CLL.	MCL
Lymphknotenentnahme	51	70	20	67
Stanzbiopsie	20	27	15	8
Feinnadelzytologie	6	7	5	8

Knochenmarkpunktion	72	62	83	80
----------------------------	----	----	----	----

Tabelle 4 Durchgeführte Maßnahmen zur histologischen Diagnosesicherung

Nodale, indolente Lymphome	62%
CLL	83%
MCL	80%
Gesamt	72%

Tabelle 5 Häufigkeit der diagnostischen Knochenmarkpunktion

	Unikliniken	KH mit häm./onk. Abt.	Praxen
Lymphknotenentnahme	40	58	39
Stanzbiopsie	10	22	25
Feinnadelbiopsie	2	6	11
Knochenmarkpunktion	52	79	77

Tabelle 6 Art der histologischen Diagnosesicherung aufgeschlüsselt nach Fachabteilungen

4.7. Bildgebende Diagnostik

Mithilfe der bildgebenden Verfahren wird das Ausbreitungsstadium festgelegt. Röntgen des Thorax in 2 Ebenen und Abdomensonografie werden heute ebenso wie die Durchführung einer Computertomografie von Thorax, Abdomen und Becken als obligat angesehen. Optional ist die computertomografische Untersuchung des Halses bei zervikaler Lymphknotenvergrößerung. Eine PET-Diagnostik wird beim folliculären Lymphom bislang nicht empfohlen; sollte ein PET-positiver Befund erhoben werden, ist bei klinischen Konsequenzen zunächst eine Biopsie zur histologischen Sicherung erforderlich.[29]

Im von uns untersuchten Patientenkollektiv erhielten 92% der Patienten (Gesamtkollektiv) eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens, bei 84% wurde eine Computertomografie durchgeführt, wobei in der Gruppe der CLL-Patienten die CT-Untersuchung nur in 63% durchgeführt wurde, in der Gruppe der nodalen indolenten und Mantelzelllymphome jedoch zu über 95%. Eine ergänzende MRT-Diagnostik wurde bei 13% der Patienten durchgeführt (in

der Mantelzelllymphom-Subgruppe sogar bei 33%). (Abbildung 8) Bei 5% der Patienten wurde eine PET-Untersuchung durchgeführt.

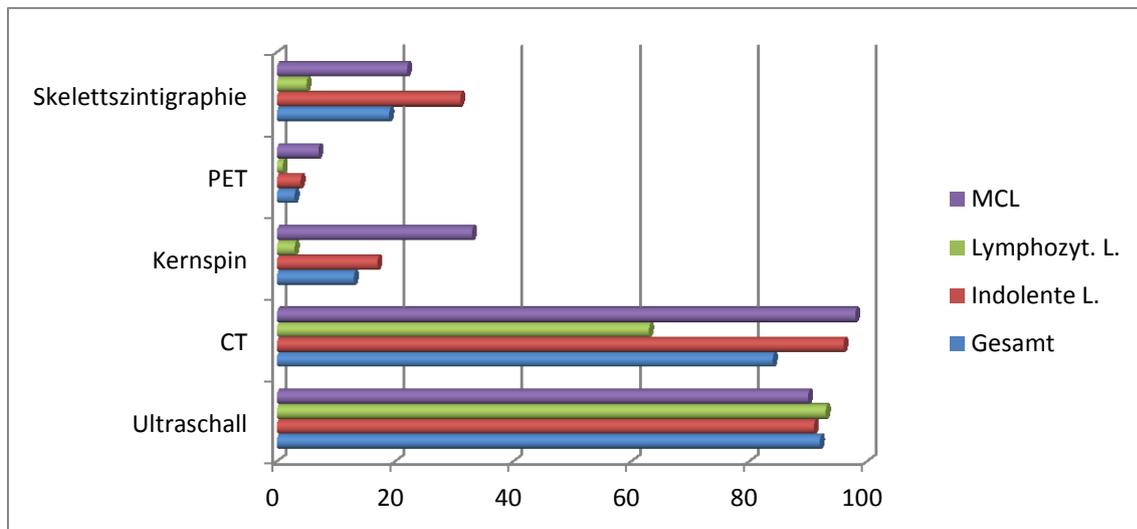


Abbildung 8 Durchgeführte Bildgebung vor Einleitung einer Therapie aufgeschlüsselt nach Entitäten (Prozent)

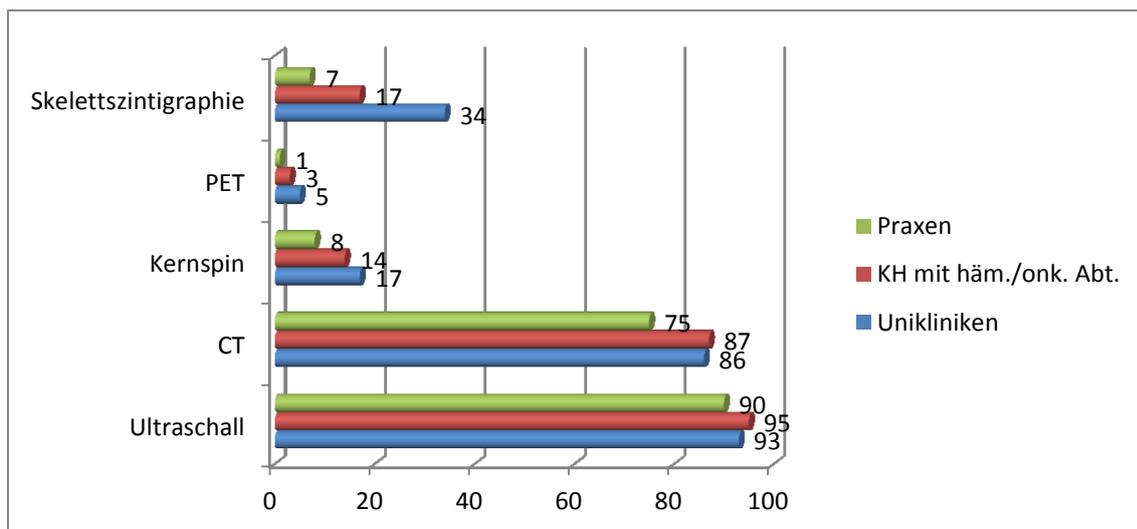


Abbildung 9 Durchgeführte Art der Bildgebung aufgeschlüsselt nach Facheinrichtungen

4.8. Therapie (Erstlinie)

Da sich die Therapie der verschiedenen von uns untersuchten Lymphomentitäten zum Teil deutlich unterscheidet, werden die durchgeführten Therapien für jedes einzelne Patientenkollektiv (nodale indolente Lymphome, CLL und MCL) separat behandelt.

4.8.1. Therapie der nodalen indolenten Lymphome

In der Gruppe der nodalen indolenten Lymphome waren in unserer Untersuchung 290 Patienten dokumentiert. Davon erhielten 22 Patienten (7,5%) keine Therapie bis zum

Krankheitsprogress oder bis zum Auftreten therapiebedürftiger Symptome (watch-and-wait-Strategie), wurden anschließend therapiert und befanden sich zum Erhebungszeitpunkt bereits unter Therapie. 261 Patienten (90%) wurden initial einer Therapie zugeführt. 7 Patienten standen lediglich unter Kontrolle (watch-and-wait) und hatten bis zum Zeitpunkt der Erhebung keine Therapie erhalten (Abbildung 10).

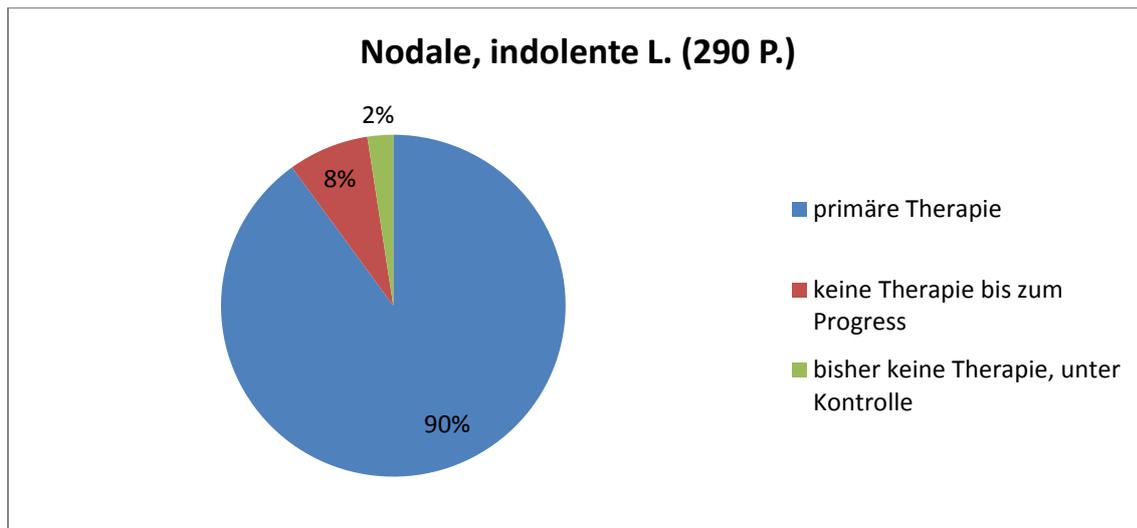


Abbildung 10 "Watch and Wait" als Therapieoption beim nodalen indolenten Lymphom

Immerhin bei 52% der Patienten gaben die behandelnden Ärzte eine kurative Zielsetzung ihrer Therapiemaßnahmen an. Als weitere Therapieziele wurden Überlebensverlängerung und Palliation genannt.

Bemerkenswert ist, dass nur 8% der Patienten mit nodalem indolentem Lymphom in der Erstlinien-Therapie in klinischen Studien behandelt wurden.

Bezüglich der gewählten Therapiemodalität waren 274 Patienten auswertbar. Davon erhielten 162 Patienten (59%) eine kombinierte Immunochemotherapie als Erstlinien-Therapie, 76 Patienten (28%) erhielten eine alleinige Chemotherapie und 19 Patienten (7%) eine Antikörper-Monotherapie. 17 Patienten wurden anderen Therapieformen unterzogen (Radiatio etc.) (Abbildung 11)

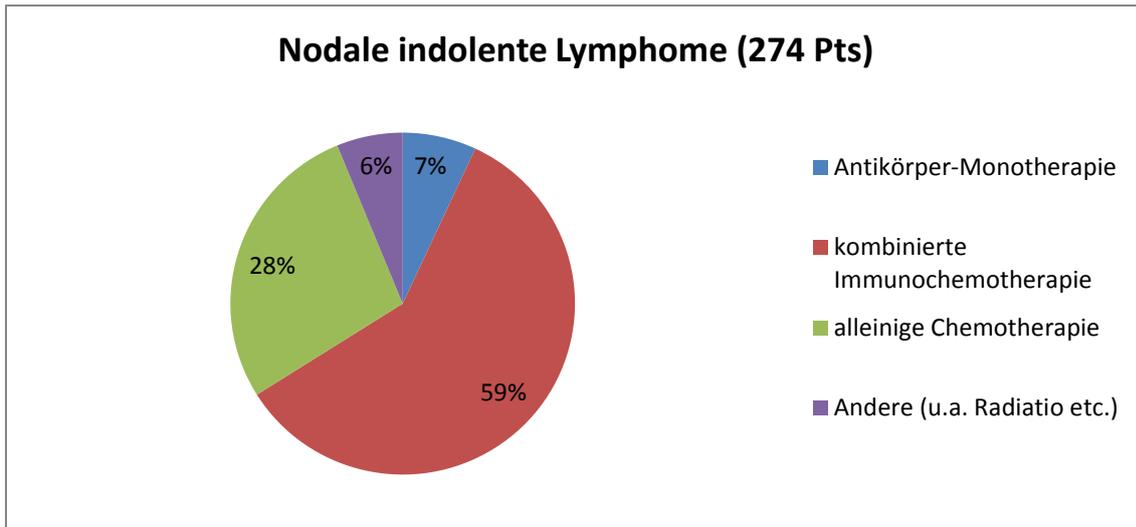


Abbildung 11 Therapeutische Maßnahmen in der Primärtherapie nodaler indolenter Lymphome

Das am häufigsten in der primären Therapie verwendetes Chemotherapieprotokoll war das CHOP-Protokoll mit 71%, gefolgt von COP (10%) und MCP (4%). Bendamustin wurde nur in 4% der Fälle verabreicht. Weitere Schemata waren FC(M), Chlorambucil, CVP und Fludarabin Monotherapie. (Abbildung 12)

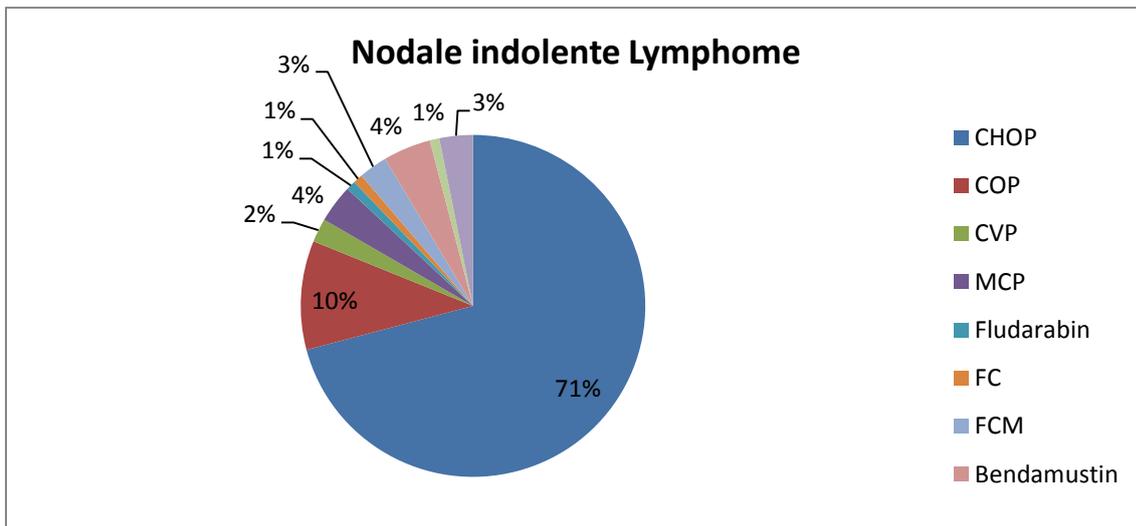


Abbildung 12 Chemotherapieschemata bei den indolenten Lymphomen

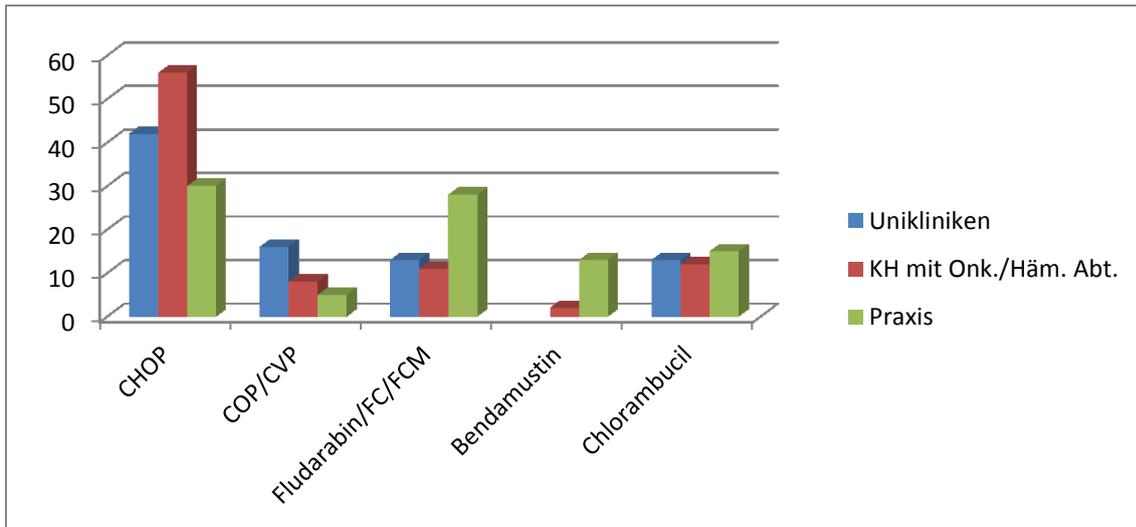


Abbildung 13 Chemotherapie regime aufgeschlüsselt nach Facheinrichtungen (Gesamtkollektiv, Angaben in Prozent): Bendamustin wurde in den universitären Zentren nicht eingesetzt.

Betrachtet man das Therapieoutcome in der Firstline-Therapie, so wurde ein Therapieansprechen (CR/CRu, PR, MR) bei 98% der in dieser Hinsicht auswertbaren Patienten erreicht, mit einer Rate von 63% kompletten Remissionen (CR+CRu). Ein Progress unter Therapie war bei den auswertbaren Patienten nicht zu verzeichnen, allerdings ist einschränkend festzuhalten, dass bei 32% der Patienten eine Evaluation des Therapieerfolges zum Zeitpunkt der Erhebung noch nicht möglich war. (Abbildung 14)

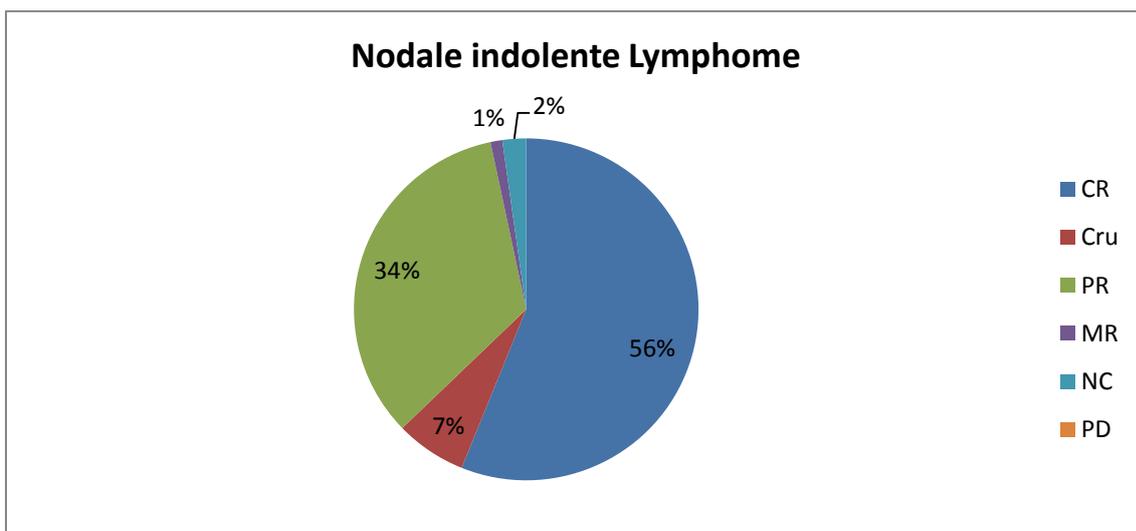


Abbildung 14 Ergebnisse der Primärtherapie nodaler indolenter Lymphome

4.8.2. Therapie der CLL

Von den 190 CLL-Patienten in unserer Erhebung erhielten 57% der Patienten eine initiale Therapie, 43% wurden zunächst nur beobachtet (watch-and-wait); zum Zeitpunkt unserer Datenerhebung befanden sich aber nur 7% der 190 Patienten unter Beobachtung, alle anderen hatten nach Beobachtung eine Therapie begonnen. (Abbildung 15)

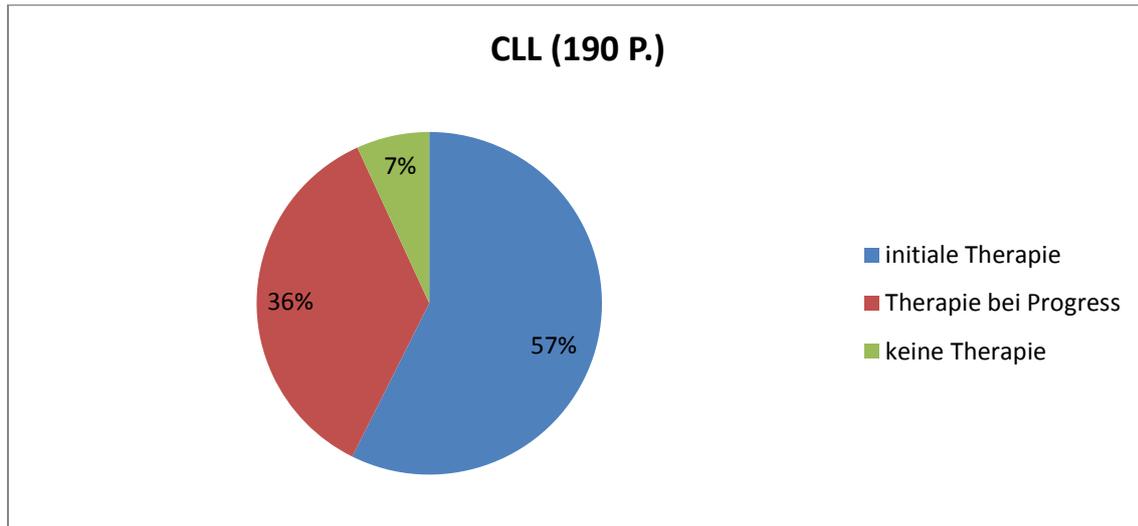


Abbildung 15 "Watch and Wait" als Therapieoption bei CLL-Patienten

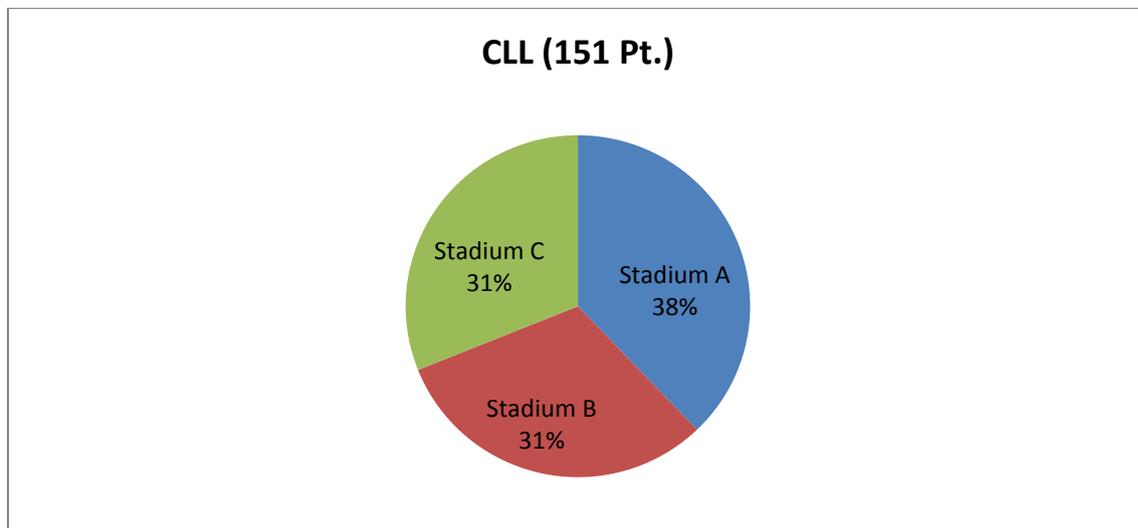


Abbildung 16 Stadienverteilung bei der CLL. 43% der Patienten wurden primär therapiert, also müssen die Mehrzahl der Patienten im Stadium B primär therapiert worden sein.

In dieser Beobachtungsstudie wurden nur ca. 10% der Patienten innerhalb klinischer Studien behandelt. Bei der Einschätzung der Therapieziele kam es hier zu realistischeren Angaben.

Nur 7% der Patienten wurden nach Ansicht ihrer Behandler mit dem Ziel einer Kuration behandelt worden. Palliation und Überlebensverlängerung waren die beiden hauptsächlichen Zielsetzungen der begonnenen Therapien.

Anders als bei den nodalen indolenten Lymphomen wurde die Mehrzahl der Patienten (81%) mit CLL in der Erstlinien-Therapie mit alleiniger Chemotherapie behandelt. Eine kombinierte Immunochemotherapie erhielten 15% der Patienten, 4% erhielten eine Antikörper-Monotherapie (Abbildung 17)

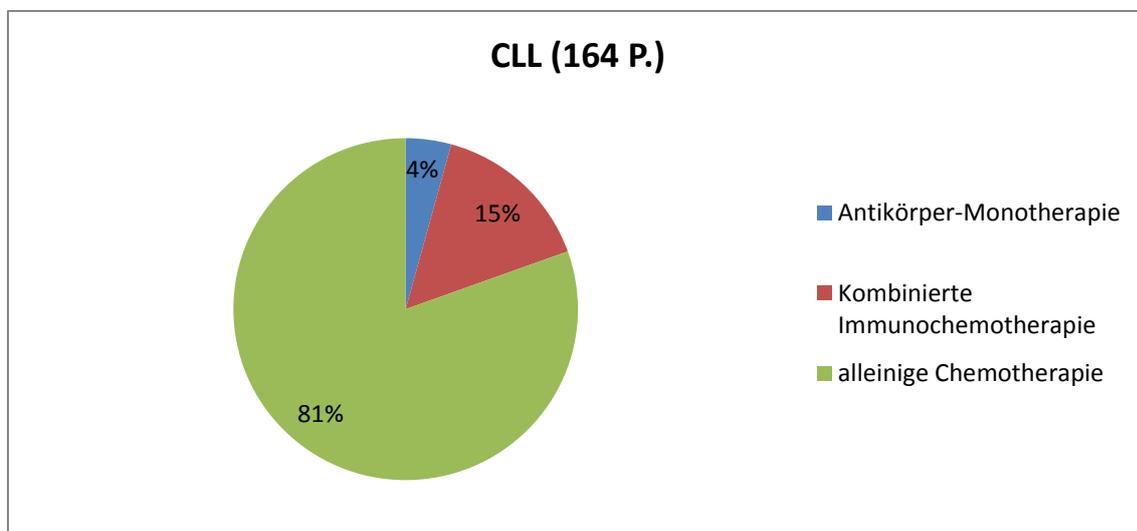


Abbildung 17 Therapeutische Maßnahmen in der Erstlinien-Therapie der CLL

Abbildung 18 zeigt, dass von den verwendeten Chemotherapieschemata eine Chlorambucil-Monotherapie mit 35% die häufigste Therapieform war. 16% erhielten eine alleinige Fludarabintherapie, 14% die Kombination Fludarabin-Cyclophosphamid (FC) und 7% das CHOP-Schema. Als weitere Schemata wurden COP, CVP, Bendamustin, Cladribin, FCM und MCP verwendet.

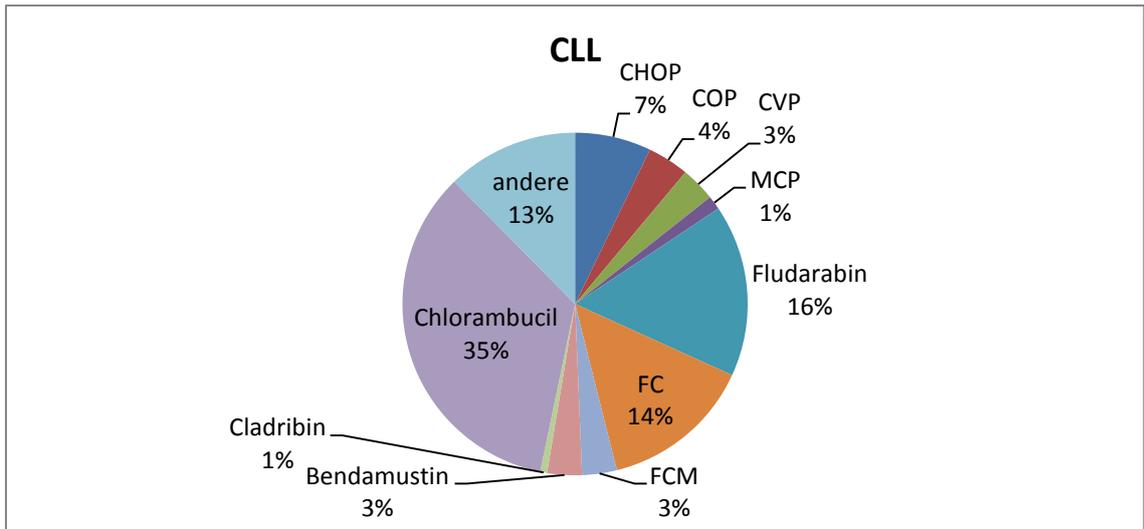


Abbildung 18 Chemotherapieschemata in der Erstlinien-Behandlung der CLL

Von den 119 CLL-Patienten, die hinsichtlich des Ansprechens auswertbar waren, erzielten 92 (77%) eine Remission (CR/Cru+PR+MR). Bei 25 Patienten (21%) wurde eine Stabilisierung der Erkrankung erreicht (SD). 5 Patienten (4%) waren unter der Erstlinien-Therapie progredient. Die Rate an kompletten Remissionen betrug 14%, die PR-Rate 59%. (Abbildung 19)

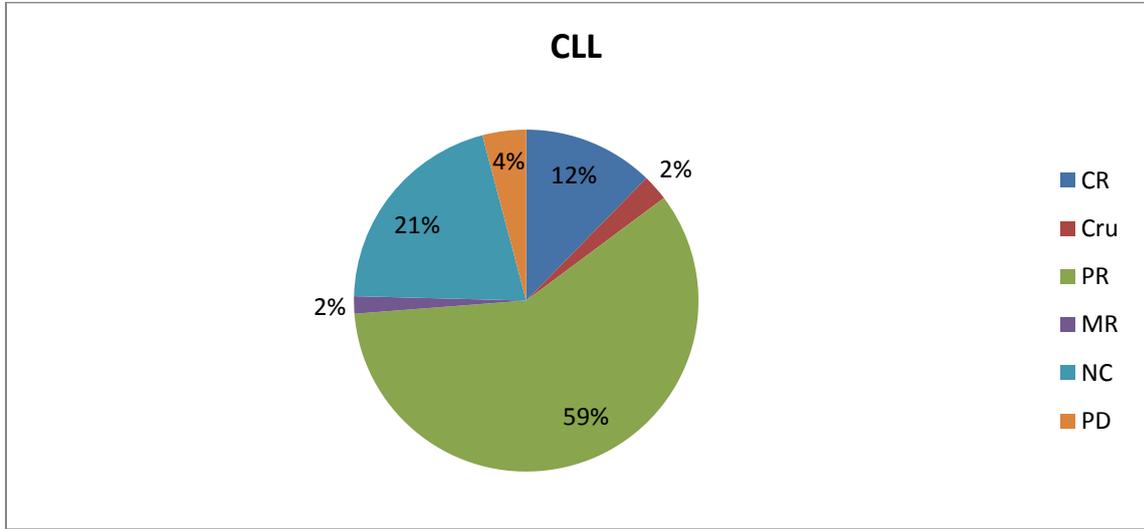


Abbildung 19 Ergebnisse der Primärtherapie der CLL

4.8.3. Therapie des Mantelzelllymphoms (MCL)

Innerhalb unserer Beobachtungsstudie war das Mantelzelllymphom die Erkrankung, die in der Initialtherapie am häufigsten innerhalb klinischer Studien behandelt wurde (16 Prozent).

92% der Patienten mit Mantelzelllymphom, die in unserer Erhebung bezüglich einer Therapie auswertbar waren (n=50) wurden unmittelbar behandelt. Das Watch-And-Wait-Verfahren spielte keine wesentliche Rolle.

Die Mehrzahl der Patienten (76%) erhielt eine kombinierte Immunochemotherapie. (Abbildung 20) Jeweils 12% erhielten eine alleinige Chemotherapie oder eine Antikörper-Monotherapie.

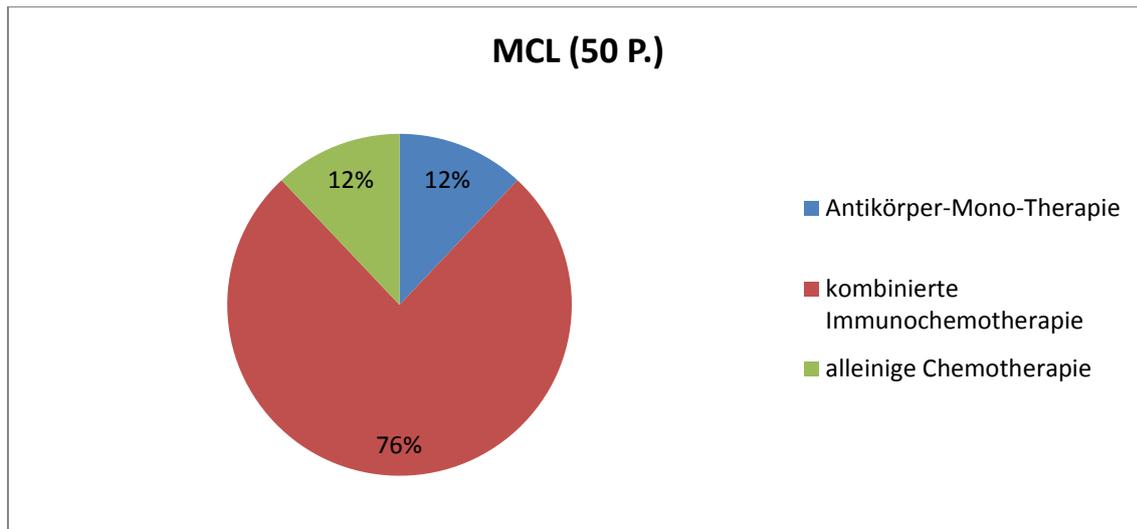


Abbildung 20 Verwendete Therapiemodalitäten beim Mantelzelllymphom

Bemerkenswerterweise wurde bei 30% der behandelten Patienten als Behandlungsziel die Kuration angesehen.

Das am häufigsten verwendete Chemotherapieprotokoll war das CHOP-Protokoll (68% der Behandlungen), gefolgt von MCP (11%). Bendamustin und die fludarabinhaltige Kombination FC wurden nur in jeweils 4% der Patienten eingesetzt. (Abbildung 21)

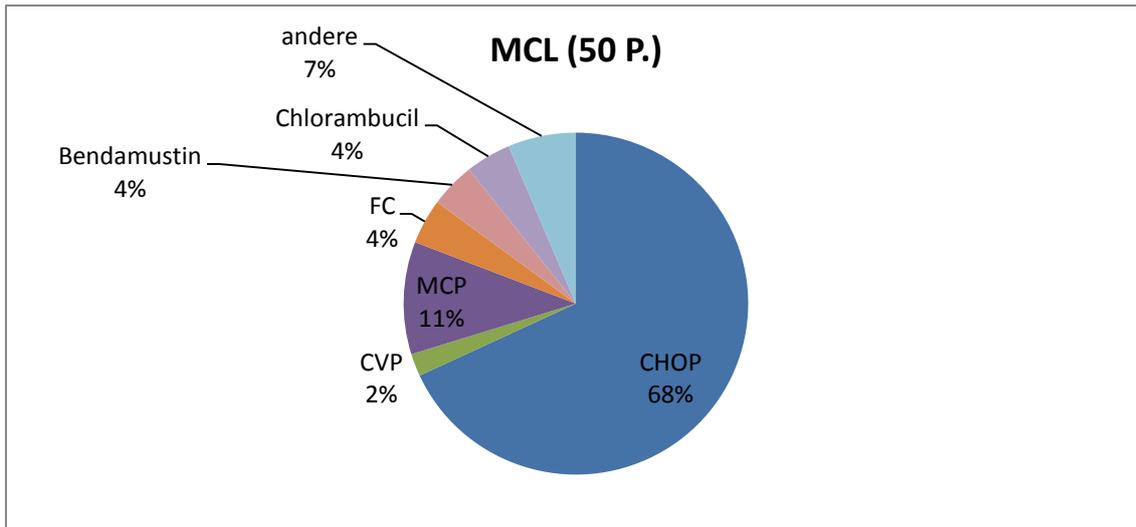


Abbildung 21 Chemotherapieprotokolle beim Mantelzelllymphom in der Erstlinien-Therapie

41 Patienten mit MCL waren bezüglich des Therapieerfolges nach Firstline-Therapie auswertbar. Die Gesamtansprechrates lag bei 98% (CR/CRu+PR+MR) mit einer CR/CRu-Rate von 54%. Bei keinem Patienten wurde ein Progress unter laufender Therapie in der Erstlinie gesehen. (Abbildung 22)

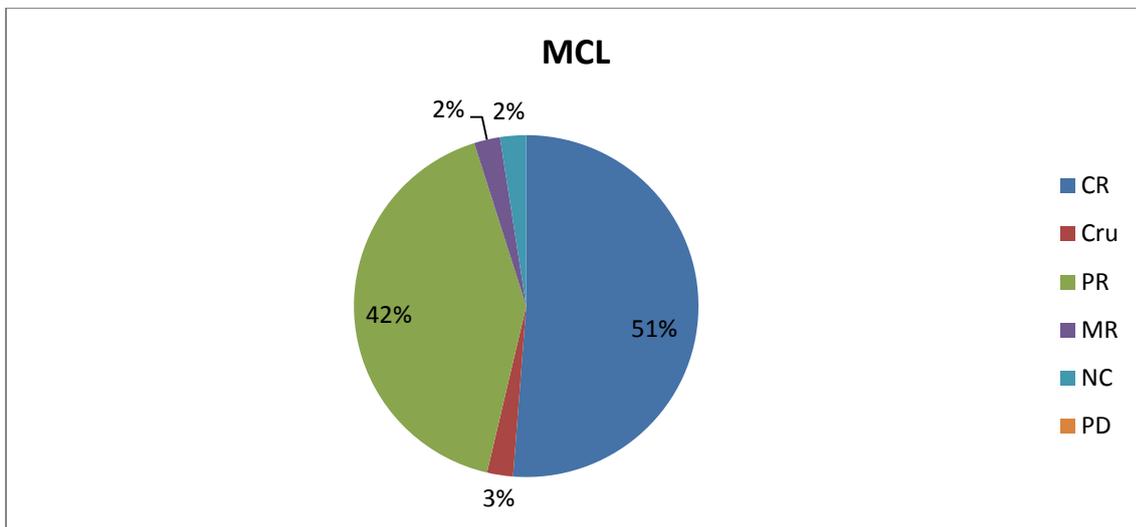


Abbildung 22 Ergebnisse der Erstlinien-Therapie beim Mantelzelllymphom

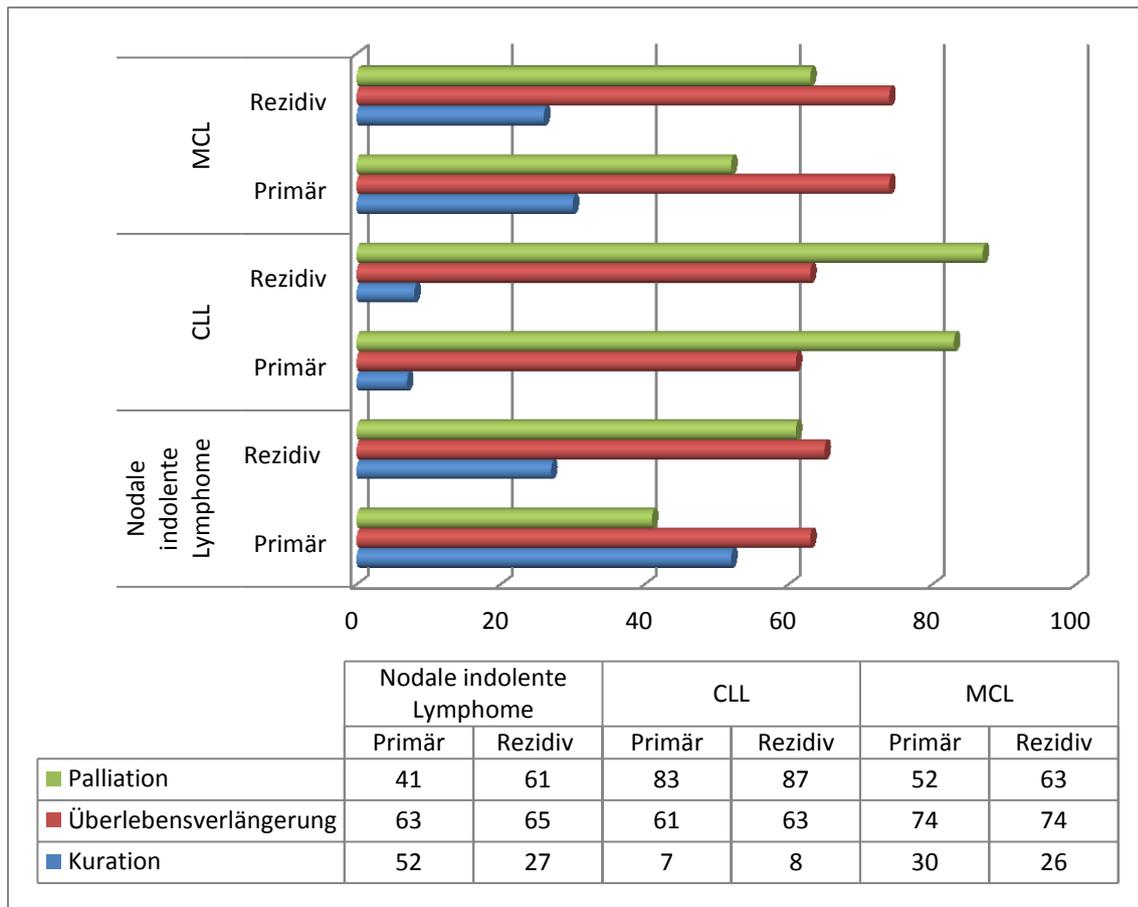


Abbildung 23 Therapieziele der Primärtherapie und im Rezidiv

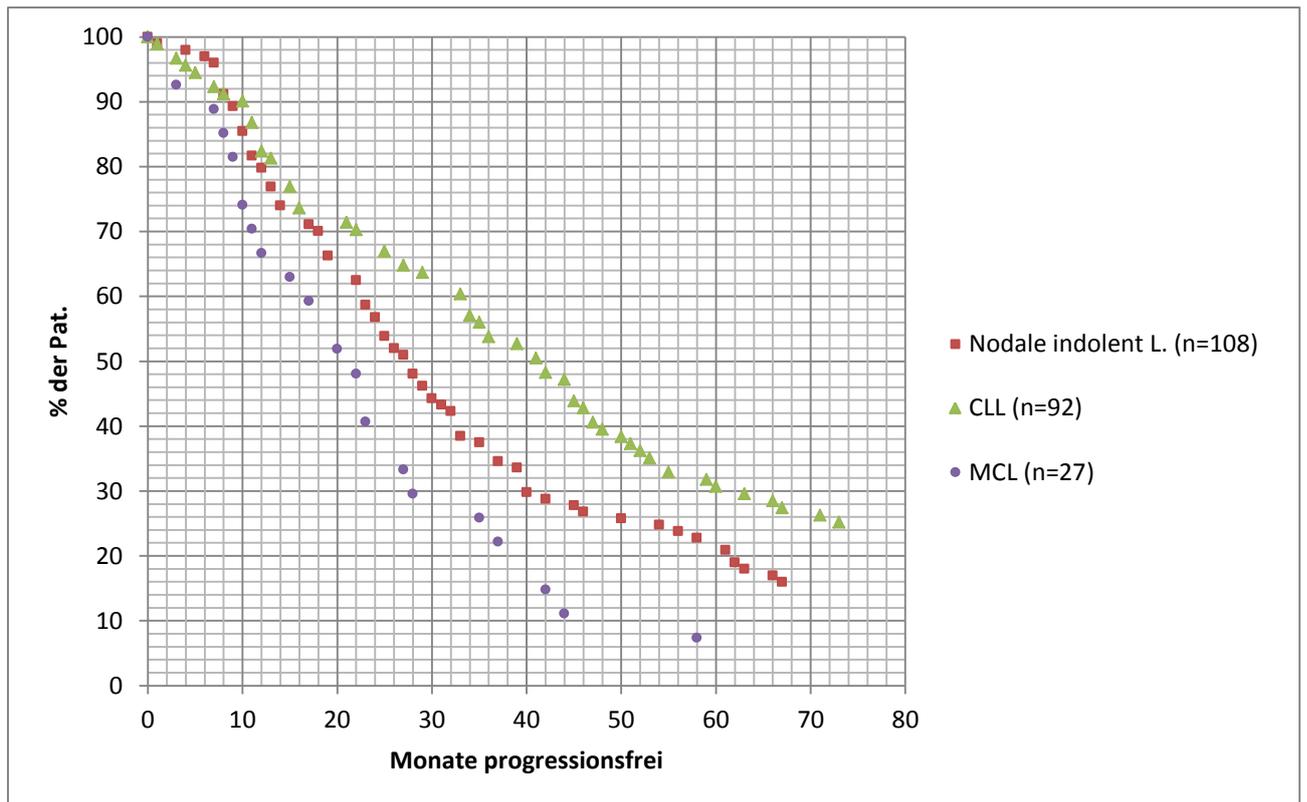


Abbildung 24 Zeit bis zum Rezidiv nach Primärtherapie. Median nodale indolente Lymphome 28 Monate, CLL 41 Monate, MCL 22 Monate

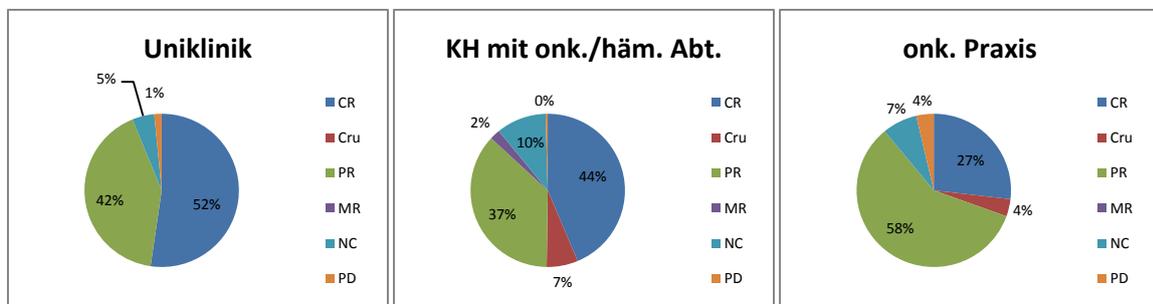


Abbildung 25 Ergebnisse der Primärtherapie - aufgeschlüsselt nach Facheinrichtungen

4.8.4. Supportive Therapie in der Firstline-Behandlung

Fast 50% der Patienten erhielten eine supportive Behandlung während der primären Therapie. Den höchsten Stellenwert hatten dabei die antiinfektiöse Therapie. 34% der Patienten erhielten eine antibiotische Therapie, 13% Antimykotika und 2% Virostatika. Fast 1/3 der Patienten (32%) erhielten begleitend zur Erstlinien-Behandlung Erythrozytenkonzentrate. Die Gabe von Wachstumsfaktoren wurde für G-CSF in 22% und für

Erythropoetin in 10% der Patienten durchgeführt. 19% der Patienten erhielten Immunglobuline. (Abbildung 26)

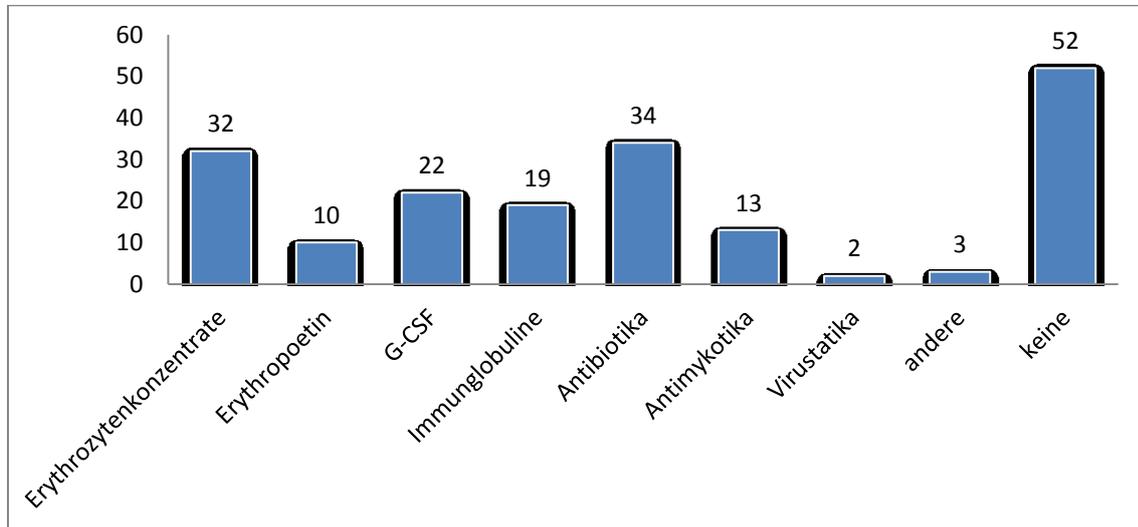


Abbildung 26 Supportive Therapie während der Erstlinien-Therapie (Prozent, Mehrfachnennungen)

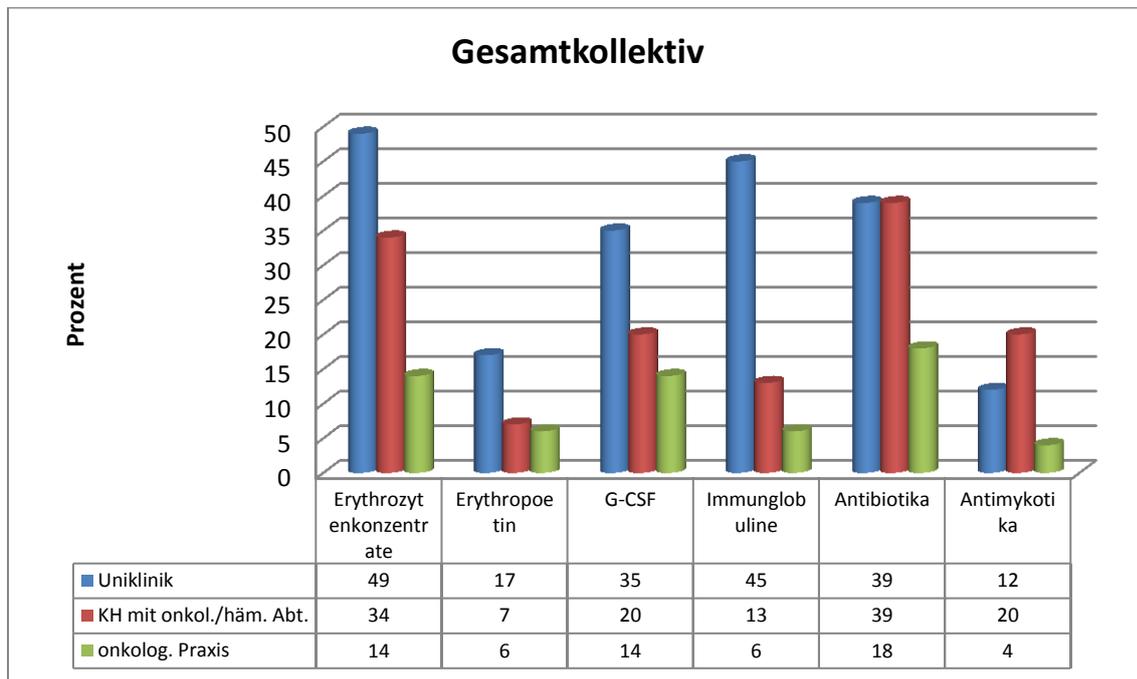


Abbildung 27 Supportive Therapie in der Firstline - aufgeschlüsselt nach Facheinrichtungen

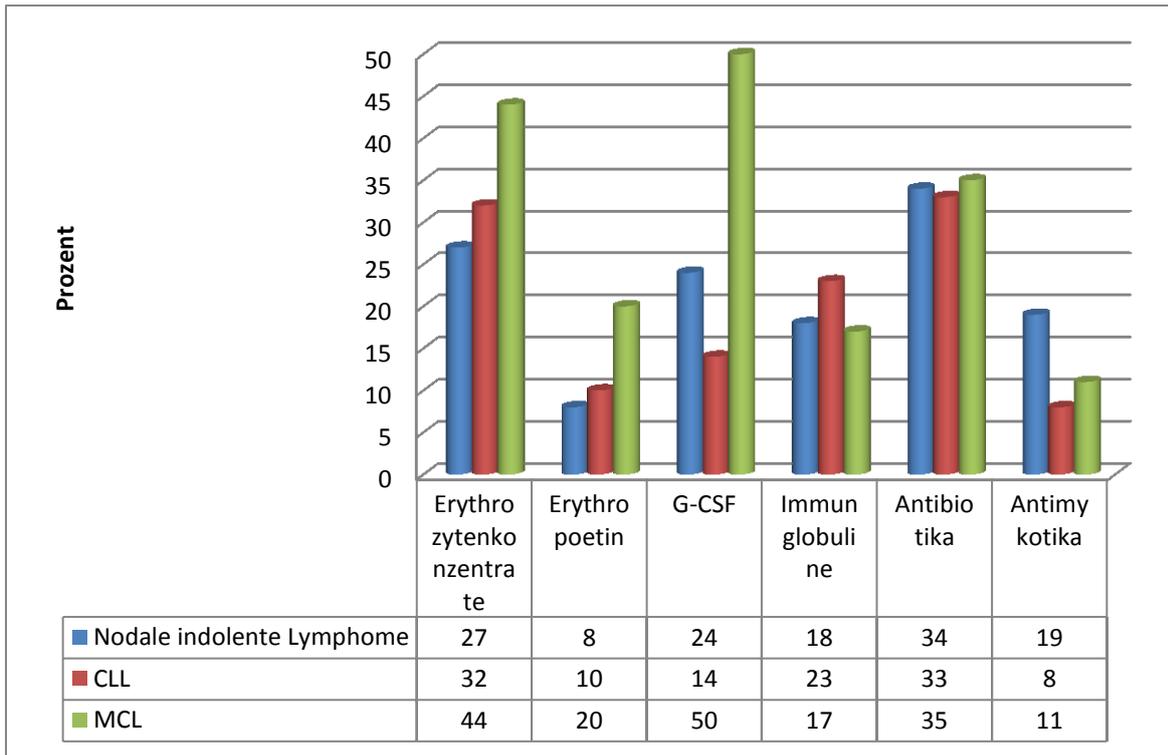


Abbildung 28 Supportive Therapie aufgeschlüsselt nach Entitäten (Erstlinie)

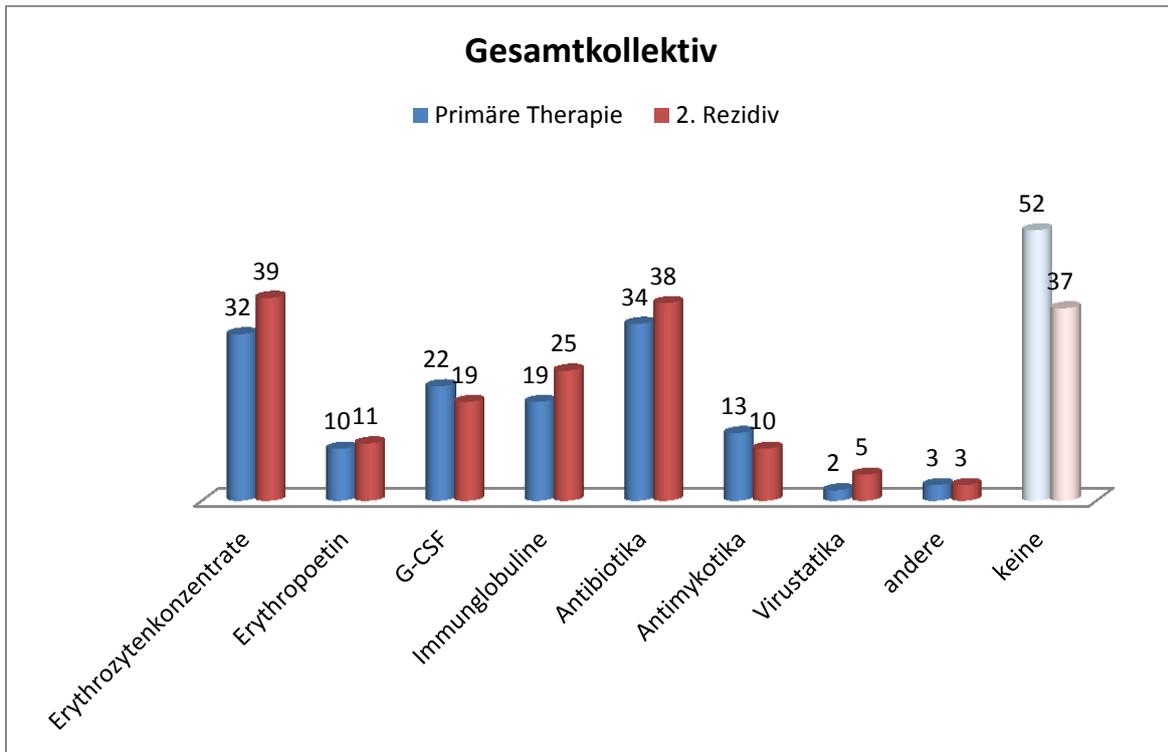


Abbildung 29 Supportivtherapie im Krankheitsverlauf (Prozentualer Anteil, Mehrfachnennungen)

4.9.Rezidivtherapie

Alle in diese Erhebung eingeschlossenen Lymphomentitäten zeichnen sich durch einen stetig progredienten Krankheitsverlauf mit mehrfachen Rezidiven auch nach erfolgreicher Erstlinien-Therapie aus. Im Rezidivfall war von den Behandlern in fast 50% der Fälle eine Immunochemotherapie geplant. In 30% der Fälle wurde eine alleinige Chemotherapie als erneute Maßnahme festgelegt. Die autologe PBSCT wurde nur in 14% der Patienten für den Rezidivfall vorgesehen.

Hinsichtlich der verschiedenen Entitäten zeigten sich hier allerdings Unterschiede: So wurde die alleinige Chemotherapie bei CLL-Patienten im Rezidiv eher favorisiert (in 43% der Fälle) als bei den anderen Entitäten (19% bei nodalen indolenten Lymphome, 20% bei MCL), bei denen die Immunochemotherapie einen höheren Stellenwert hat. (50% beim nodalen indolenten Lymphom bzw. 45% beim MCL vs. 34% bei der CLL). Auch der Stellenwert der autologen PBSCT wurde eher bei den nodalen indolenten Lymphomen und den MCL gesehen (15% bzw. 10%) als bei der CLL (4%). (Abbildung 20)

Eine allogene Transplantation als mögliche Maßnahme im 1. Rezidiv wurde nur in 4% der Patienten favorisiert (ohne Unterschiede zwischen den Entitäten).

Nur für 5% der Patienten wählten die behandelnden Ärzte eine palliative "Best supportive care"-Strategie. (Abbildung 30)

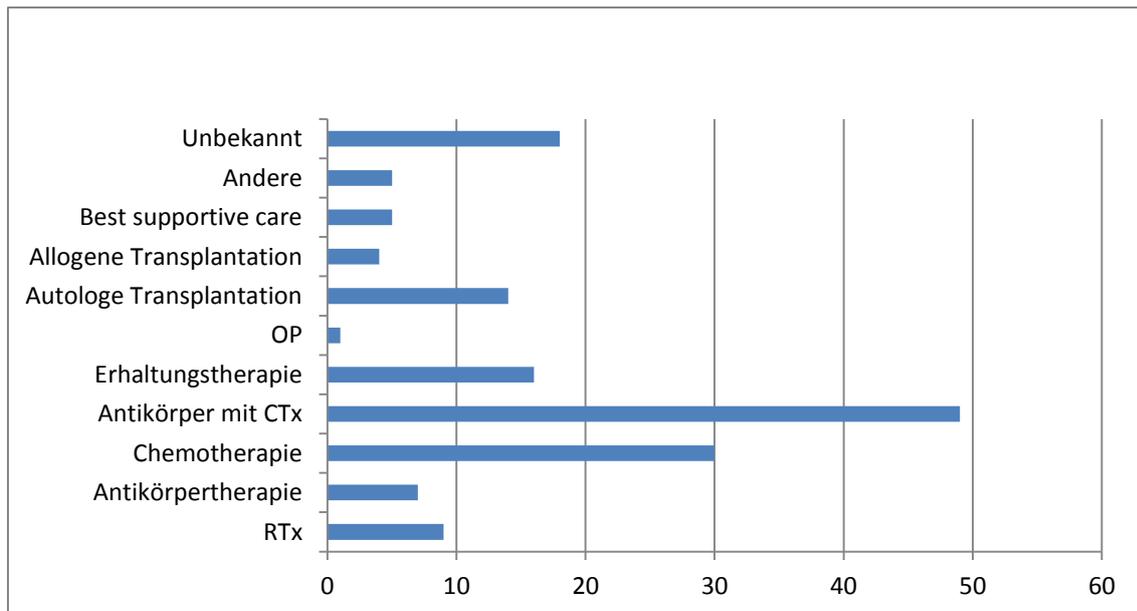


Abbildung 30 Geplante Therapieansätze im Falle eines Rezidivs nach Firstline-Therapie (Prozent, Mehrfachnennungen)

Von 259 Patienten konnten im Gesamtkollektiv Daten zu einer Rezidivtherapie gewonnen werden, darunter 43% mit nodalem indolentem Lymphom, 39% mit CLL und 10% mit MCL (Tabelle 7) Mit 60% war die progrediente Lymphadenopathie das häufigste Symptom, das zum Rezidivverdacht führte, gefolgt von hämatopoetischer Insuffizienz und Allgemeinsymptomen (23% Nachtschweiß, 22% Leistungseinbruch, 12% Müdigkeit, 10% Gewichtsverlust). In 11% führte unter anderem eine Splenomegalie zum Rezidivverdacht.

Entität	n
Nodale indolente L. (inkl. Foll. L.)	109
CLL	102
and. Indol. L.	8
MCL	27
unbekannt	13

Tabelle 7 Verteilung der Entitäten im Rezidiv (n=259)

54% der rezidierten Patienten im Gesamtkollektiv erhielten eine alleinige Chemotherapie, eine kombinierte Immunochemotherapie wurde bei 37% der Patienten angewandt. Als konsolidierende Maßnahme nach durchgeführter Salvage-Therapie wurde bei 17% der Patienten eine Erhaltungstherapie durchgeführt. (Abbildung 31)

Der Stellenwert der autologen Stammzelltransplantation war verhältnismäßig klein. Nur bei 6% der Patienten wurde dieses Verfahren im Rezidiv gewählt. Die allogene Transplantation war Einzelfällen vorbehalten (2%).

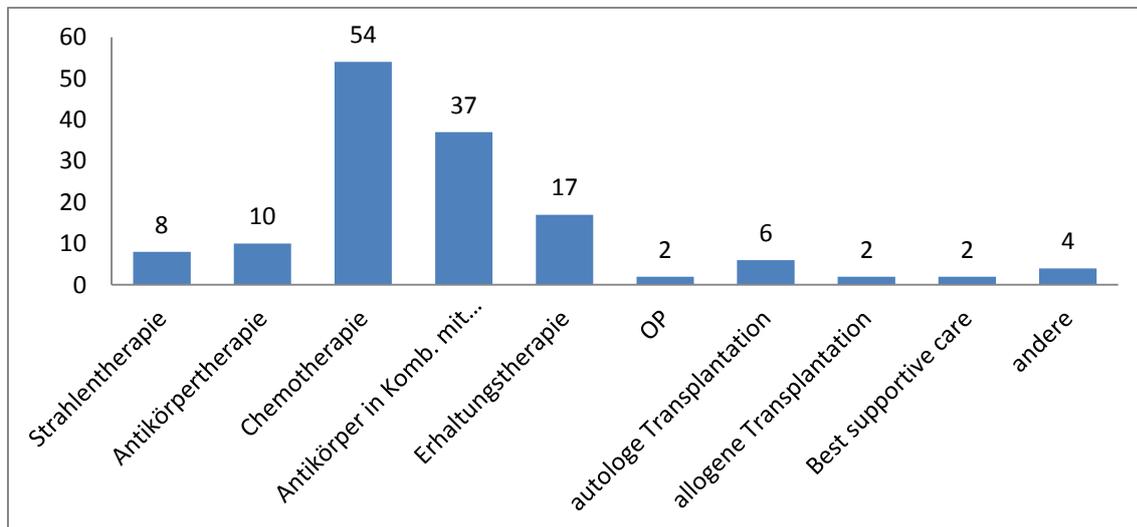


Abbildung 31 Therapeutische Maßnahmen im 1. Rezidiv

In der Rezidivsituation wurden noch weniger Patienten in klinischen Studien behandelt als in der Erstlinien-Therapie. Der Anteil der Studienpatienten lag je nach Entität bei 3 (nodale indolente Lymphome) bzw. 4 (CLL) Prozent, beim MCL wurde kein Patient im Rezidiv innerhalb einer Studie behandelt.

Bezüglich der gewählten Chemotherapieregime wird deutlich weniger CHOP (Cyclophosphamid, Adriamycin, Vincristin und Prednison) verwendet als in der Primärtherapie (wohl aufgrund vieler CHOP-vorbehandelter Patienten), trotzdem bleibt das CHOP-Schema auch in der Rezidivsituation das am häufigsten verwendete Protokoll (16% in der Gesamtgruppe). Bendamustin (15%) und Fludarabin (14%) sowie Chlorambucil (10%) wurden nach CHOP am häufigsten in der Rezidivsituation verwendet. (Abbildung 32) Die Kombination FCM (Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron) wurde bei 10% der Patienten angewandt.

Allerdings zeigten sich erwartungsgemäß Unterschiede zwischen den einzelnen Subgruppen. So wurden die nodalen indolenten Lymphome auch im Rezidiv am häufigsten mit CHOP

behandelt (28%), gefolgt von Bendamustin (18%) und FCM (12%). Bei der CLL wurde Fludarabin Monotherapie bei einem Viertel der Patienten eingesetzt, gefolgt von Chlorambucil und der Kombination FC (Fludarabin, Cyclophosphamid). in 13% der Fälle wurde Bendamustin verabreicht, die Kombinationen CHOP und FCM spielten nur eine untergeordnete Rolle. Beim Mantelzelllymphom erhielten fast 1/3 der Patienten (31%) eine Salvagetherapie mit FCM. CHOP wurde in 17% verabreicht, Bendamustin in 9%.

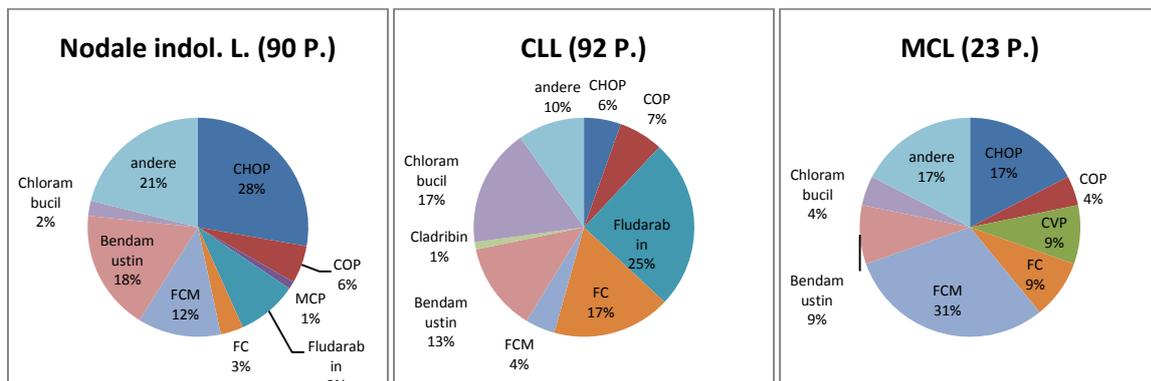


Abbildung 32 Gewählte Chemotherapieschemata im 1. Rezidiv

Die bezüglich des Ansprechens auswertbaren Patienten mit nodalem indolentem Lymphom erreichten in der Rezidivtherapie ein Gesamtansprechen (CR/CRu+PR+MR) von 90% mit einer CR/CRu-Rate von 55%. Bei 7% konnte eine Stabilisierung des Krankheitsverlaufes unter der Rezidivtherapie erreicht werden (7% NC), 3% der Patienten waren unter laufender Therapie progredient. (Abbildung 33)

Bei den CLL-Patienten konnte in 72% ein Therapieansprechen auf die Salvage-Therapie gesehen werden (CR/CRu+PR+MR) wobei die CR/CRu-Rate bei 17% lag, bei 19% kam es zu einer Krankheitsstabilisierung und 9% waren unter Therapie progredient.

Von den Patienten mit MCL im 1. Rezidiv waren nur 15 bezüglich ihres Ansprechens auswertbar. Davon erreichten 13 eine Remission (86%, CR 46%), jeweils 1 Patient hatte eine stabile Erkrankung bzw. war progredient. (Abbildung 33)

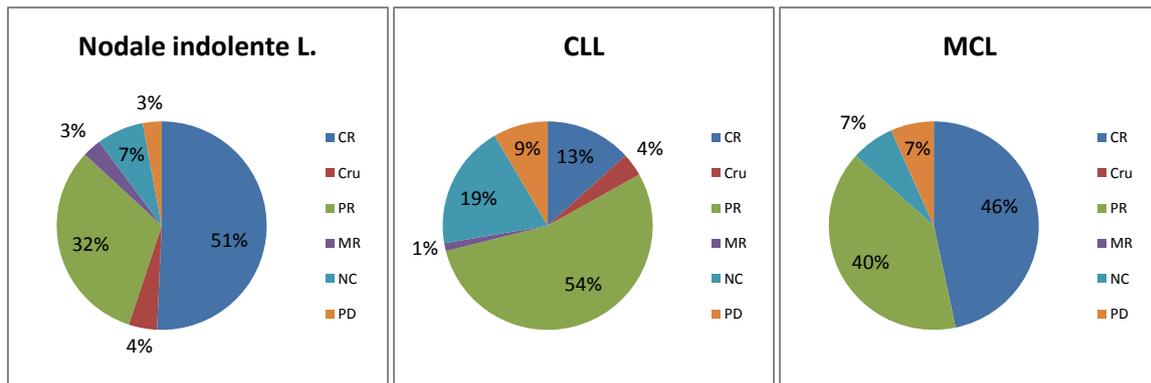


Abbildung 33 Ergebnisse der Therapie im 1. Rezidiv

4.10. Zweites oder höheres Rezidiv

In dieser Erhebung konnten zu 111 Patienten Daten zur Salvagetherapie im zweiten oder höheren Rezidiv gewonnen werden. Histologisch waren darunter 41% nodale indolente Lymphome, 44% CLL-Patienten und nur 5% MCL-Patienten, sodass die Aussagekraft gerade bezüglich der Zweit- oder Drittlinientherapie in der letzten Gruppe nicht mehr ausreicht, um verlässliche Angaben machen zu können.

Im höheren Rezidiv wurde bei gleich vielen Patienten die alleiniger Chemotherapie (45%) als auch die kombinierte Immunochemotherapie angewendet. 16% erhielten eine Erhaltungstherapie. Eine Strahlentherapie erhielten 14% der Patienten als palliative Radiatio. Autologe und allogene Transplantationen spielten im höheren Rezidiv praktisch keine Rolle mehr (2% autologe PBSCT, keine allogene PSCT). Nur bei 5% der Patienten wurde ein Best-Supportive-Care-Prinzip angewandt.

Vergleicht man die beiden Entitäten nodale indolente Lymphome und CLL miteinander, zeigt sich auch im höheren Rezidiv, eine größerer Stellenwert der Immunochemotherapie bei den nodalen indolenten Lymphomen hat als bei der CLL (58 vs. 37%) (Abbildung 34)

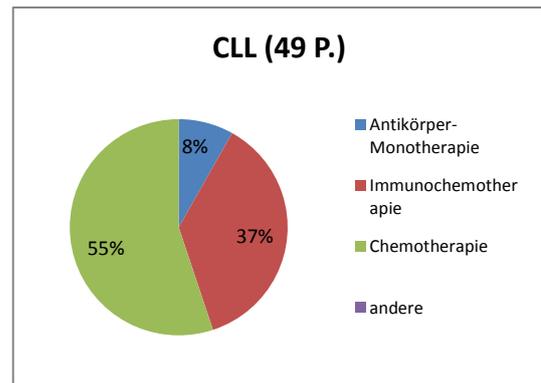
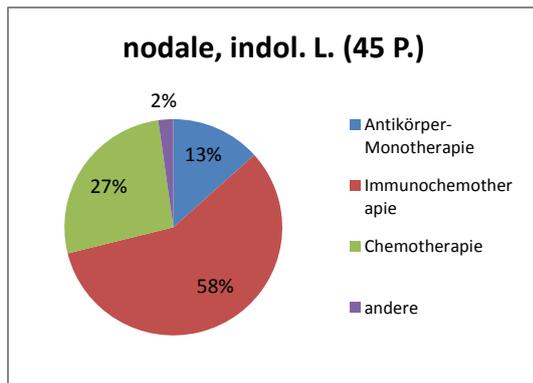


Abbildung 34 Therapiemodalitäten im 2. Rezidiv

Bei der Wahl der chemotherapeutischen Regime zeigt sich, dass im höheren Rezidiv keine einheitlichen Therapieansätze mehr vorherrschen. Bendamustin wurde sowohl beim nodalen indolenten Lymphom als auch bei der CLL am häufigsten verabreicht (29% bzw. 24%), gefolgt vom CHOP-Schema bei den nodalen indolenten Lymphomen (17%) bzw. Fludarabin bei der CLL (20%). Ca. 1/3 der Patienten mit indolentem Lymphom und 17% der CLL Patienten erhielten andere, im CRF nicht aufgeführte Therapien, einschließlich neuer, innovativer Therapieansätze. (Abbildung 35)

Eine sehr geringe Patientenanzahl wurde auch in höherem Rezidiv noch innerhalb klinischer Studien behandelt (jeweils 4%).

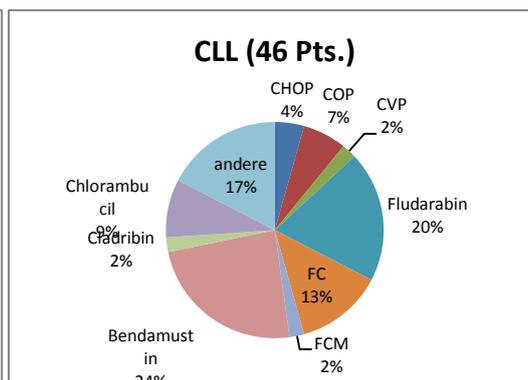
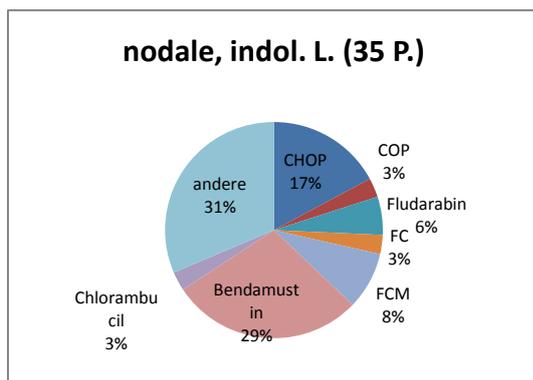


Abbildung 35 Chemotherapieschemata im 2. Rezidiv

Auswertbar bezüglich eines Therapieerfolges waren 31 Patienten mit nodalem indolenten Lymphom und 41 Patienten mit CLL. Das Gesamtansprechen belief sich beim nodalen indolenten Lymphom immer noch auf 94%, wobei 10% nur eine minor Response erreichten, aber 42% eine CR. Bei der CLL lag das Gesamtansprechen bei 59% mit einer CR-Rate von nur 3%. (51% PR, 5% MR). Bei 34% wurde ein "No Change" diagnostiziert, 7% waren progredient. (Abbildung 36)

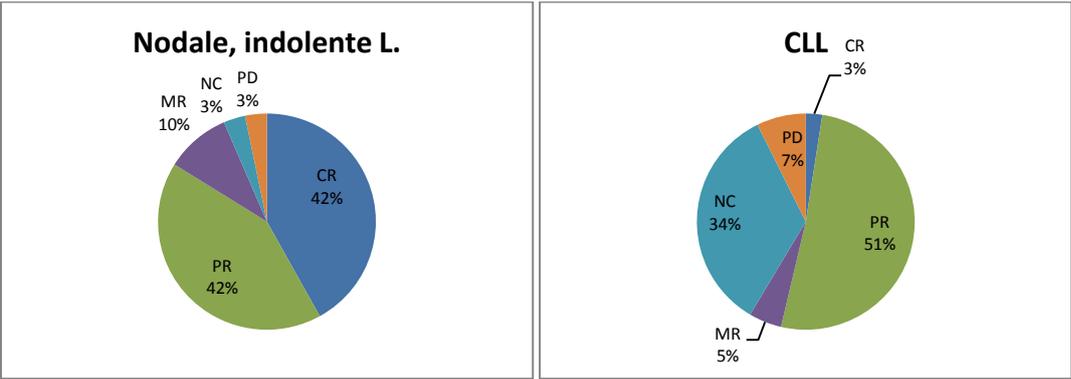


Abbildung 36 Ergebnisse der Therapie im 2. Rezidiv

5. Diskussion

Indolente Lymphome machen gut 50% aller Lymphomentitäten aus. Das folliculäre Lymphom ist dabei der dominierende histologische Subtyp. In dieser Arbeit wurden Behandlungszentren, die Patienten mit nodalen indolenten Lymphomen, CLL und Mantelzelllymphom behandelten nach ihrer diagnostischen und therapeutischen Strategie befragt um einen Überblick über die Therapierealität der Lymphomtherapie in Deutschland Ende 2006 zu geben.

Dabei erscheint es bemerkenswert, dass sich ähnlich zu einer kürzlich veröffentlichten US-amerikanischen Arbeit [30] das Patientenkollektiv dieser Erhebung signifikant von dem Patientenkollektiven, die in klinischen Studien veröffentlicht werden, unterscheidet. Die Patienten in dieser Untersuchung waren älter, hatten einen schlechteren Performance-Status und wiesen eine höhere Rate an Komorbiditäten auf (Tabelle 8).

Zudem wurde nur ein sehr geringer Anteil an Patienten in klinischen Studien behandelt (ca. 10% der Patienten im Gesamtkollektiv), sodass der Schluss naheliegt, dass viele Studien unter dem Gesichtspunkt eines Selektions-Bias zu bewerten sind. Die Daten älterer und kränkerer Patienten gehen durch strikte Ein- und Ausschlusskriterien oft nicht in klinischen Studien mit ein, sodass fraglich bleibt, ob die veröffentlichten Daten zur Behandlung indolenter Lymphome gerade für die große Anzahl älterer Patienten mit indolenten Lymphomen aussagekräftig sind. Neue Studien, die genau diese bislang unterrepräsentierte Patientengruppe untersucht, werden für die Beantwortung dieser Frage dringend benötigt.

Es folgt nun ein Vergleich der gewählten diagnostischen Methoden und Therapieansätze mit den aktuell gültigen Standards. Dabei muss berücksichtigt werden, dass die Arbeit die Therapierealität in Deutschland Ende 2006 zeigt.

	Diese Arbeit	Friedberg et al. 2009 [30]	Hiddemann et al. 2005 [31] (R-CHOP vs	Herold et al. 2007 (R-MCP vs MCP) [32]	Marcus et al. 2008 (R-CVP vs CVP) [33]	Salles et al. 2008 [34] (R-CHVP+IFN vs CHVP+IFN
Age (median)	67	61	56	59	52	61

ECOG Status >1 (%)	15	n/a	8	7	n/a	7
LDH increased (%)	31	n/a	23	30	26	36
Stage III/IV (%)	65	66	100 #	100 #	98 #	89
B-symptoms (%)	28	n/a	39	n/a	36	26
ORR	96%	n/a	93% *	84% *	69% *	89% #,+

Tabelle 8 Vergleich des Patientenkollektives mit den Kollektiven großer klinischer Therapiestudien

5.1. Diagnosesicherung und Staginguntersuchung - Vergleich der Daten mit dem heute gültigen Standard

Die initiale Diagnostik ist zur Sicherung der Diagnose und des Ausbreitungsstadiums entscheidend für die Therapieplanung. Wichtigster Bestandteil ist die histologische Diagnosesicherung. In erster Linie eignet sich hierfür eine offene Lymphknotenbiopsie (gegebenenfalls mit Sicherung von Frischmaterial), ist diese nicht möglich, kann bei ausschließlich retroperitonealer Befall die Diagnose mittels CT-gesteuerter Stanzbiopsie gestellt werden. Gerade zur Abgrenzung gegenüber anderen lymphoproliferativen Erkrankungen werden allerdings häufig komplexe immunzytologische Untersuchungen benötigt, die nur bei ausreichend repräsentativem Material durchgeführt werden können. Daher ist eine alleinige Feinnadelzytologie nicht ausreichend, weshalb diese Methode der histologischen Sicherung nicht mehr dem aktuellen Standard entspricht.

Die Daten dieser Erhebung zeigen, dass in Übereinstimmung mit diesen Überlegungen eine Feinnadelbiopsie nur bei 6% der Patienten zur Diagnosesicherung angewendet wurde. Besonders auffällig ist die Häufigkeit dieser histologischen Sicherung jedoch in den onkologischen Praxen. Während in den Universitätskliniken nur ca. 2% der Patienten zur Diagnosefindung einer Feinnadelbiopsie unterzogen wurden, wurde diese Methoden in den onkologischen Praxen bei ca. 11% der Patienten angewendet (Tabelle 6). Da eine alleinige Diagnosestellung mit dieser Methode schwierig ist und kaum wertvolle Zusatzinformationen durch eine Feinnadelzytologie zur erwarten sind, sollte diese Untersuchungsmethode den Patienten heute erspart bleiben und nur in wenigen Ausnahmefällen angewandt werden.

Zur Diagnose des Knochenmarkbefalls ist neben der Knochenmarkaspiration die Knochenstanzbiopsie obligat, da nur sie eine Beurteilung des Verteilungsmusters der lymphatischen Infiltration und der prozentuale Anteil der Knochenmarkinfiltration sowie gegebenenfalls weitere immunhistochemische Färbungen ermöglichen. Allenfalls bei der CLL kann auf eine Knochenmarkpunktion verzichtet werden, da sie auch zur Prognoseabschätzung nicht mehr zwingend notwendig ist.

Obwohl sowohl bei den nodalen, indolenten Lymphomen als auch beim Mantelzelllymphom die Knochenmarkpunktion zur Festlegung des Krankheitsstadiums notwendig ist, wurde nur bei 72% des Gesamtkollektives diese Untersuchung durchgeführt, wobei bei den CLL-Patienten bemerkenswerterweise am häufigsten Knochenmarkpunktionen durchgeführt wurden. (Tabelle 5)

Zur genauen Stadieneinteilung ist die Durchführung von Sonografie und Computertomografie anerkannter Standard. Die an dieser Untersuchung teilnehmenden Zentren führten dementsprechend häufig diese Untersuchungen aus.

Bemerkenswert ist, dass finanziell aufwendige Untersuchungen (PET, Kernspin, CT) in den universitären Zentren im Verhältnis deutlich häufiger angewendet wurden als bei den niedergelassenen Onkologen in der Praxis. In den nicht-universitären Krankenhäusern wurde allerdings ebenfalls solch aufwendige Verfahren wie MRT oder PET eingesetzt.

Über den Stellenwert der PET-Diagnostik bei den indolenten Lymphomen gibt es zurzeit noch keine eindeutige Empfehlung. Karam et al. untersuchten 2006 in einer retrospektiven Studie den Stellenwert des PETs im Vergleich zum konventionellen CT. Dabei zeigte sich, dass die Sensitivität von der Histologie des Lymphoms abhängt. Bei der CLL betrug die Sensitivität nur 47%, beim folliculären NHL 94% und beim MCL 71%.[35] Scott et al. zeigten 2009, dass der Einsatz von PET-CT bei Patienten mit indolentem NHL in bis zu 50% zur Erkennung von zusätzlichen Läsionen geführt hat, woraufhin bei 32% eine neue Stadieneinteilung erfolgte. [36] Janikova et al. verglichen PET und CT bei folliculärem Lymphom und erkannten signifikante Unterschiede bezüglich der Prognose von Patienten mit PET-negativem bzw. PET-positivem Staging-Befund. [37] Zur endgültigen Klärung des Stellenwertes des PET-CTs sind noch weitere klinische Studien notwendig, aufgrund der fehlenden therapeutischen

Konsequenzen wird der Einsatz der PET bei indolenten Lymphomen momentan allgemein nicht empfohlen.[29]

Unter diesem Gesichtspunkten ist es plausibel, dass PET-Untersuchungen nur bei 5% der Patienten in der Gesamtgruppe durchgeführt wurden.

5.2. Erstlinien-Therapie der nodalen indolenten Lymphomen im Vergleich zum heutigen Standard

Die meisten nodalen indolenten Lymphome werden erst in fortgeschrittenem Stadium symptomatisch und deshalb erst spät erkannt. Daher werden nur ca. 15-20% der indolenten Lymphome bereits in lokalisierten Stadien I und II diagnostiziert. In den frühen Stadien ist eine wirksame Therapie mit Hilfe der alleinigen Strahlentherapie möglich. Retrospektive Studien haben gezeigt, dass eine alleinige Strahlentherapie mit einer Gesamtdosis von 30-40Gy in frühen Stadien (I+II) ein krankheitsfreies Überleben von ca. 60-80% nach 5 Jahren und ca. 45% nach zehn Jahren erreichen kann. [38] Gegenstand momentaner wissenschaftlicher Untersuchungen ist die optimale Ausdehnung des Bestrahlungsfeldes (extended field, involved field oder total nodale Radiatio). In Deutschland wurde die extended field Bestrahlung und die total nodale Bestrahlung randomisiert geprüft, wobei Langzeitergebnisse noch ausstehen. International wird momentan am ehesten die Involved-Field-Bestrahlung eingesetzt. [38, 39]

Um die Nebenwirkungen der Strahlentherapie möglichst gering zu halten und trotzdem die maximale Effektivität zu erzielen wird in einer aktuellen Studie der GLSG eine Involved-Field-Bestrahlung in Kombination mit einer Immunotherapie mit dem monoklonalen Antikörper Rituximab getestet. Eine Kombination mit konventioneller Chemotherapie scheint in frühen Stadien zu keinem vermehrten Benefit zu führen.

34% der Patienten mit nodalen indolenten Lymphomen (follikuläres NHL, Marginalzonenlymphome) wurden bereits in frühen Stadien diagnostiziert. Dies ist ein relativ hoher Prozentsatz, sodass mit einem ähnlich hohen Prozentsatz an durchgeführten Strahlentherapien zu rechnen ist. Mit Strahlentherapie behandelt wurden letztlich allerdings nur 10% der Patienten, wobei unklar bleibt, warum die in diesen Stadien potentiell kurative Strahlentherapie so selten angewandt wurde. Dies deckt sich auch mit den Ergebnissen von

Friedberg et al., der in seiner Erhebung zeigte, dass in den USA die Strahlentherapie nur in ca. 25% der Patienten mit frühen Erkrankungsstadien durchgeführt wurde. [30] (Abbildung 3)

In fortgeschrittenen Stadien gibt es bislang keinen kurativen Therapieansatz abgesehen von der allogenen Knochenmarktransplantation. Die Einführung kombinierter immunochemotherapeutischer Verfahren erzielt allerdings eine Verlängerung des Gesamtüberlebens. Aufgrund fehlender kurativer Therapieoptionen wird allerdings weiterhin die "watch and wait"-Strategie für Patienten ohne zwingende Therapieindikation als Standard angesehen. Diese abwartende Strategie bis zur eindeutigen Progression der Erkrankung oder zum Auftreten klinischer Symptome führte zu keinem negativen Ergebnis in Hinsicht auf das Gesamtüberleben [40, 41]

Entsprechend wurden ca. 10% der Patienten in dieser Arbeit nach dem Watch-and-Wait-Prinzip beobachtet.

Beim Auftreten Lymphom assoziierter Symptome (B-Symptomatik, hämatopoetischer Insuffizienz, bulky disease oder Hyperviskositätssyndrom) oder massivem Progress der Lymphomerkkrankung besteht allerdings eine Behandlungsindikation. Obwohl eine antrazyklinhaltige Therapie wie CHOP (Cyclophosphamid, Adriamycin, Vincristin, Prednison) heute für jüngere Patienten in der Primärtherapie einen Standard darstellt, sollte gerade bei älteren Patienten das chemotherapeutische Regime unter Gesichtspunkten der Verträglichkeit und der zu erwartenden Nebenwirkungen gewählt werden. Eine gut verträgliche Alternative zum klassischen CHOP-Schema stellt Bendamustin dar, mit dem hohe Remissionsraten bei im Verhältnis guter Verträglichkeit erreicht werden erzielt werden können. Da der Einfluss von Bendamustin auf die Mobilisierung von peripheren Blutstammzellen noch nicht ausreichend geklärt ist, sollten bei jüngeren Patienten, die im Verlauf eine konsolidierende Hochdosistherapie mit autologer Stammzellretransfusion (siehe unten) erhalten könnten, in der Induktion jedoch andere weniger stammzelltoxische Schemata eingesetzt werden. [19]

Die Entwicklung des humanisierten anti-CD20-Antikörpers Rituximab revolutionierte die Behandlung der malignen B-Zell-Lymphome. Dieser Antikörper wirkt sowohl durch eine antikörpervermittelte zelluläre Zytotoxizität als auch über Komplementaktivierung und

direkte Apoptose-Induktion. Invitro-Daten zeigten einen Synergismus des Antikörpers mit chemotherapeutischen Substanzen, was sich in mehreren Phase II und III-Studien in vivo bestätigen ließ: Die Kombination von Chemotherapie und Antikörper zeigte nicht nur ein deutlich verbesserte Ansprechraten, sondern auch ein verlängertes progressionsfreies Überleben und nach neuesten Ergebnisse auch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens. [31] Aufgrund dieser Ergebnisse stellt die kombinierte Immunochemotherapie zurzeit den Standard in der Behandlung indolenter Lymphome dar. Dies spiegelt sich auch in den Zahlen unserer Arbeit wieder. Ca. 60% der Patienten mit nodalem indolentem Lymphom erhielten eine kombinierte Immunochemotherapie. Als zytostatisches Regime wurde dabei in der Mehrzahl der Fälle das anthrazyklinhaltige CHOP oder COP-Schema verwendet. Bendamustin spielte 2006 in der Primärtherapie nodaler indolenter Lymphome nur eine untergeordnete Rolle. Lediglich 4% erhielten ein bendamustinhaltiges Therapieregime. Die Erhebung dieser Arbeit zeigt aber auch, dass bereits 2006 Bendamustin in den onkologischen Praxen deutlich häufiger eingesetzt wurde als an den kommunalen Häusern oder den Universitätskliniken. (Abbildung 13)

Aufgrund der vielversprechenden Daten der StiL-Studiengruppe, die die Wirksamkeit von Bendamustin in einem großen Patientenkollektiv belegt hat[42], werden in den letzten Jahren in Deutschland bendamustinhaltige Immochemotherapien viel häufiger als vor einigen Jahren eingesetzt. Allerdings liegen noch keine Langzeitergebnisse zu den Studien der StiL-Gruppe vor, sodass erst die Zukunft zeigen wird, ob Rituximab-Bendamustin dem bewährten R-CHOP-Schema in der Primärtherapie nodaler indolenter Lymphome überlegen ist.

Da der klinische Verlauf indolenter Lymphome durch eine über die Jahre unveränderte Rezidivrate geprägt ist, die auch nach initialen kompletten Remissionen beobachtet werden, ist das Konzept einer Konsolidierungstherapie fester Bestandteil der therapeutischen Überlegungen. Interferon alpha zeigt eine gute Antilymphomaktivität[43], allerdings auf Kosten zahlreicher chronischer Nebenwirkungen (Inappetenz, Depression, Zytopenie) und akuter grippeähnlicher Symptomatik.

Die Rituximab-Erhaltungstherapie stellt eine wirksame und verträgliche Alternative dar. [44, 45]

Die myeloablative Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation als Konsolidierungstherapie führt einerseits zu einem verlängerten krankheitsfreien Intervall, andererseits gibt es Hinweise auf eine Verlängerung des Gesamtüberlebens [20], sodass diese Therapieform bei jungen und klinisch fitten Patienten angewendet werden sollte. Im Patientenkollektiv dieser Untersuchung wurde die autologe Stammzelltransplantation in 15% der Patienten mit nodalem indolentem Lymphom geplant. Das erscheint auf den ersten Blick wenig, allerdings bei der Altersstruktur im vorliegenden Patientenkollektiv wiederum verständlich.

Die allogene Stammzelltransplantation ist aufgrund des induzierten Graft-versus-Lymphoma-Effektes bei den niedrig-malignen Lymphomen die einzige Therapieoption mit gesichertem kurativen Potential. Allerdings ist diese Behandlung mit einer hohen behandlungsassoziierten Morbidität und Mortalität verbunden, sodass diese therapeutische Möglichkeit in der Praxis klinisch fitten Patienten mit rezidivierender Erkrankung vorbehalten bleibt. Auch in unserer Erhebung wurde nur bei 4% der Patienten eine allogene Transplantation ins Therapieregime mit einbezogen.

Trotz der relativ geringen Zahl an allogenen Transplantationen gaben mehr als die Hälfte der Behandler an, ihre Patienten kurativ zu behandeln. Selbst wenn man das kurative Potential der Radiatio in frühen Erkrankungsstadien mit einbezieht, ist die prognostische Einschätzung doch optimistisch ausgefallen. Dies änderte sich im weiteren Verlauf der Erkrankung aber auch im Rezidiv wurde noch bei über 1/4 der Patienten mit nodalem indolentem Lymphom von einer kurativen Therapieintention ausgegangen. (Abbildung 23)

5.3. Erstlinien-Therapie der CLL im Vergleich zum gültigen Standard

Ähnlich wie bei den nodalen indolenten Lymphomen kann auch bei der CLL zurzeit mit keiner konventionellen Therapieform eine Heilung der Erkrankung erreicht werden. Da die Erkrankung bei vielen Patienten nur langsam progredient verläuft, kann zunächst häufig abwartend beobachtet werden (watch-and-wait). So sollten Patienten im Stadium Binet A bis zur Krankheitsprogression beobachtet werden, auch bei zusätzlich vorliegenden Risikofaktoren (Thymidinkinase, Lymphozytenverdopplungszeit, IgVH-Mutationsstatus, Zytogenetik).

Patienten im Stadium Binet B sollten therapiert werden, wenn sie progredient sind oder behandlungsbedürftige Symptome aufweisen (ähnlich der nodalen indolenten Lymphome unter Berücksichtigung der Lymphozytenverdopplungszeit und ggf. auftretender Autoimmunhämolysen bzw. Autoimmunthrombopenien). Im klinischen Stadium Binet C ist eine zytostatische Therapie immer induziert.

Bei 43% der CLL-Patienten in dieser Erhebung wurde zunächst eine watch-and-wait-Strategie verfolgt, womit die Mehrzahl der Patienten im Stadium B primär behandelt worden sein dürften, wenn man die Stadienverteilung in der Gruppe der CLL-Patienten zugrunde legt. (Abbildung 16).

In der Vergangenheit war das Alkylanz Chlorambucil der Goldstandard in der Behandlung der CLL. Mit einer Chlorambucil Monotherapie können Ansprechraten bis 70% erreicht werden. Eine Kombination mit Prednisolon führt zu keiner Verbesserung bezüglich des Gesamtüberlebens sondern lediglich zu vermehrten infektiösen Komplikationen. Da Chlorambucil gerade bei intermittierender Gabe gut verträglich ist und zufriedenstellende Remissionsraten erzielt werden können wird es gerade bei älteren Patienten auch heute noch eingesetzt, sodass Chlorambucil auch die häufigste zytostatische Substanz bei der CLL-Erstlinien-Behandlung in dieser Arbeit war.

Als weitere alkylanzien-basierte Therapie hat sich Cyclophosphamid durchgesetzt. In der Kombination mit Vincristin und Prednison (COP), Adriamycin Vincristin und Prednison (CHOP) oder Adriamycin und Prednison (CAP) lassen sich zum Teil höhere Remissionsraten erzielen, allerdings zeigte sich kein Unterschied in Hinblick auf das Gesamtüberleben gegenüber einer Chlorambucil-Monotherapie.

Purinanaloga (Fludarabin, Pentostatin) haben sich als hochwirksam in der Behandlung der CLL erwiesen. Mit einer Fludarabin-Monotherapie können in der Erstlinientherapie Remissionsraten bis 80% erreicht werden. Auch in der Kombination mit anderen Zytostatika wurden synergistische Effekte nachgewiesen, da Purinanaloga die DNA-Reparatur der Zelle hemmt und demnach gut mit anderen Zytostatika kombiniert werden kann. Die Kombination mit Cyclophosphamid hat sich als besonders wirksam in der CLL-Behandlung erwiesen und führte im CLL-4-Protokoll der Deutschen CLL-Studiengruppe zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der CR-Rate und des Gesamtansprechens verglichen mit Fludarabin

Monotherapie. Auch das progressionsfreie Überleben wurde signifikant verlängert, jedoch konnte bezüglich des Gesamtüberlebens kein Vorteil gesehen werden. [46] Fludarabin und fludarabinhaltige Kombinationen (insbesondere in der Kombination mit Cyclophosphamid) wurden nach Chlorambucil am häufigsten in dieser Arbeit in der Erstlinientherapie der CLL eingesetzt, was dem damaligen wissenschaftlichen Standard entsprach.

Ähnlich der nodalen indolenten Lymphome wirkt der anti-CD-20-Antikörper Rituximab auch bei der CLL, allerdings exprimieren die CLL-Zellen charakteristischerweise weniger CD20 als die nodalen indolenten Lymphome, sodass die Einzelsubstanzaktivität von Rituximab nur moderat ist. Als Monotherapeutikum ist Rituximab in der Erstlinien-Therapie Fludarabin unterlegen [47]. Die Kombination mit fludarabinhaltigen Schemata erreichen Ansprechraten bis 75%, außerdem verlängerte die Kombination mit Rituximab sowohl das progressionsfreie Überleben und sogar erstmalig auch das Gesamtüberleben.

In unserer Untersuchung wurde die kombinierte Immunochemotherapie bei der Therapie der CLL seltener eingesetzt bei den nodalen indolenten Lymphomen. Nur 15% der Patienten erhielten eine Immunochemotherapie, wogegen 81% eine alleinige Chemotherapie erhielten. Diese Ergebnisse müssen allerdings vor dem Hintergrund gesehen werden, dass große Phase III-Studien zur Wirksamkeit von Rituximab in Kombination mit Chemotherapie zum Zeitpunkt der Datenerhebung dieser Arbeit noch nicht veröffentlicht waren. Die 2008 veröffentlichten Daten der CLL-8-Studie der deutschen CLL-Studiengruppe belegen, dass sich bei nicht vorbehandelten CLL-Patienten durch die Hinzunahme von Rituximab die komplette Remissionsrate verdoppeln lässt und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um 10 Monate zu erreichen ist. [48] Auch hier ist im Laufe der letzten Jahre von einem Umdenken in der Primärtherapie auszugehen.

Mit Alemtuzumab steht für die CLL-Behandlung ein weiterer monoklonaler Antikörper zur Verfügung. Alemtuzumab ist ein rekombinanter, humanisierter monoklonaler Anti-CD52-Antikörper. CD52 findet sich sowohl auf allen B- und T-Lymphozyten als auch auf malignen B-Zellen. Außerdem wird es von Makrophagen und Monozyten exprimiert. Durch diese breite Expression kommt es unter der Therapie mit Alemtuzumab gehäuft zu hämatologischen Nebenwirkungen und damit verbunden zu opportunistischen Infektionen. Der Antikörper ist für Patienten zugelassen, die refraktär auf Alkylanzien und Purinanaloga sind. Hier können

durch eine Alemtuzumab-Mono-Therapie noch bei über 30% ein Ansprechen gesehen werden. Bei therapienaiven Patienten führt die Alemtuzumab-Therapie zu 95% kompletten Remissionen im peripheren Blut und zu 66% im Knochenmark. Die Kombination mit Fludarabin zeigt im Rezidiv hohe Remissionsraten.[49-51] Auch der Einsatz des Antikörpers im Rahmen einer Konsolidierungstherapie ist sehr effektiv. Allerdings zeigte sich in der CLL-4B-Studie der DCLLSG auch eine hohe Toxizität. Der Einsatz von Alemtuzumab in der Firstline-Therapie der CLL wird nur bei Fällen mit p53-Deletion empfohlen.[24] Nur ganz vereinzelt wurde dieser Antikörper in dieser Erhebung in Kombination mit fludarabinhaltigen Chemotherapieschemata verwendet.

Die Rolle der autologen Blutstammzelltransplantation in der Behandlung der CLL ist nicht etabliert. Eine kurative Therapieoption stellt diese Form der Behandlung nach heutigem Kenntnisstand nicht dar, allerdings können in bis zu 80% langfristige Remissionen erreicht werden, daher wurde die autologe PBSCT in dieser Erhebung nur vereinzelt und deutlich seltener als bei den nodalen indolenten Lymphomen eingesetzt.

Die allogene Stammzelltransplantation bei der CLL ist mit einer hohen therapieassoziierten Morbidität und Mortalität vergesellschaftet. Da es sich bei diesem Verfahren im Rahmen der CLL-Therapie noch um ein experimentelles Vorgehen handelt, sollten allogene PBSCTs nur im Rahmen klinischer Studien erfolgen, sodass auch diese therapeutische Option in dieser Erhebung keine wesentliche Rolle spielte.

5.4. Therapie der Mantelzelllymphome im Vergleich zum heutigen Standard

Die Mantelzelllymphome zeichnen sich von den 3 hier behandelten Gruppen als die Entität mit der raschesten Progredienz aus. Sie erweisen sich in retrospektiven Analysen als die Lymphomentität mit der schlechtesten Langzeitprognose. Aufgrund des aggressiven klinischen Verlaufes ist eine abwartende Haltung (watch and wait) beim Mantelzelllymphom nur selten indiziert und sollte nur bei älteren und klinisch gebrechlichen Patienten unter engmaschiger Kontrolle angewandt werden. Entsprechen wurde bei nuri 4 Patienten (8%) in dieser Arbeit von den Behandlern bis zum Progress eine Watch-And-Wait-Strategie verfolgt. Alle anderen Patienten wurde initial behandelt.

Ebenso wie bei den anderen behandelten Entitäten besitzen konventionelle Therapien beim Mantelzelllymphom kein kuratives Potential. Nur in den sehr seltenen lokalisierten Stadien (I+II) mit geringer Tumorlast sollte eine Bestrahlung mit 30-40 Gy eingesetzt werden. Auch in dieser Erhebung wurden nur 5 Patienten in einem frühen Stadium diagnostiziert, alle anderen wiesen bei Erstdiagnose bereits fortgeschrittene Stadien auf.

Das antrazyklinbasierte CHOP-Schema (Cyclophosphamid, Adriamycin, Vincristin, Prednison) hat sich als Standardschema in der Therapie der Mantelzelllymphome etabliert, wobei die Rolle des Antrazyklins in dieser Therapie weiter offen ist. In einer randomisierten Studie der GLSG führte eine CHOP-Therapie im Vergleich zum antrazyklinfreien MCP-Schema (Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison) zu keiner signifikanten Verbesserung von progressionsfreiem oder Gesamtüberleben.[52] Auch der Vergleich von CHOP mit COP (Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison) zeigte keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Gesamtansprechens bzw. des progressionsfreien und Gesamtüberlebens. [53] Andererseits konnte in einer retrospektiven Auswertung von Patienten mit niedrigem oder intermediärem Risikoprofil ein Vorteil für das Gesamtüberleben unter antrazyklinhaltiger Chemotherapie gesehen werden. [54]

Purinanaloga zeigen beim Mantelzelllymphom nur in der Kombination mit anderen Zytostatika eine gute Wirksamkeit. Selbst bei intensiv vorbehandelten Patienten wurde in einer Studie der GLSG durch das FCM-Schema (Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron) ein Ansprechen von 46% gesehen. [55] Bendamustin weist nach neueren Untersuchungen ebenfalls eine gute Wirksamkeit bei der Behandlung von Mantelzelllymphomen auf.[42] Aufgrund des positiven Nebenwirkungsprofils ist gerade bei älteren und klinisch unfitten Patienten eine Behandlung mit bendamustinhaltigen Schemata zu diskutieren.

Dosisintensivierte cytarabinhaltige Schemata wie DHAP (Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) zeigen gute Ergebnisse [56], ebenso erfolgversprechend sind die noch dosisintensiveren Schemata Hyper-CVAD (Cyclophosphamid, Vincristin, Adriamycin und Dexamethason) und Hochdosis Methotrexat/Cytarabin.[57, 58]

Im Patientenkollektiv dieser Erhebung spielte das antrazyklinhaltige CHOP-Regime die wichtigste Rolle in der primären Therapie der Mantelzelllymphome. MCP wurde mit weitem Abstand am zweithäufigsten verabreicht. Sowohl Bendamustin als auch DHAP wurden von

den Behandlern in der Erstlinientherapie nur in Einzelfällen eingesetzt. Dagegen belegen die kürzlich vorgestellten Daten einer aktuellen Studie des Europäischen Mantelzelllymphomnetzwerkes den Vorteil der sequenziellen Gabe von 3 Zyklen Rituximab-DHAP alternierend mit 3 Zyklen Rituximab-CHOP mit einem signifikanten Vorteil im Ansprechen und der Zeit bis zum Therapieversagen.[56] Die ebenfalls erst kürzlich veröffentlichten Daten für die Effektivität von Bendamustin [42] werden wohl ebenfalls den Einsatz dieser Substanz in zukünftigen Untersuchungen beeinflussen, allerdings fehlen auch hier noch Langzeitergebnisse.

Der monoklonale Anti-CD20-Antikörper Rituximab zeigt als Monotherapeutikum beim Mantelzelllymphom nur geringe Wirkung [59]. In Kombination mit konventioneller Chemotherapie konnte allerdings die Überlegenheit dieser Immunochemotherapie gegenüber herkömmlicher zytostatischer Therapie nachgewiesen werden. In einer Studie der GLSG zeigte die Kombination mit CHOP (Cyclophosphamid, Adriamycin, Vincristin und Prednison) eine Gesamtansprechrates von 92% (vs. 77 für die alleinige Chemotherapie) mit einer CR-Rate von 32%. [60, 61] Aufgrund dieser Ergebnisse ist die kombinierte Immunochemotherapie als Standardverfahren für die Initialtherapie der Mantelzelllymphome anzusehen. Dieser Empfehlung wurde auch von den behandelnden Ärzten in Deutschland so gefolgt: Fast 3/4 der Patienten mit Mantelzelllymphom wurden mit einer Immunochemotherapie (in den meisten Fällen R-CHOP) behandelt.

Als konsolidierende Maßnahme wurde analog zu den indolenten nodalen Lymphomen eine Interferon-Erhaltungstherapie von verschiedenen Gruppen untersucht, wobei sich ein Trend zu einem verlängerten progressionsfreien Überleben zeigte. Effektiver ist die Erhaltungstherapie mit Rituximab. Hierbei konnte nach initialer Tumorreduktion durch Immunochemotherapie das progressionsfreie Überleben deutlich verbessert werden (2 Jahre -PFS 45% vs. 10%).[62] Die Erhaltungs- bzw. Konsolidierungstherapie beim Mantelzelllymphom ist allerdings weiterhin Gegenstand klinischer Studien.

Die autologe Stammzelltransplantation nach vorausgegangener myeloablativer Radiochemotherapie führte in einer prospektiven Studie des europäischen MCL-Netzwerkes zu signifikant verlängertem progressionsfreien- und Gesamtüberleben.[60, 63] Bei umfangreich vorththerapierten Patienten ist dieser Effekt allerdings weniger stark ausgeprägt,

sodass bei jungen Patienten, die Stammzelltransplantation bereits in der ersten Remission durchgeführt werden sollte und heute für diese Patientengruppe als Standardtherapie gilt. In dieser Untersuchung wurde nur bei weniger als 10% der Patienten mit Mantelzelllymphom dieses Behandlungsverfahren in Erwägung gezogen. Diese niedrige Rate hängt sicherlich auch mit dem hohen Alter des Patientenkollektivs zusammen. Die angesprochene prospektive Studie des europäischen Mantelzelllymphomnetzwerkes wurde erst 2005 publiziert, sodass dieser therapeutische Standard sich heute gewandelt hat.

Die allogene Stammzelltransplantation stellt auch bei den Mantelzelllymphomen den bislang einzigen potentiell kurativen therapeutischen Ansatz dar. Langzeitremissionen sind auch bei ausgiebig vortherapierten Patienten möglich, allerdings ist die therapiebedingte Morbidität und Mortalität hoch.

Neue, innovative Substanzen wie Bortezomib, der mTOR-Antagonist CCI-779 oder Lenalidomid mit seiner Anti-VEGF-Aktivität werden derzeit in klinischen Studien untersucht und zeigen erste vielversprechende Möglichkeiten sowohl in der Induktion als auch der Konsolidierung, wobei diese Daten zum Zeitpunkt dieser Erhebung noch nicht vorlagen.

Bemerkenswert ist, dass auch beim MCL eine kurative Zielsetzung der konventionellen Therapien in 30% der Patienten nach Angaben der behandelnden Ärzte vorlag. Selbst im Rezidiv änderte sich diese Einschätzung kaum. (Abbildung 23)

5.5. Analyse der Response-Daten in Hinblick auf die behandelnde Facheinrichtung

Die Ergebnisse der Therapie wurden im Kapitel 7 dargestellt und sollen in dieser Diskussion nur kurz diskutiert werden, da nur die Ansprechraten aber keine Daten zum weiteren Verlauf vorliegen. Die Gesamtansprechraten bei den nodalen indolenten Lymphomen (ORR 96%), so stellt man fest, lagen trotz des ungünstigen Patientenkollektivs (siehe Kapitel 8.1) sehr hoch. Klinisch relevant ist neben den Ansprechraten die Frage nach der Dauer des Therapieerfolges. Im Gesamtkollektiv liegt nach der Erstlinien-Therapie die Zeit bis zum Rezidiv im Median bei 28 Monaten. Hier ist natürlich eine nach Entitäten getrennt Auswertung notwendig. Bei der Gruppe der nodalen indolenten Lymphome lag der Median

bei 28 Monaten, bei der CLL bei 41 Monaten und beim Mantelzelllymphom bei 22 Monaten (Abbildung 32), was vergleichbar zu den in Phase III-Studien veröffentlichten Daten ist.

Interessant sind die Unterschiede im Therapieerfolg in Abhängigkeit von den Institutionen. Profitieren die Patienten von der Behandlung in der Universitätsklinik hinsichtlich des Therapieansprechens oder sind diesbezüglich keine Unterschiede zu verzeichnen?

Im Gesamtkollektiv lag die Gesamtansprechrate (CR/CRu+PR+MR) bei 84% mit einer CR/CRu-Rate von 43%. Zwischen den einzelnen Einrichtungen lagen nur geringe Unterschiede vor (94% Universitätskliniken, 90% kommunale Kliniken, 89% onkologischen Praxen). Betrachtet man die Rate an kompletten Remissionen (CR/CRu) dann erreichten die Patienten der Universitätskliniken und kommunalen Krankenhäuser deutlich höhere Raten als die Patienten, die vom niedergelassenen Onkologen behandelt wurden. (52% bzw. 51% vs. 31%). Auch die Rate an progredienten Krankheitsverläufen unter der Primärtherapie war mit 4% in den Praxen höher als in den Kliniken/Universitätskliniken (Abbildung 25)

5.6.Rezidivtherapie

Für die Rezidivtherapie indolenter Lymphome gibt es bislang keine eindeutigen Standards. Die Therapie richtet sich vielmehr nach dem Allgemeinzustand des Patienten und den schon in der Erstlinie verwendeten Substanzen. Dabei ist der palliative Charakter einer solchen Rezidivtherapie zu bedenken und damit auch die therapieassoziierten Nebenwirkungen im Verhältnis zum erwartenden Nutzen abzuwägen. Die Lebensqualität der Patienten sollte in der Entscheidung für ein bestimmtes therapeutisches Regime eine zentrale Rolle spielen. Die Ergebnisse der autologen Stammzelltransplantationen sind speziell beim MCL weniger ermutigend als in der ersten Remission, dagegen wird bei den nodalen indolenten Lymphomen nur im Rezidiv das Gesamtüberleben verbessert.

Das Fehlen eines klaren therapeutischen Standards im Rezidiv spiegelt sich auch in den Ergebnissen dieser Erhebung wieder. Anders als in der Primärtherapie lässt sich in der Rezidivtherapie bei allen Entitäten keine klare Präferenz für ein chemotherapeutisches

Schema erkennen. Die mit CHOP vorbehandelten Patienten erhielten häufig eine fludarabinhaltige Chemotherapie; auch Bendamustin wird im Rezidiv viel häufiger eingesetzt als in der Primärtherapie. Deutlich ist auch der in dieser Untersuchung zurückhaltende Einsatz einer kombinierten Immunochemotherapie. Obwohl bereits zu Zeitpunkt der Erhebung Daten für ein verbessertes Ansprechen und ein signifikant längeres progressionsfreies- und Gesamtüberleben durch eine kombinierte Immunochemotherapie bei rezidierten nodalen indolenten Lymphomen vorlagen wurde eine solche kombinierte Immunochemotherapie im höheren Rezidiv nur noch bei etwas über der Hälfte der Patienten angewandt.

Wie schon oben angesprochen wurde das Therapieziel im Rezidiv äußerst günstig eingeschätzt. Bei 27 bzw. 26 Prozent der rezidierten Patienten mit indolentem Lymphom bzw. MCL wurde die Kuration als Ziel der Salvage-Therapie angesehen. Nur bei der CLL lag dieser Anteil deutlich niedriger (8%)

Zusammenfassend lässt sich zur Rezidivtherapie sagen, dass es keine einheitlichen Richtlinien für die Rezidivtherapie gibt, daher werden weitere Phase III-Studien für das rezidierte indolente Lymphom benötigt.

5.7.Supportivtherapie

Die supportive Therapie spielt im Gesamtkonzept der Lymphomtherapie eine wichtige Rolle. Gerade bei den indolenten Lymphomen, die sich durch langsame aber stetige Progredienz über Jahre hinweg auszeichnen, sollte, aufgrund der fehlenden kurativen Therapieoptionen die optimale supportive Betreuung der Patienten eine entscheidende Rolle spielen.

Aufgeschlüsselt nach den einzelnen Behandlungszentren wird ersichtlich, dass die universitären Zentren prozentual am häufigsten Erythrozyten substituierten (> 50% der behandelten Patienten), während dieses Verfahren bei Patienten, der niedergelassenen Onkologen prozentual am seltensten durchgeführt wurde (14%). Ähnliche Unterschiede sind für alle supportiven Maßnahmen nachweisbar. Die Universitätsklinika verabreichten prozentual gesehen am häufigsten Antiinfektiva, Wachstumsfaktoren und Immunglobuline, gefolgt von den kommunalen Kliniken. Eine Ausnahme macht die Gabe von Antimykotika, die in den kommunalen Krankenhäusern häufiger eingesetzt wurden als an den universitären

Zentren. Am wenigsten Supportivtherapie wurde den Patienten vom niedergelassenen Onkologen verabreicht. (Abbildung 27)

Vergleicht man die Häufigkeit der Supportivtherapie innerhalb der einzelnen Krankheitsentitäten so fällt auf, dass Patienten mit Mantelzelllymphom am häufigsten eine supportive Therapie während der Erstlinien-Behandlung erhielten. Insbesondere die Gabe von G-CSF lag mit 50% bereits deutlich über dem Anteil an Patienten mit anderen Entitäten (24% beim indolenten Lymphom, 14% bei der CLL). Patienten mit CLL wurden im Gegensatz dazu am häufigsten intravenöse Immunglobuline verabreicht (in 23%). Die Gabe von intravenösen Immunglobulinen kann bei CLL-Patienten mit Hypogammaglobulinämie die Häufigkeit von bakteriellen Infekten nachweislich vermindern. Für die anderen Entitäten gibt es dazu keine sichere Erkenntnis. (Abbildung 28)

Wie zu erwarten ist, steigt die Häufigkeit einer supportiven Therapie während des fortschreitenden Krankheitsprogresses an. Der Anteil der Patienten, die keinerlei supportive Therapie erhielten sank von 57% in der Erstlinie auf 37% in der Rezidiv-Therapie. Dieser Anstieg ist insbesondere durch vermehrten Erythrozytenkonzentratgabe, aber auch durch eine häufigere antibiotische Therapie und häufigere Gabe von Immunglobulinen bei voranschreitender Erkrankung zu erklären (Abbildung 29).

6. Zusammenfassung

Ungefähr die Hälfte aller Lymphomerkrankungen sind der Gruppe der indolenten Lymphome zuzuordnen. In dieser Deutschland weiten, retrospektiven, bevölkerungsbasierten Studie wurden repräsentative hämato-onkologische Behandlungszentren bezüglich ihrer diagnostischen und therapeutischen Strategien in der Behandlung indolenter Lymphome befragt um einen Überblick über die verwendeten diagnostischen und therapeutischen Verfahrensweisen und somit über die Therapierealität in Deutschland Ende 2006 zu erhalten und mit den aktuell gültigen Standards zu vergleichen.

Dabei ist es bemerkenswert, dass die Patienten in dieser Untersuchung älter und in einem schlechteren Allgemeinzustand waren als die Patientenkollektive der großen Phase III-Studien zur Therapieoptimierung indolenter Lymphome. In diesem Zusammenhang wirft der geringe Anteil an Patienten in klinischen Studien, die Frage auf, ob ältere Patienten und Patienten mit schlechterem Allgemeinzustand und/oder Begleiterkrankungen in diesen Studien unterrepräsentiert sind und dementsprechend die Studiendaten für dieses Patientenkollektiv nicht aussagekräftig sind. Genau für diese bei den indolenten Lymphomen große Patientengruppe werden daher spezielle Studien benötigt, um eine Fehlinterpretation der momentanen Datenlage zu vermeiden.

Auffällig bei der Analyse der Daten sind die deutlich unterschiedlichen Therapiezielen in den behandelten Entitäten. Die behandelnden Ärzte scheinen im Gegensatz zur CLL nodale und Mantelzelllymphome für häufig heilbare Erkrankungen zu halten. Trotz der Tatsache, dass die meisten Patienten in fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert wurden, für die es bis auf die allogene Transplantation bis heute keine eindeutig kurative Behandlungsoption gibt, waren die behandelnden Ärzte in 35% der Behandlungsfälle der Meinung, kurativ zu therapieren.

Trotz der großen Bandbreite an unterschiedlichen Institutionen wurde die Erstlinien-Therapie in Deutschland vergleichsweise einheitlich durchgeführt. Die kombinierte Immunochemotherapie war die am meisten verwendete Therapiemodalität bei nodalen indolenten Lymphomen und Mantelzelllymphomen. Bei der CLL wurde Rituximab Ende 2006 noch zögerlich verwendet. Es wird interessant sein, ob die Daten der CLL-8 und der REACH-Studie in der Zwischenzeit zu einem Umdenken geführt haben. Gleiches gilt für die Daten der

StiL-Studiengruppe zum Bendamustin, welches 2006 in der Erstlinien-Therapie nur vereinzelt angewendet wurde.

Die Ansprechraten in der Erstlinien-Behandlung lagen im Gesamtkollektiv bei 83% (nodale indolente Lymphome 97%, CLL 74%, MCL 95%) mit 43% kompletten Remissionen. Im ersten Rezidiv lag die Gesamtansprechraten immer noch bei 76%. Interessanterweise erreichten die universitären Einrichtungen die besten Therapieergebnisse sowohl in der Erstlinientherapie als auch im Rezidiv, allerdings war das Patientenkollektiv der universitären Einrichtungen tendenziell jünger und wies weniger Risikofaktoren in Hinsicht auf den FLIPI-Index auf. Da die Beteiligung an klinischen Studien in den Universitätskliniken häufiger war als an den anderen Einrichtungen, lässt sich auch hier ein Selektions-Bias erkennen, der die Forderung nach großen Therapieoptimierungsstudien speziell für das Patientenkollektiv der onkologischen Praxen, untermauert.

7. Literaturverzeichnis

1. *SEER Surveillance, Epidemiology, and End Results, in 1975–2004* 2007, SEER Cancer Statistics Review.
2. *Cancer facts figures 2009-2010*, 2009, American Cancer Society.
3. Robert-Koch-Institut *Gesundheitsberichterstattung und Epidemiologie: Dachdokumentation Krebs*. 2007.
4. Robert-Koch-Institut, G.d.e.K.i.D.e.V.i.Z.m.d. *Krebs in Deutschland - Häufigkeiten und Trends*. 2006; 5th:[Available from: www.rki.de/krebs.
5. Baris, D. and S.H. Zahm, *Epidemiology of lymphomas*. *Curr Opin Oncol*, 2000. **12**(5): p. 383-94.
6. Harris, N.L., et al., *World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997*. *J Clin Oncol*, 1999. **17**(12): p. 3835-49.
7. Swerdlow, S.H., et al., *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed 2008.
8. Ott, G., et al., *Cytomorphologic, immunohistochemical, and cytogenetic profiles of follicular lymphoma: 2 types of follicular lymphoma grade 3*. *Blood*, 2002. **99**(10): p. 3806-12.
9. Yang, E. and S.J. Korsmeyer, *Molecular thanatopsis: a discourse on the BCL2 family and cell death*. *Blood*, 1996. **88**(2): p. 386-401.
10. Saadoun, D., et al., *Splenic lymphoma with villous lymphocytes, associated with type II cryoglobulinemia and HCV infection: a new entity?* *Blood*, 2005. **105**(1): p. 74-6.
11. Dimopoulos, M.A., et al., *Diagnosis and management of Waldenstrom's macroglobulinemia*. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2005. **23**(7): p. 1564-77.
12. Abrams, S.T., et al., *B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia cells is regulated by overexpressed active protein kinase Cbeta11*. *Blood*, 2007. **109**(3): p. 1193-201.
13. Molica, S., et al., *Markers of increased angiogenesis and their correlation with biological parameters identifying high-risk patients in early B-cell chronic lymphocytic leukemia*. *Leukemia research*, 2007. **31**(11): p. 1575-8.
14. Zenz, T., H. Dohner, and S. Stilgenbauer, *Genetics and risk-stratified approach to therapy in chronic lymphocytic leukemia*. *Best practice & research. Clinical haematology*, 2007. **20**(3): p. 439-53.
15. Rimokh, R., et al., *Rearrangement and overexpression of the BCL-1/PRAD-1 gene in intermediate lymphocytic lymphomas and in t(11q13)-bearing leukemias*. *Blood*, 1993. **81**(11): p. 3063-7.

16. Hoster, E., et al., *A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma*. *Blood*, 2008. **111**(2): p. 558-65.
17. Rosenwald, A., et al., *The proliferation gene expression signature is a quantitative integrator of oncogenic events that predicts survival in mantle cell lymphoma*. *Cancer cell*, 2003. **3**(2): p. 185-97.
18. Ramnani, D.M., *Webpathology - Visual Survey of Surgical Pathology*, 2008.
19. Dreyling, M., *Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol*, 2009. **20 Suppl 4**: p. 119-20.
20. Lenz, G., et al., *Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group*. *Blood*, 2004. **104**(9): p. 2667-74.
21. Bertoni, F. and E. Zucca, *State-of-the-art therapeutics: marginal-zone lymphoma*. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2005. **23**(26): p. 6415-20.
22. Bayerdorffer, E., et al., *Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of Helicobacter pylori infection*. *MALT Lymphoma Study Group*. *Lancet*, 1995. **345**(8965): p. 1591-4.
23. Treon, S.P., et al., *Advances in the biology and treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia: a report from the 5th International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia, Stockholm, Sweden*. *Clinical lymphoma & myeloma*, 2009. **9**(1): p. 10-5.
24. Eichhorst, B., M. Hallek, and M. Dreyling, *Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 2010. **21 Suppl 5**: p. v162-4.
25. Hoster, E., et al., *Autologous Stem Cell Transplantation and Addition of Rituximab Independently Prolong Response Duration in Advanced Stage Mantle Cell Lymphoma*. *ASH Annual Meeting Abstracts*, 2009. **114**(22): p. 880-.
26. Oken, M.M., et al., *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group*. *American journal of clinical oncology*, 1982. **5**(6): p. 649-55.
27. Solal-Celigny, P., et al., *Follicular lymphoma international prognostic index*. *Blood*, 2004. **104**(5): p. 1258-65.
28. Buske, C., et al., *The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates high-risk from intermediate- or low-risk patients with advanced-stage follicular lymphoma treated front-line*

- with rituximab and the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome. Blood, 2006. 108(5): p. 1504-8.*
29. Cheson, B.D., et al., *Revised response criteria for malignant lymphoma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2007. 25(5): p. 579-86.*
 30. Friedberg, J.W., et al., *Follicular lymphoma in the United States: first report of the national LymphoCare study. J Clin Oncol, 2009. 27(8): p. 1202-8.*
 31. Hiddemann, W., et al., *Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood, 2005. 106(12): p. 3725-32.*
 32. Herold, M., et al., *Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study. J Clin Oncol, 2007. 25(15): p. 1986-92.*
 33. Marcus, R., et al., *Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. J Clin Oncol, 2008. 26(28): p. 4579-86.*
 34. Salles, G., et al., *Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: results of the GELA-GOELAMS FL2000 study. Blood, 2008. 112(13): p. 4824-31.*
 35. Karam, M., et al., *Role of fluorine-18 fluoro-deoxyglucose positron emission tomography scan in the evaluation and follow-up of patients with low-grade lymphoma. Cander, 2006. 107(1): p. 175-83.*
 36. Scott, A., et al., *Positron emission tomography changes management, improves prognostic stratification and is superior to gallium scintigraphy in patients with low-grade lymphoma: results of a multicentre prospective study. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009. 36(3): p. 347-353.*
 37. Janikova, A., et al., *Value of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of follicular lymphoma: the end of a dilemma? Clinical lymphoma & myeloma, 2008. 8(5): p. 287-93.*
 38. Ott, O.J., et al., *Radiotherapy for stage I-III nodal low-grade non-Hodgkin's lymphoma. Strahlenther Onkol, 2003. 179(10): p. 694-701.*

39. Voss, N., R. Klasa, and Fahey, *The treatment of early stage, low grade non-Hodgkin's lymphoma with involved field irradiation. The BCCA experience.* Ann Hematol, 2001. **80**(Suppl III).
40. Gribben, J.G., *How I treat indolent lymphoma.* Blood, 2007. **109**(11): p. 4617-26.
41. Ardeschna, K.M., et al., *Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial.* Lancet, 2003. **362**(9383): p. 516-22.
42. Rummel, M.J., et al., *Bendamustine Plus Rituximab Is Superior in Respect of Progression Free Survival and CR Rate When Compared to CHOP Plus Rituximab as First-Line Treatment of Patients with Advanced Follicular, Indolent, and Mantle Cell Lymphomas: Final Results of a Randomized Phase III Study of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany).* Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), 2009. **114**(22): p. 405-.
43. Rohatiner, A.Z., et al., *Meta-analysis to evaluate the role of interferon in follicular lymphoma.* J Clin Oncol, 2005. **23**(10): p. 2215-23.
44. Dreyling, M.H., et al., *Combined Immuno-Chemotherapy Followed by Rituximab Maintenance Is an Effective Salvage Treatment after Prior Rituximab Containing Therapy: Results of a GLSG-Subgroup Analysis in Patients with Relapsed Indolent Lymphoma.* Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), 2006. **108**(11): p. 2769-.
45. van Oers, M.H., et al., *Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial.* Blood, 2006. **108**(10): p. 3295-301.
46. Eichhorst, B.F., et al., *Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia.* Blood, 2006. **107**(3): p. 885-91.
47. Cheson, B.D., *Monoclonal antibody therapy of chronic lymphocytic leukemia.* Cancer immunology, immunotherapy : CII, 2006. **55**(2): p. 188-96.
48. Hallek, M., et al., *Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial.* Lancet, 2010. **376**(9747): p. 1164-74.
49. Fraser, G., et al., *Alemtuzumab in chronic lymphocytic leukemia.* Current oncology, 2007. **14**(3): p. 96-109.

50. Grever, M.R., et al., *Novel agents and strategies for treatment of p53-defective chronic lymphocytic leukemia*. Best practice & research. Clinical haematology, 2007. **20**(3): p. 545-56.
51. Ravandi, F. and S. O'Brien, *Alemtuzumab in CLL and other lymphoid neoplasms*. Cancer investigation, 2006. **24**(7): p. 718-25.
52. Nickenig, C., et al., *Combined cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and prednisone (CHOP) improves response rates but not survival and has lower hematologic toxicity compared with combined mitoxantrone, chlorambucil, and prednisone (MCP) in follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group*. Cancer, 2006. **107**(5): p. 1014-22.
53. Meusers, P., et al., *Multicentre randomized therapeutic trial for advanced centrocytic lymphoma: anthracycline does not improve the prognosis*. Hematol Oncol, 1989. **7**(5): p. 365-80.
54. Zucca, E., et al., *Patterns of survival in mantle cell lymphoma*. Ann Oncol, 1995. **6**(3): p. 257-62.
55. Forstpointner, R., et al., *The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group*. Blood, 2004. **104**(10): p. 3064-71.
56. Hermine, O., et al., *Alternating Courses of 3x CHOP and 3x DHAP Plus Rituximab Followed by a High Dose ARA-C Containing Myeloablative Regimen and Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) Is Superior to 6 Courses CHOP Plus Rituximab Followed by Myeloablative Radiochemotherapy and ASCT In Mantle Cell Lymphoma: Results of the MCL Younger Trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network (MCL net)*. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), 2010. **116**(21): p. 110-.
57. Khouri, I.F., et al., *Hyper-CVAD and high-dose methotrexate/cytarabine followed by stem-cell transplantation: an active regimen for aggressive mantle-cell lymphoma*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 1998. **16**(12): p. 3803-9.
58. Lefrere, F., et al., *Sequential chemotherapy by CHOP and DHAP regimens followed by high-dose therapy with stem cell transplantation induces a high rate of complete response and improves event-free survival in mantle cell lymphoma: a prospective study*. Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K, 2002. **16**(4): p. 587-93.

59. Ghielmini, M., et al., *Effect of single-agent rituximab given at the standard schedule or as prolonged treatment in patients with mantle cell lymphoma: a study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK)*. J Clin Oncol, 2005. **23**(4): p. 705-11.
60. Hoster, E., et al., *Autologous Stem Cell Transplantation and Addition of Rituximab Independently Prolong Response Duration in Advanced Stage Mantle Cell Lymphoma*. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), 2009. **114**(22): p. 880-.
61. Hoster, E., et al., *The Addition of Rituximab to First-Line Chemotherapy (R-CHOP) Results in Superior Response Rates, Time to Treatment Failure and Response Duration in Patients with Advanced Stage Mantle Cell Lymphoma: Long Term Results of a Randomized GLSG Trial*. ASH Annual Meeting Abstracts, 2008. **112**(11): p. 3049-.
62. Forstpointner, R., et al., *Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG)*. Blood, 2006. **108**(13): p. 4003-8.
63. Dreyling, M., et al., *Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network*. Blood, 2005. **105**(7): p. 2677-84.

