

1. Zusammenfassung

Hintergrund: Die hier vorliegende Arbeit beschäftigt sich schwerpunktmäßig mit der Epidemiologie der niedrigmalignen Non-Hodgkin-Lymphome. In die Auswertung aufgenommen wurden ca. 1500 Fälle mit der Diagnose C81.0-C85.9 „Malignes Lymphom“ und C91.1 „Chronische lymphatische Leukämie“ nach ICD10-Schlüssel, die in einem Erfassungszeitraum von 6 Jahren (2001-2006) dem Saarländischen Krebsregister gemeldet wurden. Neben der statistischen Auswertung der Daten liegt der Schwerpunkt der Analyse in der Zuordnung der Fälle gemäß der WHO-Klassifikation für lymphatische Neoplasien von 2008. **Ziele:** Retrospektiv sollten an den Fällen aus dem Saarländischen Krebsregister Häufigkeiten und Entitäten der malignen Lymphome, sowie deren Prognose untersucht und mit Ergebnissen aus dem Krebsregister in Schleswig Holstein für den gleichen Zeitraum verglichen werden. **Ergebnisse:** Unter den 1511 gemeldeten Fällen eines „Malignen Lymphoms“ waren 157 Hodgkin-Lymphom-Fälle (10,4%) und 1354 NHL-Fälle (89,6%). Die *Hodgkin-Lymphome* kommen mit einer Inzidenz von 3 bzw. 2 Neuerkrankungen/ 100.000 Einwohner/ Jahr bei den Männern bzw. bei den Frauen vor. 5% der Erkrankten sind unter 14 Jahren, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 46 Jahren. Die nodulä-sklerosierenden Hodgkin-Lymphome überwiegen mit 38%, gefolgt von den gemischzelligen mit 25% und den Lymphozyten-reichen mit 8%. In 15% der Fälle wurde ein E-Befall festgestellt, vorwiegend war das Knochenmark betroffen. Das Gesamtüberleben der Hodgkin-Lymphom-Patienten ist günstig mit 80% nach 5 Jahren. Bei den *Non-Hodgkin-Lymphomen* kommen die T-Zell-Lymphome mit 7% und die B-Zell-Lymphome mit 93% vor. Bei 48% handelt es sich um niedrigmaligne, bei 40% um hochmaligne Lymphome, 12% waren ohne genaue klinischen Angaben. Die NHL kommen mit einer Inzidenz von 23 bzw. 20 Neuerkrankungen/ 100.000 Einwohner/ Jahr bei den Männern bzw. den Frauen vor. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 66 Jahren. Bei den Unter-14-Jährigen kommen hauptsächlich hochmaligne Lymphome, wie das großzellige anaplastische Lymphom vor. Innerhalb der restlichen Altersgruppen sind folgende Entitäten häufig: das hochmaligne diffus-großzellige NHL mit 30%, die niedrigmaligne CLL mit 18% und das folliculäre Lymphom mit 13%. In 57% der Fälle wurde ein E-Befall festgestellt, die häufigsten Lokalisationen waren das Knochenmark mit 41%, der GIT mit 17% und das ZNS mit 4%. Das Gesamtüberleben der NHL-Patienten beträgt 55% nach 5 Jahren, bei den Patienten mit niedrigmalignen NHL liegt die 5-Jahres-Überlebenschance bei 62%. Unsere Ergebnisse sind weitestgehend mit denen aus Schleswig Holstein vergleichbar.

Summary:

Background: This work deals with the epidemiology of low-grade Non-Hodgkin's lymphoma. 1500 cases with the diagnosis C81.0-C85.9 „Malignant lymphoma“ and C91.1 „Chronic lymphocytic leukemia“ according to the ICD-10, which were reported in the cancer register of the Saarland within a period of 6 years (2001-2006), were included in the evaluation. Besides the statistical evaluation the main focus of the analysis lies on the categorisation of the cases according to the WHO-classification of lymphoid neoplasm from 2008. **Objectives:** Retrospectively, we tried to analyse the frequency and number of different entities of malignant lymphoma according to the cases from the cancer register in the Saarland, as well as their prognosis and tried to compare them with results from the cancer register in Schleswig Holstein for the same period of time. **Results:** From among the 1511 reported cases of „Malignant lymphoma“, were 157 cases of Hodgkin lymphoma (10.4%) and 1354 cases of NHL (89.6%). The *Hodgkin lymphomas* have an incidence of 3 and 2 new illnesses/ 100,000 residents/ year for men and women respectively. 5% of the affected are less than 14 years old, the average age for the illness is 46 years. The nodular-sclerosis Hodgkin lymphoma is most common at 38%, followed by the mixed-cell HL at 25% and the Lymphocyte-rich HL at 8%. In 15% of the cases we noticed an extranodal manifestation, especially in the bone marrow. The overall survival rate of the patients with a Hodgkin lymphoma is, at 80% after 5 years, prognostically good. Among the *Non-Hodgkin's lymphoma* patients, the occurrence of the T-cell lymphomas is 7% and those of the B-cell lymphomas is 93%. 48% of the cases were documented as low-grade lymphomas and in 40% as high-grade lymphomas, 12% are without precise clinical specification. The NHLs occur with an incidence of 23 and 20 new illnesses/ 100,000 residents/ year for men and women respectively. The average age for the illness is 66 years. Among the juvenile (less than 14 years olds) we noticed mainly high-grade lymphomas, such as the anaplastic large-cell lymphoma. Among the other age groups, the NHL entities were recorded at the following frequencies: the high-grade diffuse large B-cell lymphoma at 30%, the low-grade B-CLL at 18% and the follicular lymphoma at 13%. Furthermore we noticed an extra-lymphatic manifestation in 57% of the cases, mainly located in the bone marrow (41%), the GIT (17%) and the brain (4%). The overall survival rate of the patients with NHL is 55% after 5 years, the survival rate of the patients with low-grade NHL is much better at 62% after 5 years. Our results are comparable to those in Schleswig Holstein.

2. Einleitung und Grundlagen

2.1. Einleitung

Maligne Lymphome und Leukämien gehören zu den bösartigen Systemerkrankungen. Die malignen Lymphome insgesamt sind mit einer Inzidenz von ca. 13 Neuerkrankungen pro 100.000 (davon die Hodgkin-Lymphome mit einer Inzidenz von 3/ 100.000 und die Non-Hodgkin-Lymphome mit einer Inzidenz von 10/ 100.000) im Vergleich zu epithelialen Tumoren verhältnismäßig selten (Hiddemann et al.2004).

Lymphome umfassen eine klinisch, biologisch und pathohistologisch heterogene Gruppe von Erkrankungen, deren gemeinsames Merkmal die Abstammung von den Zellen des lymphatischen Systems ist. Diese Heterogenität hat lange Zeit zur Uneinigkeit in der Klassifikation der Lymphome geführt. In Europa wurde die Kiel-Klassifikation (Stansfield et al.1988) für die Non-Hodgkin-Lymphome verwendet, während in Nordamerika die Working Formulation (NCI Non-Hodgkin's Classification Project Writing Committee 1985) benutzt wurde. Diese sind von der ILSG (International Lymphoma Study Group, Harris et al.1994) durch die REAL-Klassifikation abgelöst worden, die die wesentlichen Lymphom-Entitäten auf der Basis morphologischer und immunologischer Kriterien beschreibt.

Die Hodgkin-Lymphome wurden seit den frühen 60er Jahren nach Lukes und Butler (1966) in 6 Subgruppen eingeteilt. Diese 6 Typen wurden nachfolgend auf einer Konferenz in Rye, New York, zu 4 Subtypen zusammengefasst, in der sog. Rye-Klassifikation. Diese hatte etwa 25 Jahre Bestand bis die internationale Lymphom-Studiengruppe die revidierte europäisch-amerikanische Lymphom-Klassifikation (REAL-Klassifikation, Harris et al.1994) erarbeitete und durchsetzte.

Bei dem sog. Airlie House Meeting (Harris et al.1999) hat die ILSG in Zusammenarbeit mit der Weltgesundheitsorganisation eine neue Klassifikation erarbeitet die WHO-Klassifikation, die erstmals 2001 erschienen ist und im Jahre 2008 überarbeitet wurde (2.Airlie House Meeting, Jan 2007; Swerdlow et al. 2008). Die neue entitätsbezogene WHO-Klassifikation orientiert sich im Wesentlichen an modernen Erkenntnissen der B- und T-Zell-Differenzierung und basiert in der praktischen Anwendung auf diagnostischen Verfahren, die die konventionelle Histologie ganz wesentlich ergänzen. Zu erwähnen sind hier in erster Linie die Immunphänotypisierung mittels Immunhistologie, der Klonalitätsnachweis mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) und die Translokationsanalysen über die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH).

Wegen der Fülle an verschiedenen Klassifikationen und der damit verbundenen Zuordnungsschwierigkeiten und Übereinstimmungsmöglichkeiten innerhalb der unterschiedlichen Klassifikationen ist ein international gültiger Vergleich bezüglich Epidemiologie, Inzidenz und Prognose dieser seltenen Erkrankung bis dato schwierig zu ermitteln. Auch in der Literatur sind nur wenige Artikel bzw. Berichte darüber publiziert worden, was uns zu unserer Arbeit ermutigt hat.

Mit uns sind die Klinik für Innere Medizin I, Universität des Saarlandes, in Homburg unter der Leitung von Prof. Dr. med. M. Pfreundschuh, die Betreuerin der Dissertation Frau P.D. Dr. med. B. Gleissner, das Team des Saarländischen Krebsregisters und wir Doktoranden, Frau Koch und ich gemeint.

Ziel dieser Arbeit ist es, diese weitgehend untererfasste Erkrankung (GEKID 2005) in den Vordergrund zu rücken, ihr Vorkommen anhand der saarländischen Bevölkerung aufzuzeigen und damit auch einen nationalen bzw. internationalen Vergleich anzustreben, der anhand der neuen WHO-Klassifikation seit langem erstmals denkbar ist.

Zusammen mit Frau Koch haben wir die Daten von über 1500 Patienten mit der Diagnose C81.-C85.9 „Malignes Lymphom“ und C91.1 „Chronische lymphatische Leukämie“ nach dem ICD10-Schlüssel (WHO 1990), die dem Saarländischen Krebsregister über einen Zeitraum von 6 Jahren (2001-2006) gemeldet wurden, bearbeitet. Die Ergebnisse haben wir unter anderem aufgrund der Fülle in zwei Arbeiten mit unterschiedlichen, aber dennoch voneinander abhängigen Themenschwerpunkten aufbereitet. Meine Arbeit befasst sich mit den niedrigmalignen indolenten Lymphome, die Arbeit von Frau Koch beschäftigt sich mit den hochmalignen aggressiven Lymphome. Dabei haben wir uns nach längerem Überlegen dafür entschlossen, die vorhandenen Daten und Auswertungen, entgegen mancher Expertenmeinungen (Stein et al. 2007), anhand der Klinik in niedrigmaligne bzw. indolente und hochmaligne bzw. aggressive Lymphom-Entitäten aufzuteilen. Wir haben uns dabei von verschiedenen Gesichtspunkten leiten lassen, zum einen existiert in einigen Fachbüchern (Hiddemann et al. 2004, Preiß et al. 2008) und Publikationen (Hiddemann et al. 1996; Gribben 2007) diese Aufteilung, zum anderen unterscheiden sich die niedrigmalignen Lymphome von den hochmalignen in der Vorgehensweise bei der Behandlung und Therapie, der Prognose und Epidemiologie. Ein weiterer Aspekt ist die Frage nach der Aussagekraft von Grafiken und statistischen Zahlen. Möchte man auf jede mögliche Entität einzeln eingehen, so würde man bei dem vergleichsweise kleinen Patientenkollektiv der Saarländischen Bevölkerung schnell unrepräsentative Ergebnisse produzieren, was relevante Aussagen über einzelne Entitäten wiederum unmöglich macht.

In meiner Arbeit werde ich zum einen einen Überblick über alle Lymphom-Entitäten und deren Vorkommen und Epidemiologie geben und zum anderen mich mit den niedrigmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen und den Hodgkin-Lymphomen als Schwerpunkt beschäftigen. Für die Gruppe der hochmalignen bzw. aggressiven Lymphome verweise ich auf die Arbeit von Frau Koch, der zweiten Doktorandin, die bei dem Projekt mitgewirkt hat und sich mit den hochmalignen Lymphomen detailliert auseinandergesetzt hat.

2.2. Grundlagen

2.2.1. Hodgkin-Lymphome

Inzidenz: Am Morbus Hodgkin, früher Lymphogranulomatose genannt, erkranken in Deutschland schätzungsweise 2.000 Menschen pro Jahr. Die Zahl dieser Erkrankten ist relativ gering und macht für Männer und Frauen jeweils 0,5% aller Krebsneuerkrankungen aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei rund 43 Jahren für Männer und bei 37 Jahren bei Frauen und ist damit sehr niedrig, da ein großer Teil der Erkrankungen bereits im jungen Erwachsenenalter auftritt (RKI und GEKID 2005). In Abhängigkeit von den demographischen Gegebenheiten findet man eine zweigipflige Altersverteilung, die sich besonders bei dem männlichen Geschlecht bemerkbar macht, wobei ein erster großer Erkrankungsgipfel im 3. Lebensjahrzehnt und ein zweiter kleinerer Erkrankungsgipfel um das 7. Lebensjahrzehnt beobachtet wird. Dieser Verteilungstyp des Auftretens der Erkrankung wird charakteristischer Weise in industrialisierten Ländern beobachtet (Hiddemann et al. 2004).

Pathologie: Für das Hodgkin-Lymphom sind die Reed Sternberg Zellen (H-RS-Zellen) charakteristisch, sie machen jedoch nur einen geringen Teil des Tumordinfiltrats aus. Von Kuppers (Kuppers et al. 1996) und Stein (Stein et al. 2001) wurde gezeigt, dass die Reed Sternberg Zellen grundsätzlich von den B-Zellen abstammen. Sie werden von einer Vielzahl von reaktiven Lymphozyten, Histiozyten, Makrophagen, Granulozyten und Fibroblasten umgeben. In Abhängigkeit vom histologischen Bild, das aufgrund einer unterschiedlichen Zusammensetzung dieses Infiltrats variiert, können verschiedene Subtypen des Morbus Hodgkin voneinander unterschieden werden. Nach zahlreichen verschiedenen Einteilungen einigte man sich in der WHO-Klassifikation auf folgende fünf Subtypen:

- Lymphozyten-prädominanter Morbus Hodgkin
- Nodulär-sklerosierender }
- Gemischtzellulärer } klassischer Morbus Hodgkin
- Lymphozyten-armer }
- Lymphozyten-reicher }

Es konnte gezeigt werden, dass sich die Lymphozyten-prädominante Form des M. Hodgkin von allen anderen Formen deutlich unterscheidet. H-RS-Zellen des lymphozytenreichen bzw. prädominanten Subtyps exprimieren regelmäßig B-Lymphozyten spezifische Oberflächenantigene (CD19, CD20), so dass bereits früh vermutet wurde, dass sie von B-Zellen abstammen (Marafioti et al. 2004). Die H-RS-Zellen des klassischen M. Hodgkin exprimieren dagegen keinen bestimmten Marker, der eine eindeutige Zuordnung zu einer hämatopoetischen Differenzierungsreihe erlauben würde (Drexler 1992, Haluska et al. 1994). Es ist davon auszugehen, dass der Transformation der Zellen des lymphozytenreichen Subtyp ein grundsätzlich anderer pathogenetischer Mechanismus zugrunde liegt, als er für die H-RS-Zellen des klassischen M. Hodgkin postuliert wird.

Stadieneinteilung: Die Stadieneinteilung erfolgt nach der *Ann-Arbor-Klassifikation* (Carbone, 1971) und unterscheidet vier Stadien. Die Stadien I-III werden durch die Zahl und Lokalisation befallener lymphatischer Organe definiert. Das Vorliegen eines diffusen Organbefalls definiert ein Stadium IV. Vom diffusen Organbefall wird der extralymphatische Befall (E-Befall) abgegrenzt, der vorliegt, wenn ein nicht lymphatisches Organ entweder durch direktes Einwachsen aus einem beteiligten Lymphknoten oder zumindest mit engem anatomischen Bezug involviert ist. Das Vorliegen eines E-Befalls wird in der Stadieneinteilung durch das Suffix „E“ angezeigt, z.B. IIE. Das Vorliegen mindestens eines Allgemeinsymptoms (Fieber >38°C; Nachtschweiß; Gewichtsverlust >10% des Körpergewicht innerhalb von 6 Monate) wird mit dem Zusatz „B“ gekennzeichnet, z.B. IB.

Risikofaktoren: Die Risikofaktoren für Morbus Hodgkin sind bisher nur teilweise aufgeklärt. Es werden angeborene oder erworbene Defekte des Immunsystems sowie virale Infektionen diskutiert. Nach einer erfolgten Mononukleose ist das Risiko, an einem M. Hodgkin zu erkranken, 2-3fach erhöht (Gutensohn u. Cole 1981). In industrialisierten Ländern wurde das Epstein Barr Virus in 50% der untersuchten Fälle in den H-RS-Zellen nachgewiesen (Herbst et al. 1992; Weiss et al. 1991). In Entwicklungsländern findet sich das Virus in bis zu 96% der untersuchten Fälle in den Lymphom Zellen (Chang et al. 1993). Es ist auch festgestellt worden, dass Patienten mit Hodgkin-Lymphom häufig einen zellulären Immundefekt

aufweisen. Diese Immundefizienz tritt bereits vor Beginn oder in frühen Stadien der Erkrankung auf (Poppema, 1996) und besteht auch bei langzeitüberlebenden Patienten weiter fort (Fuks et al.1976). Erbliche Faktoren bzw. eine genetische Veranlagung für maligne Lymphome treten zunehmend in den Vordergrund des wissenschaftlichen Interesses. Kinder und Geschwister von Hodgkin Patienten haben ein deutlich erhöhtes Risiko, selbst zu erkranken (Gruffermann u. Delzell 1984; Mack et al. 1995).

Symptome: Die häufigste Primärmanifestation der Erkrankung ist die nicht schmerzhafte zunehmende Vergrößerung eines oder mehrerer Lymphknoten, am häufigsten im Zervikalbereich. Im Verlauf der Erkrankung entwickelt sich ein allgemeines Krankheitsgefühl mit Allgemeinsymptomen wie Fieber ohne infektiöse Genese, Nachtschweiß und/oder Gewichtsverlust, die jedoch nicht zwingend vorhanden sein müssen.

Prognose: Der stärkste prognostische Parameter ist das Stadium der Erkrankung. Weitere prognostische Parameter sind hohes Alter, (männliches Geschlecht), histologische Subtyp, B-Symptomatik, Anzahl befallener Lymphknotenregionen, erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit, Anämie, niedriges Albumin im Serum.

Im Großen und Ganzen ist die Prognose für das Hodgkin-Lymphom sehr günstig. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten in Deutschland liegen bei Männern und Frauen zwischen 87% und 97% (RKI und GEKID 2008).

Therapie: Hodgkin-Lymphome sind sehr strahlen- und chemotherapiesensibel, so dass die Großzahl der Patienten heute mit einer adäquaten Therapie eine günstige Prognose aufweist. Die Therapie ist stadienabhängig und soll in dieser Arbeit kein Gegenstand von Interesse sein.

2.2.2. Non-Hodgkin-Lymphome

Inzidenz: Die Non-Hodgkin-Lymphome umfassen eine klinisch, biologisch und pathohistologisch heterogene Gruppe von Erkrankungen, deren gemeinsames Merkmal die Abstammung von Zellen des lymphatischen Systems (Lymphknoten, Milz, Thymus, Waldeyer-Rachenring, Appendix) ist. Die Zahl der jährlich neu auftretenden Erkrankungen in Deutschland beträgt etwa 6.800 bei Männern und 6.100 bei Frauen. Der Anteil an den Krebsneuerkrankungen insgesamt beträgt für beide Geschlechter 2,9%. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer bei 65 Jahren, Frauen erkranken im Mittel mit 70 Jahren daran (RKI und GEKID 2008). Somit sind diese Lymphome eher eine Erkrankung, die im höheren Lebensalter auftritt, im Gegensatz zu den Hodgkin-Lymphomen, die häufig bei

jugen Menschen zu beobachten sind. Aufgrund molekularbiologischer Erkenntnisse werden die lymphatischen Leukämien, insbesondere die B-CLL, auch als niedrig malignes leukämisch verlaufendes Lymphom klassifiziert. Im Allgemeinen werden die Begriffe „Leukämie“ und „Lymphom“ gebraucht um bösartige, hämatologische Neubildungen zu beschreiben. Dabei erfolgt die Differenzierung zwischen beiden Begriffen im wesentlichen nach dem klinischen Ausbreitungsmuster der Erkrankung und nicht nach dem spezifischen Zelltyp. So wird z.B. der Begriff Lymphom auf lymphoproliferative Prozesse angewandt, die Tumormassen in Lymphknoten oder anderen Organen bilden. Leukämien beziehen sich auf bösartige Prozesse, die in erster Linie das Knochenmark und das periphere Blut betreffen. Die Lokalisationen sind dabei keineswegs ausschließlich, so dass bei vielen bösartigen lymphoproliferativen Prozessen solide Tumoren und der Befall von Blut und Knochenmark gleichzeitig auftreten. Die Fortschritte der Zellbiologie und Molekulargenetik führten dazu, dass man sich heute bei der Klassifizierung bösartiger hämatologischer Neubildungen wesentlich mehr an der Typisierung der entarteten Zelllinie als am klinischen Befallsmuster einer Erkrankung orientiert. So wurde die bisherige Trennung zwischen Leukämien vom lymphatischen Typ und malignen Lymphomen zunehmend in Frage gestellt und die lymphatischen Leukämien wurden in die Lymphom-Klassifikation aufgenommen (Lehnert et al., WHO).

Pathologie: Die Ätiologie der malignen Lymphome ist weitgehend unklar. Für das Verständnis und die Klärung der Pathogenese der malignen Lymphome ist die Kenntnis über die im lymphatischen System vorkommenden Zellen, deren Entwicklung, Differenzierung und Organisationsformen ebenso wichtig wie das Wissen über die genetischen Alterationen und deren mutmaßliche Entstehung. Leukämien und maligne Lymphome zeichnen sich überwiegend durch Zugewinn neuer genetischer Funktionen (nichtreziproke bzw. reziproke Gentranslokationen) aus. Diese Gentranslokationen führen zu Rekombinationen von normalerweise nicht benachbarten Genen und prinzipiell zu 2 verschiedenen genetischen Ereignissen:

- 1) Ein intaktes Gen wird durch Gentranslokation in die Nachbarschaft oder in die Genregulationsdomäne eines für die betreffende Zelle wichtigen Gens, z.B. des Immunglobulinschwerketten- oder des T-Zell-Rezeptorlokus, gebracht, was zu einer Heraufregulation des translozierten Gens und damit zu einer pathologischen Expression führt.
- 2) Über chromosomale Translokationen kann es zur Fusion von Genen kommen, d.h. zur Verschmelzung zweier normalerweise nicht benachbarter Proteine und somit eines neuen

tumorspezifischen Fusionspeptids, was neuartige Funktionen aufnehmen kann, z.B. in der Signaltransduktion oder als DNA-Transkriptionsfaktor.

Es werden mehrere mit definierten Subtypen assoziierte chromosomale Translokationen beobachtet (Übersichten in Solomon 1991; Lennert et al. 1997 und Fan et al. 2003). Bei Lymphomen der B-Zell-Reihe sind dabei häufig Gene betroffen, die Immunglobulingene kodieren. Bei Lymphomen der T-Zell-Reihe sind häufig T-Zell-Rezeptor-kodierende Gene an chromosomalen Translokationen beteiligt.

Auf die genaue Einteilung der NHL werde ich in den Abschnitten 2.2.3.“Lymphom-Klassifikationen“ und 2.2.4.“WHO-Klassifikation auf einem Blick“ genauer eingehen.

Stadieneinteilung: Die Aufgabe der initialen Stadieneinteilung ist es, den genauen Ausbreitungsgrad des zuvor diagnostizierten Lymphoms festzulegen und daraus Konsequenzen für die Therapieplanung zu ziehen sowie eine Einschätzung der Prognose wiederzugeben. Das Ann-Arbor-Staging-System wird nach wie vor zur Stadieneinteilung bei den Non-Hodgkin-Lymphomen angewandt, obwohl es ursprünglich für die Hodgkin-Lymphome entwickelt wurde. Die Ann-Arbor-Klassifikation richtet sich streng nach dem anatomischen Befall und teilt Lymphome in vier Stadien ein. Knochenmarkbefall, Leberbefall und diffuser Organbefall sind automatisch Stadium IV. Mit dem Suffix „B“ wird das Vorhandensein von Allgemeinsymptomen erfasst. Die Schwierigkeiten in der Stadienfestlegung betreffen vor allem Auftreten, Häufigkeit und Lokalisation extralymphatischer Befälle (E-Befälle), die vom International Prognostic Index (IPI) als prognostisch relevant definiert wurden, für die jedoch noch keine allgemein akzeptierte Klassifikation besteht.

Die chronische lymphatische Leukämie wird nach Rai in die Stadien 0-IV eingeteilt, es existiert daneben auch die Einteilung nach Binet mit den Stadien A-C. Bei der Stadieneinteilung nach Rai ist das Stadium 0 definiert als absolute Lymphozytose mit weniger als 10.000 Lymphozyten/ Mikroliter im Blut und kleiner gleich 30% Lymphozyten im Knochenmark. Stadium I ist wie Stadium 0 plus vergrößerte Lymphknoten. Stadium II ist wie Stadium I plus Hepato- und/oder Splenomegalie. Stadium III ist wie Stadium II plus eine Anämie (Hb < 11g/dl). Stadium IV ist wie Stadium III plus Thrombozytopenie (<100.000/ Mikroliter). Bei der Stadieneinteilung nach Binet sind die gleichen Kriterien ausschlaggebend, nur anders zusammengestellt. Bei Stadium A ist eine absolute Lymphozytose mit weniger als 10.000 Lymphozyten/ Mikroliter im Blut und kleiner gleich 30% Lymphozyten im Knochenmark vorhanden, aber der Hämoglobinwert ist über 10g/dl und die Thrombozytenzahl ist über 100.000/ Mikroliter. Zusätzlich sind höchstens zwei

Lymphknotenregionen befallen. Stadium B ist wie Stadium A definiert, aber es sind 3-5 Lymphknotenregionen befallen. Stadium C ist entweder wie Stadium A oder wie Stadium B definiert, allerdings ist der Hämoglobinwert unter 10g/dl und auch die Thrombozytenzahl ist unter 100.000/ Mikroliter, dh. es liegt eine Anämie und eine Thrombozytopenie vor.

Risikofaktoren: Non-Hodgkin-Lymphome sind maligne Entartungen der primären Effektorzellen des Immunsystems und damit in besonderer Weise gegenüber Noxen exponiert wie auch genetisch anfällig, da sie rasch proliferieren und zudem präformierte genetische Schwachstellen, die durch den Umlagerungsprozess der Immunglobulingene bedingt sind, aufweisen. Dennoch sind die Ursachen der malignen Entartung nur bei wenigen, seltenen Subgruppen bekannt, wie den endemischen adulten T-Zell-Leukämien/Lymphomen in Südjapan und der Karibik, die mit dem menschlichen Retrovirus HTLV-1 assoziiert sind, an dessen Entstehung das EBV als Co-Faktor beteiligt ist. Aus Fallkontrollstudien sowie experimentellen Studien gibt es jedoch eine zunehmende Fülle an Informationen, die darauf hinweisen, dass Störungen des Immunsystems (Immunsuppression (Swinnen 1999), Autoimmunerkrankungen (Groves et al. 2000; Prior 1985), Immundysfunktionen, Infektionen (EBV, HTLV-1 (Manns et al.1999), Helicobacter pylori (Thiede et al.2001), HIV), die Exposition gegenüber bestimmten Noxen (Pestizide (Alavanja et al. 1990) und Insektizide) sowie eine genetische Prädisposition eine Rolle spielen.

Symptome: Erste Symptome eines malignen Lymphoms sind fast immer schmerzlose Lymphknotenvergrößerungen. Allgemeinsymptome (sog. B-Symptome) finden sich in ca. 20% der Fälle und somit seltener als bei Hodgkin-Lymphomen. Vor allem bei follikulären und lymphozytischen Lymphomen, sehr selten nur bei aggressiven Lymphomen, treten darüber hinaus klinische Symptome auf, die durch eine Knochenmarkinfiltration mit daraus folgender Anämie oder Thrombozytopenie oder z.B. eine Paraproteinproduktion mit Autoimmunhämolyse verursacht werden.

Prognose: Die Prognose von NHL hängt von vielen Faktoren ab. Zum einen spielen die verschiedenen Entitäten und deren Zuordnung zu den niedrigmalignen bzw. indolenten und hochmalignen bzw. aggressiven NHL eine Rolle. Das Stadium der Erkrankung und damit die Ausbreitung der Erkrankung (z.B. E-Befall), aber auch das Alter des Patienten und dessen Allgemeinzustand tragen ebenfalls zur Prognose der Erkrankung bei. Die Remissionsqualität, die eine Aussage über das Ansprechen der Therapie wiedergibt, ist ebenfalls ein wichtiger prognostischer Faktor.

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate für alle Stadien und alle Subentitäten insgesamt in Deutschland beträgt bei NHL 62% für Männer und 66% für Frauen (RKI und GEKID 2008)

und liegt deutlich unter derer der Hodgkin-Lymphome. Eine Erklärung dafür könnte das hohe Alter, in dem diese Erkrankung gehäuft auftritt, und dem damit eingeschränkteren Genesungspotenzial sein. Ein Ziel für die Zukunft und ein Versuch dieser Arbeit soll sein, entitätsbezogene Überlebenswahrscheinlichkeiten zu ermitteln, um damit den Weg für lymphomtyp-spezifische Therapiestrategien freizumachen, die zu besseren Ergebnissen im Langzeitüberleben führen könnten.

Therapie: Die Behandlungsmöglichkeiten bei Lymphomen bestanden lange Zeit aus Radiotherapie und der systemischen Chemotherapie und sind in den letzten Jahren durch die Immuntherapie mit monoklonalen Antikörpern, sowie die autologe und allogene Blutstammzelltransplantation ergänzt worden. Welche der bereits genannten Therapieoptionen eingesetzt werden, hängt zur Zeit noch vom klinischen Verhalten (indolente vs. aggressive) der NHL ab. Dies soll die Wichtigkeit einer Zuordnung der NHL nach ihrem klinischen Verhalten in indolente vs. aggressive Lymphome, wie wir sie in unserer Arbeit beibehalten haben, unterstreichen. Es wird jedoch nicht genau auf die einzelnen Therapieschemata eingegangen.

2.2.3. Geschichte und Entwicklung der Lymphom-Klassifikationen bis zur aktuellen WHO-Klassifikation

Lymphome umfassen eine klinisch, biologisch und pathohistologisch heterogene Gruppe von Erkrankungen, deren gemeinsames Merkmal die Abstammung von den Zellen des lymphatischen Systems ist. Maligne Erkrankungen dieser Zellen manifestieren sich klinisch als Lymphome, mit vorwiegendem Befall der Lymphknoten, Leukämien oder als Plasmozytome. Diese Heterogenität, die sich besonders in der Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome widerspiegelt, hat lange Zeit dazu beigetragen, dass man sich uneinig war, wie man die Lymphome, einteilen soll.

Die *Kiel-Klassifikation*, die zu den ersten Klassifikationen gehörte, hat ihren Namen von der Universität Kiel erhalten, an der sie vom deutschen Hämatopathologen Prof. Lennert 1969 entworfen und 1973/74 publiziert wurde. Sie teilt die NHL aufgrund von mikroskopisch-morphologischen, enzymzytochemischen und immunologischen Eigenschaften ein. Zudem wurden klinische Erfahrungen berücksichtigt. Lennert und seine Mitarbeiter differenzierten die Lymphome in niedrigmaligne und hochmaligne. Diese Unterteilung basierte auf der Zellgröße. Die niedrigmalignen Lymphome bestanden aus zytischen Zellen, wohingegen hochmaligne Lymphome überwiegend aus blastischen Zellen bestanden. Die *Kiel-*

Klassifikation wurde zur verbindlichen Klassifikation für maligne Lymphome in Deutschland und Europa. Im Laufe der Jahre zeigten sich jedoch auch Nachteile:

- In der ursprünglichen Klassifikation von 1974 waren die „primär extranodalen Lymphome“ nicht berücksichtigt.
- Die Einteilung in „zytische“ niedrigmaligne Lymphome und „blastische“ hochmaligne Lymphome korrelierte nicht immer mit dem klinischen Verlauf, z.B. das zentrozytische Lymphom (später: Mantelzell-Lymphom) hat häufig einen ungünstigen klinischen Verlauf, obwohl es zu den niedrigmalignen Lymphome laut Kieler-Klassifikation gilt.
- Viele spezielle, in den folgenden Jahren erst erkannte bzw. entdeckte Lymphomsubtypen waren in der ursprünglichen Kiel-Klassifikation noch nicht enthalten.

1988 erfolgte eine größere Überarbeitung der Kiel-Klassifikation (Stansfeld et al. 1988). Die Kiel-Klassifikation, die vorwiegend in Europa zur Einteilung der malignen Lymphome angewandt wurde, stand lange Zeit der sog. „*Working Formulation*“, die in den US-Staaten gebräuchlich war, gegenüber. 1982 wurde in den U.S.A. eine Initiative ins Leben gerufen, die das Ziel hatte, die dort bis dahin unterschiedlichen Klassifikationsschemata zu vereinheitlichen. Die daraus resultierende „*Working formulation of Non-Hodgkin's Lymphoma for Clinical Usage*“ (WF) (NCI study of classifications of Non-Hodgkin's lymphomas, 1982) wurde für die nächsten Jahre in den U.S.A. das Klassifikationsschema für die NHL.

Diese konkurrierenden Klassifikationen, *Kiel-Klassifikation* in Europa und *Working Formulation* in den U.S.A., waren kaum miteinander korrelierbar. Dies führte zum Einen dazu, dass man Ergebnisse von Therapiestudien und von grundlagenmedizinischen Forschungen nicht miteinander vergleichen konnte, zum Anderen die Erforschung der Krankheitsursachen und eine Optimierung der Behandlungsmöglichkeiten erschwert war.

Anfang der 90er Jahre konnte diese unbefriedigende Situation überwunden werden. Der internationale Durchbruch zur Formulierung einer weltweit einheitlichen Lymphomklassifikation gelang erstmals 1994 mit der Schaffung der *REAL (Revised European American Lymphoma)-Klassifikation* (Harris et al.1994). An der Formulierung dieser Klassifikation waren 19 Lymphom-Pathologen aus beiden Kontinenten beteiligt. Im Mittelpunkt der *REAL-Klassifikation* stand die Definition distinkter Lymphomkrankheiten, die sich mit hoher Reproduzierbarkeit diagnostizieren lassen. Hierzu wurden nicht nur

morphologische und klinische, sondern entsprechend neuer Kenntnisse auch immunphänotypische und molekulargenetische Merkmale herangezogen.

In den Jahren 1995 bis 2001 wurde die *REAL-Klassifikation* von der Weltgesundheitsorganisation durch ein erweitertes internationales Expertenteam bestehend aus Pathologen und Klinikern aktualisiert. Das Ergebnis wurde 2001 als erste *WHO-Klassifikation* publiziert. Im September 2008 ist die überarbeitete zweite Version der *WHO-Klassifikation* erschienen (Swerdlow et al.; Jaffe et al. 2008). Als Berater im internationalen Gremium des klinischen Beratungskomitees der WHO zur Klassifikation maligner Lymphome wurde mein Doktorvater Prof. Dr. M. Pfreundschuh im Juni 2007 berufen.

Die Hodgkin-Lymphome wurden seit den frühen 60er Jahre nach Lukes und Butler (1966) in 6 Subgruppen eingeteilt. Diese 6 Typen wurden nachfolgend auf einer Konferenz in Rye, New York, zu 4 Subtypen zusammengefasst, in der sog. *Rye-Klassifikation*. Diese hatte etwa 25 Jahre Bestand, bis die internationale Lymphom-Studiengruppe die *REAL-Klassifikation* (Harris et al.1994) erarbeitet und durchgesetzt hat. In den *WHO-Klassifikationen* von 2001 und 2008 wurde der Morbus Hodgkin in die Klassifikation maligner Lymphome mit aufgenommen, aber von den Non-Hodgkin-Lymphomen getrennt betrachtet.

Im Anhang sind die oben aufgeführten Klassifikationen im direkten Vergleich zueinander eingefügt, damit man sich ein genaueres Bild von der bereits geschilderten Entwicklung der Lymphom-Klassifikationen machen kann.

2.2.4. Die WHO-Klassifikation auf einen Blick

In der WHO-Klassifikation (s. Abb.1) werden die Non-Hodgkin-Lymphome entsprechend ihrer zellulären Herkunft in Neoplasien der B-, T- und (NK-) Zellreihe und innerhalb dieser Zuordnung in unreife, lymphatische Vorläuferzell-Neoplasien und reife (periphere) lymphatische Neoplasien unterteilt.

Die weitere Unterteilung dient der Definition einzelner Lymphom-Entitäten. Bei den reifen lymphatischen Neoplasien stehen für die Definition der Lymphomsubtypen die zelluläre Herkunft und Lokalisation im Vordergrund. So werden reife lymphatische Neoplasien nodaler und extranodaler Herkunft unterschieden. Diese Einteilung berücksichtigt, dass sich das lymphatische Gewebe der Lymphknoten von dem mukosaassoziierten lymphatischen Gewebe (MALT) und dem lymphatischen Gewebe der Milz unterscheidet. Innerhalb der nodalen B-Zell-Lymphome erfolgt die Unterteilung nach Abstammung von verschiedenen B-Zell-

Kompartimenten wie Mantelzellen, Keimzentrumszellen und Marginalzonenzellen (s.Abb.1). Bei den extranodalen Lymphome richtet sich die Einteilung nach dem Organ, in dem das Lymphom primär aufgetreten ist sowie nach zellulären Charakteristika (Stein et al.2007).

WHO classification of Lymphoid Neoplasms (2008)

B-Cell Neoplasms

I. Precursor B-cell neoplasm:

Precursor B-lymphoblastic leukemia/lymphoma

II. Peripheral B-cell neoplasms:

1. B-cell chronic lymphocytic leukemia/ Small lymphocytic lymphoma
2. Prolymphocytic leukemia
3. Lymphoplasmocytic lymphoma/Immunocytoma/(Waldenström)
4. Heavy chain disease
5. Mantle cell lymphoma
6. Follicular lymphoma (cytologic grades: I (small cell), II (mixed small and large cell), III (large cell))
7. Primary cutaneous follicle center lymphoma
8. Marginal zone B-cell lymphoma
 - 8.1. Extranodal (MALT) type
 - 8.2. Nodal type (+/- monocytoid B cells)
9. Splenic marginal zone lymphoma (+/- villous lymphocytes)
10. Hairly cell leukemia
11. Plasmacytoma (solitary bone or extraosseous)/Plasma cell myeloma
12. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)
13. Lymphomatoid granulomatosis
12. Primary mediastinal (thymic) B-cell lymphoma
13. Intravascular large B-cell lymphoma
14. Burkitt´s lymphoma
15. High-grade B-cell lymphoma, Burkitt-like
16. B-cell lymphoma, Hodgkin-like

T-Cell and Putative NK-Cell Neoplasms

I. Precursor T-cell neoplasm:

Precursor T-lymphoblastic leukemia/ lymphoma

II. Peripheral T-cell and NK-cell neoplasms:

1. T-cell chronic lymphocytic leukemia/prolymphocytic lymphoma
2. T-cell large granular lymphocytic leukemia
3. Aggressive NK-cell leukemia
4. Systemic EBV+ T-cell lymphoprolif. Disease of childhood
5. Hydroa vacciniforme-like lymphoma
6. Adult T-cell leukemia/ lymphoma
7. Extranodal T-cell/NK-cell lymphoma, nasal type
8. Intestinal T-cell lymphoma (+/- enteropathy associated)
9. Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma
10. Subcutaneous panniculitic T-cell lymphoma
11. Mycosis fungoides/Sézary syndrome
12. Primary cutaneous CD30+ T-cell lymphoprolif. disorders
13. Primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma
14. Peripheral T-cell lymphomas, unspecified
15. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
16. Anaplastic large cell lymphoma (ALK+/-)

Hodgkin's Diseases

- I. Nodular Lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma
- II. Classical Hodgkin lymphoma
 - a) Nodular sclerosis
 - b) Mixed cellularity
 - c) Lymphocyte-depleted
 - d) Lymphocyte-rich

Posttransplantation lymphoproliferative disorders (PTLD) (...)

Histiocytic and Dendritic Cell Neoplasm (...)

Abbildung 1: WHO-Klassifikation lymphatischer Neoplasien 2008 ohne die vorläufig provisorischen Entitäten (Jaffe et al. 2008)

Als pathohistologische Klassifikation ist die WHO-Klassifikation primär deskriptiv. Eine Zuordnung zu prognostischen Kriterien und therapeutischen Strategien ist nicht möglich. Die aus der Kiel-Klassifikation vertraute Unterteilung in niedrig- und hochmaligne Lymphome, die sich an morphologischen (blastisches vs. zytisches Lymphom) Kriterien orientierte, wird nicht fortgeführt. Allerdings sollte an dieser Stelle nochmals betont werden, dass eine Einteilung nach der Klinik der einzelnen Subtypen in indolente vs. aggressive Lymphome,

wie unter anderem in dem Artikel „Lymphoma Classification- the gap between biology and clinical management is closing“ (Hiddemann et al. 1996) für die WHO-Klassifikation vorgeschlagen wird, für den klinischen Alltag sinnvoll ist. Zahlreiche Studiengruppen in Deutschland orientieren sich ebenfalls an einer solchen Einteilung, z.B. Deutsche Studiengruppe Niedrigmaligne Lymphome (GLSG) oder die DSHNHL, die für Studien zur Behandlung von Patienten mit aggressiven Lymphomen zuständig ist (Kompetenznetz Maligne Lymphome). Auf der Internetseite des „Kompetenznetzes Maligne Lymphome“ kann man sich einen Überblick machen, über diese Gruppe von Erkrankungen und derzeit laufende Studien der verschiedenen Studiengruppen in Deutschland, darunter auch die Deutsche Studiengruppe niedrigmaligner Lymphome (GLSG) und die Deutsche Studiengruppe für Hochmaligne Non Hodgkin Lymphome (DSHNHL). Prof. Dr. med. M. Pfreundschuh ist unter anderem Leiter der Deutschen Studiengruppe für Hochmaligne NHL (DSHNHL) seit 1993. An Studien der DSHNHL nehmen über 400 Institutionen aus ganz Deutschland, sowie Zentren aus der Schweiz, Skandinavien und Tschechien teil. Die DSHNHL gehört somit zur weltweit am stärksten rekrutierenden Studiengruppe auf dem Gebiet der aggressiven Lymphome.

2.2.5. Klinische Einteilung: Niedrigmaligne (indolente) vs. hochmaligne (aggressive) Lymphome

Maligne Lymphome bilden eine große Gruppe von Erkrankungen unterschiedlichen Charakters, die alle vom lymphatischen System ausgehen, sich aber im Verlauf, der Notwendigkeit einer Therapie, dem Ansprechen auf verschiedenen therapeutische Maßnahmen, den Erfolgsaussichten und den subjektiven Beschwerden deutlich voneinander unterscheiden.

Maligne Lymphome entstehen, wenn sich Lymphozyten bösartig verändern. Da es verschiedene Typen von Lymphozyten gibt und die Zellen zum Zeitpunkt der bösartigen Veränderung einen unterschiedlichen Reifungsgrad haben können, gibt es verschiedene Untergruppen maligner Lymphome mit unterschiedlichen Erscheinungsbildern und Eigenschaften. Sie unterscheiden sich beispielsweise in der Ausbreitungsgeschwindigkeit, den bevorzugten Absiedlungsorganen, ihren Symptomen und ihrer Prognose.

Man unterscheidet bei den malignen Lymphome zwei Hauptgruppen: die Hodgkin-Lymphome und die Non-Hodgkin-Lymphome. Die Non-Hodgkin-Lymphome werden weiter

eingeteilt in „indolente“ (langsam wachsende) und in „aggressive“ (schnell wachsende) Lymphome.

Indolente, früher als niedrigmaligne bezeichnete Lymphome machen, zumindest zu Beginn, oft wenig Beschwerden und haben meist einen chronischen Verlauf. Die Erkrankung wird bei 85% der Patienten erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert und dann nur behandelt, wenn sie therapiebedürftig ist, z.B. bei raschem Fortschreiten der Erkrankung oder ausgeprägter Krankheitssymptomatik. Bei indolenten Lymphomen wird in den Stadien I und II eine Radiotherapie mit kurativer Intention durchgeführt. Bei indolenten NHL in den Stadien III und IV ist keine Heilung möglich. Eine palliative Immunchemotherapie oder Radiotherapie erfolgt erst bei symptomatischer Erkrankung (große störende Lymphome, Knochenmarkinsuffizienz, ausgeprägte B-Symptomatik).

Aggressive, früher auch hochmaligne genannte Lymphome, entstehen rasch und müssen frühzeitig therapiert werden. Unbehandelt führen sie innerhalb weniger Monate zum Tod. Sie können allerdings auch in fortgeschrittenen Stadien durch eine Chemotherapie geheilt werden, weil die schnell wachsenden Lymphomzellen sehr empfindlich auf Chemotherapie reagieren.. Bei aggressiven Lymphomen erfolgt grundsätzlich eine Immunchemotherapie +/- Radiotherapie mit kurativer Intention.

In der Kiel-Klassifikation wurden die Begriffe „hoher“ und „niedriger“ Malignitätsgrad gebraucht, um damit diejenigen Lymphome, deren maligne Zellpopulation überwiegend aus „blastischen“ bzw. „blastenähnlichen“ Zellen besteht, von den so genannten Non-Hodgkin-Lymphomen niedriger Malignität abzugrenzen, deren vorherrschende neoplastische Zellpopulation durch eine „zytische“ Morphologie gekennzeichnet war. Da es eine beträchtliche, aber nicht vollständige Überschneidung der Morphologie „zytischer“ Lymphome mit einem indolenten klinischen Verlauf auf der einen, sowie einer „blastischen“ Zellmorphologie und einem aggressiven klinischen Verlauf auf der anderen Seite gab, wurden der klinische und der zellmorphologische Begriff oft synonym benutzt. Deshalb versucht man heute, sich weitgehend von diesen Begriffen zu distanzieren und lieber von jeder einzelnen pathohistologischen Entität als solches zu sprechen. Dennoch scheint es wichtig, zum Einen, um nicht den Überblick bei der Vielzahl an Entitäten zu verlieren, und zum Anderen, um die WHO-Klassifikation praxisnahe für den Kliniker zugänglich zu machen, eine klinische Gruppierung vorzunehmen. Die Ergebnisse unserer Auswertung wurden deshalb in den Kategorien „hochmaligne vs. niedrigmaligne Lymphome“ aufgeteilt. In meiner Arbeit werde ich auf die niedrigmalignen bzw. indolent verlaufenden Lymphome näher eingehen und versuchen, einen Überblick über diese nach dem klinischen Verlauf zusammengefasst

Erkrankungen zu geben. Die Tabelle 1 zeigt die klinische Einteilung der NHL nach dem Vorschlag von W. Hiddemann, die aus seinem 1996 publizierten Artikel „Lymphoma classification- the gap between biology and clinical management is closing“ stammt.

Tabelle 1: Vorschlag zur klinischen Einteilung der lymphatischen Neoplasien
(Hiddemann et al. 1996)

| <u>Clinical Schema for Malignancies of the Lymphoid System:</u> | |
|--|--|
| B-Cell Lineage | T-Cell Lineage |
| <u>I. Indolent lymphomas (low risk)</u> | <u>I. Indolent lymphomas (low risk)</u> |
| Chronic lymphocyte leukemia/ Small lymphocytic lymphoma Lymphoplasmazytic lymphoma/ Immunozytoma/ Waldenstrom´s Makroglobulinemia Hairy cell leukemia Splenic marginal zone lymphoma Marginal zone B-cell lymphoma (extranodal (MALT-B-cell lymphoma), nodal (monocytoid)) Follicle center/ follicular lymphoma I/II | Large granular lymphocytic leukemia (T- and NK-cell type) Mycosis fungoides/ Sézary syndrome Smoldering and chronic adult T-cell leukemia/ lymphoma (HTLV1+) |
| <u>II. Aggressive lymphomas (intermediat risk)</u> | <u>II. Aggressive lymphomas (intermediat risk)</u> |
| Prolymphocytic leukemia Plasmpzytoma/ multiple myeloma Mantle cell lymphoma Follicle center/ follicular lymphoma III Diffus large B-cell lymphoma (includes immunoblastic & diffus large & centroblastic lymphoma) Primary mediastinal large B-cell lymphoma High-grade B-cell lymphoma, Burkitt-like | Prolymphocytic leukemia Peripheral T-cell lymphoma, unspecified Angioimmunoblastic lymphoma Angiocentric lymphoma Intestinal T-cell lymphoma Anaplastic large cell lymphoma (T- and null cell type) |
| <u>III. Very aggressive lymphomas (high risk)</u> | <u>III. Very aggressive lymphomas (high risk)</u> |
| Precursor B-lymphoblastic lymphoma/ leukemia Burkitt´s lymphoma/ B-cell acute leukemia Plasma cell leukemia | Precursor T-lymphoblastic lymphoma/ leukemia Adult T-cell lymphoma/ leukemia |

2.2.6. Niedrigmaligne (indolente) Lymphome

An dieser Stelle werde ich im einzelnen auf die niedrigmalignen Entitäten der Non-Hodgkin-Lymphome mit einem indolenten klinischen Verlauf eingehen und die wichtigsten Fakten zu jeder einzelnen Entität in Form einer kurzen Beschreibung wiedergeben. Zu den niedrigmalignen bzw. indolenten Lymphomen zählen die chronisch lymphatische Leukämie (CLL) bzw. das lymphozytische Lymphom, das kleinzellige lymphozytische B-Zell-Lymphom, das Immunozytom, die Haarzell-Leukämie, das nodale Marginalzonen-Lymphom der Milz, das extranodale Marginalzonen-Lymphom, das folliculäre Lymphom Grad I/II/(III), die kutanen T-Zell-Lymphome, die Mycosis fungoides und das Sézary-Syndrom (Hiddemann et al. 1996).

1. Follikelzell-Lymphom/Follikelzentrum-Lymphom

- Follikuläre Lymphome stellen in der Gruppe der niedrigmalignen indolenten Lymphome eine häufige Entität dar. Patienten mit folliculären Lymphomen sind typischerweise mittleren Alters (55-60 Jahre), Frauen und Männer sind gleichermaßen betroffen. Follikuläre Lymphome werden häufig (80%) in fortgeschrittene Stadien diagnostiziert. Es existieren die Grade I-III abhängig vom Blastengrad, wobei Grad IIIB therapeutisch den aggressiven Lymphomen zuzuordnen ist. Ein Knochenmarkbefall liegt in 40% der Fälle vor. Die Prognose ist günstig mit einer niedrigen Wachstumstendenz.
- Morphologie: Es zeigt sich eine zerstörte Lymphknoten-Architektur durch Proliferation von Keimzentrumszellen (Zentrozyten, Zentroblasten), zumindest teilweise mit folliculärem Wachstumsmuster. Entsprechend dem Vorherrschen von Zentrozyten und/oder Zentroblasten werden 3 zytologische Malignitätsgrade unterschieden. Die Grad-Einteilung erfolgt entsprechend des mittleren Gehaltes an Zentroblasten pro HPF (high power field) (GI: Zentroblasten 0-5/HPF, GII: Zentroblasten 6-15/HPF, GIII: Zentroblasten >15/HPF).
- Immunphänotyp: CD10 positiv, Oberflächenimmunglobulin (SIg) positiv; in 90% der Fälle findet sich eine Chromosomen-Translokation t(14;18), die zu einer Überexpression des bcl-2-Proteins führt.

- Transformation: Das Follikelzell-Lymphom kann in ein aggressives diffus großzelliges B-Zell Lymphom übergehen. Die Transformationsrate beträgt 20-30% (Hiddemann 2004).
- Der Tumor spricht gut auf Strahlentherapie, Chemotherapie und Immuntherapie an.

2. Chronische lymphatische Leukämie/lymphozytisches Lymphom

- Morphologie: Die neoplastischen Zellen der B-CLL sind kleine Lymphozyten mit scholligem Kernchromatin, rundlichen Kernen und teilweise kleinem Nucleolus. Größere lymphatische Zellen (Prolymphozyten und Paraimmunoblasten) kommen immer vor, meistens in Form von Pseudofollikel oder diffus verstreut.
- Wenn Prolymphozyten dominieren (>55%) ist die Diagnose einer Prolymphozyten-Leukämie zu stellen.
- Immunphänotyp: Folgende Merkmale sind charakteristisch: Membranständige Expression von IgM, Expression von B-Zell-spezifischen Antigenen (CD19, CD20, CD79a), sowie CD5, CD23 und CD43 positiv, fehlende Expression von CD10. Ein Drittel der Fälle zeigt eine Trisomie am Chromosom 12 oder eine Anomalie im Bereich von 13q.
- Bei <5% der Patienten mit CLL zeigen die malignen Zellen Merkmale von T-Lymphozyten. Die Zellen zeigen dann T-Zell assoziierte Marker wie CD7, CD2, CD3, CD5, die meisten sind zusätzlich CD4 positiv. Der T-Phänotyp wird häufiger bei der prolymphozytären Leukämie (bis zu 20%) beobachtet. Es finden sich häufiger Hautinfiltrate und damit fließende Übergänge zur Mycosis fungoides bzw. dem Szary Syndrom. Die T-Zell-CLL ist selten.
- Bei den chronisch lymphatischen Leukämien hat sich die *Stadieneinteilung nach Binet* durchgesetzt.

A= absolute Lymphozytose, Lymphozyten <10.000/ Mikroliter im peripheren Blut und <30% Lymphozyten im Knochenmark, Hämoglobin > 10g/l, Thrombozyten > 100.000/ Mikroliter, maximal 2 befallene Lymphknotenregionen

B= wie bei A, plus 3-5 befallene Lymphknoten Regionen

C= wie bei A oder B, aber Hämoglobin < 10g/l oder Thrombozyten < 100.000/ Mikroliter

Konkurrierend dazu besteht auch die Einteilung nach Rai in die Stadien 0-IV, sie wurde bereits im Kapitel 2.2.2. „Grundlagen der Non Hodgkin Lymphome „ beschrieben.

- Bei 5-8% der CLL-Patienten verwandelt sich die CLL in eine aggressivere Form. Meist geht sie in ein diffuses großzelliges Lymphom über, was man als Richter-Transformation bezeichnet.
- Bei der B-CLL handelt es sich um eine Erkrankung, deren Spontanverlauf häufig über einen langen Zeitraum äußerst günstig ist, bei der andererseits aber keine Heilungschancen bestehen, mit Ausnahme einer allogenen Stammzelltransplantation. In den Anfangsstadien ist eine Behandlung daher nur dann erforderlich, wenn die Erkrankung Symptome und Beschwerden verursacht.

3. Lymphoplasmozytoides Lymphom/Immunozytom

- Morphologie: Dieses Lymphom besteht aus einer diffusen Proliferation kleiner Lymphozyten, plasmazytoider Lymphozyten und Plasmazellen.
- Immunphänotyp: Die Tumorzellen zeigen eine membranständige Expression von IgM und zytoplasmatischem IgM, das häufig von den Zellen sezerniert wird, sodass monoklonales IgM im Serum nachweisbar ist. Die Erkrankung entspricht dann dem sog. Morbus Waldenström. B-Zell assoziierte Antigene sind nachweisbar, es fehlen die Antigene CD5 und CD10.
- Die Erkrankung verläuft häufig leukämisch.

4. Extranodales und nodales Marginalzonenlymphom

- Hier werden die 3 Entitäten extranodales Marginalzonenlymphom (häufigste Form; früher als MALT-Lymphom bezeichnet), nodales Marginalzonenlymphom und splenisches Marginalzonenlymphom unterschieden.
- Etwa 40% aller Marginalzonenlymphome sind extranodal, wobei die meisten im Gastrointestinaltrakt auftreten. In den letzten Jahren wurde die Sonderstellung des Mucosa-assoziierten Gewebes erkannt. Maltome des Magens entstehen in der Regel auf dem Boden einer chronischen Gastritis durch Infektion mit *Helicobacter pylori*. Die Stadieneinteilung wird durch den häufigen und oft ausschließliche Magenbefall bestimmt. Diese Entität wird anhand der Lugano-Klassifikation (Rohatiner 1994)

eingeteilt. Im Gastrointestinaltrakt können die Marginalzonenlymphome hochmaligne transformieren.

- Morphologie: Das Marginalzonenlymphom ist charakterisiert durch eine heterogene Zellpopulation: Marginalzonen-Zellen, monozytoide B-Zellen, kleine Lymphozyten und Plasmazellen. Typischerweise infiltrieren die Marginalzonenzellen das epitheale Gewebe unter Ausbildung sogenannter lymphoepithealer Läsionen.
- Immunphänotyp: Nachweis membranständiger Immunglobuline, außer IgD, Nachweis von B-Zell assoziierten Antigenen (CD19, CD20, CD22, CD79a), negativ für CD5, CD10, CD23. In der Regel ist die Erkrankung bei Diagnosestellung lokalisiert.
- Marginalzonenlymphome bleiben im Gegensatz zu anderen indolenten Lymphomen lange lokalisiert, generalisieren also nicht oft, daher ist eine lokale Therapie mit einer Involved-field-Bestrahlung mit hohem kurativen Potenzial sinnvoll. Bei den MALT-Lymphomen ist eine Helicobacter pylori Eradikation Teil der Therapie.

5. Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom

- T-Zell-Lymphome machen etwa 10% aller malignen Lymphome aus (Armitage u. Weisenburger 1998, Melnyk et al.1997). Klinisch abzugrenzen sind die seltene T-CLL und die primär kutanen Lymphomerkrankungsbilder, die nur langsam progredient verlaufen und nicht geheilt werden können von den aggressiv verlaufenden peripheren T-NHL. Zu den primär kutanen T-Zell Lymphomen gehört die Mycosis fungoides, die in 5% der Fälle als Sézary-Syndrom mit einer typischen Ausschwemmung von Lymphozyten mit zerebriformen Kernen auftritt.
- Die Mycosis fungoides ist gekennzeichnet durch eine Proliferation von T-Helferzellen und klinisch erhabenen rötlich lividen Tumoren der Haut. Diese Tumoren sind sowohl strahlen-, als auch chemotherapiesensibel, können jucken, schmerzen und exulzieren. Es besteht ein Übergang in eine weitere kutane Erkrankung, die zu den niedrigmalignen NHL gerechnet wird: das Sézary-Syndrom. Diese Erkrankung verläuft von einem sogenannten erythematösen über ein „Plaqué-“, bis hin zu einem „tumorösen“ Stadium. Die Haut dieser Patienten ist zu Beginn meist krebsrot, es besteht ein starker Pruritus, Exulzerationen und sekundäre Infektionen. Betroffen sind ebenfalls Haare und Nägel mit Atrophie oder deren Verlust. Dieser Erkrankung liegt eine Proliferation von T-Helferzellen mit gyriformen Kernstrukturen (Sézary-Zellen), ähnlich wie bei der Mycosis fungoides, zugrunde.

- Die Abgrenzung zu chronisch entzündlichen Hauterkrankungen ist schwierig, es werden häufig primär topische Behandlungsstrategien angewandt.

6. Haarzellenleukämie

- Die Haarzellenleukämie ist eine seltene Lymphomentität, Männer sind in einem Verhältnis 5 zu 1 deutlich häufiger betroffen als Frauen.
- Haarzellen sind lymphoide Zellen mit ovalem oder nierenförmigem Kern mit im Vergleich zu normalen Lymphozyten etwas gelockerterem Chromatingehalt. Das Zytoplasma ist blass, breit und weist (in Ausstrichpräparaten) haarähnliche Ausläufer auf.
- Phänotyp: Nachweis von Membran-Immunglobulin und von B-Zell-assoziierten Antigenen (CD19,CD20,CD22), deutlich positiv sind CD11c, CD25 sowie als relativ spezifischer Marker CD103, negativ sind die Antigene CD5,CD10 und CD23.
- Die Erkrankung ist dadurch gekennzeichnet, dass regelmäßig die Milz und das Knochenmark infiltriert sind, letzteres mit Vermehrung der Retikulinfasern. Eine mehr oder weniger ausgeprägte leukämische Ausschwemmung ist nachweisbar.

3. Material und Methoden

3.1. Das Saarländische Krebsregister

Im Jahre 1967 hat das Epidemiologische Krebsregister des Saarlandes seine Arbeit aufgenommen und mit der Erfassung von Krebserkrankungen im Saarland begonnen. Es ist neben dem seit 1926 bestehenden Register in Hamburg das zweite epidemiologische Krebsregister in der Bundesrepublik Deutschland und das erste in einem westdeutschen Flächenstaat. Das Grundprinzip der Datenerfassung ist das Record-Linkage-System, dessen Ziel die Bereitstellung und Zusammenführung möglichst vieler Daten über eine erkrankte Person ist. Dabei stützt es sich auf zwei Datenquellen: zum einen auf die Meldungen aller saarländischer Ärzte, Krankenhäuser und histologisch-pathologischen Untersuchungsstellen, zum anderen auf die Sterbefallzählkarten, die von den Standesämtern dem Statistischen Amt zugeleitet werden. Inzwischen haben sich die Vorgänge mit der Weiterentwicklung der Technik modernisiert und technisiert, das Prinzip ist aber erhalten geblieben. Seit der

Einrichtung des Registers wurde auf Vertraulichkeit und Sicherheit der Daten größter Wert gelegt. Im Zuge der Mitte der 70er Jahre einsetzenden Debatte zum Schutz der individuellen Persönlichkeitsrechte, insbesondere der Einführung eines grundrechtsbewerteten „Rechts auf informationelle Selbstbestimmung“ geriet die Sammlung personenbezogener Daten ohne explizite Rechtsgrundlage aber immer mehr in die Kritik. Im Zeitraum 1977-1978 wurde das EKRS wegen fehlender Rechtsgrundlage geschlossen und erst 1979 mit dem Inkrafttreten des „Saarländischen Krebsregistergesetzes“ wiedereröffnet.

Das EKRS erreicht seit Anfang der 70er Jahre einen stabilen Erfassungsgrad von über 95% aller Erkrankungen und Todesfälle. Damit können für einen langen Zeitraum valide Datenbestände für Krebserkrankungen insgesamt sowie für sämtliche Tumorentitäten bereitgestellt werden. Diese Informationen sind eine unverzichtbare Grundlage für die Ursachenforschung, Prävention, Früherkennung, Therapie und Nachsorge von Krebserkrankungen. Analysen zu Trends, Verschiebungen und zeitlichen Entwicklungen des Tumorspektrums ermöglichen zudem eine regelmäßige Anpassung der Versorgungsstrukturen an den tatsächlichen Bedarf.

Zu den elementaren deskriptiven Aufgaben epidemiologischer Krebsregister im Rahmen der Bekämpfung und Kontrolle von Krebserkrankungen gehört ein kontinuierliches Monitoring von Umfang, Struktur und Folgen der Krebslast in ihren bedeutsamen Komponenten in der erfassten Region. Die wichtigsten Indikatoren hierfür sind:

- Die Zahl der jährlich neu diagnostizierten Krebsfälle (Inzidenz),
- Die Zahl der mit einer Krebsdiagnose lebenden Personen (Prävalenz) und
- Die Zahl der jährlichen Krebssterbefälle (Mortalität) insgesamt und differenziert nach detaillierten Tumorentitäten.

Gesundheitsberichterstattung ist eine zentrale Aufgabe von Krebsregistern und zeigt, wie wichtig bevölkerungsbezogene Krebsregister für die jeweilige Region bzw. dem jeweiligen Land sind. Die Krebsregister in Deutschland haben sich seit 2004 zu einer übergeordneten Organisation, der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID), zusammengefunden und geben in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch Institut in regelmäßigen Zeitabständen Broschüren über die „Entwicklung von Krebs“ in Deutschland heraus.

3.2. Eigenes Material und Aufbereitung

In der vorliegenden Arbeit stütze ich mich auf das Datenmaterial des saarländischen Krebsregisters aus den Jahren 2001 bis 2006. Für jede ICD10-Diagnosestellung C.81-C.85.9 „Malignes Lymphom“ und C91.1 „Chronische lymphatische Leukämie“ wurde anhand der im Computer gespeicherten Daten eine Liste der Fälle im Microsoft Excel 97 SR-2 Programm in Tabellenform erstellt, mit kodierten Angaben über Geschlecht, Geburtsdatum, Alter, Diagnose nach ICD10 Schlüssel, Zeitpunkt und Art der Diagnosesicherung (histologisch, zytologisch, klinisch), Rezidive (falls vorhanden), Sterbedatum mit Todesursache (falls vorhanden) und berichtende Stelle (Pathologisches Institut, Krankenhaus, niedergelassener Arzt). Der Name des Patienten wurde mit einer Identifikationsnummer verschlüsselt, zu der nur die Mitarbeiter im Krebsregister Zugriff hatten. Dies dient zum Schutz der persönlichen Daten. Jeder Fall wurde anhand des jeweiligen Meldebogens auf Richtigkeit der Angaben überprüft und zusätzlich anhand des ICD-O-3-Schlüssels (International Classification of Diseases for Oncology, 3.Auflage) nach der Morphologie, der Topographie (Sitz des Primärtumors, nodaler bzw. extranodaler Befall), der Abstammung (von B-Zellen versus T/NK-Zellen) und dem klinischen Verlauf (low grade versus high grade) nachkodiert. Es erscheint mir wichtig darauf hinzuweisen, dass in manchen Fällen nicht klar zu differenzieren war zwischen nodaler oder extranodaler Primärmanifestation. Zum Teil waren auch mehrere unterschiedliche Angaben zur Primärlokalisierung angegeben, was meist auf ein fortgeschrittenes Stadium bzw. einem aggressiven Lymphomtyp schließen lässt. Zuordnungsschwierigkeiten ergaben sich auch aufgrund von ungenauen Angaben seitens der berichtenden Stelle und bei dem Versuch ICD9, ICD10 und ICD-O-3 ineinander zu überführen. Das liegt vor allem daran, dass der ICD10 wesentlich genauer ist als der ICD9 und zum Teil Lymphom-Entitäten enthält, die zur Zeit des ICD9 noch nicht unterschieden wurden. Das gilt vom Prinzip her auch für den Vergleich von ICD10 und den ICD-O-3-Schlüssel, der sich an der WHO-Klassifikation richtet und sehr viel genauer auf die einzelnen Lymphomentitäten eingeht als der ICD10.

Bei den Meldebögen, die uns zur Verfügung standen, unterschieden sich die klinischen Angaben zur Diagnose zum Teil erheblich voneinander. Die Tatsache, dass die klinischen Angaben ganz unterschiedlich ausführlich beschrieben waren, kann als Zeichen einer gewissen Unsicherheit im Umgang mit den Begrifflichkeiten dieser so komplexen Gruppe von Erkrankungen interpretiert werden. Bei den älteren Bögen aus den Jahren 2001/2002 waren die angegebenen Daten oftmals sehr ungenau und verallgemeinernd dargestellt, zum

Teil war nur „malignes Lymphom“ oder „Non-Hodgkin-Lymphom“ als Diagnose angegeben. Andere Meldebögen hingegen, besonders aus den späteren Jahren, enthielten Auszüge aus der histopathologischen Auswertung, was den Idealfall darstellt. Diese Tatsache beruht unter anderem darauf, dass die Meldebögen einer Weiterentwicklung mit einem Trend zu immer genaueren Angaben unterzogen wurden.

Es wurde der Versuch gestartet, mehrfache oder ungenaue Angaben über die Diagnose anhand der angegebenen Meldestelle zurückzuverfolgen, was aber nur in wenigen Fällen zum Erfolg geführt hat. Deshalb sollte an dieser Stelle nochmals die Wichtigkeit einer genauen Dokumentation seitens der behandelnden Ärzte betont werden. Im Anhang ist ein Auszug aus dem aktuellen Meldebogen des Saarländischen Krebsregisters eingefügt, der zum 01.08.2007 eingeführt wurde, damit man sich einen Überblick über die wichtigsten Angaben verschaffen kann.

Zur Beurteilung der Vollständigkeit der Erfassung dient der DCO-Index (=Death-Certificate Only). Dies ist der Anteil der Fälle im Register, der nur auf den Angaben des Leichenschauheines beruht. Diese Fälle werden mit den Daten des Leichenschauheines im Sterbejahr in die Inzidenzberechnung dieses Jahres miteinbezogen. Der DCO-Index dient der Beurteilung von Qualität und Vollständigkeit der Krebsregistrierung. Es wird natürlich seitens des Krebsregisters versucht, diese oftmals ungenauen Angaben zu vervollständigen, indem man bei dem auf den Totenschein angegebenen Arzt nachforscht, die Erfolgsaussichten sind aber meist nicht sehr groß, da dieser oftmals nicht der behandelnde Arzt ist und den Patienten nicht kennt. In seltenen Fällen zeigen die Nachforschungen Ergebnisse, diese Fälle werden dann als DCI-Fälle bezeichnet.

Die Tabellen und Grafiken wurden mit dem Programm Microsoft© Excel 97 SR-2, Bestandteil von Microsoft Office 1997 erstellt.

Alle statistischen Auswertungen wurden mit dem seit 1992 im Internet frei verfügbarem Statistikpaket R Version 1.4.1 durchgeführt, zusätzlich verwendete Pakete waren „survival“ und „period R“. Für die Kaplan-Meier-Kurvendarstellungen wurde zusätzlich das SPSS-Programm verwendet.

3.3. Grenzen der Datenerfassung: DCO-Fälle

In dem Zeitraum 2001 bis 2006 wurden dem Saarländischen Krebsregister 1511 Fälle von Patienten mit Systemerkrankungen gemeldet.

Davon waren:

- 157 Hodgkin-Lymphome (entspricht ca.10%)(davon 7 DCO-Fälle)
- 1354 Non-Hodgkin-Lymphome (entspricht ca. 90%) (davon 79 DCO-Fälle)

Die *DCO-Fälle* , die insgesamt einen Prozentsatz von ca. 5,7% ausmachen, werden an dieser Stelle nochmals gesondert erwähnt.

DCO-Fälle sind Krebsfälle, die den Krebsregistern ausschließlich über Todesbescheinigungen bekannt werden. Der DCO-Anteil ist ein Indikator der Vollzähligkeit bevölkerungsbezogener Krebsregister.

Ein weiterer Indikator ist das Verhältnis von Mortalität zu Inzidenz, auch *Vollzähligkeitsindikator* genannt.

- *Inzidenz* = Zahl aller im Laufe eines Jahres neu auftretenden Erkrankungen in einer definierten Bevölkerung (angegeben als Rate pro 100.000 Einwohner pro Jahr)
- *Mortalität* = beruht auf der Zahl der Krebstodesfälle eines Jahres nach der amtlichen Todesursachenstatistik. Die Sterberate ergibt sich durch den Bezug der Sterbefälle auf die Größe der Bevölkerung (angegeben als Rate pro 100.000 Personen pro Jahr)

Bei den DCO-Fällen fehlen meist sämtliche Angaben zur gestellten Diagnose, der näheren Lymphom-Typisierung und dem Zeitpunkt der Diagnosefeststellung.

Neben den DCO-Fällen gibt es aber auch eine erhebliche Anzahl an Meldungen mit ebenfalls mangelnde Angaben, besonders in der Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome. Selbst nach monatelangen Nachforschungen ist es uns nicht gelungen einen Großteil an unklar angegebenen Diagnosen wieder ausfindig zu machen. Diese Fällen werden innerhalb der Morphologie nach dem ICD-O-3-Schlüssel mit den Kennziffern 9590/3 „Malignes Lymphom o.n.A.“ und 9591/3 „Malignes Non-Hodgkin-Lymphom o.n.A.“ angegeben. Die Anzahl der unklar angegebenen Diagnosen beträgt in der Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome 154 Fälle, wobei die DCO-Fälle innerhalb der Non-Hodgkin-Gruppe ebenfalls mit enthalten sind. Falls die Topographie bzw. der Primärsitz der Erkrankung nicht angegeben war, wurde der Sitz mit C80.9 „unbekannte Primärlokalisierung“ verschlüsselt.

4. Ergebnisse

4.1. Epidemiologische Ergebnisse zum Hodgkin-Lymphom

4.1.1. Inzidenz

Insgesamt wurden im Saarland innerhalb eines Zeitraumes von 6 Jahren 157 Fälle von Patienten mit Hodgkin-Lymphom gemeldet, davon 93 Fälle bei Männern und 64 Fälle bei Frauen. Bei einer Gesamtbevölkerung des Saarlandes von 1.057.316 (Mittelwert für den Zeitraum 2001-2006) entspricht dies einer rohen Inzidenz von 3 Neuerkrankungen/ 100.000 Einwohner/ Jahr für Männer und einer rohen Inzidenz von 2 Neuerkrankungen/ 100.000 Einwohner/ Jahr für Frauen. Männer erkranken damit 1,5 mal häufiger an Hodgkin-Lymphomen als Frauen, was in Abb. 2 deutlich zu sehen ist. Die Abbildung 2 zeigt die Inzidenz nach 5 Jahres-Altersgruppen für beide Geschlechter getrennt. Die Abbildung lässt erahnen, dass es sowohl bei den Männern, als auch bei den Frauen Altersgruppen gibt, in denen Hodgkin-Lymphome gehäuft vorkommen, was in der Folgeabbildung 3, in der beide Geschlechter zusammen dargestellt sind, ebenfalls zu sehen ist. Bei den Frauen ist ein erster Altersgipfel bei den 20-24-Jährigen zu verzeichnen und ein zweites Maximum bei den 80-84-Jährigen. Bei den Männern kann man fast schon drei Altersgipfel erkennen, den ersten bei den 20-29-Jährigen, einen zweiten bei den 50-54-Jährigen und ein deutliches Maximum bei den 80-84-Jährigen. Was bei den Männern besonders hervorzuheben ist, ist dass die Erkrankung bei ihnen schon in recht jungem Alter auftritt und zwar in der Gruppe der 0-9-Jährigen, was bei den Frauen nicht der Fall ist. Einschränkend soll gesagt werden, dass es sich hier um ein recht kleines Bevölkerungskollektiv handelt und die Zahlen deshalb nur eine Tendenz aufzeigen können und nicht eins zu eins als allgemein gültige Aussagen übernommen werden können.

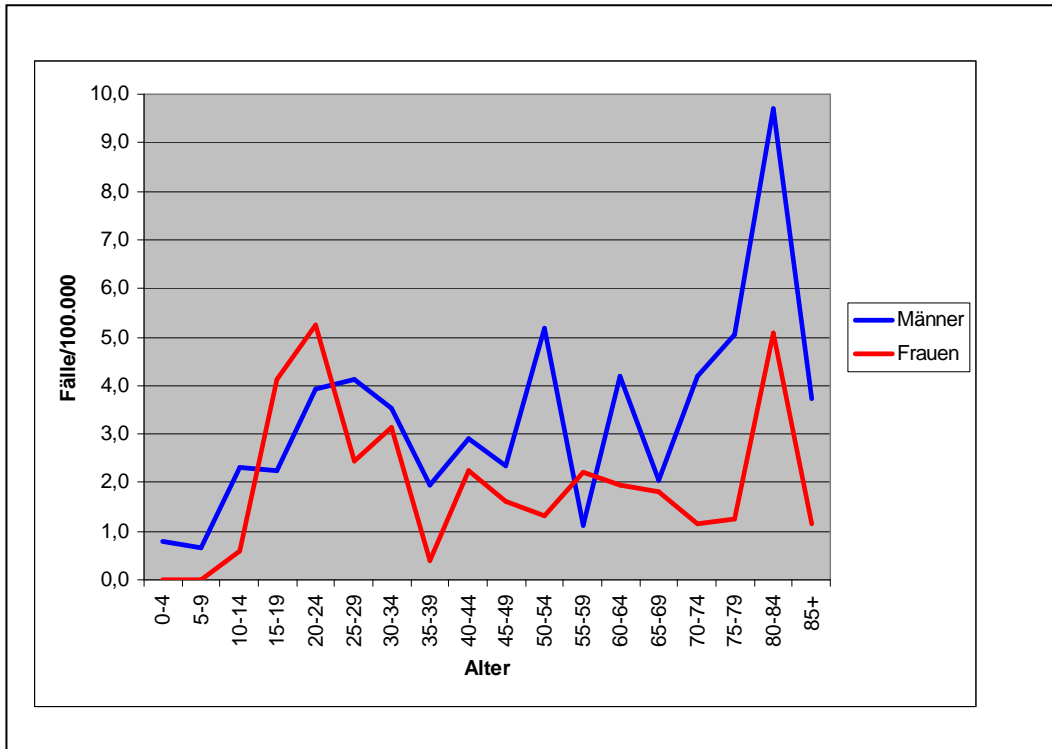


Abbildung 2: Geschlechtsspezifische Inzidenz der Hodgkin-Lymphome nach 5 Jahres-Altersgruppen

Die Abbildung 3 zeigt die Inzidenz nach 5 Jahres-Altersgruppen für beide Geschlechter zusammen. Das Vorkommen der Erkrankung innerhalb der saarländischen Bevölkerung lässt den für Industrieländer typischen zweigipfligen Kurvenverlauf der Altersverteilung erkennen. Die 2 Altersgipfel liegen zum einen bei den 20-25-Jährigen, zum anderen bei den 80-85-Jährigen. Man hat diese Tendenz bereits in Abbildung 2 gesehen.

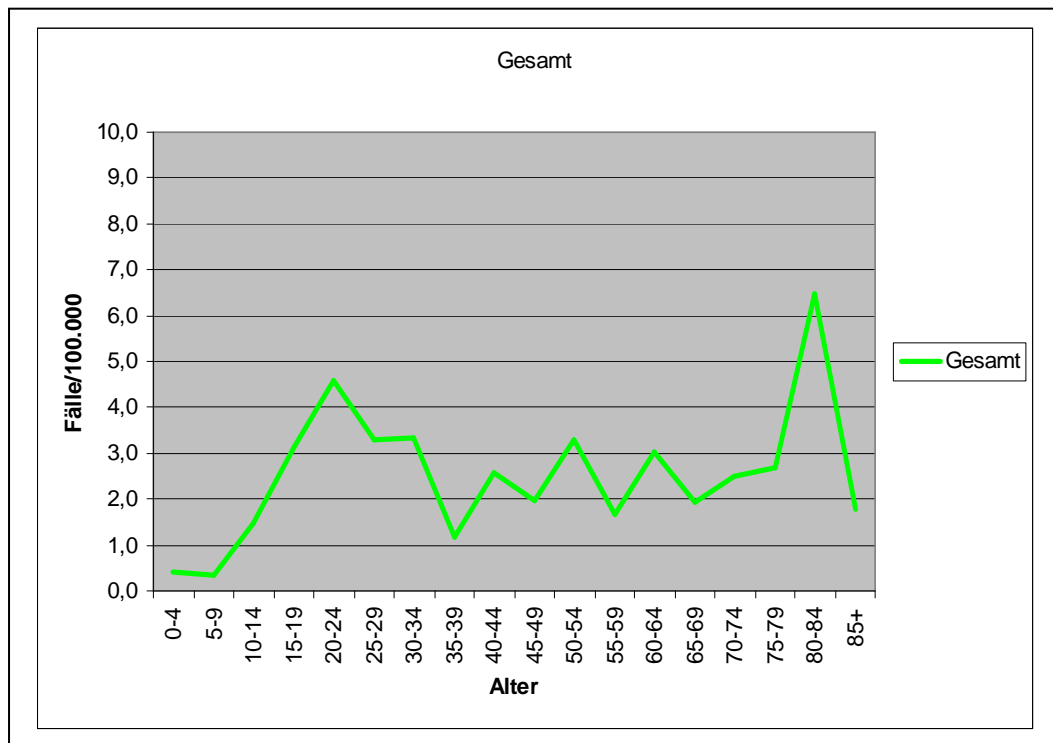


Abbildung 3: Inzidenz der Hodgkin-Lymphome nach 5 Jahres-Altersgruppen

4.1.2. Alters- und Geschlechtsverteilung

In Tabelle 2 sind die absoluten Fallzahlen nach Altersgruppen und Geschlecht aufgeteilt dargestellt und zwar für den Gesamtzeitraum von sechs Jahren (2001-2006). Das Alter ist hier nicht wie in Abbildung 2 in 5 Jahres-Altersgruppen angegeben, sondern in sinnvollen Altersgruppen (0-14 Jahre, 15-49 Jahre, 50-69 Jahre und den Über-70-Jährigen) zusammengefasst, damit man leichter eine Tendenz des Vorkommens dieser Erkrankung bei den geringen Fallzahlen erkennen kann. Was auffällt ist, dass in der Gruppe der Kinder und Jugendlichen bis 14 Jahren fast ausschließlich die Jungen an Hodgkin-Lymphomen erkranken. Diese deutliche Tendenz hebt sich in den restlichen Altersgruppen wieder auf. Dort ist das Vorkommen von Hodgkin-Lymphomen bei beiden Geschlechtern gleichermaßen verteilt. Im Großen und Ganzen sieht man aber auch hier, dass das männliche Geschlecht deutlich häufiger am Hodgkin-Lymphom erkrankt als die Frauen.

Tabelle 2 : Geschlechtsspezifische absolute Fallzahlen nach Altersgruppen

| Altersgruppen | Männer | Frauen | gesamt |
|---------------|-----------|-----------|------------|
| 0-14 Jährige | 6 | 1 | 7 |
| 15-49 Jährige | 44 | 37 | 81 |
| 50-69 Jährige | 26 | 15 | 41 |
| 70 plus | 17 | 11 | 28 |
| | | | |
| gesamt | 93 | 64 | 157 |

4.1.3. Überblick über die histologische Verteilung der Hodgkin-Lymphome

Das Hodgkin-Lymphom besteht aus zwei unterschiedlichen Entitäten, wie bereits im Abschnitt 2.2.1. „Grundlagen: Hodgkin-Lymphom“ erläutert, dem nodulären Lymphozyten-prädominanten Hodgkin-Lymphom (5%) und dem klassischen Hodgkin-Lymphom (95%). Sie unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Ätiologie, ihrer klinischen Eigenschaften, ihres Immunphänotyps, ihrer Molekulargenetik, ihrer Beziehung zum Epstein-Barr-Virus und ihres natürlichen Verhaltens. Tabelle 3 (Harris NL 1994) gibt einen Überblick über die wichtigsten Unterschiede dieser beiden Entitäten.

Tabelle 3: Klassisches versus Lymphozyten-prädominantes Hodgkin-Lymphom

| | Klassischer M. Hodgkin (H- und RS-Zellen) | Lymphozyten-prädominantes Hodgkin-Lymphom (L- und H-Zellen) |
|---------------------------------|--|--|
| Inzidenz | 95% | 5% |
| Verhältnis m/w | 3:2 | überwiegend m |
| Altersverteilung (Jahre) | 15-35 Jährige, 60Jährige | 30-50 Jährige |
| CD15 | meist positiv | meist negativ |
| CD20 | (gelegentl. positiv) | meist positiv |
| CD30 (Ki-1) | positiv | (gelegentl. positiv) |
| EBV Genom | häufig positiv | selten positiv |
| Prognose | ---- | geringe Tendenz zur Metastasierung, meist lokalisierte Stadien |

Die klassische Form ist durch die immunhistochemisch nachweisbaren Oberflächenmarker CD15 und CD30 gekennzeichnet. Die eigentlichen Tumorzellen sind die Hodgkin- und Reed-Sternberg Zellen (H- und RS-Zellen). Das klassische Hodgkin-Lymphom lässt sich unterteilen in eine:

- Nodulär-sklerosierende Form (60-80% der klassischen HD)
- Gemischtzellige Form (15-25%)
- Lymphozyten-reiche Form (3-4%)
- Lymphozyten-arme Form (1-2%)

Die in Klammern angegebenen prozentualen Werte sollen nur eine grobe Orientierung darstellen, sie variieren von Quelle zu Quelle (Engert et al. 1994; ITZ Tübingen 2002).

Den klassischen Formen steht das Lymphozyten-prädominante Hodgkin-Lymphom gegenüber. Es kommt selten vor, ist typischerweise meist CD15- und CD30-negativ, dafür aber CD20-positiv. Die eigentlichen Tumorzellen sind lymphozytische und/oder histiozytische Zellen (L- und H-Zellen), die große Ähnlichkeit mit den Hodgkin- und Reed-Sternberg Zellen des klassischen Hodgkin-Lymphom aufweisen. Eine Besonderheit sind die Popkorn-Zellen, eine Variation der H-/RS-Zellen darstellen. Der klinische Verlauf und die Prognose sind bei einem nur geringen Metastasierungsgrad sehr gut.

Tabelle 4 zeigt die histologischen Subtypen der Hodgkin-Lymphome in der Saarländischen Bevölkerung anhand der absoluten Fallzahlen (in Klammern dahinter steht der prozentuale Anteil an Hodgkin Erkrankungen gesamt) unter Auftrennung nach Geschlecht und Wiedergabe der Altersspannbreite; sprich minimales Alter, maximales Alter und mittleres Alter (in Klammern dahinter steht der Altersmedian wenn er sich vom mittleren Erkrankungsalter unterscheidet) der Erkrankten.

Tabelle 4: Vorkommen histologischer Subtypen der Hodgkin-Lymphome in der Saarländischen Bevölkerung

| | Absolute Fallzahlen Männer | Absolute Fallzahlen Frauen | Absolute Fallzahlen beide Geschlechter | Minimales Erkrankungs-Alter | Maximales Erkrankungs-Alter | Mittleres Erkrankungs-Alter / (Median) |
|-------------------------------|----------------------------|----------------------------|--|-----------------------------|-----------------------------|--|
| Lymphozyten Prädom. HL | 7 | 3 | 10 (6,4%) | 17 | 81 | 42 |
| Nodulär-Skleros. HL | 31 | 28 | 59 (37,6%) | 3 | 80 | 38 (35) |
| Gemischt-zelliges HL | 25 | 14 | 39 (24,8%) | 14 | 80 | 47 (51) |
| Lymphozyten reiches HL | 9 | 4 | 13 (8,2%) | 12 | 77 | 44 (43) |
| Lymphozyten armes HL | 2 | 0 | 2 (1,3%) | 43 | 66 | 54 |
| HL ohne Nähere Angaben | 16 | 11 | 27 (17,2%) | 17 | 86 | 52 (53) |
| DCO-Fälle | 3 | 4 | 7 (4,5%) | - | - | - |

In unserem Datensatz ist das nodulär-sklerosierende Hodgkin-Lymphom mit 37,6% vertreten. Das gemischtzellige Hodgkin-Lymphom kommt mit 24,8% vor, das lymphozyten-arme Hodgkin-Lymphom mit 1,3%. Das lymphozyten-reiche Hodgkin-Lymphom tritt innerhalb der Saarländischen Bevölkerung mit 8,2% auf, das lymphozyten-prädominante Hodgkin-Lymphom mit 6,4%. Bei den restlichen 21,7% ist die genaue Entität nicht mehr ermittelbar.

Abbildung 4 stellt anhand eines Kuchendiagramms prozentual die histologische Verteilung der Hodgkin-Lymphome in der Saarländischen Bevölkerung für beide Geschlechter zusammen dar. Das klassische Hodgkin-Lymphom ist mit 71,9%, die am weitesten verbreitete Entität. Es unterteilt sich in das am häufigsten vorkommende nodulär-sklerosierende Hodgkin-Lymphom mit 37,6%, gefolgt vom gemischtzelligen Lymphom mit 24,8%, dem lymphozyten-reichen Lymphom mit 8,2% und dem lymphozyten-armen Lymphom mit 1,3%.

Circa 22% der erfassten Lymphome sind nicht genau klassifiziert und müssen an dieser Stelle als nicht näher bezeichnet angegeben werden. Das Lymphozyten-prädominante Lymphom kommt mit einer Häufigkeit von 6,4% vor.

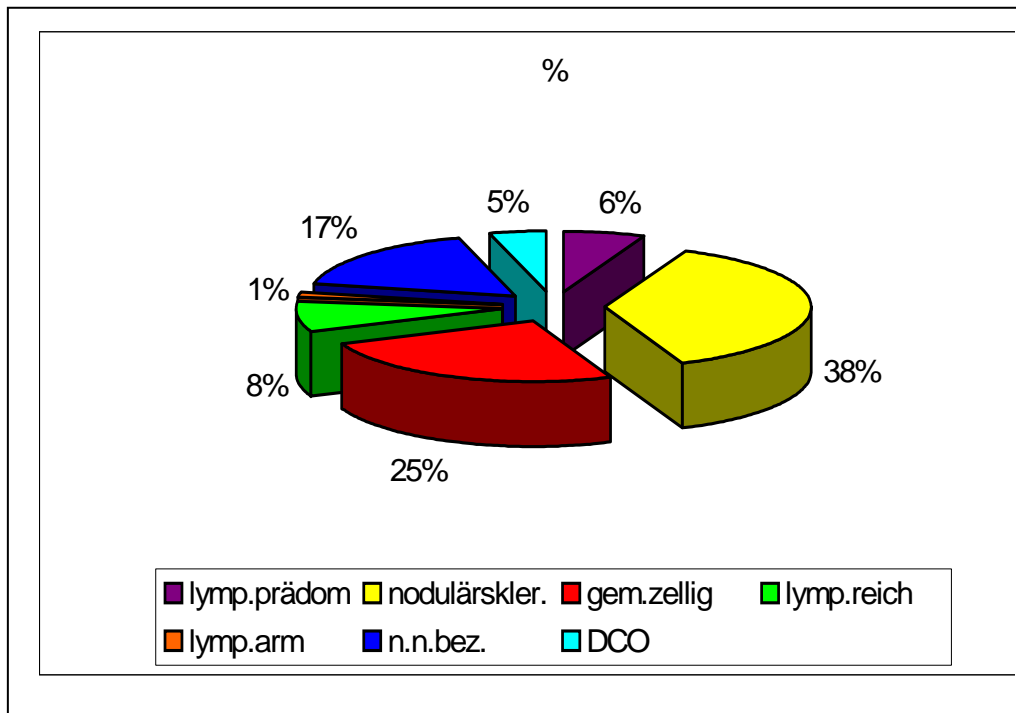


Abbildung 4: Prozentuale histologische Verteilung der Hodgkin-Lymphome

4.1.4. Extralymphatischer Befall

Extralymphatischer Befall (E-Befall) liegt vor, wenn ein nichtlymphatisches Organ entweder durch direktes Einwachsen aus einem beteiligten Lymphknoten oder zumindest mit engem anatomischen Bezug involviert ist. Das Vorliegen eines E-Befalls wird in der Stadieneinteilung durch das Suffix „E“ angezeigt. Insgesamt liegen in der Gruppe der Hodgkin-Lymphome 23 mal ein extralymphatischer Befall vor, das macht ca. 15% der Fälle aus. Dies bestätigt die allgemeine Auffassung darüber, dass Hodgkin-Lymphome eine primär lymphatische Ausbreitung haben. Bei den extralymphatisch befallenen Organen handelt es sich vorwiegend um die hämatopoetischen Organe (Knochenmark und Blut). Tabelle 5 gibt das Gesamtvorkommen der E-Befälle bezüglich der Lokalisation wieder.

Tabelle 5: E-Befall: Vorkommen und Lokalisation

| Lokalisation | Vorkommen |
|---|------------------|
| | |
| Knochenmark, Blut | 10x |
| Bindegewebe, Subkutangewebe, Weichteile | 4x |
| Parotis | 2x |
| Leber | 2x |
| Magen | 1x |
| Nasennebenhöhlen | 1x |
| Lunge, Bronchus | 1x |
| Knochen | 1x |
| Retroperitoneum | 1x |
| gesamt | 23 |

4.1.5. Stadienverteilung

Abbildung 5 zeigt die Verteilung innerhalb der Ann-Arbor Stadien I bis IV zusammengestellt nach den 4 Altersgruppen. In der Gruppe der Kinder und Jugendlichen bis 14 Jahren kommen hauptsächlich fortgeschrittene Stadien (Stadium III und IV) vor. Bei den Altersgruppen <50 und 50-69 Jahren sind dagegen häufiger die Stadien I und II vertreten, bei den Über-70-Jährigen kann man keine eindeutige Tendenz erkennen. Bei 68 von den insgesamt 150 erfassten Fälle (entspricht ca. 45%) ist keine genaue Stadieneinteilung angegeben gewesen, diese müssen in der Abbildung als Stadium ohne Angabe dargestellt werden.

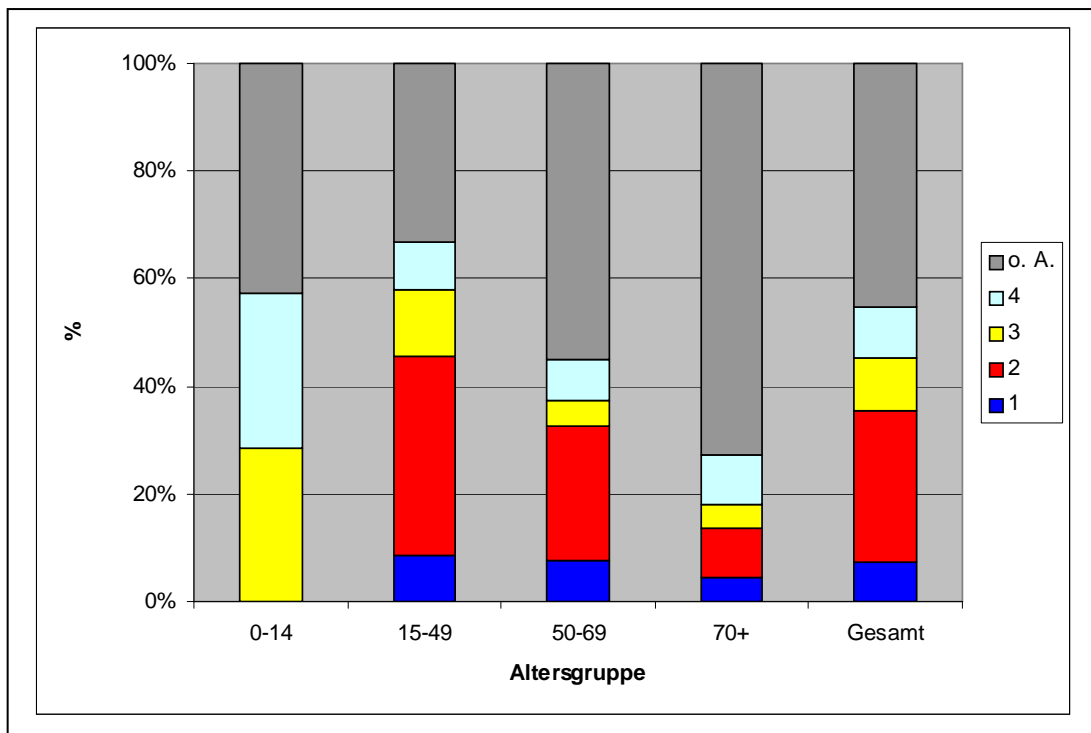


Abbildung 5: Stadienverteilung nach Ann-Arbor in den verschiedenen Altersgruppen

4.1.6. Prognose

Im allgemeinen haben Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom eine günstige Prognose. Abbildung 6 gibt eine Überlebenszeitdarstellung nach Kaplan-Meier wieder. Mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet man bei klinischen Studien für bestimmte Patientengruppen, hier Patienten mit einem diagnostizierten Hodgkin-Lymphom, die kumulativen Überlebensraten für einen bestimmten Zeitraum, in unserem Fall den Beobachtungszeitraum von 2001-2006. Abbildung 6 zeigt die Überlebenszeitkurven der verschiedenen Altersgruppen in einem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren. Die Gruppe der Über-70-Jährigen schneidet am schlechtesten ab, ihr Überleben beträgt bereits nach einem Jahr nur noch 58%, nach fünf Jahren leben nur noch 20% der Erkrankten, was natürlich mit dem hohen Alter und der damit verbundenen Anfälligkeit für Komplikationen und dem insgesamt begrenzten Genesungspotenzial zu erklären wäre. Dagegen haben die anderen Altersgruppen eine deutlich günstigere Überlebenswahrscheinlichkeit. Die Gruppe der 0-14-Jährigen musste zu der Gruppe der 15-49-Jährigen aufgrund der geringen Anzahl an Erkrankten und der fehlenden Aussagekraft als Kaplan-Meier-Kurvendarstellung dazugerechnet werden. Somit ist die Gruppe der <50-Jährigen mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von nahezu 97% nach fünf Jahren die mit der besten Prognose. In der Gruppe der 50-69-Jährigen beträgt die

Überlebenswahrscheinlichkeit immerhin noch 75% nach 5 Jahren. Der p-Wert anhand des Log Rang Test beträgt hier 0,01, das heißt dass die Unterschiede zwischen den einzelnen Überlebenszeitkurven hoch signifikant sind.

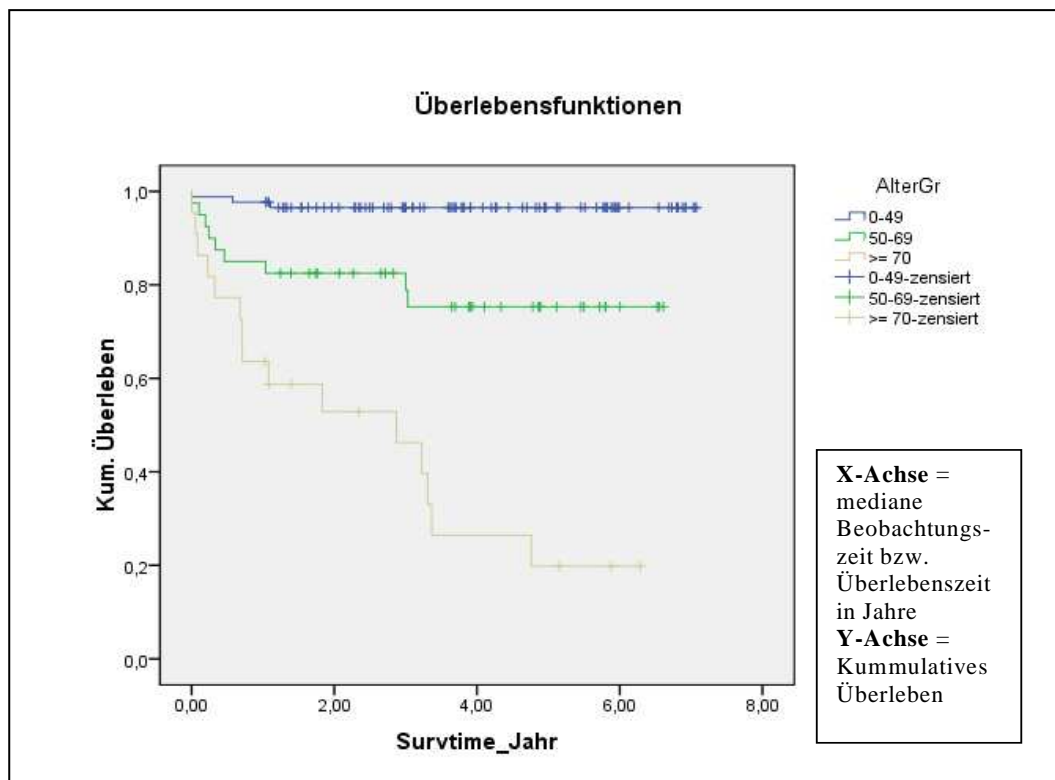


Abbildung 6: Altersgruppenspezifische Überlebenszeitdarstellung nach Kaplan-Meier

4.2. Epidemiologische Ergebnisse zum Non-Hodgkin-Lymphom

4.2.1. Überblick über die histologische Verteilung der Non-Hodgkin-Lymphome

Im Zeitraum von 2001 bis 2006 wurden im Saarland 1354 Fälle eines malignen Non-Hodgkin-Lymphoms gemeldet, davon 700 Fälle bei Männern und 654 Fälle bei Frauen. Die Non-Hodgkin-Lymphome umfassen eine klinisch, biologisch und pathohistologisch heterogene Gruppe von Erkrankungen. Ein gemeinsames Merkmal ist die Abstammung von den Zellen des lymphatischen Systems. Über 90% der malignen Lymphome in den westlichen Ländern sind B-Zell-Lymphome, dh. sie stammen von B-Lymphozyten ab, ca. 5-10% der Lymphome sind T- bzw. NK-Zell-Lymphome. In unserem Datensatz kommen bei den genau angegebenen Lymphomen (n=1200) die T-Zell-Lymphome mit einer absoluten Zahl von 79 Fällen vor und machen damit einen Prozentanteil von ca. 6,5% aus. Somit beträgt der Anteil der B-Zell-Lymphome unter den detailliert angegebenen Lymphome 93,5%. Die Non-

Hodgkin-Lymphome werden weiter nach der WHO-Klassifikation eingeteilt in Vorläufer-Neoplasien und reife periphere Neoplasien der B- und T-Zell Reihe. In der von uns untersuchten Bevölkerungsgruppe kamen 2 Fälle von Vorläufer-B-Zell-Neoplasien und 4 Fälle von Vorläufer-T-Zell-Neoplasien vor. Einen Überblick über die einzelnen in der WHO-Klassifikation aufgeführten Entitäten soll Abbildung 7 geben. Ca. 11,4% der Fälle waren als „malignes Lymphom ohne nähere Angabe“ bzw. als „malignes Non-Hodgkin-Lymphom ohne nähere Angabe“ angegeben und werden in der Abbildung 7 als „nicht näher bezeichnet“ aufgeführt. Die Abbildung 7 zeigt zur besseren Übersicht nur die Entitäten, die mit mehr als 10 Fällen in der Bevölkerung vorkommen und fasst manche Entitäten, wie zum Beispiel das Follikuläre Lymphom mit allen seinen Graden I-III bzw. „nicht näher angegebenem Grad“ zusammen. Ebenfalls zusammengefasst sind Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom, die sehr selten vorkommen. In der Abbildung 7 wurden die Entitäten „gemischtzelliges Lymphom“(7), „angioimmunoblastisches Lymphom“(6), „kutanes T-Zell-Lymphom“(6), „hepatosplenisches gamma-delta Lymphom“(1), „primär kutanes CD30 pos. T-Zell-Lymphom“(3), „nasales NK-/T-Zell-Lymphom“(3), die Vorläufer-Neoplasien der B- und T-Zellen (6), die „maligne Mastozytose“(3) und die „Haarzell-Leukämie“(4) nicht mit aufgenommen. In Klammern stehen die jeweiligen absoluten Fallzahlen.

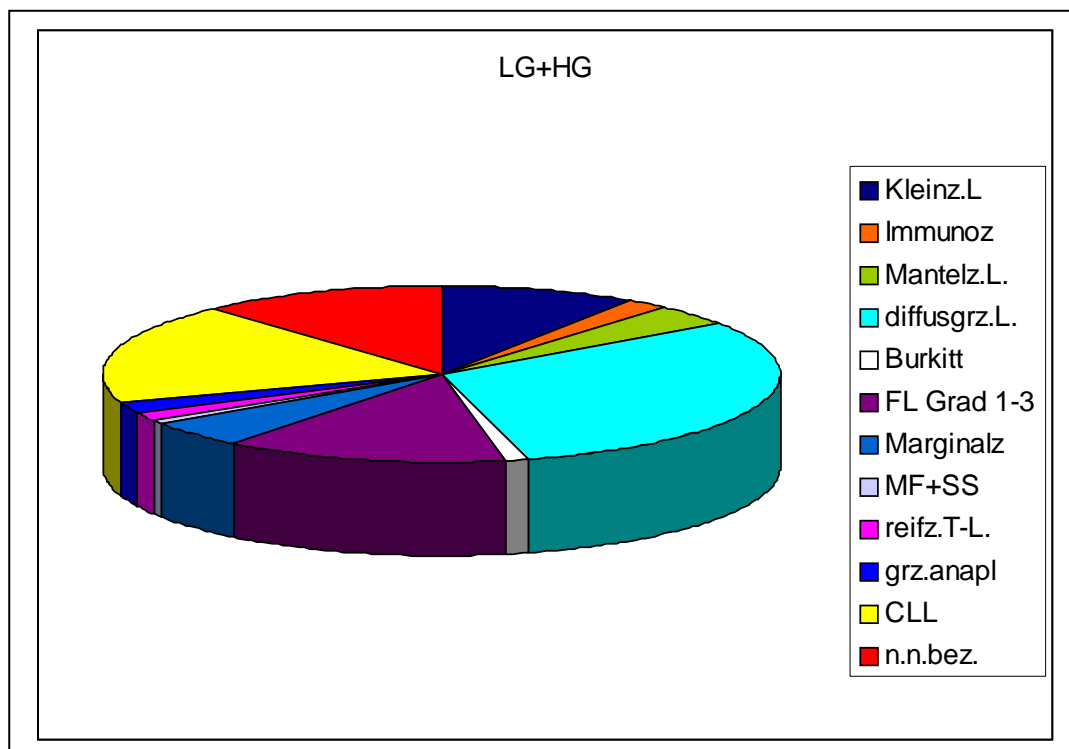


Abbildung 7: Histologische Verteilung der Non-Hodgkin-Lymphome; LG = low grade = niedrigmaligne; HG = high grade = hochmaligne

In Abbildung 8 stellt die erste Säule (LG+HG = low grade bzw. niedrigmaligne und high grade bzw. hochmaligne NHL) die histopathologische Gesamtverteilung der Non-Hodgkin-Lymphome in der saarländischen Bevölkerung dar. Im direkten Vergleich dazu zeigt die zweite Säule (LG = low grade NHL) die Verteilung der indolenten niedrigmalignen Lymphome und die dritte Säule (HG = high grade NHL) die Verteilung der aggressiven hochmalignen Lymphome mit den jeweiligen dazugehörigen Entitäten. Diese Abbildung der Lymphomentitäten in Form von Säulen teilt die NHL nach ihrem klinischen Verlauf ein und stellt somit einen zentralen Punkt unserer beider Arbeiten dar.

Die erste Säule (LG+HG) gibt die Verteilung der Non-Hodgkin-Lymphome als Ganzes wieder. Man kann daraus erkennen, dass die drei häufigsten Entitäten, das aggressive diffus-großzellige Lymphom mit knapp 30%, gefolgt von der indolenten chronisch lymphatischen Leukämie mit knapp 18% und dem indolenten folliculären Lymphom mit knapp 13% sind. Dies entspricht vollkommen dem Trend in der gegenwärtigen Literatur. In der Säule der niedrigmalignen bzw. indolenten Lymphome sind die drei häufigsten Vertreter die chronische lymphatische Leukämie, das folliculäre Lymphom Grad I-III und das kleinzellige lymphozytische Lymphom. In der Säule der hochmalignen bzw. aggressiven Lymphome sind die häufigsten Entitäten das diffuse-großzellige Lymphom, gefolgt von dem Mantelzell-Lymphom und einem hohen Anteil an nicht näher bezeichneten Lymphome.

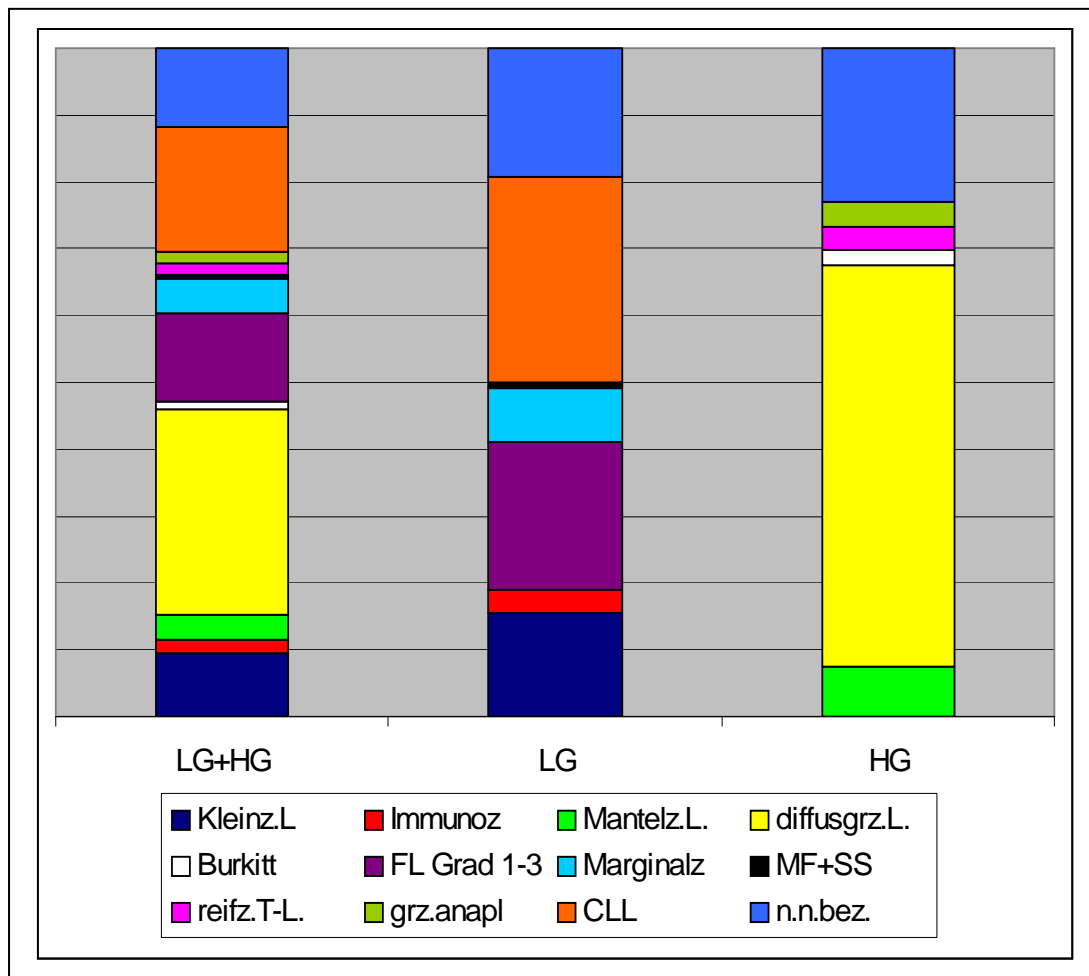


Abbildung 8: Histopathologische Verteilung der NHL nach der Klinik; LG = low grade = niedrigmaligne; HG = high grade = hochmaligne

Im Abschnitt 2.2.6. „Niedrigmaligne (indolente) Lymphome“ habe ich bereits einen Überblick über die Gruppe der indolenten niedrigmalignen Lymphome sowie deren Besonderheiten gegeben. Für eine genaue Darstellung der aggressiven hochmalignen Lymphome verweise ich auf die Doktorarbeit von Frau Koch.

4.2.2. Vorkommen, Alters- und Geschlechtsverteilung der Non-Hodgkin-Lymphome als Ganzes

Insgesamt wurden im Saarland innerhalb eines Zeitraumes von 6 Jahren 1354 Fälle von Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom gemeldet, davon 700 Fälle bei Männern und 654 Fälle bei Frauen. Bei einer Gesamtbevölkerung des Saarlandes von 1.057.316 (Mittelwert für den Zeitraum 2001-2006) entspricht dies einer rohen Inzidenz von 22,7 Neuerkrankungen/

100.000 Einwohner/ Jahr für Männer und einer rohen Inzidenz von 20 Neuerkrankungen/ 100.000 Einwohner/ Jahr für Frauen. Die Abbildung 9 zeigt die Inzidenzentwicklung nach 5 Jahres-Altersgruppen für beide Geschlechter getrennt. Aus der Abbildung kann man erkennen, dass es sich beim Non-Hodgkin-Lymphom um eine Erkrankung des höheren Alters handelt. Das Vorkommen steigt ab dem Alter von 50-54 Jahren für beide Geschlechter kontinuierlich an und erreicht seinen Höhepunkt bei den 80-84-Jährigen. Es unterscheidet sich damit deutlich von dem Vorkommen innerhalb der Hodgkin-Lymphome in Abbildung 2 mit dem für das Hodgkin-Lymphom typischen zwei- bzw. dreigipfligen Verlauf.

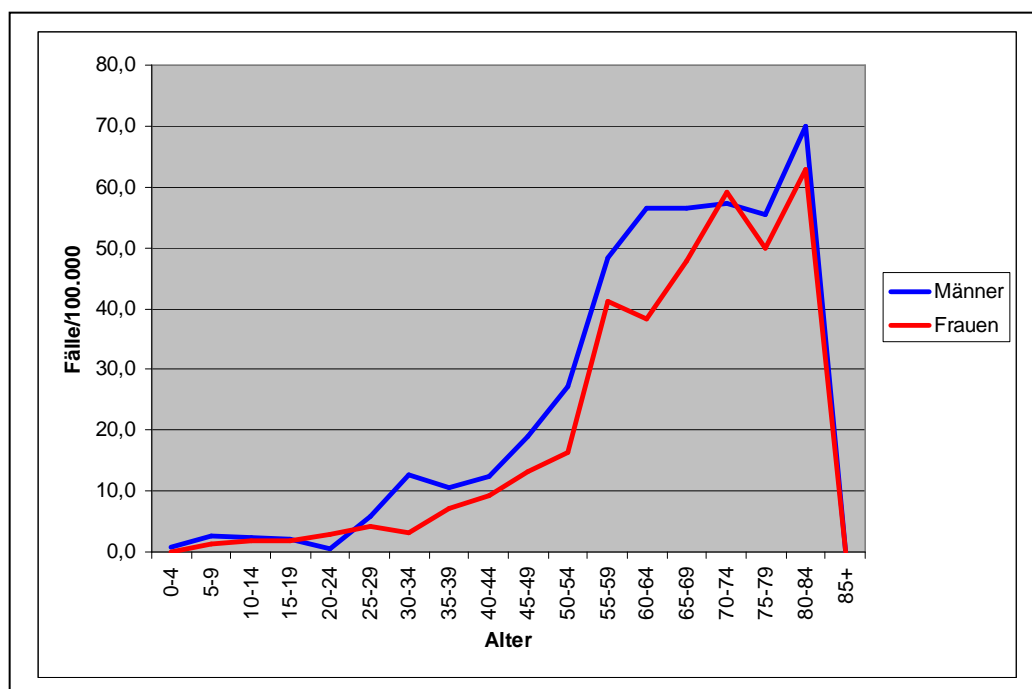


Abbildung 9: Geschlechtsspezifische Inzidenz des NHL nach 5 Jahres-Altersgruppen

Die Abbildung 10 zeigt die Inzidenz nach 5 Jahres-Altersgruppen für beide Geschlechter zusammen. Die Tendenz geht dahin, dass das Vorkommen von Non-Hodgkin-Lymphomen ab einem Alter von 50-54 Jahren kontinuierlich ansteigt und seinen Höhepunkt bei den 80-84-Jährigen erreicht, wie auch schon in Abbildung 9 gezeigt. Somit wird die Annahme bestätigt, dass es sich bei der Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome vorwiegend um eine Erkrankung des höheren Alters handelt.

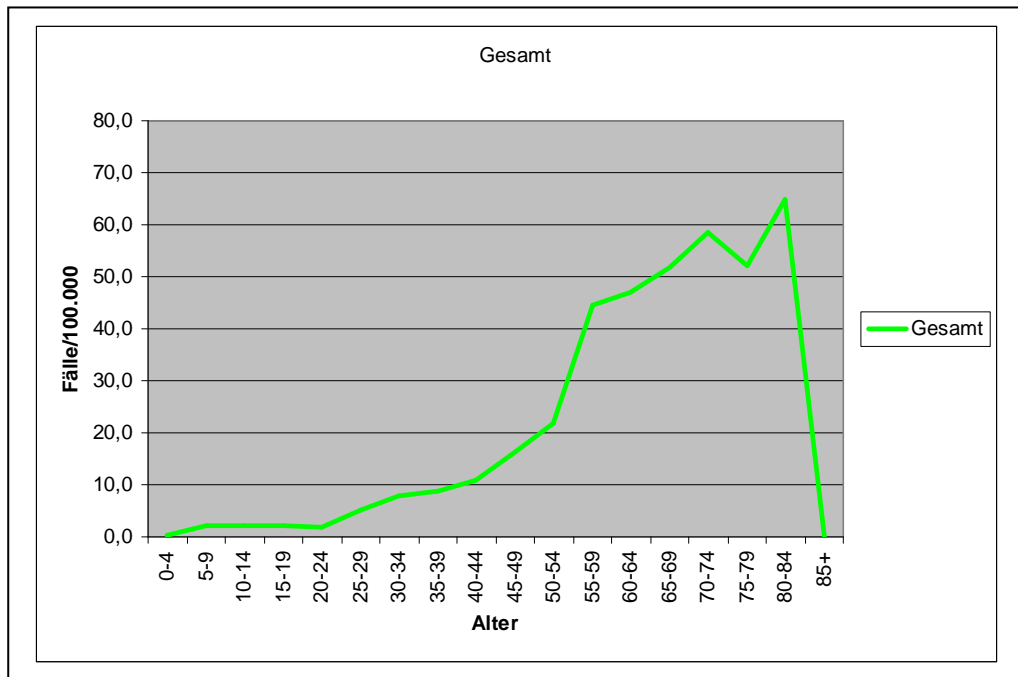


Abbildung 10: Inzidenz des NHL nach 5 Jahres-Altersgruppen

Anhand der Abbildung 11 kann man den prozentualen Anteil des jeweiligen Geschlechts am Gesamtvorkommen innerhalb der 5 Jahres-Altersgruppen nachverfolgen. Man erkennt, dass Männer im jüngeren Alter häufiger an Non-Hodgkin-Lymphome leiden im Vergleich zu Frauen. Frauen hingegen erkranken tendenziell ab einem Alter von 70-74 Jahren gehäuft an einem Non-Hodgkin-Lymphom. Diese Tendenz könnte eventuell mit der höheren Lebenserwartung von Frauen im Vergleich zu Männern in den Industrieländern erklärt werden.

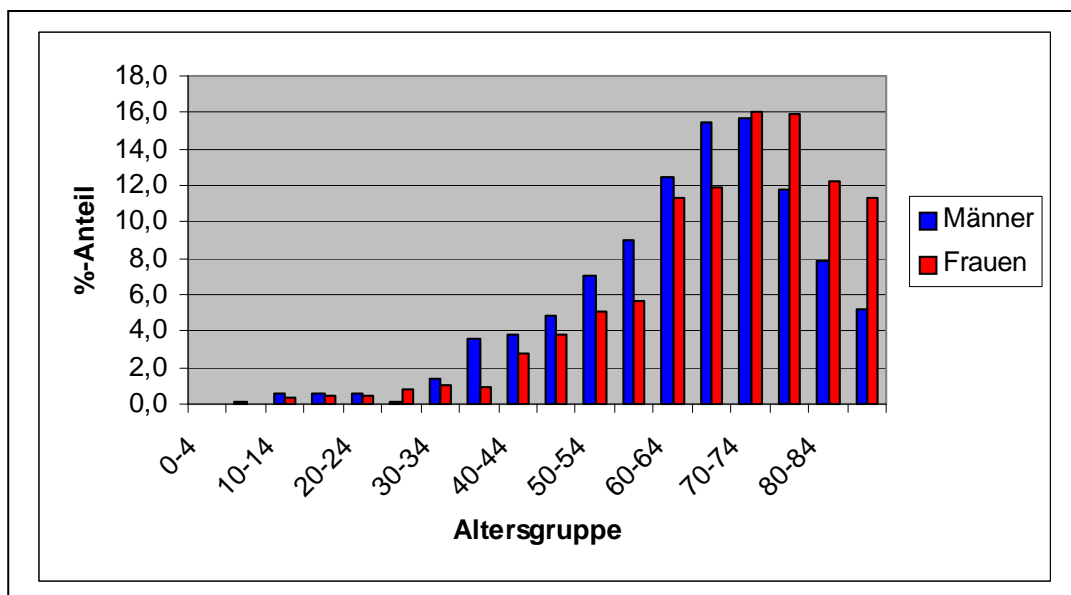


Abbildung 11: Vorkommen des NHL aufgeteilt nach Geschlecht und Alter

Die Abbildung 12 stellt die Verteilung der Non-Hodgkin-Lymphomentitäten in Form von Säulen dar, einmal für alle Altersgruppen zusammen und dann jeweils für die einzelnen Altersgruppen getrennt. In der ersten Säule, in der alle Altersgruppen zusammengefasst sind, sieht man, dass es sich bei den drei häufigsten NHL-Entitäten um das hochmaligne großzellig-diffuse NHL handelt, gefolgt von den niedrigmalignen Entitäten, nämlich der chronisch lymphatischen Leukämie bzw. dem lymphatischen Lymphom und dem follikulären Lymphom. In der Gruppe der Kinder und Jugendlichen bis 14 Jahren kommt das hochmaligne großzellig anaplastische T-/ NK-Zell Lymphom mit einem Prozentsatz von knapp 30% am häufigsten vor. In der Gruppe der 15-49-Jährigen sind das großzellig-diffuse NHL und das follikuläre Lymphom am häufigsten, gefolgt von der chronisch lymphatischen Leukämie, dem großzellig anaplastischen T-/ NK-Zell-Lymphom und dem Marginalzonen-Lymphom zu etwa gleichen Prozentanteilen. In der Gruppe der 50-69-Jährigen überwiegt das großzellig-diffuse NHL mit ca. 25%, gefolgt von der chronisch lymphatischen Leukämie und dem follikulären Lymphom. Bei den Über-70-Jährigen sind die häufigsten Entitäten in abnehmendem Prozentanteil das großzellig-diffuse NHL, die chronische lymphatische Leukämie und das kleinzellige lymphozytische Lymphom.

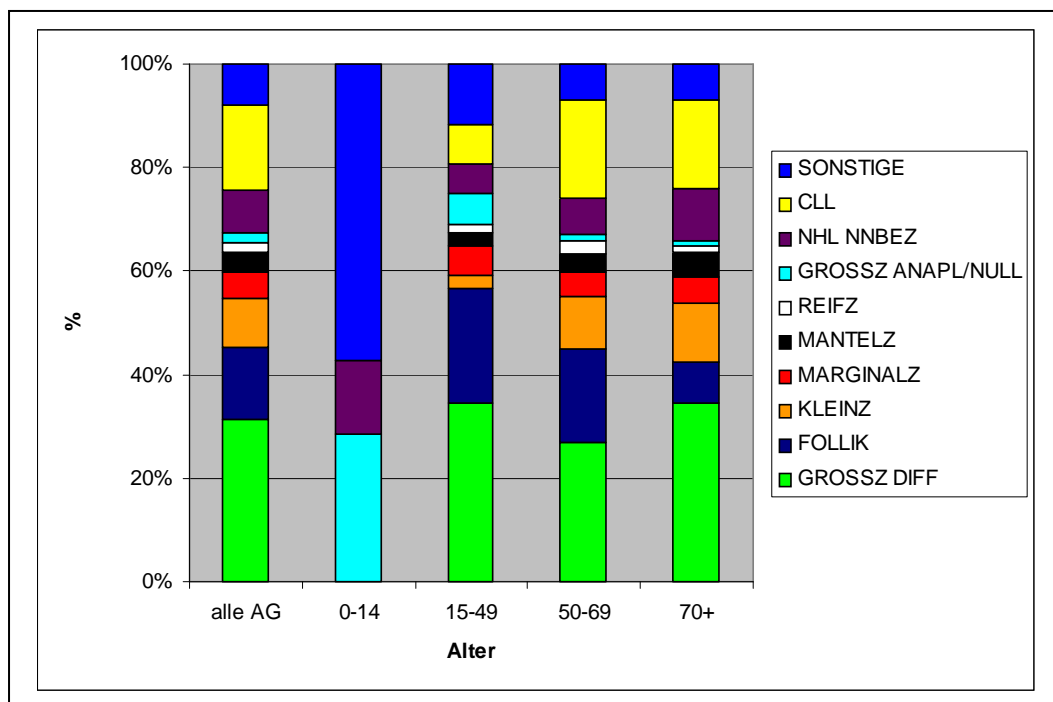


Abbildung 12: Histologische Verteilung des NHL innerhalb der Altersgruppen

4.2.3. Extralymphatischer Befall

Extralymphatischer Befall oder auch kurz E-Befall kommt bei den Non-Hodgkin-Lymphomen deutlich häufiger vor als bei den Hodgkin-Lymphomen. Bei unseren Auswertungen sind innerhalb der Saarländischen Bevölkerung insgesamt 770 Fälle von E-Befall bei insgesamt 1354 Non-Hodgkin-Lymphomen dokumentiert. Dies entspricht einem Prozentanteil von 57% (56,8%). Bei 34 der 770 Fällen (4,4%) waren sogar mehrere verschiedene Lokalisationen von E-Befall angegeben, was für einen disseminierten Befall spricht und somit für ein fortgeschrittenes Stadium.

Tabelle 6 zeigt, dass die häufigste Lokalisation von E-Befall das Knochenmark ist mit fast 40% der Fälle. An zweiter Stelle folgt der Magen mit 84 Fällen und somit fast 11%. Das ZNS ist an 4.Stelle und macht etwa 4% aus. ZNS-Lymphome sind meist sehr aggressive Lymphome, in unseren Fällen waren es ausschließlich großzellig-diffuse Non-Hodgkin-Lymphome mit einer schlechten Prognose.

Tabelle 6: E-Befall beim NHL nach Vorkommen und Lokalisation

| Organsystem | Vorkommen | Besonderheit |
|--|------------------|---|
| Hämatopoetisches System (Blut; Knochenmark) | 313 x | (davon KM mit 303 x) |
| Gastrointestinaltrakt (Ösophagus-Analkanal) | 131 x | (davon Magen mit 84 x) |
| Bindegewebe, Subkutangewebe, Weichteilgewebe | 56 x | |
| ZNS (Gehirn, Rückenmark, Auge, Hirnnerven) | 49 x | (davon Gehirn mit 33 x) |
| Geschlechtsorgane (männl; weibl) | 35 x | (davon Mammae mit 14 x und Testis mit 12 x) |
| Haut (Gesicht, Stamm, Extremitäten) | 34 x | |
| Kopf-/Halsbereich mit Anhangorgane | 32 x | |
| Knochen | 20 x | |
| Herz/ Pleura | 20 x | |
| Leber/ Gallenwege | 18 x | |
| Lunge/ Bronchus | 15 x | |
| Niere/ Nebenniere/ Harnblase | 14 x | |
| Mangelhafter Sitz | 12 x | |
| Retroperitoneum | 11 x | |
| Schilddrüse | 7 x | |
| Pankreas | 3 x | |
| | | |
| gesamt | 770 x | 57% (56,8%) |

4.2.4. Stadienverteilung

Die Tabelle 7 zeigt die Stadienverteilung der Non-Hodgkin-Lymphome anhand der Ann-Arbor-Klassifikation ohne die Fälle von chronischen lymphatischen Leukämie. Die chronische lymphatische Leukämie, die ebenfalls zu den Non-Hodgkin-Lymphomen gezählt wird, wird nach Rai in die Stadien 0-IV eingeteilt, es existiert parallel dazu auch die Einteilung nach Binet in den Stadien A-C. Auf die beiden Klassifikationen wurden genauer im 2. Kapitel „Grundlagen - 2.2.2. Non Hodgkin Lymphome“ eingegangen.

Aus der Stadieneinteilung der Lymphom-Entitäten nach Ann-Arbor in der Tabelle 7 erkennt man, dass die fortgeschrittenen Stadien III und IV 1,2mal öfters vorkommen als die Stadien I und II. Da die Stadien III und IV fortgeschrittene Stadien sind, steht eine Allgemeinsymptomatik in 30% der Fälle im Vordergrund. Im Vergleich dazu ist bei nur 13% der NHL in den Stadien I und II eine Allgemeinsymptomatik verzeichnet worden. Allerdings muss man an dieser Stelle kritisch vermerken, dass ein deutlich höherer Anteil an nicht genau definierten Stadien vorliegt, 938 ungenau angegebene Fälle im Vergleich zu 416 genau angegebene Fälle, weshalb nur eingeschränkte Aussagen gemacht werden können.

Tabelle 7: Stadienverteilung der NHL ohne CLL nach Ann-Arbor und Auftreten von B-Symptomatik

| Stadieneinteilung nach Ann-Arbor | Vorkommen gesamt (ohne CLL) | Davon mit B-Symptomatik | |
|---|------------------------------------|--------------------------------|--|
| Stadium I | 84 | 2 (2,4%) | |
| Stadium II | 104 | 23 (22%) | |
| Stadium III | 63 | 18 (29%) | |
| Stadium IV | 165 | 47 (28%) | |
| Nicht näher bez. | 938 (69%) | - | |
| gesamt | 1354 | | |

4.2.5. Prognose

Die Prognose innerhalb der Non-Hodgkin-Lymphomgruppe ist deutlich ungünstiger verglichen mit der Prognose der Hodgkin-Lymphome. In Abbildung 13 handelt es sich um eine Überlebenszeitdarstellung nach Kaplan-Meier. Die Abbildung zeigt das beobachtete Überleben in einem Beobachtungsintervall von 5 Jahren (2001-2006). Die Kurven stehen für die einzelnen Altersgruppen, wobei die Gruppe der 0-14-Jährigen wie schon bei den Hodgkin-Lymphomen zu der Gruppe der 15-49-Jährigen dazugerechnet werden musste wegen der geringen Anzahl an Erkrankten und der fehlenden Aussagekraft in der Kaplan-Meier-

Kurvendarstellung. Die Gruppe der Über-70-Jährigen schneidet wie erwartet am schlechtesten ab, ihr Überleben beträgt bereits nach einem Jahr nur noch ca. 67%, nach fünf Jahren leben weniger als 37% der Erkrankten, was natürlich mit dem hohen Alter und der damit verbundenen Anfälligkeit für Komplikationen und dem insgesamt begrenzten Genesungspotenzial zu erklären wäre. Dagegen haben die anderen Altersgruppen eine deutlich günstigere Überlebenswahrscheinlichkeit. Die Gruppe der <50-Jährigen hat mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von ca. 88% nach drei Jahren und einer Überlebenswahrscheinlichkeit von ca. 80% nach fünf Jahren die beste Prognose.

In der Gruppe der 50-69-Jährigen ist die Überlebenswahrscheinlichkeit nach drei Jahren 79%, die Fünfjahresüberlebensrate beträgt 67%. Auch hier beträgt der p-Wert anhand des Log Rang Test 0,01, was darauf schließen lässt, dass die Unterschiede innerhalb der einzelnen Altersgruppen auch hier hoch signifikant sind.

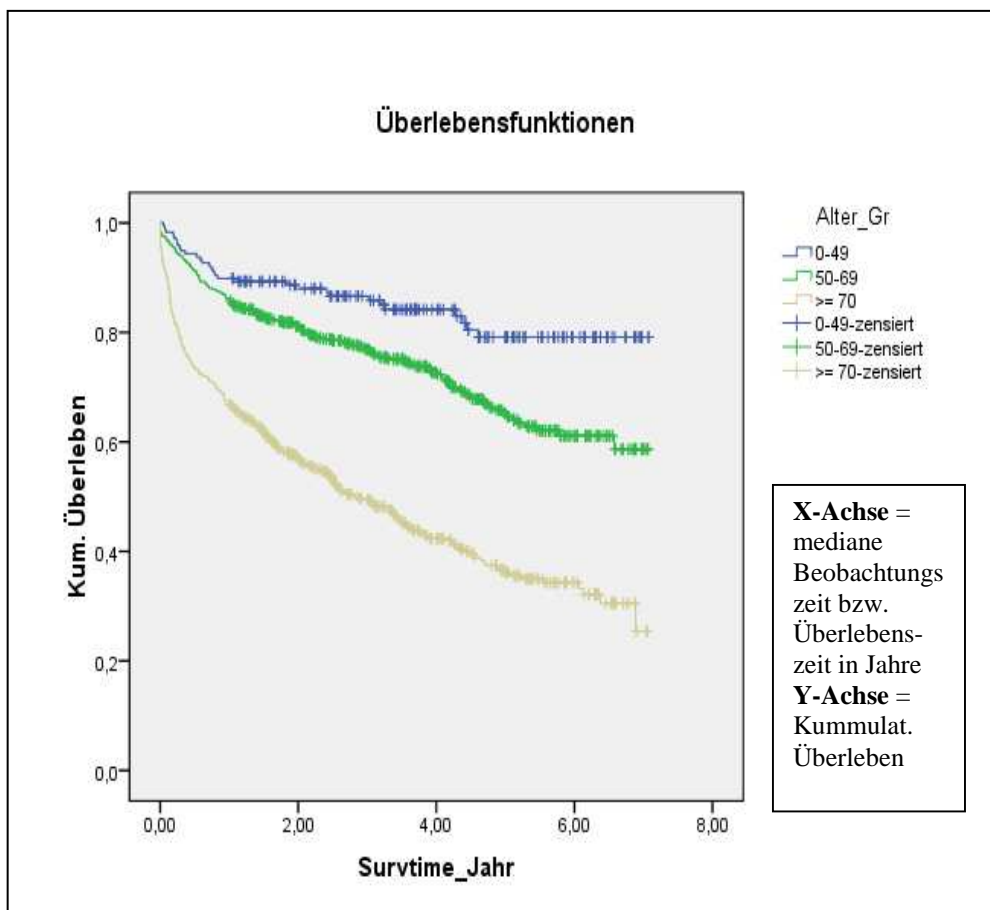


Abbildung 13: Altersgruppenspezifische Überlebenszeitdarstellung nach Kaplan-Meier

4.2.6. Histologische Verteilung niedrigmaligner Lymphome

Von den insgesamt 1354 Non-Hodgkin-Lymphomen sind 649 Fälle von niedrigmalignen bzw. indolenten NHL gemeldet worden, dies entspricht einem Prozentanteil von 48%. Die hochmalignen bzw. aggressiven NHL machen einen Anteil von 41% aller Non-Hodgkin-Lymphome aus, die restlichen 11% umfassen die nicht näher bezeichneten NHL.

Die folgende Abbildung 14 zeigt die prozentuale histopathologische Verteilung der indolenten niedrigmalignen Non-Hodgkin-Lymphome im Einzelnen. Hier sind alle in der Saarländischen Bevölkerung vorkommenden Entitäten dargestellt, auch diejenigen mit einem geringerem Vorkommen (< 10 Fällen).

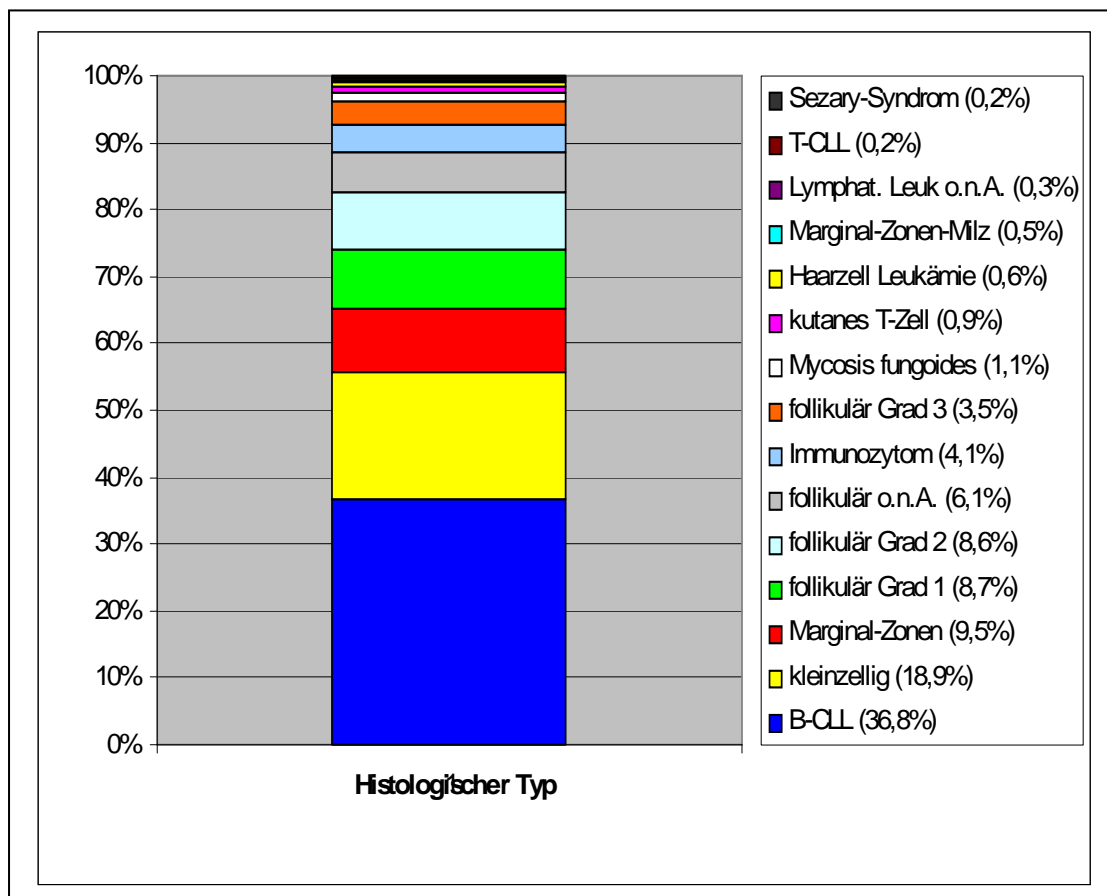


Abbildung 14: Histologische Verteilung niedrigmaligner NHL

Die B-CLL stellt in der Gruppe der niedrigmalignen, indolent verlaufenden Lymphome die häufigste Entität dar mit einem Prozentsatz von 37%, gefolgt von dem follikulären Lymphom mit einem Prozentsatz von 27%. Das kleinzellige lymphozytische B-Zell-Lymphom ist mit einem Prozentsatz von 19% an dritter Stelle. Das Marginalzonen-Lymphom kommt mit 10%

vor, gefolgt von dem Immunozytom mit 4,1%, das Sézary-Syndrom und die Mycosis fungoides kommen zusammen mit 1,2% vor, die kutanen T-Zell-Lymphome mit 0,9% und die Haarzellenleukämie mit 0,6%.

4.2.7. Alters- und Geschlechtsverteilung niedrigmaligner Non-Hodgkin-Lymphome

Tabelle 8 zeigt die histologische Verteilung der insgesamt 649 Fällen von niedrigmalignen indolent verlaufenden Non-Hodgkin-Lymphomen in der Saarländischen Bevölkerung anhand der absoluten Fallzahlen unter Auftrennung nach Geschlecht und Wiedergabe der Altersspannbreite; sprich minimales Alter, maximales Alter und mittleres Alter der Erkrankten (in Klammern dahinter steht der Altersmedian, falls er vom mittleren Erkrankungsalter abweicht). In den beiden letzten Zeilen sind die absoluten Fallzahlen der Non-Hodgkin-Lymphome ohne nähere Angabe (in Klammern dahinter der DCO-Anteil) und die der hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphome zum Vergleich angegeben.

Zu den häufigsten Vertretern der niedrigmalignen Lymphome zählen die chronische lymphatische Leukämie, das kleinzellige lymphatische Lymphom, das folliculäre Lymphom und das Marginalzonen-Lymphom. Man kann keinen relevanten Unterschied beim Vorkommen innerhalb der beiden Geschlechter feststellen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 66 Jahren mit Ausnahme des folliculären Lymphoms, dessen mittleres Erkrankungsalter bei 61 Jahren liegt. Bei dem folliculären Lymphom unterscheiden wir 3 Malignitätsgrade, wobei das folliculäre Lymphom Grad 3B sogar zu den hochmalignen Lymphomen gezählt wird. In unserem Datensatz kamen hauptsächlich die Grade 1 und 2 vor mit 67%, 11% waren Grad 3 und bei 22% der Fälle war kein Grad angegeben.

Tabelle 8: Histologische Verteilung der niedrigmalignen NHL

| | Absolute Fallzahlen männl. Geschlecht | Absolute Fallzahlen weibl. Geschlecht | Absolute Fallzahlen beide Geschlechter | Minimales Erkrankungsalter (in Jahre) | Maximales Erkrankungsalter (in Jahre) | Mittleres Erkrankungsalter/ (Median) |
|--|---------------------------------------|---------------------------------------|--|---------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Kleinz.lymph. Lymphom | 66 | 57 | 123 | 40 | 93 | 68 (71) |
| Immunozytom | 12 | 15 | 27 | 51 | 86 | 68 |
| Splenisches Marginalzonen lymphom | 1 | 2 | 3 | 53 | 74 | 64 (66) |
| Marginal-Zonen lymphom | 26 | 36 | 62 | 22 | 90 | 66 (68) |
| Follik.L. o.n.A. | 18 | 22 | 40 | 32 | 89 | 61 (60) |
| Follik.L. 1 | 27 | 30 | 57 | 38 | 92 | 60 (61) |
| Follik.L. 2 | 28 | 28 | 56 | 31 | 89 | 60 (60) |
| Follik.L. 3 | 9 | 14 | 23 | 36 | 81 | 62 (66) |
| Mycosis fungoides | 5 | 2 | 7 | 44 | 80 | 69 (73) |
| Sézary Syndrom | 0 | 1 | 1 | 71 | 71 | 71 |
| Kutanes T-Zell Lymphom | 3 | 3 | 6 | 35 | 80 | 67 (74) |
| B-CLL/ Lymphom | 140 | 100 | 240 | 37 | 96 | 69 (70) |
| Haarzell-Leukämie | 4 | 0 | 4 | 53 | 81 | 64 (62) |
| NHL o.n.A. / (DCO-Anteil) | 71 (davon 39 DCO) | 84(davon 40 DCO) | 155 (davon 79 DCO) | - | - | - |
| Hochmaligne Lymphome | 288 | 262 | 550 | - | - | - |

4.2.8. Vorkommen niedrigmaligner Non-Hodgkin-Lymphome

Abbildung 15 zeigt innerhalb der verschiedenen Altersgruppen das NHL-Vorkommen, aufgeteilt nach Geschlecht und klinischem Verlauf. Der Vollständigkeit halber sind auch die Fallzahlen mit ungenauen klinischen Daten angegeben. In der Gruppe der 0-14-Jährigen kommen hauptsächlich hochmaligne Lymphome vor, die Jungen sind häufiger betroffen als

die Mädchen. In der Gruppe der 15-49-Jährigen überwiegen die hochmalignen im Vergleich zu den niedrigmalignen Lymphomen mit 95 zu 66 Fällen, bei den Hochmalignen erkranken die Männer doppelt so häufig wie die Frauen, in der Gruppe der niedrigmalignen NHL gibt es keinen wesentlichen Unterschied zwischen Männern und Frauen. In der Gruppe der 50-69-Jährigen überwiegen dagegen die niedrigmalignen NHL deutlich im Vergleich zu den hochmalignen mit 294 zu 190 Fällen. In der Gruppe der Über-70-Jährigen halten sich die niedrigmalignen und hochmalignen NHL die Waage, allerdings ist in dieser Gruppe der Anteil der ungenauen Diagnosen am höchsten mit 7,2%.

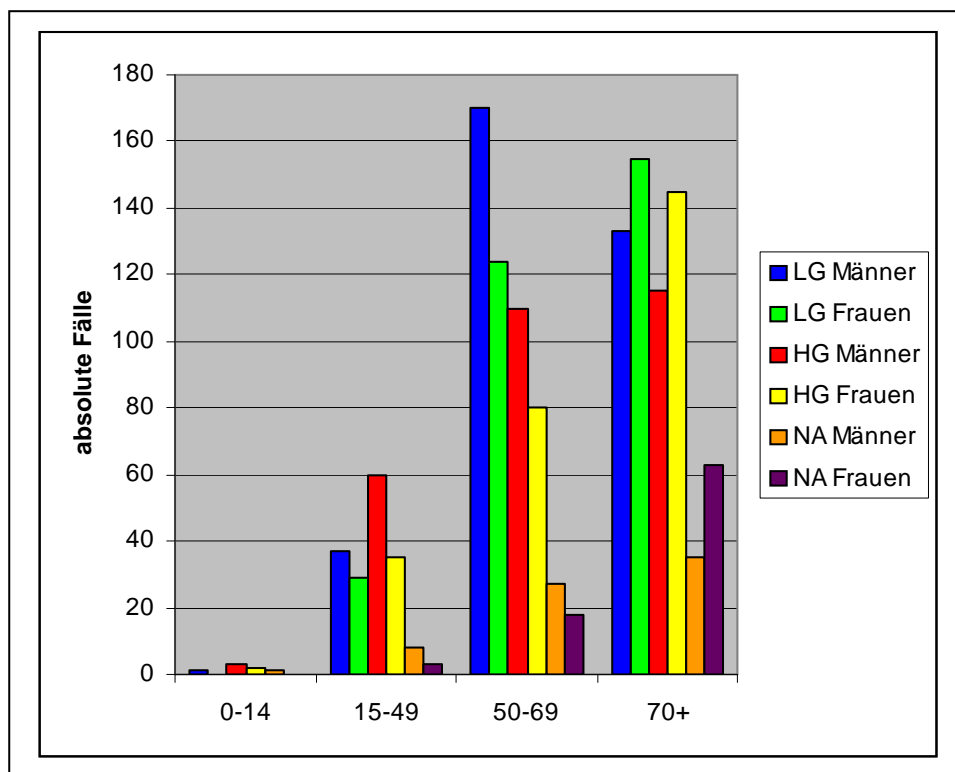


Abbildung 15: NHL-Vorkommen aufgeteilt nach Geschlecht und klinischem

Verlauf; LG = low grade = niedrigmaligne; HG = high grade = hochmaligne

4.2.9. Prognose niedrigmaligner Non-Hodgkin-Lymphome

Bei Abbildung 16 handelt es sich um eine Überlebenszeitdarstellung nach Kaplan-Meier. Die Abbildung zeigt das beobachtete Überleben in einem Beobachtungsintervall von 5 Jahren (2001-2006). Die Kurven zeigen in diesem Fall die Überlebenswahrscheinlichkeit nach dem klinischen Verlauf, einmal für die niedrigmalignen Lymphome (low grade) und einmal für die hochmalignen Lymphome (high grade). Der Vollständigkeit halber wurde auch die Kurve der nicht genau angegebenen Diagnosen (grade missing) mit in die Darstellung aufgenommen.

Die Patienten mit niedrigmalignen Lymphomen schneiden wie erwartet besser ab verglichen mit Patienten mit hochmalignen Lymphomen, mit 78% nach 3 Jahren und 62% nach fünf Jahren. Bei den Patienten mit hochmalignen NHL ist die Überlebenswahrscheinlichkeit deutlich schlechter, mit 56% nach drei Jahren und 48% nach fünf Jahren. Der Unterschied zwischen den beiden Kurven ist signifikant, da der p-Wert gleich 0,01 ist.

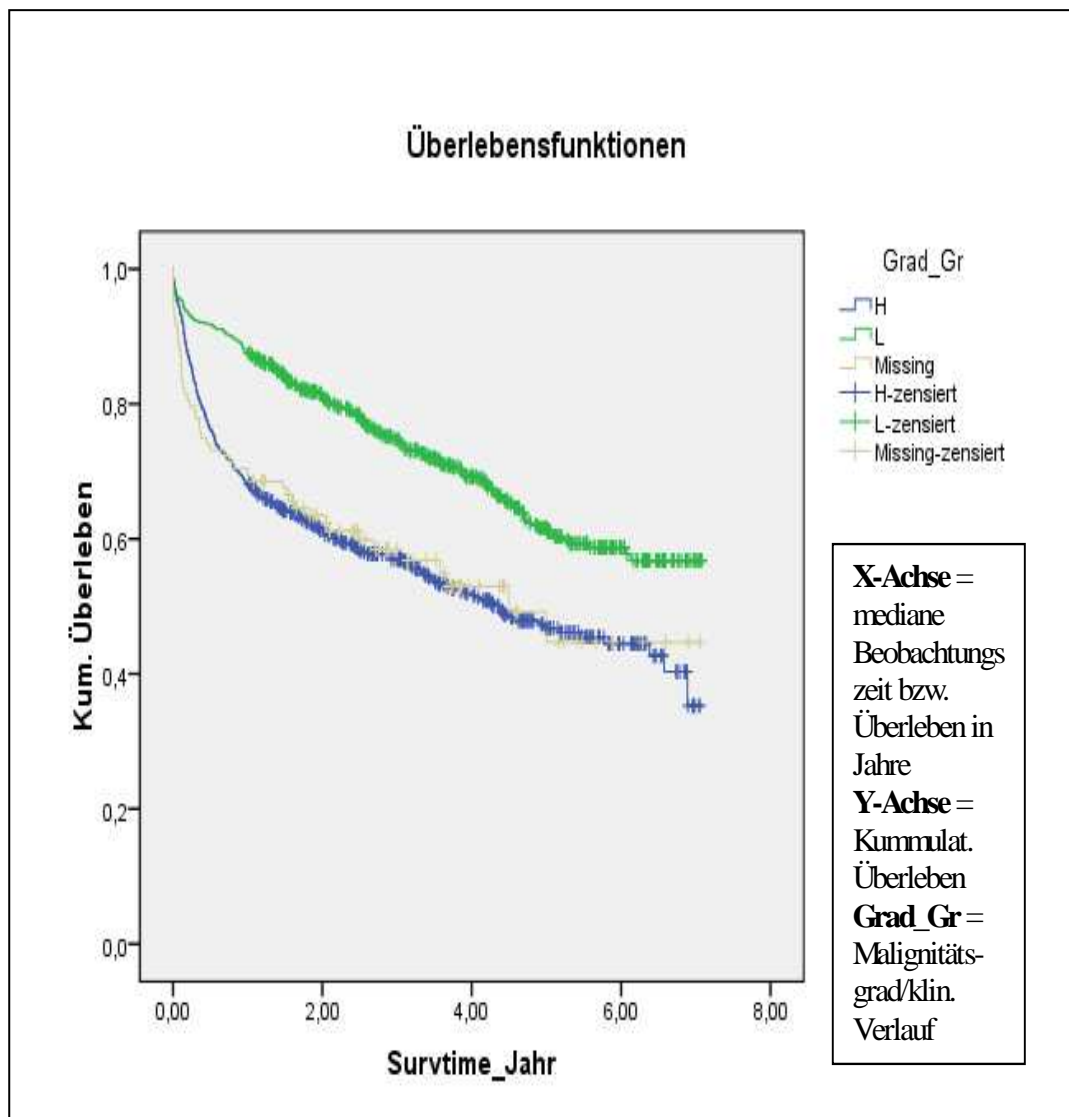


Abbildung 16: Überlebenszeitdarstellung anhand des klinischen Verlaufs der NHL;

L = low grade = niedrigmaligne; H = high grade = hochmaligne; Missing = missing grade = keine Angaben über die Klinik

5. Diskussion

5.1. Schlussfolgerungen

Zielsetzung der folgenden Arbeit war die Erfassung von Daten über die Epidemiologie maligner Lymphome und die Einordnung der Hodgkin- bzw. Non-Hodgkin-Lymphomfälle in der Saarländischen Bevölkerung im Zeitraum von 6 Jahren gemäß der WHO-Klassifikation für lymphatische Neoplasien von 2008. Jede neue Klassifikation seltener Krankheitsentitäten bringt das Problem mit sich, ob sie für wenige spezialisierte Pathologen nachvollziehbar ist bzw. sich bei den Klinikern als alltagstauglich durchsetzt. Ein weiteres Problem betrifft die Frage nach den therapeutischen Konsequenzen. Die Ergebnisse unserer Arbeit könnten in weiteren Studien mit gezielten therapeutischen Fragestellungen mit einfließen und dazu beitragen, die Therapiemöglichkeiten für Lymphom-Patienten zu optimieren und damit deren Lebenserwartung zu steigern.

Wir haben versucht innerhalb unserer Arbeit möglichst alle dem Krebsregister in diesem Zeitraum gemeldeten Fälle von Hodgkin-Lymphomen bzw. Non-Hodgkin-Lymphomen mit aufzunehmen und die Patienten nicht zu selektionieren.

Die Ergebnisse sollen nicht als etwas Definitives betrachtet werden, sondern lediglich eine Tendenz wiedergeben, wie sich das Vorkommen verschiedener Lymphom-Entitäten innerhalb einer Beispielbevölkerung verteilt. Das Patientenaufkommen im Saarland ist für die Durchführung einer epidemiologischen Studie mit hoher Aussagekraft zu klein. Dennoch kann die geographische Begrenzung auf ein Bundesland mit festen Strukturen, einer einzigen Universitätsklinik als wissenschaftlicher Institution und einem seit langem bestehenden und gut funktionierendem Krebsregister als Vorteil gesehen werden für eine nahezu vollständige Erfassung.

Unter den 1511 gemeldeten Fällen eines „malignen Lymphoms“ im Zeitraum 2001-2006 waren 157 Hodgkin-Lymphome (10,4%) und 1354 Non-Hodgkin-Lymphome (89,6%). Darunter befanden sich 86 DCO-Fälle (5,7%) als Meldungen, die nur auf Angaben des Leichenschauscheines beruhen.

Die **Hodgkin-Lymphome** kommen in unserer Beispielbevölkerung mit einer Inzidenz von 3 Neuerkrankungen/ 100.000 Einwohner pro Jahr bei den Männern und mit einer Inzidenz von 2 Neuerkrankungen/ 100.000 Einwohner pro Jahr bei Frauen vor. Die Hodgkin-Lymphome treten anders als die Non-Hodgkin-Lymphome bereits in sehr jungem Alter auf; 7 von 157 Erkrankten (4,5%) waren unter 14 Jahren, was bei den Non-Hodgkin-Lymphomen eher die

Ausnahme ist. Bei den Entitäten überwiegen die nodulär-sklerosierenden Hodgkin-Lymphome mit fast 38%, gefolgt von den gemischtzelligen Hodgkin-Lymphome mit fast 25%. Die Lymphozyten-prädominante Form des Hodgkin-Lymphoms liegt mit 6,4% an vierter Stelle. Im Vergleich zu den in der Literatur angegebenen prozentualen Anteilen kann man einige Unterschiede zu unseren Ergebnissen erkennen. Allerdings muss man kritisch anmerken, dass die prozentualen Anteile der Hodgkin-Lymphomentitäten von Quelle zu Quelle variieren, hier wurden Werte aus Engert et al. 1994 und ITZ Tübingen 2002 zum Vergleich herangezogen. Von den zu erwartenden 60-80% an nodulär-sklerosierenden Hodgkin-Lymphomen ist diese Entität in unserem Datensatz mit nur 37,6% halb so oft vertreten. Die Lymphozyten-reichen Hodgkin-Lymphome kommen bei uns mit 8,2% fast doppelt so oft vor, wie in der Literatur angegeben mit 3-4%. Das könnte eine Verschiebung innerhalb der Gruppe der nodulär-sklerosierenden Hodgkin-Lymphome zugunsten der Gruppe der Lymphozyten-reichen Hodgkin-Lymphome bedeuten. Die gemischtzelligen Hodgkin-Lymphome entsprechen mit 24,8% dem Vorkommen in der Literatur, angegeben mit 15-25%, genau wie die Lymphozyten-armen Hodgkin-Lymphome mit 1,3%, verglichen mit 1-2% in der Literatur. Die Lymphozyten-prädominanten Hodgkin-Lymphome sind in der Saarländischen Bevölkerung mit 6,4% vertreten und entsprechen den Angaben in der vorhandenen Literatur mit circa 5% der Hodgkin-Lymphome gesamt. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 46 Jahren. In 23 Fällen (15%) wurde ein E-Befall festgestellt, vorwiegend war das Knochenmark und Blut mit 10 Fällen (43%) befallen. Bei der Stadienverteilung nach Ann-Arbor kann man erkennen, dass bei den Kindern und Jugendlichen fortgeschrittene Stadien vorliegen, während bei den Älteren eher die frühen Stadien I und II vorkommen. Die Prognose der Hodgkin-Lymphome ist im Vergleich zu derer der Non-Hodgkin-Lymphome wesentlich günstiger, die Gesamtüberlebenschancen aller Altersgruppen zusammen beträgt nach 3 Jahren 85% und nach 5 Jahren immerhin noch 80%. Betrachtet man die Überlebenschancen anhand der einzelnen Altersgruppen, so schneiden die <50-Jährigen am besten ab, mit einer Überlebenschance von 97% nach 5 Jahren, die Gruppe der 50-69-Jährigen liegt etwas unterhalb der Gesamtüberlebenschance mit 75% nach 5 Jahren. Lediglich die Über-70-Jährigen schneiden schlecht ab mit einer Überlebenschance von 45% nach 3 Jahren und 20% nach 5 Jahren, was unter anderem mit dem hohen Alter und der damit verbundenen Multimorbidität erklärt werden kann.

Unter den 1354 **Non-Hodgkin-Lymphom** Fällen waren 1200 Fälle mit genauen klinischen Angaben vermerkt, die restlichen 154 Fälle (11%) lassen sich in 79 DCO-Fälle und 75 Fälle

mit ungenau angegebenen bzw. mehrfach unterschiedlich angegebenen klinischen Angaben gliedern. Die Tatsache, dass die klinischen Angaben ganz unterschiedlich ausführlich beschrieben waren, kann als Zeichen einer gewissen Unsicherheit im Umgang mit den Begrifflichkeiten dieser so komplexen Gruppe von Erkrankungen interpretiert werden. Bei den 1200 genau angegebenen Diagnosen handelt es sich in 79 Fällen um ein T-Zell-Lymphom (6,6%) und in 1121 Fällen um ein B-Zell-Lymphom (93,4%). Möchte man die 1354 Fälle eines Non-Hodgkin-Lymphoms nach der Klinik einteilen, so sind 652 Fälle (48%) eines niedrigmalignen indolent verlaufenden NHL und 548 Fälle (40%) eines hochmalignen aggressiv verlaufenden NHL zu verzeichnen. Die Non-Hodgkin-Lymphome kommen mit einer Inzidenz von 23 Neuerkrankungen/ 100.000 Einwohner pro Jahr bei den Männern und 20 Neuerkrankungen/ 100.000 Einwohner pro Jahr bei den Frauen vor. Dieses Vorkommen liegt deutlich über dem Bundesdurchschnitt für NHL mit 15 Neuerkrankungen/ 100.000 Einwohner (RKI und GEKID 2008). Hier sind die meisten Betroffenen über 55 Jahre alt, was die Annahme bestätigt, dass das Non-Hodgkin-Lymphom eine Erkrankung des höheren Alters ist, dennoch gibt es auch Kinder und Jugendliche, die an einem NHL leiden. Betrachtet man das Vorkommen der einzelnen Entitäten innerhalb der verschiedenen Altersgruppen, so stellt man fest, dass die Kinder und Jugendlichen bis 14 Jahren hauptsächlich an hochmalignen Lymphomen wie dem großzellig anaplastischen Non-Hodgkin-Lymphom erkranken. Innerhalb der restlichen Altersgruppen kommen mit geringen Unterschieden innerhalb der prozentualen Verteilung das hochmaligne großzellig-diffuse B-Zell-NHL mit 30% vor, gefolgt von der niedrigmalignen chronischen lymphatischen Leukämie mit 18% und den niedrigmalignen follikulären Lymphomen mit 13%. Diese Angaben stimmen weitestgehend mit den in der Literatur gängigen Zahlen überein. Das mittlere Erkrankungsalter liegt mit 66 Jahren deutlich über dem der Hodgkin-Lymphome mit 46 Jahren. In unserem Patientenkollektiv wurden in 770 Fällen E-Befall festgestellt. Dies entspricht einem Prozentanteil von 57%, was sich ebenfalls weitestgehend mit den Angaben in der Literatur (Hiddemann et al. 2004) mit etwas über 50% der Fälle, deckt. Bei 34 der 770 Fällen (4,4%) waren sogar mehrere verschiedene Lokalisationen von E-Befall angegeben, was für einen disseminierten Befall spricht und somit für ein fortgeschrittenes Stadium. Diese Zahl stimmt überein mit den Ergebnissen einer Studie für multifokalen E-Befall (Economopoulos et al. 2005) aus Griechenland. Die häufigste Lokalisation von E-Befall ist das Knochenmark mit 41% der Fälle, gefolgt vom Gastrointestinaltrakt mit 17% und dem Binde- und Weichteilgewebe mit 7%. Das ZNS ist an 4. Stelle und macht etwa 4% aus, ein Vorkommen, wie es auch in der Literatur mit 5% aller extralymphatischen Lymphome (DeAngelis 2001;

Zucca et al.1999) beschrieben wird. Bei der Stadienverteilung der NHL nach Ann-Arbor unter Ausschluss der chronischen lymphatischen Leukämie waren die fortgeschrittenen Stadien 1,2 mal häufiger als die frühen Stadien vertreten. Bei den fortgeschrittenen Stadien wurde in 30% der Fälle eine B-Symptomatik beobachtet, während dies bei den frühen Stadien in nur 13% der Fall war. Man muss diese Angaben aber kritisch betrachten, da in 938 Fällen (69%) keine Angaben über das Stadium vorhanden waren. Die Prognose aller Non-Hodgkin-Lymphomentitäten zusammen fällt deutlich ungünstiger aus, verglichen mit dem der Hodgkin-Lymphome. Die Überlebenswahrscheinlichkeit aller Altersgruppen zusammen liegt nach drei Jahren bei 67%, nach fünf Jahren bei 55%. Die Gruppe der <50-Jährigen hat die beste Prognose mit 98% nach 3 Jahren und 80% nach 5 Jahren. Die Gruppe der 50-69-Jährigen liegt nach drei Jahren bei 78% und nach fünf Jahren bei 65%, immerhin über der Gesamtüberlebenszeit aller Altersgruppen. Die Über-70-Jährigen schneiden wie erwartet am schlechtesten ab mit 67% nach einem Jahr und nur noch 37% nach fünf Jahren. Wenn man die Überlebenszeitkurven aber nach dem klinischen Verlauf betrachtet (niedrigmaligne versus hochmaligne NHL), so erhält man ein anderes Bild. Die Patienten mit niedrigmalignen Lymphomen schneiden am besten ab, mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von 78% nach 3 Jahren und 62% nach fünf Jahren. Die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit hochmalignem NHL ist am schlechtesten, mit 56% nach drei Jahren und 48% nach fünf Jahren. Hier bemühen sich Experten, wie zum Beispiel Prof. Dr. med. M. Pfreundschuh in Zusammenarbeit mit der DSHNHL, seit Jahren die Prognose und das Überleben dieser Patientengruppe auch unter dem Aspekt Lebensqualität zu verbessern, indem man versucht unter anderem die Therapieschemata zu verändern und zu optimieren. Darüber sind zahlreiche Artikel mit Vorschlägen für „neuere“ Therapieschemata und -optionen publiziert worden (Pfreundschuh M et al. 2004; Pfreundschuh M et al. 2008; Preiß et al. 2008), dieser Prozess befindet sich weiterhin im ständigen Wandel.

Ein Teil unserer Ergebnisse aus dem Saarland wurde bei der diesjährigen „18. Informationstagung -Tumordokumentation der klinischen und epidemiologischen Krebsregister“ vom 1. bis zum 3. April 2009 in Jena im Rahmen eines Vortrages und eines Abstracts mit dem Titel "Epidemiologie des Non-Hodgkin-Lymphoms – Längs- und Querschnittergebnisse basierend auf Daten zweier epidemiologischer Krebsregister in Deutschland" veröffentlicht.

5.2. Vergleich mit Schleswig Holstein

Wegen der unterschiedlichen geographischen Prävalenz der Non-Hodgkin-Lymphome lassen sich die epidemiologischen Daten nur mit Studien aus dem mitteleuropäischen und angloamerikanischen Raum vergleichen. Wir hatten das große Glück, aufgrund der guten Kooperation der EKRS mit dem Krebsregister in Schleswig Holstein unsere Daten mit denen aus Schleswig Holstein für einen ähnlichen Zeitraum vergleichen zu dürfen. Einschränkend muss erwähnt werden, dass die Kollegen aus Schleswig Holstein nicht unsere Kriterien bei deren Auswertung hatten, das heißt ein Vergleich ist nur eingeschränkt möglich. Im Folgenden werde ich einen Überblick über die wichtigsten Ergebnisse aus Schleswig Holstein geben und versuchen diese anschließend mit unseren Ergebnissen direkt zu vergleichen.

In Schleswig Holstein wurden für den Zeitraum 2003-2005 insgesamt 1642 Fälle mit der Diagnose „malignes Lymphom“ gemeldet. Es handelt sich in 184 Fällen (11%) um ein Hodgkin-Lymphom und in 1458 Fällen (89%) um ein NHL. Dies stimmt überein mit unseren Ergebnissen. Bei den **Hodgkin-Lymphomen** waren 114 Fällen (62%) bei Männern und 70 Fällen (38%) bei Frauen beobachtet worden, das bedeutet, die Männer sind 1,6fach öfter von dieser Erkrankung betroffen verglichen zu den Frauen. Diese Prädilektion des männlichen Geschlechts wurde auch in unserer Studie festgestellt. Das Hodgkin-Lymphom kam mit einer Inzidenz von 4 Fällen/ 100.000 Einwohner pro Jahr bei den Männern und 2 Fällen/ 100.000 Einwohner pro Jahr bei den Frauen in Schleswig Holstein vor, was auch innerhalb der Saarländischen Bevölkerung der Fall war. Die Abbildung 17 zeigt die Inzidenz der Hodgkin-Lymphome in der Saarländischen Bevölkerung im Vergleich zu der Inzidenz in der Bevölkerung von Schleswig Holstein nach Geschlechtern aufgeteilt. Man kann zwei Altersgipfel des Vorkommens erkennen, den ersten bei den 20-24-Jährigen, den zweiten bei den Älteren, beginnend ab der Gruppe der 60-64-Jährigen. Diese Tendenz deckt sich mit unseren Ergebnissen aus dem Saarland.

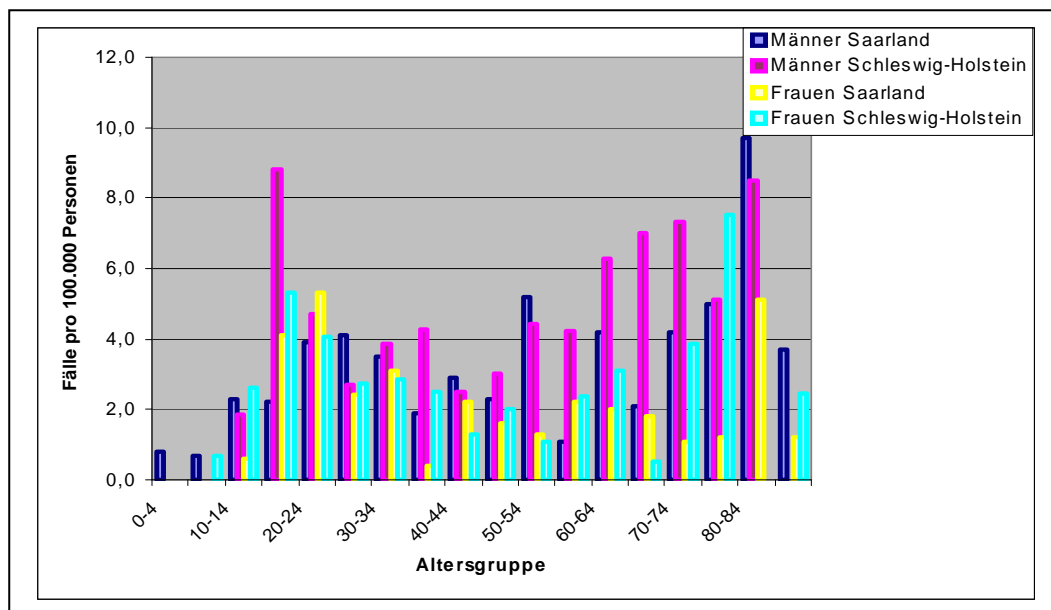


Abbildung 17: Vergleich der Hodgkin-Lymphom-Inzidenz in Saarland und Schleswig Holstein

Bei den einzelnen Hodgkin-Lymphomentitäten liegt folgende Verteilung vor: das nodulär-sklerosierende Hodgkin-Lymphom kommt in 75 Fällen (41%) vor, gefolgt vom gemischtzelligen Hodgkin-Lymphom mit 47 Fällen (26%), dem Lymphozyten-reichen Hodgkin-Lymphom mit 16 Fällen (9%) und dem Lymphozyten-armen Hodgkin-Lymphom mit 2 Fällen (1%). Bei den restlichen 44 Fällen (24%) waren keine genauen Diagnosen angegeben.

Von den 1458 **Non-Hodgkin-Lymphomen** wurden 817 mit einer genauen klinischen Diagnose angegeben. Dabei handelt es sich in 60 Fällen (4%) um ein T-Zell-Lymphom und in 757 Fällen (52%) um ein B-Zell-Lymphom. 44% der Fälle sind ohne Angaben über den genauen Zelltyp. Zu Anfang war auch in unserem Datensatz ein vergleichbar hoher Wert an nicht genau angegebenen Zelltypen vorhanden, dieser wurde allerdings nachträglich durch die Nachkodierung reduziert. Deshalb sind die Werte für das Vorkommen der Lymphome aus der B-Zell- bzw. T-Zell-Reihe schwer miteinander zu vergleichen. Die Non-Hodgkin-Lymphome kommen in der Bevölkerung von Schleswig Holstein mit einer Inzidenz von 28 Fällen/ 100.000 Einwohner pro Jahr bei den Männern und 24 Fällen/ 100.000 Einwohner pro Jahr bei den Frauen vor. Dies sind vergleichbare Werte, wie auch schon in der Saarländischen Bevölkerung festgestellt. Auch hier steigt die Inzidenz mit dem steigenden Alter, wie Abbildung 18 zeigt.

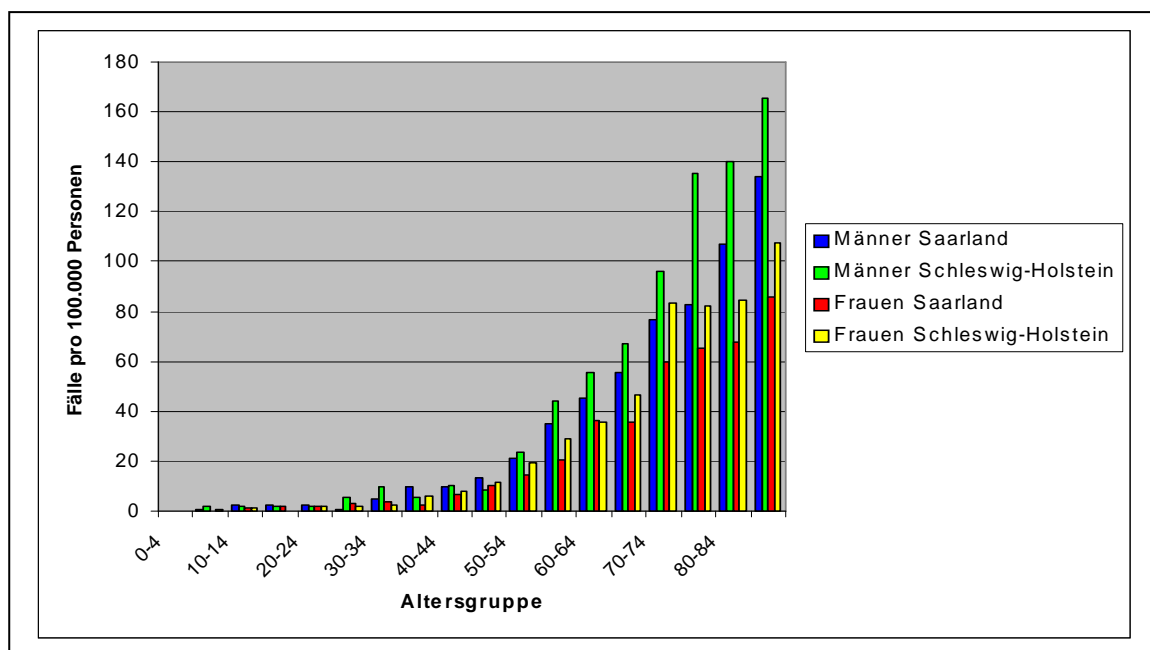


Abbildung 18: Vergleich der Inzidenz der NHL in Saarland und Schleswig Holstein

Bei den NHL sind die häufigsten Entitäten das hochmaligne diffus-großzellige NHL mit 43%, gefolgt von der niedrigmalignen chronischen lymphatischen Leukämie mit 23% und dem folliculären Lymphom mit 13%. Diese Ergebnisse bezüglich des Anteils der einzelnen Entitäten am Gesamtvorkommen der NHL sind mit unseren Ergebnissen aus dem Saarland vergleichbar, allerdings kommen die hochmalignen diffus-großzelligen NHL mit 13 % und die chronisch lymphatische Leukämie mit 5% häufiger vor als im Saarland. Eine genauere Aufteilung anhand der verschiedenen Entitäten der WHO-Klassifikation war hier nicht möglich.

6. Perspektiven

Abschließend muss gesagt werden, dass trotz aller Bemühungen und der guten Zusammenarbeit zwischen den beiden Krebsregistern ein Vergleich der Daten sich immer noch als äußerst schwierig und problematisch gestaltet. Der Appell richtet sich an dieser Stelle an den Kliniker bzw. die berichtende Stelle, von deren Genauigkeit und Vollständigkeit bei der Dokumentation und Weitergabe von Krankheitsdaten der Erfolg einer lückenlosen Datenerfassung innerhalb der Krebsregister wesentlich abhängt. Ein großer Fortschritt wäre eine standardisierte deutschlandweite Erfassung anhand einheitlicher Fragebögen, die sich an den aktuellen Vorschlägen der WHO-Klassifikation für lymphatische Neoplasien von 2008

orientiert. Damit würden alle krebskranken Patienten innerhalb eines Bundeslandes zentral erfasst werden und die Daten könnten von Studiengruppen als Referenz für deren Studien genutzt werden, sowohl auf nationaler als auch auf internationaler Ebene. Das dies zur Zeit noch nicht möglich ist, hat unser Versuch eines Vergleichs von Daten im „Kleinen“, das heißt zwischen zwei Krebsregistern in Deutschland verdeutlicht. Inwiefern sich die WHO-Klassifikation als Praxisvorlage für Aussagen bezüglich Vorkommen verschiedener Lymphom-Entitäten, deren Prognose und einer eventuell entitätsabhängigen Therapie für die Zukunft bewähren wird, ist noch unklar. Schließlich befindet sich die WHO-Klassifikation in einem stetigen Fluss an neuen Erkenntnissen, was man allein schon daran sehen kann, dass stets neue Entitäten dazukommen bzw. als vorläufig provisorisch vorgeschlagen werden. Es gilt noch zu klären, welche Vorteile eine Entitäten-orientierte Therapie überhaupt mit sich bringt oder ob sich die Therapie nicht vielmehr wie bis jetzt am klinischen Verlauf richten sollte. Die vorliegende epidemiologische Arbeit wirft notwendigerweise mehr Fragen auf, als sie Antworten geben kann. Das Ziel einer jeden deskriptiven Studie ist es, Hypothesen aufzustellen und auf epidemiologische Besonderheiten hinzuweisen, um der Forschung den Weg zu bahnen. Wir hoffen, dass wir mit unserer Arbeit zu einer Anregung für Erneuerungen bzw. Verbesserungen auf diesem immer noch wenig erkundeten Gebiet der lymphatischen Neoplasien geben konnten und zum anderen auf die Probleme und Schwierigkeiten hinweisen konnten, die sich gegenwärtig der Forschung in den Weg stellen.

7. Literaturverzeichnis

- Alavanja MCR, Blair A, Masters MN (1990) Cancer mortality in the U.S. flour industry. JNCI 82: 840-848
- Armitage JO, Weisenburger DD (1998) New approach to classifying non-Hodgkin´s lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin´s Lymphoma Classification Project. J Clin Oncol 16: 2780-2795
- Canellos GP (1994) The cellular biology of the Reed Sternberg cell. Blood 84: 1005-1019
- Chang KL, Albuja PF, Chen YY (1993) High incidence of Epstein-Barr virus in the Reed Sternberg cells of Hodgkin´s disease occurring in Peru. Blood 81:496-501
- DeAngelis LM (2001) Brain tumors, N Engl J Med 344:114-123
- Drexler HG (1992) Recent results on the biology of Hodgkin and Reed Sternberg cells, I Biopsy material. Leuk Lymph 8: 283-313
- Economopoulos T, Papageorgiou S, Rontogianni D, Kaloutsi V, Fountzilas G, Tsatalas C, Pavlidis N, Pectasides D, Papageorgiou E, Dimopoulos M (2005) Multifocal extranodal Non Hodgkin Lymphoma: A Clinicopathologic Study of 37 Cases in Greece a Hellenic Cooperative Oncology Group Study; The Oncologist 2005; 10: 734-738

- Engert A, Diehl V, Pohl C, Riecken EO, Hübel K (1994) „Innere Medizin“ (Hrsg. Classen-Diehl-Kochsiek): Hämatologie, 5.4. Maligne Lymphome, Urban&Fischer Verlag, 3.Auflage (1994), 176-185
- Fan YS, Rizkalla K. (2003) Comprehensive cytogenetic analysis including multicolor spectral karyotyping and interphase fluorescence in-situ hybridization in lymphoma diagnosis. *Cancer Genet. Cytogenet.*143: 73-79
- Fuks Z, Strober S, Bobrove AM et al. (1976) Long term effects of radiation on T and B-lymphocytes in peripheral blood of patients with Hodgkin´s disease. *J Clin Inv* 58: 803-814
- GEKID, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland E.V. *Krebsepidemiologischer Newsletter* 1/2005, Lymphome und Leukämien: 1-4
- Gribben JG (2007) How I treat indolent lymphoma, *Blood* 109: 4617-4626
- Groves FD, Linet MS, Travis LB, Devesa SS (2000) Cancer surveillance series: non Hodgkin´s lymphoma incidence by histologic subtype in the US from 1978-1995. *JNCI* 92: 1240-1251
- Gruffermann S, Delzell E (1984) Epidemiology of Hodgkin´s disease. *Epidemiol Rev* 6: 76-106
- Gutensohn N, Cole P (1981) Childhood social environment of Hodgkin´s disease. *New Engl J Med*: 135-140

- Haluska FG, Brufsky AM, Canellos GP (1994) The cellular biology of the Reed Sternberg cell. Blood 84:1005-1019
- Harris NL, Jaffe ES, Diebold J et al.(1999) The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissue. Report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, Nov.1997, Ann Oncol 10: 1419-1432
- Harris NL, Jaffe ES, Stein H et al. (1994) A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 84: 1361-1392
- Herbst H, Steinbrecher E, Niedobitek G et al. (1992) Distribution and phenotype of Epstein-Barr virus harbouring cells in Hodgkin's disease. Blood 80: 484-491
- Hiddemann W, Longo DL, Coiffier B, Fisher RI, Cabanillas F, Cavalli F, Nadler LM, DeVita VT, Lister TA, Armitage JO (1996) Lymphoma classification- the gap between biology and clinical management is closing, Blood 88 (1996) 11, 4085-4089
- Hiddemann W, Huber H, Bartram CR (2004) Die Onkologie, Teil 2, XI Hämatologische Neoplasien, 71:Maligne Lymphome (1709-1774) und 72:Morbus Hodgkin (1775-1792), Springer Verlag

- ITZ (Interdisziplinäres Zentrum
Tübingen) (2002) Schriftreihe „Therapieempfehlungen“, spez.
„Lymphome“, ISSN 1 438-8979 oder
Internetseite [www.medizin.uni-
tuebingen/itz/itzgrup.html](http://www.medizin.uni-tuebingen/itz/itzgrup.html)
- Jaffe ES, Harris NL, Stein H,
Isaacson PG (2008) Classification of lymphoid neoplasms: the
microscope as a tool for disease discovery
Blood 2008;112: 4384-4399
- Kompetenznetz Maligne Lymphome,
Uniklinik Köln Informationen zu der Erkrankung und zu
aktuellen Studien, Internet: www.lymphome.de
- Kuppers R, Kanzler H, Hansmann
ML, Rajewsky K (1996) Hodgkin and Reed-Sternberg cells in Hodgkin's
disease represent the outgrowth of a dominant
Tumor clone derived from (crippled) germinal
Center B cells. J Exp Med. 184:1495-1505
- Lehnert M, Panienski K Codierungsleitlinien „Systemerkrankungen“,
Systemerkrankungen - Klassifikation und
Codierung, III:4:1
- Lennert K, Feller A (1997) Histopathology of Non-Hodgkin's Lymphomas
(2nd ed.) New York: Springer Verlag
- Lukes RJ, Butler JJ (1966) The pathology and nomenclature of Hodgkin's
disease. Cancer Res 26:1063-1083
- Mack TM, Cozen W, Shibata DK
Et al. (1995) Concordance for Hodgkin's disease in identical
twins suggesting genetic susceptibility to the
young-adult form of the disease. N Engl J Med
332: 413-418
- Manns A, Hisada M, La Grenade L
(1999) Human T-lymphotropic virus type I infection.
Lancet 353: 1951-1958

Marafioti T, Pozzobon M, Hansmann ML, Delsol G, Pileri SA, Mason DY (2004)

Expression of intracellular signaling molecules in classical and lymphocyte predominance Hodgkin disease. *Blood* 103:188-193

Melnyk A, Rodriguez A, Pugh WC, Cabannillas F (1997)

Evaluation of the Revised European-American Lymphoma classification confirms the clinical relevance of immunophenotype in 560 cases of aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 89: 4514-4520

National Cancer Institute (NCI) sponsored Study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas (1982)

Non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project: Summary and description of a Working Formulation for clinical usage. *Cancer* 49: 2112

NCI non-Hodgkin's Classification Project Writing Committee (1985)

Classification of non-Hodgkin's lymphomas. Reproducibility of major classification systems. *Cancer* 55: 91-95

Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, Schmits R, Feller A, Rudolph C, Reiser M, Hossfeld D, Metzner B, Hasenclever D, Schmitz N, Glass B, Rube C, Loeffler M (2004)

Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL; In: *Blood*, 104 (2004),3,626-633

Pfreundschuh M, Boehme V,
Schmitz N, Zeynalova S,
Loeffler M (2008)

CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: An analysis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German high-grade non-Hodgkin lymphoma study group; Blood First Edition Paper, prepublished online Jan.14, 2009; DOI 10.1182/blood-2008-10-182253

Poppema S (1996)

Immunology of Hodgkin's disease. In: Diehl V (ed) Bailliere's clinical Hematology. Bailliere Tindal, London, pp 447-457

Preiß J, Dornoff W., Hagmann
FG, Schmieder A (2008/09)

Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie 2008/09, Onkologie Taschenbuch, 14. Auflage, A2: B- und T-Zell-Lymphome (17-56), W. Zuckschwerdt Verlag München

Prior P (1985)

Cancer and rheumatoid arthritis: epidemiologic considerations. Am J Med 78: 15-21

Robert Koch-Institut (RKI)
und die Gesellschaft der
epidemiologischen Krebsregister
in Deutschland e.V.(GEKID)
Berlin (2008)

Krebs in Deutschland 2003-2004,
Häufigkeiten und Trends. 6.überarbeitete
Auflage, 90-98

Rohatiner (1994)

Lugano-Klassifikation, Stadieneinteilung
gastrointestinaler Lymphome

R-project-Programm
Entwickler: R-Foundation for
Statistical Computing (1992)

www.r-project.org/

- Solomon E, Borrow J, Goddard AD (1991) Chromosome aberrations and cancer. Science 254: 1153-1160
- Stansfield AG, Diebold J, Kapanci Y, et al. (1988) Updated Kiel Classification for lymphomas. Lancet 1: 292-293
- Stein H, Marafioti T, Foss HD, Laumen H, Hummel M, Anagnostopoulos I, Wirth T, Demel G, Falini B (2001) Down-regulation of BOB.1/OBF.1 and Oct2 in classical Hodgkin disease correlates with immunoglobulin transcription. Blood 97: 496-501
- Stein H, Hummel M, Jöhrens K, Anagnostopoulos (2007) Klassifikation und Pathogenese der malignen Lymphome, Internist 2007-48:351-361
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Valdiman (2008) WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues (4th ed), IARC: Lyon, France
- Swinnen LJ (1999) Overview of posttransplant B-cell lymphoproliferative disorders, Semin Oncol 26 (Suppl 14): 21-25
- Thiede C, Wundisch T, Alpen B et al. (2001) Long-term persistence of monoclonal B cells after cure of Helicobacter pylory infection and complete histologic remission in gastric mucosa-associated lymphoid tissueB-cell lymphoma. J Clin Oncol 19: 1600-1609
- Weiss LM, Chen YY, Liu XF, Shibata D (1991) Epstein-Barr virus and Hodgkin´s disease. A correlative in situ hybridization and polymerase chain reaction study. Am J Pathol 139: 1259-1265

WHO, World Health Organisation,
43. World Health Assembly (1990)

ICD-10, International Statistic Classification of
Disease and Related Health Problems, Internet:
www.who.int/en/ oder www.dimdi.de

WHO, World Health Organisation,
(2000)

ICD-O-3, International Classification of Disease
for Oncology, 3rd Edition, Internet:
www.who.int/en/ oder www.dimdi.de

Zucca E, Roggero E, Bertoni F,
Conconi A, Cavalli F (1999)

Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas
Part 2: Head and neck, central nervous system
and other less common sites, *Annals of Oncology*
10: 1023-1033

8. Anhang

- (1) Kiel-Klassifikation, REAL-Klassifikation und Working Formulation im Vergleich (Tb1. stammt aus dem Artikel „Lymphoma classification- the gap between biology and clinical management is closing“(Hiddemann et al. 1996))

Table 2. Comparison of the Proposed Classification With the Kiel Classification and Working Formulation

| Kiel Classification | Revised European American Lymphoma Classification | Working Formulation |
|---|---|---|
| B-lymphoblastic | Precursor B-lymphoblastic lymphoma/ leukemia | Lymphoblastic |
| B-Lymphocytic, CLL | B-cell chronic lymphocytic leukemia/ | Small lymphocytic, consistent with CLL |
| B-lymphocytic, prolymphocytic leukemia | prolymphocytic leukemia/small | Small lymphocytic, plasmacytoid |
| Lymphoplasmacytoid immunocytoma | lymphocytic lymphoma | |
| Lymphoplasmacytic immunocytoma | Lymphoplasmacytoid lymphoma | Small lymphocytic, plasmacytoid |
| Centrocytic | Mantle cell lymphoma | Diffuse, mixed small and large cell |
| Centroblastic, centrocytoid subtype | | Small lymphocytic |
| | | Diffuse, small cleaved cell |
| | | Follicular, small cleaved cell |
| | | Diffuse, mixed small and large cell |
| | | Diffuse, large cleaved cell |
| Centroblastic-centrocytic, follicular | Follicular center lymphoma, follicular | Follicular, predominantly small cleaved cell |
| | —Grade I | Follicular, mixed small and large cell |
| | —Grade II | Follicular, predominantly large cell |
| Centroblastic, follicular | —Grade III | Diffuse, small cleaved cell |
| Centroblastic-centrocytic, diffuse | Follicular center lymphoma, diffuse, small cell [provisional] | Diffuse, mixed small and large cell |
| — | Extranodal marginal zone B-cell lymphoma (low-grade B-cell lymphoma of MALT type) | Small lymphocytic |
| | | Diffuse, small cleaved cell |
| | | Diffuse, mixed small and large cell |
| Monocytoid, including marginal zone immunocytoma | Nodal marginal zone B-cell lymphoma [provisional] | Small lymphocytic |
| | | Diffuse, small cleaved cell |
| | | Diffuse, mixed small and large cell |
| | | Unclassifiable |
| | Splenic marginal zone B-cell lymphoma [provisional] | Small lymphocytic |
| | | Diffuse small cleaved cell |
| Hairy cell leukemia | Hairy cell leukemia | — |
| Plasmacytic | Plasmacytoma/myeloma | Extramedullary plasmacytoma |
| Centroblastic (monomorphic, polymorphic and multilobated subtypes) | Diffuse large B-cell lymphoma | Diffuse, large cell |
| | | Large cell immunoblastic |
| B-Immunoblastic | | Diffuse, mixed small and large cell |
| B-large cell anaplastic (Ki-1 ⁺) | | |
| —* | Primary mediastinal large B-cell lymphoma | Diffuse, large cell |
| | | Large cell immunoblastic |
| Burkitt's lymphoma | Burkitt's lymphoma | Small noncleaved cell, Burkitt's |
| — | High-grade B-cell lymphoma, Burkitt-like [provisional] | Small noncleaved cell, non-Burkitt's |
| ? Some cases of centroblastic and immunoblastic | | Diffuse, large cell |
| | | Large cell immunoblastic |
| T-lymphoblastic | Precursor T-lymphoblastic lymphoma/ leukemia | Lymphoblastic |
| T-lymphocytic, CLL type | T-cell chronic lymphocytic leukemia/ prolymphocytic leukemia | Small lymphocytic |
| T-lymphocytic, prolymphocytic leukemia | | Diffuse small cleaved cell |
| T-lymphocytic, CLL type | Large granular lymphocytic leukemia | Small lymphocytic |
| — | —T-cell type | Diffuse, small cleaved cell |
| | —NK-cell type | |
| Small cell cerebriform (mycosis fungoides, Sezary syndrome) | Mycosis fungoides/Sezary syndrome | Mycosis fungoides |
| T-zone | Peripheral T-cell lymphomas, unspecified (including provisional subtype: subcutaneous panniculitic T-cell lymphoma) | Diffuse, small cleaved cell |
| Lymphoepithelioid | | Diffuse, mixed small and large cell |
| Pleomorphic, small T-cell | | Diffuse, large cell |
| Pleomorphic, medium-sized and large T-cell | | Large cell immunoblastic |
| T-immunoblastic | | |
| — | Hepatosplenic γ - δ T-cell lymphoma [provisional] | — |
| Angioimmunoblastic (AILD, LgX) | Angioimmunoblastic T-cell lymphoma | Diffuse, mixed small and large cell |
| | | Diffuse, large cell |
| | | Large cell immunoblastic |

(2) Auszug aus dem Meldebogen des Saarländischen Krebsregisters

EPIDEMIOLOGISCHES
Krebsregister
SAARLAND

Meldebogen

Senden an: Epidemiologisches Krebsregister Saarland, Postfach 102464, 66024 Saarbrücken (Bitte nicht faxen!)

Persönliche Angaben des Patienten

Name:

Frühere Namen:

Anschrift:

Geburtsdatum / Ort:

Falls verstorben:

Angaben zum Tumor

Die Meldung betrifft: Primärtumor Rezidiv Metastase unbekannt

Diagnosedatum:

Tumorklassifikation TNM (mit Präfix):

Seitenlokalisation: rechts links kein paariges Organ nicht beurteilbar
(falls beidseitig: bitte zwei Formulare benutzen)

Tumorhistologie:

Sicherung der Diagnose: histologisch zytologisch klinisch (einschließlich bildgebende Verfahren)
 autoptisch spez. Diagnostik (z.B. biochem./immunol. Tests / humangenet. Verfahren)

Diagnostik: in situ maligne unbestimmt

Grading: gut differenziert (G1) mäßig differenz. (G2) schlecht differenz. (G3)
 undifferenziert (G4) nicht bestimmbar (GX)

Tumorklassifikation TNM (mit Präfix): Solide Tumoren

Ausbreitung / Stadium: wenn bekannt: lokal begrenzt regionär Fern-Metastasen
bei Systemerkrankungen:

Tumorspez. Behandlung: kurative Operation palliative Operation Strahlentherapie Chemotherapie
 Hormontherapie Immuntherapie andere Therapie

Bitte ergänzen: Therapiestatus / G: geplant, D: durchgeführt, U: unbekannt

Anlass d. Tumordiagnose: Selbstuntersuchung Zufallsbefund symptombez. Unters. Gesundheitscheck
 andere Gründe Früherkennungsuntersuchung (falls bekannt, im Folgenden spezifiziert)
 Zervixabstrich PSA Mammographie Koloskopie

Wievielter Tumor?: Erst-Malignom Mehrfach-Tumor

Bei Mehrfach-Tumoren:

Bitte wenden > Für Rückfragen: Vertrauensstelle des Krebsregisters, Tel. 06 81/501-59 46

9. Danksagung

Für die Überlassung des Themas und Beratung beim weiteren Vorgehen möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. M. Pfreundschuh bedanken.

Für die nette Betreuung der vorliegenden Arbeit danke ich recht herzlich Frau P.D. Dr. med. B. Gleissner. Sie hat die Erstellung der Arbeit mit allen Kräften und mit viel persönlichem Engagement unterstützt.

Ich möchte an dieser Stelle besonders Frau C. Stegmaier vom Statistischen Landesamt Saarbrücken für die Bereitstellung der Patientendaten danken. Sie und Ihr Team haben mich während der gesamten Zeit stets unterstützt und mir mit Rat und Tat zur Seite gestanden.

Danken möchte ich auch Herrn B. Holleczek vom Saarländischen Krebsregister für die Hilfe bei der statistischen Auswertung und nochmals Frau C. Stegmaier für die Erstellung der graphischen Darstellungen. Ebenfalls bei der statistischen Auswertung mitgeholfen hat Frau Dr. Ong vom Rechenzentrum in Homburg.

Persönlich danken möchte ich J. Stroeder für die Korrekturlesung und für die Lösung technischer Schwierigkeiten.

Besonders danken möchte ich auch meinen Eltern, insbesondere meinem Vater Prof. Dr.-Ing. V. Mavrov, für seine Unterstützung, Ermunterung und Inspiration, dem ich diese Arbeit gern widmen möchte.

10. Lebenslauf :

Name: Russalina Valkova Mavrova

Geburtsdatum: 12.04.1984

Geburtsort: Sofia (Bulgarien)

Wohnorte: 1984-1990 Burgas, Bulgarien
1990-1992 Frankfurt am Main, Hessen
1992-jetzt Saarbücken, Saarland

Eltern: Prof. Dr.-Ing. Valko Mavrov, Fachrichtung: Prozesstechnik;
Dipl. Ing. Jivka Mavrova, Fachrichtung: Chemie

Schulbildung: Rotenbühl-Gymnasium in Saarbrücken,
Abitur im Sommer 2004

Studium: Beginn des Studiums der Humanmedizin in Homburg/Saar im
Wintersemester 2004/05
Physikum im August 2006
Beginn des Praktischen Jahres im August 2009
Hammerexamen voraussichtlich im Sommer 2010