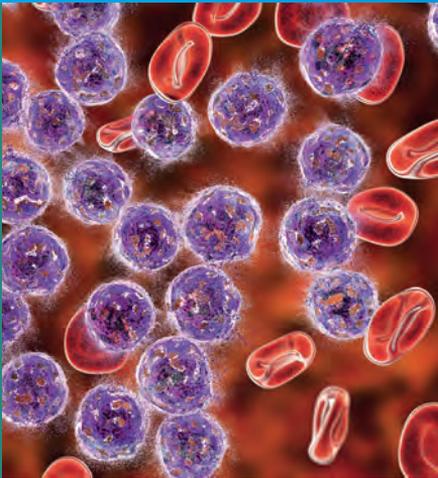


Empfehlungen zur Diagnostik,
Therapie und Nachsorge

MANUAL

Maligne Lymphome

12. Auflage 2023
M. Dreyling, M. Hentrich,
S. Heidegger (Hg.)



Tumorzentrum München
an den Medizinischen Fakultäten der
Ludwig-Maximilians-Universität
und der Technischen Universität



CCC MÜNCHEN
COMPREHENSIVE
CANCER CENTER

CCC MÜNCHEN
COMPREHENSIVE CANCER CENTER

Maligne Lymphome

MANUAL

Tumorzentrum München

an den Medizinischen Fakultäten
der Ludwig-Maximilians-Universität
und der Technischen Universität

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge

Weitere in dieser Reihe erschienene Manuale:

- Endokrine Tumoren
 - Ernährung in der Onkologie
 - Gastrointestinale Tumoren
 - Hirntumoren und spinale Tumoren
 - Knochtumoren und Weichteilsarkome
 - Kopf-Hals-Malignome
 - Leukämien, myelodysplastische Syndrome und myeloproliferative Neoplasien
 - Maligne Lymphome
 - Maligne Melanome
 - Maligne Ovarialtumoren
 - Malignome des Corpus uteri
 - Mammakarzinome
 - Multiples Myelom
 - Psychoonkologie
 - Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie
 - Tumoren der Lunge und des Mediastinums
 - Urogenitale Tumoren
 - Vulvakarzinom
 - Zervixkarzinom
-

MANUAL

Maligne Lymphome

Bandherausgeber:

Prof. Dr. med. M. Dreyling
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Klinikum der LMU München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15
81377 München

Prof. Dr. med. M. Hentrich
Innere Medizin III
Rotkreuzklinikum München
Nymphenburger Str. 163
80634 München

PD Dr. med. S. Heidegger
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22
81675 München

12. überarbeitete Auflage 2023

Herausgeber:

Tumorzentrum München
Geschäftsstelle
Pettenkoferstraße 8a
D-80336 München
Telefon (089) 4400-522 38
Telefax (089) 4400-547 87
E-Mail TZMuenchen@med.uni-muenchen.de
Internet <http://www.tumorzentrum-muenchen.de>



Zuckschwerdt Verlag
München

Im Internet sind auf der Seite

<http://www.tumorzentrum-muenchen.de>

folgende Manuale für die Mitglieder des Tumorzentrums abrufbar:

- Endokrine Tumoren
- Ernährung in der Onkologie
- Gastrointestinale Tumoren
- Hirntumoren und spinale Tumoren
- Knochentumoren und Weichteilsarkome
- Kopf-Hals-Malignome
- Leukämien, myelodysplastische Syndrome und myeloproliferative Neoplasien
- Maligne Lymphome
- Maligne Melanome
- Maligne Ovarialtumoren
- Malignome des Corpus uteri
- Mammakarzinome
- Multiples Myelom
- Psychoonkologie
- Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie
- Tumoren der Lunge und des Mediastinums
- Urogenitale Tumoren
- Vulvakarzinom
- Zervixkarzinom

Weitere Informationen auch bei:

<http://www.krebsinfo.de>

Impressum

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie. Detaillierte bibliografische Daten sind unter <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

ISBN 978-3-86371-400-0

© **2023 W. Zuckschwerdt Verlag GmbH München**

Alle Rechte vorbehalten. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechts ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Umschlagabbildung:

© Kateryna_Kon – stock.adobe.com

Wichtiger Hinweis:

Autoren und Verlag haben große Sorgfalt darauf verwandt, dass dieses Buch dem Wissensstand bei seiner Fertigstellung entspricht. Für diagnostische oder therapeutische Empfehlungen sowie Angaben zu Dosierungen und Applikationsformen kann dennoch keine Gewähr übernommen werden. Die Nutzer dieses Buches haben Indikationen zu diagnostischen und therapeutischen Maßnah-

men sowie zur Wahl des Vorgehens für jeden Einzelfall selbst abzuwägen. Sie sind zu sorgfältiger Prüfung von Herstellerinformationen (z.B. Beipackzettel) und zur Konsultation von Spezialisten angehalten. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr. Autoren und Verlag bitten alle Nutzer, ihnen auffallende Ungenauigkeiten mitzuteilen. Eine Haftung der Autoren, des Verlages oder ihrer Beauftragten für Personen-, Sach- oder Vermögensschäden ist ausgeschlossen.

Sollte diese Publikation Links auf Websites Dritter enthalten, übernehmen wir für deren Inhalte keine Haftung, da wir uns diese nicht zu eigen machen, sondern lediglich auf deren Stand zum Zeitpunkt der Erstveröffentlichung verweisen.

Warenzeichen werden nicht immer kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Vorwort

Die Behandlung der malignen Lymphome stellt eine ärztliche Herausforderung dar, die ein umfassendes Wissen über Symptomatik und fachgerechte Diagnostik der Erkrankung als auch eine profunde Kenntnis über ein breites Spektrum therapeutischer Strategien erfordert.

Gerade auf dem Gebiet der malignen Lymphome wurden in den letzten Jahren wesentliche Fortschritte in Diagnostik und Therapie erzielt. Die aktuelle CAC- und WHO-Klassifikationen der Lymphome beruhen neben morphologischen Kriterien zunehmend auch auf molekularen Alterationen. Gleichzeitig wurden in der Therapie der Lymphome wichtige Fortschritte in der Entwicklung verschiedener Therapiestrategien erzielt:

- Beim Hodgkin-Lymphom werden der im Rezidiv zugelassenen Anti-CD30-Antikörper Brentuximab und Checkpoint-Inhibitoren in Studien auch in der Erstlinie getestet.
- Verschiedene Studienergebnisse weisen auf die hohe Wirksamkeit von molekular gezielten Therapieansätzen speziell beim ABC (aktivierten B-Zell)-Typ des diffus-großzelligen Lymphoms hin, neue antikörperbasierte Ansätze (antiCD19- und der Toxin-gelabelte antiCD79-Antikörper Polatuzumab) sind in den Therapiealgorithmus im Rahmen der klinischen Routine eingeführt.
- Beim folliculären Lymphomen spielen immuntherapeutische Therapien (CAR-T-Zellen, bispezifische Antikörper) in der dritten Therapielinie eine immer wichtigere Rolle, in aktuellen Studien der GLA werden Kombination mit dem Immunmodulator Lenalidomid untersucht.
- Bei der CLL haben chemotherapiefreie Optionen (Ibrutinib, Venetoclax) bereits in der Erstlinie die chemotherapiehaltigen Ansätze verdrängt.
- Beim Mantelzelllymphom ist eine Ibrutinib-haltige Chemotherapie-Kombination in jüngeren Patienten dem vorherigen Standard, der autologen Stammzelltransplantation, überlegen.

Die vorliegende zwölfte Neuauflage des Tumormanuals „Maligne Lymphome“ gibt einen kurzen und prägnanten Überblick über die aktuelle Behandlung maligner Lymphome für den interessierten Internisten als auch den erfahrenen Hämatonkologen. Neben den empfohlenen Standardtherapien sind die aktuellen GLA-Studien aufgeführt; die Teilnahme an diesen Therapieoptimierungsstudien stellt in unseren Augen die beste Qualitätssicherungsmaßnahme im Sinne der klinischen Versorgungsforschung dar!

Trotz der Bemühungen aller Autoren, den neuesten Kenntnisstand zu vermitteln – alle Kapitel sind in den letzten Monaten komplett überarbeitet worden – ist es für den Leser der einzelnen Kapitel gerade auf einem sich so rasch entwickelnden Fachgebiet notwendig, sich auch weiterhin kontinuierlich über den aktuellen Wissensstand zu informieren.

Wir hoffen, dass diese klinisch orientierte Übersicht zur erfolgreichen Behandlung maligner Lymphome zum Wohle unsere Patienten beiträgt.

München, im April 2023

M. Dreyling und M. Hentrich

Inhalt

Epidemiologie maligner Lymphome

<i>A. Schlesinger-Raab, K. Halfter, G. Schubert-Fritschle, J. Engel</i>	1
Hodgkin-Lymphom	1
Ätiologie	1
Epidemiologische Kenngrößen: internationale und nationale Daten	2
Entwicklung von Inzidenz und Mortalität im zeitlichen Verlauf	2
Klinisch-epidemiologische Daten aus dem Tumorregister München (TRM)	4
Non-Hodgkin-Lymphome	9
Ätiologie	9
Epidemiologische Kenngrößen: internationale und nationale Daten	12
Entwicklung von Inzidenz und Mortalität im zeitlichen Verlauf	13
Klinisch-epidemiologische Daten aus dem Tumorregister München (TRM)	13

Pathologisch-anatomische Grundlagen maligner Lymphome

<i>M. Kremer, S. Ihrler, M. Rudelius</i>	20
Materialentnahme und -aufarbeitung	27
Non-Hodgkin-Lymphome	28
B-Zell-Neoplasien	28
Hodgkin-Lymphom (HL)	40
Klassisches Hodgkin-Lymphom	41
T-Zell-Neoplasien	43
Lymphoproliferative Erkrankungen bei Immundefekten	49
Erworbenes Immundefektsyndrom (AIDS)	50
Z. n. Transplantation (PTLD)	50

Immunzytologische Untersuchungen bei malignen Lymphomen

<i>V. Bücklein, A. Höllein, K. Götze, S. Kuhn, M. Subklewe</i>	53
WHO-Klassifikation der lymphatischen Neoplasien	54
Immunphänotypisierung bei Verdacht auf lymphatische Neoplasie	55
Reifzellige B-Zell-Neoplasien	55
Chronische lymphatische Leukämie (CLL)	55
Monoklonale B-Zell-Lymphozytose (MBL)	58
Mantelzelllymphom (MCL)	59
Familie der splenischen B-Zell-Lymphome und Leukämien	60
Follikuläres Lymphom (FL)	61
Andere CD5- und CD10-negative indolente B-Zell-Lymphome	62
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)	63
Burkitt-Lymphom (BL)	64
Periphere T- und NK-Zell-Neoplasien	64
Reifzellige T- und NK-Leukämien	65
Prolymphozytenleukämie vom T-Zell-Typ (T-PLL)	65
LGL-Leukämie vom T- und NK-Zell-Typ (T- und NK-LGLL)	66
Aggressive NK-Zell-Leukämie	67
Adulte(s) T-Zell-Leukämie/Lymphom (ATL/L)	67
Sézary-Syndrom	68
Neoplasien der Follikulären T-Helferzellen (T _{FH})	68

Genetische Diagnostik von malignen Lymphomen

O. Weigert, L. Adolph, J. Slotta-Huspenina, E. Silkenstedt, C. Haferlach 75

Allgemeiner Stellenwert der molekularen Diagnostik 75

Klonalitätsbestimmung 76

 Molekularbiologische Grundlagen 76

 Molekularbiologische Diagnostik 76

 Klinischer Stellenwert 77

Somatischer Hypermutationsstatus 77

 Molekularbiologische Grundlagen 77

 Molekularbiologische Diagnostik 77

 Klinischer Stellenwert 77

Chromosomale Translokationen 78

 Molekularbiologische Grundlagen 78

 Genetische Diagnostik 79

 Klinischer Stellenwert 80

Copy Number Alterationen (CNA, Kopienzahlvariation) 81

 Molekularbiologische Grundlagen 81

 Molekularbiologische Diagnostik 81

 Klinischer Stellenwert 82

Genmutationsanalysen 82

 Molekularbiologische Grundlagen 82

 Molekularbiologische Diagnostik 84

 Klinischer Stellenwert 84

Genexpressionsprofile 84

 Molekularbiologische Grundlagen 85

 Molekularbiologische Diagnostik 85

 Klinischer Stellenwert 85

Aktuelle Entwicklungen 85

 Besondere Hinweise 86

Diagnostik von Lymphomen mit PET/CT

M. Heimer, R. Tiling, K. Scheidhauer, C. Cyran 88

Positronenemissionstomografie/Computertomografie (PET/CT) 88

Klinische Anwendungen der FDG-PET/CT 89

 PET/CT in der Initialdiagnostik 91

 PET/CT zum frühzeitigen Therapiemonitoring (Interim-PET/CT) 92

 PET/CT nach Beendigung der Therapie (Therapiekontrolle) 93

 PET/CT im Rahmen der Nachsorge (Remissionsstatus) 94

COVID-19 und Lymphome

M. Hoehstetter, L. Wagner, S. Forkl, J. C. Hellmuth, O. Weigert, C.-M. Wendtner 98

Aktuelle Leitlinien zum Management von Patienten mit malignen Lymphomen (EHA/ESMO Clinical Practice Guidelines zum Management von Lymphompatienten in der zweiten Phase der COVID-19 Pandemie; ESMO-EHA Interdisziplinärer Expertenkonsens) 99

Prä-Expositionsprophylaxe 100

 Voraussetzungen für den Einsatz einer Prä-Expositionsprophylaxe 101

Post-Expositionsprophylaxe 102

Long/Post-COVID 103

 Definition 103

Häufigkeit und Risikofaktoren	103
Symptomatik	103
Pathogenese	104
Risikoreduktion von Long/Post-COVID-Syndrom durch antivirale Therapie mit Nirmatrelvir in der Akutphase	104
Therapie	105
Verweis auf vorhandene Leitlinien	105
Hodgkin-Lymphom	
<i>J. C. Hellmuth, C. Bogner, S. Heidegger, M. Dreyling, J. C. Peeken, M. Hentrich</i>	108
Risikofaktoren	108
Pathogenese	108
Histologie und Immunphänotypisierung	109
Diagnostik	110
Anamnese und körperliche Untersuchung	110
Labordiagnostik	111
Histologie	111
Bildgebende Diagnostik	112
Organfunktionsuntersuchungen	112
Definition des Krankheitsstadiums	112
Seltene Symptome und paraneoplastische Syndrome beim Hodgkin-Lymphom	114
Stadiengerechte Therapie	114
Frühes Erkrankungsstadium	115
Intermediäres Erkrankungsstadium	116
Fortgeschrittenes Erkrankungsstadium	117
Therapie des älteren Patienten	120
Therapie des nodulär lymphozytenprädominanten HL (NLPHL/NLPBL)	122
Rezidivtherapie	122
Strahlentherapie des Hodgkin-Lymphoms	125
Neue Substanzen und Behandlungsstrategien	126
Prognose	127
Nachsorge	127
Sekundärneoplasien	128
Chronische lymphatische Leukämie	
<i>M. Hoehstetter, T. Herold, C. Bogner, M. Dreyling, F. S. Oduncu, C.-M. Wendtner</i>	135
Definition	135
Epidemiologie	136
Pathogenese	137
Klinische Stadieneinteilung und Prognoseparameter	137
Diagnostik	140
Charakteristika der Erkrankung und Krankheitsverlauf	143
Therapiestrategie	143
Standardisierte Remissionskriterien	144
Indikationen zur Einleitung einer Therapie	145
Therapie bei Patienten in frühen Stadien (Stadium Binet A)	146
Therapie bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien (Binet A/B mit Symptomatik und Binet C)	146
Erstlinientherapie	146

Therapieoptionen bei Patienten mit günstigem genetischen Risikoprofil mit mutiertem IgHV-Status und ohne del(17p) und/oder mutiertem TP53 und ohne komplexen Karyotyp 147

Therapieoptionen bei Patienten mit intermediärem genetischem Risiko mit unmutiertem IgHV-Status ohne del(17p) und/oder mutiertem TP53 oder komplex aberrantem Karyotyp 151

Therapieoptionen bei Patienten mit genetischem Hochrisiko mit del(17p) und/oder mutiertem TP53 oder komplex aberrantem Karyotyp 152

Therapieoptionen bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand 153

Rezidivtherapie und Therapie der refraktären CLL 153

Refraktäre Patienten, Frührezidiv nach Chemoimmuntherapie (< 2–3 Jahre), Hochrisikopatienten 153

Allogene Stammzelltransplantation 155

CAR-T-Zell(CAR)-Therapie 156

Behandlung von Komplikationen 157

Richter-Transformation 157

Infektionen 157

Therapie von Autoimmunzytopenien 158

Studien 158

Mantelzelllymphome

E. Silkenstedt, E. Hoster, F. Bassermann, M. Rudelius, M. Unterhalt, M. Dreyling 162

Histologie und Immunphänotyp 162

Zytogenetik und Molekulargenetik 163

Prognostische Faktoren 163

Klinische Präsentation 164

Diagnostik 166

Therapie 167

Bestrahlung 167

Kombinierte Immunchemotherapie 167

Therapie bei Patienten ≤ 65 Jahre 168

Therapie bei Patienten > 65 Jahre 171

Rezidivtherapie 174

Molekulare „zielgerichtete“ Ansätze 175

Immuntherapien 178

Geplante Studien 178

Follikuläre Lymphome

L. Adolph, R. Frostpointner, O. Weigert, X. Schiel, M. Kremer, S. Combs, M. Unterhalt, M. Dreyling .. 183

Histologie 183

Molekulargenetik 184

Epidemiologie 185

Prognosefaktoren 185

Diagnostik 186

Klinik 187

Therapie 187

Therapie im Stadium I–II 187

Therapie im Stadium III–IV 188

Induktionstherapie 189

Konsolidierung/Erhaltung 191

Rezidivtherapie	192
Besondere Hinweise	196
Aktuelle Studien	201
Frühe Stadien I und II	201
Fortgeschrittene Stadien III und IV – Rezidierte folliculäre Lymphome	201
Lymphoplasmazytisches Immunozytom (Morbus Waldenström)	
<i>X. Schiel, P. Bojko, M. Hubmann, H. Dietzfelbinger, M. Dreyling</i>	205
Pathogenese	205
Risikofaktoren	206
Klinik	206
Diagnostik bei M. Waldenström	206
Anamnese	206
Therapie und Prognose	209
Therapie Indikation/Remissionskriterien	209
Therapie	211
Sonderfall Bing-Neel-Syndrom	220
Rezidivtherapie	220
Erhaltungstherapie	221
Zusammenfassung	222
Marginalzonenlymphome	
<i>G. Scheubeck, O. Weigert, M. Dreyling</i>	228
Allgemeines	228
Ätiologie	229
Pathologie	232
Extranodales Marginalzonenlymphom (MALT-Lymphom)	233
Klinik	233
Stadieneinteilung	233
Diagnostik	234
Organspezifische Besonderheiten	234
Endosonografie	235
Erweiterte Diagnostik	235
Prognose	236
MALT-IPi	236
Therapie des gastrischen MALT-Lymphoms	237
Eradikationstherapie	237
GELA-Kriterien	238
Involved-Site-Bestrahlung (ISRT)	239
Immunochemotherapie	240
Therapie von lokalisierten extragastrischen MALT-Lymphomen	240
Therapie von fortgeschrittenen MALT-Lymphomen	241
Immunochemotherapie	241
Rituximab-Erhaltungstherapie	242
Watch and wait	242
Rezidiv	242
Splenisches Marginalzonenlymphom (sMZL)	243
Klinik	243
Diagnostik	243
Therapie	243

Nodales Marginalzonenlymphom (nMZL)	244
Klinik	244
Diagnostik	245
Therapie	245
Histologische Transformation	246
Resümee und Ausblick	247
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	
<i>C. Schmidt, M. Rudelius, T. Will, F. Zettl, C. Bogner, S. Heidegger, M. Dreyling</i>	252
Übersicht	252
Stadieneinteilung	253
Internationaler prognostischer Index (IPI)	253
Diagnostik	255
Histomorphologische Diagnostik	255
Klinische Symptomatik	256
Anamnese und körperliche Untersuchung	256
Labor und Bildgebung	256
Erweiterte Diagnostik	257
Grundsätze der Therapie	258
Risikoadaptiertes Vorgehen	259
Therapie älterer Patienten	260
Junge Patienten mit günstigem Risikoprofil	262
Junge Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (intermediär hohes oder hohes Risiko)	263
ZNS-Prophylaxe und Therapie bei ZNS-Beteiligung	264
Rezidivtherapie	265
Allogene Transplantation	267
Therapeutischer Algorithmus	267
Neue Therapieansätze	268
T-Zell-Lymphome	
<i>M. Hentrich, F. Zettl, C. Schmidt, M. Kremer, M. Dreyling</i>	273
Klassifikation und Epidemiologie	273
Ätiologie und Pathogenese	275
Klinik und Diagnostik	276
Prognosefaktoren	277
Therapie peripherer T-Zell-Lymphome (PTCL)	278
Therapie nodaler und extranodaler PTCL	278
Primärtherapie	278
Rezidivtherapie	281
Therapie leukämischer PTCL	283
Prolymphozytenleukämie vom T-Zell-Typ	283
Chronische T-Zell-Leukämie vom Typ der „large granular lymphocytes“ (LGL-Leukämie)	284
T-Zell-Lymphom/Leukämie des Erwachsenen (ATL/L)	284
Burkitt-Lymphom	
<i>S. Heidegger, M. Hentrich, C. Schmidt, M. Rudelius, M. Dreyling</i>	290
Übersicht	290
Epidemiologie und Pathogenese	290
Genetik und Diagnostik	291

Klinik und Staging	292
Primärtherapie	292
Spezielle Situationen	294
ZNS-Befall	294
Rezidivtherapie	295
Adressen/laufende Studien	295
GMALL-Register	295
Maligne Lymphome im Rahmen der HIV-Infektion und Posttransplantationslymphome	
<i>M. Hentrich, C. Bogner, M. Rudelius, M. Starck</i>	298
HIV-assoziierte Non-Hodgkin-Lymphome	298
Epidemiologie	298
Pathogenese und Klassifikation	298
Diagnostik und Stadieneinteilung	299
Grundsätze der Behandlung – Prognosefaktoren	300
Diffus-großzellige B-Zell-Lymphome (DLBCL)	300
Burkitt- und Burkitt-like Lymphome	302
Plasmoblastische Lymphome	303
Primäres Ergusslymphom	304
Primäre ZNS-Lymphome	304
Hodgkin-Lymphom	305
Rezidivtherapie	306
Multizentrischer Morbus Castleman (MCD)	306
Lymphome unter medikamentöser Immunsuppression – Posttransplantationslymphome	307
Epidemiologie, Pathogenese und Klassifikation	307
Diagnostik – Prognosefaktoren	308
Therapie	308
Primäre Lymphome des Zentralnervensystems	
<i>L. v. Baumgarten, F. Schneller, M. Dreyling</i>	314
Pathogenese und Epidemiologie	314
Klinik	314
Diagnostik	315
Histopathologie	316
Therapie und Prognose	316
Operation	317
Strahlentherapie	317
Chemotherapie	318
Strategien zum langfristigen Remissionserhalt	319
Behandlung von älteren Patienten	320
Therapiealgorithmus für die Erstlinienbehandlung	321
Rezidivtherapie	321
Zielgerichtete Substanzen, Immuntherapien	322
PZNSL bei immunsupprimierten Patienten	324
Nachsorge	324
Therapiestudien	324
International Extranodal Lymphoma Study Group, Studie IELSG OptiMATE	324
OptiMATE-Protokoll	325
PRIMAIN-Protokoll	325

IELSG32-Protokoll	326
Freiburger ZNS-NHL-Protokoll	326
MATRIX/IELSG43-Protokoll	327
Kutane Lymphome	
<i>S. Theurich, W. Stolz, L. Heinzerling, M.J. Flaig</i>	332
Einleitung	332
Kutane T-Zell-Lymphome	335
Mycosis fungoides	335
Sonderformen der MF	345
Sézary-Syndrom	346
Primär kutane CD30 ⁺ lymphoproliferative Erkrankungen	347
Subkutanes pannikulitisartiges T-Zell-Lymphom (SPTL)	348
Primär kutanes akrales CD8 ⁺ T-Zell-Lymphom (provisorisch)	349
Primär kutanes CD8 ⁺ aggressives epidermotropes zytotoxisches T-Zell-Lymphom (provisorisch)	349
Extranodales NK/T-Zell-Lymphom, nasaler Typ	349
Kutane B-Zell-Lymphome	350
Primär kutanes Marginalzonen-B-Zell-Lymphom (PCMZL)	350
Primär kutanes Keimzentrumlymphom (PCFCL)	350
Primär kutanes diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom vom Bein-Typ (PCLBCL) („leg-type“)	351
Primär kutane diffuse großzellige Lymphome, andere	351
Spezialprechstunden für Patienten mit kutanen Lymphomen	352
Seltene Lymphome	
<i>L. Adolph, M. Hentrich, M. Rudelius, O. Weigert</i>	355
Intravaskuläre großzellige B-Zell-Lymphome (intravascular large B cell lymphoma, IVLBCL)	356
Ein Beispiel für ein extrem aggressives B-Zell-Lymphom	356
Pathogenese	356
Subtypen	357
Diagnostik	357
Histologie	358
Therapie	358
Prognose	360
Das folliculäre Lymphom vom duodenalen Typ (duodenal-type follicular lymphoma, DTFL)	360
Ein Beispiel für ein extrem indolentes B-Zell-Lymphom	360
Pathogenese	361
Diagnostik und Histologie	361
Therapie und Prognose	361
Morbus Castleman	362
Ein Beispiel für eine extrem heterogene lymphoproliferative Erkrankung	362
Pathogenese	363
Symptomatik und Diagnose	363
Therapie	365
Besondere Hinweise	367

Immuntherapie maligner Lymphome

<i>V. Bücklein, V. Blumenberg, S. Heidegger, A. Krackhardt, K. Rejeski, C. Schmidt, M. Subklewe</i> ...	370
Immuncheckpoint-Inhibitoren	370
Bispezifische T-Zell-rekrutierende Antikörper	371
Klinische Daten und Zulassung von bispezifischen T-Zell-rekrutierenden Antikörpern	373
CAR-T-Zellen	374
Produktion von CAR-T-Zellen	375
Klinische Daten und Zulassung von CAR-T-Zellen	376
Unerwünschte Wirkungen von CAR-T-Zellen und bispezifischen T-Zell-rekrutierenden Antikörpern	377
Neue Zulassungen und Zielantigene der CAR-T-Zell-Therapie	381
Fazit	382

Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation

<i>A. Fraccaroli, A. Hausmann, M. Verbeek, C. Schmid, J. Tischer</i>	386
Spenderwahl	387
Stammzellquelle	388
Nebenwirkungen	389
Indikationsstellung nach Lymphomentitäten	390
Follikuläre Lymphome	390
Mantelzelllymphome	392
Aggressive B-Zell-Lymphome	393
Reife T-Zell-Lymphome	394
Morbus Hodgkin	396
Chronische lymphatische Leukämie	398
Zusammenfassung	400
Transplantationszentren und Ansprechpartner für die allogene Blutstammzelltransplantation	402

Nachsorge, Lebensqualität und Rehabilitation bei malignen Lymphomen

<i>I. Bumedner, H. Dietzfelbinger, P. Heußner, F. Mumm, F. S. Oduncu</i>	408
Medizinische Nachsorge	408
Anamnese	410
Körperliche Untersuchung	410
Laborparameter und technische Untersuchungen	411
Langzeitprobleme	411
Lebensqualität	414
Psychosoziale Unterstützung	415
Rehabilitation	419
Rehabilitative Therapie	419
Zusätzliche weiterführende Informationen & Kontaktadressen	421

Abkürzungsverzeichnis	426
------------------------------------	-----

Sachregister	436
---------------------------	-----

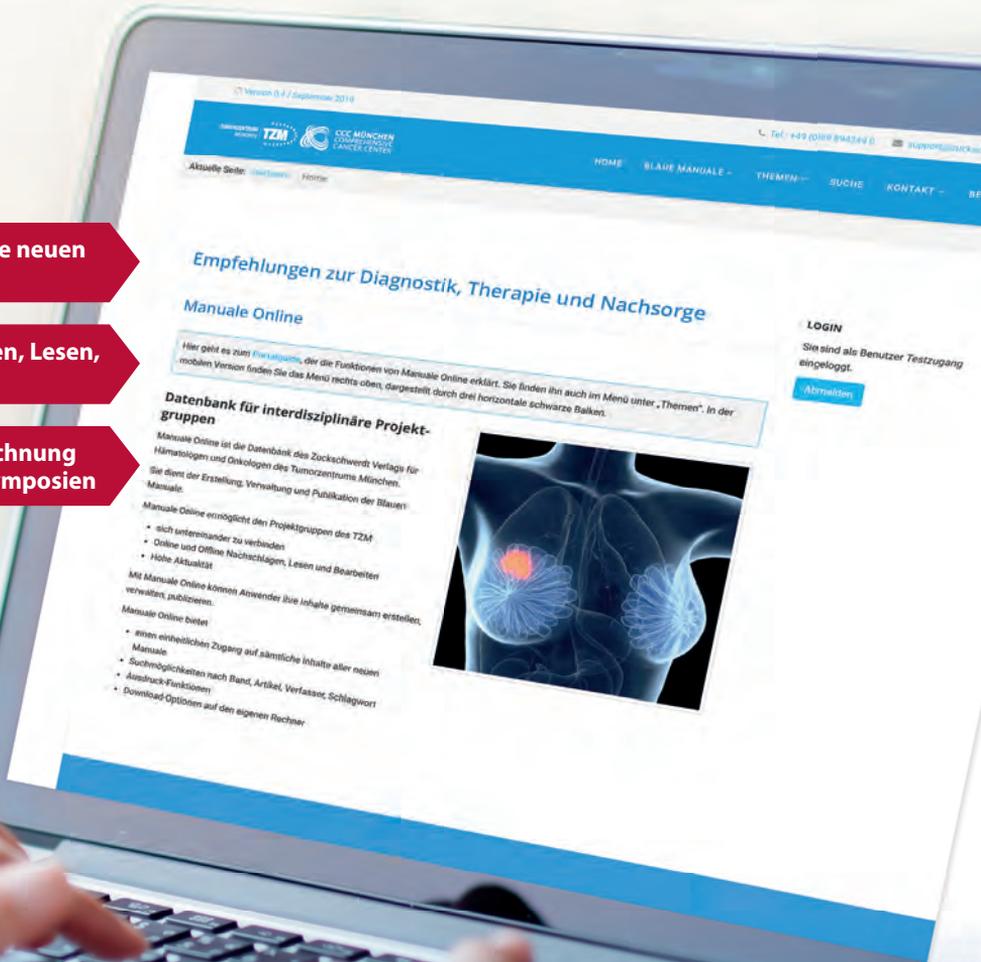
Autoren und Mitglieder der Projektgruppe	442
---	-----

Krebsberatungsstellen – Adressen im Großraum München	449
---	-----

Zugriff auf alle neuen
Manuale

Einfach Suchen, Lesen,
Bearbeiten

Video-Aufzeichnung
der letzten Symposien



▶ Zugang über die TZM-Website:
[www.tumorzentrum-muenchen.de/
aerzte/manuale](http://www.tumorzentrum-muenchen.de/aerzte/manuale)
direkt: www.blaue-manuale.de

Epidemiologie maligner Lymphome

A. Schlesinger-Raab, K. Halfter, G. Schubert-Fritschle, J. Engel

Schlagwörter

Epidemiologie • Tumorregister München (TRM) • Inzidenz • Mortalität
 • Altersverteilung • Erkrankungsrisiko • Überlebensraten

Die im Folgenden dargestellten Analysen zur Epidemiologie maligner Lymphome orientieren sich an der im Jahr 2001 erstmals veröffentlichten, international akzeptierten WHO-Klassifikation für blutbildende und lymphatische Gewebe. Neben der Unterteilung in Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome (HL und NHL) unterscheidet diese Klassifikation die Non-Hodgkin-Lymphome nach der B- und T-Zell-Linie (Swerdlow et al. 2017). Eine Neuauflage steht bevor (Cree 2022; Alaggio et al. 2022). Entsprechend ist dieses Kapitel unterteilt in Ergebnisse zum Hodgkin- und zum Non-Hodgkin-Lymphom (HL und NHL). Neben nationalen und internationalen Daten werden klinisch-epidemiologische Daten aus dem Tumorregister München (TRM) präsentiert.

nationale und internationale Daten

Das Einzugsgebiet des TRM wurde seit seiner Gründung im Jahre 1978 mehrfach vergrößert und umfasst seit 2007 den gesamten Regierungsbezirk Oberbayern und die Stadt sowie den Landkreis Landshut mit 5,16 Mio. EinwohnerInnen im Jahr 2021 (www.tumorregister-muenchen.de/area.php). Seit 1998 ist eine weitgehend vollzählige bevölkerungsbezogene Erfassung der PatientInnen im jeweiligen Einzugsgebiet erreicht und anerkannt (Bray et al. 2017).

Tumorregister München (TRM)

Hodgkin-Lymphom

Ätiologie

Die Verteilung der altersspezifischen Neuerkrankungsraten sowie Unterschiede hinsichtlich histologischer Subtypen und demografischer Faktoren lassen verschiedene Ätiologien des HL vermuten (three disease hypothesis) (Armstrong et al. 1998). In Entwicklungsländern wird ein gehäuftes Auftreten im Kindesalter (0–14 Jahre), das besonders vom mischzelligen Subtyp bestimmt und vorwiegend mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) assoziiert ist, beschrieben. In industrialisierten Ländern hingegen findet sich eine bimodale Verteilung mit einem ersten Erkrankungsgipfel im jungen Erwachsenenalter (15–34 Jahre). Hier ist meist eine EBV-negative Ausprägung vom nodulär-sklerosierenden Subtyp zu finden. Ein weiterer Erkrankungsgipfel tritt im höheren Erwachsenenalter (> 50 Jahre) auf, ist histologisch insbesondere vom mischzelligen Subtyp bestimmt und meist EBV-positiv (Armstrong et al. 1998; Young et al. 2003). In westlichen Ländern konnte das EBV in 26–50% der Fälle im Tumor nachgewiesen werden (Armstrong et al. 1998). Nach einer erfolgten Mononukleose sei das Risiko, an einem Hodgkin-Lymphom zu erkranken, dreifach erhöht. Warum dann aber die Tumoren bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen meist nicht EBV-positiv sind, bleibt unklar. Auch bei angebo-

three disease hypothesis

renen und erworbenen Immundefekterkrankungen (z. B. HIV) sowie nach allogener Knochenmarktransplantation besteht ein erhöhtes Erkrankungsrisiko (Swerdlow 2003). In kleineren Studien wurden berufliche Exposition gegenüber Holz und Staub sowie der Kontakt mit Chemikalien (sowohl Herbizide/Pestizide als auch andere Lösungsmittel) als weitere Risikofaktoren für das Auftreten eines Morbus Hodgkin genannt (McCunney 1999; Thun et al. 2017). Dass Verwandte ersten Grades eines Erkrankten ein 1,3- bis achtfach höheres Risiko haben, ebenfalls an Hodgkin-Lymphom zu erkranken, eineiige Zwillinge sogar ein bis zu 100-fach höheres Risiko, weist auch auf eine genetische Prädisposition hin (z. B. HLA class I/II) (Cerhan et al. 2015).

Epidemiologische Kenngrößen: internationale und nationale Daten

Inzidenz

Die Inzidenz des HL liegt bei Männern etwa 25–35% höher als bei Frauen. Nach SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) – der bevölkerungsbezogenen Krebsregistrierung des *National Cancer Institute* auf der Basis von 28% der Bevölkerung der USA – beträgt die durchschnittliche altersstandardisierte Inzidenz (Weltstandard, WS) für die Jahre 2015–2019 für die männliche Bevölkerung 2,6 pro 100 000 und für die weibliche 2,1 pro 100 000 (Surveillance Research Program 2021). In Deutschland steht nach Schätzungen des Zentrums für Krebsregisterdaten am *Robert Koch-Institut* (RKI) das HL bei den Männern an 22. Stelle und bei den Frauen an 25. Stelle in der Rangfolge jährlicher Krebsneuerkrankungen. Im Jahr 2018 sind demnach 1440 Männer und 1100 Frauen an einem HL erkrankt, das sind 0,54% aller männlichen bzw. 0,47% aller weiblichen Krebsneuerkrankungen (Erdmann et al. 2021).

In Tabelle 1 sind die wichtigsten epidemiologischen Kenngrößen der Erkrankung zusammengestellt. Die Daten wurden aus verschiedenen Quellen zusammengetragen (Surveillance Research Program 2021; Erdmann et al. 2021; Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut 2021).

Mortalität

Die altersstandardisierte Mortalität (WS) liegt in den USA für die Bevölkerung der Jahre 2016–2020 bei 0,4 pro 100 000 für Männer und bei 0,3 pro 100 000 für Frauen (Surveillance Research Program 2021). In Deutschland wird für Männer 0,2, für Frauen 0,1 pro 100 000 (WS) angegeben. In der Rangfolge der Krebsmortalität steht das HL damit an 25. bzw. 33. Stelle (Erdmann et al 2021). Im Jahr 2018 verstarben 197 Männer und 124 Frauen an einem HL. Der Anteil an der tumorbedingten Mortalität beträgt 0,15% für Männer und 0,12% für Frauen.

Entwicklung von Inzidenz und Mortalität im zeitlichen Verlauf

Die geschätzten altersstandardisierten Erkrankungsraten für Deutschland sind seit 1999 fast konstant geblieben, während die absoluten Zahlen leicht anstiegen. Die Mortalität verringerte sich über 20 Jahre leicht (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut 2021). Die SEER-Daten zeigen für die USA einen lang anhaltenden Inzidenzabfall bei Männern zwischen 1975 und 2001 von jährlich –0,8% (annual percentage change, APC), einen nicht signifikanten Anstieg zwischen 2001 und 2007 und einen weiteren Abfall von 2007 bis 2019 von jährlich –1,8%. Bei Frauen findet sich zwischen 1975 und 2007 ein Inzidenzanstieg von

Tabelle 1 Epidemiologische Basiszahlen zum Hodgkin-Lymphom (ICD 10: C81)

	Kollektiv	Männer	Frauen
Neuerkrankungen			
jährliche Neuerkrankungen in Deutschland (ICD10: C81) ^a	2018	1440	1100
Anteil an allen Krebsneuerkrankungen ^a	2018	0,54%	0,47%
rohe Inzidenz Deutschland (ICD10: C81/je 100 000) ^a	2018	3,5	2,6
Inzidenz Europastandard (ASR; BRD, ICD10: C81/je 100 000) ^a	2018	3,2	2,5
Inzidenz Weltstandard (ASR; BRD, ICD10: C81/je 100 000) ^a	2018	2,9	2,4
rohe Inzidenz (ASR; TRM, ICD 10: C81/je 100 000) ^b	2007–2020	2,7	1,8
Inzidenz Europastandard (ASR; TRM ICD 10: C81/je 100 000) ^b	2007–2020	2,4	1,7
Inzidenz Weltstandard (ASR; TRM, ICD 10: C81/je 100 000) ^b	2007–2020	2,2	1,6
Inzidenz Weltstandard (SEER, ICD10: C81/je 100 000) ^c	2015–2019	2,6	2,1
Alter (C81 inkl. DCO)			
medianes Erkrankungsalter ^b	1998–2020	42,0	37,7
mittleres Erkrankungsalter ^b	1998–2020	45,5	43,5
Erkrankungsalter (10% jünger als bzw. 10% älter als) ^b	1998–2020	20,2 bzw. 74,4 Jahre	19,3 bzw. 77,5 Jahre
mittleres Sterbealter (tumorbedingt verstorben) ^b	1998–2020	68,2	69,8 Jahre
Überleben			
5-/10-Jahres-Überlebensrate (relatives Überleben, SEER) ^c	2000–2018	85,2%/80,6%	87,7%/84,3%
5-/10-/15-Jahres-Überlebensrate (relatives Überleben C81, TRM) ^d	1998–2020	90,6%/87,0%/82,3%	90,5%/86,6%/83,4%
5-/10-/15-Jahres-Überlebensrate (Gesamtüberleben C81, TRM) ^d	1998–2020	87,4%/80,8%/73,7%	88,6%/83,0%/78,0%
Sterbefälle			
jährliche Sterbefälle in Deutschland (ICD10: C81) ^a	2018	197	124
Anteil an krebisbedingten Sterbefällen in Deutschland (ICD10: C81) ^a	2018	0,15%	0,12%
rohe Mortalität Deutschland (ICD10: C81/je 100 000) ^a	2018	0,5	0,3

Tabelle 1 Epidemiologische Basiszahlen zum Hodgkin-Lymphom (ICD 10: C81)

	Kollektiv	Männer	Frauen
Mortalität Europastandard (ASR; BRD, ICD10: C81/je 100 000) ^a	2018	0,3	0,1
Mortalität Weltstandard (ASR; BRD, ICD10: C81/je 100 000) ^a	2018	0,2	0,1
rohe Mortalität (TRM, ICD10: C81/je 100 000) ^b	2007–2020	0,7	0,6
Mortalität Europastandard (ASR; TRM, ICD10: C81/je 100 000) ^b	2007–2020	0,5	0,4
Mortalität Weltstandard (ASR; TRM, ICD10: C81/je 100 000) ^b	2007–2020	0,4	0,3
Mortalität Weltstandard (SEER, ICD 10: C81/je 100 000) ^c	2016–2020	0,7	0,3

a Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0016.0001). Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. www.krebsdaten.de/abfrage, Letzte Aktualisierung: 21.12.2021, Abrufdatum: 12.09.2022.

b Tumorregister München (TRM), epidemiologische Auswertung 2007–2020. DCO inklusive: die DCO-Rate beträgt 2,2% bei Männern und 3,6% bei Frauen.

c SEER*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics [Internet]. Surveillance Research Program, National Cancer Institute. [Cited 2021 September 27]. Available from seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/ Abrufdatum: 12.09.2022.

d Tumorregister München (TRM), epidemiologische Auswertung 1998–2020.

Im Gesamtüberleben (overall survival) werden alle Sterbefälle berücksichtigt, das relative Überleben ist ein Schätzer für das tumorspezifische Überleben. Das relative Überleben berechnet sich aus dem Quotienten von beobachtetem (= Gesamtüberleben) und erwartetem Überleben als Schätzung für das tumorspezifische Überleben. Das erwartete Überleben beschreibt das Überleben in einer bzgl. Alter und Geschlecht identisch zusammengesetzten Kohorte der Normalbevölkerung.

ASR steht für „age standardised rate“

DCO steht für „death certificate only“

jährlich 0,3%, gefolgt von einem Abfall von 2007 bis 2019 um jährlich –1,4% (Surveillance Research Program 2021) (siehe auch Abbildung 1).

Die altersstandardisierte Mortalität nahm in den letzten 40 Jahren in Deutschland ab, zuerst sehr deutlich, dann langsamer: bei Männern von 2,0/100 000 (Europa-standard ES) im Jahr 1980 auf 0,4/100 000 (ES) im Jahr 2005 und 0,3/100 000 (ES) im Jahr 2018; bei Frauen von 1,2/100 000 (ES) 1980 auf 0,3/100 000 (ES) 2005 und 0,1/100 000 (ES) 2018 (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut 2021; Batzler et al. 2008). Ein ähnlicher Verlauf zeigt sich in den USA (Surveillance Research Program 2021). Diese Entwicklung dürfte auf substantielle Verbesserungen in der Behandlung zurückzuführen sein.

Klinisch-epidemiologische Daten aus dem Tumorregister München (TRM)

Zur Beschreibung des klinisch-epidemiologischen Krankheitsbildes des HL wurden alle Patienten mit der Diagnose C81 (ICD 10) berücksichtigt, die von 1998 bis 2020 im TRM erfasst wurden, im Einzugsbereich wohnten und mindestens 15 Jahre alt waren (n = 2107). Lediglich bei den Altersverteilungen und altersspezifischen Inzidenzen wurden alle Altersgruppen berücksichtigt, wobei die Vollständigkeit

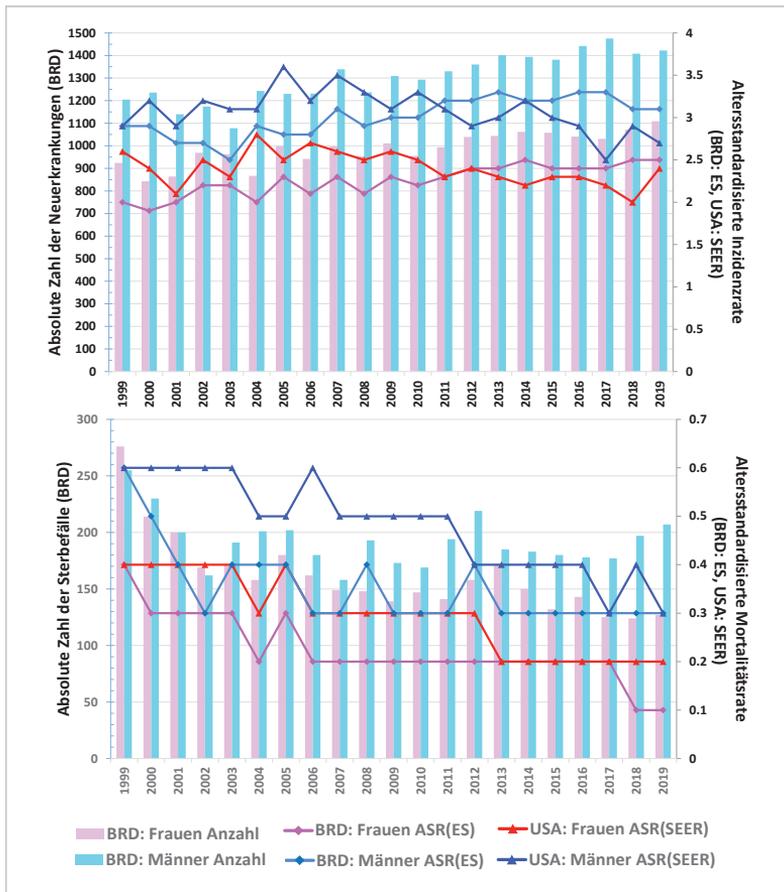


Abbildung 1 Hodgkin-Lymphom – Inzidenz und Mortalität – Trends in Deutschland und den USA 1999–2019

der Meldung von Kindern unter 15 Jahren nicht erwartet wurde, da diese prinzipiell vorrangig im Deutschen Kinderkrebsregister in Mainz gemeldet werden. Für Überlebenszeitanalysen wurden Ersttumoren der Jahre 1998–2020 ohne weitere synchrone Tumoren herangezogen (n = 1881).

Das Verhältnis Männer zu Frauen beträgt 1,37:1. Männer weisen ein medianes Erkrankungsalter von 42,2 Jahren auf, Frauen sind im Median 37,6 Jahre alt. In Abbildung 2 ist die prozentuale Altersverteilung in 5-Jahres-Altersklassen (rechte Achse) für den Diagnosezeitraum 2007–2020 dargestellt. Anhand der Linien (linke Achse) lässt sich das Erkrankungsrisiko (pro 100 000) in der jeweiligen Altersklasse (altersspezifische Inzidenz) für Männer und Frauen ablesen.

In Tabelle 2 sind klinische Kenngrößen in Abhängigkeit von der Histologie dargestellt. Fast die Hälfte der Patienten weist eine nodulär-sklerosierende Histologie auf, fast 20% der Histologien sind als mischzellig klassifiziert. Die kleinste Sub-

Männer-Frauen-Verhältnis beträgt 1,37:1

Abhängigkeit von der Histologie

Tabelle 2 Verteilung klinischer Kenngrößen in Abhängigkeit von der Histologie (Hodgkin-Lymphom – ohne Kinder/Jugendliche < 15 Jahre, 1998–2020)

Histologie	Anteil Patienten (n = 2107)	Alter (Median)	weiblich	Ann-Arbor-Stadium				B-Symptomatik vorhanden ^c	Relatives Überleben ^d 5 Jahre/ 10 Jahre
				I	II	III	IV ^b		
	%	Jahre	%	%	%	%	%	%	
Klassisches Hodgkin-Lymphom									
lymphozytenreich	4,3	52,0	38,9	34,7	43,1	13,9	8,3	20,0	88,2/87,0
mischzellig	19,6	48,6	37,5	16,0	43,3	27,4	13,4	25,7	84,1/77,7
nodulär-sklerosierend	48,2	34,3	48,3	7,5	59,5	17,6	15,3	19,0	94,0/90,4
lymphozytenarm	1,4	53,5	24,1	10,0	30,0	15,0	45,0	31,0	69,5/-
lymphozyten-präd. Hodgkin-Lymphom	6,5	43,6	31,4	33,3	34,3	22,2	10,1	27,7	95,9/97,6
Morbus Hodgkin NOS ^a	19,3	51,6	37,9	11,6	39,2	26,4	22,9	36,5	86,6/82,7
multiple Angaben	0,8	37,3	29,4	23,1	38,5	23,1	15,4	23,5	88,7/85,6

^a not otherwise specified

^b Ann Arbor I-IV ergibt 100% (alle Patienten mit Angaben zum Stadium)

^c Angaben zur A/B-Symptomatik sind in 71,2% vorhanden

^d berücksichtigt sind Patienten mit Morbus-Hodgkin als singuläres Erstmalignom aus den Diagnosejahren 1998–2020 (n = 1881)

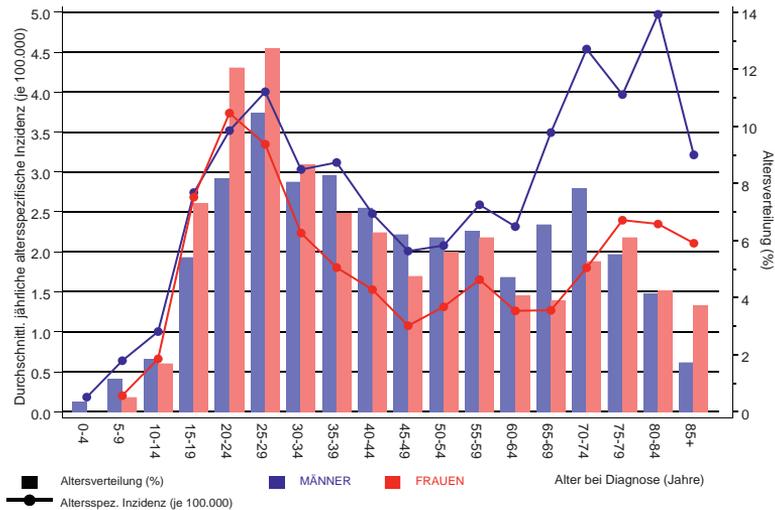


Abbildung 2 Hodgkin-Lymphom – altersspezifische Inzidenz und Altersverteilung (2007–2020, 869 Männer, 589 Frauen, mit DCO-Meldungen [DCO = death certificate only])

gruppe des klassischen HL stellen die lymphozytenarmen HL mit 1,4% dar, für die das relative Überleben auch die schlechteste Prognose ausweist. Das lymphozyten-prädominante HL ist mit 6,5% vertreten. Die Verteilung demografischer Faktoren in den einzelnen Entitäten variiert: Der nodulär-sklerosierende Subtyp weist den höchsten Anteil an Frauen auf und stellt mit einem Altersmedian von 34,3 Jahren die jüngste Gruppe. Auch die Verteilung der Risikofaktoren variiert: 45% der Patienten mit lymphozytenarmem Subtyp haben ein Stadium IV, nur 8,3% derer mit lymphozytenreichem Subtyp. Eine B-Symptomatik wird bei diesem Subtyp nur in 23,6% der Fälle dokumentiert, während die Hälfte der Patienten mit nicht näher spezifiziertem HL (NOS) und über 40% der mit mischzelligem oder nodulär-sklerosierendem HL unter B-Symptomatik leiden.

Die Überlebenskurven (dargestellt ist das relative Überleben als Schätzer für das tumorspezifische Überleben) zeigen günstigere Verläufe für jüngere Patienten bis 39 Jahre und besonders schlechte für solche ab 70 Jahren (Abbildung 3), etwas günstigere Verläufe für die Ann-Arbor-Stadien I und II (Abbildung 4) sowie für die nodulär-sklerosierende und die lymphozyten-prädominante Histologie (Abbildung 5).

Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten von 90,6% für Männer und 90,5% für Frauen sind mit den Angaben von SEER (Männer 85,2%/Frauen 87,7%) vergleichbar (Surveillance Research Program 2021). Das RKI gibt inzwischen für Männer eine relative 5-Jahres-Überlebensrate von 81%, für Frauen von 91% an (Erdmann et al. 2021). Mit zunehmendem Alter bei Diagnosestellung sinken die Überlebensraten (Abbildung 3). Die Abhängigkeit des Überlebens vom Ann-Arbor-Stadium ist in Abbildung 4 dargestellt.

[Überlebenskurven](#)

[relative 5-Jahres-Überlebensrate](#)

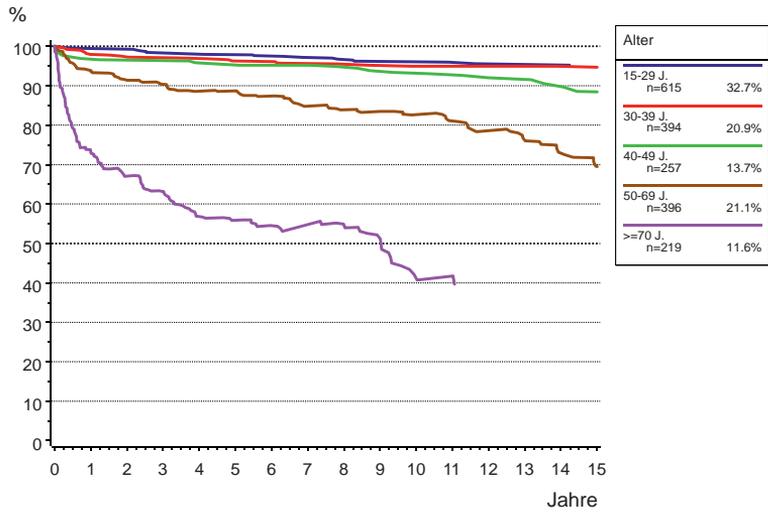


Abbildung 3 Hodgkin-Lymphom – relatives Überleben stratifiziert nach Alter (1998–2020, Tumorregister München; n = 1881)

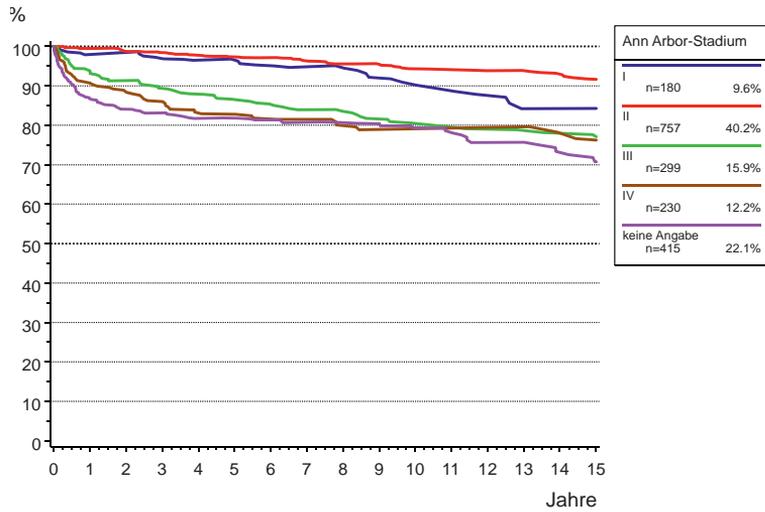


Abbildung 4 Hodgkin-Lymphom – relatives Überleben stratifiziert nach Ann-Arbor-Stadium (1998–2020, Tumorregister München; n = 1881)

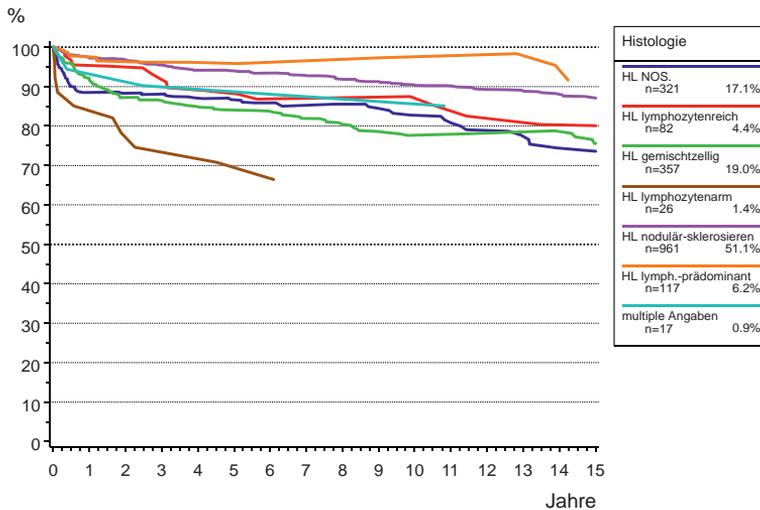


Abbildung 5 Hodgkin-Lymphom – relatives Überleben stratifiziert nach Histologie (1998–2020, Tumorregister München; n = 1881)

Non-Hodgkin-Lymphome

Ätiologie

Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) umfassen eine heterogene Gruppe hämatologischer Malignome mit vielen Subtypen, die über verschiedene Pathomechanismen auftreten. Auch wenn die Exposition gegenüber Lösungsmitteln, Herbiziden, Pestiziden, Flammenschutzmitteln, Textilien, Haarfärbemitteln für Berufstätige mit einem erhöhten Risiko für NHL assoziiert ist, sind genaue biologische Mechanismen unklar (Moubadder et al. 2020). Die Ätiologie scheint vielschichtig und differiert je nach Entität. Benzol z. B. als Grundstoff und Zwischenprodukt in der Kunststoff- und Kunstfaserproduktion gilt gesichert als knochenmarkstoxisch, immunotoxisch und krebserzeugend. So werden viele hämatologische Erkrankungen und Malignome, auch NHL, bei entsprechender Exposition als Berufskrankheiten anerkannt (Ärztlicher Sachverständigenrat für „Berufskrankheiten“ 2009).

Neben angeborenen und erworbenen Funktionsstörungen des Immunsystems bei gleichzeitiger Immunstimulation, die die Entwicklung eines NHL begünstigen (Grulich et al. 2007), werden genetische Varianten, die den Einfluss schädigender

gestörte Funktion des Immunsystems

infektiöse Genese

in die Umwelt eingebrachter Agentien verstärken (Kelly et al. 2014), untersucht. Ein erhöhtes Erkrankungsrisiko wurde gefunden bei Autoimmunerkrankungen (Sjögren-Syndrom, rheumatoide Arthritis, Lupus erythematodes, Zöliakie und anderen) sowie unter Immunsuppression (Miller 2018). Eine infektiöse Genese gilt beim epidemischen Burkitt-Lymphom durch EBV (Molyneux et al. 2012) sowie dem adulten T-Zell-Lymphom durch das humane T-lymphotrope Virus 1 (HTLV-1) (Tan et al. 2021) als gesichert. Ferner gilt ein Zusammenhang von Marginalzonen- und anderen B-Zell-Lymphomen mit einer Infektion durch das Hepatitis-C-Virus (HCV) als wahrscheinlich (Couronné et al. 2018). Kutane Lymphome sind teilweise mit *Borrelia-burgdorferi*-Infektionen (Travaglino et al. 2020) und das MALT-Lymphom ist zu über 90% mit *Helicobacter-pylori*-Infektionen assoziiert (Stolte et al. 2002).

Tabelle 3 Epidemiologische Basiszahlen zu Non-Hodgkin-Lymphomen (ICD10: C82–C88)

	Kollektiv	Männer	Frauen
Neuerkrankungen			
jährliche Neuerkrankungen in Deutschland (ICD10: C82–C88) ^a	2018	10 190	8280
Anteil an allen Krebsneuerkrankungen (ICD10: C82–C88) ^a	2018	3,8%	3,6%
rohe Inzidenz Deutschland (ICD10: C82–C88/je 100 000) ^a	2018	24,9	19,7
Inzidenz Europastandard (ASR; BRD, ICD10: C82–C88/je 100 000) ^a	2018	16,6	11,4
Inzidenz Weltstandard (ASR; BRD, ICD10: C82–C88/je 100 000) ^a	2018	11,5	8,1
rohe Inzidenz (ASR; TRM, ICD10: C82–C86/je 100 000) ^b	2007–2020	15,0	11,7
Inzidenz Europastandard (ASR; TRM, ICD10: C82–C86/je 100 000) ^b	2007–2020	11,1	7,4
Inzidenz Weltstandard (ASR; TRM, ICD10: C82–C86/je 100 000) ^b	2007–2020	7,8	5,2
Inzidenz Weltstandard (ASR, SEER ICD10: C82–C88/je 100 000) ^c	2015–2019	16,9	11,7
Alter			
medianes Erkrankungsalter ^b	1998–2020	68,7 Jahre	71,3 Jahre
mittleres Erkrankungsalter ^b	1998–2020	65,7 Jahre	68,7 Jahre
Erkrankungsalter (10% jünger als bzw. 10% älter als) ^b	1998–2020	44,1 bzw. 83,1 Jahre	48,1 bzw. 85,8 Jahre
mittleres Sterbealter (tumorbedingt verstorben) ^b	1998–2020	74,9 Jahre	78,1 Jahre

Tabelle 3 Epidemiologische Basiszahlen zu Non-Hodgkin-Lymphomen (ICD10: C82–C88)

	Kollektiv	Männer	Frauen
Überleben			
5-/10-Jahres-Überlebensrate (relatives Überleben, SEER) ^c	2000–2018	69,1 %/ 61,7 %	72,3 %/ 65,2 %
5-/10-Jahres-Überlebensrate (relatives Überleben, C82–C86, C91, TRM) ^d	1998–2020	67,1 %/ 57,9 %/ 51,1 %	69,4 %/ 60,4 %/ 53,1 %
5-/10-Jahres-Überlebensrate (Gesamtüberleben, C82–C86, C91, TRM) ^d	1998–2020	59,3 %/ 45,5 %/ 35,8 %	62,3 %/ 48,8 %/ 38,5 %
Sterbefälle			
jährliche Sterbefälle in Deutschland (ICD10: C82–C88) ^a	2018	3560	2949
Anteil an krebsbedingten Sterbefällen in Deutschland (ICD10: C82–C88) ^a	2018	2,9 %	2,9 %
rohe Mortalität Deutschland (ICD10: C82–C88/je 100 000) ^a	2018	9,0	7,1
Mortalität Europastandard (ASR; BRD, ICD10: C82–C88/je 100 000) ^a	2018	5,5	3,1
Mortalität Weltstandard (ASR; BRD, ICD10: C82–C88/je 100 000) ^a	2018	3,5	1,9
rohe Mortalität (TRM; ICD10: C82–C86/je 100 000) ^b	2007–2020	7,2	5,7
Mortalität Europastandard (ASR; TRM, ICD10: C82–C86/je 100 000) ^b	2007–2020	4,8	2,8
Mortalität Weltstandard (ASR; TRM, ICD10: C82–C86/je 100 000) ^b	2007–2020	3,1	1,8
Mortalität Weltstandard, SEER (ICD10: C82–C88/je 100 000) ^c	2016–2020	8,7	4,9

a Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0016.0001). Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. www.krebsdaten.de/abfrage. Letzte Aktualisierung: 21.12.2021, Abrufdatum: 12.09.2022.

b Tumorregister München (TRM), epidemiologische Auswertung 2007–2020. DCO inklusive: Die DCO-Rate beträgt 6,3 % bei Männern und 7,0 % bei Frauen.

c SEER*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics [Internet]. Surveillance Research Program, National Cancer Institute. [Cited 2021 September 27]. Available from seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/ Abrufdatum: 12.09.2022.

d Tumorregister München (TRM), epidemiologische Auswertung 1998–2020.

Im Gesamtüberleben (overall survival) werden alle Sterbefälle berücksichtigt, das relative Überleben ist ein Schätzer für das tumorspezifische Überleben. Das relative Überleben berechnet sich aus dem Quotienten von beobachtetem (= Gesamtüberleben) und erwartetem Überleben als Schätzung für das tumorspezifische Überleben. Das erwartete Überleben beschreibt das Überleben in einer bzgl. Alter und Geschlecht identisch zusammengesetzten Kohorte der Normalbevölkerung.

ASR steht für „age standardised rate“

DCO steht für „death certificate only“

Epidemiologische Kenngrößen: internationale und nationale Daten

Die 2001 veröffentlichte WHO-Klassifikation für blutbildende und lymphatische Gewebe ersetzt viele unterschiedlichen Klassifikationen (Kiel-, REAL-Klassifikation, Working Formulation), ist im Jahr 2008 in 4. Auflage erschienen, wurde 2017 revidiert veröffentlicht (Swerdlow et al. 2017) und steht als 5. Auflage vor der Veröffentlichung (Cree 2022). Für die Übertragung der früheren Klassifikationen in die WHO-Klassifikation existierten keine Standards, über zwei Dekaden wurden Vorschläge erarbeitet und neue Aspekte wie zytogenetische Veränderungen berücksichtigt (Swerdlow et al. 2017; Alaggio et al. 2022; Morton et al. 2007). Dass in epidemiologischen Krebsregistern der ICD 10-Code verwendet wird, der nicht völlig mit der WHO-Klassifikation deckungsgleich ist, führt z. B. dazu, dass die chronische B-Zell-Leukämie unter C91.1 bei den Leukämien berücksichtigt wird und nicht als NHL C82-C88. Das kann internationale Vergleiche von Inzidenzraten erschweren.

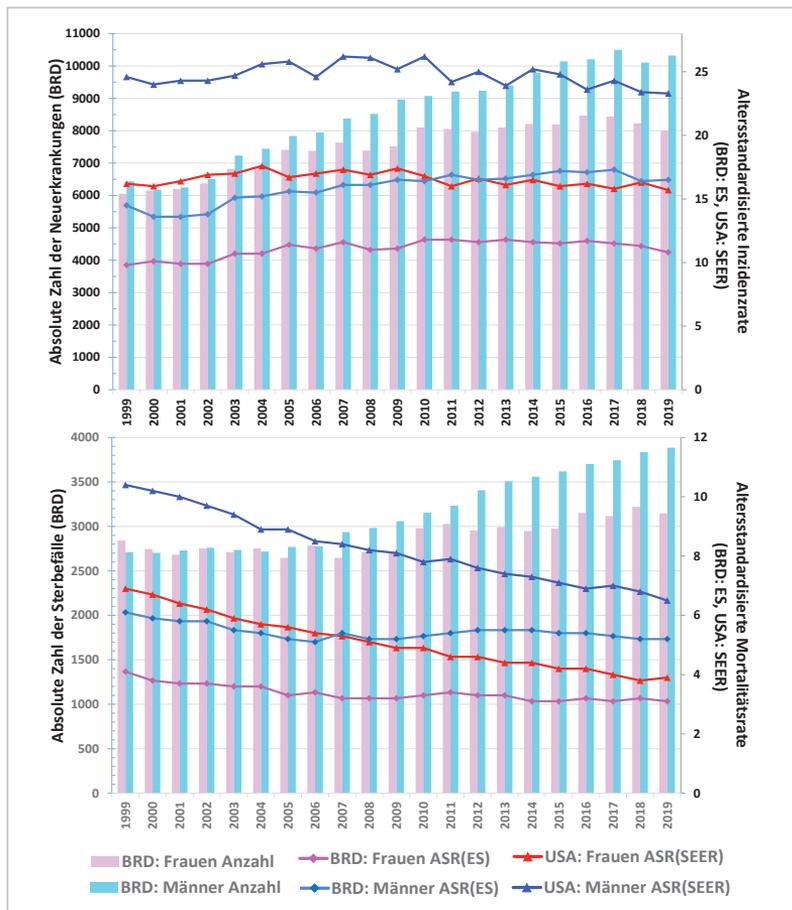


Abbildung 6 Non-Hodgkin-Lymphom – Inzidenz und Mortalität – Trends in Deutschland und den USA 1999–2019

Im Jahr 2018 wurde nach Schätzungen in Deutschland bei 10 190 Männern und 8280 Frauen ein NHL diagnostiziert. Dies entspricht 3,8% aller männlichen und 3,6% aller weiblichen Krebsneuerkrankungen. Die altersstandardisierten Inzidenzen betragen bei den Männern 11,5 pro 100 000 und bei den Frauen 8,1 pro 100 000 (WS). Damit liegt in Deutschland das NHL bei den Männern auf Rang 6, bei den Frauen auf Rang 7 der häufigsten Krebsneuerkrankungen (Erdmann et al. 2021). Für die USA zeigen die SEER-Daten der Jahre 2015–2019 mit 18,4 bzw. 12,7 pro 100 000 (WS, Männer bzw. Frauen) deutlich höhere altersstandardisierte Inzidenzen (Surveillance Research Program 2021).

Inzidenzen

Die altersstandardisierte Mortalität liegt in Deutschland bei 3,5 bzw. 1,9 pro 100 000 Einwohner. Das NHL steht damit in Deutschland in der Rangfolge der Krebsmortalität an elfter bzw. achter Stelle. Der Anteil tumorbedingter Mortalität beträgt bei Männern und Frauen jeweils 2,9%. Dies entspricht 3560 männlichen und 2949 weiblichen Todesfällen aufgrund eines NHL. Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Kenngrößen und den Vergleich mit den USA, die aus den oben schon genannten Quellen zusammengestellt wurde (Surveillance Research Program 2021; Erdmann et al. 2021; Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut 2021).

Mortalität

Entwicklung von Inzidenz und Mortalität im zeitlichen Verlauf

Abbildung 6 zeigt die Trends der Fallzahlen und Inzidenz- und Mortalitätsraten für die BRD und USA im Vergleich.

Die absoluten Fallzahlen der Männer stiegen in Deutschland von 2001 bis 2017 um 68% an, die der Frauen um 40%. Die ASR(ES) allerdings fluktuierte bei Männern mit einem leichten Anstieg zwischen 13,6 und 17,3/100 000, bei Frauen zwischen 9,8 und 11,8/100 000 (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut 2021). In den USA hat sich die altersstandardisierte Inzidenzrate des NHL bei Männern von 1975 bis 1995 verdoppelt, bei Frauen von 1975 bis 2004 (Surveillance Research Program 2021). Die Verdopplung der ASR(ES) ist in Deutschland zwischen 1980 und etwa 2000 nachzuweisen: für Männer von knapp 7 auf 15/100 000 und für Frauen zwischen 4 und 11/100 000 (Batzler et al. 2008). Die Mortalität verringert sich seit 1995 kontinuierlich von etwa 6 auf 5/100 000 bei Männern und von 4 auf 3/100 000 bei Frauen (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut 2021).

Trends

Klinisch-epidemiologische Daten aus dem Tumorregister München (TRM)

Die WHO-Klassifikation unterscheidet im Wesentlichen die in Tabelle 4 aufgeführten histologischen Subtypen. Die Analysen zum klinisch-epidemiologischen Krankheitsbild des NHL basieren auf 16 630 in den Jahren 1998 bis 2020 im TRM erfassten und nach WHO (re-)klassifizierten NHL-Patienten (C82–C86, C91.1, ungeachtet, ob Primär- oder Zweittumor). Bei den Überlebenszeitanalysen wurden Primärtumoren der Jahre 1998–2020 mit gutem Follow-up berücksichtigt (n = 12 896).