

AUS DER ABTEILUNG FÜR HÄMATOLOGIE
UND
INTERNISTISCHE ONKOLOGIE DER KLINIK UND POLIKLINIK
INNERE MEDIZIN I
LEITER: PROF. DR. MED. REINHARD ANDREESEN
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

EINE UNTERSUCHUNG
ZUR BEDEUTUNG UND UMSETZUNG DES MONOKLONALEN ANTIKÖRPERS RITUXIMAB IN
DER VERSORGUNG VON PATIENTEN MIT MALIGNEN LYMPHOMEN IM EINZUGSGEBIET
DES TUMORZENTRUMS REGENSBURG (REGIERUNGSBEZIRK OBERPFALZ/BAYERN)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät

der Universität Regensburg

vorgelegt von
Rüdiger Wolfgang Krause

2012

AUS DER ABTEILUNG FÜR HÄMATOLOGIE
UND
INTERNISTISCHE ONKOLOGIE DER KLINIK UND POLIKLINIK
INNERE MEDIZIN I
LEITER: PROF. DR. MED. REINHARD ANDREESEN
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

EINE UNTERSUCHUNG
ZUR BEDEUTUNG UND UMSETZUNG DES MONOKLONALEN ANTIKÖRPERS RITUXIMAB IN
DER VERSORGUNG VON PATIENTEN MIT MALIGNEN LYMPHOMEN IM EINZUGSGEBIET
DES TUMORZENTRUMS REGENSBURG (REGIERUNGSBEZIRK OBERPFALZ/BAYERN)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät

der Universität Regensburg

vorgelegt von
Rüdiger Wolfgang Krause

2012

Dekan:

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

Tag der mündlichen Prüfung:

Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

Prof. Dr. Stefan Krause

Prof. Dr. Ferdinand Hofstädter

18.3.2013

INHALT

	Seite
1. Einleitung.....	6
1.1. Pathobiologie der Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lmphome.....	8
1.2. Klassifikationssysteme der Non-Hodgkin-Lymphome.....	12
1.3. Epidemiologie der NHL.....	17
1.4. Behandlung der NHL mit monoklonalen Antikörpern.....	21
1.5. Die Behandlung der Non-Hodgkin-Lymphome mit Rituximab.....	23
1.6. Die Behandlung der NHL mit anderen monoklonalen Antikörpern.....	29
1.7. Weitere Therapieansätze bei Non-Hodgkin-Lymphomen.....	31
1.8. Versorgungsforschung.....	32
1.8.1. Versorgungsforschung in der Onkologie.....	35
1.8.2. Versorgungsforschung in der Lymphom-Therapie.....	38
1.9. Zielsetzung der Arbeit und Fragestellung.....	39
2. Material und Methode.....	40
2.1. Versorgungsforschung am Tumorzentrum Regensburg.....	40
2.2. Versorgungsforschung zu den Non-Hodgkin-Lymphomen am Tumorzentrum Regensburg.....	45
2.3. Klassifikationssysteme, Datenmaterial und Auswertungsmethode.....	46
2.3.1. Datenerhebung und Datentransfer.....	46
2.3.2. Beschaffenheit der Rohdaten.....	49
2.3.3. Datenauswertung: Methode der Überlebensanalyse.....	51
3. Ergebnisse.....	54
3.1. Definition und Beschreibung des Grundkollektivs.....	55

3.2. Definition und Beschreibung des Analysekollektivs.....	64
3.3. Datenauswertung der selektierten Daten, Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien.....	66
3.4. Ergebnisse der Überlebensanalysen.....	70
3.4.1. Hochgradig maligne (High-grade) B-Zell-Lymphome.....	70
3.4.2. Niedrig maligne (Low-grade) B-Zell-Lymphome (<i>Mittelklasse</i>).....	71
3.4.3. Follikuläre Lymphome (FCL).....	72
3.4.4. Niedrig maligne Non-Hodgkin-Lymphome (Ig) (<i>Unterklasse</i>).....	73
3.4.5. Mantelzell-Lymphome (MCL).....	74
4. Diskussion.....	75
4.1. Therapeutische Überlegenheit der Substanz Rituximab.....	75
4.2. Mögliche Aussagen zur Behandlung anderer Lymphome mit geringen Fallzahlen.....	75
4.3. Sammlung von Datenanalysen zur Erhöhung der Aussagekraft.....	76
4.4. Ausdehnung der Therapiemöglichkeiten Rituximabs auf andere Krankheitsbilder.....	76
5. Zusammenfassung.....	78
6. Literaturverzeichnis.....	80
7. Anhang.....	115
7.1 Tabellarischer Anhang A bis F.....	115
7.3. Danksagung.....	129

1. Einleitung

Nachdem Emil von Behring für seine bahnbrechenden Arbeiten zur „Serumtherapie“ (Behring und Kitasato 1890) als erster Arzt 1901 den Medizin-Nobelpreis erhalten hatte, war noch nicht absehbar, welche Zukunft diesem therapeutischen Prinzip über die Anwendung von Antikörpern als Passiv-Impfstoffe und Antisera hinaus in der Krebstherapie zum Ende des 20. Jahrhunderts noch bevorstehen würde.

Nach dem jahrzehntelangen Einsatz von Immunseren bzw. Immunglobulinen gegen Infektionen – etwa gegen Poliomyelitis, Masern, Hepatitis A, Pertussis oder Tollwut – und gegen Vergiftungen (durch Botulismus- oder Schlangentoxine beispielsweise) fanden Ende der 70er Jahre erste Therapieversuche mittels passiver Immunisierung von Krebspatienten statt (Rosenberg und Terry 1977). Kurze Zeit später beschrieben Nadler et al. (1980) Behandlungsversuche mit einem als AB 89 bezeichneten murinen Antikörper.

Und wieder waren es Immunologen, die 1984 den Medizin-Nobelpreis erhielten, und zwar für die Entdeckung eines ökonomischeren Prinzips zur Herstellung monoklonaler Antikörper. Georges Köhler und César Milstein hatten ein Verfahren entwickelt, mit dem endlich monoklonale Antikörper in ausreichender Zahl für Forschung und Therapie hergestellt werden konnten: die Hybridoma-Technik (Köhler und Milstein 1975). Es handelt sich dabei um die Fusion von B-Lymphozyten – beispielsweise einer immunisierten Maus – mit Myelomazellen, wodurch eine unbegrenzte Zellteilung ermöglicht, und so die Bildung von Klonen exakt gleichen Zuschnitts induziert werden kann. Anders als bei den Behring'schen Antisera werden diese Antikörper nicht aus Vollblut gewonnen, sondern molekularbiologisch als reine Proteine hergestellt. Dabei wird nur das Ypsilon-förmige Immunglobulin G (IgG) als Arzneistoff genutzt. Andere Antikörpertypen sind in der Medizin nicht in Gebrauch.

Als alle Voraussetzungen für die Anwendung am Menschen erfüllt waren, begann die Etablierung der monoklonalen Antikörper in der Therapie bösartiger und immunvermittelter Erkrankungen (siehe Kapitel 2). Mit den Namens-Endungen Ximab, Zumab und Umab (Neye 2010) drängten sie in die Therapiebereiche.

Trotz vieler Fortschritte setzte sich der vor allem in der Lymphomtherapie angewendete Antikörper Rituximab mit einer gewissen Verzögerung in den Leitlinien durch.

Kombinierte Therapiestrategien haben vor etwa 20 Jahren die alleinige Strahlentherapie als Standardbehandlung für Patienten mit aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) abgelöst. Inzwischen wurden prognostische Modelle entwickelt und für eine individuelle, risikoadaptierte Planung der Therapiestrategien bei aggressiven NHL im Rahmen klinischen Studien verwendet (Armitage, J. O.: Engl. J. Med. 2005, **352**, 1250).

Insbesondere der allerdings auf retrospektiven Analysen basierende "International Prognostic Index" (IPI), der 5 klinische Risikofaktoren (RF) berücksichtigt (ungünstig: Alter ≥ 60 Jahre, schlechter AZ, LDH $>$ oberer Normwert, \geq zwei extranodale Manifestation, Stadium III/IV), hat sich als prädiktiver prognostischer Score bewährt, und die an Hand des IPI

definierten unterschiedlichen Risikogruppen sind mit deutlichen Unterschieden im erkrankungsfreien Überleben bzw. Gesamtüberleben assoziiert. Ein weiterer wichtiger Risikofaktor, der Nachweis großer Tumormassen ("bulky-disease"; Definition nicht einheitlich und von Studiengruppe abhängig: >5 cm oder >7,5 cm oder >10cm), ist in IPI jedoch nicht berücksichtigt.

Neuerdings ist durch die Einführung des Revised International Prognostic Index (R-IPI) durch die Division of Medical Oncology & the Dept of Pathology, BC Cancer Agency, Vancouver, Canada, eine noch stärkere klinische Ausrichtung hinsichtlich der Prognose für das Outcome möglich. Der R-IPI identifiziert drei bestimmte prognostische Gruppierungen mit sehr guter (4-Jahres PFS = progressionsfreies Überleben 94 Prozent, OS = Gesamtüberleben 94 Prozent), guter (4-Jahres PFS 80 Prozent, OS 79 Prozent) und schlechter (4-Jahres PFS 53 Prozent, OS 55 Prozent) Outcome. Der IPI (oder R-IPI) unterscheidet nicht länger Risikogruppen mit weniger als 50 Prozent Überlebenschance. Im Zeitalter der R-CHOP Behandlung ist der R-IPI Index der klinisch gebräuchlichere Prognoseindex, um die Behandlungsplanung und den Verlauf klinischen Studien zu interpretieren (Sehn LH, Berr B., Chhannabhai M., Fitzgerald C. et al., Blood Nov. 2006).

Ob und in wieweit eine neue Therapie unter einer Effizienzbetrachtung als günstig einzustufen ist bei einer im Hinblick auf die Therapiestrategie bereits gefundenen Aussage, ist für den Einsatz einer Substanz wie dem teuren Rituximab in Bezug auf den breiten Therapieeinsatz und die künftige Kostenerstattungsfrage von großer Bedeutung. An diesem Beispiel soll mit Hilfe der Versorgungsforschung gezeigt werden, wie sich die Veränderung einer Behandlungsmethode (hier die der Lymphombehandlung) unter dem zusätzlichen Einsatz des Medikamentes Rituximab innerhalb eines definierten Zeitraumes in einer Region auf die Versorgungswirklichkeit lymphomerkrankter Menschen tatsächlich ausgewirkt hat.

1.1. Pathobiologie der Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome

Das nach dem englischen Pathologen Thomas Hodgkin (1798-1866) benannte Hodgkin-Lymphom ist eine durch typische Krebszellen definierte Erkrankung des Lymphsystems (Hodgkin 1832). Charakteristisch für dieses maligne Lymphom sind die einkernigen Hodgkin-Zellen und die mehrkernigen, Immunoblasten ähnelnden sogenannten Sternberg-Reed-Riesenzellen (Sternberg 1898, Reed 1902). Histologisch werden vier Untergruppen von Patienten mit der auch sogenannten Lymphogranulomatose unterschieden: Patienten mit einer lymphozytenreichen, einer nodulär sklerosierenden, einer gemischtzelligen oder einer lymphozytenarmen Form.

Klinisch beginnt die Krankheit meist mit Lymphknotenschwellungen im Halsbereich und im Mediastinum sowie mit unspezifischen Allgemeinsymptomen wie Leistungsabfall, Gewichtsverlust, Nachtschweiß, Juckreiz oder Fieberperioden.

Eine Stadieneinteilung des Hodgkin-Lymphoms ermöglicht die Ann-Arbor-Klassifikation, die für dieses Krankheitsbild geschaffen wurde (Carbone et al. 1971a,b). Sie ist an die etwas ältere Rye-Klassifikation angelehnt (Rosenberg et al. 1971), die nach Brittinger (2005) ebenfalls noch Gültigkeit hat.

Obwohl einige Autoren die Berechtigung des Vorschlages schon Jahre vorher bezweifelt haben (Rosenberg 1977), empfahl die „Internationale Vereinigung gegen Krebs“ (Union Internationale contre le Cancer - UICC) die Ann-Arbor-Klassifikation generell zur Klassifikation aller malignen Lymphome zu machen (Wittekind et al. 2005), also auch der Non-Hodgkin-Lymphome. So wurde nach Hiddemann et al. (2005c) die Ann-Arbor-Klassifikation „die aktuell gültige und international anerkannte Stadieneinteilung der malignen Lymphome“, wenngleich eingeräumt wird, dass extranodale Lymphome – insbesondere des Gastrointestinaltraktes – im Ann-Arbor-Klassifikationsschema nicht abgebildet werden, im Übrigen auch nicht in der WHO-Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome, wie auch nicht in deren „International Prognostic Index“ (Hartmann und Pfreundschatz 2005).

Am gebräuchlichsten für gastrointestinale Lymphome ist hier nach wie vor die Wiener-Klassifikation (Radaszkiewicz et al. 1992). Im Lauf der Zeit fanden verschiedene Anpassungen der Ann-Arbor-Klassifikation an die klinische Wirklichkeit statt (Musshoff und Schmidt-Vollmer 1975, Musshoff et al. 1976).

Bei der Ann-Arbor-Klassifikation wird je nach durchgeführter Diagnostik ein klinisches und ein pathologisches Stadium unterschieden. So sind Stadium, Allgemeinsymptome („B-Symptome“), Lokalisation der befallenen Lymphknoten in Bezug auf das Zwerchfell und extralymphatischer Organbefall (Tab. 1) Kriterien für die Klassifizierung. Zu den lymphatischen Strukturen zählen außer den Lymphknoten die Milz, die Appendix veriformis, die Peyer-Plaques des Dünndarms, der Waldeyer-Rachenring und der Thymus. B-Symptome sind: häufiges oder anhaltendes Fieber mit mehr als 38 Grad, Schwitzen bei

Nacht und Gewichtsverlust von mehr als zehn Prozent des Körpergewichts innerhalb von sechs Monaten.

- Stadium I: Befall einer einzelnen Lymphknotenregion oder lokalisierter Befall eines einzelnen extralymphatischen Organs oder Bezirks. Unter Lymphknotenregionen versteht man mehrere Lymphknoten, die eng beieinander liegen und das gleiche Gebiet drainieren.
- Stadium II: Befall zweier oder mehrerer Lymphknotenregionen auf der gleichen Zwerchfellseite oder lokalisierter Befall eines einzelnen extralymphatischen Organs oder Bezirks und seiner regionalen Lymphknoten mit oder ohne Befall anderer Lymphknotenregionen auf der gleichen Zwerchfellseite.
- Stadium III: Befall zweier oder mehrerer Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfell, ggf. zusätzlich lokalisierter Befall eines extralymphatischen Organs oder Bezirks oder gleichzeitiger Befall der Milz oder gleichzeitiger Befall von beiden.
- Stadium IV: Ausgedehnter disseminierter (multifokaler) Befall eines oder mehrerer Organe außerhalb des lymphatischen Systems, mit oder ohne gleichzeitigen Befall von Lymphknoten; oder isolierter Befall eines extralymphatischen Organs mit Befall entfernter (nichtregionärer) Lymphknoten.

Tab. 1: Klinische Ann-Arbor-Stadien. Die zusätzliche Berücksichtigung des Alters (bis 60 Jahre oder älter), der Serum-LDH (bis Normwert oder höher) sowie Karnofsky-Performance-Status (Karnofsky und Burchenal 1949, Schag et al 1984) oder der Zubrod-ECOG-WHO Skala (Zubrod et al. 1960) zur Bewertung des Allgemeinzustandes verbessern die Prognoseschätzung bezüglich der Überlebenszeit zusätzlich.

In allen Hodgkin-Stadien können auch extralymphatische Organe wie Leber, Lunge, Knochenmark, Skelett oder Haut betroffen sein. In diesen Fällen wird die Stadieneinteilung mit dem Zusatz „K“ (kein extralymphatischer Befall), „E“ (extralymphatischer Befall) oder „X“ (unbekannt) versehen. Liegen zusätzlich die oben aufgeführten allgemeinen Krankheitssymptome vor, wird die Stadieneinteilung mit dem Zusatz „B“ (mit Gewichtsverlust, Fieber oder Nachtschweiß) versehen, fehlen allgemeine Krankheitszeichen, mit dem Zusatz „A“ (ohne Gewichtsverlust, Fieber oder Nachtschweiß). Ein pathologisches Ann-Arbor-Stadium kann dann festgelegt werden, wenn die pathologischen Befunde von

Splenektomie, Leberbiopsie, Lymphknotenbiopsien (nach Laparotomie oder Laparoskopie) und Knochenmarkbiopsien vorliegen.

Im Gegensatz zu dieser relativ klaren Typologie stellen die Non-Hodgkin-Lymphome, wie die Bezeichnung schon erahnen lässt, eine äußerst komplexe Krankheitsgruppe dar, eben alle Lymphome, die histologisch kein Hodgkin-Lymphom sind. Das Gemeinsame dieser heterogenen Krankheitsgruppe ist, dass sie von weißen Blutzellen ausgeht, den Lymphozyten, die für die Immunabwehr von Bedeutung sind. Bis zu neunzig Prozent dieser Zellen kommen im retikuloendothelialen System (RES) vor, d.h. am Ort ihrer Entstehung und Differenzierung. Dies geschieht in Lymphknoten, Milz, Thymusdrüse, Rachen- und Gaumenmandeln sowie innerhalb der Darmmukosa in den Peyer'schen Plaques des Darms und in anderen lymphatischen Geweben sowie im Knochenmark.

Nach ihrem zellulären Ursprung werden die Lymphome in B- und T-Zell-Lymphome unterteilt. Im Hinblick auf ihr Wachstumsverhalten wird zwischen langsam wachsenden Lymphomen, den „indolenten“ Lymphomen, und rasch proliferierenden „aggressiven“ Lymphomen unterschieden.

Die diffusen großzelligen B-Zell-Lymphome bilden die Hauptgruppe der „aggressiven“ NHL, die paradoxe Weise aufgrund ihrer Proliferationsfreudigkeit zytotoxisch besonders vulnerabel und damit im Prinzip besser heilbar sind. Ein Paradebeispiel dafür ist das besonders rasch wachsende Burkitt-Lymphom, das sehr chemotherapiesensitiv ist und eines der ersten Malignome ist, das mittels Chemotherapie geheilt werden konnte (Ziegler et al. 1979).

Im Gegensatz dazu hat das „indolente“ follikuläre Lymphom ohne Behandlung eine schlechte Prognose. Im allgemeinen werden follikuläre Lymphome, eine Erkrankung älterer Menschen, erst weit fortgeschritten in den Stadien III und IV diagnostiziert (Hiddemann et al. 2005a), und selbst nach chemotherapeutisch erzielter Remission rezidivieren diese Lymphome so gut wie immer. Nach Hiddemann und Mitarbeitern lag die mediane Überlebenszeit vor etwa 15 Jahren im Bereich von acht bis zehn Jahren (Hiddemann et al. 1997). Dank der modernen Therapiemethoden meldete die gleiche Arbeitsgruppe nun ein medianes Gesamtüberleben von etwa zwanzig Jahren (Dreyling et al. 2009). Bemerkenswerterweise sind bei dieser Lymphom-Klasse bei 5% bis 15% (Skrin und Dorfman 1997) bzw. bei etwa 20% der Patienten (Horning und Rosenberg 1984) Spontanregressionen möglich.

Regelhaft können bei den follikulären Lymphomen die Oberflächen-Antigene CD19, CD20, CD22 und CD 52 nachgewiesen werden. CD10 und CD23 werden bei dieser Lymphom-Klasse wechselnd und CD5 sowie CD43 überhaupt nicht exprimiert (Dreyling et al. 2006). Dies ermöglicht die immunhistochemische Abgrenzung beispielsweise zum Mantelzell- oder zum Marginalzonen-Lymphom.

Die Non-Hodgkin-Lymphome entstehen meist zuerst in den Lymphknoten; sie können aber auch primär in den lymphatischen Strukturen der Magenschleimhaut oder der Haut entstehen. Die Lymphome des „Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebes“ (MALT) des Magens werden als MALT-Lymphome bezeichnet, die der Haut als kutane T-Zell-Lymphome.

Allerdings entstehen nur etwa fünfzig Prozent aller MALT-Lymphome im Magen. Häufig entstehen sie auch in den Speicheldrüsen, im Auge, in der Lunge, in der Schilddrüse oder im Darm. Kutane T-Zell-Lymphome entstehen durch entartete T-Lymphozyten, die die Haut befallen. Varianten dieser Erkrankung werden als Mycosis fungoides, Sézary-Syndrom, Lennert-Lymphom oder pagetoide Retikulose bezeichnet.

Nach anfänglich auf die Lymphknoten beschränktem Befall können manche Formen der Non-Hodgkin-Lymphome massiv Lymphomzellen ins Blut ausschwemmen. Man spricht dann von leukämischen Lymphomformen, die in jedem Alter vorkommen können. Insbesondere sind dies die akute lymphatische Leukämie (ALL), die chronisch lymphatische Leukämie (CLL) und die Haarzell-Leukämie, die dementsprechend, wie die Namen bereits ausdrücken, auch als Formen der Leukämie angesehen werden können.

Nach ihrem Zelltyp werden die Leukämien in eine myeloische und eine lymphatische Form unterteilt. Die myeloische Form entsteht in den Knochenmarkszellen, die lymphatische in den Vorläuferzellen des Immunsystems. Je nach Verlauf wird zusätzlich nach chronischer und akuter Leukämie unterschieden. Demzufolge lassen sich nach morphologischen und Verlaufsgesichtspunkten sechs Subtypen bilden: die chronische und akute myeloische Leukämie (CML, AML), die chronische und akute lymphatische Leukämie (CLL, ALL) sowie die chronischen myeloproliferativen Erkrankungen (CMPE) und die myelodysplastischen Syndrome (MDS). Aufgrund von Fortschritten in der Zytogenetik und Molekulargenetik lassen sich von diesen Gruppen weitere Untergruppen bilden, die von prognostischer und therapeutischer Bedeutung sein können.

Unbehandelt führen Non-Hodgkin-Lymphome mehr oder weniger rasch zum Tode: Die follikulären Lymphome wachsen eher langsam, die diffusen großzelligen B-Zell-Lymphome (DLBCL: „diffuse large B-cell-lymphoma“) hingegen eher schnell. Dabei werden hochmaligne, „aggressive“ Non-Hodgkin-Lymphom Verläufe, „moderate“ („intermediate“) und „niedrigmaligne“ Verlaufsformen unterschieden.

Um den Verlauf im Einzelfall besser vorhersagen zu können, schuf man Prognose-Indices als Maß für den zu erwartenden Verlauf der Erkrankung und für das Ansprechen auf die Therapie (Solal-Celigny et al. 2004, Buske et al. 2006). Zusätzliche Prognosekriterien auf der Basis von Gen-Analysen verbessern in einzelnen Studien zwar die Vorhersagewahrscheinlichkeit (Rosenwald et al. 2002, Shipp et al. 2002, Lossos und Morgensztern 2006, Habermann et al. 2008, Rimsza et al. 2008, Malumbres et al. 2008), ein Durchbruch in der Prädiktion von Krankheits- und Therapieprognosen sind sie bis jetzt jedoch nicht.

Trotzdem bleibt die möglichst rasche Erkennung der Malignität der Erkrankung von großer Bedeutung für die Therapie. Während Patienten mit geringerem Risiko bei bewährten chemotherapeutischen Protokollen in der Regel gut aufgehoben sind, gilt bei den Hochrisiko-Patienten die nur dann ethisch zu vertretende Maxime: Je aggressiver der Tumor, desto aggressiver – oder auch experimenteller – die Therapie (Coiffier et al. 1991).

1.2. Klassifikationssysteme der Non-Hodgkin-Lymphome

Die Gruppe der malignen Lymphome ist histopathologisch, pathomorphologisch, zytogenetisch und immunologisch außerordentlich heterogen. Hinzu kommen unterschiedliche biologische Eigenschaften und unterschiedliche Krankheitsverläufe. Aufgrund dieser ausgeprägten, mehrdimensionalen Differenziertheit dieser Tumorart – zeitweise wurden über vierzig jeweils als eigenständige Form aufgefasste Lymphomarten postuliert – stellt sich das Klassifikationsproblem bei den Non-Hodgkin-Lymphomen in besonderem Maße.

In den 70er und 80er Jahren wurden international zahlreiche Arbeiten zu klinisch relevanten Klassen und Subklassen von Non-Hodgkin-Lymphomen veröffentlicht, die jedoch den Komplexitätsgrad eines klassifikatorischen Systems nicht erreichten (Bennett et al. 1974, Dorfman 1974, Cabanillas et al. 1978, Strauchen et al. 1978, Ferraris et al. 1979, Schneider et al. 1980, Fisher et al. 1981, Armitage et al. 1979, 1982, Jagannath et al. 1985, 1986, Danieu et al. 1986, Velasquez et al. 1986). In Deutschland setzte sich bald die Kiel-Klassifikation durch, die von Lennert und Mitarbeitern ab Mitte der 70er Jahre publiziert (Gerard-Marchand et al. 1974, Lennert et al. 1975a, b, Lennert 1981) und 1988 aktualisiert wurde (Stansfield et al. 1988, Lennert und Feller 1990). Dieses Klassifikationssystem setzte sich in zahlreichen Ländern Europas und Asiens durch.

Die Kiel-Klassifikation erwuchs aus einer Wissenschaftstradition, die in ihren Ursprüngen auf den deutschen Pathologen Rudolf Virchow (1821-1902) zurückgeht. Nach ihm entsteht jede Zelle aus einer Zelle („Omnis cellula e cellula“), und alle Pathologie ist demzufolge eine Pathologie der Zelle (Virchow 1855). Unter diesem Blickwinkel, dessen damalige Originalität und Innovationskraft aus heutiger Sicht kaum zu ermessen ist, konnte die Tumorzelle auf die nichtneoplastische Morphologie der Ausgangszelle zurückgeführt werden. Denn nach Virchow entstanden Tumorzellen nicht aus einem amorphen Zellhaufen, wie in der Schwann'schen Zellentheorie noch vertreten (Schwann 1839), sondern Tumorzellen wurden nunmehr als Normalzellvarianten aufgefasst (Abb. 1). In der Zellularpathologie Virchows sind Tumorzellen mit der korrespondierenden Ausgangszelle in wesentlichen Eigenschaften also quasi verwandt.

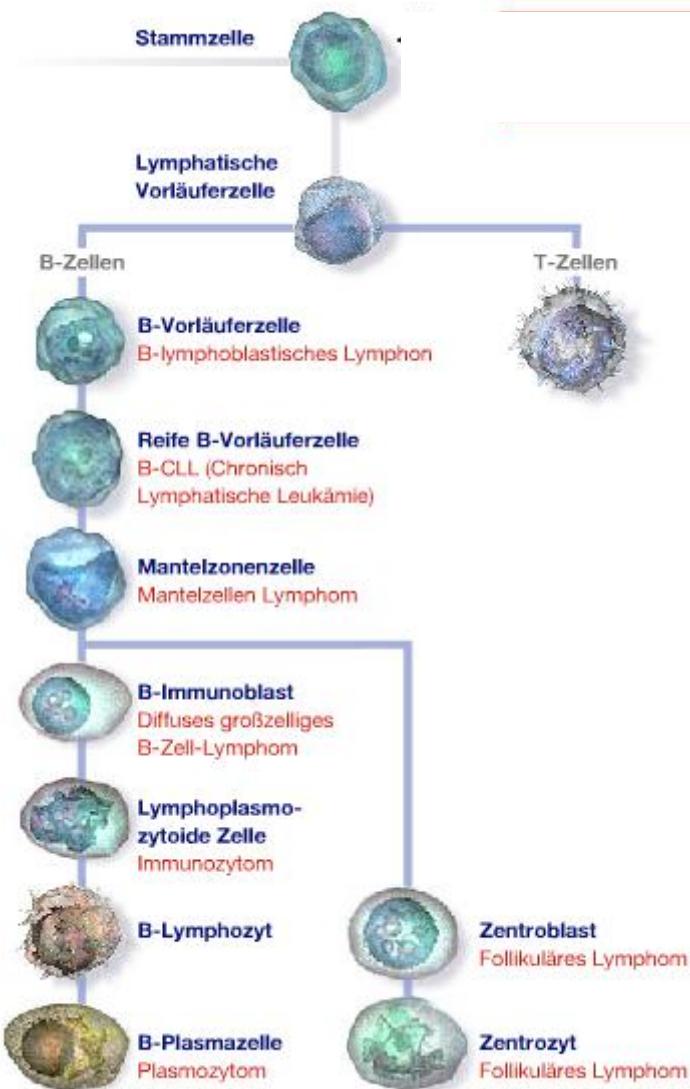


Abb. 1: Vereinfachtes Schema der Entwicklungsstadien der B-Zellen und der daraus abgeleiteten Pathobiologie maligner Lymphome.

Quelle: <http://www.nhl-info.de/exec/start?site=/infopool/325.htm&check=0> .

Der Würzburger Pathologe Max Borst (1869-1946) schuf als Konsequenz dieser Sichtweise eine erste rein histologisch orientierte Krebsklassifikation (Borst 1902, 1906), die – heute leider wenig beachtet – über die Jahrzehnte kontinuierlich weiterentwickelt wurde und noch bis in die heute präferierten Handbücher der International Agency for Research on Cancer (IARC) zur Klassifikation neoplastischer Erkrankungen, die sogenannten „Bluebooks“, und in die ICD-O (Fritz et al. 2000) hinein wirkt.

In dieser über hundertjährigen Gedankentradition ist die dezidiert zytologisch orientierte Kiel-Klassifikation der malignen Lymphome zu sehen, und dies erklärt vielleicht auch ihr Gewicht gegenüber US-amerikanischen Konzepten. Auch die Kiel-Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome leitet Krankheitsentitäten aus der normalen Entwicklung der Lymphozyten ab.

Dabei unterscheidet sie anhand der Tumorzellen cytische – eher nicht-maligne – von blastischen, hochmalignen Tumoren. Die Studien der Kieler Lymphomgruppe belegten überzeugend ihre klinische Relevanz, und die Kiel-Klassifikation „dominierte die Szene“ (Uppenkamp und Feller 2002) über gut drei Jahrzehnte in Europa.

Nicht jedoch in den USA. Zeitweise neben der Rappaport-Klassifikation (Rappaport et al. 1956, Rappaport 1966) und der Klassifikation nach Lukes und Collins (1974) war hier eine Art Grundlagenpapier („working formulation“) in Gebrauch (The non Hodgkin's lymphoma classification project 1982), das „erhebliche wissenschaftliche Mängel aufwies“ (Brittinger 2005) und für Pathologen schlecht replizierbar war (Strauchen et al. 1978, NCI non-Hodgkin's Classification Project Writing Committee 1985). Es handelte sich bei der „Working Formulation“ im wesentlichen um eine „upgedatete“ Kiel-Klassifikation (Stansfield et al. 1988). Die Leistung des Grundlagenpapiers bestand vor allem darin zu versuchen, die in den verschiedenen Ländern kursierenden Klassifikationsansätze, die sehr verschieden waren, miteinander zu verbinden und so europäische und angloamerikanische Lymphom-Studien vergleichbar zu machen. Alles in allem war das „working formulation“-Arbeitspapier jedoch kein Fortschritt. „In many respects the WF was a step backward, since it did not recognize well-defined entities such as centrocytic lymphoma from the Kiel classification, which is now known as mantle cell lymphoma (MCL), and made no use of widely available immunologic knowledge techniques for classification or diagnosis...“ (Jaffe et al. 2008a, S.4388).

Nach ihrem dritten Treffen 1993 in Berlin schlug die International Lymphoma Study Group (ILSG) eine „Revised European American Lymphoma classification“ vor, die sogenannte – und so geschriebene – R.E.A.L.-Klassifikation. Die Erstveröffentlichung in der Zeitschrift „Blood“ (Harris et al. 1994) gehörte zu den fünf am meisten zitierten Arbeiten des Jahrzehnts. Im Gegensatz zu bestehenden Klassifikationen verzichtete die R.E.A.L.-Klassifikation auf eine Entitäten-übergreifende zytologische Bewertung („grading“) der Malignität. Eine Bewertung des Verlaufs über die Lymphomklassen hinweg (indolent – aggressiv – sehr aggressiv) erfolgt nicht mehr, sondern nur noch innerhalb der jeweiligen Lymphomkrankheit. Allerdings ist beobachtet worden, dass indolente B-NHL im Krankheitsverlauf bzw. unter der Rituximab-Therapie in ein aggressives großzelliges diffuses B-Zell-Lymphom (DLBCL) (Horning 1993) und DLBCL zu indolenten Lymphomen konvertieren können (Álvaro-Naranjo et al. 2003). In der R.E.A.L.-Klassifikation wurde auch die diagnostische Reproduzierbarkeit in den Vordergrund der Betrachtung gerückt, ohnehin natürlich die Definition umrissener klinisch-pathologischer Krankheitsentitäten.

In die R.E.A.L.-Klassifikation wurden wesentliche Elemente der Kiel-Klassifikation übernommen. Ein wirklich neuer Ansatz bestand darin, das Multiple Myelom, das in der Kiel-Klassifikation nicht berücksichtigt worden war, und den Morbus Hodgkin in dieses Klassifikationssystem zu integrieren (Stein 2000), wobei die noduläre Sklerose, der Mischtyp und der lymphozytenarme Typ als „klassischer Morbus Hodgkin“ zusammengefasst und der Lymphozyten-prädominannten Form als eigenständige Krankheitsentität gegenübergestellt wurde. Es wurden auch Mängel der „working formulation“ beseitigt, wie etwa die Zerlegung des Mantelzell-Lymphoms in verschiedene Subtypen (Robb-Smith 1982), anstatt es, wie in

der Kiel-Klassifikation und später auch in der WHO-Klassifikation, als Krankheitsentität zu begreifen.

Als „Meilenstein zur Klassifikation der Lymphomentitäten“ (Souchon et al. 2003) wurde von vielen Autoren schließlich die WHO-Klassifikation begrüßt. Die von der ILSG fortgeführte WHO-Klassifikation (Jaffe et al. 2001) ist im wesentlichen identisch mit der R.E.A.L.-Klassifikation. Allerdings verfügt sie nun über eine breite internationale Anerkennung. „Endlich“ scheint es „eine weltweit akzeptierte Einteilung“ der Non-Hodgkin-Lymphome zu geben (Hiddemann und Stein 1999, S.3168).

Ähnlich der Kiel-Klassifikation bezieht sich die WHO-Klassifikation auf die reihenspezifische Abstammung der Lymphomzellen von B- oder T-/NK-Zellen sowie auf B- oder T-Proliferationen fraglich maligner Potenz. Die Unterscheidung in blastische und zytische Zellformen hingegen entfällt. Neu ist auch die Aufnahme von Vorläuferzellen („precursor cells“) und Stammzellen der Lymphopoese bzw. „reifer Neoplasien“ als Klassifikationsmerkmale.

Neu ist ferner die Berücksichtigung der Lokalisation der entarteten Zellen im Lymphknoten. Danach ist von klinischer Relevanz, ob die Tumorzellen follikulär liegen oder in der Mantel- oder Marginalzone des Lymphknotens, was die German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG) in einer prospektiven Therapiestudie eindringlich bewiesen hat (Hiddemann et al. 1998). Die GLSG konnte zeigen, dass sich die follikulären Keimzentrum-Lymphome (FCL) und die Mantelzell-Lymphome (MCL), die früher als zentrozytisch-zentroblastisch bzw. als zentrozytisch klassifiziert waren, sowohl in ihrem Ansprechen auf die Chemotherapie, ihrer Prognose und überhaupt ihrem biologischen Verhalten deutlich unterscheiden.

Da Zytologie und Funktion der Zellen bis zu einem gewissen Grad zusammenhängen, bildet die WHO-Klassifikation Entitäten der Kiel-Klassifikation zumeist ab – manchmal nur mit einem anderen Namen. Das lymphoplasmocytische Immuncytom der Kiel-Klassifikation bleibt in der WHO-Klassifikation als lymphoplasmozytisches Lymphom (LPL) zwar bestehen, es ist aber trotz der allgemeinen Anerkennung der WHO-Klassifikation nicht unbedingt gesagt, dass sich etwa die Namensänderung vom „Plasmocytom“ der Kiel-Klassifikation in „Plasmazellmyelom“ durchsetzen wird.

Es ist auch nicht gesagt, dass die nach der WHO-Klassifikation definierten Subtypen eine Umstellung der bislang bei diesen Krankheitsklassen eingesetzten Therapie zur Folge haben müssen (Thiemann und Trümper 2001) zumal – etwa die Unterteilung der Follikulären Lymphome Grad 3 in 3a und 3b durch Zählung der Zentroblasten im neoplastischen Follikel (Mann und Berard 1983) – klinisch irrelevant zu sein scheint (Hans et al. 2003, Hsi et al. 2004). Hinzu kommt – einmal rein praktisch gesehen – dass die Zentroblasten von unerfahrenen Untersuchern unter dem Mikroskop mit großen Zentrozyten, follikulären dendritischen Zellen oder Histiozyten verwechselt werden können (Zhang et al. 2007), was die Zuordnung eines Patienten zu einer der beiden Untergruppen unter Umständen verfälscht.

Auch sind in der neuen WHO-Klassifikation (Harris et al 1999, 2000, Swerdlow et al. 2008) Subentitäten zusammengestellt, die in Biologie und Wachstumsleistung kaum unterschiedlicher sein können. So finden sich beispielsweise die chronisch-lymphatische Leukämie (CLL) und das folliculäre Keimzentrumslymphom (FCL), die aufgrund ihrer geringen Wachstumskinetik zunächst oft gar nicht therapiert werden müssen, in einer Klasse mit dem Burkitt-Lymphom, das eines der am schnellsten wachsenden Lymphome überhaupt ist, abgesehen davon, dass eine rein morphologische und immunhistochemische Unterscheidung zwischen einem DLBCL und einem Burkitt-Lymphom ohnehin schwierig sein kann (Haralambieva et al. 2005).

Hinzu kommt, dass innerhalb der Lymphom-Klassen weitere Differenzierungen in Subgruppen gemacht werden. So stellen die diffusen großzelligen B-Zell-Lymphome ihrerseits eine heterogene Gruppe mit verschiedenen genetischen Mustern dar. Die Mikrotiterplatten-, vor allem aber die neue DNA-Microarray-Technologie (Schena et al. 1995), durch die mittlerweile auf einem Quadratzentimeter mehr als 200.000 separierte Moleküle („spots“) exponiert werden können (Müller und Röder 2004), ermöglichen Genexpressionsanalysen mit dem Ergebnis, innerhalb der DLBCL-Klasse einen Keimzentrumstyp („GCB-ähnlich“) und einen aktivierten B-Zell-Typ („ABC-ähnlich“) unterscheiden zu können (Alizadeh et al. 2000).

Regelrechte Unklarheit besteht in der Zuordnung der großzelligen B-Zell-Lymphome mit partiellem oder ausschließlich folliculärem Wachstumsmuster (Rosenwald et al. 2006). Insbesondere für die rein folliculär wachsenden Lymphome mit ausschließlich blastärer Zytologie gibt es zur Zeit überhaupt keine Kategorie, der man diesen Lymphomtyp zuordnen könnte. Einen weiteren Aspekt des Klassifikationsproblems formulierte Rosenberg (2008) so: „Pathologists have attempted to provide criteria for ... distinguishing follicular from diffuse categories, though these remain imperfect. However, for purposes of identifying the transformation events of follicular lymphomas, the predominance of large cells and diffuse patterns is usually accurate, but can be subjective, and vary among pathologists and major centers and, therefore, in reported studies“ (S. 515).

Einzelparameter und Prognose-Indices führen zu weiteren Spezifizierungen (Bastion et al. 1991, Leonard et al. 1991, Decaudin et al. 1999, Federici et al. 2000, Solal-Celigny et al. 2004, Federico et al. 2007, 2009). Als Prognose-Kriterien dienen neben dem Alter der Patienten und der Differenziertheit und Ausdehnung des Tumors systemische Symptome, der Allgemeinzustand des Patienten, Parameter wie Serum-Laktat-Dehydrogenase, Erythrozyten-Sedimentationsrate, Hämoglobin und Beta-2-Mikroglobulin. Die Vielfalt weiterer differenzierender Kriterien spricht für sich. Sie macht deutlich, dass die Lymphom-Klassifizierungen, seien sie nach Kiel oder WHO, für Verlaufsprognosen unzureichend sind.

Deshalb werden große Hoffnungen in Genexpressionsanalysen gesetzt. Jais et al. (2008) berichten, dass die Expression bestimmter Gene bei Patienten mit B-Zell-Lymphomen ein besserer Prädiktor für den Erfolg einer Behandlung mit CHOP plus Rituximab seien – und zwar unabhängig von den internationalen Prognose-Indices. Zur Zeit nimmt man an, dass die Klassifikationssysteme, die sich an der Pathophysiologie, der Histologie oder an der

Lokalisation der Tumorzellen im lymphatischen Gewebe orientieren (Strauchen et al. 1978), nach und nach zugunsten einer Klassifikation und Verlaufsprognostik der Non-Hodgkin-Lymphome nach ihrer molekularen Signatur und ihren spezifischen Signalwegen werden weichen müssen (Rimsza et al. 2008, Malumbres et al. 2008).

Jedoch schon jetzt haben zytogenetische und molekulargenetische Untersuchungen mit Hilfe Microarray-basierter DNA-Analyse Technologien (Angenendt 2005) durch Ermittlung der Genexpressionsprofile eine nicht minder ausgeprägte Heterogenität der Non-Hodgkin-Lymphome ergeben. Im Übrigen lassen sich manche Burkitt-Lymphome und DLBCL auch auf molekularer Ebene nicht immer eindeutig voneinander abgrenzen, da der Nachweis eines MYC-Rearrangements bei beiden Tumoren möglich ist („Burkitt-like“-Lymphome, „atypische“ Burkitt-Lymphome).

Trotzdem erwarten viele Lymphomforscher und auch Bioinformatiker (Hummel et al. 2006), dass molekulare Klassifikationen der Non-Hodgkin-Lymphome zu prognostisch und therapeutisch relevanteren Untergruppen führen werden als dies aufgrund der bisherigen Klassifikationssysteme – einschließlich der zur Zeit präferierten WHO-Klassifikation – möglich ist. Möglicherweise haben Lennert und Feller (1990) deshalb „die immer interessanter und komplizierter werdenden Befunde aus der molekularen Genetik und Virusforschung“ in der zweiten Auflage ihrer Histopathologie der Non-Hodgkin-Lymphome laut Vorwort „weitgehend und oft schweren Herzens ausgeklammert“. Wie sonst hätten sie mit dem Problem fertig werden sollen, dass die GCB- und die ABC-ähnlichen DLBC-Typen mit den zentroblastischen und den immunoblastischen Lymphomen der Kiel-Klassifikation praktisch nicht korrelieren und die plasmoblastischen Lymphome wie auch die Burkitt-Lymphome in Genexpressionsanalysen sowohl in der Gruppe mit GCB- als auch mit ABC-ähnlichen Genprofilen erscheinen können?

Gleichwohl dürfte dem „genetischen Steckbrief“ die Zukunft gehören. Golub und Mitarbeiter sagten bereits 1999 „the feasibility of cancer classification based *solely* on gene expression monitoring“ voraus und befürworteten „a general strategy for discovering and predicting cancer classes for other types of cancer, *independent of previous biological knowledge*“ (kursiv vom Verf.) (Golub et al. 1997, S. 531).

Es kann auch nicht bestritten werden, dass das genetische Paradigma wissenschaftlichen Erfolg versprechende neue Impulse in die vielfach frustrierten Bemühungen zur Klassifizierung der Non-Hodgkin-Lymphome brachte. Vor allem verbindet sich mit dem genetischen Paradigma die Hoffnung, mit Hilfe der DNA-Chip-Technologie als Routinevorgang dereinst komplexe genetische Schäden relativ einfach zu diagnostizieren und individualisierten therapeutischen Interventionen zuführen zu können.

1.3. Epidemiologie der Non-Hodgkin-Lymphome

Verglichen mit Brust-, Prostata-, Darm- und Lungenkrebs ist die Zahl der Patienten, die an einem Non-Hodgkin-Lymphom erkranken, eher gering (siehe Abb.1).

Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisierungen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2008
(ohne nicht melanotischen Hautkrebs)

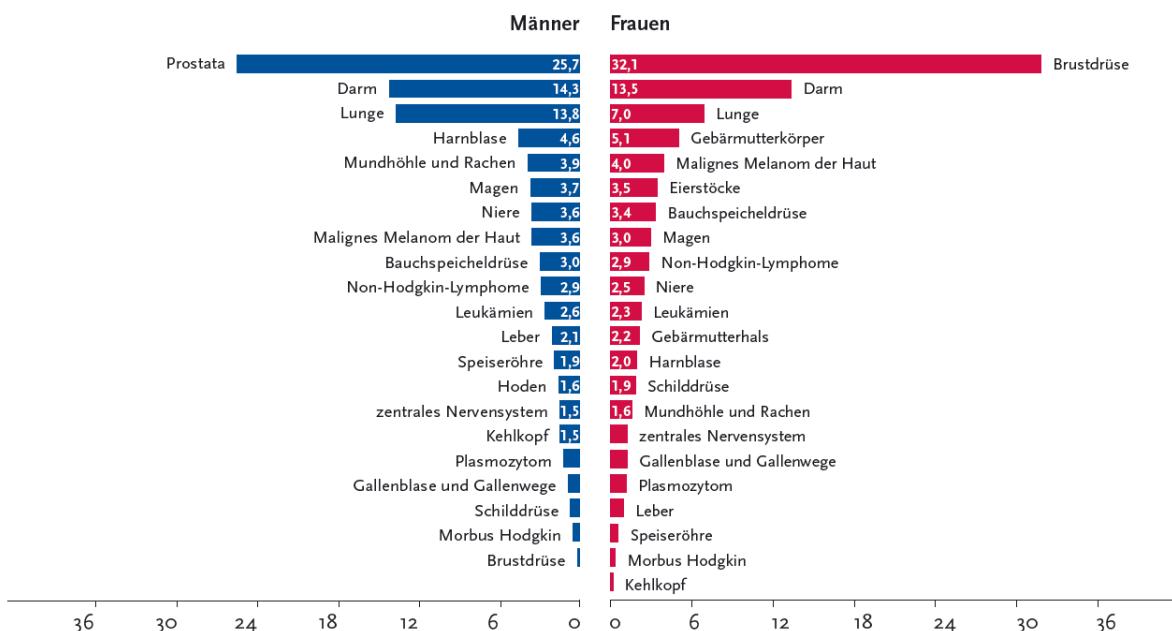


Abb. 2: Prozentualer Anteil an der geschätzten Zahl der Krebs-Neuerkrankungen in Deutschland 2008. Männer n = 246.700 Frauen n = 223.100 (GEKID 02/2012, S. 13).

Trotzdem kommen Cartwright et al. 1999 und Groves et al. 2000 – ausdrücklich zitiert von Dreyling und Hiddemann in ihrem umfangreichen Werk über Lymphome – zu dem Schluss, dass die malignen Lymphome aktuell „die fünfhäufigste maligne Erkrankung“ darstellten „nach Lungen-, Brust-, Dickdarm- und Prostatakrebs“ (Dreyling und Hiddemann 2005, S. 3). Im wesentlichen dürften sie sich dabei auf die Statistik der US-amerikanischen Krebs-Gesellschaft für 2009 beziehen, die die Non-Hodgkin-Lymphome mit 65.980 geschätzten Neuerkrankungen und 19.500 Todesfällen an dieser Erkrankung an sechster Stelle nach den genannten Krankheiten und dem Pankreas-Karzinom nennt (Petrelli et al. 2009). Non-Hodgkin-Lymphome sind somit die häufigste hämatologische Erkrankung in den USA (Jemal et al. 2009).

Tatsächlich ist die Inzidenz für alle Lymphome – außer den Hodgkin Lymphomen – in den vergangenen dreißig Jahren in Deutschland wie auch in den anderen Industrienationen stark angestiegen (Aydemir et al. 2000, Zeeb und Blettner 2001, Hoffmann 2002). Nach Publikationen von Devesa und Fears (1992), Parkin et al. (1997) und laut Angaben des US-amerikanischen National Cancer Institutes (2000) hat sich die Inzidenz maligner Lymphome in den vorangegangenen 20 bis 25 Jahren in den USA und international nahezu verdoppelt. Einen erheblichen Anteil daran haben die aggressiven Lymphome (Weisenburger 1994).

In den USA stieg die Inzidenz von Non-Hodgkin-Lymphomen bereits Ende der 40er Jahre geradezu epidemieartig an (Dom und Cutler 1958, Zheng et al. 1992). US-Untersuchungen in den Jahren 1970 bis 1990 und Inzidenz-Vergleiche anhand der SEER-Daten („Surveillance, Epidemiology, and End Results“) der Jahre 1992 bis 2001 bestätigten diese Tendenz (Morton

et al. 2006), die ausdrücklich nicht durch das Auftreten des Immundefizienzsyndroms (HIV) erklärbar ist (Gail et al. 1991, Elton et al. 2002). Zusätzlich wurden signifikante regionale Unterschiede der Inzidenz verschiedener Lymphomarten innerhalb der USA festgestellt (Jaffe et al. 2008b).

Unklar ist die Rolle anderer möglicher Risikofaktoren wie beispielsweise der

- Atombombenabwürfe in den letzten Kriegstagen (Kodaira et al. 1995) oder der
- Atombombenversuche in den 40ern und 50er Jahren oder
- späterer Strahlenbelastungen (Gardner et al 1990, Dubrova et al 1996).

Trotz zahlreicher Publikationen auf diesem Gebiet fehlen auch große Feldstudien zu

- den Folgen eines leichtfertigen Umgangs mit Pflanzengiften und anderen Chemikalien (Scherr et al. 1992, Zahm und Blair 1992, Blair et al. 1998, Hardell und Eriksson 1999, Garabedian et al. 1999, Georgellis et al. 1999, Hardell und Eriksson 1999, Waddell et al. 2001, Hardell et al. 2002),

- zur vermehrten Gabe von Immunsuppressiva in der Medizin (Hui et al 2009, Hasserjian et al. 2009) oder

- zu Kontakten mit bestimmten Viren (Shapiro et al. 1988, Evans und Mueller 1990, Hanley et al. 1996, Pioltelli et al. 1996, Armstrong et al. 1998, Ambinder et al. 1999, Ohsawa et al. 1999, Carbone et al. 2000, Hsu und Glaser 2000, Cocquerel et al. 2003).

Dementsprechend schwer sind phasen- und gebietsweise rückläufige Tendenzen bei den Neuerkrankungen an Non-Hodgkin-Lymphomen zu erklären (Hardell und Eriksson 2003).

Nach relativ neuen Daten erkranken in Deutschland jährlich etwa 5.850 Frauen und 6.250 Männer an Non-Hodgkin-Lymphomen (GEKID 2006). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern bei 66 Jahren, Frauen erkranken im Median mit 70 Jahren. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt nach den Angaben der Gesellschaft für epidemiologische Krebsregister in Deutschland von 2006 bei Männern 53 Prozent und bei Frauen 61 Prozent.

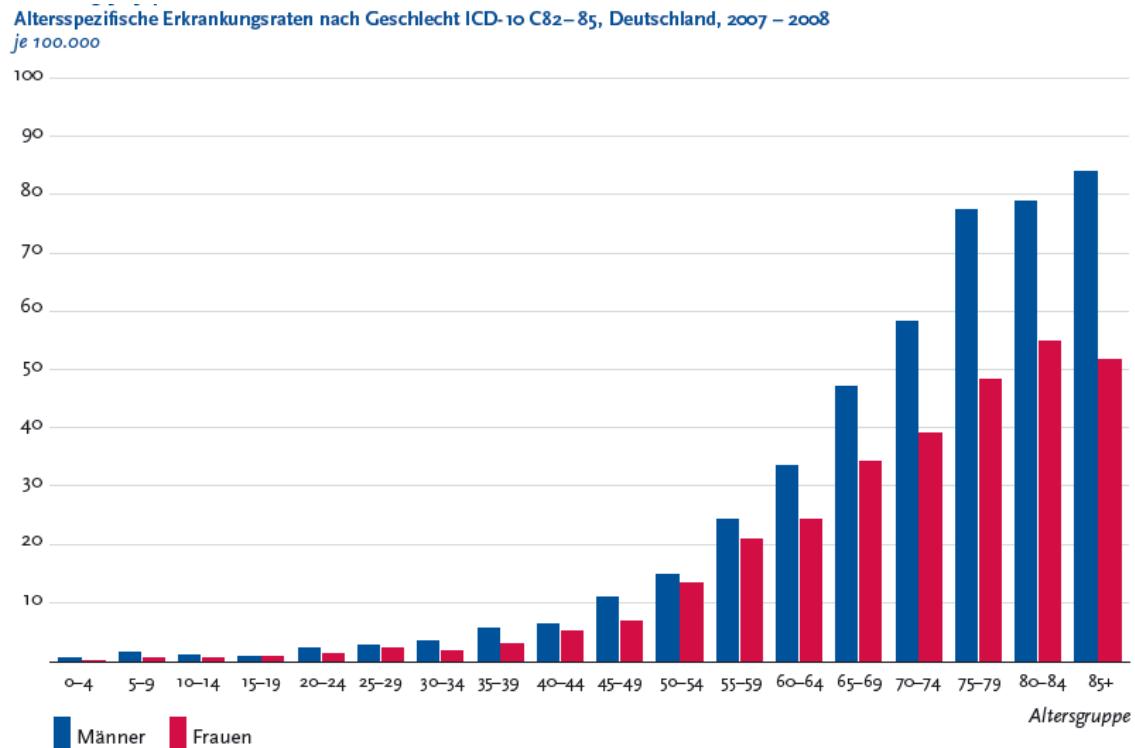


Abb. 3: Schätzung der altersspezifischen Inzidenz in Deutschland 2007-2008 (GEKID 2012, S. 110).

Allerdings sind nach US-amerikanischen Statistiken Lymphome (Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphome) bei Kindern die dritthäufigste onkologische Erkrankung. Non-Hodgkin-Lymphome machen etwa 7% aller Malignome bei Kindern und Jugendlichen unter 20 Jahren aus (Sandlund et al. 1996), wobei HIV-Infektionen bei Kindern den Hauptrisikofaktor darstellen (Serraino und Franceschi 1996). Allein in den USA erkranken jährlich etwa 800 Kinder und Teenager an einem Non-Hodgkin-Lymphom.

In Deutschland erkranken pro Jahr nach Angaben des Deutschen Kinderkrebsregisters in Mainz etwa 130 Kinder und Jugendliche bis zum vollendeten 14. Lebensjahr an einem Non-Hodgkin-Lymphom. Dies entspricht etwa 7% aller malignen Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen. Fast alle Non-Hodgkin-Lymphome im Kindes- und Jugendalter sind hochgradig bösartig. Kinder ab dem fünften Lebensjahr sind am häufigsten betroffen. Jungen erkranken etwa doppelt so häufig wie Mädchen (Kaatsch und Spix 2005). Das Geschlechterverhältnis kann bei den verschiedenen Unterklassen der Erkrankung aber erheblich variieren (Burkhardt et al. 2005).

Es besteht weitgehende Einigkeit darüber, dass die Häufigkeit von NHL-Erkrankungen auch europaweit für beide Geschlechter deutlich gestiegen ist. Genauere Angaben werden jedoch erschwert durch die Klassifikationsproblematik (siehe Kap. 1.2) aufgrund jahrzehntelang existierender verschiedener Klassifikationssysteme.

Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten im internationalen Vergleich
ICD-10 C82–85, 2007 – 2008 oder letztes verfügbares Jahr (Einzelheiten und Datenquellen s. Anhang)
je 100.000 (Europastandard)

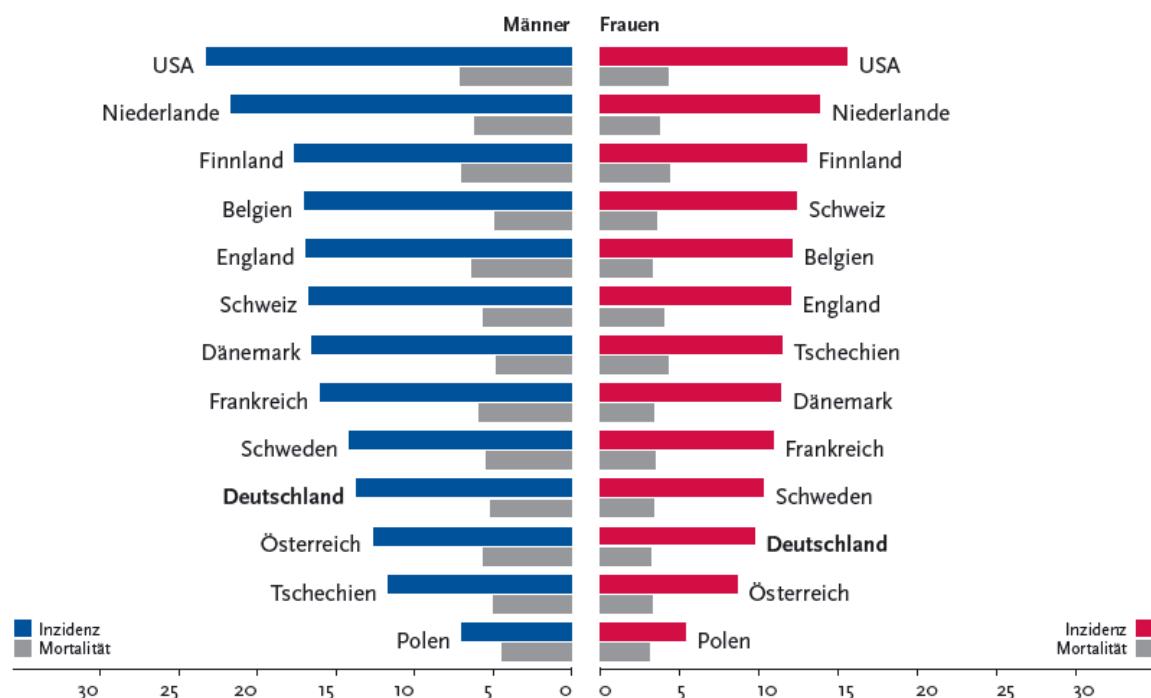


Abb. 4: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten an NHL im internationalen Vergleich 2007-2008 (GEKID2012, S. 111).

In den westlichen Ländern handelt es sich bei etwa 90% der Non-Hodgkin-Lymphome um B-Zell-Lymphome, weniger als 10% sind T-Zell-Lymphome (Hartmann und Pfreundschuh 2005).

Die diffusen großzelligen B-Zell-Lymphome machen etwa 30 bis 40% (Rosenwald et al. 2006) bis zu 60 bis 70% (Skrin und Dorfman 1997) aller Non-Hodgkin-Lymphome aus. Die mittlere Häufigkeit der folliculären Lymphome beträgt etwa 25 bis 30% aller Non-Hodgkin-Lymphome. Allerdings unterscheidet sich die Häufigkeit der folliculären Lymphome in verschiedenen Regionen der Welt erheblich. In Südosteuropa und Asien kommen folliculäre Lymphome selten vor, in den westlichen Industrienationen bilden sie die zweitgrößte Untergruppe maligner Lymphome (Anderson et al. 1998). In Deutschland erkrankten im Jahr 2002 fünf bis sieben Menschen von 100.000 an einem folliculären Lymphom (Becker 2004).

In Westeuropa macht die Inzidenz der Mantelzell-Lymphome 8 bis 10% aller malignen Lymphome aus, in den USA nur etwa 5% (Argatoff et al. 1997, Meusers et al. 1997). Der Altersmedian liegt zwischen 65 und 70 Jahren, wobei Männer drei- bis viermal häufiger an dieser Lymphomart erkranken als Frauen (Weisenburger et al. 1981, Velders et al. 1996). Bei den Mantelzell-Lymphomen dominiert ein nodales Befallsmuster. Ein primär extranodaler Befall der Milz beispielsweise oder des Gastrointestinaltraktes wie bei der lymphomatösen Polypose ist deutlich seltener (Rosenwald et al. 2006).

Sobald die Epidemiologie das sichere Terrain schlichter Häufigkeitsfeststellungen verlässt und Erklärungen für die exakt registrierten Daten sucht, empfiehlt sich bei der Rezeption der Ergebnisse eine gewisse Vorsicht. Es fällt deshalb nicht schwer, sich den Worten von Dreyling und Hiddemann am Ende ihres „Epidemiologie“-Kapitels in ihrem umfangreichen Werk anzuschließen: „Insgesamt sind die Ergebnisse der aufgeführten retrospektiven Studien relativ vage und zum Teil widersprüchlich...“ (Dreyling und Hiddemann 2005, S. 5), weswegen mit Spannung die Ergebnisse laufender prospektiver Studien zu epidemiologischen und molekularen Risikofaktoren erwartet werden dürfen.

1.4. Die Behandlung der Non-Hodgkin-Lymphome mit monoklonalen Antikörpern

Erste klinische Versuche mit Antikörpern für die Lymphom-Therapie begannen in den 80er Jahren (Nadler et al. 1980, Miller et al. 1982, Oldham 1983, Press et al. 1987). Sie scheiterten jedoch an der noch mangelhaften Spezifizierung der Antigene, der Entstehung neutralisierender Antikörper und an den Nebenwirkungen der Therapie. Außerdem konnten erst mit Einführung der Hybridoma-Technologie (Köhler und Milstein 1975) genügend therapeutische Antikörper gewonnen werden. Der erste Antikörper OKT3, Muromonab-CD3, der gegen das Membranprotein CD3 auf der Oberfläche von T-Lymphozyten gerichtet ist, wurde 1986 in den USA zugelassen (Goldstein et al. 1986, Knob et al. 2005). Er diente dazu, steroidresistente Abstoßungen nach Transplantationen zu verhindern.

MAK	Handelsname®	Jahr	Indikation	Bindung an
Muromonab-CD3	Orthoclone-OKT3	1986	Transplantatabstoßung	T3-Antigen
Abciximab	ReoPro	1995	PTCA	GPIIb/IIIa-Rezeptor
Edrecolomab*	Panorex (a.H.)	1995	kolorektales Karzinom	CO17-1A-Antigen
Rituximab	MabThera	1998	NHL	CD20
Daclizumab	Zenapax	1999	Nierentransplantation	IL-2-Rezeptorantagonist
Infliximab	Remicade	1999	RA, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, M. Bechterew, PA, Psoriasis	TNFα
Palivizumab	Synagis	1999	Prophylaxe RSV	A-Epitop des Fusionsproteins des RSV
Trastuzumab	Herceptin	2000	Mammakarzinom	HER2, c-erbB2

Alemtuzumab	MabCampath	2001	CLL	CD52
Adalimumab	Humira	2003	RA/PA	TNF α
Basiliximab	Simulect	2003	Transplantatabstoßung	IL-2-Rezeptorantagonist
Cetuximab	Erbitux	2004	Kolon/Rektumkarzinom, Plattenepithelkarzinom an Kopf und Hals	EGFR
Efalizumab	Raptiva	2004	Psoriasis	LFA-1
Ibritumomab tiuxetan	Zevalin	2004	NHL	CD20
Bevacizumab	Avastin	2005	Kolon-, Rektumkarzinom	VEGF
Omalizumab	Xolair	2005	Asthma	IgE
Natalizumab	Tysabri	2006	MS	Integrine

*) Edrecolomab (Panorex) wurde 2000 wieder vom Markt genommen, weil der MAK in einer weiteren Phase-III-Studie als Monotherapie einer 5-FU/Folinsäure-Therapie unterlegen war.

Tab. 2: Therapeutische monoklonale Antikörper (MAK), die als Arzneimittel zugelassen sind (Jahr der Zulassung in Deutschland). Quelle: Neye (2010).

Als Nachteil von therapeutisch verabreichten Antikörpern könnte man ansehen, dass sie relativ groß und deshalb nicht in der Lage sind, in Zellen einzudringen. Deshalb können sie nur an Oberflächen-Molekülen auf Zellmembranen, Rezeptoren oder an Epitope auf löslichen Zytokinen andocken und ihre therapeutische Wirkung entfalten. Trotzdem und aus gutem Grund hat die Chemotherapie der Non-Hodgkin-Lymphome mit monoklonalen Antikörpern in den vergangenen Jahrzehnten rasch Fortschritte gemacht, wenn auch nach wie vor nicht alle Lymphome nach ihrer Diagnostik sofort behandelt werden. Bei indolenten Lymphomen wird oft abgewartet („watch and wait“) und je nach Verlauf erst spät – unter Umständen bis zu 10 Jahre später (Ardeshna et al. 2003) – behandelt. Grippen (2007) stellte jedoch einen „stark contrast“ der Ergebnisse dieser „British National Lymphoma Investigation“ (BNLI) zur US-amerikanischen National-LymphoCare-Study fest. Danach werden die gleichen Lymphome in den USA vielfach früher behandelt.

Bei der Mehrzahl der Patienten wird die Krankheit in den fortgeschrittenen Stadien III und IV diagnostiziert. Zu ihrer Behandlung hat sich eine ganze Reihe von Methoden bewährt. Diese reichen von der Strahlentherapie über Einzelgaben von Chemotherapeutika bis hin zu Kombinationen (Young et al. 1988, Solal-Céliney et al. 1998, Peterson et al. 2003). Mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 8 bis 10 Jahren (Gallagher et al. 1986, Freedman et al. 1999) blieben die Therapieergebnisse beim indolenten Lymphom, das mehrheitlich dem follikulären Lymphom entspricht, jedoch lange unverändert. Gut drei Jahrzehnte lang blieb die Behandlung mit Doxorubicin (Adriblastin®), Cyclophosphamid (Endoxan®), Vincristin

(Oncovin®) und Prednison (CHOP) die Therapie der Wahl (McKelvey et al 1976, Elias et al. 1978).

Die Therapie mit monoklonalen Antikörpern ist relativ wenig toxisch, breit anwendbar, und sie wirkt spezifischer als die sonst gebräuchlichen Chemotherapeutika (Hachem und Gartenhaus 2005, Chapuy et al 2006). Monoklonale Antikörper sind ferner in der Lage, als Carrier für Radioisotope oder Toxine zu dienen (Knox et al. 1996, Kaminski et al. 2000, Press et al. 2000, Witzig et al. 2002), besitzen vor allem aber auch selbst eine gegen Lymphome gerichtete zytotoxische Aktivität. Die direkte Wirkung einer Rituximab-Monotherapie auf Immunparameter ist ebenfalls belegt (Ghielmini et al. 2005a). Deshalb ist die Therapie mit monoklonalen Antikörpern inzwischen der Goldstandard für die Behandlung älterer Patienten mit aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen (Pfreundschuh et al. 2008). Auch Kombinationstherapien mit monoklonalen Antikörpern gegen verschiedene Oberflächen-Antigene wurden erprobt (Ganjoo et al. 2004, Leonard et al. 2005).

1.5. Die Behandlung der Non-Hodgkin-Lymphome mit Rituximab

Die Behandlung des diffusen B-Zell-Lymphoms bestand in der Vor-Rituximab-Ära vor allem aus einer Kombinations-Chemotherapie mit C-MOPP (Cyclophosphamid, Mustargen, Oncovin (Vincristin) Prednison und Procarbazine) oder mit CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) (DeVita et al. 1975). Diese Behandlungs-Regime der “ersten Generation” führten zu Raten kompletter Remissionen bei fast der Hälfte der Patienten, bei etwa 35% der Patienten konnte sogar das symptomfreie Überleben signifikant verlängert werden (Coltman et al. 1986). Trotzdem rezidivierten in der Vor-Rituximab Ära die aggressiven (hochmalignen) Lymphome bei 60% und fortgeschrittene indolente (“niedrigmaligne”) Lymphome bei nahezu 100% der Patienten innerhalb von 5 Jahren nach der Erstdiagnose (Winkler et al. 1999).

Als Behandlungs-Regimes der “zweiten Generation” wurden dann Ansätze bezeichnet mit BACOP für Bleomycin, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison (Schein et al. 1976, Skarin et al. 1977) und COMLA für Cyclophosphamid, Oncovin, Methotrexat, Leucovorin, Cytosin, Arabinosid (Sweet et al 1980). Trotz vereinzelter Erfolgsmeldungen (Carde et al. 1991) war die Toxizität dieser Regime schließlich doch deutlich größer als unter C-MOPP und CHOP, deren Wirkung sie nicht übertrafen.

Therapieoptimierungsstudien zu weiteren Wirkstoffkombinationen (Sweetenham et al. 1991) und teilweisen Hochdosierungen etwa mit Methotrexat (Fisher et al 1983, Skarin et al. 1983), die euphemistisch als “dritte Generation” der NHL-Behandlung bezeichnet wurden, brachten ebenfalls keine befriedigenden Therapiegewinne. Manche dieser aggressiven Behandlungsschemata der zweiten und dritten Generation können ihre Legitimation zwar auf Modellberechnungen (Goldie und Goldmann 1979) und Vorstellungen zurückführen, die für eine Hochdosistherapie bei Lymphomen sprachen (Meyer et al. 1991), sie erwiesen sich zum Leidwesen der Patienten jedoch als Irrweg.

Die Regime ProMACE-CytaBOM (Miller et al. 1990), COP-BLAM-III oder MACOP-B (Klimo und Connors 1985) beispielsweise, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll (siehe auch Yi et al. 1990), schienen anfangs – das heißt in ersten Phase-2-Studien – zwar fast doppelt so hohe Remissions- und 5-Jahres-Überlebensraten zu zeitigen (Longo et al. 1991), eine Metaanalyse von fünf randomisierten, kontrollierten klinischen Studien an schließlich über 1.900 Patienten ergab jedoch, dass die Patienten mit diesen zum Teil überaus nebenwirkungsreichen Behandlungs-Regimes nicht länger lebten als unter der CHOP-Therapie mit Standard-Dosen (Messori et al. 2001). Vielmehr hatte man es mit therapiebedingten Todesraten von bis zu 6% im Vergleich zu 1% unter dem CHOP-Regime zu tun.

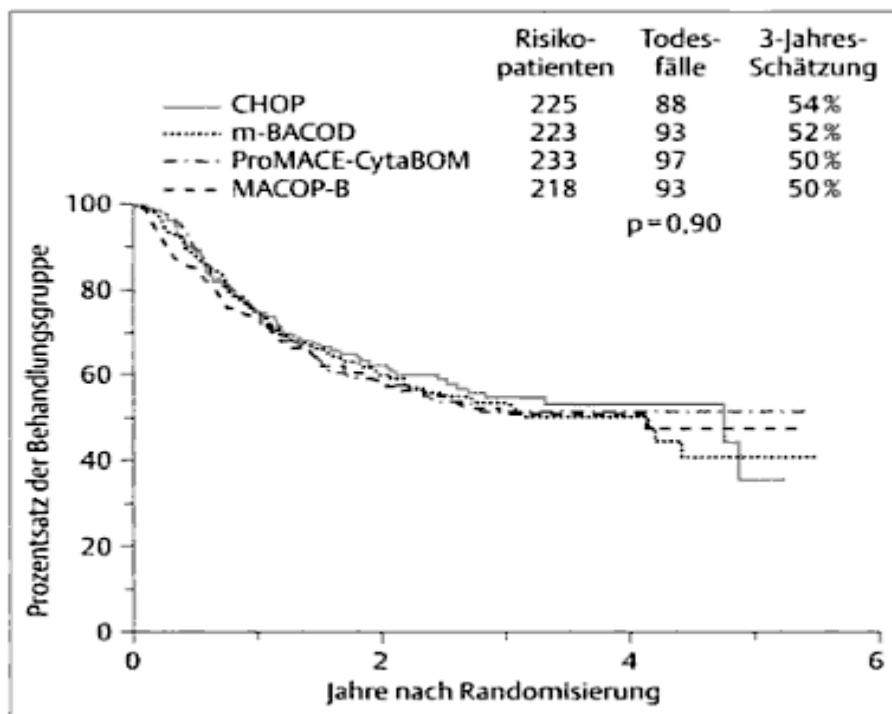


Abb. 5: Überlebenskurven von Patienten mit aggressiven Lymphomen nach CHOP-21, m-BACOD, ProMACE-CytaBOM und MACOP-B (Fisher et al. 1993). Die aggressiven Chemotherapie-Protokolle der 2. und 3. Generation verbesserten die Lebenserwartung nicht und waren darüber hinaus toxischer als das dreiwöchige CHOP-Protokoll.

Auch für die follikulären Lymphome ließ sich im Vergleich zum CHOP-Schema kein signifikant längeres symptomfreies Überleben unter proMACE-CytaBOM, m-BACOD (Gordon et al. 1992) und MACOB-B feststellen (Fisher et al. 1993), auch nicht nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von über vier Jahren bis zu fast sieben Jahren (Fisher et al. 1994).

Die multizentrische, longitudinal angelegte Nationale LymphoCare-Studie, eine große Studie von Friedberg und Mitarbeitern an 2728 Patienten, bei denen die Diagnose “follikuläres Lymphom” erstmals gestellt worden war, ergab in der Praxis äußerst verschiedene, teils regional disparate Behandlungsansätze in den USA auch heute noch, wenngleich sich die Antikörper-Therapie weitgehend durchgesetzt hat. Die Autoren kritisierten den Mangel an einem einheitlichen optimierten Behandlungsschema in den USA und führten einen Teil der Rückfälle bei Patienten mit follikulärem Lymphom auf diesen Umstand zurück (Friedberg et al. 2009).

Teilweise enttäuscht haben auch Versuche, das CHOP-Schema zu modifizieren. Dazu gehört die Gabe mit den klassischen CHOP-Therapeutika bei älteren Menschen (“Senioren-CHOP”) in niedrigerer, dafür aber wöchentlicher Applikation (Meyer et al. 1995). Dieser Therapieansatz gilt heute als obsolet. Nicht durchgesetzt haben sich auch Behandlungsansätze, in denen im CHOP-Schema Doxorubicin durch Epirubicin (Zuckerman et al. 1993, Deliliers et al. 1995) oder durch Mitoxandron (Bessell et al. 2003) ersetzt wurde.

Therapieoptimierungsprüfungen in der Lymphomtherapie sind immer wieder notwendig, nicht allein zur Verbesserung der Heilungschancen und der Verringerung der Rezidivraten, sondern auch aus Gründen der Lebensqualität und zur Minimierung von Nebenwirkungen bei belastenden Therapieverfahren (Klinkhammer 2000). Ohne Therapieoptimierungsprüfungen sind der Einsatz von Arzneimitteln außerhalb der zugelassenen Anwendungsgebiete und eine systematische Auswertung der Therapieergebnisse zumindest in Deutschland nicht denkbar.

So hat die Deutsche Studiengruppe aggressive Non-Hodgkin Lymphome allein sechs Studien zum aggressiven Non-Hodgkin-Lymphom durchgeführt, in denen das CHOP Schema variiert wurde (NHL-B1, NHL-B2, Hi-CHOEP, MegaCHOEP, RECOVER und MINT). Dabei zeigte sich, dass die Ergänzung des CHOP-Regimes durch Etoposid (CHOEP-14) für über 60jährige Patienten nicht empfehlenswert ist (Pfreundschuh et al. 2004a). Deutlich positiv wirkte sich dagegen die Umstellung auf kürzere Zyklusintervalle aus, nämlich von CHOP-21 auf CHOP-14, ebenso auch die Zugabe von Etoposid zum CHOP-Schema bei jungen Hochrisikopatienten, bei denen Etoposid ersichtlich weniger toxisch und therapeutisch wirksamer ist als bei älteren Patienten (Pfreundschuh et al. 2004b).

In diesem vielfältigen System möglicher Wirkstoffkombinationen, das durch die morphologische Differenziertheit der Non-Hodgkin-Lymphome noch weiter kompliziert wird, erwies sich die Einführung des monoklonalen Antikörpers Rituximab – trotz mancher kritischer Stimme zu einigen Studien-Designs (Horning 2008) – als großer Therapiefortschritt. Die Therapie wurde von nun an partiell zielgerichtet, denn Rituximab bindet spezifisch an das CD20 Oberflächenantigen, das von B-Lymphozyten exprimiert wird (Anderson et al. 1984). Mehr als 90% der Patienten mit B-Zell Non Hodgkin Lymphomen (NHL) exprimieren das CD20 Antigen (Catlett und Alving 2000), das sich zwar auch auf der gesunden reifen B-Zelle, nicht aber auf der pluripotenten Stammzelle und den Plasmazellen befindet. So reduziert Rituximab zwar auch die gesunden CD20-positiven B-Zellen im peripheren Blut, dieser gesunde B-Zell-Bestand regeneriert sich jedoch meist innerhalb von 6 bis 9 Monaten aus der pluripotenten Stammzelle.

Direkt oder indirekt setzt Rituximab den therapeutischen Hebel an ganz verschiedenen Stellen an (Smith 2003), möglicherweise nach Lymphom-Klasse verschieden (Meyer zum Büschelfelde et al. 2008). Zum einen „vergiftet“ Rituximab die malignen Zellen, indem es an diese andockt (Clynes et al. 2000). Zum anderen zytolysiert es die Krebszellen über die Komplementbindung (Cragg et al. 2003, Peng et al. 2005), wodurch die malignen Zellen für die körpereigene Abwehr „angreifbar“ werden, eine Vorstellung des Wirkungsmechanismus von Rituximab, die allerdings nicht unumstritten ist (Beers et al. 2008a,b).

Rituximab überwindet ferner die PRDM1-Genabschnitt-assozierte Chemotherapie-Resistenz mancher Patienten (Liu et al. 2007), und nicht zuletzt ist Rituximab in der Lage, die Apoptose zu triggern (Shan et al. 1998, Manches et al. 2003, Stanglmaier et al. 2004, Stolz et al. 2008).

Zahlreiche weitere Annahmen über die Wirkungsweise von Rituximab werden erforscht (Leseux et al. 2008, Kheirallah et al. 2009), denn obwohl Rituximab inzwischen über mehr als eine Dekade an mehr als einer Million Patienten angewandt worden ist, ist die therapeutische Effizienz von Rituximab noch nicht voll begriffen. Unabhängig davon wird an Rituximab-Varianten gearbeitet, die das eine oder andere bekannte Wirkprinzip in stärkerem Maße besitzen als Rituximab selbst (Li et al. 2009).

Rituximab ist zwar als Monotherapie wirksam (McLaughlin et al. 1998, Hainsworth et al. 2000, Sano et al. 2007, Sousou und Friedberg 2010) und verträglich (Rummel 2007, Kilickap et al. 2008, Witzens-Harig et al. 2009), doch führte die Kombination mit älteren bewährten Chemotherapeutika erst zu dem Durchbruch, der die sogenannte Rituximab-Aera einleitete. In unzähligen Studien konnten signifikante Verbesserungen der bisherigen therapeutischen Effekte bei verschiedenen Lymphomklassen nachgewiesen werden, wenn Rituximab zusätzlich mit den bisherigen First-Line-Chemotherapien appliziert wurde, beispielsweise mit Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison (CVP) (Marcus et al. 2005, 2008), mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (CHOP) (Czuczman et al. 1999, Coiffier et al. 2002, Feugier et al. 2005, Hiddemann et al. 2005b, Held et al. 2006, Park et al. 2006, Pfreundschuh et al. 2006, Li et al. 2007, Shimada et al. 2008), mit Mitoxantron, Chlorambucil und Prednisolon (MCP) (Herold et al. 2007) oder – wie bei der chronisch-lymphatischen Leukämie – mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FCR) (Ahmadi und Schuster 2009, Foon et al. 2009) oder noch zusätzlich mit Mitoxandron (R-FCM) (Bosch et al. 2009).

Der positive Effekt einer Kombinationsbehandlung ließ sich sowohl bei bislang unbehandelten Patienten mit folliculärem Lymphom (Czuczman et al. 2004) nachweisen, ebenso bei Patienten mit rezidivierten oder bislang therapierefraktären folliculären Lymphomen (Forstpointner et al. 2004, van Oers et al. 2006) sowie auch bei verschiedenen Untergruppen von Patienten mit B-Zell-Lymphomen (Fu et al. 2008), bei denen Rituximab ohnehin zum therapeutischen Standard gehört.

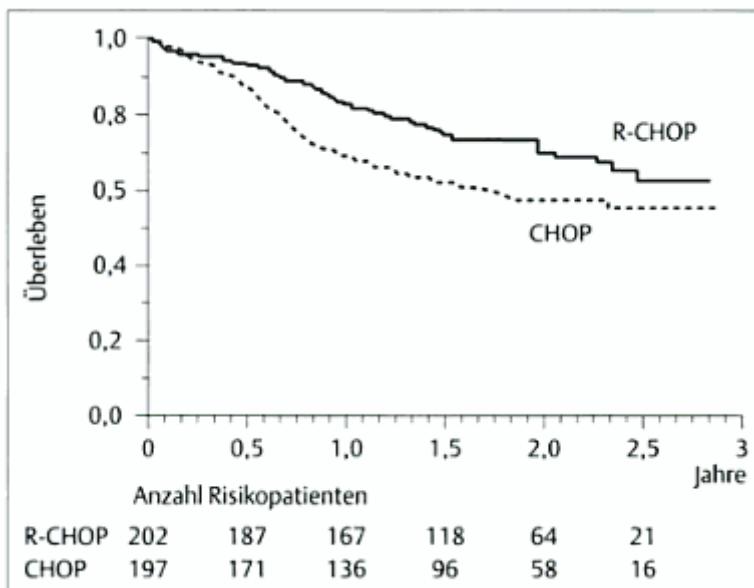


Abb. 6: Die Einführung des ersten Anti-CD20-Antikörpers Rituximab in die Lymphom-Behandlung eröffnete neue Perspektiven. Patienten, die nach einem CHOP-21-Protokoll behandelt wurden, lebten signifikant länger, wenn sie zusätzlich Rituximab (R-CHOP) bekamen (Coiffier et al. 2002).

Überzeugende Wirksamkeitsstudien (McLaughlin et al. 1998) führten dazu, dass die Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen mit Rituximab auch in Deutschland zugelassen wurde: Im Juni 1998 ist Rituximab unter dem Handelsnamen MabThera® für die Behandlung von Patienten mit rezidiviertem oder Chemotherapie-resistantem folliculärem Non-Hodgkin-Lymphom zugelassen worden, seit März 2002 – vor allem aufgrund von Therapieergebnissen der französischen Studiengruppe GELA, wonach Ansprechraten, ereignisfreies Überleben und Gesamtüberleben verbessert wurden – für die Kombination mit der CHOP-Chemotherapie des diffusen, großzelligen B-Zell-Lymphoms und seit August 2004 gilt die Zulassung von Rituximab auch für die Kombination mit einer CVP-Chemotherapie für unbehandelte Patienten mit folliculärem Lymphom, und Rituximab hat sich auch hier in hohem Maße bewährt (Marcus et al. 2005).

Unabhängig davon findet im Rahmen klinischer Studien international eine breite Anwendung von Rituximab in der First-Line- und Erhaltungstherapie sowie nach Rückfällen bei den verschiedensten Subtypen des Non-Hodgkin-Lymphoms in den verschiedensten Kombinationen mit anderen Therapie-Optionen mit großem Erfolg statt (Salles et al. 2004, Sehn et al. 2005, Herold et al. 2005, Swenson et al. 2005). Keating et al. (2005) beispielsweise fanden bei der CLL unter Fludarabin und Cyclophosphamid, wenn sie mit Rituximab kombiniert wurden, Ansprechraten von 95% mit kompletten Remissionen bei 70% der Patienten, Ergebnisse, die, wenn auch nicht in dieser Höhe, von Hallek in einem Vortrag beim Jahrestag der American Society of Hematology 2008 erstmals anhand einer prospektiven Phase-III-Studie, der CLL8-Studie, bestätigt wurden (Hallek et al. 2008).

Andere Autoren (Byrd et al. 2005, Czuczman et al. 2005a) fanden auch ohne Cyclophosphamid hoch signifikante Besserungen, wenn bei Patienten mit CLL nur Fludarabin und Rituximab kombiniert appliziert wurden.

Auch bei der Therapie von indolenten Magen-Lymphomen sind die Ergebnisse bei zusätzlicher Gabe von Rituximab besser (Martinelli et al. 2005) als bei den sonst üblichen, jeweils verschiedenen kombinierten Therapieverfahren (Strahlentherapie, Chemotherapie, Helicobacter-pylori-Eradikation) allein. Nicht zuletzt unter dem Eindruck der verbesserten konservativen Therapie wird von Reinartz et al. (2006) die früher verbreitete chirurgische Therapie bei Patienten mit Magen-Lymphom heute als überflüssig bezeichnet.

Rituximab ist damit unverzichtbarer Bestandteil der meisten Behandlungskonzepte sowohl in der Primär- wie in der Rezidivtherapie (Heß et al. 2006) der Non-Hodgkin-Lymphome geworden, wenngleich nicht immer, wie beim Mantelzell-Lymphom, mit durchschlagenden Erfolg (Nguyen et al. 1999, Foran et al. 2000, Ghielmini et al. 2005b, Martin et al. 2009). Vor dem Hintergrund der schlechten Prognose beim Mantelzell-Lymphom hat sich der zusätzliche Einsatz von Rituximab zur Standardtherapie trotzdem bewährt (Howard et al. 2002, Heß et al. 2008). Resistenzentwicklungen gegen Rituximab müssen bei jeder Rezidivtherapie jedoch immer ins Kalkül gezogen werden (Hagenbeck 2008).

Bachy und Mitarbeiter bestätigten in Nachauswertungen von Wirksamkeitsstudien aus der Vor-Rituximab-Ära den zu erwartenden Befund, dass die Gesamtüberlebenszeit von Patienten mit folliculärem Lymphom umso länger ist, je besser das unmittelbare Ansprechen des Tumors auf die Primärtherapie war (Bachy et al. 2009). Dies unterstreiche den Wert der Primärtherapie in der Behandlung der malignen Lymphome. Die Autoren entkräften damit einen hin und wieder auch gegen die Rituximab-Therapieerfolge vorgetragenen Kritikpunkt, wonach eine komplette Remission für die Patienten nicht notwendigerweise eine Lebensverlängerung bedeuten müsse (Buske et al. 1998).

Zur Beurteilung der Rolle von Rituximab in der Erhaltungstherapie beim B-Zell-NHL müssen nach einer diesbezüglich eher frustrierten Untersuchung von Habermann et al. (2006) zur Zeit noch die Ergebnisse der internationalen CORAL-Studie abgewartet werden. Allerdings liegen jetzt schon zahlreiche positive Befunde zur Erhaltungstherapie bei den folliculären Lymphomen vor (Ghielmini et al. 2004, Hochster et al. 2005, van Oers et al. 2006, Forstpointner et al. 2006, Hochster et al. 2009). Weitere Einsichten sind hier von der PRIMA-Studie zu erwarten, in der der Nutzen einer Rituximab-Erhaltungstherapie nach Primärtherapie untersucht wird.

1.6. Die Behandlung der NHL mit anderen monoklonalen Antikörpern

Nach Rituximab wurden bald andere monoklonale Antikörper in der Behandlung der verschiedenen Formen der Non-Hodgkin-Lymphome (Tobinai 2003), aber auch zahlreicher anderer Krebserkrankungen klinisch erprobt, zunehmend auch solche, die wie Rituximab an das CD20-Antigen binden. Dazu gehören Veltuzumab (Morschhauser et al. 2009) und das

Immunglobulin G (IgG) Trastuzumab (Gianni 2008). „Austherapierten“ Patienten, die auf die Behandlung mit den Standardtherapien – beispielsweise sowohl auf Fludarabin als auch Alemtuzumab – nicht oder nicht mehr ansprechen oder Patienten mit einem massiven Tumor von mehr als fünf Zentimeter Durchmesser („Bulky Disease“), kann mit dem ersten vollhumanen CD20-Antikörper Ofatumumab unter Umständen geholfen werden.

Ofatumumab soll an ein anderes Epitop andocken als Rituximab. Die Zwischenauswertung einer Phase-III-Studie, die beim Jahrestag der Europäischen Hämatologischen Gesellschaft 2009 in Berlin vorgetragen wurde, ergab eine Gesamtansprechrate von 58% in der auf Fludarabin als auch Alemtuzumab doppeltrefraktären Gruppe und von 47% bei den Patienten mit „Bulky-Disease“ (Seiler und Dreyling 2009).

Es gibt mehrere Studien, in denen weitere Antikörper bei den verschiedenen Lymphomklassen untersucht wurden wie Lumiliximab (anti-CD23) (Byrd et al. 2007), Epratuzumab (anti-CD22) (Leonard et al. 2004, Furman et al. 2004, Leonard und Goldenberg 2007, Leonard et al. 2008), Galiximab (anti-CD80) (Czuczmar et al. 2005b, Vinjamaram et al. 2008) oder Bevacizumab (anti-VEGF) (Ganjoo et al. 2004). Viele Ergebnisse kranken jedoch an niedrigen Patientenzahlen, basieren auf in-vivo- bis allenfalls Phase-II-Studien, enthalten keine klaren Angaben zum Nebenwirkungsprofil oder weisen gar eine nur mäßige Wirksamkeit des Antikörpers nach. Insgesamt befinden sich diese Antikörper und viele andere auch zur Zeit noch in einem experimentellen Stadium.

Alemtuzumab (MabCampath) ist ein monoklonaler IgG1-Antikörper, der gegen das Panlymphozyten-Antigen CD52 gerichtet ist. Nach bisherigen Befunden scheint Alemtuzumab bei der chronisch lymphatischen Leukämie (Keating et al. 2002) mit einer Ansprechraten von 40% am besten zu wirken, allerdings mit einem hohen Risiko „infektiöser Komplikationen, bei denen es sich insbesondere um Reaktivierungen von Zytomegalie-Virusinfektionen handelt“ (Heß et al. 2008). In Kombination mit anderen Chemotherapeutika war Alemtuzumab in kleineren Studien wirksam (Weidmann et al. 2004).

Ein weiterer Therapieansatz ist die Beladung von Antikörpern mit einem Radioisotop, eine Radioimmuntherapie (White et al. 1996). Hierfür werden zwei Radioisotope eingesetzt, zum einen der reine Beta-Strahler Yttrium90 beim 90Y-Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin®) (Morschhauser et al. 2008), zum anderen der Beta- und Gamma-Strahler Jod131 beim Tositumomab (Bexxar®) (Kaminski et al. 2005). Die beiden Radionuklide unterscheiden sich in Bezug auf die Emissionseigenschaften und die physikalische Halbwertszeit. Als Vehikel dienen in beiden Fällen murine CD20-Antikörper, wobei 90Y-Ibritumomab-Tiuxetan über einen Chelator Y90 kovalent bindet. Mit letzterer Technik soll die Strahlenbelastung des Knochenmarks durch zirkulierende strahlungsaktive Antikörper vermieden werden, wie es beim radioaktiv markierten Tositumomab der Fall ist. 90Y-Ibritumomab-Tiuxetan ist seit 2004 für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit CD20-positivem folliculären B-Zell-Lymphom zugelassen, die auf Rituximab nicht ansprechen oder deren Erkrankung nach einer Rituximab-Behandlung rezidiviert. Im Gegensatz dazu ist Iod-131 Tositumomab wegen der langen Halbwertszeit des Radionuklids bisher in Europa nicht zugelassen.

Über alle Non-Hodgkin-Lymphom-Klassen und über alle Therapieschemata hinweg verbesserten sich die Fünf-Jahres-Überlebensraten von 1975 bis 2004. Lebten nach Diagnosestellung zwischen 1975 und 1977 nach einer Statistik der US-amerikanischen Krebs-Gesellschaft noch 48% der Lymphom-Patienten nach 5 Jahren und zwischen 1984 und 1986 noch 53%, so waren es aufgrund des medizinischen Fortschritts zwischen 1996 und 2004 bereits 65% der Patienten (Petrelli et al. 2009).

1.7. Weitere Therapieansätze bei Non-Hodgkin-Lymphomen

In der Vor-Rituximab-Ära war die autologe Knochenmarktransplantation eine wichtige Behandlungsoption insbesondere bei mangelhaftem Ansprechen eines Non-Hodgkin-Lymphoms auf die konventionelle Chemotherapie (Philip et al 1987). Beim Mantelzell-Lymphom ist die Stammzelltransplantation zwar umstritten, doch alles in allem hat sich dieses therapeutische Prinzip in Variationen bis heute bewährt (Tarella et al. 2008, Sebban et al. 2008).

Zwei große prospektive, randomisierte Phase-3-Studien (von der German Low-Grade Lymphoma Study Group GLSG und der Group d'Etude des Lymphomes de l'Adulte GELA) ergaben nach myeloablativer Therapie mit konsekutiver autologer Stammzelltransplantation eine signifikante Verlängerung des ereignisfreien Intervalls (Lenz et al. 2004), der Gesamtüberlebenszeit sowie der Häufigkeit kompletter und partieller Remissionen (Sebban et al. 2003). Die German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL) erzielte mit einer Dosis-escalierten CHOP-Therapie kombiniert mit Etoposid (MegaCHOEP) ebenfalls positive therapeutische Effekte bei der Mehrzahl der 110 Patienten (Glass et al. 2006), ebenso Wilson und Mitarbeiter, die Etoposid, Prednison, Vincristin, Cyclophosphamid und Doxorubicin plus Rituximab (EPOCH-R) einsetzen im Vergleich zur Standard R-CHOP-Therapie (Wilson et al. 2002).

Ein Nachteil von Stammzell- und Knochenmarktransplantationen ist, dass sie auf jüngere Patienten beschränkt sind bei einer Erkrankung, die vor allem im höheren Lebensalter auftritt. Außerdem bergen sie das Risiko einer sekundären Leukämie und des myelodysplastischen Syndroms (Park et al. 2000, Lenz et al. 2003, Deconinck et al. 2003). Gesucht wird deshalb – über die Rituximab-Erhaltung und die Radioimmuntherapie hinaus – nach weiteren Methoden, die weniger toxisch sind und breiter angewandt werden können.

Klinische Studien arbeiten mit Patientenkollektiven, die durch zahlreiche Ausschlußkriterien standardisiert worden sind und erlauben somit streng genommen nur Aussagen über die untersuchten Patienten-Subpopulationen. Sie sind im Hinblick auf die Frage der Erarbeitung einer Therapiestrategie von Bedeutung und erlauben eine Aussage dahin gehend, ob eine Substanz wirksam ist, und unter welchen Bedingungen Verbesserungen einer Therapie realisierbar sind (z.B. behandelte Krankheit, Dosis, Verabreichungsdauer von Substanzen, Ausnutzung von Kombinationseffekten mit anderen Substanzen).

Prognosekriterien für das B-NHL unter Berücksichtigung gegenwärtiger Therapiestrategien:

neue Studienergebnisse mit allerdings noch kurzer Nachbeobachtung sprechen dafür, dass jüngere und ältere Pat. mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) von Rituximab im Rahmen einer kombinierten Chemo-/Immuntherapie profitieren. Patienten mit DLBCL im lokalisierten Stadium ohne Lymphommanifestation ("bulky-disease") oder andere Risikofaktoren sollten außerhalb klinischer Studien entweder mit 6 Zyklen CHOP + Rituximab oder mit 3 Zyklen CHOP + Rituximab, gefolgt von einer "involved-field"-Strahlentherapie behandelt werden.

Pat. mit DLBCL und "bulky-disease" sollten auch in den lokalisierten Stadien I oder II in jedem Fall 6 Zyklen einer CHOP + Rituximab erhalten (Friedberg, J. W.) Für Pat. in den Stadien III und IV gilt entsprechendes.

1.8. Versorgungsforschung

Der medizinisch-technische Fortschritt und neue wirksame Maßnahmen der Gesundheitsförderung führen in zunehmendem Maße zu einem Konfliktverhältnis mit den ökonomischen Möglichkeiten der Gesellschaft. Die Gesundheitspolitik versucht in diesem Konfliktfeld – wenn möglich auf gesicherter wissenschaftlicher Basis – zu vermitteln.

Ein Instrument hierfür ist die Versorgungsforschung, eine innerhalb der evidenzbasierten Medizin vor allem in Europa noch relativ junge Disziplin. In der 259. Auflage des Klinischen Wörterbuchs „Pschyrembel“ aus dem Jahr 2002 beispielsweise sucht man den Begriff „Versorgungsforschung“ vergebens. 2003 schreibt Apolone in der US-Fachzeitschrift *Health Quality Life Outcomes online* zur „Outcome-Forschung“, einer Teildisziplin der Versorgungsforschung, die speziell nach dem Zugewinn an Gesundheit und Lebensqualität medizinischer Maßnahmen fragt: „The implementation of lines of OR (=Outcome -Research) in the development and evaluation of anti-cancer drugs hinges upon the availability of specific knowledge, methods, instruments and resources and upon their appropriate integration in the mainstream of clinical research. In the USA specific interdisciplinary projects have been launched by the NCI (National Cancer Institute). In Europe there is a lack of such initiatives.“ In der Tat wurde das „Deutsche Netzwerk Versorgungsforschung (DNVF)“ erst 2006 gegründet und damit die überregionale Bedeutung der Versorgungsforschung auch organisatorisch dokumentiert.

In der Versorgungsforschung werden die Bereiche wissenschaftlich untersucht, die der experimentellen Grundlagenforschung, der klinischen und epidemiologischen Forschung und der unter idealen Studienbedingungen stattfindenden Interventionsforschung im allgemeinen entgehen. Gründe für den eingeschränkten Blick dieser Studienpläne sind, dass in klinischen Studien etwa bestimmte Altersgruppen nicht berücksichtigt werden oder dass die Patienten, abgesehen von der untersuchten Erkrankung, möglichst gesund sein sollen. Da aber beispielsweise mehr als 60% der Frauen mit einem kolorektalen Karzinom 70 Jahre und älter, 30% sogar über 80 Jahre alt sind, kann es passieren, dass genau diese Frauen, die es hauptsächlich betrifft, außerhalb des Altersfensters einer Wirksamkeitsstudie liegen, wie etwa in der Arbeit von André et al. (2004).

Dies trifft auch für klinische Studien zum malignen Non-Hodgkin-Lymphom zu. Obwohl die Erkrankung insbesondere bei älteren Patienten vorkommt, ist in einer Studie der Deutschen Studiengruppe für hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL) die Altersgruppe der 66- bis 70-jährigen nur zu 17%, die der 71- bis 75-jährigen nur zu 10% vertreten.

Eine noch so signifikante klinische Studie kann aus diesem Grund erheblich von ihrer Relevanz einbüßen. Denn die Versorgungsrealität besteht in der Mehrheit der Fälle darin, dass es der Arzt in der Praxis oder im Krankenhaus mit einem hohen Prozentsatz gerade alter und multimorbider Menschen zu tun hat. Es liegt dann an der Versorgungsforschung herauszufinden, ob eine in klinischen Studien als hilfreich erkannte therapeutische Vorgehensweise auch alten, multimorbidien Menschen zugute kommt - oder vielleicht sogar schadet!

So wird nach Hölzel „den Ärzten und den Gesundheitssystemen die Verantwortung für Nutzen und Risiken im Versorgungsalltag aufgehalst“ (Hölzel 2007, S. 31). „Was wird im Vergleich zu den Studien erreicht“, fragt Hölzel, „wenn fortgeschrittenes Alter, soziale Inkompétence, gravierende Komorbidität und Komedikation, variierende Arzt- und Patientencompliance nicht auszuschließen, sondern der ärztliche Versorgungsalltag sind?“ Die evidenzbasierte Medizin sei zwar ein großer Fortschritt, aber es fehlten den Empfehlungen entsprechende Erfahrungen aus und für den Versorgungsalltag, weil die Studienrealität nicht die Versorgungsrealität abdecke. Neuere Überlegungen zu einer geriatrischen Onkologie tragen solcher Kritik inzwischen Rechnung.

In Deutschland werden Studien zur Versorgungsforschung durch Koordinierungszentren für Klinische Studien und biometrische Kompetenz unterstützt (Paulus 2006). Es handelt sich dann meist um Therapieoptimierungsstudien, die in der 12. Novelle des deutschen Arzneimittelgesetzes, die im August 2004 verabschiedet wurde, in ihrem Verfahrensaufwand den zulassungsrelevanten klinischen Studien gleichgestellt wurden. Der Planung und Durchführung dieser nichtkommerziellen Studien wird die optimale klinische Wirklichkeit („good medical practice“) zugrunde gelegt. Schmitz und Aly (2006) vertreten allerdings die Meinung, dass Therapieoptimierungsstudien, „wie sie bisher bereits im wissenschaftlichen klinischen Alltag konzipiert und durchgeführt werden, in der Regel keine Versorgungsstudien sind“ (S. 332).

Die Fragen, die die Versorgungsforschung zu beantworten versucht, sind vielfältig. Sie betreffen etwa

- die Umsetzung von Leitlinien in Arztpraxen und Kreiskrankenhäusern, zur Wirksamkeit verschiedener Behandlungskonzepte bei definierten Patienten-Untergruppen,
- die Auswirkung von Fallpauschalen in den Kliniken und verschiedener Vergütungsmodelle in den Arztpraxen oder
- ob – wie es in dieser Arbeit der Fall ist – der wissenschaftlich bewiesene Nutzen eines Medikamentes oder eines Behandlungsregimes Patienten in ländlichen Regionen auch wirklich zugute kommt bzw. welche Einflußfaktoren dem entgegenstehen.

- Auch die Feststellung beispielsweise, dass über 60jährige Patienten mit Lymphomen in Frankreich wirksamer behandelt werden als in Deutschland (Hartmann et al. 2002), stellt eine genuine Aufgabenstellung für die Versorgungsforschung dar.

Eine Fehlentwicklung in der Patientenversorgung kann auch darin bestehen, dass es zu einem „Konflikt zwischen Vergütungsstruktur und Bedarfsstruktur“ (Neubauer 2006) kommen kann. Grund sei die Neigung von Leistungserbringern keine Leerkapazitäten entstehen zu lassen. Dies führt nach Neubauer dazu, „dass dort, wo hohe Kapazitäten vorhanden sind, auch eine hohe Versorgung erreicht wird – weitgehend unabhängig von der Dringlichkeit des Bedarfs“ (S. 322).

Deshalb besteht Versorgungsforschung nach Höffken unter anderem auch „in Analysen zur Bedarfsgerechtigkeit des Einsatzes verfügbarer Ressourcen, jeweils gemessen am Ergebnis der untersuchten Maßnahmen“ (Höffken 2006, S. 307). Zumal bekannt ist, dass Leistungserbringer besser vergütete Leistungen eher erbringen als schlechter vergütete, so dass eine Steuerung der Leistungserbringung durch entsprechende Vergütungsanreize ebenfalls zu den Fragestellungen der Versorgungsforschung gehört.

Nach Schwartz und Busse (2003) bezieht sich die Versorgungsforschung im Gesundheitssystem „auf die Mikroebene – insbesondere auf Krankenhäuser, Arztpraxen oder einzelne Gesundheitstechnologien“ (S.523). Für Lohr und Steinwachs (2002) ist die „Health-Service“-Forschung ein „multidisciplinary field of scientific investigation that studies how social factors, financing systems, organizational structures and processes, health technologies, and personal behaviors affect access to have care, the quality and cost of health care and ultimately our health and wellbeing. Its research domains are individuals, families, organizations, institutions, communities and populations“ (S.16).

Auf den Punkt gebracht arbeitet die Versorgungsforschung Fehlentwicklungen bei der Umsetzung von medizinischen Innovationen in die Praxis entgegen. Eine Fehlentwicklung kann darin bestehen, dass neue Erkenntnisse mit wissenschaftlich gesichertem Mehrnutzen für die Patienten mit zu großer zeitlicher Verzögerung in den medizinischen Alltag Eingang finden. Ein Beispiel hierfür ist der anfangs schleppende Einzug der Helicobacter-Eradikation in die therapeutische Routine niedergelassener Ärzte bezüglich ihrer Patienten mit Magen-Darm-Ulcerationen, die von diesem Keim befallen sind.

Fehlentwicklungen liegen aber auch dann vor, wenn noch unausgereifte Innovationen zu früh angewandt oder an sich nützliche Arzneimittel leichtfertig verordnet werden. Ein Beispiel für ersteres ist etwa die Anwendung der Robodoc-Technik bei der Implantation von Hüftendoprothesen. Dieses roboterunterstützte Fräsv erfahren gelangte zu relativ breiter Anwendung, ehe die Nebenwirkungen der Methode in ausreichendem Maße systematisch erfasst und bewertet worden waren. Sie stellten sich erst in der Versorgungswirklichkeit heraus.

Zum anderen wiesen Versorgungsforscher schon vor vielen Jahren auf eine starke Zunahme der Verordnung von Methylphenidat hin, was auf vorschnelle Verschreibungen für Kinder mit

hyperkinetischen Störungen hinwies. Dies führte inzwischen zu sinnvollen und überfälligen Auflagen für Ärzte, leider wohl weniger aufgrund der Warnungen der Versorgungsforscher als wegen der Presse, die sich schließlich auf ihre Art des Themas annahm.

Die Beispiele zeigen, dass die Versorgungsforschung ganz und gar nicht nur ein Anhängsel an die Paradepferde medizinischer Forschung ist, die da sind: randomisierte, kontrollierte Studien, kontrollierte Studien ohne Randomisierung, Kohortenstudien, Fallkontrollstudien, Querschnittstudien und Fallberichte. Es ist also keineswegs gerechtfertigt, Versorgungsstudien in der Diskussion über “Studententypen in der medizinischen Forschung” auszuklammern: “Auf die Darstellung spezieller Forschungsbereiche wie Versorgungsforschung, Qualitätssicherung, sowie den Bereich der klinischen Epidemiologie verzichten die Autoren hier bei gebotener Kürze zugunsten der didaktischen Klarheit” (Röhrlig et al. 2009, S. 262). Eine Folge dieser Sichtweise ist, dass “bisher Konzepte für die medizinische Versorgung, Leitlinienempfehlungen und Lehrinhalte im Wesentlichen auf einem Studententyp mit unklarer Relevanz für die allgemeine Versorgung” (Willich 2006, S.2109) basieren.

Ein wichtiger Schritt, der Versorgungsforschung die ihr gebührende Akzeptanz und Wirkung zu verschaffen, war der Beschluss des 108. Deutschen Ärztetages in Berlin im Jahr 2005. Auf der Grundlage dieses Beschlusses führte die Bundesärztekammer ein Programm zur Förderung der Versorgungsforschung durch, insbesondere in den Bereichen

- Implementierung von Leitlinien,
- Einfluss der Ökonomisierung der ärztlichen Leistung auf die Patientenversorgung und
- Wechselwirkungen zwischen arztseitigen Faktoren und Versorgungsrealität.

Nach Scriba und Fuchs (2010) hat die Versorgungsforschung durch diese Initiative der Bundesärztekammer “ihre Methodik verbessert, ihr Ansehen vermehrt und neue Erkenntnisse gewonnen” (S. 700), wenngleich sich manchmal auch “höchst unterschiedliche, manchmal enttäuschende Ergebnisse in Zusammenhang mit der Implementierung von Leitlinien” (S. 697) ergeben hätten. Die Autoren schließen daraus, dass “die Wirkung von Leitlinien auf die tatsächliche Versorgung eine noch stärkere Beachtung im Sinne von Qualitätsforschung erfahren” (S. 697) müsse.

Alles in allem dürfte kein Zweifel mehr darüber bestehen, dass die Versorgungsforschung ein unverzichtbarer Bestandteil der Qualitätssicherung und der Therapiesicherheit in der medizinischen Praxis geworden ist.

1.8.1. Versorgungsforschung in der Onkologie

Letztendliche Zielgröße der Versorgungsforschung in der Onkologie ist die Verlängerung des Lebens und die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten durch medizinische Maßnahmen in Klinik und Praxis. Deshalb sind Mortalitätsstatistiken und Überlebenskurven zur Darstellung der Ergebnisse bevorzugte Instrumente. Auch hier zeigt die

Versorgungsforschung immer wieder, dass der Transfer von Fortschritten der klinischen Forschung in die Versorgungswirklichkeit nicht immer angemessen vonstatten geht.

Ein Beispiel für Versorgungsforschung in der Onkologie ist ein Verbundprojekt deutscher Brustzentren, das unter dem Titel „Anwendungsorientierte Brustkrebsforschung“ vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert wird. Unter dem weit her geholten Schein-Akronym BRENDA („Quality of **breast** cancer care under **evidence-based** guidelines“) wird dabei der Einfluss von Leitlinien auf die Lebensdauer der Patientinnen untersucht. Dabei zeigte sich, dass nach leitliniengerechter Primärversorgung des Brustkrebses nach 5 Jahren noch 90% der Frauen leben, dieser Wert bei nicht leitliniengerechten Therapieentscheidungen jedoch auf 55% abfallen kann (Kreienberg 2008). Auch nach erfolgreicher Primärtherapie haben Frauen, die leitliniengemäß behandelt wurden, einen deutlichen Vorteil. 81% der leitliniengerecht behandelten Frauen blieb rezidivfrei im Vergleich zu nur 62% der Frauen, bei denen von den Leitlinien abgewichen wurde. Den ungünstigsten Einfluss hatte dabei eine nicht leitliniengerechte Strahlentherapie. Die weitere Analyse ergab, dass Frauen unter 35 Jahren und über 75 Jahren seltener einer leitliniengerechten Krebsbehandlung zugeführt wurden.

Andere Projekte der Versorgungsforschung konnten zeigen, dass in Brustzentren die Überlebenszeiten auch beim metastasierten Mamma-Karzinom in den vergangenen Jahren zunahmen (Giordano et al. 2004, Andre et al. 2004), in Flächenuntersuchungen jedoch nicht (Kato et al. 2001, Schlesinger-Raab et al. 2005, Horner et al. 2008). Dies lässt den Schluss zu, dass die Versorgung dieser Frauen außerhalb der Zentren schlechter als medizinisch möglich ist. Als im wahrsten Sinne des Wortes lebenswichtiges Ergebnis der Versorgungsforschung erzwingt dies den Schluss, „metastasierte Mammakarzinome nur in erfahrener Hand, am besten an einem Zentrum oder zumindest in Kooperation mit einem solchen Zentrum behandeln zu lassen“ (Denzlinger 2006).

Bezüglich der Hodentumoren, um ein weiteres Beispiel zu nennen, zeigte sich, dass eines der wichtigsten Elemente zur besseren Versorgungsqualität, nämlich die evidenzbasierten Diagnose- und Therapieleitlinien, die für diese Krankheitsgruppe 1996 erstmals erstellt worden sind, „anders als erhofft... angesichts inadäquater Versorgungsstrukturen“ vorerst wenig effizient geblieben waren (Schrader et al. 2004). Zwar ist die Mortalitätsrate bei den Keimzelltumoren in Deutschland seit der Zulassung von Cis-Platin im Jahr 1979 deutlich gesunken (Hölzel und Altwein 1991, Becker und Wahrendorf 1998), jedoch mit einer starken Verzögerung, die auch noch regional verschieden war. In München etwa sank die Sterberate an Keimzelltumoren rascher als im übrigen Bundesgebiet (Abb. 6). In einzelnen Regierungsbezirken Niedersachsens sowie in Bremen und Bremerhaven stellten Günter et al. (1996) regionale Mortalitätsunterschiede von bis zu 72% fest.

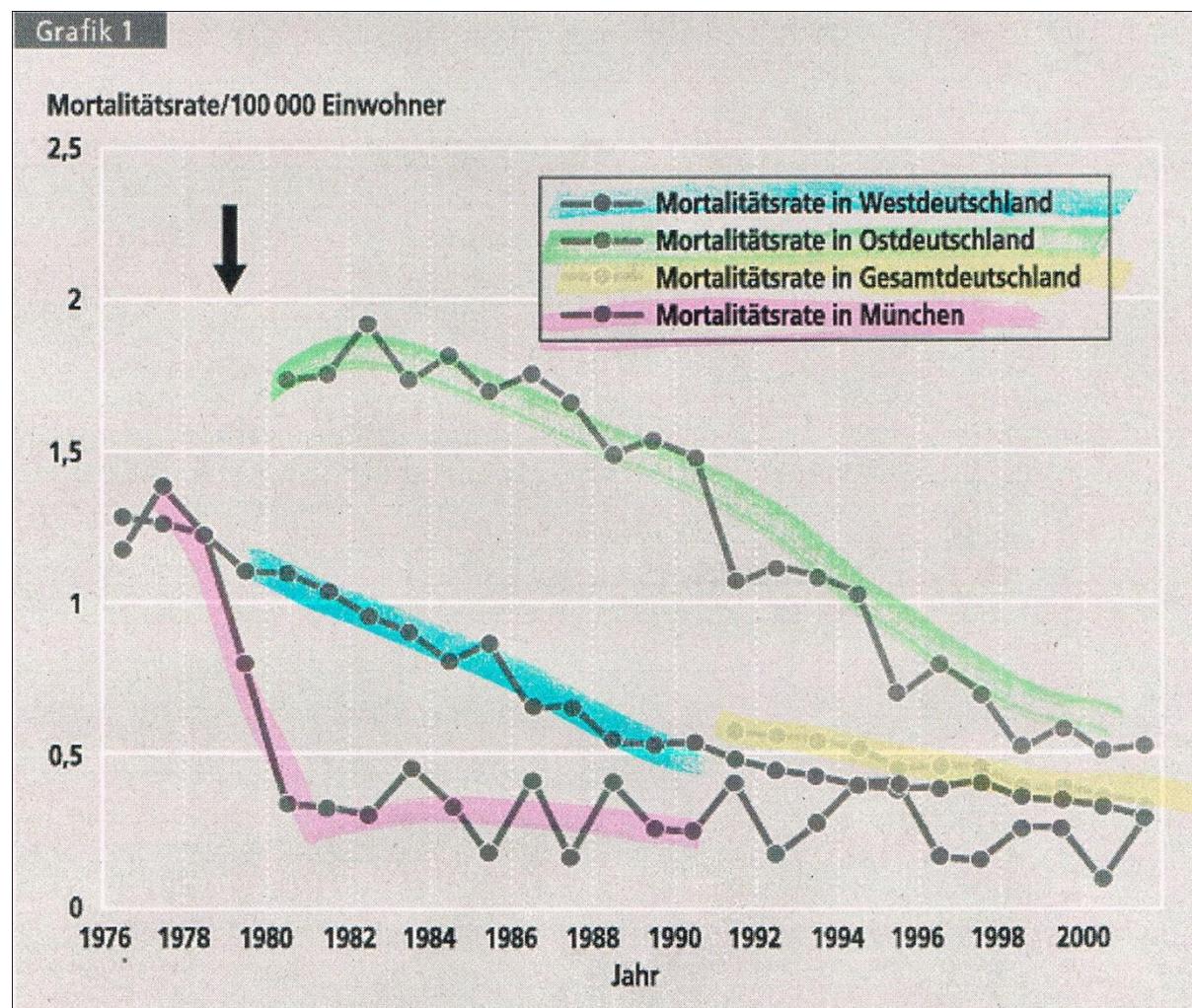


Abb. 7: Mortalitätsraten bei Keimzelltumoren in Ost- und Westdeutschland sowie München nach der Zulassung von Cis-Platin (Pfeil). (Quellen: Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, Abteilung für Klinische Epidemiologie, N. Becker/Bundesamt für Statistik Wiesbaden/Bayerisches Landesamt für Statistik München, Stand: 1/2004). Abb. von Schrader et al. 2004.

Nach Schrader et al. (2004) blieb das Problem der mangelnden Implementierung des Therapiestandards bei Keimzelltumoren lange Zeit bestehen. Krege und Mitarbeiter bemängeln, dass die Heilungsraten bei weit fortgeschrittenen Tumoren bei 40 bis 70% liegen (Krege et al. 2001) und damit im internationalen Vergleich relativ schlecht abschneiden.

Laut Becker und Wahrendorf (1998) belief sich die Exzeßmortalität – das ist die Differenz zwischen der tatsächlichen Mortalität und der Sterblichkeit bei leitliniengerechter Therapieanwendung – in den 80er Jahren auf mindestens tausend vermeidbare Todesfälle in Westdeutschland. Die Exzeßmortalität betrug nach Meinung dieser Autoren im Jahr 2004 immer noch 20 bis 25%. Für Schrader und Mitarbeiter ist „dieses erste – partiell durch die standespolitisch zu verantwortende medizinische Versorgungsstruktur bedingte – Problem... exemplarisch für die meisten onkologischen Erkrankungen in Deutschland“ (Schrader et al.

2004, S. 2612). All diese Befunde zeigen, dass es sich bei Fragen der Versorgungsforschung um wirklich brennende Probleme handelt und die Ergebnisse durchaus verstörend wirken können.

1.8.2. Versorgungsforschung in der Lymphom-Therapie

In Deutschland gibt es in mehreren Zentren eine rege Forschungstätigkeit zur Versorgungsforschung auch beim Non-Hodgkin-Lymphom, wie etwa in Form einer projektiven bevölkerungsbezogenen Beobachtungsstudie im Rahmen des Kölner und Saarländischen Lymphomprojektes (Paulus et al. 2001, 2002, Fink et al. 2005). Mit Hilfe eines für diese Studie entwickelten Patientenbuches sowie unter Verwendung von Patientenfragebögen und strukturierten Interviews wurden Daten zu Anamnese, Diagnose, Therapieform, Therapieerfolg, Nachsorge, Lebensqualität und Ökonomie erhoben. Neben anderen Lymphom-Formen wie dem Hodgkin-Lymphom (58 Pat.), der CLL (107 Pat.) und dem Multiplen Myelom (56 Pat.) gingen 310 Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen im Sinne dieser Studie in die Auswertung ein.

Dabei zeigten sich Probleme im medizinischen Ablauf zwischen dem Zeitpunkt der vom Patienten erstmals festgestellten Symptome bis zur ärztlichen Diagnosestellung, die die großen therapeutischen Fortschritte der vergangenen Jahre konterkarieren. Bei einem Drittel der Patienten wurde die Diagnose erst über ein Jahr nach Auftreten der ersten Symptome gestellt. Zwar ist dieser Zeitverlust einerseits nicht zuletzt auf Patienten zurückzuführen, die den Arzt erst relativ spät aufsuchten, andererseits zeigte sich aber auch, dass insgesamt bei 17% der symptomatischen Patienten die richtige Diagnose nach dem ersten Arztbesuch mit einer Verzögerung von über einem halben Jahr gestellt wurde (Fink et al. 2005).

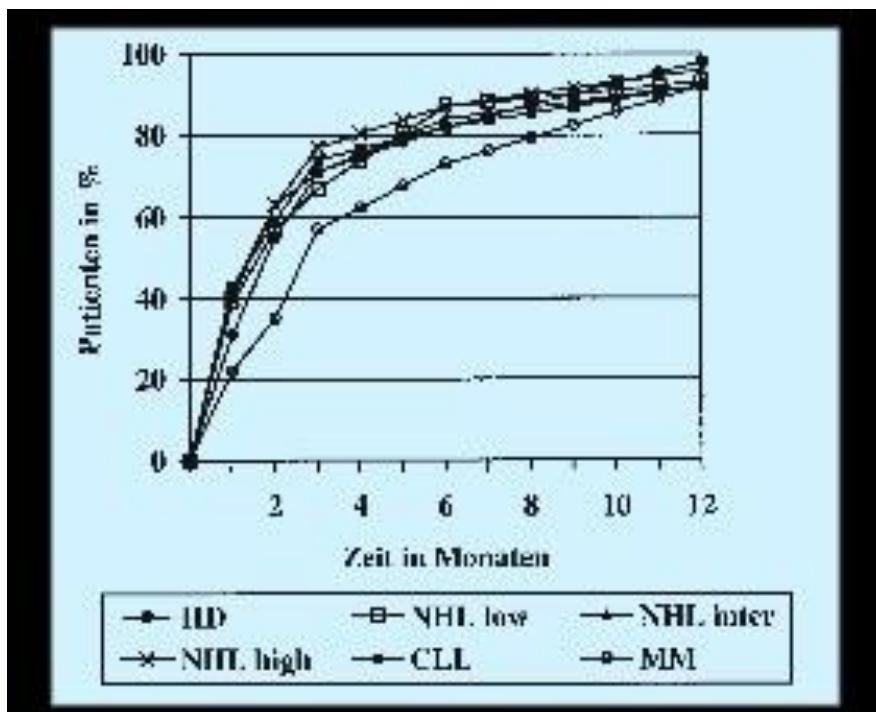


Abb. 8: Zeit zwischen Arztbesuch und Diagnosestellung bei malignen Lymphomen. Quelle: Fink et al. 2005, S. 103.

Fast 90% der Patienten mit aggressivem Lymphom gingen innerhalb der ersten drei Monate nach Auftreten der Symptome zum Arzt. Patienten mit indolenten Lymphomen gingen nur zu etwas über 70% innerhalb der ersten drei Monate zum Arzt. Die Diagnose wurde in 86% der Fälle mit aggressivem Lymphom in den ersten drei Monaten nach dem ersten Arztbesuch gestellt, bei den indolenten Lymphomen bei etwa zwei Dritteln der Patienten.

Wissenschaftliche Wirksamkeitsnachweise in großangelegten Studien sind die eine Seite, wie sich bewährte Therapieverfahren in der Praxis durchsetzen aber eine andere. In der vorliegenden Arbeit wird deshalb der Frage nachgegangen, ob all die überzeugenden klinischen Studienergebnisse zu dem ersten monoklonalen Antikörper für diese Indikation, Rituximab, auch in einer vorwiegend ländlichen Region des Tumorzentrums Regensburg, der Oberpfalz, in der Versorgungswirklichkeit ihren Niederschlag finden.

1.9. Zielsetzung der Arbeit und Fragestellung:

Ziel der Arbeit ist es zu überprüfen, ob der in prospektiven, randomisierten klinischen Studien nachgewiesene Überlebensvorteil einer Therapie mit Rituximab bei B-Zell-Lymphomen mit bevölkerungsbezogenen Daten eines klinischen Krebsregisters repliziert werden kann.

Auf der Methodik und den Erkenntnissen der Versorgungsforschung bauen diese Fragestellungen auf.

In der vorliegenden Arbeit wurde diesen Fragen in Bezug auf eine ländliche Region in Bayern nachgegangen, dem Regierungsbezirk Oberpfalz, der zum Einzugsgebiet des Tumorzentrums Regensburg gehört:

1. Wann hat sich Rituximab – gemäß den internationalen Richt- und Leitlinien – im Einzugsgebiet des TUZ Regensburg durchgesetzt? Wann als First-Line-Therapie, wann bei welchen Lymphomen?
2. Lässt sich ein Überlebensvorteil durch Rituximab nachweisen? Wenn ja: für welche Lymphome?
3. Wie gut ist die Qualität der Daten?
4. Weichen die Ergebnisse deutlich von den Ergebnissen klinischer Studien ab?

Diese Fragen zu beantworten und vor dem Hintergrund der internationalen wissenschaftlichen Literatur darzustellen, ist das Anliegen der vorliegenden Arbeit.

2. Material und Methode

2.1. Versorgungsforschung am Tumorzentrum Regensburg

Mit Stand von 2006 gibt es in Deutschland 41 Tumorzentren (Memorandum der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren 2006) (Abb. 8). Als Dachverband dient die Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT).

Dabei ist aber zu bedenken, dass es genau genommen drei Arten von Tumorzentren gibt:

1. Tumorzentren, die Organisationszentren darstellen (siehe Anhang A). Sie vernetzen stationäre Einrichtungen und ambulante Leistungserbringer einer definierten Region. Ihre Hauptaufgabe liegt in der Qualitätssicherung der onkologischen Versorgung in dieser Region durch vielfältige „Unterstützungen der Struktur- und Prozeßqualität sowie durch systematische Erhebung der Ergebnisqualität“ (Memorandum 2006, S.11). Tumorzentren dieser Art führen ein klinisches Krebsregister und organisieren unter anderem Fortbildungsprogramme. Hierzu gehört neben anderen das Tumorzentrum Regensburg.
2. Tumorzentren, die interdisziplinäre organ- oder tumorspezifische Zentren wie Darm-, Brust- oder Lymphomzentren darstellen. Dies sind die heute von der Deutschen Krebsgesellschaft geförderten und zertifizierten Organkrebszentren. Sie sollten möglichst Teil eines Tumorzentrums im erstgenannten Sinne sein. Sie sind eine zentrale Anlaufstelle für die Patienten. Dieser Typ von Tumorzentrum verfügt über eine Tumorambulanz, und die Ärzte aller beteiligten Fachrichtungen treffen sich regelmäßig, um in Form einer individuell

patientenbezogenen Tumorkonferenz („Tumorboard“) die bestmögliche Therapie für den Patienten zu eruieren.

3. Tumorzentren, bei denen sich mehrere organspezifische Zentren unter einem Dach befinden, beispielsweise ein Brustzentrum und ein Darmzentrum. Diese Klinikeinrichtungen bzw. Tumorzentren dieser Art erlangen dadurch den Status eines „umfassenden Krebszentrums“ bzw. eines Onkologischen Krebszentrums („Comprehensive Cancer Center“).

Die Krebsregister des unter Punkt 1 genannten Typs sind ein wichtiger Schlüssel zu einer optimierten Patientenversorgung und gehen über die Resultate kontrollierter klinischer Studienpläne deutlich hinaus. Bezuglich des Freistaates ist allerdings zwischen den sechs klinischen Krebsregistern in Bayern und dem epidemiologischen Krebsregister, das 2000 mit Gesetz vom Bayerischen Landtag verabschiedet worden ist, zu unterscheiden (siehe auch Altmann et al. 2009). In die klinischen Krebsregister gehen nach der bayerischen Vorgehensweise im wesentlichen die einzelnen Therapieverläufe ein, beginnend mit Diagnose, Operationen, histologischen Befunden, Chemo- und Strahlentherapiedaten sowie Befunden zur Nachsorge und Rezidivtherapie. Beim bevölkerungsbezogenen Krebsregister Bayerns werden dagegen „sogenannte epidemiologische Daten“ (Hölzel et al. 2001) erfasst und ausgewertet wie Geschlecht, Geburtsjahr und Geburtsmonat, Wohnort, Diagnose, Lokalisation und Stadium des Tumors, frühere Tumorerkrankungen, Sterbejahr und Sterbemonat, Todesursachen und Autopsiebefunde. Die Datenerfassung für das bevölkerungsbezogen Krebsregister erfolgt in Bayern über die sechs Klinischen Krebsregister, wodurch für die meldenden Ärzte die Belastung einer zweifachen Dokumentation vermieden wird.



Abb. 8: Tumorzentren in Deutschland. Stand: 2006. Quelle: Memorandum der ADT 2006.

In Konsequenz des sogenannten Nationalen Krebsplanes, den das Bundesgesundheitsministerium 2008 der Öffentlichkeit vorgestellt hat, strebt die Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren eine sektorübergreifende, flächendeckende, bevölkerungsbezogene und qualitativ hochwertige Versorgung der Patienten an, die durch einheitliche Versorgungsdaten aus den jeweiligen Tumorzentren und Klinischen

Krebsregistern abgebildet wird (Hofstädter und Klinikhammer-Schalke 2008). Die bundesweit ermittelten Daten werden alle 2 Jahre beim Deutschen Krebskongress in Berlin in der onkologischen Qualitätskonferenz vorgestellt. Im Rahmen des 29. Deutschen Krebskongresses 2010 fand die 3. bundesweite Qualitätskonferenz am 25. Februar 2010 statt. Es beteiligten sich daran 40 Zentren aus 14 Bundesländern. Anhand von 758.000 Patientendaten wurde die Krebsversorgung der vier großen Organbereiche (Mamma, Darm, Lunge, Prostata) erörtert.

Dabei stellen die hoch gesteckten Dokumentationsziele hohe Anforderungen an das Datenmanagement. Im Netzwerk der Kompetenzzentren, die die Ziele des Nationalen Krebsplanes nach und nach verwirklichen, spielt das Tumorzentrum Regensburg eine maßgebliche Rolle, denn es „verfügt über ideale strukturelle Voraussetzungen, um neue Therapiekonzepte in der Breitenversorgung flächendeckend umzusetzen“ (Klinkhammer-Schalke et al. 2005a, S.1).

Auf diese Weise können auch überregional vergleichend Erkenntnisse zur Ursache, zur Epidemiologie und insbesondere auch zur realen Versorgungsqualität bezüglich verschiedener Tumorerkrankungen gemacht werden. Dies ermöglicht, die „an der Versorgungsfront“ – bzw. in der „Real Life Situation“ – eingesetzten Therapien zu überblicken und die Durchdringung der Therapie-Realität mit aktuellen evidenzbasierten Erkenntnissen zu beurteilen.

Trotzdem steckt „eine entitätsübergreifende, sektorenübergreifende und bundesweit abgestimmte Datenerhebung in der Onkologie“, nach Haier (2009), „noch in den Anfängen“ (S.1043). So haben „derzeit in Deutschland nur ungefähr 50 Prozent der medizinischen Fachgesellschaften mit onkologischem Schwerpunkt die technischen Voraussetzungen für eine bundesweite vergleichende Qualitätssicherung“ (Haier 2009, S.1040). Hier weitere Fortschritte zu erzielen, ist eine vorrangige Aufgabe der Tumorzentren, nicht zuletzt des Tumorzentrums Regensburg, das zur Zeit den Vorsitzenden des alle zwei Jahre gewählten Vorstandes der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren stellt.

Das Tumorzentrum Regensburg besteht seit 1991. Es wurde lange vor dem Nationalen Krebsplan zunächst zur Verbesserung der onkologischen Versorgung von Menschen mit bösartigen Tumoren im Regierungsbezirk Oberpfalz vom Bundesministerium für Gesundheit gegründet und als Modellprojekt gefördert. Danach ging die Finanzierung auf die Krankenkassen über.

Seit 1992 gehört der Regierungsbezirk Oberpfalz zum Einzugsgebiet des Tumorzentrums und seit 2002 im Rahmen des Bayerischen Krebsregistergesetzes auch der Regierungsbezirk Niederbayern. Lymphom-, leukämie- und andere krebskranke Patienten der benachbarten Regierungsbezirke Ober- und Mittelfranken werden nach dem Krebsregistergesetz vom Tumorzentrum Erlangen-Nürnberg, die Patienten aus Oberbayern am Tumorzentrum München registriert. Sie können aber bei Behandlung im Einzugsgebiet des Tumorzentrums auch dort gemeldet werden.

1998 wurden am Tumorzentrum Regensburg erste Projektgruppen für verschiedene Tumorarten gebildet. Zur Zeit gibt es am Tumorzentrum 11 Projektgruppen, unter anderem für die Bereiche Lymphome sowie für Mamma-, Ovarial-, Nieren-, Magen- und kolorektale Karzinome. Darin sind auch Ärzte der Region organisiert, die Krebspatienten behandeln. In den Projektgruppen werden – gestützt auf nationale und internationale Leitlinien der Fachgesellschaften – Empfehlungen für Diagnostik und Therapie der einzelnen Tumorarten entwickelt. In Fachvorträgen, onkologischen Kolloquien, Fallbesprechungen, Flussdiagrammen und auf anderen Fortbildungs- und Informationswegen werden diese Empfehlungen in die medizinische Praxis der Region zu implementieren versucht.

Das Tumorzentrum umfasst zur Zeit (Stand: 2012) ein Netzwerk bestehend aus dem Universitätsklinikum, 45 Krankenhäusern und etwa 1.500 Arztpraxen. Sein Einzugsgebiet ist vor allem die Oberpfalz (1.085.216 Einwohner/ Stand: 30.06.2008) und Niederbayern außer Land und Stadt Landshut (1.193.820 Einwohner/ Stand 31.12.2006). In beiden Regierungsbezirken leben also rund 2.1 Millionen Menschen. Davon leiden 92.000 Menschen an Tumoren. Die kooperierenden medizinischen Stellen melden die Daten der Patienten an das Tumorzentrum Regensburg, unter anderem die Diagnosen, die jeweiligen Therapieverfahren, insbesondere das operative Vorgehen sowie die Chemotherapie- und Bestrahlungsmodalitäten, die Tumorstadien (TNM und FIGO) inklusive der Residualtumor-Erfassung, den Tumorstatus (CR, PR, NC, Progress), um nur einige zu nennen.

Seit Bestehen des TUZ Regensburg sind nahezu 170.000 Krankheitsverläufe (Stand 12/2011) von Tumorpatienten von der Diagnose bis zur Nachsorge einzelner Tumor-Entitäten dokumentiert und im Hinblick auf die Verbesserung der Patientenversorgung ausgewertet worden. Hierfür werden die eingehenden Daten gespeichert, analysiert und die Ergebnisse der Auswertungen an die teilnehmenden weiterbehandelnden Ärzte zweimal jährlich übermittelt (siehe auch Kap. 4.1). In onkologischen Qualitätszirkeln, denen allein in der Oberpfalz über fünfhundert Ärzte angehören, werden jährlich bis zu zwanzig Fortbildungsabende zu onkologischen Themen angeboten. Die Qualitätszirkel bieten auch die Gelegenheit zu Fallvorstellungen und Falldiskussionen. Sie sind von der Bayerischen Landesärztekammer als Fortbildung anerkannt. Ein anonymisiertes Benchmarking (Hofstädter et al. 2004) zu wesentlichen Fragestellungen wie auch regional definierte Richt- und Leitlinien für die Behandlung der betreffenden Patienten werden den teilnehmenden Praxen wie auch den Kliniken zugeleitet.

Das Tumorzentrum setzt damit unter anderem die Ergebnisse der Leeds-Castle-Konferenz um, die ausschließlich dem Thema Leitlinien-Implementierung gewidmet war und zu dem Schluss kam, „dass ganz generell eine einzelne Maßnahme unwirksam ist, sondern dass es einer Strategie von aufeinander aufbauenden Maßnahmen bedarf“ (Klinkhammer-Schalke et al. 2005a, S.1).

Damit geht die Tätigkeit des Tumorzentrums Regensburg über die reine Erfassung und Auswertung verlaufsbezogener Daten zur Krebsinzidenz und Krebstherapie hinaus. Das Tumorzentrum kann deshalb auch als Bindeglied angesehen werden zwischen den

Institutionen, die Patientendaten liefern und den Einrichtungen, die diese Daten nutzen müssen.

Ein Beispiel für die Arbeitsweise des Tumorzentrums ist die Beantwortung einer Frage, die an die Verlaufsdokumentation des TUZ Regensburg herangetragen wurde, nämlich die, inwieweit die seit einer wegweisenden Studie an 1296 Patienten empfohlene adjuvante Therapie des Kolonkarzinoms im Stadium III (Moertel et al. 1990) im Regierungsbezirk Oberpfalz flächendeckend durchgeführt wird. Die Auswertung der Daten zeigte, dass die Empfehlung bis 1996 nur zu 40% umgesetzt worden war. 60% der Patienten in diesem eher ländlichen Bezirk erhielten also keine adäquate Therapie. Nach Rückmeldungen dieser Daten an die behandelnden Ärzte wurden, wie neuerliche Auswertungen ergaben, im Jahr 1998 immerhin 65% und im Jahr 2000 sogar 80% der Patienten leitliniengerecht mit der empfohlenen Standardtherapie behandelt.

Das Beispiel zeigt den hohen Nutzen des kommunikativen Datenaustausches, in diesem Fall also zwischen den medizinischen Leistungserbringern der Oberpfalz und dem TUZ Regensburg. Im Vergleich damit ist eine multizentrische Dokumentation in Deutschland aufschlussreich, die der gleichen Fragestellung nachging. In dieser Studie fand allerdings nur eine Datenerhebung statt ohne Rückmeldung an die beteiligten 23 Universitätskliniken und 23 Krankenhäuser (mit und ohne onkologische Fachabteilung) sowie an die 7 onkologischen Schwerpunktpraxen. Dabei stellte sich heraus, dass im Mittel nur etwa 50% der Patienten die empfohlene adjuvante Therapie mit 5-FU und Levamisol bekamen und dass dieses Defizit über Jahre unverändert bestehen blieb (Grothey et al. 2000).

2.2. Versorgungsforschung zu den Non-Hodgkin-Lymphomen am Tumorzentrum Regensburg

Eine der 13 Projektgruppen am Tumorzentrum Regensburg befasst sich mit der Versorgungsforschung bei den Lymphomen. Dabei werden alle niedergelassenen und klinisch tätigen Ärzte im Einzugsgebiet des Tumorzentrums Regensburg, die Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen behandeln, aufgerufen, dem Tumorzentrum Daten zur von ihnen praktizierten und erlebten Versorgungsrealität zu übermitteln. In einem zweiten Schritt werden Befragungen zum bisherigen therapeutischen Vorgehen durchgeführt. Dazu gehören auch möglicherweise laufende Studien oder Probleme in der alltäglichen Versorgung der Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen. Nicht zuletzt wurde von der Lymphom-Arbeitsgruppe am Tumorzentrum ein einheitlicher Arztbrief entwickelt, um so in einem ersten Schritt die Dokumentation zu standardisieren und zu verbessern (siehe Anhang B).

Nach Sichtung der Daten verfassen die Mitglieder der Projektgruppe unter Einbeziehung der wissenschaftlichen Literatur und ihrer eigenen ärztlichen Erfahrung Empfehlungen. Darin werden selbstverständlich alle relevanten Leitlinien zur Qualitätssicherung in der Onkologie berücksichtigt, wie sie von der Deutschen Krebsgesellschaft gefordert werden. Die Prinzipien der evidenzbasierten Medizin (EBM) sind verpflichtend.

2.3. Klassifikationssysteme, Datenmaterial und Auswertungsmethode

Seit 2003 wird in Deutschland die deutschsprachige Ausgabe der „International Statistical Classification of Diseases for Oncology“ (ICD-O-3) zur Verschlüsselung von Tumorerkrankungen in Krebsregistern eingesetzt. Das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) hat die ICD-O-3 ohne jede Abweichung von der angloamerikanischen Vorlage ins Deutsche übertragen. Die Zahl „3“ kennzeichnet die 3. Revision. Sie löste in den deutschen Krebsregistern die Version ICD-O-2, den Tumorlokalisations-Schlüssel (TLS) und den Tumorhistologie-Schlüssel (THS) ab. Das neue System übernimmt die Codierung eines Neoplasmas nach Lokalisation und Histologie. Für die Lokalisation werden meist dieselben drei- und vierstelligen Code-Nummern verwendet wie in der ICD-10.

Dem TUZ werden inzwischen 45 ICD-Lokalisationen (siehe Anhang C) gemeldet, wodurch etwa 95% aller Krebsneuerkrankungen repräsentiert sind. Erstmeldungen kommen im niedergelassenen Bereich insbesondere von Gynäkologen, Internisten, Urologen und Dermatologen, im klinischen Bereich vor allem von Chirurgen, Strahlentherapeuten und Pathologen. Die Meldungen letzterer werden mit den klinischen Daten der anderen Facharztgruppen abgeglichen.

Die regelmäßigen Auswertungen des Tumorzentrums in Jahresberichten umfassen im wesentlichen die Histologie, die Stadiengruppierung, die Häufigkeit, die Verteilung und die Therapieverfahren der häufigsten Krebserkrankungen im Bereich des Tumorzentrums Regensburg. Die Auswertungen stützen sich nur auf Daten von Patienten, deren Wohnort in Bayern liegt.

2.3.1 Datenerhebung und Datentransfer

Die Dokumentation am Tumorzentrum Regensburg erfolgt - wie an den weiteren fünf Tumorzentren Bayerns - populationsbezogen, flächendeckend, verlaufsbegleitend und sektorübergreifend. Sie umfasst die von Klinik und niedergelassenen Ärzten, aber auch die von Pathologen vermittels Arztbrief oder standardisierten Dokumentationsbögen gemeldeten Angaben zur Diagnose und Therapie, bei Patienten mit Wohnort in der Oberpfalz auch zur Nachsorge. In Niederbayern beschränkt sich die Nachsorgeerfassung auf Patienten, die in den vom Tumorzentrum betreuten Organkrebszentren behandelt werden. Ob Patienten überhaupt noch leben („Life-Status“), wird über die Todesbescheinigungen der Gesundheitsämter erhoben und über regelmäßige Abfragen der Einwohnermeldeämter.

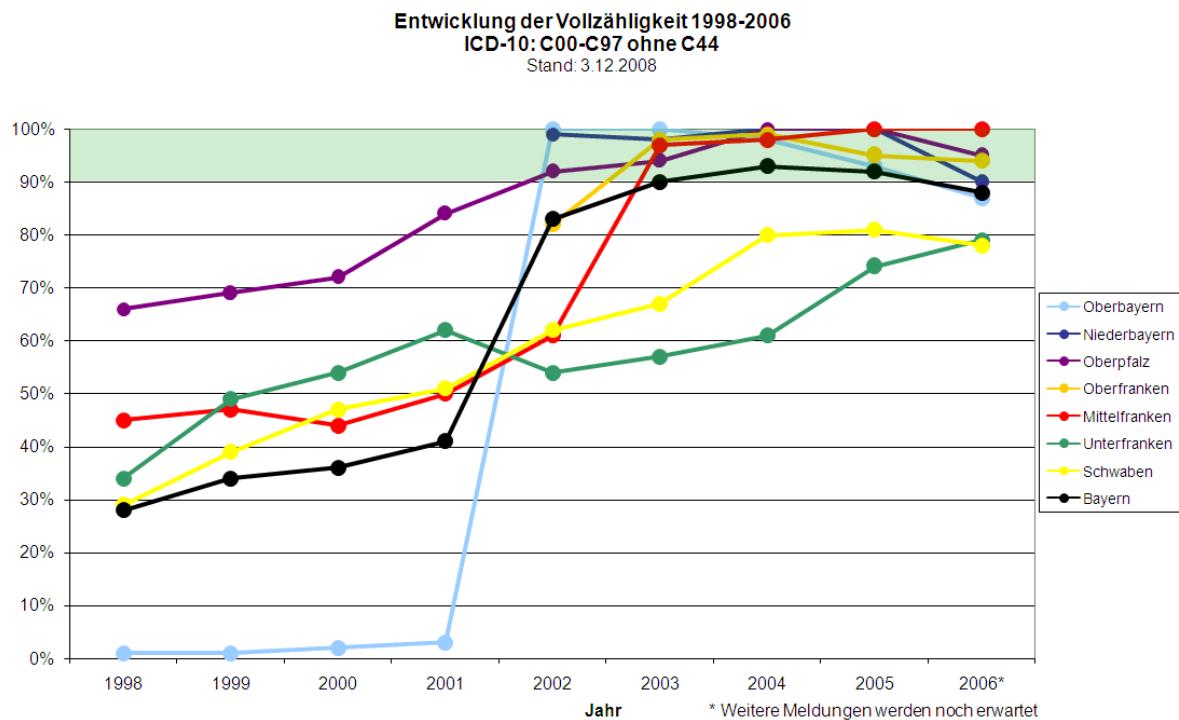


Abbildung 11: zeigt den Verlauf der Vollzähligkeit der aus den klinischen Krebsregistern in Bayern an das Bayerischen bevölkerungsbezogenen Krebsregister gemeldeten Tumore.
Stand: Jahresbericht Tumorzentrum 2009. Quelle: Tumorzentrum

Die mit keiner anderen Krebserkrankung vergleichbare Komplexität und Problematik der Klassifikation von Non-Hodgkin-Lymphomen hat dazu geführt, dass am Tumorzentrum Regensburg in Kooperation mit Hämatologen und Pathologen seit 1999 eine Gegenüberstellung der wichtigsten Klassifikationssysteme für Non-Hodgkin-Lymphome entwickelt wurde. Sie besteht im wesentlichen in tabellarischen Zuordnungen, die sich aus der ICD-10, dem Tumorhistologie-Schlüssel (THS 2. Auflage), der Kiel-Klassifikation und der R.E.A.L.-Klassifikation ergeben. Vorrangig wurde nach der R.E.A.L.-Klassifikation verschlüsselt. Nach Erscheinen der WHO-Klassifikation wurden die bestehenden Gegenüberstellungen entsprechend überarbeitet. Ein Vorteil der so entwickelten Gegenüberstellungen war und ist, dass die Auswertung der Versorgungssituation von Patienten leichter und transparenter möglich ist (siehe Anhang D).

Die in dieser Arbeit vorgelegten Auswertungen beruhen auf der Tumor-Dokumentation des Tumorzentrums Regensburg, beschränken sich aber auf Patienten, die im Regierungsbezirk Oberpfalz wohnen. Es handelt sich dabei um Personen, bei denen in den Jahren 1998 bis 2005 erstmals die Diagnose eines hochmalignen high-grade NHL (n=522), eines folliculären Lymphoms (n=176), eines low-grade Lymphoms (n=97) oder eines Mantelzell-Lymphoms (n=71) gestellt wurde.

Der deutliche Anstieg der Fallmeldungen seit 2002 ist unter anderem auf die relativ hohe Zahl an Meldungen der niederbayerischen Ärzte - insbesondere der Pathologen – zurückzuführen. Bis dato sind über 610.000 Dokumentationsbögen am TUZ eingegangen und kodiert worden. Über die Hälfte davon sind Verlaufsbögen (Tab. 6).

Mehr als die Hälfte der Meldungen sind Verlaufsbögen. Davon stammt etwa die Hälfte von niedergelassenen Ärzten. Die Verlaufsmeldungen und die Erstdiagnosenmeldungen der niedergelassenen Ärzte bilden das Hauptaufkommen der Daten.

Dokumentierte Meldebögen – Tumorzentrum Regensburg

Meldebogen	Nieder-gelassene Ärzte/Pathologen Anzahl	Kranken häuser Anzahl	Universitäts-klinikum Anzahl	Gesamt Anzahl
Diagnosebögen	52412	47374	14274	114060
Verlaufsbögen	188136	150046	59191	397373
Operationsbögen	7666	36374	11453	55493
Chemotherapiebögen	10676	32006	12847	55529
Radiotherapiebögen	537	19068	5445	25050
Abschlussbögen	2685	3924	902	7511
Gesamt	262112	288792	104112	655016

*Tab. 6: Aufschlüsselung des Dokumentationsaufkommens am Tumorzentrum Regensburg.
Stand: Jahresbericht Tumorzentrum 2009. Quelle: Tumorzentrum*

In der vorliegenden Arbeit werden Daten zu den Non-Hodgkin-Lymphomen im Einzugsgebiet des Tumorzentrums Regensburg ausgewertet. Insgesamt handelt es sich um Meldungen zu 4747 neuerkrankten Patienten mit gemeldetem Wohnort in Bayern, die im Zeitraum 1992 bis 2005 erfasst worden sind. Dokumentiert und ausgewertet wurden Patienten, die an Lymphomen oder Leukämien leiden, beiderlei Geschlechts und unabhängig von sozialem Status und sonstigen Erkrankungen. Entscheidend war die Erstdiagnose ICD C83- 96 (D45-47) in den Jahren 1992 bis 2005.

Eine Liste aller vom Tumorzentrum Regensburg ausgewerteten Diagnose-Codes befindet sich im Anhang. Bei Mehrfachdiagnosen oder Transformationen der hier untersuchten Non-

Hodgkin-Lymphome wurden nur die Erstdiagnosen berücksichtigt. Im Hinblick auf die Darstellung der Überlebenszeiten ergab sich die Notwendigkeit der Eingrenzung des Therapiezeitraumes auf das Intervall 1998-2006, da eine regelmäßige Erfassung der Melde- und Todesbescheinigungsdaten erst für die ab etwa 1998 dokumentierten Patienten erfolgte.

Die NHL werden nach histopathologischen Befunden in Groß-, Mittel- und Unterklassen unterteilt. Eine Auflistung der Klassen und der entsprechenden Kürzel steht im Anhang (Tab. B). Besonderes Augenmerk gilt in dieser Arbeit der Therapie mit Rituximab. Zu diesem Zweck wurde eine Anzahl von Chemotherapieprotokollen aller NHL-Patienten ausgewertet, die im Untersuchungszeitraum und Einzugsgebiet mit Rituximab behandelt wurden (siehe Anhang E).

2.3.2. Beschaffenheit der Rohdaten

Die sechs klinischen Krebsregister Bayerns bekommen ihre Rohdaten in der Regel in verschiedener Form. So stellen die pathologischen Einrichtungen ihre Befundberichte zur Verfügung, während die niedergelassenen Ärzte Formulare ausfüllen, die systematisch aufgebaut sind. Bei klinischen Einrichtungen verwenden die Tumorzentren aussagefähige Arztbriefe, versehen mit der Anschrift des Patienten.

In der hier vorliegenden Arbeit wurden die Überlebenszeit, die Lymphomklasse, die Art der Behandlung sowie Alter und Geschlecht der Patienten der statistischen Analyse zugeführt. Die Überlebenszeiten, wie sie sich aus den Rohdaten ergeben, wurden dabei wie nicht-normalverteilte Intervalldaten behandelt. Die Lymphomklassen wurden nach der am TUZ Regensburg entworfenen Entsprechungsstabelle der geläufigsten Klassifikationssysteme erstellt und die Art der Behandlung wurde im Sinne von Nominaldaten erfasst, ebenso wie das Geschlecht und je nach Dichotomisierung auch das Alter.

Handelt es sich um reine Häufigkeitsverteilungen, spielt die Skalenqualität bei der statistischen Auswertung keine so große Rolle, allerdings dann, wenn es um die Überlebenszeiten geht. Überlebenszeiten sind in der Regel nicht normalverteilt.

Es liegt außerdem in der Natur der Untersuchung, dass Patienten aus der Untersuchung herausfallen, ohne dass sie gestorben sind, so dass die bis dahin erhobenen Daten eigentlich verworfen werden müssten. Dies tut man jedoch nicht, sondern die Rohdaten werden „zensiert“. Man unterwirft dabei auch die unvollständigen Ausgangsdaten einem Algorithmus, der eine komplexere Datensituation generiert. Durch die Ubiquität des Verfahrens führt diese Prozedur im allgemeinen aber zu Ergebnissen, die mit anderen Untersuchungen vergleichbar sind.

Am Tumorzentrum Regensburg werden die Behandlungsdaten für Non Hodgkin-Lymphome und Leukämien seit 1992 erfasst.

Die Art der Behandlung geht aus den Therapie-Protokollen hervor (siehe Anhang C). Es handelt sich durchweg um Medikamenten-Kombinationen, die in der Therapie der Non-Hodgkin-Lymphome üblich sind oder üblich waren (Engelhardt et al. 2009). Dabei zeigen die Häufigkeiten der einzelnen Behandlungsarten zeigen ein starkes Übergewicht des CHOP-Protokolls, des bis zur Einführung von Rituximab und dessen zusätzlicher Applikation erfolgreichsten First-Line-Chemotherapie-Protokolls. Die Frage, inwiefern sich Rituximab als neue Behandlungskomponente nach seiner Einführung im Einzugsgebiet des Tumorzentrums Regensburg durchgesetzt hat, beschränkt sich in dieser Arbeit deshalb auf die alleinigen Rituximab-Therapien und die CHOP- und die Rituximab-CHOP-Therapievarianten bei niedrig und hochgradig malignen Lymphomen.

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	627	52,4	52,4	52,4
ABVD	1	,1	,1	52,5
ACO	1	,1	,1	52,5
B-ALL	9	,8	,8	53,3
BEA-COPP	1	,1	,1	53,4
BONNER	5	,4	,4	53,8
CEOP	1	,1	,1	53,9
CHOEP	53	4,4	4,4	58,3
CHOEP 21	2	,2	,2	58,5
CHOEP14	2	,2	,2	58,6
CHOP	334	27,9	27,9	86,5
CHOP14	7	,6	,6	87,1
CHOP21	2	,2	,2	87,3
CHOPV	1	,1	,1	87,4
CHOPVP	1	,1	,1	87,5
COP	13	1,1	1,1	88,6
EORTC	1	,1	,1	88,6
FCR	2	,2	,2	88,8
GMALL	2	,2	,2	89,0
HD11 ARM A	1	,1	,1	89,1
HÖLZER	1	,1	,1	89,1
KNOSPE	19	1,6	1,6	90,7
MCP	23	1,9	1,9	92,6
MONO	3	,3	,3	92,9
R-CHOEP	6	,5	,5	93,4
R-CHOP	42	3,5	3,5	96,9
R-CHOP14	14	1,2	1,2	98,1
R-CHOP21	17	1,4	1,4	99,5
R-DHAP	1	,1	,1	99,6
VIPE	5	,4	,4	100,0
Gesamt	1197	100,0	100,0	

Tab. 7.: Protokolle für erste Chemotherapie bei hg-NHL- und Ig-NHL-Patienten.

2.3.3. Datenauswertung, Methode der Überlebensanalyse

Die statistische Methode der Wahl zur Bestimmung der Effektivität von Therapiemethoden ist die Überlebenszeitanalyse (Fleming und Lin 2000, Ziegler et al. 2007a). Dabei wird die Zeit gemessen bis die untersuchten Patienten an der Krankheit, gegen die definierte Therapieverfahren eingesetzt werden, verstorben sind.

Genauer gesagt werden die Überlebensfunktionen $S(t) = p(T>t)$ miteinander verglichen, wobei T die Zufallsvariable ist, die die Überlebenszeit zum Zeitpunkt t misst. $S(t)$ ist also die Wahrscheinlichkeit, dass eine Überlebenszeit beobachtet wird, die größer als t ist. Diese Methode, den Nutzen von Therapieformen durch Überlebenskurven anschaulich darzustellen, ist seit vielen Jahren standardisiert und wird in Empfehlungen und Richtlinien zur Auswertung der Daten von Patienten mit einem Krebsleiden in der Regel gefordert.

Die einfachste Form, $S(t)$ zu schätzen ist, jeden Zeitpunkt festzustellen, an dem ein Patient stirbt oder p Patienten gleichzeitig sterben und dann von der Gesamtzahl n der Patienten zum Beginn $t = 0$ der Untersuchung den Wert $1/n$ oder p/n abzuziehen. Es entsteht so eine abfallende Treppenkurve $S(t) = 1-d/n$.

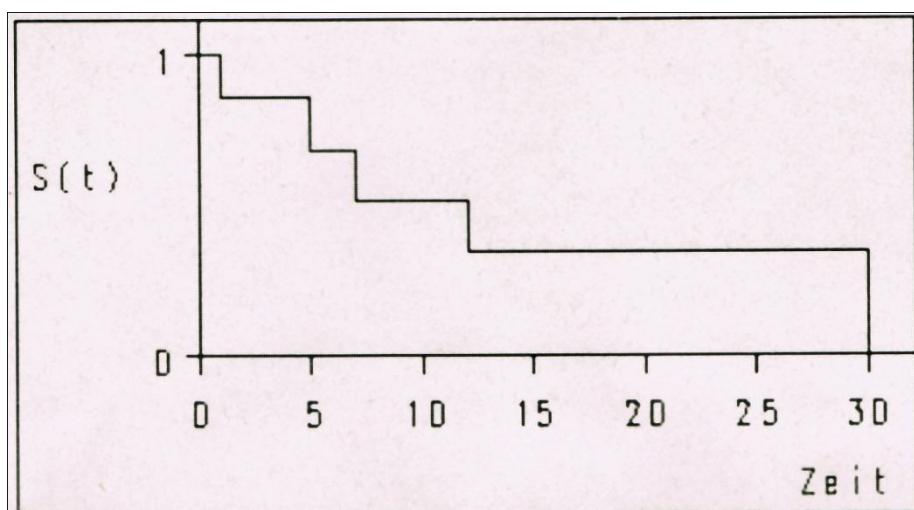


Abb. 12: Schematisches Beispiel für eine Treppenkurve, die bei jedem Ereignis um den Wert $1/n$ abfällt. Es ergibt sich eine Treppenkurve mit ungleich abfallenden Stufen.

Die Kurven beginnen im allgemeinen bei dem Wert 1.0 oder 100% noch lebender Patienten zum Zeitpunkt $t = 0$ auf der Ordinate. Der Studienstart beginnt aber nicht für alle untersuchten Patienten zum gleichen Zeitpunkt, unabhängig davon, wann ein Patient in die Studie aufgenommen wird. Dieses Vorgehen ist zulässig, solange der tatsächliche Zeitpunkt des Studieneintritts keinen Einfluss auf das Überleben der Patienten hat. Schließlich entscheidend ist der Eintritt des kritischen Ereignisses „Tod“ und über alle Studienteilnehmer hinweg gesehen der Kurvenverlauf.

Die versetzten Anfangszeiten bringen es jedoch mit sich, dass bei einem Untersuchungszeitraum von beispielsweise $t = 4$ Jahren die Patienten, die später in die Untersuchung eintreten, weniger lang beobachtet werden als die Patienten, die relativ früh an der Studie teilnahmen. Tritt ein Patient ein Jahr vor Untersuchungsende in die Studie ein, kann man ggf. nur sagen, dass er ein Jahr überlebt hat, aber nichts über das 4-Jahres-Überleben von Patienten mit einem bestimmten Leiden und jeweiliger Therapie.

In der medizin-statistischen Praxis ist es ein normaler Vorgang, dass gerade mit der Dauer der Untersuchung ein Schwund an Patienten eintritt, der mit der untersuchten Erkrankung nichts zu tun hat. Manche Patienten melden sich einfach nicht mehr, von anderen weiß man, dass sie beispielsweise an einer anderen Krankheit oder durch einen Unfall verstorben sind. Ein Patient mit einem Non-Hodgkin-Lymphom, der an einem Herzinfarkt stirbt, müsste aus der Statistik zur Wirkungsmessung eines Medikamentes oder eines Therapie-Regimes herausfallen. Man kann also nicht differenzieren zwischen Gesamtüberleben und tumorspezifischem Überleben, da keine Information über die Todesursache besteht. Um dies zu vermeiden, werden die Patientendaten „zensiert“.

Dabei werden die Patienten in einem der festgelegten Untersuchungsintervalle ($0-t_1$, t_1-t_2 , t_2-t_3 , ..., $t_{x-1}-t$) des gesamten Untersuchungszeitraums ($0-t$) bis zu dem Intervall mitgezählt, in dessen Mitte sie noch vorhanden waren, und dann nicht mehr. Auf diese Weise gehen die Informationen, die bis zum vorzeitigen Ausscheiden des Patienten gewonnen wurden, nicht verloren, im Gegensatz zur „radikalen“ Vorgehensweise, diese Patienten wegen unvollständiger Daten ganz aus der Untersuchung herauszunehmen. Ein Vorteil dieser Vorgehensweise ist also die bessere statistische Aussagekraft aufgrund der größeren Patientenzahl.

Man berechnet die Überlebensfunktion also als Produkt der Wahrscheinlichkeiten, jedes einzelne der vorangegangenen Intervalle zu überleben. Die jeweiligen Wahrscheinlichkeiten werden durch die Zahl der Patienten geschätzt, die die einzelnen Intervalle überlebt haben. Man schaut also, wie viel Patienten, die zu Beginn des Intervalls (Tag, Woche, Monat) gelebt haben, auch am Ende des Intervalls noch leben. Im Intervall versterben also n Patienten an der Erkrankung und z Patienten werden zensiert. Bis zum Intervall gelten die zensierten Personen als Überlebende, mit Beginn des nächsten Intervalls werden sie also nicht mehr berücksichtigt, vor allem gelten sie nicht als „gestorben“.

Als Standardverfahren zur Berücksichtigung zensierter Daten hat sich das Verfahren von Kaplan und Meier (1958) etabliert. Es hat unter anderem den Vorteil, auch bei kleineren Stichproben angewendet werden zu können bei einem Minimum von 15 Patienten als Faustregel (Ziegler et al. 2007b). Die Auswertung kann vorgenommen werden nach dem Gesamtüberleben (overall survival) und nach dem krankheitsfreien (disease-free survival) bzw. ereignisfreien Intervall (event-free survival). Ausgewertet wird also entweder die Zeit, bis die Patienten verstorben sind oder – das mehr die Lebensqualität berücksichtigende Kriterium – die Zeit bis zum Rezidiv oder bis zum Auftreten einer Progression.

Es ergibt sich dabei die Wahrscheinlichkeit, dass ein Mensch unter vorher definierten Bedingungen eine bestimmte Zeitspanne überlebt. Auswertungsvarianten wurden vorgeschlagen (Kim und Kim 2000), haben sich jedoch gegenüber dem oben genannten Vorgehen nicht durchgesetzt.

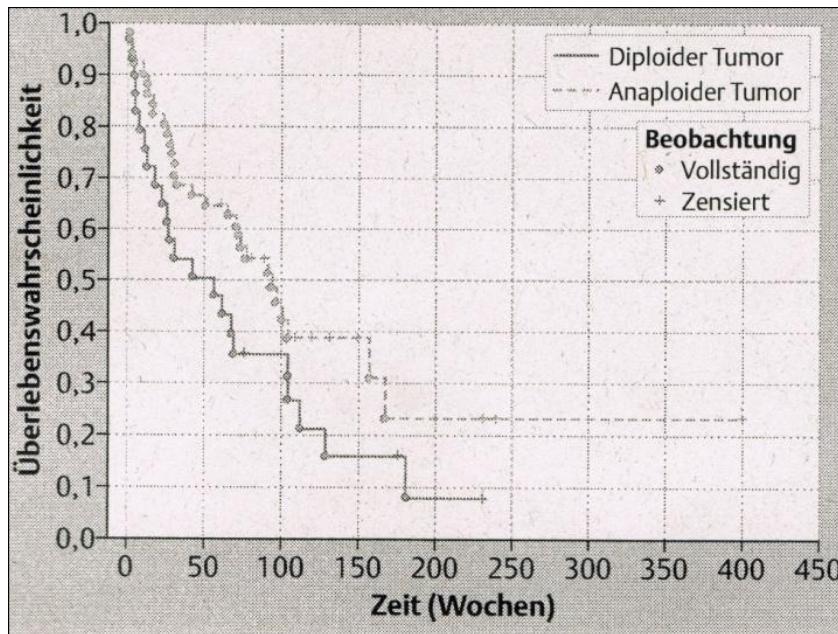


Abb. 13: Beispiel für den Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven für die Überlebenszeit von 80 Patienten mit zwei verschiedenen Formen des Zungenkrebses. Die Überlebenszeiten der beiden Kurven unterscheiden sich nicht statistisch signifikant.
Quelle: Ziegler et al.

2007b.

Bei der Beurteilung von Therapieerfolgen oder beim Vergleich der „Bösartigkeit“ bzw. des Mortalitätsrisikos zweier Krankheitsvarianten liefert der Vergleich von Überlebenskurven entscheidende Informationen. Da Überlebenszeiten nicht normalverteilt sind, werden beim Kurvenvergleich nicht-parametrische Verfahren gefordert. Verschiedene Tests wie der Wilcoxon-Test (Gehan 1965), der Cox-Mantel-Test oder der Log-Rank-Test sind dafür geeignet (Mantel und Haenszel 1959).

In der vorliegenden Arbeit wurde der Log-Rank-Test für die Auswertung herangezogen. Der Test gewichtet alle Ereignisse gleich, egal zu welchem Untersuchungszeitpunkt sie stattfinden. Dies ist bezüglich der hier bearbeiteten Daten eine vertretbare Annahme. Es wird also nicht berücksichtigt, dass im ersten Monat nach dem jeweiligen Therapiebeginn t_0 je nach Erkrankung die meisten Patienten sterben. Andere Tests – wie der Breslow-Test (Breslow 1975) oder der Tarone-Ware-Test (Tarone und Ware 1977) – versuchen diesem Umstand gegebenenfalls statistisch gerecht zu werden.

Mit dem Log-Rank-Test wird „gegen H_0 “ geprüft, also die Hypothese, dass für zwei Patientengruppen, die den verschiedenen Kaplan-Meier-Kurven entsprechen, das gleiche Risiko zu sterben bzw. die gleiche Gefährdungsrate (hazard ratio) besteht. Um den Test mit Recht anwenden zu können, wird eine Chi²-Verteilung mit $k-1$ Freiheitsgraden vorausgesetzt,

wobei k die Zahl der verglichenen Gruppen darstellt. Vermutlich liegt eine Chi²-Verteilung bei Überlebensdaten vor. Bei $k>2$ ist die Multivarianzanalyse, eine nicht-parametrische Regressionsanalyse nach Cox (1972), eine Methode der Wahl (siehe Abschnitt „Ergebnisse“).

Die deskriptiven und Überlebensanalysen der anonymisierten Patientendaten erfolgten mit der Statistik-Software SPSS Version 17.0

3. Ergebnisse

3.1. Definition und Beschreibung des Grundkollektivs

Im Tumorzentrum Regensburg wurden in den Diagnosejahren 1998 bis 2006 insgesamt 4694 Patienten mit einer Diagnose laut ICD-10 C82-96 oder D45-47 erfasst. Davon wohnten etwas über 58% der Patienten in der Oberpfalz (Abb. 14).

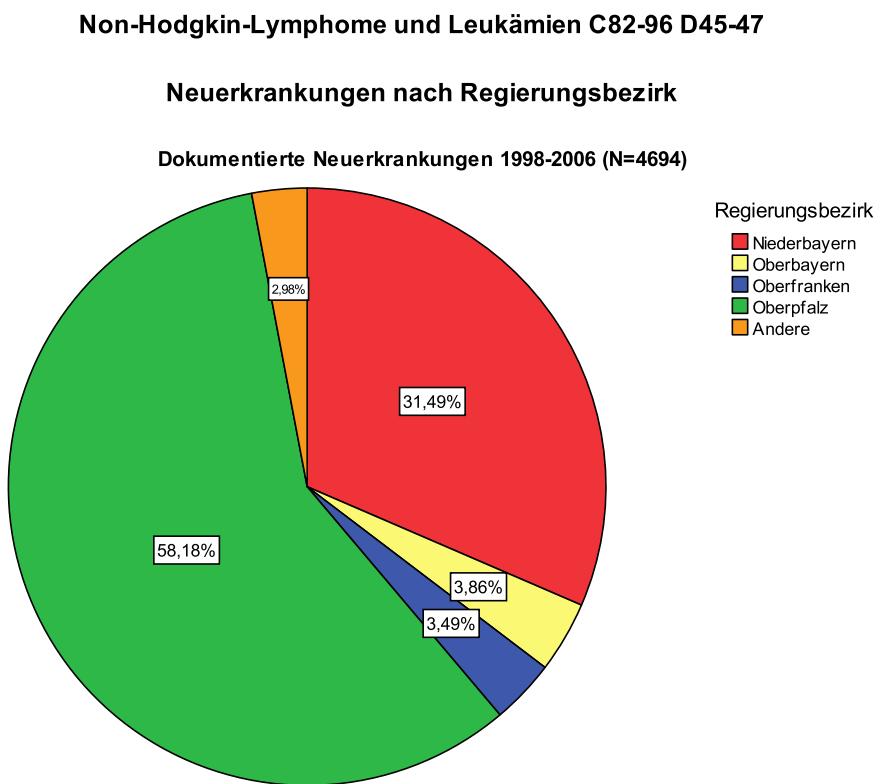


Abb. 14: Im Tumorzentrum erfasste Neuerkrankungen von 1998 bis 2006 an Non-Hodgkin-Lymphomen und Leukämien (ICD-10: C82-96 D45-47) nach Regierungsbezirken, bezogen auf 4694 Patienten.

Das Patientenkollektiv wird im folgenden auf den Diagnosezeitraum ab einschließlich 1998 eingeschränkt. In diesem Jahr erfolgte die Zulassung für Rituximab in Deutschland. Eine klare Aussage über das Gesamtüberleben ist an einen validen Datenrückfluss über den Abgleich der Angaben der Einwohnermeldebehörden und Gesundheitsämter gebunden. Dieser zuverlässige Datenrückfluss erfolgt erst für den Zeitraum ab 1998. Die zeitliche Begrenzung bis einschließlich Diagnosejahr 2006 soll einen ausreichend langen Mindest-Follow-up für alle Patienten gewähren.

Um möglichst umfangreiche Nachuntersuchungsdaten (Follow-up) zu bekommen und einen Bevölkerungsbezug definieren zu können, beschränkt sich die Betrachtung außerdem auf das Kollektiv der im Regierungsbezirk Oberpfalz wohnenden Patienten, unabhängig von der diagnostizierenden und behandelnden Institution. Die erst seit 2002 systematisch gemeldeten Patienten aus Niederbayern sind damit ausgeschlossen, ebenso wenige unsystematisch gemeldete Fälle aus den weiteren umliegenden Regierungsbezirken.

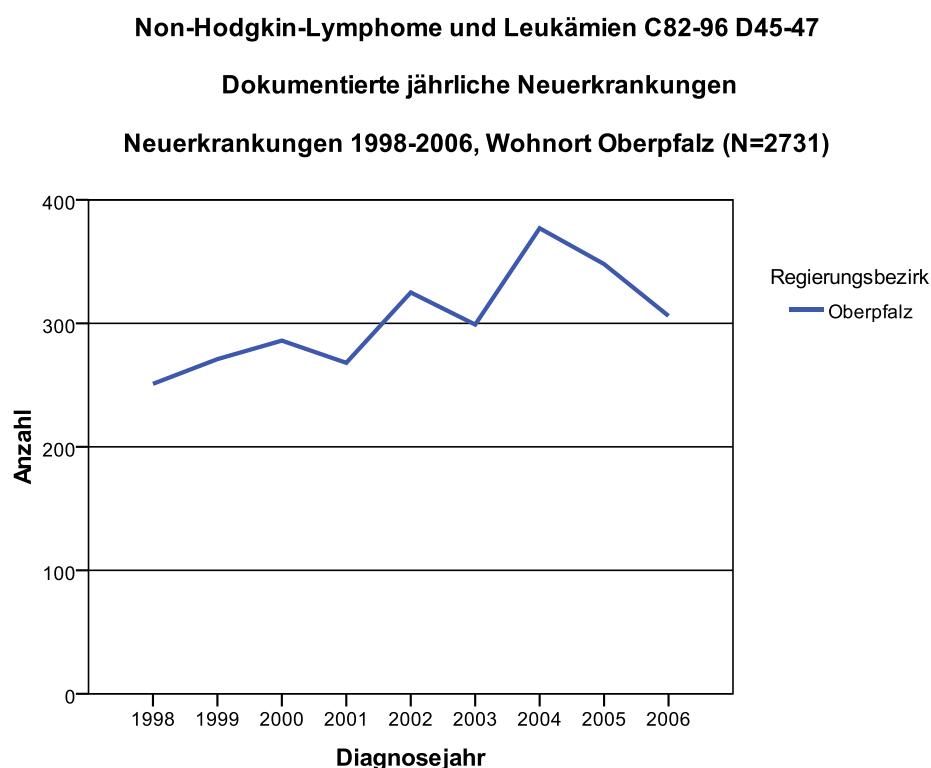


Abb. 15: Dokumentierte jährliche Neuerkrankungen an Non-Hodgkin-Lymphomen und Leukämien (C82-96 D45-47) von 1998 bis 2006 (n=2731) im Regierungsbezirk Oberpfalz.

Im Regierungsbezirk Oberpfalz ist im Untersuchungszeitraum eine Zunahme von Non-Hodgkin-Lymphomen und Leukämien zu verzeichnen (Abb. 15). Dies dürfte jedoch keiner tatsächlichen Zunahme der Erkrankung in diesem Ausmaß entsprechen, sondern spiegelt eher

das verbesserte Meldeverhalten der Kooperationspartner des Tumorzentrums Regensburg in der Oberpfalz wider (siehe auch Abb. 11). Der Fallzahlenrückgang ab 2004/2005 erklärt sich durch eine verzögerte Nacherfassung von Krankheitsfällen. Diese erscheinen später zu einem nachgemeldeten Zeitpunkt.

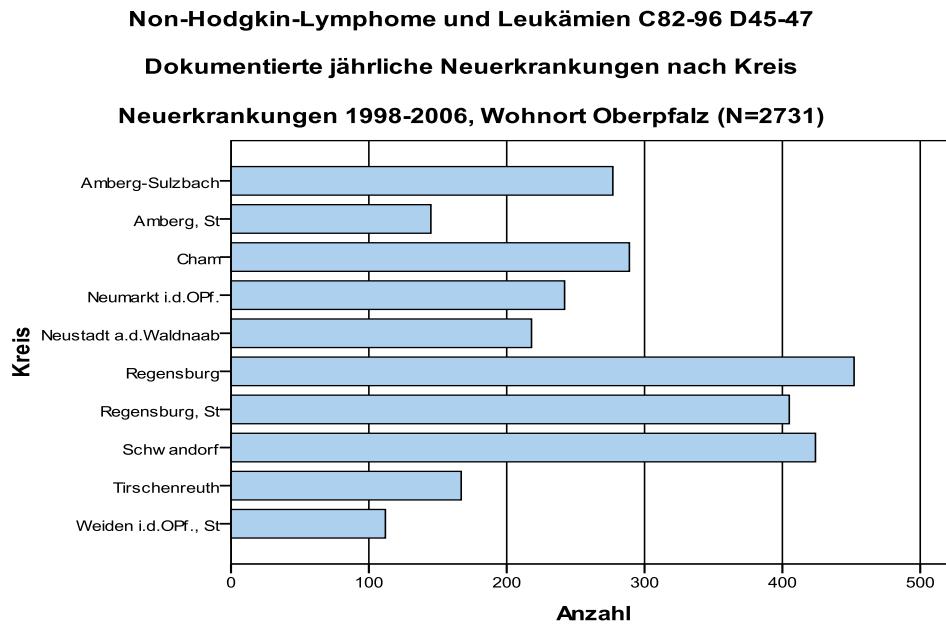


Abb. 16: Dokumentierte Neuerkrankungen an Non-Hodgkin-Lymphomen und Leukämien (C82-96 D45-47) im Zeitraum von 1998 bis 2006 nach Stadt- und Landkreisen (n=2731).

Die Meldehäufigkeit in den Landkreisen der Oberpfalz ist sehr verschieden (Abb. 16). Dies liegt im wesentlichen an der Größe der Landkreise bzw. der Größe der Einwohnerzahl, was naturgemäß eine geringere Absolutzahl von Meldungen aus kleineren Landkreisen in das Krebsregister des Tumorzentrums Regensburg zur Folge hat. Aus diesem Grund überrascht es nicht, dass die meisten Meldungen aus den Ballungsgebieten Regensburg und Schwandorf kommen.

Non-Hodgkin-Lymphome und Leukämien C82-96 D45-47

Diagnosealter Männer

Neuerkrankungen 1998-2006, Wohnort Oberpfalz

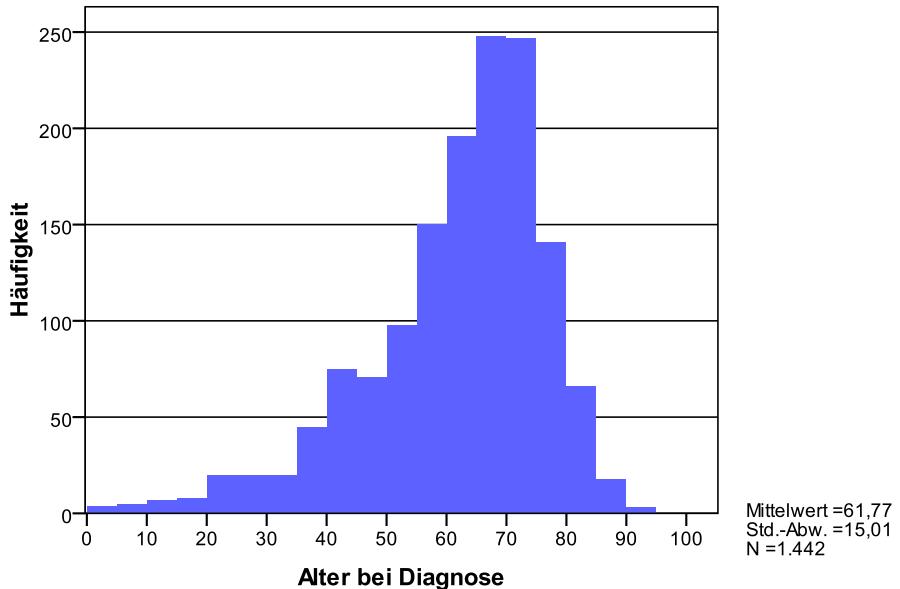


Abb. 17: Diagnosealter von Männern mit NHL und Leukämien (C82-96 D45-47), die zwischen 1998 und 2006 in der Oberpfalz neu erkrankt sind (n=1442).

In Übereinstimmung mit Statistiken der Gesellschaft für epidemiologische Krebsregister in Deutschland (GEKID 2006) liegt der Häufigkeitsgipfel von Neuerkrankungen an Non-Hodgkin-Lymphomen und Leukämien über alle Regionen und Krankheitsklassen hinweg bei Männern zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern bei 62, der Median bei 65 Jahren (Abb.17) (siehe auch Kap.1.3).

Non-Hodgkin-Lymphome und Leukämien C82-96 D45-47

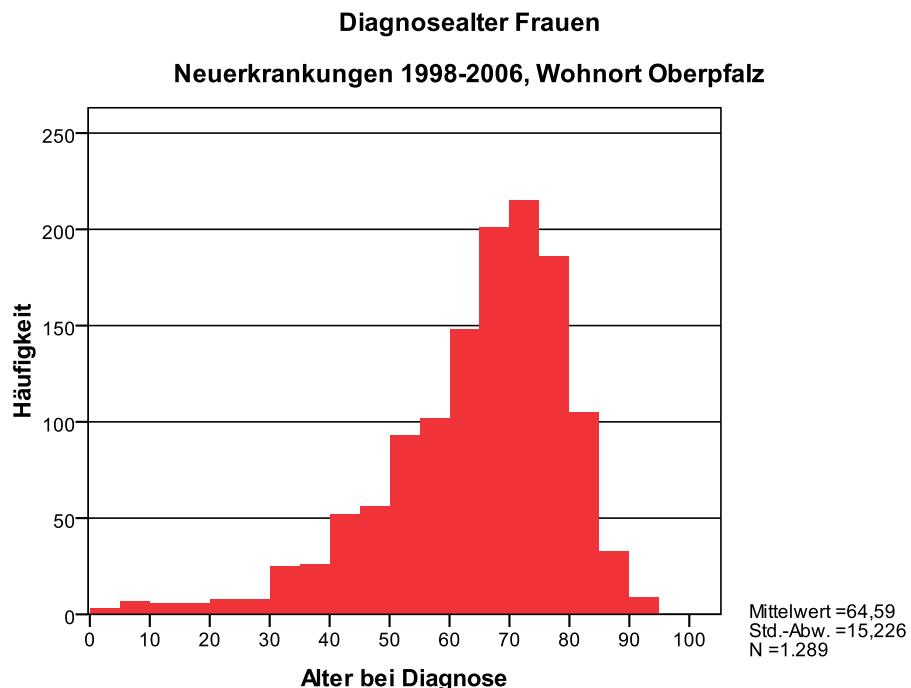


Abb. 18: Diagnosealter von Frauen mit NHL und Leukämien (C82-96 D45-47), die zwischen 1998 und 2006 neu erkrankt sind (n=1289).

Ebenfalls in Übereinstimmung mit offiziellen deutschen Statistiken (GEKID 2006) liegt der Häufigkeitsgipfel des erstmaligen Auftretens von Non-Hodgkin-Lymphomen und Leukämien bei Frauen in der Oberpfalz zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr (Abb.18). Der Mittelwert liegt bei Frauen bei 64,6, der Median bei 68 Jahren.

Desgleichen entspricht die etwas höhere Inzidenz von Non-Hodgkin-Lymphomen und Leukämien bei Männern (n=1442, 52,8%) als bei Frauen (n=1289, 47,2%) im Einzugsgebiet des Tumorzentrums dem Gros der Literatur (Abb. 19). Das Verhältnis ist über den Erfassungszeitraum 1998-2006 annähernd konstant (Abb. 20).

Non-Hodgkin-Lymphome und Leukämien C82-96 D45-47

Neuerkrankungen nach Geschlecht

Neuerkrankungen 1998-2006, Wohnort Oberpfalz (N=2731)

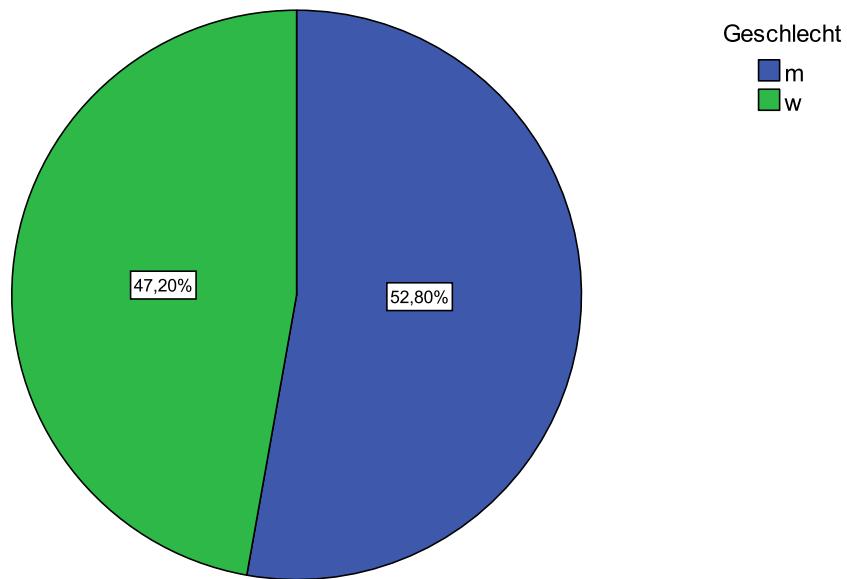


Abb. 19: Dokumentierte Neuerkrankungen an Non-Hodgkin-Lymphomen und Leukämien (C82-96 D45-47) im Zeitraum von 1998 bis 2006 nach Geschlecht (n=2731).

Non-Hodgkin-Lymphome und Leukämien C82-96 D45-47

Dokumentierte jährliche Neuerkrankungen nach Geschlecht

Neuerkrankungen 1998-2006, Wohnort Oberpfalz (N=2731)

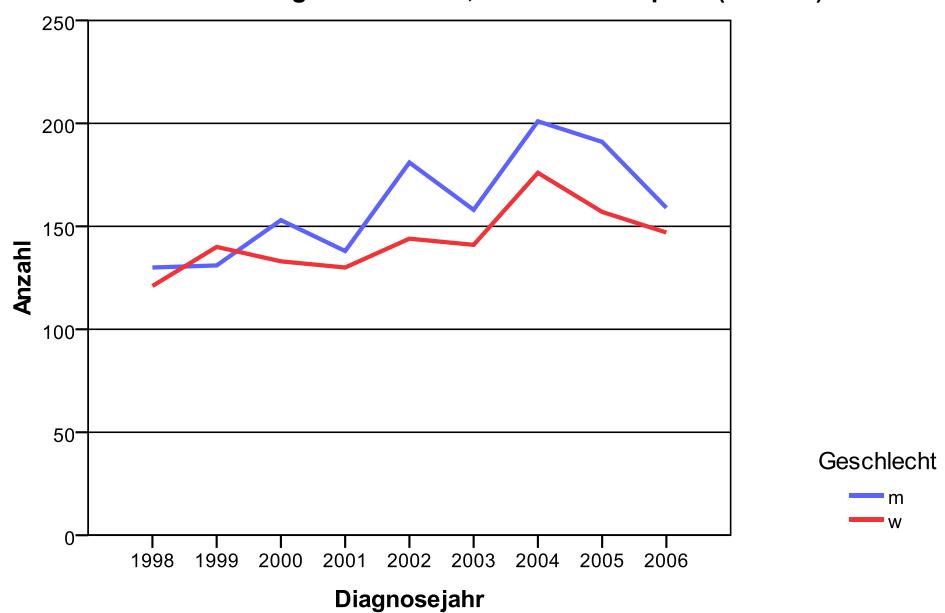


Abb. 20: Dokumentierte jährliche Neuerkrankungen an Non-Hodgkin-Lymphomen und Leukämien (C82-96 D45-47) im Zeitraum von 1998 bis 2006 nach Geschlecht (n=2731).

Der Komplexität der Non-Hodgkin-Lymphome wurde bei der Erfassung der Daten Rechnung getragen. Deshalb hat die „Projektgruppe Lymphome“ des Tumorzentrums Regensburg gemeinsam mit Pathologen und Hämatologen bereits 1999 bis dahin verwendete Klassifikationssysteme der damals publizierten R.E.A.L.-Klassifikation gegenübergestellt. Die tabellarischen Zuordnungen, die zu diesem Zweck erstellt wurden, stützen sich auf die ICD-10, auf den Tumorhistologieschlüssel (THS 2), auf die Kiel-Klassifikation und auf die R.E.A.L.-Klassifikation. Nach Publikation der WHO-Klassifikation wurde die neue Einteilung und Terminologie in die bereits vorhandene – im wesentlichen eine Kiel-R.E.A.L.-Gegenüberstellung – eingearbeitet (Weinberger et al. 2009). Die aus dieser Arbeit resultierenden terminologischen Kenntnisse führten unter anderem zu einer Unterteilung in Groß-, Mittel- und Unterklassen der Non-Hodgkin-Lymphome, welche die Basis der Arbeit der Projektgruppe Lymphome des Tumorzentrums bildet (Tab. 8).

Großklasse Abk	Großklasse Bez	Mittelklasse Abk	Mittelklasse Bez	Unterklasse Abk	Unterklasse Bez	N
g-AL	ALL-AML-LBL	kl-ALL	ALL und LBL	ALL	Akute lymphatische Leukämie	47
				LBL	lymphoblastische NHL	19
		kl-AML	AML	AML	Akute myeloische Leukämie	231
g-B-NHL	B-NHL	kl-BX	BX	BX	B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom B-NHL unklass	71
		kl-CLL	CLL	CLL	Chronische lymphatische Leukämie und Varianten	380
		kl-hg-NH	aggr. B-NHL	Burkitt	Burkitt, reife B-ALL	14
		kl-Ig-NH	indolente B-NHL	hg	hochmal. B-NHL	522
				FCL	follikuläres Lymphom	176
				HCL	Haarzelleukämie	31
				Ig	niedrig maligne NHL	97
				MALT	Malt-Lymphom	45
				MCL	Mantelzellymphom	71
				MW	Morbus Waldenström	27
g-Hist	Hist	kl-Hist	Hist	Hist	Histiozytäre Tumoren	12
g-MM-MGU	MM-MGUS	kl-MMMGU	MM und MGUS	MGUS	Monoklonale Gammopathie unkl. Signifikanz	87
				MM	Multiples Myelom, Plasmozytom	341
g-MPS-MD	MPS-MDS	kl-CML	CML	CML	Chronische myeloische Leukämie	100
		kl-MDS	MDS	MDS1	Myelodysplastische Syndrome MDS ohne Blastenvermehrung oder unbekannt	93
					MDS mit Blastenvermehrung	24
				MDS2	Ess. Thrombozythämie	100
		kl-MPS1	benigne MPS	ET	Polycythaemia vera	63
				PV	Myeloprolif. Syndrome	60
				MPS	unklass. oder selten	
				MPS-MDS	Myeloprolif./myelody spl. Syndrome	29
				OMF	Osteomyelofibrose	16
g-T-NHL	T-NHL	kl-T-NHL	T-NHL	ALCL	Anaplastisches Lymphom (T o. null)	15
				LGL	Large Granular Lymphoma/Leukemia	1
				MYC	Kutane Lymphome (indolent)	9
				T	Periphere T-NHL	50
						2731
Gesamtergebnis						

Tab. 8: Gesamthäufigkeit an Non-Hodgkin-Lymphomen und Leukämien (C82-96 D45-47) erkrankter Patienten, die dem Tumorzentrum Regensburg von 1998 bis 2006 gemeldet wurden, unterteilt in Groß-, Mittel- und Unterklassen, angelehnt an die WHO-Klassifikation.

Non-Hodgkin-Lymphome und Leukämien C82-96 D45-47

Neuerkrankungen nach Großklasse

Neuerkrankungen 1998-2006, Wohnort Oberpfalz (N=2731)

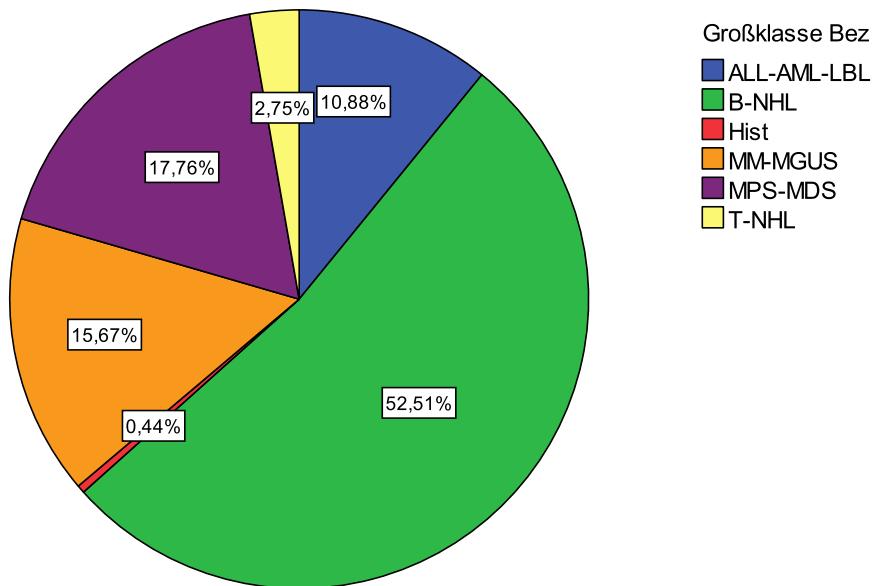


Abb. 21: Neuerkrankungen an Non-Hodgkin-Lymphomen und Leukämien (C82-96 D45-47) von 1998 bis 2006 (n=2731) nach Großklassen.

Bei der Gesamthäufigkeit im Untersuchungszeitraum überwiegen die B-NHL (einschließlich CLL) mit über 50% (Abb. 21). Dies stimmt mit der Literatur in etwa überein, nach der die großzelligen B-Zell-Lymphome gut ein Drittel aller Non-Hodgkin-Lymphome ausmachen (Weisenburger 1994). Die relative Verteilung der Diagnosen ist im Erhebungszeitraum 1998-2006 konstant (Abb. 22).

Non-Hodgkin-Lymphome und Leukämien C82-96 D45-47

Klassen nach Diagnosejahr

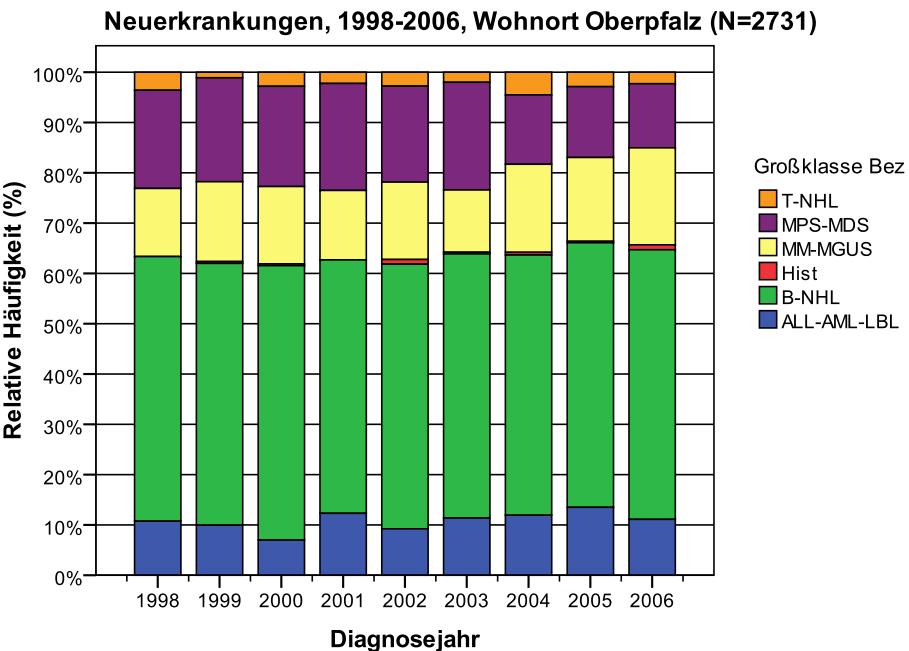


Abb. 22: Jährliche Neuerkrankungen an Non-Hodgkin-Lymphomen und Leukämien (C82-96 D45-47) von 1998 bis 2006 (n=2731) nach Großklassen.

3.2. Definition und Beschreibung des Analysekollektivs

Rituximab wurde im Spätjahr 1997 in den USA für die Therapie des malignen Lymphoms zugelassen (Dillman 1997). Die bis dahin in der Fachwelt als IDEC C2B8 untersuchte Substanz kam als Rituxan™ auf den US-amerikanischen, 1998 als MabThera® auf den deutschen Markt. Es ist deshalb naheliegend, an die Daten, die seit der Einführung von Rituximab erhoben worden sind, zwei Fragen zu stellen:

1. Hat sich die Therapie mit Rituximab in der Versorgungswirklichkeit im Einzugsgebiet des Tumorzentrums Regensburg durchgesetzt?
2. Wenn ja, spiegelt sich in der Behandlung der Non-Hodgkin-Lymphome die Überlegenheit von Rituximab, die sich in klinischen Studien erwiesen hat (siehe Kap. 3), im Vergleich zu den Therapieschemata ohne Rituximab in der Versorgungswirklichkeit wider?

Bei Patienten, die im Untersuchungszeitraum von 1998 bis 2006 an einem Non-Hodgkin-Lymphom erkrankt waren, wurde diesen Fragen nachgegangen. Dafür wurde erst einmal festgestellt, wieviele der Patienten über die Jahre hinweg in der Oberpfalz mit Rituximab behandelt wurden und wieviele nicht (Abb. 23).

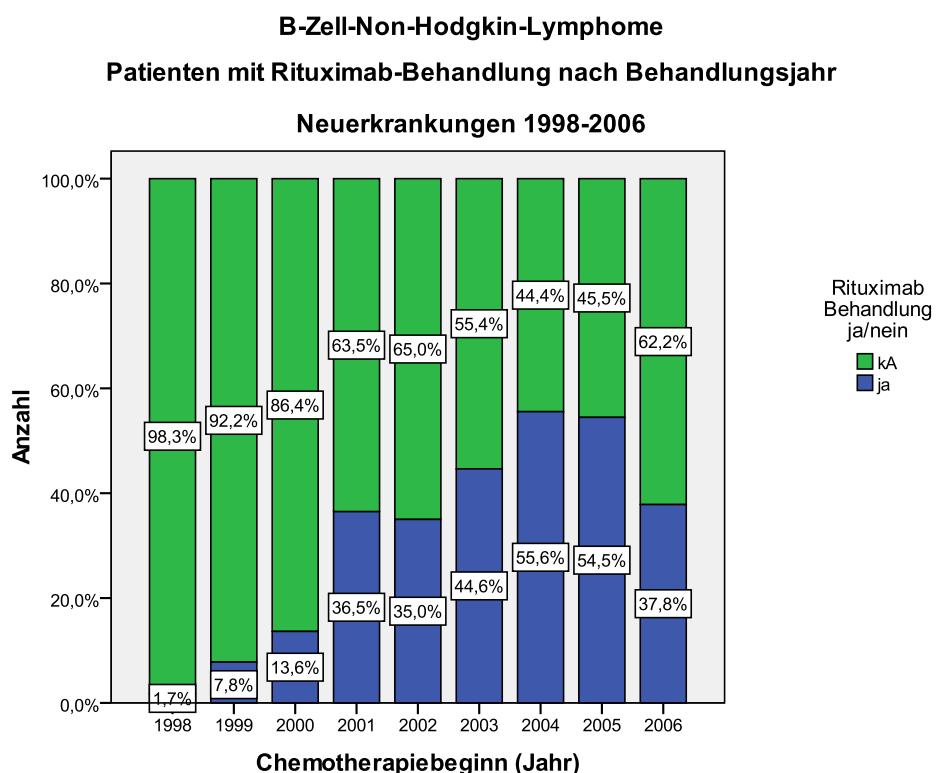
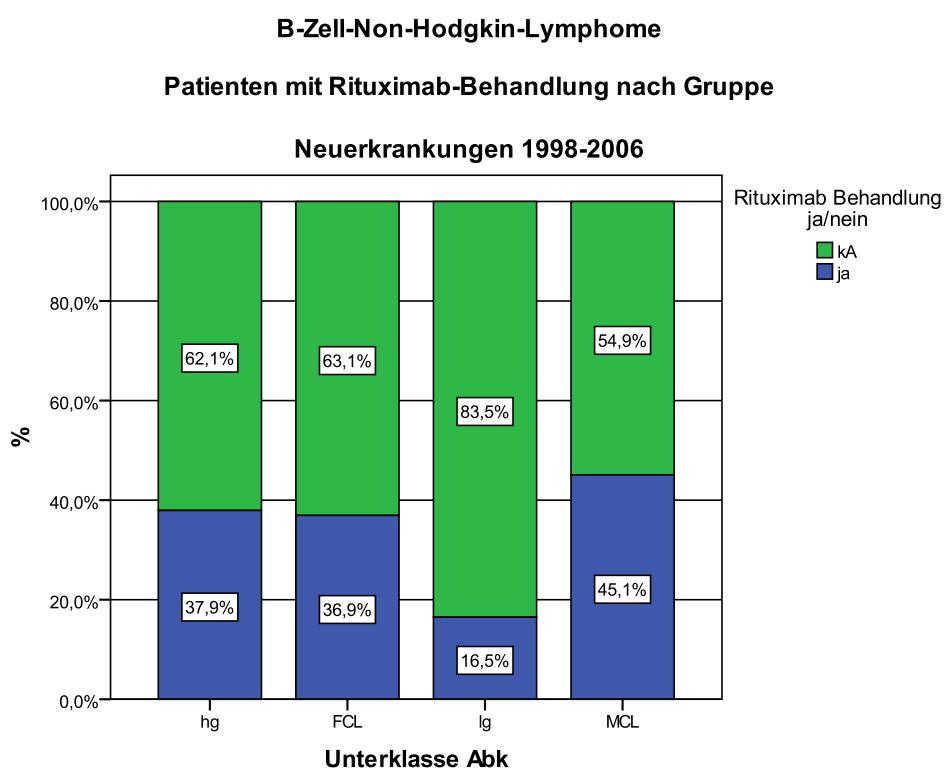


Abb. 23: Anteile der mit Rituximab behandelten Patienten nach Behandlungsjahr (N=866).

Bis zum Jahr 2000 sind die behandelten Fallzahlen gering. Ein deutlicher Anstieg erfolgt ab 2000 (s.o.), ein weiterer Behandlungsanstieg erfolgt ab 2003. Deutlich zeigt sich, dass die Applikation von Rituximab in der Oberpfalz von seiner Markteinführung bis zum Jahr 2005 auf über 50% angestiegen ist, was den jeweils jahresaktuellen Wissensstand über die Behandlung der Non-Hodgkin-Lymphome bestätigt und widerspiegelt.

Werden die oben genannten vier großen Untergruppen der Non-Hodgkin-Lymphome getrennt ausgewertet, so zeigt sich, dass die Patienten, die der nicht scharf definierten Unterklasse mit niedrig malignen Non-Hodgkin-Lymphomen zuzurechnen sind, mit Abstand seltener mit Rituximab behandelt werden, als Patienten mit hochmalignen Tumoren, mit follikulären oder mit Mantelzell-Lymphomen (Abb. 24).



*Abb. 24: Anteile der mit Rituximab behandelten Patienten nach Unterklassen (n=866).
hg=high-grade-Lymphom, FCL= Follikuläres Lymphom, lg= low-grade-Lymphom, MCL= Mantelzell-Lymphom*

Es bot sich an, Patienten, die von 1998 bis 2006 im Rahmen einer First-Line-Therapie ohne Rituximab behandelt worden sind, als Gruppe mit den Patienten zu vergleichen, die nach Einführung des monoklonalen Antikörpers im Rahmen einer First-Line-Therapie mit Rituximab behandelt worden waren. Die Nachbeobachtungszeit nach Beginn der Ersttherapie (Follow-up) betrug mindestens fünf Jahre.

3.3. Datenauswertung der selektierten Daten, Einschlusskriterien, Ausschlußkriterien

Ziel dieses Teiles der Arbeit ist zu überprüfen, ob der in prospektiven, randomisierten klinischen Studien nachgewiesene Überlebensvorteil einer Therapie mit Rituximab bei B-Zell-Lymphomen mit bevölkerungsbezogenen Daten eines klinischen Krebsregisters repliziert werden kann.

Einschlusskriterien

Das Grundkollektiv bestand aus 866 Patienten mit Wohnort im Regierungsbezirk Oberpfalz, die in den Jahren 1998 bis 2006 mit der Erstdiagnose eines diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms, Mantelzell-Lymphoms, folliculären Lymphoms und weiteren Formen des niedrigmalignen Lymphoms in der Tumordokumentation am Tumorzentrum Regensburg mit ihren Therapie- und Verlaufsdaten registriert wurden. Sowohl beim großzelligen B-Zell-Lymphom als auch beim Mantelzell- und beim folliculären Lymphom wird in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (Dreyling et al. 2007) die Rituximab-Gabe – kombiniert mit anderen Behandlungsmaßnahmen – als Therapiestandard bezeichnet.

In der folgenden Analyse werden 866 Patienten vier Diagnosegruppen zugeteilt (Tab. 10):

- hochmalignes high-grade NHL (hg-NHL ohne Burkitt-Lymphome, n= 522),
- folliculäres Lymphom (FL, FCL, n= 176),
- low-grade Lymphom ohne nähere Bezeichnung (lg, n= 97),
- Mantelzell-Lymphom (MCL, n= 71).

				Anzahl	Spalten%
Mittelklasse Abk.	kl-hg- NHL	Unterklasse Abk.	hg	522	60,3%
		Gesamt		522	60,3%
	kl-lg- NHL	Unterklasse Abk.	FCL	176	20,3%
			lg	97	11,2%
			MCL	71	8,2%
		Gesamt		344	39,7%

Tab. 10: Die klinischen Daten dieser Untersuchung stammen von 866 Patienten, die vier Diagnosegruppen zugeordnet worden sind.

Ausschlußkriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten

- mit einer Chemotherapie später als 2 Monate nach Diagnose (Chemo \geq 2 Mon.)
- mit einer Chemotherapie ohne Angabe der Substanzen oder des Protokolls (Chemo ja ohne Angabe)
- ohne Angabe einer Chemotherapie im dokumentierten Verlauf (Chemo nein)
- ohne Angabe einer Chemotherapie und nicht dokumentiertem Verlauf nach 2 Monaten (Tod \geq 2 Mon. ohne Verlauf)
- ohne Angabe einer Chemotherapie und ohne jegliche Angaben zu anderen Therapien oder Verlaufsangaben (Chemo kA (nur Patho) und (Chemo kA (nur Diagnose)).

Einteilung der Malignitätsgrade für High-grade- und Low-grade-Lymphome:

Im Folgenden werden die Patienten mit hoch malignen (High-grade) und niedrig malignen Lymphomen (Low-grade) getrennt betrachtet. Dabei wird die Gradeinteilung nach der WHO-Klassifikation zugrunde gelegt, in der die prozentuale Entartungsrate der Zentroblasten zur Bestimmung herangezogen wird, ob ein Lymphom als indolent oder aggressiv eingestuft wird. Zentroblasten sind Zellen, die ein frühes Stadium der B-Zell-Entwicklung darstellen. Sie sind relativ groß, der Zellkern weist keine Einkerbung auf. Die reiferen Zentrozyten sind dagegen klein und haben eine Kerbe im Zellkern („small cleaved Cells“).

Niedrig maligne	Grad 1:	0 bis 5% Zentroblasten
	Grad 2:	6 bis 15% Zentroblasten
Hochgradig maligne	Grad 3:	16% und mehr Zentroblasten
	Grad 4:	nur Zentroblasten („Zentroblasten-Rasen“)

Bei Erstellung dieser Gradeinteilung berücksichtigt der Histologe nicht nur den Anteil unreifer, entarteter Zellen im Sichtfeld, sondern dazu gehört auch das Wachstumsmuster, das follikulär oder diffus sein kann und die Prognose deutlich beeinflusst (Hans et al. 2003). Ein follikuläres Lymphom wird als umso aggressiver angesehen, je mehr Zentroblasten maligne verändert sind und je diffuser das Wachstum ist. Areale mit mehr als 15 Zentroblasten pro Gesichtsfeld und diffusem Wachstumsmuster gelten nach der WHO-Klassifikation bereits als „diffus großzelliges B-Non-Hodgkin-Lymphom mit follikulärem Wachstum“.

In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten mit hoch malignen Lymphomen, die eine First-Line-Chemotherapie (Erstchemotherapie) ohne Rituximab erhielten, im Hinblick auf die Überlebenszeit verglichen mit Patienten, die innerhalb der ersten 2 Monate nach Diagnosestellung Rituximab im Rahmen der First-Line-Chemotherapie appliziert bekamen.

Bei den niedrig malignen Lymphomen wird der Erfolg der Erstchemotherapie mit und ohne Rituximab unabhängig von einem Zeitfenster nach Diagnose verglichen. Bei diesen Patienten mit Low-grade-Lymphomen im Sinne der Mittelklasse (Tab. 10) erfolgt eine gemeinsame und differenzierte Betrachtung der Unterklassen FCL, Ig und MCL.

Bei Mehrfachnennungen oder Transformationen innerhalb dieses Zeitraums wurden die entsprechenden Patienten der Erstdiagnose-Gruppe zugeordnet bzw. verblieben in ihr.

Hoch maligne B-Zell-Lymphome (High-grade)

Die Antwort auf die entscheidenden Fragen zur Anwendung von Rituximab ergibt sich für die hoch malignen Non-Hodgkin-Lymphome aus Tab. 10 und Abb. 24, in der das kumulative Überleben der Patienten mit einer Rituximab-Therapie innerhalb der ersten 2 Monate nach Diagnose mit den Patienten verglichen wird, die in diesem Zeitraum ebenfalls chemotherapeutisch, aber ohne Rituximab behandelt worden sind. Die statistische Auswertung bezieht sich auf 522 Patienten, die der Mittelklasse „hg-NHL“ zugeordnet werden (Tab. 11)

Therapie- gruppe	Alter bei Diagnose		Geschlecht				Gesamt	
	Mittelw ert	Median	m		w		Anzahl	Zeilen %
			Anzahl	Zeilen %	Anzahl	Zeilen %		
Rituximab < 2 Mon.	60	65	71	49,0%	74	51,0%	145	100,0 %
Andere Chemo < 2 Mon.	63	66	111	52,4%	101	47,6%	212	100,0 %
Chemo \geq 2 Mon.	64	70	20	57,1%	15	42,9%	35	100,0%
Chemo ja ohne Angabe	55	59	3	33,3%	6	66,7%	9	100,0%
Chemo nein	68	71	17	35,4%	31	64,6%	48	100,0%
Chemo kA (Tod \geq 2 Mon. ohne Verlauf)	70	72	8	42,1%	11	57,9%	19	100,0%
Chemo kA (nur Patho)	71	74	20	43,5%	26	56,5%	46	100,0%
Chemo kA (nur Diagnose)	64	65	3	37,5%	5	62,5%	8	100,0%
Gesamt	64	66	253	48,5%	269	51,5%	522	100,0%

Tab. 11: Verteilung der Patienten hochgradig malignem Non-Hodgkin-Lymphom nach Behandlungsgruppe, Angabe des mittleren Alters und der Geschlechtsverteilung. Für die markierte Gruppe erfolgt ein Vergleich der Überlebenszeiten.

Niedrig maligne Non-Hodgkin-Lymphome (Low-grade)

Bei den Patienten mit niedrig malignen Lymphomen (Mittelklasse) (Tab. 10) wurden die Chemotherapien mit und ohne Rituximab nicht eingeschränkt auf die ersten 2 Monate nach Diagnosestellung, sondern erweitert auf den Beginn der medikamentösen Behandlung im Sinne des First-Line-Einsatzes (Tab. 11). Das liegt daran, dass bei den niedrig malignen Lymphomen die Diagnosestellung später erfolgt, bzw. die Therapie später eingeleitet wird.

Therapiegruppe	Alter bei Diagnose		Geschlecht				Gesamt	
	Mittelwert	Median	m		w		Anzahl	Zeilen %
			Anzahl	Zeilen %	Anzahl	Zeilen %		
Rituximab 1st-Line	62	63	44	57,9%	32	42,1%	76	100,0%
Andere Chemo 1st-Line	65	68	73	56,6%	56	43,4%	129	100,0%
Chemo ja ohne Angabe	57	66	1	16,7%	5	83,3%	6	100,0%
Chemo nein	61	62	45	50,0%	45	50,0%	90	100,0%
Chemo kA (Tod >= 2 Mon ohne Verlauf)	65	66	7	46,7%	8	53,3%	15	100,0%
Chemo kA (nur Patho)	67	66	17	73,9%	6	26,1%	23	100,0%
Chemo kA (nur Diagnose)	72	74	3	60,0%	2	40,0%	5	100,0%
Gesamt	63	65	190	55,2%	154	44,8%	344	100,0%

Tab. 12: Verteilung der Patienten mit Low-grade-NHL nach Behandlungsgruppe, Angabe des mittleren Alters und Geschlechtsverteilung. Für die markierte Gruppe erfolgt ein Vergleich der Überlebenszeiten.

Der Vergleich des Gesamtüberlebens beschränkt sich bei den Patienten mit niedrig malignen Lymphomen auf die Gruppen der mit Rituximab First-Line- und der mit anderen Substanzen First-Line therapierten Patienten. Die Ausschlußkriterien entsprechen der Übersicht bei den High-grade-Lymphomen.

3.4. Ergebnisse der Überlebensanalysen

- 3.4.1. Hochgradig maligne (High-grade) B-Zell-Lymphome
- 3.4.2. Niedrig maligne (Low-grade) B-Zell-Lymphome (*Mittelklasse*)
- 3.4.3. Follikuläre Lymphome (FCL)
- 3.4.4. Niedrig maligne Non-Hodgkin-Lymphome (Ig) (*Unterklasse*)
- 3.4.5. Mantelzell-Lymphome (MCL)

3.4.1. Hochgradig maligne (High-grade) B-Zell-Lymphome

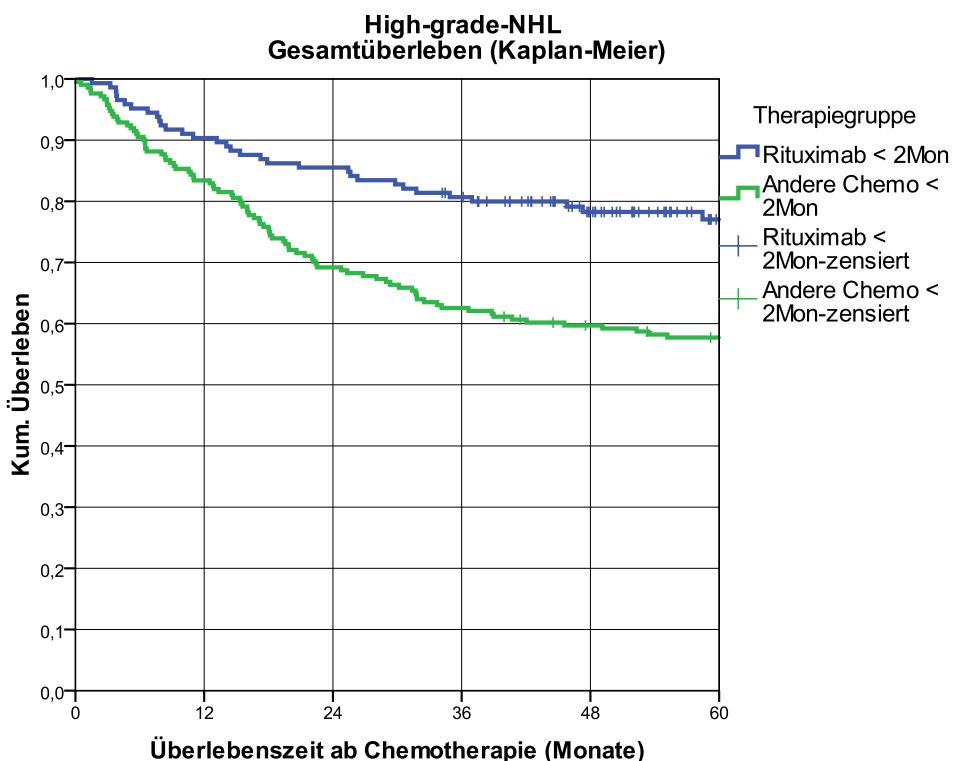


Abb. 24: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier für Patienten mit High-grade- Non-Hodgkin-Lymphomen mit Rituximab-Behandlung versus ohne Rituximab-Behandlung innerhalb der ersten zwei Monate nach Diagnose.

Die Überlebenskurven der Patienten mit hochgradig malignem Lymphom ab Beginn der Chemotherapie über 5 Jahre hinweg veranschaulichen folgende statistische Befunde: Patienten mit Rituximab-Therapie haben einen deutlichen und zum 95%-Niveau signifikanten ($p < 0.001$ im Log-Rank-Test) 5-Jahres-Überlebensvorteil. Dieser beträgt 77% im Vergleich zu Patienten mit anderen Chemotherapieformen (57,7%), gerechnet ab dem Beginn der Chemotherapie (siehe auch Tabelle 11).

3.4.2. Niedrig maligne (Low-grade) B-Zell-Lymphome (Mittelklasse)

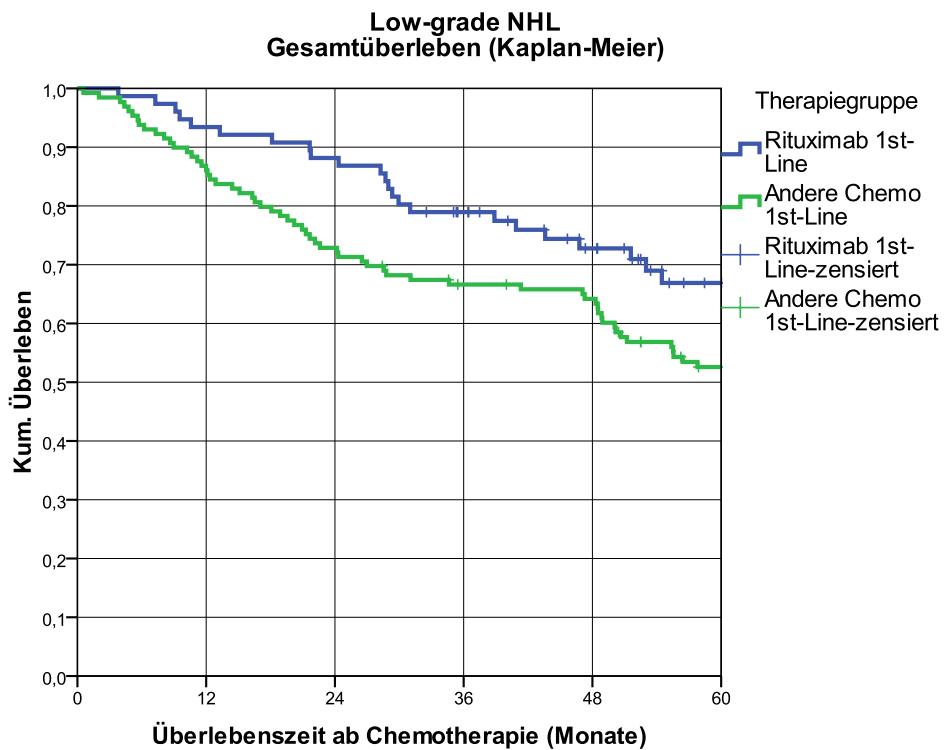


Abb. 25: Überlebenszeiten der Patienten mit niedrig malignem Non-Hodgkin-Lymphom nach First-Line-Chemotherapie mit oder ohne Rituximab in Monaten.

Auch Patienten mit einem Ig-NHL bietet die First-Line-Therapie mit Rituximab einen signifikanten Überlebensvorteil ($p = 0,019$ im Log-Rank-Test) über 5 Jahre hinweg, gerechnet ab Beginn der Chemotherapie (67% versus 53%).
(Siehe auch Tabelle 12)

Im Folgenden wird das Gesamtüberleben getrennt dargestellt für die Unterklassen FCL, Ig und MCL (s.a. Tab. 10).

3.4.3. Follikuläre Lymphome (FCL)

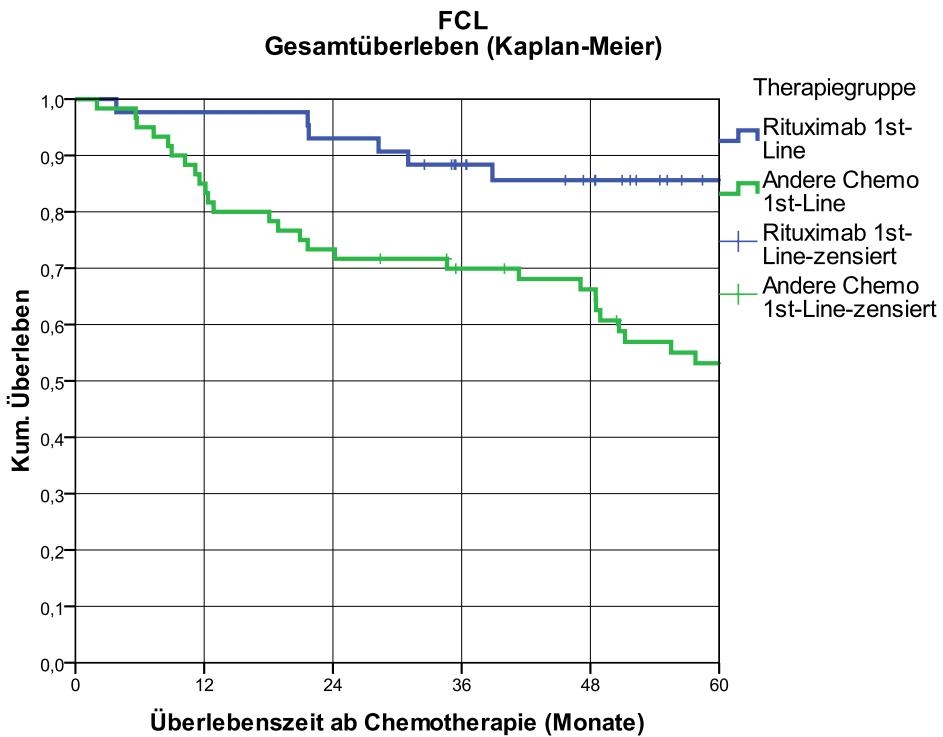


Abb. 26: Follikuläres Lymphom: 5-Jahres-Überlebensrate von 43 Patienten mit Rituximab =85,6% versus 60 Patienten ohne Rituximab =53,1 %, (Log-Rank 0,001) von Patienten mit folliculärem Lymphom ab Diagnose nach Erstbehandlung.

Die Gegenüberstellung von 43 Patienten mit Follikulärem Lymphom, die von Beginn der Chemotherapie an Rituximab appliziert bekamen und 60 Patienten, die zumindest zu Beginn der Therapie ohne Rituximab behandelt wurden, ergab auch in dieser Unterklasse von Patienten einen signifikanten Überlebensvorteil bei möglichst frühem Rituximab-Einsatz (85,6% mit versus 53,1 %, ohne Rituximab) bei einem Signifikanzniveau von 0.001 im Log-Rank-Test (Abb. 26).

3.4.4. Niedrig maligne Non-Hodgkin-Lymphome (Ig) (Unterklasse)

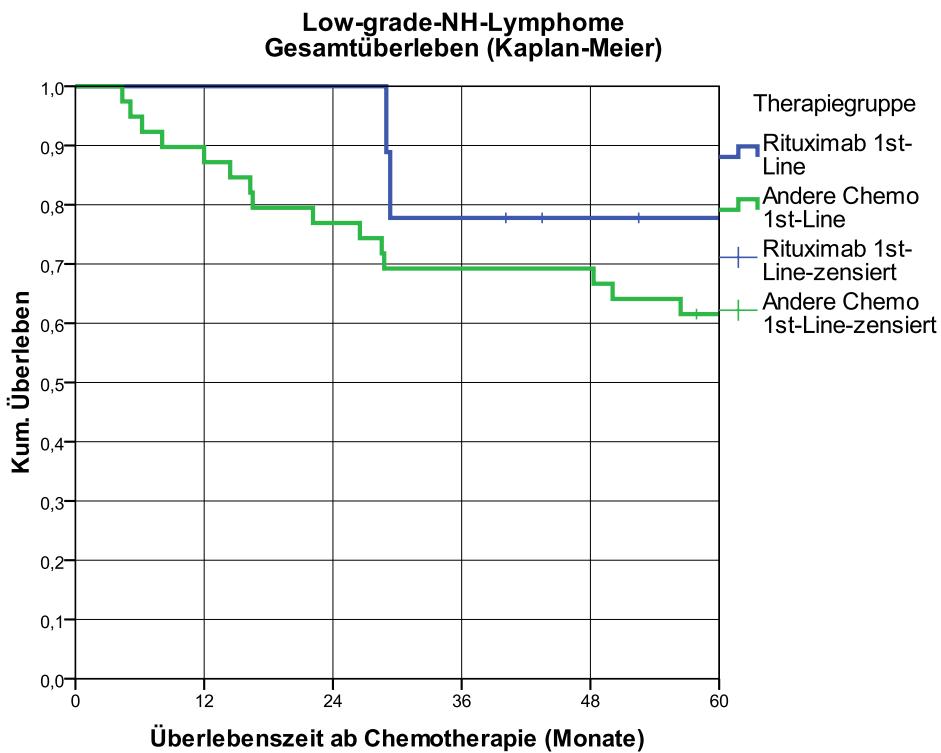


Abb. 27: Überlebenszeit einer Unterkasse von 48 Patienten mit nicht näher bezeichneten Low-grade-Lymphomen ("Ig") ab Chemotherapie für 9 Patienten mit und 39 Patienten ohne Rituximab in Monaten. Lg-NHL: 5-Jahres-Überlebensrate mit Rituximab 77,8% versus ohne Rituximab 61,5 %, (Log-Rank 0,266 nicht signifikant) von Patienten ab Diagnosestellung nach Erstbehandlung.

Im Gegensatz dazu ergab der Vergleich bei Patienten, die den niedrig malignen Lymphomen der Unterkasse zugeordnet wurden, keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den beiden Behandlungsgruppen nach fünf Jahren (Abb. 27). Bei einem Signifikanzwert im Log-Rank-Test von 0.266 muss festgestellt werden, dass kein Unterschied zwischen den Gruppen besteht, diese Patienten mit 77.8% versus 61.5% demnach also keinen erkennbaren Vorteil von der Rituximab-Therapie haben. Zu diesem eher negativen Ergebnis mag die geringe Stichprobengröße der Rituximab-Gruppe (n=9) beitragen. Die Behandlungsgruppe ohne Rituximab bestand in dieser Unterkasse aus 39 Patienten.

Allerdings zeigen die Überlebenskurven, dass die mit Rituximab behandelten Patienten über mehr als zwei Jahre durchaus profitieren. In diesem Zeitraum sterben mehr Patienten, die nicht sofort bei Behandlungsbeginn mit Rituximab behandelt wurden. Auch ohne spezifische Messung der Lebensqualität darf man vermuten, dass auch die Lebensqualität der Patienten, die Rituximab zur Ersttherapie bekamen, besser gewesen ist.

3.4.5. Mantelzell-Lymphome (MCL)

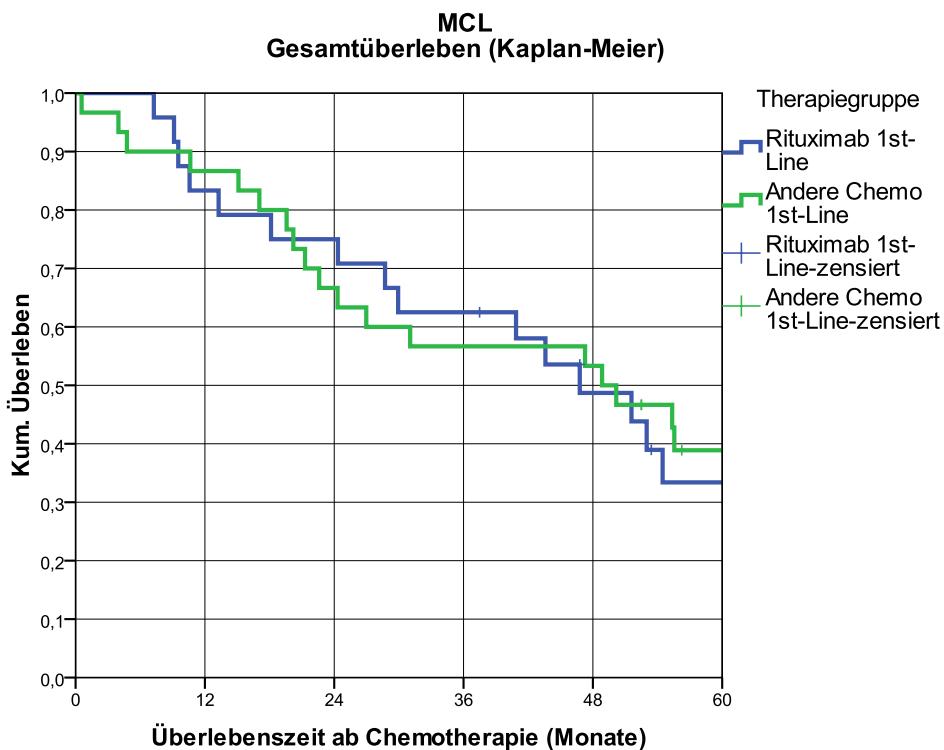


Abb. 28: Mantelzell-Lymphom: 5-Jahres-Überlebensrate von 24 Patienten mit Rituximab 33,4% versus 30 Patienten ohne Rituximab 38,9 %, (Log-Rank 0,842 nicht signifikant) von Patienten mit MCL ab Diagnose nach Erstbehandlung.

In der Unterkategorie der Patienten mit Mantelzell-Lymphomen überlebten 33,4% der 24 Patienten, die zusätzlich mit Rituximab behandelt worden sind, die ersten 5 Jahre ab Beginn der Therapie. Doch hatten die 30 Patienten, die ohne Rituximab chemotherapiert wurden, sogar einen Überlebensvorteil von 38,9%. Dieser Unterschied ist im Log-Rank-Test nicht signifikant ($p=0,842$), es besteht kein Überlebensvorteil unter Rituximab. Auch war bei den Patienten mit Mantelzell-Lymphomen in der vorliegenden Untersuchung fünf Jahre nach Therapiebeginn kein statistisch bedeutsamer Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Rituximab-Behandlung festzustellen.

Das Gesamtergebnis für die betrachteten Low-grade-Lymphome wird also geprägt durch den signifikanten Überlebensvorteil der Rituximab-behandelten Patienten mit Follikulärem Lymphom. In der kleinen Gruppe der Patienten mit nicht weiter spezifiziertem Low-grade-Lymphom (Ig) ergab sich kein signifikanter Überlebensvorteil. Bei den Mantelzell-Lymphomen gibt es keinen Überlebensunterschied zwischen Patienten mit und ohne Rituximab-Behandlung.

4. Diskussion

4.1. Therapeutische Überlegenheit der Substanz Rituximab

In der Versorgungswirklichkeit der vom Tumorzentrum Regensburg erfassten Regionen stellt sich die Überlegenheit der Therapieschemata, in denen von Anfang an Rituximab eingesetzt wird, gegenüber Therapieschemata ohne Rituximab-Verordnung bei hochgradig malignen und bei niedrig malignen folliculären Lymphomen überzeugend dar. Die Auswertung der in der Routine erhobenen Daten zu Therapie und Verlauf definierter NHL-Klassen in einem klinischen Krebsregister stimmen somit mit den Ergebnissen klinischer Studien im Wesentlichen überein (German Low Grade Lymphoma Study Group GLSG Forstpointner R., Unterhalt M., Dreyling M. et al. 2006).

Dieses Ergebnis, das mit den Mitteln und Methoden der Versorgungsforschung gewonnen worden ist, bestätigt die Ergebnisse klinischer Studien zum therapeutischen Nutzen des monoklonalen Antikörpers Rituximab. Zugleich unterstreicht es die Bedeutung einer kontinuierlichen flächendeckenden und verlaufsbegleitenden Tumordokumentation durch sektorübergreifende, populationsbezogene Krebsregister, die es ermöglichen, die Ergebnisqualität wissenschaftlich begründeter und empfohlener Therapien im klinischen Versorgungsalltag zu überprüfen.

4.2. Mögliche Aussagen zur Behandlung anderer Lymphome mit geringen Fallzahlen

Für Krankheiten mit geringen Fallzahlen (Malt-Lymphom, Mantelzelllymphom, Haarzelleukämie und andere) ist es schwierig, eine Therapieaussage zu einem Überlebensvorteil zu erhalten. So konnten signifikante Unterschiede bezüglich der Therapieform für MALT-Lymphome nicht erkannt werden bei einer 5-Jahres Überlebensrate von 82% unabhängig von der Behandlungsmethode (Pinotti et al. 1997). Für das Mantelzell-Lymphom ist Rituximab zur Erhaltungstherapie von der DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie) seit 2011 empfohlen, nachdem eine signifikant längere Remission gegenüber der Standardtherapie mit IFN-alpha festgestellt wurde (51 Monate versus 24 Monate, $p=0,0117$) (Dreyling et al. 2010). Für Patienten bei einer R-CHOP-Induktionstherapie und anschließender Erhaltungstherapie mit Rituximab ergab sich ein Überlebensvorteil. Sie hatten ein längeres Dreijahres-Überleben verglichen mit der Gruppe unter IFN-alpha (85% versus 70%, $p=0,0375$) (Dreyling et al. 2011).

Eine Versorgungsforschungsanalyse für alle Lymphomarten, bei denen eine First-Line-Therapie mit Rituximab stattfindet, wäre in vergleichender Weise prinzipiell möglich, man bräuchte aber aus gegebenen Gründen einen sehr langen Beobachtungszeitraum, wenn man die Daten allein aus dem Tumorzentrum Regensburg generieren wollte. Besser wäre die Datengewinnung aus dem Zusammenschluss mehrerer überregionaler Tumorzentren, bei denen die Datensammlung über eine Vernetzung liefe, damit die erforderliche Rohdatenmenge eine sinnvolle Analysebasis darstellen könnte. Analog zur im vorliegenden

Modell dieser Arbeit abgelaufenen Auswertung könnte man dann klare Aussagen zur Überlebenszeit für Lymphom-Untergruppen kleiner Fallzahlen erarbeiten.

4.3. Sammlung von Datenanalysen zur Erhöhung der Aussagekraft

Noch einfacher und praktikabler als eine Vernetzung wäre die parallele Aufbereitung der Daten (zunächst) zweier Tumorzentren im gleichen Großraum des Freistaates, beispielsweise der Zentren Erlangen und Regensburg, hier wäre das Vorgehen weniger komplex und könnte als Vorläufermodell für die vernetzte Version der Fallzahlaufbereitung mit später sehr großen Datenmengen dienen. Konzepte mit Datenaustausch-Plattformen für den verschlüsselten Datentransfer beispielsweise über das Extranet/Safenet der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns existieren bereits und könnten den Datenfluss nicht nur zu und von den Tumorzentren beschleunigen, sondern auch die (standardisierten) Rohdaten für eine umfassende überregionale Zentralauswertung ermöglichen. Es wird erkennbar, dass die flächendeckende Tumordokumentation die wesentliche Voraussetzung für die Arbeit am Tumorzentrum ist und in ihrer Form die primäre Datenqualität sicherstellt.

Die Weiterentwicklung standardisierter Erfassungsverfahren für Life-Status und Therapiemodus sind für die differenzierte Weiterverarbeitung und die Erlangung aussagekräftiger Rohdaten von größerer Bedeutung. Ohne sie ist eine differenzierte Aufbereitung im Sinne der Datenanalyse erschwert und ungenau. Für die Zukunft wird man in der Qualitätsanalyse den Schwerpunkt der Datenerfassungs-Verbesserung auf dem Gebiet der Primärdatenerhebung legen müssen, um zu immer präziseren Aussagen zu kommen und sich aufwändige Nacherfassungen zu ersparen.

Auch eine stetige Weiterverfolgung der bisher schon analysierten Überlebensfallzahlen für den Erfassungsbereich des Tumorzentrums Regensburg der vier großen in dieser Arbeit betrachteten Untergruppen mit der Frage der Überlebenszeiten über den Fünfjahreszeitraum hinaus, wären notwendig für die Beantwortung dahin gehend, wie mit dem Rituximab-Einsatz effektiv im Interesse der betroffenen Patienten und unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten verfahren werden soll. Eine Grundaussage beispielsweise konnte für das Mantelzell-Lymphom dahingehend gefunden werden, dass eine Rituximab-Therapie hier keine Überlebenszeitverbesserung über einen längeren Zeitraum ermöglicht.

4.4. Ausdehnung der Therapiemöglichkeiten Rituximabs auf andere Krankheitsbilder

Rituximab wird außerhalb der Lymphombehandlung seit 2007 von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) zur Behandlung der rheumatoïden Arthritis (RA) empfohlen, sofern der Einsatz von Biologika bzw. TNF-Inhibitoren ohne ausreichende therapeutische Wirksamkeit bleibt oder Kontraindikationen gegen die konventionelle Therapie bestehen (A. Rubbert, G. Burmeister 2007).

In der Behandlung der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP) wurde in einer elf Patienten umfassenden Fallstudie gezeigt, dass Rituximab die Wiederkehr des

Krankheitsbildes im 2-Jahres-follow up in Ergänzung zur bisherigen Plasmatherapie verhindert und damit eine Verbesserung der bisherigen Therapie darstellt. Erkennbar war dies auch über den Nachweis des Verschwindens der Anti ADAMTS13 Antikörper, deren Vorhandensein mit einem Krankheitsrückfall verbunden ist (Fakhouri et al. 2005). Bei dem seltenen Krankheitsbild sind jedoch prospektive Studien "dringend erforderlich, um die wahre Effektivität und die Langzeit-Sicherheit für Rituximab (in der Behandlung dieses Krankheitsbildes) zu definieren" (Elliott 2009).

Seit 2009 wurde der Indikationsbereich für Rituximab nach der Empfehlung der DGHO in der Kombinationstherapie mit Fludarabin, Cyclophosphamid (FC) und Rituximab als First-Line-Therapie für die CLL ausgedehnt. In einer randomisierten multizentralen offenen Phase-3-Studie mit 817 Patienten zeigte sich bezogen auf den Endpunkt 3-Jahres-progressionsfreies Überleben ein signifikantes Ergebnis von 65% versus 45% zugunsten der Chemoimmun-Therapie-Guppe mit Rituximab ($p=0,0001$). Das Gesamtüberleben betrug 87% versus 83% ($p=0,01$) zugunsten der mit Rituximab behandelten Patientengruppe. Damit zeigte sich sowohl für das progressionsfreie als auch für das Gesamtüberleben eine Verbesserung in der Behandlung der CLL (Hallek, Fischer, Fingerle-Rowson et al. 2010).

Hier könnten in Zukunft neue Daten mit Hilfe der Versorgungsforschung ausgewertet und überprüft werden, ob die Ergebnisse prospektiver Studien in der Versorgung auch replizierbar sind.

Wichtig für die Abbildung umgesetzter Therapiestrategien durch die Versorgungsforschung wird in Zukunft das Miterfassen zusätzlicher Lebensqualitätsparameter sein. Hierbei werden wohl auch die vom Patienten selbst erhobenen und geäußerten Qualitätsparameter in vermehrtem Umfang Eingang in die Auswertung finden müssen. Neue Felder für immer differenziertere Aussagenermittlungen mit komplexeren und aufwändigeren Erfassungssystemen werden die Qualität künftiger Modelle in der Versorgungsforschung prägen, sodass die Hauptarbeit für künftig valide Ergebnisse in der Vorbereitung dieser Erfassungssysteme liegen muss.

Generell wird die Frage nach einer aufwändigen und teuren Behandlungsmethode nicht in der Antwort nach einer marginalen Überlebenszeitverlängerung für die prinzipielle Kostenerstattung gipfeln können. Die ethisch und ökonomisch vertretbare Antwort auf diese Frage kommt ohne messbare Kriterien bezüglich der für den Patienten nachvollziehbaren erfuhrten Besserung während des Krankheitsgeschehens unter einer Behandlung nicht aus.

Bei der Behandlung Schwerstkranker wird die Notwendigkeit einer Therapie um den Preis der Inkaufnahme einer weiteren Verschlechterung des Allgemeinzustandes kritisch hinterfragt. Hier gerät Medizin von der Akzeptanz her an ihre Grenzen. Es bedarf der Aufarbeitung der Leitlinien auch und gerade im Hinblick darauf, wann eine Therapie im Interesse des Patienten nicht mehr in vollem Umfange weitergeführt werden sollte.

Weitere Untersuchungen nach den oben vorgeschlagenen Anregungen sollten in nächster Zeit folgen, um der Vervollständigung bereits erlangter Erkenntnisse zu dienen. Auch die

Optimierungen bestehender Therapieregime mit Hilfe Rituximabs oder auch die Kombinationen unter Zuhilfenahme anderer neu eingeführter monoklonaler Antikörper, die die Schlagkraft der Therapien bislang unzureichender Wirksamkeit erhöhen könnten, sollten in Zukunft über den kontinuierlichen Verfolgungsmodus mit der Methode der Versorgungsforschung nach dem vorliegenden Modell geprüft werden um sicher zu stellen, dass aufwändige und teure Therapien im Sinne der zwei geforderten wesentlichen Kriterien zielführend eingesetzt werden: dem verbesserten Life-Status und der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit bei einer Tumorerkrankung.

Entscheidend im Zusammenhang mit der hier vorliegenden Arbeit ist aber die Erkenntnis, dass mit dem Nachweis des weithin getreuen Abbildes der Versorgungswirklichkeit über die Methode der Versorgungsforschung das wesentliche Instrument vorliegt, notwendige Änderungen in der Therapie der Tumorerkrankungen in Ihrer direkten Auswirkung im Nachhinein aussagekräftig nachzumessen und zu erkennen. Dies kann ein Fortschritt sein, um Tumorthapien Schritt für Schritt nachhaltig weiter zu verbessern.

5. Zusammenfassung

Der monoklonale Antikörper Rituximab stellt für die Patienten mit diffus-großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) in kombinierter Chemo-Immun-Therapie eine deutliche Behandlungsverbesserung im Vergleich zur bisherigen Chemotherapie dar. Dies zeigen prospektive randomisierte klinische Studien durch einen Überlebensvorteil zu den Vergleichsgruppen der Patienten ohne Rituximab-Behandlung.

Ob dieser nachgewiesene Überlebensvorteil mit bevölkerungsbezogenen Daten eines sektorübergreifenden klinischen Krebsregisters repliziert werden kann, war Gegenstand der vorliegenden Untersuchung. Die Nachbeobachtungszeit nach Beginn der Ersttherapie (Follow-up) betrug mindestens 5 Jahre, ausgewertet wurden routinemässig erhobene Verlaufsdaten des Tumorregisters von 1998 bis 2006 durch das Tumorzentrum Regensburg von in der Region Oberpfalz (Bayern) ansässigen Patienten.

In der Analyse wurden 866 Patienten folgenden Diagnosegruppen zugeteilt:

- hochmalignes high-grade-NHL (hg-NHL) ohne Burkitt-Lymphom, n=522
- Follikuläres Lymphom (FCL), n=176
- Mantelzell-Lymphom (MCL), n =71
- Niedrig maligne (Low-grade) B-Zell-Lymphome, n=97

Patienten mit hochgradig malignem Lymphom mit Rituximab ab Beginn der Chemotherapie haben einen deutlichen und zum 95%-Niveau signifikanten ($p < 0.001$ im Log-Rank-Test) 5-Jahres-Überlebensvorteil. Dieser beträgt 77% im Vergleich zu Patienten mit anderen Chemotherapieformen (57,7%), gerechnet ab dem Beginn der Chemotherapie. Patienten mit einem niedrig malignen NHL bietet die First-Line-Therapie mit Rituximab ebenfalls einen signifikanten Überlebensvorteil ($p = 0,019$ im Log-Rank-Test) über 5 Jahre hinweg, gerechnet ab Beginn der Chemotherapie (67% versus 53%).

Die Gegenüberstellung von 43 Patienten mit Follikulärem Lymphom, die von Beginn der Chemotherapie an Rituximab appliziert bekamen und 60 Patienten, die zumindest zu Beginn der Therapie ohne Rituximab behandelt wurden, ergab auch in dieser Unterklasse von Patienten einen signifikanten Überlebensvorteil bei möglichst frühem Rituximab-Einsatz. (85,6% mit, versus 53,1 % ohne Rituximab) bei einem Signifikanzniveau von 0.001 im Log-Rank-Test.

Bei Patienten, die den niedrig malignen Lymphomen der Unterklasse zugeordnet wurden, ergab sich kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den beiden Behandlungsgruppen mit (9 Patienten= 77,8%) versus ohne (39 Patienten= 61,5%) Rituximab nach fünf Jahren (Log-Rank-Test von 0.266).

In der Unterklasse der Patienten mit Mantelzell-Lymphomen überlebten 33.4% der 24 Patienten, die zusätzlich mit Rituximab behandelt worden waren, die ersten 5 Jahre ab Beginn der Therapie. Die 30 Patienten, die ohne Rituximab chemotherapiert wurden, hatten einen Überlebensvorteil von 38.9%, -im Log-Rank-Test nicht signifikant (p=0.842).

Die Auswertung der in der Routine erhobenen Daten des Tumorzentrums Regensburg zu Therapie und Verlauf definierter NHL-Klassen in einem klinischen Krebsregister stimmen somit mit den Ergebnissen klinischer Studien im Wesentlichen überein.

Die in klinischen Studien nachgewiesene verbesserte Behandlungsmöglichkeit unter Rituximab lässt sich mit der Methode der Versorgungsforschung, hier am Tumorzentrum Regensburg, im Rahmen der dokumentierten "Behandlungs-Wirklichkeit" für die Region Oberpfalz (Bayern) bestätigen.

Zugleich unterstreicht es die Bedeutung einer kontinuierlichen flächendeckenden und verlaufsbegleitenden Tumordokumentation durch sektorübergreifende, populationsbezogene Krebsregister, die es ermöglichen, die Ergebnisqualität wissenschaftlich begründeter und empfohlener Therapien im klinischen Versorgungsalltag zu überprüfen.

6. Literaturverzeichnis

Aguilera N.S.I., Bijwaard K.E., Duncan B. et al. (1998): Differential Expression of Cyclin D1 in Mantle Cell Lymphoma and Other Non-Hodgkin's Lymphomas. Am. J. Pathol. 153, 1969-1976.

Ahmadi T. und Schuster S.J. (2009): Variations on the Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab combination in chronic lymphocytic leukemia therapy: What have we learned? J. clin. Oncol. 27, 479-480.

Alinari L., White V.L., Earl C.T. et al. (2009): Combination bortezomib and rituximab treatment affects multiple survival and death pathways to promote apoptosis in mantle cell lymphoma. mAbs 1, 31-40.

Alizadeh A.A., Eisen M.B. Davis R.E. et al. (2000): Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. Nature 403, 503-511.

Altmann U., Hofstädter F., Katalinic A. und Altendorf-Hofmann A. (2009): Klinische und epidemiologische Krebsregister in Deutschland. Forum 24, 19-22.

Álvaro-Naranjo T., Jaén-Martínez J., Gumá-Padró M. et al. (2003): CD20-negative DLBCL transformation after rituximab treatment in follicular lymphoma: a new case report and review of the literature. Ann. Hematol. 82, 585-588.

Ambinder R.F., Lemas M.V., Moore S. et al. (1999): Epstein-Barr virus and lymphoma. Cancer Treat. Res. 99, 27-45.

Anderson K.C., Bates M.B., Slaughenhoupt B.L. et al. (1984): Expression of human B cell-associated antigens on leukemias and lymphomas: a model of human B cell differentiation. Blood 63, 1424-1433.

Anderson J.R., Armitage J.O. und Weisenburger D.D. (1998): Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. Non-Hodgkin's lymphoma classification project. Ann. Oncol. 9, 717-720.

Andre F., Slimane K., Bachelot T. et al. (2004): Breast cancer with synchronous metastases: trends in survival during a 14-year period. J. clin. Oncol. 22, 3302-3308.

André T., Boni C., Mounedji-Boudiaf L. et al. (2004): Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N. Engl. J. Med. 350, 2343-2351.

Andreesen R. und Kreuser E.D. (2010): Tätigkeitsbericht der Lymphomgruppe am Tumorzentrum Regensburg. http://www.uni-regensburg.de/Einrichtungen/Klinikum/Tumorzentrum/pdf/projektgruppen2002/D_%20Maligne%20Lymphome.pdf .

Angenendt P. (2005): Progress in protein and antibody microarray technology. *Drug Discov. Today* 10, 503-511.

Ardeshta K.M., Smith P., Norton A. et al. (2003): Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomized controlled trial. *Lancet* 362, 516-522.

Apolone G. (2003): Clinical and outcome research in oncology. The need for integration. *Health Qual. Life Outcomes*, publ. online:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12713667?dopt=Abstract> .

Argatoff L.H., Connors J.M., Klasa R.J. et al. (1997): Mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study of 80 cases. *Blood* 89, 2067-2078.

Armitage J.O., Dick F.R., Platz C.E. et al. (1979): Clinical usefulness and reproducibility of histologic subclassification of advanced diffuse histiocytic lymphoma. *Am. J. Med.* 67, 929-934.

Armitage J.O., Dick F.R., Corder M.P. et al. (1982): Predicting therapeutic outcome in patients with diffuse histiocytic lymphoma treated with cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone (CHOP). *Cancer* 50, S. 1695-1702.

Armstrong A.A., Alexander F.E., Cartwright R. et al. (1998): Epstein-Barr virus and non-Hodgkin's disease: further evidence for the three disease hypothesis. *Leukemia* 12, 1272-1276.

Aydemir Ü., Dreyling M. und Hölzel D. (2000): Epidemiologie maligner Lymphome. MANUAL maligner Lymphome des Tumorzentrums München.

Bachy E., Brice P., Delarue R. et al. (2009): Long-term follow-up of patients with newly diagnosed follicular lymphoma in the prerituximab era: effect of response quality on survival - a study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J. clin. Oncol.* (elektronische Publikation, zum Druck anstehend).

Bastion Y., Berger F., Bryon P.A. et al. (1991): Follicular lymphomas: assessment of prognostic factors in 127 patients followed for 10 years. *Ann. Oncol.* 2, Suppl. 2, 123-129.

Becker N. und Wahrendorf J. (1998): Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland / Atlas of cancer mortality in Germany. Springer Verlag Heidelberg.

Becker N., Deeg E. und Nieters A. (2004): Population-based study of lymphoma in Germany: rationale, study design and first results. *Leukemia Res.* 28, 713-724.

Beers S.A., Chan C.H.T., James S. et al. (2008a): Type II (tositumomab) anti-CD20 monoclonal antibody out performs type I (rituximab-like) reagents in B-cell depletion regardless of complement activation. *Blood* 112, 4170-4177.

Beers S.A., Cragg M.S. und Glennie M.J. (2008b): Response: Superior B cell depleting activity of type II anti-CD20 mAb is not due to activation of complement. *Blood* 112, 4355-4356.

Bendandi M. (2006): Clinical benefit of idiotype vaccines: too many trials for a clever demonstration? *Rev. recent clin. Trials* 1, 67-74.

Bendandi M. (2009): Idiotype vaccines for lymphoma: proof-of-principles and clinical trial failures. *Nat. Rev. Cancer* 9, 675-681.

Bendandi M. (2010): Hybridoma-derived idiotype vaccine for lymphoma: approval must wait. *Pharmaceuticals* 3, 667-678.

Bennett M.H., Farrer-Brown G., Henry K. und Jeliffe A.M. (1974): Classification of non-Hodgkin's lymphomas. *Lancet* 2, 405-406.

Bessell E.M., Burton A., Haynes A.P. et al. (2003): A randomised multicentre trial of modified CHOP versus MCOP in patients aged 65 years and over with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann. Oncol.* 14, 258-267.

Blair A., Cantor K.P. und Zahm S.H. (1998): Non-Hodgkin's lymphoma and agricultural use of the insecticide lindane. *Am. J. industrial Med.* 33, 82-87.

Borst M. (1902): Die Lehre von den Geschwülsten mit einem mikroskopischen Atlas. J.F. Bergmann Verlag Wiesbaden. 2 Bände.

Borst M. (1906): Einteilung der Sarkome. Beiträge zur pathol. Anat. u. allg. Pathol. 39, 507-538.

Bosch F., Abrisqueta P., Villamor N. et al. (2009): Rituximab, Fludarabine, Cyclophosphamide, and Mitoxantrone: a new, highly active chemoimmunotherapy regimen for chronic lymphocytic leukemia. *J. clin. Oncol.* 27, 4578-4584.

Bray P., Roupe M., Young S. et al. (2005): Feasibility and effectiveness of system redesign for diabetes care management in rural areas: the eastern North Carolina experience. *Diabet. Educ.* 31, 712-718.

Bredenfeld H., Engert A. und Diehl V. (2006): 25 Jahre Deutsche Hodgkin Studiengruppe. Ein Beitrag zur Versorgungsforschung? *Der Onkologe* 12, 337-344.

Breslow N.E. (1975): Analysis of survival data under the proportional hazard model. *Int. Stat. Rev.* 43, 45-58.

Brittinger G. (2005): Von Thomas Hodgkin zur WHO-Klassifikation. *Die Medizinische Welt* 56, 539-544.

Bubnoff N. von und Duyster J. (2010): Chronisch myeloische Leukämie. Therapie und Monitoring. *Dtsch. Ärzteblatt* 107, Ausgabe C, 114-121.

Buchner M., Fuchs S., Prinz G. et al. (2008): Spleen tyrosine kinase (SYK) is overexpressed and represents a potential therapeutic target in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 112, 203, abstract 543.

Burkhardt B., Zimmermann M., Oschlies I. et al. (2005): The impact of age and gender on biology, clinical features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence. *Br. J. Haematol.* 131, 39-49.

Buske C., Engert A., Schnell R. et al. (1998): Monoklonale Antikörper in der Therapie maligner Lymphome. *Internist* 39, 1205-1214.

Buske C.; Hoster E., Dreyling M. et al. (2006): The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates high-risk from intermediate- or low-risk patients with advanced-stage follicular lymphoma treated front-line with rituximab and the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome. *Blood* 108, 1504-1508.

Byrd J.C., Rai K., Peterson B.L. et al. (2005): Addition of rituximab to fludarabine may prolong progression-free survival and overall survival in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: an updated retrospective comparative analysis of CALGB 9712 and CALGB 9011. *Blood* 105, 49-53.

Byrd J.C., O'Brien S., Flinn I.W. et al. (2007): Phase 1 study of lumiliximab with detailed pharmacokinetic and pharmacodynamic measurements in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *Clin Cancer Res.* 13, 4448-4455.

Cabanillas F., Burke J.S., Smith T.L. et al. (1978): Factors predicting for response and survival in adults with advanced non-Hodgkin's lymphoma. *Arch. Intern. Med.* 138, 413-418.

Carbone A., Cilia A.M., Gloghini A. et al. (2000): Primary effusion lymphoma cell lines harbouring human herpesvirus type 8. *Leuk. Lymphoma* 36, 447-456.

Carbone P.P., Kaplan H.S., Musshoff K. et al. (1971a): Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res.* 31, 1860-1861.

Carbone P.P., Kaplan H.S., Musshoff K. et al. (1971b): Report of the Hodgkin's disease staging classification Committee. Conference on staging in Hodgkin's disease. Ann Arbor. April 26-28, 1971. Cancer Res. 1, 1860-1861.

Carde P., Meerwaldt J.H., van Glabbeke M. et al. (1991): Superiority of second over first generation chemotherapy in a randomized trial for stage III-IV intermediate and high-grade Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL): The 1980-1985 EORTC trial. Ann. Oncol. 2, 431-435.

Cartwright R.A. (1999): Time trends in incidence of haematological malignancies and related conditions. Br. J. Haematol. 106, 281-295.

Cartwright R., Brincker H., Carli P.M. et al. (1999): The rise in incidence of lymphomas in Europe 1985-1992. Eur. J. Cancer 35, 627-633.

Catlett J.P. und Alving B.M. (2002): Update in hematology. Ann. Intern. Med. 136, 136-143.

Cavalli F. (2008): Lymphome: »Die Zukunft hat begonnen! Schweiz. Ztschr. Onkol. 4, 1 (Editorial).

Chapuy B., Borchmann P., Engert A. und Trümper L. (2006): Targeted-Therapie. Neue Zielstrukturen und Substanzen in der Behandlung maligner Lymphome. Onkologie 651-658.

Clynes R.A., Towers T.L., Presta L.G. und Ravetch J.V. (2000): Inhibitory Fc receptors modulate *in vivo* cytotoxicity against tumor targets. Nat. Med. 6, 443-446.

Cocquerel L., Kuo C.-C., Dubuisson J und Levy S. (2003): CD81-dependent binding of hepatitis C virus E1E2 heterodimers. J. Virol. 77, 10677-10683.

Coiffier B., Gisselbrecht C., Vose J.M. et al. (1991): Prognostic factors in aggressive malignant lymphomas: description and validation of a prognostic index that could identify patients requiring a more intensive therapy. The Groupe d'Etudes des Lymphomes Aggressifs. J. clin. Oncol. 9, 1320-1321.

Coiffier B., Lepage E., Brière J. et al. (2002): CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. N. Engl. J. Med. 346, 235-242.

Coltman C.A., Dahlberg S., Jones S.E. et al. (1986): CHOP is curative in thirty percent of patients with large cell lymphoma: A twelve-year Southwest Oncology Group follow-up. In: Skarin A.T. (Hrsg.): Advances in Cancer Chemotherapy. Park Row Press New York. 71-78.

Cox D. (1972): Regression models and life-tables. J. Royal Statist. Society, Series B 34, 187-200.

Cragg M.S., Morgan S.M., Chan H.T. et al. (2003): Complement-mediated lysis by anti-CD20 mAB correlates with segregation into lipid rafts. *Blood* 101, 1045-1052.

Craxton A., Chuang P.I., Shu G. et al. (2000): The CD40-inducible Bcl-2 family member A1 protects B cells from antigen receptor-mediated apoptosis. *Cell Immunol.* 200, 56-62.

Czuczman M.S., Grillo-López A.J., White C.A. et al. (1999): Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J. clin. Oncol.* 17, 268-276.

Czuczman M.S., Weaver R., Alkuzweny B. et al. (2004): Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy. 9-year follow-up. *J. clin. Oncol.* 22, 4711-4716.

Czuczman M.S., Koryzna A., Mohr A. et al. (2005a): Rituximab in combination with fludarabine chemotherapy in low-grade or follicular lymphoma. *J. clin. Oncol.* 23, 694-704.

Czuczman M.S., Thall A., Witzig T.E. et al. (2005b): Phase I/II Study of Galiximab, an anti-CD80 antibody, for relapsed or refractory follicular lymphoma. *J. clin. Oncol.* 23, 4390-4398.

Danieu L., Wong G., Koziner B. und Clarkson B. (1986): Predictive model for prognosis in advanced diffuse histiocytic lymphoma. *Cancer Res.* 46, 5372-5379.

Decaudin D., Lepage E., Brousse N. et al. (1999): Low-grade stage III-IV follicular lymphoma: multivariate analysis of prognostic factors in 484 patients – a study of the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J. clin. Oncol.* 17, 2499-2505.

Deconinck E., Foussard C., Bertrand P.P. et al. (2003): Value of autologous stem cell transplantation in first line therapy of follicular lymphoma with high tumor burden: final results of the randomized GOELAMS 064 trial. *Blood, Suppl. A*, 102, 246, abstract 865.

Deliliers G.L., Butti C., Baldini L. et al. (1995): A cooperative study of epirubicin with cyclophosphamide, vincristine and prednisone (CEOP) in non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 80, 318-324.

Denzlinger C. (2006): Diskussionsbeitrag zum Artikel von Schlesinger-Raab et al. 2005 zum Thema "Metastasiertes Mammakarzinom: Keine Lebensverlängerung seit 20 Jahren". *Dtsch. Ärzteblatt* 102, Ausgabe A, 488.

Devesa S.S. und Fears T. (1992): Non-Hodgkin's lymphoma time trends: United States and international data. *Cancer Res.* 52 (suppl.), 5432s-5440s.

DeVita V.T., Canellos G.P., Chabner B. et al. (1975): Advanced diffuse histiocytic lymphoma, a potentially curable disease. *Lancet* 1, 248-250.

Dillman R.O. (1997): Magic bullets at last! Finally – approval of a monoclonal antibody for the treatment of cancer!!! Cancer Biother. Radiopharm. 12, 223-225.

Dillman R.O., Dillman J.B., Halpern S.E. et al. (1986): Toxicities and side effects associated with intravenous infusions of murine monoclonal antibodies. J. Biol. Response Mod. 5, 73-84.

Dorfman R.F. (1974): Classification of non-Hodgkin's lymphomas (letter). Lancet 2, 961-962.

Dorn H. und Cutler S. (1958): Morbidity from cancer in the United States. Public-Health Monograph No. 56. US Government Printing Office Washington DC.

Dreyling M., Buske C. und Hiddemann W. (2009): Therapie des Follikulären Lymphoms 2009. Onkol. heute 7, 21-27.

Dreyling M. und Hiddemann W. (2005): Epidemiologie. In: Hiddemann W., Dreyling M. und Stein H. (Hrsg.): Lymphome. Neue Erkenntnisse und Therapiestrategien. Thieme Verlag Stuttgart. 3-6.

Dreyling M., Hiddemann W., Trümper L. und Pfreundschuh M. (2007): Leitlinien maligne Lymphome. Hrsg.: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. <http://www.dgho.de/informationen/leitlinien/lymphome/Maligne%20Lymphome.pdf> .

Dreyling M., Schmidberger H. und Hiddemann W. (2006): Aktuelle Therapieoptionen des indolenten Lymphoms. Der Onkologe 12, 612-618.

Dreyling M. et al. (2010): Leitlinie Mantelzell-Lymphom (Empfehlungen der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V., Stand: März 2010 <http://www.dgho-onkopedia.de/onkopedia/leitlinien/mantelzell-lymphom.pdf>

Dreyling M. et al. (2011): Rituximab maintenance after combined immuno-chemotherapie significantly prolongs duration of remission in elderly patients with mantle cell lymphoma. DGHO 2011 Abstract V679.

Dubrova Y.E., Nesterov V.N., Krouchinsky N.G. et al. (1996): Human minisatellite mutation rate after the Chernobyl accident. Nature 380, 683-686.

Elias L., Portlock C.S. und Rosenberg S.A. (1978): Combination chemotherapy of diffuse histiocytic lymphoma with cyclophosphamide, adriamycin, vincristine und prednisone (CHOP). Cancer 42, 1705-1710.

Elliott M.A., Heit J.A. (2009): Rituximab for refractory and or relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura related to immune-mediated severe ADAMTS13-deficiency: a report of four cases and a systematic review of the literature. Eur J Haematol. Oct, 83 (4): 365-72.

Elton M.A., Jemal A., Mbulaiteye S.M. et al. (2002): Trends in Kaposi´s sarcoma and non-Hodgkin´s Lymphoma incidence in the United States from 1973 through 1998. J. nat. Cancer Inst. 94, 1204-1210.

Engelhardt M. und Pfreundschuh M. (2006): Noch mehr Licht am Ende des Tunnels! Der Onkologe 12, 599-600.

Engelhardt M., Berger D. und Mertelsmann R. (2008): Das Blaue Buch. Springer Verlag Heidelberg.

Evans A.S. und Mueller N.E. (1990): Viruses and cancer. Causal associations. Ann. Epidemiol 1, 71-92.

Fakhouri F., Vernant J-P. et al. (2005): Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases. Blood 106, 1932-1937.

Federico M., Vitolo U., Zinzani P.L. et al. (2000): Prognosis of follicular lymphoma: a predictive model based on a retrospective analysis of 987 cases. Intergruppo Italiano Linfomi. Blood 95, 783-789.

Federico M., Guglielmi C., Luminari S. et al. (2007): Prognostic relevance of serum beta2 microglobulin on patients with follicular lymphoma treated with anthracycline-containing regimes: a GISL study. Haematologica 92, 1482-1488.

Federico M., Bellei M., Marcheselli L. et al. (2009): Follicular Lymphoma Prognostic Index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the International Follicular Lymphoma Prognostic Factor Project. J. clin. Oncol. 27, 4555-4562.

Fernandez V., Hartmann E., Ott G. et al. (2005): Pathogenesis of mantle-cell lymphoma: all oncogenetic roads lead to dysregulation of cell cycle and DNA damage response pathways. J. clin. Oncol. 23, 6364-6369.

Ferraris A.M., Giuntini P. und Gaetani G.F. (1979): Serum lactic dehydrogenase as a prognostic tool for non-Hodgkin lymphomas. Blood 54, 928-932.

Feugier P., van Hoof A., Sebban C. et al. (2005): Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J. clin. Oncol. 23, 4117-4126.

Fink A., Tscholl E., Franklin J. et al. (2005): Versorgungsforschung. Ergebnisse des Kölner und Saarländischen Lymphomprojekts im Kompetenznetz Maligne Lymphome. Med. Welt 56, 102-105.

Fisher R.I., Hubbard S.M., DeVita V.T. et al. (1981): Factors predicting long-term survival in diffuse mixed, histiocytic, or undifferentiated lymphoma. Blood 58, 45-51.

Fisher R.I., DeVita V.T., Hubbard S.M. et al. (1983): Diffuse aggressive lymphomas: increased survival after alternating flexible sequences of proMACE and MOPP chemotherapy. Ann. Intern. Med. 98, 304-309.

Fisher R.I., Gaynor E.R., Dahlberg S. et al. (1993): Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. N. Engl. J. Med. 328, 1002-1006.

Fischer R.I., Gaynor E.R., Dahlberg S., et al. (1993): Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. N. Engl. J. Med. 328, 1002-1006.

Fischer R.I., Gaynor E.R., Dahlberg S. et al. (1994): A phase III comparison of CHOP vs. m-BACOD vs. ProMACE-CytaBOM vs. MACOP-B in patients with intermediate- or high-grade non-Hodgkin's lymphoma: results of SWOG-8516 (Intergroup 0067), the National High-Priority Lymphoma Study. Ann. Oncol. 5, Suppl 2, 91-95.

Fleming T.R. und Lin D.Y. (2000): Survival analysis in clinical trials: past developments and future directions. Biometrics 56, 971-83.

Foon K.A., Boyiadzis M., Land S.R. et al. (2009): Chemoimmunotherapy with low-dose Fludarabine and Cyclophosphamide and high dose Rituximab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. J. clin. Oncol. 27, 498-503.

Foran J.M., Cunningham D., Coiffier B. et al. (2000): Treatment of mantle-cell lymphoma with rituximab (chimeric monoclonal anti-CD20 antibody): analysis of factors associated with response. Ann. Oncol. 11, 117-121.

Forstpointner R., Dreyling M., Repp R. et al. (2004): The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxandrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood 104, 3064-3071.

Forstpointner R., Unterhalt M., Dreyling M. et al. (2006): Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxandrone (R-FCM) in

patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). Blood 108, 4003-4008.

Freedman A.S., Neuberg D., Mauch P. et al. (1999): Longterm follow-up of autologous bone marrow transplantation in patients with relapsed follicular lymphoma. Blood 94, 3325-3333.

Freedman A., Neelapu S.S., Nichols C. et al. (2009): Placebo-controlled phase III trial of patient-specific immunotherapy with mitumprotimut-T and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after rituximab in patients with follicular lymphoma. J. clin. Oncol. 27, 3036-3043.

Friedberg J.W., Sharman J., Schaefer-Cutillo J. et al. (2008): Fostamatinib disodium (FosD), an oral inhibitor of SYK, is well-tolerated and has significant clinical activity in diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) and chronic lymphocytic leukemia (SLL/CLL). Blood 112, 3, abstract 3.

Friedberg J.W., Sharman J., Sweetenham J. et al. (2010): Inhibition of Syk with fostamatinib disodium has significant clinical activity in non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. Blood 115, 2578-2585.

Friedberg J.W., Taylor M.D., Cerhan J.R. et al. (2009): Follicular lymphoma in the United States: first report of the National LymphoCare Study. J. clin. Oncol. 27, 1202-1208.

Fritz A., Percy C., Jack A. et al. (Hrsg.)(2005): International classification of diseases for oncology. WHO-Verlag Genf.

Fu K., Weisenburger D.D., Greiner T.C. et al. (2005): Cyclin D1-negative mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study based on gene expression profiling. Blood 106, 4315-4321.

Fu K., Weisenburger D.D., Choi W.W. et al. (2008): Addition of rituximab to standard chemotherapy improves the survival of both the germinal center B-cell-like and non-germinal center B-cell-like subtypes of diffuse large B-cell lymphoma. J. clin. Oncol. 26, 4587-4594.

Furman R.R., Coleman M. und Leonard J.P. (2004): Epratuzumab in non-Hodgkin's lymphomas. Curr. Treat. Options Oncol. 5, 283-288.

Gadebusch Bondio, M. und Michl S. (2010): Individualisierte Medizin. Die neue Medizin und ihre Versprechen. Dtsch. Ärzteblatt 107, Ausgabe C, 922-924.

Gail M.H., Pluda J.M., Rabkin C.S. et al. (1991): Projections of the incidence of non-Hodgkin´s lymphoma related to acquired immunodeficiency syndrome. *J. nat. Cancer Inst.* 83, 695-701.

Gallagher C.J., Gregory W.M., Jones A.E. et al. (1986): Follicular lymphoma: prognostic factors for response and survival. *J. clin. Oncol.* 4, 1470-1480.

Galon J., Costes A., Sanchez-Cabo F. et al. (2006): Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 313, 1960-1964.

Ganjoo K.N., Gordon L., Robertson M.J. und Horning S.J. (2004): Rituximab, Bevacizumab (Avastin) and CHOP (RA-CHOP) for patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Blood*. ASH Annual Meeting Abstracts 104, 1384.

Garabedian M.J., Hoppin J.A., Tolbert P.E. et al. (1999): Occupational chlorophenol exposure and non-Hodgkin´s lymphoma. *J. occup. environ. Med.* 41, 267-272.

Gardner M.J., Snee M.P., Hall A.J. et al. (1990): Results of case-control study of leukemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *Brit. med. J.* 300, 423-429.

Gascoyne R.D., Adomat S.A., Krajewski S. et al. (1997): Prognostic significance of Bcl-2 protein expression and Bcl-2 gene rearrangement in diffuse aggressive non-Hodgkin´s lymphoma. *Blood* 90, 244-251.

Gaynor E.R., Ultman J., Colomb H. und Sweet D.L. (1985): Treatment of diffuse histiocytic lymphoma (DHL) with COMLA (Cyclophosphamid, Oncovin, Methotrexate, Leucovorin, Cytosine, Arabinoside): a 10-year experience in a single institution. *J. clin. Oncol.* 3, 1596-1604.

Gehan E. (1965): A generalized Wilcoxon test for comparing arbitrarily single-censored samples. *Biometrika* 52, 203-223.

GEKID (2006): Krebs in Deutschland. Häufigkeiten und Trends. (Hrsg.): Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut (RKI). Broschüre, Saarbrücken.

Georgellis A., Kolmodin-Hedman B., Kouretas D. (1999): Can traditional epidemiology detect cancer risks caused by occupational exposure to pesticides? *J. exp. Clin. Cancer Res.* 18, 159-166.

Gerard-Marchant R., Hamlin I., Lennert K. et al. (1974): Classification of non-Hodgkin´s lymphomas. *Lancet* 2, 406-408.

Ghielmini M., Schmitz S.-F.H., Cogliatti S.B. et al. (2004): Prolonged treatment with Rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 103, 4416-4423.

Ghielmini M., Rufibach K., Salles G. et al. (2005a): Single agent rituximab in patients with follicular or mantle cell lymphoma: clinical and biological factors that are predictive of response and event-free survival as well as the effect of rituximab on the immune system: a study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Ann Oncol.* 16, 1675-1682.

Ghielmini M., Schmitz S.-F., Cogliatti S. et al. (2005b): Effect of single-agent rituximab given at the standard schedule or as prolonged treatment in patients with mantle cell lymphoma: a study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *J. clin. Oncol.* 23, 705-711.

Gianni L. (2008): The “other” signaling of trastuzumab: antibodies are immunocompetent drugs. *J. clin. Oncol.* 26, 1778-1780.

Giordano S.H., Buzdar A.U., Smith T.L. et al. (2004): Is breast cancer survival improving? *Cancer* 100, 44-52.

Glass B., Kloess M., Bentz M. et al. (2006): Dose-escalated CHOP plus etoposide (MegaCHOEP) followed by repeated stem cell transplantation for primary treatment of aggressive high-risk non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 107, 3058-3064.

Goldie J.H. und Goldman A.J. (1979): A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat. Rep.* 63, 1727-1733.

Goldstein G., Fuccello A.J., Norman D.J. et al. (1986): OKT3 monoclonal antibody plasma levels during therapy and the subsequent development of host antibodies to OKT3. *Transplantation* 42, 507-511.

Golub T.R., Slonim D.K., Tamayo P. et al. (1999): Cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring. *Science* 286, 531-537.

Gordon L.I., Harrington D., Andersen J. et al. (1992): Comparison of a second-generation combination chemotherapeutic regimen (m-BACOD) with a standard regimen (CHOP) for advanced diffuse non-Hodgkin´s lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 327, 1342-1349.

Gregor M. (2009): Chronisch lymphatische Leukämie (CLL). Erfolgreiche Phase-III-Studien und vielversprechende neue Substanzen. *Schweiz. Ztschr. Onkol.* 2, 25-27.

Grothey A., Buechle T., Feigl-Lurz S. et al. (2000): Survey-based analysis of treatment algorithms in colorectal cancer (CRC) in Germany discloses deficits in patient care. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 19, 249a, abstract 964.

Groves F.D., Linet M.S., Travis L.B. und Devesa S.S. (1995): Cancer surveillance series: non-Hodgkin´s lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995. J. nat. Cancer Inst. 92, 1240-1251.

Günter B., Unger G. und Wegner G. (1996): Epidemiologie von Hodentumoren in Niedersachsen und Bremen. TZH-Schriftenreihe.

Habermann T.M., Weller E.A., Morrison V.A. et al. (2006): Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance Rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. J. clin. Oncol. 24, 3121-3127.

Habermann T.M., Wang S.S., Maurer M.J. et al. (2008): Host immune gene polymorphisms in combination with clinical and demographic factors predict late survival in diffuse large B-cell lymphoma patients in the pre-rituximab era. Blood 112, 2694-2702.

Hachem A. und Gartenhaus R.B. (2005): Oncogenes as molecular targets in lymphoma. Blood 106, 1911-1923.

Hagenbeck A. (2008): Monoclonal antibodies (update): CD20, rituximab. Hematol. Meeting Rep. 2, 50-51.

Haier J. (2009): Datenmanagement in integrierten Krebszentren: Harmonisierung der Strukturen erforderlich. Dtsch. Arzteblatt 106, Ausgabe A, 1040-1043.

Hainsworth J.D., Burris H.A., Morrissey L.H. et al. (2000): Rituximab monoclonal antibody as initial systemic therapy for patients with low-grade non-Hodgkin lymphoma. Blood 95, 3052-3056.

Hallek M., Fingerle-Rowson G., Fink A.M. et al. (2008): Immunochemotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab versus fludarabine and cyclophosphamide improves response rates and progression-free survival of previously untreated patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. Blood 112 (suppl. 1) 125, abstract 325.

Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G. et al. (2010): Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open label, phase 3 trial. The Lancet 376, 1164-1174.

Hanley J., Jarvis L. Simmonds P. und Ludlam C. (1996): HCV and non-Hodgkin lymphoma. Lancet 347, 1339.

Hans C.P., Weisenburger D.D., Vose J.M. et al. (2003): A significant diffuse component predicts for inferior survival in grade 3 follicular lymphoma, but cytologic subtypes do not predict survival. Blood 101, 2363-2367.

Haralambieva E., Boerma E.J., Imhoff van G.W. et al. (2005): Clinical, immunophenotypic, and genetic analysis of adult lymphomas with morphologic features of Burkitt lymphoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 29, 1086-1094.

Hardell L. und Eriksson M. (1999): A case-control study of non-Hodgkin lymphoma and exposure to pesticides. *Cancer* 85, 1353-1360.

Hardell L., Eriksson M. und Nordstrom M. (2002): Exposure to pesticides as risk factor for non-Hodgkin's lymphoma and hairy cell leukemia: pooled analysis of two Swedish case-control studies. *Leuk. Lymphoma* 43, 1043-1049.

Hardell L. und Eriksson M. (2003): Is the decline of the increasing incidence of non-Hodgkin lymphoma in Sweden and other countries a result of cancer preventive measures? *Environ. Health Perspect.* 111, 1704-1706.

Harris N.L., Jaffe E.S., 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.

Harris N.L., Jaffe E.S., Diebold J. et al. (1999): World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J. clin. Oncol.* 17, 3835-3849.

Harris N.L., Jaffe E.S., Diebold J. et al. (2000): The World Health Organization classification of hematological malignancies report of the clinical advisory committee meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. *Mod Pathol.* 13, 193-207.

Hartge P., Devesa S.S., Fraumeni J.F. et al. (1994): Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Surv.* 19-20, 840-849.

Hartmann F., Schmits R. und Pfreundschuh M. (2002): Neue Chancen für ältere Patienten mit aggressiven Lymphomen. In Deutschland zu selten genutzt? *Dtsch. Ärzteblatt* 99, Ausgabe A, 3254-3264.

Hartmann F. und Pfreundschuh M. (2005): Großzellige B-Zell-Lymphome. In: Hiddemann W., Dreyling M. und Stein H. (Hrsg.): *Lymphome. Neue Erkenntnisse und Therapiestrategien.* Thieme Verlag Stuttgart. 76-108.

Hartung G. und Wolff D. (2006): Tyrosinkinase-Inhibitoren am Beispiel von Gefitinib (Iressa) und Erlotinib (Tarceva). In: Dietrich C. (Hrsg.): *Signaltransduktion in der Onkologie.* Unimed Verlag Bremen. 39-43.

Hasserjian R.P., Chen S., Perkins S.L. et al. (2009): Immunomodulator agent-related lymphoproliferative disorders. *Mod. Pathol.* 22, 1532-1540.

Held G., Schubert J., Rübe C. und Pfreundschuh M. (2006): Fortschritte in der Behandlung der diffus-großzelligen Lymphome. *Der Onkologe* 12, 619-627.

Hermine O., Haioun C., Lepage E. et al. (1996): Prognostic significance of bcl-2 protein expression in aggressive non-Hodgkin´s lymphoma. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). Blood* 87, 265-272.

Herold M., Pasold R., Srock S. et al. (2005): Rituximab plus mitoxantrone, chlorambucil, prednisolone (R-MCP) is superior to MCP alone in advanced indolent and follicular lymphoma – results of a phase III study (OSHO39). *Ann Oncol.* 16, Suppl. 5, v51, abstract 060.

Herold M., Haas A., Srock S. et al. (2007): Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study. *J. clin. Oncol.* 25, 1986-1992.

Heß G., Flohr T., Kolbe K. et al. (2006): Effect of rituximab on the long-term outcome after high-dose therapy for relapsed B-cell non-Hodgkin´s lymphoma. *Ann. Hematol.* 85, 769-779.

Heß G., Gramatzki M., Keppler-Hafkemeyer A. et al. (2008): B-Zell-Lymphome. In: Huber C., Rammensee H.-G., Wölfel T. und Britten C.M. (Hrsg.): *Krebsimmuntherapien. Standards und Innovationen*. Deutscher Ärzte-Verlag Köln. 100-124.

Hiddemann W., Unterhalt M., Buske C. und Sack H. (1997): Treatment of follicular follicle center lymphomas: current status and future perspectives. *J. intern Med.* 242, (suppl.) 55-62.

Hiddemann W., Unterhalt M., Pfreundschuh M. et al. (1998): Mantle-cell lymphomas have more widespread disease and a slower response to chemotherapy compared with follicle center lymphomas: results of a prospective comparative analysis of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *J. clin. Oncol.* 16, 1922-1930.

Hiddemann W. und Stein H. (1999): Die neue WHO-Klassifikation der malignen Lymphome: Endlich eine weltweit akzeptierte Einteilung. *Dtsch. Arzteblatt* 96, Ausgabe A, 3168-3176.

Hiddemann W., Buske C., Dreyling M. et al. (2005a): Treatment strategies in follicular lymphomas: current status and future perspectives. *J. clin. Oncol.* 23, 6394-6399.

Hiddemann W., Kneba M., Dreyling M. et al. (2005b): Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 106, 3725-3732.

Hiddemann W., Lang N. und Dreyling M. (2005c): Stadieneinteilung. In: Hiddemann W., Dreyling M. und Stein H. (Hrsg.): Lymphome. Neue Erkenntnisse und Therapiestrategien. Thieme Verlag Stuttgart. 37-39.

Hilchey S.P., Hyrien O., Mosmann T.R. et al. (2009): Rituximab immunotherapy results in the induction of a lymphoma idiotype-specific T-cell response in patients with follicular lymphoma: support for a “vaccinal effect” of rituximab. *Blood* 113, 3809-3812.

Hochster H.S., Weller E., Gascogne R.D. et al. (2005): Maintenance rituximab after CVP results in superior clinical outcome in advanced follicular lymphoma (FL): Results of the E1496 phase III trial from the Eastern Cooperative Oncology Group and the Cancer and Leukemia Group B. *Blood* 106, ASH Annual Meeting Abstracts, abstract 349.

Hochster H., Weller E., Gascoyne R.D. et al. (2009): Maintenance Rituximab after cyclophosphamide, vincristine, and prednisone prolongs progression-free survival in advanced indolent lymphoma: results of the randomized phase III ECOG1496 study. *J. clin. Oncol.* 27, 1607-1614.

Hodgkin T. (1832): On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. *Medico-chirurgical Transactions* 17, 68-114.

Hölzel D. (2007): Versorgungsforschung mit Krebsregistern für den Onkologiestandort Deutschland. *Forum DKG* 5, 31-35.

Hölzel D. und Altwein J.E. (1991): Tumors of the urogenital tract: clinico-epidemiologic facts. *Urologe* 30, 134-138.

Hölzel D., Schubert-Fritschle G., Klinkhammer-Schalke M. und Hofstädter F. (2001): Krebsregistrierung in Bayern. Aufgaben der Tumorzentren und die Mitwirkung von Ärzten und Kliniken. *Bayerisches Ärzteblatt* 98, 1-4.

Höffken K. (2006): Versorgungsforschung – Was ist das? *Der Onkologe* 12, 307-308.

Hoffmann W. (2002): Epidemiologie der malignen Lymphome. *Onkologie* 25, 258, abstract 913.

Hofstädter F., Jauch K.-W., Tyrra J. und Klinkhammer-Schalke M. (2004): Flächendeckende onkologische Versorgung: Verbesserung durch Internetvernetzung, Benchmarking und Datendigitalisierung? *Forum DKG* 5/04, 41-45.

Hofstädter F. und Klinkhammer-Schalke M. (2008): Der Nationale Krebsplan und die Rolle der Krebs- und Tumorzentren in Deutschland. Power Point Präsentation
http://www.tumorzentrum-regensburg.de/pdf/OS14_01_Hofstaedter_Der_Nationale_Krebsplan.pdf.

Horner M.J., Ries L.A.G., Krapcho M. et al. (Hrsg.)(2008): SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/. SEER data submission, posted to the SEER website 2009.

Horning S.J. und Rosenberg S.A. (1984): The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's Lymphomas. *N. Engl. J. Med.* 311, 1471-1475.

Horning S.J. (1993): Natural history of and therapy for the indolent non-Hodgkin's lymphomas. *Semin. Oncol.* 20 (suppl. 5), 75-88.

Horning S.J. (2008): Follicular Lymphoma, survival, and rituximab: Is it time to declare victory? *J. clin. Oncol.* 26, 4537-4538.

Howard O.M., Gribben J.G., Neuberg D.S. et al. (2002): Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed mantle cell lymphoma: molecular complete responses are not predictive of progression-free survival. *J. clin. Oncol.* 20, 1288-1294.

Hsi E.D., Mirza I., Lozanski G. und Hill J. (2004): A clinicopathologic evaluation of follicular lymphoma grade 3A versus grade 3B reveals no survival differences. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 128, 863-868.

Hsu J.L. und Glaser S.L. (2000): Epstein-Barr virus-associated malignancies: epidemiologic patterns and etiologic implications. *Critical Reviews Oncol. Hematol.* 34, 27-53.

Hui R.L., Lide W., Chan J. et al. (2009): Association between exposure to topical tacrolimus or pimecrolimus and cancers. *Ann. Pharmacother.* 43, 1956-1963.

Hummel M., Bentink S., Berger H. et al. (2006): A biological definition of Burkitt's lymphoma from transcriptional and genomic profiling. *N. Engl. J. Med.* 354, 2419-2430.

Hurvitz S.A. und Timmerman J.M. (2005): Current status of therapeutic vaccines for non-Hodgkin-lymphoma. *Curr. Opin. Oncol.* 17, 432-440.

ISLG (1997): A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of Non-Hodgkin's lymphoma classification project. *Blood* 89, 3909-3918.

Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H. und Isaacson P.G. (2008a): Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. *Blood* 112, 4384-4399.

Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H. et al. (2008b): Introduction and overview of the classification of lymphoid neoplasms. In: Swerdlow S.H., Campos E., Harris N.L. et al. (Hrsg): WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press Lyon. 157-166.

Jagannath S., Velasquez W.S., Tucker S.L. et al. (1985): Stage IV diffuse large-cell lymphoma: a long-term analysis. J. clin. Oncol. 3, S. 39-47.

Jagannath S., Velasquez W.S., Tucker S.L. et al. (1986): Tumor burden assessment and its implication for a prognostic model in advanced diffuse large-cell lymphoma. J. clin. Oncol. 4, 859-865.

Jais J.P., Haioun C., Molina T.J. et al. (2008): The expression of 16 genes related to the cell of origin and immune response predicts survival in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with CHOP and rituximab. Leukemia 22, 1917-1924.

Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. (2009): Cancer statistics, 2009. CA Cancer J. Clin. 59, 225-249.

Johnson N.A., Savage K.J., Ludkovski O. et al. (2009): Lymphomas with concurrent BCL2 and MYC translocations: the critical factors associated with survival. Blood 114, 2273-2279.

Jovanovic M.P., Jakovic L., Bogdanovic A. et al. (2009): Poor outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma is associated with high percentage of bcl-2 and Ki 67-positive tumor cells. Vojnosanit Pregl. 66, 738-743.

Kaatsch P. und Spix C. (2005): Jahresbericht 2004 des Deutschen Kinderkrebsregisters. Universität Mainz. <http://undefinedwww.undefinedkinderkrebsregister.undefinedde/undefined>

Kaminski M.S., Estes J., Zasadny K.R. et al. (2000): Radioimmunotherapy with iodine (131) I tositumomab for relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: updated results and long-term follow-up of the university of Michigan experience. Blood 96, 1259-1266.

Kaminski M.S., Tuck M., Estes J. et al. (2005): 131 I-tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma. N. Engl. J. Med. 352, 441-449.

Kaplan E.L. und Meier P. (1958): Nonparametric estimation from incomplete observations. J. Amer. Statist Ass. 53, 457-481.

Karnofsky D.A. und Burchenal J.H. (1949): The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod C.M. (Hrsg.): Evaluation of chemotherapeutic agents. Columbia Univ Press New York. 196-205.

Kato I., Severson R.K. und Schwartz A.G. (2001): Conditional median survival of patients with advanced carcinoma: surveillance, epidemiology, and end results data. Cancer 92, 2211-2219.

Keating M.J., Finn I., Jain V. et al. (2002): Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood* 99, 3554-3561.

Keating M.J., Brien S., Albitar M. et al. (2005): Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J. clin. Oncol.* 18, 4079-4088.

Kheirallah S., Caron P., Gross E. et al. (2009): Rituximab inhibits B-cell receptor signaling. *Blood* First Edition Paper, prepublished online Nov. 17; doi:10.1182/blood-2009-08-237537.

Kilickap S., Yavuz B., Aksoy S. et al. (2008): Addition of rituximab to chop does not increase the risk of cardiotoxicity in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Med. Oncol.* 25, 437-442.

Kim J. und Kim J. (2000): Estimation of the average survival function using a censored data regression model. *Lifetime Data Anal.* 6, 73-84.

Klimo P. und Connors J.M. (1985): MACOP-B chemotherapy for the treatment of diffuse large-cell lymphoma. *Ann. Intern. Med.* 102, 596-602.

Klinkhammer G. (2000): Therapieoptimierungsprüfungen: Eine unerlässliche Notwendigkeit. *Dtsch. Ärzteblatt* 97, Ausgabe A, 306-307.

Klinkhammer-Schalke M., Lorenz W., Koller M. et al. (2005a): Implementierung von Lebensqualität: Die Einführung und Umsetzung einer neuen Versorgungsstrategie. *TUZ Journal* 1/2005, 1-3.

Klinkhammer-Schalke M., Jauch K.-W., Tyrra J. et al. (2005b): Verbesserung onkologischer Versorgung durch digitale Datenerfassung, interdisziplinäre Internetvernetzung und Benchmarking innerhalb eines flächendeckenden regionalen Tumorzentrums: Beispiele aus dem Tumorzentrum Regensburg. *TUZ Journal* 1/2005, 18-22.

Knob S., Hebart H., Gscheidle H. et al. (2005): OKT3 muromonab as second-line and subsequent treatment in recipients of stem cell allografts with steroid-resistant acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplantation* 36, 831-837.

Knox S.J., Goris M.L., Trisler K. et al. (1996): Yttrium-90-labeled anti-CD20 monoclonal antibody therapy of recurrent B-cell lymphoma. *Clin. Cancer Res.* 2, 457-470.

Kodaira M., Satoh C., Hiyama K. und Toyama K. (1995): Lack of effects of atomic bomb radiation on genetic instability of tandem-repetitive elements in human germ cells. *Am. J. hum. Genet.* 57, 1275-1283.

Köhler G. und Milstein C. (1975): Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 256, 495-497.

Krause S., Andreesen R., Hofstädter F. et al. (2009a): Rituximab in der Behandlung von B-Zell-Lymphomen: Bestätigung klinischer Studienergebnisse durch Daten des Tumorzentrums Regensburg. *Tumorzentrum Regensburg Jahresbericht 2008/2009*. 36-37. http://www.tumorzentrum-regensburg.de/tl_files/tuz_files/pdf/Jahresbericht2009.pdf .

Krause S., Andreesen R., Hofstädter F. und Gerken M. (2009b): Treatment of high grade B-cell lymphoma with chemotherapy plus rituximab: a survival benefit can be demonstrated in the routine data of a regional cancer registry. 50. ASH-Kongreß Online Program and Abstracts, abstract 3592, <http://ash.confex.com/ash/2008/webprogram/Paper3510.html> .

Krege S., Souchon R. und Schmoll H.J. (2001): Interdisciplinary consensus on diagnosis and treatment of testicular germ cell tumors: result of an update conference on evidence-based medicine (EBM). *Eur. Urol.* 40, 372-391.

Kreienberg R. (2008): Informationen zum Verbundprojekt BRENDA auf www.gesundheitsforschung-bmbf.de

Küppers R. (2005): Mechanisms of B cell lymphoma pathogenesis. *Nat. Rev. Cancer* 5, 251-262.

Lenaerts T., Pacheco J.M., Traulsen A. und Dingli D. (2009): Tyrosine kinase inhibitor therapy can cure chronic myeloid leukemia without hitting leukemic stem cells. *Haematologica* (elektronische Publikation) 10.3324/haematol.2009.015271.

Lennert K. (1981): Histopathologie der Non-Hodgkin-Lymphome (nach der Kiel-Klassifikation). Springer Verlag Heidelberg.

Lennert K., Mohri N., Stein H. und Kaiserling E. (1975a): The histopathology of malignant lymphoma. *Br. J. Haematol.* 31 (suppl.) 193-203.

Lennert K., Stein H. und Kaiserling E. (1975b): Cytological and functional criteria for the classification of malignant lymphomata. *Brit. J. Cancer* 31 (Suppl. 2), 29-43.

Lennert K. und Feller A.C. (1990): Histopathologie der Non-Hodgkin-Lymphome (nach der aktualisierten Kiel-Klassifikation). Springer Verlag Heidelberg.

Lenz G., Dreyling M., Schiegnitz E. et al. (2004): Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 104, 2667-2674.

Lenz G., Unterhalt M., Haferlach T. et al. (2003): Significant increase of secondary myelodysplasia and acute myeloid leukemia after myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in indolent lymphoma patients: results of a prospective randomized study for the GLSG. *Blood, Suppl. A*, 102, 986, abstract 3671.

Leonard R.C., Hayward R.L., Prescott R.J. et al. (1991): The identification of discrete prognostic groups in low-grade non-Hodgkin´s lymphoma: the Scotland and Newcastle Lymphoma Group Therapy Working Party. *Ann. Oncol.* 2, 655-662.

Leonard J.P., Coleman M., Katas J.C. et al. (2004): Epratuzumab, a humanized anti-CD22 antibody, in aggressive non-Hodgkin´s lymphoma: phase I/II clinical trial results. *Clin. Cancer Res.* 10, 5327-5334.

Leonard J.P., Coleman M., Katas J.C. et al. (2005): Combination antibody therapy with epratuzumab and rituximab in relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *J. clin. Oncol.* 23, 5044-5051.

Leonard J.P. und Goldenberg D.M. (2007): Preclinical and clinical evaluation of epratuzumab (anti-CD22 IgG) in B-cell malignancies. *Oncogene* 28, 3704-3713.

Leonard J.P., Schuster S.J., Emmanouillides C. et al. (2008): Durable complete responses from therapy with combined epratuzumab and rituximab: final results from an international multicenter, phase 2 study in recurrent, indolent, non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 113, 2714-2723.

Leroy K., Haioun C., Lepage E. et al. (2002): p53 gene mutations are associated with poor survival in low and low-intermediate risk diffuse large B-cell lymphomas. *Ann. Oncol.* 13, 1108-1115.

Leseux L., Laurent G., Laurent C. et al. (2008): PKC (zeta) mTOR pathway: a new target for rituximab therapy in follicular lymphoma. *Blood* 111, 285-291.

Levy R., Robertson M.J., Ganjoo K. et al. (2008): Results of a phase 3 trial evaluating safety and efficacy of specific immunotherapy, recombinant idiotype (Id) conjugated to KLH (Id-KLH) with GM-CSF, compared with non-specific immunotherapy, KLH with GM-CSF, in patients with follicular non-Hodgkin´s lymphoma (fNHL). AACR Meeting Abstracts 2008, abstract LB-204.

Li J.M., Wang L., Shen Y. et al. (2007): Rituximab in combination with CHOP chemotherapy for the treatment of diffuse large B cell lymphoma in Chinese patients. *Ann. Hematol.* 86, 639-645.

Li B., Zhao L., Guo H. et al. (2009): Characterization of a rituximab variant with potent antitumor activity against rituximab-resistant B-cell lymphoma. *Blood* 114, 5007-5015.

Lin T.S., Heerema N.A., Lozanski G. et al. (2008): Flavopiridol (Alvocidip) induces durable responses in relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients with high-risk cytogenetic abnormalities. Blood 112 (ASH-abstracts), abstract 46.

Liu Y.J., Mason D.Y., Johnson G.D. et al. (1991): Germinal center cells express bcl-2 protein after activation by signals which prevent their entry into apoptosis. Eur. J. Immunol. 21, 1905-1910.

Liu Y.Y., Leboeuf C., Shi J.-Y. et al. (2007): Rituximab plus CHOP (R-CHOP) overcomes PRGM1-associated resistance to chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Blood 110, 339-344.

Loberiza F.R., Cannon A.J., Weisenburger D.D. et al. (2009): Survival disparities in patients with lymphoma according to place of residence and treatment provider: a population-based study. J. clin. Oncol. 27, 5376-5382.

Lohr K.N. und Steinwachs D.M. (2002): Health service research: an evolving definition of the field. Health Serv. Res. 37, 7-9.

Longo D.L., DeVita V.T., Duffey P.L. et al. (1991): Superiority of proMACE-cytaBOM over proMACE-MOPP in the treatment of advanced diffuse aggressive lymphoma: results of a prospective randomized trial. J. clin. Oncol. 9, 25-38.

Longo D.L., DeVita V.T., Young R.C. et al. (1993): CHOP versus Intensive Regimens in Non-Hodgkin's Lymphoma. N. Engl. J. Med. 329, 580-582.

Lossos I.S. und Morgensztern D. (2006): Prognostic biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma. J. clin. Oncol. 24, 995-1007.

Lukes R.J. und Collins R.D. (1974): A functional approach to the classification of malignant lymphomas. Recent Results Cancer Res. 46, 18-30.

Lutfiyya M.N., Lipsky M.S., Wisdom-Behounek J. et al. (2007): Is rural residency a risk factor for overweight and obesity for U.S. children? Obesity 15, 2348-2356.

Malumbres R., Chen J., Tibshirani R. et al. (2008): Paraffin-based 6-gene model predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP. Blood 111, 5509-5514.

Manches O., Lui G., Chaperot L. et al. (2003): In vitro mechanisms of action of rituximab on primary non-Hodgkin's lymphomas. Blood 101, 949-954.

Mandelblatt J., Yabroff K.R. und Kerner J.F. (1999): Equitable access to cancer services: a review of barriers to quality care. Cancer 86, 2378-2390.

Mann R.B. und Berard C.W. (1983): Criteria for the cytologic subclassification of follicular lymphomas: a proposed alternative method. Hematol. Oncol. 1, 187-192.

Mantel N. und Haenszel W. (1959): Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. J. natl. Cancer Inst 22, 719-748.

Marcus R., Imrie K., Belch A. et al. (2005): CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. Blood 105, 1417-1423.

Marcus R., Imrie K., Solal-Celigny et al. (2008): Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. J. clin. Oncol. 26, 4579-4586.

Martin P., Coleman M. und Leonard J.P. (2009): Progress in mantle-cell lymphoma. J. clin. Oncol. 27, 481-483.

Martinelli G., Lazlo D., Ferreri A.J. et al. (2005): Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-Helicobacter pylori therapy. J. clin. Oncol. 23, 1979-1983.

McKelvey E.M., Gottlieb J.A., Wilson H.E. et al. (1976): Hydroxydaunomycin (Adriamycin) combination chemotherapy in malignant lymphoma. Cancer 38, 1484-1493.

McLaughlin P., Grillo-López A.J., Link B.K. et al. (1998): Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. J. clin. Oncol. 16, 2825-2833.

Memorandum der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT). 5. Neu bearbeitete Auflage, Regensburg 2006.

http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/ADT.Memorandum.letzte.Fassung.pdf .

Messori A., Vaiani M., Trippoli S. et al. (2001): Survival in patients with intermediate or high grade non-Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of randomized studies comparing third generation regimens with CHOP. Br. J. Cancer 84, 303-307.

Meusers P., Hense J. und Brittinger G. (1997): Mantle cell lymphoma: diagnostic criteria, clinical aspects and therapeutic problems. Leukemia 11 (suppl.) 60s-64s.

Meyer R.M., Hryniuk W.M. und Goodear M.D. (1991): The role of dose intensity in determining outcome in intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma. J. clin. Oncol. 9, 339-347.

Meyer R.M., Brownman G.P., Samosh M.L. et al. (1995): Randomized phase II comparison of standard CHOP with weekly CHOP in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. J. clin. Oncol. 13, 2386-2393.

Meyer zum Büschelfelde C., Feuerstacke Y. Götze K.S. et al. (2008): GM1 expression of non-Hodgkin´s lymphoma determines susceptibility to rituximab treatment. *Cancer Res.* 68, 5414-5422.

Miller R.A., Maloney D.G., Warnke R. und Levy R. (1982): Treatment of B-cell lymphoma with monoclonal anti-idiotype antibody. *N. Engl. J. Med.* 306, 517-522.

Miller T.P., Dahlberg S. und Weick J.K. (1990): Unfavorable histologies of non-Hodgkin´s lymphoma treated with ProMACE-CytaBOM: a groupwide Southwest Oncology Group study. *J. clin. Oncol.* 8, 1951-1958.

Moertel C.G., Fleming T.R., Macdonald J.S. et al. (1990): Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 322, 352-358.

Mohr M. T. J. und Klinkhammer-Schalke M. (2005): OnkoSuite® – Neuentwicklung, Betrieb und erste Evaluierung eines digitalen Dokumentationssystems zur gesetzlich vorgeschriebenen Tumordokumentation beim Mammacarcinom (DMP, BQS, KRG, TCR) am Tumorzentrum Regensburg. In: Jäckel A. (Hrsg.): *Telemedizinführer Deutschland 2005*. Minerva Verlag Darmstadt. 159-166.

Mohr M., Graf D., Tarasov A. und Klinkhammer-Schalke M. (2005): OnkoSuite® – die umfassende Tumor-Dokumentationssoftware am Tumorzentrum Regensburg. *TUZ Journal* 1/2005, 23-24.

Mohr M.T.J., Klinkhammer-Schalke M., Tyrra J. und Hofstädter F. (2006a): Experten-Diskussionspanel für Brustzentren. In: Jäckel A. (Hrsg.): *Telemedizinführer Deutschland 2006*. Minerva Verlag Darmstadt. 89-93.

Mohr M.T.J., Klinkhammer-Schalke M. und Hofstädter F. (2006b): OnkoSuite im täglichen Einsatz – Zentrale Tumordokumentation im Brustzentrum Regensburg. In: Jäckel A. (Hrsg.): *Telemedizinführer Deutschland 2006*. Minerva Verlag Darmstadt. 206-207.

Morschhauser F., Radford J., Hoof A. van et al. (2008): Phase III trial of consolidation therapy with Yttrium-90-Ibritumomab Tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. *J. clin. Oncol.* 26, 5156-5164.

Morschhauser F., Leonard J.P., Fayad L. et al. (2009): Humanized anti-CD20 antibody, Veltuzumab, in refractory/recurrent non-Hodgkin´s lymphoma: phase I/II results. *J. clin. Oncol.* 27, 3346-3353.

Morton L.M., Wang S.S., Devesa S.S. et al. (2006): Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood* 107, 265-276.

Müller H.-J. und Röder T. (2004): Der Experimentator. Microarrays. Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg.

Musshoff K. und Schmidt-Vollmer H. (1975): Prognosis of non-Hodgkin's lymphomas with special emphasis on the staging classification. Z. Krebsforsch. Klin. Onkol. / Cancer Res. Clin. Oncol. 83, 323-341.

Musshoff K., Schmidt-Vollmer H., Lennert K. und Sandritter W. (1976): Preliminary clinical findings on the Kiel classification of malignant lymphomas. Z. Krebsforsch. Klin. Onkol. / Cancer Res. Clin. Oncol. 87, 229-238.

Nadler L.M., Stashenko P., Hardy R. et al. (1980): Serotherapy of a patient with monoclonal antibody directed against a human lymphoma-associated antigen. Cancer Res. 40, 3147-3154.

National Cancer Institute (2000): Surveillance, epidemiology, and end results SEER 1973-1997. http://seer.cancer.gov/csr/1973_1997/nonhodg.pdf

NCI non-Hodgkin's Classification Project Writing Committee (1985): Classification of non-Hodgkin's lymphomas: reproducibility of major classification systems. Cancer 55, 91-95.

Neelapu S.S., Lee S.T., Quin H. et al. (2006): Therapeutic lymphoma vaccines: importance of T-cell immunity. Expert Rev. Vaccines 3, 381-394.

Neubauer G. (2006): Versorgungsforschung aus gesundheitsökonomischer Perspektive. Der Onkologe 12, 320-324.

Neye H. (2010): Ximab, Zumab und Umab als Arzneimittel. Pharmazeutische Zeitung online. <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=2131>.

Nguyen D.T., Amess J.A., Doughty H. et al. (1999): IDEC-C2B8 anti-CD20 (rituximab) immunotherapy in patients with low-grade non-Hodgkin's lymphoma and lymphoproliferative disorders: evaluation of response on 48 Patients. Eur. J. Haematol. 62, 76-82.

O'Brien S., Moore J.O., Boyd T.E. (2007): Randomized phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide with or without oblimersen sodium (Bcl-2 antisense) in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. J. clin. Oncol. 25, 1114-1120.

Oers M.H.J. van, Klasa R., Marcus R.E. et al (2006): Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. Blood 108, 3295-3301.

Ohsawa M., Shingu N., Miwa H. et al. (1999): Risk of non-Hodgkin´s lymphoma in patients with hepatitis C virus infection. *Int. J. Cancer* 80, 237-239.

Oldham R.K. (1983): Monoclonal antibodies in cancer therapy. *J. clin. Oncol.* 1, 582-590.

Oldham R.K. und Dillman R.O. (2008): Monoclonal antibodies in cancer-therapy: 25 years of progress. *J. clin. Oncol.* 26, 1774-1777.

Onega T., Duell E., Shi X. et al. (2008): Geographic access to cancer care in the U.S. *Cancer* 112, 909-918.

Ott M.M., Bartkova J., Bartek J. et al. (1997): Cyclin D1 expression in mantle cell lymphoma is accompanied by downregulation of cyclin D3. *Blood* 90, 3154-3159.

Pages F., Berger A., Camus M. et al. (2005): Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 353, 2654-2666.

Park S., Brice P., Noguerra M.E. et al. (2000): Myelodysplasias and leukemias after autologous stem cell transplantation for lymphoid malignancies. *Bone Marrow Transplant.* 26, 321-326.

Park Y.H., Lee J.J., Ryu M.H. et al. (2006): Improved therapeutic outcomes of DLBCL after introduction of rituximab in Korean patients. *Ann. Hematol.* 85, 257-262.

Parikh-Patel A., Bates J.H. und Campleman S. (2006): Colorectal cancer stage at diagnosis by socioeconomic and urban/rural status in California 1988-2000. *Cancer* 107, 1189-1195.

Parkin D.M., Whelan S.L., Ferlay J. et al. (Hrsg.)(1997): Cancer incidence in five continents. IARC Scientific Publications Lyon, Bd. VII.

Paulus U., Franklin J., Fink A. et al. (2001): Eine populationsbasierte Beobachtungsstudie zur Versorgung von Lymphompatienten. Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie 32, 247.

Paulus U., Franklin J., Fink A. et al. (2002): Prospektive bevölkerungsbasierte Studie zur Versorgung von Lymphompatienten in Deutschland – Ergebnisse der Pilotphase. Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie 33, 84A.

Paulus U (2006): Therapieoptimierungsstudien und die Novelle des Arzneimittelgesetzes. Unterstützung von Studien zur Versorgungsforschung durch Koordinierungszentren für Klinische Studien und biometrische Kompetenz. *Der Onkologe* 12, 325-330.

Peng W., Zhang X., Mohamed N. et al. (2005): A DeImmunized chimeric anti-C3b/iC3b monoclonal antibody enhances rituximab-mediated killing in NHL und CLL cells via complement activation. *Cancer Immunol. Immunother.* 54, 1172-1179.

Peterson B.A., Petroni G.R., Frizzera G. et al. (2003): Prolonged single-agent versus combination chemotherapy in indolent follicular lymphomas: a study of the Cancer and Leukemia Group. *Br. J. clin. Oncol.* 21, 5-15.

Petrelli N.J., Winer E.P., Brahmer J. et al. (2009): Clinical cancer advances 2009: major research advances in cancer treatment, prevention, and screening – a report from the American Society of clinical Oncology. *J. clin. Oncol.* 27, 6052-6069.

Pfaff H. (2003): Versorgungsforschung – Begriffsbestimmung, Gegenstand und Aufgaben. In: Pfaff H., Schrappe M., Lauterbach K.W. et al. (Hrsg.): *Gesundheitsforschung und Disease Management. Grundlagen und Anwendungen der Versorgungsforschung.* Franz Huber Verlag Bern. 13-23.

Pfreundschuh M., Trümper L., Kloess M. et al. (2004a): Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with and without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood* 104, 634-641.

Pfreundschuh M., Trümper L., Kloess M. et al. (2004b): Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with and without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood* 104, 626-633.

Pfreundschuh M., Trümper L., Osterborg A. et al. (2006): CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 7, 357-359.

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

Philip T., Armitage J.O., Spitzer G. et al. (1987): High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate-grade or high-grade non-Hodgkin´s lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 316, 1493-1498.

Pinotti G., Zucca E., Roggero E. et al. (1997): Clinical features, treatment and outcome in a series of 93 patients with low-grade gastric MALT lymphoma. *Leuk. Lymphoma* 26, 527-537.

Pioltelli P., Zehender G., Monti G. et al. (1996): HCV and non-Hodgkin´s lymphoma. *Lancet* 347, 624-625.

Press O.W., Appelbaum F., Ledbetter J.A. et al. (1987): Monoclonal antibody 1F5 (anti-CD20) serotherapy of human B cell lymphomas. *Blood* 69, 584-591.

Press O.W., Eary J.F., Gooley T. et al. (2000): A phase I/II trial of iodine-131-tositumomab (anti-CD20), etoposide, cyclophosphamide, and autologous stem cell transplantation for relapsed B-cell lymphomas. *Blood* 96, 2934-2942.

Radaszkiewicz T., Dragosics B. und Bauer P. (1992): Gastrointestinal malignant lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue: factors relevant to prognosis. *Gastroenterology* 102, 1628-1639.

Rammensee H.G. (2008): Erkennungsmechanismen des Immunsystems. In: Huber C., Rammensee H.G., Wölfel T. und Britten C.M. (Hrsg.): *Krebsimmuntherapien, Standards und Innovationen*. Deutscher Ärzte Verlag Köln. 5-8.

Rao K., Darrington D., Schumacher J. et al. (2007): Disparity in survival outcome after hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies according to area of primary residence. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 13, 1508-1514.

Rappaport H., Winter W. und Hicks E. (1956): Follicular lymphoma: a re-evaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma, based on a survey of 253 cases. *Cancer* 9, 792-821.

Rappaport H. (1966): Tumors of the hematopoietic system. In: *Atlas of tumor pathology*. Sektion III, Armed Forces Inst. Pathol. 6, 97-161.

Reed D.M. (1902): On the pathological changes of Hodgkin's disease with especial reference to its relation to tuberculosis. *John Hopkins Hospital Report* 10, 133-196.

Reinartz G., Koch P., Berdel W.E. et al. (2006): Strahlentherapie primärer gastrointestinaler Non-Hodgkin-Lymphome. *Dtsch. Ärzteblatt* 103, Ausgabe C, 2460-2466.

Rimsza L.M., LeBlanc M.L., Unger J.M. et al. (2008): Gene expression predicts overall survival in paraffin-embedded tissues of diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 112, 3425-3433.

Robb-Smith A.H. (1982): U.S. National Cancer Institute working formulation of non-Hodgkin's lymphoma for clinical use. *Lancet* 2, 432-434.

Röhrlig B., du Prel J.-B., Wachtlin D. und Blettner M. (2009): Studientypen in der medizinischen Forschung. *Dtsch. Ärzteblatt* 106, Ausgabe C, 262-268.

Rosenberg S.A., Boiron M., DeVita V.T. et al. (1971): Report of the committee on Hodgkin's disease staging procedures. *Cancer Res.* 31, 1862-1863.

Rosenberg S.A. (1977): Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Treat. Rep.* 61, S. 1023-1027.

Rosenberg S.A. und Terry W.D. (1977): Passive immunotherapy of cancer in animals and man. *Adv. Cancer Res.* 25, 323-388.

Rosenberg S.A. (2008): Follicular lymphoma revisited. *J. clin. Oncol.* 26, 515-516.

Rosenwald A., Wright G., Chan W.C. et al. (2002): The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 346, 1937-1947.

Rosenwald A., Burek C. und Ott G. (2006): Maligne Non-Hodgkin-Lymphome der B-Zell-Reihe. *Histologie und molekulare Pathologie. Der Onkologe* 12, 603-611.

Rubbert A., Burmester G. und die Komission Pharmakotherapie der DGRh (2007): Empfehlungen zum Einsatz von Rituximab bei Patienten mit rheumatoider Arthritis Dezember 2007

Rummel M.J. (2007): Rituximab zur Therapie des Non-Hodgkin-Lymphoms. *Der Onkologe* 13, 227-235.

Salles G.A., Foussard C., Mounier N. et al. (2004): Rituximab added alphaIFN-CHVP improves the outcome of follicular lymphoma patients with a high tumor burden: to first analysis of the GELA-GOELAMS FL-2000 randomized trial in 359 patients. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 104, abstract 160.

Sandlund J.T., Downing J.R. und Crist W.M. (1996): Non-Hodgkin's lymphoma in childhood. *N. Engl. J. Med.* 334, 1238-1248.

Sano T., Sakai H., Takimoto K. und Ohno H. (2007): Rituximab alone was effective for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome. *Int. J. clin. Oncol.* 12, 59-62.

Schag C.C., Heinrich R.L., Ganz P.A. (1984): Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. *J. clin. Oncol.* 2, 187-193.

Schein P.S., DeVita V.T., Hubbard S. et al. (1976): Bleomycin, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine and prednisone (BACOP) combination chemotherapy in the treatment of advanced diffuse histiocytic lymphomas. *Ann Intern. Med.* 85, 417-422.

Schena M., Shalon D., Davis R.W. und Brown P.O. (1995): Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray. *Science* 270, 467-470.

Scherr P.A., Hutchison G.B. und Neiman R.S. (2002): Non-Hodgkin´s lymphoma and occupational exposure. *Cancer Res.* 52, (suppl.) 5503s-5509s.

Schlesinger-Raab A., Eckel R., Engel J. et al. (2005): Metastasiertes Mammakarzinom: Keine Lebensverlängerung seit 20 Jahren. *Dtsch. Ärzteblatt* 102, Ausgabe A, 2706-2714.

Schmitz S. und Aly A.-F. (2006): Versorgungsforschung ambulant und/oder stationär. *Der Onkologe* 12, 331-336.

Schneider R.J., Seibert K., Passe S. et al. (1980): Prognostic significance of serum lactate dehydrogenase in malignant lymphoma. *Cancer* 46, S. 139-143.

Schrader M., Weißbach L. und Miller K. (2004): Illusion oder Realität. Ändern Leitlinien die Versorgungsergebnisse? *Dtsch. Ärzteblatt* 101, Ausgabe A, 2611-2618.

Schuster S.J., Neelapu S.S., Gause B.L. et al. (2009): Idiotype vaccine therapy (BiovaxID) in follicular lymphoma in first complete remission: Phase III clinical trial results. *J. clin. Oncol.* 27, suppl., 18s, abstract 2.

Schwann T. (1839): Mikroskopische Untersuchungen über die Uebereinstimmung in der Struktur und dem Wachsthum der Thiere und Pflanzen. Verlag der Sander'schen Buchhandlung Berlin.

Schwartz F.W. und Busse R. (2003): Denken in Zusammenhängen: Gesundheitssystemforschung. In: Schwartz F.W., Badura B., Busse R. et al. (Hrsg.): Das Public Health Buch. Gesundheit im Gesundheitswesen. Urban & Fischer Verlag München. 516-548.

Scriba P.C. und Fuchs C. (2010): Richtungsweisende Förderinitiative. *Dtsch. Ärzteblatt* 107, Ausgabe C, 696-700.

Sebban C., Belanger C., Brousse N. et al. (2003): Comparison of CHVP + interferon with CHOP followed by autologous stem cell transplantation with a TBI conditioning regimen in untreated patients with high tumor burden follicular lymphoma: results of the randomized GELF94 trial (G.E.L.A. Study Group). *Blood*, Suppl. A, 102, 104, abstract 354.

Sebban C., Brice P., Delarue R. et al. (2008): Impact of Rituximab and/or high-dose therapy with autotransplant at time of relapse in patients with follicular lymphoma: a GELA study. *J. clin. Oncol.* 26, 3614-3620.

Sehn L.H., Donaldson J., Chhanabhai M. et al. (2005): Introduction of combined CHOP plus Rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J. clin. Oncol.* 23, 5027-5033.

Seiler T. und Dreyling M. (2009): ASH: Aktuelle Daten zur CLL und zu Lymphomen. Onkologie heute 1, 44-48.

Serraino D. und Franceschi S. (1996): Karposi´s sarcoma and non-Hodgkin´s lymphomas in children and adolescents with AIDS. AIDS 10, 643-647.

Shan D., Ledbetter J.A. und Press O.W. (1998): Apoptosis of malignant human B cells by ligation of CD20 with monoclonal antibodies. Blood 91, 1644-1652.

Shapiro R.S., McClain K., Frizzera G. et al. (1988): Epstein-Barr virus associated B-cell lymphoproliferative disorders following bone marrow transplantation. Blood 71, 1234-1243.

Shimada K., Matsue K., Yamamoto K. et al. (2008): Retrospective analysis of intravascular large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy as reported by the IVL Study Group in Japan. J. clin. Oncol. 26, 3189-3195.

Shipp M.A., Ross K.N., Tamayo P. et al. (2002): Diffuse large B-cell lymphoma outcome prediction by gene-expression profiling and supervised machine learning. Nat. Med. 8, 68-74.

Skarin A.T., Rosenthal D.S., Maloney W.C. und Frei E. (1977): Combination chemotherapy of advanced non-Hodgkin´s lymphoma with bleomycin, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone (BACOP). Blood 49, 759-769.

Skarin A.T., Canellos G.P., Rosenthal D.S. et al. (1983): Improved prognosis of diffuse histiocytic and undifferentiated lymphoma by use of high-dose methotrexate alternating with standard agents (M-BACOD). J. clin. Oncol. 1, 91-98.

Skarin A.T. und Dorfman D.M. (1997): Non-Hodgkin-Lymphomas: current classification and management. CA – Cancer J. for Clinicians 47, 351-372.

Smith M.R. (2003): Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. Oncogene 22, 7359-7368.

Solal-Célyny P., Lepage E., Brousse N. et al. (1998): Doxorubicin-containing regimen with or without interferon alpha-2b for advanced follicular lymphomas: final analysis of survival and toxicity in the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires 86 trial. J. clin. Oncol. 16, 2332-2338.

Solal-Celigny P., Roy P., Colombat P. et al. (2004): Follicular lymphoma international prognostic index. Blood 104, 1258-1265.

Sonnen R. und Kuse R. (1998): Long term results of treatment of highly-malignant non-Hodgkin lymphoma in the elderly (70 years and older). Dtsch. med. Wschr. 123, 205-211.

Souchon R., Lindemann W. und Eimermacher H. (2003): Von der Genforschung zur neuen WHO-Klassifikation. Klinikarzt 32, 3-8.

Sousou T. und Friedberg J. (2010): Rituximab in indolent lymphomas. Semin. Hematol. 47, 133-142.

Stanglmaier M., Reis S. und Hallek M. (2004): Rituximab and alemtuzumab induce a nonclassic, caspase-independent apoptotic pathway in B-lymphoid cell lines and in chronic lymphocytic leukemia cells. Ann. Hematol. 83, 634-645.

Stansfield A., Diebold J., Kapanci Y. et al. (1988): Updated Kiel classification for lymphomas. Lancet 1, 292-293.

Stefancikova L., Moulis M., Fabian P. et al. (2009): Complex analysis of cyclin D1 expression in mantle cell lymphoma: two cyclin D1-negative cases detected. J. clin. Pathol. 62, 948-950.

Staudt L.M. (2003): Molecular diagnosis of the hematologic cancers. N. Engl. J. Med. 348, 1777-1785.

Sternberg C. von (1898): Ueber eine eigenartige, unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufende Tuberkulose des lymphatischen Apparates. Ztschr. f. Heilkunde 19, 21-90.

Stolz C., Hess G., Hähnel P.S. et al. (2008): Targeting Bcl-2 family proteins modulates the sensitivity of B-cell lymphoma to rituximab-induced apoptosis. Blood 112, 3312-3321.

Strauchen J.A., Young R.C., DeVita V.T. et al. (1978): Clinical relevance of the histopathological subclassification of diffuse „histiocytic“ lymphoma. N. Engl. J. Med. 299, 1382-1387.

Sweet D.L., Golomb H.M., Ultmann J.E. et al. (1980): Cyclophosphamide, vincristine, methotrexate with leucovorin rescue and cytarabine (COMLA) combination sequential chemotherapy for advanced diffuse histiocytic lymphoma. Ann. Intern. Med. 92, 785-790.

Sweetenham J.W., Mead G.M. und Whitehouse J.M. (1991): Intensive weekly combination chemotherapy for patients with intermediate-grade and high-grade non-Hodgkin´s lymphoma. J. clin. Oncol. 9, 2202-2209.

Swenson W.T., Wooldridge J.E., Lynch C.F. et al. (2005): Improved survival of follicular lymphoma patients in the United States. J. clin. Oncol. 23, 5019-5026.

Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. (Hrsg.) (2008): WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. WHO Verlag Genf.

Tarella C., Zanni M., Magni M. et al. (2008): Rituximab improves the efficacy of high-dose chemotherapy with autograft for high-risk-follicular and diffuse large B-cell lymphoma: a multicenter Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi Survey. *J. clin. Oncol.* 26, 3166-3175.

Tarone R.E. und Ware J. (1977): On distribution-free tests for equality of survival distributions. *Biometrika* 64, 156-160.

The non Hodgkin´s lymphoma classification project (1982): National cancer institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin´s lymphomas: summary and description of a working formulation für clinical usage. *Cancer* 49, 2112-2135.

Thiemann M. und Trümper L. (2001): Pathologie, Biologie und Klassifikation maligner Non-Hodgkin-Lymphome. *Onkologie* 7, 940-959.

Uppenkamp M. und Feller A.C. (2002): Classification of malignant lymphoma. *Onkologie* 25, 563-570.

Velasquez W.S., Jagannath S., Tucker S.L. et al. (1989): Risk classification as the basis for clinical staging of diffuse large-cell lymphoma derived from 10-year survival data. *Blood* 74, S. 551-557.

Velders G.A., Kluin-Nelemans J.C., de Boer C.J. et al. (1996): Mantle cell lymphoma: a population-based clinical study. *J. clin. Oncol.* 14, 1269-1274.

Vinjamaram S., Czuczman M.S. und Hernandez-Ilizaliturry F.J. (2008): The use of galiximab in non-Hodgkin lymphoma. *Clin. Lymphoma Myeloma.* 8, 277-282.

Vowinkel T. und Senninger F.A.C.S. (2008): Hilft die Zertifizierung zur Eliminierung von Fehlversorgung? *Der Onkologe* 14, 715-720.

Waddell B.L., Zahm S.H., Baris D. et al. (2001): Agricultural use of organophosphate pesticides and the risk of non-Hodgkin´s lymphoma among male farmers (United States). *Cancer Causes Control.* 12, 509-517.

Wang M., Han X.H., Zhang L. et al. (2008): Bortezomib is synergistic with rituximab and cyclophosphamide in inducing apoptosis of mantle cell lymphoma cells *in vitro* and *in vivo*. *Leukemia* 22, 179-185.

Weidmann E. et al. (2004): Combination chemoimmunotherapy using Alemtuzumab, Fludarabine, Cyclophosphamide, and Doxorubicin (Compath-FCD) is an effective first-line-regimen in peripheral T-cell lymphomas. *Blood, ASH Annual Meeting Abstracts* 104, 2640.

Weinberger D., Hofstädter F., Krause S. et al. (2008): Gegenüberstellung der Kiel-, REAL-, ICD-O-3- und WHO-Klassifikation für maligne Lymphome und Leukämien –

Umsetzung am Tumorzentrum Regensburg e.V. In: Jahresbericht des Tumorzentrums Regensburg (2007/2008). 101.

www.tumorzentrum-regensburg.de/tl_files/tuz_files/pdf/Jahresbericht2008_small.pdf.

Weisenburger D.D., Nathwani B.N., Diamond L.W. et al. (1981): Malignant lymphoma, intermediate lymphocytic type: a clinicopathologic study of 42 cases. *Cancer* 48, 1415-1425.

Weisenburger D.D. (1994): Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma: Recent findings regarding an emerging epidemic. *Ann. Oncol.* 5, Suppl. 1, 19-24.

White C.A., Halpern S.C., Parker B.A. (1996): Radioimmunotherapy of relapsed B-cell lymphoma with yttrium 90 anti-idiotype monoclonal antibodies. *Blood* 87, 3640-3649.

Willich S.N. (2006): Randomisierte kontrollierte Studien. Pragmatische Ansätze erforderlich. *Dtsch. Ärzteblatt* 103, Ausgabe C, 2107-2110.

Willis T.G. und Dyer M.J. (2000): The role of immunoglobulin translocations in the pathogenesis of B-cell malignancies. *Blood* 96, 808-822.

Winkler U., Jensen M., Hiddemann W. et al. (1999): Behandlung von malignen Lymphomen mit dem monoklonalen anti-CD20 Antikörper Rituximab (IDE-C2B8). *Der Onkologe* 5, 532-540.

Wittekind C., Klimpfinger M. und Sabin L.H. (2005): TNM-Atlas. Illustrierter Leitfaden für TNM/pTNM-Klassifikation maligner Tumoren. Springer Verlag Heidelberg.

Witzens-Harig M., Reiz M., Heiß C. et al. (2009): Quality of life during maintenance therapy with the anti-CD20 antibody rituximab in patients with B cell non-Hodgkin's lymphoma: results of a prospective randomized controlled trial. *Ann. Hematol.* 88, 51-57.

Witzig T.E., Gordon L.I., Cabanillas F. et al. (2002): Randomized controlled trial of yttrium-90-labelled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J. clin. Oncol.* 20, 2453-2463.

Yi P.I., Coleman M., Saltz L. et al. (1990): Chemotherapy for large cell lymphoma: a status update. *Semin. Oncol.* 17, 60-73.

Young R.C., Longo D.L., Glatstein E. et al. (1988): The treatment of indolent lymphomas: watchful waiting v aggressive combined modality treatment. *Semin. Hematol.* 25, 11-16.

Zahm S.H. und Blair A. (1992): Pesticides and non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Res.* 52, (suppl.) 5485s-5488s.

Zeeb H. und Blettner M. (2001): Steigende Inzidenz und Mortalität der Non-Hodgkin-Lymphome. Eine epidemiologische Übersicht über neuere Studien zu Risikofaktoren des Non-Hodgkin-Lymphoms. Med. Klinik 2, 87-100.

Zhang K., Prichard J.W., Yoder S. et al. (2007): Utility of SKP2 and MIB-1 in grading follicular lymphoma using quantitative imaging analysis. Hum. Pathol. 38, 878-882.

Zheng T., Mayne S., Boyle P. et al. (1992): Epidemiology of non-Hodgkin´s lymphomas in Connecticut, 1935-1988. Cancer 70, 840-849.

Ziegler A., Lange S. und Bender R. (2007a): Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. Dtsch. med. Wschr. 132, e36-e38.

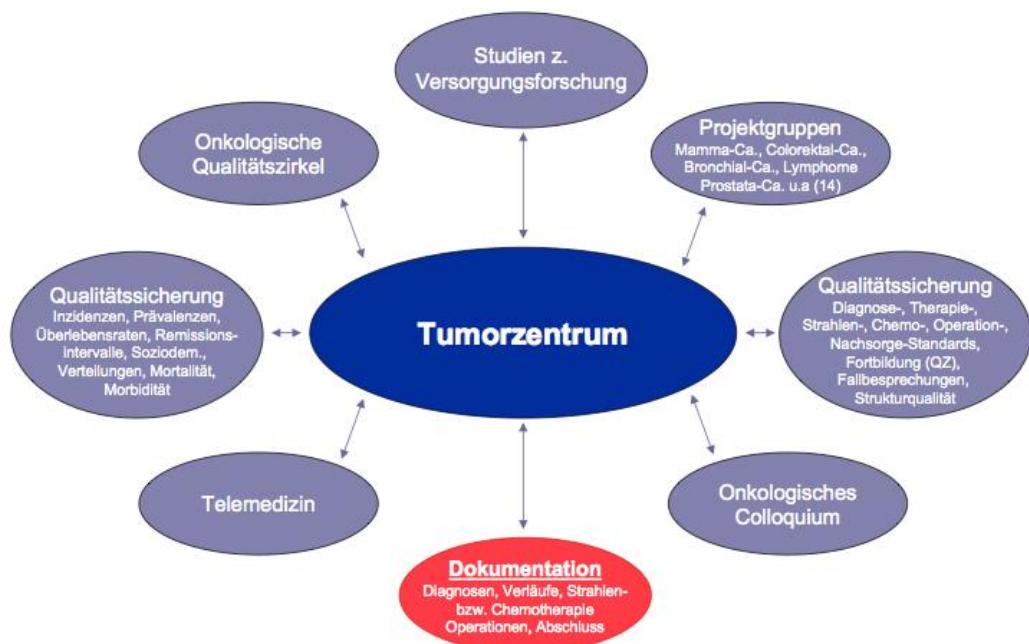
Ziegler A., Lange S. und Bender R. (2007b): Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression. Dtsch. med. Wschr. 132, e39-e41.

Zubrod C.G., Schneiderman M, Frei E. et al (1960): Appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man: comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramide. J. Chron. Dis. 11, 7-33.

7. Anhang

7.1 Tabellarischer Anhang A-F

Anhang A



Aufgaben eines (regionalen) Tumorzentrums.

Quelle: Jahresbericht 2007/2008, Seite 4, Tumorzentrum Regensburg

Anhang B

Einheitlicher onkologischer Erstarztbrief (Seite 1). Quelle: TUZ Regensburg

Stammdaten:

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

Geschlecht:

Staatsangehörigkeit:

Krankenkasse:

Straße:

PLZ:

Ort:

Nachsorgekalender-Nr.:

Einwilligung zur Datenspeicherung muss vorliegen, sonst darf dieser Brief im TUZ nicht gespeichert werden.

Untersuchungsdatum: Tag der Untersuchung

Stationärer Aufenthalt: von - bis

Diagnosedaten (tumorspezifische Daten):

Tumordiagnose (ICD10): z. B. Bösartige Neubildung
Rektum C20

TNM: (klinisch) z. B. T3, N0, M0

Tumorlokalisation (ICD-0): z. B. Rektum in 6 cm Höhe
(einschl. Seitenlokalisation) C20.91

Angaben zur Primärtherapie:

Datum der Primärtherapie: Beginn der Primärtherapie

Art der Primärtherapie: Operation/Chemotherapie/
Hormontherapie/Strahlen-
therapie/Immuntherapie/
Knochenmarkstransplan-
tation/Stammzelltransplan-tation/
Schmerztherapie/andere Therapien

Anhang B

Einheitlicher onkologischer Erstarztbrief (Seite 2).

Intentionen: neoadjuvant, adjuvant, kurativ, palliativ

Beispiel Operation: Genaue Bezeichnung der OP mit Angabe des OPS-301-Code **n e u !**
z. B. tiefe anteriore Rektumresektion mit peranaler Anastomose offen chirurgisch 5-484.61 einschl. Angabe des OP-Datums.

Beispiel Chemotherapie

Behandlungsbeginn: Datum der 1. Gabe

Chemotherapieprotokoll:
z. B. Machover

Substanzen: z. B. Leukovorin 5-FU

ggf. Modifikation:
z. B. bei Substanzänderung (neue Substanz)

Dosis (Einzeldosis):
z. B. 200 mg/m²

Dosisreduktion: Ja/Nein

Anzahl der geplanten Zyklen:
z. B. 6 Zyklen

Anhang B

Einheitlicher onkologischer Erstarztbrief (Seite 3).

Histologie und TNM

Histologie:	genaue Histologieangabe (z. B. Adenokarzinom)
Grading:	G1=gut differenziert, G2=mäßig differenziert, G3=schlecht differenziert, G4=undifferenziert, GX=Differenzierungsgrad kann nicht beurteilt werden
Gleason-Score:	(nur beim Prostata-CA)
Lymphknoten:	Anzahl der untersuchten LK Anzahl der befallenen LK
Residual-Tumor:	R0=Kein Residualtumor, R1=mikroskopischer Residualtumor, R2=makroskopischer Residualtumor, R3=nicht beurteilbar
Lymphgefäßinvasion:	L0=keine Lymphgefäßinvasion, L1=Lymphgefäßinvasion LX=nicht beurteilbar
Veneninvasion:	V0= keine Veneninvasion, V1=mikroskopische Veneninvasion V2=makroskopische Veneninv., VX=nicht beurteilbar
Hormonrezeptoren:	Östrogen: pos./neg. Progesteron: pos./neg. her2neu andere (wichtig beim Mamma-CA)
TNM (pathologisch):	z. B. pT2, pN1, M0
Anderes Stadium:	Bei hämatologischen Erkrankungen Ann Arbor z. B. II FAB Durie und Salmon Rai Binet

Anhang B

Einheitlicher onkologischer Erstarztbrief (Seite 4).

Anamnese:

Mehrlingseigenschaften: * (ist der Pat. Zwilling oder Drilling)

Am längsten ausgeübter Beruf einschl. Dauer: *
(Rentner und Arbeiter sind keine Berufe, sondern genauere Bezeichnung der beruflichen Tätigkeit!)
z. B. Büroukkaufmann 15 Jahre

Zuletzt ausgeübter Beruf einschl. Dauer:
z. B. Bankkaufmann 5 Jahre

Berufsbedingte Schadstoffexpositionen: (z. B. Asbestbelastung)

Familiäre Häufung von Tumorerkrankungen:*(ja/nein)

Wichtige Begleiterkrankungen:
(z. B. KHK, Diabetes mellitus, Allergien...)

Frühere Tumorerkrankungen:
(wenn ja welche, mit Angabe des Erkrankungsjahres)

Abhängigkeiten: (Nikotin, Alkohol, Medikamente, Drogen)

Menopausenstatus: prämenopausal, perimenopausal, postmenopausal (wichtig beim Mamma-CA)

Diagnosedatum: Tag der Diagnosestellung

*Anmerkung:
Diese Angaben sind vom Krebsregistergesetz gefordert.

Diagnosesicherheit:

Diagnoseanlaß:
Tumorsymptome, Krebsfrüherkennung, Gesundheits-Check up, Langzeitbetreuung (Nachsorge bei Zweit-Ca), andere Untersuchung, unbekannt

Anhang B

Einheitlicher onkologischer Erstarztbrief (Seite 5)

Diagnostikdaten:

Untersuchungsanlaß: Diagnose, Therapie, pall. Betreuung

Angaben zur Diagnostik:

Körperliche Untersuchung (Basisbefunde), Körpergewicht und Beschwerden
entfällt Neu!

Leistungszustand: Karnofsky-Index

Laboruntersuchungen: Tumormarker
präoperativ/postoperativ

Technische Untersuchungen: z. B. Röntgen, Sonographie,
CT, Szinti., MNR.....

Ergebnis der technischen
Untersuchungen: Tumornachweis, kein
Tumornachweis, fraglicher
Befund, Rezidiv z. B. kein
Tumornachweis in der Leber
durch CT

Therapieverlauf:

Besonderheiten im Verlauf des stationären Aufenthaltes:

Komplikationen intra OP: z.B. Blutung,

Komplikationen post OP:
z. B. Anastomoseninsuffizienz Wundheilungsstörung postoperative Pneumonie

**Verträglichkeit der Chemo-,
Immun-, Hormontherapie:**
Unterbrechungen: Tage Wochen Gründe
Nebenwirkungen: Art und Schweregrad nach WHO

Anhang B

Einheitlicher onkologischer Erstarztbrief (Seite 6).

Gesamtbeurteilung des Tumorstatus:

tumorfrei	(R0-Resektion)
Vollremission	(Verschwinden des Tumors/ Resttumors durch Radiatio und/oder Chemotherapie)
Teilremission	(Rückgang der Tumormanifestationen um mindestens 50 %)
klinische Besserung	(erkennbarer Effekt auf die Tumorerkrankung)
no change	(Tumorrückgang < 50 % oder Zunahme < 25 %)
Progression	Tumorwachstum > 25 % und/oder Fortschritt der Tumorerkrankung)
Beurteilung nicht möglich	(unbekannt)

Situation des Patienten bei Entlassung:

Patientenspezifische Daten:

körperliches Allgemeinbefinden, psychische Situation, Aufklärung des Patienten (Studie), Medikation

Geplante Therapie: z. B. Radiatio, Chemotherapie, Immuntherapie, Schmerztherapie...

Wiedervorstellungstermin mit Angabe des weiterbehandelnden Arztes/Klinik

Anhang C

Auswertungen nach ICD-Lokalisation am Tumorzentrum Regensburg. Quelle: Jahresbericht des Tumorzentrums 2007/2008.

C02-06	Mundhöhle (excl. C05.1, 2)
C07-08	Speicheldrüsen
C09-10	Oropharynx (incl. C01, C05.1, 2, C09, excl. C10.1)
C11	Nasopharynx
C12-13	Hypopharynx
C15	Ösophagus
C16	Magen
C18	Kolon
C19-20	Rektum und Rektosigmoid
C22	Leber
C25	Pankreas
C32	Larynx (incl. C10.1)
C34	Bronchien und Lunge
C43	Malignes Melanom
C50	Mamma
C53	Cervix uteri
C54	Corpus uteri
C56	Ovar
C61	Prostata
C62	Hoden
C64	Niere
C67	Harnblase
C70	ZNS
C73	Schilddrüse
C81	Hodgkin-Lymphom
C82-96	Non-Hodgkin-Lymphome, Plasmozytom, Leukämien ua (incl. D45-47)

Anhang D

Vergleich der WHO- und der Kiel-Klassifikation (Seite 1). Quelle: Tätigkeitsbericht der Projektgruppe Lymphome am Tumorzentrum Regensburg (Sprecher: R. Andreesen, E.-D. Kreuser)

Vorläufer B-Zell-Lymphome

WHO-Klassifikation	Kiel-Klassifikation	FAB
Vorläufer-B-Zell akute lymphoblastische Leukämie / Lymphom (B-ALL / B-LBL) <ul style="list-style-type: none">● Frühe Vorläufer B-ALL● Common-ALL● Prä-B-ALL● Genetisch definierte Subtypen	Akute lymphoblastische Leukämie / Lymphoblastisches Lymphom der B-Zell-Reihe <ul style="list-style-type: none">● Prae-prae-B-ALL● Prae-B-ALL● "Reifzellige" B-ALL²	ALL L1/L2 L1/L2 L1/L2 L3?

Die „reifzellige B-ALL“ entspricht einem leukämischen Burkitt-Lymphom („Burkitt-Leukämie. Sowohl in der Kiel- wie in der WHO-Klassifikation stellt es keine Vorläufer-Neoplasie dar. Aufgeführt sind bei dieser Gegenüberstellung (Anhang 1-4) nur Entitäten.

→ bezeichnet Varianten einer Entität

→ bezeichnet Unterklassen einer Entität

Kursiv markiert sind Gruppen, die verschiedene Entitäten zusammenfassen

Pfeile geben an, welche Entitäten der Kiel-Klassifikation, die in der WHO-Klassifikation nicht definiert sind, der WHO-Klassifikation dennoch zugeordnet worden sind.

→ markiert provisorische Unterklassen

Vergleich der WHO-und Kiel-Klassifikation (Seite 2).

WHO-Klassifikation	Kiel-Klassifikation
Chronische lymphatische Leukämie vom B-Zell-Typ (B-CLL) / Kleinzeliges lymphozytisches Lymphom (SLL)	Lymphocytische Lymphome Chronische lymphocytische Leukämie (B-CLL)
<input checked="" type="checkbox"/> CLL mit vermehrten Prolymphozyten (10-55%) (CLL/PL)	
<input checked="" type="checkbox"/> μ -Schwerketten-Krankheit	
Prolymphozytäre Leukämie vom B-Zell-Typ (B-PLL)	Prolymphocytenleukämie (B-PLL)
Haarzellleukämie (HCL)	Haarzellenleukämie (HCL)
<input checked="" type="checkbox"/> Haarzellleukämie-Variante	
Lymphoplasmozytisches Lymphom(LPL)	Immunocytom (IC)
<input checked="" type="checkbox"/> -Schwerkettenkrankheit	<ul style="list-style-type: none"> ● lymphoplasmocytisch ● lymphoplasmocytoid
Plasmozytom / Multiples Myelom	
Plasmazellmyelom	Plasmozytisches Lymphom (Plasmocytom)
<input checked="" type="checkbox"/> nicht-sekretorisches Myelom	
<input checked="" type="checkbox"/> indolentes Myelom	
<input checked="" type="checkbox"/> "smoldering myeloma"	
<input checked="" type="checkbox"/> Plasmazellleukämie	
Solitäres Plasmozytom des Knochens	

Anhang D

Vergleich der WHO- und der Kiel-Klassifikation (Seite 3).

Reife B-Zell-Lymphome

Extramedulläres Plasmozytom Osteosklerotisches Myelom Erkrankungen mit Ablagerung mono- klonaler Immunglobuline (MIDD)	
WHO-Klassifikation	Kiel Klassifikation
<i>Marginalzonen-B-Zell-Lymphome (MZL)</i> Nodales MZL Extranodales MZL vom MALT-Typ Splenisches MZL	Monocytoides B-Zell-Lymphom B-Zell-Lymphom des MALT
Mantelzelllymphom (MCL) <input checked="" type="checkbox"/> Klassische blastoide Variante <input checked="" type="checkbox"/> Pleomorphe blastoide Variante	Centrocytisches Lymphom
Follikuläres Lymphom (FL) (Grading nach der Berard-Methode) Grad I, II, IIIa: follikulär Grad I, II, IIIa: follikulär und diffus Grad I, II, IIIa: zusätzlich DLBCL Grad IIIb <input checked="" type="checkbox"/> Diffuses Keimzentrumslymphom <input checked="" type="checkbox"/> Kutanes Keimzentrumslymphom	Centroblastisch/centrocytisches Lymphom (CBCC) <input checked="" type="checkbox"/> follikulär <input checked="" type="checkbox"/> follikulär und diffus
Diffuses großzelliges B-Zell- Lymphom (DLBCL) <input checked="" type="checkbox"/> zentroblastisch <input checked="" type="checkbox"/> immunoblastisch <input checked="" type="checkbox"/> anaplastisch <input checked="" type="checkbox"/> T-zellreich / histiozytenreich	Centroblastisches Lymphom <input checked="" type="checkbox"/> diffus <input checked="" type="checkbox"/> follikulär <input checked="" type="checkbox"/> follikulär und diffus
	Immunoblastisches Lymphom Großzelliges B-Zell Lymphom, unklass.

Anhang D

Vergleich der WHO- und der Kiel-Klassifikation (Seite 4).

Reife B-Zell-Lymphome

WHO-Klassifikation	Kiel Klassifikation
<input checked="" type="checkbox"/> Plasmoblastisches Lymphom <input checked="" type="checkbox"/> ALK-positives DLBCL	Großzelliges anaplastisches Lymphom
DLBCL: Subtypen <ul style="list-style-type: none">Primär mediastiniales (thymisches) großzelliges B-Zell-LymphomIntravaskuläres B-Zell-LymphomPrimäres ErgasslymphomPrimäres Lymphom des Zentralnervensystems <p>[DLBCL des Magens] [Primäres kutanes DLBCL]</p>	Großzelliges sklerosierendes B-Zell-Lymphom des Mediastinums Angioendotheliotropes Lymphom
Burkitt-Lymphom <ul style="list-style-type: none">Klassisches Burkitt-LymphomBurkitt-Lymphom mit plazmozytoider DifferenzierungAtypisches Burkitt-Lymphom	Burkitt-Lymphom <input checked="" type="checkbox"/> Burkitt-Lymphom mit cytoplasmatischem Immunglobulin
Lymphomatoide Granulomatose	

Anhang E

Liste der am Tumorzentrum Regensburg erfaßten Chemotherapie-Protokolle mit Rituximab.

Protokoll: FCR	Fludarabin – Cyclophosphamid – Rituximab
Protokoll: R-BEAM	Rituximab – “involved-field”-Strahlentherapie
Protokoll: R-CHOEP	Rituximab – Cyclophosphamid – Doxorubicin – Vincristin – Etoposid – Prednisolon
Protokoll: R-CHOP	Rituximab – Cyclophosphamid – Doxorubicin – Vincristin – Prednison
Protokoll: CHOP14	Rituximab – Cyclophosphamid – Doxorubicin – Vincristin – Prednisolon (alle 14 Tage)
Protokoll: R-CHOP21	Rituximab – Cyclophosphamid – Doxorubicin – Vincristin – Prednisolon (alle 21 Tage)
Protokoll: R-DHAP	Rituximab – Doxorubicin – Vincristin – Prednisolon
Protokoll: R-TEC	Rituximab – Treosulfan – Etoposid – Carboplatin
Protokoll: R-VIPE	Rituximab – Etoposid – Ifosfamid – Cisplatin – Epirubicin
Protokoll: R-FCM	Rituximab – Fludarabin – Cyclophosphamid – Mitoxandron

Anhang F

Die Studienzentralen des Kompetenznetzes Maligne Lymphome. Quelle:
<http://www.lymphome.de/Gruppen/Studienzentralen.jsp> .

Deutsche Hodgkin Lymphom Studiengruppe (GHSG)
Hodgkin-Studiengruppe der Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
(GPOH-HD)
Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin Lymphome (DSHNHL)
Deutsche Studiengruppe Niedrigmaligne Lymphome (GLSG)
Deutsche CLL Studiengruppe (DCLLSG)
Ostdeutsche Studiengruppe für Hämatologie und Onkologie e.V. (OSHO)
Deutsche Studiengruppe Gastrointestinale Lymphome (GSGL)
Studiengruppen für Multiple Myelome (DSMM und GMMG)
Deutsche Studiengruppe Posttransplantationslymphome (DPTLDSG)
Deutsche Studiengruppe Primäre ZNS Lymphome (G-PCNSL-SG)

7.3. Danksagung

Zunächst möchte ich mich herzlich bei meinem Betreuer, Herrn Professor Doktor med. Stefan Krause bedanken, der mir durch seine Geduld und hilfreiche Kritik immer wieder motivierend zur Seite stand.

Für die Möglichkeit, eine Dissertationsarbeit an der Medizinischen Fakultät der Universität Regensburg in der Abteilung für Hämatologie und Onkologie verfassen zu dürfen, geht mein herzlicher Dank an den Ärztlichen Leiter der Abteilung, Herrn Professor Doktor med. Reinhard Andreesen.

Ein ganz besonderer Dank geht an das Tumorzentrum Regensburg und seine Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, insbesondere an die Leiterin des Zentrums Frau Doktor med. Klinkhammer-Schalke und Herrn Doktor med. Gerken, die mich in besonderer Weise unterstützt haben, und ohne deren Hilfe diese Arbeit nicht entstehen können.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei meinem Freund Dr. Karlheinz Schneider-Janessen, der mir mit seiner wissenschaftlichen Weitsicht und Erfahrung stets ein guter Ratgeber war, mich ermunterte und beim Gegenlesen half.

Mein Dank geht an meine verständnisvolle Frau Monika und meine beiden Kinder Felizia und Moritz, die geduldig ihren Ehemann und Vater schon seit all den Jahren mit der zeitaufwändigen Arztpraxis teilen müssen, ihr habt mich vorbehaltlos unterstützt, dafür danke ich Euch sehr.