

Aus der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Histologische Subklassifikation, Manifestationsmuster und Therapieergebnisse von
Patienten mit Marginalzonenlymphom an der Universitätsmedizin Mainz im Zeitraum
von 2003 bis 2019

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Zahnmedizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Sophia Kolzau
aus Neunkirchen

Mainz, 2025

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild
1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Georg Reinhold Heß
2. Gutachter: Prof. Dr. Katrin Lorenz

Tag der Promotion: 02. Juli 2025

Inhalt

Einleitung.....	1
1 Literaturdiskussion	3
1.1 Das lymphatische System.....	3
1.2 Lymphome	4
1.3 Marginalzonenlymphome.....	5
1.4 Epidemiologie	5
1.5 Ätiopathogenese	6
1.5.1 Bakterielle Infektionen.....	6
1.5.2 Virale Infektionen	7
1.5.3 Autoimmunerkrankungen.....	7
1.5.4 Familienanamnese.....	8
1.6 Klinisches Bild.....	8
1.7 Histologie	9
1.8 Diagnostik und Stadium	9
1.9 Prognoseindices.....	12
1.10 Erstlinientherapie	13
1.10.1 Lokale Therapie	14
1.10.2 Antiinfektiöse Therapie	15
1.10.3 Systemische Therapie	16
1.11 Rezidivtherapie	17
1.12 Therapie bei Transformation.....	18
1.13 Therapieevaluation.....	18
1.14 Prognose.....	19
2 Material und Methoden.....	21
2.1 Studienpopulation	21

2.2	Datenerhebung	21
2.3	Datenauswertung	24
3	Ergebnisse	26
3.1	Deskriptive Ergebnisse	26
	Stadienverteilung nach Lugano	30
	Extranodale Manifestation bei Erstdiagnose	30
	Nodale Manifestation	31
	Autoimmune Vorerkrankungen.....	32
	Klinische Chemie	32
	Prognosescores	35
	Therapie	36
	Remissionsstatus	37
3.2	Gesamtüberleben.....	38
	Gesamtüberleben ab Erstdiagnose.....	38
	Gesamtüberleben der histologischen Subklassifikationen	39
	Gesamtüberleben nach Stadium der Erkrankung	40
	Gesamtüberleben beim Vorliegen weiterer Erkrankungen	41
	Gesamtüberleben in Abhängigkeit der verschiedenen prognostischen Indices	42
	Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Klinischer Chemie.....	44
	Gesamtüberleben nach Therapie.....	45
	Gesamtüberleben nach Remissionsstatus.....	48
	Gesamtüberleben mit Rezidiv oder Progress.....	49
3.3	Ereignisfreies Überleben.....	50
	Ereignisfreies Überleben nach histologischer Subklassifikation.....	50
	Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium	51
	Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit der verschiedenen prognostischen Indices.....	52
	Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit klinisch-chemischer Parameter.....	53

Ereignisfreies Überleben nach BMI.....	54
Ereignisfreies Überleben nach Therapie.....	54
Ereignisfreies Überleben nach Remissionsstatus.....	57
Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit zur Anzahl der Therapielinien.....	57
4 Diskussion.....	59
4.1 Ergebnisdiskussion.....	59
4.2 Limitation der Arbeit.....	68
5 Zusammenfassung.....	70
6 Literaturverzeichnis.....	72
7 Danksagung.....	78

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erklärung
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome (Erworbenes Immundefizienzsyndrom)
BMI	Body-Mass-Index
BTKi	Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor
CP	Chlamydia psittaci
CR	Complete remission (Komplette Remission)
CT	Computertomographie
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma (Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom)
DNA	Deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group (Performancessatus nach ECOG)
EFÜ	Ereignisfreies Überleben
EMZL	Extranodales Marginalzonenlymphom
ESMO	Europe's leading medical oncology society (Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie)
FCR	Fludarabin/Cyclophosphamid/Rituximab
FDG	Fluordesoxyglucose
FL	Follikuläres Lymphom
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index (Internationaler Prognoseindex für follikuläres Lymphom)
FR	Fludarabin/Rituximab
HCV	Hepatitis-C-Virus
HL	Hodgkin Lymphom
HP	Helicobacter Pylori
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health problems (Internationale Klassifikation der Krankheiten)
IELSG	International Extranodal Lymphoma Study Group (Internationale Studiengruppe für extranodale Lymphome)
IFN α	Interferon-alpha
IPI	International Prognostic Index (Internationaler Prognoseindex)

LDH	Laktatdehydrogenase
MALT	Schleimhaut-assoziiertes lymphoides Gewebe
MALT-IPI	Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma – International prognostic index (Internationaler Prognoseindex für Lymphome des mukosaassoziierten lymphatischen Gewebes)
MZL	Marginalzonenlymphom
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
NMZL	Nodales Marginalzonenlymphom
OAL	Okulare-Adnex-Lymphome
ORR	Overall response rate (Allgemeine Ansprechrate)
PCMZL	Primary cutaneous marginalzone lymphoma (Primär kutanes Marginalzonenlymphom)
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PD	Progressiv disease (Progressive Erkrankung)
PFÜ	Progressionsfreies Überleben
PI3Ki	Phosphoinositid-3-Kinasen-Inhibitoren
POD 24	Progression of Disease within 24 months (Fortschreiten der Erkrankung innerhalb 24 Monaten)
PPI	Protonenpumpeninhibitor
PR	Partial remission (Partielle Remission)
R-Bendamustin	Rituximab mit Bendamustin
R-CHOP	Rituximab mit Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison
R-CVP	Rituximab mit Cyclophosphamid/Vincristin/Prednisolon
RNA	Ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)
SD	Stable disease (Stabile Erkrankung)
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results (Überwachung, Epidemiologie und Endergebnisse)
SMZL	Splenisches Marginalzonenlymphom
SMZL-WG	SMZL-Working-Group (SMZL-Arbeitsgruppe)
SZT	Stammzelltransplantation
UM	Universitätsmedizin
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZNS	Zentrales Nervensystem

5-EFÜ	5-Jahres-ereignisfreies-Überleben
5-JÜ	5-Jahres-Überleben
5-PFÜ	5-Jahres-progressionsfreies-Überleben

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Verteilung lymphatischer Organe im menschlichen Körper

Abbildung 2: Altersverteilung bei Erstdiagnose

Abbildung 3: Verteilung der Stadien nach der Lugano-Klassifikation

Abbildung 4: Verteilung der extranodalen Lokalisationen

Abbildung 5: Verteilung der befallenen Lymphknotenstationen

Abbildung 6: Verteilung von autoimmunen Erkrankungen

Abbildung 7: Verteilung des Hämoglobingehalts innerhalb der Marginalzonenlymphom-Subtypen

Abbildung 8: Verteilung der Leukozytenzahl

Abbildung 9: Verteilung der Prognosescores

Abbildung 10: Verteilung des Therapieansprechens

Abbildung 11: Gesamtüberleben ab Erstdiagnose

Abbildung 12: Gesamtüberleben nach Subklassifikation

Abbildung 13: Gesamtüberleben nach Lugano-Klassifikation

Abbildung 14: Gesamtüberleben nach Autoimmunität

Abbildung 15: Gesamtüberleben nach anderer onkologischer Erkrankung

Abbildung 16: Gesamtüberleben der EMZL nach MALT-IPI

Abbildung 17: Gesamtüberleben der NMZL nach FLIPI

Abbildung 18: Gesamtüberleben der SMZL nach dem Prognoseindex der Splenic Marginal Zone Lymphoma Working Group

Abbildung 19: Gesamtüberleben im Vergleich watch-and-wait Strategie und Therapie

Abbildung 20: Gesamtüberleben der EMZL nach Erstlinientherapie

Abbildung 21: Gesamtüberleben der NMZL im Vergleich R-CHOP zu R-Bendamustin

Abbildung 22: Gesamtüberleben der SMZL nach Erstlinientherapie

Abbildung 23: Gesamtüberleben der EMZL und NMZL nach Remissionsstatus

Abbildung 24: Gesamtüberleben der SMZL nach Remissionsstatus

Abbildung 25: Gesamtüberleben nach einem Progress oder Rezidiv von E/NMZL

Abbildung 26: EFÜ der unterschiedlichen histologischen Subklassifikationen

Abbildung 27: EFÜ unter der Berücksichtigung der Lugano-Klassifikation

Abbildung 28: EFÜ der EMZL nach MALT-IPI

Abbildung 29: EFÜ unter Betrachtung des BMI von E- bzw. NMZL-Patienten

Abbildung 30: EFÜ der EMZL nach Erstlinientherapie

Abbildung 31: EFÜ der NMZL nach Erstlinientherapie

Abbildung 32: EFÜ der SMZL nach Erstlinientherapie

Abbildung 33: EFÜ nach Anzahl der Therapielinien

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleich von Lugano-Klassifikation für GI-Lymphome, Paris-Staging-System und Ann-Arbor-Klassifikation mod. nach Musshoff

Tabelle 2: MALT-IPI

Tabelle 3: FLIPI

Tabelle 4: Prognostischer Index der SMZL-WG

Tabelle 5: Kriterien des Therapieansprechens nach Lugano

Tabelle 6: Gegenüberstellung der Patientencharakteristika

Tabelle 7: Darstellung klinisch-chemischer Parameter

Tabelle 8: Log-Rank-Test bei EMZL-Patienten unter Betrachtung der Erstlinientherapie

Tabelle 9: Log-Rank-Test bei SMZL-Patienten unter Betrachtung der Erstlinientherapie

Tabelle 10: Log-Rank-Test bei EFÜ der EMZL-Patienten unter Betrachtung der Erstlinientherapie

Einleitung

Das Marginalzonenlymphom (MZL) zählt zu der Gruppe der indolenten Lymphome B-zellulären Ursprungs. Früher als relativ selten nachgewiesene B-Zell-Neoplasie angesehen, gewinnt das MZL heute zunehmend an Bedeutung. Aktuelle epidemiologische Studien können nachweisen, dass die Inzidenz der MZL in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich zugenommen hat. Inzwischen ist das MZL nach dem Diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma [DLBCL]) und dem Follikulären Lymphom (FL) die häufigste Entität (1).

Ursprünglich wurden Lymphome hauptsächlich in ihrem histologischen Erscheinungsbild unterschieden. In den letzten Jahrzehnten konnten jedoch spezifischere Entitäten identifiziert werden – vor allem durch Berücksichtigung klinischer Verläufe in Kombination mit morphologischen und später genetischen Parametern, was differenziertere Klassifizierungen ermöglichte. In der letzten WHO-Klassifikation von 2022 wird aktuell folgende Unterteilung für das MZL vorgenommen: extranodale, nodale, pädiatrische, primär kutane sowie splenische MZL (2).

Die organspezifischen Besonderheiten der einzelnen Subgruppen ergeben klinisch ein sehr heterogenes Erscheinungsbild. Insbesondere bei den EMZL unterscheidet sich die Symptomatik abhängig von der anatomischen Lokalisation des primären Befalls. Diese Unterschiede, aber auch die Einteilung nach Krankheitsstadien und verschiedenen prognostischen Parametern, erschweren den direkten Vergleich der Subtypen. Vor allem die Komplexität der jeweiligen Pathogenese erfordert differenzierte Behandlungsstrategien, die auf die jeweiligen Befunde abgestimmt werden müssen. Aufgrund der Heterogenität, aber auch durch die Seltenheit der Erkrankung ist es nur schwer möglich, große Fallzahlen zu erheben, was zu einer begrenzten Datenlage aus epidemiologischen und großen prospektiven Studien führt. Retrospektive Fallserienanalysen ermöglichen es, Einflussfaktoren zu identifizieren, die Vielfalt der eingesetzten Therapien umfassend darzustellen und deren Übereinstimmung mit aktuellen Leitlinien zu überprüfen. Sie liefern wertvolle Erkenntnisse über die tatsächliche klinische Praxis und erlauben eine Bewertung der Effektivität und Sicherheit von Behandlungsstrategien unter realen Bedingungen.

Diese Arbeit untersucht die individuellen Krankheits- und Therapieverläufe der Patienten mit der Diagnose MZL an der Universitätsmedizin (UM) Mainz. Ziel ist es,

Unterschiede zwischen der Mainzer Kohorte und nationalen sowie internationalen Statistiken herauszuarbeiten und prädiktive sowie therapeutisch relevante Parameter bei Patienten mit ungünstigem Krankheitsverlauf zu identifizieren.

1 Literaturdiskussion

1.1 Das lymphatische System

Das lymphatische System setzt sich zusammen aus Lymphgefäßen und lymphatischen Organen. Letztere werden in primäre und sekundäre lymphatische Organe bzw. Gewebe unterteilt, in denen sich Lymphozyten differenzieren oder proliferieren. Es handelt sich also nicht um ein lokal begrenztes Organ, sondern vielmehr um ein komplexes Netzwerk aus verschiedenen Geweben und Zellen, womit es einen Teil des menschlichen Immunsystems darstellt.

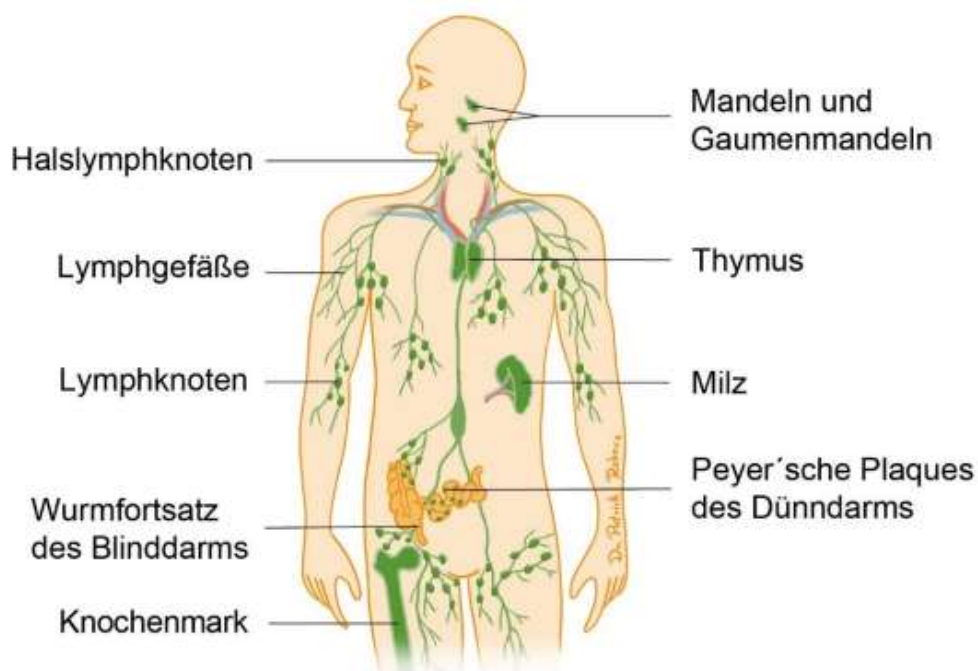


Abbildung 1: Die Verteilung lymphatischer Organe im menschlichen Körper

Deutsche Krebshilfe. Leitlinienprogramm Onkologie. Konsultationsfassung Hodgkin Lymphom (3)

Zu den primären lymphatischen Organen werden das Knochenmark und der Thymus gezählt. Im Knochenmark findet die Blutzellbildung statt. Neben dieser erfolgt dort auch die Reifung der B-Zellen, während die unreifen T-Lymphozyten in den Thymus emigrieren, um sich dort zu immunkompetenten Zellen zu entwickeln.

Im Anschluss jenes Entwicklungsprozesses besiedeln die reifen, aber noch naiven Lymphozyten die sekundären lymphatischen Organe. Zu diesen gehören die Lymphknoten, die Milz und die Lymphfollikel der Schleimhäute, die sogenannten Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebe (mucosa-associated lymphoid tissue [MALT]) - hierzu werden v.a. die Tonsillen des Waldeyer-Rachenrings sowie die Peyer-

Plaques der Darmschleimhaut gezählt. Nach Kontakt zu Antigenen differenzieren sich die Lymphozyten zu Effektorzellen und im Folgenden vermehren sie sich, um eine spezifische Immunabwehr einleiten zu können (4).

1.2 Lymphome

Lymphome sind maligne Erkrankungen des lymphatischen Systems. Ursprünglich wurde zwischen Hodgkin-Lymphomen (HL), die durch das Vorhandensein von Reed-Sternberg-Zellen charakterisiert sind, und den als Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) bezeichneten Erkrankungen unterschieden. Auch wenn der Begriff NHL in der aktuellen Nomenklatur nicht mehr verwendet wird, bleibt er im klinischen Sprachgebrauch weiterhin üblich. Die Gruppe der NHL ist äußerst heterogen und umfasst sowohl B- als auch T-Zell-Lymphome, die sich in ihrer Pathogenese, Morphologie und klinischer Präsentation erheblich unterscheiden.

Während die Inzidenz der HL in den vergangenen Jahren eher konstant bleibt, zeigt sich bei der Entwicklung von NHL eine deutliche Zunahme von Neuerkrankungen. Der Morbus Hodgkin zählt zu den seltenen Krebserkrankungen; so wurden 2019 dem Robert-Koch-Institut 2.531 Neuerkrankungen für Deutschland gemeldet. Die Chancen auf Heilung stehen selbst im fortgeschrittenen Stadium noch sehr gut (5, 6).

Die weitaus häufigeren Erkrankungen stellen die NHL dar mit 18.326 Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2019. Diese umfassen eine Vielzahl verschiedener maligner Lymphome, deren Ursprung in mutierten B- oder T-Lymphozyten liegt. Die Diagnose wird im Mittel in der 7. Lebensdekade gestellt und das männliche Geschlecht ist häufiger betroffen. Das durchschnittliche 5-JÜ ist bei Frauen 71 % und bei Männern 70 %. Der Verlauf der Erkrankung ist stark vom Subtyp abhängig. So gibt es aggressive Lymphome, die ein rasches Wachstum kennzeichnet, und indolente Lymphome, die in der Regel eine geringere Krankheitsdynamik aufweisen. Klinisch relevant ist diese Einteilung v.a. im Hinblick auf die Kurabilität. Aggressive Lymphome können bei frühzeitiger und intensiver Therapie häufig kurativ behandelt werden. Indolente Lymphome zeigen einen chronischen Verlauf mit meist langjährigen Kontrollen und einem Therapieziel, durch die Behandlung langanhaltende Therapiepausen zu erreichen(7).

In der 5. Ausgabe zur Klassifikation hämatolymphoider Tumore der World Health Organisation (WHO) werden die lymphoiden Neoplasien hierarchisch nach Kategorie

wie bspw. reifen B-Zell-Lymphomen, Familie/Klasse, Entität bzw. Typ und Subtyp eingeteilt (2).

1.3 Marginalzonenlymphome

Nach dem DLBCL und dem FL ist das MZL das dritthäufigste B-Zell-NHL und macht 5-8 % aller NHL aus. Es wird aufgrund des langsamen Wachstums zu den niedrig-malignen Lymphomen gezählt (8, 9). Die WHO-Klassifikation ordnet die MZL zu den reifzelligen indolenten NHL und unterteilt diese bis 2022 in das splenische, das extranodale und das nodale MZL, wozu auch das pädiatrische nodale MZL als Subtyp zählte. Das komplexe primär kutane MZL (PCMZL) und das pädiatrische MZL werden seit der neuen, 5. WHO-Klassifikation als eigene Subgruppe aufgeführt, dagegen wird das SMZL zur Gruppe der splenischen Lymphome gezählt und gehört nur noch formell zu der Gruppe der MZL (2, 8). Diese Arbeit beschäftigt sich mit Patienten, die von 2003 bis 2019 mit der Diagnose EMZL, NMZL oder SMZL an der UM Mainz vorstellig wurden.

Das EMZL (früher MALT-Lymphom genannt) kann in fast jedem Organ mit lymphatischer Struktur entstehen. Peter Isaacson und Dennis Wright schrieben erstmals 1983 von einem Magenlymphom, welches nicht der typischen Lymphknoten-anatomie entsprach, sondern viel eher der der Peyer-Plaques, den Lymphfollikeln der Dünndarmschleimhaut (10). Diese Lymphfollikel zählen zu den MALT, welche in verschiedenen Organen des Körpers vorkommen (11). Im Hinblick auf Morphologie und Immunphänotyp ähnelt das NMZL dem EMZL, der primäre Befall ist allerdings ausschließlich nodal lokalisiert. Erst seit 2001 gilt das NMZL als eigene Entität (12). Maligne Erkrankungen, die primär in der Milz entstehen, sind sehr selten. Beim SMZL sind neben dem Befall der Milz meist das Knochenmark und das periphere Blut mitbetroffen (13).

1.4 Epidemiologie

Unter den jährlich neu diagnostizierten NHL macht das EMZL etwa 5-8 % der Lymphome aus. Die Patienten befinden sich bei Erstdiagnose meist in der 6. Lebensdekade. Das weibliche Geschlecht ist etwas häufiger betroffen, v.a. bei den

EMZL des okulären und glandulären Typs. Diese werden mit autoimmunen Erkrankungen assoziiert, welche bei Frauen gehäuft auftreten. Eine eindeutige Aussage über die häufigsten extranodalen Lokalisationen der EMZL ist nur eingeschränkt möglich, wobei von einem Befall des Magens von meist über 30% berichtet wird (14, 15). Das NMZL ist mit weniger als 2% eines der selteneren lymphoiden Neoplasien. Die jährliche Inzidenz variiert zwischen 5,7/1.000.000 bis zu 8,3/1.000.000 Neuerkrankungen pro Jahr und stieg im vergangenen Jahrzehnt um 25 %. Bei Diagnosestellung befinden sich die meisten Patienten im Beginn der 6. Lebensdekade. Eine Geschlechterprävalenz liegt nicht vor (16). Das SMZL zeigt eine ähnliche Seltenheit wie das NMZL, bei leichter weiblicher Prädominanz und einem durchschnittlichen Alter bei Erstdiagnose von 65 Jahren (17, 18).

1.5 Ätiopathogenese

Als Mechanismus für die Entstehung eines MZL wird ein mehrstufiger Prozess verstanden, der auf chronischen Entzündungsreaktionen basiert. Diese können initial durch verschiedene Faktoren, auf die im Folgenden noch eingegangen wird, ausgelöst werden. Die anhaltende Antigenstimulation kann zu einer polyklonalen Aktivierung und Proliferation der B-Zellen führen, wodurch das Risiko für genetischen Mutationen steigt. Die Klone werden bei der oligoklonalen Selektion präferiert und können sich ungehindert teilen. Vor allem die kontinuierliche Aktivierung des NF- κ B-Signalwegs fördert die Expansion von B-Zellen. Dieses prämaligne Stadium kann schließlich zur malignen Transformation führen. Die irreversible Malignität wird durch genetische und epigenetische Anomalien sowie chromosomale Aberrationen verursacht, sodass B-Zellen nicht mehr auf regulatorische Mechanismen reagieren und sich unkontrolliert vermehren (19, 20).

1.5.1 Bakterielle Infektionen

Der am besten erforschte Risikofaktor ist eine Infektion mit *Helicobacter Pylori* (HP). Hierbei handelt es sich um ein gramnegatives, spiralförmiges, mikroaerophiles Stäbchenbakterium, welches den Magen befallen und dort Entzündungsgeschehen auslösen kann. Mehr als die Hälfte der Weltbevölkerung ist Träger dieses Erregers, jedoch bleiben viele asymptomatisch und bei den wenigsten entwickelt sich eine

Neoplasie.

Ein weiterer Erreger, der vor allem das Okulare-Adnex-Lymphom (OAL) begünstigt, ist das gramnegative Bakterium *Chlamydia psittaci* (CP). Durch Kontakt zu Tieren, vor allem zu Vögeln, kann es zu einer Übertragung des Bakteriums auf den Menschen kommen (21). Neben dem Auge wurde CP auch beim MZL der Lunge, der Haut, der Speicheldrüse und der Schilddrüse nachgewiesen (22).

Das von Zecken übertragbare Bakterium *Borrelia burgdorferi*, welches zur Lyme-Borreliose führen kann, wird als potenzieller Auslöser für ein kutanes MZL diskutiert. Ebenso wird ein Zusammenhang zwischen einer Infektion mit *Campylobacter jejuni* und der Immunoproliferativen Dünndarmerkrankung, einer seltenen Form des EMZL, vermutet (23).

Inwieweit *Achromobacter xylosoxidans* mit pulmonalen MALT Lymphomen assoziiert ist, ist Gegenstand aktueller Forschungen. Adam et al. haben erste Forschungsergebnisse veröffentlicht, die auf einen Zusammenhang hindeuten (24).

1.5.2 Virale Infektionen

Das Hepatitis-C-Virus (HCV) scheint vor allem bei B-Zell-Lymphomen ursächlich für eine Stimulation der polyklonalen Proliferation der B-Lymphozyten zu sein. Gesichert ist die Assoziation von HCV zum Auftreten EMZL, aber auch das NMZL und SMZL werden mit dem Virus assoziiert (25). Außerdem bewirkt die Infektion mit dem RNA-Virus bei EMZL ein kürzeres ereignisfreies und 5-Jahres-Überleben (26).

Das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) stellt einen allgemeinen Risikofaktor dar, ein NHL zu entwickeln (27). Gibson et al. konnten ein erhöhtes Risiko für ein MZL bei an HIV bzw. AIDS erkrankten Menschen im Vergleich zum Rest der Bevölkerung nachweisen (27, 28).

1.5.3 Autoimmunerkrankungen

Bei autoimmunen Erkrankungen richtet sich das Immunsystem in Form von chronischer Entzündungsreaktion gegen körpereigene Zellen und Organe. Dieser Zustand kann in der Folge ein NHL auslösen. Ekström et al. zeigen in einer Multicenter-Studie, dass eine Diagnose mit dem Sjögren-Syndrom oder dem Systemischen Lupus Erythematosus stark mit der Entwicklung eines MZL assoziiert ist (29). Des Weiteren

werden rheumatoide Arthritis, Immunthrombozytopenie und die autoimmun-hämolytische Anämie mit dem MZL assoziiert (30).

1.5.4 Familienanamnese

Bracci et al. konnten in einer großen Studie belegen, dass das Risiko an einem MZL – insbesondere an einem EMZL – zu erkranken, steigt, wenn innerhalb der Familie weitere hämatologische oder onkologische Erkrankungen bekannt sind (31).

Neben diesen sind einige weitere Faktoren Bestandteil aktueller Diskussionen. So steht bspw. die Exposition mit Chlorkohlenwasserstoffen oder die häufige Verwendung von bestimmten Haarfärbemitteln im Verdacht, ein MZL zu begünstigen (31, 32).

1.6 Klinisches Bild

Das klinische Bild variiert zwischen völliger Symptomlosigkeit und Beschwerden, die je nach betroffenem Gewebe sehr unterschiedlich sein können (1). Bei EMZL-Patienten ist der Magen mit einer Prävalenz von circa 30 % das häufigste betroffene Organ. Ihm folgen die OAL, die MZL der Lunge, Haut und Speicheldrüse (14, 15). Patienten mit einem NMZL befinden sich bei Diagnosestellung meistens bereits in einem fortgeschrittenen Stadium mit peripheren Lymphadenopathien, v.a. im Kopf-Hals-Bereich. Das Knochenmark ist bei bis zu einem Drittel der Patienten mitbeteiligt. Hinweise bei Laboruntersuchungen können Anämien, Thrombozytopenien, erhöhte LDH- oder β 2-Mikroglobulin-Werte sein (16). Bei Patienten mit SMZL liegt bei Diagnosestellung ebenfalls meist eine disseminierte Erkrankung vor. Charakteristisch ist die Splenomegalie mit Symptomlosigkeit oder leichten abdominalen Beschwerden. In der Regel ist das Knochenmark bereits betroffen und in der Hälfte der Fälle auch das periphere Blut. Bei bis zu 20% lassen sich Anämien, Thrombozytopenien oder Leukozytosen nachweisen. B-Symptome sind bei allen drei Subgruppen eher selten (75,76).

1.7 Histologie

Betrachtet man das histologische Bild eines MZL, so zeigt sich ein diffuses Infiltrat aus Zellen der Marginalzone mit teilweise blastärem Erscheinungsbild, kleinen Lymphozyten, monozytoiden B-Zellen und Plasmazellen. Diese typische Zellpopulation ist zu Beginn der Erkrankung hauptsächlich in den Sinus zu finden, breitet sich im Verlauf aber weiter im Lymphknoten aus. Der unspezifische Immunphänotyp exprimiert in der Regel B-Zell-assoziierte Antigene wie CD19, CD20, CD22, CD79a und CD79b. Antigene wie CD3, CD5, CD10 und CD23 fehlen. Insbesondere beim SMZL ist vor allem die Durchflusszytometrie von großer Bedeutung, um die Expression dieser Antigene zu bestätigen. Bei der monoklonalen Leichtketten-Expression sind mehr IgM-Antikörper als IgG- oder IgA-Antikörper und keine IgD-Antikörper zu finden (33).

Indolente MZL unterscheiden sich im histologischen Bild von aggressiven MZL. Während sich beim indolenten MZL vor allem kleinere, homogene Zelltypen mit wenig proliferierender Aktivität zeigen, dominieren bei einem aggressiven MZL atypische Zellen mit hoher Mitoseaktivität und höherem Ki-67-Index. Das Vorkommen blastoider Zellen kann auf eine Transformation hindeuten. Darüber hinaus zeigt sich ein fortgeschrittenes Stadium durch eine Zerstörung der Struktur des betroffenen Gewebes (34, 35).

1.8 Diagnostik und Stadium

Besteht der Verdacht auf ein Lymphom, wird zunächst eine umfangreiche Anamnese durchgeführt. Begonnen wird mit dem Abfragen der Symptomatik inklusive der B-Symptome, bestehend aus Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß. Ferner wird auch eine Familienanamnese im Hinblick auf onkologische, v.a. hämatologisch-onkologische Aspekte erhoben. Vorerkrankungen, autoimmune Erkrankungen sowie körperliche Verfassung mit Body-Maß-Index (BMI), Allgemeinzustand und Leistungsfähigkeit werden entweder nach der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) oder nach dem Karnofsky-Index dokumentiert.

Bei der im Anschluss erfolgenden körperlichen Untersuchung werden tumorverdächtige Körperregionen insbesondere im Kopf-Hals-Bereich, der Milz und der Leber sowie alle Lymphknotenstationen abgetastet.

Bei Verdacht auf ein NMZL oder SMZL kann eine Durchflusszytometrie des peripheren Blutes durchgeführt werden. Die Blutuntersuchung verlangt bei allen drei Subtypen ein großes sowie ein Differentialblutbild. Außerdem werden Nieren und Leber auf ihre Funktion überprüft. Wesentliche Laborparameter sind: Lactatdehydrogenase (LDH), β 2-Mikroglobulin, Proteinelektrophorese mit Serum- und Urin-Immundefixation. Zusätzlich werden auch Infektionen mit dem Hepatitis-B- und C- sowie HI-Virus überprüft. Im Falle eines SMZL kann noch ein Antikörpersuchtest erfolgen. Bei Verdacht auf ein chronisches Entzündungsgeschehen durch Erreger, wie unter 1.5.1 erläutert, sind mikrobiologische Tests notwendig.

Eine Knochenmarkpunktion ist sowohl beim NMZL als auch beim SMZL empfohlen, jedoch in Abhängigkeit von der Gesamtsituation. Beim EMZL sollte ebenfalls eine Diagnostik erfolgen, vor allem wenn es sich um ein nicht-gastrales EMZL handelt, bei welchem eine ausschließlich lokale Therapie geplant ist.

Um eine gesicherte Diagnose nach der aktuellen WHO-Klassifikation zu stellen, wird eine Gewebeprobe v.a. beim EMZL und NMZL histopathologisch untersucht.

Die Ausbreitungsdiagnostik (Staging) umfasst bildgebende Verfahren wie Computertomographie (CT) oder gegebenenfalls Ultraschalluntersuchungen, Gastro- und/oder Koloskopien bei Verdacht auf ein Gastrointestinales Lymphom. (36, 37).

Um im Anschluss das Tumorstadium definieren zu können, wurden verschiedene Staging-Systeme eingeführt. Die Lugano-Klassifikation, eine Weiterentwicklung der Ann-Arbor-Klassifikation, wird heute für die meisten malignen Lymphome verwendet. Bei dieser werden Lymphome im Hinblick auf die Ausbreitung im Körper und den Befall der Lymphknoten eingeteilt. Doch aufgrund der besonderen Manifestationsmuster, v.a. von SMZL und EMZL, ist die Lugano-Klassifikation nicht immer passend. Für das EMZL haben sich das Paris-Staging-System oder die nach Musshoff modifizierte Ann-Arbor-Klassifikation etabliert, um spezifischer auf die extranodale Beteiligung eingehen zu können. Bei der nach Musshoff modifizierte Ann-Arbor-Klassifikation werden vier verschiedene Stadien anhand des Befalls der Lymphknoten und der extranodalen Organe unterschieden. Das Paris-Staging-System wurde in Anlehnung zur TNM-Klassifikation speziell für das EMZL entwickelt und beschreibt zusätzlich die Infiltration der Schleimhäute.

Die klassische Ann-Arbor-Klassifikation findet in Analogie zum FL auch beim NMZL Anwendung. Diese unterscheidet vier Stadien je nach Anzahl von betroffenen Lymphknoten und deren Lage zum Zwerchfell sowie extranodale Lokalisationen. Das

SMZL wird ebenfalls nach der Ann-Arbor-Klassifikation eingeteilt, welche zusätzlich um typische klinische Parameter wie Splenomegalie und Knochenmarkinfiltration erweitert wird (34).

Das Staging liefert die wichtigste Prognose im Hinblick auf das Gesamtüberleben und die Wahl bzw. den Erfolg der Therapie. Im Folgenden sind die verschiedenen Staging Systeme für das EMZL gegenübergestellt (38).

Tabelle 1: Vergleich von Lugano-Klassifikation für GI-Lymphome, Paris-Staging-System und Ann-Arbor-Klassifikation mod. nach Musshoff

Lugano-Klassifikation	Paris-Staging-System	Ann-Arbor/ mod. nach Musshoff
Stadium I	T1m N0 M0	I1E
Auf GI-Trakt beschränkt (einzelne Läsionen oder multiple nicht zusammenhängend)	T1sm N0 M0	I2E
	T2 N0 M0	I2E
	T3 N0 M0	I2E
Stadium II	T1-3 N1 M0	II1E
Ausdehnung in das Abdomen	T1-3 N2 M0	II2E
Stadium II1		
Lokale nodale Beteiligung		
Stadium II2		
Organferne nodale Beteiligung		
Stadium II E	T4 N0-2 M0	I
Penetration der Serosa in angrenzende Organe/Gewebe		
Stadium IV	T1-4 N3 M0	III E
Disseminierter extranodaler Befall oder gleichzeitige supradiaphragmatische Lymphknotenbeteiligung	T1-4 N0-3 M1	IV E
	T1-4 N0-3 M2	
	T1-4 N0-3 M0-2 BX	
	T1-4 N0-3 M0-2 B0	
	T1-4 N0-3 M2 B1	

Abkürzungen: B0 = keine Knochenmarkinfiltration; B1 = Knochenmarkinfiltration; BX = keine Knochenmarkuntersuchung durchgeführt; E = extranodal, GI-Trakt = Gastrointestinaltrakt; M = Metastasen; m = Mukosa; N = Lymphknoten; s = Submukosa

Modifiziert nach: Leitlinie Extranodales Marginalzonen Lymphom (39)

1.9 Prognoseindices

Der zu erwartende Krankheitsverlauf kann mit Hilfe von prognostischen Indices abgeschätzt werden. Dazu wurde 1993 der International Prognostic Index (IPI) für primär aggressive Lymphome entwickelt. Damit sollen vergleichbare Parameter der Patienten Rückschlüsse auf rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben liefern. Seitdem haben sich für die verschiedenen Lymphome spezifischere Indices etabliert. Die Einteilung erfolgt in niedriges, intermediäres und hohes Risiko, früher oder später ein krankheitsbedingtes Ereignis zu erleiden. Das EMZL wird nach dem MALT-IPI risikostratifiziert. Es werden folgende klinische Merkmale berücksichtigt:

- Alter \geq 70 Jahren
- Ann-Arbor-Stadium $>$ I
- erhöhte LDH-Konzentration (40)

Die zutreffenden Punkte werden jeweils addiert und mithilfe der folgenden Tabelle interpretiert.

Tabelle 2: MALT-IPI

Punktzahl	Risikogruppe	5-Jahres-Überleben
0-1	niedrig	98,7 %
2	intermediär	93,1 %
3	hoch	64,3 %

Modifiziert nach: van Mont et al. A MALT lymphoma prognostic Index (40)

Wegen der Ähnlichkeit des NMZL zum FL kommt analog zum FL der Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) zum Einsatz. Hier werden folgende klinische Merkmale berücksichtigt:

- Alter $>$ 60 Jahre
- Ann-Arbor-Stadium $>$ II
- Erhöhte LDH-Konzentration
- Hämoglobinwert $<$ 12g/dl
- $>$ 4 befallene Lymphknotenregionen

Die zutreffenden Punkte werden jeweils addiert und mithilfe der folgenden Tabelle interpretiert.

Tabelle 3: FLIPI

Punktzahl	Risikogruppe	5-Jahres-Überleben
0-1	niedrig	95 %*
2	intermediär	95 %*
3-5	hoch	62 %

Modifiziert nach: Heiliggeist et al. Prognostic value of the Follicular International Prognostic Index score in marginal zone lymphoma (41)

*die Daten von Patienten mit Score 0-2 wurden gemeinsam ausgewertet.

Für das SMZL hingegen hat sich noch kein eindeutiger Prognoseindex etabliert. Die Intergruppo Italiano Linfomi (jetzt Fondazione Italiana Linfomi) stellte fest, dass speziell drei Variablen mit einem schlechteren 5-JÜ einhergehen. Dazu gehören ein Hämoglobinwert von unter 12g/dl, ein erhöhter LDH-Wert sowie ein Albuminwert kleiner als 3,5 g/dl (42).

Aber auch die Splenic MZL Working Group veröffentlichte 2014 anhand von Hämoglobinwerten, Thrombozytenzahl, erhöhter LDH-Konzentration und extrahilärer Lymphadenopathien einen Score (43). Dieser Index wird in dieser Arbeit als prognostischer Index gewählt.

Tabelle 4: Prognostischer Index der SMZL-WG

Punktzahl	Risikogruppe	5-Jahres-Überleben
0	niedrig	95 %
1-2	intermediär	87 %
3-4	hoch	68 %

Modifiziert nach: Kalpadakis et al. Validation of the simplified prognostic score for splenic marginal zone lymphoma of the Splenic Marginal Zone Lymphoma Working Group (43)

1.10 Erstlinientherapie

Die Therapiemöglichkeiten zur Behandlung von MZL sind von verschiedenen Faktoren abhängig. Insbesondere der jeweilige Subtyp, das Krankheitsstadium und die allgemeine Verfassung des Patienten werden bei der Wahl der Therapie berücksichtigt. Da ein MZL eine inkurable Erkrankung mit chronischem Verlauf ist, ist das Ziel nach angewandten Therapien eine Remission zu erreichen. Eine lokale Therapie mit Bestrahlung oder inzidentiell seltener eine chirurgische Entfernung ohne

Restbefund können bei einem Stadium I kurativ erfolgen. Bei einem fortgeschrittenen MZL mit systemischer Manifestation, was vor allem die SMZL betrifft, finden meist systemische Therapiekonzepte, im Sinne von Chemo- und Immuntherapien, Anwendung (39).

Eine watch-and-wait Strategie wird v.a. bei asymptomatischen Patienten und indolenten Krankheitsverläufen in Betracht gezogen. Das MZL zeigt im frühen Stadium häufig einen langsamen Verlauf, bei dem eine Therapie keine Prognoseverbesserung bedeutet. So können bei symptomlosen Patienten ohne Progress aggressive Therapien vermieden werden. Bei den kontinuierlich angesetzten Kontrollen (Follow Up) kann so ggf. eine Progredienz des Lymphoms frühzeitig festgestellt werden und eine Therapie – falls notwendig - eingeleitet werden.

1.10.1 Lokale Therapie

Die Strahlentherapie stellt beim EMZL eine sehr gute Option zur Behandlung von Lymphomen in lokalisiertem Stadium I oder in ausgewählten Fällen des Stadiums II dar. Vor allem gastrale und okuläre Lymphome zeigen gute Ergebnisse. Die Phase III-Studie von Lowry et.al. empfiehlt, dass die bislang empfohlene Dosis bei einer „Involved field“ Bestrahlung von 24-30 Gy auf 24 Gy reduziert werden kann (44). Weiter werden auch die Dosen bei Bestrahlung von okulären Lymphomen minimiert, um die mit Radiatio einhergehenden Komplikationen, wie bspw. Katarakt, zu verringern (45). Neben dem kurativen Ansatz kann die Strahlentherapie aber auch palliativ bei Patienten im Stadium III oder IV zum Einsatz kommen, wenn Kontraindikationen für eine entsprechende systemische Therapie vorliegen (37).

Eine Entfernung lokaler Lymphome bietet keinen größeren Vorteil gegenüber anderen Therapien. Risiken sind hierbei Verminderung von Lebensqualität durch invasive Entfernung der Lymphome (46, 47). Eine operative Entnahme kann bei primär diagnostischen Zwecken allerdings vereinzelt indiziert sein. Vor allem bei den SMZL stellte die Splenektomie einst die Therapie der Wahl dar. Die Entnahme der Milz zeigt schnelle Verbesserung der Symptome und auch Remissionen im Knochenmark, wodurch es zu 5- und 10-JÜ von 84 % bzw. 67 % kam (48). Ähnliche und sogar bessere Ergebnisse können moderne Therapie mit Rituximab zeigen, bei erheblich weniger peri- und postoperativen Komplikationen (37).

1.10.2 **Antiinfektiöse Therapie**

Vor allem beim gastrischen EMZL stellt die Antibiotikagabe die Therapie der Wahl dar. Diese kann unabhängig vom Stadium eingeleitet werden und besteht aus Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) und zwei Antibiotika, wie Clarithromycin, Amoxicillin oder Metronidazol. Hier ist das Ziel, durch die antibiotische Therapie die chronische Stimulation des Immunsystems aufzuheben, was zu einer Rückbildung des Lymphoms führen kann, insbesondere bei frühen Stadien. Bei Versagen wird eine erneute Eradikation mit PPI und veränderter Antibiose empfohlen, bevor alternative Behandlungsoptionen wie Radiatio oder Immuntherapie in Betracht gezogen werden. Bei HP-negativem MALT-Lymphom kann ebenfalls eine Remission mittels Eradikation erzielt werden (49). Min et al. führten eine Studie mit 203 Patienten zum HP-positiven und HP-negativen EMZL durch. Das Ergebnis zeigt bei HP-positiven EMZL nach Eradikation eine komplette Remission bei 77,8 % der Patienten. Für gastrale EMZL ohne HP-Infektion wird eine Radiatio empfohlen, da hier 100 % der Patienten eine Remission aufweisen. Im Vergleich dazu zeigen 81,5 % der Patienten eine Remission auf Erstlinien-Chemotherapie (50). In einer japanischen Studie von 2012 konnten für HP-positive gastrale EMZL, die mittels Eradikation behandelt wurden, ein Gesamtüberleben und ereignisfreies Überleben (EFÜ) nach 10 Jahren von 95 % bzw. 86 % festgestellt werden (51).

Inwieweit eine Eradikation außerhalb des Magens erfolgreich ist, ist Gegenstand aktueller Forschung. So sprechen die Ergebnisse für eine antibiotische Behandlung mit Doxycyclin oder Clarithromycin bei OAL. Da eine antibiotische Therapie eine weniger radikale und aggressive Therapieoption darstellt, durch die auch keine Verschlechterung der Prognose zu erwarten ist, kann unabhängig von einer CP-Infektion mit Antibiotika behandelt werden (52, 53).

Liegt eine HCV-Infektion vor, sollte immer primär antiviral therapiert werden. Dass sich dies positiv auf das spätere Ansprechen und Gesamtüberleben auswirkt, konnten Arcaini et al. bei einer Analyse von 134 Patienten mit indolentem NHL und positiver HCV-Serologie feststellen (54)

1.10.3 Systemische Therapie

Bei fortgeschrittener, aber auch lokaler, symptomatischer Erkrankung oder bei Versagen von lokalen Therapien wird eine medikamentöse Therapie mit Chemo- und/oder Immuntherapeutika eingeleitet.

Erfolgreiche Regime für das EMZL beinhalten häufig die Anwendung des Anti-CD20-Antikörper Rituximab allein oder in Kombination mit einer Chemotherapie. In der Vergangenheit wurde oft Rituximab mit Chlorambucil verwendet. Aufgrund besserer Verträglichkeit und Wirksamkeit setzt sich die aktuelle Therapie der Wahl aus Rituximab und Bendamustin zusammen. Salar et al. zeigten in einer Phase-II-Studie, dass Patienten mit R-Bendamustin als Therapie ein EFÜ und Gesamtüberleben nach 4 Jahren von 93% bzw. 96 % zeigten (55). Ähnliche Ergebnisse zu dieser Kombinationstherapie präsentierten sich auch bei einer großen Analyse von Alderuccio et al. (56).

Die Studienlage für neue Therapiekonzepte als Erstlinientherapie, die Bortezomib oder Lenalidomid beinhalten, ist gering. Die in der Vergangenheit angewendeten Anthrazyklin-haltigen Schemata werden aufgrund des erhöhten Komplikationsrisiko nicht mehr als Erstlinientherapie empfohlen (9).

Für NMZL gibt es keine eigene Standardtherapie, weshalb heute meist in Analogie zum FL behandelt wird. Üblich ist die Verwendung von Rituximab mit einer Chemotherapie. Früher wurde oft Rituximab mit Cyclophosphamid/Vincristin/Prednison (R-CVP) kombiniert, heute wird meistens Rituximab mit Bendamustin präferiert. Das Therapieschema aus Rituximab und Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison (R-CHOP) wird in der Erstlinientherapie nur bei Transformationen oder bei Vorliegen von Risikokonstellationen, wie einer erhöhten LDH, eingesetzt.

Die Wahl der Chemotherapie wird individuell auf den Zustand der einzelnen Patienten angepasst (57).

In einer randomisierten Phase II-Studie von Rummel et al. werden beide Konzepte bei indolenten NHL miteinander verglichen. Hier liegt ein deutlich längeres progressionsfreies Überleben (PFÜ) bei der Gabe von R-Bendamustin (69,5 Monate) vor, als bei der Gabe von R-CHOP (31,2 Monate). Auch bezüglich Verträglichkeit überzeugt die Kombination aus Rituximab und Bendamustin (58). Dass eine 2-jährige

Erhaltungstherapie mit Rituximab zu einem verlängerten EFÜ führt, zeigen Rummel et al. in einer Phase II-Studie von Patienten mit NMZL und SMZL (59).

Für das SMZL gibt es nur wenige kontrollierte Studien. Gemäß der aktuellen Leitlinie der ESMO sind für das SMZL Behandlungskonzepte mit Rituximab den anderen vorzuziehen. So zeigt die Monotherapie mit dem anti-CD20-Antikörper Ansprechraten von über 80 % und ist der Kombination mit einer Chemotherapie vorzuziehen, da die Ergebnisse nicht signifikant besser und das Toxizitätsprofil schlechter ist (37). Bei Patienten mit disseminierter Erkrankung, konstitutionellen Symptomen und/oder Anzeichen einer Transformation kann dennoch eine Immunchemotherapie Anwendung finden (60).

1.11 Rezidivtherapie

Liegt ein Rezidiv oder ein refraktäres Lymphom vor, muss mittels Biopsie, eine Transformation in ein aggressives Lymphom ausgeschlossen werden. Bei vorheriger langer Remission kann eine Wiederholung der Immunchemotherapie oder bei jungen Patienten eine autologe Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden. Ibrutinib, ein Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi), ist für refraktäre und rezidivierende MZL zur Zeit nur in den USA zugelassen und zeigte in einer Phase-II-Studie von Noy et al. bei 60 Patienten, bei einer Nachbeobachtungszeit von 33 Monaten, Gesamtansprechraten von 58 % und ein medianes PFS von 15,7 Monate. Ein BTKi der zweiten Generation ist Zanubrutinib. In der Phase-II-Studie MAGNOLIA konnten bei 68 Patienten Gesamtansprechraten von 68,2 % erzielt werden (61-63).

Eine weitere Wirkstoffgruppe, die für die Rezidivtherapie untersucht wurde, sind die Phosphatidylinositol-3-Kinase-Inhibitoren (PI3Ki). Panayiotidis et al. zeigten in der CHRONOS-1-Studie, dass mit dem PI3Ki Copanlisib bei refraktären bzw. rezidivierenden MZL objektive Ansprechraten von 78,3 % vorliegen (64). Eine Immunchemotherapie, die ebenfalls zugelassen ist, ist die Kombination aus Rituximab und Lenalidomid (65).

Die Wirksamkeit neuerer Behandlungsansätze, wie eine CAR-T-Zelltherapie, konnte in kleinen Studien grundsätzlich bestätigt werden, bis heute besteht jedoch noch keine Zulassung. Diese wird überwiegend bei aggressiven Lymphomen eingesetzt. Für die Anwendung bei MZL bedarf es weiterer Untersuchungen mit größeren Kohorten (66).

1.12 Therapie bei Transformation

Bei einer Transformation in ein hoch-malignes Lymphom, meist DLBCL, zeigt sich eine deutlich schlechtere Prognose. Die Studienlage zu einer Therapiestrategie ist begrenzt. Die Therapiekonzepte sind intensiver und orientieren sich an der Behandlung des DLBCL. Standardtherapie ist das R-CHOP-Schema. Eine kurative Option stellt die Hochdosis-Chemotherapie dar, gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation; seltener kommt eine allogene Stammzelltransplantation zum Einsatz. Diese kann aufgrund des hohen Toxizitätsrisikos unter strenger Indikationsstellung meist nur bei jungen Patienten in gutem Allgemeinzustand angewendet werden (15, 67)

1.13 Therapieevaluation

Um den Erfolg oder Misserfolg einer Therapie einheitlich evaluieren zu können, wurden in den vergangenen Jahrzehnten verschiedene Kriterien untersucht. Um bei einem NHL das Therapieansprechen identifizieren zu können, soll - laut der Ergebnisse der Internationalen Konferenz über maligne Lymphome von 2013 - nach einer Therapie eine bildgebende Diagnostik wie CT oder ggf. ein Positronen-Emissions-Tomografie (PET) nach 6 bis 8 Wochen durchgeführt werden. Danach liegt entweder eine Remission oder Progression der Erkrankung vor. Eine Remission definiert sich, wenn die Erkrankung nach Therapie nur noch teilweise oder gar nicht mehr nachweisbar ist. Eine Progression bezeichnet das Voranschreiten einer Erkrankung. Für das Ansprechen wird folgende allgemein anerkannte Einteilung verwendet (38, 68).

Tabelle 5: Kriterien des Therapieansprechens nach Lugano

Bezeichnung	Definition	Kriterien
CR – komplette Remission	Die Erkrankung ist nicht mehr nachweisbar	<ul style="list-style-type: none"> - PET: Keine FDG-Anreicherung der befallenen Gewebe - CT: befallene Lymphknoten auf $\leq 1,5\text{cm}$ verkleinert - keine neuen Infiltrate - physiologische Größe der zuvor vergrößerten Organe
PR – partielle Remission	Die Erkrankung wurde zurückgedrängt, ist aber noch nachweisbar	<ul style="list-style-type: none"> - PET: reduzierte FDG-Anreicherung im Vergleich zum Erstbefund - CT: $\geq 50\%$ Verkleinerung von bis zu 6 Lymphknoten und extranodalen Läsionen - Keine neuen Infiltrate - Vergrößerte Organe haben sich $> 50\%$ der physiologischen Größe angenähert
SD – stabile Erkrankung	Weder Verbesserung noch Verschlechterung der Erkrankung	<ul style="list-style-type: none"> - PET: FDG-Anreicherung vergleichbar mit Erstbefund - CT: $< 50\%$ Verkleinerung von bis zu 6 Lymphknoten und extranodalen Läsionen - Keine neuen Infiltrate - Vergrößerte Organe unverändert
PD – progressive Erkrankung	Verschlechterung der Erkrankung	<ul style="list-style-type: none"> - PET: verstärkte oder neue FDG-Anreicherung - CT: Infiltrate $\leq 2\text{cm}$ sind um $> 0,5\text{cm}$ vergrößert, Infiltrate $> 2\text{cm}$ sind um $> 1\text{cm}$ größer - Neue oder zuvor rückläufige Infiltrate sind nachweisbar

Abkürzungen: CT = Computertomografie; FDG = Fluordesoxyglucose, PET = Positronen-Emissions-Tomografie

Modifiziert nach: Cheson et al. Staging and response assessment in lymphomas: the new Lugano classification (38)

1.14 Prognose

Cerhan et al. untersuchten 29.066 Patienten aus der US-amerikanischen SEER-18-Studie mit MZL in einem Zeitraum von 2000-2017. Es handelt sich hierbei um eine

Datenbank ohne detaillierte klinische Informationen. In der Auswertung lag das 5-JÜ insgesamt bei 89,9 %. Bei den EMZL belief es sich auf 93,8 %, bei den SMZL auf 85,3 % und bei den NMZL auf 82,8 %. Für das EMZL konnten sie je nach Ursprungsorgan des Lymphoms feststellen, dass endokrine, okuläre oder kutane Lymphome meist mit einem besseren Überleben einhergehen, demgegenüber wiesen gastrointestinale oder pulmonale Lymphome oft ein schlechteres Überleben auf (23).

Auñón et al. untersuchten Patienten mit MZL in Spanien zwischen 1994 und 2018. Dabei zeigte sich insgesamt ein 5-JÜ von 73,7 % (77,3% für EMZL, 67,4 % für SMZL und 66,2 % für NMZL) (69).

Ein frühes Stadium der Erkrankung ist mit einem längeren Gesamtüberleben assoziiert (33). Ein weiterer Faktor, der das Überleben von allen 3 Entitäten, v.a. der EMZL und SMZL beeinflusst, ist ein Progress oder Rezidiv der Erkrankung innerhalb der ersten zwei Jahre nach Erstlinientherapie (POD 24). Luminari et al. stellten für Patienten mit einem Progress innerhalb der ersten 2 Jahre ein 3-JÜ von 53 % fest - bei Patienten ohne Progress eines von 88% (70).

Eine Analyse von Alderuccio et al. zeigte, dass das Risiko einer Transformation bei NMZL und SMZL höher ist als beim EMZL. Risikofaktoren stellen vor allem eine erhöhte LDH-Konzentration, mehr als 4 Lymphknotenbefälle sowie ein Versagen der Initialtherapie dar. Außerdem bestätigen sie, dass eine Transformation zu einem aggressiven Lymphom, meist DLBCL, mit einem kürzeren Gesamtüberleben verbunden ist (5-JÜ: 65 % vs 86 %). Eine Transformation innerhalb der ersten 12 Monate nach Diagnosestellung geht mit einer drastischen Verkürzung des Gesamtüberlebens einher, verglichen mit MZL, die später transformieren (4-JÜ: 43 % vs 81 %) (71).

2 Material und Methoden

2.1 Studienpopulation

Im Rahmen der Studie wurden Patienten mithilfe eines von der UM Mainz angelegten Registers evaluiert. In dieser Datenbank werden relevante Informationen von Patienten mit Lymphom, die in der 3. Medizinischen Klinik ab 2003 vorstellig waren, systemisch erfasst. Das Register wurde nach Diagnose und den ICD-Nummern (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) - 88.4 beim EMZL und 83.0 bei NMZL und SMZL - sortiert. Eingeschlossen wurden alle Patienten, die wenigstens einmal in der UM Mainz vorstellig waren, eine Diagnose erhalten haben und Informationen in Form von analogen oder digitalen Akten vorweisen konnten. So wurden insgesamt 98 Patienten mit einem MZL identifiziert und ihre Daten ausgewertet.

2.2 Datenerhebung

Das Ermitteln der Daten erfolgte mit Hilfe von Papierakten aus dem Archiv der 3. Medizinischen Klinik und mit Hilfe des elektronischen Patientenmanagementsystems SAP. Die erhobenen Daten wurden im Anschluss in die etablierte Datenbank auf Basis einer Excel-Programmierung eingepflegt. Untersucht wurden folgende Parameter:

- Demographie, Geschlecht, Geburtsdatum, berufliche Exposition, familiäre Disposition und das Vorliegen einer Autoimmunerkrankung
- Primärdiagnose mit Erstdiagnose-Datum, Ort der Diagnosestellung, MZL-Subklassifikation, ICD-Nummer, ggf. Transformation mit Datum, Todesdatum oder letzter Kontrolltermin, Todesursache und letzter dokumentierter Stand des Überlebens
- Staging mit Stadium nach der Lugano-Klassifikation, Knochenmarksbeteiligung, Verteilung der Lymphknotenbefälle mit Größe, Beteiligung von Milz, Leber, Nieren, Knochen, Haut, Hoden, ZNS sowie weitere extranodale Befälle, Anzahl aller befallenen Organe und das Vorliegen eines Bulks
- Pathologie mit Ort des entnommenen Gewebes, Journalnummer, Referenzpathologien sowie das entsprechende Zentrum, verschiedene

pathologische Charakteristika, wie bspw. Oberflächenproteine oder Proliferationsmarker

- Laborparameter mit Leukozyten-, Lymphozyten- und Thrombozytenzahlen, Hämoglobin-, Albumin-, LDH-, Kreatinin-, β 2-Mikroglobulin- und IgM-Konzentration, Immunofixation, Virusdiagnostik im Hinblick auf HIV, Hepatitis, Epstein-Barr- und Zytomegalievirus
- Patientenfaktoren wie ECOG, Karnofsky-Index, Größe, Gewicht und BMI
- Prognosescores wie MALT-IPI, FLIPI und für das SMZL nach der SMZL-Working Group
- Therapie und Verlauf: Differenziert nach watch-and-wait Konzept (mit Start- und Enddatum und Grund für das Beenden) und systemischen sowie lokalen Therapien
 - Erstlinientherapie mit Art der Therapie, Indikation, Intention, Antikörper mit Zyklusanzahl, Chemotherapie-Konzepten mit Zyklusanzahl, Gabe einer ZNS-Prophylaxe und Art der Prophylaxe, Start- und Enddatum, Durchführung eines PET, Ansprechen der Therapie, Grund des Therapieendes, Konsolidierung mit Regime, Konditionierung, Zyklen, Start- und Enddatum, Ansprechen nach Konsolidierung, Grund der Beendigung, Radiatio, Begründung der Radiatio, Indikation, Dosis, Ansprechen nach Radiatio, ORR vor einer Erhaltungstherapie, geplante Erhaltungstherapie, Therapieform, Start und Ende, Ansprechen nach Erhaltung, Grund für das Therapieende, Progression mit Datum
 - Weitere Therapielinien mit Stadium im Rezidiv, Rezidiv im initialen Befall, Rezidiv in Bezug auf das Strahlenfeld, Bulk-, ZNS- oder Extranodalbefall, erneute Histologie, Bestätigung der initialen Histologie, Journalnummer, Labor mit Leukozytenanzahl und LDH-Konzentration, Beschreibung der Therapie mit Antikörpern und Zyklusanzahl, Chemotherapie mit Zyklusanzahl, Art der ZNS-Prophylaxe, Start- und Enddatum, Ansprechen, Grund für Therapieende, Konsolidierungstyp, Regime, Konditionierung, Datum von Start und Ende, bestes Ansprechen, Grund für Beendigung, Radiatio und Begründung sowie Indikation, Dosis und Ansprechen, ORR vor Erhaltungstherapie, Erhaltungstherapie mit Start- und Enddatum, bestem Ansprechen und Grund für Beendigung, Progression mit Datum

Nicht alle der oben genannten Parameter waren bei allen Patienten in den Akten hinterlegt. Manche Daten fehlten, andere konnten aufgrund weiterer Informationen aus Arztbriefen erhoben werden. Dabei wurde wie folgt vorgegangen:

- Bei nicht aufgeführten autoimmunen Erkrankungen wurde angenommen, dass keine autoimmune Erkrankung bekannt war. War keine Anamnese vorhanden, galt das Vorliegen einer Autoimmunerkrankung als unbekannt
- Zu anderen onkologischen Erkrankungen zählten jene, die bereits vor dem MZL diagnostiziert wurden, Sekundärneoplasien bezeichnen Tumorerkrankungen nach Diagnose eines MZL
- Das Erstdiagnosedatum und das Transformationsdatum wurden durch das Datum des pathologischen Berichts terminiert
- Jeder Patient zählte zum Zeitpunkt des letzten Datenabgleichs als lebend, außer es wurde ein Todestag oder Verlegung in ein Hospiz in den Akten dokumentiert
- Bei Patienten, mit sehr schlechtem Allgemeinzustand aufgrund des Lymphoms kurz vor ihrem Tod, wurde als Todesursache das Lymphom verzeichnet
- Bei falschem oder fehlendem Stadium der Lugano-Klassifikation bei Erstdiagnose wurde anhand des Befalls das Stadium (neu-) festgelegt
- Knochenmark- und Milzbeteiligung wurden zu nodalem Befall gezählt
- Wenn die Information über B-Symptomatik fehlte, wurde davon ausgegangen, dass keine vorlag. Fehlten Arztbriefe bei Diagnosestellung, wurden diese als unbekannt gewertet
- Waren in Röntgenberichten keine genaueren Angaben verzeichnet, wurden Raumforderungen als Lymphominfiltrate gewertet
- Der BMI wurde errechnet aus Körpergewicht (kg) geteilt durch die Körpergröße (m) zum Quadrat
- Durch Beschreibungen des Allgemeinzustandes wurde daraus – wenn möglich - ein ECOG-Wert abgeleitet
- Bei fehlerhaften oder fehlenden Prognoseindices wurden anhand der jeweiligen Kriterien der unterschiedlichen MZL-Subtypen Indices (neu-) festgelegt. Fehlten spezifische Kriterien, blieb der Score unbekannt

- Bei Therapieverfahren wurde unterschieden zwischen Patienten, die nie eine Therapie erhalten hatten, vorerst nur beobachtet und anschließend therapiert wurden, und Patienten, die direkt eine Therapie erhalten hatten
- Zu den Patienten, die nach dem watch-and-wait Konzept beobachtet wurden, zählten jene, die mindestens 6 Monate nach Diagnosestellung keine Therapie erhalten hatten
- Als erste Therapielinie galten ausschließlich systemische Therapiekonzepte, Splenektomie oder Radiatio – keine watch-and-wait Strategie
- Bei einer Strahlentherapie wurde zwischen Radiatio als Erstlinientherapie und Radiatio als konsolidierende Therapie im Anschluss einer medikamentösen Therapie unterschieden
- War kein Ansprechen nach erfolgter Therapie dokumentiert, konnte dieses vereinzelt anhand von Informationen von Folgeuntersuchungen oder Röntgenberichten hergeleitet werden
- Als Patienten mit Rezidiv zählten jene, die nach Therapie eine vollständige Remission des Lymphoms aufwiesen und im späteren Verlauf erneut an einem MZL erkrankten
- Als neue Therapielinien galten jene, die aufgrund eines Progresses oder Rezidivs neu eingeleitet wurden

2.3 Datenauswertung

Die statistische Datenauswertung erfolgte mit den Programmen Excel und GraphPad Prism 9.4.1. Die deskriptive Statistik umfasste die demographischen und klinischen Charakteristika. Diese wurden mit Excel ausgewertet und mittels GraphPad Prism graphisch ausgearbeitet. Zur Darstellung und Analyse der Überlebenszeiten wurden Kaplan-Meier-Schätzer mithilfe von GraphPad Prism erstellt. Die Signifikanz der Überlebensfunktionen wurde mittels Log-Rank-Test überprüft. Hierbei wurde das Signifikanzniveau auf einen p-Wert von $\leq 0,05$ festgelegt. Dabei bezieht sich der Begriff „signifikant“ rein auf das Verfahren der statistischen Auswertung, da aufgrund des Studienaufbaus und der niedrigen Fallzahlen eine geringe statistische Stärke und Aussagekraft vorliegt. Aufgrund der großen Ähnlichkeit der Krankheitsbilder EMZL und NMZL wurden diese in einigen Analysen zusammengefasst.

Das Gesamtüberleben ist definiert aus der Zeit von Diagnosebeginn bis zum Todesdatum oder dem Zeitpunkt des letzten Dateneingangs des jeweiligen Patienten. Der mediane Beobachtungszeitraum ergibt sich aus der Zeit von Erstdiagnosedatum bis zum letzten Dateneingang der Patienten an der UM Mainz. Das EFÜ wurde festgelegt ab Beginn der ersten Therapie bis zu einem Ereignis wie Progress, Rezidiv oder Tod - je nach dem, was zuerst eintrat.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Ergebnisse

Die Auswertung beinhaltet Daten von 98 Patienten der UM Mainz, die nach den oben beschriebenen Kriterien identifiziert wurden. Das Verhältnis der Geschlechter war mit einem Anteil von jeweils 50 % fast identisch.

Die histologischen Subtypen waren wie folgt verteilt: 54 EMZL (55,10 %), 21 NMZL (21,43 %) und 23 SMZL (23,47 %). Auch innerhalb der Subklassifikationen war die Verteilung der Geschlechter nahezu ausgeglichen.

Das Alter bei der Erstdiagnose betrug im Median 67,85 Jahre (68,38 Jahre bei Frauen, 67,33 Jahre bei Männern). Im Hinblick auf die einzelnen Subtypen lag dieses beim EMZL bei 69,40 Jahren, beim NMZL bei 70,69 Jahren und beim SMZL bei 63,88 Jahren. Der mediane Beobachtungszeitraum lag beim gesamten Patientenkollektiv bei 3,26 Jahren. Die Patienten mit EMZL wurden im Median 2,82 Jahre, die mit NMZL 2,72 Jahre und die mit einem SMZL 5,73 Jahre in der III. Medizinischen Klinik nachbeobachtet.

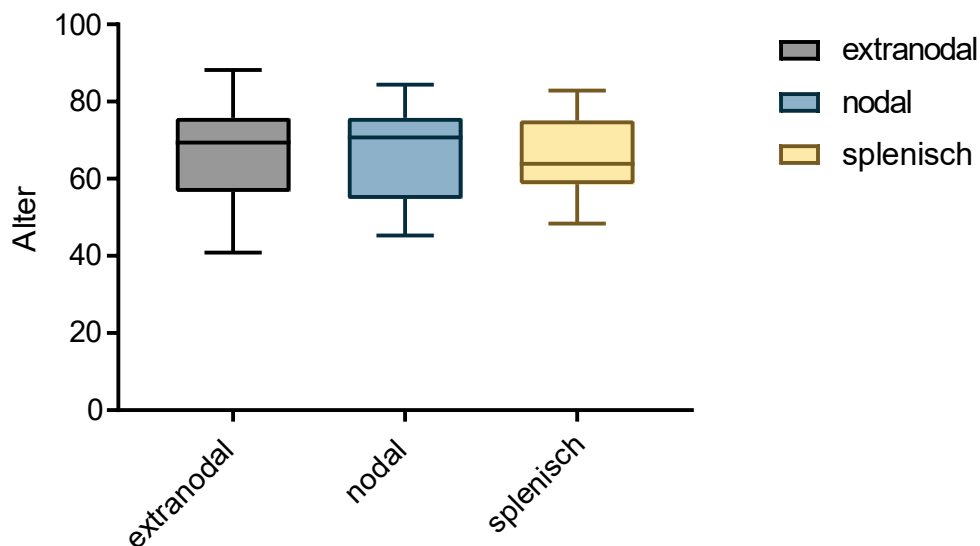


Abbildung 2: Altersverteilung bei Erstdiagnose

Zum Zeitpunkt der letzten Datenüberprüfung im März 2021 waren 22 Patienten (22,45 %) als sicher verstorben gemeldet. Davon waren 7 Patienten (31,81 %) aufgrund des Lymphoms verstorben. Die verbliebenen Patienten (77,55 %) sind entweder noch in onkologischer Behandlung, in Nachbeobachtung oder bei der

Nachbeobachtung verloren gegangen. Die empirischen Charakteristika werden in der folgenden Tabelle aufgeführt. Die relativen Häufigkeiten beziehen sich sowohl in der Tabelle als auch im Text auf die jeweilige Subgruppe.

Tabelle 6: Gegenüberstellung der Patientencharakteristika

Variablen	Alle Patienten		Extranodal		Nodal		Splenisches	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Gesamtanzahl	98	100,00	54	55,10	23	23,47	21	21,43
Geschlecht								
Weiblich	49	50,00	28	51,85	11	47,83	10	47,62
Männlich	49	50,00	26	48,15	12	52,17	11	52,38
Alter bei ED								
≤ 60	31	31,63	16	29,63	8	34,83	7	33,34
>60	67	68,37	38	70,37	15	65,22	14	66,67
Autoimmune Erkrankung								
Ja	21	21,43	12	22,22	5	21,74	4	19,05
Nein	68	69,39	35	64,81	16	69,57	17	80,95
Unbekannt	9	9,18	7	12,96	2	8,70	0	0,00
Onkologische Familienanamnese								
Ja	16	16,33	8	14,81	5	21,74	3	14,29
Nein	10	10,20	5	9,26	3	13,04	2	9,52
Unbekannt	72	73,47	41	75,93	15	65,22	16	76,19
Stadium								
I	19	19,39	17	31,48	0	0,00	2	9,52
II	13	13,27	10	18,52	3	13,04	0	0,00
III	5	5,10	0	0,00	4	17,39	1*	4,76
IV	61	62,24	27	50,00	16	69,57	18	85,71
Extralymphatische Manifestation								
Ja	68	69,39	54	100	12	52,17	2	9,52
KM-Beteiligung								
Ja	39	39,80	11	20,37	10	43,48	18	85,71
Nein	58	59,18	43	79,63	13	56,52	2	9,52
Unbekannt	1	1,02	0	0,00	0	0,00	1	4,76
B-Symptomatik								
vorhanden	17	17,35	7	12,96	8	34,78	2	9,52
Ohne	73	74,49	46	85,19	14	60,87	13	61,90
Unbekannt	8	8,16	1	1,85	1	4,35	6	28,57

Variablen	Alle Patienten		Extranodal		Nodal		Splenisch	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ECOG								
0-1	72	73,57	48	88,89	15	65,21	9	42,86
2-4	9	9,18	1	1,85	4	17,39	4	19,05
unbekannt	17	17,35	5	9,26	4	17,39	8	38,10
BMI								
Normal	31	31,63	16	29,63	12	52,17	3	14,29
Erhöht	44	44,90	28	51,85	6	26,09	10	47,62
Unbekannt	23	23,47	10	18,52	5	21,74	8	38,10
Transformation im Krankheitsverlauf								
	10	10,20	3	5,56	5	21,74	2	9,52
MALT-IPI								
Niedrig			11	20,37				
Intermediär			17	31,48				
Hoch			19	35,19				
Unbekannt			7	12,96				
FLIPI								
Niedrig					3	13,04		
Intermediär					1	4,35		
Hoch					16	69,57		
Unbekannt					3	13,04		
Prognosenscore der SMZL-WG								
Niedrig							1	4,76
Intermediär							8	38,10
Hoch							4	19,05
Unbekannt							8	38,10
Watch-and-wait Strategie								
Gesamtzahl	17	17,35	9	16,67	2	8,70	6	28,57
Nur W&W	11	11,22	7	12,96	2	8,70	2	9,52
W&W + spätere Therapie	6	6,12	2	3,70	0	0,00	4	19,05

Variablen	Alle Patienten		Extranodal		Nodal		Splenisch	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Erstlinientherapie								
Gesamtzahl	87	88,78	47	87,04	21	91,30	19	90,48
Eradikation	5	5,10	5	9,26	0	0,00	0	0,00
Radiatio	14	14,29	13	24,07	0	0,00	1	4,76
Chemotherapie	4	4,08	1	1,85	1	4,35	2	9,52
Immuntherapie	9	9,18	5	9,26	1	4,35	3	14,29
Chemoimmuntherapie	49	50,00	23	42,59	19	82,61	7	33,33
Splenektomie	6	6,12	0	0,00	0	0,00	6	28,57
Konsolidierende Therapie								
Radiatio	6	6,90**	5	10,64**	1	4,76**	0	0,00**
Splenektomie	1	1,15**	0	0,00**	0	0,00**	1	5,23**
Ansprechen nach Ersttherapie								
CR	29	33,33**	19	40,43**	5	23,81**	5	26,32**
PR	34	39,08**	18	38,30**	12	57,14**	4	21,05**
Keine Remission	8	9,20**	5	10,64**	2	9,52**	1	5,26**
unbekannt	16	18,39**	5	10,64**	2	9,52**	9	47,37**
Anzahl der Therapielinien								
1	87	88,78	47	87,04	21	91,30	19	90,48
2	31	31,63	11	20,37	10	43,48	10	47,62
3	14	14,29	2	3,70	7	26,09	5	23,81
4	7	7,14	0	0,00	3	13,04	4	19,05
5	4	4,08	0	0,00	2	8,70	2	9,52
Autologe SZT								
	5	5,10	2	3,70	3	13,04	0	0,00

*Patient hat nach eigener Interpretation mindestens Stadium III, ob eine Knochenmarksinfiltration vorlag, ist unbekannt.

** Die relativen Häufigkeiten beziehen sich auf die Gesamtzahl der Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten haben.

Abkürzungen: BMI = Body-Mass-Index; CR = Complet Remission; ECOG = Performance-Status der Eastern Cooperative Oncology Group; ED = Erstdiagnose; FLIPI = Follicular Lymphoma International Prognostic Index; KM = Knochenmark; MALT-IPI = Mucosa-associated lymphoid tissue International Prognostic Index; n = Anzahl; PR = Partial Remission; SMZL-WG = Splenic Marginalzonelymphoma-Working Group; SZT = Stammzellentransplantation; W&W = watch-and-wait Konzept

Stadienverteilung nach Lugano

Das häufigste Stadium nach der Lugano-Klassifikation war das Stadium IV mit 62,24 %, gefolgt vom Stadium I mit 19,39 %. Am seltensten zeigte sich das Stadium III mit 5,10 %. Diese Verteilung war in allen Entitäten gleich. So befanden sich beim EMZL 50 %, beim SMZL 85,71 % und beim NMZL 69,57 % bei Erstdiagnose im Stadium IV.

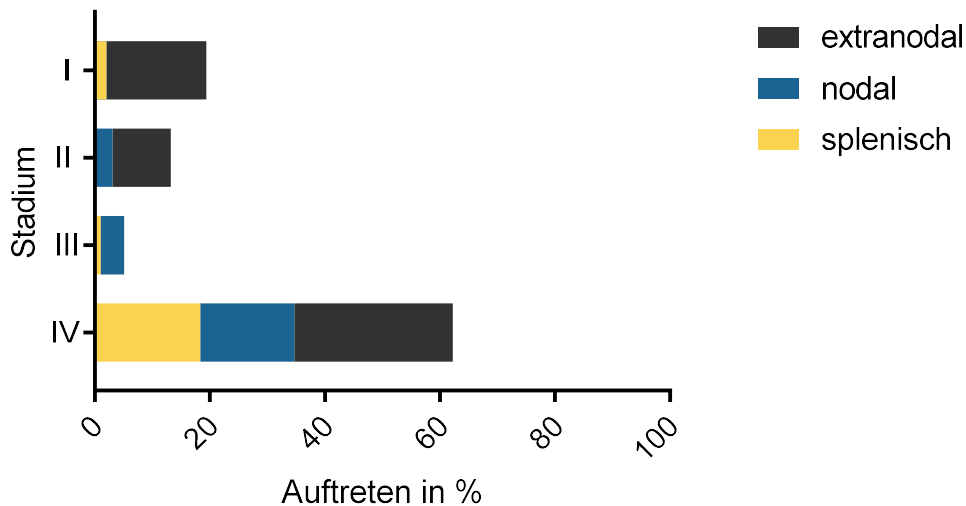


Abbildung 3: Verteilung der Stadien nach der Lugano-Klassifikation

Extranodale Manifestation bei Erstdiagnose

Beim Befall von extranodalem Gewebe waren bei allen Subgruppen zusammenfassend Lunge (13,76 %), Orbita (12,84 %), Speicheldrüsen (11,93 %) und Gastrointestinaltrakt bzw. Leber mit je 10,09 % vermehrt betroffen - seltener Knochen (6,42 %). Vereinzelte Lokalisationen, die mit 35,85 % unter „sonstige“ zusammengefasst wurden, waren bspw. Niere, Prostata, Thymus, Mamma und Haut.

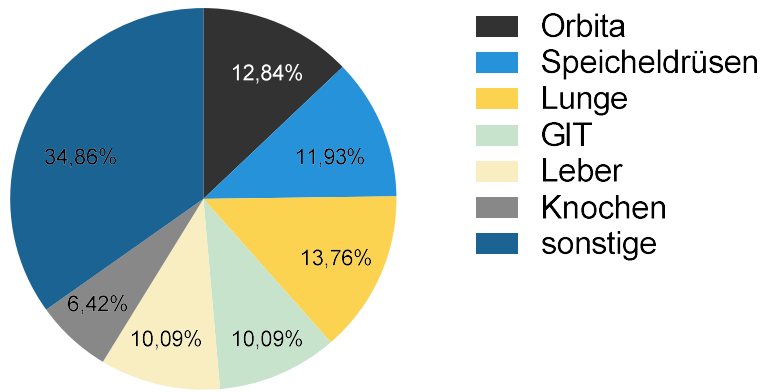


Abbildung 4: Verteilung der extranodalen Lokalisationen

Nodale Manifestation

Die meisten der MZL-Patienten wiesen bei Erstdiagnose eine Lymphknoteninfiltration abdominal (43,88 %), zervikal (33,67 %) oder mediastinal (32,65 %) auf. Seltener zeigte sich eine axilläre (19,39 %), inguinale (19,39 %) oder thorakale (18,37 %) Manifestation. Weitere lymphatische Organe, die einen Befall aufwiesen, waren das Knochenmark (39,80 %) und die Milz (35,71 %). Beim Milzbefall waren davon zwei Drittel im Rahmen eines primären SMZL und ein Drittel als sekundärer Befall bei NMZL und EMZL. 20,37 % der EMZL-, 43,48 % der SMZL- und 80,95 % der NMZL-Patienten wiesen eine Knochenmarksbeteiligung auf.

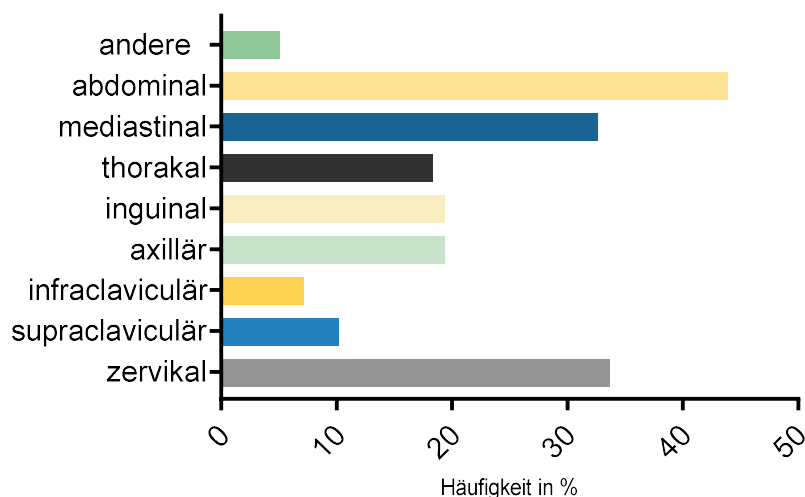


Abbildung 5: Verteilung der befallenen Lymphknotenstationen

Autoimmune Vorerkrankungen

Die Anamnese hinsichtlich einer autoimmunen Vorerkrankung ergab bei allen drei Subgruppen Ähnlichkeiten. Von einer autoimmunen Erkrankung betroffen waren: 12 EMZL- (22,22 %), 5 NMZL- (21,74 %) und 4 SMZL-Patienten (19,05 %).

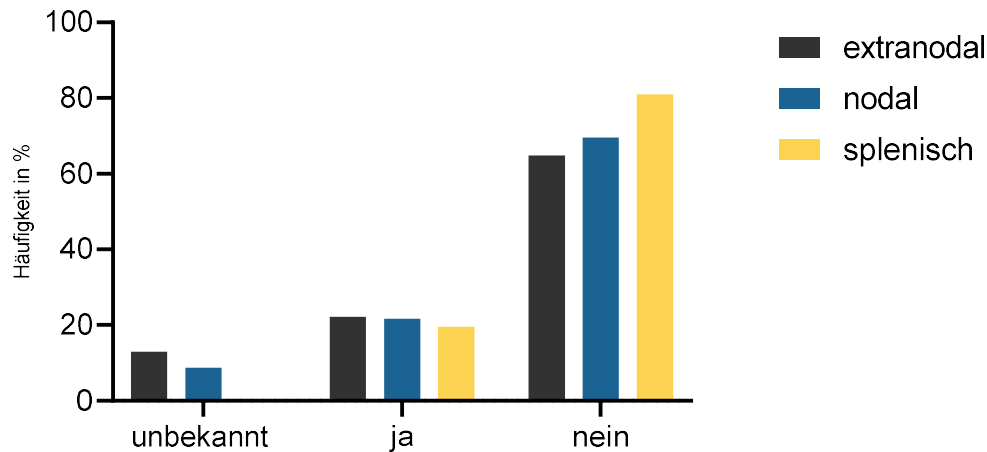


Abbildung 6: Verteilung von autoimmunen Erkrankungen

Klinische Chemie

Im Rahmen der Erstdiagnose wurden folgende Parameter ausgewertet. Der Hämoglobinwert war bei 14 Patienten (14,29 %) klinisch signifikant erniedrigt (< 10g/dl), bei 71 Patienten (72,45 %) lag er in der Norm und von 13 Patienten (13,27 %) wurden keine Daten evaluiert.

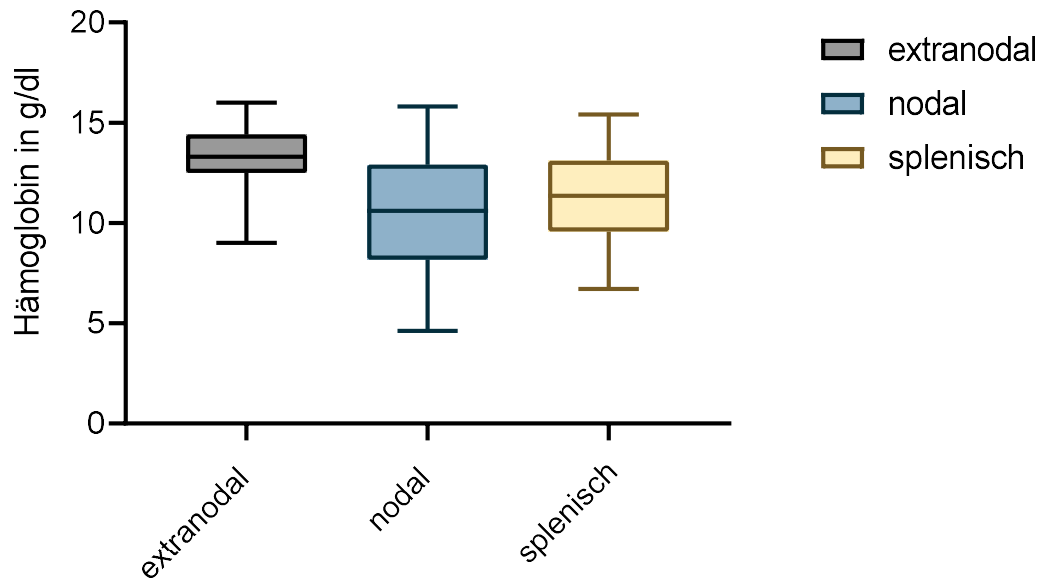


Abbildung 7: Verteilung des Hämoglobingehalts innerhalb der Marginalzonenlymphom-Subtypen

Eine Leukozytose wurde 20-mal (20,41 %) dokumentiert, während 65-mal (66,33 %) die Leukozyten nicht erhöht waren und bei 13 Patienten (13,27 %) konnten keine Werte aus den Akten entnommen werden.

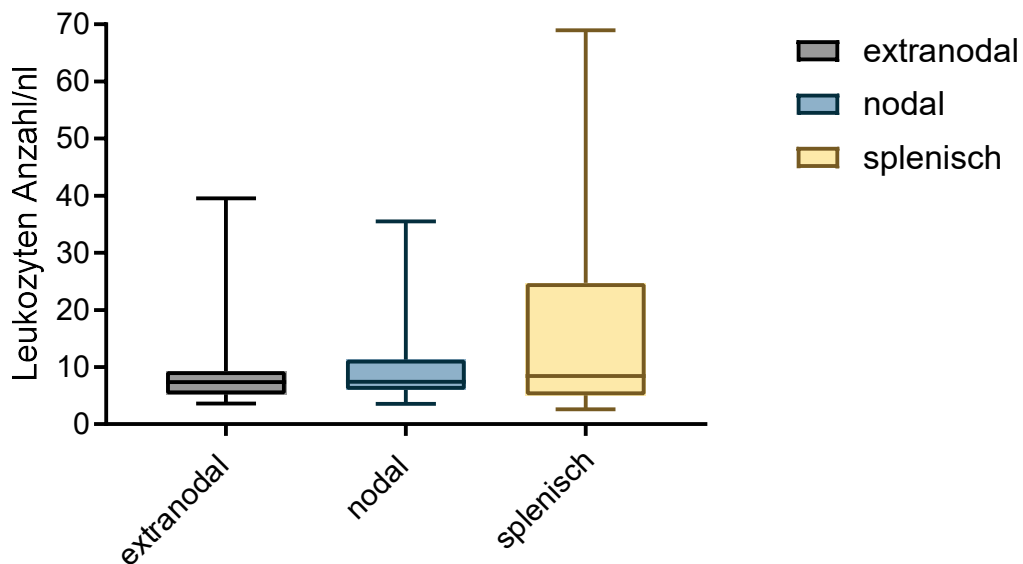


Abbildung 8: Verteilung der Leukozytenzahl

Die Thrombozytenanzahl lag bei 11 Erkrankten (11,22 %) oberhalb, bei 54 (55,10 %) innerhalb und bei 20 Erkrankten (20,41 %) unterhalb der Norm. Bei 13 Patienten

(13,27 %) waren die Thrombozytenzahlen unbekannt.

Eine Lymphozytose bestand bei 6 Patienten (6,12 %), während die Werte bei 25 (25,51 %) erniedrigt und bei 41 Patienten (41,84 %) unauffällig waren.

Die Nierenfunktion wurde anhand des Kreatininwerts beurteilt. Hier lag der Wert bei 66 Erkrankten (67,35 %) im Normbereich und bei 19 (19,39 %) außerhalb der Norm. Die Werte von 13 Patienten (13,27 %) waren in den Akten nicht dokumentiert.

Erhöhte Werte bei der LDH ließen sich bei 34 Patienten (34,69 %) beobachten. Im Normbereich befanden sich die Werte von 47 Patienten (47,96 %) und 17 (17,35 %) Werte waren unbekannt.

Hinsichtlich des β 2-Mikroglobulins überschritten die Werte von 39 Patienten (39,80 %) die Norm, bei 14 (14,29 %) war der Wert unauffällig. Von 45 Erkrankten (45,92 %) wurden keine Parameter erhoben.

Bei 44 Patienten (44,90 %) lag das Albumin im Normbereich, bei 21 (21,43 %) lag es außerhalb der Norm und 32 Werte (32,65 %) waren nicht erhoben.

Alle untersuchten Laborparameter werden in der folgenden Tabelle aufgeführt. Die relativen Häufigkeiten beziehen sich auf die jeweilige Subgruppe.

Tabelle 7: Darstellung klinisch-chemischer Parameter

Parameter	Gesamt		Extranodal		Nodal		Splenisch	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Hämoglobin								
Erhöht								
Normal	71	72,45	48	88,89	12	52,17	11	52,38
Erniedrigt (< 10g/dl)	14	14,29	1	1,85	8	34,78	5	23,81
Unbekannt	13	13,27	5	9,26	3	13,04	5	23,81
Leukozyten								
Erhöht	20	20,41	8	14,81	6	26,09	6	28,57
Normal	65	66,33	41	75,93	14	60,87	10	47,62
Erniedrigt								
Unbekannt	13	13,27	5	9,26	3	13,04	5	23,81
Thrombozyten								
Erhöht	11	11,22	6	11,11	4	17,39	1	4,76
Normal	54	55,10	38	70,37	12	52,17	4	19,05
Erniedrigt	20	20,41	5	9,26	4	17,39	11	52,38
Unbekannt	13	13,27	5	9,26	3	13,04	5	23,81

Parameter	Gesamt		Extranodal		Nodal		Splenisch	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Lymphozyten								
Erhöht	6	6,12	0	0,00	3	13,04	3	14,29
Normal	41	41,84	27	50,00	9	39,13	5	23,81
Erniedrigt	25	25,51	18	33,33	7	30,43	0	0,00
Unbekannt	26	26,53	9	16,67	4	17,39	13	61,90
Kreatinin								
Erhöht	16	16,33	9	16,67	3	13,04	4	19,05
Normal	66	67,35	38	70,37	17	73,91	11	52,38
Erniedrigt	3	3,06	3	5,56	0	0,00	0	0,00
Unbekannt	13	13,27	4	7,41	3	13,04	6	28,57
LDH								
Erhöht	34	34,69	11	20,37	11	47,83	12	57,14
Normal	47	47,96	36	66,67	9	39,13	2	9,52
Erniedrigt								
Unbekannt	17	17,35	7	12,96	3	13,04	7	33,33
β2-Mikroglobulin								
Erhöht								
Normal	38	38,78	14	25,93	15	65,22	9	42,86
Erniedrigt	15	15,31	14	25,93	1	4,35	0	0,00
Unbekannt	45	45,92	26	48,15	7	30,43	12	57,14
Albumin								
Erhöht	1	1,02	0	0,00	0	0,00	1	4,76
Normal	44	44,90	25	46,30	12	52,17	7	33,33
Erniedrigt	21	21,43	11	20,37	7	30,43	3	14,29
Unbekannt	32	32,65	18	33,33	4	17,39	10	47,62

Abkürzungen: n = Anzahl; LDH = Laktatdehydrogenase

Prognosescores

Bezüglich eines niedrigen, intermediären oder hohen Risikos für den Verlauf der Erkrankung wurden die Patienten subgruppenspezifisch risikostratifiziert. Zusammenfassend zeigte sich bei 39 Patienten (39,80 %) ein hohes, bei 26 Patienten (26,53 %) ein intermediäres und bei 15 Patienten (15,31 %) ein niedriges Risiko. Bei 18 Erkrankten (18,37 %) konnte keine Einschätzung durchgeführt werden, weil Daten - wie bspw. Laborwerte - fehlten, die zum Erheben des Scores essenziell sind. Beim EMZL, das mittels MALT-IPI eingeteilt wurde, war 19-mal (35,19 %) ein hoher, 17-mal (31,48 %) ein intermediärer und 11-mal (20,37 %) ein niedriger Score vertreten. Ein

hoher Score beim NMZL lag bei 16 Patienten (69,57 %) vor, während ein Patient (4,35 %) einen intermediären und 3 Patienten (13,04 %) einen niedrigen Score aufwiesen. Beim SMZL wurden 4 Patienten (19,05 %) dem hohen, 8 (38,10 %) dem intermediären und einer (4,76 %) dem niedrigen Score zugeordnet.

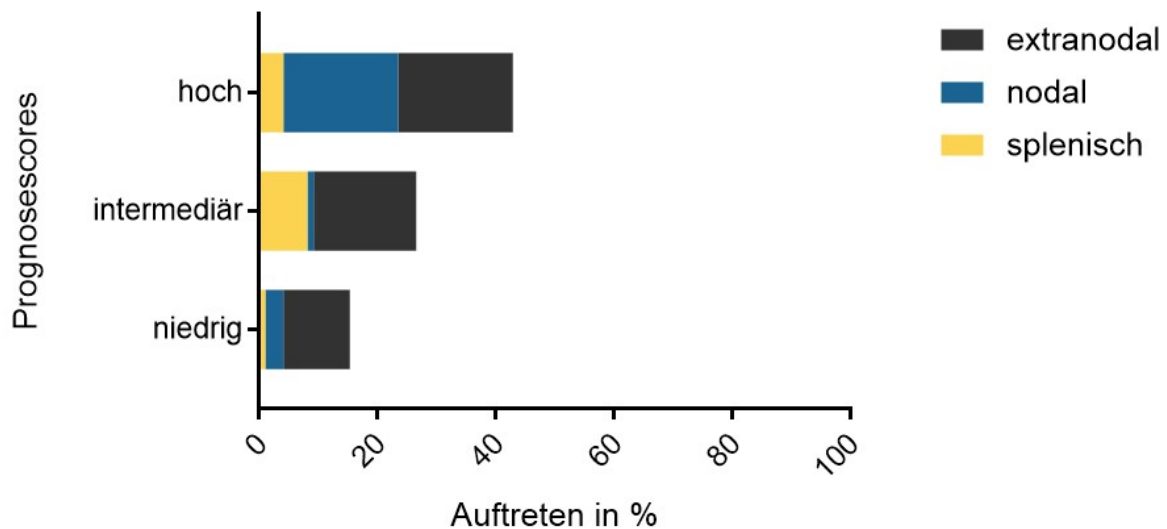


Abbildung 9: Verteilung der Prognosescores

Therapie

Von den insgesamt 17 Patienten (17,35 %), die nach Diagnosestellung keine Therapie erhalten hatten, wurden bei 11 (64,71 %) bis zum Ende der Beobachtungszeit oder dem letzten Kontrolltermin an der Uniklinik Mainz das watch-and-wait Konzept verfolgt. Die mediane Nachbeobachtung der nicht therapierten Patienten betrug 3,07 Jahre. Bei 6 Patienten (35,29 %) wurden aufgrund eines symptomatischen Progresses eine Therapie eingeleitet. So erhielten insgesamt 87 (88,78 %) der 98 Patienten eine Therapie, die im Median 2,94 Jahre nachbeobachtet wurden.

Die am häufigsten verabreichte Erstlinientherapie war die Kombination aus Immun- und Chemotherapie. Beim NMZL erhielten diese Behandlung 19 Patienten (90,48 %) und beim EMZL 23 Patienten (48,94 %). Dabei wurden entweder die Kombinationen aus R-Bendamustin oder Rituximab mit dem CHOP-Schema gewählt. Mit R-Bendamustin wurden 18 der EMZL- (33,33 %) und 12 der NMZL-Patienten (52,17 %) therapiert. Einer R-CHOP-Kombination wurden 4 EMZL- (7,41 %) und 7 NMZL-Patienten (30,43 %) unterzogen.

Eine Monotherapie mit Rituximab wurde bei 9 Patienten (10,34 %) angewendet.

Aufgrund einer Unverträglichkeit gegenüber Rituximab wurde einer der Patienten auf Ofatumomab umgestellt. Eine Obinutuzumab-Monotherapie wurde bei zwei Patienten als primäre Therapie verabreicht.

Eine Eradikationstherapie oder Radiatio kam bis auf eine Ausnahme nur beim EMZL (5-mal Eradikation - 10,64 % bzw. 13-mal Radiatio - 27,66 %) zum Einsatz. Die Splenektomie wurde bei 6 SMZL-Erkrankten (31,58 %) als primäre Therapie durchgeführt.

Im Anschluss einer systemischen Therapie wurde die Milz bei 2 weiteren SMZL-Patienten (10,53 %) chirurgisch entfernt. Einer konsolidierenden Radiatio wurden 5 EMZL-Patienten (10,64 %) und ein NMZL-Patient (4,76 %) unterzogen.

Eine Erhaltungstherapie fand bei insgesamt 9 Patienten (10,34 %) Anwendung, davon 5 EMZL- (10,64 %) und 4 NMZL-Patienten (19,05 %).

Weitere Therapielinien erhielten Patienten aufgrund eines Progresses oder Rezidivs der Erkrankung. Deshalb wurden von den insgesamt 87 therapierten Patienten 31 (31,63 %) einer zweiten, 14 (14,29 %) einer dritten, 7 (7,14%) einer vierten und 4 Patienten (4,08 %) einer fünften Therapie unterzogen.

Fünf Patienten (5,10 %) erhielten während des Beobachtungszeitraums eine autologe Stammzelltransplantation.

Remissionsstatus

Betrachtet man die therapierten Patienten, so zeigte sich bei 29 (33,33 %) eine vollständige Remission und bei 34 (39,08 %) eine partielle. Bei 10 Patienten (11,49 %) sprach die Erstlinientherapie nicht an. Der Remissionsstatus konnte bei 14 Erkrankten (16,09 %) nicht ermittelt werden oder die Patienten waren nicht mehr zu nachfolgenden Untersuchungen in der Uniklinik Mainz erschienen.

Das Ansprechen, bezogen auf die verschiedenen Therapien, wird im Folgenden anhand der häufigsten Anwendungen erläutert. Eine Remission der Erkrankung erreichten beim EMZL 4 von 5 Patienten (80 %) nach Eradikationstherapie, 11 von 13 (84,62 %) nach Radiatio, 15 von 18 (83,33 %) nach R-Bendamustin und 3 von 4 (75 %) nach R-CHOP-Gabe.

Beim NMZL wiesen 9 von 12 der Erkrankten (75 %) nach R-Bendamustin und 7, die mit R-CHOP behandelt wurden, eine partielle oder komplette Remission auf. Innerhalb der Patientengruppe mit SMZL sprachen 6 von 13 der systemisch therapierten

Patienten (46,15 %) und 3 von 6 der Splenektomierten (50 %) auf die Therapie an. Die übrigen Patienten wiesen nach Erstlinientherapie keine Remission auf oder der Remissionsstatus war unbekannt.

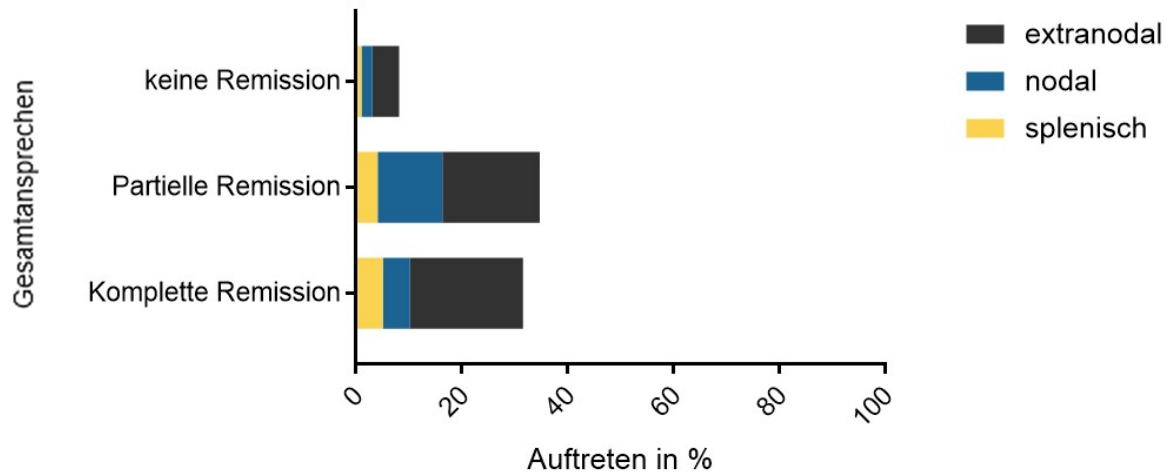


Abbildung 10: Verteilung des Therapieansprechens

3.2 Gesamtüberleben

Gesamtüberleben ab Erstdiagnose

Das relative 5-Jahres-Überleben (5-JÜ) bei Patienten mit der Diagnose MZL lag bei 73,85 % - das relative 10-Jahres Gesamtüberleben bei 61,54 %. Bei einem medianen Beobachtungszeitraum von 3,26 Jahren waren 85,85 % der Patienten am Leben. Der Kaplan-Meier-Schätzer blieb während des Beobachtungszeitraums über 50 %, deshalb war ein medianes Gesamtüberleben nicht bestimmbar. Zwischen dem weiblichen und dem männlichen Geschlecht konnte kein eindeutiger Unterschied festgestellt werden (p-Wert = 0,6342; Log-Rank-Test).

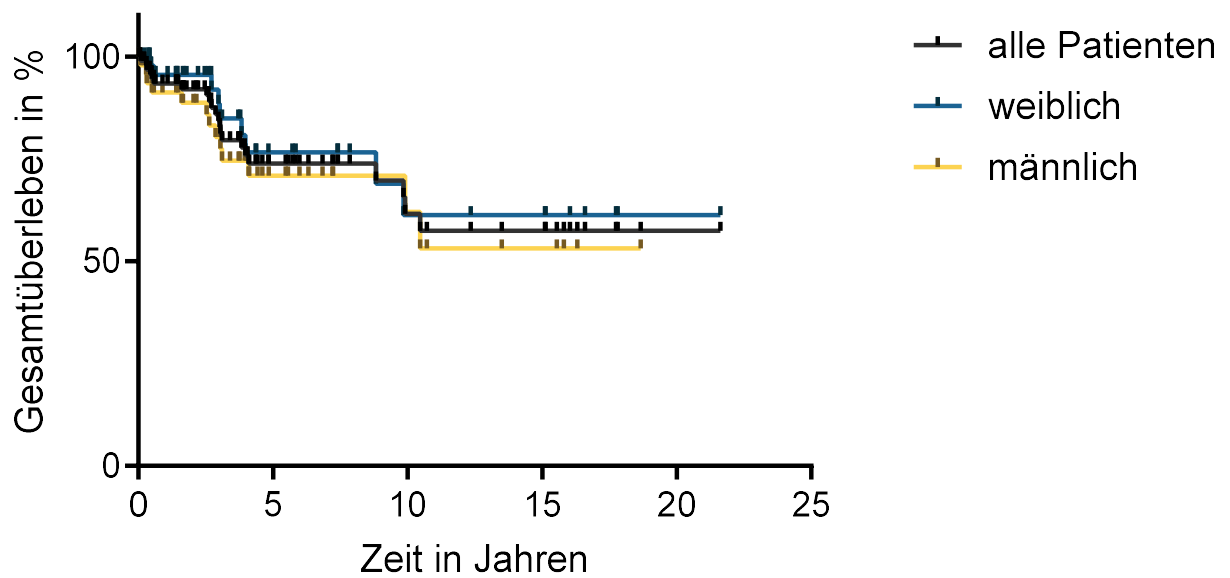


Abbildung 11: Gesamtüberleben ab Erstdiagnose

Gesamtüberleben der histologischen Subklassifikationen

Bezüglich des Gesamtüberlebens der verschiedenen Subtypen waren keine deutlichen Unterschiede zu vermerken. Der Log-Rank-Test ergab beim Vergleich von EMZL- und NMZL-Patienten einen p-Wert von 0,981, bei EMZL- zu SMZL-Patienten einen p-Wert von 0,5250 und bei NMZL- und SMZL-Patienten einen p-Wert von 0,6950. Das 5-JÜ lag bei EMZL-Patienten bei 77,3 %, bei NMZL-Patienten bei 72,22 % und bei Patienten mit SMZL bei 69,64 %. Nach 10 Jahren waren 67,64 % der EMZL-, 72,22 % der NMZL- und 52,23 % der SMZL-Patienten am Leben.

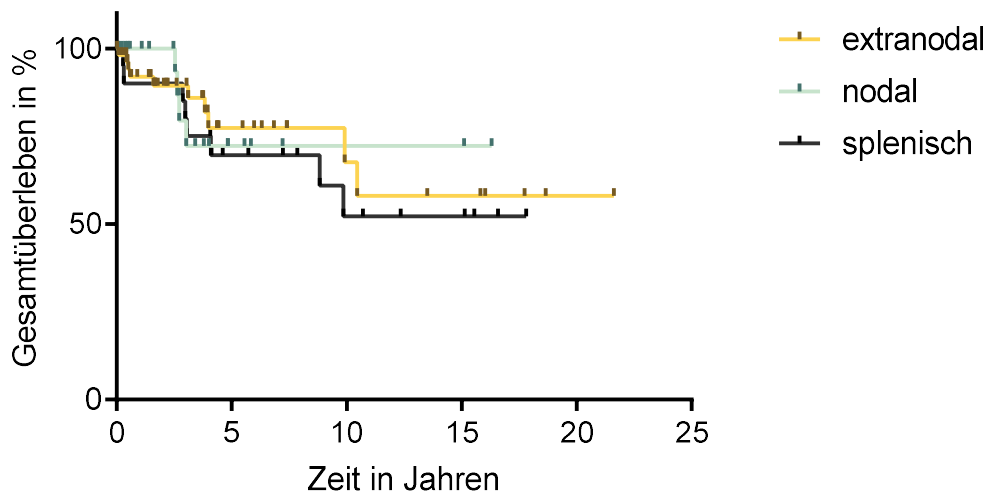


Abbildung 12: Gesamtüberleben nach Subklassifikation

Gesamtüberleben nach Stadium der Erkrankung

Die Analyse des Überlebens von Patienten mit einem EMZL und NMZL hinsichtlich des Stadiums bei Erstdiagnose zeigte im Vergleich von lokaler (I/II) zu systemischer (III/IV) Erkrankung keine signifikanten Unterschiede im Log-Rank-Test (p -Wert = 0,2408). Nach 5 Jahren waren noch 74,87 % der Patienten mit Stadium I/II und 74,99 % mit fortgeschrittenem Stadium am Leben. Während das Überleben im lokalen Stadium nach 10 Jahren unverändert blieb, waren es beim fortgeschrittenen Stadium nur noch 59,99 %. Das mediane Gesamtüberleben bei Stadium III bzw. IV belief sich auf 10,46 Jahre. Bei gleicher Analyse der SMZL-Erkrankten lebten nach 5 Jahren noch 100 % der Patienten mit Stadium I oder II. Allerdings handelte es sich hierbei lediglich um eine Anzahl von 2 Patienten, die in die Auswertung miteingeschlossen wurden. Bei systemischer Erkrankung lag das 5-JÜ bei 66,20 %. Auch hier gab es keine signifikanten Unterschiede im Log-Rank-Test (p -Wert = 0,9217).

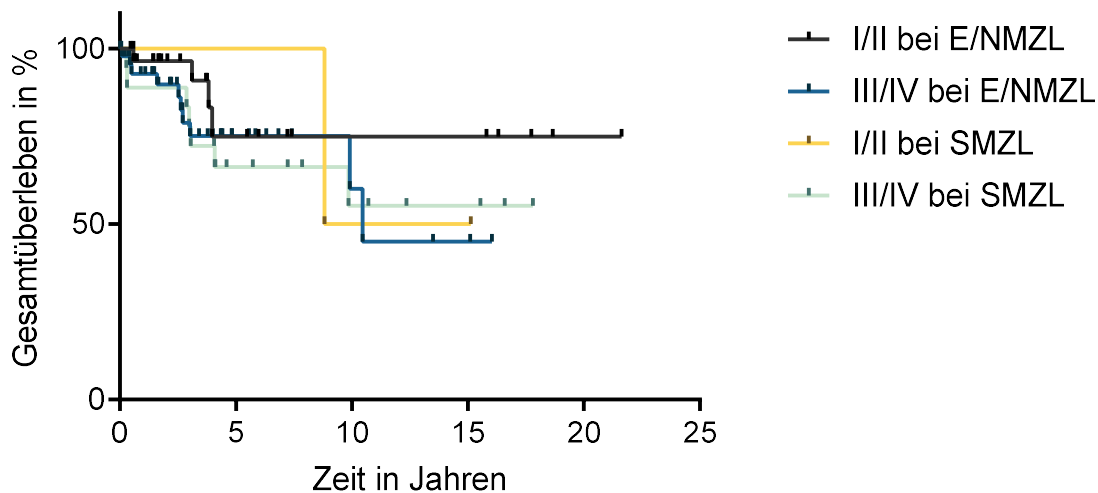


Abbildung 13: Gesamtüberleben nach Lugano-Klassifikation

Abkürzungen: EMZL = Extranodales Marginalzonenlymphom; NMZL = nodales Marginalzonenlymphom; SMZL = splenisches Marginalzonenlymphom

Gesamtüberleben beim Vorliegen weiterer Erkrankungen

Bei der Analyse von Patienten mit bzw. ohne Autoimmunerkrankung gab es keine messbaren Unterschiede im Gesamtüberleben (p-Wert = 0,9590, Log-Rank-Test). Während bei Patienten mit Autoimmunität das mediane Gesamtüberleben bei 10,46 Jahren lag, wurde das mediane Überleben bei den Patienten ohne Autoimmunität nicht erreicht. Die 5-JÜ-Raten beliefen sich bei Patienten mit autoimmunen Vorerkrankungen auf 81,85 % und ohne auf 69,89 %.

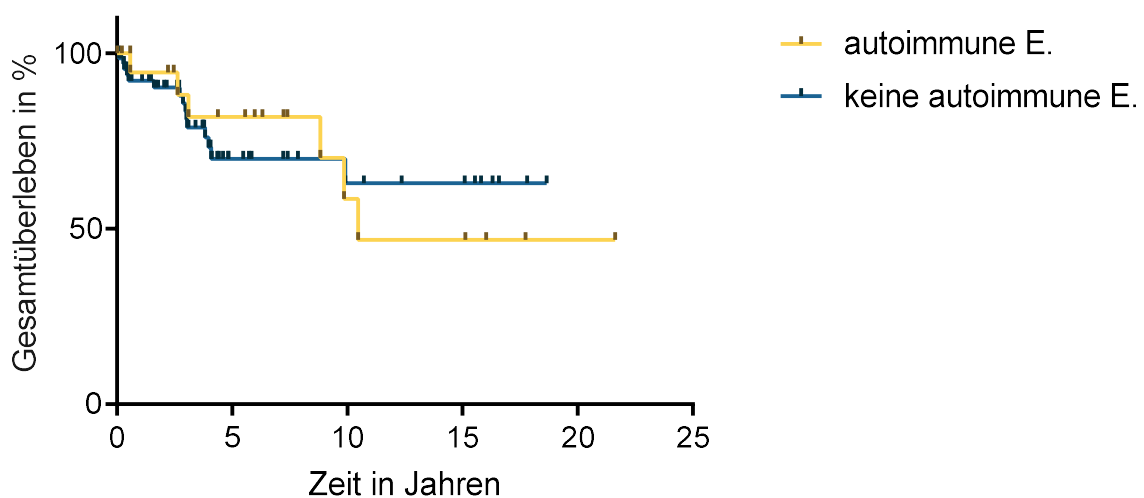


Abbildung 14: Gesamtüberleben nach Autoimmunität

Abkürzungen: E = Erkrankungen

Im Vergleich von Patienten mit und ohne onkologische Vorerkrankung zeigte sich ein deutlicher Unterschied (p -Wert = 0,0159; Log-Rank-Test). Das mediane Gesamtüberleben mit onkologischer Vorerkrankung belief sich auf 2,99 Jahre. Bei Patienten ohne onkologische Vorerkrankung blieb es unbestimmbar. Das 5-JÜ lag bei Patienten mit onkologischer Vorerkrankung bei 42,21 % und ohne bei 79,54 %.

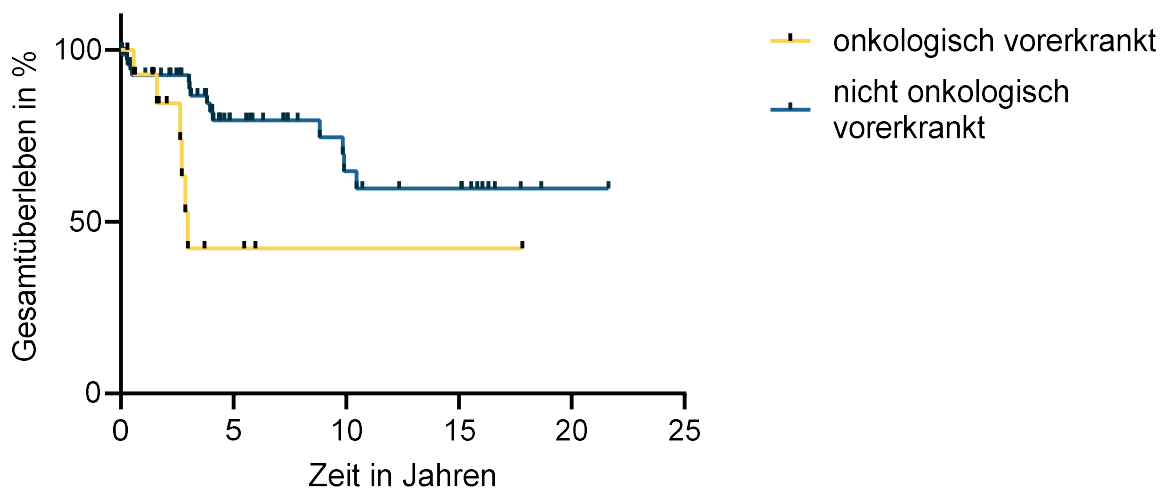


Abbildung 15: Gesamtüberleben nach anderer onkologischer Erkrankung

Gesamtüberleben in Abhängigkeit der verschiedenen prognostischen Indices

Die Überlebenszeitanalyse der EMZL-Kohorte zeigte Tendenzen für ein längeres Überleben von Patienten mit niedrigem Risiko verglichen mit denen mit hohem Risiko für einen ungünstigen Krankheitsverlauf (p -Wert = 0,1249; Log-Rank-Test). Nach 5 Jahren lebten 80 % der Patienten mit niedrigem, 72,92 % mit intermediärem und 75,13 % mit hohem Prognosescore. Ein Vergleich von intermediärem mit hohem Score wies ebenfalls ein tendenziell längeres Überleben (p -Wert = 0,1859) für die intermediäre Gruppe auf. Bei dieser - verglichen mit dem niedrigen Score - waren keine eindeutigen Unterschiede festzustellen (p -Wert = 0,5545).

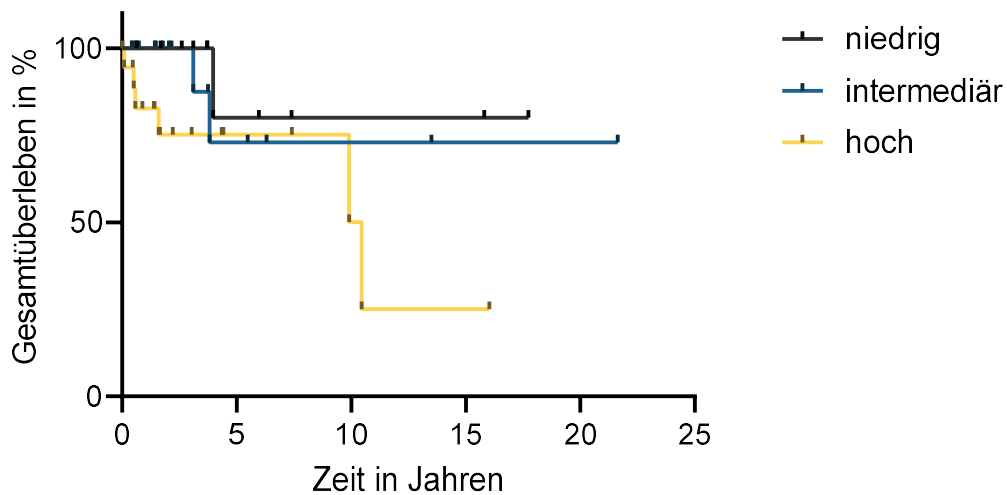


Abbildung 16: Gesamtüberleben der EMZL nach MALT-IPI

In der Einteilung nach dem FLIPI wurden aufgrund der geringen Anzahl die NMZL mit niedrigem ($n = 3$) und intermediärem ($n = 1$) Score zusammengefasst. Diese zeigten in Bezug auf die NMZL mit hohem Score keine klaren Unterschiede ($p = 0,3701$; Log-Rank-Test). Das 5-JÜ belief sich bei niedrigem bzw. intermediärem Score auf 100 % und bei hohem auf 75 %.

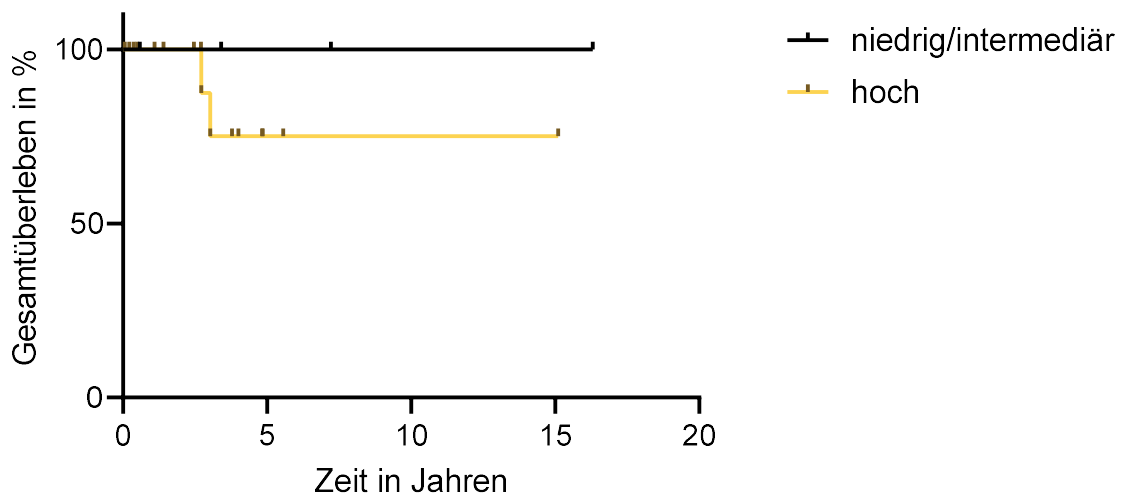


Abbildung 17: Gesamtüberleben der NMZL nach FLIPI

Beim SMZL, welches nach dem Prognosescore der SMZL-Working-Group eingeteilt worden war, wurden ebenfalls wegen geringer Fallzahl ($n = 9$) niedriges und

intermediäres Risiko zusammengefasst. Hierbei zeigte sich im Vergleich zum hohen Risiko keine eindeutige Differenz (p-Wert = 0,5602; Log-Rank-Test). Nach 5 Jahren lebten 88,89 % der Patienten mit niedrigem bzw. intermediärem und 66,67 % mit hohem Risiko.

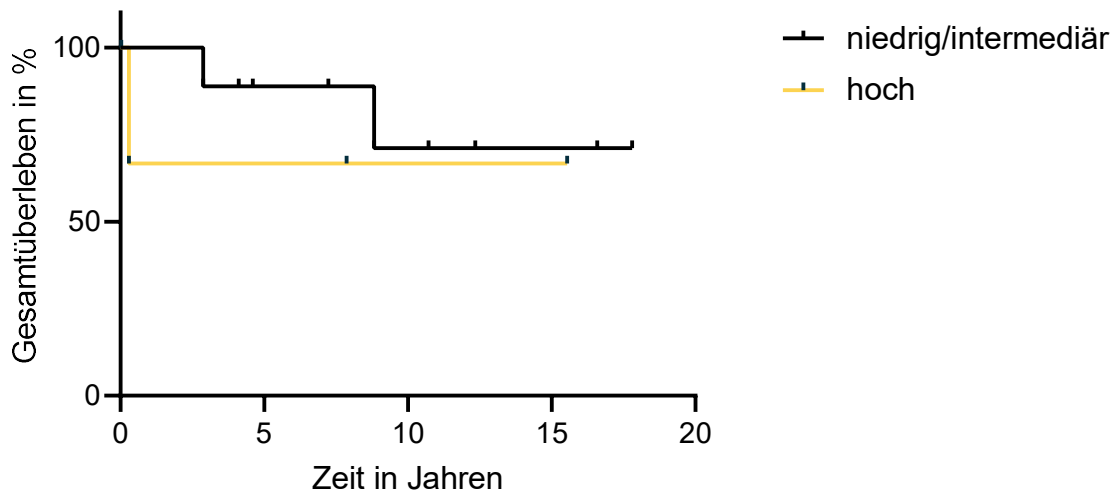


Abbildung 18: Gesamtüberleben der SMZL nach dem Prognoseindex der Splenic Marginal Zone Lymphoma Working Group

Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Klinischer Chemie

Bei der Analyse des Gesamtüberlebens unter Berücksichtigung von Laborparametern zeigte sich, dass eine Leukozytose einen Risikofaktor darstellt. Im Detail ergab sich beim Gruppenvergleich bei SMZL-Patienten ein p-Wert von 0,0478 im Log-Rank-Test. Alle SMZL-Erkrankten ohne Leukozytose überlebten die ersten 5 Jahre. Mit Leukozytose lebten nach 5 Jahren 40 % der Erkrankten. Beim EMZL- und NMZL-Patienten zeigte sich ein p-Wert von 0,8068. Bei der Untersuchung von erniedrigten Thrombozytenzahlen (E/NMZL: p-Wert = 0,1507; SMZL: p-Wert = 0,6417; Log-Rank-Test), Hämoglobin (E/NMZL: p-Wert = 0,7475 bzw. SMZL: p-Wert = 0,7160; Log-Rank-Test), Lymphozyten (E/NMZL: p-Wert = 0,9085; SMZL: p-Wert = 0,7353; Log-Rank-Test) Kreatininwerten (E/NMZL: p-Wert = 0,4659; SMZL: p-Wert = 0,2368; Log-Rank-Test) und Albuminwerten (E/NMZL: p-Wert = 0,1390; SMZL: p-Wert = 0,2116; Log-Rank-Test) waren keine deutlichen Unterschiede in Bezug auf das Gesamtüberleben festzustellen. Bei den EMZL- und NMZL-Patienten waren unter Betrachtung des β 2-Mikroglobulins ebenfalls keine direkten Unterschiede im

Überleben erkennbar (p-Wert = 0,2325; Log-Rank-Test). Da es keine SMZL-Patienten gab, deren β 2-Mikroglobulin-Werte in der Norm lagen, war eine Analyse nicht möglich.

Gesamtüberleben nach Therapie

Die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten, die nie eine Therapie erhalten hatten, im Vergleich zu denen, die einer Therapie unterzogen wurden, unterschied sich nicht (p-Wert = 0,2405; Log-Rank-Test). Das 5-JÜ betrug bei Patienten mit der watch-and-wait Strategie 80 % und 73,42 % bei Patienten, die eine Therapie erhalten hatten.

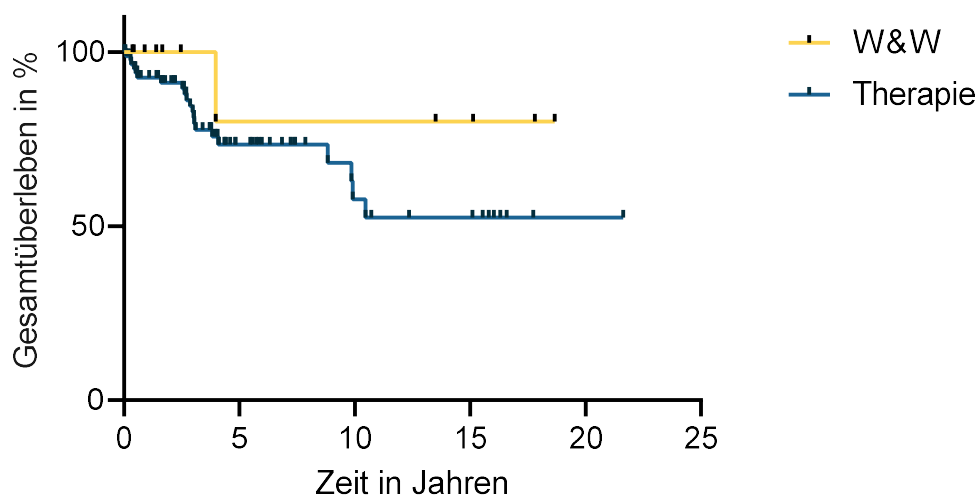


Abbildung 19: Gesamtüberleben im Vergleich watch-and-wait Strategie und Therapie

Beim EMZL zeigten sich im Vergleich der verschiedenen Erstlinientherapien keine eindeutigen Abweichungen im Log-Rank-Test.

Der Vergleich der verschiedenen Therapien miteinander wird in der folgenden Tabelle aufgelistet.

Tabelle 8: Log-Rank-Test bei EMZL-Patienten unter Betrachtung der Erstlinientherapie

Vergleich der Therapien	p-Werte
Immuntherapie und Eradikation	0,3865
Immuntherapie und Radiatio	0,7290
Immuntherapie und Chemoimmuntherapie	0,8868
Immuntherapie und Chemotherapie	0,6171
Eradikation und Radiatio	0,4804
Eradikation und Chemoimmuntherapie	0,2383
Eradikation und Chemotherapie	>0,9999
Radiatio und Chemoimmuntherapie	0,5426
Radiatio und Chemotherapie	0,7290
Chemoimmuntherapie und Chemotherapie	0,6267

Das mediane Gesamtüberleben lag bei Patienten, die eine Chemoimmuntherapie erhalten hatten, bei 10,46 Jahren. Das mediane Überleben für die anderen analysierten Therapien lag bei 50 %. Nach 5 Jahren lebten bei Eradikation 100 %, bei Chemoimmuntherapie 78,3 %, bei Radiation 76,39 % und bei Immuntherapie 75 % der Patienten.

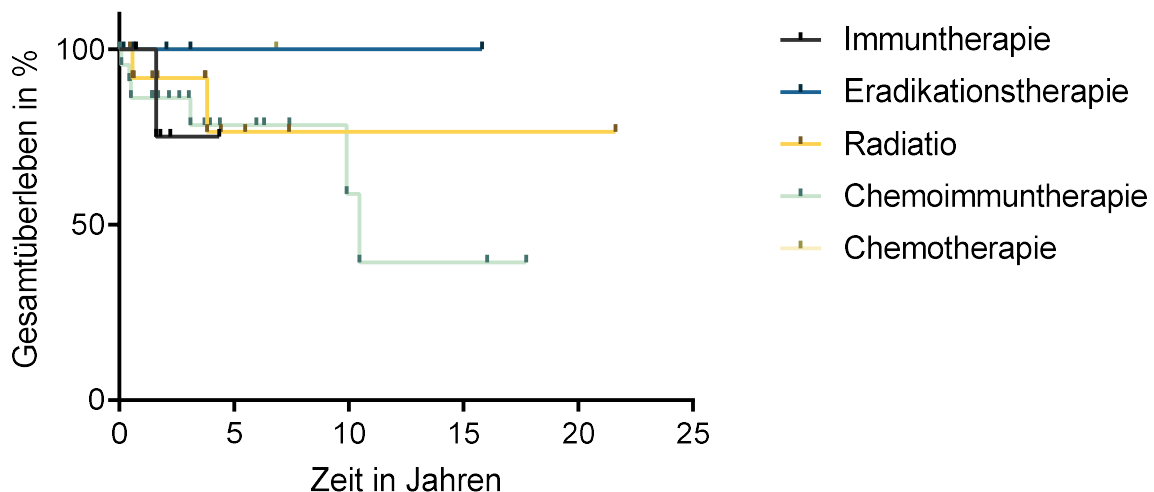


Abbildung 20: Gesamtüberleben der EMZL nach Erstlinientherapie

Innerhalb der Chemoimmuntherapie bei Patienten mit NMZL waren in unserem Kollektiv die eingesetzten Therapien gleichwertig. Unter den Patienten, die R-CHOP

erhielten, überlebten 62,5 % die ersten 5 Jahre nach Erstdiagnose, bei jenen, die mit R-Bendamustin therapiert wurden, 75 %.

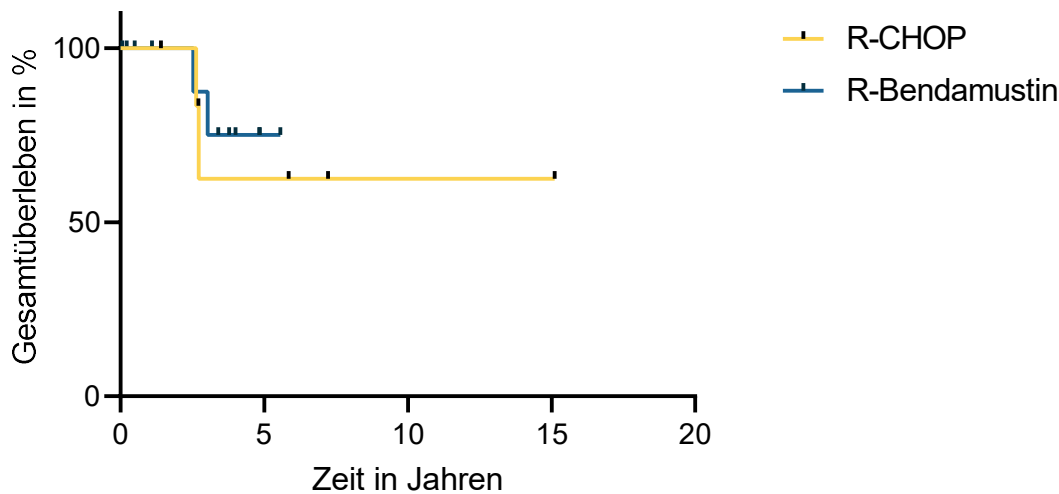


Abbildung 21: Gesamtüberleben der NMZL im Vergleich R-CHOP zu R-Bendamustin

Abkürzungen: R-Bendamustin = Rituximab mit Bendamustin; R-CHOP = Rituximab mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison

Ein konkreter Unterschied auf das Gesamtüberleben der SMZL-Erkrankten ließ sich unter Berücksichtigung der verschiedenen Therapien bis auf eine Ausnahme nicht beobachten. Beim Vergleich von Splenektomie und Radiatio war ein Unterschied bei kleiner Fallzahl ($n = 6$ bzw. $n = 1$) festzustellen. Der Vergleich der verschiedenen Therapien miteinander wird in der folgenden Tabelle aufgelistet.

Tabelle 9: Log-Rank-Test bei SMZL-Patienten unter Betrachtung der Erstlinientherapie

Vergleich der Therapien	p-Werte
Chemoimmuntherapie und Chemotherapie	0,2755
Chemoimmuntherapie und Immuntherapie	0,2448
Chemoimmuntherapie und Splenektomie	0,5724
Chemoimmuntherapie und Radiatio	0,1768
Chemotherapie und Immuntherapie	0,9835
Chemotherapie und Splenektomie	0,9776
Chemotherapie und Radiatio	0,8084
Immuntherapie und Splenektomie	0,5883
Immuntherapie und Radiatio	0,5151
Splenektomie und Radiatio	0,0143

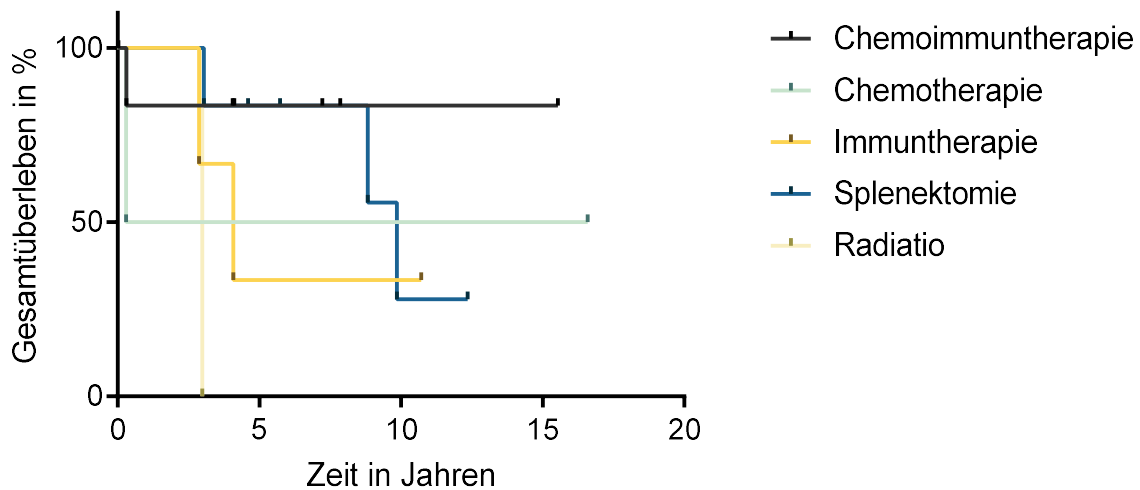


Abbildung 22: Gesamtüberleben der SMZL nach Erstlinientherapie

Gesamtüberleben nach Remissionsstatus

Einen deutlichen Überlebensvorteil bei EMZL- bzw. NMZL-Patienten stellte das Erreichen einer Remission im Vergleich zu einer fehlenden Remission dar (p -Wert = 0,0011; Log-Rank-Test). Während bei vollständigem und partiellem Ansprechen nach 5 Jahren 81,53 % der Patienten am Leben waren, überlebten bei Therapieversagen nur 35,71 %. Das mediane Überleben lag ohne Therapieansprechen bei 2,53 Jahren, bei Remission blieb es unerreicht.

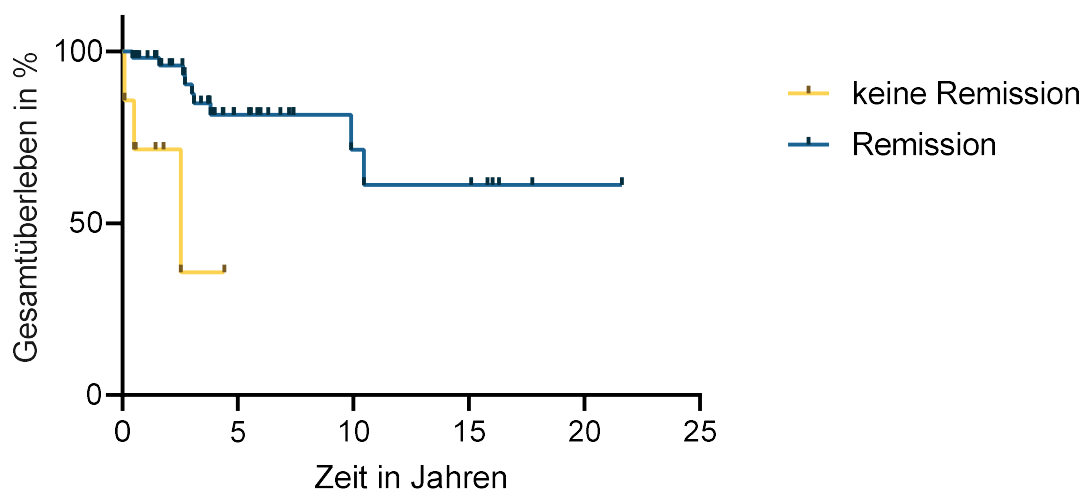


Abbildung 23: Gesamtüberleben der EMZL und NMZL nach Remissionsstatus

Bei der Überlebenszeitanalyse der SMZL-Patienten wurde wegen der niedrigen Fallzahlen die Komplett- und Teilremissionen zusammengefasst und zeigte im Vergleich zu Patienten, bei denen ein Therapieansprechen ausblieb (n = 2), einen eindeutigen Unterschied (p-Wert = 0,0182; Log-Rank-Test). Bei Patienten, die eine Remission nach Therapie aufwiesen, lag ein medianes Überleben von 9,86 Jahren (5-JÜ: 88,89 %) vor. Bei Patienten ohne Therapieansprechen zeigte sich ein medianes Überleben von 3,01 Jahren (5-JÜ: 0 %).

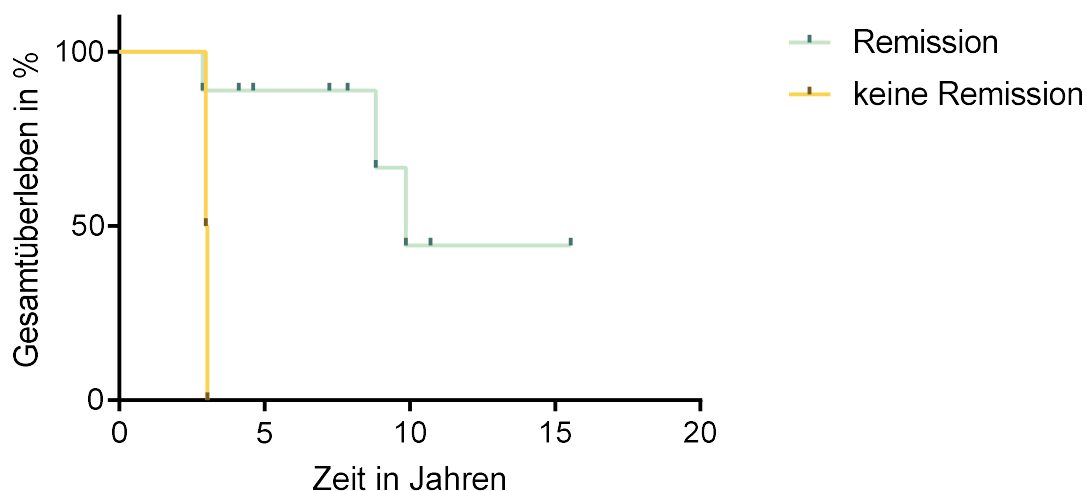


Abbildung 24: Gesamtüberleben der SMZL nach Remissionsstatus

Gesamtüberleben mit Rezidiv oder Progress

Im Hinblick auf die Überlebenswahrscheinlichkeiten von Patienten, die nach Erstlinientherapie einen Progress oder ein Rezidiv entwickelt hatten, zeigten sich folgende statistische Differenzen: Patienten, die keinen Progress oder Rezidiv im Beobachtungszeitraum aufwiesen, verglichen mit denjenigen Patienten die POD 24 aufwiesen, lag ein deutlicher Unterschied vor (p-Wert = 0,0397; Log-Rank-Test). Auch der Vergleich der Kohorten, die innerhalb bzw. nach 2 Jahren ein Rezidiv bzw. Progress entwickelten, zeigte einen Trend hinsichtlich eines längeren Überlebens (p-Wert = 0,0617; Log-Rank-Test). Rezidiv- bzw. progressionsfreie Patienten, verglichen mit jenen, die eines dieser Ereignisse nach 2 Jahren entwickelt hatten, zeigten keine eindeutigen Differenzen im Überleben (p-Wert = 0,2346; Log-Rank-Test). Das 5-JÜ lag bei Patienten ohne eines der beiden Ereignisse bei 80,67 %. Patienten, die nach

den ersten 24 Monate eine Verschlechterung aufwiesen, zeigten ein 5-JÜ von 90 % und die mit POD 24 eines von 50 %.

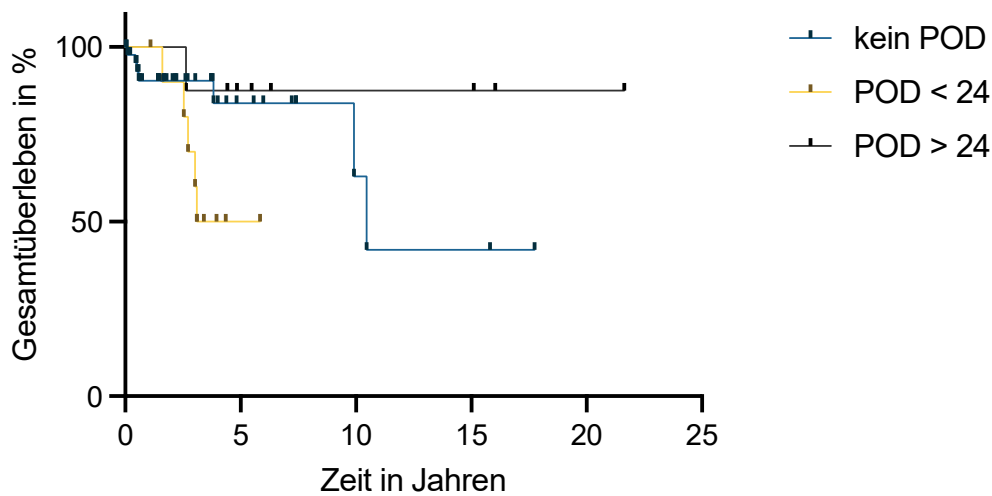


Abbildung 25: Gesamtüberleben nach einem Progress oder Rezidiv von E/NMZL

Abkürzungen: POD = Progression of Disease

3.3 Ereignisfreies Überleben

Ereignisfreies Überleben nach histologischer Subklassifikation

Das gesamte Patientenkollektiv, welches nach Erstlinientherapie ein Ereignis aufwies, zeigte ein medianes EFÜ von 4,44 Jahren und ein 5-EFÜ von 45,38 %. Nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 1,97 Jahren bei therapierten EMZL-Patienten waren 76,79 % ereignisfrei. Bei Patienten mit NMZL lag der mediane Beobachtungszeitraum bei 2,68 Jahren. Hier waren 57,96 % Patienten ohne Ereignis. 41,98 % der SMZL-Patienten waren nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 4,31 Jahren ereignisfrei.

Signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen histologischen Subgruppen lagen nicht vor. Bei Patienten mit EMZL verglichen zu NMZL-Patienten zeigte sich ein p-Wert im Log-Rank-Test von 0,5812. Bei gleicher Untersuchung von EMZL- und SMZL-Patienten lag der p-Wert bei 0,3426 und bei NMZL-Patienten verglichen mit SMZL-Patienten bei 0,8349.

Das mediane EFÜ lag beim EMZL- bei 7,91 Jahren, beim NMZL- bei 4,02 Jahren und beim SMZL-Kollektiv bei 3,04 Jahren. Die ersten 5 Jahre überlebten 56,92 % der Patienten mit EMZL, 28,98 % der NMZL- und 41,98 % der SMZL-Patienten.

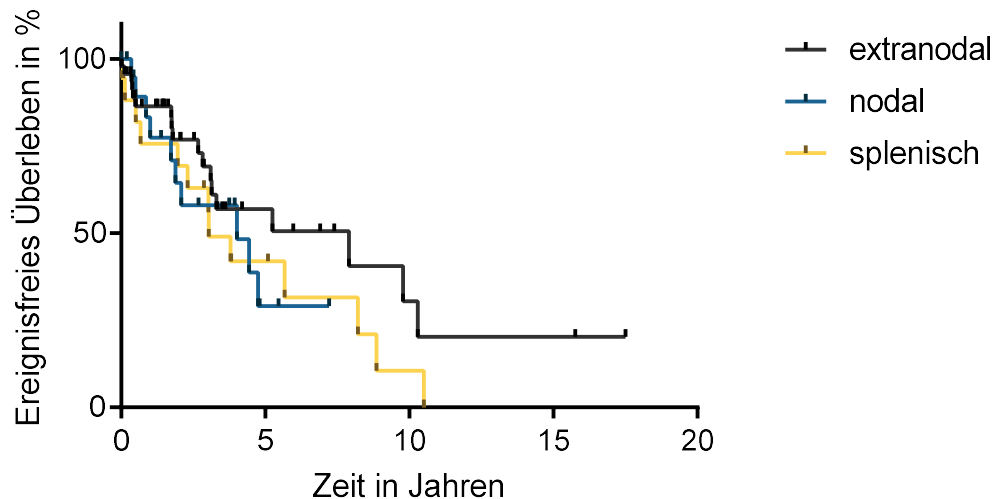


Abbildung 26: EFÜ der unterschiedlichen histologischen Subklassifikationen

Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium

Bei der Analyse des EFÜ der EMZL- und NMZL-Patienten hinsichtlich der Lugano-Klassifikation zeigte der Vergleich von lokaler (I/II) zu systemischer (III/IV) Erkrankung eine deutliche Abweichung im Log-Rank-Test (p -Wert = 0,0246). Das mediane EFÜ betrug 7,91 Jahre beim Stadium I/II (5-EFÜ: 62,5 %) und 3,31 Jahre beim fortgeschrittenen Stadium (5-EFÜ: 36,83 %).

Beim SMZL ließ sich kein eindeutiger Vorteil beim EFÜ feststellen (p -Wert = 0,7044; Log-Rank-Test). Das mediane EFÜ belief sich bei den beiden niedrigeren Stadien auf 8,22 Jahre und 100 % der Patienten überlebten die ersten 5 Jahre; allerdings war es hier nur ein Patient, der in die Auswertung miteingeschlossen wurde. Bei systemischer Erkrankung lag das 5-EFÜ bei 37,82 % und das mediane EFÜ bei 3,04 Jahren.

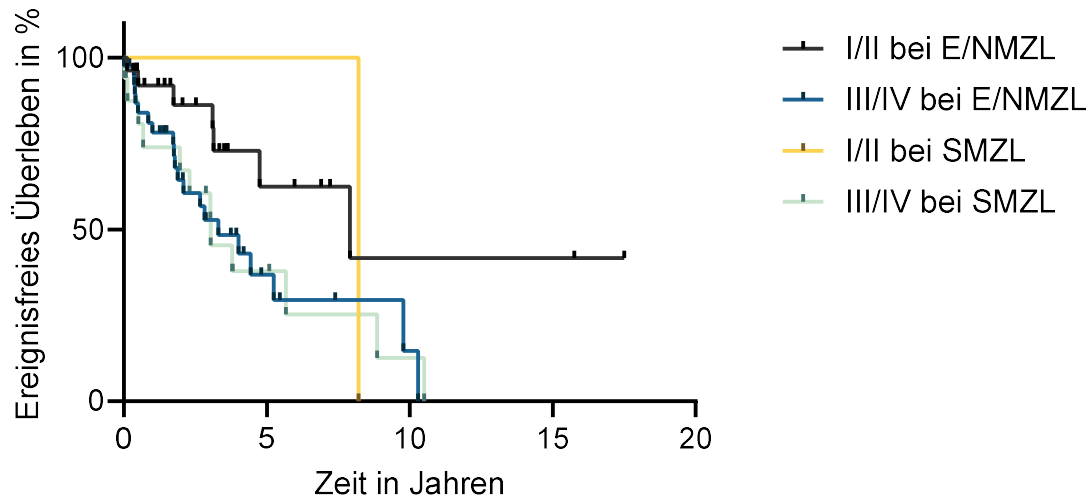


Abbildung 27: EFÜ unter der Berücksichtigung der Lugano-Klassifikation

Abkürzungen: EMZL = extranodales Marginalzonenlymphom; NMZL = nodales Marginalzonenlymphom; SMZL = splenisches Marginalzonenlymphom

Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit der verschiedenen prognostischen Indices

Die Wertigkeit der prognostischen Indices konnte in unserem Kollektiv bestätigt werden. Einen deutlichen Unterschied beim EFÜ war bei der EMZL-Entität beim Vergleich von Niedrig- zu Hochrisikopatienten zu beobachten (p -Wert = 0,0181; Log-Rank-Test). Zwischen niedrigem und intermediärem Score waren Tendenzen im EFÜ auszumachen (p -Wert = 0,0662; Log-Rank-Test). Nach 5 Jahren waren bei den Patienten mit EMZL mit einem niedrigen Score 87,5 %, bei denen mit intermediärem Score 46,67 % und bei denen mit hohem Score 56,34 % ereignisfrei.

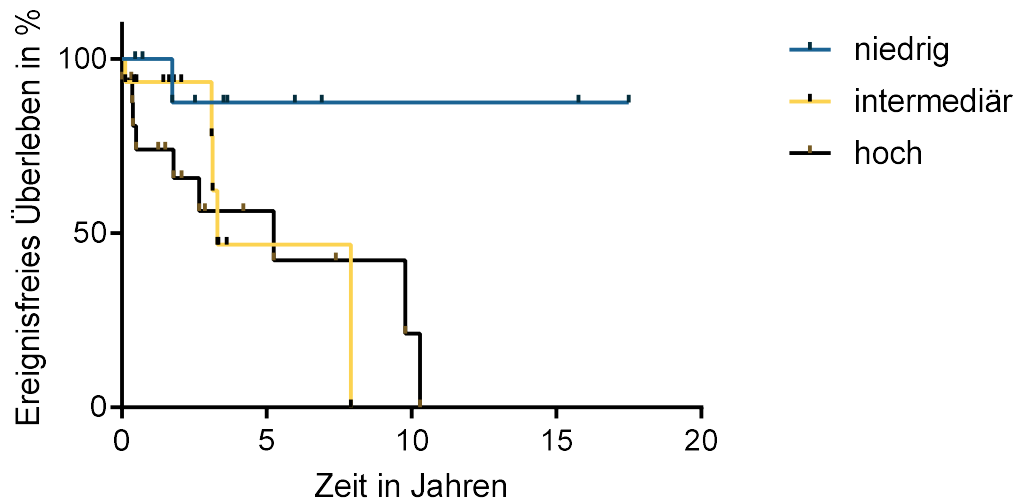


Abbildung 28: EFÜ der EMZL nach MALT-IPI

Auch beim EFÜ nach dem FLIPI wurden aufgrund der geringen Anzahl die NMZL mit niedrigem ($n = 3$) und intermediärem ($n = 1$) Risiko zusammengefasst. Diese zeigten in Bezug auf die Hochrisikopatienten kein längeres Überleben. Das mediane EFÜ belief sich bei dem niedrigen bzw. intermediären Score auf 4,75 und beim hohen auf 4,44 Jahre.

Beim SMZL wurden ebenfalls wegen geringer Fallzahl ($n = 8$) niedriges und intermediäres Risiko zusammengefasst. Hierbei zeigte sich im Vergleich zum hohen Risiko kein klarer Unterschied (p -Wert = 0,3318; Log-Rank-Test). Nach 5 Jahren lebten 58,33 % der Patienten mit niedrigem bzw. intermediärem Risiko und 37,5 % mit hohem Risiko ereignisfrei.

Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit klinisch-chemischer Parameter

Bei der Analyse des EFÜ gab es vor allem bei der LDH-Konzentration einen Trend zum längeren Überleben. So wirkte sich auf dieses eine erhöhte LDH-Konzentration ungünstig aus (EMZL/NMZL: p -Wert = 0,1091; Log-Rank-Test). Patienten mit normalem LDH-Wert wiesen ein medianes EFÜ von 9,78 Jahren (5-EFÜ: 66,16 %) auf, Erkrankte mit erhöhter LDH-Konzentration eines von 4,75 Jahren (5-EFÜ: 42,83 %). Diese Analyse erwies sich aufgrund der geringen Fallzahl von normalem LDH-Wert ($n = 2$) bei der SMZL-Kohorte nur eingeschränkt aussagekräftig (p -Wert = 0,8800; Log-Rank-Test).

Es waren weder bei den Leukozyten-, Lymphozyten- oder Thrombozytenzahlen, noch bei den Hämoglobin-, Albumin, Kreatinin- oder β 2-Mikroglobulinwerten Unterschiede festzustellen.

Ereignisfreies Überleben nach BMI

Das EFÜ unter Berücksichtigung des BMI erreichte das Signifikanzniveau nicht, trotzdem zeigten sich Tendenzen im Hinblick auf das EFÜ bei EMZL und NMZL (p-Wert = 0,0718; Log-Rank-Test). Nach 5 Jahren blieben die EMZL- und NMZL-Patienten mit Normalgewicht in 67,04 % der Fälle und die mit Übergewicht zu 43,59 % ereignisfrei. Das mediane EFÜ belief sich auf 10,29 Jahre bzw. 4,02 Jahre.

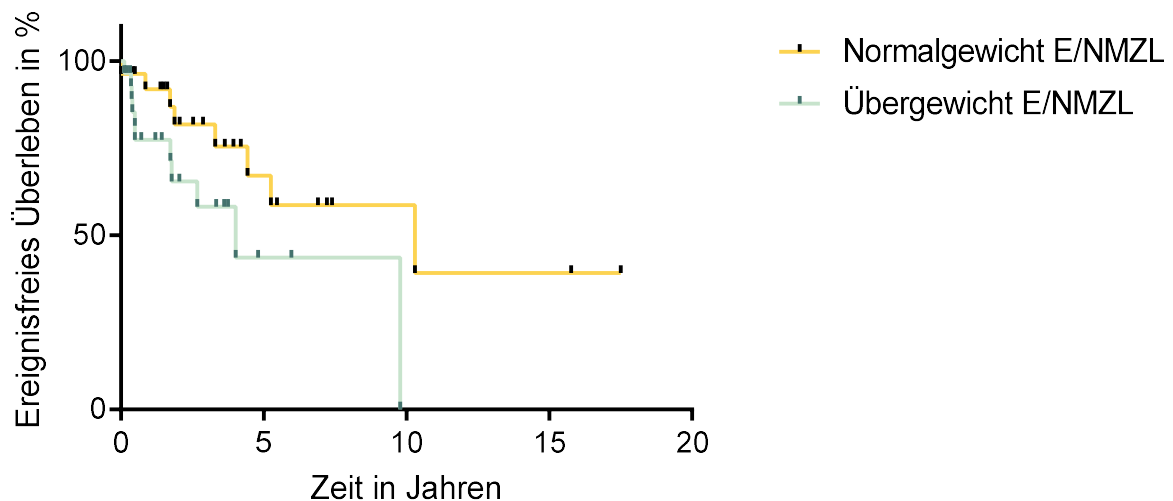


Abbildung 29: EFÜ unter Betrachtung des BMI von E- bzw. NMZL-Patienten

Abkürzungen: EMZL = extranodales Marginalzonenlymphom; NMZL = nodales Marginalzonenlymphom

Ereignisfreies Überleben nach Therapie

Der Vergleich der verschiedenen Therapielinien zeigte keine eindeutigen Abweichungen. In der folgenden Tabelle sind die p-Werte für die einzelnen Vergleiche der Therapien aufgelistet.

Tabelle 10: Log-Rank-Test bei EFÜ der EMZL-Patienten unter Betrachtung der Erstlinientherapie

Vergleich der Therapien	p-Werte
Eradikation und Radiatio	0,7069
Eradikation und Chemoimmuntherapie	0,4796
Eradikation und Immuntherapie	0,5259
Eradikation und Chemotherapie	0,7055
Radiatio und Chemoimmuntherapie	0,7258
Radiatio und Immuntherapie	0,0987
Radiatio und Chemotherapie	0,2020
Chemoimmuntherapie und Immuntherapie	0,4125
Chemoimmuntherapie und Chemotherapie	0,2522
Immuntherapie und Chemotherapie	0,4054

Das mediane EFÜ verlängerte sich bei Patienten, die eine Immuntherapie erhielten, von 1,78 Jahre auf 2,83 Jahre bei Chemotherapie, auf 7,91 Jahre bei Radiatio und auf 9,78 Jahre bei Chemoimmuntherapie. Das mediane EFÜ bei Patienten mit Eradikationstherapie blieb unerreicht. Nach 5 Jahren waren ereignisfrei 66,67 % der Patienten, die eine Eradikationstherapie, 56,81 %, die eine Radiatio und 67,27 %, die eine Chemoimmuntherapie erhalten hatte.

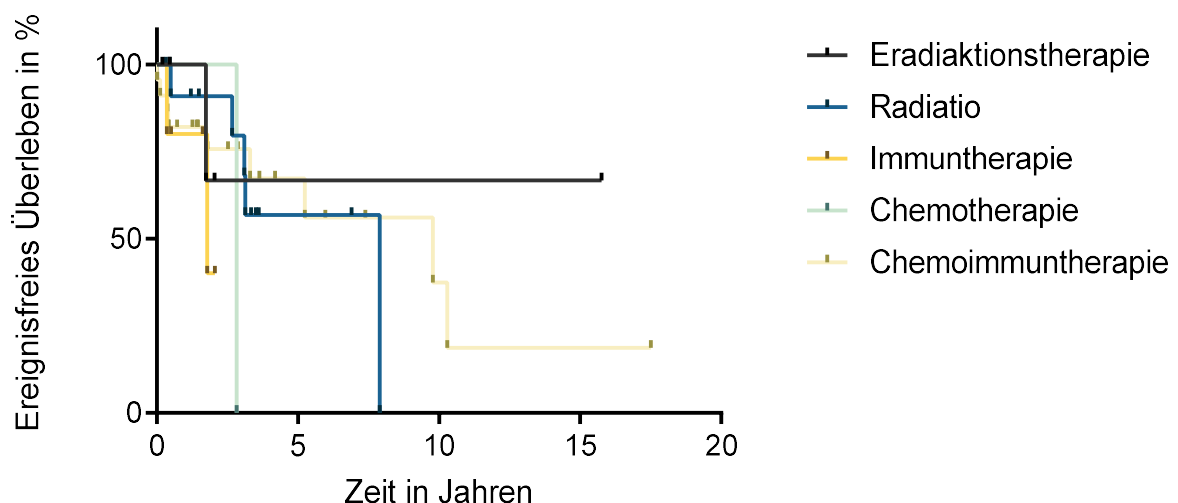


Abbildung 30: EFÜ der EMZL nach Erstlinientherapie

Keine Unterschiede im EFÜ waren bei Gegenüberstellung der beiden Therapiekonzepte R-Bendamustin und R-CHOP beim NMZL zu beobachten (p-

Wert = 0,9003; Log-Rank-Test). Das mediane EFÜ belief sich bei den Erkrankten, die R-CHOP erhalten hatten, auf 3,36 Jahre und das 5-EFÜ auf 25 %. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei Patienten, die mit R-Bendamustin therapiert wurden. Hier lag ein medianes EFÜ von 4,03 Jahren und ein 5-EFÜ von 37,04 % vor.

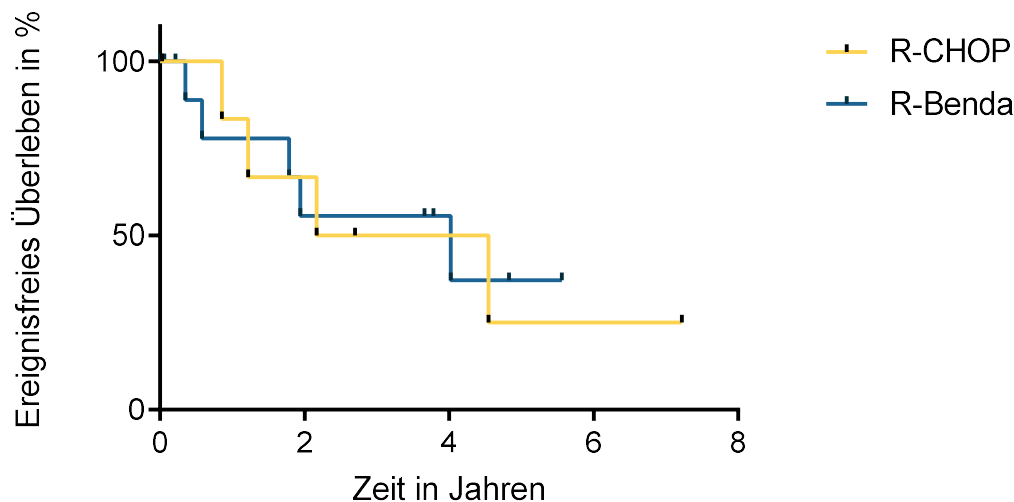


Abbildung 31: EFÜ der NMZL nach Erstlinientherapie

Abkürzungen: R-Bendamustin = Rituximab mit Bendamustin; R-CHOP = Rituximab mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison

Entscheidend für das EFÜ der Kohorte mit der Diagnose eines SMZL war die Wahl der Erstlinientherapie. Ein signifikant längeres EFÜ ergab sich im Vergleich von splenektomierten Patienten zu jenen, die eine Chemoimmuntherapie erhalten hatten (p -Wert = 0,0357; Log-Rank-Test). Nach 5 Jahren waren bei Erstgenannten 33,33 % der Patienten ereignisfrei (medianes EFÜ: 3,04 Jahre) gegenüber 80 % der Patienten (medianes EFÜ: 8,86 Jahre) mit Chemoimmuntherapie. Bei dieser Analyse waren die Fallzahlen mit jeweils 6 Patienten gering. Ebenfalls gering war die Anzahl der Patienten, die eine R-Monotherapie erhalten hatten ($n = 3$). Bei jenen betrug das 5-EFÜ 0 % (medianes EFÜ: 3,80 Jahre). Tendenzen für ein längeres EFÜ zeigte der Vergleich der Immuntherapie zu der Chemoimmuntherapie (p -Wert = 0,1090; Log-Rank-Test). Die Immuntherapie verglichen mit der Splenektomie wies keine eindeutigen Unterschiede auf (p -Wert = 0,7493; Log-Rank-Test).

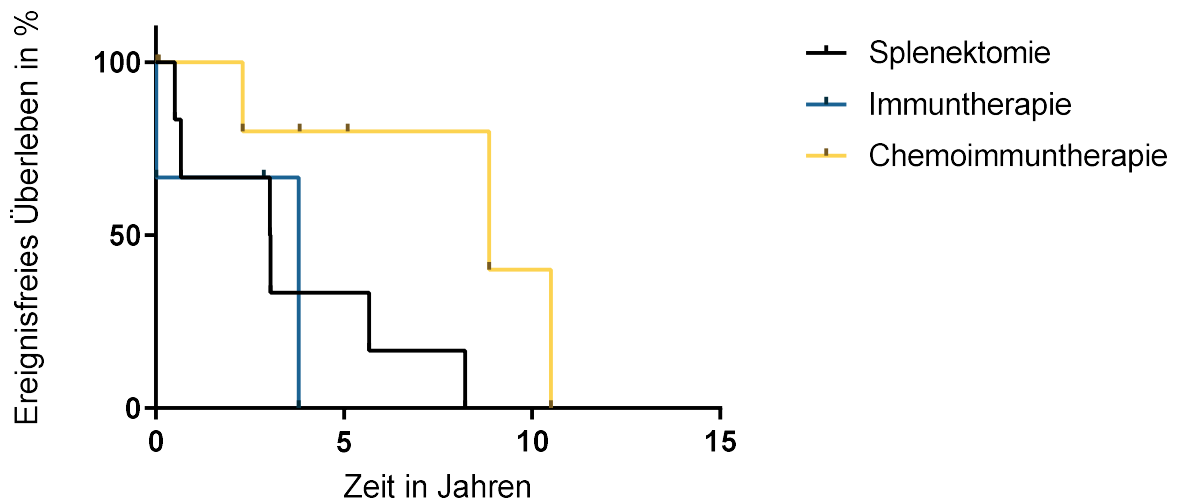


Abbildung 32: EFÜ der SMZL nach Erstlinientherapie

Ereignisfreies Überleben nach Remissionsstatus

Ein Therapieansprechen nach der ersten Behandlung war mit einem signifikant längeren EFÜ assoziiert (EMZL und NMZL: p-Wert = 0,0014; SMZL: p-Wert = 0,0345; Log-Rank-Test). Patienten mit Remission zeigten sowohl bei EMZL und NMZL als auch bei SMZL ein längeres medianes EFÜ und höhere 5-Jahres-EFÜ-Raten im Vergleich zu Patienten ohne Remission. Während Patienten ohne Therapieansprechen meist bereits innerhalb weniger Jahre ein Ereignis erlitten, erreichten Patienten mit (Teil- oder Voll-)Remission deutlich bessere Überlebenszeiten. Trotz geringer Fallzahlen bei SMZL bestätigte sich auch hier dieser Trend.

Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit zur Anzahl der Therapielinien

Das Ansprechen auf eine Zweitlinientherapie war im Vergleich zu den Ergebnissen der Erstlinientherapie nicht eindeutig verkürzt (p-Wert = 0,5878; Log-Rank-Test). Das 5-EFÜ und das mediane EFÜ beliefen sich bei den Patienten, die nur eine Therapie erhalten hatten auf 43,65 % und 4,02 Jahre und bei Patienten mit zwei Therapielinien auf 38,79 % und 2,23 Jahre. Im Hinblick auf eine Drittlinentherapie zeigte sich ein eindeutiger Unterschied im Überleben mit einem 5-EFÜ von 8,39 % und einem medianen EFÜ von 0,6 Jahren (p-Wert = 0,0037 bzw. p-Wert = 0,0254; Log-Rank-Test). Auch subtypenspezifisch ergaben sich Unterschiede im Überleben v.a. beim

NMZL und SMZL im Vergleich von Erst- zu Drittlinientherapie (p-Wert = 0,0066 bzw. p-Wert = 0,0285; Log-Rank-Test).

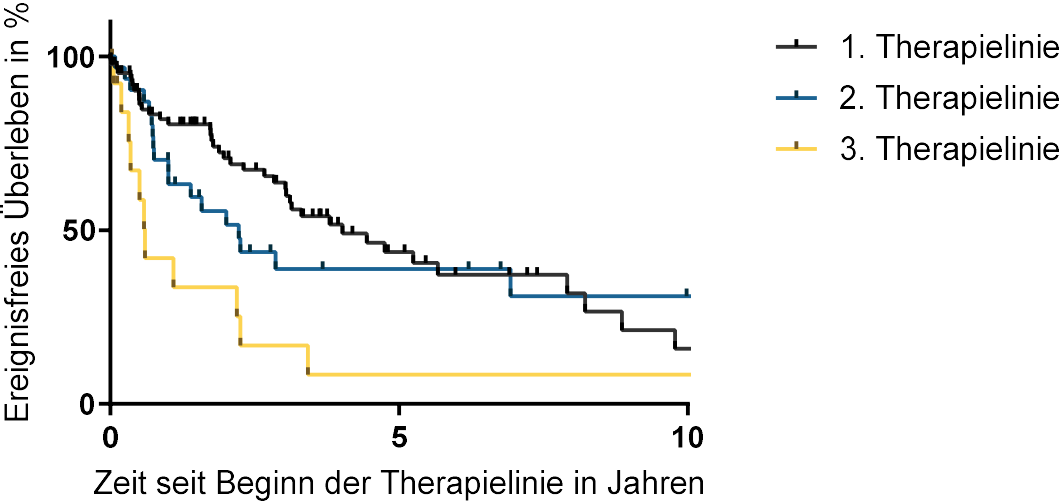


Abbildung 33: EFÜ nach Anzahl der Therapielinien

4 Diskussion

4.1 Ergebnisdiskussion

Im Rahmen dieser Arbeit wurde der Krankheitsverlauf von Patienten mit einem MZL, die an der UM Mainz zwischen 2003 und 2019 behandelt wurden, betrachtet. Insgesamt wurden 98 Patienten eingeschlossen. Analog zu anderen Studien war dabei das EMZL, gefolgt von NMZL und SMZL, die häufigste Subgruppe (2, 19). Im Hinblick auf das Gesamtüberleben der einzelnen Subgruppen zeigten sich keine deutlichen Unterschiede. Das beste Gesamtüberleben wies die Kohorte mit der Diagnose EMZL auf. Von dieser lebten nach 5 Jahren noch 77,30 %, beim NMZL 72,22 % und beim SMZL noch 69,64 %. Das 5-EFÜ belief sich bei den EMZL-Patienten auf 56,92 %, bei den NMZL-Patienten auf 28,98 % und bei den SMZL-Patienten auf 41,98 %. Die entsprechenden medianen ereignisfreien Überlebenszeiten betragen 7,91 Jahre, 4,02 Jahre und 3,04 Jahre. Im Vergleich zu der US-amerikanischen SEER-Studie schneidet die Mainzer Kohorte im Gesamtüberleben schlechter ab. Bei dieser zeigten sich 5-JÜ-Raten von 93,8 % für EMZL-Patienten und von 82,8 % für NMZL-Patienten. Ein möglicher Grund für die vergleichsweise schlechten Ergebnisse der UM Mainz könnte sein, dass Patienten mit einfacheren Krankheitsverläufen oft auch in kleineren Zentren behandelt werden können und sich daher an einer Universitätsklinik Patienten mit schlechterer Prognose häufen (23). Interessanterweise schneidet die Mainzer Kohorte im nationalen Vergleich beim Gesamtüberleben äquivalent ab. Knauf et al. untersuchten 58 EMZL- und 117 Nicht-EMZL-Patienten und konnten ein 5-JÜ von 79 % bzw. 75 % verzeichnen. Beim 5-PFÜ präsentierten sich mit 69 % bzw. 66 % deutlich bessere Werte. Erwähnenswert ist zum einen, dass in dieser Studie Patienten mit lokaler Therapie nicht berücksichtigt wurden und das PFÜ - nicht das EFÜ - analysiert wurde. Das PFÜ definierte sich lediglich durch einen Progress oder Tod der Patienten, was den Vergleich zum EFÜ der Mainzer Kohorte erschwert (72).

Das Verhältnis der Geschlechter war bei allen Entitäten ausgeglichen, was typisch für das MZL ist. Ferreri et al. berichten beim EMZL über eine Prävalenz des weiblichen Geschlechts, was möglicherweise durch den Zusammenhang zwischen dem EMZL und Autoimmunerkrankungen, die gehäuft bei jungen Frauen auftreten, bedingt ist (33). Dies konnte in unserem Kollektiv nicht festgestellt werden. Dass sich das Geschlecht kaum auf das Gesamtüberleben auswirkt, deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien (73, 74).

In Übereinstimmung mit der Literatur liegt auch bei der Mainzer Kohorte das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose in der 6. Lebensdekade (16, 18, 75). Dabei entwickelten EMZL-Patienten im Durchschnitt mit 69,40 Jahren und NMZL-Patienten mit 70,69 Jahren ein Lymphom. Somit erkrankten diese erst später, verglichen mit der SMZL-Gruppe. Hier war der Durchschnitt 63,88 Jahre. Mehr als zwei Drittel der Patienten, unabhängig vom histologischen Subtyp, waren beim Zeitpunkt der Erstdiagnose über 60 Jahre.

Bei der Betrachtung der vorliegenden Daten fällt auf, dass von insgesamt 75 Patienten (39 männlich, 36 weiblich), bei denen der BMI bekannt war, 55,56 % der Männer und 61,54 % der Frauen einen erhöhten BMI ($> 25 \text{ kg/m}^2$) aufwiesen. Der Mittelwert des BMI bei den männlichen Patienten betrug $25,37 \text{ kg/m}^2$ und bei den weiblichen Patienten $25,57 \text{ kg/m}^2$. Im Vergleich zu den Ergebnissen der NAKO-Gesundheitsstudie von Fischer et al., die zwischen 2014 und 2017 insgesamt 101.817 Personen in Deutschland untersucht haben, zeigten 69,7 % der Männer und 51,1 % der Frauen einen erhöhten BMI. Die Mittelwerte in der NAKO-Studie betrugen bei Männern $27,4 \text{ kg/m}^2$ und bei Frauen $26,3 \text{ kg/m}^2$ (80). Damit liegt die Mainzer MZL-Kohorte sowohl bei der Häufigkeit als auch beim mittleren BMI noch unter den nationalen Ergebnissen von Fischer et al.

In der Metanalyse von Larosson et al. wird noch einmal deutlich, inwieweit ein erhöhter BMI mit einem Risiko, ein NHL zu entwickeln, einhergehen kann (76). Cerhan et al. konnten das speziell für MZL nicht feststellen (23). Dass Tendenzen beim EFÜ bei E- bzw. NMZL-Patienten erkennbar sind (5-EFÜ 67,04 % vs 43,59 %), lässt nur Spekulationen auf eine schlechtere Prognose zu und bedarf weiterer Studien.

Einen eindeutigen Unterschied beim 5-JÜ ergab die Analyse von SMZL-Patienten mit bzw. ohne Leukozytose. Patienten ohne Leukozytose überlebten die ersten 5 Jahre zu 100 %, im Gegensatz zu Patienten mit Leukozytose, die nur zu 40 %. Dabei waren es 28,57 % der Patienten, die eine erhöhte Leukozytenzahl, und 47,62 %, die Werte in der Norm vorwiesen. Über die Thematik wird wenig in der Literatur berichtet. Conlan et al. untersuchten 317 NHL-Erkrankte auf hämatologische Anomalien. Dabei ergaben sich keine Unterschiede beim Überleben. Allerdings zeigte sich ein kürzeres Überleben bei Patienten, die kein Lymphombefall im Knochenmark und eine erhöhte Leukozytenzahl von über $20 \times 10^9/\text{l}$ aufwiesen (77). Zwar ist die Häufigkeit einer Leukozytose unter der Mainzer Kohorte mit 26 % ähnlich zu der genannten Studie, zählte aber eine erhöhte Leukozytenanzahl bereits ab $10 \times 10^9/\text{l}$ als Leukozytose.

Eine Erhöhung der LDH-Konzentration konnte bei 28,57 % der E- bzw. NMZL-Kohorte und bei 57,14 der SMZL-Kohorte beobachtet werden. Von besonderem Wert für ein besseres EFÜ scheint die LDH-Konzentration bei der E- bzw. NMZL-Gruppe zu sein. Es zeigten sich bei normalem LDH-Wert ein medianes EFÜ von 9,78 Jahren und ein 5-EFÜ von 66,16 %. Entsprechend schlechter waren die Ergebnisse bei erhöhter LDH-Konzentration mit 4,75 Jahren und 42,83 %. Dass sich ein erhöhter LDH-Wert schlecht auf die Prognose eines MZL auswirkt, ist lange bekannt. Daher stellt dieser auch einer der Parameter dar, der zur Erhebung der internationalen Prognoseindices verschiedener NHL dient (40, 41, 43). Laut Conconi et al. erhöht ein schlechter LDH-Wert auch das Risiko einer Transformation bei MZL (78).

Auffallend bei der Betrachtung des β 2-Mikroglobulins war, dass fast alle NMZL- und SMZL-Patienten, deren Werte aus den Akten entnommen werden konnten, ein erhöhtes β 2-Mikroglobulin aufwiesen. Die Überlebensanalysen waren beim NMZL nicht eindeutig und bei der SMZL-Kohorte nicht durchführbar, da es keine Patienten mit normwertigem Mikroglobulin gab. Inwieweit sich ein veränderter β 2-Mikroglobulin-Spiegel auf die Prognose eines MZL auswirkt, ist weitestgehend ungeklärt. Eine US-amerikanische Studie setzte sich mit dieser Thematik auseinander, konnte aber speziell für das SMZL keinen prognostischen Wert feststellen. Gegensätzliches konnten sie für das EMZL herausfinden: Patienten mit einem β 2-Mikroglobulinspiegel von $<2,5$ mg/L hatten eine 5-JÜ-Rate von 96 %, bei Patienten mit einem Spiegel von $\geq 2,5$ mg/L ein 5-JÜ von 74 % (79). Um konkretere Aussagen über den Einfluss des β 2-Mikroglobulin bei MZL-Patienten machen zu können, bedarf es weiterer Analysen.

Dass Patienten mit autoimmunen Erkrankungen häufiger Lymphome entwickeln, ist bekannt (80). Das zeigte auch die Mainzer Kohorte: Insgesamt 21,43 % der Patienten wiesen eine Autoimmunkrankheit auf. Die Verteilung unter den MZL-Entitäten war dabei ausgeglichen. Anderen Studien zufolge gehen vor allem EMZL und SMZL mit autoimmunen Erkrankungen einher (19).

Inwieweit das Risiko steigt, ein MZL zu entwickeln, wenn bereits eine andere onkologische Vorerkrankung vorliegt, scheint aktuell noch kein Gegenstand von Forschungen zu sein. Ein Ausblick bietet diese Arbeit. Denn vor allem bei den EMZL zeigte sich eine onkologische Vorerkrankung bei 18,5 % der Patienten. Bei NMZL lag dies bei 8,7 % und beim SMZL bei 14,3 %. In dieser Arbeit wurden alle malignen Neoplasien in die Auswertung miteingeschlossen.

Leider war die Anamnese bezüglich der Vorerkrankungen aber auch die familiäre

Anamnese bezüglich hämatologischer Neoplasien nicht immer erhoben oder dokumentiert worden. Deshalb wären bei vollständiger Datenlage die Ergebnisse wahrscheinlich eindeutiger interpretierbar.

In Bezug auf das extranodale Befallsmuster weichen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stark von denen aus der Literatur ab. In dieser wird nämlich der Magen mit rund einem Drittel als häufigstes betroffenes Organ beschrieben. In der Mainzer Kohorte zeigte sich ein Magenlymphom in nur 5,50 % der Fälle. Die Häufigkeit von circa 10 % der anderen Lokalisationen wie Orbita, Lunge und Speicheldrüse decken sich mit der aktuellen Datenlage. Vor der Veröffentlichung der 5. WHO-Klassifikation zählte ein kutanes MZL zu den häufigeren Subtypen der EMZL. In dieser Arbeit fand sich nur ein Patient mit kutaner Manifestation. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die meisten Patienten regelhaft in der dermatologischen Klinik der UM Mainz behandelt werden können und deshalb in der 3. Medizinischen Klinik keine Daten dazu vorliegen. Aber auch die geringe Anzahl an Magenbefällen ist überraschend. Ein Grund könnte möglicherweise sein, dass die gastralen MZL bei niedergelassenen Gastroenterologen bereits entdeckt und direkt behandelt werden können. Außerdem kann ein Rückgang von HP-Infektionen beobachtet werden. Erweiterte Indikation von Eradikationstherapien und der rezeptfreie Zugang zu Protonen-Pumpen-Inhibitoren scheinen für die Reduktion gastraler MZL verantwortlich zu sein (1).

Bei der Verteilung der Krankheitsstadien zeigte sich beim EMZL ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen dem lokalen und dem fortgeschrittenen Stadium. Eine Knochenmarksbeteiligung wiesen 39,80 % der Patienten auf. Konträr dazu ist die Datenlage in der Literatur. Hier wird meist von einer Prävalenz des lokalen Stadiums und einer Knochenmarksbeteiligung von unter 10 % berichtet (33). Dass sich Patienten mit NMZL bei Erstdiagnose bereits häufig im fortgeschrittenen Stadium befinden, deckt sich mit den Ergebnissen aus anderen Statistiken. Aber auch hier übersteigt die Mainzer Kohorte bei der Knochenmarksbeteiligung mit 43,48 % andere Ergebnisse um mehr als 10 % (16). Meist präsentierte sich das SMZL in einem fortgeschrittenen Stadium mit KM-Beteiligung. Entsprechend finden sich ähnliche Ergebnisse in der Literatur (81). Bei der Überlebensanalyse von EMZL und NMZL zeigten sich keine eindeutigen Unterschiede im Log-Rank-Test. Nach 5 Jahren lebten noch circa 75 % aller Patienten. Nach 10 Jahren blieb das Überleben bei lokalem Stadium unverändert, während bei Patienten mit systemischer Erkrankung sich die Zahl auf 59,99 % reduzierte. Thieblemont et al. zeigten in ihrer Studie beim EMZL ein

5-JÜ für das Stadium I/II von 94,8 % und bei Patienten im Stadium III/IV eines von 84,5 % (40). Auch van den Brand et al. konnten einen Trend für ein schlechteres Überleben bei NMZL-Patienten im fortgeschrittenen Stadium feststellen (82). Einen Vorteil im EFÜ wies die Kohorte aus E- bzw. NMZL-Patienten im lokalen Stadium auf. Nach 5 Jahren waren hier 62,50 % ereignisfrei und das mediane EFÜ belief sich auf 7,91 Jahre, während bei Patienten im disseminierten Stadium die entsprechenden Werte bei 36,83 % und 3,31 Jahren lagen. Auch Oh et al. kommen zu dem Schluss, dass ein Stadium III oder IV bei nicht gastralen MZL zu einem signifikant schlechteren PFÜ führt(83). Das Stadium der Erkrankung scheint für die Prognose des MZL und auch für die Therapieentscheidung von großer Relevanz zu sein, insbesondere da ein MZL im Stadium I bzw. II meist lokal und mit kurativem Ansatz behandelt werden kann und damit oft mit besseren Überlebenschancen einhergeht.

Betrachtet man die Verteilung der Prognoseindices, ergab sich bei Patienten mit EMZL folgendes Bild: 20,37 % zeigten ein niedriges, 31,48 % ein intermediäres und 35,19 % ein hohes Risikoprofil. Im Log-Rank-Test waren Tendenzen für ein schlechteres Überleben bei Patienten mit höherem Score zu beobachten. So überlebten 80 % der Patienten mit niedrigem Score und 75,13 % mit hohem Score die ersten 5 Jahre. Bei der Analyse vom EFÜ zeigten sich deutliche Unterschiede beim Vergleich vom niedrigen zum hohen Risiko. Das 5-EFÜ belief sich bei der niedrigen Gruppe auf 87,50 % und bei der mit hohem Risiko auf 56,34 %. Dass, wie bereits erwähnt, die Mainzer Kohorte einen schlechteren Querschnitt der MZL-Patienten darstellt, bestätigt sich auch in der großen Anzahl an Hochrisikopatienten, verglichen mit der aus anderen Studien. Bei diesen sind es weniger als die Hälfte, die zum Hochrisikoprofil zählen. Dass der MALT-IPi Hinweise über die Überlebenschancen der Patienten liefert, bestätigt sich nicht nur in der vorliegenden Studie, sondern auch in Thieblemonts Analyse. So konnte ein eindeutiger Nachteil beim Gesamtüberleben, EFÜ und PFÜ bei Patienten mit hohem Score nachgewiesen werden (40).

Im Hinblick auf das Überleben ließen sich auch bei den NMZL-Patienten unter Berücksichtigung des FLIPI nur Tendenzen erkennen. Bei geringer Fallzahl zeigten sich bei der Gruppe von niedrigem und intermediärem Risiko ein 5-JÜ von 100 % - beim hohen Risikoprofil ein 5-JÜ von 75 %. Entsprechend präsentieren sich auch in anderen Studien bessere progressionsfreie und Gesamtüberlebensraten, je geringer das Risikoprofil ist (41, 84).

Für das SMZL hat sich zwar noch kein international anerkannter Index etabliert,

trotzdem konnten Kalpadakis et al. statistisch signifikante Unterschiede im Überleben feststellen. Um einen aussagekräftigen Vergleich ziehen zu können, ist die Datenlage insbesondere von SMZL-Patienten mit hohem Risikoprofil nicht ausreichend (43). Durch neue Therapiemöglichkeiten scheinen alte prognostische Indices an Gültigkeit im Hinblick auf das Gesamtüberleben zu verlieren - scheinen aber immer noch ein gutes Hilfsmittel zur Risikoabschätzung für mögliche unerwünschte Ereignisse zu sein.

Bei den EMZL-Patienten erhielten 12,96 % während des gesamten Beobachtungszeitraums keine Therapie. Von den 47 Patienten, die einer Therapie unterzogen wurden, erhielten die meisten (48,94 %) eine Chemoimmuntherapie. Eine Radiatio wurde bei 27,66 % und eine Eradikation bei 10,64 % der Patienten durchgeführt. Eindeutige Überlebensvorteile zeigten sich bei Betrachtung des Log-Rank-Tests keine.

Nach 5 Jahren lebten 78,30 % der Patienten, die mit einer Chemoimmuntherapie behandelt wurden, und das 5-EFÜ belief sich auf 67,27 %. Bei fortgeschrittenem Lymphom wurde vor allem die Gabe von R-Bendamustin gewählt. Salar et al. konnten bei gleicher Therapie ein EFÜ nach 7 Jahren bei 87,7 % feststellen. Außerdem zeigten sich Ansprechraten von 100 % nach bereits nur 3 Zyklen, die auch am Ende der Therapie fast identisch blieben (55). Im nationalen Vergleich ergaben sich bei Knauf et al. nahezu deckungsgleiche Ergebnisse. Sie untersuchten ausschließlich MZL-Patienten im disseminierten Stadium mit systemischer Therapie, meist R-Bendamustin, und konnten für die EMZL-Kohorte ein 5-JÜ von 79,4 % und ein 5-PFÜ von 68,8 % verzeichnen (72).

Bei den Patienten, die eine Radiatio erhalten hatten, belief sich das 5-JÜ auf 76,39 % und das 5-EFÜ auf 56,81 %. Goda et al. untersuchten die Langzeitergebnisse von Patienten mit lokalisiertem EMZL und Radiatio als Erstlinientherapie. Dabei zeigte sich ein 5-JÜ von 95 % sowie ein rezidivfreies Überleben von 81 % (85). Im Vergleich dazu schneidet die Mainzer Kohorte schlechter ab. Das mediane Alter lag bei der genannten Studie allerdings auch um mehr als 10 Jahre unter der EMZL-Gruppe der UM Mainz.

Patienten, die eine Eradikationstherapie erhalten hatten, wiesen ein 5-JÜ von 100 % und ein 5-EFÜ von 66,67 % auf. Dass die Eradikationstherapie eine erfolgsversprechende Erstlinientherapie bei gastralen MZL darstellt, machen einige Studien deutlich (86, 87).

Die Therapie der Wahl an der UM Mainz fiel bei der Mehrheit der NMZL-Patienten auf

eine Immunchemotherapie. 33,33 % der NMZL-Patienten erhielten R-CHOP und 57,14 % R-Bendamustin. Im Gesamtüberleben war kein eindeutiger Überlebensvorteil erkennbar. Patienten mit R-CHOP Therapie wiesen ein 5-JÜ von 62,50 % auf und die mit R-Bendamustin eines von 75 %. Auch beim EFÜ zeigte sich zwar ein etwas längeres Überleben, aber kein eindeutiger Unterschied. Unter R-Bendamustin präsentierte sich ein medianes EFÜ von 4,03 Jahre und ein 5-EFÜ von 37,04 %, während diese unter R-CHOP bei 3,36 Jahren bzw. 25 % lagen. Eine klare Empfehlung, welche Therapie als Erstlinientherapie verwendet werden soll, gibt es zurzeit noch nicht. Bei lokaler Erkrankung wird meist eine Radiatio durchgeführt oder bei symptomlosen NMZL das watch-and-wait Konzept verfolgt, jedoch ist bei fortgeschrittenen, symptomatischen NMZL eine Immunchemotherapie das Mittel der Wahl. Gerade das R-CHOP und das R-Bendamustin Schema scheinen auch hier die anderen Konzepte abgelöst zu haben. Diese beiden Therapien untersuchten Rummel et al. und konnte nachweisen, dass die Kombination mit Bendamustin ein geringeres Toxizitätsprofil vorweist. Diese Studie vergleicht beide Therapiekonzepte bei verschiedenen indolenten NHL. Im Gegensatz zu den anderen NHL konnten sich keine signifikanten Vorteile von R-Bendamustin bei MZL-Patienten zeigen. Da in beiden Studien die NMZL-Kohorten sehr gering waren, wäre ein Vergleich mit größerer Zahl aussagekräftiger, damit eine klare Behandlungsempfehlung ausgesprochen werden kann. Laribi et al. untersuchten die Gabe von R-Bendamustin bei NMZL-Patienten und kamen zu dem Ergebnis, dass R-Bendamustin eine mindestens gleich effektive Behandlungsmöglichkeit wie R-CHOP, bei allerdings besserer Verträglichkeit, darstellt (88).

Auch bei den Patienten mit SMZL war größtenteils die Kombination aus Immun- und Chemotherapie die Therapie der Wahl. Von den 19 Patienten, die einer Therapie unterzogen wurden, erhielten 36,84 % eine Chemoimmuntherapie und 31,58 % eine Splenektomie. Bei beiden präsentierte sich ein 5-JÜ von 83,33 %. Einen eindeutigen Vorteil beim EFÜ zeigte die Kohorte, die eine Chemoimmuntherapie erhalten hatten. Sie wiesen ein 5-EFÜ von 80 % auf mit einem medianen EFÜ von 8,86 Jahren. Im Vergleich dazu belief sich bei den splenektomierten Patienten das 5-EFÜ nur auf 33,33 % und das mediane EFÜ auf 3,04 Jahren. Bei lokalem Stadium kann eine Splenektomie in Betracht gezogen werden. Diese wird allerdings zunehmend aufgrund geringerer Komplikationen von der Rituximab-Monotherapie abgelöst. Kalpadakis et al. konnten bei splenektomierten Patienten ein 5-PFÜ von 58 % vorweisen. Noch

geringer fiel das 5-PFÜ bei Pata et al. mit nur 35 % aus (89, 90). Eine Aussage, inwieweit die Mainzer Kohorte unter R-Monotherapie besser abgeschnitten hätte, bleibt offen, da zu wenig Patienten diesem Verfahren unterzogen wurden. Für fortgeschrittene SMZL ist die Standardtherapie die Kombination aus Rituximab und einer Chemotherapie. Zwar sind verschiedene Substanzen für die Kombinationstherapie zugelassen, trotzdem zeigt sich in der Literatur eine eindeutige Empfehlung für R-Bendamustin. So lieferte die BRISMA-Studie ein 3-JÜ und 3-EFÜ von 90 % bzw. 96 % (91). Auch Morigi et al. kamen auf vergleichbare Ergebnisse für dieses Schema bei geringerem Toxizitätsprofil (92). Dass R-Bendamustin vergleichsweise besser abschnitt bei der Behandlung von indolenten NHL als R-CHOP zeigten nicht nur, wie zuvor bereits erwähnt, Rummel et al., sondern auch die Bright-Studie (93). Die Vergleichbarkeit ist limitiert, da für die jeweiligen Behandlungskonzepte die Anzahl an Patienten an der UM Mainz sehr gering waren.

Bei der Betrachtung des Therapieansprechens ergaben sich größtenteils vollständige oder partielle Remissionen. Bei EMZL- und NMZL-Patienten zeigten sich ORR von 78,73 % und 80,95 %. Bei EMZL-Patienten war die Verteilung von vollständig (40,43 %) und partiell (38,30 %) nahezu ausgeglichen, während NMZL-Patienten überwiegend (57,14 %) partiell ansprachen. Die SMZL-Gruppe wies ein Therapieansprechen von 47,37 % auf, 21,05 % partiell und 26,32 % vollständig. Bei den Überlebensanalysen wurden EMZL und NMZL-Patienten zusammengefasst. Deutliche Unterschiede waren nicht nur beim Gesamtüberleben, sondern auch beim EFÜ auszumachen. Patienten, die eine Remission erreicht hatten, überlebten die ersten 5 Jahre zu 81,53 % und blieben zu 49,74 % ereignisfrei in dieser Zeit. Patienten ohne Therapieansprechen überlebten diesen Zeitraum hingegen nur zu 35,71 % und keiner der Patienten blieb ereignisfrei. Bei der Gabe von R-Bendamustin finden sich in der Literatur für das EMZL ORR von 100 % und bei extragastralen EMZL von 92 % (94, 95). In der bereits zuvor zitierten Studie von Rummel et al., bei der alle MZL-Entitäten bezüglich einer R-Bendamustin bzw. R-CHOP Therapie untersucht wurden, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei den ORR, welche bei beiden über 90 % lag. Allerdings wies die Gruppe mit R-Bendamustin eine 10 % höhere Rate von vollständiger Remission auf (58). Bei Patienten im lokalen Stadium, die einer Radiatio unterzogen wurden, konnten sogar vollständige Remissionsraten von 99 % erhoben werden (85). Auch wenn der Vergleich verschiedener Studien über Eradikationstherapien bei EMZL-Patienten erschwert ist, zeigen Lemos et al. in ihrer

Metaanalyse von 2936 HP-positiven Patienten eine CR-Rate von 75,18 %. Die ORR von SMZL-Patienten, die splenektomiert wurden, variiert in der Literatur zwischen 60-100 %. Bei der Betrachtung von Chemoimmuntherapien ergibt sich eine Spanne von 83-100 % (13). Zusammenfassend decken sich die Analysen der Mainzer Ansprechraten weitestgehend mit denen aus der Literatur.

Ein bekannter Faktor, der die Lebenserwartung von Patienten mit NHL einschränkt, ist die Entwicklung eines frühen Rezidivs oder Progresses. Das konnte auch in der vorliegenden Arbeit bewiesen werden. Die Kohorte der EMZL- und NMZL-Patienten, mit POD 24, wiesen ein eindeutig verkürztes Überleben auf im Vergleich zu denen, die erst nach 2 Jahren oder gar kein Rezidiv bzw. Progress entwickelt hatten. Interessanterweise zeigten die Patienten mit spätem Progress oder Rezidiv ein besseres Überleben als die Patienten ohne Ereignis. Das 5-JÜ belief sich bei den Patienten ohne Ereignis auf 80,67 %, bei den Patienten mit spätem Ereignis auf 90 % und bei denen mit POD 24 auf 50 %. Bei der Gruppe der SMZL waren aufgrund geringer Fallzahlen keine eindeutigen Aussagen zu machen.

. Inwieweit ein Rezidiv die Reduktion des Gesamtüberlebens beeinflusst, wurde in dieser Studie nicht untersucht. Allerdings lassen sich aus der Mainzer und aus Luminaris Analyse feststellen, dass eine Verschlechterung bzw. Rezidiv des MZL ein wichtiger Prognosefaktor darstellt. Während die beschriebenen Prognoseindices bereits bei Diagnosestellung eine Vorhersage möglich machen, kann ein Rezidiv bzw. Progress erst im Verlauf der Erkrankung eine Prognose über die Überlebensaussichten liefern. Die Ergebnisse bei der Analyse der Patienten, die aufgrund von Progress bzw. Rezidiv weiteren Therapielinien unterzogen wurden, zeigten eine Verkürzung des Ansprechens in den nachfolgenden Therapien. Vor allem bei Patienten in Drittlinientherapie verglichen mit denen in Erst- und Zweitlinientherapie ergab sich ein eindeutig schlechterer Krankheitsverlauf. Damit wird deutlich, dass vor allem bei Patienten im Rezidiv und Progress die Therapiekonzepte optimiert werden müssen, um auch diesen Patienten besser Chancen auf Remission zu gewährleisten. Sehr gute Ergebnisse konnten in der MAGNOLIA-Studie erzielt werden, bei der Patienten mit refraktärer bzw. rezidivierenden MZL mit Zanubrutinib therapiert wurden und eine Gesamtansprechrate von 68,2 % bzw. einem PFS von 82,5 % erzielt werden konnte (63). Die Behandlungsmöglichkeiten und die Studienlage für Patienten mit rezidivierendem bzw. refraktärem MZL sind begrenzt. Es bedarf daher neuartiger Therapiekonzepte und spezifischerer Untersuchungen, um ihnen künftig

Verbesserungen in der Überlebensprognose und Lebensqualität zu gewährleisten. Vielversprechende Ansätze umfassen CAR-T-Zelltherapien, bispezifische Antikörper sowie autologe und allogene Stammzelltransplantation, die zunehmend bei aggressiven oder refraktären Lymphomen untersucht werden.

4.2 Limitation der Arbeit

Bei der Erstellung der Datenbank für diese Arbeit können folgende Fehlerquellen entstanden sein: Die für das Identifizieren der MZL-Patienten genutzte Datenbank könnte nicht vollständig oder fehlerhaft sein. Patienten mit der Diagnose MZL wurden möglicherweise nicht erfasst oder fälschlicherweise einer anderen Diagnose zugeordnet. Bspw. durch die große Ähnlichkeit zum FL können NMZL falsch klassifiziert worden sein und wären damit nicht in der Analyse erfasst. Auch ist es möglich, dass gerade ein disseminiertes MZL nicht immer korrekt zu der jeweiligen MZL-Entität zugeordnet werden konnte.

Die Datenerfassung erfolgte retrospektiv aus digitalen und analogen Akten. Somit wurden die Daten nicht eigenständig und einheitlich erhoben. Dadurch kann es bei der Erhebung der Daten zu systematischen Fehlern (Bias) durch unterschiedliche personenbezogene Interpretationen verschiedener Parameter gekommen sein, wie zum Beispiel die Einschätzung des Allgemeinzustands, Stadieneinteilung oder Remissionsstatus. Diese wurden so weit als möglich überprüft und ggf. korrigiert. Aber auch die eigenständige Interpretation von fehlenden Informationen bietet Raum für Fehlerquellen. Die Virusserologie oder das Erheben von Risikofaktoren wurde oftmals nicht durchgeführt. Vor allem bei Patienten, deren Erstdiagnose weiter in der Vergangenheit lag oder die selten in der Uniklinik Mainz vorstellig waren, war die Datenlage uneinheitlich. Da sich im Laufe der Jahrzehnte immer wieder andere Stadieneinteilungen etabliert haben, wäre das Festhalten, nach welcher Klassifikation vorgegangen wurde, von Vorteil. Für die Zukunft wäre es erstrebenswert, eine vollständige Anamnese sowie Therapieverläufe für alle Patienten einheitlich durchzuführen und zu dokumentieren. Da Patienten mit der Diagnose MZL auch häufig in niedergelassenen Praxen oder kleineren Kliniken behandelt werden, ist die weiterführende Datenlage oft unvollständig, insbesondere was das Überleben der Patienten anbelangt. Es scheint, dass vereinzelt die Information über den Tod eines Patienten nicht weitergegeben wurden. Aber auch bei der Datenübermittlung können

verschiedene Daten fehlen oder falsch übernommen worden sein. Eine umfangreichere Kommunikation zwischen den Zentren könnte eine transparentere Dokumentation an der Uniklinik ermöglichen.

Weiteres Fehlerpotenzial bietet die Übertragung von Daten aus den analogen und digitalen Akten in das Programm Excel und von Excel in das Statistikprogramm GraphPad Prism. Eine Veränderung der Datenbank durch das Vorbereiten der einzelnen Daten auf die statistische Auswertung ist nicht auszuschließen.

Die Teststärke ist aufgrund der kleinen Patientenkohorte eingeschränkt. Um bei Überlebensanalysen der drei Entitäten besser vergleichen zu können, wäre eine größere Stichprobe, vor allem von NMZL und SMZL, von Vorteil gewesen.

5 Zusammenfassung

Die Ergebnisse der deskriptiven Statistik der Subgruppen im Hinblick auf das Geschlecht und das Alter bei Erstdiagnose, lassen sich in die aktuelle Studienlage einordnen. Differenzen konnten bei der Verteilung der extranodalen Manifestationen beim EMZL festgestellt werden. Bei der Mainzer Kohorte zeigte sich eine ungewöhnlich niedrige Fallzahl von Magenbefällen - andere Lokalisationen wie Orbita, Speicheldrüse oder Lunge decken sich mit den Zahlen aus der Literatur. Auch der hohe Anteil an fortgeschrittenen Krankheitsstadien und die hohe Knochenmarksbeteiligung sowie die damit einhergehende Präsentation des mehrheitlich hohen Prognosescores waren auffällig. Um das individuelle Risiko eines ungünstigen Krankheitsverlaufs bei Diagnosestellung abschätzen zu können, ist die Erhebung des jeweiligen Prognoseindex aktuell von großer Bedeutung. Es zeigte sich allerdings in der vorliegenden Arbeit, dass die alten Indices bedingt durch neuere Therapiekonzepte immer mehr an Aussagekraft verlieren. Während einige Indizes bei der Einschätzung des EFÜ noch nützliche Informationen lieferten, konnte beim Gesamtüberleben kein klarer Zusammenhang festgestellt werden. Die subgruppenspezifischen Überlebenszeiten entsprechen den Ergebnissen von nationalen Studien, schneiden im internationalen Vergleich allerdings wesentlich schlechter ab (23). Ein auffälliges Ergebnis der Mainzer Kohorte war der Zusammenhang zwischen Übergewicht und einem verkürzten EFÜ. Obwohl die vorhandene Datenlage zum Einfluss eines erhöhten BMI auf den Krankheitsverlauf begrenzt ist, deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass weitere Untersuchungen in diesem Bereich erforderlich sind. Bei der Analyse von Laborparametern konnte interessanterweise festgestellt werden, dass eine Leukozytose eindeutig zu kürzerem Gesamtüberleben bei SMZL-Patienten führt. Die Überprüfung verschiedener Therapiekonzepte zeigte, dass bei EMZL im lokalen Stadium sowohl die Eradikation als auch die Radiatio – wie erwartet – sehr gute Ergebnisse erzielen. Im fortgeschrittenen Stadium fiel die Wahl der systemischen Therapie meist auf R-Bendamustin, gefolgt von dem R-CHOP-Schema. Die Überlebensraten sind vergleichbar mit der nationalen Studienlage und circa 10 % schlechter im internationalen Vergleich, ohne dass es hierfür eine eindeutige Erklärung gibt. Beim NMZL war die Therapie der Wahl gemäß den Empfehlungen aus der Literatur R-Bendamustin und zeigte sowohl beim 5-JÜ als auch bei 5-EFÜ bessere Ergebnisse als das R-CHOP-Schema. Aufgrund der geringen Fallzahlen beim SMZL konnten keine eindeutigen Aussagen zu den verschiedenen Therapiekonzepten

getroffen werden. Die in der Literatur empfohlene R-Monotherapie wurde an der UM Mainz selten verabreicht. Dennoch zeigte die Datenauswertung, dass die splenektomierten Patienten zwar ein ähnliches 5-JÜ, aber ein schlechteres 5-EFÜ als bei der Chemoimmuntherapie aufwiesen. Insgesamt war bei allen Subtypen erkennbar, dass eine erfolgreiche Remission nicht nur mit einer Verbesserung des 5-EFÜ, sondern auch mit einem höheren Gesamtüberleben einhergeht. Die vorliegenden Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Einführung neuer Therapiekonzepte insbesondere für Patienten mit Rezidiven oder Progression von entscheidender Bedeutung ist. Zu beobachten war, dass das Ansprechen in späteren Therapielinien schlechter war als in der Erstlinientherapie. Dies galt besonders für Patienten mit POD 24; diese Gruppe zeigte ein reduziertes Gesamtüberleben und EFÜ. Die geringe Fallzahl stellt jedoch eine Herausforderung für die Aussagekraft unserer Studienergebnisse dar. Deshalb ist es von hoher Relevanz, multizentrische Kohorten zu konsolidieren und einheitliche Protokolle für Initialbefunde, Krankheitsverläufe und Therapieverläufe zu etablieren. Damit könnten fehlende Daten minimiert und die Qualität der Vergleichsstudien verbessert werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Rossi D, Bertoni F, Zucca E. Marginal-Zone Lymphomas. *N Engl J Med*. 2022;386(6):568-81.
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-48.
3. Deutsche Krebshilfe. Leitlinienprogramm Onkologie. Konsultationsfassung Hodgkin Lymphom 2021 [Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Patientenleitlinien/PLL_Hodgkin_Lymphom_3_Auflage_Konsultationsfassung.pdf].
4. Schuenke M, Schulte E, Schumacher U. Prometheus Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem. 6 ed. Stuttgart: Thieme; 2022.
5. Robert-Koch-Institut. Morbus Hodgkin 2022 [Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Morbus%20Hodgkin/morbus%20hodgkin_node.html].
6. Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(2):116-32.
7. Robert-Koch-Institut. Non-Hodgkin-Lymphom 2022 [Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Non-Hodgkin-Lymphome/non-hodgkin-lymphome_node.html].
8. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.
9. Zucca E, Bertoni F. The spectrum of MALT lymphoma at different sites: biological and therapeutic relevance. *Blood*. 2016;127(17):2082-92.
10. Isaacson P, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer*. 1983;52(8):1410-6.
11. Cesta MF. Normal structure, function, and histology of mucosa-associated lymphoid tissue. *Toxicol Pathol*. 2006;34(5):599-608.
12. Tadmor T, Polliack A. Nodal marginal zone lymphoma: Clinical features, diagnosis, management and treatment. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2017;30(1-2):92-8.
13. Arcaini L, Rossi D, Paulli M. Splenic marginal zone lymphoma: from genetics to management. *Blood*. 2016;127(17):2072-81.
14. Liu H, Ruskon-Fourmestreaux A, Lavergne-Slove A, Ye H, Molina T, Bouhnik Y, et al. Resistance of t(11;18) positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma to *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Lancet*. 2001;357(9249):39-40.
15. Sindel A, Al-Juhaishi T, Yazbeck V. Marginal Zone Lymphoma: State-of-the-Art Treatment. *Curr Treat Options Oncol*. 2019;20(12):90.
16. van den Brand M, van Krieken JH. Recognizing nodal marginal zone lymphoma: recent advances and pitfalls. A systematic review. *Haematologica*. 2013;98(7):1003-13.
17. Kalpadakis C, Pangalis GA, Angelopoulou MK, Vassilakopoulos TP. Treatment of splenic marginal zone lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2017;30(1-2):139-48.
18. Piris MA, Onaindía A, Mollejo M. Splenic marginal zone lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2017;30(1-2):56-64.
19. Cheah CY, Zucca E, Rossi D, Habermann TM. Marginal zone lymphoma: present status and future perspectives. *Haematologica*. 2022;107(1):35-43.

20. Schreuder MI, van den Brand M, Hebeda KM, Groenen P, van Krieken JH, Scheijen B. Novel developments in the pathogenesis and diagnosis of extranodal marginal zone lymphoma. *J Hematop.* 2017;10(3-4):91-107.
21. Chanudet E, Zhou Y, Bacon CM, Wotherspoon AC, Müller-Hermelink HK, Adam P, et al. *Chlamydia psittaci* is variably associated with ocular adnexal MALT lymphoma in different geographical regions. *J Pathol.* 2006;209(3):344-51.
22. Ferreri AJ, Govi S, Ponzoni M. Marginal zone lymphomas and infectious agents. *Semin Cancer Biol.* 2013;23(6):431-40.
23. Cerhan JR, Habermann TM. Epidemiology of Marginal Zone Lymphoma. *Ann Lymphoma.* 2021;5.
24. Adam P, Czapiewski P, Colak S, Kosmidis P, Tousseyn T, Sagaert X, et al. Prevalence of *Achromobacter xylosoxidans* in pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in different regions of Europe. *Br J Haematol.* 2014;164(6):804-10.
25. Sriskandarajah P, Dearden CE. Epidemiology and environmental aspects of marginal zone lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2017;30(1-2):84-91.
26. Ferreri AJ, Viale E, Guidoboni M, Resti AG, De Conciliis C, Politi L, et al. Clinical implications of hepatitis C virus infection in MALT-type lymphoma of the ocular adnexa. *Ann Oncol.* 2006;17(5):769-72.
27. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *The Lancet Oncology.* 2009;10(4):321-2.
28. Gibson TM, Morton LM, Shiels MS, Clarke CA, Engels EA. Risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes in HIV-infected people during the HAART era: a population-based study. *Aids.* 2014;28(15):2313-8.
29. Ekström Smedby K, Vajdic CM, Falster M, Engels EA, Martínez-Maza O, Turner J, et al. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood.* 2008;111(8):4029-38.
30. Teixeira Mendes LS, Wotherspoon A. Marginal zone lymphoma: Associated autoimmunity and auto-immune disorders. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2017;30(1-2):65-76.
31. Bracci PM, Benavente Y, Turner JJ, Paltiel O, Slager SL, Vajdic CM, et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for marginal zone lymphoma: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2014;2014(48):52-65.
32. Seidler A, Möhner M, Berger J, Mester B, Deeg E, Elsner G, et al. Solvent exposure and malignant lymphoma: a population-based case-control study in Germany. *J Occup Med Toxicol.* 2007;2:2.
33. Ferreri AJ, Zucca E. Marginal-zone lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007;63(3):245-56.
34. Raderer M, Kiesewetter B, Ferreri AJ. Clinicopathologic characteristics and treatment of marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). *CA Cancer J Clin.* 2016;66(2):153-71.
35. Li A, Yi H, Deng S, Ruan M, Xu P, Huo Y, et al. The genetic landscape of histologically transformed marginal zone lymphomas. *Cancer.* 2024;130(8):1246-56.
36. Alderuccio JP, Isrow D, Reis IM, Iyer SG, Meshman JJ, Zhao W, et al. Diagnostic bone marrow biopsy in patients with stage I EMZL treated with radiation therapy: needed or not? *Blood.* 2020;135(15):1299-302.

37. Zucca E, Arcaini L, Buske C, Johnson PW, Ponzoni M, Raderer M, et al. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(1):17-29.
38. Cheson BD. Staging and response assessment in lymphomas: the new Lugano classification. *Chin Clin Oncol*. 2015;4(1):5.
39. Raderer M, Buske C, Dreyling M, Eich H, Kiesewetter B, Klapper W, et al. Leitlinie Extranodales Marginalzonenlymphom 2023 [Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/extranodales-marginalzonen-lymphom-malt-lymphom/@@guideline/html/index.html>].
40. Thieblemont C, Cascione L, Conconi A, Kiesewetter B, Raderer M, Gaidano G, et al. A MALT lymphoma prognostic index. *Blood*. 2017;130(12):1409-17.
41. Heilgeist A, McClanahan F, Ho AD, Witzens-Harig M. Prognostic value of the Follicular Lymphoma International Prognostic Index score in marginal zone lymphoma: an analysis of clinical presentation and outcome in 144 patients. *Cancer*. 2013;119(1):99-106.
42. Arcaini L, Lazzarino M, Colombo N, Burcheri S, Boveri E, Paulli M, et al. Splenic marginal zone lymphoma: a prognostic model for clinical use. *Blood*. 2006;107(12):4643-9.
43. Kalpadakis C, Pangalis GA, Angelopoulou MK, Sachanas S, Kontopidou F, Moschogiannis M, et al. Validation of the simplified prognostic score for splenic marginal zone lymphoma of the Splenic Marginal Zone Lymphoma Working Group. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(11):2640-2.
44. Lowry L, Smith P, Qian W, Falk S, Benstead K, Illidge T, et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother Oncol*. 2011;100(1):86-92.
45. Fasola CE, Jones JC, Huang DD, Le QT, Hoppe RT, Donaldson SS. Low-dose radiation therapy (2 Gy × 2) in the treatment of orbital lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86(5):930-5.
46. Koch P, Probst A, Berdel WE, Willich NA, Reinartz G, Brockmann J, et al. Treatment results in localized primary gastric lymphoma: data of patients registered within the German multicenter study (GIT NHL 02/96). *J Clin Oncol*. 2005;23(28):7050-9.
47. Zucca E, Stathis A, Bertoni F. The management of nongastric MALT lymphomas. *Oncology (Williston Park)*. 2014;28(1):86-93.
48. Kalpadakis C, Pangalis GA, Angelopoulou MK, Sachanas S, Vassilakopoulos TP. Should rituximab replace splenectomy in the management of splenic marginal zone lymphoma? *Best Pract Res Clin Haematol*. 2018;31(1):65-72.
49. Zucca E, Dreyling M. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2009;20 Suppl 4:113-4.
50. Min GJ, Kang D, Lee HH, Kim SJ, Kim TY, Jeon YW, et al. Long-term clinical outcomes of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in real-world experience. *Ann Hematol*. 2023;102(4):877-88.
51. Nakamura S, Sugiyama T, Matsumoto T, Iijima K, Ono S, Tajika M, et al. Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*: a multicentre cohort follow-up study of 420 patients in Japan. *Gut*. 2012;61(4):507-13.
52. Ferreri AJ, Govi S, Pasini E, Mappa S, Bertoni F, Zaja F, et al. Chlamydophila psittaci eradication with doxycycline as first-line targeted therapy for ocular adnexae lymphoma: final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(24):2988-94.

53. Desai A, Joag MG, Lekakis L, Chapman JR, Vega F, Tibshirani R, et al. Long-term course of patients with primary ocular adnexal MALT lymphoma: a large single-institution cohort study. *Blood*. 2017;129(3):324-32.
54. Arcaini L, Vallisa D, Rattotti S, Ferretti VV, Ferreri AJM, Bernuzzi P, et al. Antiviral treatment in patients with indolent B-cell lymphomas associated with HCV infection: a study of the Fondazione Italiana Linfomi. *Ann Oncol*. 2014;25(7):1404-10.
55. Salar A, Domingo-Domenech E, Panizo C, Nicolás C, Bargay J, Muntañola A, et al. Long-term results of a phase 2 study of rituximab and bendamustine for mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Blood*. 2017;130(15):1772-4.
56. Alderuccio JP, Arcaini L, Watkins MP, Beaven AW, Shouse G, Epperla N, et al. An international analysis evaluating frontline bendamustine with rituximab in extranodal marginal zone lymphoma. *Blood Adv*. 2022;6(7):2035-44.
57. Thieblemont C, Molina T, Davi F. Optimizing therapy for nodal marginal zone lymphoma. *Blood*. 2016;127(17):2064-71.
58. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013;381(9873):1203-10.
59. Rummel MJ, Koenigsmann M, Chow KU, Knauf W, Lerchenmuller CA, Losem C, et al. Two years rituximab maintenance vs. observation after first line treatment with bendamustine plus rituximab (BR) in patients with marginal zone lymphoma (MZL): Results of a prospective, randomized, multicenter phase 2 study (the StiL NHL7-2008 MAINTAIN trial). *American Society of Clinical Oncology*; 2018.
60. Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A, Arcaini L, Campo E, Hermine O, et al. ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2013;24(4):857-77.
61. Schmitz N, Karsten IE. Ibrutinib in the treatment of relapsed FL and MZL? *Blood Adv*. 2023;7(22):7139-40.
62. Noy A, de Vos S, Thieblemont C, Martin P, Flowers CR, Morschhauser F, et al. Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. *Blood*. 2017;129(16):2224-32.
63. Opat S, Tedeschi A, Linton K, McKay P, Hu B, Chan H, et al. The MAGNOLIA Trial: Zanubrutinib, a Next-Generation Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor, Demonstrates Safety and Efficacy in Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2021;27(23):6323-32.
64. Panayiotidis P, Follows GA, Mollica L, Nagler A, Özcan M, Santoro A, et al. Efficacy and safety of copanlisib in patients with relapsed or refractory marginal zone lymphoma. *Blood Adv*. 2021;5(3):823-8.
65. Lansigan F, Andorsky DJ, Coleman M, Yacoub A, Melear J, Fanning S, et al. Completed induction phase analysis of magnify: phase 3b study of lenalidomide+ rituximab (R 2) followed by maintenance in Relapsed/Refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2021;138:812.
66. Neelapu SS, Chavez JC, Sehgal AR, Epperla N, Ulrickson ML, Bachy E, et al. Long-term follow-up analysis of ZUMA-5: a phase 2 study of axicabtagene ciloleucel (axi-cel) in patients with relapsed/refractory (R/R) indolent non-Hodgkin lymphoma (iNHL). *Blood*. 2021;138:93.

67. Casulo C, Friedberg J. Transformation of marginal zone lymphoma (and association with other lymphomas). *Best Pract Res Clin Haematol.* 2017;30(1-2):131-8.
68. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-47.
69. Auñón C, Sanvisens A, Turon E, Vidal-Vila A, Puigdemont M, Osca-Gelis G, et al. Time trends and survival of marginal zone lymphoma over 25 years in Girona, Spain (1994-2018). *Cancer Med.* 2023;12(11):12343-53.
70. Luminari S, Merli M, Rattotti S, Tarantino V, Marcheselli L, Cavallo F, et al. Early progression as a predictor of survival in marginal zone lymphomas: an analysis from the FIL-NF10 study. *Blood.* 2019;134(10):798-801.
71. Alderuccio JP, Zhao W, Desai A, Gallastegui N, Ramdial J, Kimble E, et al. Risk Factors for Transformation to Higher-Grade Lymphoma and Its Impact on Survival in a Large Cohort of Patients With Marginal Zone Lymphoma From a Single Institution. *J Clin Oncol.* 2018;Jco1800138.
72. Knauf W, Abenhardt W, Koenigsmann M, Maintz C, Sandner R, Zahn MO, et al. Rare lymphomas in routine practice - Treatment and outcome in marginal zone lymphoma in the prospective German Tumour Registry Lymphatic Neoplasms. *Hematol Oncol.* 2021;39(3):313-25.
73. Marcos-Gragera R, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Maynadie M, et al. Survival of European patients diagnosed with lymphoid neoplasms in 2000-2002: results of the HAEMACARE project. *Haematologica.* 2011;96(5):720-8.
74. van de Schans SA, van Steenberghe LN, Coebergh JW, Janssen-Heijnen ML, van Spronsen DJ. Actual prognosis during follow-up of survivors of B-cell non-Hodgkin lymphoma in the Netherlands. *Haematologica.* 2014;99(2):339-45.
75. Kiesewetter B, Lukas J, Dolak W, Simonitsch-Klupp I, Mayerhoefer ME, Raderer M. Gender Aspects in Extranodal Marginal Zone B-Cell Lymphoma of the Mucosa-Associated Lymphoid Tissue: Does Sex Matter? *Oncology.* 2016;91(5):243-50.
76. Larsson SC, Wolk A. Body mass index and risk of non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer.* 2011;47(16):2422-30.
77. Conlan MG, Armitage JO, Bast M, Weisenburger DD. Clinical significance of hematologic parameters in non-Hodgkin's lymphoma at diagnosis. *Cancer.* 1991;67(5):1389-95.
78. Conconi A, Franceschetti S, Aprile von Hohenstaufen K, Margiotta-Casaluci G, Stathis A, Moccia AA, et al. Histologic transformation in marginal zone lymphomas†. *Ann Oncol.* 2015;26(11):2329-35.
79. Mazloom A, Medeiros LJ, McLaughlin PW, Reed V, Cabanillas FF, Fayad LE, et al. Marginal zone lymphomas: factors that affect the final outcome. *Cancer.* 2010;116(18):4291-8.
80. Hu S, Zhou D, Wu Y, Zhao Y, Wang S, Han B, et al. Autoimmune disease-associated non-Hodgkin's lymphoma-a large retrospective study from China. *Ann Hematol.* 2019;98(2):445-55.
81. Chacón JI, Mollejo M, Muñoz E, Algara P, Mateo M, Lopez L, et al. Splenic marginal zone lymphoma: clinical characteristics and prognostic factors in a series of 60 patients. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2002;100(5):1648-54.
82. van den Brand M, van der Velden WJ, Diets IJ, Ector GI, de Haan AF, Stevens WB, et al. Clinical features of patients with nodal marginal zone lymphoma

- compared to follicular lymphoma: similar presentation, but differences in prognostic factors and rate of transformation. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(7):1649-56.
83. Oh SY, Ryoo BY, Kim WS, Park YH, Kim K, Kim HJ, et al. Nongastric marginal zone B-cell lymphoma: analysis of 247 cases. *Am J Hematol*. 2007;82(6):446-52.
 84. Arcaini L, Paulli M, Burcheri S, Rossi A, Spina M, Passamonti F, et al. Primary nodal marginal zone B-cell lymphoma: clinical features and prognostic assessment of a rare disease. *Br J Haematol*. 2007;136(2):301-4.
 85. Goda JS, Gospodarowicz M, Pintilie M, Wells W, Hodgson DC, Sun A, et al. Long-term outcome in localized extranodal mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas treated with radiotherapy. *Cancer*. 2010;116(16):3815-24.
 86. Lemos FFB, de Castro CT, Calmon MS, Silva Luz M, Pinheiro SLR, Faria Souza Mendes Dos Santos C, et al. Effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication in the treatment of early-stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: An up-to-date meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2023;29(14):2202-21.
 87. Violeta Filip P, Cuciureanu D, Sorina Diaconu L, Maria Vladareanu A, Silvia Pop C. MALT lymphoma: epidemiology, clinical diagnosis and treatment. *J Med Life*. 2018;11(3):187-93.
 88. Laribi K, Tempescul A, Ghnaya H, Denizon N, Besançon A, Anghel A, et al. The bendamustine plus rituximab regimen is active against primary nodal marginal zone B-cell lymphoma. *Hematol Oncol*. 2017;35(4):536-41.
 89. Kalpadakis C, Pangalis GA, Angelopoulou MK, Sachanas S, Kontopidou FN, Yiakoumis X, et al. Treatment of splenic marginal zone lymphoma with rituximab monotherapy: progress report and comparison with splenectomy. *The Oncologist*. 2013;18(2):190-7.
 90. Pata G, Damiani E, Bartoli M, Solari S, Anastasia A, Pagani C, et al. Peri-operative complications and hematologic improvement after first-line splenectomy for splenic marginal zone lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*. 2016;57(6):1467-70.
 91. Iannitto E, Bellei M, Amorim S, Ferreri AJM, Marcheselli L, Cesaretti M, et al. Efficacy of bendamustine and rituximab in splenic marginal zone lymphoma: results from the phase II BRISMA/IELSG36 study. *Br J Haematol*. 2018;183(5):755-65.
 92. Morigi A, Argnani L, Lolli G, Broccoli A, Pellegrini C, Nanni L, et al. Bendamustine-rituximab regimen in untreated indolent marginal zone lymphoma: experience on 65 patients. *Hematol Oncol*. 2020;38(4):487-92.
 93. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, Wood P, Hawkins TE, Macdonald D, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood*. 2014;123(19):2944-52.
 94. Salar A, Domingo-Domenech E, Panizo C, Nicolás C, Bargay J, Muntañola A, et al. First-line response-adapted treatment with the combination of bendamustine and rituximab in patients with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALT2008-01): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2014;1(3):e104-11.
 95. Kiesewetter B, Mayerhoefer ME, Lukas J, Zielinski CC, Müllauer L, Raderer M. Rituximab plus bendamustine is active in pretreated patients with extragastric marginal zone B cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). *Ann Hematol*. 2014;93(2):249-53.

7 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei all denjenigen bedanken, die mich auf unterschiedliche Weise bei dieser Arbeit unterstützt haben.

Ein besonderer Dank geht an Herrn Prof. Dr. Georg Heß für die Überlassung dieses Themas. Sein stets offenes Ohr sowie seine kompetente und konstruktive Betreuung machten die Erstellung der Statistik und das Verfassen dieser Arbeit möglich.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau Dr. Anke Ohler ganz herzlich bedanken, die mir eine zuverlässige Ansprechpartnerin war und mir bei allen Problemstellungen zur Seite stand.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Studienzentrale der III. Medizinischen Klinik danke ich für das angenehme Arbeitsklima und die Offenheit für meine Fragen, die ich jederzeit stellen konnte.

Mein besonderer Dank gebührt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, die mir diesen Weg ermöglicht haben. Sowohl im Studium als auch während der Erstellung meiner Dissertation konnte ich mich immer auf ihre bedingungslose Unterstützung und Motivation verlassen. Aber auch meinem Großvater danke ich, der diese Zeilen sicherlich mit Stolz gelesen hätte.