

PATIENTEN MIT MARGINALZONENLYMPHOM: CHARAKTERISTIKA, BEHANDLUNG UND VERLAUF

EINLEITUNG

Marginalzonenlymphome (MZoL) gehören zu den eher seltenen, indolenten B-Zell-Lymphomen (8-12% aller Non-Hodgkin-Lymphome, NHL; Al-Hamadani et al., 2015). Die altersabhängige Inzidenzrate liegt bei 0,5 bis 2,6/100.000 (Monga et al., 2019). Nach der neuesten WHO-Klassifikation werden MZoL in drei Untergruppen unterteilt: Das (am häufigsten vorkommende) extranodale MZoL des Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebes (MALT-Lymphom, ICD-10 C88.4, ca. 7-8% aller Lymphome) sowie die etwas selteneren Typen splenisches (ca. 2%) und nodales (1,5-1,8%) MZoL (beide ICD-10 C83.0) (Onkopedia-Leitlinie Extranodales Marginalzonen-Lymphom, Raderer et al., 2019). Das 5-Jahres-Überleben von Patienten mit MZoL beträgt in den USA gemäß Angaben der SEER-Datenbank 72% (Olszewski et al., 2013). Für Deutschland sind entsprechende Daten unseres Wissens nach (noch) nicht publiziert.

Hier werden Daten aus der Routinebehandlung bei niedergelassenen Hämatologen in Deutschland für 175 Patienten mit MZoL vorgestellt.

PATIENTEN UND METHODEN ERGEBNISSE

Das Tumorregister Lymphatische Neoplasien ist ein offenes, prospektives, klinisches Register für Patienten mit NHL, inklusive Chronischer Lymphatischer Leukämie und Multiplem Myelom. Über einen Zeitraum von fünf Jahren je Patient werden Daten zur Behandlung in Praxen niedergelassener Hämatologen aus ganz Deutschland prospektiv erfasst. Neben demographischen und medizinischen Patientencharakteristika (Tumoranamnese und Begleiterkrankungen) werden alle eingesetzten systemischen Therapien, der Krankheitsverlauf sowie Outcome-Parameter wie Ansprechen, Progressionsfreies und Gesamtüberleben dokumentiert.

Im Zeitraum 2009-2014 wurden 3.795 Patienten aus 122 Zentren zu Beginn ihrer ersten oder zweiten Systemtherapie in das Register eingeschlossen. Datenbankschluss für die vorliegende Auswertung war der 31.08.2018.

Bei 175 der 1.049 (17%) Patienten mit einem indolenten NHL, die zu Beginn ihrer systemischen Erstlinientherapie eingeschlossen wurden, wurde ein MZoL diagnostiziert; ein Drittel davon (n = 58) wurden als MALT-Lymphom dokumentiert.

Die Patienten waren im Median 69 Jahre alt (Min-Max: 25-89 Jahre, 61% älter als 65 Jahre, 46% älter als 70 Jahre), das Geschlechterverhältnis war ausgeglichen, 6% hatten einen ECOG von 2 und höher und bei 67% war (mindestens) eine Begleiterkrankung vorhanden (38% Hypertonie, 11% Diabetes mellitus, 10% chronische Lungenerkrankung). Bei 67% der Patienten wurden ein Ann Arbor-Stadium III/IV diagnostiziert, 29% zeigten B-Symptome und 30% einen erhöhten LDH-Wert bei Therapiebeginn (**Tabelle 1**).

Die Immunochemotherapie Bendamustin + Rituximab (BR(P)) war im Zeitraum 2009-2014 mit einem Anteil von 75% das mit Abstand am häufigsten verwendete Behandlungsschema, gefolgt von Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin +

Prednison + Rituximab (R-CHOP) mit 8%. Andere Schemata wurden lediglich in Einzelfällen eingesetzt (jeweils ≤ 4%) (**Abbildung 1**).

Die *best response* (erhoben nach Zentrenstandard) betrug 81%, mit 33% *unconfirmed clinical complete response* und 49% *partial response*. Für 5% war *stable disease* und für keine/n der Patienten wurde *progressive disease* als *best response* dokumentiert (**Abbildung 2**).

Nach einer medianen Beobachtungszeit von 60 Monaten betrug die progressionsfreie Überlebensrate (**Abbildung 3**) bei 5 Jahren 67% (95%-CI 59-74%) und die Gesamtüberlebensrate (**Abbildung 4**) bei 5 Jahren 77% (95%-CI 69-83%); der Median wurde weder bei PFS noch bei OS erreicht. Für 17% war zum Zeitpunkt der Auswertung eine zweite Therapie dokumentiert; 30% dieser Patienten erhielten dabei eine Re-Therapie mit BR (Therapiebeginn 2012-2015). 14% der Patienten starben ohne eine nachfolgende Therapie erhalten zu haben. Für 18% war die Beobachtung aufgrund von Lost to Follow-up (vorzeitig) beendet.

Knauf W¹,
Abenhardt W²,
Koenigsmann M³,
Maintz Ch⁴,
Sandner R⁵,
Zahn M-O⁶,
Schnell R⁷,
Houet L⁸,
Tech S⁸,
Jänicke M⁸,
Marschner N⁹.

1 Centrum für Hämatologie und Onkologie Bethanien, Frankfurt a.M.
2 Onkologische Praxis, Gilching
3 Onkologisches Ambulanzzentrum (OAZ), Hannover
4 MVZ West GmbH Würselten Hämatologie-Onkologie, Würselten
5 Onkologische Praxis Passau, Passau
6 MVZ Onkologische Kooperation Harz, Goslar
7 Praxis Internistische Onkologie und Hämatologie (PIOH), Frechen
8 IOMEDICO, Freiburg i. Br.
9 Praxis für Interdisziplinäre Onkologie & Hämatologie, Freiburg i. Br.

Abkürzungen:
BR: Bendamustine+Rituximab | R-CHOP: Cyclophosphamid+Doxorubicin+Vincristin+Prednison+Rituximab
CCI: Charlson Komorbiditätsindex | CI: Konfidenzintervall | ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group | LDH: Laktatdehydrogenase | MALT: Mukosa-assoziiertes lymphatisches Gewebe | MZoL: Marginalzonenlymphom | NHL: Non-Hodgkin Lymphom | o.A: Ohne Angabe | OS: Gesamtüberleben (overall survival) | PFS: Progressionsfreies Überleben | SD: Stabile Disease | SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results | StD: Standardabweichung | TLN: Tumorregister Lymphatische Neoplasien | USA: Vereinigte Staaten von Amerika | WHO: World Health Organization

Referenzen
(1) Al-Hamadani M, Haberman TM, Cerhan JR, Macon WR, Maurer MJ, Go RS. Non-Hodgkin lymphoma subtype distribution, geodemographic patterns, and survival in the US: A longitudinal analysis of the National Cancer Data Base from 1998 to 2011. *Am J Hematol.* 2015 Sep;90(9):790-5.
(2) Monga N, Nastoupil L, Garalde J, Quigley J, Hudson M, O'Donovan P, et al. Burden of illness of follicular lymphoma and marginal zone lymphoma. *Ann Hematol.* 2019 Jan;98(1):175-83.
(3) Raderer M, Buske C, Dreyling M, Eich HT, Kiesewetter B, Klapper W, et al. DGHO-Leitlinie Extranodales Marginalzonen-Lymphom, Januar 2019. (Onkopedia - DGHO).
(4) Olszewski AJ, Castillo JJ. Survival of patients with marginal zone lymphoma: Analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer.* 2013 Feb 1;119(3):629-38.

Danksgagung:
Das Tumorregister Lymphatische Neoplasien ist ein Kooperationsprojekt der niedergelassenen Hämatologen / Onkologen, des Arbeitskreises Klinische Studien e.V. (AKS) und des kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. (ML). Ärztliche Leitung: Prof. Wolfgang Knauf / Frankfurt, Dr. Wolfgang Abenhardt / Gilching.
Wir danken allen teilnehmenden Patientinnen und Patienten und deren Angehörigen, Ärztinnen und Ärzten der TLN-Studiengruppe mit deren Studienteams für ihr Engagement im Rahmen des Registers sowie den pharmazeutischen Partnern Celgene GmbH, Mundipharma GmbH, Onkavis GmbH und Roche Pharma AG für die finanzielle Unterstützung des Projekts.
Sponsor, Konzeption, Management und Analyse: IOMEDICO

Interessenskonflikte:
WK keine
NM Anstellungsverhältnis oder Führungsposition: IOMEDICO, Beratungs- bzw. Gutachterstätigkeit: Roche, Mundipharma, AMGGen; Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien oder Fonds: IOMEDICO; Honorare: Roche, Mundipharma, AMGGen; Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen: über IOMEDICO

ClinicalTrials.gov Identifier:
NCT0089798
Referenzen:
Knauf W, Abenhardt W, Koenigsmann M, Maintz C, Sandner R, Zahn M-O, Schnell R, Houet L, Tech S, Jänicke M, Marschner N, 2019. Patients with Marginal Zone Lymphoma: Characteristics, treatment reality and outcome data from the German prospective TLN Registry. *Oncol Res Treat* 42 (suppl 4)(P695), 185.

FAZIT

Patienten mit Marginalzonenlymphom (MZoL) werden in der Erstlinie bei niedergelassenen Hämatologen in Deutschland überwiegend mit der Immunchemotherapie Bendamustin + Rituximab (BR) behandelt. Auch in der Zweitlinie kommt mehrheitlich BR als Re-Therapie zum Einsatz. Trotz Unterschiede hinsichtlich Verteilung des MZoL-Subtyps (des Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebes, MALT-Lymphom vs. non-MALT-Lymphom) und Ann Arbor-Stadiums mit einem dokumentierten höheren Anteil von Stadium III/IV im Register sind die Daten zum Gesamtüberleben mit denen aus dem amerikanischen SEER-Register (Olszewski et al., 2013) vergleichbar.

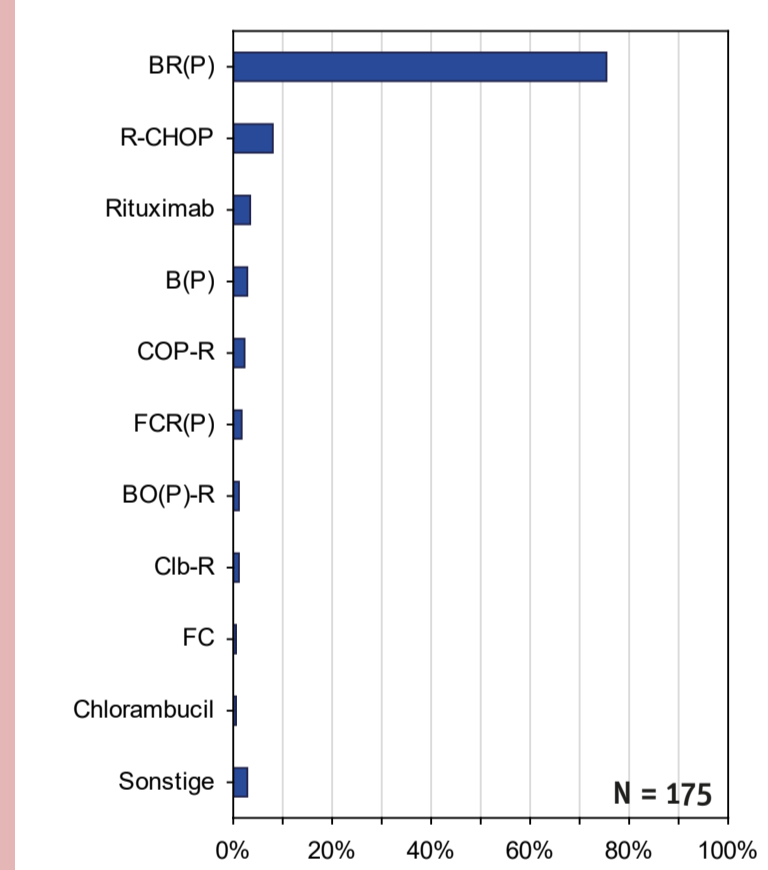
Eine detaillierte Analyse der Daten zu Behandlung und Therapieerfolg – auch in Abhängigkeit vom MZoL-Subtyp – ist derzeit in Vorbereitung. Eine fortlaufende umfassende Datenerhebung zu Patientencharakteristika, Routinebehandlung und Verlauf stellt auch weiterhin ein wichtiges Instrument dar, um bessere Einblicke in den Verlauf von Patienten mit seltenen Lymphom-Entitäten wie das MZoL zu gewinnen und ggf. dadurch Therapieempfehlungen zu optimieren.

Tabelle 1

	MZoL	NHL ohne MZoL
Patienten (N)	175	874
Geschlecht männlich n (%)	89 (51%)	464 (53%)
Geschlecht weiblich n (%)	86 (49%)	410 (47%)
Alter bei Therapiebeginn		
Mittelwert ± StD (Jahre)	66,9 ± 11,9	66,2 ± 12,1
Median (Jahre)	69,0	68,6
≥ 65 Jahre n (%)	106 (61%)	514 (59%)
ECOG Performance Status		
ECOG 0 n (%)	75 (43%)	354 (41%)
ECOG 1 n (%)	71 (41%)	398 (46%)
ECOG ≥2 n (%)	10 (6%)	57 (7%)
ECOG unbekannt / ohne Angabe n (%)	19 (11%)	65 (7%)
Begleiterkrankungen vorliegend		
Ja n (%)	118 (67%)	556 (64%)
Nein n (%)	57 (33%)	318 (36%)
Ohne Angabe n (%)	0 (0%)	0 (0%)
Hypertonie n (%)	66 (38%)	307 (35%)
Diabetes mellitus ohne/mit Endorganschäden n (%)	20 (11%)	102 (12%)
Mäßige / schwere Nierenerkrankung n (%)	7 (4%)	38 (4%)
Herzinsuffizienz n (%)	12 (7%)	31 (4%)
Zustand nach Herzinfarkt n (%)	9 (5%)	21 (2%)
Chronische Lungenerkrankung n (%)	17 (10%)	45 (5%)
Charlson Komorbiditätsindex		
CCI 0 n (%)	129 (74%)	688 (79%)
CCI 1 n (%)	16 (9%)	68 (8%)
CCI ≥2 n (%)	30 (17%)	118 (14%)
CCI unbekannt / ohne Angabe n (%)	0 (0%)	0 (0%)
B-Symptome		
Ja n (%)	50 (29%)	197 (23%)
Nein n (%)	112 (64%)	638 (73%)
Unbekannt / ohne Angabe n (%)	13 (7%)	39 (4%)
LDH n (%)		
> Oberer Normwert n (%)	53 (30%)	254 (29%)
≤ Oberer Normwert n (%)	112 (64%)	587 (67%)
Unbekannt / ohne Angabe n (%)	10 (6%)	33 (4%)
Stadium nach Ann Arbor		
Stadium I n (%)	10 (6%)	44 (5%)
Stadium II n (%)	26 (15%)	104 (12%)
Stadium III n (%)	29 (17%)	216 (25%)
Stadium IV n (%)	88 (50%)	449 (51%)
Stadium unbekannt / fehlend n (%)	22 (13%)	61 (7%)

Tabelle 1: Patientencharakteristika

Abbildung 1



BR(P): Bendamustin + Prednison | BOVP-R: Bendamustin + Vincristin + Prednison + Rituximab | R-CHOP: Bendamustin + Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison + Rituximab | Cb-R: Chlorambucil + Rituximab | COP-R: Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison + Rituximab | FC: Flutasteron + Cyclophosphamid + Prednison + Cyclophosphamid + Rituximab + Prednison | R-CHOP: Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison + Rituximab | Rituximab: Rituximab (Monotherapie)

Abbildung 1 – Häufigkeiten Therapie-Schemata Erstlinie

Abbildung 2

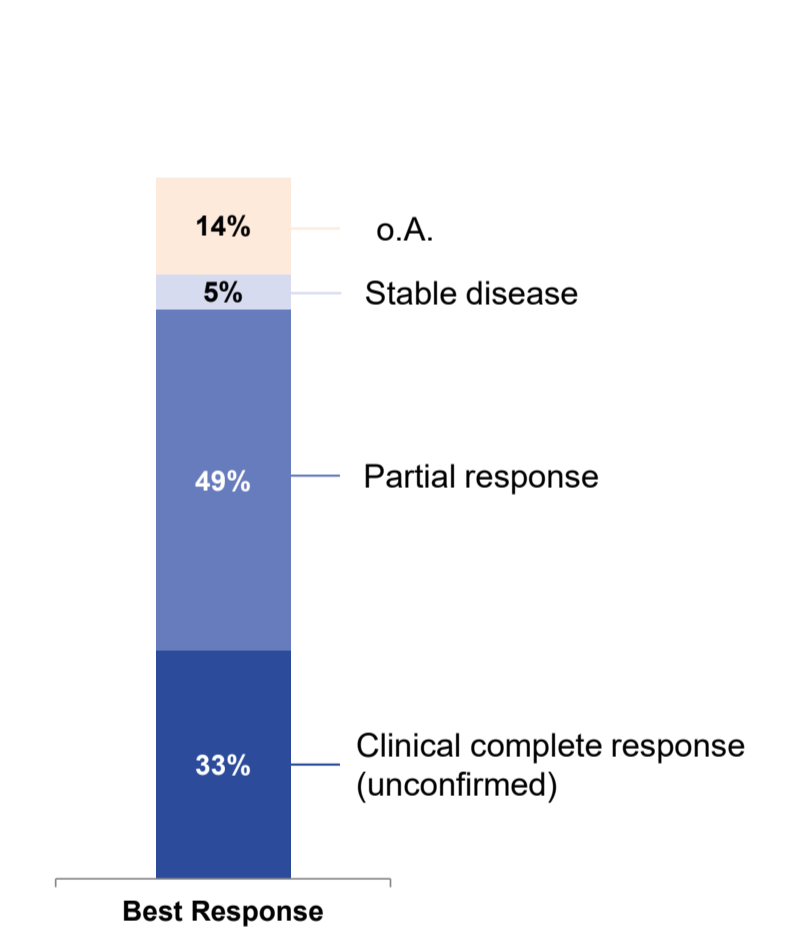


Abbildung 2 – Best Response

Abbildung 3

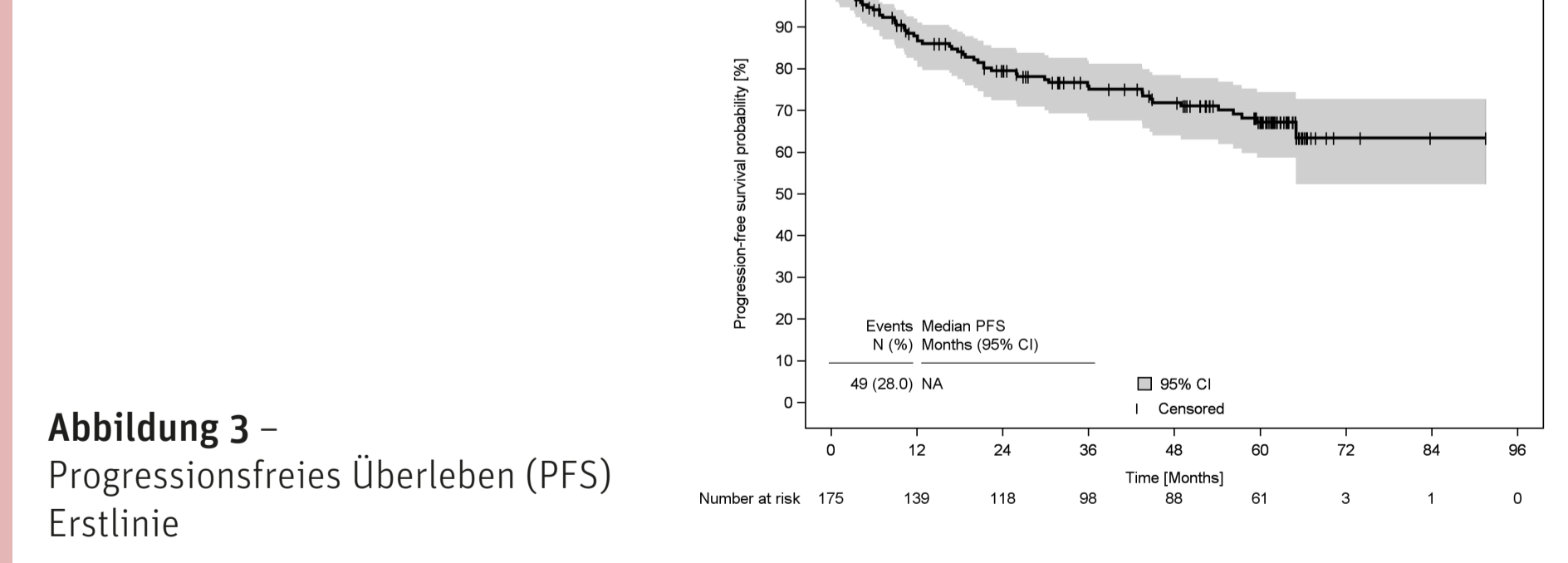


Abbildung 4

