

David Kasouha
Dr. med.

Klinische Analyse der prognostischen Relevanz extranodalen Lymphombefalls bei Patienten mit diffus-großzelligem B-Zelllymphom im Rahmen des Heidelberger Lymphomregisters

Fach/Einrichtung: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Matthias Witzens-Harig

Seit der Einführung von Rituximab hat sich die Prognose von Patienten mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom verbessert. Der Internationale Prognostische Index diente vor und nach der Rituximab-Era zur Abschätzung der Prognose von Patienten mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom. Mittlerweile existieren Hinweise darauf, dass bestimmte extranodale Befälle mit einem reduzierten Outcome verbunden sind. 1001 Patienten mit einem neu diagnostizierten diffus großzelligem B-Zell-Lymphom, die zwischen 2001 und 2015 am Universitätsklinikum Heidelberg behandelt wurden, wurden retrospektiv umfangreich charakterisiert. Klinische Daten über verschiedene Entitäten, die jeweilige Ann-Arbor-Klassifikation, Bulky Disease, Laborwerte, den Internationalen Prognostischen Index, Therapie, sowie über das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben wurden erhoben, mit dem Ziel die prognostische Relevanz verschiedener extranodaler Befälle zu analysieren. Das mediane Erkrankungsalter lag bei 64,6 Jahren [18,6 – 92,5]. 577 (57,6 %) der Patienten waren älter als 60 Jahre. Von diesen Patienten waren 540 (53,9 %) männlich und 461 (46,1 %) weiblich. Bei 693 (83,3 %) Patienten entstand das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom de novo und bei 139 (16,7 %) Patienten sekundär transformiert aus diversen anderen Malignitäten. Die Patienten wurden anhand der Ann-Arbor-Klassifikation zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in vier Stadien eingeteilt. Das Stadium I wurde bei 19 %, das Stadium II bei 20,7 %, das Stadium III bei 21,2 % und das Stadium IV bei 39 % der Patienten diagnostiziert. Bei 229 (26,6 %) Patienten konnte ein Bulky Disease (Tumormasse > 7,5 cm) radiologisch festgestellt werden. Nur 184 (21 %) Patienten hatten einen Performance-Status nach der Eastern Cooperative Oncology Group von größer als 1. 55,3 % der Patienten zeigten bei Erstdiagnose einen erhöhten LDH-Wert und 67,3 % einen erhöhten sCD25-Wert. Mehr als die Hälfte der Patienten (52,8 %) hatten einen erniedrigten Hämoglobin-Wert bei der Erstdiagnose. 646 (65,1 %) Patienten hatten primär einen extranodalen Befall und 347 (34,9 %) Patienten primär ein diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom mit nodalem Befall. Im gesamten Patientenkollektiv hatten 36 % der Patienten einen Score nach dem Internationalen Prognostischen Index von 0-1 Punkten, 25,6 % von 2 Punkten, 22,9 % von 3 Punkten und 15,5 % von 4-5 Punkten. Bei der univariaten Überlebensanalyse von Patienten mit kurativem Therapieansatz unterschieden sich die vier Risikogruppen

signifikant voneinander in Bezug auf Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben.

44,1 % zeigten lediglich eine extranodale Manifestation des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms. Der Befall von zwei extranodalen Lokalisationen wurde bei 12,9 % beobachtet. 5,3 % hatten primär drei extranodalen Befälle.

Insgesamt wurden 25 verschiedene extranodale Befälle, zusätzlich zum Milzbefall und zum Waldeyer'schen Rachenring, beobachtet. Am häufigsten befanden sich extranodale Manifestationen im Zentralnervensystem (15,3 %), im Weichgewebe (14,4 %), im Gastrointestinaltrakt (11,9 %), im Knochen (11,1 %) und in der Lunge bzw. Pleura (9,7 %).

In der univariaten Überlebensanalyse für Patienten mit kurativem Therapieansatz zeigten Alter > 60 Jahre, Stadium III oder IV nach Ann-Arbor-Klassifikation, B-Symptomatik, Bulky Disease (> 7,5 cm), Performance-Status nach der Eastern Cooperative Oncology Group > 1, erhöhter LDH-Wert und erhöhter sCD25-Wert einen negativen Einfluss auf das progressionsfreie Überleben.

Ebenfalls waren Alter > 60 Jahre, Stadium III oder IV nach Ann-Arbor-Klassifikation, B-Symptomatik, Performance-Status nach der Eastern Cooperative Oncology Group > 1, erhöhter LDH-Wert und erhöhter sCD25-Wert mit einem reduzierten Gesamtüberleben verbunden. Bulky Disease (> 7,5 cm) galt hier nicht als Risikofaktor in Bezug auf das Gesamtüberleben ($p = 0,14$).

Bestimmte Extranodalbefälle, wie Zentralnervensystem, Lunge bzw. Pleura, Gallenblase, Niere, Harnblase bzw. Ureter, sowie Knochenmark und peripheres Blut, zeigten in der univariaten Analyse ein geringeres progressionsfreies Überleben. Einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben zeigten sowohl Zentralnervensystem, Pharynx, Lunge bzw. Pleura, Leber, maligner Aszites, Niere, als auch Knochenmark und peripheres Blut.

Bei der multivariaten Cox-Regression (schrittweise rückwärts Cox-Regression) zeigten Zentralnervensystem, Pharynx, Lunge bzw. Pleura, Leber, Niere, Knochenmark und peripheres Blut ein geringeres Gesamtüberleben.

Im Vergleich zu weiteren Studien der Rituximab-Era wurden explizite Extranodalbefälle erfasst, die wiederholt in mehreren Studien mit reduziertem Gesamtüberleben auftauchten, darunter Zentralnervensystem, Lunge/Pleura, Leber, Niere, Knochenmark und peripheres Blut. Diese Ergebnisse sind kritisch zu hinterfragen, da die Einschlusskriterien der verschiedenen Studien, wie Therapieansätze, Vorerkrankungen, Alter, diagnostische Maßnahmen, nicht miteinander übereinstimmen.

In einem nächsten Schritt sind zusätzliche Studien erforderlich, um den Einfluss der Therapiemodalitäten auf die Prognose der Extranodalbefälle zu prüfen, damit Über- bzw. Untertherapien in der Zukunft vermieden werden können.