

onkopedia

onkopedia leitlinien

Extranodales Marginalzonen-Lymphom (MZoL)

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und
Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Mathias Freund

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.dgho-onkopedia.de

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Definition und Basisinformationen	4
1.1 Definition	4
1.2 Häufigkeit	5
1.3 Risikofaktoren	6
1.4 Pathologie	6
1.5 Genetik	8
2 Klinisches Bild	8
3 Diagnose	8
3.1 Diagnostik.....	8
3.2 Stadieneinteilung	10
4 Therapiekonzept	12
4.1 Strahlentherapie	12
4.2 Operation.....	12
4.3 Medikamentöse Tumortherapie.....	13
4.4 Verlaufskontrolle und Nachsorge	14
4.5 Prognose	15
5 Subtypentypische Aspekte	15
5.1 Magen	15
5.1.1 Grundlagen.....	15
5.1.2 Klinisches Bild	16
5.1.3 Diagnostik.....	16
5.1.4 Therapie.....	17
5.1.4.1 Stadium I, Helicobacter pylori positiv	18
5.1.4.2 Stadium I Helicobacter pylori negativ; Stadium II	18
5.1.4.3 Stadien III und IV.....	19
5.1.5 Verlaufskontrolle und Nachsorge	19
5.2 Intestinaltrakt	20
5.2.1 Grundlagen	20
5.2.2 Klinisches Bild	20
5.2.3 Diagnostik.....	20
5.2.4 Therapie.....	22
5.2.4.1 Stadien I und II.....	22
5.2.4.2 Stadien III und IV.....	23
5.2.5 Nachsorge und Verlaufskontrollen	23
5.2.6 Prognose	23
5.3 Lunge.....	23
5.3.1 Grundlagen	23
5.3.2 Klinisches Bild	23
5.3.3 Diagnostik.....	23
5.3.4 Stadieneinteilung.....	25
5.3.5 Therapie.....	25
5.3.5.1 Stadien I und II.....	25
5.3.5.2 Stadien III und IV.....	26
5.3.6 Nachsorge und Verlaufskontrollen	26
5.3.7 Prognose	26
5.4 Haut.....	26
5.4.1 Grundlagen	26
5.4.2 Klinisches Bild	27
5.4.3 Diagnostik.....	27

5.4.4 Stadieneinteilung	28
5.4.5 Therapie.....	30
5.4.5.1 Stadium T1a.....	30
5.4.5.2 Stadium T1b / T2a.....	31
5.4.5.3 Stadien > T2b, > N1, M1	31
5.4.5.4 Borrelia burgdorfferi positives Marginalzonen-Lymphom	31
5.4.6 Nachsorge und Verlaufskontrollen	32
5.4.7 Prognose	32
5.5 Augenanhangsgebilde	32
5.5.1 Grundlagen.....	32
5.5.2 Klinisches Bild	33
5.5.3 Diagnostik.....	33
5.5.4 Stadieneinteilung.....	34
5.5.5 Therapie.....	35
5.5.5.1 Stadien I und II.....	35
5.5.5.2 Stadien III und IV.....	36
5.5.6 Nachsorge und Verlaufskontrollen	36
5.5.7 Prognose	36
5.6 Speicheldrüsen	36
5.6.1 Grundlagen	36
5.6.2 Klinisches Bild	37
5.6.3 Diagnostik.....	37
5.6.4 Therapie.....	38
5.6.4.1 Stadien I und II.....	38
5.6.4.2 Stadien III und IV.....	39
5.6.5 Nachsorge und Verlaufskontrollen	39
5.6.6 Prognose	39
5.7 Schilddrüse	39
5.7.1 Grundlagen	39
5.7.2 Klinisches Bild	39
5.7.3 Diagnostik.....	39
5.7.4 Therapie.....	41
5.7.4.1 Stadium I	41
5.7.4.2 Stadium II.....	41
5.7.4.3 Stadien III und IV.....	42
5.7.5 Nachsorge und Verlaufskontrollen	42
5.7.6 Prognose	42
5.8 Mamma	42
5.8.1 Grundlagen	42
5.8.2 Klinisches Bild	42
5.8.3 Diagnostik.....	42
5.8.4 Therapie.....	44
5.8.4.1 Stadien I und II.....	44
5.8.4.2 Stadien III und IV.....	44
5.8.5 und Verlaufskontrollen	45
5.8.6 Prognose	45
6 Literatur.....	45
7 Aktive Studien	55
8 Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle	55
9 Zulassungsstatus.....	55
10 Links	55

11 Adressen der Verfasser	55
12 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten.....	57

Extranodales Marginalzonen-Lymphom (MZoL)

Stand: Oktober 2012

Autoren: Peter Koch, Hans Theodor Eich, Mario Bargetzi, Christian Buske, Martin Dreyling, Wolfram Klapper, Markus Raderer, Gabriele Reinartz, Michael Steurer, Bernhard Josef Wörmann

1 Definition und Basisinformationen

1.1 Definition

Die Marginalzonen-Lymphome (MZoL) gehören zu den indolenten Non-Hodgkin Lymphomen. Nach der WHO Klassifikation von 2008 werden folgende Subgruppen unterschieden [1]:

- nodales Marginalzonen-Lymphom
- splenisches Marginalzonen-Lymphom
- extranodales Marginalzonen-Lymphom des Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebes (MALT Lymphom)

Letzteres wurde in früheren Klassifikationen als „Lymphom vom MALT - Typ“ (Mucosa-Associated-Lymphoid-Tissue Lymphoma) entsprechend der Erstbeschreibung durch Isaacson und Mitarbeiter bezeichnet [2]. Manifestationen im Bronchialsystem wurden auch als BALT Lymphome, in der Haut als SALT Lymphome bezeichnet. Diese Abkürzungen sollten nicht mehr verwendet werden.

Thema dieser Empfehlungen sind die indolenten, extranodalen Marginalzonen-Lymphome. Die nodalen und die splenischen Marginalzonen-Lymphome werden in getrennten Onkopedia Leitlinien dargestellt.

Insbesondere in den fortgeschrittenen Stadien III und IV ist die Abgrenzung eines primär extranodalen MZoL gegenüber einer Beteiligung eines generalisierten nodalen Lymphoms gelegentlich schwierig. Pragmatisch geeignet ist folgende Definition, ursprünglich vorgeschlagen für extranodale Marginalzonen-Lymphome im Gastrointestinaltrakt [3]: Die Läsion oder deren Symptome müssen zur Diagnose geführt haben. Extranodale MZoL sind ca. 6-7mal häufiger als nodale MZoL. Bei gleichzeitigem Befall mehrerer Organe kann die Differenzierung schwierig und ist in vielen Fällen auch nicht möglich sein.

1.2 Häufigkeit

Extranodale Marginalzonen-Lymphome machen 7-10% der neu diagnostizierter Non-Hodgkin Lymphome aus. Sie können in fast jedem Organ auftreten. Eine Übersicht über die relativen Verteilungen der Primärlokalisationen ist in Tabelle 1 aufgeführt. Unterschiede der Verteilung sind auch abhängig von Schwerpunkten der Register.

Tabelle 1: Relative Häufigkeit extranodaler Marginalzonen-Lymphome

Lokalisation	Häufigkeit (%)		
	WHO ¹ Atlas 2008	MDACC ² 2010	LKR Kiel ³ 2011
Magen	35 - 40	38	67
Dünndarm	10	8	3
Lunge	14	8	5
Kopf / Hals Parotis Speicheldrüsen Tonsille	14	13 ⁴	9 4 4 1
Augenanhangsgebilde	12	13 ⁵	6
Haut	11	17	7
Schilddrüse	4	1	1
Mamma	4	2	2

Legende: ¹WHO - World Health Organisation [1]; ²MDACC - M.D. Anderson Cancer Center Houston [4]; ³LKR Kiel - Lymphknotenregister Kiel; ⁴nur Speicheldrüsen; ⁵nur Orbita

Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 50 und 70 Jahren mit einer sehr großen Spannweite. Geschlechts- und Altersverteilung variieren in Abhängigkeit von der Lokalisation.

1.3 Risikofaktoren

Das Risiko, an einem extranodalen Marginalzonen-Lymphom zu erkranken, wird vor allem durch Autoimmunerkrankungen und durch chronische Infektionen erhöht. Im Krankengut des AKH Wien beträgt die Inzidenz von Autoimmunerkrankungen bis zu 40% [M. Raderer, persönliche Mitteilung]. Risikofaktoren sind [1, 5]

- Autoimmunerkrankungen
 - Hashimoto - Thyreoiditis
 - Lymphoepitheliale Sialadenitis (Sjögren-Syndrom)
- chronische Infektionen
 - *Helicobacter pylori* für Marginalzonen-Lymphome des Magens

Als weitere infektiöse Erreger werden diskutiert

- *Campylobacter jejuni* für Marginalzonen-Lymphome des Dünndarms
- *Chlamydia psittaci* für Marginalzonen-Lymphome der Augenanhängsgebilde
- *Borrelia burgdorferi* für Marginalzonen-Lymphome der Haut

1.4 Pathologie

Die malignen Zellen sind überwiegend klein und nur wenig größer als Lymphozyten. Blasten finden sich nur wenige. Eine plasmazytische Differenzierung kann beobachtet werden. Die Lymphomzellen weisen den Immunphänotyp reifer B Lymphozyten auf. Exprimiert wird CD20 und selten CD5. CD23, CD10 und Cyclin D1 sind negativ. Der Immunphänotyp ist nicht spezifisch, so dass der Marginalzonenphänotyp eine Ausschlussdiagnose gegenüber anderen kleinzelligen Lymphomen darstellt. Aufgrund der entzündungstriggerten Pathogenese einiger Marginalzonenlymphome (siehe 1.3) ist eine histologische Abgrenzung gegenüber chronischen Entzündungen zum Teil schwierig und bedarf neben der histologischen auch immer einer immunhistochemischen und oft auch einer molekularpathologischen (Klonalitäts-) Analyse.

Die blastäre („blastic“) Variante ist mit einem aggressiveren klinischen Verlauf assoziiert, wird von den kleinzelligen Marginalzonenlymphomen abgegrenzt und nach der WHO-Klassifikation in die Gruppe der diffusen großzelligen Lymphome eingeordnet. Übergänge zwischen einem Marginalzonenlymphom und einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom sind möglich (sog. Transformation). Wenn histologisch Rasen aus Blasten vorliegen, ist ein diffuses großzelliges B-Zell Lymphom zu diagnostizieren.

Die ICD Schlüssel sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2: ICD Schlüssel

Code	Bezeichnung
9689/3	Splenisches Marginalzonenlymphom
9689/31	Splenisches Marginalzonenlymphom, blastisch
9689/32	Splenisches Marginalzonenlymphom mit plasmazellulärer Differenzierung
9699/31	Nodales Marginalzonenlymphom
9699/311	Nodales Marginalzonenlymphom, blastisch
9699/333	Pädiatrisches nodales Marginalzonenlymphom
9699/312	Nodales Marginalzonenlymphom mit plasmazellulärer Differenzierung
9699/32	Extranodales Marginalzonenlymphom
9699/321	Extranodales Marginalzonenlymphom, blastisch
9699/322	Extranodales Marginalzonenlymphom mit plasmazellulärer Differenzierung

Eine klare Abgrenzung zwischen indolentem und aggressivem Lymphom ist nicht definiert. Die biologische und klinische Relevanz von intermediären Formen mit erhöhtem Anteil proliferationsaktiver Zellen ist nicht geklärt. Bei einem unklaren histologischen Befund wird die Vorstellung des Patienten in einem Zentrum empfohlen.

1.5 Genetik

Die häufigsten spezifischen, genetischen Aberrationen sind

- t(11;18)(q21;q21) mit Bildung eines Fusionsproteins *API-2/MALT1*
- t(1;14)(p22;q32) mit Beteiligung von *IgH* und *BCL10*
- t(14;18)(q32;q21) mit Beteiligung von *IgH* und *MALT1*
- t(3;14)(p14.1;q32) mit Beteiligung von *FOXP1* und *IgH*.

Die Translokation t(11;18)(q21;q21) tritt bei 30-50% der extranodalen Marginalzonen-Lymphome des Magens auf, gehäuft bei fortgeschrittenen Stadien. Zahlreiche weitere Aberrationen wurden beschrieben, am häufigsten Trisomie 3 und / oder 8 [6]. Eine klare Zuordnung genetischer Veränderungen zu einem klinisch distinkten Krankheitsbild innerhalb der extranodalen MZoL gibt es bisher nicht.

2 Klinisches Bild

Das klinische Bild wird von lokalen Symptomen der Primärmanifestation des Lymphoms geprägt. Allgemeinsymptome einschl. B-Symptomatik sind selten: der Allgemeinzustand ist gut. Bis zu 40 % der Patienten haben Hinweise auf Autoimmunerkrankungen. Ein monoklonales Immunglobulin ist als M-Gradient bei 10-20% der Patienten nachweisbar.

3 Diagnose

3.1 Diagnostik

Die Diagnose wird an einer Biopsie gestellt. Sollte dies nicht möglich sein, ist die CT - oder Sonographie - gesteuerte Probeexzision mit einer 12G oder 14G Kanüle möglich. Voraussetzung ist der ausreichende Durchmesser der Stanznadel für eine histologische Untersuchung. Eine Feinnadelaspiration (Zytologie) ist nicht ausreichend. Der histologische Bericht soll die Diagnose entsprechend der WHO-Klassifikation benennen. Bei der Seltenheit des Krankheitsbildes und der pathogenetisch engen Beziehung zu entzündlichen Veränderungen kann die Abgrenzung zwischen Entzündungen und Marginalzonen-Lymphomen schwierig sein und eine Referenzbegutachtung durch einen Hämatopathologen sowie eine molekularpathologische Analyse erforderlich machen. Molekularpathologische Untersuchungen sind insbesondere immer dann zu fordern, wenn histologisch noch Zeichen einer begleitenden Entzündungsreaktion zu erkennen sind, z. B. eine *H.p.* positive Gastritis im Magen. Richtlinien für diagnostische Algorithmen sind z.B. für den Magen definiert.

Da die Therapie der extranodalen Marginalzonen-Lymphome vom Ausbreitungsstadium abhängt, ist eine ausführliche Diagnostik vor Therapiebeginn essentiell (Staging). Bei $\geq 25\%$ der Patienten ist die Erkrankung multifokal oder multilokulär.

Die Empfehlungen werden in allgemeine und in lokalisationsbezogene Untersuchungen unterschieden. Die Empfehlungen zur allgemeinen Diagnostik von MZoL-Patienten sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Spezielle Empfehlungen finden sich in den jeweiligen Organ-bezogenen Kapiteln (Kapitel 5.1 - 5.8).

Tabelle 3: Allgemeine Untersuchungen zum Staging

Untersuchung	Anmerkungen
Anamnese	insbesondere auch Befragung nach Autoimmunerkrankheiten
körperliche Untersuchung	inkl. Lymphknotenstatus, Augen, Kopf-Hals-Region, Leber- und Milzgröße
Labor peripheres Blut	Blutbild, Differenzialblutbild, Retikulozyten, Immunphänotypisierung nur bei leukämischem Verlauf (sehr selten, dann Verdacht auf ein splenisches Marginalzonen-Lymphom)
	LDH, beta 2Mikroglobulin
	Gesamteiweiß, Elektrophorese, Immunglobuline quantitativ und Immunfixation bei V. a. Paraproteinämie, freie Leichtketten,
	GOT, GPT, AP, gamma-GT, Bilirubin, Kreatinin, Harnsäure, Blutzucker
	Quick, PTT
	HIV, HCV und HBV Serologie
Labor Urin	Status, Ig Leichtketten bei positivem Befund im Blut
Knochenmark	Biopsie: Histopathologie Aspirat: multiparametrische Immunphänotypisierung

Tabelle 3: Allgemeine Untersuchungen zum Staging

Sonographie	Abdomen Lymphknoten
Computertomographie mit Kontrastmittel	Thorax, Abdomen und Becken Kopf-Hals (bei supradiaphragmalem Befall)
MRT Gesichtsschädel	bei Lokalisation im Kopfbereich
Endoskopie	Gastroduodenoskopie mit multiplen Stufenbiopsien aus Kardia, Magen, Duodenum und makroskopisch auffälliger Schleimhaut Koloskopie mit Stufenbiopsien und Biopsie terminales Ileum [Troch]

Die Durchführung einer Positonen-Emissions-Tomographie (PET) im Rahmen des initialen Staging wird nur im Rahmen von Studien empfohlen.

3.2 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung erfolgt nach der von Musshoff modifizierten Ann-Arbor-Klassifikation [7], siehe Tabelle 4.

Tabelle 4: Ann Arbor Klassifikation in der Modifikation von Musshoff für extranodale Marginalzonen-Lymphome*

Stadium	Kriterien
I	Befall eines extralymphatischen Organs oder Gewebes (I)
II ₁	Befall eines extralymphatischen Organs einschl. der regionären ¹ Lymphknoten (II ₁) oder eines weiteren benachbarten extralymphatischen Organs ober- oder unterhalb des Zwerchfells (II ₁ E)
II ₂	Befall eines extralymphatischen Organs und Lymphknotenbefall, der über die regionären ¹ Lymphknoten hinausgeht (II ₂ E) und auch einen weiteren lokalisierten Organbefall einschließen kann (II ₂ E)

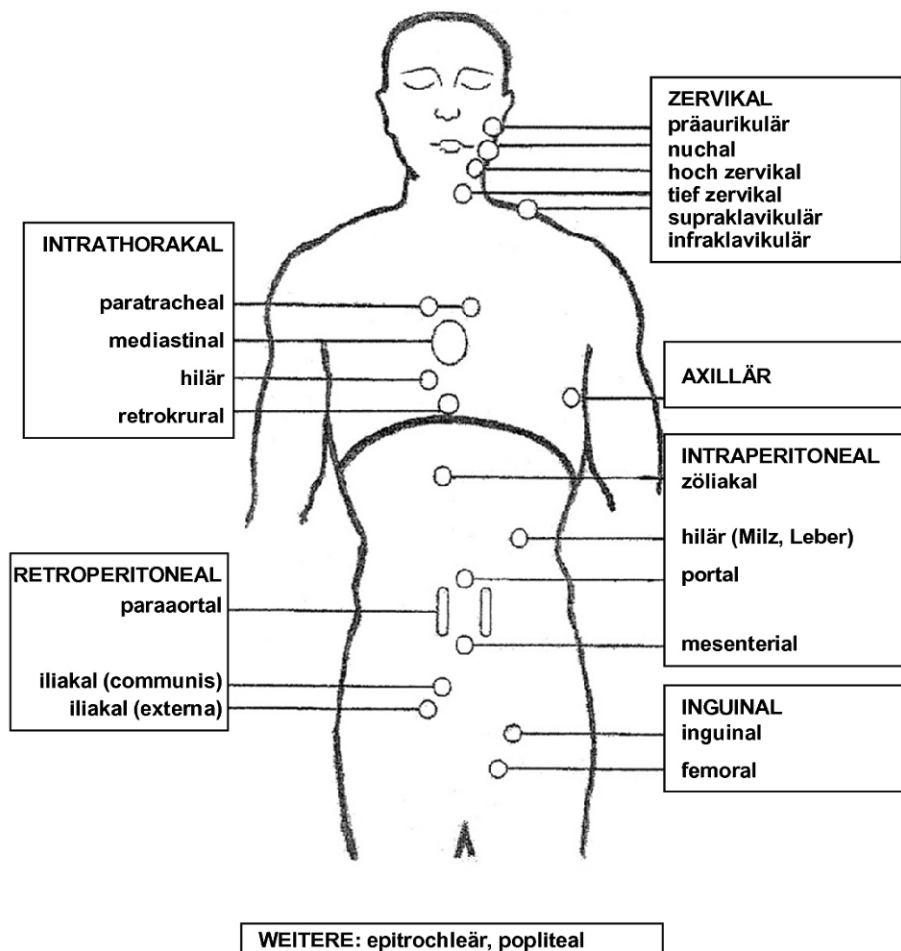
Tabelle 4: Ann Arbor Klassifikation in der Modifikation von Musshoff für extranodale Marginalzonen-Lymphome*

III	Befall eines extralymphatischen Organs und Lymphknotenbefall ober- oder unterhalb des Zwerchfells (III) einschl. eines weiteren lokalisierten extralymphatischen Organs (IIIE) oder der Milz (IIIS) oder beider (IIES)
IV	diffuser oder disseminierter Organbefall mit oder ohne Lymphknotenbefall

Legende: ¹Regionäre Lymphknoten werden in den einzelnen Kapiteln zu den verschiedenen Organen definiert.; *siehe [7]

Die Definition von Lymphknotenregionen ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Definition von Lymphknotenregionen



Zum lymphatischen Gewebe gehören: Lymphknoten, Milz, Thymus, Waldeyer-scher Rachenring, Appendix. Zervikale, axilläre oder inguinale Lymphknotenvergrößerungen sowie Leber- oder Milzvergrößerungen gelten als je eine Region.

Der Zusatz ‚E‘ wird bei extralymphatischer Manifestation verwendet, von Muss-hoff erst ab dem Stadium II und nur bei zusätzlichem Befall per continuitatem in ein weiteres extralymphatisches Organ [7].

Die Stadien erhalten den Zusatz „A“ bei Fehlen, „B“ bei Vorliegen von

- nicht erklärbarem Fieber > 38°C und/oder
- nicht erklärbarem Nachtschweiß und/oder
- nicht erklärbarem Gewichtsverlust (>10% des Körpergewichts innerhalb von 6 Monaten)

4 Therapiekonzept

Die Konzepte zur Therapie von Patienten mit extranodalem Marginalzonen-Lymphom sind aus den Erfahrungen in der Therapie anderer indolenter B Zell-Lymphome abgeleitet. Die Mehrzahl der Empfehlungen basiert auf retrospektiven Analysen und klinischer Erfahrung [8].

Die aktuellen Empfehlungen stratifizieren nach Lokalisation, Stadium, Ätiologie, Symptomatik und Allgemeinzustand. Weitere prognostisch relevante Risikofaktoren wurden identifiziert, aber bisher nicht in prospektiven Studien validiert.

4.1 Strahlentherapie

Strahlentherapie ist in den Stadien I und II kurativ und für die meisten Lokalisationen die Therapie der Wahl [9]. Die Größe des Bestrahlungsfeldes ist abhängig von der jeweiligen Lokalisation und dem Stadium. Empfohlen werden Dosierungen zwischen 30 und 40 Gy, im Stadium I als Involved-Field-Bestrahlung.

Limitierend sind die Strahlensensitivität des betroffenen Organs sowie benachbarter Strukturen.

4.2 Operation

Die Rolle der Operation hat sich in den letzten 20 Jahren gewandelt. In manchen Fällen kann sie zugleich auch diagnostisch (z. B. Lunge, Dünndarm) sein.

Im Stadium I hat die Operation kuratives Potential. Kriterien für eine Operation in kurativer Intention sind die Wahrscheinlichkeit eines ausreichenden Sicherheitsabstands, die Möglichkeit einer gewebsschonenden und funktionserhaltenden Resektion, der mögliche Verzicht auf eine Strahlentherapie und die Patientenpräferenz. Gelingt keine R0 Resektion, ist eine Nachbehandlung erforderlich.

4.3 Medikamentöse Tumortherapie

Die medikamentöse Tumortherapie ist in allen Lokalisationen in den Stadien III und IV indiziert. In frühen Stadien ist sie indiziert bei Lymphommanifestation in Regionen, in denen Bestrahlung oder Operation zu relevanten Spätschäden führen kann. Auch in den frühen Stadien führt der Einsatz der medikamentösen Therapie zu langfristig progressionsfreiem Überleben [10].

Bei fehlender Symptomatik wird im fortgeschrittenen Stadium eine abwartende Haltung (watch & wait) empfohlen. Die Behandlung wird erst beim Auftreten krankheitsassoziierter Symptome oder bei deutlichem Progress eingeleitet. Kriterien sind

- B-Symptomatik
- hämatopoetische Insuffizienz (Neutrophile $< 1.000/\mu\text{l}$), Hb $< 10 \text{ g/dl}$, Thrombozytopenie $< 100.000 / \mu\text{l}$
- Hyperviskositätssyndrom durch Paraproteine
- Beeinträchtigung von Organfunktionen
- Progress (Schnittbilddiagnostik oder Sonographie: $> 50\%$ Zunahme der Summe der Produkte der beiden größten senkrecht aufeinander stehenden Durchmesser der messbaren Lymphommanifestationen innerhalb von 6 Monaten)
- ‚bulky disease‘ $> 7,5\text{cm}$

Bei diesen Patienten werden eine Chemotherapie, eine Immuntherapie mit monoklonalen Antikörpern oder eine kombinierte Immunchemotherapie empfohlen, siehe Anhang Medikamentöse Tumortherapie.

Mangels prospektiv randomisierter Studien gibt es keinen Standard in der medikamentösen Therapie. Wirksame Substanzen sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5: Wirksame Substanzen in der Therapie extranodaler Marginalzonen-Lymphome

Gruppe	Substanzen (in alphabetischer Reihenfolge)
Alkylanzien	Bendamustin Chlorambucil Cyclophosphamid
Anthrazykline / Anthracene	Doxorubicin Mitoxantron
Monoklonale Antikörper	Rituximab
Proteasomen-Inhibitoren	Bortezomib

Tabelle 5: Wirksame Substanzen in der Therapie extranodaler Marginalzonen-Lymphome

Purin-Analoga	Cladribin Fludarabin
Immunmodulatoren	Lenalidomid
Steroide	Dexamethason Prednisolon Prednison

Durch die Monotherapie z. B. mit Alkylanzien, Purin-Analoga oder Rituximab [11] werden Remissionen bei bis zu 75% der Patienten erzielt. Bei Kombinationen wie R-CHOP, R-FCM oder R-Benda werden höhere Remissionsraten berichtet, die Patientenkollektive sind allerdings sehr heterogen [12]. Der Wert einer Erhaltungstherapie ist bei Patienten mit extranodalem MZoL nicht untersucht. Bei Patienten mit follikulären Lymphomen verlängert die Erhaltungstherapie mit Rituximab das progressionsfreie Überleben, siehe Leitlinie Follikuläres Lymphom .

Bei Patienten mit gastralen und mit extra-gastralen Marginalzonen-Lymphomen konnte kürzlich gezeigt werden, dass auch Therapie mit neueren Substanzen wie Bortezomib [13] oder Lenalidomid [14] eine Wirksamkeit hat. Ergebnisse prospektiver Studien zum Vergleich von Mono- und Kombinationstherapie sowie mit neuen Substanzen stehen aus.

Information zum Zulassungsstatus der Medikamente sind im Anhang Extranodale Marginalzonen-Lymphome Zulassungsstatus zusammengefasst.

4.4 Verlaufskontrolle und Nachsorge

Die erste Kontrolle des Therapieerfolges (Restaging) sollte 4-8 Wochen nach Abschluss der Behandlung erfolgen. Dabei werden alle prätherapeutischen Lymphommanifestationen klinisch, bildgebend und gegebenenfalls bioptisch untersucht werden. Nach Dokumentation des Therapieergebnisses erfolgen Therapiekontrolle und Nachsorge mit dem Ziel der frühzeitigen Diagnose von Rezidiv oder Progress sowie Erfassung von Nebenwirkungen der Therapie. Ziele der Untersuchungen sind Therapiekontrolle, frühzeitige Diagnose von Rezidiv oder Progress sowie Erfassung von Nebenwirkungen der Therapie. Die Empfehlungen zu den Verlaufskontrollen sind Expertenmeinung, siehe Tabelle 6. Sie sind nicht in prospektiven Studien validiert.

Tabelle 6: Verlaufskontrolle und Nachsorge nach der Therapie

Untersuchung (Monat)	1	3	6	9	12	15	18	21	24	36	48	60	später
	Restaging												

Tabelle 6: Verlaufskontrolle und Nachsorge nach der Therapie

Anamnese und körperliche Untersuchung	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	individuell
Bildgebende Diagnostik der informativen Läsionen	X		X		X		X		X		X		individuell
Basislabor	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	individuell

Legende: Basislabor: Blutbild, Differentialblutbild, LDH, Leber- und Nierenfunktionsparameter, Die Wahl der zusätzlichen Laborparameter erfolgt in Abhängigkeit von prätherapeutisch auffälligen Werten und in Abhängigkeit von der Therapiemodalität.

Nach primärem Befall eines paarigen Organs ist das erhöhte Risiko eines späteren Befalls auf der kontralateralen Seite zu beachten.

4.5 Prognose

Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen zwischen 70 und 95% [15, 16].

5 Subtypentypische Aspekte

Symptome, Diagnostik und Therapie extranodaler Marginalzonen-Lymphome differieren in Abhängigkeit von der Primärlokalisierung. Im Folgenden werden Empfehlungen zum Vorgehen bei den relativ häufigeren Entitäten gegeben. Bei den seltenen Entitäten wird ein interdisziplinäres Vorgehen empfohlen in Absprache zwischen Strahlentherapie, Chirurgie, Onkologie und ggfs. weiteren Fachdisziplinen. Maßgabe ist eine individualisierte Therapie in Analogie zum Vorgehen bei anderen Marginalzonenlymphomen unter besonderer Berücksichtigung der Komorbidität und mittel- und langfristiger Funktionseinschränkungen.

5.1 Magen

5.1.1 Grundlagen

Der Magen ist die häufigste Primärlokalisierung extranodaler Marginalzonen-Lymphome, siehe Tabelle 1. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 55 und 65 Jahren, Männer sind häufiger als Frauen betroffen.

Bei über 90 % der Patienten ist eine *Helicobacter pylori* - Infektion nachweisbar [17, 18, 19, 20]. Seit der Mitte der 90er Jahre ist die Inzidenz gesunken, aber mit regionalen Unterschieden [21, 22]. Bei 30-40% der Patienten wird zytogenetisch eine t(11;18)(q21;q21) mit Bildung des *API2-MALT1* Fusionsgens nachgewiesen. Der Nachweis der Translokation ist prognostisch relevant [23, 24]. Er ist häufiger bei Patienten im Stadium II als im Stadium I und mit einem schlechteren Ansprechen sowohl auf eine Eradikationstherapie als auch auf eine Monotherapie assoziiert. Die Translokation hat keine prognostische Relevanz für die Überlebenszeit nach primärer Bestrahlung.

5.1.2 Klinisches Bild

Die Symptome sind unspezifisch. Patienten klagen über Oberbauchbeschwerden, postprandiales Druckgefühl, Übelkeit, Sodbrennen. Gelegentlich führen eine Blutung oder eine Anämie zur Erstdiagnose. Die häufigste Differenzialdiagnose ist eine *Helicobacter pylori* positive Gastritis. B Symptome sind selten.

5.1.3 Diagnostik

Empfehlungen zur speziellen Diagnostik bei Patienten mit extranodalem Marginalzonen-Lymphom des Magens sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7: Diagnostik beim extranodalen Marginalzonen-Lymphom des Magens

Untersuchung	Anmerkungen
Ösophagogastroduodenoskopie	Stufenbiopsien aus Magen und Duodenum (Mapping) <ul style="list-style-type: none"> • histologische und immunhistochemische Untersuchung • ggf. molekularpathologische Untersuchung, siehe Kapitel 3.1 , für Kriterien zur Differenzierung siehe [25]
Endosonographie des Magens	Infiltrationstiefe, perigastrische Lymphknoten
totale Koloskopie	Stufenbiopsien und Biopsie aus dem terminalen Ileum
<i>Helicobacter pylori</i> Diagnostik	Histologie aus unauffälliger Schleimhaut des Magens bei negativem Befund: Atemtest

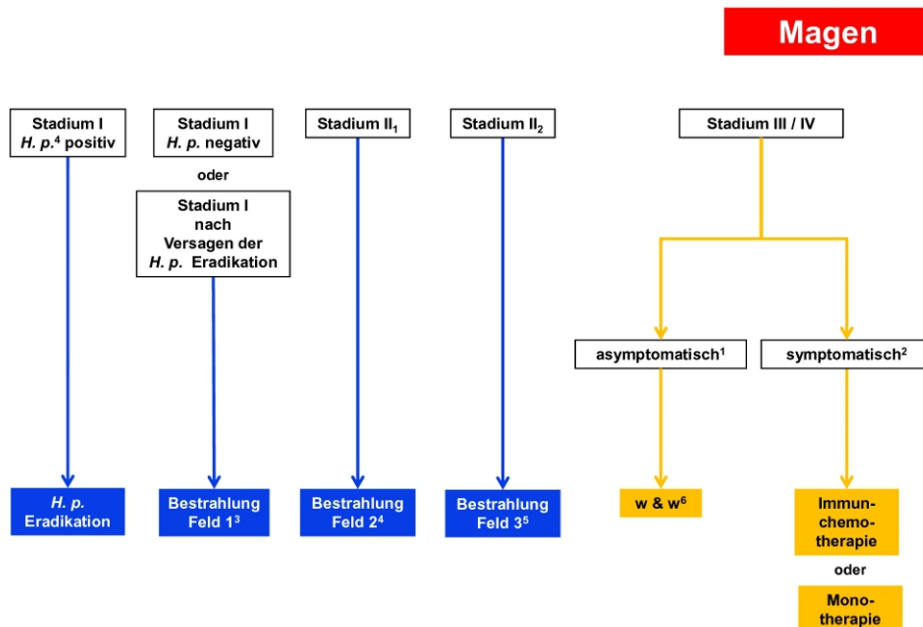
Tabelle 7: Diagnostik beim extranodalen Marginalzonen-Lymphom des Magens

weiteres Staging	siehe Kapitel 3.1 Knochenmarkpunktion im Stadium I bei <i>Helicobacter pylori</i> positivem Marginalzonenlymphom nicht erforderlich
------------------	--

5.1.4 Therapie

Über 75% der extranodalen Marginalzonen-Lymphome des Magens werden in den Stadien I und II₁ diagnostiziert. Die Therapie erfolgt Stadien- und Ätiologie-basiert. Ein Algorithmus ist in Abbildung 2 dargestellt.

Abbildung 2: Therapie - Algorithmus beim extranodalen Marginalzonen-Lymphom des Magens



Legende: ¹asymptomatisch - keine Lymphom-bezogenen Symptome; ²symptomatisch - Symptome siehe [Kapitel 4.3](#) ;

¹Bestrahlung Feld 1 - Volumen: Magen mit duodenalem C, perigastrische und benachbarte paraaortale Lymphknoten - Dosis: 40 Gy

²Bestrahlung Feld 2 . Volumen: oberes und mittleres Abdomen (Unterkante 5. Lendenwirbelkörper) - Dosis: 30 Gy im reduzierten Extended Field und 10 Gy Boost im Bereich des Lymphoms

³Bestrahlung Feld 3 Volumen: ganzes Abdomen - Dosis: 30 Gy im Abdomen und 10 Gy Boost im Tumorbereich

⁴H. p. - *Helicobacter pylori*;

⁵w & w - abwartendes Verhalten (watch & wait)

5.1.4.1 Stadium I, *Helicobacter pylori* positiv

Im Stadium I des *Helicobacter pylori* positiven Marginalzonen-Lymphoms ist die Eradikation des Erregers indiziert [26]. In den ersten Studien bei Lymphom-Patienten führte die Behandlung bei mehr als 95 % der Patienten zum negativen Keimnachweis, bei 60 - 70% dieser Patienten zur kompletten Remission. Als Primärtherapie wird die Kombination aus einem Protonen-Inhibitor und zwei Antibiotika, z. B. Amoxicillin, Clarithromycin oder Metronidazol empfohlen [26]. Angesichts einer steigenden Zahl von Clarithromycin-resistenten *H. p.* Patienten wird aktuell auch der initiale Einsatz einer Vierfach-Therapie mit einem Protonen-Inhibitor, Wismut, Metronidazol und Tetrazyklin diskutiert [27]. Vergleichende Daten zum Einfluss einer solchen Behandlung auf den Verlauf der Lymphom-Erkrankung liegen nicht vor.

Der Erfolg der *H. p.* Eradikation ist ca. 4-6 Wochen nach Beginn der Behandlung zu prüfen. Gegebenenfalls ist der Einsatz eines antibiotischen Alternativschemas zu prüfen. Ein Ansprechen des MZoL nach erfolgreicher *H. p.* Eradikation ist nicht vor dem Ablauf von drei Monaten zu erwarten. Die Zeit bis zum Erreichen einer kompletten Remission kann mehr als 12 Monate betragen.

Ein Versagen dieser Behandlung liegt bei Progress oder der Persistenz einer makroskopisch pathologisch veränderten Magenschleimhaut vor. Ist der makroskopische Aspekt unauffällig, der histologische Befund aber positiv, kann mit dreimonatigen Kontrolluntersuchungen ein möglicher verspäteter Eintritt einer Remission abgewartet werden [28]. Die Persistenz einzelner monoklonaler B Zellen oder einer endosonographisch verdickten Magenwand ohne histologischen Lymphomnachweis ist keine Indikationen für eine Intensivierung der Therapie. 5-15 % der Patienten erleiden ein Rezidiv innerhalb von 2 Jahren [29, 30, 31].

5.1.4.2 Stadium I *Helicobacter pylori* negativ; Stadium II

Strahlentherapie und frühe Operation führen im Stadium I und II zu einer kompletten Remission. Wegen der besseren posttherapeutischen Lebensqualität wird die Strahlentherapie als Therapie der Wahl empfohlen [32, 33, 34, 35]. Sie ist im Stadium I primär indiziert bei Patienten mit *Helicobacter pylori* Negativität oder nach Versagen der *H. p.* Eradikation. Die Remissionsraten liegen bei über 95%, die Rezidivraten bei <10% [36]. Die optimale Dosis der Bestrahlung ist nicht in randomisierten Studien überprüft. Auf der Basis von größeren Fallserien, insbesondere aus Deutschland, wird eine Dosis von 30 Gy im Extended Field plus 10 Gy im Involved Field empfohlen, mit Einzelfraktionen von 1,8-2,0 Gy [37]. In kleineren Fallserien sind auch gute Ergebnisse nach lokalisierter Bestrahlung mit rund 30 Gy beschrieben.

Die Größe des Strahlenfelds ist Stadien-adaptiert (Stadium I < II₁ < II₂). Das Involved Field Strahlenfeld schließt die Magenregion, das proximale Duodenum, die perigastrischen Lymphknoten und die unmittelbar benachbarten paraaortalen sowie ggf. weitere befallene Lymphknoten ein. Für die Entscheidung zur Bestrahlung und das Volumen des Strahlenfeldes ist es irrelevant, ob ein lokalisierter oder ein diffuser Befall des Magens vorliegt. Größere Bestrahlungsfelder mit Einschluss der gesamten paraaortalen Lymphknotenregion und anderer

benachbarter Lymphknotenregionen im Involved Field verbessern die Prognose nicht, sind aber mit höheren Nebenwirkungsraten assoziiert. Die Ausdehnung des Extended Field ist Stadien-abhängig.

5.1.4.3 Stadien III und IV

In den Stadien III und IV ist die Therapie palliativ [34, 35] und wird wie bei anderen extranodalen Marginalzonen-Lymphomen durchgeführt, siehe [Kapitel 4. 3.](#) und Anhang Extranodale Marginalzonen-Lymphome Medikamentöse Tumorthera- pie - Protokolle.

5.1.5 Verlaufskontrolle und Nachsorge

Das Grundkonzept ist in [4. 4. Verlaufskontrolle und Nachsorge](#) dargestellt. Eine Besonderheit der Lokalisation im Magen sind die Kontrollen nach *Helicobacter pylori* Eradikation, siehe Tabelle 8. Bei histologischem Nachweis eines Rezidivs des MZoL sollte zunächst eine Kontrollbiopsie nach 4 - 6 Wochen erfolgen.

Aktuelle Untersuchungen deuten darauf hin, dass Patienten mit extranodalem Marginalzonen-Lymphom des Magens ein signifikant erhöhtes Risiko für Adenokarzinome des Magens haben [21]. Spezifische Empfehlungen für Nachsorge = Vorsorge gibt es für diese Situation bisher nicht.

Tabelle 8: Verlaufskontrolle und Nachsorge bei *Helicobacter pylori* positivem Marginalzonen-Lymphom nach Eradikation

Untersuchung (Monat)	1	3	6	9	12	15	18	21	24	36	48	60	sp
	Restaging												
Anamnese und körperliche Untersuchung	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	indiv
<i>H.p.</i> Atemtest	X												
Ösophagastroduodenoskopie mit Stufenbiopsien	X		X		X		X		X	X			indiv
Endosonographie ¹	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)								
Basislabor ²	X	X		X		X		X		X	X	X	indiv

Legende: ¹Endosonographie: nur bei primär pathologischem Befund und bis zur Normalisierung der Magenwand. Der Zeitraum bis zur Normalisierung des endosonographischen Befundes kann mehr als 12 Monate betragen; therapeutische

Relevanz hat nur ein erneuter histologischer Lymphom-Nachweis.

²Basislabor: Blutbild, Differentialblutbild, LDH, Leber- und Nierenfunktionsparameter,

5.2 Intestinaltrakt

5.2.1 Grundlagen

Primäre Lymphome des Intestinaltraktes sind selten. Im Dickdarm machen sie weniger als 1% der Malignome aus [38]. Die ersten Standardkriterien zur Definition eines primären intestinalen Lymphoms wurden 1961 aufgestellt [39].

Dünndarm und Ileozökalregion sind etwa gleich oft betroffen, Rektum und Kolon seltener [40, 41], Manifestationen im Duodenum sind eine Rarität [42]. Die häufigsten histologischen Diagnosen sind extranodales Marginalzonen-Lymphom und diffuses großzelliges Lymphom. Die relative Verteilung variiert in Abhängigkeit von den geographischen Regionen [43].

Bei der Alpha-Schwer-Kettenkrankheit des Dünndarms (immunoproliferative small intestinal disease (IPSID)) wurde eine Assoziation zum Nachweis von *Campylobacter jejuni* beschrieben [6, 44]. Sowohl Isaacson als auch später die Autoren der WHO-Klassifikation sehen die Erkrankung als Sonderform des extranodalen MZoL an. Es tritt überwiegend im östlichen Mittelmeer-Raum auf. In den letzten Jahren wird ein Rückgang der Inzidenz beschrieben, vermutlich aufgrund verbesserter hygienischer Bedingungen.

Das mittlere Erkrankungsalter für Patienten mit extranodalem Marginalzonen-Lymphom liegt zwischen 50 und 65 Jahren [45]. Männer sind häufiger als Frauen betroffen [45, 46].

5.2.2 Klinisches Bild

Das häufigste klinische Symptom bei Primärmanifestation im Dün- oder Dickdarm sind abdominelle Schmerzen, gefolgt von veränderten Stuhlgewohnheiten, Gewichtsverlust, palpabler Raumforderung, gastrointestinaler Blutung, Ileus und Perforation [39, 47]. Weitere B Symptome, außer dem Gewichtsverlust, treten bei bis zu 25% der Patienten auf [40].

5.2.3 Diagnostik

Bei unklaren abdominellen Beschwerden stehen an erster Stelle die sonographische und die endoskopische Diagnostik. Das koloskopische Bild ist nicht spezifisch. Es reicht von polypoiden Läsionen mit oder ohne Ulzeration bis zu großen soliden Raumforderungen [48]. Bei multiplen Polypen ähnelt das Bild der Familiären Adenomatösen Polyposis. Bei primärer Manifestation im Dünndarm wird die Diagnose nicht selten erst im Rahmen einer Laparotomie gestellt. Bis zu 10% der Patienten haben multiple Manifestationen innerhalb des Gastrointestinaltraktes [40]. Die Rate von Manifestationen außerhalb des Gastrointestinaltraktes liegt in Deutschland unter 10% (P. Koch, persönliche Mitteilung) [49].

Empfehlungen zur speziellen Diagnostik bei Patienten mit extranodalem Marginalzonen-Lymphom des Intestinaltraktes sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Tabelle 9: Diagnostik beim extranodalen Marginalzonen-Lymphom des Intestinaltraktes

Untersuchung	Anmerkungen
Ösophagogastroduodenoskopie	Stufenbiopsien
totale Koloskopie	Stufenbiopsien und Biopsie aus dem terminalen Ileum
Doppelballon - Enteroskopie	bei klinischem Verdacht auf Befall des Dünndarms
weiteres Staging	siehe Kapitel 3.1
<i>Campylobacter jejuni</i> bei Befall des Dünndarms	fakultativ, da z. Zt. ohne therapeutische Konsequenz: <ul style="list-style-type: none"> • PCR aus der Biopsie • Immunhistochemie

Die Doppel-Ballon Enteroskopie ist eine Methode zur bioptischen Diagnose von Lymphomen des Dünndarms. Sie ist aufwändig. Die Indikation sollte streng gestellt werden, z. B. bei dem seltenen, lokalisierten Befall des Duodenums oder des terminalen Ileums, wenn ein positiver Befund zur Änderung der Therapiestrategie führen würde.

Die Kapsel-Endoskopie ist nur bei makroskopischen Veränderungen aussagekräftig. Ein negativer Befund schließt einen mikroskopischen Befall des Dünndarms nicht aus.

Das Sellink-MRT als bildgebende Diagnostik kann Auffälligkeiten beschreiben, lässt letztlich aber ohne histologische Bestätigung eine Unterscheidung z. B. zu entzündlichen Veränderungen nicht zu.

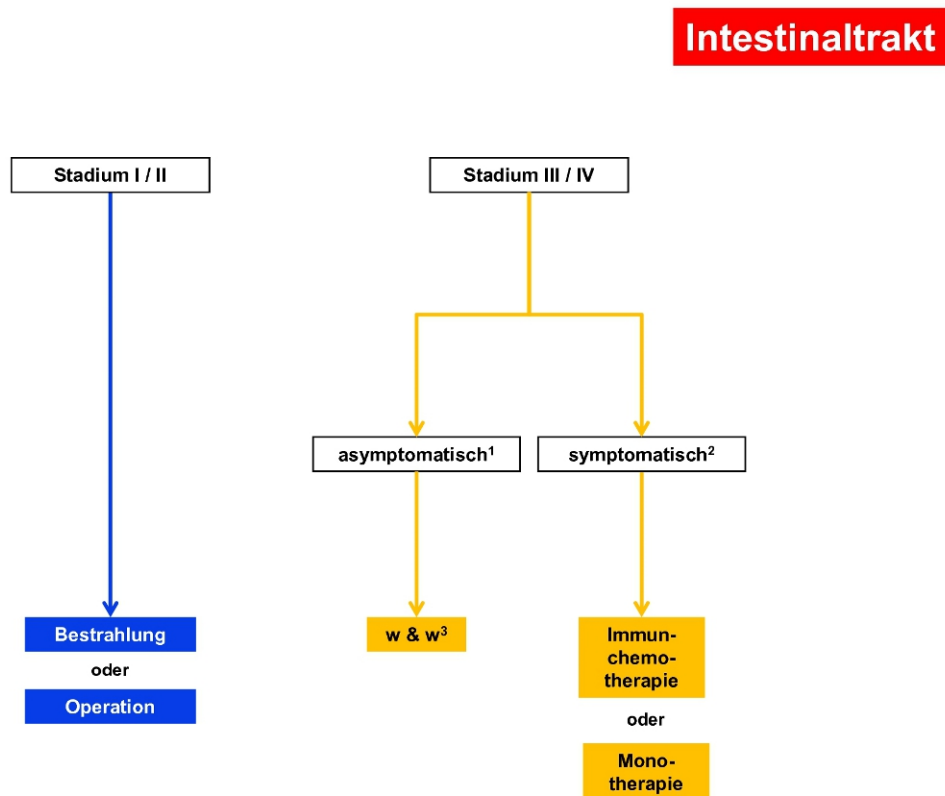
Bei primärer Manifestation im Dünndarm wird die Diagnose nicht selten erst im Rahmen einer Laparotomie gestellt.

Differenzialdiagnose sind die aggressiven Lymphome, intestinaler Befall bei primär nodalen Lymphomen und das Enteropathie-assoziierte T Zell-Lymphom, letzteres besonders bei Patienten mit Diät-refraktärer Zöliakie [50].

5.2.4 Therapie

75 - 90% der Patienten mit extranodalem Marginalzonen-Lymphom werden im Stadium I oder II diagnostiziert. Ein Therapie-Algorithmus ist in Abbildung 3 dargestellt.

Abbildung 3: Therapie - Algorithmus beim extranodalen Marginalzonen-Lymphom des Intestinaltraktes



Legende: ¹asymptomatisch - keine Lymphom-bezogenen Symptome; ²symptomatisch - Symptome siehe Kapitel 4.3; ³w & w - abwartendes Verhalten (watch & wait);

5.2.4.1 Stadien I und II

In den Stadien I und II gibt es keine Standardtherapie. Effektive Therapieformen sind die Operation, die Bestrahlung und die medikamentöse Tumorthherapie. Prospektiv vergleichende Studien gibt es nicht. Die Therapieentscheidung wird wesentlich von der Lokalisation und der Ausdehnung der Erkrankung bestimmt. Bei lokalisierten extranodalen Marginalzonen-Lymphomen in der Ileozökalregion, im Rektum und im Dünndarm ist die Operation kurativ. Die Strahlentherapie ist ebenfalls kurativ, z. B. bei lokalisierter Manifestation im Rektum/Sigmoid, im Ileozökalbereich oder im Duodenum [51]. Limitierend sind die Größe des Bestrahlungsfeldes und die Strahlensensitivität benachbarter Organe.

Bei Kontraindikationen gegen eine lokale Therapie in kurativer Intention ist auch die medikamentöse Tumorthherapie effektiv. In Abwägung des Nutzen-Risikover-

hältnisses wird für die Mehrzahl der Patienten zunächst eine Monotherapie empfohlen.

Empfohlen wird ein interdisziplinäres Vorgehen in Absprache zwischen Strahlentherapie, Abdominalchirurgie und Medizinischer Onkologie. Maßgabe ist eine individualisierte Therapie unter besonderer Berücksichtigung der Komorbidität sowie mittel- und langfristiger Funktionseinschränkungen.

5.2.4.2 Stadien III und IV

Bei fortgeschrittenen Stadien wird eine medikamentöse Therapie wie bei anderen extranodalen Marginalzonen-Lymphomen empfohlen, siehe 4.3. Medikamentöse Tumorthherapie.

5.2.5 Nachsorge und Verlaufskontrollen

Die Empfehlungen entsprechen denen extranodaler Marginalzonen-Lymphome anderer Lokalisationen, siehe [Kapitel 4.4](#) und [Tabelle 6](#).

5.2.6 Prognose

Die Prognose der Patienten mit extranodalem Marginalzonen-Lymphom des Intestinaltraktes ist gut. Die 10-Jahres-Überlebensraten liegt über 75% [46]. Multilokulärer Befall ist ein ungünstiger prognostischer Faktor [40].

5.3 Lunge

5.3.1 Grundlagen

Primäre Lymphome der Lunge sind selten. Sie machen weniger als 1% aller Malignome der Lunge aus. Das extranodale Marginalzonen-Lymphom ist mit etwa 75-90% die häufigste Entität [52, 53]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 55-70 Jahren [52]. Frauen sind etwas häufiger als Männer betroffen [5, 52]. Eine kleine Gruppe der Patienten hat anamnestisch eine Autoimmunkrankheit, am häufigsten ein Sjögren Syndrom.

5.3.2 Klinisches Bild

Lokale Symptome sind (in absteigender Häufigkeit): Husten, Dyspnoe, Hämoptysen, Thoraxschmerzen. B Symptome treten bei bis zu einem Drittel der Patienten mit pulmonalem extranodalen Marginalzonen-Lymphom auf. Bis zu 50% der Patienten sind asymptomatisch, bei ihnen wird die Diagnose zufällig im Rahmen einer Röntgenaufnahme des Thorax gestellt [53, 54, 55, 56]. Der Progress der Erkrankung ist langsam.

5.3.3 Diagnostik

An erster Stelle bei pulmonalen Symptomen steht die bildgebende radiologische Diagnostik. Die Lymphomdarstellung im Röntgenbild des Thorax ist vielfältig. Die

Größe der Lymphom-Manifestationen kann von <2 cm bis zu >20 cm reichen. Sie werden manchmal als lokalisierte Raumforderung, öfter als diffuse oder flächige Infiltrate beschrieben. Multiple und bilaterale Veränderungen sind häufig [53, 54, 55, 56] Im CT können auch Infiltrate mit einem ‚Halo‘ auftreten. Pleuraergüsse werden bei 5-15% der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose nachgewiesen. Die molekularbiologische Analyse von bei einer bronchoalveolären Lavage (BAL) gewonnener Flüssigkeit auf Monoklonalität ist bisher nicht prospektiv validiert. Darüber hinaus ist in der BAL Flüssigkeit keine histologische Typisierung des Lymphoms möglich.

Bei kleinen Pleura-nahen Herden ist eine operative Resektion diagnostisch und gleichzeitig therapeutisch.

Empfehlungen zur speziellen Diagnostik bei Patienten mit extranodalem Marginalzonen-Lymphom der Lunge sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Tabelle 10: Diagnostik beim extranodalen Marginalzonen-Lymphom der Lunge

Untersuchung	Anmerkungen
Röntgen Thorax in 2 Ebenen	
CT Thorax	
Bronchoskopie mit Biopsie	
Bronchoalveoläre Lavage	Die Zellen der Lavage werden immunphänotypisch und molekularbiologisch (B Zell-Klonalität) untersucht.
perkutane Lungenbiopsie thorakoskopische Lungenbiopsie diagnostisch-therapeutische Resektion	falls die vorherigen Untersuchungen kein schlüssiges Ergebnis hatten oder bei Pleura-naher Raumforderung; Zugang in Abhängigkeit von der Lokalisation der Läsion(en), dem Allgemeinzustand des Patienten und den Erfahrungen des Zentrums
weiteres Staging	siehe Kapitel 3.1

Tabelle 10: Diagnostik beim extranodalen Marginalzonen-Lymphom der Lunge

Sonographie der Speicheldrüsen	bei Patienten mit Sjögren-Syndrom
--------------------------------	-----------------------------------

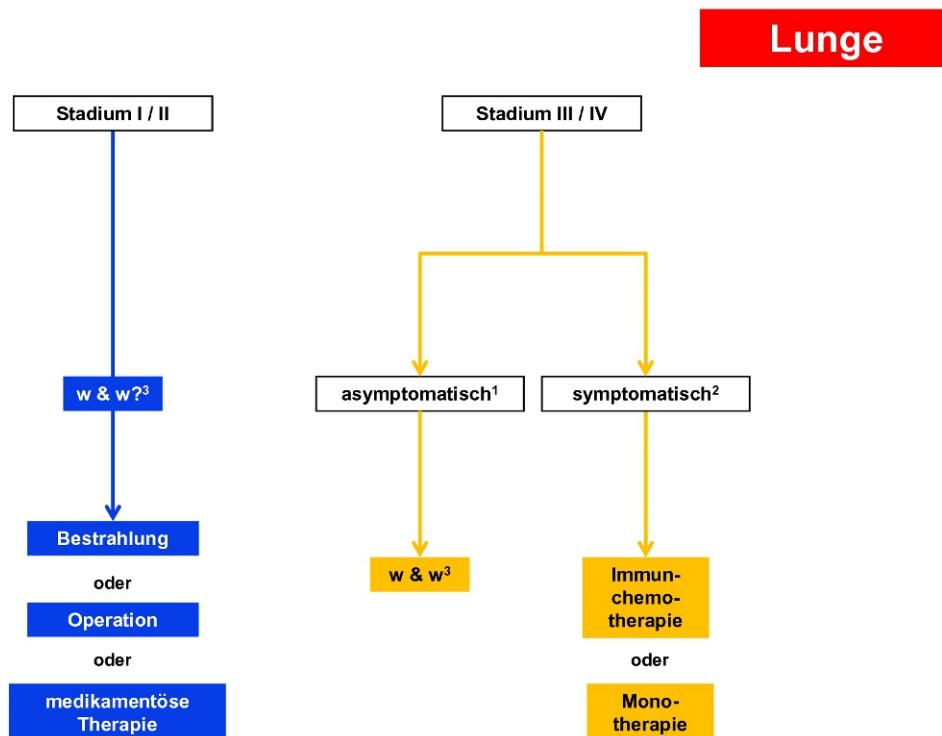
5.3.4 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung erfolgt nach der von Musshoff modifizierten Ann-Arbor-Klassifikation [7].

5.3.5 Therapie

60- 90% der Patienten mit extranodalem Marginalzonen-Lymphom werden im Stadium I oder II diagnostiziert. Ein Therapie-Algorithmus ist in Abbildung 4 dargestellt.

Abbildung 4: Therapie - Algorithmus beim extranodalen Marginalzonen-Lymphom der Lunge



Legende: ¹asymptomatisch - keine Lymphom-bezogenen Symptome; ²symptomatisch - Symptome siehe Kapitel 4.3; ³w & w - abwartendes Verhalten (watch & wait);

5.3.5.1 Stadien I und II

Empfohlen wird ein interdisziplinäres Vorgehen in Absprache zwischen Strahlentherapie, Thoraxchirurgie und Medizinischer Onkologie [53, 57]. Maßgabe ist eine individualisierte Therapie unter besonderer Berücksichtigung der Komorbidität sowie mittel- und langfristiger Funktionseinschränkungen.

In den Stadien I und II gibt es keine Standardtherapie. Effektive Therapieformen sind die Operation, die Bestrahlung und die medikamentöse Tumorthherapie. Die Operation ist besonders bei kleinen, peripher gelegenen Herden indiziert. Bei der Strahlentherapie sind die Empfindlichkeit des normalen Gewebes und das Volumen des Bestrahlungsfeldes limitierend.

In den publizierten, retrospektiven Studien wurden Patienten mit extranodalem MZoL der Lunge auch in den Stadien I und II häufig mit Kombinationen von lokaler und systemischer Therapie behandelt [58]. Deshalb ist eine Beurteilung der langfristigen Wertigkeit einzelner Therapieformen schwierig. In vergleichenden Studien fand sich kein Unterschied in den Überlebensraten nach primär lokaler Therapie oder primär systemischer Tumorthherapie [59].

5.3.5.2 Stadien III und IV

Bei fortgeschrittenen Stadien wird eine medikamentöse Therapie wie bei anderen extranodalen Marginalzonen-Lymphomen empfohlen, siehe 4.3. Medikamentöse Tumorthherapie.

5.3.6 Nachsorge und Verlaufskontrollen

Die Empfehlungen entsprechen denen extranodaler Marginalzonen-Lymphome anderer Lokalisationen, siehe [Kapitel 4.4](#) und [Tabelle 6](#). Als Basis lokaler bildgebender Diagnostik wird die Röntgenaufnahme des Thorax empfohlen, die ggfs. und insbesondere nach partieller Remission durch die Computertomographie ergänzt wird.

5.3.7 Prognose

Die Prognose der Patienten mit extranodalem Marginalzonen-Lymphom der Lunge ist gut. Die 10-Jahres-Überlebensraten liegen über 70%. In einer Analyse der SEER Datenbasis fand sich nach 10 Jahren kein signifikanter Unterschied in den Überlebensraten zwischen den Stadien I-II und III-IV [52].

5.4 Haut

5.4.1 Grundlagen

25-35% der primären kutanen Lymphome gehören zu den B Zell-Lymphomen. Die Inzidenz liegt bei etwa $3/10^6$ Einwohner. Die Mehrzahl der primären kutanen B Zell Lymphome, etwa 75 %, sind indolent [60, 61]. Histologisch dominieren das extranodale Marginalzonen-Lymphom und das Follikuläre Lymphom. Die Verteilung zwischen diesen beiden Entitäten variiert regional.

Bei den kutanen Marginalzonen-Lymphomen liegt das mittlere Erkrankungsalter zwischen 40 und 60 Jahren. Männer sind etwa doppelt so häufig wie Frauen betroffen [60].

In endemischen Regionen in Europa wurde eine Assoziation zwischen dem Auftreten kutaner extranodaler Marginalzonen-Lymphome und *Borrelia burgdorferi* Infektionen beschrieben [62].

5.4.2 Klinisches Bild

Am häufigsten betroffen sind Extremitäten und Stamm. Die Infiltrate imponieren als bräunliche oder livide, flächige (Plaque) oder noduläre Veränderungen. Sie treten häufiger isoliert als multipel auf [62, 63]. Initiale Manifestationen bilden sich manchmal für einige Monate spontan zurück. Klinisches Symptom kann Pruritus sein: Allgemeinsymptome sind selten.

5.4.3 Diagnostik

Die Diagnose wird histologisch und immunhistochemisch an einer Hautbiopsie gestellt. Bei klinischem Verdacht auf ein kutanes Lymphom wird eine Exzisionsbiopsie empfohlen. Die weitere Diagnostik baut auf dem histologischen Befund auf. Bei 11% der Patienten wird eine Beteiligung von Lymphknoten oder anderer Organe gefunden [67]. Die Rate positiver Knochenmarkbefunde liegt bei 1-3% [64, 65]. Darin unterscheidet sich das extranodale Marginalzonen-Lymphom vom follikulären Lymphom der Haut. Bei letzterem liegt die Rate positiver Knochenmarkbefunde bei 10% und höher [65].

Empfehlungen zur speziellen Diagnostik bei Patienten mit extranodalem Marginalzonen-Lymphom der Haut sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

Tabelle 11: Diagnostik beim extranodalen Marginalzonen-Lymphom der Haut

Untersuchung	Anmerkungen
Hautbiopsie	vorzugsweise als Exzisionsbiopsie <ul style="list-style-type: none"> • histologische und immunhistochemische Untersuchung • ggf. molekularpathologische Untersuchung, siehe Kapitel 3.1
<i>Borrelia burgdorferi</i> im Serum	nur im Rahmen von Studien oder bei klinischem Verdacht auf eine Borreliose
weiteres Staging	siehe Kapitel 3.1 Die Knochenmarkpunktion ist im Stadium I fakultativ.

5.4.4 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung nach der von Musshoff modifizierten Ann-Arbor-Klassifikation [7] erscheint beim kutanen MZoL weniger praktikabel. Eine Alternative ist die Einteilung nach der neuen TNM Klassifikation, siehe Tabelle 12.

*Tabelle 12: TNM Klassifikation für kutane Lymphome (nicht für Mycosis fungoides und Sézary Syndrom)**

Stadium	Kriterien
T	
T1	isolierter Befall der Haut
T1a	solitäre Läsion < 5 cm im Durchmesser
T1b	solitäre Läsion > 5 cm im Durchmesser
T2	regionaler Befall der Haut: multiple Läsion in einer Region oder zwei benachbarten Regionen
T2a	alle Läsionen in einem Umkreis < 15 cm
T2b	alle Läsionen in einem Umkreis > 15 cm und < 30 cm
T2c	alle Läsionen in einem Umkreis > 30 cm
T3	generalisierter Befall der Haut
T3a	multiple Läsionen in mehr als zwei nicht-benachbarten Regionen
T3b	multiple Läsionen in ≥ 3 Regionen
N	

*Tabelle 12: TNM Klassifikation für kutane Lymphome (nicht für Mycosis fungoides und Sézary Syndrom)**

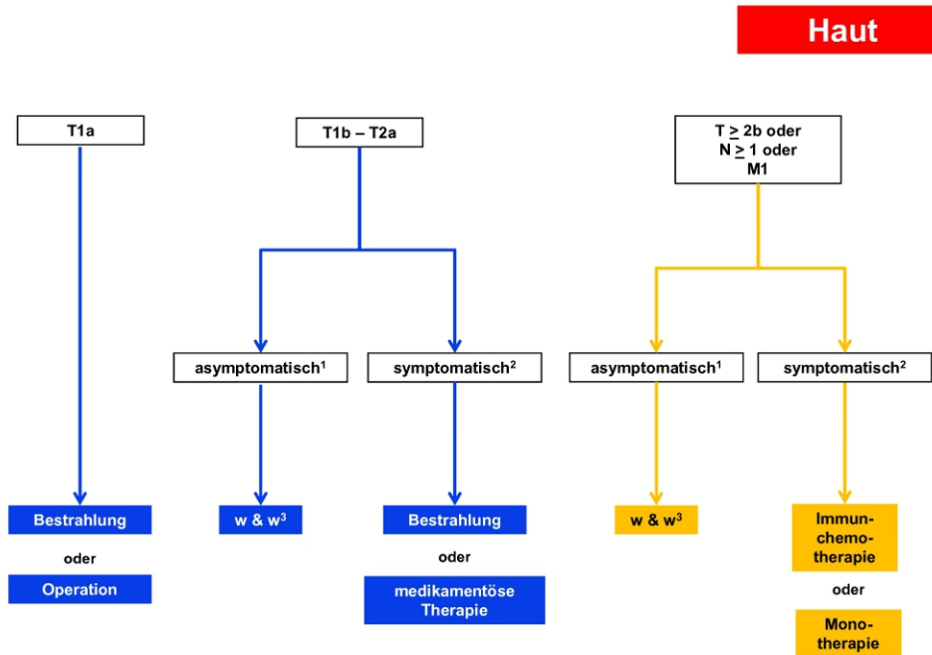
N0	kein klinisch oder pathologisch nachgewiesener Lymphknotenbefall
N1	Befall einer peripheren Lymphknotenregion im Lymphabflussgebiet eines aktuell oder in der Vergangenheit betroffenen Hautabschnitts
N2	Befall von zwei oder mehr peripheren Lymphknotenregionen im Lymphabflussgebiet eines aktuell oder in der Vergangenheit betroffenen Hautabschnitts
N3	Befall zentraler Lymphknoten
M	
M0	kein Anhalt für extrakutane, extranodale Manifestationen
M1	extrakutaner, extranodaler Befall

*Legende: *siehe [66]*

5.4.5 Therapie

Die große Mehrzahl der Patienten mit extranodalen Marginalzonen-Lymphomen wird in den lokalisierten Stadien diagnostiziert. Die Therapie erfolgt Stadien-adaptiert [67, 68, 69]. Ein Therapie-Algorithmus ist in Abbildung 5 dargestellt.

Abbildung 5: Therapie - Algorithmus beim extranodalen Marginalzonen-Lymphom der Haut



Legende: ¹asymptomatisch - keine Lymphom-bezogenen Symptome; ²symptomatisch - Symptome siehe Kapitel 4.3; ³w & w - abwartendes Verhalten (watch & wait);

5.4.5.1 Stadium T1a

Bei solitären Manifestationen sind die Operation und die Strahlentherapie kurativ. Die Entscheidung ist von der Größe der Läsion, der Lokalisation und von der Präferenz der Patienten. Bei einem chirurgischen Konzept sollte postoperativ die Indikation einer Strahlentherapie in Abhängigkeit vom pathohistologischen Befund geprüft werden. Nach kompletter Resektion der Läsion ist ein abwartendes Verhalten einer Nachbestrahlung vorzuziehen.

Die topische Therapie mit Steroiden ist wirksam in der Symptomkontrolle, systematische Untersuchungen mit Langzeitbeobachtungen fehlen. Die intraläsionale Applikation von Medikamenten der Immuntherapie wie Interferon alpha oder Rituximab ist ebenfalls effektiv [70]. Die Beobachtungen beschränken sich auf kleine Patientenkollektive. Die intraläsionale Therapie ist experimentell. Sie ist eine Option bei Patienten, bei denen eine Operation oder Bestrahlung zu signifikanten Nebenwirkungen führen würde [70].

5.4.5.2 Stadium T1b / T2a

Bei fehlendem Progress und geringer Tumormasse ist ein abwartendes Verhalten im Sinne einer watch & wait Strategie gerechtfertigt. Symptomatische Läsionen können lokal behandelt werden (treat as needed).

Die chirurgische Entfernung ist effektiv. Die Rate kompletter Remissionen liegt über 95 %, die Rezidivrate bei bis zu 50% [68]. Die Indikation hängt ab von der Größe der Läsionen, der Lokalisation und der Präferenz der Patienten. Bei einem chirurgischen Konzept sollte postoperativ die Indikation einer Strahlentherapie in Abhängigkeit vom pathohistologischen Befund geprüft werden, insbesondere wenn noch Restlymphom anzunehmen ist.

Die Strahlentherapie ist auch bei multiplen Läsionen effektiv [71]. Lokalrezidive treten in bestrahlten Regionen so gut wie nie auf [72]. Limitationen sind große Bestrahlungsfelder und Lokalisationen in Nachbarschaft strahlensensitiver Organe. Empfohlen werden Dosierungen zwischen 30 und 40 Gy mit einem Sicherheitsabstand nicht-betroffener Haut von 1-5 cm, abhängig von der Körperregion.

Die medikamentöse Therapie mit Chlorambucil erzielt Remissionsraten bis zu 100%, komplette Remissionen werden bei über 50% erreicht [68]. In Fallbeschreibungen wurden auch durch die Monotherapie mit Rituximab partielle und komplette Remissionen berichtet. Systematische Untersuchungen fehlen.

Die primäre Kombinationschemotherapie erzielt komplette Remissionen bei über 80% der Patienten mit Marginalzonen-Lymphom der Haut, die Rezidivrate liegt über 50%. In Abwägung von Nutzen und Risiken ist eine primäre Kombinations-therapie bei Patienten mit ausschließlich kutaner Manifestation selten erforderlich.

5.4.5.3 Stadien > T2b, > N1, M1

Bei fortgeschrittenen Stadien wird eine medikamentöse Therapie wie bei anderen extranodalen Marginalzonen-Lymphomen empfohlen, siehe 4.3. Medikamentöse Tumorthherapie.

5.4.5.4 *Borrelia burgdorferi* positives Marginalzonen-Lymphom

In endemischen Regionen wurde eine Assoziation zwischen *Borrelia burgdorferi* Infektionen und extranodalen Marginalzonen-Lymphomen der Haut beschrieben. Die Ergebnisse zur Effektivität einer Antibiotikatherapie (Doxycyclin oder Cephalosporine) sind nicht einheitlich, die Ansprechraten liegen unter 50% [73].

Die primäre, alleinige Gabe von Antibiotika als kausale Therapie wird bei Patienten mit gesichertem, kutanem extranodalem Marginalzonen-Lymphom nicht empfohlen.

5.4.6 Nachsorge und Verlaufskontrollen

Die Empfehlungen entsprechen denen extranodaler Marginalzonen-Lymphome anderer Lokalisationen, siehe [Kapitel 4.4](#) und [Tabelle 6](#). Die Diagnostik erfolgt visuell. Der Einsatz bildgebender Verfahren ist bei asymptomatischen Patienten nicht erforderlich.

5.4.7 Prognose

Die Prognose der Patienten mit extranodalem Marginalzonen-Lymphom der Haut entspricht der günstigen Prognose extranodaler Marginalzonen-Lymphome in anderen Lokalisationen. In einer aktuellen deutschen, monozentrischen Studie lag das krankheitsspezifische Überleben nach 10 Jahren bei 100% [60].

Ein wichtiges prognostisches Merkmal ist die Anzahl der Läsionen [63]. Kürzlich wurde der Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index (CLIPi) publiziert [74]. Der Score beruht auf drei Parametern und ist prädiktiv für das progressionsfreie Überleben nach 5 Jahren (Tabelle 13) und auch für das krankheitsfreie Überleben, aber nicht für das Gesamtüberleben [74].

Tabelle 13: Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index (CLIPi)*

<ul style="list-style-type: none">• LDH oberhalb des oberen Normwertes• > 2 Läsionen• knotige Läsion		
Anzahl von Risikofaktoren	Anzahl der Patienten (%)	PFS ¹ nach 5 Jahren (%)
0	28	91
1	55	64
2 / 3	17	48

¹PFS - Progressionsfreies Überleben; *siehe [74]

5.5 Augenanhangsgebilde

5.5.1 Grundlagen

Lymphome machen in der Augenregion 10-15 % der malignen Erkrankungen aus. Sie manifestieren sich in den sogenannten Augenanhangsgebilden (Orbita, Lider, Tränendrüsen, Bindehaut) und werden auch als Okulär-Adnex-Lymphome (OAL)

bezeichnet [75]. Die Zahl der diagnostizierten Patienten hat in den letzten drei Jahrzehnten kontinuierlich zugenommen [76, 77]. Am häufigsten ist die Orbita befallen, gefolgt von den Konjunktiven, den Tränendrüsen, den Augenlidern, und anderen, sehr seltenen Lokalisationen [78, 79]. Auch die extraokulären Muskeln können betroffen sein. Die relativen Verteilungen innerhalb der Augenregion variieren in Abhängigkeit von geographischer Region, Register- und Zentrumseffekten. Histologisch machen die extranodalen Marginalzonen-Lymphome 35 - 90 % der Diagnosen je nach Lokalisation aus, gefolgt von follikulären und diffusen großzelligen Lymphomen [80, 81, 82, 83, 84].

Das mittlere Erkrankungsalter für Patienten mit extranodalem MZoL der Augenanhangsgebilde liegt zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr [82, 85, 86, 87, 88].

Einige Studien suggerieren einen Zusammenhang zwischen primären Lymphomen der Augenregionen und chronischen Infektionen, z. B. durch *Chlamydia psittaci* [89] oder Hepatitis C [90]. Die kausale und damit die therapeutische Bedeutung ist Gegenstand aktueller Diskussionen [91, 92]. Bei bis zu 20 % der Patienten findet sich anamnestisch eine Autoimmunerkrankung [93], z. B. eine Assoziation mit dem Sjögren Syndrom.

5.5.2 Klinisches Bild

Das klinische Bild wird von der Lokalisation der Erstmanifestation geprägt.

Orbita:

Protrusio bulbi, Exophthalmus, tastbare Raumforderung, Sehstörungen, Doppelbilder, Erythem der Augenlider

Konjunktiven:

„lachsfarbene“ gallertige Raumforderung; Erythem (Hyperämie), Fremdkörpergefühl

Tränendrüsen:

Epiphora, indolente Schwellung, Dakryozystitis [94]

Augenlider:

indolente Raumforderung, Erythem, Fremdkörpergefühl

5.5.3 Diagnostik

An erster Stelle steht die histologische Sicherung. Für die Beurteilung der lokalen Ausbreitung ist vor allem das MRT, weniger das CT geeignet [95]. Ein synchroner Befall der kontralateralen Region wurde bei 10-20 % der Patienten beobachtet [85]. Bei 16-25 % der Patienten wurde eine Dissemination beschrieben [87, 96]. Die Knochenmarkbiopsie wird als Teil des Staging empfohlen, ist aber ohne Einfluss auf die Prognose [80].

Empfehlungen zur speziellen Diagnostik bei Patienten mit extranodalem Marginalzonen-Lymphom der Augenanhangsgebilde sind in Tabelle 14 zusammengefasst.

Tabelle 14: Diagnostik beim extranodalen Marginalzonen-Lymphom der Augenanhangsgebilde

Untersuchung	Anmerkungen
MRT oder CT	
Biopsie / Probe-exzision	Eine Feinnadelaspiration (Zytologie) ist für die Diagnose eines Marginalzonen-Lymphoms nicht ausreichend.
weiteres Staging	siehe Kapitel 3.1

Augenanhangsgebilde können auch im Rahmen einer systemischen Lymphomerkkrankung anderer Primärlokalisierung betroffen sein.

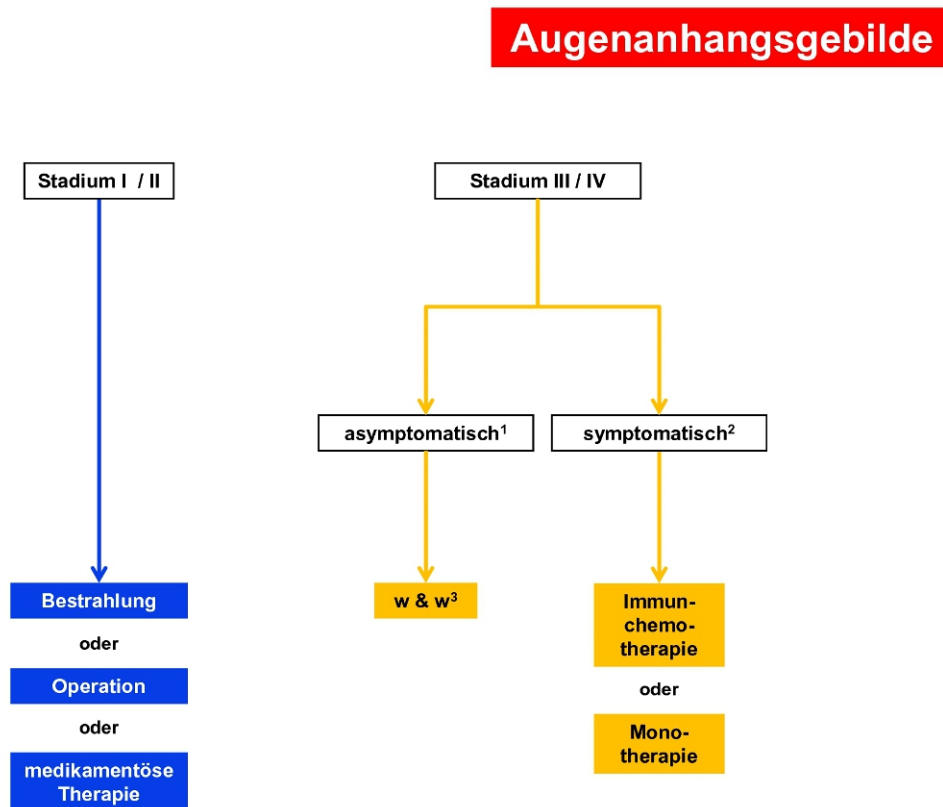
5.5.4 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung erfolgt in Stadium I bis IV nach der von Musshoff modifizierten Ann-Arbor-Klassifikation [7] oder nach der TNM Klassifikation [97]. Wichtig für die Therapieplanung ist die exakte Angabe der betroffenen anatomischen Struktur der Augenanhangsgebilde.

5.5.5 Therapie

75-90% der Patienten mit extranodalem Marginalzonen-Lymphom im Augenbereich werden im Stadium I diagnostiziert [82, 94, 96]. Ein Therapie-Algorithmus ist in Abbildung 6 dargestellt.

Abbildung 6: Therapie - Algorithmus beim extranodalen Marginalzonen-Lymphom der Augenanhangsgebilde



Legende: ¹asymptomatisch - keine Lymphom-bezogenen Symptome; ²symptomatisch - Symptome siehe Kapitel 4.3; ³w & w - abwartendes Verhalten (watch & wait); ⁴Chlamydia psittaci

5.5.5.1 Stadien I und II

Als Standard der Therapie wird die Bestrahlung angesehen. Die Remissionsraten liegen über 95% [98, 99, 100, 101, 102]. Die Bestrahlung ist kurzfristig indiziert bei allen Patienten mit Gefährdung der Sehfähigkeit [103]. Empfohlen werden Dosierungen zwischen 30 und 35 Gy [80]. Akute Nebenwirkung der Bestrahlung ist eine kutane und konjunktivale Reizung, die am stärksten belastende Langzeitnebenwirkung ist eine Linsenkatarrakt. Die Wahrscheinlichkeit für eine Kataraktentstehung ist abhängig von der Lymphomlokalisierung und der Bestrahlungstechnik. Selten sind ischämische Retinopathie, Glaukom, Xerophthalmie-induzierte Ulcera der Kornea und Maculadegeneration [103, 104, 105].

Falls Patienten eine Strahlentherapie ablehnen, bestehen folgende Alternativoptionen:

- Exzision und watch & wait, falls die Sehfähigkeit nicht bedroht ist [103, 106]
- systemische Immuntherapie mit Rituximab [107, 108], evtl. auch als Kombinationstherapie [109, 110]
- Chemotherapie, z. B. mit Chlorambucil [111]

In einer aktuellen Nachbeobachtungsstudie zu lokalen Spätfolgen waren die ophthalmologischen Langzeit-Ergebnisse nach alleiniger Chemo- deutlich besser als nach Strahlentherapie [112].

Die primäre, alleinige Gabe von Antibiotika als kausale Therapie ist eine neue Option bei Patienten mit MZoL von Konjunktiven, Tränendrüse oder Orbita und positivem Nachweis von *Chlamydia psittaci* im Abstrich. In einer kürzlich publizierten Studie konnte durch Doxyzyklin-Monotherapie bei 14 von 29 Patienten eine Eradikation des Erregers und bei 16 von 29 eine partielle oder komplette Remission erreicht werden. Das progressionsfreie Überleben nach 5 Jahren lag allerdings nur bei 55% [113].

Die intraläsionale Immuntherapie mit Rituximab bei Lymphomen der Konjunktiven ist experimentell [114].

5.5.5.2 Stadien III und IV

Bei fortgeschrittenen Stadien wird eine medikamentöse Therapie wie bei anderen extranodalen Marginalzonen-Lymphomen empfohlen, siehe 4.3. Medikamentöse Tumorthherapie.

5.5.6 Nachsorge und Verlaufskontrollen

Die Empfehlungen entsprechen denen extranodaler Marginalzonen-Lymphome anderer Lokalisationen, siehe [Kapitel 4.4](#) und [Tabelle 6](#). Als lokale bildgebende Diagnostik wird die Sonographie empfohlen.

5.5.7 Prognose

Die Prognose der Patienten mit extranodalem Marginalzonen-Lymphom der Augenanhangsgebilde ist gut. Das mittlere progressionsfreie Überleben nach 5 Jahren liegt bei 75% und höher [80, 96, 100, 115, 116]. Die 10-Jahres-Überlebensraten liegen über 80% [87, 116]. Eine besonders günstige Prognose haben Patienten mit Primärbefall der Konjunktiven. Bilateraler Befall ist bei Lymphomen der Augenanhangsgebilde prognostisch ungünstig [115, 116].

5.6 Speicheldrüsen

5.6.1 Grundlagen

Primäre Lymphome machen 2-5% aller Malignome der Speicheldrüsen aus [117]. Die Parotiden sind bei bis zu 80% der Patienten die Primärlokalisierung, seltener die Submandibular- und andere Speicheldrüsen [118, 119]. Das extranodale Marginalzonen-Lymphom ist die häufigste histologische Diagnose [118, 120]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 50-70 Jahren. Frauen sind 2-5mal häufi-

ger als Männer betroffen [5, 118]. Risikofaktor ist das Sjögren Syndrom oder eine andere Sialadenitis mit lymphozytärer Infiltration [118, 121]. Anamnestisch haben bis zu zwei Drittel der Patienten Hinweise auf eine Autoimmunerkrankung [12]. Das relative Risiko für Patienten mit Sjögren Syndrom für die Entwicklung eines malignen Lymphoms liegt bei 2-10% [122, 123, 124].

5.6.2 Klinisches Bild

Häufigstes Symptom ist eine indolente Schwellung im Bereich einer der Speicheldrüsen. Bei Primärlokalisierung in der Parotis werden Lymphome häufiger auf der linken als auf der rechten Seite beobachtet [118, 125]. Das extranodale Marginalzonen-Lymphom ist langsam progredient, manchmal mit einem klinisch undulierenden Verlauf [120]. B Symptome sind selten.

5.6.3 Diagnostik

Sonographisch zeigt sich typischerweise eine echoarme Raumforderung, bei Vorerkrankung auch eine diffuse Infiltration. Andere, auch kontralaterale Speicheldrüsen, sind bei bis zu 15% der Patienten ebenfalls betroffen [118].

Empfehlungen zur speziellen Diagnostik bei Patienten mit extranodalem Marginalzonen-Lymphom der Speicheldrüsen sind in Tabelle 15 zusammengefasst.

Tabelle 15: Diagnostik bei extranodalen Marginalzonen-Lymphom der Speicheldrüsen

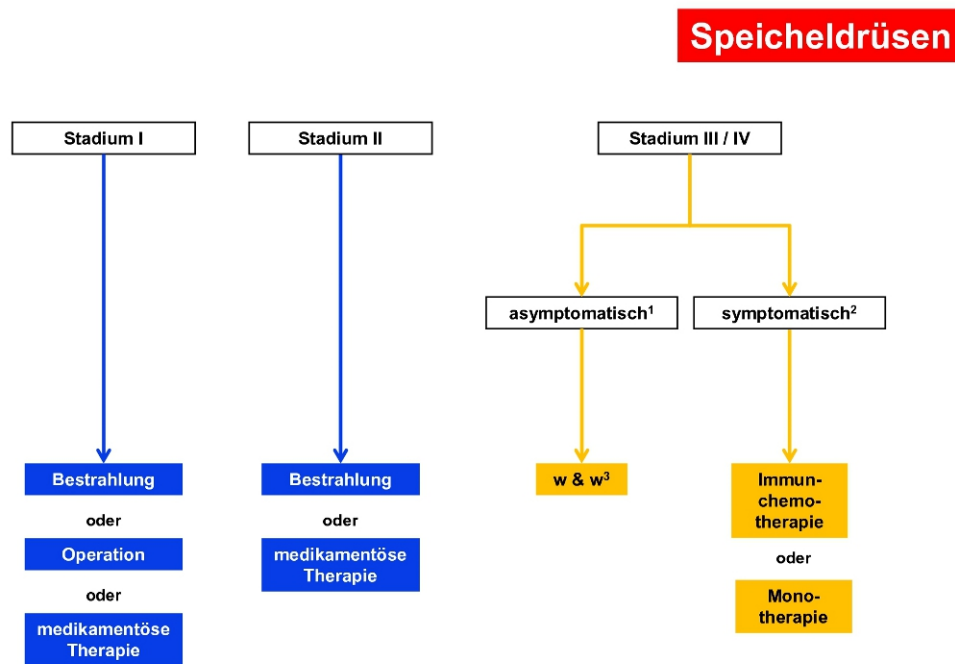
Untersuchung	Anmerkungen
Sonographie	
Biopsie / Probeexzision	Eine Feinnadelaspiration (Zytologie) ist für die Diagnose eines Marginalzonen-Lymphoms nicht ausreichend.
Autoantikörper	Anti-Ro (SS-A), Anti-La), ggfs. Anti-dsDNA u. a.
weiteres Staging	siehe Kapitel 3.1

Die Stadieneinteilung erfolgt nach der von Musshoff modifizierte Ann-Arbor-Klassifikation.

5.6.4 Therapie

Bis zu 75 % der Patienten mit extranodalem Marginalzonen-Lymphom der Speicheldrüsen werden im Stadium I und II diagnostiziert. Ein Therapie-Algorithmus ist in Abbildung 7 dargestellt.

Abbildung 7: Therapie - Algorithmus beim extranodalen Marginalzonen-Lymphom der Speicheldrüsen



Legende: ¹asymptomatisch - keine Lymphom-bezogenen Symptome; ²symptomatisch - Symptome siehe Kapitel 4.3; ³w & w - abwartendes Verhalten (watch & wait);

5.6.4.1 Stadien I und II

Bei Patienten mit extranodalem Marginalzonen-Lymphom der Parotis im Stadium I und II gibt es eine kleine randomisierte Studie zum Vergleich einer alleinigen Strahlentherapie mit einer Kombination aus Strahlen- und adjuvanter Chemotherapie [126]. Im Strahlentherapie-Arm erreichten 100% der Patienten eine komplette Remission, 90% waren nach 5 Jahren rezidivfrei. Die Kombination erbrachte keinen signifikanten Vorteil [126]. Auf der Basis dieser Daten und anderer retrospektiver Studien mit ähnlich guten Ergebnissen [127, 128] wird die Strahlentherapie in einer Dosis von 30 - 35Gy empfohlen [128]. Belastende Nebenwirkung kann ein Sicca-Syndrom sein, vor allem bei Patienten mit der Vorgeschichte eines Sjögren Syndroms oder einer Sicca-Symptomatik anderer Genese. Falls Patienten eine Strahlentherapie ablehnen, bestehen folgende Alternativenoptionen:

- Exzision und watch & wait
- Immuntherapie mit Rituximab [129]; diese Therapie ist auch effektiv bei Patienten mit Sjögren Syndrom ohne Lymphom [130]
- Chemotherapie, z. B. mit Chlorambucil

5.6.4.2 Stadien III und IV

Bei fortgeschrittenen Stadien wird eine medikamentöse Therapie wie bei anderen extranodalen Marginalzonen-Lymphomen empfohlen, siehe 4.3. Medikamentöse Tumorthherapie.

5.6.5 Nachsorge und Verlaufskontrollen

Die Empfehlungen entsprechen denen extranodaler Marginalzonen-Lymphome anderer Lokalisationen, siehe [Kapitel 4.4](#) und [Tabelle 6](#). Als lokale bildgebende Diagnostik wird die Sonographie empfohlen.

5.6.6 Prognose

Die Prognose der Patienten mit extranodalem Marginalzonen-Lymphom der Speicheldrüsen ist gut. Die 5 Jahres-Überlebensraten liegen über 80 %.

5.7 Schilddrüse

5.7.1 Grundlagen

Primäre Lymphome machen etwa 1-5% aller Malignome der Schilddrüse aus [131]. In Dänemark wurde die Inzidenz mit $2/10^6$ Einwohner berechnet [132]. Neben den diffusen großzelligen Lymphomen ist das extranodale Marginalzonen-Lymphom der zweithäufigste Subtyp. Die sogenannte follikuläre Kolonisation kann ein Follikuläres Lymphom vortäuschen. Außerdem können Mischformen von klein- und großzelligen Lymphomen gleichzeitig auftreten.

Fast ausschließlich sind Frauen betroffen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 50 und 70 Jahren [5, 133, 134, 135].

Haupttrisikofaktor für das extranodale MZoL ist eine Autoimmunthyreoiditis [136, 137, 138, 139]. Bis zur Hälfte aller Patienten mit extranodalem Marginalzonen-Lymphom der Schilddrüse hat in der Anamnese eine Hashimoto-Thyreoiditis, bei bis zu 90% der Patienten werden Autoantikörper nachgewiesen [135]. Bei Autoimmunthyreoiditis - Patienten beträgt das relative Risiko für die Entwicklung eines malignen Lymphoms etwa 0,5% [140].

5.7.2 Klinisches Bild

Die häufigste Symptomatik ist eine schmerzlose lokale Raumforderung. Selten sind Heiserkeit, Dysphagie, Dyspnoe oder B Symptome. Auf dem Boden einer vorhergehenden Autoimmunthyreoiditis kann eine Hypothyreose bestehen.

5.7.3 Diagnostik

Sonographisch imponiert ein extranodales Marginalzonen-Lymphom meistens als echoarme Raumforderung, seltener als diffuse Infiltration [141].

Tabelle 16: Diagnostik beim extranodalen Marginalzonen-Lymphom der Schilddrüse

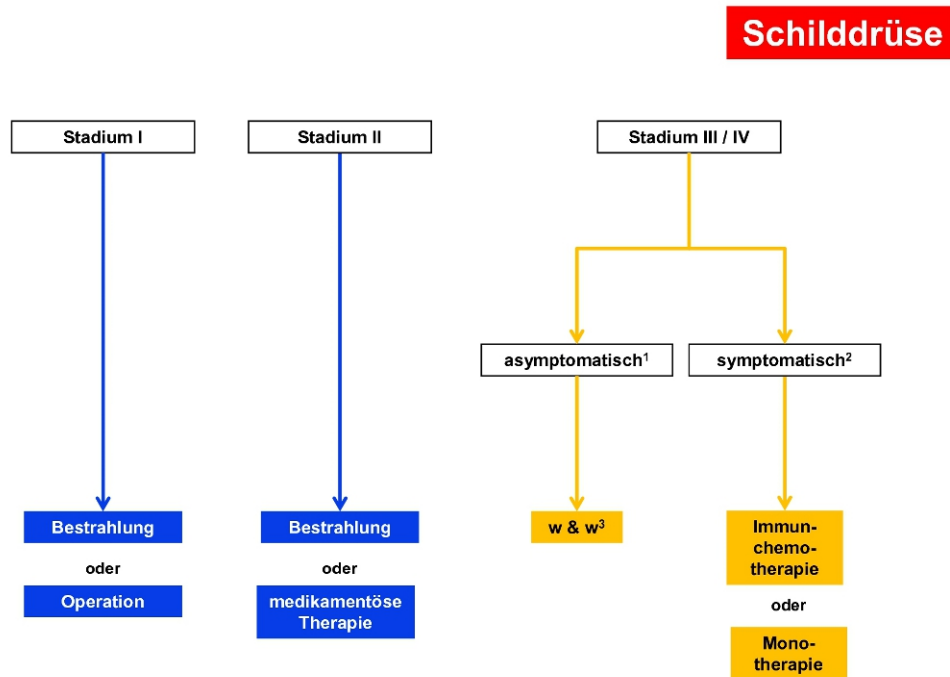
Untersuchung	Anmerkungen
Sonographie	
Biopsie / Probe- exzision	Eine Feinnadelaspiration (Zytologie) ist für die Diagnose eines Marginalzonen-Lymphoms nicht ausreichend.
Autoantikörper	Thyreoperoxidase (TPO-AK), Mikrosomen (MAK), Thyreoglobulin (TG-AK)
weiteres Staging	siehe Kapitel 3.1

Die Stadieneinteilung erfolgt nach der von Musshoff modifizierten Ann-Arbor-Klassifikation [7].

5.7.4 Therapie

Bis zu 85 % der Patienten mit extranodalem Marginalzonen-Lymphom werden im Stadium I diagnostiziert. Ein Therapie-Algorithmus ist in Abbildung 8 dargestellt.

Abbildung 8: Therapie - Algorithmus beim extranodalen Marginalzonen-Lymphom der Schilddrüse



Legende: ¹asymptomatisch - keine Lymphom-bezogenen Symptome; ²symptomatisch - Symptome siehe Kapitel 4.3; ³w & w - abwartendes Verhalten (watch & wait);

5.7.4.1 Stadium I

Mangels prospektiver, randomisierter Studien gibt es im Stadium I keine Standardtherapie. Effektiv sind die Operation und die Bestrahlung. Die Lokalrezidivraten sind bei beiden Therapieformen niedrig [134]. Bei der Strahlentherapie werden Dosierungen von 30-35 Gy empfohlen [128]. Es gibt keine Studien, die eine Überlegenheit der Kombination von Operation und Bestrahlung belegen. Deshalb wird eine Monotherapie empfohlen.

5.7.4.2 Stadium II

Wegen ihrer hohen Effektivität wird die Strahlentherapie empfohlen. Allerdings lagen in einer retrospektiven Studie die Rezidivraten nach einer Involved-Field-Bestrahlung bei 52% [142]. Der zusätzliche Wert einer chirurgischen Maßnahme (Debulking), einer adjuvanten, medikamentösen Therapie oder einer Kombinationstherapie ist nicht belegt [133, 142].

5.7.4.3 Stadien III und IV

Bei fortgeschrittenen Stadien wird eine medikamentöse Therapie wie bei anderen extranodalen Marginalzonen-Lymphomen empfohlen, siehe 4.3. Medikamentöse Tumorthherapie.

5.7.5 Nachsorge und Verlaufskontrollen

Die Empfehlungen entsprechen denen extranodaler Marginalzonen-Lymphome anderer Lokalisationen, siehe [Kapitel 4.4](#) und [Tabelle 6](#). Als lokales bildgebendes Verfahren wird die Sonographie empfohlen.

5.7.6 Prognose

Die Prognose der Patienten mit extranodalem Marginalzonen-Lymphom der Schilddrüse ist gut. Das krankheitsfreie Überleben nach 5 Jahren liegt im Stadium I über 95% [95], die 10 Jahres-Überlebensraten über 70%.

5.8 Mamma

5.8.1 Grundlagen

Primäre Lymphome der Mamma sind selten. Sie machen weniger als 0,5% aller Malignome der Brust aus [143]. Die häufigste histologische Diagnose ist das diffuse großzellige B-Zell Lymphom (DLBCL), gefolgt vom follikulären Lymphom (FL) und vom extranodalen Marginalzonen-Lymphom. Das anaplastische großzellige Lymphom bei Frauen mit Brustimplantaten ist eine Rarität, siehe Wissensdatenbank Aggressive Lymphome.

Das extranodale Marginalzonen-Lymphom der Brust ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Das mittlere Alter liegt in den publizierten Fallserien zwischen 55 und 70 Jahren [5, 144, 145]. Männer sind sehr selten betroffen.

5.8.2 Klinisches Bild

Führendes Symptom ist ein palpabler Tumor, gelegentlich mit Schmerzen und Spannungsgefühl. Es fehlen Karzinom-assoziierte Lokalbefunde wie Einziehung der Haut oberhalb des Tumors, Einziehung der Mamille, Sekretion oder Blutung aus der Mamille. B Symptome sind selten. Die Mehrheit der Patientinnen mit extranodalem Marginalzonen-Lymphom der Brust wird in den Stadien I und II diagnostiziert, in bis zu 10% ist die kontralaterale Brust bei Erstdiagnose ebenfalls betroffen. Der mittlere Durchmesser der Lymphome liegt zwischen 2,5 und 3 cm [143, 145].

5.8.3 Diagnostik

In der Regel werden bei einer Patientin mit neu aufgetretener, palpabler Raumforderung kurzfristig eine Mammographie und eine Ultraschall-Untersuchung veranlasst. Intramammäre Lymphome imponieren als glatt begrenzte Herdbe-

funde [146, 147]. Bei verdächtigem Befund wird eine zunächst perkutane histologische Abklärung als entscheidende Diagnostik durchgeführt. Auch im Rahmen von mammographischen Screening - Programmen können primäre Lymphome als Raumforderung identifiziert werden.

Empfehlungen zur speziellen Diagnostik bei Patienten mit extranodalem Marginalzonen-Lymphom der Brustdrüsen sind in Tabelle 17 zusammengefasst.

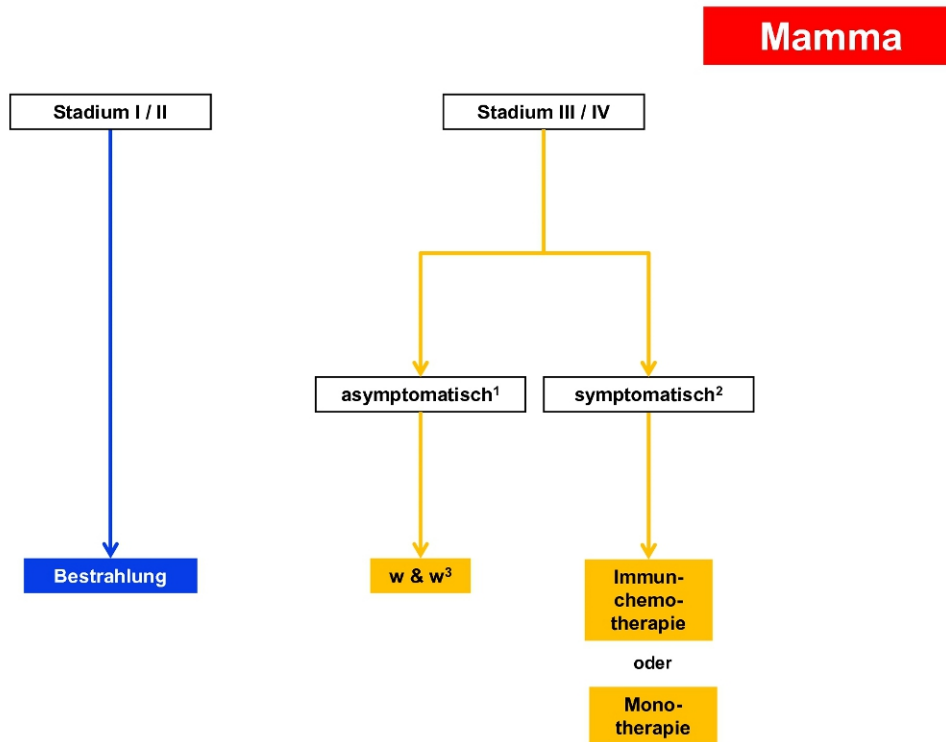
Tabelle 17: Diagnostik beim extranodalen Marginalzonen-Lymphom der Mamma

Untersuchung	Anmerkungen
Mammographie	
Sonographie beider Mammae	Marginalzonenlymphome können auch kontralateral auftreten
MRT Mammae	MRT ist hoch sensitiv; die Erfahrung beschränkt sich auf Fallberichte; indiziert bei Patientinnen mit eingeschränkter Aussagefähigkeit anderer bildgebender Verfahren (z. B. Silikon-Implantate)
weiteres Staging	siehe Kapitel 3.1

5.8.4 Therapie

Bis zu 75 % der extranodalen Marginalzonen-Lymphome der Mamma werden in den Stadien I und II diagnostiziert [143, 145]. Ein Stadien-basierter Algorithmus ist in Abbildung 9 dargestellt.

Abbildung 9: Therapie - Algorithmus beim extranodalen Marginalzonen-Lymphom der Mamma



Legende: ¹asymptomatisch - keine Lymphom-bezogenen Symptome; ²symptomatisch - Symptome siehe Kapitel 4.3; ³w & w - abwartendes Verhalten (watch & wait);

5.8.4.1 Stadien I und II

Wegen der hohen Wirksamkeit und der geringen lokalen Rezidivrate wird im Stadium I und II eine Bestrahlung der Brust mit 30-35 Gy empfohlen [148, 149]. Eine Alternative im Stadium I bei kleinem Primärbefund ist die Operation, wenn sie gewebsschonend durchgeführt wird und damit auf eine Bestrahlung verzichtet werden kann. Im Stadium I ist der zusätzliche Gewinn einer Bestrahlung der Lymphabflusswege nicht gesichert, im Stadium II ist sie indiziert.

Der Wert einer primären oder adjuvanten medikamentösen Therapie ist in den Stadien I und II nicht gesichert.

5.8.4.2 Stadien III und IV

Bei fortgeschrittenen Stadien wird eine medikamentöse Therapie wie bei anderen extranodalen Marginalzonen-Lymphomen empfohlen, siehe 4.3. Medikamentöse Tumorthherapie.

5.8.5 und Verlaufskontrollen

Die Empfehlungen entsprechen denen extranodaler Marginalzonen-Lymphome anderer Lokalisationen, siehe [Kapitel 4.4](#) und [Tabelle 6](#). Als lokale bildgebende Diagnostik wird die Sonographie der Mammae empfohlen.

5.8.6 Prognose

Die Prognose der Patientinnen mit extranodalem Marginalzonen-Lymphom der Brust entspricht der günstigen Prognose extranodaler Marginalzonen-Lymphome in anderen Lokalisationen.

6 Literatur

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri, SA, Stein H, Thiele J, Vardiman, JW (eds.): WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC; 2008.
2. Isaacson P, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 52:1410-1416, 1983. PMID: 6193858
3. Lewin KJ, Ranchod M, Dorfman,RF: Lymphomas of the gastrointestinal tract: A study of 117 cases presenting with gastrointestinal disease. *Cancer* 42:693-707, 1978. PMID: 354774
4. Mazloom A, Rodriguez A, Ha CS et al.: Marginal zone lymphomas. Factors that affect the final outcome. *Cancer* 116:4291-4298, 2010. DOI: 10.1002/cncr.25325
5. Thieblemont C: Clinical presentation and management of marginal zone lymphomas. *Hematology Amer Am Soc Hematol Educ Prgramm* 307-313, 2005. PMID: 16304396 <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2005/1/307.long>
6. Du MQ: MALT lymphoma: Recent advances in aetiology and molecular genetics. *J Clin Exp Hematopath* 47:31-42, 2007. DOI: 10.3960/jslrt.47.31
7. Musshoff K. Klinische Stadieneinteilung der Nicht-Hodgkin-Lymphome. *Strahlentherapie* 153:218-221, 1977. PMID: 857349
8. Kahl B, Yang D: Marginal zone lymphomas: Management of nodal, splenic and MALT NHL. *ASH Education Book*: 359-364, 2008. DOI: 10.1182/asheducation-2008.1.359
9. Goda JS, Gospodarowicz M, Pintille M et al.: Long-term outcome in localized extranodal mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas treated with radiotherapy. *Cancer* 116:3815-3824, 2010. DOI: 10.1002/cncr.25226
10. Gill H, Chim CS, Au WY et al.: Non-gastric marginal zone B cell lymphoma: clinicopathologic features and treatment results. *Ann Hematol* 90:1399-147, 2011. DOI 10.1007/s00277-011-1226-z
11. Conconi A, Martinelli G, Thieblemont C et al.: Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone lymphoma of MALT type. *Blood* 102:2741-2745, 2003. DOI: 10.1182/blood-2002-11-3496

12. Troch M, Kiesewetter B, Raderer M: Recent Developments in nongastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep* 6:216-221, 2011. DOI: 10.1007/s11899-011-0095-9
13. Conconi A, Martinelli G, Lopez-Guillermo A et al.: Clinical activity of bortezomib in relapsed / refractory extranodal MALT lymphomas: results of a phase II study of the International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). *Ann Oncol* 22:689-695, 2011. DOI: 10.1093/annonc/mdq416
14. Kiesewetter B, Troch M, Dolak W, Müllauer L, Lukas J, Zielinski CC, Raderer M. A phase II study of lenalidomide in patients with extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa associated lymphoid tissue (MALT-lymphoma). *Haematologica* 2012 Aug 16 [Epub ahead of print]. DOI: 10.3324/haematol.2012.065995
15. Zucca E, Conconi A, Pedrinis E et al.: Nongastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood* 101:2489-2495, 2003. DOI: 10.1182/blood-2002-04-1279
16. Zucca E, Conconi A, Martelli M et al.: Interim analysis of the IELSG-19 randomised study of chlorambucil alone versus chlorambucil plus rituximab versus rituximab alone in extranodal marginal zone lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). *Blood* 114: Abstract 3939, 2009.
17. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR et al: *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 338:1175-1176, 1991. PMID: 1682595
18. Wotherspoon AC. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *Br.Med.Bull.* 54:79-85, 1998. PMID: 9604433
19. Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JE, Spencer J. The response of cells from low-grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to *Helicobacter pylori*. *Lancet* 342:571-574, 1993. PMID: 8102718
20. Eck M, Fischbach W: Magenlymphome vom MALT-Typ. *Pathologe* 31:188-194, 2010. DOI: 10.1007/s00292-009-1269-2
21. Capelle LG, de Vries AC, Looman CW et al.: Gastric MALT lymphoma: epidemiology and high adenocarcinoma risk in a nation-wide study. *Eur J Cancer* 44: 2470-2476, 2008. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.07.005
22. Luminari S, Cesaretti M, Marcheselli L et al.: Decreasing incidence of gastric MALT lymphoma in the era of anti-*Helicobacter pylori* interventions: results from a population-based study on marginal zone lymphomas. *Ann Oncol* 21:855-859, 2010. DOI: 10.1093/annonc/mdp402
23. Liu H, Ruskoné-Fourmesttraux A, Lavergne-Slove A et al.: Resistance of t(11;18) positive mucosa associated lymphoid tissue lymphoma to *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Lancet* 357:39-40, 2001. PMID: 11197361
24. Streubel B, Ye H, Du MQ et al.: Translocation t(11;18)(q21;q21) is not predictive of response to chemotherapy with cladribine (2CdA) in patients with gastric MALT lymphoma. *Oncology* 66:476-480, 2004. DOI: 10.1159/000079502
25. Hummel M, Oeschger S, Barth TFE et al.: Wotherspoon criteria combined with B cell clonality analysis by advanced polymerase chain reaction technology discriminates covert marginal zone lymphoma from chronic gastritis. *Gut* 55:782-787, 2006. DOI: 10.1136/gut.2005.080523

26. S3-Leitlinie zu *Helicobacter pylori* und gastroduodenaler Ulkuskrankheit. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-001_S3_Helicobacter_pylori_und_gastroduodenale_Ulkuskrankheit_12-2008_12-2013.pdf
27. Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC et al.: *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate postassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 377:905-913, 2011. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60020-2
28. Fischbach W, Goebeler ME, Ruskoné-Fourmestreaux et al: Most patients with minimal histological residuals of gastric MALT lymphoma after successful eradication of *Helicobacter pylori* can be safely managed by a watch-and-wait strategy. *Gut* 56:1685-1687, 2007. DOI: 10.1136/gut.2006.096420
29. Fischbach W, Goebeler-Kolve ME, Dragosics B et al.: Long term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive *Helicobacter pylori* eradication therapy: experience from a large prospective series. *Gut* 54:34-37, 2004. DOI: 10.1136/gut.53.1.34
30. Neubauer A, Thiede C, Morgner A et al.: Cure of *Helicobacter pylori* expression and duration of remission of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 89:1350-1355, 1997. PMID: 9308704
31. Stathis A, Chini C, Bertoni F et al. Long-term outcome following *Helicobacter pylori* eradication in a retrospective study of 105 patients with localized gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Ann Oncol* 20:1086-1093, 2009. DOI: 10.1093/annonc/mdn760
32. Fischbach W, Schramm S, Goebeler E: Outcome and quality of life favour a conservative treatment in patients with primary gastric lymphoma. *Z Gastroenterol* 49:430-435, 2011. DOI: 10.1055/s-0029-1246012
33. Koch P, Probst A, Berdel WE 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* 23:7050-7059, 2005. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.031
34. Zucca E, Dreyling M: Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 21 (S5): v175-v178, 2010. DOI: 10.1093/annonc/mdq182
35. Ruskoné-Fourmestreaux A, Fischbach W, Aleman BMP et al.: EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Gut* 60:747-758, 2011. DOI: 10.1136/gut.2010.224949
36. Koch P, del Valle F, Berdel WE et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma I: Anatomical and histological distribution, clinical features, and survival data of 371 patients registered in the German Multicenter Study (GIT NHL 01/92). *J Clin Oncol* 19:3861-3873, 2001. PMID: 11559724
37. Reinartz G, P Koch, WE Berdel, N Willich: Radiotherapy in primary gastrointestinal Non Hodgkin's lymphoma. *Dtsch Arztebl*: 103:A 2940-2946, 2006.
38. Wong MTC, Eu KW: Primary colorectal lymphomas. *Colorectal Dis* 8:586-591,2006. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2006.01021.x
39. Dawson IM, Cornes JS, Morson BC: Primary malignant lymphoid tumors of the intestinal tract. *Br J Surg* 49:80-89, 1961. PMID: 13884035

40. Koch P, del Valle F, Berdel WE et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma Combined surgical and conservative management only in localized gastric lymphoma - results of the prospective German Multi-center Study GIT NHL 01/92. *J.Clin.Oncol* 19:3874-3883, 2001. PMID: 11559725
41. Morton JE, Leyland MJ, Vaughan Hudson G et al.: Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: a review of 175 British National Lymphoma Investigation cases. *Br J Cancer* 67:776-782, 1993. PMID: 8471435
42. Carman R, Snyder J, Davidson M: Primary mucosa-associated lymphoid tumor lymphoma of the duodenum: a rare presentation of Non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 29: e226-e228, 2011. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.9525
43. Anderson JR, Armitage JO, Weisenburger DD: Epidemiology of the Non-Hodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Ann Oncol* 9:717-720, 1998. PMID: 9739436
44. Lecuit M, Abachin E, Martin A et al.: Immunoproliferative small intestinal disease associated with *Campylobacter jejuni*. *N Engl J Med*. 305:239-248, 2004. PMID: 14724303
45. Stanojevic GZ, Nestorovic MD, Brankovic BR et al.: Primary colorectal lymphoma: An overview. *World J Gastrointest Oncol* 15:14-18, 2011. DOI: 10.4251/wjgo.v3.i1.14
46. Ha CS, Cho MJ, Allen PK et al.: Primary Non-Hodgkin lymphoma of the small bowel. *Radiology* 211:183-187, 1999. PMID: 10189469
47. Fan CW, Changchien CR, Wand JY et al.: Primary colorectal lymphoma. *Dis Colon Rectum* 42:1277-1282, 2000. PMID: 11005497
48. Wang MH, Wong JM, Lien HC et al.: Colonoscopic manifestations of primary colorectal lymphoma. *Endoscopy* 33:605-609, 2001. PMID: 11473333
49. Sretenovic M, Colovic M, Jankovic G et al.: More than a third of non-gastric malt lymphomas are disseminated at diagnosis: a single center survey. *Eur J Haematol* 82:373-380, 2009. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2009.01217.x
50. Rubio-Tapia A, Murray JA: Classification and management of refractory celiac disease. *Gut* 59:547-557, 2010. DOI: 10.1136/gut.2009.195131
51. Aleman BMP, Haas RLM, van der Maazen RWM: Role of radiotherapy in the treatment of lymphomas of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterology* 24:27-34, 2010. DOI: 10.1016/j.bpg.2009.12.002
52. Stefanovic A, Morgensztern D, Fong T et al.: Pulmonary marginal zone lymphoma: a single centre experience and review of the SEER database. *Leuk Lymph* 49:1311-1320, 2008. DOI: 10.1080/10428190802064933
53. Wannesson L, Cavalli F, Zucca E: Primary pulmonary lymphoma: current status. *Clin Lymph Myel* 6:220-227, 2005. PMID: 16354327
54. Zinzani PL, Tani M, Gabriele A et al.: Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT-type of the lung: single-center experience with 12 patients. *Leuk Lymph* 44:821-824, 2003. DOI: 10.1080/1042819031000067972
55. Arnaoutakis K, Oo TH: Bronchus-associated lymphoid tissue lymphomas. *South Med J* 102:1229-1233, 2009. PMID: 20016430

56. Imai H, Sinaga N, Kaira K et al.: Clinicopathological features of patients with bronchial-associated lymphoid tissue lymphoma. *Intern Med* 48:301-306, 2009. DOI: 10.2169/internalmedicine.48.1438
57. Ferraro P, Trastek VF, Adlakha H et al.: Primary Non-Hodgkin's lymphoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 69:993-997, 2000. PMID: 10800781
58. Ahmed S, Kussik SJ, Siddiqui AK et al.: Bronchial-associated lymphoid tissue lymphoma: a clinical study of a rare disease. *Eur J Cancer* 40:1320-1326, 2004. DOI: 10.1016/j.ejca.2004.02.006
59. Oh SY, Kim WS, Kim JS et al.: Pulmonary marginal zone B-cell lymphoma of MALT type - what is a prognostic factor and which is the optimal treatment, operation, of chemotherapy?: Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL) Study. *Ann Hematol* 89:563-568, 2010. DOI 10.1007/s00277-009-0875-7
60. Hallermann C, Niermann C, Fischer RJ and Schulze HJ: Survival data for 299 patients with primary cutaneous lymphomas: a monocentre study. *Acta Derm Venereol* 91:521-525, 2011. PMID: 21547335
61. Kempf W, Denisjuk N, Kerl K et al.: Primary cutaneous B-cell lymphoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 10:12-22, 2012. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2011.07852.x
62. Dalle S, Thomas L, Balme B et al.: Primary cutaneous marginal zone lymphoma. *Oncology Hematology* 74:156-162, 2010. DOI:10.1016/j.critrevonc.2009.09.003
63. Zinzani PL, Quaglino P, Pimpinelli N et al.: Prognostic factors in primary cutaneous B-cell lymphoma: the Italian Study Group for Cutaneous Lymphomas. *J Clin Oncol* 24:1376-1382, 2006. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.6285
64. Raderer, M., Wöhrer, S., Streubel, B. et al.: Assessment of disease dissemination in gastric compared with extragastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma using extensive staging: a single center experience. *J Clin Oncol* 24:3136-3141, 2006. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.0723
65. Senff, NJ, Kluin-Nelemans HC, Willemze R: Results of bone marrow examination in 275 patients with histological features that suggest an indolent type of cutaneous B-cell lymphoma. *Brit J Haematol* 142:52-56, 2008. DOI:10.1111/j.1365-2141.2008.07159.x
66. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N et al.: TNM classification system for primary cutaneous lymphoma other than mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*: 110:479-484, 2007. DOI: 10.1182/blood-2006-10-054601
67. Grange F, D'Incan M, Ortonne N et al.: Prise en charge des lymphomes B cutanés: recommandations du Groupe français d'étude des lymphomes cutanés. *Ann Dermatol Vénéréol* 137:523-531,2010. DOI: 10.1016/j.annder.2010.04.016
68. Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH et al.: European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood* 12: 1600-1609, 2008. DOI: 10.1182/blood-2008-04-152850

69. Willemze R, Dreyling M: Primary cutaneous lymphomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 21 (S5):v177-v180, 2010. DOI:10.1093/annonc/mdq183
70. Penate Y, Hernandez-Machin B, Perez-Mendez LI et al.: Intralesional rituximab in the treatment of indolent primary cutaneous lymphomas. An epidemiologic observational multicenter study: the Spanish Working Group on Cutaneous Lymphoma. *Brit J Dermatol* 168:174-179, 2012. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2012.10902.x
71. Eich HT, Eich D, Micke O et al.: Long-term efficacy, curative potential, and prognostic factors of radiotherapy in primary cutaneous B-cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55: 899-906, 2003. DOI: 10.1016/S0360-3016(02)04199-8
72. Senff NJ, Hoefnagel JJ, Neelis KJ et al.: Results of radiotherapy in 153 primary cutaneous B-cell lymphomas classified according to the WHO-EORTC. *Arch. Dermatol* 143:1520-1526, 2007. PMID: 18087001
73. Hoefnagel JJ, Vermeer MH, Jansen PM et al.: Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma. Clinical and therapeutic features in 50 cases. *Arch Dermatol* 141:1139-1145, 2005. PMID: 16172311
74. Mian M, Marcheselli L, Luminari S et al.: CLIP1: a new prognostic index for indolent cutaneous B cell lymphoma proposed by the International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG 11). *Ann Hematol* 90:401-408, 2011. DOI 10.1007/s00277-010-1083-1
75. Coupland SE: Lymphoproliferative Läsionen der okulären Adnexe. *Ophthalmologie* 101:197-217, 2004. DOI 10.1007/s00347-003-0854-7
76. Margo CE, Mulla ZD: Malignant tumors of the orbit. Analysis of the Florida Cancer Registry. *Ophthalmology* 105:185-190, 1998. PMID: 9442797
77. Moslehi R, Devesa SS, Schairer C et al.: Rapidly increasing incidence of ocular non-Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 98:936-939, 2006. DOI: 10.1093/jnci/djj248
78. Stefanovic A, Lossos IS: Extranodal marginal zone lymphoma of the ocular adnexes. *Blood* 114:501-510, 2009. DOI: 10.1182/blood-2008-12-195453
79. Rasmussen P, Ralfkiaer E, Prause JU et al.: Malignant lymphoma of the lacrimal gland. *Arch Ophthalmol* 129:1275-1280, 2011. DOI: 10.1001/archophthalmol.2011.270
80. Bayraktar S, Bayraktar UD, Stefanovic A et al.: Ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALT): single institution experience in a large cohort of patients. *Brit J Haematol* 152:72-80, 2010. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08429.x
81. Jakobiec FA: Ocular adnexal lymphoid tumors: Progress in need of clarification. *Am J Ophthalmol* 145:941-950, 2008. DOI: 10.1016/j.ajo.2008.03.013
82. McKelvie P: Ocular adnexal lymphomas: a review. *Adv Anat Pathol* 17:251-261, 2010. PMID: 20574170
83. Meunier J, Lumbrose-Le Rouic L, Vincent-Salomon A et al.: Ophthalmologic and intraocular Non-Hodgkin's lymphoma: a large single centre study of initial characteristics, natural history, and prognostic factors. *Hematological Oncology* 22:143-158, 2004. DOI: 10.1002/hon.741
84. Wotherspoon AC, Diss TC, Pan LX et al.: Primary low-grade B-cell lymphoma of the conjunctiva: a mucosa-associated lymphoid tissue type lymphoma. *Histopathology* 23:417-424, 1993. PMID: 8314214

85. Coupland SE, White VA, Rottman et al.: A TNM-based clinical staging system of ocular adnexal lymphomas. Arch Pathol Lab Med 133:1262—1267,2009. PMID: 19653722
86. Ferry JA, Fung CY, Zukerberg L et al.: Lymphoma of the ocular adnexa: a study of 353 cases. Am J Surg Pathol 31:170-184, 2007. PMID: 17255761
87. Rosado MF, Byrne GE, Ding F Jr et al.: Ocular adnexal lymphoma: a clinicopathological study of a large cohort of patients with no evidence for an association with *Chlamydia psittaci*. Blood 107:467-472, 2006. DOI: 10.1182/blood-2005-06-2332
88. Sjö LD: Ophthalmic lymphoma: epidemiology and pathogenesis. Acta Ophthalmologica, 2009. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2008.01478.x
89. Ferreri AJ, Ponzoni M, Guidoboni M et al.: Regression of ocular adnexal lymphoma after *Chlamydia psittaci* - eradicating antibiotic therapy. J Clin Oncol 23: 5067 - 5073, 2005. DOI: 10.1200/JCO.2005.07.083
90. Ferreri AJ, Viale E, Guidoboni M, Resti AG, De Conciliis C, et al. Clinical implications of hepatitis C virus infection in MALT-type lymphoma of the ocular adnexa. Ann Oncol 17:769-772, 2006. DOI: 10.1093/annonc/mdl027
91. Grünberger B, Hauff W, Lukas J et al.: 'Blind' antibiotic treatment targeting *Chlamydia* is not effective in patients with MALT lymphoma of the ocular adnexa. Ann Oncol 17:484-487, 2006. DOI:10.1093/annonc/mdj143
92. Grünberger B, Wöhrer S, Troch M et al.: Assessment of the role of hepatitis C, *Helicobacter pylori* and autoimmunity in MALT lymphoma of the ocular adnexa in 45 Austrian patients. Acta Oncol 47:355-359, 2008. DOI: 10.1080/02841860701630283
93. Husain A, Roberts D, Pro B et al.: Meta-analyses of the association between *Chlamydia psittaci* and ocular adnexal lymphoma and the response of ocular anexal lymphoma to antibiotics. Cancer 110:809-815, 2007. DOI: 10.1002/cncr.22843
94. Sjö LD, Ralfkiaer E, Juhl BR et al.: Primary lymphoma of the lacrimal sac: an EORTC ophthalmologic oncology task force study. Br J Ophthalmol 90:1004-1009, 2006. DOI: 10.1136/bjo.2006.090589
95. Sullivan TJ, Valenzuela AA: Imaging features of ocular adnexal lymphoproliferative disease. Eye 20:1189-1195, 2006. DOI: 10.1038/sj.eye.6702382
96. Fung CY, Tarbell NJ, Lucarelli MJ et al.: Ocular adnexal lymphoma: Clinical behavior of distinct World Health Organization classification subtypes. Int J Radiation Oncology Biol Phys 57:1382-1391, 2003. DOI: 10.1016/S0360-3016(03)00767-3
97. Coupland SE, White VA, Rottman et al.: A TNM-based clinical staging system of ocular adnexal lymphomas. Arch Pathol Lab Med 133:1262—1267, 2009. PMID: 19653722
98. Le QT, Eulau SM, George TI et al.: Primary radiotherapy for localized orbital MALT lymphoma. Int J Radiation Oncology Biol Phys 52:657-663, 2002. PMID: 11849787
99. Nam H, Ahn YC, Kim YD et al.: Prognostic significance of anatomic subsites: results of radiation therapy for 66 patients with localized orbital marginal zone B cell lymphoma. Radiotherapy and Oncology 90:236-241, 2009. DOI:10.1016/j.radonc.2008.09.011

100. Suh CO, Shim SJ, Lee SW et al.: Orbital marginal zone B-cell lymphoma of MALT: radiotherapy results and clinical behavior. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 65:228-233, 2006. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.11.035
101. Tsang RW, Gospodarowicz M, Pintilie M et al.: Localised mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy as excellent clinical outcome. *J Clin Oncol* 21:4157-4164, 2003. DOI: 10.1200/JCO.2003.06.085
102. Uno T, Isobe K, Shikama N et al.: Radiotherapy for extranodal, marginal zone, B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue originating in the ocular adnexa. *Cancer*: 98:865-871, 2003. DOI 10.1002/cncr.11539
103. Decaudin D, de Cremoux P, Vincent-Salomon A et al.: Ocular adnexal lymphoma: a review of clinicopathologic features and treatment options. *Blood*: 108:1451-1460, 2006. DOI:10.1182/blood-2006-02-005017
104. Durkin SR, Roos D, Higgs B et al.: Ophthalmic and adnexal complications of radiotherapy. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 85:240-250, 2007. DOI: 10.1111/j.1600-0420.2006.00822.x
105. Goda JS, Le LW, Lapperriere NJ et al.: Localized orbital mucosa-associated lymphoma tissue lymphoma managed with primary radiation therapy: efficacy and toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81:e659-e666, 2011. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.03.050
106. Tanimoto K, Kaneko A, Suzuki S et al.: Long-term follow-up results of no initial therapy for ocular adnexal MALT lymphoma. *Ann Oncol* 17: 135-140, 2006. DOI: 10.1093/annonc/mdj025
107. Heinz C, Merz H, Nieschalk M et al.: Rituximab for the treatment of extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the lacrimal gland. *Br.J.Ophthalmol* 91:1563-1564, 2007. DOI: 10.1136/bjo.2007.115626
108. Shome D, Esmaeli B: Targeted monoclonal antibody therapy and radioimmunotherapy in lymphoproliferative disorders of the ocular adnexa. *Curr Opin Ophthalmol* 19:414-421, 2008. PMID: 18772675
109. Esmaeli B, McLaughlin P, Pro B et al.: Prospective trial of targeted radioimmunotherapy with Y-90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin) for front-line treatment of early-stage extranodal indolent ocular adnexal lymphoma. *Ann Oncol* 20:709-714, 2009. DOI: 10.1093/annonc/mdn692
110. Rigacci L, Nassi L, Puccioni M et al.: Rituximab and chlorambucil as first-line treatment for low-grade ocular adnexal lymphomas. *Ann Hematol* 86:565-568, 2007. DOI 10.1007/s00277-007-0301-y
111. Simon GJB, Cheung N, McKelvie P et al.: Oral chlorambucil for extranodal, marginal zone, B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue of the orbit. *Ophthalmology* 113:1209-1213, 2006. DOI: 10.1016/j.ophtha.2006.01.057
112. Paik JS, Cho WK, Lee SE et al.: Ophthalmologic outcomes after chemo- and or radiotherapy in patients with non-conjunctival ocular adnexal MALT lymphoma. *Ann Hematol* 91:1393-1401, 2012. DOI: 10.1007/s00277-012-1469-3
113. Ferreri AJ, Govi S, Pasini E et al.: Eradication with doxycycline as first-line targeted therapy for ocular adnexae lymphoma. Final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol* 30: 2988-2994, 2012. DOI: 10.1200/JCO.2011.41.4466
114. Ferreri AJ, Govi S, Colucci A et al.: Intralesional rituximab: a new therapeutic approach for patients with conjunctival lymphomas. *Ophthalmology* 118:24-28, 2011. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.04.036

115. Jenkins C, Rose GE, Bunce C et al.: Clinical features associated with survival of patients with lymphoma of the ocular adnexa. *Eye* 17:809-820, 2003. DOI: 10.1038/sj.eye.6700379
116. Tanimoto K, Kaneko A, Suzuki S et al.: Primary ocular adnexal MALT lymphoma: a long-term follow-up study of 114 patients. *Jpn J Clin Oncol* 37:337-344, 2007. DOI: 10.1093/jjco/hym031
117. Gleeson MJ, Bennett MH, Cawson RA: Lymphomas of salivary glands. *Cancer* 58:699-704, 1986. PMID: 3731025
118. Anacak A, Miller RC, Constantinou N et al.: Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the salivary glands: a multicenter rare cancer network study. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*: Epub Nov 12, 2010. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.09.046
119. Kojima M, Shimizu K, Nishikawa M et al.: Primary salivary gland lymphoma among Japanese: a clinicopathological study of 30 cases. *Leuk Lymph* 48:1793-1798, 2007. DOI: 10.1080/10428190701528509
120. Roh JL, Huh J, Suh C: Primary Non-Hodgkin's lymphomas of the major salivary glands. *J Surg Oncol* 97:35-39, 2008. DOI: 10.1002/jso.20901
121. Harris NL: Lymphoid proliferations of the salivary gland. *Am J Clin Pathol* 111:S94-103, 1999. PMID: 9894474
122. Theander E, Henriksson G, Ljunberg O et al.: Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis* 65:796-803, 2006. PMID: 16284097
123. Tzioufas A, Voulgarelis M: Update on Sjögren's syndrome autoimmune epithelitis: from classification to increased neoplasias. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 21:989-1010, 2007. DOI: 10.1016/j.berh.2007.09.001
124. Zenone T: Parotid gland non-Hodgkin lymphoma in primary Sjögren syndrome. *Rheumatol Int*, epub Mar 23, 2011. DOI:10.1007/s00296-011-1851-9
125. Alvarez-Buylla Blanco M, Martinez Moran A, Vazquez Barro JM: Linfoma no Hodgkin primario de la glandula parotid: revision de 8 casos. *Acta Otorrinolaringol Esp* 61:371-374, 2010. PMID: 20346432
126. Aviles A, Delgado S, Herta-Guzmán J: Marginal zone B cell lymphoma of the parotid glands: results of a randomized trial comparing radiotherapy to combined therapy. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 32B:420-422, 1996. PMID: 9039228
127. MacDermid D, Thurber L, George TI et al.: Extranodal nonorbital indolent lymphomas of the head and neck: relationship between tumor control and radiotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 59:788-795, 2004. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2003.11.007
128. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M et al.: Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome. *J Clin Oncol* 21:4157-4164, 2003. DOI: 10.1200/JCO.2003.06.085
129. Somer BG, Tsai DE, Downs L et al.: Improvement in Sjögren's syndrome following therapy with rituximab for marginal zone lymphoma. *Arthritis Rheum* 49:394-398, 2003. DOI: 10.1002/art.11109
130. Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FK et al.: Rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome: an open-label phase II study. *Arthritis Rheum* 52:2740-50, 2005. DOI: 10.1002/art.21260

131. Mack L, Pasiaka JL: An evidence-based approach to the treatment of thyroid lymphoma. *World J Surg* 31:978-986, 2007. DOI: 10.1007/s00268-005-0768-z
132. Pedersen RK, Pedersen NT: Primary non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid gland: a population based study. *Histopathology* 28:25-32, 1996. PMID: 8838117
133. Onal C, Li YX, Miller RC et al.: Treatment results and prognostic factors in primary thyroid lymphoma patients: a Rare Cancer Network study. *Annals of Oncology* 22: 156-164, 2011. DOI: 10.1093/annonc/mdq310
134. Oh SY, Kim WS, Kim JS et al.: Primary thyroid marginal zone B cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoma tissue type: Clinical manifestation and outcome of a rare disease-Consortium for Improving Survival Lymphoma Study. *Acta haematol* 127:100-104, 2012. DOI: 10.1159/000333113
135. Watanabe N, Noh JY, Narimatsu H et al.: Clinicopathological features or 171 cases of primary thyroid lymphoma: a long-term study involving 24553 patients with Hashimoto's disease. *Brit J Haematol* 153:236-243, 2011. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08606.x
136. Derringer, G.A., Thompson, L.D., Frommelt, R.A. et al.: (2000) Malignant lymphoma of the thyroid gland: a clinicopathologic study of 108 cases. *American Journal of Surgical Pathology*, 24, 623-639, 2000. PMID: 10800981
137. Graff-Baker A, Roman SA, Thomas DC et al.: Prognosis of primary thyroid lymphoma: demographic, clinical and pathologic predictors of survival in 1408 cases. *Surgery* 146:1105-1115, 2009. DOI:10.1016/j.surg.2009.09.020
138. Graff-Baker A, Sosa JA, Roman SA: Primary thyroid lymphoma: a review of recent developments in diagnosis and histology-driven treatment. *Curr Opin Oncol* 22:17-22, 2010. DOI:10.1097/CCO.0b013e3283330848
139. Hyjek E, Isaacson PG: Primary B cell lymphoma of the thyroid and its relationship to Hashimoto's thyroiditis - *Hum Pathol* 19: 1315-1326, 1988. PMID: 3141260
140. Laing RW, Hoskin P, Hudson BV et al. The significance of MALT histology in thyroid lymphoma: a review of patients from the BNLI and Royal Marsden Hospital. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 6: 300-304, 1994. PMID: 7826922
141. Sakorafas GH, Kokkoris P, Farley DR: Primary thyroid lymphoma. Diagnostic and therapeutic dilemmas. *Surg Oncol* 19:e124-e129, 2010. DOI: 10.1016/j.suronc.2010.06.002
142. Harrington K, Michalaki VJ, Vini L et al.: Management of non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid: the Royal Marsden Hospital experience. *Brit Inst Radiol* 78:405-410, 2005. DOI: 10.1259/bjr/31803121
143. Avenia N, Sanguinetti A, Cirochi R et al.: Primary breast lymphomas: a multicentric experience. *World J Surg Oncology* 9:53-56, 2010. DOI: 10.1186/1477-7819-8-53
144. Bobrow LG, Richards MA, Happerfield LC et al.: Breast lymphomas: a clinicopathologic review. *Hum Pathol* 24:274-278, 1993. PMID: 8454272
145. Martinelli G, Ryan G, Seymour JF et al.: Primary follicular and marginal-zone lymphoma of the breast: clinical features, prognostic factors and outcome: a study by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *Ann Oncol* 20:1993-1999, 2009. DOI: 10.1093/annonc/mdp238

146. Talwalkar SS, Miranda RN, Valbuena JR et al.: Lymphomas involving the breast. A study of 106 cases comparing localized and disseminated neoplasms. Am J Surg Pathol 32:1299-1309, 2008. PMID: 18636016
147. Domchek SM, Hecht JL, Fleming MD et al.: Lymphomas of the breast. Primary and secondary involvement. Cancer 94:6-13, 2002. DOI: 10.1002/cncr.10163
148. DeBlasio D, McCormick B, Straus D et al.: Definitive irradiation for localized Non-Hodgkin's lymphoma of the breast. Int J Radiation Oncology Biol Phys 17:843-846, 1989. PMID: 2777674
149. Ganjoo K, Advani R, Mariappan MR et al.: Non-Hodgkin lymphoma of the breast. Cancer 110:25-30, 2007. DOI 10.1002/cncr.22753

7 Aktive Studien

1. Nicht-interventionelles prospektives Register zu Epidemiologie und Behandlungspraxis bei Marginalzonen-Lymphomen
2. Behandlung primärer Lymphome des Magens

8 Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle

Anhang - Extranodales Marginalzonen-Lymphom (MZoL) - Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle

9 Zulassungsstatus

Anhang - Extranodales Marginalzonen-Lymphom (MZoL) - Zulassung

10 Links

11 Anschriften der Verfasser

Dr. med. Peter Koch
Universitätsklinik Münster
Medizinische Klinik A
Hämatologie/Onkologie
Albert-Schweitzer-Str. 33
48149 Münster
Tel: 0251 834-7593
Fax: 0251 834-7592

Prof. Dr. med. Hans Theodor Eich

Universitätsklinikum Münster
Klinik f. Strahlentherapie &
Radioonkologie
Albert-Schweizer-Campus1 Gebäude 1
48149 Münster
Tel: 0251 8347384
HansTheodor.Eich@ukmuenster.de

Prof. Dr. med. Mario Bargetzi

Kantonsspital Aarau
Medizinische Universitätsklinik
Zentrum f. Onkologie/Hämatologie
CH-5001 Aarau
Tel: 0041 62 8386053

Prof. Dr. med. Christian Buske

Universitätsklinikum Ulm
Institut für Experimentelle Tumorforschung
Albert-Einstein-Allee 11
89081 Ulm
Tel: 0731 50065801
Fax: 0731 50065802
christian.buske@uni-ulm.de

Prof. Dr. med. Martin Dreyling

Klinikum der Universität München
Med. Klinik und Poliklinik III Großhadern
Marchioninstr. 15
81377 München
Tel: 089 7095-2202
Fax: 089 7095-2201
martin.dreyling@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. Wolfram Klapper

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Kiel
Institut für Pathologie
Michaelisstr. 11
24105 Kiel
Tel: 0431 597-3399
wklapper@path.uni-kiel.de

Prof. Dr. med. Markus Raderer

Med. Universität in Wien
Universitätsklinik f. Innere Medizin I
Klinische Abt. für Onkologie
Währinger Gürtel
AT-1090 Wien
Tel: 0043 1 404004445
markus.raderer@meduniwien.ac.at

Dr. med. Gabriele Reinartz

Universitätsklinikum Münster
Klinik f. Strahlentherapie &
Radioonkologie
Albert-Schweizer-Campus-1 Gebäude 1
48149 Münster
Tel: 0251 8347389
gabriele.reinartz@ukmuenster.de

Ao. Univ. Prof. Dr. Michael Steurer

Medizinische Universität Innsbruck
Klinik f. Innere Medizin V
Anichstr. 35
AT-6020 Innsbruck
Tel: 0043 512 504-81386
Fax: 0043 512 504-25615
Michael.Steurer@i-med.ac.at

Prof. Dr. med. Bernhard Josef Wörmann

Amb. Gesundheitszentrum d. Charité
Campus Virchow-Klinikum
Med. Klinik m.S. Hämatol. & Onkol.
Augustenburger Platz 1
13344 Berlin
Tel: 030 450553219
bernhard.woermann@charite.de

12 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten