

Epidemiologie maligner Lymphome

A. Schlesinger-Raab, K. Halfter, G. Schubert-Fritschle, J. Engel

Schlagwörter

Epidemiologie • Tumorregister München (TRM) • Inzidenz • Mortalität
• Altersverteilung • Erkrankungsrisiko • Überlebensraten

Die im Folgenden dargestellten Analysen zur Epidemiologie maligner Lymphome orientieren sich an der im Jahr 2001 erstmals veröffentlichten, international akzeptierten WHO-Klassifikation für blutbildende und lymphatische Gewebe. Neben der Unterteilung in Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome (HL und NHL) unterscheidet diese Klassifikation die Non-Hodgkin-Lymphome nach der B- und T-Zell-Linie (Swerdlow et al. 2017). Eine Neuauflage steht bevor (Cree 2022; Alaggio et al. 2022). Entsprechend ist dieses Kapitel unterteilt in Ergebnisse zum Hodgkin- und zum Non-Hodgkin-Lymphom (HL und NHL). Neben nationalen und internationalen Daten werden klinisch-epidemiologische Daten aus dem Tumorregister München (TRM) präsentiert.

Das Einzugsgebiet des TRM wurde seit seiner Gründung im Jahre 1978 mehrfach vergrößert und umfasst seit 2007 den gesamten Regierungsbezirk Oberbayern und die Stadt sowie den Landkreis Landshut mit 5,16 Mio. EinwohnerInnen im Jahr 2021 (www.tumorregister-muenchen.de/area.php). Seit 1998 ist eine weitgehend vollzählige bevölkerungsbezogene Erfassung der PatientInnen im jeweiligen Einzugsgebiet erreicht und anerkannt (Bray et al. 2017).

*nationale und
internationale Daten*

*Tumorregister
München (TRM)*

Hodgkin-Lymphom

Ätiologie

Die Verteilung der altersspezifischen Neuerkrankungsraten sowie Unterschiede hinsichtlich histologischer Subtypen und demografischer Faktoren lassen verschiedene Ätiologien des HL vermuten (*three disease hypothesis*) (Armstrong et al. 1998). In Entwicklungsländern wird ein gehäuftes Auftreten im Kindesalter (0–14 Jahre), das besonders vom mischzelligen Subtyp bestimmt und vorwiegend mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) assoziiert ist, beschrieben. In industrialisierten Ländern hingegen findet sich eine bimodale Verteilung mit einem ersten Erkrankungsgipfel im jungen Erwachsenenalter (15–34 Jahre). Hier ist meist eine EBV-negative Ausprägung vom nodulär-sklerosierenden Subtyp zu finden. Ein weiterer Erkrankungsgipfel tritt im höheren Erwachsenenalter (> 50 Jahre) auf, ist histologisch insbesondere vom mischzelligen Subtyp bestimmt und meist EBV-positiv (Armstrong et al. 1998; Young et al. 2003). In westlichen Ländern konnte das EBV in 26–50% der Fälle im Tumor nachgewiesen werden (Armstrong et al. 1998). Nach einer erfolgten Mononukleose sei das Risiko, an einem Hodgkin-Lymphom zu erkranken, dreifach erhöht. Warum dann aber die Tumoren bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen meist nicht EBV-positiv sind, bleibt unklar. Auch bei angebo-

*three disease
hypothesis*

renen und erworbenen Immundefekterkrankungen (z. B. HIV) sowie nach allogener Knochenmarktransplantation besteht ein erhöhtes Erkrankungsrisiko (Swerdlow 2003). In kleineren Studien wurden berufliche Exposition gegenüber Holz und Staub sowie der Kontakt mit Chemikalien (sowohl Herbizide/Pestizide als auch andere Lösungsmittel) als weitere Risikofaktoren für das Auftreten eines Morbus Hodgkin genannt (McCunney 1999; Thun et al. 2017). Dass Verwandte ersten Grades eines Erkrankten ein 1,3- bis achtfach höheres Risiko haben, ebenfalls am Hodgkin-Lymphom zu erkranken, eineiige Zwillinge sogar ein bis zu 100-fach höheres Risiko, weist auch auf eine genetische Prädisposition hin (z. B. HLA class I/II) (Cerhan et al. 2015).

Epidemiologische Kenngrößen: internationale und nationale Daten

Inzidenz

Die Inzidenz des HL liegt bei Männern etwa 25–35 % höher als bei Frauen. Nach SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) – der bevölkerungsbezogenen Krebsregistrierung des *National Cancer Institute* auf der Basis von 28 % der Bevölkerung der USA – beträgt die durchschnittliche altersstandardisierte Inzidenz (Weltstandard, WS) für die Jahre 2015–2019 für die männliche Bevölkerung 2,6 pro 100 000 und für die weibliche 2,1 pro 100 000 (Surveillance Research Program 2021). In Deutschland steht nach Schätzungen des Zentrums für Krebsregisterdaten am *Robert Koch-Institut* (RKI) das HL bei den Männern an 22. Stelle und bei den Frauen an 25. Stelle in der Rangfolge jährlicher Krebsneuerkrankungen. Im Jahr 2018 sind demnach 1440 Männer und 1100 Frauen an einem HL erkrankt, das sind 0,54 % aller männlichen bzw. 0,47 % aller weiblichen Krebsneuerkrankungen (Erdmann et al. 2021).

In Tabelle 1 sind die wichtigsten epidemiologischen Kenngrößen der Erkrankung zusammengestellt. Die Daten wurden aus verschiedenen Quellen zusammengetragen (Surveillance Research Program 2021; Erdmann et al. 2021; Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut 2021).

Mortalität

Die altersstandardisierte Mortalität (WS) liegt in den USA für die Bevölkerung der Jahre 2016–2020 bei 0,4 pro 100 000 für Männer und bei 0,3 pro 100 000 für Frauen (Surveillance Research Program 2021). In Deutschland wird für Männer 0,2, für Frauen 0,1 pro 100 000 (WS) angegeben. In der Rangfolge der Krebsmortalität steht das HL damit an 25. bzw. 33. Stelle (Erdmann et al. 2021). Im Jahr 2018 verstarben 197 Männer und 124 Frauen an einem HL. Der Anteil an der tumorbedingten Mortalität beträgt 0,15 % für Männer und 0,12 % für Frauen.

Entwicklung von Inzidenz und Mortalität im zeitlichen Verlauf

Die geschätzten altersstandardisierten Erkrankungsraten für Deutschland sind seit 1999 fast konstant geblieben, während die absoluten Zahlen leicht anstiegen. Die Mortalität verringerte sich über 20 Jahre leicht (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut 2021). Die SEER-Daten zeigen für die USA einen lang anhaltenden Inzidenzabfall bei Männern zwischen 1975 und 2001 von jährlich $-0,8\%$ (annual percentage change, APC), einen nicht signifikanten Anstieg zwischen 2001 und 2007 und einen weiteren Abfall von 2007 bis 2019 von jährlich $-1,8\%$. Bei Frauen findet sich zwischen 1975 und 2007 ein Inzidenzanstieg von

Tabelle 1 Epidemiologische Basiszahlen zum Hodgkin-Lymphom (ICD 10: C81)

	Kollektiv	Männer	Frauen
Neuerkrankungen			
jährliche Neuerkrankungen in Deutschland (ICD10: C81) ^a	2018	1440	1100
Anteil an allen Krebsneuerkrankungen ^a	2018	0,54 %	0,47 %
rohe Inzidenz Deutschland (ICD10: C81/je 100 000) ^a	2018	3,5	2,6
Inzidenz Europastandard (ASR; BRD, ICD10: C81/je 100 000) ^a	2018	3,2	2,5
Inzidenz Weltstandard (ASR; BRD, ICD10: C81/je 100 000) ^a	2018	2,9	2,4
rohe Inzidenz (ASR; TRM, ICD 10: C81/je 100 000) ^b	2007–2020	2,7	1,8
Inzidenz Europastandard (ASR; TRM ICD 10: C81/je 100 000) ^b	2007–2020	2,4	1,7
Inzidenz Weltstandard (ASR; TRM, ICD 10: C81/je 100 000) ^b	2007–2020	2,2	1,6
Inzidenz Weltstandard (SEER, ICD10: C81/je 100 000) ^c	2015–2019	2,6	2,1
Alter (C81 inkl. DCO)			
medianes Erkrankungsalter ^b	1998–2020	42,0	37,7
mittleres Erkrankungsalter ^b	1998–2020	45,5	43,5
Erkrankungsalter (10% jünger als bzw. 10% älter als) ^b	1998–2020	20,2 bzw. 74,4 Jahre	19,3 bzw. 77,5 Jahre
mittleres Sterbealter (tumorbedingt verstorben) ^b	1998–2020	68,2	69,8 Jahre
Überleben			
5-/10-Jahres-Überlebensrate (relatives Überleben, SEER) ^c	2000–2018	85,2 %/ 80,6 %	87,7 %/ 84,3 %
5-/10-/15-Jahres-Überlebensrate (relatives Überleben C81, TRM) ^d	1998–2020	90,6 %/ 87,0 %/ 82,3 %	90,5 %/ 86,6 %/ 83,4 %
5-/10-/15-Jahres-Überlebensrate (Gesamtüberleben C81, TRM) ^d	1998–2020	87,4 %/ 80,8 %/ 73,7 %	88,6 %/ 83,0 %/ 78,0 %
Sterbefälle			
jährliche Sterbefälle in Deutschland (ICD10: C81) ^a	2018	197	124
Anteil an krebsbedingten Sterbefällen in Deutschland (ICD10: C81) ^a	2018	0,15 %	0,12 %
rohe Mortalität Deutschland (ICD10: C81/je 100 000) ^a	2018	0,5	0,3

Tabelle 1 Epidemiologische Basiszahlen zum Hodgkin-Lymphom (ICD 10: C81)

	Kollektiv	Männer	Frauen
Mortalität Europastandard (ASR; BRD, ICD10: C81/je 100 000) ^a	2018	0,3	0,1
Mortalität Weltstandard (ASR; BRD, ICD10: C81/je 100 000) ^a	2018	0,2	0,1
rohe Mortalität (TRM, ICD10: C81/je 100 000) ^b	2007–2020	0,7	0,6
Mortalität Europastandard (ASR; TRM, ICD10: C81/je 100 000) ^b	2007–2020	0,5	0,4
Mortalität Weltstandard (ASR; TRM, ICD10: C81/je 100 000) ^b	2007–2020	0,4	0,3
Mortalität Weltstandard (SEER, ICD 10: C81/je 100 000) ^c	2016–2020	0,7	0,3

a Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0016.0001). Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. www.krebsdaten.de/abfrage, Letzte Aktualisierung: 21.12.2021, Abrufdatum: 12.09.2022.

b Tumorregister München (TRM), epidemiologische Auswertung 2007–2020. DCO inklusive: die DCO-Rate beträgt 2,2% bei Männern und 3,6% bei Frauen.

c SEER*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics [Internet]. Surveillance Research Program, National Cancer Institute. [Cited 2021 September 27]. Available from seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/ Abrufdatum: 12.09.2022.

d Tumorregister München (TRM), epidemiologische Auswertung 1998–2020.

Im Gesamtüberleben (overall survival) werden alle Sterbefälle berücksichtigt, das relative Überleben ist ein Schätzer für das tumorspezifische Überleben. Das relative Überleben berechnet sich aus dem Quotienten von beobachtetem (=Gesamtüberleben) und erwartetem Überleben als Schätzung für das tumorspezifische Überleben. Das erwartete Überleben beschreibt das Überleben in einer bzgl. Alter und Geschlecht identisch zusammengesetzten Kohorte der Normalbevölkerung.

ASR steht für „age standardised rate“

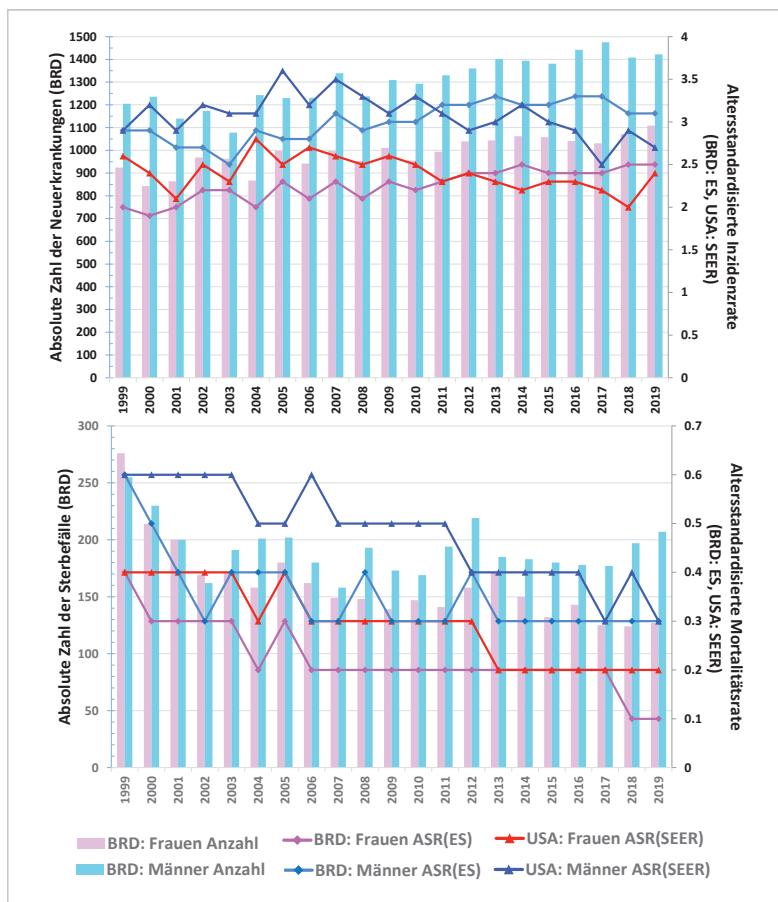
DCO steht für „death certificate only“

jährlich 0,3%, gefolgt von einem Abfall von 2007 bis 2019 um jährlich –1,4% (Surveillance Research Program 2021) (siehe auch Abbildung 1).

Die altersstandardisierte Mortalität nahm in den letzten 40 Jahren in Deutschland ab, zuerst sehr deutlich, dann langsamer: bei Männern von 2,0/100 000 (Europastandard ES) im Jahr 1980 auf 0,4/100 000 (ES) im Jahr 2005 und 0,3/100 000 (ES) im Jahr 2018; bei Frauen von 1,2/100 000 (ES) 1980 auf 0,3/100 000 (ES) 2005 und 0,1/100 000 (ES) 2018 (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut 2021; Batzler et al. 2008). Ein ähnlicher Verlauf zeigt sich in den USA (Surveillance Research Program 2021). Diese Entwicklung dürfte auf substanzelle Verbesserungen in der Behandlung zurückzuführen sein.

Klinisch-epidemiologische Daten aus dem Tumorregister München (TRM)

Zur Beschreibung des klinisch-epidemiologischen Krankheitsbildes des HL wurden alle Patienten mit der Diagnose C81 (ICD 10) berücksichtigt, die von 1998 bis 2020 im TRM erfasst wurden, im Einzugsbereich wohnten und mindestens 15 Jahre alt waren (n = 2107). Lediglich bei den Altersverteilungen und altersspezifischen Inzidenzen wurden alle Altersgruppen berücksichtigt, wobei die Vollständigkeit



der Meldungen von Kindern unter 15 Jahren nicht erwartet wurde, da diese prinzipiell vorrangig im Deutschen Kinderkrebsregister in Mainz gemeldet werden.

Für Überlebenszeitanalysen wurden Ersttumoren der Jahre 1998–2020 ohne weitere synchrone Tumoren herangezogen ($n = 1881$).

Das Verhältnis Männer zu Frauen beträgt 1,37:1. Männer weisen ein medianes Erkrankungsalter von 42,2 Jahren auf, Frauen sind im Median 37,6 Jahre alt. In Abbildung 2 ist die prozentuale Altersverteilung in 5-Jahres-Altersklassen (rechte Achse) für den Diagnosezeitraum 2007–2020 dargestellt. Anhand der Linien (linke Achse) lässt sich das Erkrankungsrisiko (pro 100 000) in der jeweiligen Altersklasse (altersspezifische Inzidenz) für Männer und Frauen ablesen.

In Tabelle 2 sind klinische Kenngrößen in Abhängigkeit von der Histologie dargestellt. Fast die Hälfte der Patienten weist eine nodulär-sklerosierende Histologie auf, fast 20% der Histologien sind als mischzellig klassifiziert. Die kleinste Sub-

Männer-Frauen-Verhältnis
beträgt
1,37:1

Abhängigkeit von der Histologie

Tabelle 2 Verteilung klinischer Kenngrößen in Abhängigkeit von der Histologie (Hodgkin-Lymphom – ohne Kinder/Jugendliche < 15 Jahre, 1998–2020)

Histologie	Anteil Patienten (n = 2107)	Alter (Median)	weiblich	Ann-Arbor-Stadium			B-Symptomatik vorhanden ^c	Relatives Überleben ^d 5 Jahre/ 10 Jahre
				I	II	III		
Klassisches Hodgkin-Lymphom								
lymphozytenreich	4,3	52,0	38,9	34,7	43,1	13,9	8,3	20,0
mischzellig	19,6	48,6	37,5	16,0	43,3	27,4	13,4	23,6
nodulär-sklerosierend	48,2	34,3	48,3	7,5	59,5	17,6	15,3	88,2/87,0
lymphozytenarm	1,4	53,5	24,1	10,0	30,0	15,0	45,0	43,4
lymphozyten-prädom. Hodgkin-Lymphom	6,5	43,6	31,4	33,3	34,3	22,2	10,1	84,1/77,7
Morbus Hodgkin NOS ^a	19,3	51,6	37,9	11,6	39,2	26,4	22,9	94,0/90,4
multiple Angaben	0,8	37,3	29,4	23,1	38,5	23,1	15,4	69,5/-
								88,7/85,6

^a not otherwise specified^b Ann Arbor I–IV ergibt 100% (alle Patienten mit Angaben zum Stadium)^c Angaben zur A/B-Symptomatik sind in 71,2% vorhanden^d berücksichtigt sind Patienten mit Morbus Hodgkin als singuläres Erstmalignom aus den Diagnosejahren 1998–2020 (n = 1881)

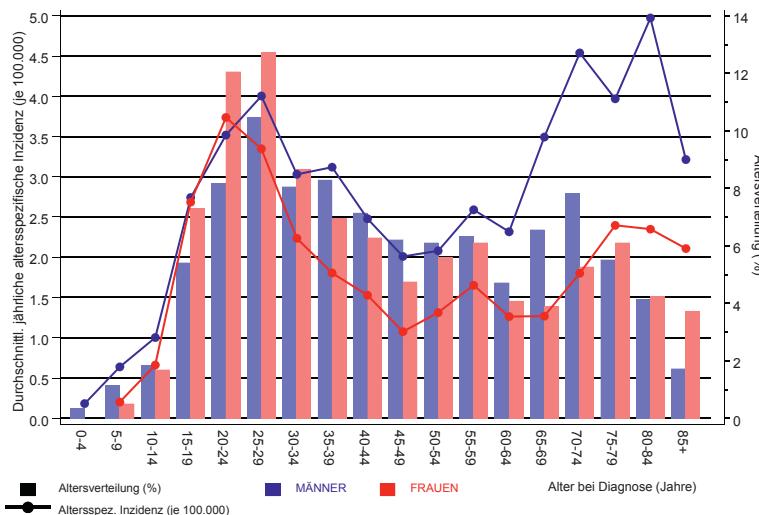


Abbildung 2 Hodgkin-Lymphom – altersspezifische Inzidenz und Altersverteilung (2007–2020, 869 Männer, 589 Frauen, mit DCO-Meldungen [DCO = death certificate only])

gruppe des klassischen HL stellen die lymphozytenarmen HL mit 1,4 % dar, für die das relative Überleben auch die schlechteste Prognose ausweist. Das lymphozyten-prädominante HL ist mit 6,5 % vertreten. Die Verteilung demografischer Faktoren in den einzelnen Entitäten variiert: Der nodulär-sklerosierende Subtyp weist den höchsten Anteil an Frauen auf und stellt mit einem Altersmedian von 34,3 Jahren die jüngste Gruppe. Auch die Verteilung der Risikofaktoren variiert: 45 % der Patienten mit lymphozytenarmem Subtyp haben ein Stadium IV, nur 8,3 % derer mit lymphozytenreichem Subtyp. Eine B-Symptomatik wird bei diesem Subtyp nur in 23,6 % der Fälle dokumentiert, während die Hälfte der Patienten mit nicht näher spezifiziertem HL (NOS) und über 40 % der mit mischzelligem oder nodulär-sklerosierendem HL unter B-Symptomatik leiden.

Die Überlebenskurven (dargestellt ist das relative Überleben als Schätzer für das tumorspezifische Überleben) zeigen günstigere Verläufe für jüngere Patienten bis 39 Jahre und besonders schlechte für solche ab 70 Jahren (Abbildung 3), etwas günstigere Verläufe für die Ann-Arbor-Stadien I und II (Abbildung 4) sowie für die nodulär-sklerosierende und die lymphozyten-prädominante Histologie (Abbildung 5).

Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten von 90,6 % für Männer und 90,5 % für Frauen sind mit den Angaben von SEER (Männer 85,2 %/Frauen 87,7 %) vergleichbar (Surveillance Research Program 2021). Das RKI gibt inzwischen für Männer eine relative 5-Jahres-Überlebensrate von 81 %, für Frauen von 91 % an (Erdmann et al. 2021). Mit zunehmendem Alter bei Diagnosestellung sinken die Überlebensraten (Abbildung 3). Die Abhängigkeit des Überlebens vom Ann-Arbor-Stadium ist in Abbildung 4 dargestellt.

Überlebenskurven

relative 5-Jahres-Überlebensrate

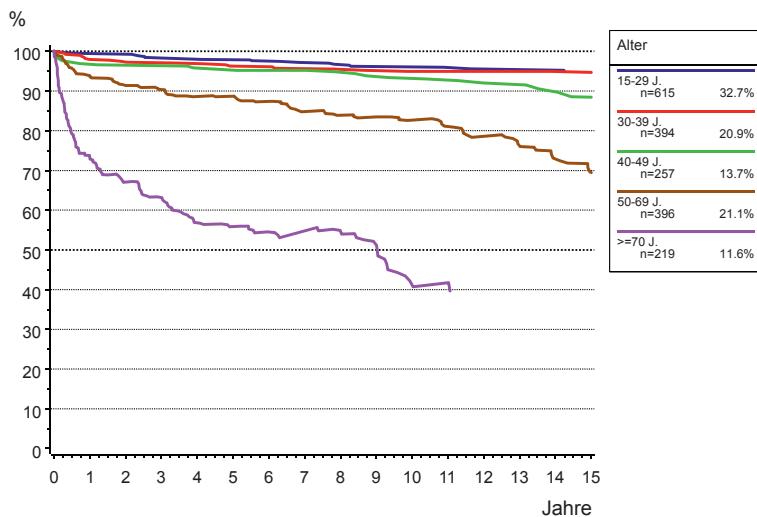


Abbildung 3 Hodgkin-Lymphom – relatives Überleben stratifiziert nach Alter (1998–2020, Tumorregister München; n = 1881)

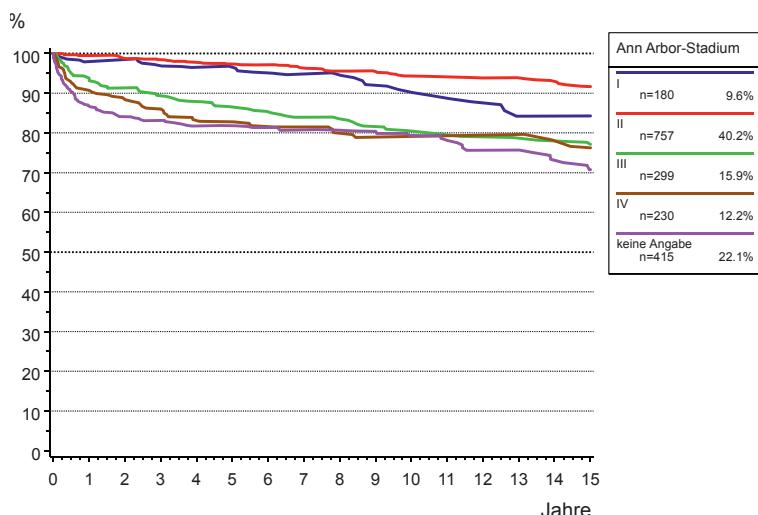


Abbildung 4 Hodgkin-Lymphom – relatives Überleben stratifiziert nach Ann-Arbor-Stadium (1998–2020, Tumorregister München; n = 1881)

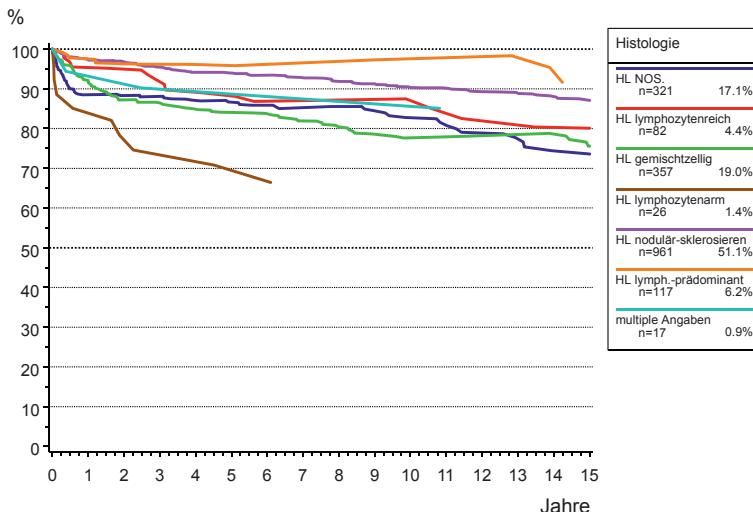


Abbildung 5 Hodgkin-Lymphom – relatives Überleben stratifiziert nach Histologie (1998–2020, Tumorregister München; n = 1881)

Non-Hodgkin-Lymphome

Ätiologie

Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) umfassen eine heterogene Gruppe hämatologischer Malignome mit vielen Subtypen, die über verschiedene Pathomechanismen auftreten. Auch wenn die Exposition gegenüber Lösungsmitteln, Herbiziden, Pestiziden, Flammschutzmitteln, Textilien, Haarfärbemitteln für Berufstätige mit einem erhöhten Risiko für NHL assoziiert ist, sind genaue biologische Mechanismen unklar (Moubaddar et al. 2020). Die Ätiologie scheint vielschichtig und differiert je nach Entität. Benzol z. B. als Grundstoff und Zwischenprodukt in der Kunststoff- und Kunstfaserproduktion gilt gesichert als knochenmarktoxisch, immuntoxisch und krebserzeugend. So werden viele hämatologische Erkrankungen und Malignome, auch NHL, bei entsprechender Exposition als Berufskrankheiten anerkannt (Ärztlicher Sachverständigenrat für „Berufskrankheiten“ 2009).

gestörte Funktion des Immunsystems

Neben angeborenen und erworbenen Funktionsstörungen des Immunsystems bei gleichzeitiger Immunstimulation, die die Entwicklung eines NHL begünstigen (Grulich et al. 2007), werden genetische Varianten, die den Einfluss schädigender

infektöse Genese

in die Umwelt eingebrachter Agentien verstärken (Kelly et al. 2014), untersucht. Ein erhöhtes Erkrankungsrisiko wurde gefunden bei Autoimmunerkrankungen (Sjögren-Syndrom, rheumatoide Arthritis, Lupus erythematoses, Zöliakie und anderen) sowie unter Immunsuppression (Miller 2018). Eine infektöse Genese gilt beim epidemischen Burkitt-Lymphom durch EBV (Molyneux et al. 2012) sowie dem adulten T-Zell-Lymphom durch das humane T-lymphotrope Virus 1 (HTLV-1) (Tan et al. 2021) als gesichert. Ferner gilt ein Zusammenhang von Marginalzonen- und anderen B-Zell-Lymphomen mit einer Infektion durch das Hepatitis-C-Virus (HCV) als wahrscheinlich (Couronné et al. 2018). Kutane Lymphome sind teilweise mit *Borrelia-burgdorferi*-Infektionen (Travagliano et al. 2020) und das MALT-Lymphom ist zu über 90 % mit *Helicobacter-pylori*-Infektionen assoziiert (Stolte et al. 2002).

Tabelle 3 Epidemiologische Basiszahlen zu Non-Hodgkin-Lymphomen (ICD10: C82–C88)

	Kollektiv	Männer	Frauen
Neuerkrankungen			
jährliche Neuerkrankungen in Deutschland (ICD10: C82–C88) ^a	2018	10 190	8280
Anteil an allen Krebsneuerkrankungen (ICD10: C82–C88) ^a	2018	3,8%	3,6%
rohe Inzidenz Deutschland (ICD10: C82–C88/je 100 000) ^a	2018	24,9	19,7
Inzidenz Europastandard (ASR; BRD, ICD10: C82–C88/je 100 000) ^a	2018	16,6	11,4
Inzidenz Weltstandard (ASR; BRD, ICD10: C82–C88/je 100 000) ^a	2018	11,5	8,1
rohe Inzidenz (ASR; TRM, ICD10: C82–C86/je 100 000) ^b	2007–2020	15,0	11,7
Inzidenz Europastandard (ASR; TRM, ICD10: C82–C86/je 100 000) ^b	2007–2020	11,1	7,4
Inzidenz Weltstandard (ASR; TRM, ICD10: C82–C86/je 100 000) ^b	2007–2020	7,8	5,2
Inzidenz Weltstandard (ASR, SEER ICD10: C82–C88/je 100 000) ^c	2015–2019	16,9	11,7
Alter			
medianes Erkrankungsalter ^b	1998–2020	68,7 Jahre	71,3 Jahre
mittleres Erkrankungsalter ^b	1998–2020	65,7 Jahre	68,7 Jahre
Erkrankungsalter (10 % jünger als bzw. 10 % älter als) ^b	1998–2020	44,1 bzw. 83,1 Jahre	48,1 bzw. 85,8 Jahre
mittleres Sterbealter (tumorbedingt verstorben) ^b	1998–2020	74,9 Jahre	78,1 Jahre