

# Follikuläre Non-Hodgkin-Lymphome

## Epidemiologie, Pathologie, aktuelle Behandlungsstrategien

Das follikuläre Lymphom stellt nach dem diffusen grosszelligen Lymphom die häufigste Untergruppe maligner Lymphome dar. Während in den frühen Stadien I und II dauerhafte Remissionen erzielt werden können, ist die Behandlung in den fortgeschrittenen Stadien III und IV in der Regel nicht kurativ. Der Einsatz monoklonaler Antikörper hat die Prognose eindeutig verbessert; neuere Therapieansätze sind Radioimmuntherapie und Stammzelltransplantation. Im Folgenden wird das klinische Bild der follikulären Lymphome erläutert und die aktuellen Therapieoptionen werden vorgestellt.

REINHARD ZENHÄUSERN

---

Die in der Kiel-Klassifikation als zentrozytisch-zentroblastische Lymphome bezeichneten Entitäten entsprechen in der aktuellen WHO-Klassifikation den follikulären Lymphomen. Mittels Strahlentherapie lassen sich nur in den Stadien I und II dauerhafte Remissionen erreichen; die in den Stadien III und IV angewandte konventionelle Chemotherapie ist meist nicht kurativ. Die Erkrankung zeigt dann typischerweise einen langjährigen indolenten Verlauf. Seit einiger Zeit stehen jedoch innovative Therapieansätze zur Verfügung.

---

### Epidemiologie

Das follikuläre Lymphom repräsentiert 25 bis 30% aller malignen Lymphome. Die Inzidenz beträgt etwa fünf bis sieben Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner pro Jahr. In den letzten 20 Jahren wurde eine markante Zunahme der Erkrankungsrate registriert. Äussere Umweltfaktoren scheinen eine Rolle zu spielen, spezifische ätiologische Faktoren wurden bislang nicht sicher identifiziert. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 55 bis 60 Jahren, wobei beide Geschlechter annähernd gleich betroffen sind (2).

---

### Diagnostik

Das follikuläre Lymphom manifestiert sich vorwiegend durch indolente Lymphknotenschwellungen, und zwar in der Mehrheit der Fälle im fortgeschrittenen Stadium. Eine Splenomegalie ist selten. Das Knochenmark ist häufig befallen. Primär extranodale

Manifestationen kommen in weniger als 20% der Fälle vor. Der Allgemeinzustand ist häufig nicht reduziert, B-Symptome sind die Ausnahme. Die Stadieneinteilung erfolgt nach den Ann-Arbor-Kriterien und basiert auf der Festlegung der Tumorausdehnung mittels klinischer Untersuchung, Computertomografie und Knochenmarkbiopsie (3, 8). Für die Diagnose eines Lymphoms ist eine Lymphknotenbiopsie erforderlich. Der spezifische Lymphomtyp ergibt sich aus der Histomorphologie, dem Immunphänotyp und der Molekulargenetik.

---

### Histologische Morphologie

Die Ursprungszelle des follikulären Lymphoms geht auf B-Zellen im Keimzentrum von Lymphfollikeln zurück. Das histologische Bild ist durch Zentrozyten und Zentroblasten geprägt, wobei die Zentrozyten dominieren. Anhand der Anzahl der Zentroblasten pro Gesichtsfeld (40-fache Vergrösserung, high power field [HPF]) werden drei Subtypen definiert:

- ▲ Grad I: 0 bis 5 Zentroblasten/HPF
- ▲ Grad II: 6 bis 15 Zentroblasten/HPF
- ▲ Grad III: > 15 Zentroblasten/HPF

Das follikuläre Lymphom Grad I und II ist charakterisiert durch einen indolenten klinischen Verlauf. Das follikuläre Lymphom Grad III, insbesondere der Subtyp III B, der ausschliesslich aus Zentroblasten besteht, wird zu den aggressiven Lymphomen gezählt und entsprechend behandelt.

### Immunphänotyp und Molekulargenetik

Zur korrekten Diagnose des folliculären Lymphoms ist der Immunphänotyp der Lymphomzellen ein wichtiger Bestandteil. Die B-Zell-Antigene CD19, CD20, CD79a werden stark exprimiert. CD10 und CD23 sind wechselnd exprimiert. Die fehlende Expression von CD5, CD43, CD11c erlaubt die Abgrenzung von anderen Lymphomentitäten, beispielsweise dem Mantelzelllymphom oder der chronischen lymphatischen Leukämie.

Bei 80 bis 90% der folliculären Lymphome ist die chromosomale Translokation t(14;18) nachweisbar. Hierbei führt die Umlagerung des auf Chromosom 18 lokalisierten Onkogens bcl-2 an den auf Chromosom 14 lokalisierten Immunglobulinpromotor zu einer Überexpression des «Anti-Apoptose-Gens» bcl-2 und somit zur Hemmung der Zellapoptose und Akkumulation langlebiger Zentrozyten (1). Der Nachweis der chromosomalen Translokation t(14;18) mittels Polymerase-Kettenreaktion kann als diagnostisches Kriterium helfen oder auch zur Erkennung residueller Lymphomzellen nach Therapie herangezogen werden. Die prognostische Bedeutung dieser minimalen residuellen Erkrankung (MRD, minimal residual disease) ist noch nicht definitiv geklärt und wird deshalb nicht routinemässig bestimmt.

### Verlauf und Prognosefaktoren

Der Langzeitverlauf und die Prognose variiert erheblich je nach Patient. Die mediane Überlebenszeit bei folliculärem Lymphom in den fortgeschrittenen Stadien III und IV liegt im Bereich von sechs bis zehn Jahren. In 15 bis 20% der Fälle werden vorübergehende spontane Remissionen beobachtet. In den letzten Jahren wurde ein «Internationaler prognostischer Index» für folliculäre Lymphome (FLIPI, Follicular Lymphoma International Prognostic Index) etabliert, basierend auf den klinischen Parametern Alter, Stadium, Hämoglobin, LDH und Anzahl der befallenen Lymphknotenareale (4) (vgl. Tabelle). Dieser Index erlaubt es, in Zukunft die Behandlung risikoadaptiert zu optimieren. In bis zu 40% können folliculäre Lymphome im Laufe von Jahren in aggressive Lym-

Tabelle  
**Internationaler prognostischer Index für Patienten mit folliculären Lymphomen**  
(FLIPI, Follicular Lymphoma International Prognostic Index)

Parameter	Risikogruppe	Punkte	Gesamtüberleben		Progressionsfreies Überleben	
			5 J.	10 J.	5 J.	10 J.
Alter > 60 Jahre	Niedrig	0–1	89%	72%	50%	34%
LDH erhöht						
Stadium > III	Intermediär	2	78%	49%	37%	20%
Lymphknotenareale > 4						
Hämoglobin < 120 g/l	Hoch	3–5	54%	31%	22%	13%

phome mit diffus grosszelliger Histologie transformieren (3).

### Therapiestrategien

Die Therapiestrategie beim folliculären Lymphom ist in erster Linie abhängig von der Histologie, dem Stadium und den Beschwerden des Patienten. Folliculäre Lymphome Grad III werden aufgrund des aggressiven Verlaufs wie diffus grosszellige Lymphome behandelt. Die Strahlentherapie ist die Therapie der Wahl bei indolenten folliculären Lymphomen Grad I/II, im lokalisierten Stadium I und II. In den fortgeschrittenen Stadien III und IV besteht trotz einer Vielzahl neuer Therapiekonzepte weiterhin kein kurativer Therapieansatz. Eine primär abwartende Haltung mit Beobachtung des Spontanverlaufes ist weiterhin angezeigt (watch and wait). Die sofortige Behandlung ergibt keinen Überlebensvorteil (5). Eine Therapie ist erst bei Symptomen oder eindeutiger Krankheitsprogression indiziert.

### Behandlung im Stadium I und II

Nur in etwa 15 bis 20% der Fälle wird das folliculäre Lymphom initial in einem lokalisierten Stadium I oder II diagnostiziert. Die alleinige Strahlentherapie mit Gesamtdosen von 30 bis 36 Gy führt zu langjährigen Remissionen mit krankheitsfreiem Überleben von 40 bis 60% nach zehn Jahren (6, 7). Dabei wurde mehrheitlich eine regionale (involved-field) Bestrahlung durchgeführt. Eine anschliessende Chemotherapie scheint keinen weiteren Vorteil zu erbringen (8). Bei Patienten mit grossen Lymphomen und ungünstigen Prognosefaktoren (FLIPI > 2) kann eine initiale Chemothera-

pie vor einer Involved-Field-Strahlentherapie eine mögliche Option sein. Gute Langzeitresultate basieren allerdings auf Phase-II-Studien (9).

### Therapie in den fortgeschrittenen Stadien III und IV

Eine Behandlungsindikation besteht beim Auftreten von Symptomen oder deutlicher Lymphomprogression. Grundsätzlich weist das folliculäre Lymphom eine hohe Chemotherapiesensitivität auf. Da das Therapieziel nicht kurativ ist, muss die Therapiestrategie mit den vorhandenen Optionen langfristig geplant werden.

▲ **Konventionelle Chemotherapie:** Etablierte konventionelle Chemotherapien in der Primärtherapie sind Monotherapien mit Chlorambucil, häufiger werden jedoch Kombinationen aus Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison (CVP) oder Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison (CHOP) verordnet. Das intensivere und toxischere CHOP-Schema ergibt höhere Remissionsraten; das progressionsfreie Überleben wird verbessert, jedoch nicht das Gesamtüberleben (10, 11). Die Therapie wird bis zum Zeitpunkt des maximalen Ansprechens fortgesetzt. In zirka 60 bis 80% der Patienten werden Remissionen (mehrheitlich partiell) nach sechs bis acht Zyklen erzielt. Bei Rezidiven respektive Progression nach der Erstbehandlung und Therapiefreiheit von mehr als zwölf Monaten kann ein erneuter Behandlungsversuch mit der vorgängigen Chemotherapie unternommen werden. Die Remissionsdauer ist aber in der Regel kürzer. Eine gute Therapie-

option sind die Purinanaloga (Fludarabine, 2-Chlorodeoxyadenosin) (10, 12). Eine Monotherapie mit Fludarabine ist allerdings dem CVP-Schema nicht überlegen (13). Hingegen können mit Fludarabin-haltigen Chemotherapien in Kombination mit Cyclophosphamid und/oder Mitoxantron Remissionsraten von 70 bis 100% und lang anhaltende Remissionen erzielt werden (14, 15).

- ▲ **Antikörpertherapie:** Die Entwicklung der zielgerichteten Immuntherapie mit monoklonalen Antikörpern war ein Meilenstein in der Therapie der indolenten Lymphome. In den letzten Jahren ist die Wirksamkeit des humanisierten Anti-CD20-Antikörpers (Rituximab), der gegen ein auf > 90% aller B-Zell-Lymphome exprimiertes Antigen (CD20) gerichtet ist, in zahlreichen klinischen Studien bestätigt worden. Der Antikörper wirkt sowohl über eine Komplementaktivierung als auch durch eine antikörpervermittelte zelluläre Zytotoxizität (ADCC) und eine direkte Apoptoseinduktion (16). In der Monotherapie erzielte das Standardregime (4 wöchentliche Gaben von 375 mg/m<sup>2</sup> i.v.) eine Ansprechrate von 48% bei 166 Patienten mit rezidiviertem indolentem Lymphom. Die mittlere Remissionsdauer lag bei 13 Monaten (17). In der Erstlinientherapie werden Remissionsraten von 47 bis 73% und komplette Remissionen von 7 bis 20% erreicht (18, 19, 20).

- ▲ **Immunochemotherapie:** Sowohl in der Primärtherapie als auch beim Rezidiv führt eine kombinierte Immunochemotherapie mit simultaner Rituximab (R-)Gabe zu noch besseren Ansprechraten und signifikant verlängertem progressionsfreien Überleben (21, 22, 23). In einer randomisierten Studie wurden bei 321 Patienten mit unbehandelten folliculären Lymphomen Stadium III und IV, acht Zyklen Rituximab-CVP mit CVP alleine verglichen. Mit R-CVP betragen die Remissionrate und die komplette Remission 81% und 41% versus 57% und 10% mit CVP. Die Zeit bis zur Progression war mit 32 versus 15 Monaten ebenfalls signifikant besser (21). Sämtliche klinischen Studien haben

die Überlegenheit der kombinierten Immunochemotherapie gegenüber einer konventionellen Chemotherapie gezeigt. Die Immunochemotherapie gilt heute als die Standardbehandlung sowohl in der Ersttherapie als auch beim Rezidiv der folliculären Lymphome.

- ▲ **Erhaltungstherapie mit Rituximab:** Eine Möglichkeit, die Therapieresultate weiter zu verbessern, wäre eine Erhaltungstherapie mit Rituximab. Die Schweizerische Arbeitsgruppe für klinische Krebsforschung (SAKK) hat diese Strategie in einer randomisierten Studie untersucht. Patienten mit unbehandeltem folliculären Lymphom oder rezidivierten Formen, die auf die Standardbehandlung (Rituximab wöchentlich 4-mal) angesprochen haben, wurden in einen Beobachtungsarm versus Therapiearm mit vier zusätzlichen Rituximab-Gaben (375 mg/m<sup>2</sup> i.v.) im Intervall von zwei Monaten randomisiert. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 35 Monaten war das ereignisfreie Intervall mit 23 Monaten (versus 12 Monaten) im Erhaltungsarm signifikant länger. Bei Patienten mit Ersttherapie war der Unterschied mit 36 (versus 19) Monaten noch markanter (19). Mehrere andere randomisierte Studien bestätigen diese Resultate (16, 24). Ob das Gesamtüberleben signifikant verbessert wird, muss der weitere Verlauf zeigen.

### Radioimmunotherapie

Aufgrund der hohen Strahlensensibilität der folliculären Lymphome ist die Behandlung mit radioaktiv markierten Antikörpern ein vielversprechendes Konzept. Klinische Erfahrung gibt es bislang mit den radioaktiv markierten Anti-CD20-Antikörpern <sup>90</sup>Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin<sup>®</sup>) und <sup>131</sup>Jod-Tositumomab-Tiuxetan (Bexxar<sup>®</sup>). Das Radionuklid <sup>90</sup>Yttrium ist ein hoch energetischer, reiner Betastrahler mit einer kurzen Halbwertszeit (64 h); die Behandlung kann prinzipiell ambulant durchgeführt werden. Beide Substanzen zeigen eine vergleichbare Aktivität mit Ansprechraten von 60 bis 80% und komplette Remissionen von 15 bis 44% bei vorbehandelten Patienten (25). In einer vergleichenden

Phase-III-Studie wurden 73 Patienten mit Zevalin und 70 Patienten mit Rituximab in den üblichen Dosierungen behandelt. Das Ergebnis war hochsignifikant zugunsten der Radioimmunotherapie mit Remissionsraten von 80% versus 56% und kompletten Remissionen von 30% versus 16%. Allerdings waren die mittlere Dauer der Remissionen und die Zeit bis zur Progression in beiden Gruppen ähnlich (26). Zevalin zeigte ebenfalls Aktivität bei Rituximab-Resistenz (27).

<sup>131</sup>Jod-Tositumomab-Tiutexan wurde auch in der Erstbehandlung bei 76 Patienten mit folliculären Lymphomen Stadium III und IV untersucht. Die einwöchige Therapie ergab eine Gesamtansprechrate von 95% mit 75% kompletten Remissionen. 77% der Patienten mit kompletter Remission waren nach fünf Jahren ohne Rezidiv (28).

Hauptnebenwirkung der Radioimmunotherapie ist die Hämatotoxizität, wobei der Nadir in der Regel relativ spät auftritt. Bisher wird die Inzidenz von sekundären Leukämien oder MDS nicht als signifikant erhöht angesehen – die Beobachtungszeiten sind jedoch noch relativ kurz. Prospektive Studien mit myeloablativer Radioimmunotherapie und autologer Stammzelltransplantation sind aktuell in Evaluation. Die Frage bleibt zurzeit noch offen, wo sich die Radioimmuntherapie in der Behandlung der B-Zell-Lymphome definitiv positionieren wird.

### Stammzelltransplantation

- ▲ **Autologe Stammzelltransplantation (ASZT):** Nur eine einzelne prospektiv randomisierte Studie untersuchte den Stellenwert einer Hochdosistherapie mit autologem Stammzellsupport bei rezidivierten folliculären Lymphomen. In der Gruppe mit ASZT war das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben besser. Allerdings konnten nur 89 Patienten analysiert werden und es wurde keine Immunochemotherapie eingesetzt (29). Randomisierte Studien mit ASZT in erster Remission zeigten höhere Ansprechraten und ein längeres krankheitsfreies Überleben, jedoch keinen Überlebensvorteil (30). Der Stellenwert der Hochdosistherapie mit ASZT beim folliculären Lymphom wird weiterhin kontrovers dis-

kutiert: Die Behandlung ist nicht kurativ, die Erfolge der weniger toxischen Immunochemotherapie sind beeindruckend und es besteht ein deutlich erhöhtes Risiko sekundärer Leukämien und myelodysplastischer Syndrome. Die ASZT sollte nach Möglichkeit nur im Rahmen von Studienprotokollen erfolgen.

- ▲ **Allogene Stammzelltransplantation (SCT):** Aufgrund des induzierten Graft-versus-Lymphoma-Effektes ist dies die einzige kurative Therapieoption. Eine konventionelle allogene SCT hat jedoch eine hohe therapieassoziierte Mortalität (ca. 30%), und nur ein geringer Teil der Patienten käme für solch eine Therapie überhaupt infrage. Eine allogene SCT nach dosisreduzierter Konditionierung (Minitransplantation) könnte eine vielversprechende Therapieoption sein. Sie wird aktuell in prospektiven Studien untersucht (31). ▲

**Dr. med. Reinhard Zenhäusern**  
(Korrespondenzadresse)  
Walliser Departement für Onkologie  
Leiter Onkologie/Hämatologie  
Spitalzentrum Oberwallis  
3900 Brig  
E-Mail: reinhard.zenhaeusern@rsv-gnw.ch

### Quellen:

1. Jaffe ES et al.: World Health Organisation Classification of Tumors: Tumors of the Haemopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon 2001.
2. Chiu BC, Weissenburger DD: An update of the epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma* 2003; 4: 161–168.
3. Horning SJ: Natural history of and therapy for the indolent non-Hodgkin's lymphomas. *Semin Oncol* 1993; 20 (Suppl 5): 75–88.
4. Solal-Celigny P et al.: Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood* 2004; 104: 1258–1265.
5. Ardeshta KM et al.: Long-term effect of watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 516–522.
6. Peterson PM et al.: Long-term outcome in stage I and II follicular lymphoma following treatment with involved field radiation therapy alone. *J Clin Oncol* 2004; 22: 561. a652.
7. Ott OJ et al.: Radiotherapy for stage I-III nodal low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Strahlenther Onkol* 2003; 179: 694–701.
8. Hiddemann W et al.: Treatment of follicle center lymphomas: current status and future perspectives. *J Intern Med Suppl* 1997; 740: 55–62.
9. Seymour JF et al.: Long-term follow-up of a prospective study of combined modality therapy for stage I-II indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2115–2122.
10. Barosi G et al.: Management of nodal indolent non-Hodgkin's lymphomas: practice guidelines from the Italian Society of Hematology, Italian Society of Experimental Hematology and Italian Group for Bone marrow Transplantation. *Haematologica* 2005; 90: 1236–1257.
11. Brandt L et al.: A systemic overview of chemotherapy effects in indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol* 2001; 40: 213–223.
12. McLaughlin P et al.: Fludarabine phosphate in lymphoma: An important new therapeutic agent. *Cancer Treat Res* 1996; 85: 3–14.
13. Klasa RJ et al.: Randomized phase III study of fludarabine phosphate versus cyclophosphamide, vincristine and prednisone in patients with recurrent low-grade non-Hodgkin's lymphoma previously treated with an alkylating agent or alkylator-containing regimen. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4649–4654.
14. McLaughlin P et al.: Fludarabine, mitoxantrone and dexamethasone: an effective regimen for indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1262–1268.
15. Santini G et al.: Fludarabine in combination with cyclophosphamide plus mitoxantrone for relapsed or refractory low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2001; 86: 282–286.
16. Buske C et al.: Current status and perspective of antibody therapy in follicular lymphoma. *Haematologica* 2006; 91: 104–113.
17. McLaughlin P et al.: Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2825–2833.
18. Colombat P et al.: Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with low tumor burden: clinical and molecular evaluation. *Blood* 2001; 97: 101–106.
19. Ghilmini M et al.: Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004; 103: 4416–4423.
20. Hainsworth JD et al.: Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2453–2463.
21. Marcus R et al.: CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005; 105: 1417–1423.
22. Hiddemann W et al.: Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005; 106: 3725–3732.
23. Forstpointner R et al.: The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004; 104: 3064–3071.
24. Van Oers MHJ et al.: Chimeric Anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) in remission induction and maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: Final analysis of a phase II randomized Intergroup clinical trial. *ASH* 2005: a 353.
25. Cheson BD: Radioimmunotherapy of non-Hodgkin lymphomas. *Blood* 2003; 101: 391–398.
26. Witzig TE et al.: Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2453–2463.
27. Witzig TE et al.: Treatment with Ibritumomab Tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3262–3269.
28. Kaminski MS et al.: 131I-Tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 441–449.
29. Schouten HC et al.: The CUP trial: A randomized study analyzing the efficacy of high-dose therapy and purging in low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2000; 11(Suppl.1): S91–S94.
30. Deconinck E et al.: High-dose therapy followed by autologous purged stem-cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: A randomized multicenter study by GOELAMS. *Blood* 2005; 105: 3817–3823.
31. Khouri IF et al.: Nonablative allogeneic hematopoietic transplantation as adoptive immunotherapy for indolent lymphoma: low incidence of toxicity, acute graft-versus-host disease, and treatment-related mortality. *Blood* 2001; 98: 3595–3529.