

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge

Maligne Lymphome

Autoren:

M. Sökler (Sprecher)

W. Brugger

H. Dittmann

F. C. Eberle

R. Eckert

B. Federmann

F. Fend

F. Heinzelmann

M.-S. Horger

G. Käfer

R. Möhle

M. Müller

A. Wacker

K. Weisel

H. Welker

M. Wickert

A. Yazdi

4. überarbeitete Auflage Juni 2015

Gedruckt mit freundlicher Unterstützung von

Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen

Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG, Berlin

Gilead Sciences GmbH, Martinsried bei München



Schriftenreihe „Therapieempfehlungen“ des Südwestdeutschen
Tumorzentrum – Comprehensive Cancer Center Tübingen
ISSN 1862–6734

Alle aktuellen Therapieempfehlungen des Südwestdeutschen
Tumorzentrum – CCC Tübingen sind online abrufbar unter
<http://www.tumorzentrum-tuebingen.de>

Impressum

Herausgeber:

Südwestdeutsches Tumorzentrum
Comprehensive Cancer Center Tübingen
Universitätsklinikum Tübingen
Herrenberger Str. 23, 72070 Tübingen
Telefon: (07071) 29–85235/–85236
Telefax: (07071) 29–5225
E-Mail: tumorzentrum@med.uni-tuebingen.de
www.tumorzentrum-tuebingen.de

Redaktion:

Dr. med. Martin Sökler (Sprecher der Projektgruppe)
Dr. Petra Hüsken-Hindi (Geschäftsstelle Tumorzentrum)

Satz: seitenweise, Tübingen

Druck: Druckerei Maier, Rottenburg

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Nachdruck, Verbreitung, Vervielfältigung, Mikrophotographie, Vortrag und Übersetzung in Fremdsprachen sowie Speicherung und Übermittlung – auch auszugsweise – sind nur mit Zustimmung des Südwestdeutschen Tumorzentrum – CCC Tübingen gestattet. Aus der Wiedergabe von Produktbezeichnungen kann keinerlei Rückschluss auf einen eventuell bestehenden wz-rechtlichen Schutz gezogen werden. Die Auswahl der Handelsnamen ist unvollständig und willkürlich.

4. überarbeitete Auflage Juni 2015

Wir danken Roche für 2.200 € Druckunterstützung, Takeda und Gilead für je 1.000 €.

Vorwort

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

auch wenn es seit 2013 eine S3-Leitlinie zum Hodgkin-Lymphom gibt, sehen wir dennoch weiterhin Bedarf an einer kompakten, aktuellen Zusammenstellung von Empfehlungen für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge der verschiedenen Lymphom-Entitäten. In einer interdisziplinären Arbeitsgruppe erstellt, zeigt die vorliegende Tübinger Therapieempfehlung den optimalen Behandlungsweg auf der Grundlage des aktuellen Wissensstands sowie nationaler und internationaler Leitlinien auf.

Im Entscheidungskorridor der Empfehlung gewährleisten interdisziplinäre Tumorkonferenzen und das integrierte Qualitätsmanagement eine individuelle qualitätsgesicherte Behandlung der Patienten. Die Anwendung der Empfehlung unterliegt im Einzelfall jedoch stets der individuellen ärztlichen Verantwortung.

Durch neue Forschungsergebnisse können sich rasch Änderungen ergeben. Der behandelnde Arzt muss sich daher darüber informieren, ob sich seit der Abfassung der Empfehlung neue Gesichtspunkte ergeben haben. Ebenso müssen die in Therapieprotokollen gegebenen Medikamentendosierungen stets überprüft werden.

Für alle Fragen bei der Behandlung Ihrer Patienten stehen Ihnen die Experten des Universitätsklinikums Tübingen zur Verfügung. Für Patienten mit schwierigen Krankheitsverläufen nutzen Sie bitte unser Angebot der Besprechung in einer unserer interdisziplinären Tumorkonferenzen des CCC Tübingen. Informationen hierzu finden Sie unter **www.ccc-tuebingen.de**.

Ein herzliches Dankeschön gilt den Mitgliedern der Arbeitsgruppe für ihren Einsatz, Frau Dr. Holtkamp von der Deutschen Leukämie- und Lymphomhilfe für ihre Anregungen zum Kapitel Selbsthilfe und den Sponsoren, die den Druck dieser Broschüre ermöglichen.

Professor Dr. med. Daniel Zips
Sprecher des Südwestdeutschen Tumorzentrum
Comprehensive Cancer Center Tübingen

Vorwort des Sprechers zur 4. Auflage

Vier Jahre nach der letzten Aktualisierung liegt die gründlich überarbeitete 4. Auflage der Therapieempfehlungen „Maligne Lymphome“ vor. Eine Aktualisierung war wieder notwendig geworden, da sich erfreulicherweise zahlreiche Fortschritte in der Diagnostik und Therapie der Lymphome ergeben haben. Neue diagnostische Marker wie die BRAF-Mutation bei der Haarzellleukämie oder die MYD88-Mutation beim Waldenström, neue Medikamente beim Multiplen Myelom, neue Antikörper wie Brentuximab und Obinutuzumab und nicht zuletzt die in den B-Zell-Rezeptor-Signalweg eingreifenden TKIs wie Ibrutinib und Idelalisib sind beispielhaft zu nennen.

Auch in der Struktur der Arbeitsgruppe haben sich Änderungen ergeben: So erfolgte die Aktualisierung des pathologischen Teils durch Frau Dr. Federmann. Neue Kapitel über T-Zell-Lymphome, HIV-assoziierte Lymphome und Nachsorge wurden von Herrn PD Dr. Dr. Müller, Frau Dr. Käfer und Herrn Dr. Wacker beigetragen.

Auch die 4. Auflage der Therapieempfehlungen ist unter intensiver Mitwirkung der Vertreter der Lehrkrankenhäuser und niedergelassener Kollegen nach ausführlicher Diskussion innerhalb der Arbeitsgruppe entstanden. Allen Koautoren möchte ich sehr herzlich für ihre Diskussionsbeiträge und das große Engagement danken.

Die vorliegenden Therapieempfehlungen bleiben ein wichtiger Pfeiler der Aktivitäten des Tübinger Lymphomzentrums, das daneben eine wöchentlich stattfindende Interdisziplinäre Lymphomkonferenz und Fortbildungsveranstaltungen organisiert.

Die Therapieempfehlungen des Tübinger Tumorzentrums berücksichtigen bestehende regionale Besonderheiten und Studienteilnahmen der beteiligten Kliniken. Zusätzlich werden relevante Internet-Adressen zu den einzelnen Lymphomentitäten genannt.

Wir hoffen, dass die Leser diese Broschüre als praxisrelevant und hilfreich empfinden. Die Arbeitsgruppe nimmt Anregungen zu Verbesserungen und Kritik dankbar auf.

Tübingen, im Juni 2015

Dr. Martin Sökler

Sprecher der Arbeitsgruppe Lymphome

Inhaltsverzeichnis

A	Epidemiologie	1
B	Pathologie/Klassifikation	3
1	Hodgkin-Lymphome (HL)	3
1.1	Klassisches Hodgkin-Lymphom	6
1.2	Noduläres lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom (NLPHL)	7
2	Reife B-Zell-Neoplasien	8
2.1	Chronische lymphatische Leukämie (B-CLL)/ lymphozytisches Lymphom (SLL)	8
2.2	Prolymphozyten-Leukämie (B-PLL)	9
2.3	Haarzell-Leukämie (HCL)	9
2.4	Plasmazellneoplasien	10
2.4.1	Multiples Myelom	10
2.4.2	Lymphoplasmozytisches Lymphom (LPL)/M. Waldenström	11
2.5	Nodale und extranodale Marginalzonen-Lymphome (MZL)	12
2.5.1	MALT-Lymphome	12
2.5.2	Splenisches Marginalzonen-Lymphom (SMZL)	13
2.6	Follikuläres Lymphom (FL)	13
2.7	Mantelzell-Lymphom (MCL)	14
2.8	Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)	16
2.9	Unklassifizierte B-Zell-Lymphome (sogenannte Grauzonenlymphome)	17
2.9.1	B-Zelllymphom, unklassifiziert, mit Merkmalen intermediär zwischen DLBCL und Burkitt-Lymphom	17
2.9.2	B-Zelllymphom, unklassifiziert, mit Merkmalen intermediär zwischen DLBCL und klassischem Hodgkin-Lymphom	17
2.10	EBV-assoziiertes DLBCL des höheren Lebensalters	17
2.11	Burkitt-Lymphom (BL)	18
2.12	ZNS-Lymphome	19
3	Reife T- und NK-Zell-Neoplasien	19
3.1	Primär Extranodale T-NHL	20
3.2	Primär Nodale T-NHL	21

4	Lymphome bei Immunsuppression	23
4.1	Lymphoproliferationen bei Z. n. Transplantation (PTLD) . .	23
4.2	HIV-assoziierte Lymphome	24
5	Diagnostische Methoden	25
C	Diagnostik und Stadieneinteilung	27
1	Histologie	27
2	Staginguntersuchungen	27
3	Fakultative Untersuchungen	30
4	Begleituntersuchungen vor/nach Chemo-/ Strahlentherapie.	31
5	Stadieneinteilung	32
D	Darstellung ausgewählter Lymphomentitäten	33
<i>I</i>	<i>Hodgkin-Lymphome (HL, früher Morbus Hodgkin, MH) . . .</i>	<i>33</i>
1	Grundlagen	33
2	Klinik	34
3	Besonderheiten in der Diagnostik	34
4	Therapie	34
4.1	Frühe Stadien (Stadium I und II ohne Risikofaktoren). . .	35
4.2	Mittlere Stadien (Stadium I und II mit Risikofaktoren) . .	35
4.3	Fortgeschrittene Stadien (Stadium II B mit großem Mediastinaltumor oder E-Befall, Stadium III und IV) . . .	36
4.4	Noduläres lymphozytenreiches Hodgkin-Lymphom (ehemals noduläres Paragranulom).	37
4.5	Rezidivtherapie des Hodgkin-Lymphoms	37
5	Langzeittoxizität.	38
6	Studienprotokolle der Deutschen Hodgkin Studiengruppe	40
7	Therapieprotokolle	41
<i>II</i>	<i>B-Zell-Neoplasien</i>	<i>42</i>
1	Chronische lymphatische Leukämie (B-CLL)/ Lymphozytisches NHL (SLL)	42
1.1	Definition	42
1.2	Klinik/Pathogenese.	42
1.3	Diagnostik.	42
1.4	Therapie	45
1.5	Remissionskriterien (nach IWCLL)	48
1.6	CLL-Studien-Protokolle (Auswahl)	49

2	Lymphoplasmozytisches Lymphom (LPL) – Morbus Waldenström	50
2.1	Definition	50
2.2	Manifestationen.	51
2.3	Stadieneinteilung/Risikostratifizierung	51
2.4	Diagnostik.	52
2.5	Therapie	52
2.6	Studien	57
3	Haarzell-Leukämie (HCL)	58
3.1	Epidemiologie	58
3.2	Manifestationen.	58
3.3	Therapie	58
4	Multiples Myelom (Plasmozytom).	61
4.1	Definition	61
4.2	Epidemiologie	61
4.3	Symptome.	61
4.4	Spezifische Diagnostik.	62
4.5	Klassifikationskriterien	62
4.6	Prognose/Stadieneinteilung.	64
4.7	Remissionskriterien	64
4.8	Therapie	65
4.8.1	Allgemeine Therapieempfehlungen	65
4.8.2	Standard-Erstlinien-Therapie bei Patienten < 65 (bis 70) Jahre ohne signifikante Komorbidität	66
4.8.3	Erstlinientherapie für Patienten, die sich nicht für eine Hochdosistherapie in Standarddosierung qualifizieren.	67
4.8.4	Patienten mit akutem Nierenversagen	68
4.8.5	Zweitlinientherapie, folgende Therapielinien	69
4.8.6	Rolle der Strahlentherapie bei der Therapie des Multiplen Myeloms.	70
4.9	Ausgewählte Therapieprotokolle	71
4.10	Aktive Studienprotokolle Medizinische Klinik Abt. II, Universitätsklinikum Tübingen	71
5	Marginalzonenlymphome, MALT Lymphome und diffus-großzellige B-Zell-Lymphome des GI-Traktes	72
5.1	Definition	72
5.2	Nodales Marginalzonenlymphom.	72

5.3	Splenisches Marginalzonenlymphom (SMZL) mit und ohne Vorkommen villöser Lymphozyten (SLVL)	73
5.4	Extranodale Marginalzonenlymphome	75
5.4.1.	Intestinale MALT-Lymphome und diffus-großzellige Lymphome des Gastrointestinaltraktes	75
5.4.2	Nicht-intestinale extranodale Marginalzonenlymphome .	80
5.5	Studienadressen.	81
6	Follikuläre Lymphome (FL).	81
6.1	Manifestationen.	81
6.2	Prognosefaktoren.	81
6.3	Therapie	83
6.3.1	Therapieprinzipien	83
6.3.2	Stadienadaptierte Therapieoptionen	84
6.3.3	Rezidivtherapie	87
6.4	Studien.	90
7	Mantelzell-Lymphom (MCL).	90
7.1	Manifestationen.	90
7.2	Prognose.	91
7.3	Therapieempfehlungen in der Primärtherapie	91
7.4	Rezidiv-Therapie.	92
7.5	Studien.	93
8	Klinisch „hochmaligne/aggressive“ B-Zell-Lymphome . .	93
8.1	Grundlagen	93
8.2	Internationaler Prognoseindex (IPI; Shipp-Score).	95
8.3	Therapie	96
8.3.1	Patienten unter 60 (–65) Jahre.	96
8.3.2	Patienten über 60 (–65) Jahre.	98
8.3.3	Rezidivtherapie	99
8.3.4	Therapie im höheren Alter (> 70 – 80 Jahre)	100
8.3.5	Therapie bei relevanten Komorbiditäten	101
8.3.6	ZNS-Prophylaxe und -Therapie	101
8.3.7	Ausgewählte Therapieprotokolle	102
8.4	Studienprotokolle.	104
9	Primäres ZNS-Lymphom (PZNSL)	105
9.1	Grundlagen und Epidemiologie	105
9.2	Klinik	105
9.3	Diagnostik.	105
9.4	Stadieneinteilung und Prognose.	106

9.5	Primärtherapie.	106
9.6	Aktuelle Ergebnisse und Therapiestudien (Primärtherapie)	107
9.7	Rezidivtherapie	108
10	HIV-assoziierte Lymphome	108
<i>III</i>	<i>T-Zell-Neoplasien.</i>	<i>110</i>
1	Allgemeine Betrachtungen	110
2	Wichtige Subtypen des peripheren T-Zell-Lymphoms (PTCL)	112
2.1	Peripheres T-Zell-Lymphom NOS (PTCL-NOS)	112
2.2	Angioimmunoblastisches T-NHL (AITL)	113
2.3	Anaplastisch-großzelliges Lymphom (ALCL)	113
2.4	Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom (EATL)	114
2.5	Extranodales NK/T-Zell-Lymphom vom nasalen Typ	115
2.6	Hepatosplenisches $\gamma\delta$ T-Zell-Lymphom	115
2.7	Subkutanes Pannikulitisches T-Zell-Lymphom	116
2.8	Primär kutane $\gamma\delta$ -T-Zell-Lymphome	116
3	Therapie des peripheren T-Zell-Lymphoms (PTCL)	117
3.1	Primärtherapie.	117
3.2	Rezidivtherapie	117
3.3	Besonderheiten bei einzelnen Subtypen	117
3.3.1	Anaplastisch-großzelliges Lymphom (ALCL)	117
3.3.2	Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom (EATL)	118
3.3.3	Extranodales NK/T-Zell-Lymphom vom nasalen Typ	118
3.3.4	Hepatosplenisches $\gamma\delta$ T-Zell-Lymphom	119
3.3.5	Subkutanes Pannikulitisches T-Zell-Lymphom	119
3.3.6	Subkutanes $\gamma\delta$ -T-Zell-Lymphom	119
4	Ausgewählte Chemotherapieprotokolle.	119
<i>IV</i>	<i>Kutane Lymphome</i>	<i>121</i>
1	Grundlagen	121
1.1	Definition	121
1.2	Klassifikation.	121
1.3	Staging-Untersuchungen bei primär kutanen Lymphomen	122
2	Kutane T-Zell-Lymphome (CTCL).	123
2.1	Mykosis fungoides (MF).	123
2.1.1	Grundlagen	123
2.1.2	Therapie	124

2.1.3	Follikulotrope Mykosis fungoides	125
2.1.4	Pagetoide Retikulose	126
2.1.5	Granulomatous slack skin	126
2.1.6	Sézary-Syndrom (SS)	126
2.2	Primär kutanes CD30-positives anaplastisches, großzelliges T-Zell-Lymphom	127
2.3	Lymphomatoide Papulose (LyP)	128
2.4	Subkutanes Pannikulitis-artiges T-Zell-Lymphom (α/β -Phänotyp).	128
3	Primär kutane B-Zell-Lymphome (CBCL).	129
3.1	Primär kutanes Keimzentrumslymphom	129
3.2	Primär kutanes Marginalzonen-B-Zell-Lymphom	129
3.3	Primär kutanes diffus großzelliges B-Zell-Lymphom der unteren Extremität (leg-type)	130
3.4	Primär kutanes diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, andere Typen (other).	130
3.5	Therapie	130
4	Studien zu kutanen T-Zell-Lymphomen an der Universitäts-Hautklinik	131
E	Nachsorge	132
F	Psychoonkologische Aspekte und Hilfen	134
1	Zur psychischen Situation von Tumorpatienten	134
2	Psychoonkologische und psychosoziale Hilfsangebote für Tumorpatienten.	136
2.1	Psychoonkologischer Dienst und Psychosoziale Krebsberatungsstelle des Südwestdeutschen Tumorzentrum – CCC Tübingen	136
2.2	Sozialrechtliche Hilfen.	136
2.3	„Tübinger Projekt: Häusliche Betreuung Schwerkranker“	137
2.4	Andere Palliativ-Einrichtungen.	137
2.5	Selbsthilfe	137
G	Hinweise zur Strahlentherapie	139
1	Klinische und technische Voraussetzungen	139
2	Dosimetrie.	139
3	Definitionen	140



4	Empfehlungen zur alleinigen strahlentherapeutischen Behandlung des Hodgkin-Lymphoms	141
H	Ausgewählte Literatur	143
I	Mitglieder der Arbeitsgruppe	156

Abkürzungen

AZ	Allgemeinzustand
CR	complete remission/oder auch: Chemo-Radiotherapie
DFS	disease-free survival
EFS	event-free survival
KM	Knochenmark
LDH	Laktatdehydrogenase
LK	Lymphknoten
MTX	Methotrexat
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OS	overall survival
PFS	progression free survival

A **Epidemiologie****Hodgkin-Lymphome**

Im Jahr 2010 erkrankten nach Angaben des Robert Koch Instituts in Deutschland 2.200 Menschen am Hodgkin-Lymphom (Kaatsch 2013). Damit beträgt der Anteil der Hodgkin-Lymphome an allen Krebserkrankungen etwa 0,5 %. Das Lebenszeitrisko liegt bei 0,2 %. Die Inzidenz beträgt für Männer 2,9/100.000 Einwohner pro Jahr und für Frauen 2,2. Die Erkrankungsrate zeigt in den letzten Jahren keine erkennbaren Trends. Nach den Registerdaten beträgt das mittlere Erkrankungsalter ca. 43 Jahre.

Das Hodgkin-Lymphom gehört zu den am besten therapierbaren Malignomen, die 5-Jahres-Überlebensraten liegen nach Registerdaten inzwischen bei ca. 80 %, in Studien bei über 90 %. Im Jahr 2010 sind etwas mehr als 300 Patienten in Deutschland am Hodgkin-Lymphom verstorben.

Auf die verschiedenen Subtypen wird im Kapitel Pathologie eingegangen, am häufigsten ist die noduläre Sklerose, die ca. 2/3 aller Fälle ausmacht, gefolgt vom Mischtyp mit 15–20 %.

Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)

Die Inzidenz der Non-Hodgkin-Lymphome hat seit den 1970er Jahren bis ca. 1995 in Deutschland – wie auch in anderen europäischen Ländern und den USA – deutlich zugenommen. Etwa seit 1995 ist allerdings ein Plateau bzw. ein leichter Rückgang festzustellen. Für das Jahr 2010 wird von etwa 27.000 Neuerkrankungen – einschließlich 6.000 Fällen mit Multiplem Myelom und mindestens 4.300 mit CLL (genaue Daten liegen für die CLL in Deutschland nicht vor) – in Deutschland ausgegangen. Damit liegt der Anteil an den Krebsneuerkrankungen in Deutschland bei etwa 5 %.

Das mittlere Erkrankungsalter beträgt nach den Daten des Robert Koch Instituts für 2010 um 70 Jahre.

Die 5-Jahres-Überlebensraten sind heterogen und liegen um 60 %.

Über 90 % der klassifizierten Lymphome in Europa sind B-Zell-Lymphome (Sant 2010) (siehe auch B Pathologie/Klassifikation).

Tabelle 1 Inzidenz verschiedener Lymphomentitäten in Europa (Sant 2010)

histologischer Typ	Inzidenzrate/100.000 (2000–2002)
Multiples Myelom	5,44
B-CLL	4,92
diffuses großzelliges Lymphom	3,81
follikuläres Lymphom	2,18
lymphoplasmazytisches Lymphom	0,83
Mantelzell-Lymphom	0,45
PLL, Haarzell-Leukämie	0,29
Burkitt-Lymphom	0,22
Marginalzonenlymphom	0,42
periphere T/NK-Zell-Neoplasien	0,59
Primär Kutane T-Zell-Neoplasien	0,54
NHL NOS	5,47

B Pathologie/Klassifikation

Die Klassifikation hämatologischer Neoplasien hat mit der 4. Auflage der WHO Klassifikation 2008 eine Neu beurteilung erfahren. Im Folgenden soll die pathologische Diagnostik und Einteilung der Lymphome dargestellt werden, die auf der aktuellen WHO-Klassifikation beruht (siehe Tabelle 2). Relevante neue Daten, insbesondere molekulargenetische Befunde, die bereits Eingang in die Diagnostik gefunden haben, aber 2008 noch nicht beschrieben waren, wie die diagnostische *BRAF* V600E Mutation bei der Haarzell-Leukämie, sind in der folgenden Aufstellung bereits enthalten.

Prinzipiell wird in der WHO-Klassifikation jede Entität durch die Kombination morphologischer, immunphänotypischer, genetischer und klinischer Befunde definiert, wobei versucht wird, Lymphome analog den normalen Reifungsstufen der Lymphozyten zuzuordnen. Die Diagnostik kann ergänzt werden durch Erhebung Prognose-relevanter Parameter aus aktuellen Publikationen systematischer Studien.

Die Zahl der unterscheidbaren Lymphomentitäten umfasst nach der WHO-Klassifikation etwa 40 Typen. Nachfolgend werden nur die bei uns wichtigsten und häufigsten Lymphome beschrieben.

1 Hodgkin-Lymphome (HL)

Das Hodgkin-Lymphom ist eine klinisch-pathologisch sehr charakteristische Erkrankung, die morphologisch durch eine Minderheit von Tumorzellen – Hodgkin- und Reed-Sternbergzellen – in einem ausgeprägten inflammatorischen Hintergrund gekennzeichnet ist. Obwohl die Hodgkin-Lymphome in den allermeisten Fällen klonale B-Zell-Neoplasien darstellen, ist aufgrund der typischen biologischen und klinischen Merkmale eine Abgrenzung von den Non-Hodgkin-Lymphomen erforderlich und sinnvoll. Hodgkin-Lymphome zeigen ein typisches biphasisches Inzidenzmuster mit Altersgipfeln im frühen Erwachsenenalter und bei älteren Patienten. Sie manifestieren sich vorwiegend in Lymphknoten, häufig zervikal und mediastinal.

Vom klassischen Hodgkin-Lymphom (HL) wird in der WHO-Klassifikation das noduläre Lymphozyten-prädominante Hodgkin-Lymphom abgegrenzt.

Tabelle 2 Klassifikation der Lymphome nach der aktuellen WHO-Klassifikation (2008)**Unreife (Vorläuferzell-) lymphatische Neoplasien**

B-Zell-lymphoblastische Leukämie/Lymphoblastisches Lymphom (B-LBL)

B-LBL nicht weiter spezifiziert

- B-LBL mit rekurrenten zytogenetischen/molekulargenetischen Aberrationen

T-lymphoblastische(s) Leukämie/Lymphom**Reife B-Zell-Neoplasien**

Chronische lymphatische Leukämie/Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (CLL/SLL)

B-Zell-Prolymphozyten-Leukämie

Splenisches Marginalzonenlymphom

Haarzell-Leukämie

Splenisches B-Zell-Lymphom/Leukämie nicht näher klassifizierbar

- *Splenisches diffuses kleinzelliges B-Zell-Lymphom der roten Pulpa*
- *Haarzellleukämie Variante*

Lymphoplasmozytisches Lymphom (Makroglobulinämie Waldenström)

Schwerkettenkrankheiten

- Alpha-, Gamma-, Mu-Schwerkettenkrankheit
- Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)

Plasmazellmyelom

Solitäres ossäres Plasmozytom

Extraossäres Plasmozytom

Monoklonale Immunglobulin-Ablagerungskrankheiten (einschließlich AL-Amyloidose)

Extranodales Marginalzonenlymphom (MALT-Lymphom)

Nodales Marginalzonenlymphom (MZL)

- Pädiatrisches nodales Marginalzonenlymphom

Follikuläres Lymphom

- Pädiatrisches follikuläres Lymphom

Primäres kutanes Follikelzentrumslymphom

Mantelzell-Lymphom

Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) (NOS)

- T-Zell-/histiozytenreiches großzelliges B-Zell-Lymphom
- Primäres DLBCL des ZNS
- Primär kutanes DLBCL („leg type“)

Fortsetzung

Tabelle 2 Fortsetzung*EBV assoziiertes DLBCL des höheren Lebensalters*

DLBCL in Assoziation mit chronischen Entzündungsprozessen

Lymphomatoide Granulomatose

Primär mediastinales (thymisches) DLBCL

Intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom

ALK+ grosszelliges B-Zell-Lymphom

Plasmablastisches Lymphom

Großzelliges B-Zell-Lymphom auf dem Boden einer HHV8-assozierten multi-zentrischen Castleman-Krankheit

Primäres Ergusslymphom

Burkitt-Lymphom

Unklassifizierbares B-Zell-Lymphom mit Eigenschaften eines diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms und eines Burkitt-Lymphoms

Unklassifizierbares B-Zell-Lymphom mit Eigenschaften eines diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms und eines Hodgkin-Lymphoms

Reife T- und NK-Zell-Neoplasien

Prolymphozyten-Leukämie vom T-Zell-Typ (T-PLL, T-CLL)

Leukämie der großen granulären T-Zellen (T-LGL)

Chronische Lymphoproliferation der NK-Zellen

Aggressive NK-Zell-Leukämie

Systemische EBV+ Lymphoproliferation des Kindesalters

Hydroa-vacciniform-artiges Lymphom

Adulte(s) T-Zell-Leukämie/Lymphom

Extranodales NK-/T-Zell-Lymphom vom nasalen Typ

Enteropathieassoziertes T-Zell-Lymphom

Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom

Subkutanes pannikulitisartiges T-Zell-Lymphom

Mycosis fungoides

Sézary-Syndrom

Primär kutane CD30+ T-Zell-Lymphoproliferationen

- Lymphomatoide Papulose
- Primäres kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom

Primäres kutanes $\gamma\delta$ T-Zell-Lymphom*Primäres kutanes CD8+ aggressives epidemotropes zytotoxisches T-Zell-Lymphom**Primäres kutanes CD4+ klein- bis mittelgroßzelliges T-Zell-Lymphom*

Peripheres T-Zell-Lymphom NOS

Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom

Anaplastisch großzelliges Lymphom, ALK positiv

Anaplastisch großzelliges Lymphom, ALK negativ

Fortsetzung

Tabelle 2 Fortsetzung**Hodgkin-Lymphom**

Noduläres lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom

Klassisches Hodgkin Lymphom

- Nodulär-sklerosierendes klassisches Hodgkin-Lymphom
- Lymphozytenreiches klassisches Hodgkin-Lymphom
- Gemischtzelliges klassisches Hodgkin-Lymphom
- Lymphozytenarmes klassisches Hodgkin-Lymphom

Posttransplantassozierte Lymphoproliferation (PTLD)

Frühe Läsionen

- Plasmazytische Hyperplasie
- Infektiöse Mononukleose-artige PTLD

Polymorphe PTLD (B- und T/NK-Zell-Typ)

Klassisches Hodgkin-Lymphom PTLD-Typ

Kursiv gedruckt sind provisorische Entitäten.

Die unterschiedlichen morphologischen Subtypen des klassischen HL haben heute keine wesentliche therapeutische Relevanz mehr.

1.1 Klassisches Hodgkin-Lymphom

Das klassische Hodgkin-Lymphom (CHL) umfasst vier morphologische Subtypen: lymphozytenreich (LRCHL), noduläre Sklerose (NSHL), Mischtyp (MCHL) und lymphozytenarm (LDHL).

Die befallenen Lymphknoten sind vergrößert und haben eine verdickte Kapsel. Die Struktur des Lymphknotens wird zerstört durch ein Infiltrat aus Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen vor einem entzündlichen Hintergrund mit Lymphozyten, neutrophilen und eosinophilen Granulozyten, Plasmazellen und Histiozyten. Die Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen sind sehr groß mit vesikulärem Chromatin und prominenten Nukleoli, wobei Hodgkin-Zellen ein-kernig sind, während Reed-Sternberg-Zellen über mehrere Kerne oder zwei Nukleolen in zwei Kernlappen verfügen müssen.

Typisch für den nodulär-sklerosierenden Typ sind die sogenannten Lakunarzellen, die durch Schrumpfung des Zytoplasmas von einem hellen Hof (Lakune) umgeben sind.

Je nach Subtyp, Immunstatus und geographischer Herkunft zeigen 20–100 % der CHL eine Assoziation mit dem Epstein-Barr-Virus, das in den Tumorzellen nachweisbar ist.

Der diagnostische Immunphänotyp der unterschiedlichen Subtypen des klassischen HL ist recht konstant: CD30+, CD15+, Pax-5+(schwach), MUM1+, CD25+, CD20-/+, CD79a-, CD3-, EMA-, J-Kette-, ALK1-, BOB.1-, OCT-2-.

1.2 Noduläres lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom (NLPHL)

Das NLPHL ist gekennzeichnet durch noduläre oder noduläre und diffuse Infiltrate aus vereinzelt liegenden großen, neoplastischen Zellen, die aufgrund ihres Aussehens als Popcorn- oder Lymphozyten-prädominante (LP) Zellen bezeichnet werden, eingebettet in einen Hintergrund aus kleinen Lymphozyten, sowie gelegentlichen Histiozyten und Epitheloidzellen. Bei der nodulären Form sind die Tumorzellen, die genetisch und immunphänotypisch aberranten Keimzentrumszellen entsprechen, in umgebaute Follikelstrukturen eingebettet.

Neben der Morphologie ist in der Differentialdiagnose zum CHL der B-Zellphänotyp der Tumorzellen von entscheidender Bedeutung: CD20+, J-Kette+, bcl6+, CD79a+, EMA+, OCT-2+, BOB.1+, CD30-/+, CD15-, EBV-. Die LP-Zellen sind typischerweise ringförmig von CD3+ und CD57+/PDCD1+ follikulären T-Helfer-Zellen umgeben.

Obwohl die Hodgkin-Lymphome meist eindeutig diagnostiziert werden können, gibt es seltene Grenzfälle, die eine differentialdiagnostische Abgrenzung von einzelnen Non-Hodgkin-Lymphom Subtypen schwierig machen. Dies betrifft insbesondere das NLPHL und das T-Zell-reiche B-Zell-Lymphom, sowie das klassische HL und das primäre mediastinale DLBCL (siehe unten).

2 Reife B-Zell-Neoplasien

2.1 Chronische lymphatische Leukämie (B-CLL)/ lymphozytisches Lymphom (SLL)

Die CLL/SLL ist eine B-Zell-Neoplasie, die aus monomorphen, kleinen runden oder leicht irregulären B-Lymphozyten besteht und mit einem geringen Anteil an Prolymphozyten und Paraimmunoblasten vermischt ist. Die befallenen Lymphknoten sind in der Regel diffus durchsetzt und weisen Proliferationszentren auf. Ein kleinerer Teil der CLL/SLL zeigt eine plasmazytoide Differenzierung.

Die CLL/SLL ist mit einer Inzidenz von 2–6/100.000/Jahr die häufigste Leukämieform des Erwachsenen. Die CLL/SLL kann zwar aufgrund der meist leukämischen Verlaufsform häufig durch die charakteristischen klinisch-hämatologischen, zytologischen und immunphänotypischen Befunde schon im peripheren Blut diagnostiziert werden, trotzdem ist eine Knochenmarkstanzbiopsie bei Diagnosestellung empfehlenswert, um andere Krankheitsbilder wie das leukämische Mantelzelllymphom auszuschließen. Eine klonale Expansion von B-Zellen im peripheren Blut, die die diagnostischen Kriterien der CLL nicht erreicht, wird als monoklonale B-Zell Lymphozytose bezeichnet (siehe Kapitel CLL).

Immunphänotypisch zeigt sich eine schwache sIg-Expression, die Tumorzellen sind typischerweise CD19+, CD20+(schwach), CD79a, mit Koexpression von CD5 und CD23. In Abgrenzung zum Mantelzell-Lymphom (s. 2.7) muss Cyclin D1 obligat negativ sein.

Über 80% der CLL/SLL haben einen abnormen Karyotyp, einige Alterationen sind prognostisch relevant wie die seltene Deletion 11q, für welche eine ungünstige Prognose beschrieben wurde. Eine Deletion 17p wird bei ca. 10% aller Patienten gefunden und ist häufig mit einer Mutation von p53 assoziiert, beide Alterationen sind unabhängig voneinander mit einem schlechteren Verlauf assoziiert. Demgegenüber wird die Prognose durch die del 13q günstig beeinflusst.

Aufgrund des Status der rearrangierten Immunglobulin-Schwerkettengene (IgH) können zwei prognostisch unterschiedliche Varianten unterschieden werden:

- B-CLL mit unmutiertem Ig-Schwerkettengen (in der Regel ZAP70-positiv): prognostisch ungünstig

- B-CLL mit mutiertem Ig-Schwerkettengen (in der Regel ZAP70-negativ): prognostisch günstig

Darüber hinaus ist auch eine Expression von CD38 mit einer ungünstigen Prognose assoziiert.

Während die molekularpathologischen Ig-Mutationsanalysen derzeit keine Standarduntersuchung darstellen, findet sowohl die immunzytologische (durchflusszytometrische) als auch die immunhistochemische Expressionsanalyse für ZAP70 und CD38 regelmäßig Anwendung. Neuere genetische Marker von prognostischer Relevanz stellen Mutationen in *TP53*, *SF3B1* und *NOTCH1* dar.

Die klinisch ungünstige Transformation einer CLL/SLL in ein diffus großzelliges B-Zell-Lymphom wird als Richter-Transformation bezeichnet und manifestiert sich meistens extramedullär in 2–5 % der Fälle. Morphologisch findet sich meist ein DLBCL (zentroblastisch oder immunoblastisch), selten kann auch ein – prognostisch günstigeres – klassisches HL beobachtet werden.

2.2 Prolymphozyten-Leukämie (B-PLL)

Die sehr seltene *de novo* B-PLL präsentiert sich typischerweise mit extremer Lymphozytose und Splenomegalie. Zytologisch findet sich eine relativ homogene Population großer Prolymphozyten mit mäßig breitem, blauem agranulärem Zytoplasma und runder Kernkontur, mäßig kondensiertem Chromatin und großen zentralen Nukleoli.

Immunphänotypisch zeigt sich in zwei Drittel der Fälle eine andere Markerkonstellation als die der CLL. Typisch ist eine starke klonale sIg-Expression, CD19+, CD20+, CD22+, CD79a und FCM7. CD23 und CD5 werden von der Mehrheit der B-PLL nicht exprimiert.

2.3 Haarzell-Leukämie (HCL)

Die Haarzell-Leukämie ist mit ca. 2 % aller lymphatischen Leukämien eine seltene B-Zell-Lymphoplasie aus mittelgroßen Lymphozyten mit ovalen Kernen und lockerem Chromatin ohne Nukleolen. Das Zytoplasma ist blass-basophil mit unregelmäßiger Begrenzung und

haarförmigen Ausziehungen. Meist sind Knochenmark und Milz diffus infiltriert. Die Aspiration von Knochenmark gelingt wegen der Retikulinfibrose häufig nicht. Die Knochenmarkhistologie ist für die Diagnose der HCL wegweisend: interstitielle bienenwabenartige diffuse und auch kompakte Infiltrate distant zueinander liegender Haarzellen (nuclear spacing).

Der Immunphänotyp ist sehr charakteristisch: CD20+, CD22+, CD11c+, Cyclin D1+ (60–70%, meist schwach), Annexin-A1+, DBA44+, CD25+, CD103+. Vor kurzem wurde die *BRAF* V600E Mutation als obligater Marker für die klassische Haarzell-Leukämie identifiziert und kann sowohl immunhistochemisch mit einem Mutations-spezifischen Antikörper als auch mittels molekularer Analyse als Marker zur Diagnosestellung eingesetzt werden.

2.4 Plasmazellneoplasien

Allen in der WHO-Klassifikation aufgeführten klinischen Formen einer Plasmazellneoplasie (Plasmazellmyelom/multiples Myelom, solitäres Plasmozytom des Knochens, extramedulläres Plasmozytom, Amyloidose und Leicht- bzw. Schwerkettenkrankheit) ist die Proliferation neoplastischer Plasmazellen z.T. gemischt mit unreifen Zellformen wie Proplasmazellen und Plasmoblasten gemeinsam. Reife Plasmazellen sind oval, mit rundem exzentrisch gelegenen Kern, Radspeichen-artigem Chromatin und mäßig weitem Zytoplasma mit perinukleärem Hof.

2.4.1 Multiples Myelom

Das Multiple Myelom (MM, Plasmazellmyelom) ist eine der häufigsten hämatologischen Neoplasien. Die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) stellt eine häufige Präneoplasie dar, die mit einer Frequenz von ca. 1%/Jahr in ein manifestes MM übergeht.

Anhand des zytologischen Erscheinungsbildes und Ausreifungsgrades lässt sich das MM graduieren, wobei das Grading, mit Ausnahme der plasmablastischen Variante, gegenüber der zytogenetischen Stratifizierung bei heutigen Therapien keine Rolle mehr spielt.

Immunphänotypisch ist das Multiple Myelom positiv für MUM1 (multiple myeloma oncogene 1/IRF4), VS38c, CD38 und CD138, positiv für zytoplasmatisches Ig und sIg negativ. 50 % sind CD79a+, während andere B-Zellmarker meist negativ bleiben. Etwa 70 % der MM exprimieren CD56, während die seltenen Plasmazell-Leukämien meist CD56- sind. Die Immunglobulin-Leicht- und -Schwerkettenrestriktion dient zur Abgrenzung gegenüber reaktiven Plasmazellinfiltraten. Translokationen, die den Immunglobulin-Schwerkettenloкус (14q32) involvieren, werden in etwa der Hälfte der Fälle gefunden. Dabei ist eine Translokation t(11;14) in 15–25 % zu finden, die prognostisch ungünstigen Translokationen t(4;14) in etwa 15 % und t(14;16) in etwa 5 % der Fälle. Auch das Vorkommen einer Amplifikation amp(1q21) geht mit einer ungünstigen Prognose einher und wird in ca. 45 % der Fälle beschrieben. Als ein weiterer starker unabhängiger prognostisch ungünstiger Marker gilt die 17p-Deletion.

Das extramedulläre Plasmozytom tritt häufig im oberen Respirationstrakt auf, ist bei Diagnosestellung meist lokalisiert und zeigt eine relativ indolente Prognose mit seltenem Übergang in ein MM.

2.4.2 Lymphoplasmazytisches Lymphom (LPL)/M. Waldenström

Das lymphoplasmazytische Lymphom ist eine indolente B-Zell-Neoplasie, die zumeist das Knochenmark, gelegentlich Lymphknoten und Milz infiltriert und typischerweise ein Serum IgM Paraprotein aufweist (dann als M. Waldenström bezeichnet). Morphologisch zeigt sich eine rasenförmige Proliferation kleiner lymphatischer Zellen mit runden Kernen, schmalem bis mäßig breitem, basophilem Zytoplasma, beigemengten lymphoplasmazytoiden Zellen und Plasmazellen und einzelnen blastären Zellen sowie reaktiv vermehrten Mastzellen. Immunphänotypisch ist die Expression von pan-B-Zell-Markern, CD5, CD10, CD23, CD43 und CD103 überwiegend negativ.

In über 90 % der Fälle von LPL findet sich die MYD88 L265P Punktmutation, die in Abgrenzung zu anderen indolenten B-NHL als diagnostischer Marker nachgewiesen werden kann.

2.5 Nodale und extranodale Marginalzonen-Lymphome (MZL)

Hier werden drei Entitäten unterschieden: extranodales MZL vom MALT (Mukosa-assoziiertes lymphatisches Gewebe/tissue)-Typ (MALT-Lymphom), nodales MZL und splenisches MZL.

2.5.1 MALT-Lymphome

Etwa 40 % aller Marginalzonen-Lymphome treten primär extranodal auf (MALT-Lymphome) und zeigen eine typische Assoziation mit chronischen Infektionen oder Autoimmunerkrankungen. Charakteristischerweise sind MALT-Lymphome des physiologischen MALT (Peyer'sche Plaques, Waldeyer'scher Rachenring) selten; meist treten sie an Stellen chronischer Entzündung mit sekundär erworbenem lymphatischem Gewebe auf (z.B. Magen bei *Helicobacter*-Gastritis, Schilddrüse bei Hashimoto-Thyreoiditis, Speicheldrüse bei Sjögren-Syndrom etc.). Die häufigste Lokalisation ist der Gastrointestinaltrakt, sie finden sich zu 85 % im Magen. Die Lymphomzellen umgeben reaktive B-Zell-Follikel und sind klein bis mittelgroß mit irregulären Kernformen und offenem Chromatin. Charakteristisch ist eine Destruktion des Organparenchyms (lymphoepitheliale Läsionen). Eine Plasmazell-Differenzierung ist häufig.

MALT-Lymphome sind CD20+, CD79a+, meist CD5-, CD10-, CD23- und CyclinD1-.

Neben der bekannten Assoziation des gastralen MALT-Lymphoms mit *Helicobacter pylori* wurden auch andere Erreger wie *Chlamydia psittaci* (okuläre MALT-Lymphome), oder *Borrelia burgdorferi* (kutane MALT-Lymphome) als mögliche ätiologische Faktoren beschrieben. Verschiedene, beim MALT-Lymphom beschriebene rekurrente Translokationen zeigen je nach anatomischer Lokalisation der Läsion eine unterschiedliche Frequenz. Die häufigste Translokation t(11;18)(q21;q21) API2/MALT1 wird bei den MZL in Magen, Intestinum und Lunge in 25 – 50 % der Fälle nachgewiesen.

2.5.2 Splenisches Marginalzonen-Lymphom (SMZL)

Das splenische Marginalzonen-Lymphom ist eine indolente B-Zell-neoplasie mit bevorzugtem Befall von Milz und Knochenmark und variabler leukämischer Ausschwemmung, teils mit sogenannten vil-lösen Lymphozyten. Es besteht aus kleinen B-Lymphozyten, die ausgehend von der weißen Pulpa zu einer Infiltration und Expansion der Marginalzone führen und die rote Pulpa verdrängen und infiltrieren. Die Diagnosestellung erfolgt meist am Knochenmarkbiopsat, das noduläre und intrasinusoidale Aggregate von atypischen Lymphozyten mit relativ weitem Zytoplasma zeigt.

Immunhistochemisch gibt es außer einer CD20 Expression keinen diagnostischen Positivmarker, die Diagnose wird als Ausschlussdiagnose gestellt. Eine Deletion 7q kommt in 40 % der Fälle vor, eine *MYD88* L265P Mutation wurde in ca. 10 % der Fälle beschrieben.

2.6 Follikuläres Lymphom (FL)

Das follikuläre Lymphom ist eine Neoplasie des Keimzentrums mit Zerstörung der Lymphknoten-Architektur durch eine Proliferation von Keimzentrumszellen und zumindest teilweise follikulärem Wachstumsmuster. Mit einem Anteil von 20 % aller Lymphome ist es in den USA und Westeuropa das häufigste NHL. Das FL betrifft überwiegend Lymphknoten und Milz, das Knochenmark ist in ca. 40–70 % der Fälle befallen. Eine extranodale Manifestation findet sich zumeist im Rahmen einer ausgedehnten nodalen Erkrankung.

Die neoplastischen Follikel sind schlecht begrenzt, die umgebende Mantelzone fehlt meistens. Im Knochenmark wächst das follikuläre Lymphom typischerweise peritrabekulär.

Morphologisch finden sich Zentrozyten und Zentroblasten in unterschiedlichem Verhältnis. Zentrozyten sind kleine bis mittel-große Zellen mit dunklem Chromatin und unregelmäßiger Kernkon-tur, Zentroblasten sind rund bis oval mit vesikulärem Chromatin und 1–3 Kernrand-nahen Nukleolen.

Das Grading nach WHO erfolgt entsprechend des mittleren Gehaltes an Zentroblasten pro HPF (high power field), wobei die früher übliche Unterteilung in Grad 1–3 verlassen wurde und Grad

1 und 2 zu Grad 1/2 zusammengefasst werden. Bei Grad 3 dagegen wird zwischen Grad 3a (Mischung von Zentroblasten und Zentrozyten) und 3b (rein blastäre Population, phänotypisch und tumorbiologisch eher einem großzelligen B-Zell-Lymphom entsprechend) unterschieden.

Der klassische Immunphänotyp ist CD20+, CD10+, bcl-2+, bcl-6+, Oberflächenimmunglobuline (sIg)+, CD5-, CD43-. Als charakteristische zytogenetische Aberration findet sich die t(14;18) (q32;q21) mit Umlagerung des *BCL-2*-Gens (70–95 %), welche zur diagnostisch verwertbaren Überexpression des BCL2-Proteins führt.

Varianten des folliculären Lymphoms

1. Das intrafollikuläre „**in-situ**“-**FL**, definiert als Infiltration von einzelnen Keimzentren durch BCL2-überexprimierende, t(14;18)+ B-Zellen innerhalb eines ansonsten unauffälligen Lymphknotens wird als präneoplastische Veränderung mit relativ geringem Progressionspotential betrachtet, kann aber gelegentlich in Patienten mit manifestem FL an anderer Stelle beobachtet werden.
2. Das **primäre intestinale (duodenale) FL**, das zwar ebenfalls die Translokation t(14;18) aufweist, aber meist auf die Darmmukosa beschränkt bleibt und nur ein sehr geringes Progressionsrisiko aufweist.
3. Das **pädiatrische FL**, das sich im Kindes- und Adoleszentenalter zumeist als lokalisierte Erkrankung mit einer großzelligen Morphologie (Grad 3a/b) manifestiert, t(14;18) und meist auch BCL2 negativ ist und auch ohne Therapie meist eine exzellente Prognose aufweist.
4. Das **primäre kutane Follikelzentrumlymphom** zeigt klinisch einen lokalisierten Hautbefall und eine gute Prognose mit lokaler Therapie. Es ist ebenfalls negativ für BCL2-Protein und die t(14;18) Translokation.

2.7 Mantelzell-Lymphom (MCL)

Das Mantelzell-Lymphom gehört trotz seiner meist kleinzelligen Morphologie zu den prognostisch ungünstigen NHL. Es macht ungefähr 3–10 % der Non-Hodgkin-Lymphome aus und tritt überwie-

gend nodal auf. Zu einer extranodalen Manifestation kommt es häufig im Gastrointestinaltrakt (lymphomatöse Polypose) inklusive des Waldeyerschen Rachenrings, was von MALT-Lymphomen abgegrenzt werden muss. Beim MCL ist die Lymphknotenstruktur durch eine diffuse und monotone, oft angedeutet noduläre Infiltration komplett destruiert, in einer Minderheit von Fällen finden sich residuelle reaktive Keimzentren (Mantelzonen-Bild). Häufig sind hyalinisierte Gefäße und eingestreute Histiozyten. Die neoplastischen Zellen sind meist klein bis mittelgroß, mit mehr oder weniger stark gekerbten Kernen mit mittlerer Chromatindichte und meist unauffälligen Nukleolen. Das Zytoplasma ist sehr schmal. Die blastoide Variante zeigt Lymphoblasten-ähnliche Zellen mit offenem Chromatin und hoher Proliferationsaktivität. Der typische Immunphänotyp ist CD20+, CD5+, BCL2+ und CD23-, CD10-, BCL6-. Die Translokation t(11;14) (*IGH/CCND1*) ist in fast allen Fällen positiv und führt zur Überexpression des Zellzyklusproteins Cyclin D1.

Ein neuerer diagnostischer Marker ist SOX11, der vom Großteil der MCL exprimiert wird und auch die seltenen Cyclin D1 negativen Fälle miterfasst. SOX11-negative Fälle sind häufig leukämisch und zeigen einen indolenten Verlauf. Da diese indolente Variante gelegentlich CD23 exprimiert, muss sie gegen die CLL abgegrenzt werden.

Tabelle 3 Immunphänotyp und Zytogenetik ausgewählter B-Zell-Lymphome

Lymphom	CD20	CD43	CD5	CD10	BCL-6	CD23	CD103	CyclinD1	Genetik
B-CLL	+	+	+	-	-	+	-	-	del13q14 (50%), 12+ (20%)
HCL	+	-	-	-	-	-	+	+	<i>BRAF</i> V600E
MALT-Ly	+	-/+	-	-	-	-	-	-	t(11;18) u.a.
SMZL	+	-	-	-	-	-	-	-	del 7q31-32 (40%)
FL	+	-	-	+	+	-	-	-	t(14;18)
MCL	+	+	+	-	-	-	-	+	t(11;14)
LPL	+	-/+	-	-	-	-/+	-	-	<i>MYD88</i> L265P

B-CLL = Chronische lymphatische Leukämie, HCL = Haarzell-Leukämie, SMZL = Splenisches Marginalzonen-Lymphom, FL = Follikuläres Lymphom, MCL = Mantelzell-Lymphom, LPL = Lymphoplasmazytisches Lymphom

* heterogene, eher schwache Expression

2.8 Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)

Das diffus großzellige B-Zell-Lymphom ist mit einem Anteil von ungefähr 30 % das häufigste Non-Hodgkin-Lymphom des Erwachsenen. Das DLBCL ist eine diffus wachsende, hoch proliferative B-Zell-Neoplasie, aufgebaut aus großen blastären Zellen, meist Zentroblasten, Immunoblasten oder einer Mischung der beiden Zelltypen. Im Hintergrund findet sich eine sehr unterschiedlich ausgeprägte Begleitpopulation aus T-Zellen und Histiozyten. Manifestationen treten in 25–40 % der Fälle extranodal auf, am häufigsten ist dabei der Gastrointestinaltrakt betroffen. Ein kleiner Teil entsteht durch Transformation primärer Lymphome, beispielsweise aus einem follikulären Lymphom oder einer CLL (Richter-Transformation); dies sollte wegen des klinisch ungünstigeren Verhaltens immer im Befund festgehalten werden.

Aufgrund des breiten morphologischen Spektrums und der sehr unterschiedlichen Prognose wurden viele Versuche unternommen, die große Gruppe der DLBCL in klinisch und prognostisch relevante Untergruppen zu unterteilen: anhand morphologischer Kriterien (zentroblastisch, immunoblastisch, anaplastisch), nach der Genexpression (keimzentrumsartig (germinal center B-cell, GCB) Typ), bzw. aktivierten B-Zellen ähnlich (ABC)), sowie analog dazu nach immunphänotypischen Algorithmen in einen Keimzentrumstyp (GCB) und einen Nicht-Keimzentrums-Typ (non-GCB) anhand der Expression von CD10, BCL6 und MUM1/IRF4 sowie teils weiteren Markern. Bislang hat sich keine dieser Unterteilungen in der klinischen Praxis durchgesetzt. Nach neueren Daten sind jedoch die kombinierte Expression von BCL2 und C-MYC Protein auch mit neueren Therapien von großer prognostischer Relevanz. Alle Subgruppen sind CD20+ und CD79a+. Die Wachstumsfraktion liegt immer über 40 %, meist zwischen 60 % und 90 %.

Oft zeigen sich komplexe chromosomale Aberrationen, die Translokation t(14;18) liegt in 20–30 % vor, ein BCL6-Rearrangement in bis zu 30 % der Fälle, C-MYC Translokationen in < 10 %.

2.9 Unklassifizierte B-Zell-Lymphome (sogenannte Grauzonenlymphome)

In der WHO-Klassifikation 2008 gibt es zwei gesonderte provisorische Kategorien für Fälle, die sich mit heutiger Kenntnis nicht eindeutig einer etablierten Lymphomkategorie zuordnen lassen, die sogenannten Grauzonenlymphome.

2.9.1. B-Zelllymphom, unklassifiziert, mit Merkmalen intermediär zwischen DLBCL und Burkitt-Lymphom

Dabei handelt es sich um hochaggressive, prognostisch ungünstige B-NHL mit Burkitt-Lymphom-artiger Morphologie, hohem Proliferationsindex, aber variabler, oft starker Expression von *BCL2* und häufigem *MYC*-Rearrangement bei vorwiegend älteren Patienten. In diese Kategorie gehören vor allem die sogenannten „double-hit“- und „triple-hit“-Lymphome, die neben einer *BCL2*- und/oder *BCL6*-Translokation auch ein *MYC*-Rearrangement aufweisen. Fälle mit typischer DLBCL-Morphologie und *MYC*-Translokation sollten jedoch nicht in diese Kategorie eingeordnet werden. Ein Teil der „double-hit“-Lymphome entwickelt sich auf dem Boden eines follikulären Lymphoms und sollte dann als FL mit hochmaligner Transformation bezeichnet werden.

2.9.2. B-Zelllymphom, unklassifiziert, mit Merkmalen intermediär zwischen DLBCL und klassischem Hodgkin-Lymphom

Es handelt sich um B-NHL, die morphologisch und/oder immunphänotypisch zwischen dem DLBCL und dem CHL überlappende Merkmale aufweisen. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich um jüngere männliche Patienten mit einem großen Mediastinaltumor.

2.10 EBV-assoziiertes DLBCL des höheren Lebensalters

EBV+ klonale B-Zell-Proliferation in Patienten über 50 Jahre ohne bekannten Immundefekt oder vorbekanntes Lymphom, am ehesten infolge einer Seneszenz des Immunsystems.

Eine extranodale Manifestation (v.a. Haut, Lunge, Tonsille und

Magen) ist bei Diagnosestellung häufig, mit oder ohne gleichzeitigen Lymphknotenbefall. Morphologisch liegt ein diffuses, entweder rein blastäres oder polymorphes lymphatisches Infiltrat vor, das viele Hodgkin- und Reed-Sternberg-ähnliche Zellformen besitzt. Häufig sind ausgedehnte Nekrosen sichtbar. Die neoplastischen Zellen exprimieren Pan-B-Zellmarker, heterogen CD30 und sind typischerweise MUM1-positiv. Häufig findet sich ein Latenttyp III des EBV mit Expression von EBNA-2 wie bei Lymphoproliferationen bei immunsupprimierten Patienten. Dieses Lymphom muss von anderen, klinisch weniger aggressiven Formen der EBV-Reaktivierung im höheren Lebensalter abgegrenzt werden.

2.11 Burkitt-Lymphom (BL)

Das Burkitt-Lymphom ist ein B-Zell-Lymphom mit extrem hoher Proliferationsrate und sehr kurzer Tumorverdoppelungszeit. Es lassen sich drei Varianten des Burkitt-Lymphoms mit unterschiedlichen klinischen, morphologischen und biologischen Merkmalen unterscheiden: das endemische BL, das häufig in Afrika auftritt und vor allem Kinder betrifft, das sporadische BL, das weltweit auftritt, und das BL assoziiert mit Immundefizienz, insbesondere bei HIV-Infektion. Eine EBV-Assoziation besteht in nahezu allen endemischen Fällen und in 30 % der sporadischen und HIV-assoziierten Fälle.

Morphologisch typisch ist ein Infiltrat aus mittelgroßen Zellen mit runden Kernen, eher kleinen Nukleolen und locker verteiltem Chromatin. Das Zytoplasma weist im Ausstrichpräparat zahlreiche Lipidvakuolen auf, im histologischen Präparat ist die mosaikartige Anordnung der Tumorzellen typisch. Es finden sich zahlreiche Mitosen und ein typisches Sternenhimmelbild mit Tumorzellen, Makrophagen und einer hohen Apoptoserate.

Immunphänotypisch sind die Tumorzellen CD19, CD20, CD10, BCL6, CD38 und IgM (membranös) positiv. BCL2 ist negativ, selten schwach exprimiert. Die Proliferationsrate (Ki67) liegt bei nahezu 100 %. Fast alle Burkitt-Lymphome zeigen eine Translokation unter Beteiligung des *C-MYC* Onkogens, meist die Translokation t(8;14) (q24;q32), seltener unter Beteiligung der Immunglobulin-Leichtkettenloci Lambda 22q11 oder Kappa 2p12. Die starke Expression des

C-MYC-Proteins und der Nachweis einer C-MYC Translokation durch eine FISH-Untersuchung sind diagnostisch relevant.

2.12 ZNS-Lymphome

Die primären ZNS-Lymphome sind extranodale Lymphome, die primär Gehirnparenchym, Meningen oder Rückenmark betreffen und selten extrazerebral disseminieren. Eine Augenbeteiligung kommt in ungefähr 10 % der Fälle vor. Histologisch liegen in > 95 % der Fälle diffus-großzellige Lymphome vor, mit einem Infiltrat aus großen, blastären Lymphomzellen, die das Parenchym diffus infiltrieren und ein angiozentrisches Wachstumsmuster zeigen. Immunphänotypisch handelt es sich um DLBCL vom ABC-Typ mit starker Expression von MUM-1 und häufigem Verlust der Expression von MHC-Antigenen.

3 Reife T- und NK-Zell-Neoplasien

Reife periphere T- und NK-Zell-Neoplasien machen nur etwa 10–15 % der Non-Hodgkin-Lymphome aus. Die häufigsten Subtypen sind das angioimmunoblastische T-Zelllymphom, das periphere T-Zell-Lymphom, nicht weiter spezifiziert (NOS), und das anaplastisch großzellige Lymphom. Morphologisch weisen fast alle T-NHL ein zytologisch sehr buntzelliges Infiltrat mit einem hohen Anteil reaktiver Zell-Elemente auf, klar definierte, entitätsspezifische Immunphänotypen wie bei den kleinzelligen B-NHL sind eher die Ausnahme.

Da die T-Zell-Lymphome morphologisch und immunphänotypisch sehr heterogen sind, spielen klinische Aspekte bei der Einteilung eine deutlich größere Rolle als bei den B-Zell-Lymphomen. Es werden primär nodale, primär extranodale, primär kutane und primär leukämische Typen unterschieden. Die kutanen Lymphome sind als eigene Untergruppe abgetrennt und werden in Kapitel IV gesondert beschrieben.

3.1 Primär Extranodale T-NHL

Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom (EATL)

Primär extranodales T-Zell-Lymphom, hervorgehend aus intraepithelialen zytotoxischen T-Lymphozyten, welches häufig eine Assoziation zu glutensensitiver Enteropathie (Sprue) aufweist und daher als Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom (EATL) bezeichnet wird.

Das makroskopische Erscheinungsbild ist variabel und reicht von großen tumorösen Läsionen im Jejunum oder Ileum bis zu multifokalen gastrointestinalen Ulzerationen mit häufiger Darmperforation.

Aufgrund klinischer, morphologischer und phänotypischer Charakteristika lässt sich das EATL in zwei Typen einteilen:

Typ I (klassischer Typ, 80–90%): Die Mukosa im Randbereich kann enteropathieartige Veränderungen wie Zottenatrophie, Kryptenhyperplasie und Vermehrung intraepithelialer Lymphozyten aufweisen; das Tumordinfiltrat selbst ist meist sehr polymorph bis anaplastisch. Die Assoziation mit HLA-DQ2/DQ8 und der glutensensitiven Enteropathie liegt bei 80–90%. Die Tumorzellen zeigen eine Expression von CD3 und zytotoxischen Markern wie TIA-1 und sind negativ für CD4, CD5, CD20 und CD56, meist auch für CD8.

Typ II macht ca. 10–20% der EATL aus und weist eine monomorphe klein- bis mittelgroßzellige Morphologie auf, eine Assoziation mit der Sprue liegt nicht eindeutig vor. Immunhistochemisch unterscheidet er sich von Typ I durch häufige Expression von CD8 und CD56.

Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom

Das hepatosplenische T-Zell-Lymphom ist ein seltenes (<1% der Non-Hodgkin-Lymphome) systemisches T-NHL, welches von zytotoxischen T-Zellen, meist von $\gamma\delta$ -T-Zellen abstammt. Bis zu 20% der Lymphome sind mit chronischer Immunsuppression assoziiert. Es kommt typischerweise zu einer ausgeprägten Splenomegalie und regelmäßig zu einer Knochenmarkinfiltration ohne periphere Lymphadenopathie oder leukämische Ausschwemmung. Morphologisch handelt es sich um ein sinusoidal wachsendes monotones Infiltrat aus mittelgroßen Zellen mit offenem Chromatin und blassem Zyto-

plasma. Der Immunphänotyp der Tumorzellen ist CD3+, CD5-, CD8-, CD4-, CD56+. Die Zellen exprimieren einen inkompletten zytotoxischen Phänotyp mit TIA1+ und fehlendem Granzyme B sowie Negativität für TCR $\alpha\beta$. Ein Isochrom 7q ist die am häufigsten vorkommende zytogenetische Aberration.

3.2 Primär Nodale T-NHL

Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom (AITL)

Das AITL ist ein von spezialisierten follikulären T-Helferzellen (T^{FH}) abstammendes peripheres T-Zell-Lymphom mit typischem klinischem Erscheinungsbild. Es tritt meist im mittleren bis älteren Lebensalter auf und gehört mit einem Anteil von 20–30% zu den häufigen Subtypen der peripheren T-Zell-Lymphome. Typisch sind ein sehr buntes Zellbild, sowie eine prominente Proliferation von hochendothelialen Venolen und follikulär dendritischen Zellen. In den betroffenen Lymphknoten ist die Architektur immer zumindest teilweise zerstört.

Insbesondere parakortikal zeigt sich ein polymorphes Infiltrat aus kleinen bis mittelgroßen Lymphozyten mit klarem Zytoplasma und einem ausgeprägten begleitenden Infiltrat aus reaktiven Lymphozyten, Eosinophilen, Plasmazellen und Histiozyten. Morphologisch frühe Stadien sind oft nur schwer gegen reaktive Veränderungen abgrenzbar, differentialdiagnostisch muss ein HL abgegrenzt werden. Die neoplastischen T-Zellen exprimieren CD3, CD4, CD5 und BCL6 sowie charakteristischerweise die T^{FH} -Marker CXCL13, ICOS und PDCD-1, was für die differentialdiagnostische Abgrenzung von reaktiven Lymphknotenveränderungen und anderen T-Zell-Lymphomen relevant ist. Die vorhandenen B-Zellen sind häufig EBV-infiziert und können Ausgangspunkt für AITL-assoziierte EBV+ B-Zelllymphome sein.

Unspezifische zytogenetische Veränderungen finden sich in fast 90% der Fälle. In jüngster Zeit wurden verschiedene Mutationen in Genen der epigenetischen Regulation wie *TET2*, *IDH2* und *DNMT3A* sowie als häufigste Veränderung in 60–70% der Fälle eine Punktmutation in *RHOA* beschrieben, die diagnostisch nutzbar sind und mögliche therapeutische Ansätze bieten.

Systemische anaplastische großzellige Lymphome (ALCL)

Das anaplastisch großzellige Lymphom macht ungefähr 3% der Non-Hodgkin-Lymphome aus und betrifft sowohl Lymphknoten als auch extranodale Manifestationen wie Haut, Knochen, Weichgewebe oder Leber. Eine Knochenmarkbeteiligung wird in ca. 10% gefunden, ist jedoch insbesondere am HE-Präparat oft schwierig zu diagnostizieren.

Das ALCL besteht aus großen, pleomorphen Zellen mit weitem Zytoplasma und hufeisenförmigem Kern. Abhängig von der Expression der anaplastic-lymphoma-kinase (ALK) wird es in eine ALK-positive und eine ALK-negative Gruppe eingeteilt, mit einer höheren Inzidenz des ALK+ ALCL bei jüngeren Patienten bis 30 Jahren und einem Altersgipfel von 40–65 Jahren beim ALK- ALCL.

Das **ALK+ ALCL** besteht aus großen lymphoiden Zellen mit weitem, fokal eosinophilem Zytoplasma und exzentrisch gelegenen oft hufeisen- oder nierenförmigen Kern, welche als „hallmark cells“ bezeichnet werden. Die neoplastischen Zellen sind üblicherweise deutlich größer als die der großzelligen Lymphome. Das Kernchromatin ist gewöhnlich fein und enthält mehrere kleine Nukleolen. Diese sogenannte „common variant“ macht ungefähr 60% der Fälle aus, die lymphoplasmazytische Form mit einer großen Anzahl an reaktiven Histiozyten ungefähr 10%, die „small cell variant“ mit kleinen Spiegelei-artigen Zellen ungefähr 5–10% und die „Hodgkin-like“-Variante mit einer Ähnlichkeit zum nodulär-sklerosierenden Hodgkin-Lymphom ungefähr 3% der Fälle. Insbesondere in den großen Tumorzellen findet sich eine starke Expression von CD30, daneben MUM1, TIA-1 und Granzyme B. CD3 ist in 75% der Fälle negativ. Die diagnostische Färbung gegen das ALK-Protein kann in Abhängigkeit von dem zugrundeliegenden Translokationspartner von ALK cytoplasmatisch, nukleär, nukleolär oder membranständig sein.

Das **ALK- ALCL** wird aufgrund der anderen Epidemiologie und der ungünstigeren Prognose als eigene, aber vorläufige Entität in der WHO-Klassifikation abgegrenzt und als T-Zell-Neoplasie ohne morphologische Unterschiede zum ALK+ ALCL beschrieben. Es betrifft ebenfalls Lymphknoten und extranodale Manifestationen, wenn auch in geringerer Häufigkeit als beim ALK+ ALCL. Neben großen, pleomorphen Tumorzellen mit prominenten Nukleoli finden sich

die im vorherigen Abschnitt beschriebenen hallmark cells mit exzentrischen, hufeisenförmigen Kernen.

Alle Tumorzellen sind per Definition stark CD30+, und mehr als die Hälfte der Fälle exprimiert einen oder mehrere T-Zell-Marker (CD2, CD3, CD5, CD43). Zur differentialdiagnostischen Abgrenzung von Grauzonen-Lymphomen oder dem Hodgkin-Lymphom ist die Färbung gegen PAX5 sinnvoll.

Periphere T-Zell-Lymphome, nicht weiter spezifiziert (NOS)

Periphere T-Zell-Lymphome (PTCL), die in keine der in der aktuellen WHO-Klassifikation definierten Entitäten einzuordnen sind, werden als PTCL-not otherwise specified (NOS) bezeichnet und können nodal und extranodal auftreten. Sie machen einen Anteil von 15–30 % der peripheren T-Zell-Lymphome aus. Häufig sind Infiltrationen von Knochenmark, Milz oder Leber, während ein leukämischer Verlauf selten vorkommt. Das morphologische Spektrum dieser Lymphome ist sehr breit, in den meisten Fällen handelt es sich um mittelgroße bis große Zellen mit irregulären, hyperchromatischen oder vesikulären Zellkernen und häufigen Mitosen mit entzündlichem Hintergrund. PTCL-NOS haben meist einen aberranten T-Zell-Phänotyp mit Ausfall von CD5 und CD7, bei nodalem Befall mehrheitlich CD4+/CD8-. CD30 kann variabel exprimiert werden.

Zu den Varianten des PTCL-NOS gehört das Lennert-Lymphom (lymphoepitheloide Variante).

4 Lymphome bei Immunsuppression

4.1 Lymphoproliferationen bei Z. n. Transplantation (PTLD)

Die Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung (PTLD) kann sowohl nach der Transplantation solider Organe, als auch selten nach allogener Stammzelltransplantation entstehen. Die Inzidenz liegt abhängig vom transplantierten Organ, dem Alter des Patienten und der immunsuppressiven Therapie bei 0,5–12 %. Frühläsionen [Plasmazellhyperplasie (PH) und infektiöse Mononukleose (IM)-artig] werden von den klassischen polymorphen Lymphoproliferationen und monomorphen Lymphomen unterschieden, die meist

längere Zeit nach Transplantation auftreten und wie die sporadischen Lymphome klassifiziert werden.

Die frühen Läsionen zeigen kein destruktives Wachstum. Die Infiltrate bestehen bei der PH-artigen PTLD aus kleinen Lymphozyten und Plasmazellen, bei der IM-artigen PTLD aus zahlreichen Immunoblasten mit Expansion des Parakortex und einem Hintergrund aus Plasmazellen und T-Zellen.

Die klassischen polymorphen B-Zell-Lymphoproliferationen treten häufiger extranodal auf und zeigen ein destruierendes Wachstum. Morphologisch findet sich ein buntes Bild aus B-Zellen unterschiedlicher Differenzierungsstufen mit kleinen Lymphozyten, Plasmazellen, Reed-Sternberg-artigen Zellen, oft ausgedehnten Nekrosen und zahlreichen Mitosen. Die B-Zellen können eine Leichtketten-Restriktion aufweisen, die Hodgkin-artigen Zellen sind typischerweise CD20+, CD30+ und CD15-. In den meisten Fällen finden sich zahlreiche EBV+ Zellen.

Die monomorphen PTLD entsprechen den spezifischen Lymphomentitäten im immunkompetenten Patienten und sollten entsprechend klassifiziert werden. Ausgehend von der B-Zell-Reihe können sie als diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Burkitt-Lymphom oder Plasmazellneoplasie vorkommen, selten ausgehend von der T-/oder NK-Zell-Reihe als peripheres T-Zell-Lymphom NOS oder hepatosplenisches T-Zell-Lymphom.

Eine Ausnahme stellen kleinzellige B-NHL wie das follikuläre Lymphom oder das MALT-Lymphom dar, welche bei Auftreten nach Transplantation nicht als PTLD klassifiziert werden.

Als dritter Typ der PTLD kann selten das klassische Hodgkin-Lymphom vorkommen, das in den allermeisten Fällen EBV+ ist und gelegentlich schwierig von polymorphen PTLD mit HL-artiger Morphologie abzugrenzen ist.

4.2 HIV-assoziierte Lymphome

Bei den HIV-assoziierten Lymphomen handelt es sich in der Regel um aggressive B-Zell-Lymphome, die zum Teil das Spektrum der Lymphome bei immunkompetenten Patienten umfassen, zum Teil auch HIV-spezifische Entitäten umfassen, die in ihrer Pathogenese durch den Immundefekt beeinflusst sind.

Die HIV-assoziierten Lymphome manifestieren sich häufig extranodal in ZNS, Gastrointestinaltrakt, Leber oder Knochenmark. Zu den bei HIV-Infektion häufiger auftretenden, aber auch sporadisch vorkommenden Lymphomen gehören das Burkitt-Lymphom, das klassische Hodgkin-Lymphom sowie das DLBCL, wobei die beiden letzten Entitäten in nahezu allen Fällen EBV+ sind. Zu den fast ausschließlich bei HIV-Erkrankung, selten bei anderen Immundefekten auftretenden Entitäten gehören das plasmablastische Lymphom (meist EBV+), die HHV8- assoziierte multizentrische Castlemann-Erkrankung und das EBV+ und HHV8+ primäre Ergusslymphom.

5 Diagnostische Methoden

Moderne histopathologische Diagnostik bei malignen Lymphomen umfasst die synoptische Beurteilung von Morphologie und Immunphänotyp unter Einschluss klinischer Befunde und – falls erforderlich – von Zytogenetik und Molekulargenetik.

Bei der Entnahme von Lymphknoten ist zur Gewährleistung einer optimalen Diagnostik zu beachten, dass immer ein vollständiger Lymphknoten ohne Quetschung entnommen wird, da in der Lymphknotendiagnostik nicht nur die zytologische Analyse, sondern auch die Beurteilung der Mikroarchitektur des Organs wichtig ist. Eine gute Fixierung ist wesentliche Voraussetzung für eine optimale Diagnostik. Da aufgrund des großen Spektrums an paraffingängigen Antikörpern und molekularpathologischen Methoden eine exakte Lymphomdiagnose an Paraffinschnitten von optimal Formalin-fixiertem Gewebe praktisch ohne Einschränkungen möglich ist, wird empfohlen, im Regelfall den Lymphknoten sofort nach Entnahme in ausreichender Menge gepufferten Formalins zu fixieren. Bei entsprechenden Voraussetzungen kann Frischmaterial für zytogenetische und durchflusszytometrische Untersuchungen bzw. für Biobanking entnommen werden. Dabei ist auf die Einhaltung kurzer Zeitspannen (unter 30 Min.) bis zur Weiterbearbeitung des Materials durch den Pathologen zu achten. Grundlage jeder Lymphomdiagnostik ist der strukturelle Lymphknotenbefund und die Beurteilung der Zytomorphologie mit Standardfärbungen an optimalem Paraffinmaterial (HE, Giemsa, PAS und Gömöri).

Ist eine Beckenkammibiopsie mit Knochenmarkaspiration im

Rahmen der Staginguntersuchung oder Primärdiagnostik erforderlich, sollte die Biopsie eine Länge von 2 cm nicht unterschreiten. Ähnlich der Lymphknotenbiopsie erfolgt unmittelbar nach Entnahme die Fixierung mit gepuffertem Formalin für mindestens 18–24 Stunden. Nach EDTA-Entkalkung und Paraffineinbettung steht das Material so für gezielte Zusatzuntersuchungen wie Histochemie, Immunhistochemie und molekulare Studien zur Verfügung.

In den letzten Jahren kommt neben der immunhistochemischen Charakterisierung den molekulargenetischen Untersuchungen immer größere Bedeutung zu, da genetische Aberrationen prognostisch und differenzialdiagnostisch relevant sind und Therapieentscheidungen beeinflussen. Molekulargenetische Untersuchungen umfassen die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), mit der rekurrente Translokationen vor allem bei B-NHL und beim Myelom nachgewiesen werden. Von zentraler Bedeutung ist die Klonalitätsuntersuchung zum Nachweis klonaler Immunglobulin- oder T-Zellrezeptorgenumlagerungen, die zur differentialdiagnostischen Abgrenzung klonaler lymphatischer Infiltrate von reaktiven Veränderungen eingesetzt wird. Eine korrekte Interpretation der Klonalitätsanalyse erfordert die Kenntnis aller anderen Befunde und sollte daher auf keinen Fall getrennt von den konventionellen pathohistologischen Untersuchungen erfolgen. Für gewisse Lymphomentitäten ist der direkte Nachweis von spezifischen Mutationen mittels allel-spezifischer PCR oder ähnlicher Methoden sinnvoll, wie beispielsweise der Nachweis der *BRAF* V600E Mutation bei der Haarzell-Leukämie oder der *MYD88* L265P Mutation beim lymphoplasmazytischen Lymphom.

Voraussetzung für eine Diagnosestellung insbesondere bei der Knochenmarkuntersuchung ist die Verfügbarkeit der klinischen Daten, relevanter Laborbefunde und der Zytogenetik, da eine Diagnose oft nur in Zusammenschau dieser Parameter mit den histologischen und immunhistochemischen Befunden korrekt gestellt werden kann.

Ansprechpartner für die Gewebsentnahme/Biobank

Antragstellung

Prof. Dr. Falko Fend falko.fend@med.uni-tuebingen.de

Dr. Birgit Federmann birgit.federmann@med.uni-tuebingen.de

Probenasservierung und -entnahme

Perikles Kosmidis perikles.kosmidis@med.uni-tuebingen.de

C Diagnostik und Stadieneinteilung**1 Histologie**

- Lymphknoten-Histologie mit Immunhistochemie (optional Zytogenetik/Molekulargenetik)
(Achtung: Bei molekulargenetischer oder zytogenetischer Fragestellung oder im Rahmen von Studien: ggf. Frischmaterialentnahme beachten)
- Knochenmark-Histologie, Immunhistochemie
- Referenzpathologische Begutachtung im Rahmen von Studien obligat
- Bei unklaren Befunden in der Bildgebung wird eine histologische Untersuchung zur genauen Festlegung des Stadiums empfohlen.

2 Staginguntersuchungen**Labor**

- BKS, Differentialblutbild, Retikulozyten, Quick, PTT, LDH, Na, K, Ca, AP, GGT, Bilirubin, GOT, GPT, Gesamteiweiß, Eiweißelektrophorese, Albumin, Harnsäure, Harnstoff, Kreatinin, Urinstatus, β 2-Mikroglobulin
- NTproBNP und Troponin T im Serum (Hodgkin-Studie)
- Knochenmarkhistologie und -zytologie, evtl. Durchflusszytometrie des Aspirats, Immunhistologie, Molekulargenetik (bei lokalisierten MALT-Lymphomen kann in Einzelfällen auf die Beckenkammdiagnostik verzichtet werden). Die PET-CT Untersuchung kann bei hochmalignen Lymphomen und dem Hodgkin-Lymphom einen Knochenmarksbefall mit hoher Sensitivität diagnostizieren, daher ist bei Anfertigung eines PET-CTs im Rahmen des Stagings eine Knochenmarksuntersuchung außerhalb von Studien verzichtbar.
- ggfs. Kreatinin-Clearance, Urineiweißausscheidung im 24-h-Urin, Urinelektrophorese
- Elektrophorese, ggf. Immunelektrophorese, Immunglobuline quantitativ
- evtl. Coombs-Test direkt und indirekt, Kälteautoantikörper

- durchflusszytometrische Bestimmung der Lymphozyten-Subpopulationen einschließlich CD4/CD8+ Zellen (Therapie mit Purinanaloga), bei B-CLL die Mitbestimmung des ZAP 70 Proteins und von CD38
- zytogenetische und molekulargenetische Untersuchungen (Interphase-FISH, PCR) aus dem peripheren Blut bei CLL (13q-, 11q-, +12, del 17p etc.) im Rahmen der CLL-Studien, außerhalb von Studien bei jungen Patienten zur Prognoseabschätzung, immer Untersuchung auf 17p- und TP 53 – Mutation vor Therapieeinleitung
- Serologien: Titer gegen HIV 1+2, Hepatitis B+C (antiHBc, Hbs Antigen, anti HCV-Titer), EBV-Titer; bei Hautlymphomen: Borrelientiter; bei Lymphomen der Augenanhangsgebilde: Chlamydia psittaci Titer

Im Rahmen von Studien wird ein Zeitfenster für die Diagnostik angegeben, beispielsweise 14 Tage in den aktuellen Studien der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe. Daher ist die Knochenmarkspunktion möglichst früh durchzuführen.

Bildgebung

- Röntgen-Thorax in zwei Ebenen
- Sonographie Abdomen und Hals
- CT-Hals/Thorax/Abdomen mit Becken als kontrastangehobenes Spiral-CT (Hals-CT oft der Sonographie der Halsweichteile unterlegen, wird aber beispielsweise in der Deutschen Hodgkin-Studie für die Referenz-Strahlentherapie gefordert)
- PET-CT

Ganzkörper-Multidetektor-Computer-Tomographie (GK-MDCT):

- Standardmethode in der Tumordiagnostik, einschließlich der Lymphomerkrankungen
- bei Durchführung in Dünnschichttechnik Auflösung im Millimeterbereich mit Identifikation selbst kleinster Lymphknoten. Der Lymphknotenbefall wird dabei indirekt über Lymphknotengröße (> 10mm in der Kurzachse) oder -lokalisation (Clustering) bestimmt. Dabei liegen Sensitivität und Spezifität der Methode

nach Literaturangaben (La Fougère et al. 2006) bei 87,5 %, respektive 85,6 %.

- Eine Schwäche der CT war bislang die fehlende funktionelle Information, die eine weitere Differenzierung zwischen benigner und maligner Lymphknotenvergrößerung ermöglichen soll. Diesbezüglich werden derzeit Tumolvolumenperfusionsmessungen erprobt.
- Aufgrund der exzellenten Bildauflösung ist die CT auch bei der Diagnostik von Lymphomen mit extranodalem Befall (Lunge, Magen, Gastrointestinal-Trakt, Viscerocranium, etc.) zuverlässig. Bei Nutzung kombinierter Techniken (z.B. Sellink-CT) gelingt bspw. eine detaillierte Darstellung von primären Darmlymphomen. Neue Techniken zur verbesserten Knochendiagnostik werden zurzeit im Vergleich mit MRT mithilfe der Dual-Energy-Technik erprobt.

Ganzkörper-Magnetresonanztomographie (GK-MRT):

- Alternative zur GK-MDCT, jedoch kosten- und zeitintensiver
- Besserer Gewebekontrast, insbesondere in der Detektion von Knochenmark-, Leber- und vor allem beim V.a. ZNS-Befall
- Fehlende Strahlenbelastung
- zunehmend mehr funktionelle Informationen (z.B. bezüglich Tumorzusammensetzung [Diffusionsgewichtete-MRT-Bildgebung] oder der Tumorperfusion im Verlauf [DCE-MRT oder ASL])
- Lymphome in speziellen Lokalisationen (ZNS, Rückenmark, Waldeyer'scher Ring, Skelett) sollten primär mittels MRT diagnostiziert und überwacht werden.

Positronenemissionstomographie (PET/CT) mit FDG

Die meisten NHL und das Hodgkin-Lymphom weisen einen erhöhten Glukosestoffwechsel auf und können mit ^{18}F -markierter Desoxyglukose (FDG) und PET nachgewiesen werden. Die hohe Sensitivität des Verfahrens erlaubt im Ausgangsstaging den Nachweis zusätzlicher Manifestationen, sodass sich bei einem Teil der Patienten ein Upstaging ergibt. Bei persistierenden Raumforderungen nach Therapie sind alleinige CT oder die MRT oft nicht in der Lage, zwischen Narbengewebe und vitalen Lymphomresten zu unterscheiden. Studien belegen, dass hier die PET bereits drei Wochen

nach Chemotherapie eine zuverlässige Beurteilung des Therapieansprechens erlaubt. Ein negativer PET-Befund in persistierenden Raumforderungen hat sich als hoch-prädiktiv für eine anhaltende Remission erwiesen.

Gemäss aktueller Konsensusempfehlung (Cheson 2014) ist die PET-CT heute die Methode der Wahl im Staging FDG-aviden Lymphome (alle histologischen Subtypen ausgenommen CLL/SLL, LPL, Mucosis fungoides und Marginalzonen-NHL – außer bei dem Verdacht auf eine aggressive Transformation). Für nicht FDG-avide Lymphome wird eine kontrastangehobene CT empfohlen.

Im Gegensatz hierzu steht die in Deutschland in vielen Fällen nicht geregelte Finanzierung der PET/CT-Untersuchung durch die Krankenkassen. Seitens des gemeinsamen Bundesausschusses (Beschluss vom 21.10.2010) wurde die PET-Diagnostik bisher nur für Patienten mit Hodgkin-Lymphom und einem Resttumor > 2,5 cm nach Chemotherapie in die vertragsärztliche Versorgung aufgenommen.

In aktuellen Studien der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe (Protokolle HD16, HD17) und des Kompetenznetzes maligne Lymphome (Protokoll: DSHNHL 2009-1/ OPTIMAL > 60) wird die PET bzw. PET/CT zur Therapiestratifizierung bei Resttumor bzw. im Interimstaging eingesetzt (s. Kap. D I 6).

Am Universitätsklinikum Tübingen sind PET/CT-Untersuchungen ggf. auch im Rahmen der Registerstudie „Einfluss der PET/CT-Diagnose auf das Patientenmanagement: Prospektive Registerstudie der Radiologischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen“ möglich. Weitere Informationen unter: <http://www.medicin.uni-tuebingen.de/Zuweiser/Kliniken/Radiologie/Nuklearmedizin/Diagnostik+.html>

Skelettszintigraphie mit ^{99}Tc -markierten Phosphonaten

Bei den meisten Lymphomentitäten wird sie ausschließlich bei klinischem Verdacht auf eine Knochenbeteiligung durchgeführt.

3 Fakultative Untersuchungen

Bei Teilnahme an Studien erfolgt die zusätzliche Diagnostik entsprechend dem Studienprotokoll. Sofern der Patient nicht im Rahmen

einer Studie behandelt wird, kann sich die Diagnostik auf eine Basis-Diagnostik zur Stadienfestlegung beschränken. Insbesondere fakultative Untersuchungen sollten nur bei klinischem Verdacht oder bei speziellen histologischen Subtypen/Befallsmustern durchgeführt werden.

- HNO-Untersuchung: immer bei Mitbeteiligung des Waldeyer-Rachenringes oder bei hochzervikalem Befall
- Gastroskopie bei MALT-Lymphomen und ggf. Beeinflussung der Therapie, z. B. durch Änderung des Stadiums, bei Magenbefall Untersuchung des gesamten Magen-Darm-Traktes
- Sonographisch gesteuerte Leberpunktion: bei therapeutischer Konsequenz
- Lumbalpunktion bei Symptomatik sowie bei hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen und Mantelzell-Lymphomen und besonderem Ausbreitungs-/Befallsmuster (Befall der Hoden, der Nasennebenhöhlen, bei > 1 Extranodal-Befall, evtl. bei Knochenmarksbefall)
- Schädel-CT, besser MRT: immer bei neurologischen Symptomen
- Bei Verdacht auf Perikard-/Myokard-, ZNS- oder Knochenbefall: MRT der entsprechenden Region
- bei fraglichen Befunden im Ausgangsstaging (HL, DLBCL) FDG-PET-CT zur Klärung in Erwägung ziehen
- Re-Staging bei Hodgkin-Lymphom: FDG-PET-CT bei Restlymphom > 2,5 cm

4 Begleituntersuchungen vor/nach Chemo-/Strahlentherapie

- EKG, Echokardiographie, bei auffälligen Befunden: weitere Diagnostik wie beispielsweise TEE oder Langzeit-EKG
- Schilddrüsenfunktionswerte
- Lungenfunktionsanalyse, falls möglich mit CO-Diffusionskapazität
- bei jungen Patientinnen/Patienten: Zyklusanamnese, FSH/LH/Testosteron/ β -Östradiol
- im Rahmen von Studien: Anti-Müller-Hormon und Inhibin B im Serum
- Spermogramm/Kryokonservierung: Die Spermienkryokonser-

vierung ist z. B. in der Urologie Tübingen und in der Andrologie der Universitäts-Hautklinik Tübingen möglich (Auskunft und Anmeldung unter Tel.: 07071/29-84586; die Asservierung kostet ca. 300 €, die Aufbewahrung ca. 300 € pro Jahr). Diese Kosten werden im Regelfall nicht von der gesetzlichen, teils auch nicht von der privaten Krankenkasse übernommen, müssen also vom Patienten getragen werden.

- Patientinnen im gebärfähigen Alter sollten sich in der Gynäkologie beraten lassen. Die Teilnahme am FertiProtekt-Projekt wird empfohlen (Kontakt an der Frauenklinik Tübingen: Dr. Melanie Henes/Dr. Stephanie Hübner; melanie.henes@med.uni-tuebingen.de/stephanie.huebner@med.uni-tuebingen.de; Tel. 07071-2983117).

5 Stadieneinteilung

Tabelle 4 Stadieneinteilung nach der Ann-Arbor-Klassifikation für nodale Lymphome	
I	Befall einer einzigen Lymphknoten-Region oder (IE) Vorliegen eines einzelnen extranodal lokalisierten Herdes
II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells oder Vorliegen lokalisierter extranodaler Herde und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells
III	Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells oder Vorliegen lokalisierter extranodaler Herde und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen, sodass Herde auf beiden Seiten des Zwerchfells resultieren
IV	disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Lymphknotenbefall
Zusätze	
A	keine Begleitsymptome
B	mit Begleitsymptomen (definiert als Fieber $> 38,5^{\circ}\text{C}$, Nachtschweiß oder unbeabsichtigter Gewichtsverlust $> 10\%$ des Körpergewichts über die letzten 6 Monate)
E	extranodaler Befall (umschriebener Organbefall durch direktes Einwachsen aus einem beteiligten LK oder in engem anatomischem Bezug)
S	Milzbefall

D **Darstellung ausgewählter Lymphomentitäten****I** **Hodgkin-Lymphome (HL, früher Morbus Hodgkin, MH)****1 Grundlagen**

Das Hodgkin-Lymphom weist im Gegensatz zu anderen Lymphomen eine Reihe von Besonderheiten auf. So machen beim Hodgkin-Lymphom die eigentlichen Tumorzellen mit 0,1–1 % nur einen kleinen Anteil des Tumorgewebes aus, während umgebende Lymphozyten, Makrophagen, Fibroblasten, Eosinophile und Plasmazellen bei weitem überwiegen.

Die Ursprungszelle des Hodgkin-Lymphoms war lange Zeit unklar geblieben. Erst mit dem Nachweis klonaler Immunglobulin-Gen-Rearrangierungen und somatischer Mutationen mittels Einzelzellanalysen wurden die Hodgkin-Zellen in den 90er Jahren als Keimzentrums-B-Zellen identifiziert. Sie weisen allerdings nicht den Phänotyp von B-Zellen auf. So sind sie in der Regel CD20-negativ (Ausnahme Paragranulom) und exprimieren keine Oberflächen-Immunglobuline. Trotzdem entgehen diese „verkrüppelten“ B-Zellen der FAS-vermittelten Apoptose. Als Ursache wird eine konstitutive Überexpression des antiapoptotischen c-FLIP in den Reed-Sternberg-Zellen angenommen.

Als gesichert ist bei einem Teil der Hodgkin-Patienten ein pathogenetischer Zusammenhang mit dem Epstein-Barr-Virus EBV anzusehen. EBV-DNA lässt sich in ca. 50 % der Fälle im Genom von Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen nachweisen. Das Risiko, ein Hodgkin-Lymphom zu entwickeln, ist nach einer infektiösen Mononukleose zwei- bis dreifach erhöht. Letztlich führt EBV zu einer Aktivierung des Transkriptionsfaktors NFκB, einem möglichen „Master-switch“ in der Pathogenese des Hodgkin-Lymphoms.

Zur Pathologie siehe Kapitel B 1.

2 Klinik

Wie bei Non-Hodgkin-Lymphomen (tastbare Lymphknotenvergrößerungen, B-Symptome), nicht selten Juckreiz. Besonderheit: charakteristischer Alkoholschmerz mit schmerzhafter Wahrnehmung befallener Lymphknotenareale nach Alkoholgenuss bei ca. 5 % der Patienten.

3 Besonderheiten in der Diagnostik (siehe auch C Diagnostik und Stadieneinteilung)

Im Hinblick auf mögliche Toxizitäten der späteren Therapie sollten ein EKG, eine Echokardiographie, eine Lungenfunktionsprüfung und die Überprüfung der Leber- und Nierenfunktion sowie der Schilddrüsenwerte erfolgen.

Da das Hodgkin-Lymphom häufig junge Menschen betrifft und die Erkrankung im Vergleich zu anderen Tumorerkrankungen eine exzellente Prognose aufweist, kommt einer möglichen Infertilität als Therapiefolge besondere Bedeutung zu. Männlichen Patienten muss die Möglichkeit einer Sperma-Kryokonservierung offeriert werden, prämenopausalen Patientinnen eine Beratung in der Frauenklinik über die Möglichkeiten einer Kryokonservierung von Ovargewebe bzw. einen medikamentösen Ovarschutz (siehe Kapitel C4).

Bezüglich des Stellenwertes des FDG-PETs siehe Kapitel C2.

4 Therapie

In Deutschland wird die Mehrzahl der Patienten, die an einem Hodgkin-Lymphom erkranken, im Rahmen der Protokolle der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (DHSG) mit Leitung in Köln therapiert. Der jeweilige Standardarm der aktuellen Studien bildet das in Deutschland heute als bestmögliche Therapie angesehene Vorgehen ab. Dies schlägt sich auch in der im Februar 2013 veröffentlichten ersten S3-Lymphomleitlinie überhaupt nieder, die für das Hodgkin-Lymphom etabliert wurde (Engert 2013).

4.1 Frühe Stadien (Stadium I und II ohne Risikofaktoren)

Als Therapie der Wahl außerhalb von Studien für Patienten in frühen Stadien ohne Risikofaktoren (BSG-Beschleunigung, großer Mediastinaltumor, Extranodalbefall, Befall von drei oder mehr Lymphknotenarealen) werden 2 Zyklen Chemotherapie nach dem ABVD-Protokoll gefolgt von einer Involved-Field-Radiatio bis 20 Gy angesehen. Dieses Konzept hatte sich in der H10-Studie gegenüber 4 Zyklen Chemotherapie bzw. einer 30 Gy-Strahlendosis als äquivalent erwiesen.

Die Radiatio ist mit Langzeitriskien verbunden. Insbesondere besteht bei Mediastinalbestrahlung junger Frauen ein erhöhtes Brustkrebsrisiko. Deshalb wird von einigen US-amerikanischen Experten eine alleinige Chemotherapie etwa über 6 Zyklen ABVD favorisiert. Eine Metaanalyse zeigt aber einen eindeutigen Vorteil für ein kombiniertes Vorgehen (Herbst 2011). Offen ist die Frage, ob nicht PET-basiert bei einem Teil der Patienten auf eine Radiatio verzichtet werden kann. Diese Fragestellung ist Gegenstand der aktuellen HD-16-Studie (siehe Abbildung 1).

Standard außerhalb von Studien:

Abfolge von 2 Zyklen ABVD und einer IF-RT mit 20 Gy

4.2 Mittlere Stadien (Stadium I und II mit Risikofaktoren)

Bei Patienten in begrenztem Stadium, aber mit bestimmten Risikofaktoren (BSG-Beschleunigung, großer Mediastinaltumor, Extranodalbefall, Befall von 3 oder mehr LK-Arealen) ist die kombinierte Chemo-Strahlentherapie etablierter Standard. In Deutschland werden 2 Zyklen BEACOPP eskaliert gefolgt von 2 Zyklen ABVD und einer IF-Radiatio bis 30 Gy als Therapie der Wahl angesehen. Dieses Regime hatte sich in der HD-14-Studie in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben gegenüber einer Chemotherapie mit $4 \times \text{ABVD} + 30 \text{ Gy IF-RT}$ als überlegen erwiesen (von Tresckow 2012). Ein Überlebensvorteil konnte aber bislang nicht belegt werden, so dass, etwa bei hohem Stellenwert der Fertilitätsfrage $4 \times \text{ABVD}$ weiterhin in Betracht kommt. Aufgrund der höheren Toxizität kann das BEACOPP-Protokoll auch nur bei Patienten bis 60 Jahre eingesetzt werden.

Auch im intermediären Stadium wird aktuell im Rahmen der HD 17-Studie der PET-abhängige Verzicht auf eine Radiatio geprüft, daneben eine weitere Begrenzung des Strahlenfeldes auf eine Involved-Node-Radiatio (siehe Abbildung 2).

Standard außerhalb von Studien:

Abfolge von 2 Zyklen BEACOPP eskaliert und 2 Zyklen ABVD (oder $4 \times$ ABVD) und einer nachfolgenden IF-RT mit 30 Gy

4.3 Fortgeschrittene Stadien (Stadium II B mit großem Mediastinaltumor oder E-Befall, Stadium III und IV)

In **fortgeschrittenen Stadien** (Stadium II B mit großem Mediastinaltumor oder E-Befall, Stadium III und IV) stellen 6 Zyklen BEACOPP eskaliert mit nachfolgender Radiatio PET-positiver Resttumoren $\geq 2,5$ cm das Standardvorgehen für Patienten bis 60 Jahre in Deutschland dar. Wenngleich BEACOPP aufgrund der gegenüber ABVD höheren Risiken für Zweitmalignome und für Infertilität noch keine umfassende internationale Akzeptanz gefunden hat, sprechen doch einige Fakten dafür: In der HD-9-Studie zeigt sich auch nach 10 Jahren ein beeindruckender Vorteil im Gesamtüberleben gegenüber COPP/ABVD von 86 versus 75 % (Engert 2009). Und auch gegenüber dem ABVD-Protokoll konnte in einer aktuellen Metaanalyse ein 7%-Vorteil im Überleben zugunsten 6 Zyklen BEACOPP eskaliert nachgewiesen werden (Skoetz 2013). Aufgrund des hohen negativen Vorhersagewerts des PETs nach 6–8 Zyklen BEACOPP von 94% in der HD15-Studie der DHSG ist eine Beschränkung der Strahlentherapie auf PET-positive Residualtumoren mittlerweile als Standard etabliert.

Standardtherapie außerhalb von Studien:

$6 \times$ BEACOPP eskaliert, nachfolgend Radiatio auf PET-positive Resttumoren $\geq 2,5$ cm. Eine BEACOPP-Chemotherapie sollte nur bei Patienten unter 60 Jahren durchgeführt werden, bei Älteren hat sie sich als zu toxisch erwiesen. Hier – wie auch bei Patienten über 50 Jahren mit relevanter Komorbidität – ist dem ABVD-Protokoll der Vorzug zu geben. Bei pulmonaler Komorbidität sollte auf Bleomycin verzichtet werden.

Ziel der 2015 geplanten HD-21-Studie ist eine Verminderung der Toxizität ohne Verlust an Effektivität durch den Ersatz von Vincristin und Bleomycin durch Brentuximab im experimentellen Arm. Weiterhin wird im sogenannten BrECADD-Protokoll Procarbazin durch Dacarbazin und Prednisolon durch Dexamethason ersetzt. In der Targeted BEACOPP-Studie, einer randomisierten Phase II-Studie, hatte sich dieses Protokoll als vielversprechend erwiesen. Eine Radiatio bleibt weiterhin Patienten mit einem FDG-PET-positiven Resttumor > 2,5 cm vorbehalten (siehe Abbildung 3).

4.4 Noduläres lymphozytenreiches Hodgkin-Lymphom (ehemals noduläres Paragranulom)

Diese Sonderform, eine nach der WHO-Klassifikation nicht dem klassischen Hodgkin-Lymphom zuzurechnende Entität, weist in einem frühen Stadium (IA ohne Risikofaktoren) eine sehr gute Prognose auf, sodass eine kombinierte Chemo-Strahlentherapie nicht sicher gerechtfertigt erscheint.

Im Rahmen der DHSG wird für diese Situation derzeit eine alleinige IF-RT mit 30 Gy empfohlen. Bei ausgedehnteren Stadien ist nach retrospektiven Analysen die Prognose dem klassischen Hodgkin-Lymphom vergleichbar, sodass hier eine Behandlung nach den gleichen Prinzipien und Protokollen erfolgen sollte wie beim klassischen Hodgkin-Lymphom.

4.5 Rezidivtherapie des Hodgkin-Lymphoms

In den meisten Rezidivsituationen gilt heute eine Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Blutstammzell-Transplantation als Therapie der Wahl für dafür geeignete Patienten. Sie hat sich gegenüber einer konventionellen Salvage-Chemotherapie im Rezidiv sowohl für Früh- als auch für Spätrezidive als überlegen herausgestellt. Patienten, die nach einer heute selten durchgeführten alleinigen Strahlentherapie rezidivieren, können mit einer Standardchemotherapie wie ABVD oder BEACOPP mit guten Heilungsaussichten behandelt werden. In Einzelfällen kann bei einem Rezidiv nach primärer Chemo- oder Chemoradiotherapie durch eine alleinige Radiatio dann eine Heilung erzielt werden, wenn initial keine Radiatio

erfolgte oder das Rezidiv isoliert außerhalb des primären Strahlenfeldes lokalisiert ist.

Mit Brentuximab-Vedotin (Adcetris®) wurde im Jahr 2012 die erfolgreichste jemals eingesetzte Einzelsubstanz beim Hodgkin-Lymphom für die Therapie des 2. Rezidivs zugelassen. In einer Phase II-Studie konnte für das CD30-Antikörper-Konjugat bei Patienten mit einem Rezidiv nach autologer Transplantation eine beeindruckende Ansprechrate von 75% dokumentiert werden. 34% der behandelten 102 Patienten erreichten eine Komplettremission. Die mediane Responsedauer bei den CR-Patienten betrug 20,5 Monate (Younes 2012). Als weitere palliative Optionen kommen Gemcitabin, Vinorelbin, Vinblastin und Bendamustin in Betracht. In der palliativen Situation werden überwiegend Monotherapien durchgeführt.

Allogene Transplantationsverfahren mit nicht myeloablativer oder konventioneller Konditionierungsbehandlung werden in Einzelfällen durchgeführt und sind als experimentell anzusehen.

Bei Rezidiven eines CD20-positiven nodulären Paragranuloms liegen gute Erfahrungen mit der Therapie mit dem CD20-Antikörper Rituximab vor.

5 Langzeittoxizität

Das Hodgkin-Lymphom gehört zu den am besten behandelbaren bösartigen Erkrankungen. Auch in fortgeschrittenen Stadien sind Heilungen bei der Mehrzahl der Patienten möglich. Deshalb muss das Augenmerk bei der Therapie nicht nur auf die erzielbare Heilungsrate, sondern auch auf die Vermeidung von Langzeittoxizität gerichtet sein. Hier stehen die Risiken von Zweitmalignomen und kardiotoxischen Effekten einer Mediastinalbestrahlung im Vordergrund.

Das relative Risiko, an einem zweiten Malignom zu sterben, ist im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung bis zu 6fach erhöht, in ähnlicher Größenordnung nimmt auch das kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko zu.

Was die Zweitneoplasien angeht, so stehen in den ersten 2–5 Jahren myeloische Leukämien im Vordergrund. Als hauptverantwortlich hierfür gelten Alkylanzien und Etoposid.

Darüber hinaus werden Non-Hodgkin-Lymphome als Zweitneo-

plasien beobachtet. Sie treten insbesondere 5–15 Jahre nach Therapie mit einer Inzidenz von 1–4% auf.

Weiterhin wird eine Häufung verschiedener solider Tumoren beobachtet, beginnend 5 Jahre nach Therapie. Eine Plateaubildung wird nicht beobachtet. Die kumulative Inzidenz nach 25 Jahren beträgt 20–25%. Als hauptverantwortlich hierfür gilt die Radiatio. Das relative Risiko für Zweitmalignome ist umso höher, je jünger die Patienten zum Therapiezeitpunkt waren. So weisen beispielsweise Frauen, die zwischen dem 20. und dem 25. Lebensjahr wegen eines Hodgkin-Lymphoms behandelt wurden, ein 16,6fach erhöhtes Mammakarzinomrisiko auf.

An kardialen Folgeproblemen besteht nach einer Mediastinalbestrahlung ein ca. 3fach erhöhtes Mortalitätsrisiko durch eine vermehrt und verfrüht auftretende Koronarsklerose. Anthrazykline können insbesondere bei Nichtbeachtung der kumulativen Grenzdosen eine Kardiomyopathie hervorrufen.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Fertilitätsproblematik nach Chemotherapie beim Hodgkin-Lymphom. Bei Männern liegt nach 6–8 Zyklen BEACOPP-Chemotherapie eine Infertilitätsrate von nahe 100% vor. Nach ABVD ist sie geringer, wenngleich für 8 Zyklen keine guten Daten vorliegen (Spermakryokonservierung siehe unter Kapitel C4).

Bei Frauen ist eine passagere Amenorrhoe nach Chemotherapie häufig, eine persistierende Amenorrhoe sehr altersabhängig. So muss nach 6–8 Zyklen BEACOPP bei Frauen mit 25 Jahren in 25% der Fälle, mit 30 Jahren in 50% der Fälle und mit 35 Jahren bei 75% mit einer Amenorrhoe gerechnet werden. Eine erhöhte Missbildungsrate bei Schwangerschaften nach Lymphomtherapie wird nicht beobachtet.

6 Studienprotokolle der Deutschen Hodgkin Studiengruppe

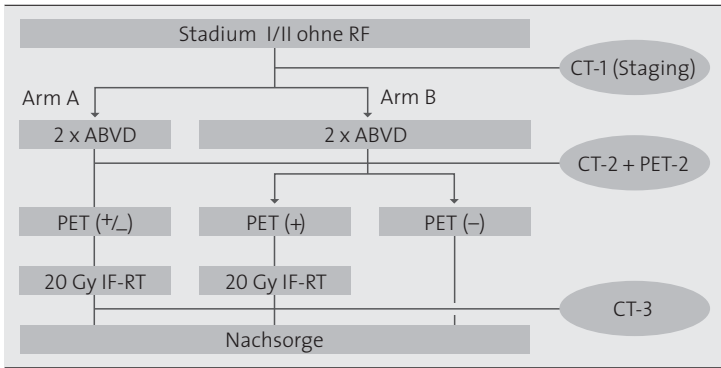


Abbildung 1: Frühes Stadium ohne Risikofaktoren: Flowsheet HD16-Studie

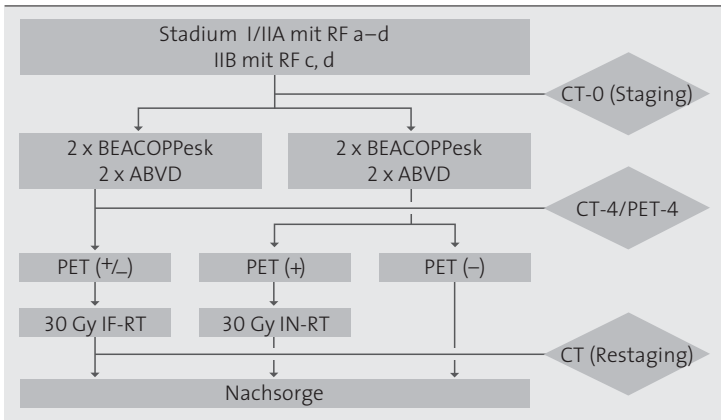


Abbildung 2: Frühe Stadien mit Risikofaktoren: Flowsheet HD17-Studie

Risikofaktoren (RF):

a: großer Mediastinaltumor ($\geq 1/3$ des max. Thoraxdurchmessers)

b: Extranodalbefall

c: hohe BSG (≥ 50 mm/h bei A-Symptomen, ≥ 30 mm/h bei B-Symptomen)

d: ≥ 3 vergrößerte Lymphknotenareale

CT-0: Staging

CT-4: CT nach 4 Zyklen (2 x BEACOPPesk + 2 x ABVD)

PET-4: PET nach 4 Zyklen (2 x BEACOPPesk + 2 x ABVD)

CT-RT: CT nach RT

PET-RT: PET nach RT, falls PET-4 pos.

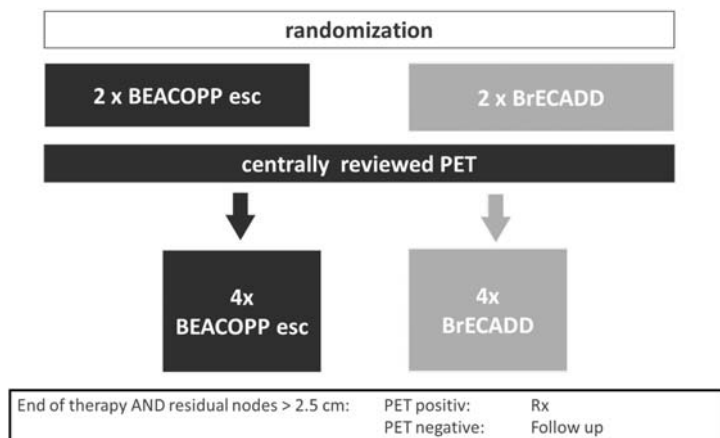


Abbildung 3: Fortgeschrittenes Stadium: Flowsheet HD 21-Studie

Adresse der Deutschen Hodgkin Studiengruppe:
 Deutsche Hodgkin Studiengruppe (DHSG), Klinikum der Universität
 zu Köln, 50924 Köln, Tel.: 0221/478-6032, -3555, Fax: 0221/478-6311,
<http://www.ghsg.org>

7 Therapieprotokolle

Tabelle 5 ABVD			
Adriamycin	25 mg/m ²	i. v.	Tag 1 + 15
Bleomycin	10 mg/m ²	i. v.	Tag 1 + 15
Vinblastin	6 mg/m ²	i. v.	Tag 1 + 15
DTIC	375 mg/m ²	i. v.	Tag 1 + 15

Wiederholung an Tag 29

Tabelle 6 BEACOPP-eskaliert			
Cyclophosphamid	1.250 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Adriamycin	35 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Etoposid oder Etoposidphosphat	200 mg/m ²	i.v.	Tag 1–3
Procarbazin	100 mg/m ²	p.o.	Tag 1–7
Prednison	40 mg/m ²	p.o.	Tag 1–14
Vincristin	1,4 mg/m ² (max. 2 mg)	i.v.	Tag 8
Bleomycin	10 mg/m ²	i.v.	Tag 8

G-CSF ab Tag 8

Wiederholung an Tag 22

II B-Zell-Neoplasien

1 Chronische lymphatische Leukämie (B-CLL)/ Lymphozytisches NHL (SLL)

1.1 Definition

Meist leukämisch verlaufendes reifzelliges NHL der B-Zell-Reihe (95 %). Davon abzugrenzen ist die monoklonale B-Zell-Lymphozytose mit CLL-Phänotyp (s. u.), welche nur in einem kleinen Prozentsatz in eine manifeste CLL übergeht.

1.2 Klinik/Pathogenese

B-CLL-Zellen infiltrieren Organe und Knochenmark und führen so zu Organvergrößerungen und Knochenmarkinsuffizienz. Leitsymptome sind Lymphknotenschwellung, Leber- und Milzvergrößerung, Leukozytose/Lymphozytose, häufig B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust), Infektanfälligkeit, Autoimmunphänomene (Hämolyse, Autoimmunthrombopenie).

1.3 Diagnostik

Minimale diagnostische Kriterien zur Diagnosesicherung:

- Anhaltende B-Zell-Blutlymphozytose von > 5.000/µl bei gleichzeitigem

- Durchflußzytometrischen Nachweis des B-CLL-Immunphänotyps mit Leichtkettenrestriktion

Obligate Diagnostik zur Abschätzung von Stadium, Prognose und Komplikationen:

- Körperliche Untersuchung und Lymphknotenstatus
- Abdomen-Sonographie mit LK-Stationen, Röntgen-Thorax, evtl. CT befallener Regionen
- $\beta 2$ -Mikroglobulin i. S. (Thymidinkinase i. S.)
- Quantitative Immunglobuline
- Bilirubin, LDH, Haptoglobin und Coombs-Test bei V. a. Hämolyse
- Zytogenetik (FISH) zum Ausschluß einer 17p-Deletion bei Eintreten der Therapiebedürftigkeit
- PCR-Diagnostik zum Ausschluß einer TP53-Mutation

Immunphänotyp der klassischen B-CLL:

- CD19-positive B-Zellen mit
- Schwacher Expression von Oberflächenimmunglobulinen (meist IgM oder IgD)
- Ig-Leichtkettenrestriktion (Typ kappa oder lambda)
- CD5- und CD23-Expression
- meist nur geringer Expression von CD20

Zytogenetik/Molekulargenetik (FISH-Untersuchung):

- Deletion 13q (55 %), prognostisch günstig, meist frühere Stadien
- Deletion 6q (6 %) prognostisch günstig
- Deletion 11q (18 %) assoziiert mit fortgeschrittenem Stadium, Progression und kürzerer Überlebenszeit, insbesondere bei Patienten unter 55 Jahren
- Deletion 17p (7 %) schlechteste Prognose, Resistenz gegen Fludarabin und Alkylanzien, deshalb nicht nur von prognostischer, sondern auch therapeutischer Relevanz

Eine FISH-Untersuchung auf eine 17p-Deletion und eine PCR auf TP53-Mutation wird wegen der therapeutischen Konsequenzen vor Therapiebeginn bei allen Patienten empfohlen. Weitergehende zytogenetische Untersuchungen sind obligat im Rahmen von Studien

und werden bei jungen Patienten, bei geplanter intensiver Therapie sowie bei Patienten, bei denen Zweifel bestehen, ob es sich tatsächlich um eine CLL handelt, empfohlen.

Abzugrenzen ist die monoklonale B-Zell-Lymphozytose mit CLL-Phänotyp:

- Weniger als 5.000 Lymphozyten/ μ l mit CLL-typischem Phänotyp und
- keine weiteren CLL-typischen Manifestationen wie Lymphadenopathie oder Organomegalie
- Keine Symptomatik

Nach Diagnosestellung einer solchen persistierenden Lymphozytose werden halbjährliche bis jährliche Verlaufskontrollen empfohlen.

B-CLL-Stadieneinteilung

Tabelle 7 Klinische Stadieneinteilung nach BINET (Binet 1981)

Stadium A	Hb > 10 g/dl Thrombozytenzahl > 100/nl < 3 vergrößerte Lymphknotenregionen*
Stadium B	Hb > 10 g/dl Thrombozytenzahl > 100/nl ≥ 3 vergrößerte Lymphknotenregionen*
Stadium C	Hb < 10 g/dl und/oder Thrombozytenzahl < 100/nl unabhängig von der Zahl der befallenen Lymphknotenregionen

* Zervikale, axilläre und inguinale Lymphknotenvergrößerungen unilateral oder bilateral sowie Leber- und Milzvergrößerungen gelten als je eine Region.

Tabelle 8 Stadieneinteilung nach RAI (Rai 1975)

Stadium 0	Lymphozytose > 15.000/ μ l Knochenmarkinfiltration > 40%
Stadium I	Lymphozytose und Lymphadenopathie
Stadium II	Lymphozytose und Hepatomegalie und/oder Splenomegalie mit oder ohne Lymphadenopathie
Stadium III	Lymphozytose und Anämie mit Hb < 11 g/dl mit oder ohne Lymphadenopathie und/oder Organomegalie
Stadium IV	Lymphozytose und Thrombopenie < 100.000/ μ l mit oder ohne Anämie, Lymphadenopathie, Organomegalie

Es gibt zusätzliche Prognosefaktoren, um in den frühen Stadien indolente Frühformen von solchen mit rascher Progressionstendenz zu unterscheiden:

Smouldering CLL:

- Hb > 12 g/dl
 - Lymphozytenverdopplungszeit > 12 Monate
 - Absolute Lymphozytenzahl < 30.000/ μ l
- Krankheitsprogression ca. 15 % nach 5 Jahren

Als günstige Prognosefaktoren gelten:

- Zytogenetik: 13q-, 6q-, keine zytogenetische Aberrationen
- Mutierter IgVH-Genstatus (Studien)

Ungünstige Prognosefaktoren sind:

- Lymphozytenverdopplungszeit unter 12 Monaten
- β 2-Mikroglobulin > 3,5 mg/l
- Serum-Thymidinkinase > 10 U/l
- CD38 > 30 % (durchflusszytometrisch)
- Zytogenetik (FISH): 17p-, 11q- Deletion
- Molekulargenetik: TP53-Mutation
- Unmutierter IgVH-Genstatus (Studien)
- ZAP-70-Expression (durchflußzytometrisch oder immunhistologisch)

1.4 Therapie

Häufig verläuft die B-CLL eher protrahiert, so daß zunächst zur Einschätzung der individuellen Krankheitsaktivität häufig eine zuwartende Haltung (Watch and Wait) gerechtfertigt ist.

Für alle Patienten wird eine konsequente Infektprophylaxe und -therapie empfohlen. Impfungen gegen Pneumokokken und regelmäßige Influenzaimpfungen sollten erfolgen. Bei Antikörpermangel mit schwerwiegenden Infekten ist die regelmäßige Immunglobulin-gabe indiziert.

Stadium Binet A und B ohne Symptome:

- Außerhalb von Studien in der Regel keine Therapie

Stadium A und B mit Symptomen sowie Stadium C:

- Gegebene Therapieindikation

Therapiebedürftige Symptome im Stadium A und B sind:

- B-Symptomatik
- Massive oder zunehmende Splenomegalie (> 6 cm unter dem Rippenbogen)
- Massive oder zunehmende Lymphadenopathie (> 10 cm im größten Durchmesser)
- Lymphozytenverdopplungszeit < 6 Monate oder > 50 % Zunahme in 2 Monaten
- Steroidrefraktäre Autoimmunthrombopenie oder Autoimmunhämolyse
- Leukozyten > 200.000/ μ l **und** Hyperviskositätssymptomatik
- Gefahr der Organkomplikation durch große Lymphome
- Absolute Lymphozytenzahl > 250.000 bis 300.000/ μ l (Expertenmeinung, nicht sicher etabliert)

Standardtherapien:

Bei Therapiebedürftigkeit sollten sowohl eine 17p-Deletion als auch eine TP53-Mutation ausgeschlossen werden, da diese Veränderungen unmittelbare Auswirkungen auf die Prognose sowie die Wahl der Primärtherapie haben.

Nach den Ergebnissen der CLL-10-Studie besitzt die Kombinationstherapie Bendamustin-Rituximab (B-R) in der ersten Behandlungslinie eine vergleichbare Effektivität wie die bis dato als Standardkombination angesehene Kombination aus Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FC-R). Während FC-R zu deutlich tieferen Remissionen führte, wies B-R eine deutlich bessere Verträglichkeit auf. Diese Eigenschaften der beiden Behandlungsregimes gilt es insbesondere bei älteren Patienten mit Komorbiditäten gegeneinander abzuwägen.

Nach den Empfehlungen der Deutschen-CLL-Studiengruppe gilt für fitte Patienten (Go Go-Patienten) bis zu einem Alter von 60–65 Jahren nach wie vor die Kombination FC-R als Standard. Bei älteren Patienten (> 60–65 Jahre) kann B-R als neuer Standard in der Erstlinientherapie angesehen werden.

Für Patienten mit signifikanten Komorbiditäten (sogenannte

„Slow Go-Patienten“) hat die CLL-11-Studie die deutliche Überlegenheit von Obinutuzumab (GA101, Gazyvaro®) und Chlorambucil (G-Cbl) im Vergleich zu Rituximab und Chlorambucil sowie im Vergleich zu Chlorambucil als Einzelsubstanz gezeigt. Die Kombination G-Cbl darf daher in der „Slow Go“-Population als neuer Therapiestandard gelten.

Go Go-Patienten (Alter < 65 Jahre): Fludarabin/Cyclophosphamid + Rituximab

Go Go-Patienten (Alter > 65 Jahre): Bendamustin + Rituximab

Slow Go-Patienten: Chlorambucil + Obinutuzumab

Patienten mit Nachweis einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation:

Go Go-Patienten: Ibrutinib, Idelalisib + Rituximab

ggf. Allo-SZT

Slow Go-Patienten: Ibrutinib, Idelalisib + Rituximab

Rezidivtherapie bei der B-CLL:

Es ist zwischen einer Refraktärität auf die Firstline-Therapie bzw. Frührezidiv (innerhalb des ersten Jahres) und einem Spätrezidiv (> 1–2 Jahre Intervall) zu unterscheiden. Bei Spätrezidiven kann die Erstlinientherapie wiederholt werden.

Bei refraktärer Situation bzw. Frührezidiven steht mittlerweile eine Reihe von zugelassenen Substanzen zur Verfügung:

Ibrutinib (Imbruvica®)

Idelalisib (Zydelig®)

Ofatumumab (Arzerra®)

Ferner stehen folgende Protokolle für die Rezidivtherapie zur Verfügung:

Alemtuzumab (Campath®)

R-CHOP

R-FC

R-F

R-B

Die Option einer nachfolgenden allogenen Transplantation ist zu prüfen (siehe unten). Bei symptomatischen Lymphommanifestationen ist auch eine Radiatio zu erwägen (siehe „Strahlentherapie“).

Strahlentherapie bei der B-CLL:

Bei symptomatischen Lymphommanifestationen ohne anderweitige Therapiebedürftigkeit kann durch eine Involved-Field-Radiation mit 1,8–2 Gy ED und einer Gesamtdosis von 20–30 Gy eine gute Palliation erzielt werden.

Auch eine Low-Dose-Strahlentherapie mit 2×2 Gy innerhalb von 3 Tagen kann bei lokalisierten symptomatischen Lymphomen effektiv eingesetzt werden.

Bei schmerzhafter Splenomegalie, Hypersplenismus oder Hyperleukozytose kann die Bestrahlung der Milz alternativ zur Splenektomie mit niedriger Einzeldosis von 0,5–1,0 Gy, 2–3 Mal in der Woche bis 10–12 Gy Gesamtdosis unter engmaschiger Blutbildkontrolle und sonographischer Verlaufskontrolle einen guten palliativen Erfolg erzielen.

Allogene Transplantation bei der CLL:

Bei behandlungsbedürftigen „Go Go-Patienten“ mit raschem Krankheitsprogress und/oder ungünstigen Risikofaktoren (del17p, unmutierter IgVH-Status, Fludarabin-Resistenz) sollte in Zusammenarbeit mit einem Transplantationszentrum die Möglichkeit einer allogenen Transplantation geprüft werden.

1.5 Remissionskriterien (nach IWCLL)

Komplette Remission (CR)

- Komplettes Verschwinden aller CLL-Symptome
- Keine vergrößerten Lymphknoten ($> 1,5$ cm) mehr, keine Hepatosplenomegalie mehr (gesichert durch körperliche Untersuchung; CT, Röntgen-Thorax oder Sonographie, falls initial positiv)
- Hb > 11 g/dl
- Keine klonalen B-Lymphozyten im peripheren Blut
- Neutrophile $> 1.500/\mu\text{l}$
- Thrombozyten $> 100.000/\mu\text{l}$
- Im Knochenmark in der Immunhistochemie und/oder FACS-Analyse keine klonalen B-Zellen mehr nachweisbar (Untersuchung mindestens 3 Monate nach der letzten Therapie)

Komplette Remission mit inkompletter Knochenmarkregeneration (CRi)

- Kriterien der CR erfüllt, jedoch persistierende Anämie, Thrombopenie oder Neutropenie

Partielle Remission (PR)

- Verminderung der peripheren Lymphozytenzahl um $\geq 50\%$
- Rückbildung der Lymphozytenvergrößerungen und Hepatosplenomegalie um $\geq 50\%$ und eines der folgenden Kriterien:
- Neutrophile $> 1.500/\mu\text{l}$ oder 50 %ige Verbesserung des Ausgangswertes
- Thrombozyten $> 100.000/\mu\text{l}$ oder 50 %ige Verbesserung des Ausgangswertes
- Hb $> 11 \text{ g/dl}$ oder 50 %ige Verbesserung des Ausgangswertes

1.6 CLL-Studien-Protokolle (Auswahl)

Primärtherapie:

- CLL-13-Studie (DCLLSG, Phase III): Vierarmige Studie bei nicht vorbehandelten Patienten ohne relevanten Komorbiditäten (Go Go-Patienten): Chemotherapie (R-FC $< 65 \text{ a}$, R-B $> 65 \text{ a}$) vs. ABT-199 + R vs. ABT-199 + Obinutuzumab vs. ABT-199 + Obinutuzumab + Ibrutinib (Rekrutierungsbeginn voraussichtlich 3. Quartal 2015).
- CLL-14-Studie (DCLLSG, Phase III): Prüfung der Wirksamkeit einer Kombination aus Obinutuzumab und ABT-199 gegen eine Kombination aus Obinutuzumab und Chlorambucil in der Erstlinientherapie bei Patienten mit signifikanten Komorbiditäten (Slow Go-Patienten) (Rekrutierungsbeginn voraussichtlich 3. Quartal 2015).
- CLL-M1-Studie (DCLLSG, Phase III): Prüfung der Effektivität einer Erhaltungstherapie mit Lenalidomid (Revlimid®) bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko (hohe MRD nach Erstlinientherapie oder intermediäre MRD nach Erstlinientherapie und weitere Risikofaktoren) (Protokoll aktiv).

Rezidivstudien:

- CLL-MURANO-Studie (Roche®, Phase III): Prüfung der Effektivität einer Kombination von ABT-199 und Rituximab gegen eine Kombination von Bendamustin und Rituximab bei vorbehandelten Patienten (Protokoll aktiv).

Transplantationsstudien:

Im Juni 2015 keine offenen, aktiven Studien der DCLLSG.

In Tübingen gibt es im Bereich allogene Stammzelltransplantation eine Studie, in welche unter anderem auch CLL Patienten eingeschlossen werden können:

- A Multi-Center Phase III Study Comparing Nonmyeloablative Conditioning with TBI versus Fludarabine/TBI for HLA-matched Related Hematopoietic Cell Transplantation for Treatment of Hematologic Malignancies.

Studienzentrale der Deutschen CLL Studiengruppe (DCLLSG), Klinik I für Innere Medizin der Universität zu Köln, D-50924 Köln, Tel. 0221/478-3988, -88220, Fax: 0221/478-86886/87065, E-Mail: cllstudie@uk-koeln.de; <http://www.dcllsg.de>

2 Lymphoplasmozytisches Lymphom (LPL) – Morbus Waldenström

2.1 Definition

Das lymphoplasmozytische Lymphom (Kiel-Klassifikation: lymphoplasmozytoides Immunozytom) wird aufgrund morphologischer, histologischer und immunologischer Kriterien von der B-CLL abgegrenzt. Es subsummiert die früher als Makroglobulinämie Waldenström (MW) und atypische CLL bezeichneten Krankheitsentitäten.

Da andere Lymphome wie das Marginalzonenlymphom ebenfalls eine plazmazelluläre Differenzierung aufweisen können, gilt es, klinische Kriterien wie beispielsweise das Befallsmuster zur Diagnosestellung heranzuziehen.

Eine monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz vom Typ IgM kann der Erkrankung vorausgehen.

In den letzten Jahren konnte durch whole gene sequencing der

maligen B-Zellen von 30 Patienten mit M. Waldenström eine charakteristische wiederkehrende Gensequenzvariante auf Chromosom 3p22.2 identifiziert werden, die zu einem Nukleotidaustausch im MYD88 (myeloid differentiation primary response) Gen führt: an der Position 265 wird Leucin durch Prolin ersetzt. Diese *MYD88* L263P Mutation lässt sich bei > 90 % der Patienten mit M. Waldenström nachweisen, hingegen nur bei < 10 % der Patienten mit IgMM-GUS oder MZL (Treon 2012; Braggio 2012).

MYD88 ist ein Adapterprotein, welches im IL1 und toll like receptor Pathway eine Rolle spielt.

2.2 Manifestationen

Das Erscheinungsbild ist heterogen. Zur Diagnosestellung des M. Waldenström ist der Nachweis einer Knochenmarksinfiltration durch lymphoplasmozytische Zellen sowie ein monoklonales Paraprotein vom Typ IgM erforderlich.

Lymphadenopathie und Hepatosplenomegalie sowie B-Symptome treten bei je ca. 15 – 25 % der Patienten auf. Ein primär extranodaler Befall z. B. der Haut, Orbita und der Augenanhangsgebilde ist beschrieben. Im peripheren Blutbild findet sich häufig eine Zytopenie. Die monoklonale Gammopathie kann eine Amyloidose (1 %) als Komplikation nach sich ziehen, ebenso sind pathologische Immunphänomene wie Polyneuropathie (20 %), Coombs-positive hämolytische Anämien, Kälteagglutinine, Kryoglobuline (5 %) mit Glomerulonephritis und Immunthrombozytopenien beschrieben. Das Auftreten eines Paraprotein-assoziierten Hyperviskositätssyndroms mit Schwindel und Sehstörungen ist beschrieben. Hier ist eine augenärztliche Untersuchung des Augenhintergrundes indiziert, dabei finden sich charakteristische Befunde: Einblutung in die Retina, segmentär oder generell erweiterte Venen sowie Cotton Wool Herde.

2.3 Stadieneinteilung/Risikostratifizierung

Es gibt kein generell akzeptiertes Staging-System. Die Einteilung erfolgt zumeist nach Ann-Arbor; evtl. bei leukämischem Verlauf nach RAI oder BINET (s. Tab. 7 und 8).

Der klassische M. Waldenström weist immer einen Knochenmarksbefall auf, es besteht damit stets ein Stadium IV.

Das Internationale Prognostic Scoring System für den Morbus Waldenström (IPSSWM) definiert drei Risikogruppen. Dabei sind die ungünstigen Parameter das Alter ≥ 65 Jahre, der Hämoglobin-Wert $\leq 11,5$ g/dl, die Thrombozytenzahl ($\leq 100.000/\mu\text{l}$), das β_2 -Mikroglobulin im Serum > 3 mg/dl und die IgM Konzentration (> 70 g/l).

<i>Risikogruppe</i>		<i>5-Jahres-OS</i>
Niedrig	≤ 1 ungünstiger Faktor und Alter ≤ 65 Jahre	87 %
Mittel	2 ungünstige Faktoren oder Alter > 65 Jahre	68 %
Hoch	> 2 ungünstige Faktoren	36 %

2.4 Diagnostik

Histologische Sicherung aus Knochenmark (MW) und Lymphknoten, Immunphänotypisierung der Blut- und Knochenmarkslymphozyten und Ausbreitungsdiagnostik wie bei anderen NHL (s. Kap. C 2).

Im Falle eines Morbus Waldenström kommt der Bestimmung der monoklonalen IgM Serumkonzentration zur Therapiesteuerung (Plasmapherese vor Rituximab) und bei der Beurteilung der Remission Bedeutung zu. Eine CR kann nur bei fehlendem Nachweis des monoklonalen IgM in der Immunfixation diagnostiziert werden. Diese Immunfixation muß 6 Wochen nach Diagnose der CR nochmals wiederholt werden.

Besonderes Augenmerk gilt der Erfassung der extranodalen Manifestationen sowie der pathologischen Immunphänomene.

2.5 Therapie

Stadium I/II

In den seltenen frühen Stadien I/IE und II/IIe besteht ein kurativer Ansatz durch die Strahlentherapie. Zunehmend gilt eine Involved-Field-Radiatio als Standardvorgehen.

Stadium III/IV

Eine Therapieindikation besteht bei rascher Progredienz, B-Symptomatik, Fatigue, Bulky Disease, Kompression wichtiger Organe, hämatopoetischer Insuffizienz, Hyperviskositätssyndrom (Sehstörungen, Ataxie, Bewusstseinsstörungen), Organkomplikationen durch Amyloidose, Autoimmunhämolyse oder Autoimmunthrombopenie.

Die Konzentration des IgM Paraproteins ist nicht ausschlaggebend für die Therapieeinleitung, wohl aber eine IgM-assoziierte Symptomatik.

Primärtherapie

Die Auswahl der Substanzen wird beeinflusst vom Alter des Patienten, von den Begleiterkrankungen und von der Notwendigkeit einer raschen Erkrankungskontrolle bei hoher Krankheitsaktivität. Ebenso sollte bei jüngeren Patienten durch Verzicht auf stammzelltoxische Primärtherapien die Möglichkeit einer Hochdosistherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation gewahrt bleiben. Eine solche Therapie sollte vorzugsweise im Rahmen klinischer Studien erfolgen. In der Therapie werden Alkylanzien, Doxorubicin, Purinanaloga und monoklonale Antikörper eingesetzt, letztere auch als Therapie Lymphom-assoziiierter Autoimmunphänomene wie die autoimmunhämolytische Anämie oder autoimmunvermittelte Thrombozytopenie (Ansell 2010). Bei den meisten Patienten erfolgt eine Kombinationstherapie mit dem CD20-Antikörper Rituximab. Ein Vorteil wird durch mehrere Phase II-Studien und eine randomisierte Studie belegt (Buske 2009). Bei niedriger Symptomlast und geringem Remissionsdruck kann auch eine Monotherapie gewählt werden.

In Konsensusempfehlungen von 2014 (Dimopoulos 2014) werden in erster Linie die Kombinationen DCR (Dexamethason, Cyclophosphamid und Rituximab), Rituximab mit Bortezomib und Dexamethason sowie Rituximab und Bendamustin empfohlen.

Bortezomib als Monosubstanz oder in Kombinationstherapie ist in Studien sowohl in der Primär- als auch Rezidivtherapie untersucht worden. Bei den meisten lymphoplasmazellulären indolenten Lymphomen wird über verschiedene Wege eine konstitutionelle Aktivierung des NF- κ B Signalwegs ausgelöst. Da dieser durch Protea-

som-Inhibitoren gehemmt wird, liegt der Einsatz dieser Substanzgruppe als Mono- oder Kombinationstherapie nahe. Bei Kombination von Bortezomib mit Rituximab zeigte sich in zwei zeitlich unterschiedlichen Applikationsschemen ($2 \times$ wöchentlich vs. wöchentliche Gabe) ein Ansprechen bei 43 % bzw 49 %, mit einer progressionsfreien Zeit von 7 bzw. 10 Monaten (de Vos 2009). Die in der WMTCG (Waldenströms Macroglobulinemia Clinical Trialist Group) untersuchte Kombination von Rituximab Bortezomib Dexamethason zeigte eine Ansprechrate (ORR) von 96 %, mit einer CR Rate von 22 % sowie ein 2-Jahres PFS von 80 %. Hier war die Polyneuropathierate mit 30 % recht hoch. Eine unter Bortezomib beobachtete Besonderheit ist der unter Umständen zur Abnahme des Knochenmarksinfiltrationsgrades diskordante Abfall des Serum IgM. Hier wird ein direkter Hemmeffekt auf die IgM-Freisetzung aus Lymphomzellen diskutiert. Möglicherweise ist diese Therapie daher besonders für Patienten mit Hyperviskositätssyndrom geeignet.

Rummel et al. konnten bei 41 Patienten zeigen, dass R-Bendamustin bei gleicher Effektivität weniger toxisch als R-CHOP ist (Rummel 2013).

Auch für Fludarabin liegen gute Daten vor. Eine Studie mit 414 Patienten, dabei 339 mit M. Waldenström, 37 nicht MALT MZL, 38 mit LPL, zeigte für eine Monotherapie mit Fludarabin im Vergleich zu Chlorambucil eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens, und für die Patienten mit M. Waldenström auch des Gesamtüberlebens (Leblon 2013). Das mediane Überleben im Chlorambucil-Arm lag bei 69,5 Monaten, im Fludarabin-Arm war das mediane Gesamtüberleben nicht erreicht. Im Gegensatz zu anderen Studien (Leleu 2009) zeigte sich hier (bei allerdings kurzer Nachbeobachtungszeit) die Rate von Sekundärmalignomen und Transformationen im Fludarabin-Arm nicht erhöht. In den Konsensusempfehlungen werden Fludarabin-haltige Kombinationen insbesondere bei Patienten mit rezidivierter und refraktärer Erkrankung empfohlen. Eine Stammzellapherese sollte ggf. bereits zuvor erfolgen.

Wird Rituximab in der Primärtherapie insbesondere als Monotherapie eingesetzt, so ist auf die Serum IgM Konzentration zu achten, da ein vorübergehender rascher Anstieg (IgM Flare) beschrieben ist, der in seltenen Fällen zu einem Hyperviskositätssyndrom führt. Deshalb sollte bei hohen IgM-Spiegeln keine Rituximab-Monothera-

pie durchgeführt werden. Das Ansprechen auf eine Rituximab-Monotherapie erfolgt häufig verzögert, kann daher unter Umständen erst nach 3 – 4 Monaten beurteilt werden.

Eine retrospektive Studie belegt, dass eine Rituximab-Erhaltungstherapie beim M. Waldenström zu einer Verbesserung der Remissionstiefe und des progressionsfreien Überlebens führt. Im Einzelfall kann diese Möglichkeit daher mit den Patienten besprochen werden, es liegt allerdings ein off label use vor.

Bei Vorliegen eines Hyperviskositätssyndroms ist eine prätherapeutische Plasmapherese gefolgt von einer raschen Chemotherapie sinnvoll.

Rezidivtherapie

Auch hier ist die Wahl der Therapie abhängig von der Zeit seit Ersttherapie und aktuellen Komorbiditäten. Bei langer ereignisfreier Zeit kann die Erstlinientherapie durchaus nochmals wiederholt werden.

Der Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor Ibrutinib zeigt bei indolenten NHL beeindruckende Wirkung. In Deutschland liegt eine Zulassung für die CLL und das Mantelzelllymphom vor. In den USA ist die Substanz 2015 auch für M. Waldenström zugelassen worden. Die Tagesdosis beträgt bei M. Waldenström wie bei der CLL 420 mg/d (3 Tabletten). Die Zulassung beruht auf den Daten von Treon et al.. Die Responderate bei 63 vorbehandelten M. Waldenström-Patienten betrug 90,5 %. Das 2-Jahres PFS und OS lag bei 69,1 % und 95,2 %. Die Verträglichkeit war gut. Wichtigste Nebenwirkungen waren Neutropenie (22 % Grad 2 oder mehr) und Thrombopenie (14 %), Blutungen (6 %) und Vorhofflimmern (5 %).

Der Phosphatidylinositol-3 Kinase-delta-Inhibitor Idelalisib hat sich ebenfalls wirksam gezeigt. Dieses Enzym beeinflusst die B-Zell-Rezeptorsignalkette sowie die Signalgebung an das Mikrovienvironment und beeinflusst damit das Wachstum maligner B-Zellen. In eine Phase II Studie wurden 125 Patienten eingeschlossen, die auf eine Therapie mit Rituximab und einem Alkylans nicht ansprachen oder innerhalb von 6 Monaten nach Therapieende einen erneuten Progress aufwiesen. Dabei waren zwischen 2–12 Vortherapien erfolgt, im Mittel 4 Vortherapien. Der größte Teil der Patienten litt an einem follikulären Lymphom, es waren 15 Patienten mit Margi-

nalzonelymphom und 10 Patienten mit einem lymphoplasmozytischen Lymphom mit und ohne Makroglobulinämie in die Studie (7%) eingeschlossen. Unter der oralen Therapie mit 2×150 mg/d Idelalisib lag die Gesamtansprechrate bei 57%, mit einem Anteil von 7% kompletten Remissionen. Die Zeit bis zum Ansprechen betrug im Mittel 1,9 Monate, die mittlere Dauer des Ansprechens lag bei 12,5 Monaten, die Zeit bis zum Progress im Mittel bei 11 Monaten. Die Therapie war im Allgemeinen gut verträglich, Hauptnebenwirkungen waren Neutropenie (27%), GOT Erhöhung, Diarrhoe (13%) und Pneumonitis (7%). (Gopal 2014). Die Substanz ist für das folliculäre Lymphom, nicht aber für den M. Waldenström zugelassen.

Bei fehlendem Ansprechen oder Erkrankungsrezidiv ist die autologe Blutstammzelltransplantation (SZT) eine Therapiemöglichkeit, die mit guter Sicherheit ausgeführt werden kann (non relapse mortality nach einem Jahr 3,8%). Bei autologer Transplantation von 158 Patienten [meist (93%) mit Chemotherapie-sensitiver Erkrankung] liegt nach 5 Jahren die Rate des progressionsfreien Überlebens bei 39,7%, die Rate des Gesamtüberlebens bei 68,5%. Die Rückfallrate lag bei 52,1% nach 5 Jahren. Wurde die autologe SZT als Konsolidierung in der ersten Remission eingesetzt, lag das progressionsfreie Überleben nach 4 Jahren bei 44%. Das Erreichen einer negativen Immunfixation nach der autologen SZT war (nicht unerwartet) mit einem besseren progressionsfreien Überleben verknüpft. Die Rate von Sekundärmalignomen lag nach 5 Jahren bei 8,5%. Prognostische Faktoren für das Entwickeln eines MDS oder einer AML waren die Vorbehandlung mit Fludarabin und die schlechte Stammzellmobilisierung (mehr als eine Sammlung benötigt) (Kyriakou 2010).

In ausgewählten Fällen kann auch eine allogene Transplantation mit reduzierter Konditionierung durchgeführt werden. Die Rate des progressionsfreien Überlebens betrug nach 5 Jahren 61%. Die Fallzahlen dieser Untersuchungen zur Konditionierung mit reduzierter Intensität sind allerdings klein und die Ergebnisse liegen nur in Abstractform vor (11 bzw. 12 Patienten). Bei konventioneller Konditionierung liegt die therapieassoziierte Letalität im ersten Jahr bei 27% (sog. non relapse mortality).

Ansonsten empfiehlt sich der Wechsel auf eine zur Primärtherapie nicht kreuzresistente Substanz. Bei Spätrezidiven kann die Primärtherapie wiederholt werden.

Auch die IMiDe Thalidomid und Lenalidomid wurden in der Rezidivsituation (vergleichbar zu anderen indolenten NHL) eingesetzt und zeigten eine Wirkung. Lenalidomid hat das günstigere Nebenwirkungsprofil; häufiger als bei Thalidomid tritt eine höhergradige Anämie auf.

Sondersituationen

- Bei B-Symptomatik, Autoimmunphänomenen und symptomatischer gemischter Kryoglobulinämie hat Prednison (initiale Dosis 1 mg/kg) einen Stellenwert.
- Beim milzdominanten Subtyp, refraktärer Autoimmunhämolyse und/oder -thrombopenie oder bei Hyperspleniesymptomatik ggf. Splenektomie, alternativ im Einzelfall auch Milzbestrahlung
- Bei lokalisierten großen Lymphomen ohne anderweitige Therapiebedürftigkeit kann eine alleinige Strahlentherapie durchgeführt werden.
- Beim Auftreten von gehäuften und schwerwiegenden Infektionen und bestehendem sekundärem Antikörpermangel ist die Substitution intravenöser Immunglobuline indiziert. Ein Mangel an IgA und IgG besteht meistens bereits bei Diagnosestellung, korreliert jedoch nicht mit dem gehäuften Auftreten von Infekten (Hunter 2010).
- Bei schwerem Hyperviskositätssyndrom, das durch eine alleinige Chemotherapie nicht ausreichend rasch behoben werden kann, ist eine Plasmapherese indiziert.

2.6 Studien

Aktuell wird unter Leitung von Herrn Prof. Buske, Ulm, die ECWM 1 Studie zur Therapie des M. Waldenströms mit Rituximab/Dexamethason/Cyclophosphamid +/- Bortezomib durchgeführt.

3 Haarzell-Leukämie (HCL)

3.1 Epidemiologie

Seltene Entität, ca. 2 % aller Non-Hodgkin-Lymphome. Der Altersgipfel liegt zwischen 50 und 60 Jahren; das Verhältnis Männer : Frauen beträgt ca. 4 : 1.

3.2 Manifestationen

Zumeist fallen die Patienten mit einer Panzytopenie und Splenomegalie auf.

Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, Schwäche, Gewichtsverlust
Rekurrente Infektionen, Blutungen (25 % der Patienten)

Asymptomatisch (25 % der Patienten)

Labor: Panzytopenie in 60–80 % der Fälle, Nachweis von Haarzellen im Differentialblutbild oder mittels Durchflusszytometrie.

Phänotyp: CD19, CD20, CD103+, CD11c+, CD25+ (CD25-negativ bei der Haarzell-Leukämie-Variante; diese Erkrankung geht mit einem ausgeprägteren leukämischen Bild einher)

Molekularbiologie: Nachweis einer BRAF-Mutation bei fast allen Patienten mit Haarzellleukämie.

Knochenmark: eine Knochenmark-Biopsie ist essentiell für die Diagnose. Das Knochenmark ist meist hyperzellulär, die Infiltration kann diffus, fokal oder interstitiell sein. Gesteigerter Fasergehalt durch Fibrose. Zytochemisch Nachweis der Tartrat-resistenten sauren Phosphatase (TRAP).

Haarzellen exprimieren viele Zytokine, u. a. TNF-alpha und bFGF; beide sind verantwortlich für die Knochenmarkfibrose; TNF-alpha ist hauptverantwortlich für die Panzytopenie.

3.3 Therapie

Therapieprinzipien

Einige Patienten sind asymptomatisch und benötigen keine Therapie. Eine frühzeitige Intervention erbringt keine Vorteile.

Kriterien für die Therapieindikation

Signifikante Zytopenie (Hb < 10–12 g/dl, Neutrophile < 1.000/ μ l, Thrombozyten < 70–100.000/ μ l)

Symptomatische Splenomegalie

Allgemeinsymptome mit Fieber, Nachtschweiß, Müdigkeit

Therapien

Purinanaloga stellen heute die Therapie der Wahl dar. Zumeist wird Cladribin (2-CdA) verwendet, seltener Pentostatin. Beide Substanzen können komplette Remissionen induzieren.

Cladribin

Die Therapie mit Cladribin s.c. über 5 Tage ist die Therapie der Wahl (Litak®: 0,14 mg/kg Körpergewicht pro Tag über 5 Tage als s.c. Bolus-injektion). Alternativ ist auch eine intravenöse Applikation über 5 Tage möglich (0,14 mg/kg/d über 2 Stunden über 5 Tage).

Nebenwirkungen: Fieber tritt bei etwa 40 % der behandelten Patienten auf (Zytokin-mediiert). Die Therapie mit G-CSF verkürzt die Periode der Neutropenie, allerdings wird die Inzidenz von febrilen Tagen bzw. die Anzahl der Tage mit Antibiotika nicht positiv beeinflusst.

Cladribin induziert eine lang andauernde Immunsuppression. Die mittlere Dauer, bis die Anzahl der CD4+-Zellen nach Cladribin-Therapie normalisiert ist, beträgt etwa 40 Monate. Trotzdem sind opportunistische Infektionen relativ selten, abgesehen vom Auftreten eines Herpes zoster. Eine PJP-Prophylaxe mit Cotrimoxazol ist zu empfehlen.

76–80 % der mit Cladribin behandelten Patienten zeigen eine komplette Remission, 7–20 % zeigen eine partielle Remission. Eine minimal residuelle Erkrankung ist häufig detektierbar, allerdings gibt es keinen gesicherten Vorteil einer weiteren 2-CdA Behandlung in dieser Situation.

Die Rezidivrate beträgt ca. 14–20 % nach 2–3 Jahren, die Gesamtüberlebensrate beträgt 86–96 % nach 4 Jahren. Noch nach 10 Jahren sind ca. 2/3 der Patienten weiterhin in Remission. Weniger als 10 % der Patienten sprechen primär nicht auf eine Therapie mit 2-CdA an. Diese Patienten können dann mit einem anderen Purin-

Analogon (Pentostatin) oder mit IFN-alpha bzw. einer Splenektomie behandelt werden.

Bei Spätrezidiven nach 2-CdA-Behandlung kann ein erneuter Therapieversuch mit 2-CdA durchgeführt werden, wobei die Remissionsraten dann mit 40–60 % angegeben werden. Im Falle einer kürzeren Remissionsdauer ist auch eine Kombination mit Rituximab sinnvoll. Die Ergebnisse der Stil Lymphomgruppe stehen noch aus, die Studie ist voll rekrutiert (siehe www.stil-info.de, Stil NHL 3-2004).

Interferon-alpha (IFN-alpha)

IFN-alpha wird heute nur noch selten eingesetzt, hauptsächlich bei Therapieversagen auf Purinanaloga. In Einzelfällen hat Interferon einen Stellenwert in der Primärtherapie. Bei Patienten mit bereits prätherapeutisch sehr niedrigen Neutrophilenzahlen und Infektneigung kann erst eine Verbesserung der Abwehrlage unter Interferon angestrebt werden, um dann die immunsuppressive Purinanaloga-Therapie zu starten. Die Dosis beträgt 2 Mio IE/m² s.c. 3 × pro Woche für 12–18 Monate. Die Responserate beträgt ca. 75–90 %, allerdings meist nur im Sinne einer Normalisierung der Blutwerte (PR). Die Dauer der Response ist oft kurz. Deswegen ist eine Erhaltungstherapie sinnvoll, z. B. 3 × 3 Mio IE/Woche.

Splenektomie

Wird ebenfalls nur noch sehr selten durchgeführt. Eine Indikation dafür besteht nur noch für Patienten mit:

anhaltender ausgeprägter, refraktärer, symptomatischer Splenomegalie oder fortbestehender Panzytopenie oder für

symptomatische Schwangere, die keiner Purinanalogon-Therapie zugeführt werden können.

Neue Therapieansätze

Aufgrund neuerer molekularbiologischer Untersuchungen mit Nachweis von BRAFV600E-Mutationen und MYD88 Mutationen in einem signifikanten Anteil von Patienten mit HCL gibt es heute die Möglichkeit, zielgerichtete Therapien z.B. mit Vemurafenib durchzuführen. Größere randomisierte Studien liegen nicht vor, lediglich Einzelfallberichte mit z.T. erstaunlich guten Verläufen (Dietrich 2012). Allerdings ist eine BRAF-getriggerte Therapie aktuell nicht

zugelassen, weshalb eine Einzelfall-Entscheidung bei refraktären oder rezidierten Patienten empfohlen wird.

4 Multiples Myelom (Plasmozytom)

4.1 Definition

Klonale Expansion terminal differenzierter B-Lymphozyten (Plasmazellen) mit dem Charakteristikum der Bildung monoklonaler Immunglobuline (Paraproteine).

Einteilung nach der Paraproteinbildung:

IgG (55 %)

IgA (25 %)

Multiples Myelom vom Leichtketten-Typ (kappa oder lambda) (20 %) (Synonym: Bence-Jones-Myelom)

IgD-/IgE-/IgM (selten)

Nicht-sekretorisches Plasmozytom (< 1 %)

4.2 Epidemiologie

Inzidenz ca. 5 Fälle/100.000/Jahr, medianes Erkrankungsalter bei 71 Jahren bei Männern und 73 Jahren bei Frauen. Bei den Erkrankten beträgt das Verhältnis Männer : Frauen = 3 : 2.

4.3 Symptome

In Frühstadien in der Regel asymptomatisch (Zufallsbefund), bei fortgeschrittener Erkrankung: Osteolysen mit Knochenschmerzen, Spontanfrakturen (70%), Anämie durch Knochenmarkinfiltration und Zytokin-Interaktionen mit Fatigue (40–60%), Nierenfunktionsstörung (20–50%), Infektneigung durch Antikörper-Mangel, Neutropenie (15%), Blutungen bei Thrombopenie (15%), Herzinsuffizienz bei kardialer Amyloidose (10%), Hyperviskositätssyndrom mit Perfusionsstörungen (< 5 %) und B-Symptomatik.

Behandlungsbedürftig ist das symptomatische Multiple Myelom, wenn einzelne oder mehrere „CRAB“-Kriterien (s. u.) erfüllt sind.

Weitere myelomassozierte Komplikationen: AL-Amyloidose, Leichtkettendepositionserkrankung (LCDD).

4.4 Spezifische Diagnostik

Labor

Routinelabor incl. BSG („Sturzsenkung“), Calcium, beta-2-Mikroglobulin, Gesamteiweiß, Albumin, Serumelektrophorese (Berechnung des M-Gradienten), quantitative Immunglobuline und freie Leichtketten im Serum, Immunfixation im Serum

Sammelurin auf quantitative Eiweißausscheidung, Urinelektrophorese zur Bestimmung des M-Gradienten im Urin, Immunfixation im Urin

Histologie

KM-Histologie und -Zytologie inkl. zytogenetischer Untersuchung mit FISH-Analyse (keine klassische Zytogenetik); ggf. Bauchhaut-Fettgewebsbiopsie (Amyloidose)

Herz-Echokardiographie bei Verdacht auf Amyloidose

Bildgebung

Früherer Standard: Röntgen nach „Pariser Schema“ (Schädel, Wirbelsäule, Humerus und Femur bds., Becken, Thorax a.p.) mit der Frage nach frakturgefährdeten Osteolysen

Empfohlen: Low-dose Ganzkörper-CT oder/und Kernspintomographie (Ganzkörper oder der gesamten Wirbelsäule)

NB: Knochenszintigraphie bei Multiplem Myelom nicht sinnvoll!

4.5 Klassifikationskriterien

(International Myeloma Working Group 2014)

Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS):

M-Protein < 3,0 g/dl, < 10% Plasmazellen im Knochenmark, kein B-NHL, keine Organbeteiligung, keine Amyloidose

Asymptomatisches (smouldering) Myelom (SMM):

M-Protein $\geq 3,0$ g/dl oder ≥ 500 mg/24 h monoklonales Protein im Urin und/oder 10–60% Plasmazellen im Knochenmark, keine

Organbeteiligung, keine Amyloidose, keine Myelom-definierenden Biomarker

Definition des Multiplen Myelom

M-Protein (Serum und/oder Urin), $> 10\%$ Plasmazellen im Knochenmark (klonal) oder histologisch gesichertes extramedulläres Plasmozytom, Organbeteiligung (CRAB-Kriterium s. u.). Neu ist, dass auch bei Patienten mit einem oder mehreren der folgenden Biomarker ein behandlungsbedürftiges Myelom zu diagnostizieren ist: Klonale Plasmazellen im Knochenmark $\geq 60\%$, Ratio der freien Leichtketten i. S. ≥ 100 oder Ganzkörper-MRT mit >1 fokaler Läsion.

Sonderformen

Solitäres Plasmozytom des Knochens:

Kein oder geringer M-Gradient in Serum / Urin, solitärer Befall einer Skelettregion mit klonalen Plasmazellen, keine klonale Plasmazellvermehrung im Knochenmark, normale Bildgebung des übrigen Skelettes (MRT Wirbelsäule und Becken empfohlen), keine sonstigen Organschäden

Asekreitorisches Plasmozytom:

Kein M-Gradient in Serum/Urin, Immunfixation negativ, kein Nachweis freier Leichtketten, Plasmozytom oder klonale Plasmazellen $> 10\%$ im Knochenmark, Vorhandensein von Organmanifestationen

Therapieindikation für das symptomatische Multiple Myelom bei Vorliegen der CRAB-Kriterien:

[C] Hypercalcämie (Serum-Calcium $> 0,25$ mmol/l oberhalb des Normbereiches oder $> 2,75$ mmol/l)

[R] Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin < 2 mg/dl oder Kreatinin-clearance < 40 ml/min)

[A] Anämie (Hb < 10 g/dl oder 2 g unter der unteren Normgrenze)

[B] Osteolysen: eine oder mehrere osteolytische Läsionen ≥ 5 mm im konventionellen Röntgen oder CT. Eine alleinige Osteoporose reicht nicht aus. Bei nur einer einzigen Osteolyse ohne anderweitige Therapieindikation besteht keine klare Indikation für eine Systemtherapie.

Differentialdiagnosen

Chronisch-entzündliche Erkrankungen, M. Waldenström (bei IgM-Paraprotein), andere Ursachen für Osteolysen / Osteoporose / KM-Karzinose

4.6 Prognose/Stadieneinteilung

ISS-Score (Greipp 2005) – erstellt an > 10.000 Patienten, gültig für Patienten weltweit, unabhängig von Alter, Therapiemodalität (konventionell vs. Hochdosis); ersetzt die prognostische Einschätzung der Salmon-Durie-Klassifizierung von 1975

Tabelle 9 Prognose/Stadieneinteilung nach ISS-Score

Stadium	medianes Überleben (Monate)
I	
Serum b2-Microglobulin < 3,5 mg/L	62
Serum Albumin > 3,5 g/dL	
II	
Nicht I or III	44
III	
Serum b2-Microglobulin > 5,5 mg/L	29

4.7 Remissionskriterien

Die aktuell gültige Terminologie und Definition der Remissionskriterien wurden 2006 von der International Myeloma Working Group (IMWG) aufgestellt.

Tabelle 10

Stringente komplette Remission (sCR) – alle Kriterien erfüllt:

Erfüllung der Kriterien für eine komplette Remission wie unten angegeben plus fehlender Nachweis von monoklonalen Plasmazellen im Knochenmark mit sensitiven Nachweismethoden und normales Verhältnis der freien Leichtketten im Serum

Komplette Remission (CR) – alle Kriterien erfüllt:

Negative Immunfixation in Serum und Urin, komplettes Verschwinden von Tumormanifestationen im Weichgewebe, $\leq 5\%$ Plasmazellen im Knochenmark

Sehr gute partielle Remission (VGPR) – alle Kriterien erfüllt:

M-Protein noch nachweisbar mit Immunfixation, aber nicht in der Elektrophorese, oder Reduktion des M-Proteins im Serum um $\geq 90\%$ plus M-Protein im Urin < 100 mg in 24 h

Partielle Remission (PR):

Rückgang des M-Proteins im Serum $\geq 50\%$ und Rückgang des M-Proteins im 24-h-Sammelurin um $\geq 90\%$ oder auf < 200 mg in 24 h

Stabile Erkrankung (SD):

weder Kriterien von sCR, CR, VGPR, PR noch PD erfüllt

Progression (PD) – mindestens 1 Kriterium erfüllt:

M-Protein: $> 25\%$ Anstieg im Serum und absolut $> 0,5$ g/dl und/oder $> 25\%$ Anstieg im Urin oder absolut > 200 mg/24h; freie Leichtketten: $> 25\%$ Anstieg des Quotienten; Neuauftreten oder Progress von Weichteiltumoren; Plasmazellen im KM $> 25\%$ Anstieg und absolut um $> 10\%$

4.8 Therapie

4.8.1 Allgemeine Therapieempfehlungen

Die Therapie von Patienten mit einem Multiplen Myelom ist aufgrund neuer, hochwirksamer Substanzen in stetem Wandel. Daher sollte jede Behandlung vorzugsweise im Rahmen von klinischen Studien erfolgen. Bisher gilt das Multiple Myelom als inkurable Erkrankung, auch wenn nach Primärtherapien, die ein Hochdosis-therapiekonzept mit autologer Stammzelltransplantation inkludieren, bis heute etwa 15 % der Patienten über 10 Jahre hinaus rezidivfrei bleiben.

Eine eindeutige Indikation für eine Therapie besteht erst bei Organmanifestation durch die Erkrankung (siehe oben). Das asymptomatische Myelom wird beobachtet und nicht behandelt. Allerdings zeigt eine neue Studie einen Überlebensvorteil für eine

Behandlung auch von noch asymptomatischen Patienten mit einem Hochrisiko-Smouldering Myeloma. Dies führte zur Definition mehrerer Biomarker bei der Definition eines behandlungsbedürftigen Myeloms (s.o.).

Therapieziel ist in der Regel, mit der Erstbehandlung ein möglichst langes therapiefreies Intervall zu erreichen. Die Rolle einer allogenen Knochenmarktransplantation ist nach wie vor umstritten und sollte generell im Rahmen von klinischen Studien erfolgen. Derzeit beschränkt sie sich in der Regel auf junge Patienten < 55 Jahre und genetischer Hochrisikosituation (t(4;14) oder del 17, Zugewinn 1q21 > 3 Kopien) sowie auf das frühe erste Rezidiv nach autologer Transplantation innerhalb von weniger als einem Jahr bei Patienten unter 60 Jahren.

4.8.2 Standard-Erstlinien-Therapie bei Patienten < 65 (bis 70) Jahre ohne signifikante Komorbidität

Eine Therapieindikation stellt die Organmanifestation bei gesichertem Multiplen Myelom dar. Standard-Therapie für Patienten bis 65 (bis 70) Jahren ohne wesentliche Komorbiditäten ist die Bortezomib-basierte Induktions-Chemotherapie als Triple-Kombination mit einer klassischen Zytostase (z.B. Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason) über insgesamt 4 Zyklen zu empfehlen. Bortezomib wird inzwischen generell subkutan verabreicht, um die Neurotoxizität zu minimieren; unter Therapie mit Bortezomib ist eine regelmäßige Evaluation des Patienten nach Neuropathiezeichen (Kribbel- oder Taubheitsgefühle in den Extremitäten, nächtliche Krämpfe, Schmerzen oder Kältegefühle, Schwindel und Diarrhoe) obligat. Im Falle einer auftretenden Neuropathie ist eine Pausierung bis zur Rückbildung und / oder eine Dosisanpassung der Substanz erforderlich. Nach der Bortezomib-haltigen Induktion folgt die Cyclophosphamid-basierte Stammzellmobilisierung und nachfolgende Stammzellapherese. Diese wird wiederum gefolgt von einer Melphalan-basierten Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation. Hierbei wird bis zum Alter von 70 Jahren Melphalan mit 200 mg/m² eingesetzt, eine Dosisanpassung ist bei eingeschränkter Nierenfunktion und unter Dialyse erforderlich. Die Rolle einer nachfolgenden Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie

wird in Studien intensiv evaluiert. Es wurden positive Ergebnisse insbesondere für Lenalidomid dokumentiert. Aufgrund der noch nicht ausgereiften Datenlage kann zum derzeitigen Zeitpunkt jedoch keine allgemeine Empfehlung für eine Erhaltungstherapie gegeben werden.

Patienten, die nach erster Hochdosistherapie keine komplette oder nahezu komplette Remission (CR, nCR) erreichen, sollten eine zweite Hochdosistherapie („Tandem Transplantation“) erhalten, sofern das klinisch vertretbar ist. Alternativ stehen Konsolidierungs-/Erhaltungstherapieprotokolle in klinischen Studien zur Verfügung.

Generell sollte die Hochdosisbehandlung im Rahmen von klinischen Studien erfolgen, die in der kommenden Studiengeneration (ab 06/2015) sowohl die Gabe von Bortezomib als auch die Gabe von Lenalidomid und eines myelomspezifischen Antikörpers (Elotuzumab) integrieren. In diesem Fall bitten wir um Kontaktaufnahme mit Frau PD Dr. K. Weisel, Med. Klinik, Abt II., Tel. 07071/29-89200.

Mit den neuen Hochdosiskonzepten rechnet man mit einer Rate an kompletten Remissionen von bis zu 70% und einem mittleren Überleben der Patienten von bis zu 10 Jahren.

4.8.3 Erstlinientherapie für Patienten, die sich nicht für eine Hochdosistherapie in Standarddosierung qualifizieren

In diese Kategorie fallen alle Patienten mit Organmanifestationen beim Myelom, bei denen entweder aufgrund von Komorbiditäten und / oder des Alters (> 65/70 (–75) Jahre) eine Hochdosischemotherapie in Standarddosierung (Melphalan 200 mg/m²) nicht durchführbar erscheint. Für diese Patienten gibt es 2 zugelassene Standardtherapien. In beiden wurde das konventionelle Melphalan-Prednison – Regime (MP) mit einem der neuen Therapeutika ergänzt: Zugelassen sind Melphalan-Prednison-Thalidomid (MPT) und Melphalan-Prednison-Bortezomib (MPV). Das MPT-Regime hat in 3 von 5 Studien einen Überlebensvorteil für die ältere Patientengruppe im Vergleich mit MP gezeigt. MPV wurde in nur einer, aber sehr großen Studie evaluiert und darin wurde ebenfalls ein deutlicher Überlebensvorteil dokumentiert. Für Bortezomib gibt es auch Hinweise, dass ungünstige zytogenetische Konstellationen durch

die Therapie nivelliert werden. Einen direkten Vergleich beider Regime gibt es nicht, die Entscheidung für das eine oder andere muss individuell auch anhand der zu erwartenden Nebenwirkungen erfolgen. Als weitere Standardtherapie wurde 2015 Lenalidomid in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason (Rd) zugelassen. Diese Kombination hat in der größten jemals in dieser Indikation durchgeführten Therapiestudie einen signifikanten Vorteil hinsichtlich des ereignisfreien und des Gesamt-Überlebens verglichen mit MPT erreicht. Lenalidomid/Dexamethason wird hierbei kontinuierlich bis zum Progress der Erkrankung verabreicht.

Sind Kombinationen mit den neuen Therapeutika nicht durchführbar, kann auf die „alte“ Standardbehandlung mit MP zurückgegriffen werden.

4.8.4 Patienten mit akutem Nierenversagen

Ein akutes Nierenversagen bis hin zur Dialysepflichtigkeit besteht bei bis zu 10 % der neu diagnostizierten Myelompatienten. Die Prognose dieser Patienten ist erheblich von der Wiederherstellung der Nierenfunktion abhängig, das mittlere Überleben der primär dialysepflichtigen Patienten wird mit nur 3,5 Monaten beziffert. Bei niereninsuffizienten Patienten müssen Therapien eingesetzt werden, die durch ein rasches Ansprechen charakterisiert sind („Zeit ist Niere“). Hier bieten sich Bortezomib- und Lenalidomid-basierte Protokolle ohne Kombination mit dem bei Niereninsuffizienz sehr schwer zu dosierenden Melphalan an (z. B. Vel/Dex, PAD, VCD, Lenalidomid/Dex; Protokolle s. u.). Bortezomib muss auch bei terminaler Niereninsuffizienz nicht dosisangepasst werden, Lenalidomid wird entsprechend der GFR dosiert. Bendamustin ist ebenfalls bis zu einer GFR < 10 ml/min ohne Dosisanpassung einsetzbar. Bei primär dialysepflichtigen Patienten kann zusätzlich zur Chemotherapie eine extrakorporale Leichtkettenelimination erfolgen. Durch die Kombination aus Chemotherapie und ggf. extrakorporaler Leichtkettenelimination kann die Mehrzahl der Patienten eine Dialyseunabhängigkeit erreichen.

4.8.5 Zweitlinientherapie, folgende Therapielinien

Für die Rezidivbehandlung des Multiplen Myeloms stehen die Substanzen Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason, Bortezomib (als Monotherapie, in Kombination mit Dexamethason oder liposomalem Doxorubicin) und Pomalidomid zur Verfügung. Weitere Optionen sind Cyclophosphamid und Bendamustin. Im Rahmen eines Einzelfallprogramms kann für Patienten, bei denen alle zugelassenen Therapieoptionen ausgeschöpft sind, der Proteasominhibitor Carfilzomib nach Genehmigung durch die Krankenkasse des Patienten aus dem Ausland bezogen werden. Carfilzomib ist in den USA für die Therapie des rezidivierten und refraktären Myeloms zugelassen. In Studien stehen weitere innovative Therapiekonzepte, insbesondere unter Integration der myelomspezifischen Antikörper Elotuzumab und Daratumumab sowie des Kinaseinhibitors Filanesib zur Verfügung. Die Reihenfolge des Einsatzes der zugelassenen Therapeutika muss individuell entschieden werden; sie richtet sich nach der Vorbehandlung und vorhandenen Komorbiditäten (z.B. PNP). Im ersten Rezidiv werden in der Regel Lenalidomid und Dexamethason eingesetzt. Bei Bortezomib ist als limitierende Nebenwirkung die Polyneuropathie, bei Lenalidomid Fatigue und Knochenmarksuppression zu beachten. Unter Lenalidomid/Dexamethason muss eine prophylaktische Antikoagulation (LMWH oder ASS 100) erfolgen.

Die Ansprechraten von Bortezomib im Rezidiv liegen in den großen, publizierten Phase III Studien bei ca. 44%, die von Lenalidomid/Dexamethason bei ca. 61%. Auch Bendamustin zeigt im Rezidiv hohe Ansprechraten (ca. 55%). Im September 2013 wurde als neues Rezidivmedikament Pomalidomid (Imnovid®) zugelassen. Pomalidomid ist in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten und refraktären Myeloms bei Patienten zugelassen, die mehr als 2 Therapielinien unter Einschluss der Medikamente Bortezomib und Lenalidomid erhielten, und die auf die letzte verabreichte Therapie nicht mehr angesprochen haben.

Patienten, die > 1–3 Jahre nach Hochdosistherapie rezidivieren, können bei entsprechendem klinischen Status eine erneute Hochdosistherapie erhalten. Die Rolle einer erneuten autologen Stammzell-

transplantation wird auch in der Relapse-Studie der GMMG untersucht.

4.8.6 Rolle der Strahlentherapie bei der Therapie des Multiplen Myeloms

5 % aller Plasmazellerkrankungen treten als solitäre Plasmozytome des Knochens oder der Weichteile auf. Solitäre Weichteil-Plasmozytome sind zu über 90 % im Bereich der Schleimhäute des oberen Respirationstraktes, insbesondere im Kopf-Hals-Bereich lokalisiert. Die Strahlentherapie stellt für diese Entität die Therapie der Wahl dar. 50 % dieser Patienten können dauerhaft geheilt werden. In den übrigen Fällen kommt es meist zu einer Progression außerhalb der Bestrahlungsfelder mit Entwicklung eines diffusen multiplen Myeloms.

Bei solitären Plasmozytomen des Knochens wird die makroskopisch erkennbare Manifestation mit Sicherheitssaum in alle Raumrichtungen behandelt.

Bei Plasmozytomen der Weichteile wird die betroffene Region behandelt, im Kopf-Hals-Bereich meist unter Einschluss der unmittelbar anschließenden Lymphknotenregion. Die Gesamtdosis beträgt bei kurativer Intention 50 Gy, bei Wirbelkörpern 45 Gy wegen der zu berücksichtigenden Myelonbelastung.

Die palliative Bestrahlung erfolgt aus analgetischer Indikation, zur Rekalzifizierung frakturgefährdeter oder frakturierter Skelettanteile oder dient der Beseitigung paraossärer Weichteiltumormassen mit Bedrohung von Myelon oder Nervenwurzeln. Die übliche Dosis ist 25 Gy bei rein ossärem Befall, bei großem Weichteiltumor kann eine höhere Gesamtdosis von bis zu 40 Gy mit der Zielsetzung einer besseren Rückbildung der Tumormassen sinnvoll sein. Grundsätzlich sollte aufgrund der potenziellen Einschränkung der Stammzellreserve und der zur Verfügung stehenden hocheffektiven Systemtherapien auf eine großflächige Bestrahlung verzichtet werden. Eine Strahlentherapie kann parallel zur Systemtherapie durchgeführt werden. Bei schlechtem Allgemeinzustand des Patienten kann von der konventionellen Fraktionierung zugunsten eines akzentrierten Konzepts mit höherer Einzeldosis und damit kürzerer Behandlungsdauer für den Patienten abgewichen werden.

4.9 Ausgewählte Therapieprotokolle

MPV-Protokoll (1 Zyklus à 6, 8 Zyklen à 5 Wochen):

Melphalan	9 mg/qm p.o.	d 1-4
Prednisolon	2 mg/kg p.o.	d 1-4
Bortezomib	1,3 mg/qm s.c. (Bolus)	d 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 (erster Zyklus), nachfolgend d 1, 8, 15, 22 (ab Zyklus 2), Wdh. Tag 35

MPT-Protokoll (Wdh. nach 6 Wochen):

Melphalan	0,25 mg/kg p.o.	d 1-4
Prednisolon	2 mg/kg p.o.	d 1-4
Thalidomid	(100–) 200 mg p.o.	durchgehend

VCD-Protokoll (Wdh. ab d 22):

Bortezomib	1.3 mg/m ² i.v. (B.) oder s.c.	d 1, 4, 8, 11
Cyclophosphamid	900 mg/m ² i.v. (1h)	d 1
Dexamethason	20 mg p.o.	d 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12

Rd-Protokoll (Wdh. ab d 29)

Lenalidomid	25 mg p.o.	d 1–21
Dexamethason	40 mg p.o.	d 1, 8, 15, 22

Pomalidomid-Dexamethason-Protokoll (Wdh. ab d 29)

Pomalidomid	4 mg p.o.	d 1–21
Dexamethason	40 mg p.o.	d 1, 8, 15, 22

4.10 Aktive Studienprotokolle Medizinische Klinik Abt. II,
Universitätsklinikum Tübingen

Bitte direkt in der Studienzentrale (07071/29-80600) oder bei Frau PD Dr. Weisel erfragen.

5. Marginalzonenlymphome, MALT Lymphome und diffus-großzellige B-Zell-Lymphome des GI-Traktes

5.1. Definition

Marginalzonenlymphome sind indolente B-Zell-Lymphome, deren Ursprungszellen aus der Marginalzone der Lymphfollikel stammen. Marginalzonenlymphome werden in sehr unterschiedlichen Manifestationen und Verlaufsformen beobachtet und unterschiedlich behandelt. Allen gemeinsam ist ein teilweise gesicherter, teilweise nur vermuteter ätiologischer Zusammenhang mit bakteriellen, viralen und immunologischen (auto-) antigenen Stimulantien, die zur Krankheitsinitiierung führen können; kumulative genetische Veränderungen bewirken dann eine Antigen-unabhängige weitere Proliferation. Ein Teil der Krankheitsfälle tritt infolge primärer klonaler Ereignisse ohne einen antigenen Stimulus auf.

5.2 Nodales Marginalzonenlymphom

Epidemiologie

Nodale Marginalzonenlymphome (MZL) sind selten (Inzidenz < 2% der NHL); das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 50–60 Jahren. Bei Diagnose liegt häufig eine generalisierte Erkrankung vor, ein Knochenmarksbefall ist bei einem Drittel der Patienten zu erwarten, gelegentlich besteht ein geringes Paraprotein IgM. B-Symptome treten eher selten auf.

Stadieneinteilung

Die Diagnostik und Einteilung erfolgt analog zum Follikulären Lymphom nach Ann-Arbor.

Therapie und Prognose

Stadium I/II

In den seltenen frühen Stadien I/IE und II/IIe besteht ein kurativer Ansatz durch die Strahlentherapie. Standardvorgehen ist eine Involved-Field-Radiatio.

Stadium III/IV

Eine Therapieindikation besteht bei rascher Progredienz, B-Symptomatik, Fatigue, Bulky Disease, Kompression wichtiger Organe oder hämatopoetischer Insuffizienz. Die Therapie kann analog zu follikulären Lymphomen gewählt werden. Rituximab ist nicht für die Therapie von Marginalzonenlymphomen zugelassen, ist aber auch hier effektiv in der Monotherapie und in Kombination mit Chemotherapie. Der Stellenwert einer Rituximab-Erhaltungstherapie ist bei nodalen MZL nicht durch Studien belegt; sie kann analog zur Therapie follikulärer Lymphome erfolgen, stellt aber einen off label use dar.

Fortgeschrittene nodale Marginalzonenlymphome gelten als nicht kurabel, die Prognose ist aber als gut anzusehen, die mittlere Lebenserwartung erreicht 10 Jahre. Transformationen in aggressive B-Zell-Lymphome kommen vor.

5.3 Splenisches Marginalzonenlymphom (SMZL) mit und ohne Vorkommen villöser Lymphozyten (SLVL)

Epidemiologie

Das splenische Marginalzonenlymphom ist eine seltene Entität (Inzidenz < 1 % der NHL), die klinisch durch Milzvergrößerung und Knochenmarkinfiltration charakterisiert wird und teilweise mit dem Auftreten sogenannter villöser Lymphozyten im peripheren Blut verbunden ist. Die Beteiligung peripherer Lymphknoten oder ein Extranodalbefall sind selten. Bei fortgeschrittener Erkrankung kommt es häufig zu Zytopenien. Auch Autoimmunzytopenien und ein Paraprotein IgM werden beobachtet. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 65 Jahren.

Eine Assoziation mit einer chronischen Hepatitis C ist beschrieben und insbesondere in Norditalien und Japan häufig; bei diesen Fällen lässt sich meist ein Kryoglobulin nachweisen. Da Remissionen unter Hepatitis C Therapie vorkommen können, sollte immer eine serologische Hepatitis C-Testung erfolgen.

Neu wurde eine isolierte klonale B-Zell-Lymphozytose mit dem Phänotyp eines Marginalzonenlymphoms (CBL-MZ) und ohne Splenomegalie oder Lymphadenopathie beschrieben, die bei der Mehr-

zahl der Patienten analog zur MLUS mit CLL-Phänotyp bei Beobachtung über 5 Jahre stabil verlief.

Diagnostik

Immunphänotyp: sIgM+ / sIgD+ / zytoplasmatische Ig+/- / pan-B-Antigene+ / CD5- / CD10- / CD20+ / CD23- / CD25- / CD43+/- / CD103- und Cyclin D1-.

Zytogenetik: Häufig Zugewinn 3q oder Deletion 7q22–7q23. Die Analyse des Immunglobulin-Schwerkettengens zeigt aber auch für das SMZL eine Heterogenität des Krankheitsbildes.

Die Diagnose ergibt sich oft aus der Kombination der klinischen Manifestation und der Durchflusszytometrie aus dem peripheren Blut, sie kann meistens durch eine KM-Diagnostik abgesichert werden.

Therapie und Prognose

Die Erkrankung nimmt häufig einen indolenten Verlauf. Bei asymptomatischen Patienten erfolgt eine therapiefreie Beobachtung; auch die Lymphozytose ohne sonstige Krankheitserscheinungen (CBL-MZ, s.o.) wird nur beobachtet. Eine Therapieindikation besteht bei Symptomen, meistens durch die Splenomegalie oder Zytopenien. Ein Hb < 12 g/dl, erhöhte LDH und Albumin < 3,5 g/dl sind ungünstige prognostische Faktoren, haben bislang aber keine therapeutische Relevanz.

Die Splenektomie war früher die Therapie der ersten Wahl und stellt immer noch eine Therapieoption dar. Mehr und mehr wird Rituximab als eine sehr wirksame Behandlungsoption gesehen, sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit Chemotherapie (insbes. Alkylanzien, Fludarabin oder Bendamustin). Eine retrospektive Untersuchung lässt auf eine Verlängerung des PFS durch eine Rituximab-Erhaltungstherapie schließen.

Die Prognose ist überwiegend günstig und wird durch eine frühzeitige Therapie nicht verbessert; die 5-Jahres Überlebenserwartung liegt je nach Risikogruppe bei 50–88 %.

5.4 Extranodale Marginalzonenlymphome

5.4.1 Intestinale MALT-Lymphome und diffus-großzellige Lymphome des Gastrointestinaltraktes

5.4.1.1 Epidemiologie

5–10% aller NHL sind extranodale Marginalzonenlymphome des „mucosa associated lymphoid tissue“ (MALT). MALT-Lymphome stellen wiederum ca. 5% aller Malignome des Magens dar. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 60 Jahren.

MALT-Lymphome des Gastrointestinaltraktes finden sich am häufigsten im Magen (ca. 75%), gefolgt von Dünndarm und Ileocecalbereich. Bei 5–10% der Patienten besteht ein simultaner Befall mehrerer Abschnitte des Magen-Darm-Traktes. Andere Organe werden seltener befallen.

Helicobacter pylori (H. p.) stellt bei der Mehrzahl der Patienten die Grundbedingung für das Entstehen von MALT-Lymphomen des Magens dar. Zunehmend finden sich Hinweise, dass weitere Erreger (*Chlamydia psittaci*, *Campylobacter jejuni*, *Borrelia burgdorferi*) an der Entstehung extranodaler Marginalzonenlymphome an anderen Lokalisationen mitwirken.

5.4.1.2 Klassifikation

Primäre gastrointestinale Lymphome stammen zumeist von der B-Zell-Reihe ab, selten kommen auch (prognostisch wesentlich ungünstigere) T-Zell-NHL vor.

Die WHO-Klassifikation bezeichnet als „extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type“ nur die früher „niedrig maligne MALT-Lymphome“ genannten Lymphome. „Hochmaligne“ B-Zell-Lymphome sind zumeist diffuse großzellige B-Zell-Lymphome, hochmaligne Anteile innerhalb eines MALT-Lymphoms ebenso („MALT-Lymphom und diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom“). Bei mindestens einem Drittel der gastrointestinalen Lymphome kommen hoch- und niedrigmaligne Lymphomanteile nebeneinander vor.

5.4.1.3 Stadieneinteilung

Neben Klassifikationen in Abwandlung des Ann Arbor Systems wurde auch eine Einteilung nach dem TNM-System vorgeschlagen, die sich bisher nicht durchgesetzt hat. Am sinnvollsten erscheint die

auch von der Deutschen Studiengruppe Gastrointestinale Lymphome benutzte Klassifikation auf der Basis der Ann Arbor Stadien (I bis IV) mit Modifikationen nach Musshoff und Radaszkiewicz (Unterteilung der Stadien I und II in jeweils zwei Unterstadien). Das Suffix E wird dabei nur angewandt, wenn infiltratives Wachstum per continuitatem in das Nachbargewebe oder ein Nachbarorgan vorliegt:

5.4.1.4 Diagnostik und Staging

Tabelle 11 Stadieneinteilung auf der Basis der Ann-Arbor-Stadien mit Modifikationen nach Musshoff und Radaszkiewicz

I	Befall eines gastrointestinalen (GI) Organs
I 1	begrenzt auf Mukosa und Submukosa
I 2	Ausdehnung in Muscularis propria, Subserosa oder Serosa
II	Befall eines GI-Organes mit Befall infradiaphragmaler Lymphknoten und/oder mit organüberschreitendem Wachstum
II 1	wie I und zusätzlich Befall regionaler LK (perigastrisch: > 1 cm) oder eines Nachbarorgans
II 2	wie I und zusätzlich infradiaphragmaler nichtregionärer LK-Befall oder lokalisierter Befall eines weiteren Organs
III	wie I und LK-Befall ober- und unterhalb des Zwerchfells einschließlich weiterem lokalisiertem Befall eines Organs (III E) oder der Milz (III S) oder von beiden (III SE)
IV	diffuser oder disseminierter (Nicht-GI-) Befall mit oder ohne LK-Beteiligung

LK = Lymphknoten

Neben den allgemeinen Stagingrichtlinien für Lymphome ergeben sich bei MALT-Lymphomen einige Besonderheiten:

Die histopathologische Diagnose ist bei Magenlymphomen in 95% der Fälle endoskopisch/biopsisch zu stellen. Bei intestinalen NHL ist dagegen oft ein operativer Eingriff nötig oder die Diagnose wird in der postoperativen Histologie gestellt.

Die Endosonographie gilt als hochsensitives und hochspezifisches Verfahren, um die Tiefenausdehnung des Befalls (Stadien I 1 oder I 2) sowie den Befall organnaher LK zu erfassen.

Das CT ist sensitiv für die Diagnose organfernerer LK. Die Kombination von Endosonographie und CT erlaubt eine sehr hohe Treffsicherheit und zuverlässige Stadieneinteilung.

Eine Abklärung des gesamten Magen-Darm-Traktes (Gastro-

Koloskopie, MR-Sellink oder in „Hydro-CT“-Technik mit optimaler Darmdistension bei Hypotonie unter Butylscopolamin- oder Glucagon-Gabe) wird wegen des möglichen simultanen Befalls mehrerer Abschnitte des GI-Traktes zumindest bei fortgeschrittenen Stadien empfohlen, ebenso die Abklärung des Waldeyer-Rachenringes und der Nasennebenhöhlen.

Die endoskopische Gewebeentnahme (mindestens 4–6 Biopsien) aus verdächtigen Magenarealen soll mit einer Makrozange vorgenommen werden, außerdem je 2–4 Quadrantenbiopsien aus Ösophagus, Fundus, Corpus, Antrum, Duodenum. Der *Helicobacter pylori*-Nachweis ist wegen der möglichen Langzeitremission mittels einer Eradikationstherapie im Stadium I 1 eminent wichtig. Zu fordern ist eine FISH-Diagnostik zum Nachweis oder Ausschluss der Translokation t(11;18), die bei einem Drittel der meist fortgeschrittenen MZL in Magen, Intestinum und Lunge gefunden wird. Die t(11;18)-positiven Fälle im Magen zeichnen sich durch eine häufige Resistenz gegenüber *Helicobacter*-Eradikationstherapien aus.

5.4.1.5 Therapie

Therapieprinzipien bei MALT-Lymphomen des Intestinaltraktes

Die operative Therapie der lokalisierten MALT-Lymphome (Stadium I und II) mittels Entfernung des lymphomerkranken Organs und der regionalen Lymphknotendissektion kommt nur noch in speziellen Situationen wie bei nicht stillbarer oder rezidivierender Blutung oder Stenosesymptomatik zur Anwendung. Die Strahlentherapie bei niedrig-malignen MALT-Lymphomen und die Chemotherapie +/- Strahlentherapie bei hochmalignen Magenlymphomen ist dem operativen Vorgehen bei geringerer Morbidität zumindest gleichwertig. Im Stadium I kann bei 70–80% der Patienten mit einem indolenten (MALT-)Lymphom eine Remission durch Eradikation von *Helicobacter pylori* erreicht werden; bei etwa 15% der zunächst erfolgreich behandelten Patienten ist mit einem Rezidiv innerhalb der ersten 3 Jahre zu rechnen.

Therapieempfehlung

Außerhalb von Studien werden folgende grundsätzliche Behandlungsstrategien empfohlen:

Magenlymphome, Stadium I und II, *Helicobacter pylori* (H.p.) positiv, t(11;18) negativ

Eradikationsbehandlung [Standarddosis eines Protonenpumpenhemmers $2 \times$ tgl. (z.B. Omeprazol 2×20 mg, Tag 1–7); Amoxicillin 2×1.000 mg, Tag 1–7; Clarithromycin, 2×500 mg, Tag 1–7]. Der Eradikationserfolg soll 4–6 Wochen nach Ende der Eradikationsbehandlung überprüft und ggf. ein erneuter Therapieversuch mit einem alternativen Schema ggf. nach Resistenzbestimmung unternommen werden.

Die DGHO-Leitlinie sieht im Stadium II stets eine Strahlentherapie vor, die ESMO-Leitlinie hingegen empfiehlt auch hier zunächst eine Eradikationstherapie.

Bei makroskopischer Lymphompersistenz [keine CR nach 12 (!) Monaten] oder Rezidiv ist eine Radiatio indiziert.

Magenlymphome Stadium I und II, H.p. negativ und/oder t(11;18) positiv, und intestinale Lymphome

Bei MALT-Lymphomen des Magens kann bei fehlender Symptomatik auch bei einer t(11;18) zunächst ein Eradikationsversuch unternommen werden, allerdings sprechen Lymphome mit der Translokation nur relativ selten auf die Antibiotikatherapie an; häufig ist hier eine Strahlentherapie erforderlich.

Die primäre Bestrahlung kann als Involved-Field-Bestrahlung mit 30 Gy idealerweise mittels Intensitäts-modulierter Radiotherapie durchgeführt werden. Internationale Erfahrungen zeigen, dass die in Deutschland früher übliche Dosis von 40 Gy zumindest beim MALT-Lymphom des Magens nicht erforderlich ist (Studientreffen der GLSG 2011; ESMO CPG). Die Extended Field Bestrahlung und das „abdominale Bad“ im Stadium II 2 sollen aufgrund der hohen Toxizität in der Regel nicht mehr erfolgen. Die Feldgröße und Enddosis sind im Einzelfall durch den behandelnden Strahlentherapeuten festzulegen. Die negative Prognose der Translokation t(11;18) bei Eradikations- und Chemotherapie spielt bei der Strahlentherapie keine Rolle.

Stadium III und IV

Bei Symptomatik Chemoimmuntherapie ohne zusätzliche Bestrahlung analog zur Behandlung fortgeschrittener indolenter Lymphome. Eine Polychemotherapie nach dem CHOP-Protokoll ist bei MALT-Lymphomen meist nicht indiziert, ein Alkylans, Purinanalagon oder Bendamustin sollten in Kombination mit Rituximab gegeben werden (keine Zulassung bei MALT-Lymphomen, aber positive Studienlage). MALT-Lymphome mit der Translokation t(11;18) sprechen schlecht auf eine alleinige Alkylanzientherapie an.

Therapie der diffusen großzelligen (aggressiven) Magen- und intestinalen Lymphome

Die Verbesserung von Ansprechraten und Überlebenszeiten von Patienten mit aggressiven B-Zell-Lymphomen durch die Kombination von Rituximab mit einer CHOP-artigen Chemotherapie ist nachgewiesen und wird auf die Behandlung aggressiver primärer Magenlymphome übertragen. Prinzipiell entspricht das therapeutische Vorgehen dem bei sonstigen lokalisierten aggressiven NHL. Eine primäre Operation bei bekannter Histologie wird nicht empfohlen. Allerdings finden sich bei diesen Lymphomen des Gastrointestinaltraktes häufig histologisch auch Anteile eines indolenten MALT-Lymphoms. In diesem Fall ist im Anschluss an die Chemotherapie (4–6 Kurse Rituximab-CHOP) eine adjuvante Involved-Field-Radiation mit 30 Gy sinnvoll.

Neue Studien berichten von einem Ansprechen H.p. positiver diffus großzelliger Magenlymphome auf eine alleinige *Helicobacter pylori* Eradikation. Noch ist unklar, ob damit auch eine langfristige Heilung möglich ist. Bei lokalisiertem Befall kann zunächst eine H. p. Eradikation unter engmaschiger Kontrolle des Lymphoms erfolgen, bei fehlendem Ansprechen erfolgt dann eine Chemo-Immuntherapie. Die H. p. Eradikation ist bei Nachweis der Infektion immer indiziert.

Falls keine Chemotherapie möglich ist, kann eine (dann häufig palliativ intendierte) alleinige Strahlentherapie bis 45 Gy durchgeführt werden. Eine prätherapeutische seitengegrenzte Clearance-messung mittels MAGIII-Szintigraphie ist dann erforderlich. Auf eine ausreichende Schonung des rechten Leberlappens und der Nieren ist zu achten.

Falls bei vorher unbekannter Histologie eine Operation erfolgt ist, soll bei R0-Resektion nur eine adjuvante Chemotherapie ohne Bestrahlung erfolgen.

5.4.2 Nicht-intestinale extranodale Marginalzonenlymphome

Außerhalb des Gastrointestinaltraktes treten nicht-nodale Marginalzonenlymphome insbesondere in den Speicheldrüsen, Augen-anhangsgebilden, der Haut, Lunge und den Atemwegen auf. Bei 10–15 % der Patienten liegt ein multipler oder disseminierter Befall vor, weshalb ein komplettes Staging empfohlen wird. Auf das endoskopische Staging kann bei kutanen MALT-Lymphomen und MALT-Lymphomen der Orbita wegen des sehr seltenen synchronen GI-Befalles verzichtet werden.

Bei Befall der Orbita ist in aller Regel eine alleinige Strahlentherapie mit 30–35 Gy kurativ wirksam. MALT-Lymphome der Augen-anhangsgebilde sind anscheinend insbesondere in Mitteleuropa mit einer Infektion mit *Chlamydia psittaci* assoziiert. Das Vorliegen einer solchen Infektion sollte ausgeschlossen bzw. bei Nachweis behandelt werden (Doxycyclin 200 mg tgl. über 3 Wochen), da diese (ähnlich wie *H. p.* beim MALT-Lymphom des Magens) wahrscheinlich die Lymphomentstehung fördert bzw. die Krankheit unterhält. Zu einer primären systemischen zytostatischen Therapie unter Verzicht auf eine Strahlentherapie existieren Fallberichte insbesondere für Chlorambucil und Rituximab (allein oder in Kombination); für eine generelle Empfehlung reicht die Datenlage nicht aus. Bei lokalisiertem Befall ist die Strahlentherapie mit 30–40 Gy auch bei anderen Befallsorten Therapie der ersten Wahl, wenngleich insbesondere bei Befall der Speicheldrüsen Rezidive gesehen werden. Im Fall von MALT-Lymphomen der Haut soll zusätzlich eine Infektion mit *Borrelien* (insbesondere *B. burgdorferi*) ausgeschlossen bzw. behandelt werden. Bei disseminiertem oder nicht bestrahlbarem symptomatischem Befall ist eine Chemotherapie indiziert. Anthrazykline spielen beim Marginalzonenlymphom keine wesentliche Rolle; Purinanaloga und Alkylanzien sind die wirksamsten Substanzen. Zunehmend wird Bendamustin eingesetzt. Rituximab ist nach den publizierten Fallserien wirksam in der Mono- und Kombinationstherapie und

wird daher häufig eingesetzt, ist für diese Indikation bislang aber nicht zugelassen.

5.5 Studienadressen

Die Rekrutierung in das Protokoll DSGl 01/2003 der Deutschen Studiengruppe Gastrointestinale Lymphome (DSGL) wurde 2013 beendet. Aktuell (Juni 2015) stehen in Deutschland keine offenen Multi-centerstudien für Patienten mit Marginalzonen- und MALT Lymphomen zur Verfügung. Updates auf den Seiten des Kompetenznetzes Maligne Lymphome (<http://kml.clinicalsite.org/de>) und der Studiengruppe indolente Lymphome (<http://www.stil-info.de/>)

6 Follikuläre Lymphome (FL)

6.1 Manifestationen

Meist multiple Lymphome, seltener Splenomegalie. Primär extranodale Manifestationen treten in unter 20 % auf, Transformation in high grade NHL in 20–40 % der Fälle.

6.2 Prognosefaktoren

Der sog. FLIPI-Index ermöglicht, die Prognose eines individuellen Patienten mit FL abzuschätzen. Folgende Risikofaktoren (RF) werden diesbezüglich berücksichtigt: Alter < vs. > 60 Jahre, LDH normal vs. pathologisch, Stadium I/II vs. III/IV, Hb < 12 g% vs. Hb > 12 g%, Anzahl befallener LK-Regionen (siehe Abbildung 4).

Es werden 3 Risikogruppen unterschieden: 0–1 RF, 2 RF oder ≥ 3 RF. Die 10-Jahres-Überlebenszeiten betragen: 71 %, 51 % bzw. 36 % (siehe Tabelle 12).

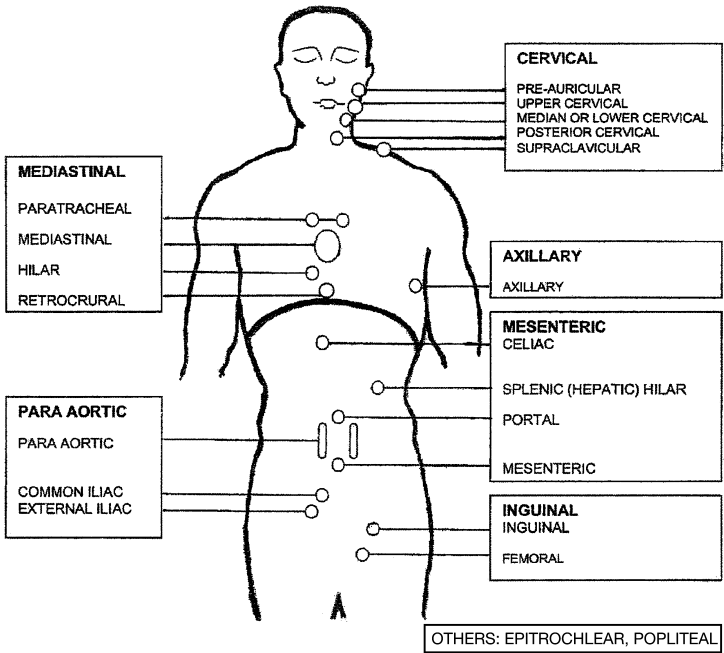


Abbildung 4: FLIPI: Lymphknoten-Regionen (aus Solal-Céligny 2004)

Tabelle 12 FLIPI Prognose-Index mit Überlebenszeiten				
Risikogruppe	Zahl der Risiko-faktoren*	Patienten-Anteil, %	5-Jahres-Überlebens-rate, % (SE)	10-Jahres-Überlebens-rate, % (SE)
Niedrig	0–1	36	90,6 (1,2)	70,7 (2,7)
Intermediär	2	37	77,6 (1,6)	50,9 (2,7)
Hoch	≥ 3	27	52,5 (2,3)	35,5 (2,8)

* Risikofaktoren: Alter > 60 Jahre; Ann Arbor III-IV; Hb > 12g/dl; Serum LDH erhöht; befallene Lymphknoten > 4

6.3 Therapie

6.3.1 Therapieprinzipien

Diese richten sich nach dem Stadium, dem Allgemeinzustand sowie dem Alter des Patienten. Follikuläre Lymphome Grad 3b werden in der Regel den diffus großzelligen Lymphomen zugeordnet und entsprechend behandelt (s. Kap. 8.).

Die Therapieansätze reichen von einer „wait and watch“ Strategie bei asymptomatischen Patienten über eine Monotherapie mit Rituximab bis zu einer Chemo-Immuntherapie. Diese stellt inzwischen die international akzeptierte Standardtherapie bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien dar, die eine Therapienotwendigkeit aufweisen.

Klinische Kriterien, die eine Therapienotwendigkeit darstellen, sind entsprechend den sogenannten GELF-Kriterien der französischen GELA-Studiengruppe oder der britischen Lymphom-Studiengruppe BNLI die lymphombedingte Kompressionssymptomatik, eine Lymphknotenmanifestation über 7 cm, B-Symptomatik oder eine pathologische LDH.

Tabelle 13 Wann besteht eine Therapieindikation?

Adapted GELF criteria (FL2000 and PRIMA studies): any one of these criteria	BNLI criteria: any one of these criteria
<ul style="list-style-type: none"> • High tumor bulk defined by either: <ul style="list-style-type: none"> – a tumor > 7 cm – 3 nodes in 3 distinct areas each > 3 cm – symptomatic splenic enlargement – organ compression – ascites or pleural effusion • Presence of systemic symptoms • ECOG performance status > 1 • Serum LDH or $\beta 2$-microglobulin above normal values 	<ul style="list-style-type: none"> • Rapid generalized disease progression in the preceeding 3 months • Life threatening organ involvement • Renal or macroscopic liver infiltration • Bone lesions • Presence of systemic symptoms or pruritus • Hemoglobin < 10 g/dL or WBC < $3.0 \times 10^9/L$ or platelet counts < $100 \times 10^9/L$; related to marrow involvement

6.3.2 Stadienadaptierte Therapieoptionen

First-Line-Therapie in Frühstadien (Stadium I/II, eventuell limitiertes Stadium IIIA, keine B-Symptome, kein Bulky disease) (ca. 20–25 % aller Patienten mit Follikulärem Lymphom):

In den frühen Stadien I, II und eventuell IIIA mit niedriger Tumormasse (weniger als 4 befallene Lymphknotenstationen, kein Bulk Tumor) ist die Effektivität der alleinigen Radiatio untersucht. Durch die alleinige Strahlentherapie mit einer Dosis von 24–40 Gy kann in den Stadien I/II ein Gesamtüberleben von 80–100 % nach 5 Jahren bzw. 60–80 % nach 10 Jahren und ein rezidivfreies Überleben von 60–70 % nach 5 Jahren und 40–60 % nach 10 Jahren erreicht werden. Rezidive treten in << 10 % in behandelten Arealen auf. Als Standard gilt eine Involved-Field-Radiatio (MacManus 1996, Wilder 2001).

Allerdings hat sich gezeigt, dass die zusätzliche Therapie mit Rituximab die Progressionsrate erheblich hinauszögert, weshalb heute eine alleinige Radiatio nicht mehr die unumstrittene Therapie der Wahl darstellt, auch nicht in den sehr frühen Stadien. Von der GLSG wird 2015 ein Phase II-Studienprotokoll vorbereitet, das die Kombination einer niedrig dosierten Strahlentherapie mit dem CD 20-Antikörper Obinutuzumab prüfen wird (Prof. Herfarth, Heidelberg).

Darüber hinaus hat sich bei asymptomatischen Patienten mit low-tumor burden eine Therapie mit Rituximab gegenüber einer wait and watch Strategie ebenfalls als hilfreich erwiesen, sodass das PFS verlängert und die Zeit bis zur Notwendigkeit einer Chemotherapie oder Radiatio weiter verzögert werden kann (Ardeschna 2014).

First-line-Therapie in therapiepflichtigen Stadien III und IV

Vier große, multizentrische Studien haben eindeutig gezeigt, dass eine Chemotherapie mit Rituximab die gegenwärtig bestmögliche Therapieoption darstellt. All diese Studien haben nicht nur eine Verbesserung des PFS, sondern zumeist auch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber einer alleinigen Chemotherapie gezeigt. Daher wurden diese Therapieoptionen auch in die gängigen Leitlinienempfehlungen der verschiedenen Fachgesellschaften übernommen (z.B. NCCN-Guidelines; ESMO-guidelines, DGHO-Leit-

linien). Basierend auf den FOLLO-5 Daten ist eine Therapie mit R-CVP gegenüber einer R-CHOP oder R-Fludarabin-Therapie unterlegen, sodass diese Therapie heute in Deutschland eher in den Hintergrund rückt. Allerdings hat sich gezeigt, dass die Fludarabin-haltige Therapie deutlich toxischer ist als die R-CHOP Therapie, sodass die NCCN-guidelines heute eine Fludarabin-haltige Therapie nicht mehr als Therapie der Wahl ansehen (siehe auch Federico 2013).

Noch nicht eindeutig geklärt ist hingegen die geeignete Wahl der Chemotherapie, die zusammen mit Rituximab verabreicht werden sollte. So ist unklar, ob eine Anthrazyklin-haltige Therapie einer nicht-Anthrazyklin-haltigen Therapie überlegen ist oder nicht.

Die Studiengruppe indolente Lymphome (StiL) hat kürzlich eine Phase III Studie mit über 500 Patienten abgeschlossen, die eine Nicht-Unterlegenheit einer Therapie mit Rituximab und Bendamustin (R-B) gegenüber einer Therapie mit Rituximab (R) und CHOP überprüft hatte. Bislang gilt die Therapie mit R-CHOP als eine der weltweit am häufigsten angewandten Therapieoptionen bei follikulären Lymphomen. Die StiL Studie zeigte, dass eine Therapie mit R-B nicht nur gleichwertig ist im Vergleich zu R-CHOP, vielmehr konnte sowohl für follikuläre Lymphome als auch für weitere indolente Lymphome und für Mantelzell-Lymphome eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verlängerung des PFS, der CR-Rate und der Zeit bis zur nächsten Lymphomtherapie (TTNT) demonstriert werden (Rummel 2013). So betrug in der Gesamtgruppe von 513 auswertbaren Patienten das PFS mit R-CHOP 34,8 Monate, mit R-B hingegen 54,9 Monate (HR 0,57, $p=0,00012$). Für die 279 Patienten mit FL waren ähnliche Ergebnisse zu verzeichnen. Gleichzeitig konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass die Therapie mit R-B gegenüber R-CHOP wesentlich weniger Nebenwirkungen aufweist, insbesondere kein Haarausfall, weniger Polyneuropathien, weniger Stomatitiden und signifikant weniger Infektionen bzw. Neutropenien. Lediglich die Haut-Nebenwirkungen waren unter R-B häufiger zu finden als unter R-CHOP. Bezüglich des Gesamtüberlebens zeigte sich nach einem medianen Follow-up von 35 Monaten bislang noch kein Unterschied. Somit stellt die Therapie mit R-B aufgrund der o.g. Ergebnisse und der verringerten Toxizität gemäß den Autoren der StiL-Gruppe einen neuen Therapiestandard für die Behandlung von indolenten Lymphomen dar.

Eine Monotherapie mit Rituximab ist bislang in der First-line-Therapie in Deutschland nicht zugelassen, allerdings stellt diese Therapie bei Patienten mit geringerer Tumormasse durchaus eine Alternative mit sehr geringen Toxizitäten dar. Eine prolongierte Therapie mit Rituximab (mit 4 Infusionen alle 2 Monate) über das ursprüngliche, nur 4 Wochen dauernde Protokoll, ist gemäß der SAKK-Studiengruppe zu favorisieren.

Bei asymptomatischen Patienten mit advanced-stage, low-tumor burden FL ist gemäß der o.g. Studie von Ardeschna et al. (2014) anstelle einer watchful waiting Strategie auch eine Monotherapie mit Rituximab möglich ($4 \times \pm 2$ -jährige Erhaltungstherapie mit Rituximab alle 2 Monate), um die Zeit bis zur Notwendigkeit einer Chemotherapie zu verlängern. Allerdings ist dieser Ansatz bislang außerhalb von Studien nicht propagiert, zumal Langzeitdaten noch fehlen und die spätere Durchführung einer Chemo-Immuntherapie durch die vorangegangene Rituximab-Therapie möglicherweise beeinträchtigt ist. Diese Therapie stellt allerdings eine Option dar. Das Gesamtüberleben und die Rate an Transformationen waren nicht different in den verschiedenen Studiengruppen, die Lebensqualität wurde durch die Rituximab-Therapie eher verbessert, die Toxizität war akzeptabel.

Erhaltungstherapie mit Rituximab

Die prospektiv randomisierte PRIMA-Studie (Salles 2011) hat den Stellenwert einer Rituximab-Erhaltungstherapie nach einer Chemo-Immuntherapie an über 1.200 Patienten in der first-line Therapie überprüft. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Rituximab-Erhaltungstherapie alle 2 Monate über eine Dauer von 2 Jahren das Rezidiv-Risiko signifikant um 50 % reduziert. Das mediane PFS war bislang noch nicht erreicht, das PFS nach 2 Jahren betrug 82 % im Rituximab-Erhaltungstherapiearm gegenüber 66 % im Kontrollarm (HR=0,50, 95 % CI: 0,39–0,64; $p < 0,0001$). Die Patienten im Erhaltungsarm zeigten auch eine signifikant verlängerte Zeit bis zur nächsten Lymphomtherapie. Alle relevanten Subgruppen haben dabei von der Rituximab-Erhaltungstherapie profitiert. Zum Zeitpunkt nach 5 Jahren sind allerdings weiterhin im Gesamtüberleben keine Unterschiede zu sehen. An Nebenwirkungen der Erhaltungstherapie wurden etwas vermehrt Infektionen beob-

achtet (37% vs. 22%), vereinzelt traten auch schwere progressiv multifokale Leukencephalopathien auf. Die Lebensqualität war in beiden Therapiearmen identisch. Zusammenfassend, so die Autoren, stellt die 2-jährige Erhaltungstherapie mit Rituximab eine Standard-Therapieoption für therapiepflichtige Patienten mit einer Remission unter einer Chemo-Immuntherapie dar. Ob wirklich alle Patienten außerhalb einer Studie von einer Rituximab-Erhaltungstherapie profitieren, ist nicht geklärt. Insbesondere ist nicht geklärt, ob nach einer Rituximab-Bendamustin Therapie eine Erhaltungstherapie mit Rituximab zu einer weiteren Verlängerung des PFS oder gar des OS führt. Nach neueren Daten ist eine PET-CT-Untersuchung hilfreich, um Risiko-Patienten frühzeitig zu identifizieren und eine entsprechende Risiko-adaptierte Therapie durchzuführen (Trotman 2011).

In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass die StIL-Studiengruppe eine Phase III Studie durchgeführt hat (NHL 7-2009 Protokoll), die eine 2-jährige gegenüber einer 4-jährigen Erhaltungstherapie mit Rituximab nach R-Bendamustin überprüft (www.stil-info.de). Publiizierte Ergebnisse liegen noch nicht vor.

Eine weitere Studie (RESORT) überprüfte eine Rituximab-Erhaltungstherapie nach Rituximab-Induktionstherapie gegenüber einer Wiederaufnahme der Rituximab-Therapie bei Progression bzw. sofern diese benötigt wurde. Dabei zeigte sich kein Unterschied in der Zeit bis zum Therapieversagen (primärer Endpunkt), weshalb die Autoren schließen, dass bei derartigen Patienten mit low-tumor volume eine Re-Therapie mit Rituximab möglich ist und Kosten sparen würde (Kahl 2014).

6.3.3 Rezidivtherapie

Generell sollte bei einem Rezidiv eines follikulären Lymphoms eine erneute histologische Sicherung zum Ausschluss einer Transformation in ein hochmalignes NHL erfolgen. Dabei sollte die Biopsie möglichst am Ort mit der größten Tumormasse erfolgen.

Die Wahl der Therapie richtet sich u.a. nach der Länge der vorangegangenen Remission, dem Befallsmuster sowie der aktuellen Histologie.

Bei Spätrezidiven kann die Initialtherapie erneut durchgeführt

werden. Bei kürzerem progressionsfreiem Intervall sollte hingegen auf ein neues Therapieregime umgestellt werden.

In diesem Zusammenhang sollte bei Patienten < 65 Jahren auch geprüft werden, ob eine autologe Stammzell-Transplantation möglich und sinnvoll ist. Hier empfiehlt es sich, frühzeitig mit einem Transplantations-Zentrum Kontakt aufzunehmen. Bei jüngeren Patienten stellt diese Maßnahme insbesondere bei primärer Resistenz, Progression unter der Initialtherapie oder bei Frührezidiven (bis < 2 Jahre) mittlerweile die Therapie der Wahl dar.

In jedem Falle ist gemäß der randomisierten Phase III Studie der EORTC eine Erhaltungstherapie mit Rituximab im Rezidiv indiziert und zugelassen.

Bei Patienten, die nicht mehr für eine Transplantation in Frage kommen, stehen verschiedene palliative Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. In der StiL NHL-2 Studie, die R-Bendamustin gegenüber R-Fludarabin im Rezidiv verglichen hatte, zeigte sich nicht nur eine Überlegenheit der R-B Therapie bezüglich des PFS, sondern mittlerweile auch in Bezug auf das OS. Entsprechende Daten wurden beim ASH 2014 präsentiert (Rummel 2013).

In der Regel wird die Wahl der Therapie abhängig gemacht von der klinischen Situation und der Wachstumstendenz der Lymphom-erkrankung. Bei rascher Progression empfiehlt sich eher ein aggressiveres Protokoll, wohingegen bei weniger aggressivem Lymphomwachstum eine wenig aggressive Therapie, u.U. eine Rituximab-Monotherapie (s.u.) gewählt werden sollte.

Die Strahlentherapie kommt bei fortgeschrittenen Stadien nur unter palliativen Gesichtspunkten oder in der lokalisierten Rezidivsituation in Betracht. Im Rahmen der Palliation stellt eine niedrig dosierte involved-field Strahlentherapie (Gesamtdosis 4 Gy) eine effektive lokale Behandlungsoption mit potentiell lang anhaltender Remission dar.

6.3.3.1 Weitere Rezidivoptionen

Monotherapie mit Rituximab

Die Monotherapie mit Rituximab (375 mg/m², Tag 1, 8, 15, 22) ist für die Rezidivsituation des niedrig-malignen NHLs zugelassen. Die objektiven Ansprechraten liegen hier bei etwa 50 %, bei follikulären

Lymphomen mit einer hohen CD20-Expression bei ca. 60 %. Die mittlere Remissionsdauer liegt bei etwa 12–18 Monaten. Das Toxizitätsprofil ist in der Regel sehr günstig; die Therapiedauer beträgt nur 4 Wochen. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit hoher Tumorlast bzw. bei leukämischem Verlauf, bei denen unter der erstmaligen Rituximab-Therapie eine etwas erhöhte Rate an Infusions-assoziierten Nebenwirkungen (Fieber, Schüttelfrost) bzw. sogar Tumorlyse-syndrome auftreten können.

Eine wiederholte Therapie nach vorausgegangener Rituximab-Therapie ist ebenfalls erfolgreich, möglicherweise aber gegenüber einer Erhaltungstherapie im Bezug auf das Überleben etwas ungünstiger.

Radioimmuntherapie

Eine Radioimmuntherapie mit Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin®) ist nach Vortherapie mit Rituximab zugelassen. Diese Therapie kann ambulant einmalig durchgeführt werden. Die Wirksamkeit dieser Therapie ist gut, lang anhaltende Remissionen sind auch hier beobachtet worden. Eine enge Kooperation mit den Nuklearmedizinern ist notwendig. Voraussetzung für eine Zevalin-Therapie ist eine ausreichende Knochenmarksreserve (definiert durch Neutrophile $>1.500/\mu\text{l}$, Thrombos $>100.000/\mu\text{l}$, keine vorausgehende Stammzelltransplantation, keine vorausgehende Radiatio von mehr als 25 % des aktiven Knochenmarkes, keine KM-Infiltration von $>25\%$).

Allogene Stammzell-Transplantation

Diese Therapiemodalitäten können bei jungen Patienten mit fortgeschrittenen niedrig-malignen Lymphomen durchgeführt werden. Es hat sich bislang gezeigt, dass nach HLA-identischer Geschwistertransplantation bei verschiedenen low-grade Lymphomen das 3-Jahre DFS zwischen 39 und 59 % und die Rezidivquote zwischen 9 und 27 % lag; die Mortalitätsrate lag zwischen 19 und 39 %. In Multivarianzanalysen konnte gezeigt werden, dass ein schlechter Karnofsky-Index, eine chemoresistente Erkrankung sowie eine non-TBI-Konditionierung ungünstig waren. Im Vergleich zu autologen Transplantationen ist jedoch die Rezidivrate nach allogener Transplantation deutlich niedriger. Allerdings werden die Vorteile der allogenen

Transplantation durch die hohe Mortalität aufgehoben, sodass insgesamt bislang kein Überlebensvorteil durch die allogene Transplantation resultierte.

Bei spezifischen Fragen hierzu bitten wir um rechtzeitige Kontaktaufnahme mit dem Tübinger Transplantationszentrum. (Ansprechpartner: OA Dr. C. Faul, Medizinische Universitätsklinik Tübingen, Abt. II, Tel.: 07071/29-82711).

Neue Substanzen

Hier sind insbesondere der PI3Kdelta-Inhibitor Idelalisib (GS1101) (Gopal 2014) und der BTK-Inhibitor Ibrutinib zu nennen. Beide Substanzen sind für die Therapie der CLL sowohl bei der FDA als auch der EMA zugelassen. Ibrutinib ist ausserdem zugelassen für das Mantelzelllymphom, Idelalisib für das follikuläre Lymphom. Es laufen aktuell randomisierte Phase III Zulassungs-Studien in Kombination mit Rituximab-Bendamustin. Gegebenenfalls ist die Kontaktaufnahme mit den unten angegebenen Studienzentren empfohlen.

6.4 Studien

Studiengruppe indolente Lymphome: Studienleiter: Prof. Dr. Mathias Rummel; Med. Univ. Klinik Gießen. Internet: www.stil-info.de.

GLSG-Studiengruppe: Studienzentrale der Med. Klinik III, Klinikum der LMU München – Großhadern, Marchioninistraße 15, 81377 München, Tel.: 089-7095-4900/01, Fax.: 089-7095-7900/01, E-Mail: studyce@med.uni-muenchen.de

7 Mantelzell-Lymphom (MCL)

7.1 Manifestationen

Eine KM-Beteiligung findet man bei 80–90 % aller Patienten, sie hat jedoch keine prognostische Relevanz. Oft mit Splenomegalie und extranodalem Befall (z.B. GI-Trakt, Waldeyer-Rachenring, Orbita, Leber, ZNS mit Meningeosis lymphomatosa) einhergehend. In 20–30 % können Lymphomzellen im peripheren Blut nachgewiesen werden.

Eine molekulargenetische Untersuchung mit Nachweis einer t(11;14) Translokation (FISH) bzw. der immunhistochemische Nachweis einer Cyclin D1-Überexpression sichert die Diagnose.

7.2 Prognose

Im Gegensatz zu anderen histologischen Subtypen von „indolenten“ Lymphomen weist das Mantelzell-Lymphom (MCL) eine ungünstigere Prognose auf. Neuere Daten zeigen aber auch für das MCL eine Prognoseverbesserung. Die mittlere Überlebenszeit beträgt aktuell fast 5 Jahre (Herrmann 2009). Es wurde ein klinischer Risiko-Score (MIPI: MCL International Prognostic Index) etabliert, der den Allgemeinzustand und das Alter des Patienten sowie LDH- und Leukozytenwerte einschließt (Hoster 2014). Für die Berechnung steht auch eine Internet – basierte Version zur Verfügung (www.european-mcl.net/de/clinical_mipi.php). Zusätzlich besitzt der Proliferationsmarker Ki67 eine hohe prognostische Relevanz. Ca. 10–15 % der Fälle verlaufen indolent.

7.3 Therapieempfehlungen in der Primärtherapie

Die Therapie sollte möglichst im Rahmen von Studien erfolgen. In der Regel ist eine rasche Therapieeinleitung erforderlich. Im Einzelfall kann bei Verdacht auf indolenten klinischen Verlauf eine engmaschige watch & wait-Strategie verfolgt werden und erst bei Progress eine Therapie eingeleitet werden. In den seltenen Fällen eines begrenzten Stadiums I/II stellt die primäre Radiotherapie analog zum follikulären Lymphom eine kurative Behandlungsoption dar, wenngleich nur wenige Daten hierzu vorliegen.

Bei jüngeren Patienten < 65 Jahre und gutem Allgemeinzustand stellt ein dosisintensiviertes Konzept (Induktion plus Hochdosiskon-solidierung mit autologer Stammzelltransplantation oder HyperC-VAD) aufgrund des deutlich verlängerten progressionsfreien Überlebens die Standardtherapie dar. In der europäischen MCL-Younger-Studie erwies sich ein Ara-C-haltiges autologes Transplantationskonzept einem R-CHOP-basierten Hochdosis-Protokoll als überlegen (Hermine 2010). Nach neueren französischen Daten ist auch nach einer Hochdosistherapie eine Rituximab-Erhaltungstherapie von

Vorteil. Nach 2 Jahren zeigte sich ein EFS-Vorteil von 93,3 % versus 83,1 % (Le Gouill 2014).

Bei jüngeren Patienten und eingeschränktem AZ sowie älteren Patienten > 65 Jahre sind mögliche Kombinationsregime R-CHOP und R-Bendamustin. In einer großen Phase III-Studie zeigte sich VR-CAP (R-CHOP mit Ersatz von Vincristin durch Bortezomib) gegenüber R-CHOP überlegen. Das 4-Jahres-OS war unter dem Bortezomib-haltigen Protokoll signifikant besser (64 versus 54 %) bei etwas ausgeprägterer Hämatotoxizität (Robak 2015). Diese Studie führte zur Zulassung von Bortezomib in diesem Setting. Bei älteren Patienten mit eingeschränktem AZ kommen Monotherapien mit z. B. Bendamustin und Chlorambucil, ggfs. jeweils in Kombination mit Rituximab in Frage. Aufgrund des aggressiveren Krankheitsverlaufs rezidiert die Mehrzahl der Patienten in den ersten 3 Jahren, sodass zumindest in Studien Erhaltungskonzepte eingesetzt werden. Die Ergebnisse der MCL Elderly-Studie zeigen, dass eine Rituximab-Erhaltungstherapie einer Interferon-Therapie bzgl. der Responsedauer, des PFS und des OS überlegen ist, sodass die Rituximab-Maintenance Therapie mittlerweile als Standard in diesem Kollektiv angesehen werden kann (Kluin-Nelemans 2012).

Der BTK-Inhibitor Ibrutinib wurde für die Rezidivtherapie zugelassen (s. u.). Der Stellenwert des BTK-Inhibitors in der Primärtherapie ist noch offen. Ergebnisse einer Phase III-Studie, die bei Älteren, nicht für eine Transplantation infrage kommenden Patienten in der Primärtherapie R-Benda +/- Ibrutinib/Placebo vergleicht, stehen 2015 noch aus.

7.4 Rezidiv-Therapie

Auch im Rezidiv ist die Immunchemotherapie Standard (bei initialer Remissionsdauer > 6 Monate). Die Wahl des Protokolls erfolgt in Abhängigkeit von der Primärtherapie. Alle rezidierten Patienten unter 65 Jahren sollten – wenn nicht primär bereits erfolgt – einer autologen Stammzell-Transplantation zugeführt werden. Bei „jüngeren“ Patienten mit einem vorhandenen allogenen Familien- oder Fremdspender ist in zweiter Remission durchaus auch eine allogene Transplantation zu diskutieren, evtl. mit reduzierter Konditionie-

rung. Eine Kontaktaufnahme mit einem Transplantationszentrum ist frühzeitig empfehlenswert.

Im fortgeschrittenen Rezidiv ist der mTOR-Inhibitor Temsirolimus einer Monochemotherapie überlegen (Hess 2009). Weitere Therapieansätze stellen der Proteasom-inhibitor Bortezomib (Goy 2009) und die immunmodulatorische Substanz Lenalidomid dar. Hierzu liegen jedoch noch keine randomisierten Studien vor (Habermann 2009).

Neben den Chemo-Immuntherapien und Temsirolimus wurde auch beim MCL der Stellenwert einer Therapie mit Ibrutinib geprüft. Dabei zeigte sich in einer Phase II Studie eine beeindruckende Wirksamkeit von Ibrutinib (Wang 2013), weshalb Ibrutinib mittlerweile für die Rezidiv-Therapie des MCL als Monosubstanz zugelassen wurde. Eine randomisierte Phase III mit Ibrutinib vs. Temsirolimus ist kompett rekrutiert, Ergebnisse stehen Mitte 2015 noch aus.

7.5 Studien

GLSG Studienzentrale, Marchionistr. 15, 81377 München, Tel.: 089/7095-4900 oder -4901, Fax: 089/7095-7900 oder -7901, E-Mail: study-ce@med.uni-muenchen.de

Ansprechpartner in Tübingen: Dr. M. Sökler (07071/2982711)

8 Klinisch „hochmaligne/aggressive“ B-Zell-Lymphome

8.1 Grundlagen

Wenngleich die WHO-Klassifikation eine Gruppierung der Lymphome nach deren klinischen Verlauf nicht mehr vorsieht, ist eine zusammenfassende Darstellung der unbehandelt aggressiv verlaufenden Lymphome sinnvoll, da sie sich hinsichtlich therapeutischer Gesichtspunkte derzeit unter einer Strategie subsummieren lassen. Sie umfassen neben dem großzellig-diffusen B-Zell-NHL mit seinen Subtypen und Varianten (siehe Kapitel Pathologie) auch die folliculären Lymphome Grad 3b.

Seit einigen Jahren erfolgt durch verschiedene Arbeitsgruppen eine Subtypisierung der diffus großzelligen B-Zell-Lymphome

(DLBCL) anhand von Genexpressionsprofilen. Hierbei konnten zwei Subgruppen charakterisiert werden: Lymphome, deren Zellen das Genprofil von Keimzentrons-B-Zellen aufweisen (GCB-Typ) und Lymphome mit dem Profil aktivierter B-Zellen (ABC-Typ). Erstere sind morphologisch häufiger zentroblastische Lymphome mit besserer Prognose; bei den Lymphomen vom ABC-Typ handelt es sich häufiger um immunoblastische Lymphome. Sie weisen eine schlechtere Prognose auf. Der negative prognostische Einfluss des ABC-Subtyps kann möglicherweise durch die Addition zusätzlicher Substanzen wie Lenalidomid, Ibrutinib oder die Proteasomeninhibitoren Bortezomib und Carfilzomib zur Standardtherapie aufgehoben werden. Derzeit fehlen allerdings noch breit anwendbare Tests zur verlässlichen Subtypisierung im klinischen Alltag.

Eine Zwischenstellung zwischen DLBCL und Burkitt-Lymphom nimmt die prognostisch ebenfalls ungünstige Gruppe der sog. *double-hit*-Lymphome ein, welche myc-Rearrangements in Kombination mit bcl2- oder seltener bcl6-Mutationen aufweisen. Eine klare therapeutische Konsequenz ergibt sich hieraus aktuell noch nicht. Eine retrospektive Analyse weist auf einen Vorteil dosisdichter Protokolle wie R-EPOCH gegenüber R-CHOP hin (Petric 2014).

Grundsätzlich ist bei aggressiven B-Zell-Lymphomen von einer Systemerkrankung auszugehen, sodass auch die Systemtherapie im Vordergrund steht. Operative Eingriffe kommen lediglich zur Diagnosesicherung in Betracht. Auch eine alleinige Strahlentherapie kommt nur für Patienten in Frage, denen bei lokalisierter Erkrankung eine Chemotherapie nicht zugemutet werden kann. Bei Patienten mit Bulk-Tumoren, Extranodalbefall oder Resttumoren kann nach der Systemtherapie eine konsolidierende Bestrahlung erwogen werden. Die konkrete Behandlungsplanung richtet sich nach dem Stadium der Erkrankung, dem Risiko-Index (IPI, siehe unten) und dem (biologischen) Alter des Patienten. Insgesamt können ca. 60% der Patienten mit einem aggressiven Lymphom langfristig geheilt werden.

8.2 Internationaler Prognoseindex (IPI; Shipp-Score)

Unabhängige Risikofaktoren (RF) für alle Patienten:

- Alter > 60 Jahre
- Stadium III/IV
- LDH-Erhöhung
- Karnofsky < 80 % (Performance Status > 1)
- > 1 extranodale Manifestation

Es erfolgt eine Einteilung in folgende Risikogruppen:

		5-Jahres-Überlebensrate (5-J-ÜLR)
Niedrigrisiko	0–1 RF	73 %
Niedrig-intermediär	2 RF	51 %
Hoch-intermediär	3 RF	43 %
Hochrisiko	4–5 RF	26 %

Für die Subgruppe der Patienten unter 60 Jahren sind folgende Risikofaktoren relevant:

- Stadium III/IV
- LDH-Erhöhung
- Karnofsky < 80 % (Performance Status > 1)

Entsprechend erfolgt eine Einteilung in Risikogruppen (altersadaptierter IPI):

		5-Jahres-Überlebensrate (5-J-ÜLR)
Niedrig	0 RF	83 %
Niedrig-intermediär	1 RF	69 %
Hoch-intermediär	2 RF	46 %
Hoch	3 RF	32 %

Verschiedene andere prognostische Indizes wie R-IPI oder E-IPI konnten sich bislang in der klinischen Routine nicht durchsetzen. Abzuwarten bleibt, ob der neu vorgeschlagene NCCN-IPI sich durchsetzen wird. Er berücksichtigt zusätzlich das Ausmass der Risikofaktoren Alter und LDH-Erhöhung durch eine Punktestaffellung (Zhou 2014).

8.3 Therapie

Vor Therapiebeginn sollten die Staging-Untersuchungen und Biopsien durchgeführt werden, außer bei einer vitalen Bedrohung des Patienten. Für die Effektivität der Behandlung ist es von großer Bedeutung, die Chemotherapiezyklen ohne Zeitverzögerung und in Volldosis zu applizieren. Zur Vermeidung von Therapieverzögerungen kommen Wachstumsfaktoren (G-CSF) zur Anwendung. Als Standard-Chemotherapie gilt seit den 70er Jahren das CHOP-Protokoll. Zahlreiche Weiterentwicklungen zeigten sich schließlich in Phase III-Studien nicht überlegen. Die Wirksamkeit der Behandlung wird entscheidend von der Anthrazyklin-Dosis bestimmt, eine Dosis-Reduktion sollte nur bei strenger Indikation vorgenommen werden. Bei älteren Patienten (> 70 Jahre) oder vorbestehender Polyneuropathie ist eine Reduzierung der Vinca-Alkaloide (z. B. Vincristin auf 1 mg absolut) möglich.

Ein eindeutiger Fortschritt wurde vor gut 10 Jahren durch die Entwicklung des Anti-CD20-Antikörpers Rituximab und seine Kombination mit Polychemotherapie erreicht. Die Immunchemotherapie hat sich mittlerweile für alle Patientengruppen als überlegen hinsichtlich Ansprechen, krankheitsfreiem Überleben und auch Gesamtüberleben herausgestellt.

Während der Therapie müssen regelmäßige Verlaufsuntersuchungen (körperliche Untersuchung, Laborkontrollen, bildgebende Diagnostik) durchgeführt werden, um Komplikationen oder ein Therapieversagen frühzeitig zu erkennen. Wird während der Behandlung ein Nichtansprechen oder ein Progress festgestellt, so ist eine Therapieumstellung bzw. -intensivierung erforderlich.

8.3.1 Patienten unter 60 (–65) Jahre

Stadium I/II/IPI niedrig/niedrig intermediär

Bei Patienten unter 60 Jahren wurden in der MInT-Studie mit der Chemoimmuntherapie nach dem R-CHOP-Protokoll in begrenzten Stadien hervorragende, einer Chemotherapie ohne Rituximab deutlich überlegene Ergebnisse erzielt (Pfreundschuh 2011). In dieser Studie war eine zusätzliche Strahlentherapie Bulk-Manifestationen und extranodalen Manifestationen vorbehalten. Zwischenergebnisse der

Unfolder-Studie belegen einen deutlichen PFS-Vorteil durch eine zusätzliche Radiatio auf Bulk- und Extranodal-Befall (Mitteilung DSHNHL). Nach Ergebnissen aus British Columbia kann die Radiatio auch PET-abhängig gemacht werden (Sehn 2012).

Aktuell stehen für diese Patientengruppe zwei Studienprotokolle der DSHNHL- Studiengruppe zur Rekrutierung offen: Für Patienten mit aaPI 0 ohne Bulky Disease die Flyer-Studie, die $6 \times R$ -CHOP-21 randomisiert vergleicht mit $4 \times R$ -CHOP-21 und zwei weiteren Rituximab-Gaben. Für Patienten mit aaPI 1 und Patienten mit aaPI 0 mit Bulky Disease die Unfolder-Studie, die $6 \times R$ -CHOP-21 mit $6 \times R$ -CHOP-14 vergleicht jeweils gefolgt von einer Radiatio auf Bulk- und Extranodalmanifestationen.

Als Standardtherapie ausserhalb von Studien ist für Patienten unter 60 Jahren mit Stadium I/II und niedrigem bzw. niedrig-intermediärem IPI eine Therapie mit $6 \times R$ -CHOP-21 anzusehen mit zusätzlicher Radiatio auf Bulk- und Extranodalmanifestationen, ggf. auch nur bei noch positivem PET-Signal nach Chemoimmuntherapie. Eine zusätzliche Gabe von Etoposid bringt keinen Vorteil.

Fortgeschrittenes Stadium/IPI hoch intermediär/hoch:

In dieser Patientengruppe ist ein Benefit durch eine zusätzliche Rituximab-Therapie zwar nicht durch eine randomisierte Studie, wohl aber durch den historischen Vergleich von Patienten vor und nach der Integration von Rituximab ins Therapiekonzept belegt, sodass auch für diese Patienten eine Chemoimmuntherapie zu empfehlen ist.

Offen ist die Frage nach dem besten Regime. In der deutschen Studiengruppe wird R-CHOEP-14 eingesetzt aufgrund der sehr überzeugenden Daten im Vergleich zur – unterlegenen – Hochdosis-therapie (Schmitz 2012). Die Überlegenheit einer Etoposid-haltigen Therapie ist aber international noch nicht akzeptiert.

Auch die Frage der R-CHOP-Taktung – R-CHOP-14 oder R-CHOP-21 – ist weiter umstritten. In zwei Studien bei allerdings ausschliesslich bzw. überwiegend älteren Patienten wurde für R-CHOP-14 kein Vorteil gesehen (Cunningham 2013, Delarue 2013).

Für die primäre Hochdosischemotherapie liegen mittlerweile 4 randomisierte Studien im Rituximabzeitalter vor, die uneinheitliche Ergebnisse zeigen. Eine Übersicht darüber geben Cai et al. (Cai 2014).

Der Stellenwert der primären Hochdosistherapie ist also weiterhin unklar. Sie ist ausserhalb von Studien den Ergebnissen von Stiff et al. folgend allenfalls bei selektierten Hochrisikopatienten (aaIPI 3) vertretbar (Stiff 2013).

Eine weitere therapeutische Alternative für ausgewählte jüngere Hochrisiko-Patienten stellt die Behandlung nach dem B-ALL-Studienprotokoll dar.

Ausserhalb von Studien sind 8 Zyklen R-CHO(E)P 14 oder -21 als Standardtherapie anzusehen.

8.3.2 Patienten über 60 (–65) Jahre

Stadium I/II/IPI niedrig/niedrig intermediär

Für ältere Patienten in dieser Situation ist ein analoges Vorgehen wie bei Jüngeren sinnvoll. Es erfolgen aber in der Regel 8 Rituximab-Applikationen. Aufgrund des höheren Risikos für Fieber in der Neutropenie sollte bei Älteren auch bei R-CHOP-21 routinemässig G-CSF verabreicht werden.

Bei Patienten mit zusätzlichen Komorbiditäten oder schlechter Chemotherapietoleranz kann weiterhin ein kombiniertes Vorgehen erfolgen, mit 3–4 Zyklen R-CHOP-21 und nachfolgender involved-field-Radiatio (Held 2014).

Fortgeschrittenes Stadium/IPI hoch intermediär/hoch:

Die entscheidende Vergleichsstudie CHOP versus R-CHOP bei Patienten > 60 Jahren wurde von der französischen Lymphomstudiengruppe erstmals im Jahr 2002 vorgestellt und zeigt auch in einem 10-Jahres Follow-Up noch einen Unterschied im Überleben von 27,6 versus 43,5% zugunsten der Rituximab-haltigen Therapie (Coiffier 2010). Somit ist eine Therapie mit R-CHOP-21 über 8 Zyklen weiterhin als Standard anzusehen. Ein Vorteil durch die zusätzliche Gabe von Rituximab ist auch im Rahmen des dosisintensivierten CHOP-14-Protokolls belegt. Bei R-CHOP-14 reicht die Verabreichung von 6 Zyklen (plus zwei zusätzliche Rituximab-Gaben) aus. Ob auch bei R-CHOP-21 6 Zyklen ausreichend sind, ist offen.

Zwei R-CHOP-21 und R-CHOP-14 direkt vergleichende Studien zeigten keinen relevanten Unterschied (Cunningham 2013, Delarue 2013).

Zusammenfassend gilt bei älteren Patienten (60–80 J.) für die Deutsche Studiengruppe für hochmaligne Lymphome (DSHNHL) $6 \times \text{R-CHOP-14} + \text{G-CSF} + 2 \times \text{R}$ als Standard, international wird überwiegend $8 \times \text{R-CHOP-21}$ als Standard betrachtet.

Im Rahmen der Optimal-Studie der DSHNHL werden zum einen randomisiert Vincristin und liposomales Vincristin verglichen, zum anderen werden 12 gegen 8 Rituximab-Gaben randomisiert. Schließlich werden bei niedrigem IPI ohne Bulky Disease der PET-abhängige Verzicht auf 2 CHOP-Zyklen und die Radiatio überprüft.

8.3.3 Rezidivtherapie

Rezidive bei DLBCL sind schwierig zu behandeln. Bei bis zu 30 % der Patienten unter 65 Jahren kann im Rezidiv durch eine Hochdosis-Therapie mit autologer Stammzell-Transplantation noch eine Heilung erzielt werden. Alle geeigneten Patienten sollten in entsprechenden Zentren vorgestellt werden. Auch im Rezidiv wird in der Regel Rituximab eingesetzt. Der randomisierte Vergleich zweier Salvage-Regimes – R-DHAP und R-ICE – erbrachte keinen relevanten Unterschied (Gisselbrecht 2010). In der Regel wird bei Chemotherapie-sensitiver Erkrankung nach 3 Zyklen der Salvagetherapie eine Hochdosistherapie nach dem R-BEAM-Protokoll durchgeführt.

Bei nicht für die Hochdosistherapie geeigneten Patienten stellen bspw. Pixantron, Rituximab/Gemcitabin/Oxaliplatin oder Rituximab-Bendamustin Therapieoptionen dar (siehe unten).

Auch Spätrezidive sind möglich. Hier ist eine Histologiegewinnung wichtig, da ein Teil der Rezidive indolent ist und Zweitneoplasien ausgeschlossen werden müssen (Larouche 2010).

Auch bei Patienten mit Rezidiv eines aggressiven Lymphoms kann in Einzelfällen etwa bei einem Rückfall nach autologer Transplantation eine allogene Transplantation geprüft werden (Ansprechpartner in Tübingen: OA Dr. C. Faul, Medizinische Universitätsklinik Tübingen, Abt. II, Tel.: 07071/29-82711).

Patienten über 65 Jahren oder Patienten, die nicht für eine Hochdosis-Therapie in Frage kommen, werden einer in der Regel palliativen Salvage-Therapie zugeführt.

Hier kommen eine Reihe verschiedener Optionen je nach Alter,

Allgemeinzustand, Komorbidität und Krankheitsdynamik in Betracht. Beispielsweise können eingesetzt werden:

- Pixantron
- Bendamustin
- Bendamustin/Rituximab
- Gemcitabin
- Gemcitabin/Dexamethason/Cisplatin
- Gemcitabin/Oxaliplatin/Rituximab
- Gemcitabin/Rituximab
- Gemcitabin/Vinorelbin
- IMVP16
- Dexamethason
- Orale Etoposid-Therapie
- Orale Trofosamid-Therapie

Neuere Daten belegen auch die Effektivität von Lenalidomid und Temsirolimus (fehlende Zulassung). (Siehe Auswahl an Salvage-Protokollen, Kapitel 8.3.7).

Bei lokalisierten Problemen kann auch eine palliative Strahlentherapie eingesetzt werden. Die Bestrahlung wird in diesen Fällen meist als involved-field-Radiatio durchgeführt. In Abhängigkeit vom Gesamtkonzept und dem Allgemeinzustand des Patienten kann von der konventionellen Fraktionierung mit 2 Gy Einzeldosis und 40 Gy Gesamtdosis abgewichen werden und ein akzeleriertes Konzept mit höherer Einzeldosis/niedrigerer Gesamtdosis gewählt werden.

8.3.4 Therapie im höheren Alter (> 70 – 80 Jahre)

Aufgrund der Altersverteilung der hochmalignen Lymphome ist ein Großteil der Patienten über 70 Jahre und in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium. Falls es die Begleiterkrankungen erlauben, profitieren auch diese Patienten von einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie nach dem R-CHOP-Schema. Hämatopoetische Wachstumsfaktoren sollten hierbei eingesetzt werden, um Therapieverzögerungen zu vermeiden.

Neuere Daten zeigen, dass bei Patienten über 80 Jahren und/oder mit signifikanten Komorbiditäten eine dosisreduzierte Che-

moimmuntherapie nach dem R-miniCHOP-Schema bei deutlich geringerer Toxizität ebenfalls kuratives Potential besitzt (Peyrade 2011).

8.3.5 Therapie bei relevanten Komorbiditäten

Aufgrund der Altersverteilung hat ein Teil der Patienten relevante Komorbiditäten oder Einschränkungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens. Assessments wie der Cumulative Illness RS (CIRS) können ein sinnvolles Diagnostikinstrument bei der Therapieauswahl sein. Bei signifikanter kardialer Funktionseinschränkung mit Kontraindikation gegen Anthrazykline kann der Ersatz von Doxorubicin durch ein liposomales Anthrazyklin oder Etoposid erwogen werden. Bei Patienten, bei welchen aufgrund von Alter und Komorbiditäten eine Polychemotherapie in kurativer Intention nicht durchführbar ist, kann eine Therapie mit Rituximab und Bendamustin in Betracht gezogen werden.

8.3.6 ZNS-Prophylaxe und -Therapie

Prophylaxe:

Die Datenlage bezüglich Risikofaktoren für ein ZNS-Rezidiv ist uneinheitlich. Als Risikofaktoren diskutiert werden Befall der Hoden, der Nasennebenhöhlen, der Mamma, des Knochenmarks, mehr als ein extranodaler Befall, insbesondere in Kombination mit einer LDH-Erhöhung, sowie ein schlechter Performance-Status und bestehende B-Symptomatik. Hodenbefall und die Kombination aus >1 Extranodalbefall mit LDH-Erhöhung und schlechtem Performancestatus scheinen das höchste Risiko darzustellen.

In verschiedenen Publikationen in der Rituximab-Ära konnte für eine intrathekale Prophylaxe mit Methotrexat und/oder Cytarabin kein Nutzen gezeigt werden, da isolierte meningeale Rezidive praktisch nie auftreten und eine Wirkung im Hinblick auf sonstige ZNS-Rezidive nicht nachgewiesen werden konnte. Somit kann eine intrathekale Prophylaxe derzeit nicht standardmäßig empfohlen werden und sollte allenfalls bei sehr hohem Risiko für ein ZNS-Rezidiv und Kontraindikation gegen eine systemische Methotrexatgabe diskutiert werden.

Die systemische hochdosierte Methotrexatgabe kann möglicherweise das Risiko für ZNS-Rezidive verringern, wenngleich die Evidenz für dieses Vorgehen in der Literatur relativ gering ist. Die Dosis sollte dabei möglichst 3–3,5 g/m² nicht unterschreiten. Die Gabe kann parallel zur R-CHOP-Therapie oder im Anschluss daran durchgeführt werden.

Therapie:

Bei manifester Meningeosis ist, parallel zur Systemtherapie, eine intrathekale Therapie mit Methotrexat, Dexamethason und AraC erforderlich, bis der Liquor lymphomfrei ist (in der Regel 6–8 Injektionen). In Einzelfällen kann eine Radiatio der Neuroachse erwogen werden. Mit dem liposomalen Cytarabin zur intrathekalen Applikation (DepoCyte®) sind bei besserer Wirksamkeit im Vergleich zu konventionellem Ara-C weniger intrathekale Gaben erforderlich (einmal alle 2 Wochen). Je nach Art des ZNS-Befalles sowie unter Berücksichtigung der Komorbiditäten sollte eine zusätzliche systemische Therapie mit hoch dosiertem Methotrexat (> 3 g/m²) erwogen werden.

8.3.7 Ausgewählte Therapieprotokolle

R-CHOP-21

Rituximab	375 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Cyclophosphamid	750 mg/m ²	i.v.	Tag 2
Doxorubicin	50 mg/m ²	i.v.	Tag 2
Vincristin	1,4 mg/m ²		
	(abs. maximal 2 mg)	i.v.	Tag 2
Prednison	100 mg (abs.)	p.o.	Tag 2 – 6

Wiederholung Tag 22

Bei R-CHOP-14 obligate G-CSF-Gabe von Tag 4 bis 12 (Alternative Pegfilgrastim oder Lipegfilgrastim 24 – 72 h nach Therapie) und Wiederholung Tag 15

R-miniCHOP

Rituximab	375 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Cyclophosphamid	400 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Doxorubicin	25 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Vincristin	1 mg abs.	i.v.	Tag 1

Prednison	40 mg/m ²	p. o.	Tag 1–5
Wiederholung Tag 22			

DHAP

Cisplatin	100 mg/m ²	i. v.	Tag 1
Cytosin-Arabinosid (ältere Patienten)	2 × 2.000 mg/m ² (2 × 1.000 mg/m ²)	i. v.	Tag 2
Dexamethason	40 mg (abs.)	i. v./p. o.	Tag 1–4

VIPE

Etoposid	500 mg/m ²	i. v.	Tag 1
Ifosfamid	4.000 mg/m ²	i. v.	Tag 1
Cisplatin	50 mg/m ²	i. v.	Tag 1
Epirubicin	50 mg/m ²	i. v.	Tag 1

R-Bendamustin

Rituximab	375 mg/m ²	i. v.	Tag 1
Bendamustin	90 mg/m ²	i. v.	Tag 2 + 3 (1 + 2)
Wiederholung Tag 29			

Gemcitabin/Dexamethason/Cisplatin

Gemcitabin	1.000 mg/m ²	i. v.	Tag 1 + 8
Dexamethason	40 mg absolut	p. o.	Tag 1–4
Cisplatin	75 mg/m ²	i. v.	Tag 1
Wiederholung Tag 22			

Ifosfamid	1.000 mg/m ²	i. v.	Tag 1–5
Methotrexat	30 mg/m ²	i. v.	Tag 3 + 10
Etoposid	100 mg/m ²	i. v.	Tag 1–3
Wiederholung Tag 22			

Monotherapien

Bendamustin	70–120 mg/m ²	i. v.	Tag 1 + 2
Wiederholung Tag 22			
Gemcitabin	1.250 mg/m ²	i. v.	Tag 1, 8 und 15
Wiederholung Tag 29			
Pixantron	50 mg/m ²	i. v.	Tag 1, 8 und 15
Wiederholung Tag 29			

ZNS-Therapie

Cytosin-Arabinosid	40 mg (abs.)	i. th.
Dexamethason	4 mg (abs.)	i. th.
Methotrexat	15 mg (abs.)	i. th.
Alternative		
Liposomales Cytarabin	50 mg (abs.)	i. th.
Wiederholung Tag 15		

8.4 Studienprotokolle

Primärtherapie:

Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL)

Leitung: Prof. Dr. M. Pfreundschuh, Universitätsklinikum des Saarlandes, NHL-Studiensekretariat, Innere Medizin I, Geb. 40, D-66421 Homburg/Saar, Tel.: 06841/16-23084, Fax: 06841/16-23004
E-Mail: dshnhl@uniklinikum-saarland.de:

Patienten ≤ 60 Jahre, IPI 0, kein Bulk („Flyer“):
 $6 \times \text{R-CHOP-21}$ versus $4 \times \text{R-CHOP-21} + 2 \times \text{R}$

Patienten ≤ 60 Jahre, IPI 1 u./o. Bulk („Unfolder“):
 $6 \times \text{R-CHOP-21}$ versus $6 \times \text{R-CHOP-14} + \text{RT bei Bulk}$

Patienten > 60 Jahre:

OPTIMAL > 60 DSHNHL 2009-1: Improvement of Outcome and Reduction of Toxicity in Elderly Patients with CD20+ Aggressive B-Cell Lymphoma by an Optimised Schedule of the Monoclonal Antibody Rituximab, Substitution of Conventional by Liposomal Vincristine, and FDG-PET based Reduction of Therapy

9 Primäres ZNS-Lymphom (PZNSL)

9.1 Grundlagen und Epidemiologie

Das primäre ZNS-Lymphom (PZNSL) stellt eine seltene Untergruppe der extranodalen diffus-großzelligen B-Zell-Lymphome dar. Die Besonderheit dieser Lymphomentität besteht darin, dass üblicherweise außer dem ZNS keine anderen Lokalisationen befallen sind, eine Chemotherapie mit dem CHOP-Schema wegen der fehlenden ZNS-Gängigkeit nicht adäquat ist und deswegen andere Chemotherapeutika, insbesondere Hochdosis-Methotrexat, zum Einsatz kommen. Indolente B-Zell-Lymphome oder T-Zell-Lymphome des ZNS sind dagegen Raritäten. Von PZNSL sind die ZNS-Beteiligung bzw. ein ZNS-Rezidiv bei Lymphomen mit Manifestationen außerhalb des ZNS zu unterscheiden. 4% aller Hirntumoren und 1–2% aller extranodalen Lymphome sind PZNSL. Häufigkeitsgipfel ist die 6.–7. Lebensdekade, bei Immundefizienz früher. Bei HIV-Infektion oder angeborenen Immundefizienzsyndromen beträgt das Risiko, an einem PZNSL zu erkranken, mehrere Prozent.

9.2 Klinik

Meist ist die Anamnese kurz (Wochen). Neben fokale-neurologischen Defiziten und (seltener) Hirndruckzeichen können Persönlichkeitsveränderungen und schwere kognitive Defekte wegen der häufigsten Lokalisation im Frontallappen, des Corpus callosum sowie in der tiefen periventrikulären Region auftreten. Ein diffuser disseminierter Befall kommt bei 1/3 der Patienten vor. Sehstörungen sind für einen intraokulären Befall typisch, der isoliert oder mit anderen Manifestationen im ZNS vorliegen kann.

9.3 Diagnostik

- Schädel-NMR (Standarddiagnostik): hier zeigt sich das PZNSL meist als homogen KM-aufnehmende Raumforderung.
- Stereotaktische Biopsie: Methode der Wahl zur Histologiegewinnung
- Liquorpunktion: Etwa 1/3 der PZNSL gehen mit einem Liquorbe-

fall einher, daher ist diese Untersuchung initial und bei positivem Befund zum Restaging erforderlich.

- Ganzkörper-CT und Knochenmarkbiopsie: zum Ausschluss von Lymphommanifestationen außerhalb des ZNS (selten)
- Spaltlampenuntersuchung des Auges: Da eine intraokuläre Lymphommanifestation bei einem ZNS-Lymphom vorliegen kann, die nicht immer im NMR erkennbar ist, muss zusätzlich eine augenärztliche Untersuchung erfolgen.
- Hodensonografie wird von manchen Autoren wegen der hohen Assoziation von ZNS- und Hodenbefall empfohlen, insbesondere bei älteren Patienten.
- HIV-Serologie: Obligat wegen des gehäuften Auftretens von ZNS-Lymphomen bei reduzierter zellulärer Immunität.

9.4 Stadieneinteilung und Prognose

Eine Stadieneinteilung existiert nicht. Prognostisch ungünstig sind schlechter AZ, LDH-Erhöhung, erhöhtes Liquor-Eiweiß und Befall tiefer Hirnregionen wie Hirnstamm, Basalganglien und Cerebellum.

9.5 Primärtherapie

Steroide können zu kurzzeitigen Remissionen führen, sollten aber möglichst nicht vor der Biopsie gegeben werden und wegen der gefäßabdichtenden Wirkung nach Einleitung einer Chemotherapie bald reduziert bzw. abgesetzt werden. Hochdosis-MTX ($> 3 \text{ g/m}^2$) und Hochdosis-Ara-C sind die wirksamsten Substanzen, die auch mit anderen Chemotherapeutika (z.B. Thiotepe) kombiniert werden können. Ebenso wie die Ganzhirnbestrahlung mit einer Dosis von 40–45 Gy führen sie allerdings meist nur zu passageren Remissionen, die z. T. aber viele Monate bis Jahre anhalten können. Die Kombination von Chemotherapie und Bestrahlung kann zu anhaltenden Remissionen führen, ist aber insbesondere bei älteren Patienten mit einer hohen, auch letalen Neurotoxizität verbunden. Obwohl bisher durch keine klinische Studie belegt, wird die Kombination der Chemotherapie mit Rituximab als obligat angesehen. Wegen der Seltenheit der Entität des PZNSL sollte eine Behandlung im Rahmen klinischer Studien, sofern verfügbar, angestrebt werden.

9.6 Aktuelle Ergebnisse und Therapiestudien (Primärtherapie)

Eine große Studie der deutschen ZNS-Lymphom-Studiengruppe (G-PCNSL-SG1) unter Berliner Federführung untersuchte den Stellenwert einer konsolidierenden Ganzhirnbestrahlung nach Chemotherapie. Die Ergebnisse wiesen darauf hin, dass diese keinen zusätzlichen Vorteil erbrachte, wobei wegen statistischer Probleme die Resultate nicht ganz eindeutig waren (Thiel 2010, Korfel 2015).

Vor etwas längerer Zeit berichtete eine weitere Studiengruppe in Deutschland über ein optimiertes Chemotherapieprotokoll, mit dem auch ohne Ganzhirnbestrahlung langdauernde Remissionen erzielt werden konnten. Gemäß dem "Bonner Protokoll" wird dies durch eine zusätzliche intensive intrathekale Therapie mittels implantiertem Omaya-Reservoir erreicht (Pels 2009).

Einen anderen Weg ging die Freiburger Studiengruppe (teilweise in Kooperation mit der italienischen Studiengruppe IELSG), die neben HD-MTX verschiedene andere Chemotherapeutika (Ara-C und Thiotepa) zunächst sequentiell und dann in späteren Studien kombiniert verabreichte, jeweils gefolgt von einer konsolidierenden Hochdosis-Therapie (BCNU/Thiotepa) mit autologer Stammzelltransplantation. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass auch durch diese Behandlung langdauernde Remissionen erreicht werden können (Kasenda 2015).

Derzeit untersucht die aus der Freiburger Hochdosis-Studie hervorgegangene „MATRix“ Studie, inwieweit die konsolidierende Hochdosis-Therapie gegenüber einer konventionellen, konsolidierenden intensiven Chemotherapie überlegen ist. Alle Patienten werden dabei zunächst mehrfach mit einer Kombinationschemotherapie (MTX, Ara-C, Thiotepa, Rituximab = MATRix) als Induktion behandelt (Studienleitung: Prof Dr. med. Gerald Illerhaus, Klinikum Stuttgart, Kriegsbergstrasse 60, D-70174 Stuttgart Tel.: 0711/278-30400 Fax.: 0711/278-30409. Ansprechpartner in Tübingen: Prof. Dr. R. Möhle).

Für ältere Patienten gehen die Bestrebungen dahin, die HD-MTX-Therapie durch Zugabe weiterer Medikamente zu optimieren, z.B. sind dies in der kürzlich abgeschlossenen Primain-Studie (unter Freiburger Federführung) Rituximab und Procarbazin, letzteres auch als Erhaltungstherapie. Die Ergebnisse dieser Studie stehen noch aus.

9.7 Rezidivtherapie

Eine Rezidivtherapie ist nicht etabliert, ggf. kann eine erneute Chemotherapie (z.B. Temozolomid oder Topotecan) oder die Ganzhirnbestrahlung unter Einschluss der Meningen erwogen werden. Sofern noch keine Hochdosis-Therapie mit autologer Stammzelltransplantation erfolgt ist, kann bei Patienten in gutem Allgemeinzustand eine solche als Rezidivbehandlung in Erwägung gezogen werden.

10 HIV-assoziierte Lymphome

Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome gelten im Kontext einer HIV-Infektion als AIDS definierende Erkrankung (CDC-C).

Bestimmte Lymphom – Unterformen wie das Burkitt Lymphom, das primäre ZNS Lymphom, plasmoblastische oder immunoblastische hochmaligne DLBCL, sowie das primäre Erguss-Lymphom einschliesslich der soliden Form sind häufig mit einer HIV-Infektion assoziiert.

Eine Bestimmung der HIV-Serologie ist generell im Rahmen des Stagings einer Lymphomerkrankung erforderlich.

Non-Hodkin-Lymphome stellen die zweithäufigste maligne Erkrankung bei HIV- Infizierten dar. Das Risiko, an einem DLBCL zu erkranken, ist im Vergleich zu nicht infizierten Personen etwa hundertfach höher.

Frühere Untersuchungen (vor Einführung der HAART) zur Lymphomtherapie bei HIV- Infektion zeigten eine hohe Mortalität insbesondere durch opportunistische Infektionen. Daher sollte, falls nicht bereits erfolgt, eine hochaktive antiretrovirale Therapie eingeleitet werden.

Sowohl in Amerika als auch in Europa zeigte sich nach Einführung der HAART eine Abnahme der Inzidenz HIV-assoziiierter Non-Hodgkin-Lymphome, insbesondere eine Abnahme der primären ZNS-NHL.

Durch die Kombination der antiretroviralen Therapie mit Chemotherapie hat sich die Prognose der HIV-Lymphome deutlich gebessert. Dies bestätigt auch eine aktuelle Metaanalyse, die 1546 Patienten einschließt (Barta 2013). Es können auch aggressivere The-

rapien einschliesslich der Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation durchgeführt werden. Die Stammzellsammlung ist nicht beeinträchtigt.

Auch die Gabe von Rituximab in Kombination mit Chemotherapie ist unter HAART gut möglich, die Rate kompletter Remissionen und das ereignisfreie Überleben sind vergleichbar zu nicht HIV-infizierten Erkrankten. In einer aktuellen Analyse zeigen Coutinho et al. (Coutinho 2013) für die 97 Patienten, die eine behandelte HIV-Infektion aufwiesen im Vergleich zu 208 nicht HIV-Infizierten mit einem DLBCL ein sogar signifikant besseres Rückfall-freies Überleben nach 5 Jahren (94 vs 77%) sowie ein besseres Overall Survival. Dabei war die Verteilung des Risikoprofils nach IPI in beiden Gruppen gleich. Die Zahl der Todesfälle unter Therapie war nicht erhöht.

Problematisch ist der Einsatz von Rituximab weiterhin bei HIV-Patienten mit sehr schlechter Abwehrlage (CD4-Zell-Zahl < 50/ μ l). Hier ist der Einsatz von Rituximab ggfs. bis zu einem Anstieg der CD4-Zellen zurückzuhalten. Für diese Patienten zeigte sich auch in einer Metaanalyse eine erhöhte HIV-Mortalität.

Das Hodgkin Lymphom zählt zwar nicht zu den AIDS definierenden Erkrankungen, aber auch hier ist die Prävalenz einer HIV-Infektion erhöht, insgesamt wird ein etwa 14-fach höheres Risiko beschrieben. Dabei fanden sich histologisch insbesondere Hodgkin Lymphome vom lymphozytenarmen oder mixed cellularity Subtyp (Shiels 2014). Darüber hinaus finden sich häufiger fortgeschrittene Erkrankungsstadien und ein höheres Risikoprofil (Kaplan 2012). Die an Stadium und Risikofaktoren adaptierte Therapie des Hodgkin Lymphoms zeigt ähnlich gute Ergebnisse bei HIV-Infizierten unter HAART wie bei nicht infizierten Patienten (Montoto 2012, Hentrich 2012). Allerdings erhielten Patienten der Hochrisikogruppe in der deutschen prospektiven Studie 6 Zyklen des BEACOPP Basis-Protokolls. In einer englischen Studie mit retrospektiver Auswertung wurden die Patienten in den fortgeschrittenen Erkrankungsstadien mit 6 Zyklen ABVD und IFRT auf Restlymphome oder Areale mit ursprünglicher Bulky Disease therapiert.

Zusammenfassend hat das Vorhandensein einer HIV-Infektion unter HAART heute in der Regel keinen Einfluß mehr auf die Wahl der Lymphomtherapie. Unter HAART sind die Standardtherapien wie R-CHOP oder ABVD unter konsequenter Infektionsprophylaxe

(Fluconazol, Aciclovir, Trimethoprim-Sulfamethoxazol oder Pentamidin, Azithromycin) gut durchzuführen.

III T-Zell-Neoplasien

1 Allgemeine Betrachtungen

Die primär kutanen T-Zell-Lymphome werden in Kapitel IV besprochen. Die Vorläufer-T-Zell-Lymphome werden wie T-Zell-Leukämien behandelt. Auf ihre Therapie wird hier nicht näher eingegangen. In diesem Kapitel sollen die Diagnostik und die Behandlung des peripheren T-Zell-Lymphoms (PTCL) mit seinen wichtigsten Subtypen dargestellt werden:

- Peripheres T-Zell-Lymphom NOS (PTCL-NOS)
- Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom (AITL)
- Anaplastisch-großzelliges T-Zell-Lymphom (ALCL)
- Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom (EATL)
- Extranodales nasales NK/T-Zell-Lymphom
- Hepatosplenisches $\gamma\delta$ T-Zell-Lymphom
- Pannikulitisches T-Zell-Lymphom
- Primär kutanes $\gamma\delta$ -T-Zell-Lymphom

Der Begriff „Peripheres T-Zell-Lymphom“ verweist auf eine Gruppe von postthymischen T-Zell-Neoplasien, welche einen adulten/reifen T-Zell-Phänotyp aufweisen. Im Allgemeinen zeigen Patienten mit peripheren T-Zell-Lymphomen bei der Diagnose einen höheren IPI-Score sowie einen höheren β_2 -Mikroglobulin-Spiegel als vergleichbare DLBCL-Patienten (Vose 2008, Foss 2011). Zudem zeigt sich ein deutlich häufigeres Auftreten typischer B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust). Mit Ausnahme des ALK-positiven großzellig-anaplastischen Lymphoms weisen sämtliche peripheren T-Zell-Lymphome im Vergleich zu den B-Zell-Lymphomen eine signifikant schlechtere Prognose auf (Abbildung 5). Sie zeigen ein schlechteres Ansprechen auf die gängigen Therapieprotokolle sowie eine sehr hohe Rezidivrate.

Auch für die peripheren T-Zell-Lymphome existiert zur Prognoseabschätzung ein sehr nützlicher prognostischer Index (PIT, Prognos-

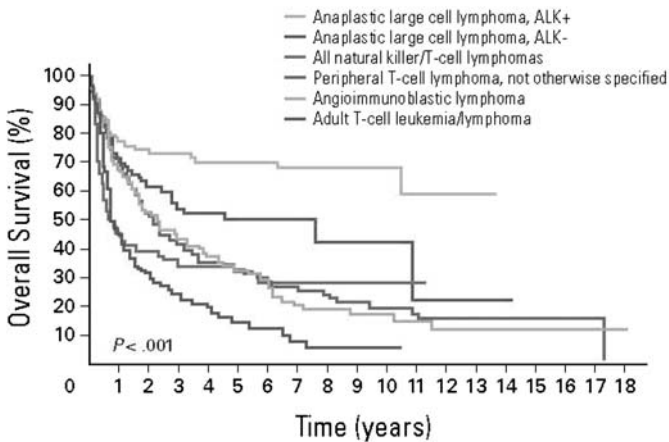


Abbildung 5: Prognose verschiedener peripherer T-Zell-Lymphome (Foss 2011)

tic Index for PTCL) (Gallamini 2004). Bezüglich des ebenfalls hier oft eingesetzten IPI (International Prognostic Index) hat sich hier in einer retrospektiven Analyse gezeigt, daß nur 3 der 5 verwendeten Parameter tatsächlich eine prognostische Signifikanz besitzen. In den PIT-Score gehen Alter, Performance-Status, LDH sowie eine mögliche Knochenmarkinfiltration ein. Im Gegensatz zum IPI gehen Stadium und die Anzahl der extranodalen Krankheitsmanifestationen nicht in den PIT ein. Dies liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit daran, dass ein Großteil der PTCL-Patienten bereits bei Diagnose ein fortgeschrittenes Stadium sowie multiple Extranodalmanifestationen aufweist.

PIT-Risikofaktoren:

- Alter > 60 Jahre
- Performance Status ECOG > 2
- LDH erhöhter LDH-Spiegel
- Knochenmarkinfiltration nachgewiesene KM-Infiltration

PIT-Risikogruppen:

- Low Risk Keine Risikofaktoren
- Intermediate-Low Risk 1 Risikofaktor

- Intermediate-High Risk 2 Risikofaktoren
- High Risk 3 oder 4 Risikofaktoren

Ferner sind weitere Eigenschaften beim peripheren T-Zell-Lymphom mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet:

- Ki67 > 25 %
- Ungünstiges Chemokin-Expressionsprofil (CXCR3 positiv, CCR4 negativ)
- Expression von CD30, CD56, BCL2 oder BCL-XL.

2 Wichtige Subtypen des peripheren T-Zell-Lymphoms (PTCL)

2.1 Peripheres T-Zell-Lymphom NOS (PTCL-NOS)

Das periphere T-Zell-Lymphom NOS (PTCL-NOS) ist mit 25–30 % aller T-Zell-Lymphome der weltweit betrachtet häufigste Subtyp dieser Entität (Vose 2008, Foss 2011). Die Patienten zeigen bei Diagnose in der Regel eine parakortikale oder diffuse Infiltration der Lymphknoten durch maligne T-Zellen mit Expression von CD2, CD3 und CD4. CD5 und CD7 sind meist nur schwach detektierbar (Weisenburger 2011). Das mittlere Alter bei Diagnose beträgt 60 Jahre mit einem M:W-Verhältnis von 1,9 : 1. Ungefähr 70 % der Patienten werden in einem fortgeschrittenen Stadium (Stadium III/IV) diagnostiziert bzw. zeigen bei Diagnosestellung Anzeichen von extranodalen Krankheitsmanifestationen. Die traditionell bei dieser Population eingesetzte Chemotherapie nach dem CHOP-Protokoll führt lediglich bei 56 % der Patienten zum Erreichen einer kompletten Remission, wobei die 5-Jahres-Überlebensrate lediglich 36 % beträgt (Foss 2011). Mehrere retrospektive Analysen konnten in den letzten Jahren eine signifikante Verbesserung sowohl des progressionsfreien Überlebens als auch des Gesamtüberlebens bei Patienten unter 60 Jahren durch die Hinzunahme von Etoposid zeigen (CHOEP-Protokoll) (Vose 2008, Foss 2011, Weisenburger 2011). Darüber hinaus weisen die Wirkstoffe Pralatrexat (Folsäureantagonist) und Romidepsin (Histondeacetylase-Inhibitor) eine deutliche Aktivität bei rezidierten peripheren T-Zell-Lymphomen auf (Piekarz 2011, O'Connor 2011). Beide Wirkstoffe sind in den USA, nicht jedoch in

Europa zugelassen. Der Einsatz von autologen und allogenen Transplantationskonzepten in der Primärtherapie ist weiterhin Gegenstand kontroverser Diskussionen. Eine primäre Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation sollte bei fitten Patienten im Alter von unter 60 Jahren mit entsprechender Risikokonstellation und zu erwartendem schlechtem Outcome in jedem Fall in Erwägung gezogen werden.

2.2 Angioimmunoblastisches T-NHL (AITL)

Ungefähr 20% aller T-Zell-Lymphome gehören diesem Subtyp an (Vose 2008). Betroffene Patienten leiden typischerweise an generalisierter Lymphadenopathie mit ausgeprägter B-Symptomatik. Außerdem sind häufig begleitende Autoimmunphänomene (Exanthem, Hypergammaglobulinämie, positiver Coombs-Test) vorhanden. Die Tumorzellen des AITL leiten sich von den sogenannten follikulären T-Helferzellen (T^{FH}) ab und exprimieren typischerweise CD10, BCL6, PD1 und CXCL13. Außerdem können auf ihrer Oberfläche die T-Zellmarker CD2, CD3, CD5 sowie CD4 nachgewiesen werden. Der Krankheitsverlauf wird in der Regel durch schwere und regelmäßig auch fatale Infektionskomplikationen erschwert. Darüber hinaus kommt es im Verlauf der Erkrankung oft zur zusätzlichen Entwicklung von EBV-assoziierten B-Zell-Lymphomen, was das Management dieser Patienten weiter erschweren kann. Mehrere retrospektive Analysen legen den Benefit einer primären Hochdosischemotherapie bei fitten Patienten unter 60 Jahren nahe (Reimer 2009, Kriakou 2008).

2.3 Anaplastisch-großzelliges Lymphom (ALCL)

Das anaplastisch-großzellige Lymphom (ALCL) leitet sich von großen pleomorphen T-Zellen mit der typischen Expression von CD30 (Ki-1) ab. Darüber hinaus exprimieren die Tumorzellen typischerweise die T-Zell-Marker CD2, CD4 und CD5. Interessanterweise sind 75% der Fälle negativ für den Pan-T-Zell-Marker CD3. Das ALK-positive nodale ALCL ist mit der Translokation t(2;5) (p23;q35) assoziiert, was zur aberranten Expression eines NPM-ALK-Fusionsproteins führt und mit einer deutlich günstigeren Prognose einhergeht. Patienten mit ALK-positivem ALCL sind in der Regel jünger und zei-

gen bei der Diagnose bereits ein fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung. Typischerweise leiden sie an einer ausgeprägten B-Symptomatik. Eine Kombinationschemotherapie mit CHOP führt bei über 70 % der Patienten zu einer kompletten Remission mit einem 5-Jahres-Überleben von ca. 80 %. Patienten mit einem ALK-negativen ALCL weisen eine deutlich schlechtere Prognose auf mit Langzeitdaten, welche zwischen dem ALK-positiven ALCL und dem TCL-NOS liegen (Vose 2008, Foss 2011). Neuere Daten zeigen, dass sich bei den ALK-negativen Patienten prognostisch unterschiedliche Gruppen unterscheiden lassen. So weisen Patienten mit einem DUSP22-Rearrangement eine deutlich bessere, Patienten mit einem tp63-Rearrangement eine deutlich schlechtere Prognose auf (Parrilla Castellar 2014).

2.4 Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom (EATL)

Ca. 5 % aller T-Zell-Lymphome fallen in die Kategorie des enteropathie-assoziierten T-Zell-Lymphoms (EATL). Seine Inzidenz ist deutlich höher in geographischen Gebieten wie Europa und Nordamerika, in denen es ein erhöhtes Vorkommen der glutensensitiven Enteropathie (einheimische Sprue) gibt. Betroffene Patienten leiden typischerweise an starken abdominellen Schmerzen, Gewichtsverlust sowie Darmperforationen (Sieniawski 2011). Sprue-assoziierte Fälle zeigen in der Regel eine pleomorphe Histologie und exprimieren CD3 und CD7, aber kein CD56, während Patienten ohne Sprue eine monomorphe Histologie mit Expression von CD56 zeigen. Therapie mit CHOP-artigen Regimen führt bei dieser Entität zu einem bescheidenen Gesamtüberleben von lediglich 10 Monaten bei einem progressionsfreien Überleben von nur 6 Monaten (Delabie 2011). Die klinische Diagnose einer Sprue ist beim EATL ebenso wie ein hoher PIT-Score mit einem schlechten Outcome assoziiert. In einer jüngst publizierten Studie konnte gezeigt werden, dass die Prognose des EATL durch eine Induktionschemotherapie mit CHOP/IEV/ MTX (Newcastle-Protokoll) gefolgt von einer konsolidierenden Hochdosischemotherapie nach dem BEAM-Protokoll deutlich verbessert werden kann (Sieniawski 2010).

2.5 Extranodales NK/T-Zell-Lymphom vom nasalen Typ

Beim extranodalen NK/T-Zell-Lymphom vom nasalen Typ handelt es sich um ein angioinvasives, nekrotisierendes Lymphom aus zytotoxischen NK- bzw. T-Zellen, welches in annähernd allen Fällen mit einer EBV-Infektion assoziiert ist und sich typischerweise in der Nasenhöhle, im Nasopharynx oder in den Nasennebenhöhlen manifestiert. Der Tumor tritt gehäuft bei männlichen Personen aus dem asiatischen Raum auf. Gelegentlich kann das Lymphom auch den Gastrointestinaltrakt, die Haut oder die Hoden befallen. Typische klinische Symptome sind Beschwerden bei der Nasenatmung, Epistaxis sowie Ulzeration innerhalb der Nasenhöhle. Die Erkrankung wird daher in der Mehrzahl der Fälle in einem frühen Stadium diagnostiziert. Die malignen Zellen exprimieren in der Regel CD2, CD56 sowie zytoplasmatisches CD3 ϵ aber kein CD3 auf der Zelloberfläche. Außerdem sind die Zellen positiv für die zytotoxischen Marker TIA1, Granzym B und Perforin. Die Erkrankung wird meist in einem frühen Stadium diagnostiziert, wobei hier die besten Behandlungsergebnisse durch Radiochemotherapie erzielt werden können (Yamaguchi 2008). Die Entität ist relativ resistent gegen CHOP und CHOP-ähnliche Chemotherapieprotokolle, aber scheint gegenüber dem sogenannten SMILE-Protokoll (Steroide, Methotrexat, Ifosfamid, L-Asparaginase, Etoposid) deutlich sensibler zu sein (Yamaguchi 2008, 2011).

2.6 Hepatosplenisches $\gamma\delta$ T-Zell-Lymphom

Beim hepatosplenischen $\gamma\delta$ T-Zell-Lymphom handelt es sich um eine seltene Lymphomentität, die sich von unreifen $\gamma\delta$ T-Zellen ableitet und die in erster Linie junge Männer befällt (Vose 2008, Foss 2011). Bei ca. 20 % der Patienten ist die Erkrankung mit einer chronischen Immunsuppression assoziiert (bspw. nach Organtransplantation oder bei chronisch entzündlicher Darmerkrankung). Typischerweise lässt sich in den Lymphomzellen ein Isochromosom 7q nachweisen. Die Erkrankung befällt in der Regel Leber, Milz und Knochenmark bei gleichzeitig nur gering ausgeprägter Lymphadenopathie. Die Patienten zeigen häufig eine ausgeprägte B-Symptomatik sowie Zytopenien als Folge eines Hämophagozytosesyndroms. Insgesamt zeigt

diese Unterform eine sehr schlechte Prognose, so daß bei jungen fiten Patienten eine primäre, bevorzugt allogene Stammzelltransplantation angestrebt werden sollte.

2.7 Subkutanes Pannikulitisches T-Zell-Lymphom

In der aktuellen WHO-Klassifikation werden unter dem Begriff „Pannikulitisches T-Zell-Lymphom“ nur noch die pannikulitischen T-Zell-Lymphome vom $\alpha\beta$ -Subtyp verstanden (siehe auch Kapitel IV 2.4.). Sie manifestieren sich typischerweise mit z.T. nekrotischen subkutanen Nodularitäten. In entnommenen tiefen Hautbiopsien zeigen sich neoplastische T-Zell-Infiltrate mit Koexpression von CD3 und CD8 ohne Expression von CD4. Bei ca. 20% der Patienten kann eine assoziierte Autoimmunerkrankung (z.B. SLE) diagnostiziert werden. Die Erkrankung hat, sofern sie nicht mit einem Hämophagozytosesyndrom assoziiert ist, eine gute Prognose und sollte nicht mit Polychemotherapie, sondern nur mit Corticosteroiden und/oder Immunsuppressiva therapiert werden. In selteneren Fällen eines lokalisierten Befalls kommt auch eine Radiotherapie in Betracht (Willemze 2013).

2.8 Primär kutane $\gamma\delta$ -T-Zell-Lymphome

Während die häufigeren pannikulitischen T-Zell-Lymphome vom $\alpha\beta$ -Subtyp eine günstige Prognose aufweisen, zeigen die selteneren Lymphome vom $\gamma\delta$ -Subtyp ein deutlich schlechteres Outcome. Sie werden daher in der aktuellen WHO-Klassifikation als eigene Entität der primär kutanen $\gamma\delta$ -T-Zell-Lymphome aufgeführt. Viele Patienten weisen bei Diagnosestellung ein Hämophagozytosesyndrom auf, was die Prognose zusätzlich verschlechtert und bei der Auswahl des adäquaten Therapieregimes berücksichtigt werden sollte. Eine allogene Stammzelltransplantation ist bei geeigneten Patienten zu prüfen (Willemze 2008).

3 Therapie des peripheren T-Zell-Lymphoms (PTCL)

3.1 Primärtherapie

Patienten bis 60 (- 65) Jahre

Stadium I/II und PIT/IPI < 1

4–6 Zyklen CHO(E)P und anschließende lokoregionäre Bestrahlung mit 30–40 Gy

Stadium I/II und PIT/IPI ≥ 1 oder Stadium III/IV

Primäres Hochdosiskonzept: 4 Zyklen CHOEP-14, 1 Zyklus DHAP mit anschließender Stammzellsammlung, Hochdosischemotherapie mit BEAM und autologem Stammzell-Support.

Patienten über 60 (–65) Jahre, Patienten mit signifikanten Komorbiditäten

Stadium I/II

- 4–6 Zyklen CHOP/miniCHOP und anschließende lokoregionäre Bestrahlung mit 30–40 Gy
- ggf. 4–6 Zyklen Bendamustin und anschließende lokoregionäre Bestrahlung mit 30–40 Gy

Stadium III/IV

- 6–8 Zyklen CHOP/miniCHOP
- ggf. 6–8 Zyklen Bendamustin

3.2 Rezidivtherapie

- Autologe und allogene Transplantationskonzepte
- Gemcitabin/Oxaliplatin
- Alemtuzumab (off label)
- Brentuximab (off label)
- Romidepsin (keine EMA-Zulassung)

3.3 Besonderheiten bei einzelnen Subtypen

3.3.1 Anaplastisch-großzelliges Lymphom (ALCL)

Beim ALK-positiven ALCL wird auch bei fortgeschrittenen Stadien wegen der deutlich besseren Prognose in der Regel in der Erstlinien-

therapie kein Hochdosiskonzept verfolgt. Auch Patienten mit einem ALK-negativen ALCL mit einem DUSP22-Rearrangement haben eine gute Prognose. Brentuximab ist für die Rezidivtherapie des CD30-positiven ALCL zugelassen. Crizotinib kann in der Rezidivsituation eingesetzt werden (off label).

3.3.2 Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom (EATL)

Bei Patienten bis 60 Jahren erfolgt die Primärtherapie heute in der Regel nach dem sogenannten Newcastle-Protokoll: 1 × CHOP, 3 × IVE/MTX, BEAM.

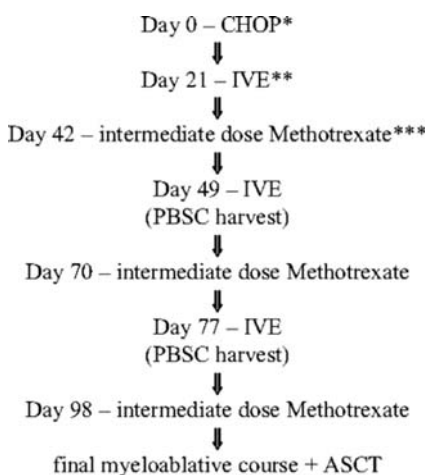


Abbildung 6: Newcastle-Protokoll zur Behandlung des EATL (Sieniawski 2010)

3.3.3 Extranodales NK/T-Zell-Lymphom vom nasalen Typ

Bei Patienten bis 60 (–65) Jahren wird im Stadium I/II eine Radiochemotherapie mit 3 Zyklen DeVIC + 50 Gy durchgeführt; im Stadium III/IV werden 6 Zyklen SMILE empfohlen.

Bei Patienten über 60 (– 65) Jahren bzw. Patienten mit signifikanten Komorbiditäten wird im Stadium I/II ebenfalls eine Radiochemotherapie mit 3 Zyklen DeVIC + 50 Gy empfohlen, im Stadium III/IV allerdings eher 6–8 Zyklen CHOP/miniCHOP, ggf. auch 6–8 Zyklen Bendamustin.

3.3.4 Hepatosplenisches $\gamma\delta$ T-Zell-Lymphom

Wegen der sehr schlechten Prognose sollte bei jüngeren, fitten Patienten ein primäres allogenes Transplantationskonzept in Erwägung gezogen werden.

3.3.5 Subkutanes Pannikulitisches T-Zell-Lymphom

Bei Patienten ohne Hämophagozytosesyndrom ist eine Polychemotherapie nicht indiziert. Es wird mit Kortikosteroiden +/- Ciclosporin A therapiert. Bei Patienten mit assoziiertem Hämophagozytosesyndrom ist die Prognose schlechter (5-Jahres-Überlebensrate 46% versus 91%) (Willemze 2008), sodass in diesen Fällen eine Polychemotherapie und bei Patienten bis 60 (-65) Jahren ggf. auch ein primäres Hochdosiskonzept ($4 \times \text{CHOEP}$, DHAP, BEAM) oder auch eine allogene Transplantation angezeigt sind. Patienten über 60 (-65) Jahren bzw. Patienten mit signifikanten Komorbiditäten kann z.B. $6 \times \text{miniCHOP}$ oder auch $6 \times \text{Bendamustin}$ gegeben werden.

3.3.6 Subkutanes $\gamma\delta$ -T-Zell-Lymphom

Wegen der sehr schlechten Prognose sollte bei jüngeren, fitten Patienten ein primäres allogenes Stammzelltransplantationskonzept in Erwägung gezogen werden. Therapie ansonsten analog der pannikulitischen T-Zell-Lymphome mit Hämophagozytosesyndrom.

4 Ausgewählte Chemotherapieprotokolle

CHO(E)P

Cyclophosphamid	750 mg/m ² i.v. an d1
Doxorubicin	50 mg/m ² i.v. an d1
Vincristin	2 mg i.v. an d1
(Etoposid	100 mg/m ² an d1-d3)
Prednisolon	100 mg p.o. an d1-d5
Wdh. d15 oder d22	

miniCHOP

Cyclophosphamid	400 mg/m ² i.v. an d1
Doxorubicin	25 mg/m ² i.v. an d1
Vincristin	1 mg i.v. an d1
Prednisolon	100 mg p.o. an d1-d5
Wdh. d22	

DHAP

Dexamethason	40 mg i.v. an d1-d4
AraC	2 × 2000 mg/m ² i.v. an d2
Cisplatin	100 mg/m ² i.v. an d1
Wdh. d22	

BEAM

BCNU	300 mg/m ² i.v. an d1
Etoposid	2 × 100 mg/m ² i.v. an d1-d4
AraC	2 × 200 mg/m ² i.v. an d1-d4
Melphalan	140 mg/m ² i.v. an d5
PBSCT	d7
G-CSF	ab d8

SMILE

Dexamethason	40 mg i.v. oder p.o. an d2-d4
Methotrexat	2000 mg/m ² i.v. über 6 h an d1
Folinsäure	15 mg × 4 i.v. oder p.o. an d2-d4
Ifosfamid	1500 mg/m ² i.v. an d2-d4
L-Asparginase (E. coli)	6000 U/m ² i.v. an d8, d10, d12, d14, d16, d18 und d20
Etoposid	100 mg/m ² i.v. an d2-d4
G-CSF	ab d6
Wdh. d28	

IEV

Ifosfamid	3000 mg/m ² i.v. an d1-d3
Epirubicin	50 mg/m ² i.v. an d1
VP-16 (Etoposid)	200 mg/m ² i.v. an d1-d3

DeVIC (Level 1)

Dexamethason	40 mg/d i.v. d1-d3
VP-16 (Etoposid)	67 mg/m ² i.v. an d1-d3
Ifosfamid	1000 mg/m ² i.v. an d1-d3
Carboplatin	200 mg/m ² i.v. an d1
Wdh.	d22

Gem/Ox

Gemcitabin	1000 mg/m ² i.v. an d1
Oxaliplatin	100 mg/m ² i.v. an d1
Wdh.	D15

IV Kutane Lymphome

1 Grundlagen

1.1 Definition

Die Haut kann durch maligne Lymphome primär oder sekundär befallen sein. Tritt eine lymphoproliferative Erkrankung an der Haut auf und sind mit den üblichen Staging-Untersuchungen bis zu 6 Monate nach Diagnosestellung keine extrakutanen Manifestationen nachweisbar, so liegt ein primär kutanes Lymphom vor.

1.2 Klassifikation

Primär kutane Non-Hodgkin-Lymphome verhalten sich klinisch anders als nodale Non-Hodgkin-Lymphome gleicher Histomorphologie. Sie haben eine erheblich bessere Prognose und müssen in der Regel nicht aggressiv chemotherapeutisch behandelt werden. Im Jahr 1997 wurde von der Lymphoma Study Group der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) eine Klassifikation primär kutaner Lymphome vorgeschlagen. Diese sogenannte EORTC-Klassifikation beinhaltete definierte Krankheitsentitäten und basierte auf einer Kombination von klinischen, histologischen und immunhistochemischen Kriterien. Diese ist seit 2005 von einer Konsensus-Klassifikation für primär kutane Lymphome der WHO und EORTC abgelöst worden.

Tabelle 14 WHO-EORTC Klassifikation „Kutane Lymphome“
(Willemze 2005)

Kutane T-Zell- und NK-Zell-Lymphome

Mycosis fungoides (MF)

Mycosis fungoides – Varianten und Subtypen

- Follikulotrope MF
- Pagetoide RetikULOse
- Granulomatous slack skin

Sézary-Syndrom

Adulte T-Zell-Leukämie/-Lymphome

Primär kutane CD30-positive lymphoproliferative Erkrankungen

- Primär kutanes anaplastisch großzelliges Lymphom
- Lymphomatoide Papulose

Subkutanes pannikulitisartiges T-Zell-Lymphom α/β -Phänotyp

Extranodales NK-/T-Zell-Lymphom, nasaler Typ

Primär kutanes peripheres T-Zell-Lymphom, unspezifiziert

- *Primär kutanes aggressives epidermotropes CD8-positives T-Zell-Lymphom*
- *Kutanes γ/δ -T-Zell-Lymphom*
- *Primär kutanes CD4+ klein- und mittelgroßzelliges pleomorphes T-Zell-Lymphom*

Hämatologische Vorläufer Neoplasien

CD4 + /CD56 + hämatodermische Neoplasie (plasmazytoide dendritische Zell-Neoplasie)

Kutane B-Zell-Lymphome

Primär kutanes Marginalzonen B-Zell-Lymphom

Primär kutanes Keimzentrumlymphom

Primär kutanes diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom, leg type

Primär kutanes diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom, andere Typen

Primär kutanes intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom

1.3 Staging-Untersuchungen bei primär kutanen Lymphomen

Ganzkörperinspektion, Lymphknotentastbefund und eventuell Lymphknoten-Sonographie, Differentialblutbild, Leberwerte, Nierenwerte, LDH. Ggf. Exstirpation suspekter Lymphknoten, Abdomen-Sonographie, Röntgen-Thorax, CT-Untersuchung bei auffälligem Röntgen-Thorax oder Abdomen-Sonographiebefund, ggf. Beckenkammbiopsie.

Bei kutanen T-Zell-Lymphomen (CTCL) zusätzlich:

- Blutausstrich auf Sézary-Zellen
- bei Sézary-Syndrom CD4/CD8-Ratio

Bei primär kutanen B-Zell-Lymphomen (CBCL) zusätzlich:

- Serumelektrophorese, Immundefixation
- Bence-Jones-Proteine
- Borrelien-Serologie

2 Kutane T-Zell-Lymphome (CTCL)

2.1 Mykosis fungoides (MF)

2.1.1 Grundlagen

Die MF ist das häufigste kutane Lymphom mit indolentem Verlauf und langsamer Progression über Jahre oder Jahrzehnte. Zusammen mit der leukämischen Variante, dem Sézary-Syndrom, umfasst sie 70% aller kutanen T-Zell-Lymphome. Meist finden sich multiple ekzemartige, nicht infiltrierte Herde (Patch-Stadium) konfluent am Hautintegument. Die Progression dieser Herde zeigt sich in einer zunehmenden Infiltration (Plaque-Stadium) und Auftreten von ulzerierenden Knoten (Tumor-Stadium). Bei weiterem Fortschreiten sind eine spezifische Lymphknoteninfiltration und Befall innerer Organe zu erwarten. Eine Progression über das Patch-Stadium hinaus muss nicht regelmäßig erfolgen. Auch müssen im Verlauf nicht alle Stadien konsekutiv durchlaufen werden. Die 10-Jahres-Überlebensraten sind wie folgt:

T1	100%
T2	67%
T3	40%
T4	40%

In fortgeschrittenen Erkrankungsstadien kann eine Transformation in ein großzelliges T-Zell-Lymphom erfolgen. Diese Transformation ist mit einer ungünstigen Prognose assoziiert.

Im frühen Patch-Stadium der MF ist das histologische Bild meist uncharakteristisch. Der Nachweis eines dominanten T-Zell-Klons im

Hautinfiltrat kann dann die klinisch-histopathologische Verdachtsdiagnose einer MF stützen. Im Plaque-Stadium bilden sich epidermotrope Infiltrate atypischer Lymphozyten mit Pautrier-Mikroabszessen aus, ein für die MF dann diagnostisches histologisches Bild.

Tabelle 15 TNM-Klassifikation	
Kategorie	Definition
T: Haut	
T1	Ekzematöse Herde, Plaques: < 10% Körperoberfläche
T2	Ekzematöse Herde, Plaques: > 10% Körperoberfläche
T3	Tumore (mehr als einer)
T4	Erythrodermie
N: Lymphknoten	
N0	Keine Lymphknoten palpabel, histologisch negativ
N1	Palpable Lymphknoten, histologisch negativ
N2	Keine palpablen Lymphknoten, histologisch positiv
N3	Palpable Lymphknoten, histologisch positiv
M: Viszerale Organe	
M0	Kein Befall
M1	Viszeraler Befall

Tabelle 16 Stadiengruppierung			
Stadium	T	N	M
IA	1	0	0
IB	2	0	0
IIA	1/2	1	0
IIB	3	0/1	0
III	4	0/1	0
IVA	1–4	2/3	0
IVB	1–4	0–3	1

2.1.2 Therapie

Die Auswahl der Behandlungsoptionen richtet sich stadienadaptiert nach der Ausdehnung der Erkrankung:

Stadium IA, IB, IIA:

- Topische Kortikosteroide und UVB-Breitband/UVB 311 nm
- PUVA (Psoralen und UVA) mit IFNalpha

- Re-PUVA (orale Retinoide, z.B. Acitretin oder Bexaroten und PUVA)

Stadium IIB:

- PUVA mit IFN und Bestrahlung einzelner Tumoren mit Röntgenweichstrahltherapie
- Bestrahlung mit Elektronen (Radioonkologie des UKT Tübingen)
- Bei Progression: Systemische Chemotherapie, Therapiealternativen: low-dose MTX, liposomales Doxorubicin, CHOP

Stadium III (beinhaltet Sézary-Syndrom):

- Extrakorporale Photopherese, evtl. kombiniert mit IFN und oralen Retinoiden (inklusive Bexaroten)
- PUVA mit IFN
- MTX $7-20 \text{ mg/m}^2$ 1×/Woche oder liposomales Doxorubicin, CHOP

Bei Progression:

- Palliativ: PUVA
- Ganzhautbestrahlung mit schnellen Elektronen (Radioonkologie des UKT Tübingen)
- Perkutane Strahlentherapie mit Protonen
- Chemotherapie: siehe Stadium IIB
- Denileukin diftitox (in Deutschland nicht verfügbar)

Stadium IVA und IVB:

- Palliative Chemotherapie, evtl. kombiniert mit IFN oder Retinoiden
- Extrakorporale Photopherese bei leukämischem Verlauf

2.1.3 Follikulotrope Mykosis fungoides

Dies ist eine Variante einer Mykosis fungoides mit follikulotropen Infiltraten und Untergang von Haarfollikeln in Folge. Meist sind die infiltrierten Haarfollikel muzinös degeneriert (Mucinosis follicularis). Der Verlauf ist oft schlechter als bei Mycosis fungoides ohne Follikelbeteiligung.

Therapie: siehe oben

2.1.4 Pagetoide Retikulose

Die pagetoide Retikulose ist eine unilokuläre Variante einer MF und meist am Unterschenkel lokalisiert. Klinisch findet sich ein langsam wachsender psoriasiformer, hyperkeratotischer Plaque. Eine kutane oder extrakutane Dissemination ist nicht zu erwarten. Entsprechend gibt es keine krankheitsbezogenen Todesfälle.

Therapie: Bestrahlung oder Exzision

2.1.5 Granulomatous slack skin

Dies ist eine sehr seltene Variante eines kutanen T-Zell-Lymphoms bei Patienten mit MF oder Hodgkin-Lymphom. Es entwickeln sich zumeist axillär und inguinal pendulierende, sackartige Hautausstülpungen („laxe Haut“). Histologisch dominieren Granulome mit bizarren mehrkernigen Riesenzellen, Verlust der elastischen Fasern und eine klonale Expansion atypischer T-Lymphozyten.

Therapie: Exzision oder Bestrahlung

2.1.6 Sézary-Syndrom (SS)

Das SS wird als die leukämische Verlaufsform der MF aufgefasst. Es ist durch die Trias Erythrodermie, generalisierte Lymphadenopathie und atypische Lymphozyten (Sézary-Zellen) in Haut, Lymphknoten und Blut bei Leukozytose charakterisiert. Die Erythrodermie geht meist mit einem starken Juckreiz, therapieresistenten Palmoplantarkeratosen und einer diffusen Alopezie einher. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt unbehandelt bei 10%. Die Demonstration eines identischen T-Zell-Klons im peripheren Blut und in der Haut in Kombination mit dem Nachweis von Sézary-Zellen im peripheren Blut (absolute Anzahl der Sézary-Zellen mindestens $1.000/\text{mm}^3$) und Immunphänotypisierung (CD4/CD8-Ratio > 10 , teilweiser oder kompletter Verlust der T-Zell-Antigene CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD26) werden derzeit zur Diagnosestellung vorgeschlagen.

Therapie:

- Extrakorporale Photopherese, evtl. in Kombination mit IFN, oralen Retinoiden, PUVA
- PUVA mit IFN
- MTX 7–20 mg/m² 1×/Woche, liposomales Doxorubicin, COP, CHOP

2.2 Primär kutanes CD30-positives anaplastisches, großzelliges T-Zell-Lymphom

Primär kutane CD30-positive großzellige T-Zell-Lymphome erscheinen als solitäre Knoten oder als mehrere in einer anatomischen Region gruppierte Knoten. Selten wird ein disseminierter Hautbefall beobachtet. Diese Lymphome haben die Tendenz zur spontanen Rückbildung (ungefähr 25 %), rezidivieren häufig und können mit einer Lymphknotenbeteiligung einhergehen (ungefähr 10–25 %). Das histologische Bild entspricht den nodalen Lymphomen gleichen histologischen Typs. Nodale CD30-positive großzellige Lymphome haben eine äußerst ungünstige Prognose. Ganz im Gegensatz dazu ist die Prognose primär kutaner großzelliger CD30-positiver T-Zell-Lymphome exzellent (10-Jahres-Überlebensrate 95 %). Sollte bei primär kutanen großzelligen CD30-positiven T-Zell-Lymphomen eine sekundäre Lymphknotenbeteiligung auftreten, so bleibt die Prognose dennoch sehr gut [krankheitsbezogene 5-Jahres-Überlebensrate ungefähr 90 % (Bekkenk 2000)]. Die unterschiedliche Biologie der beiden strikt zu trennenden Erkrankungen äußert sich auch in einem Fehlen der t(2,5) Translokation in primär kutanen CD30-positiven großzelligen Lymphomen, weshalb sich bei ihnen in der Regel ALK (anaplastic lymphoma kinase) immunhistologisch nicht anfärben lässt.

Therapie:

Bei solitären Herden oder wenigen lokalisierten Knoten wird eine Exzision oder eine Bestrahlungstherapie empfohlen. Ein multipler Befall unterschiedlicher Körperregionen kann mit low-dose MTX oder eventuell einer Bestrahlungstherapie behandelt werden. Für Patienten, die eine sekundäre Lymphknotenbeteiligung entwickeln, gilt derzeit eine Chemotherapie mit low-dose MTX (15–25 mg pro

Woche) als sicherste Behandlungsoption. Patienten mit extrakutaner Manifestation sollten mit einer auf Doxorubicin basierenden Polychemotherapie behandelt werden.

2.3 Lymphomatoide Papulose (LyP)

Die LyP ist eine chronisch rezidivierende, selbstheilende papulonodöse Hauterkrankung. Histologisch besteht die Gefahr einer Verwechslung mit einem großzelligen CD30-positiven T-Zell-Lymphom oder mit einer MF mit großzelliger Transformation. Klinisch charakteristisch sind meist in Gruppen stehende rote Papeln oder ulzerierende Knoten, die spontan innerhalb von 3–12 Wochen unter Narbenbildung abheilen. Zeitgleich entstehen an anderer Stelle neue Läsionen. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 100%. Ungefähr 20% aller Patienten entwickeln eine assoziierte Lymphomerkkrankung (meist MF, CD30-positives großzelliges T-Zell-Lymphom oder Hodgkin-Lymphom). Diese Lymphomerkkrankung kann vor, nach oder zeitgleich mit der Manifestation der LyP auftreten.

Therapie:

Es gibt derzeit keine Therapie, die den natürlichen Verlauf der Erkrankung beeinflussen kann. Patienten mit wenigen und nicht vernarbenden Läsionen bedürfen keiner Behandlung. Bei sehr zahlreichen und narbig abheilenden Läsionen sind PUVA, orale Retinoide und low-dose MTX Therapien der Wahl. Rezidive nach Aussetzen der Therapie sind die Regel.

2.4 Subkutanes Pannikulitis-artiges T-Zell-Lymphom (α/β -Phänotyp)

Subkutane Pannikulitis-artige T-Zell-Lymphome mit einem α/β T-Zell-Phänotyp (CD3+, CD4-, CD8+) sind in der Regel auf die Subkutis begrenzt, selten mit einem – prognostisch ungünstigen – Hämophagozytosesyndrom assoziiert und haben überwiegend einen indolenten klinischen Verlauf ohne extrakutane Dissemination. Das 5-Jahres-Überleben liegt bei über 80%. Erwachsene und auch Kinder entwickeln Pannikulitis-artige Infiltrate bevorzugt an den Beinen,

aber auch generalisiert am Integument. Oft werden diese Lymphome jahrelang als Pannikulitis verkannt.

Therapie:

Eine systemische Steroidgabe ist die Therapie der 1. Wahl. Eine Polychemotherapie ist – außer bei einem assoziierten Hämophagozytosesyndrom – nicht indiziert.

3 Primär kutane B-Zell-Lymphome (CBCL)

Primär kutane B-Zell-Lymphome umfassen ein Spektrum von Lymphomen, die histologisch den nodalen Lymphomen weitgehend gleichen. Sie verhalten sich klinisch jedoch abweichend. Mit Ausnahme des großzelligen B-Zell-Lymphoms der unteren Extremität ist ihre Prognose hervorragend, die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 97–100 %.

3.1 Primär kutanes Keimzentrumslymphom

Dieses niedrig maligne Lymphom entwickelt sich aus neoplastischen Follikelzentrumszellen, den Zentrozyten und Zentroblasten. Großzellige Keimzentrumslymphome zeigen keinen aggressiven Verlauf, sodass die Prognose nicht mit der Zellmorphologie korreliert ist. Klinisch finden sich ein solitär stehender Knoten oder gruppiert stehende Papeln, Plaques oder Knoten, welche häufig von einem erythematösen Hof umgeben sind. Prädilektionsstellen sind Kapillitium, Stirn und Rücken. Ein sekundär extrakutaner Befall ist außerordentlich selten. Allgemeinsymptome wie Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, Fieber oder Nachtschweiß fehlen.

3.2 Primär kutanes Marginalzonen-B-Zell-Lymphom

Diese niedrig-malignen Lymphome präsentieren sich als solitäre Läsionen oder als disseminierte rötlich-bräunliche Plaques oder halbkugelige Tumore. Prädilektionsstellen sind die unteren Extremitäten (Immunozytom) bzw. die oberen Extremitäten und der Stamm (Marginalzonen-B-Zell-Lymphome). In Europa wird für das kutane Marginalzonen-B-Zell-Lymphom eine Assoziation mit einer Borre-

liose beobachtet. Die Prognose ist exzellent. Gewöhnlich werden weder eine Paraproteinämie noch ein extrakutaner Befall gesehen.

3.3 Primär kutanes diffus großzelliges B-Zell-Lymphom der unteren Extremität (leg-type)

Dieses schnell wachsende, primär kutane Lymphom mit großzelliger Zytologie tritt gehäuft bei alten Menschen an der unteren Extremität auf und hat bei Auftreten multipler Herde eine relativ schlechte Prognose. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 55 %. Erythematös-livide Plaques und Tumoren infiltrieren tiefe Gewebeschichten und ulzerieren. Häufig findet sich bereits bei Diagnosestellung ein Lymphknotenbefall in der Leiste. Unbehandelt ist innerhalb kurzer Zeit mit einem extrakutanen Befall zu rechnen. Selten entsteht dieses Lymphom auch außerhalb der unteren Extremität. Multiple Hautherde und bcl-2-Positivität gelten als prognostisch ungünstig. Aus therapeutischer Sicht sollte dieses aggressive primär kutane B-Zell-Lymphom nicht mit einem primär kutanen Keimzentrumslymphom mit großzelliger Zytologie verwechselt werden, da letzteres auch bei großzelliger Zytologie einen benignen Verlauf nimmt und keiner Polychemotherapie bedarf.

3.4 Primär kutanes diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, andere Typen (other)

Unter diesem Begriff werden seltene primär kutane B-Zell-Lymphome mit großzelliger Zytomorphologie zusammengefasst, die weder den Keimzentrumslymphomen noch den primär kutanen diffus großzelligen B-Zell-Lymphomen, leg-type, zugeordnet werden können.

3.5 Therapie

Bei unilokulärer Manifestation eines niedrig-malignen B-Zell-Lymphoms kann primär eine Exzision des Tumors erfolgen. Eine primäre Bestrahlung wird bevorzugt, falls mehrere Tumore in einer anatomischen Region auftreten, die einer operativen Entfernung schlecht zugänglich sind. Exzision und anschließende Bestrahlung können

kombiniert werden. Weiter werden über die erfolgreiche intraläsionale Applikation des CD20-Antikörpers Rituximab und die intraläsionale oder topische Applikation von Corticosteroiden bei kutanen B-Zell-Lymphomen berichtet. Bei positiver Borrelien-Serologie oder multilokulärem Befall ist zunächst eine antibiotische Behandlung mit Ceftriaxon (2g/d i. v. über 2 Wochen oder oral Doxycyclin 2×100 mg über 4–6 Wochen) wünschenswert, da unter Antibiose eine Regression der Lymphome beobachtet wurde. Bei multiplen Läsionen kann auch die subkutane Applikation von IFN α komplette Remissionen erzielen.

Beim diffus großzelligen B-Zell-Lymphom der unteren Extremität (leg-type) ist bei multiplen Knoten die primäre Chemoimmuntherapie nach dem R-CHOP-Protokoll die Therapie der 1. Wahl. Bestehen Kontraindikationen hinsichtlich einer Chemoimmuntherapie, kann bei begrenztem Stadium auch eine Radiatio oder eine Operation mit erweitertem Sicherheitsabstand durchgeführt werden.

4 Studien zu kutanen T-Zell-Lymphomen an der Universitäts-Hautklinik

Bexarotene Cooperative Observational Study „BEXACOS“ 001
Kontaktpersonen:

Dr. med Franziska Eberle und PD Dr. med. Amir Yazdi, Universitätsklinikum Tübingen, Hautklinik, Tel.: 07071/29-84555, E-Mail: franziska.eberle@med.uni-tuebingen.de; amir.yazdi@med.uni-tuebingen.de

E **Nachsorge**

Vor Planung einer strukturierten Nachsorge sollte zunächst die Frage geklärt werden, inwiefern die frühzeitige Diagnose eines Rezidivs für den Patienten in einer therapeutischen Konsequenz resultiert. Resultiert aus der frühen Diagnose keine direkte therapeutische Konsequenz, wie z.B. bei indolenten Lymphomen bei älteren Patienten so kann auf eine Nachsorge zugunsten einer Wiedervorstellung bei Symptomatik außerhalb von Studien in der Regel verzichtet werden.

Bei Patienten, bei denen sich aus einer frühen Rezidivdiagnose therapeutische Konsequenzen ergeben, beginnt die Nachsorge nach Abschluss einer Therapie und Erreichen einer kompletten Remission (CR). Bei Patienten, bei denen keine CR erzielt wird, müssen Kontrolluntersuchungen je nach Verlauf der Erkrankung individuell festgelegt werden. Valide Daten, die einen klaren Stellenwert einer strukturierten Nachsorge bei Lymphomen im Sinne einer Prognoseverbesserung für den Patienten belegen, liegen allerdings nicht vor.

Besonderen Stellenwert besitzt die Nachsorge bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom. Diese oft sehr jungen Patienten erreichen in der Regel eine CR. Neben der Frühdiagnose eines etwaigen Rezidivs dient die Nachsorge auch der Erkennung von Spättoxizitäten der Tumorthherapie, insbesondere der Frühdiagnose von möglichen Zweitmalignomen.

Es ist darauf zu achten, dass beim Abschlussstaging nach Therapieende eine komplette Reevaluation sämtlicher primär befallener Organe und Lokalisationen erfolgt. Dies kann neben Röntgen-Thorax, Abdomen-Sonographie und Ganzkörper-CT mit oder ohne PET je nach initialem Befall auch eine KMP, LP oder MRT erfordern. Bei Resttumoren mit unklarer Vitalität, insbesondere bei Größe von mehr als 2,5 cm mit bestehender Bestrahlungsoption, sollte ein FDG-PET-CT durchgeführt werden. Dies ist bei verschiedenen Lymphomen bereits in die aktuellen Studienprotokolle integriert, sollte aber auch außerhalb von Studien idealerweise interdisziplinär diskutiert werden.

Die routinemäßige Nachsorge umfasst eine Anamnese sowie die sorgfältige körperliche Untersuchung. Hiermit kann in den meisten Fällen ein Rezidiv bereits diagnostiziert werden. Laboruntersuchun-

gen sowie bildgebende Verfahren sind abhängig von der Lymphom-entität. So ist in der Regel bei der CLL die Sonografie ausreichend, während bei hochmalignen Lymphomen oder Hodgkin-Lymphomen insbesondere bei residuellen Lymphommanifestationen ggf. zusätzliche bildgebende Verfahren erforderlich sein können. Die routinemäßige Anwendung von CT, PET oder MRT bei Vorliegen einer CR wird nicht empfohlen.

Aufgrund des Risikos für ein Rezidiv insbesondere in den ersten 1–2 Jahren nach Therapieende sollte die Nachsorge anfangs engmaschiger durchgeführt werden, z. B. in folgenden Intervallen:

1. Jahr	2.–4. Jahr	ab dem 5. Jahr
vierteljährlich	halbjährlich	jährlich

Werden kontrollbedürftige Restbefunde im Rahmen des Abschlussstaging gefunden, so ist eine nochmalige CT-Untersuchung im Rahmen der ersten Nachsorge zu empfehlen. Im weiteren Verlauf sind CTs nur bei sich ergebendem Rezidivverdacht sinnvoll.

Zusätzlich sollten nach Therapieende und bei entsprechenden Symptomen auch im Verlauf Untersuchungen im Hinblick auf mögliche Organtoxizitäten (EKG, Lungenfunktionsprüfung, Echokardiographie, Belastungs-EKG) durchgeführt werden. Nach Radiatio des Mediastinums ist bei Frauen auf eine regelmäßige Mammakarzinomvorsorge zu achten.

Die Labordiagnostik sollte routinemäßig die BSG, ein Blutbild mit Differentialblutbild, die Retentionswerte, Elektrolyte, Leberwerte, LDH und ggf. CRP umfassen. Bei Patienten nach Radiatio im Bereich der Schilddrüsenregion sollte regelmäßig eine TSH-Bestimmung in Hinblick auf die Entwicklung einer Hypothyreose erfolgen. Je nach Art der verabreichten Therapie kann eine Untersuchung bezüglich einer Proteinurie sinnvoll sein.

Bei jüngeren Patienten mit noch nicht abgeschlossener Familienplanung sollten neben der spezifischen Anamnese auch die Gonadenfunktion bzw. die Spermaqualität regelmäßig überprüft werden.

F Psychoonkologische Aspekte und Hilfen

1 Zur psychischen Situation von Tumorpatienten

Um die mit einer Tumorerkrankung einhergehenden psychischen und sozialen Belastungen bewältigen zu können, sind viele Patienten auf Unterstützung angewiesen. Meist reicht die Begleitung durch Angehörige und Freunde, durch die behandelnden Ärzte und Pflegenden aus. Wenn aber die seelischen und sozialen Belastungen größer sind als die vorhandenen Bewältigungsressourcen, kann eine professionelle psychoonkologische Begleitung notwendig werden.

Die Unterstützung bei der Krankheitsverarbeitung ist eine zentrale Aufgabe der Psychoonkologie (Wickert 2005). Tumorpatienten müssen im Verlauf ihrer Erkrankung eine Vielzahl von seelischen und sozialen Belastungen bewältigen: Die Diagnose der Krebserkrankung stellt prinzipiell schon eine hohe, anhaltende Belastung dar. Die betroffenen Patienten sind mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung konfrontiert, deren Ausgang ungewiss ist und die eine radikale, häufig langwierige und nebenwirkungsreiche Behandlung erforderlich macht. Zu dem Schock durch die Diagnose und den begleitenden negativen Assoziationen kommen eine Reihe weiterer Belastungsfaktoren: Die Suche nach Erklärungen führt zu subjektiven (häufig psychologischen) Krankheitstheorien, die mit Schuldgefühlen oder Strafphantasien einhergehen können (»Was habe ich falsch gemacht?«). Körperliche Symptome der Krankheit werden häufig als existenziell bedrohlich und ängstigend empfunden. Zusätzlich beeinträchtigen die oft gravierenden Therapienebenwirkungen oder -folgen die Leistungsfähigkeit und die Lebensqualität. Viele Patienten leiden zudem unter kaum beherrschbaren Ängsten vor Krankheitsprogredienz. Darüber hinaus treten gelegentlich Probleme im beruflichen und sozialen Umfeld auf: z.B. Verlust der Arbeitsstelle oder unsensible Reaktionen aus dem Bekanntenkreis. Und schließlich kann es zu Störungen in der Kommunikation mit nahen Angehörigen kommen, die unter Umständen selbst extrem belastet und überfordert sind.

Beeinträchtigungen der Befindlichkeit (ängstliche und/oder depressive Phasen), vegetative Beschwerden (z.B. Nervosität, An-

spannung, Schlafstörungen) und Partnerprobleme sind nicht selten die Folge dieser sich häufig addierenden Belastungsfaktoren. Ob diese Befindlichkeitsstörungen vorübergehender Natur sind oder in klinisch relevante psychische Störungen oder psychosomatische Störungsbilder münden, hängt vor allem von den persönlichen Verarbeitungsressourcen des Patienten ab. Dazu gehören z. B. die erfolgreiche Bewältigungserfahrung früherer (Krankheits-)Krisen und die soziale Unterstützung durch den Partner, Angehörige oder Freunde. Auch eine funktionierende Arzt-Patient-Beziehung ist ein wichtiger stabilisierender Faktor.

Patienten, die auf Grund fehlender Bewältigungsressourcen dauerhaft mit der Verarbeitung ihrer Krankheitssituation überfordert sind, entwickeln nicht selten relevante psychische Störungen (z.B. akute Belastungsreaktionen, Anpassungsstörungen, schwere Depressionen und Angststörungen, gelegentlich auch posttraumatische Belastungsstörungen), die unbedingt behandlungsbedürftig sind. Laut aktuellem Forschungsstand ist bei ca. 20–35 % aller Krebspatienten mit psychischer Komorbidität zu rechnen (Keller 2001; Mehnert 2006). Hartnäckige funktionelle Beschwerden ohne eindeutige somatische Ursache können auf eine psychosomatische Problematik hinweisen. Falls erste Symptome die Entstehung solcher Störungen anzeigen, sollte der behandelnde Arzt daran denken, den Kontakt zu einem Psychoonkologischen Dienst herzustellen. Frühzeitig einsetzende fachkompetente Hilfe kann einer Chronifizierung vorbeugen. Vor allem bei einem fortgeschrittenen Tumorleiden, für das keine Heilung mehr möglich ist, sollte die palliative Behandlung auch eine psychoonkologische Betreuung beinhalten.

Im Hinblick auf die vielfältigen psychosozialen Belastungen und Probleme von Tumorpatienten hat die Psychoonkologie ein breites Spektrum von Interventionen entwickelt. Das Spektrum reicht von der Informationsvermittlung über Beratung und supportive Begleitung von Tumorpatienten bis zur Krisenintervention, spezifischen symptomorientierten Verfahren und verschiedenen Abstufungen der Psychotherapie. Daneben haben die Angehörigenberatung und die Familientherapie sowie kunst- und bewegungstherapeutische Verfahren und eine Reihe von speziellen Interventionen für das Gruppensetting ihren Stellenwert (Wickert 2005).

Metaanalysen bescheinigen heute einer Vielzahl von psychoon-

kologischen Interventionen im Hinblick auf Verringerung von emotionalem Stress, Verbesserung der Krankheitsverarbeitung, der psychischen Befindlichkeit (Reduktion von Angst und Depression) und der Lebensqualität hohe Wirksamkeit auf Level I und II nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin (Weis 2003).

2 Psychoonkologische und psychosoziale Hilfsangebote für Tumorpatienten

2.1 Psychoonkologischer Dienst und Psychosoziale Krebsberatungsstelle des Südwestdeutschen Tumorzentrums – CCC Tübingen

Der Psychoonkologische Dienst des Tumorzentrums bietet Tumorpatienten während ihrer Behandlung am Universitätsklinikum Beratung, supportive Begleitung und gegebenenfalls psychotherapeutische Unterstützung bei der Krankheitsbewältigung und Krisenintervention an. Auch nachsorgenden Ärzten, die eine fragliche Störung der Krankheitsverarbeitung bei ihren Patienten abklären möchten, dient der Psychoonkologische Dienst als Ansprechpartner. In die Betreuung werden die Angehörigen, soweit dies möglich ist, einbezogen. Termine können telefonisch unter 07071/29-87033 vereinbart werden.

Patienten in der Nachsorge (und deren Angehörige) können Rat und Hilfe bei der ambulanten Psychosozialen Krebsberatungsstelle des Tumorzentrums finden. Das Leistungsspektrum umfasst Information, Beratung, Krisenintervention, Kurzzeitpsychotherapie, supportive Maßnahmen, Paar- und Familientherapie sowie verschiedene Gruppenangebote. Unter 07071/29-87033 können Patienten vormittags telefonisch Termine vereinbaren. (Weitere Informationen zu beiden Diensten unter: www.tumorzentrum-tuebingen.de)

2.2 Sozialrechtliche Hilfen

Während der stationären Behandlung informieren die Sozialdienste der einzelnen Krankenhäuser über sozialrechtliche Fragestellungen: Jeder Tumorpatient hat Anspruch auf eine Anschlussheilbehandlung. Eine kompetente Beratung über Rehabilitationsmaßnahmen

und -einrichtungen ist daher obligatorisch. Auch Informationen über berufliche Wiedereingliederung, finanzielle Unterstützungsmöglichkeiten, Haushaltshilfen und ambulante Pflegeeinrichtungen werden in der Regel angeboten.

2.3 „Tübinger Projekt: Häusliche Betreuung Schwerkranker“

Für die Lebenszufriedenheit vieler Schwerst- und Sterbendkranker ist es wichtig, dass sie in ihrer gewohnten Umgebung versorgt werden können. Das „Tübinger Projekt: Häusliche Betreuung Schwerkranker“, das vom Südwestdeutschen Tumorzentrum – CCC Tübingen mit getragen wird, hilft dabei. Es bereitet die Entlassung und die Betreuung zu Hause organisatorisch vor und gewährleistet eine kompetente pflegerische, psychosoziale und schmerztherapeutische Versorgung. Das Angebot ist aus Kapazitätsgründen auf den Landkreis Tübingen (einschließlich Pliezhausen, Walddorfhäslach und Wannweil) beschränkt. Klinik- und Hausärzte können Anfragen an die Pflegedienstleitung des Dienstes richten, Tel.: 07071/206-111.

2.4 Andere Palliativ-Einrichtungen

Die ambulanten Tübinger Hospizdienste e.V. (Tel.: 07071/760949) begleiten Sterbende zu Hause und geben ihnen menschlichen Halt und Nähe. Stationäre Pflege und Betreuung für sterbende Patienten (unter Einbeziehung der Angehörigen) übernimmt das Hospiz Veronika in Eningen bei Reutlingen (Tel.: 07121/8201380). Informationen über weitere Einrichtungen zur Betreuung Schwerst- und Sterbendkranker finden sich im Internet unter: www.hospiz-online.de.

2.5 Selbsthilfe

Die Selbsthilfe ergänzt die Arbeit des professionellen Versorgungssystems vor allem auf der emotionalen und seelischen Ebene. Das Gespräch und der Austausch über die gemeinsame Krankheit, daraus folgende Alltagsprobleme und Lebensfragen, aber auch eine lebendige Geselligkeit in den Gruppen sind für die Betroffenen in ihrer Krankheitsbewältigung sehr wertvoll. Selbsthilfegruppen ver-

fügen über praktisches Wissen im Umgang mit Hilfeleistungen, das sie weitergeben können.

Hilfe zur Selbsthilfe für Lymphom-Patienten bietet z.B. die Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe (DLH). Beim Bundesverband in Bonn oder auf den Internetseiten der DLH kann man wohnortnahe Selbsthilfe-Initiativen (SHI) in Erfahrung bringen sowie aktuelle Informationen rund um die Krankheit finden und anfordern:

Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe

Geschäftsstelle

Thomas-Mann-Str. 40, 53111 Bonn

Tel.: 0228/33 88 9-200

Fax: 0228/33 88 9-222

E-Mail: info@leukaemie-hilfe.de

Internet: www.leukaemie-hilfe.de [SHI-Liste mit Landkarte siehe: www.leukaemie-hilfe.de/shis.html]

Selbsthilfegruppen für Lymphompatienten in der Region existieren z.B. in Tübingen und Stuttgart.

Bei seltenen Lymphom-Entitäten kann es schwierig sein, in der nächstgelegenen Selbsthilfeinitiative einen passenden Ansprechpartner zu finden. Hier stellt die DLH auf Wunsch auch überregional gezielt Kontakt zu gleichartig Betroffenen her.

Weitere lokale Angebote können bei der Geschäftsstelle des Tumorzentrums (www.tumorzentrum-tuebingen.de), regionale und überregionale Ansprechpartner über den telefonischen Krebsinformationsdienst in Heidelberg, Tel.: 0800/4203040 (www.krebsinformationsdienst.de), den Krebsverband Baden-Württemberg e.V., Tel.: 0711/848-10770 (www.krebsverband-baden-wuerttemberg.de) und die Krebsgesellschaften und -verbände der Länder in Erfahrung gebracht werden.

Ausführliche Adressen- und Linklisten finden sich auch auf den Internetseiten des Südwestdeutschen Tumorzentrums – CCC Tübingen unter www.tumorzentrum-tuebingen.de.

G Hinweise zur Strahlentherapie**1 Klinische und technische Voraussetzungen**

Eine genaue Dokumentation des Primärbefalls durch exakte klinische Befundbeschreibung und Bildgebung sind für die Indikationsstellung und Durchführung der Radiotherapie unabdingbar. Ebenso muss im Falle einer chemotherapeutischen Vorbehandlung die Bildgebung der Restaging-Untersuchungen zur Definition von Bestrahlungsfeldern vorliegen. Unvollständige Unterlagen können zu nicht optimaler Planung der Strahlentherapie führen.

Die Behandlung wird mit einem Linearbeschleuniger durchgeführt. Aufgrund der Lage der Zielvolumina kommen meist Photonen zum Einsatz, bei eher oberflächlichen Befunden können auch Elektronen verwendet werden.

Im Falle einer Bestrahlung von großen Planungszielvolumina (extended field und größer) wird eine Bestrahlung ausschließlich in Großfeldtechnik unter Verwendung von Individualblenden und -satelliten durchgeführt. Die additive Einzelfeldertechnik ist obsolet.

2 Dosimetrie

Zur Planung der Therapie wird eine CT-gestützte 3D-Bestrahlungsplanung angewandt. Bei großen Feldern kann eine Behandlung mit vergrößertem Fokus-Hautabstand respektive auf der Bodenliege erforderlich werden. Die Planung und Anfertigung der Individualsatelliten sollte dann anhand von Messaufnahmen unter standardisierten Bedingungen erfolgen. Bei der Bestrahlung ist die exakte Lagerung des Patienten und Stellung der Satelliten anhand von Verifikationen vor Durchführung der einzelnen Fraktionen zu überprüfen. Die Dosimetrie sollte aufgrund der Technik nicht nur im Zentralstrahl, sondern auch in repräsentativen Punkten innerhalb des Feldes erfolgen.

Soweit verfügbar ist die konformierende Bestrahlung großer Zielvolumina auch mit der helikalen Tomotherapie möglich.

3 Definitionen

Resttumor

Bei Vorliegen einer PET-positiven partiellen Remission mit Resttumorgewebe von $\geq 2,5$ cm wird nur der Resttumor mit Sicherheitsaum bestrahlt (nach 6×BEACOPP eskaliert beim Hodgkin-Lymphom).

Involved node

Bestrahlung nur der initial als befallen gewerteten Lymphknoten, nicht der gesamten Lymphknotenregion (derzeit in HD 17).

Involved field (Lokoregionäre Bestrahlung)

Es werden nur die befallenen Lymphknotenregionen bestrahlt (z.B. mediastinal, zervikal, paraaortal).

Extended field (Erweiterte Lymphknotenbestrahlung)

Bestrahlung der befallenen Lymphknotenstationen und der anatomisch oder funktionell angrenzenden, klinisch nicht befallenen Lymphknotenregionen.

Waldeyer-Feld

Erfassung der präaurikulären Lymphknoten und des lymphatischen Gewebes im Naso- und Mesopharynx.

Mantelfeld

Es umfasst die zervikalen, supraklavikulären, infraklavikulären, axillären, hilären und mediastinalen Lymphknoten. Nach kranial Einschluss der Lymphknoten des Mundbodens.

Abdominelles Bad

Erfassung aller infradiaphragmalen Lymphknoten einschließlich der Milz und der inguinalen und hochfemorale Lymphknoten. Eine Schonung der Nieren und der Leber mit entsprechenden Individualsatelliten ist erforderlich. Die Einzeldosis wird hier auf 1,5 Gy/Tag reduziert, die Gesamtdosis darf 25–30 Gy nicht überschreiten.

Umgekehrtes Y

Das Feld umfasst die paraaortalen, iliakalen und inguinalen Lymphknoten.

Paraaortalfeld

Bestrahlung ausschließlich der paraaortalen Lymphknoten

Feldgrenzen

Die exakten Feldgrenzen richten sich bei in einer Studie behandelten Patienten nach den Vorgaben des jeweiligen Studienprotokolls. Bei Patienten, die außerhalb einer Studie behandelt werden, können die in Protokollen (z. B. Hodgkin-Studien) vorgegebenen Feldgrenzen als gute Orientierung dienen. Bei palliativen Bestrahlungen kann im Einzelfall von festen Feldgrenzenvorgaben abgewichen werden, um z. B. das bestrahlte Volumen zu verkleinern.

4 Empfehlungen zur alleinigen strahlentherapeutischen Behandlung des Hodgkin-Lymphoms

Die Ergebnisse großer randomisierter Studien haben gezeigt, dass mit dem kombinierten Einsatz von Strahlentherapie und Chemotherapie auch in frühen Stadien des Hodgkin-Lymphoms bessere Ergebnisse als mit alleiniger Strahlentherapie erzielt werden können. Besteht jedoch eine Kontraindikation gegen eine Chemotherapie oder wird diese durch den Patienten verweigert, sollte nur in den limitierten Stadien IA und IIA ohne Risikofaktoren die subtotale nodale Bestrahlung, adaptiert an den initialen Befall, durchgeführt werden.

Tabelle 17 Befallsregion und empfohlene Bestrahlungsregion

Hochzervikaler Befall (oberhalb des Zungenbeins und Waldeyer-Rachenrings)	Mantel- und Waldeyer-Feld
Tiefzervikaler Befall	Mantel- und Paraaortalfeld mit Milz, nach Splenektomie mit Milzstiel
Supraklavikulärer Befall	Wie tiefzervikaler Befall
Axillärer Befall	Wie tiefzervikaler Befall
Mediastinaler/hilärer Befall	Wie tiefzervikaler Befall
Paraaortaler Befall	Umgekehrtes Y, Milz(-stiel), und T-Feld (Mantelfeld ohne hochzervikale und axilläre Lymphknoten)
Milzbefall	Wie paraaortaler Befall
Iliakaler Befall	Wie paraaortaler Befall
Inguinaler Befall	Umgekehrtes Y

Die Gesamtdosis sollte bei einer Fraktionierung von $5 \times 1,8$ – $2,0$ Gy/Woche im extended field 30 Gy, im involved field 40 Gy betragen.

Prinzipiell wird beim Hodgkin-Lymphom (siehe auch Kapitel DI) entsprechend den Ergebnissen von Studien bei frühen und mittleren Stadien eine Chemo-Radiotherapie mit Involved-Field-Radiatio empfohlen. Bei fortgeschrittenen Stadien ist der Stellenwert einer zusätzlichen Radiatio nach intensiver Chemotherapie Gegenstand laufender Studien. Die Bestrahlungsfelder sollten sich an den Vorgaben der laufenden Studien (HD16-21) orientieren.

H Ausgewählte Literatur**Epidemiologie**

- Kaatsch P, Spix C, Hentschel S et al. (2013) Krebs in Deutschland 2009–2010. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.) 9. Ausgabe, Robert-Koch-Institut, Berlin
- Sant M, Allemani C, Tereanu C et al. (2010) Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 116 (19): 3724–34

Pathologie

- Attygalle AD, Cabecadas J, Gaulard P et al. (2014) Peripheral T-cell and NK-cell lymphomas and their mimics; taking a step forward – report on the lymphoma workshop of the XVIth meeting of the European Association for Haematopathology and the Society for Hematopathology. *Histopathology* 64 (2): 171–99
- Campo E, Swerdlow SH, Harris NL et al. (2011) The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 117 (19): 5019–32
- Fend F, Cabecadas J, Gaulard P et al. (2012) Early lesions in lymphoid neoplasia: Conclusions based on the Workshop of the XV. Meeting of the European Association of Hematopathology and the Society of Hematopathology, in Uppsala, Sweden. *J Hematop* 5 (3). doi: 10.1007/s12308-012-0148-6
- Menon MP, Pittaluga S, Jaffe ES (2012) The histological and biological spectrum of diffuse large B-cell lymphoma in the World Health Organization classification. *Cancer J* 18 (5): 411–20
- Salaverria I, Siebert R (2011) The gray zone between Burkitt's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma from a genetics perspective. *J Clin Oncol* 29 (14): 1835–43
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. (2008) WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition, World Health Organization Press
- Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G et al. (2011) BRAF mutations in hairy-cell leukemia. *N Engl J Med* 364 (24): 2305–15
- Treon SP, Xu L, Yang G et al. (2012) MYD88 L265P somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 367 (9): 826–33.
- Vose J, Armitage J, Weisenburger D (2008) International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol* 26 (25): 4124–30
- Willemze R, Jaffe ES, Burg G et al. (2005) WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 105 (10): 3768–85

Diagnostik und Stadieneinteilung

- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. (2014) Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol* 32 (27):3059–68
- El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ et al. (2012) Routine Bone Marrow Biopsy Has Little or No Therapeutic Consequence for Positron Emission Tomography/Computed Tomography – Staged Treatment-Naive Patients With Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 30 (36):4508–14
- Horger M, Claussen CD, Bross-Bach U et al. (2005) Whole-body low-dose multidetector row-CT in the diagnosis of multiple myeloma: an alternative to conventional radiography. *Eur J Radiol* 54 (2): 289–97
- Kotzerke J, Oehme L, Lindner O, Hellwig D; Arbeitsausschuss PET der DGN (2010) Positron emission tomography 2008 in Germany – results of the query and current status. *Nuklearmedizin* 49 (2): 58–64
- La Fougère C, Hundt W, Bröckel N et al. (2006) Value of PET/CT versus PET and CT performed as separate investigations in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 33 (12): 1417–25
- Pregno P, Chiapella A, Bellò M et al. (2012) Interim 18-FDG-PET/CT failed to predict the outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated at the diagnosis with rituximab-CHOP. *Blood* 119 (9): 2066–73
- Purz S, Mauz-Körholz C, Körholz D et al. (2011) [¹⁸F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for Detection of Bone Marrow Involvement in Children and Adolescents With Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 29 (26): 3523–8
- Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR et al. (1993) The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project: A predictive model for aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 329: 987–94
- Uijani C, Hill E, Nassif S et al. (2013) The Utility of 18f-FDG PET/CT in assessing Bone Marrow Involvement in Lymphoma. *Blood* 122 (21): 2981 ff

Hodgkin-Lymphom

- Connors JM (2011) Hodgkin's lymphoma—the great teacher *N Engl J Med* 365 (3): 264–5
- Engert A et al. (2013) Hodgkin Lymphom. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. WWW.leitlinienprogramm-onkologie.de
- Engert A, Diehl V, Franklin J et al. (2009) Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol* 27 (27):4548–54
- Engert A, Plütschow A, Eich HT et al. (2010) Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 363 (7): 640–52
- Herbst C, Engert A (2011) Meta-analysis of early stage Hodgkin Lymphoma. *Acta Haematologica* 125: 32–38

- Josting A, Müller H, Borchmann P et al. (2010) Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1;28 (34): 5074–80
- Skoetz N, Trelle S, Rancea M et al. (2013) Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol* 14 (10): 943–95
- Studienprotokolle der Deutschen Hodgkin Lymphom Studiengruppe. Köln 20150. Online-Publikation, <http://www.ghsg.org/de/Studien>
- Von Tresckow B, Pluetschow A, Fuchs M et al. (2012) Dose-Intensification in Early Unfavorable Hodgkin Lymphoma: Final analysis of the GHSG HD14 Trial. *J Clin Oncol* 30 (9):907–13
- Younes A, Gopal AK, Smith SE et al. (2012) Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 30 (18):2183–9

Chronische lymphatische Leukämie

- Binet JL, Auquier A, Dighiero G et al. (1981) A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 48 (1): 198–206
- Byrd JC, Brown JR, O'Brien S et al. (2014) Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 371 (3):213–23
- Dreger P, Schetelig J, Andersen N et al. (2014) Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? *Blood* 124 (26):3841–9
- Farooqui MZ, Valdez J, Martyr S et al. (2015) Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 16 (2):169–76
- Furman RR, Sharman JP, Coutre SE et al. (2014) Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 370 (11):997–1007
- Goede V, Fischer K, Busch R et al. (2014) Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 370 (12):1101–10
- Hallek M, Cheson BD, Catovsky D et al. (2008) Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 111 (12):5446–56
- Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G et al. (2010) Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 376 (9747): 1164–74
- Keating MJ, Flinn I, Jain V et al. (2002) Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood* 99: 3554–61
- Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A et al. (2009) Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 27 (26): 4378–84
- Rai KR, Peterson BL, Appelbaum RF et al. (2000) Fludarabine compared with chloram-

bucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 343 (24): 1750–7

Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP et al. (1975) Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 46 (2): 219–34

Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J et al. (2010) Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 28 (10): 1749–55, Erratum in: *J Clin Oncol* 28 (22): 3670

M. Waldenström/Splenisches Marginalzonenlymphom

Ansell SM, Kyle RA, Reeder CB et al. (2010) Diagnosis and Management of Waldenström's Macroglobulinemia: Mayo stratification of macroglobulinemia and risk-adapted therapy (mSMART) guidelines. *Mayo Clin Proc* 85 (9): 824–33

Braggio E, Philipsborn C, Novak A et al. (2012) Molecular pathogenesis of Waldenström's Macroglobulinemia. *Haematologica* 97 (9): 1281–90

Buske C, Hoster E, Dreyling M et al. (2009) The addition of rituximab to front-line therapy with CHOP (R-CHOP) results in a higher response rate and longer time to treatment failure in patients with lymphoplasmacytic lymphoma: results of a randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Leukemia* 23 (1):153–61

de Vos S, Goy A, Dakhil SR et al. (2009) Multicenter randomized Phase II Study of weekly or twice weekly Bortezomib plus Rituximab in patients with relapsed or refractory follicular or marginal zone B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 27 (39): 5023–30

Dimopoulos MA, Kastritis E, Owen RG et al. (2014) Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. *Blood* 124 (9): 1404–11

Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsolis MC et al. (2005) Treatment of relapsed or refractory Waldenström's macroglobulinemia with bortezomib. *Haematologica* 90 (12): 1655–8

Gopal AK, Kahl BS, de Vos S et al. (2014) PI3Kδ Inhibition by Idelalisib in Patients with Relapsed Indolent Lymphoma. *N Engl J Med* 370 (11): 1008–18

Hunter ZR, Manning RJ, Hanzis C et al. (2010) IgA and IgG hypogammaglobulinemia in Waldenström's macroglobulinemia. *Haematologica* 95 (3): 470–5

Kyriakou C, Canals C, Sibon D et al. (2010) High-Dose Therapy and autologous stem cell transplantation in Waldenström's macroglobulinemia: the lymphoma working party of the European Group for Blood and Marrow transplantation. *J Clin Oncol* 28 (13): 2227–32

Leblond V, Johnson S, Chevret S et al. (2013) Results of a randomized trial of chlorambucil versus fludarabine for patients with untreated Waldenström macroglobulinemia, marginal zone lymphoma or lymphoplasmacytic lymphoma. *J Clin Oncol* 31 (3): 301–7

Leleu X, Soumerai J, Roccaro A et al. (2009) Increased incidence of transformation and myelodysplasia/acute leukemia in patients with Waldenström Macroglobulinemia treated with nucleoside analogs. *J Clin Oncol* 27 (2): 250–5

- Morel P, Duhamel A, Gobbi P et al. (2009) International Prognostic Scoring System for Waldenströms Macroglobulinemia. *Blood* 113 (18): 4163–70
- Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G et al. (2013) Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 381 (9873): 1203–10
- Treon SP, Xu L, Yang G et al. (2012) MYD88L263P somatic Mutation in Waldenströms macroglobulinemia. *N Eng J Med* 367 (9): 826–33
- Treon SP, Ioakimidis L, Soumerai JD et al. (2009) Primary therapy of Waldenström Macroglobulinemia with Bortezomib, Dexamethasone, and Rituximab: WMCTG Clinical Trial 05–180. *J Clin Oncol* 27 (23): 3830–5
- Treon SP, Tripsas CK, Meid K et al. (2015) Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. *N Eng J Med* 372 (15): 1430–40

Haarzelleukämie

- Cheson BD, Sorensen JM, Vena DA et al. (1998) Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine via the Group C protocol mechanism of the National Cancer Institute: A report of 979 patients. *J Clin Oncol* 16 (9): 3007–15
- Dietrich S, Glimm H, Andrulis M et al. (2012) BRAF inhibition in refractory hairy-cell leukemia. *N Eng J Med* 366 (21): 2038–40
- Grever MR (2010) How I treat hairy cell leukemia. *Blood* 115 (1): 21–8
- Grever MR, Zinzani PL (2009) Long-term follow-up studies in hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 50 Suppl 1: 23–6. Review
- Pettirossi V, Santi A, Imperi E et al. (2015) BRAF inhibitors reverse the unique molecular signature and phenotype of hairy cell leukemia and exert potent antileukemic activity. *Blood* 125 (8): 1207–16

Multiple Myelom

- Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A et al. (2014) Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med* 371 (10): 906–17
- Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A et al. (2011) International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood* 117 (23):6063–73
- Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A et al. (2010) Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 28 (33):4976–84
- Dispenzieri A, Stewart KA, Chanan-Khan A et al. (2013) Smouldering multiple myeloma requiring treatment: time for a new definition? *Blood* 122 (26): 4172–81
- Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS et al. (2006) International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 20 (9):1467–73
- Engelhardt M, Udi J, Kleber M et al. (2010) European Myeloma Network: the 3rd Tri-

- list Forum Consensus Statement from the European experts meeting on multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 51 (11):2006–11
- Greipp PR, San Miguel J, Durie BG et al. (2005) International staging system for Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 23 (15):3412–20
- Lokhorst H, Einsele H, Vesole D et al. (2010) International Myeloma Working Group consensus statement regarding the current status of allogeneic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 28 (29):4521–30
- Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF et al. (2014) International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 32 (6):587–600
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al. (2014) International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 15 (12):e538–48
- San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK et al. (2013) Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol* 31 (4):448–55

Marginalzonenlymphom

- Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A et al. (2013) ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. Part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol* 24: 857–77
- www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/extranodales-marginalzonen-lymphom-mzol/
- Kahl B, Yang D (2008) Marginal Zone Lymphomas: Management of Nodal, Splenic, and MALT NHL. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 359–64
- Kalpadakis C, Pangalis GA, Angelopoulou MK et al. (2013) Treatment of splenic marginal zone lymphoma with rituximab monotherapy: progress report and comparison with splenectomy. *Oncologist* 18 (2): 190–7
- Koch P, del Valle F, Berdel WE et al. (2001) Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: II. Combined surgical and conservative or conservative management only in localized gastric lymphoma: Results of the prospective German multicenter study (GIT NHL 01/92). *J Clin Oncol* 19 (18): 3874–83
- Koch P, Eich HT, Bargetzi M (2012) Extranodales Marginalzonen-Lymphom (MZoL). Leitlinie der DGHO. Jeweils aktuellste Fassung online in www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines
- Raderer M, Wöhrer S, Streubel B et al. (2006) 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 (19): 3136–41
- Stefanovic A, Lossos IS (2009) Extranodal marginal zone lymphoma of the ocular adnexa. *Blood* 114 (3): 501–10
- Uno T, Isobe K, Shikama N et al. (2003) Radiotherapy for extranodal, marginal zone, B-

- cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue originating in the ocular adnexa: a multiinstitutional, retrospective review of 50 patients. *Cancer* 98 (4): 865–71
- van den Brand M, van Krieken JHJM (2013) Recognizing nodal marginal zone lymphoma: recent advances and pitfalls. A systematic review. *Haematologica* 98 (7): 1003–12
- Xochelli A, Kalpadakis C, Gardiner A et al. (2014) Clonal B-cell lymphocytosis exhibiting immunophenotypic features consistent with marginal zone origin: is this a distinct entity? *Blood* 123 (8): 1199–206
- Zinzani PL (2012) The many faces of marginal zone lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 426–32
- Zucca E, Copie-Bergman C, Ricardi U et al. (2013) Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 24 (Supplement 6):vi144–vi148

Follikuläres Lymphom

- Ardeschna KM, Qian W, Smith P et al. (2014) Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15 (4): 424–35
- Federico M, Luminari S, Dondi A et al. (2013) R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol* 31 (12):1506–13
- Ghielmini M, Schmitz SFH, Cogliatti SB et al. (2004) Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly $\times 4$ schedule. *Blood* 103 (12): 4416–23
- Gopal AK, Kahl BS, de Vos S et al. (2014) PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 370 (11): 1008–18
- Gordon LI, Molina A, Witzig T et al. (2004) Durable responses after ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for CD20 + b-cell lymphoma: long-term follow-up of a phase 1/2 study. *Blood* 103 (12): 4429–31
- Herold M, Pasold R, Srock S et al. (2004) Results of a Prospective Randomised Open Label Phase III Study Comparing Rituximab Plus Mitoxantrone, Chlorambucile, Prednisolone Chemotherapy (R-MCP) Versus MCP Alone in Untreated Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) and Mantle-Cell-Lymphoma (MCL). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 104: 169a. Abstract 584
- Hiddemann W, Cheson BD (2014) How we manage follicular lymphoma. *Leukemia* 28 (7): 1388–95
- Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M et al. (2005) 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 therapy with CHOP alone: results

- of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 106 (12): 3725–32
- Kahl BS, Hong F, Williams ME et al. (2014) Rituximab extended schedule or re-treatment trial for low-tumor burden follicular lymphoma: eastern cooperative oncology group protocol e4402. *J Clin Oncol* 32 (28):3096–102
- Mac Manus MP, Hopp RT (1996) Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol* 14 (4):1282–90
- Marcus R, Imrie K, Belch A et al. (2005) CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 105 (4): 1417–23
- Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G et al. (2013) Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 381 (9873):1203–10
- Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P et al. (2004) Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood* 104: 1258–65
- Salles G, Seymour JF, Offner F et al. (2011) Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 377 (9759): 42–51
- Salles G, Mounier N, de Guibert S et al. (2008) Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: results of the GELA-GOE-LAMS FL2000 study. *Blood* 112 (13): 4824–31
- Trotman J, Fournier M, Lamy T et al. (2011) Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) after induction therapy is highly predictive of patient outcome in follicular lymphoma: analysis of PET-CT in a subset of PRIMA trial participants. *J Clin Oncol* 29 (23): 3194–200
- Wilder RB, Jones D, Tucker SL et al. (2001) Long-term results with radiotherapy for stage I/II follicular lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51 (5):1219–27

Mantelzellymphom

- Determann O, Hoster E, Ott G et al. (2008) Ki-67 predicts outcome in advanced stage mantle cell lymphoma patients treated with anti-CD20 immunochemotherapy: results from randomized trials of the European MCL Network and the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 111: 2385–7
- Dreyling M, Geisler C, Hermine O et al. (2014) Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 25 Suppl 3:iii83–92
- Goy A, Bernstein SH, Kahl BS et al (2009) Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 Pinnacle study. *Ann Oncol* 20: 520–5
- Guru Murthy GS, Venkitachalam R, Mehta P (2014) Effect of radiotherapy on the sur-

- veillance, epidemiology and end results database. Clin lymphoma myeloma leuk. Suppl S90–5
- Habermann TM, Lossos IS, Justice G et al. (2009) Lenalidomide oral monotherapy produces a high response rate in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Br J Haematol 145: 344–9
- Hermine O, Hoster E, Walewski J et al. (2010) Alternating Courses of 3x CHOP and 3x DHAP Plus Rituximab Followed by a High Dose ARA-C Containing Myeloablative Regimen and Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) Is Superior to 6 Courses CHOP Plus Rituximab Followed by Myeloablative Radiochemotherapy and ASCT In Mantle. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 116: Abstract 110
- Herrmann A, Hoster E, Zwingers T et al. (2009) Improvement of overall survival in advanced stage mantle cell lymphoma. J Clin Oncol 27 (4): 511–8
- Hess G, Herbrecht R, Romaguera J et al. (2009) Phase III study to evaluate Temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. J Clin Oncol 27 (23): 3822–9
- Hoster E, Klapper W, Hermine O et al. (2014) Confirmation of the mantle-cell lymphoma International Prognostic Index in randomized trials of the European Mantle-Cell Lymphoma Network. J Clin Oncol 32 (13): 1338–46
- Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O et al. (2012) Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. N Engl J Med 367 (6): 520–31
- Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L et al. (2014) Rituximab Maintenance Versus Wait and Watch after Four Courses of R-DHAP Followed By Autologous Stem Cell transplantation in Previously Untreated Young Patients with Mantle Cell Lymphoma: First Interim Analysis of the Phase III Prospective Lyma Trial, a Lysa Study. Blood 124:146
- Robak T, Huang H, Jin J et al. (2015) Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma. N Eng J Med 372 (10): 944–53
- Robinson S, Dreger P, Caballero D et al. (2015) The EBMT/EMCL consensus project on the role of autologous and allogeneic stem cell transplantation in mantle cell lymphoma. Leukemia 29 (2): 464–73
- Wang ML, Rule S, Martin P et al. (2013). Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. N Engl J Med 369 (6): 507–16

Klinisch „hochmalignes/aggressives“ B-Zell-Lymphom

- Boehme V, Schmitz N, Zeynalova S, Loeffler M, Pfreundschuh M (2009) CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: an analysis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). Blood 113 (17): 3896–902
- Cai Q, Westin J, Fu K et al. (2014) Accelerated therapeutic progress in diffuse large B cell lymphoma. Ann Hematol 93 (4): 541–56
- Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. (2010) Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-

- CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 116 (12): 2040–5
- Cunningham D, Hawkes EA, Jack A et al. (2013) Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet* 381 (9880): 1817–26
- Delarue R, Tilly H, Mounier N et al. (2013) Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14 (6): 525–33
- Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N et al. (2010) Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 28 (27): 4184–90
- Habermann TM, Weller E, Morrison VA et al. (2006) Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance Rituximab in older patients with Diffuse Large B-Cell lymphoma. *J Clin Oncol* 24 (19): 3121–7
- Held G, Murawski N, Ziepert M et al. (2014) Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 32 (11): 1112–8
- Larouche JF, Berger F, Chassagne-Clément C et al. (2010) Lymphoma recurrence 5 years or later following diffuse large B-cell lymphoma: clinical characteristics and outcome. *J Clin Oncol* 28 (12): 2094–100
- Miller TP, Dahlborg S, Cassady JR (1998) Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 339 (1): 21–6
- Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B et al. (2014) Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood* 124 (15): 2354–61
- Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C et al. (2011) Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 12 (5): 460–8
- Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L et al. (2011) CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MINT) Group. *Lancet Oncol* 12 (11): 1013–22
- Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M et al. (2008) Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20 + B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 9 (2): 105–16
- Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M et al. (2012) Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with Rituximab or High-Dose chemotherapy (MegaCHOEP) with Rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1). *Lancet Oncol* 13: 1250–9

- Sehn LH (2012) Chemotherapy alone for localized diffuse B-cell lymphoma. *Cancer J* 18 (5): 421–6
- Stiff PJ, Unger JM, Cook JR et al. (2013) Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 369 (18): 1681–90
- Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW et al. (2014) An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood* 123 (6): 837–42

Primäres ZNS-Lymphom

- Kasenda B, Schorb E, Fritsch K, Finke J, Illerhaus G (2015) Prognosis after high-dose chemotherapy followed by autologous stem-cell transplantation as first-line treatment in primary CNS lymphoma—a long-term follow-up study. *Ann Oncol* 26 (3): 608–11
- Korfel A, Thiel E, Martus P, Möhle R et al. (2015) Randomized phase III study of whole-brain radiotherapy for primary CNS lymphoma. *Neurology* 84 (12): 1242–8
- Pels H, Juergens A, Glasmacher A et al. (2009) Early relapses in primary CNS lymphoma after response to polychemotherapy without intraventricular treatment: results of a phase II study. *J Neurooncol* 91 (3): 299–305
- Schmitz N (2015) Treatment of primary CNS lymphoma. *Blood* 125 (9): 1360–1
- Thiel E, Korfel A, Martus P et al. (2010) High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 11: 1036–47

HIV-assoziiertes Lymphom

- Barta SK, Xue X, Wang D et al. (2013) Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas: a pooled analysis of 1546 patients. *Blood* 122 (19): 3251–62
- Coutinho R, Pria AD, Gandhi S et al. (2013) HIV Status does not impair the outcome of patients diagnosed with diffuse large B – cell lymphoma treated with R-CHOP in the cART era. *AIDS* 28 (5): 689–97
- Hentrich M, Berger M, Wyen C et al. (2012) Stage adapted treatment of HIV – associated Hodgkin Lymphoma: Result of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 30 (33): 4117–4123
- Hentrich M, Hoffmann C, Mosthaf F et al. (2014) Therapy of HIV-associated lymphoma-recommendations of the oncology working group of the German Study Group of Physicians in Private Practice Treating HIV-Infected Patients (DAGNÄ), in cooperation with the German AIDS Society (DAIG). *Ann Hematol* 93 (6): 913–21
- Kaplan LD (2012) Management of HIV asociated Hodgkin Lymphoma: How far we have come. *J Clin Oncol* 30 (33): 4056–8
- Montoto S, Shaw K, Okusun J et al. (2012) HIV Status does not influence outcome in patients with classical Hodgkin Lymphoma treated with chemotherapy using

Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine, and Dacarbazine in the highly active anti-retroviral therapy era. *J Clin Oncol* 30 (33): 4111–6

Shiels MS, Koritzinsky EH, Clarke CA et al. (2014) Prevalence of HIV Infection among US American lymphoma cases. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 23 (2): 274–81

T-Zell-Neoplasien

Delabie J, Holte H, Vose JM et al. (2011) Enteropathy-associated T-cell lymphoma: clinical and histological findings from the international peripheral T-cell lymphoma project. *Blood* 118: 148–55

Foss FM, Zinzani PL, Vose JM et al. (2011) Peripheral T-cell lymphoma. *Blood* 117: 6756–67

Gallamini A, Strelitano C, Calvi R, et al. (2004) Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood* 103: 2474–9

Kriakou C, Canals C, Goldstone A et al. (2008) High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in angioimmunoblastic lymphoma: complete remission at transplantation is the major determinant of Outcome – Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 26: 218–24

O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L et al. (2011) Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results from the pivotal PROPEL study. *J Clin Oncol* 29: 1182–9

Parilla Castellar ER, Jaffe ES, Said JW et al. (2014) ALK-negative anaplastic large cell lymphoma is a genetically heterogeneous disease with widely disparate clinical outcomes. *Blood* 124 (9):1473–80

Piekarz RL, Frye R, Prince HM et al. (2011) Phase 2 trial of romidepsin in patients with peripheral T-cell lymphoma. *Blood* 117:5827–34

Reimer P, Rüdiger T, Geissinger E et al. (2009) Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results from a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 27: 106–13

Sieniawski MK, Angamuthu N, Boyd K et al. (2010) Evaluation of enteropathy-associated T-cell lymphoma comparing standard therapies with a novel regimen including autologous stem cell transplantation. *Blood* 115: 3664–70

Sieniawski MK, Lennard AL (2011) Enteropathy-associated T-cell lymphoma: epidemiology, clinical features, and current treatment strategies. *Curr Hematol Malig Rep*. 6: 231–40

Vose J, Armitage J, Weisenburger D (2008) International peripheral T-cell and natural killer cell/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol* 26: 4124–30

Weisenburger DD, Savage KJ, Harris NL et al. (2011) Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood* 117: 3402–8

Willemze R, Hodak E, Zinzani PL et al. (2013) Primary cutaneous lymphomas: ESMO

Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 24 Suppl 6:vi149–54

- Willemze R, Janzen PM, Cerroni L et al. (2008) Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification, and prognostic factors: an EORTC Cutaneous lymphoma Group Study of 83 cases. Blood 111: 838–45
- Yamaguchi M, Kwong YL, Kim WS et al. (2011) Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type: the NK-Cell Tumor Study Group study. J Clin Oncol 29: 4410–6
- Yamaguchi M, Suzuki R, Kwong YL, et al. (2008) Phase I study of dexamethasone, methotrexate, ifosfamide, L-asparaginase, and etoposide (SMILE) chemotherapy for advanced stage, relapsed or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma and leukemia. Cancer Sci 99: 1016–20
- Yamaguchi M, Tobinai K, Oguchi M, et al. (2009) Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0211. J Clin Oncol 27: 5594–600

Kutanes Lymphom

- Bekkenk MW, Geelen FA, van Voorst Vader PC et al. (2000) Primary and secondary cutaneous CD30 + lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. Blood 95: 3653–61
- Stadler R, Assaf C, Klemke CD et al. (2012) S2k – Kurzleitlinie – Kutane Lymphome (ICD10 C82 – C86) Update 2012, ado-homepage.de unter Leitlinien – Kutane Lymphome
- Willemze R, Hodak E, Zinzani PL et al. (2013) Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 24 Suppl 6:vi149–54
- Willemze R, Jaffe ES, Burg G et al. (2005) WHO-EORTC Classification for Cutaneous Lymphomas. Blood 105: 3768–85
- Willemze R, Kerl H, Sterry W et al. (1997) EORTC Classification for Primary Cutaneous Lymphomas: A Proposal From the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Blood 90 (1): 354–71

Psychosoziale Aspekte

- Keller M (2001) Effekte psychosozialer Interventionen auf Lebensqualität und Krankheitsverlauf von Krebspatienten – Stand des Wissens. Onkologie 7: 133–42
- Mehnert A, Lehmann C, Koch U (2006) Prävalenz und Diagnostik psychischer Störungen in der Onkologie. Onkologie 12: 18–26
- Weis J (2003) Die Bedeutung der Psychoonkologie in der Supportivtherapie. Onkologie 9: 539–43
- Wickert M (2005) Psychoonkologie. In: Bokemeyer C (Hrsg) Aktuelles zur Verbesserung der Lebensqualität in der Onkologie. UNI-MED Verlag Bremen, 68–78

I Mitglieder der Arbeitsgruppe

- Dr. med. Martin Sökler, Medizinische Universitätsklinik, Abt. Innere Medizin II, 72076 Tübingen, Tel.: 07071/29-80686, E-Mail: martin.soekler@med.uni-tuebingen.de (Sprecher der Projektgruppe)
- Prof. Dr. med. Wolfram Brugger, Schwarzwald-Baar-Klinikum Villingen-Schwenningen, Medizinische Klinik Abt. II, 78011 Villingen-Schwenningen, Tel: 07721/93-4001, E-Mail: wolfram.brugger@sbk-vs.de
- Dr. med. Helmut Dittmann, Radiologische Universitätsklinik, Abt. für Nuklearmedizin, 72076 Tübingen, Tel: 07071/29-82170, E-Mail: Helmut.Dittmann@ med.uni-tuebingen.de
- Dr. med. Franziska Carola Eberle, Universitätsklinik, 72076 Tübingen
- Dr. med. Robert Eckert, Onkologische Schwerpunktpraxis, 73728 Esslingen, Tel: 0711/8064 0000, E-Mail: Robert.Eckert@onkopraxis-esslingen.de
- Dr. med. Birgit Federmann, Institut für Pathologie und Neuropathologie, 72076 Tübingen
- Prof. Dr. med. Falko Fend, Institut für Pathologie und Neuropathologie, 72076 Tübingen
- Dr. Frank Heinzelmann, Universitätsklinik für Radioonkologie, Station 40/41, 72076 Tübingen, Tel: 07071/29-86556, E-Mail: frank.heinzelmann@med.uni-tuebingen.de
- Prof. Dr. med. Marius-Stefan Horger, Radiologische Universitätsklinik, Abt. Radiologische Diagnostik, 72076 Tübingen, Tel: 29-86677, 87212, E-Mail: Marius.Horger@med.uni-tuebingen.de
- Dr. med. Gabriele Käfer, Kliniken LK Sigmaringen gGmbH, Abt. Innere Medizin, 72488 Sigmaringen, Tel: 07571/100-2743, E-Mail: g.kaefer@klksig.de
- Prof. Dr. med. Robert Möhle, Medizinische Universitätsklinik, Abt. Innere Medizin II, 72076 Tübingen, Tel: 07071/29-83179, E-Mail: robert.moehle@med.uni-tuebingen.de
- PD Dr. med. Dr. rer. nat. Martin Müller, Medizinische Universitätsklinik, Innere Medizin II, 72076 Tübingen
- Dr. med. Alexander Wacker, Medizinische Klinik I, Kreiskliniken Reutlingen/Klinikum am Steinberg, 72764 Reutlingen
- Dr. med. Katja Weisel, Medizinische Universitätsklinik, Abt. Innere Medizin II, 72076 Tübingen, Tel: 07071/29-80648, E-Mail: Katja.Weisel@med.uni-tuebingen.de
- Dr. med. Helmut Welker, Klinikum Stuttgart – Katharinenhospital, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, 70174 Stuttgart, Tel: 0711/278-34201, E-Mail: h.welker@klinikum-stuttgart.de
- Dipl.-Psych. Martin Wickert, Südwestdeutsches Tumorzentrum – CCC Tübingen, Psychoonkologischer Dienst, 72070 Tübingen, Tel: 07071/29-87056, E-Mail: Martin.Wickert@med.uni-tuebingen.de
- Dr. med. Amir Yazdi, Universitäts-Hautklinik, 72076 Tübingen, Tel: 07071/29-84585, E-Mail: amir.yazdi@med.uni-tuebingen.de