Südwestdeutsches Tumorzentrum
Comprehensive Cancer Center Tübingen

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge

Lymphome

Autoren:
M. Sökler (Sprecher)

U. Abele
C. Belka
M. Berneburg
A. Bosse
A. Brandes
W. Brugger
H. Dittmann
Ch. Driessen
R. Eckert
R. Gäckle
A. Golf
E. Günther
M. Haen
D. Hahn
S. Hiller
M.-S. Horger
G. Käfer
S. Kröber
M. Manz
S. Martin
G. Metzler
A. Ohmenhäuser
Th. Renz
H. Simon
H. Steininger
H.-P. Waidelich
H. Welker
M. Wickert

2. überarbeitete Auflage September 2006

Gedruckt mit freundlicher Unterstützung von
Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen
Schering Deutschland GmbH, Berlin
Lipomed GmbH, Bochum

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

Alle aktuellen Therapieempfehlungen des Südwestdeutschen Tumorzentrums – CCC Tübingen sind auch online abrufbar unter http://www.tumorzentrum-tuebingen.de/itzempf.html

Folgende Therapieempfehlungen sind derzeit in Vorbereitung:

- Bronchialkarzinom (3. Aufl.)
- Supportivtherapie (2. Aufl.)
- Weichteilsarkome (2. Aufl.)
- Tumoren des hepatobiliären Systems (2. Aufl.)
- Pankreaskarzinom (2. Aufl.)
- Ösophagus- und Magenkarzinom (1. Aufl.)

Impressum

Herausgeber:
Südwestdeutsches Tumorzentrum
Comprehensive Cancer Center Tübingen
Universitätsklinikum Tübingen
Herrenberger Str. 23, 72 070 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)
Silke Schwitalla; Karin Müller (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 Tumorzentrums – 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.

2. überarbeitete Auflage September 2006

Vorwort

Sehr verehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

zahlreiche interdisziplinäre Projektgruppen des Südwestdeutschen Tumorzentrums – Comprehensive Cancer Center Tübingen und seiner tumorspezifischen Zentren haben Empfehlungen für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge solider Tumoren und Systemerkrankungen sowie für den Umgang mit anderen, onkologisch bedeutsamen Themenbereichen wie zum Beispiel die Aufklärung von Tumorpatienten, die supportive Therapie und die Therapie von Tumorschmerzen erarbeitet.

Unter Zusammenarbeit aller beteiligten Fachdisziplinen und auf der Grundlage nationaler und internationaler Leitlinien sollen der nach dem derzeitigen Kenntnisstand für optimal erachtete Behandlungsweg und regionale Spezifika aufgezeigt werden. Es ist nicht beabsichtigt, einen umfassenden Überblick über alle therapeutischen Möglichkeiten zu geben. Diese können in Lehrbüchern der Onkologie nachgelesen werden.

Die Empfehlungen werden innerhalb des Südwestdeutschen Tumorzentrums – CCC Tübingen als verbindlich angesehen. Im Entscheidungskorridor der Empfehlungen gewährleisten interdisziplinäre Tumorkonferenzen, multidisziplinär erstellte Patientenpfade und das integrierte Qualitätsmanagement eine individuelle qualitätsgesicherte Behandlung der Patienten.

Die Anwendung der Empfehlungen unterliegt im Einzelfall jedoch stets der individuellen ärztlichen Verantwortung. Durch neue Forschungsergebnisse können sich relativ rasch Änderungen ergeben. Der behandelnde Arzt muss sich darüber informieren, ob sich seit der Abfassung der Empfehlungen neue Gesichtspunkte ergeben haben. Ebenso müssen die in Therapieprotokollen gegebenen Medikamentendosierungen stets überprüft werden. Obwohl diese Angaben mehrfach durchgesehen wurden, entbindet dies jedoch nicht von einer Kontrolle der Dosierung vor Verabreichung eines Medikaments.

Wir hoffen, mit diesen Behandlungsempfehlungen zu einer weiteren Verbesserung der Betreuung von Tumorkranken beizutragen. Das

Tumorzentrum ist bestrebt, die Empfehlungen regelmäßig zu überarbeiten und auf dem neuesten Stand zu halten.

Dennoch werden sich immer wieder Fragen der Abstimmung verschiedener Diagnose- und Therapiemaßnahmen ergeben. Deshalb sollte die Möglichkeit der Besprechung von Patienten mit schwierigen Krankheitsverläufen in den interdisziplinären Tumorkonferenzen des Tumorzentrums genutzt werden. Für alle Fragen bei der Behandlung Ihrer Patienten steht Ihnen der telefonische Onkologische Beratungsdienst des Tumorzentrums zur Verfügung. Informationen über Telefonberatung und die interdisziplinären Tumorkonferenzen erhalten Sie über Telefon: 07071/29-85235, Telefax: 07071/29-5225 oder auf den Internetseiten des Tumorzentrums unter www.tumorzentrum-tuebingen.de.

Professor Dr. Lothar Kanz
Direktor des Südwestdeutschen Tumorzentrums
Comprehensive Cancer Center Tübingen

Vorwort des Sprechers zur 2. Auflage

Nach vier Jahren liegt die überarbeitete und aktualisierte 2. Auflage der Therapieempfehlungen „Lymphome" vor. Eine Aktualisierung war dringend notwendig gewesen aufgrund der Fortschritte in der Therapie zahlreicher Lymphomentitäten. Die Einführung von Rituximab in die Primärtherapie aggressiver B-Zell-Lymphome hat zu einer deutlichen Prognoseverbesserung geführt, nachdem dies in den 25 Jahren zuvor nicht gelungen war. Auch in der Behandlung indolenter B-Zell-Lymphome setzt sich die Rituximab-integrierende Chemoimmuntherapie zunehmend durch. Ein weiterer Fortschritt ist durch die jetzt zur Verfügung stehende Radioimmuntherapie zu verzeichnen. Auch in der Diagnostik gibt es mit der Entwicklung des PET-CTs und der Ganzkörper-MRT Neuentwicklungen. Beim Morbus Hodgkin wurde von der Deutschen Hodgkin Studiengruppe eine neue Studiengeneration aufgelegt, beim Multiplen Myelom finden erfolgversprechende neue Substanzen wie Bortezomib, Thalidomid und Lenalidomid Eingang in die Therapie. Schließlich liegt eine neue Konsensusklassifikation kutaner Lymphome der EORTC und der WHO vor.

Auch in der Struktur der Projektgruppe haben sich Änderungen ergeben: Herr Prof. Brugger hat nach seiner Wahl zum Chefarzt in Villingen-Schwenningen die Sprecherfunktion abgegeben, sich aber trotzdem tatkräftig an der Neuauflage beteiligt. Herr PD Dr. Hebart wurde Chefarzt in Schwäbisch Gmünd. Nach Herrn Prof. Bitzer, der Chefarzt in Balingen wurde, vertritt jetzt Herr OA Dr. Horger die Abteilung für Radiologische Diagnostik in Tübingen; seitens der Tübinger Radioonkologie hat Herr Prof. Dr. Belka Frau Dr. Schreishuhn, die nach Stuttgart wechselte, abgelöst.

Hervorzuheben ist, dass die vorliegenden Therapieempfehlungen unter intensiver Mitwirkung der Vertreter der Lehrkrankenhäuser nach ausführlicher Diskussion innerhalb der Projektgruppe neu bearbeitet wurden. Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern möchte ich sehr herzlich für ihre Diskussionsbeiträge und für das große Engagement danken.

Die vorliegenden Therapieempfehlungen sind ein wichtiger Pfeiler der Aktivitäten des Tübinger Lymphomzentrums, das daneben eine regelmäßig stattfindende Interdisziplinäre Lymphomkonferenz

und Fortbildungsveranstaltungen organisiert. Zukünftig sollen die Therapieempfehlungen in konkrete Patientenpfade am Tübinger Klinikum weiterentwickelt werden. Außerdem wird die Einrichtung einer Interdisziplinären Lymphomsprechstunde angestrebt.

Die Therapieempfehlungen des Tübinger Tumorzentrums werden in Anlehnung an übergeordnete nationale Richtlinien erstellt. Sie berücksichtigen aber auch bestehende regionale Besonderheiten und Studienteilnahmen der beteiligten Kliniken. Neu eingefügt wurden relevante Internet-Adressen zu den einzelnen Lymphomentitäten.

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

Dr. M. Sökler
Sprecher der Projektgruppe Lymphome

Inhaltsverzeichnis

A Epidemiologie 1

B Pathologie/Klassifikation 3
1 Hodgkin-Lymphome 3
1.1 Klassischer Hodgkin 3
1.2 Noduläres lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom (ehemals: noduläres Paragranulom) . . . 6
2 B-Zell-Neoplasien 6
2.1 Chronische lymphatische Leukämie (B-CLL)/ lymphozytisches Lymphom 6
2.2 Prolymphozyten-Leukämie (B-PLL) 7
2.3 Haarzell-Leukämie (HCL) 7
2.4 Plasmozytom 7
2.5 Nodale und extranodale Marginalzonen-Lymphome (MZBCL) 8
2.6 MALT-Lymphome 8
2.7 Follikuläres Lymphom (FL) 9
2.8 Mantelzell-Lymphom (MCL) 9
2.9 Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) 10
2.10 Subtyp: Primär mediastinales (thymisches) großzelliges Lymphom 11
2.11 Subtyp: Intravaskuläres großzelliges Lymphom 11
3 T-Zell-Neoplasien 12
3.1 Großzellige anaplastische Lymphome (ALCL) 12
3.2 Mycosis fungoides/Sézary-Syndrom 12
3.3 Nicht weiter spezifizierte periphere T-Zell-Lymphome 13

C Diagnostik und Stadieneinteilung 14
1 Histologie 14
2 Staginguntersuchungen 14
3 Fakultative Untersuchungen 16
4 Begleituntersuchungen vor/nach Chemo-/Strahlentherapie 17
5 Stadieneinteilung 18

D Darstellung ausgewählter Lymphom-Entitäten 19
I Morbus Hodgkin (HD – Hodgkins's Disease) 19
1 Grundlagen 19

2 Klinik . . . 19
3 Besonderheiten in der Diagnostik (siehe auch C Diagnostik und Stadieneinteilung) . . . 20
4 Therapie . . . 20
4.1 Frühe Stadien (Stadium I und II ohne Risikofaktoren) . . . 20
4.2 Mittlere Stadien (Stadium I und II mit Risikofaktoren) . . . 21
4.3 Fortgeschrittene Stadien (Stadium II B mit großem Mediastinaltumor oder E-Befall, Stadium III und IV) . . . 22
4.4 Noduläres lymphozytenreiches Hodgkin-Lymphom (ehemals noduläres Paragranulom) . . . 23
4.5 Rezidivtherapie des M. Hodgkin . . . 23
5 Langzeittoxizität . . . 24
6 Studienprotokolle der Deutschen Hodgkin Studiengruppe . 25
7 Therapieprotokolle . . . 27

II *B-Zell-Neoplasien (Auswahl)* . . . 29
1 Chronische lymphatische Leukämie (B-CLL)/ lymphozytisches NHL . . . 29
1.1 Definition . . . 29
1.2 Klinik/Pathogenese . . . 29
1.3 Diagnostik . . . 29
1.4 Therapie . . . 32
1.5 Remissionskriterien (nach NCI) . . . 34
1.6 CLL-Studien-Protokolle (Auswahl) . . . 34
2 Lymphoplasmozytisches Lymphom (LPL) und nodales Marginalzonenlymphom (NMZL) . . . 37
2.1 Definition . . . 37
2.2 Manifestationen . . . 37
2.3 Stadieneinteilung . . . 37
2.4 Diagnostik . . . 37
2.5 Therapie . . . 38
2.6 Studien . . . 39
2.7 Splenisches Marginalzonenlymphom (SMZL) ohne/mit Vorkommen villöser Lymphozyten . . . 40
3 Haarzell-Leukämie (HCL) . . . 41
3.1 Epidemiologie . . . 41
3.2 Manifestationen . . . 41
3.3 Therapie . . . 41

4 Plasmozytom/Multiples Myelom 43
4.1 Definition 43
4.2 Epidemiologie 44
4.3 Symptome 44
4.4 Spezifische Diagnostik 44
4.5 Prognose/Stadieneinteilung 46
4.6 Therapie 46
4.6.1 Allgemeine Therapieempfehlungen 46
4.6.2 Standard-Erstlinien-Therapie bei Patienten < 60 Jahre ohne signifikante Komorbidität 47
4.6.3 Erstlinientherapie für Patienten, die sich nicht für eine Hochdosistherapie in Standarddosierung qualifizieren 48
4.6.4 Erhaltungstherapie 49
4.6.5 Zweitlinientherapie, folgende Therapielinien 49
4.6.6 Rolle der Strahlentherapie bei der Therapie des Multiplen Myeloms 51
4.7 Aktive Studienprotokolle Medizinische Klinik Abt. II, Universitätsklinikum Tübingen 52
5 Intestinale MALT-Lymphome, diffuse großzellige Lymphome des Gastrointestinaltraktes und nicht-intestinale extranodale Marginalzonenlymphome . . . 52
5.1 Epidemiologie 52
5.2 Klassifikation 52
5.3 Stadieneinteilung 53
5.4 Diagnostik und Staging 54
5.5 Therapie 54
5.5.1 Therapieprinzipien bei MALT-Lymphomen 54
5.5.2 Therapieempfehlung 55
5.5.3 Therapie der diffus-großzelligen (aggressiven) Magen- und intestinalen Lymphome 56
5.6 Nicht-intestinale extranodale Marginalzonenlymphome . . . 57
5.7 Studienadressen 57
6 Follikuläre Lymphome (FL) 58
6.1 Manifestationen 58
6.2 Prognosefaktoren 58
6.3 Therapie 58
6.3.1 Therapieprinzipien 58
6.3.2 Stadienadaptierte Therapieoptionen 59

6.3.3 Rezidivtherapie . . . 61
6.3.4 Anti-CD20-Antikörper-Therapie . . . 63
6.3.5 Weitere Therapiemöglichkeiten . . . 63
6.4 Studien . . . 64
7 Mantelzell-Lymphome (MCL) . . . 67
7.1 Manifestationen . . . 67
7.2 Prognose . . . 67
7.3 Therapieempfehlungen in der Primärtherapie . . . 67
7.4 Rezidiv-Therapie . . . 68
7.5 Studien . . . 68
8 Klinisch „hochmaligne/aggressive" B-Zell-Lymphome . . . 69
8.1 Grundlagen . . . 69
8.2 Internationaler Prognoseindex (IPI; Shipp-Score) . . . 70
8.3 Therapie . . . 71
8.3.1 Stadium I/II/IPI niedrig/niedrig intermediär . . . 72
8.3.2 Fortgeschrittenes Stadium/IPI hoch intermediär/hoch . . . 73
8.3.3 Rezidivtherapie . . . 74
8.3.4 Therapie im höheren Alter (> 70 Jahre) . . . 76
8.3.5 ZNS-Therapie . . . 76
8.3.6 Therapieprotokolle . . . 77
8.4 Studienprotokolle . . . 78
9 Klinisch „hochaggressive" Lymphome . . . 79

III T-Zell-Neoplasien (Auswahl) . . . 80

IV Kutane Lymphome . . . 81
1 Grundlagen . . . 81
1.1 Definition . . . 81
1.2 Klassifikation . . . 81
1.3 Staging-Untersuchungen bei primär kutanen Lymphomen . 81
2 Kutane T-Zell-Lymphome (CTCL) . . . 82
2.1 Mycosis fungoides (MF) . . . 82
2.1.1 Grundlagen . . . 82
2.1.2 Therapie . . . 85
2.1.3 Follikulotrope Mycosis fungoides . . . 86
2.1.4 Pagetoide Retikulose . . . 86
2.1.5 Granulomatous slack skin . . . 86
2.1.6 Sézary-Syndrom . . . 86

2.2 Primär kutanes CD30-positives anaplastisches, großzelliges T-Zell-Lymphom . . . 87
2.3 Lymphomatoide Papulose (LyP) . . . 88
2.4 Subkutanes pannikulitisartiges T-Zell-Lymphom (α/β-Subtyp) . . . 88
2.5 Primär kutanes CD30-negatives großzelliges kutanes T-Zell-Lymphom (EORTC) . . . 89
3 Primär kutane B-Zell-Lymphome (CBCL) . . . 89
3.1 Definition . . . 89
3.1.1 Primär kutanes Keimzentrumslymphom . . . 90
3.1.2 Primär kutanes Marginalzonen-B-Zell-Lymphom . . . 90
3.1.3 Primär kutanes diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, leg-type . . . 90
3.1.4 Primär kutanes diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, other . 91
3.2 Therapie . . . 91
4 Studien zu kutanen T-Zell-Lymphomen an der Universitäts-Hautklinik Tübingen . . . 92

E Nachsorge . . . 93

F Psychosoziale Aspekte . . . 94
1 Zur psychischen Situation von Tumorpatienten . . . 94
2 Psychoonkologische und psychosoziale Hilfsangebote für Lymphom-Patienten . . . 95
2.1 Psychoonkologischer Dienst (POD) und ambulante Psychosoziale Krebsberatungsstelle des Südwestdeutschen Tumorzentrums – Comprehensive Cancer Center Tübingen 95
2.2 Sozialdienste . . . 96
2.3 „Tübinger Projekt: Häusliche Betreuung Schwerkranker" . . . 96
2.4 Selbsthilfe . . . 97

G Hinweise zur Strahlentherapie . . . 98
1 Klinische und technische Voraussetzungen . . . 98
2 Dosimetrie . . . 98
3 Definitionen . . . 99
4 Empfehlungen zur alleinigen strahlentherapeutischen Behandlung des M. Hodgkin . . . 100

H Literatur . . . 101

I Mitglieder der Projektgruppe . . . 105

A Epidemiologie

Hodgkin-Lymphome (HD)

Im Jahr 2002 erkrankten in Deutschland nach Schätzung der Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland über 1.700 Menschen am Hodgkin-Lymphom (Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister... 2006). Damit beträgt der Anteil der Hodgkin-Lymphome an allen Krebserkrankungen etwa 0,4%. Die Inzidenz beträgt für Männer 2,2/100.000 Einwohner pro Jahr und für Frauen 2,0. Die Erkrankungsrate wies in den 70er und 80er Jahren keine Zu- oder Abnahme auf, in den 90er Jahren ist ein Rückgang der Inzidenz zu verzeichnen. Nach den Registerdaten beträgt das mittlere Erkrankungsalter ca. 41 Jahre. Unter den Patienten in den Protokollen der Deutschen Hodgkin Studiengruppe liegt das mittlere Erkrankungsalter bei 27 Jahren. Es gibt einen Altersgipfel im 3. Lebensjahrzehnt.

Der M. Hodgkin gehört zu den am besten therapierbaren Malignomen, die 5-Jahres-Überlebensrate liegt inzwischen bei 84%, während sie in den 80er Jahren im Saarland noch bei ca. 69% gelegen hatte.

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 1970 in Deutschland – wie auch in anderen europäischen Ländern und den USA – deutlich zugenommen. Etwa seit 1990 ist allerdings eine Abflachung der Kurve eine Zunahme festzustellen. Für das Jahr 2002 wird von etwa 12.100 Neuerkrankungen in Deutschland ausgegangen. Die Inzidenz beträgt für Männer 14,6/100.000/Jahr, für Frauen 14,8.

Das mittlere Erkrankungsalter beträgt für Männer 66, für Frauen 69 Jahre.

Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt aktuell 53% für Männer und 61% für Frauen. Die Vergleichswerte aus dem Saarland aus den 80er Jahren betragen 52% bzw. 56%.

Ca. 80% aller NHL sind B-Zell-Lymphome (siehe B Pathologie/Klassifikation).

Tabelle 1 **Häufigkeit der verschiedenen Histologien unter den B-Zell-Lymphomen**

Histologischer Typ	Häufigkeit in %
diffuses großzelliges Lymphom	27,3
follikuläres Lymphom	25,6
B-CLL	23,1
Immunozytom/lymphoplasmozytoides Immunozytom	10,5
Mantelzell-Lymphom	5,3
Burkitt-Lymphom	4,4
Haarzell-Leukämie	3,8

Quelle: Tumorregister München

B Pathologie/Klassifikation

Die Klassifikation hämatologischer Neoplasien hat in den letzten Jahren eine Neubeurteilung erfahren. Im Folgenden soll die aktuelle Sicht in der Diagnostik der Lymphome dargestellt werden, die auf der aktuellen WHO-Klassifikation beruht (siehe Tabelle 2).

Prinzipiell wird in der WHO-Klassifikation jede Entität definiert durch die Kombination morphologischer, immunphänotypischer, genetischer und klinischer Befunde. Die Diagnostik soll ergänzt werden durch Prognose-relevante Parameter aus rezenten Publikationen systematischer Studien.

Da die Zahl der unterscheidbaren Lymphomentitäten nach der WHO-Klassifikation etwa 40 Typen umfasst, sollen nachfolgend nur die wichtigsten und häufigsten Lymphome kurz beschrieben werden. So wird beispielsweise auf Natural-Killer-Zell-Lymphome, Gamma-Delta-T-Zell-Lymphome oder das HTLV-assoziierte adulte T-Zell-Lymphom nicht eingegangen.

1 Hodgkin-Lymphome

Nahezu alle Fälle dieser Erkrankung stellen klonale B-Zell-Neoplasien dar und weisen einen nodalen Befall auf. Für die Diagnostik sollte immer eine histopathologische Untersuchung eines exstirpierten Lymphknotens angestrebt werden. Vom klassischen Hodgkin Disease (HD) mit seinen vier Formen wird das noduläre lymphozytenprädominante Hodgkin-Lymphom (noduläres Paragranulom, siehe Tabelle 2) abgegrenzt.

1.1 Klassischer Hodgkin

Tumorzellen mit weitgehend übereinstimmendem Phänotyp (CD30+, CD15+, EBV-/+, CD20-/+, CD79 a-, Pax-5+, J-Kette-) und ähnlichem klinischen Verhalten.

Tabelle 2 Klassifikation der Lymphome, WHO-Klassifikation (2001) und KIEL-Klassifikation (1988)

WHO-Klassifikation	Kiel-Klassifikation
Hodgkin-Lymphom (HD)	
Klassisches Hodgkin Lymphom	
• Noduläre Sklerose	
• Lymphozytenreich	
• Gemischte Zellularität	
• Lymphozytenarm	
Noduläres lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom	Noduläres Paragranulom
B-Zell-Neoplasien	
Vorläufer B-Zell-Neoplasien	
B-Zell-Lymphoblastenleukämie/ Lymphoblastisches Lymphom	B-ALL B-lymphoblastisches Lymphom
Reife („periphere") B-Zell-Neoplasien	
Chronische lymphatische Leukämie/ Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom	B-CLL
Prolymphozyten-Leukämie	Prolymphozyten-Leukämie (B-PLL)
Lymphoplasmozytisches Lymphom	Lymphoplasmozytoides Immunozytom
Haarzell-Leukämie	Haarzell-Leukämie
Plasmozytom	
Extranodales Marginalzonenlymphom, MALT-Typ	Monozytoides B-Zell-Lymphom
Nodales Marginalzonenlymphom	
Splenisches Marginalzonenlymphom	
Follikuläres Lymphom	Zentroblastisch-zentrozytisches Lymphom
• Grad 1	
• Grad 2	
• Grad 3 a	
• Grad 3 b	
Mantelzell-Lymphom	Zentrozytisches Lymphom

Fortsetzung

Tabelle 2 Fortsetzung

WHO-Klassifikation	Kiel-Klassifikation
Diffuses großzelliges Lymphom	
• Subtyp: mediastinal (thymisch)	• Primär mediastinales großzelliges sklerosierendes B-Zell-Lymphom
• Subtyp: intravaskuläres Lymphom	• Angioendotheliotropes (intravaskuläres) Lymphom
• Subtyp: Ergusslymphom	
Variante: zentroblastisch	Zentroblastisches Lymphom
Variante: immunoblastisch	Immunoblastisches Lymphom
Variante: T-Zell-reich; histiozytenreich	
Variante: anaplastisch	Großzelliges anaplastisches B-Zell-Lymphom
Burkitt-Lymphom	Burkitt-Lymphom
T-Zell-Neoplasien	
Vorläufer-T-Zell-Neoplasien	
T-Zell-Lymphoblastenleukämie/ Lymphoblastisches Lymphom	T-ALL/T-Lymphoblastisches Lymphom
Reife („periphere") T- und NK-Zell-Neoplasien	
T-Zell-Prolymphozyten-Leukämie	T-PLL, T-CLL
Kutane T-Zell-Lymphome (s. Tabelle 17/18)	
Extranodale T-Zell-Lymphome	
T-Zell-Lymphom vom Enteropathie-Typ	
Extranodales NK-/T-Zell-Lymphom vom nasalen Typ	
Großzelliges anaplastisches Lymphom (T-/Null-Zell-Typ)	
• Primär kutaner Typ	
• Primär systemischer Typ	• Großzelliges anaplastisches T-/Null-Zell-Lymphom (Ki-1-Lymphom)
Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom	T-Zell-Lymphom vom AILD-Typ
Peripheres T-Zell-Lymphom, nos (nicht weiter spezifiziert)	

1.2 Noduläres lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom (ehemals: noduläres Paragranulom)

Neben der Morphologie (Nodularität, L- und H-Zellen) ist in der Differentialdiagnose der Immunphänotyp der Tumorzellen von entscheidender Bedeutung: CD20 +, J-Kette +, CD30-, CD15-, EBV-. Noduläre Paragranulome weisen sog. „ongoing mutations" der Immunglobulingene und meist eine Expression von Immunglobulinen und/oder Transkripten auf, während diese Merkmale beim klassischen HD regelmäßig fehlen.

2 B-Zell-Neoplasien

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

Dieses Lymphom kann wegen seiner zumeist leukämischen Verlaufsform häufig durch die charakteristischen klinisch-hämatologischen, zytologischen und immunzytologischen (CD5 +, CD19 +, CD20 +, CD23 +) Befunde im peripheren Blut diagnostiziert werden.

Morphologie, Immunphänotyp: Lymphknoten diffus durchsetzt, kleine runde gering irreguläre Lymphozyten mit dichtem Chromatin. Atypische Proliferationszentren (Pseudofollikel) zusammengesetzt aus Lymphozyten, Prolymphozyten und Paraimmunoblasten. Schwache SIg-Expression.

Zytogenetik: IgH monoklonal, keine Onkogentranslokationen bekannt. Mehrere bekannte prognoserelevante zytogenetische Abberationen (siehe Kapitel II.1.3).

Nach Immunglobulin-(Ig-)Mutationsanalysen gibt es zwei prognostisch unterschiedliche Varianten:

- 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

Während die molekularpathologischen Ig-Mutationsanalysen derzeit keine Standarduntersuchung darstellen, findet sowohl die immunzytologische (Durchflusszytometrie) als auch die immunhistochemische Expressionsanalyse für ZAP70 zunehmende Anwendung.

2.2 Prolymphozyten-Leukämie (B-PLL)

De novo B-PLL mit typischerweise extremer Lymphozytose (> 100.000/µl) und Splenomegalie. Zytologisch relativ homogene Population großer Prolymphozyten mit mäßig breitem blauem agranulärem Zytoplasma und runder Kernkontur, mäßig kondensiertem Chromatin und großen zentralen Nukleoli (Nukleolenleukämie). Im Knochenmark findet sich eine ausgedehnte diffuse und/oder knotige Infiltration, zentrale Nukleolen sind oftmals auch in der Histologie zu sehen.

Immunphänotyp: Starke klonale SIg-Expression, stark variable CD10- und CD5-Expression.

Zytogenetik: 20% weisen eine Translokation t(11;14) auf, während weniger als 10% eine Trisomie 12 + tragen.

2.3 Haarzell-Leukämie (HCL)

Morphologie: Klassische Haarzellen sind im peripheren Blut durch ihre geringe Zahl selten zu sehen. Die Aspiration von Knochenmark gelingt wegen der Retikulinfibrose bisweilen nicht. Enzymhistochemisch sind Tumorzellen positiv für tartratresistente saure Phosphatase (TRAP). Die Knochenmarkbiopsie ist für die Diagnose einer HCL wegweisend: interstitiell fleckförmige bis diffuse und auch kompakte Infiltrate distant zueinander liegender Haarzellen (nuclear spacing). Geringe Infiltrate können übersehen werden.

Immunphänotyp: Annexin-1, DBA44 + (dieses Antigen wird von anderen lymphoiden Zellen im Knochenmark nicht exprimiert). Antikörper gegen CD103 + (MLA – mucosal lymphocyte antigen) sind der durchflusszytologischen Phänotypisierung vorbehalten; CD103 wird auch auf Zellen des intestinalen T-Zell-Lymphoms exprimiert.

2.4 Plasmozytom

Morphologie: Allen Formen (Plasmazellmyelom/multiples Myelom, solitäres Plasmozytom des Knochens, extramedulläres Plasmozytom) ist die Proliferation neoplastischer Plasmazellen gemeinsam; unreife Zellformen wie Proplasmazellen und auch Plasmoblasten sind beigemischt. Doppel- und mehrkernige Formen können vor-

kommen. Extramedullär bilden Plasmozytome zelldichte uniforme Infiltrate. Im Lymphknoten breiten sich Plasmozytome in der Interfollikulärzone aus.
Immunphänotyp: Wie reaktive Plasmazellen positiv mit MUM1 (multiple myeloma oncogene 1/IRF4), VS38 c und CD138 +, SIg-. 50% zytoplasmatisch CD79 a +. Immunglobulin-Leichtkettenrestriktion (kappa 16 : 1, lambda 8 : 1) gegenüber reaktiven Plasmazellinfiltraten.
Zytogenetik: Prognostisch ungünstig sind 13 q-Deletionen. Ig monoklonal. Translokation t(4;14) in 30% und t(6;14) in 11%. Bei der Translokation t(6;14) ist das MUM1-Gen beteiligt.

2.5 Nodale und extranodale Marginalzonen-Lymphome (MZBCL)

Hier werden drei Entitäten unterschieden: extranodales MZBCL vom MALT-Typ (MALT-Lymphom), nodales MZBCL und splenisches MZBCL mit/ohne villöse Lymphozyten.

2.6 MALT-Lymphome

Etwa 40% aller Marginalzonen-Lymphome sind extranodal. Die meisten treten im Gastrointestinaltrakt auf und sind dann in absteigender Häufigkeit auch im Waldeyer-Rachenring, in der Haut, den Speicheldrüsen usw. zu finden. Die gastrale Lokalisation ist bei weitem die häufigste der MALT-Lymphome.
Makroskopie: Entsprechend der Pathogenese (über 90% mit Helicobacter-assoziierter Gastritis) finden sich MALT-Lymphome am häufigsten in der Antrumregion, endoskopisch flache Schleimhauterhabenheiten, manchmal im Bereich von ulzerösen Läsionen, seltener größere polypöse Tumoren.
Morphologie: Dichtes diffuses lymphoides Infiltrat, teilweise mit reaktiven Sekundärfollikeln, welches über die Mukosa hinaus die Submukosa oder tiefere Wandschichten durchsetzt.
Zytogenetik: t(11;18) wird charakteristischerweise nur bei den MZBCL des MALT-Typs gefunden. Die t(11;18)-positiven Fälle zeichnen sich durch eine Resistenz gegenüber Helicobacter-Eradikationstherapien aus.

2.7 Follikuläres Lymphom (FL)

Morphologie: Zerstörte Lymphknoten-Architektur durch eine Proliferation von Keimzentrumszellen (Zentrozyten, Zentroblasten), zumindest teilweise mit follikulärem Wachstumsmuster. Meistens Prädominanz kleiner bis mittelgroßer gebuchteter Zellen, weit weniger Fälle mit Prädominanz der Zentroblasten. Die Diagnose eines diffusen FL sollte mit Vorsicht gestellt werden, insbesondere in Fällen mit nur wenig Tumorgewebe. Die Subklassifikation nach WHO sollte entsprechend des mittleren Gehaltes an Zentroblasten pro HPF (high power field) durchgeführt werden, wenngleich das Grading noch immer kontrovers diskutiert wird und bislang keine Empfehlungen der Internationalen Lymphomstudiengruppe vorliegen: G I: Zentroblasten 0–5/HPF; G II: Zentroblasten 6–15/HPF; G III: Zentroblasten > 15/HPF.

Eine große Zahl an primär kutanen B-Zell-Lymphomen hat ein partiell follikuläres Wachtumsmuster und/oder ist aus Zentroblasten und Zentrozyten zusammengesetzt. Diese Tumoren sind oft bcl-2-negativ, ihre Beziehung zum nodalen FL ist nicht bekannt. Das Auftreten im Kopf-, Hals- und Rumpfbereich, ihre Tendenz, auf die Haut beschränkt zu bleiben, und das Ansprechen auf lokale Therapie stehen konträr zu den Verhältnissen zum nodalen FL.

Immunphänotyp: CD10 +, bcl-2 +, bcl-6 +, Oberflächenimmunglobuline (SIg) positiv, CD43-. Zerstörtes Maschenwerk CD21-, CD23- und CD35-positiver follikulärer dendritischer Zellen. Expression von bcl-2 zur Unterscheidung neoplastischer vs. reaktiver Follikel, jedoch ungeeignet zur Differenzierung von anderen niedrig malignen B-Zell-Neoplasien.

Zytogenetik: IgL und IgH monoklonal, t(14;18) und Umlagerung des BCL-2-Gens (70–95%).

2.8 Mantelzell-Lymphom (MCL)

Histopathologie: Lymphknotenstruktur komplett destruiert durch eine diffuse, monotone, angedeutet noduläre Infiltration (Mantelzonen-Bild). Hyalinisierte Gefäße und häufig verstreute pinkfarbene Histiozyten. Runde bis stark gebuchtete Zellen mit verklumptem bis fein verteiltem Chromatin, teilweise prominente Nukleolen. Die mor-

phologische Variante „blastoider Typ" zeigt eine Zusammensetzung aus Lymphoblasten-ähnlichen Zellen mit unauffälligen Nukleolen und hoher Mitoserate sowie andererseits großen pleomorphen Zellen mit prominenten Nukleolen.

Immunphänotyp: Cyclin-D1-Positivität (bcl-1) in 72–100%, aber auch bei Fibroblasten und Epithelien, IgD +.

Zytogenetik: Die Translokation t(11;14)(q13;q32) kann je nach Methode in 70% (Southern-Blot), 30–45% (PCR) und 95% (FISH) detektiert werden. p53-Mutationen, p15/16 Deletionen, p18-Deletionen, p21-Expressionsverlust sind assoziiert mit einem aggressiveren Verlauf.

Tabelle 3 Immunphänotyp und Zytogenetik ausgewählter B-Zell-Lymphome

Lymphom	CD20	CD43*	CD5	CD10	bcl-6	CD23	CD103*/ DBA44	CyclinD1	Zytogenetik
B-CLL	(+)	+	+	–	–	+/–	–	–	12+
HCL	+		–	–	–	–	+	–	
MZBCL	+	+/–	–	–	–	–	–	–	3+, t(11;18)
FL	++	–	–	+	+	–	–	–	t(14;18)
MCL	+	+	+	–	–	–	–	+	t(11;14)

* nur durchflusszytometrisch, FL = Follikuläres Lymphom, B-CLL = Chronische lymphatische Leukämie, MZBCL = Marginalzonen-Lymphome, HCL = Haarzell-Leukämie, MCL = Mantelzell-Lymphom

2.9 Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)

Morphologie: B-Zell-Neoplasien, die diffus wachsen und deren Tumorzellkerne groß sind. Varianten entsprechend der Morphologie sind zentroblastische und immunoblastische Lymphome, das anaplastische, das T-Zell-reiche und histiozytenreiche DLBCL. Subtypen sind das primär mediastinale großzellige (thymische) B-Zell-Lymphom, das intravaskuläre Lymphom, das primäre Erguss-Lymphom und das primäre Lymphom des zentralen Nervensystems.

Immunphänotyp: Alle Varianten sind CD20+ und CD79a+. CD10+ und BCL-6+ häufig bei der zentroblastischen Variante, CD30+ bei der anaplastischen Variante. Wachstumsfraktion immer über 40%, meist zwischen 60% und 90%.

Zytogenetik: Ig-Gene klonal, BCL-6-Translokation in bis zu 40% der DLBCL ohne Korrelation zu der immunhistochemischen bcl-6-Expres-

sion. BCL-2-Umlagerung in 20–30%, die Mehrzahl sind sekundär transformierte FL. BCL-2-Translokation schließt eine BCL-6-Translokation aus. Oft komplexe chromosomale Aberrationen, unter anderem 6q-Deletionen (22% der Fälle), bei Abwesenheit einer gleichzeitigen t(14;18) mit einem aggressiven Verlauf assoziiert. Die Expression von Markern aktivierter B-Zellen (MUM-1, CD138) ist mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert, die Expression von Keimzentrumsmarkern (CD10, bcl-6) deutet auf eine günstigere Prognose hin.

2.10 Subtyp: Primär mediastinales (thymisches) großzelliges Lymphom

Früher als „diffuses histiozytisches Lymphom mit Sklerose" bezeichnet, konnte der B-Zell-Ursprung immunphänotypisch und molekularbiologisch bewiesen werden.

Definition: Mediastinaltumor von mindestens 5 cm Durchmesser und kein zusätzlicher größerer extramediastinaler Tumor.

Morphologie: Klarzellige mittelgroße bis sehr große Tumorzellen. Charakteristische desmoplastische Reaktion überwiegend bei Infiltration von mediastinalem Weichgewebe und Lungenparenchym.

Immunphänotyp: CD30 + schwach in bis zu 2/3 der Fälle, negativ für CD5, CD10, CD15, CD21. Ig- und CD21- ähneln B-Lymphozyten der Thymusmedulla.

Zytogenetik: Ig-Gene monoklonal. Keine BCL-2- und BCL-6-Translokation.

2.11 Subtyp: Intravaskuläres großzelliges Lymphom

Definition: Seltener Subtyp des extranodalen diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms, charakterisiert durch eine disseminierte Proliferation großer lymphoider Zellen im Lumen kleiner und mittelgroßer Blutgefäße mit Lymphom-assoziierter Thromboseneigung (Synonyma: Angioendotheliomatosis proliferans systemisata, maligne Angioendotheliomatose, intravaskuläre Lymphomatose). Der prädominante Befall von ZNS- und Hautgefäßen führt zu einem bunten Bild klinischer Symptome, typischerweise (in mehr als 60% der Fälle) mit zum Teil bizarren neurologischen Störungen. Sehr ungünstige Prognose.

Immunphänotyp: positiv für Marker aktivierter B-Zellen (CD138, MUM-1). CD29, ein für die Adhäsion und Extravasation normaler Lymphozyten essentielles Integrin, wird in der Mehrzahl der Fälle nicht exprimiert.
Zytogenetik: Ig-Gene monoklonal, Ig-Mutationsstatus wie bei reifen Zellen der Keimzentrums-/Postkeimzentrumsphase.

3 T-Zell-Neoplasien

3.1 Großzellige anaplastische Lymphome (ALCL)

Primär kutane ALCL sind phänotypisch und klinisch von den primär systemischen, extrakutan in Lymphknoten oder anderen Geweben auftretenden ALCL zu unterscheiden und offenbar eine eigene Entität. Die Translokation (2;5) ist beim systemischen ALC-Lymphom vom T-/Null-Zell-Typ häufig; die beteiligten Gene sind Nucleophosmin und Anaplastic Lymphoma Kinase.

Das ALK-positive ALC-Lymphom unterscheidet sich vom ALK-negativen ALC-Lymphom durch bevorzugten Befall jüngerer Männer und eine bessere Prognose bzw. therapeutische Ansprechbarkeit, sodass heute drei distinkte Entitäten innerhalb der ALC-Lymphome unterschieden werden können: primär systemisches ALK-positives ALC-Lymphom, primär systemisches ALK-negatives ALC-Lymphom, primär kutanes ALC-Lymphom.
Morphologie, Immunphänotyp: Große anaplastische Zellen mit konstanter starker CD30-Expression bei fehlender Expression von B-Zell-Antigenen. Rein konventionell-histologische Diagnose in weniger als 50% der Fälle möglich, bei Einsatz der Immunhistologie in über 80% und beim ALK-positiven ALC-Lymphom in nahezu 100%.

3.2 Mycosis fungoides/Sézary-Syndrom

Morphologie: Reife T-Zellen mit hoher Kernplasmarelation mit tiefen Kerneinstülpungen in einem zerebriformen Zellbild resultierend. Blut wird zur Detektion maligner T-Zellen untersucht, die als Sézary-Zellen bezeichnet werden; Patienten mit weniger als 5% zirkulierenden atypischen Lymphozyten werden anders als solche mit mehr als 5% atypischen Lymphozyten eingestuft. Histologisch epidermotrope,

oftmals bandförmige Infiltrate in der papillären Dermis und ein unterschiedlich dichtes entzündliches Infiltrat. Charakteristisch ist eine Kolonisierung der unteren Epithellagen durch einzelne oder in Gruppen gelagerte Tumorzellen. Pautrier'sche Mikroabszesse sind zwar charakteristisch, aber in nur wenigen Fällen zu sehen. Bei Progression dermale Infiltrate zunehmend diffus, Tumorzellen nehmen an Größe und Zahl zu, das entzündliche Infiltrat und der Epidermotropismus nehmen ab.

Immunphänotyp: CD3+ , CD4+ , CD8-, CD30-. Seltene Fälle sind CD4-negative und CD8+ reife T-Zellen. Im Tumorstadium aberrante Phänotypen mit Tendenz zum Verlust der T-Zell-Antigene.

Zytogenetik: TCR monoklonal, auch im sog. Patch-Stadium (vor Plaque-Stadium).

3.3 Nicht weiter spezifizierte periphere T-Zell-Lymphome

Gegenüber dem systemischen großzellig-anaplastischen Lymphom und dem angioimmunoblastischen T-Zell-Lymphom als eigenständige Entitäten werden die verschiedenen histologischen Läsionen der peripheren T-Zell-Lymphome (PTCL), die keine unterscheidbaren Entitäten darstellen, als PTCL-NOS zusammengefasst. Da die PTCL-NOS mit etwa 36% aller T- und Natural-Killer-Zell-Lymphomen die größte Gruppe darstellen, wäre eine Subklassifizierung wünschenswert, zumal die PTCL-NOS ein diverses histologisches Bild aufweisen.

C Diagnostik und Stadieneinteilung

1 Histologie

- Lymphknoten-Histologie mit Immunhistochemie (optional Zytogenetik/Molekulargenetik)
  Achtung: Bei molekulargenetischer oder zytogenetischer Fragestellung oder im Rahmen von Studien: Frischmaterialentnahme beachten.
- Knochenmark-Histologie, Immunhistochemie

2 Staginguntersuchungen

Labor

- BKS, Differentialblutbild, Retikulozyten, Quick, PTT, LDH, Na, K, Ca, AP, GGT, Bilirubin, GOT, GPT, Albumin, Harnsäure, Harnstoff, Kreatinin, Urinstatus, β2-Mikroglobulin
- Knochenmarkhistologie und -zytologie, evtl. Durchflusszytometrie des Aspirats, Immunhistologie, Molekulargenetik
- evtl. 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 des CD38
- zytogenetische und molekulargenetische Untersuchungen (Interphase-FISH, PCR) aus dem peripheren Blut bei CLL (13 q-, 11 q-, + 12, del 17 p) im Rahmen der CLL-Studie, außerhalb der Studie bei jungen Patienten zur Prognoseabschätzung
- Serologien: HIV, Hepatitis B und C, EBV, C MV, bei Hautlymphomen: Borrelientiter

Bildgebung

- Röntgen-Thorax in zwei Ebenen
- Sonographie
- 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 gefordert für die Referenz-Strahlentherapie.

Nuklearmedizinische Diagnostik

Zur Diagnostik bei malignen Lymphomen wurden eine Reihe nuklearmedizinischer Verfahren entwickelt, die jedoch bisher meist ergänzend und für spezielle Fragestellungen zum Einsatz kommen. Als neue Methode ermöglicht die Positronenemissionstomographie (PET) mit FDG eine sensitive Lymphomdiagnostik. Vor allem unter Kostengesichtspunkten sollte diese Methode jedoch möglichst gezielt eingesetzt werden.

Skelettszintigraphie mit 99 Tc-markierten Phosphonaten

Bei den meisten Lymphomentitäten wird sie ausschließlich bei klinischem Verdacht auf eine Knochenbeteiligung durchgeführt und kommt obligat derzeit nur beim Eingangsstaging für die HD-Studienprotokolle zu Anwendung.

Positronenemissionstomographie (PET) mit [18F]-FDG

Hochmaligne Lymphome und der M. Hodgkin zeichnen sich durch einen deutlich erhöhten Glukosestoffwechsel aus, der sich mit [18F]-markierter Desoxyglukose und PET nachweisen lässt. Lymphome niedrigen Malignitätsgrades können aufgrund häufig geringer FDG-Aufnahme dem Nachweis entgehen, wenngleich einige Untergruppen, wie z. B. die follikulären Keimzentrumslymphome, sich in der Regel als FDG-positiv erwiesen haben.

Zur Vorbereitung sollten die Patienten seit dem Vorabend nüchtern sein. Flüssigkeitsaufnahme (ungesüßt) ist jedoch erlaubt. Eine Stunde nach i. v. Injektion von [18F]-FDG erfolgt eine PET in Ganzkörpertechnik (Dauer: 45–60 min.). Bei Diabetikern kann die Beurteilbarkeit von Läsionen eingeschränkt sein; in rekompensierter

Stoffwechsellage ggf. unter Insulin ist jedoch eine Untersuchung möglich.

Nach heutiger Datenlage erlaubt die hohe Sensitivität des Verfahrens im Ausgangsstaging den Nachweis zusätzlicher Manifestationen, sodass sich bei einem Teil der Patienten ein Upstaging ergibt. Da auch knöcherne Läsionen erkennbar sind, erscheint eine zusätzliche Skelettszintigraphie verzichtbar. Aufgrund der ebenfalls hohen Sensitivität der konventionellen radiologischen Methoden (CT, ggf. MRI) beim Primärstaging dürfte der diagnostische Gewinn durch eine zusätzliche PET im Allgemeinen gering sein. Ähnliches dürfte für die Mehrzahl der Rezidivsituationen gelten. Im Fall persistierender Raumforderungen nach Therapie sind CT oder MRI dagegen oft nicht in der Lage, zwischen Narbengewebe und vitalen Lymphomresten zu unterscheiden. Studien aus der letzten Zeit belegen, dass hier die FDG-PET bereits etwa 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 den Empfehlungen einer interdisziplinären Konsensuskonferenz „Klinische Wertigkeit der PET bei onkologischen Fragestellungen" (Reske et al. 1996; bestätigt 7/2000) wird die FDG-PET zum Primärstaging und zur Remissionskontrolle beim M. Hodgkin als „akzeptabel" bzw. ihr „klinischer Nutzen wahrscheinlich" (Kat. 1b) bewertet. Bei hochmalignen Lymphomen wird die Indikation für diese Fragestellungen mit 1b bzw. mit „klinischer Nutzen gesichert" (Kat.1a) eingeschätzt (Empfehlung der Folgekonferenz 07/2000; Reske et al. 2001).

Durch die zunehmende Verbreitung von PET-Scannern ist die Untersuchung weniger ein Problem der Verfügbarkeit als vielmehr der noch nicht geregelten Übernahme der Kosten durch die Krankenkassen. Je nach Leistungsanbieter betragen diese pro Untersuchung zwischen ca. 700–1.300 Euro.

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'schen Rachenringes oder bei hochzervikalem Befall
- Gastroskopie bei Beeinflussung der Therapie, z. B. durch Änderung des Stadiums
- Lumbalpunktion bei Symptomatik sowie hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen und Mantelzell-Lymphomen und besonderem Ausbreitungs-/Befallsmuster: z. B. Nasennebenhöhlen, Testes, Knochenmark
- Sonographisch gesteuerte Leberpunktion bei therapeutischer Konsequenz
- Schädel-CT, besser MRT: immer bei neurologischen Symptomen

4 Begleituntersuchungen vor/nach Chemo-/Strahlentherapie

- EKG, Echokardiographie
- Schilddrüsenfunktionswerte
- Lungenfunktionsanalyse, falls möglich mit CO-Diffusionskapazität
- bei jungen Patientinnen/Patienten: Zyklusanamnese, FSH/LH/Testosteron/Östradiol
- Spermiogramm/Kryokonservierung: Die Spermienkryokonservierung ist z. B. in der Andrologie der Universitäts-Hautklinik Tübingen möglich (Auskunft und Anmeldung unter Tel.: 07071/29-84586; die Asservierung ist gegenwärtig kostenlos, die Aufbewahrung kostet ca. 300 Euro pro Jahr).

  Eine Kryokonservierung befruchteter weiblicher Eizellen ist gegenwärtig nicht routinemäßig etabliert. Im Einzelfall ist eine Vorstellung in der Universitätsfrauenklinik zur Beratung sinnvoll.

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 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 anatomischen Bezug)
S	Milzbefall

andere Einteilungen gelten für Plasmozytom, MALT-Lymphom, CLL und Mycosis fungoides und finden sich in den entsprechenden Kapiteln

D Darstellung ausgewählter Lymphom-Entitäten

I Morbus Hodgkin (HD – Hodgkin's Disease)

1 Grundlagen

Der M. Hodgkin weist im Gegensatz zu anderen Lymphomen eine Reihe von Besonderheiten auf. So machen beim M. Hodgkin 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 M. Hodgkin war lange Zeit unklar geblieben. Erst mit dem Nachweis klonaler Immunglobulingen-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-mediierten 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 anzusehen. EBV-DNA lässt sich in ca. 50% der Fälle im Genom von Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen nachweisen. Das Risiko, einen M. Hodgkin zu entwickeln, ist nach einer infektiösen Mononukleose zwei- bis dreifach erhöht. Letzlich führt EBV zu einer Aktivierung des Transkriptionsfaktors NFkB, einem möglichen „Masterswitch" in der Pathogenese des M. Hodgkin.

Zur Pathologie siehe Kapitel B.1.

2 Klinik

Wie bei Non-Hodgkin-Lymphomen (tastbare Lymphknotenvergrößerungen, B-Symptome), nicht selten Juckreiz. Besonderheit: charakteri-

stischer Alkoholschmerz mit schmerzhafter Wahrnehmung befallener Lymphknotenareale nach Alkoholgenuss bei ca. 5% der Patienten.

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

In 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 der M. Hodgkin 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 (siehe Kapitel C.4).

Bezüglich des Stellenwertes des FDG-PETs siehe Kapitel C.2.

4 Therapie

Grundsätzlich ist eine Behandlung von Patienten mit M. Hodgkin im Rahmen von Studienprotokollen anzustreben. In Deutschland werden ca. 2/3 aller Patienten, die an einem M. Hodgkin erkranken, im Rahmen der Protokolle der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (DHSG) mit Leitung in Köln therapiert, an denen sich auch die an der Erstellung der vorliegenden Therapieempfehlung beteiligten Kliniken beteiligen. Aktuell sind die Protokolle HD13, HD14 und HD15 aktiv.

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) galt lange eine alleinige Extended-Field(EF)-Radiatio (RT). Damit werden rezidivfreie Überlebensraten von ca. 75% und Überlebensraten nach 5–10 Jahren > 90% erzielt. Um die Rezidivrate von ca. 25% zu senken und die im Rezidiv notwendig werdende intensi-

vere Chemotherapie zu vermeiden, wurde versucht, der RT eine kurze Chemotherapie vorzuschalten, z. B. 2–4 Zyklen nach dem ABVD-Protokoll (siehe unten). Die Bestrahlung kann im Rahmen einer solchen Kombinationstherapie auf eine Involved-Field(IF)-RT begrenzt werden. Mit einem solchen Regime werden rezidivfreie Überlebensraten von > 90% erreicht, die Gesamtüberlebensrate ist jedoch gegenüber der alleinigen EF-RT nicht verbessert.

Bestehen Kontraindikationen gegen die Chemotherapie oder wird diese verweigert, ist die alleinige Strahlentherapie auch heute noch eine Alternative. Dabei lautet die Empfehlung 30 Gy im extended field mit zusätzlicher 10 Gy-Aufsättigung im involved field. Bei nachgewiesenem paraaortalem Befall sollte die Milz mit 36 Gy bestrahlt werden.

Nach neueren Daten kann im frühen Stadium ohne Risikofaktoren und ohne Bulky Disease auch eine alleinige Chemotherapie mit 6 Zyklen ABVD (4 Zyklen bei kompletter Remission nach dem 2. Zyklus) durchgeführt werden. Damit werden die Langzeitrisiken einer Radiatio bzgl. Zweitmalignomen und kardiovaskulären Komplikationen nach Mediastinalbestrahlung vermieden.

Standard außerhalb von Studien:
Abfolge von 2–4 Zyklen ABVD und einer IF-RT mit 30 Gy.

Im *HD13-Protokoll* der DHSG (siehe Abbildung 1) wird in einem 4-armigen Design versucht, die Toxizität der Chemotherapie zu vermindern, indem im Vergleich zum Standard (2 × ABVD) in 3 experimentellen Armen auf Bleomycin und/oder Dacarbazin verzichtet wird. Nach den zwei Chemotherapie-Zyklen folgt in allen Armen eine IF-RT mit 30 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 vergleichenden Studien hat sich das ABVD-Regime dem MOPP- bzw. COPP-Protokoll als überlegen und der alternierenden Kombina-

tion von ABVD und MOPP bzw. COPP als gleichwertig bezüglich des Therapieerfolges und überlegen bezüglich der Toxizität gezeigt. Die Ergebnisse in mittleren Stadien sind allerdings denen in frühen Stadien ohne Risikofaktoren eindeutig unterlegen, sodass in Studien weiterhin eine Ergebnisverbesserung und nicht die Toxizitätsminderung Zielsetzung ist.

Standard außerhalb von Studien:
Abfolge von 4–6 Zyklen ABVD und einer nachfolgenden IF-RT mit 30 Gy.

Im Rahmen der *HD14-Studie* wird, nachdem in der DHSG für fortgeschrittene Stadien das eskalierte BEACOPP-Protokoll als neuer Standard etabliert werden konnte (siehe unten), der Stellenwert einer Induktion mit eskaliertem BEACOPP auch für mittlere Stadien überprüft. Konkret wird in der zweiarmigen Studie zwischen 4 × ABVD (Standardarm) und 2 × BEACOPP eskaliert gefolgt von 2 × ABVD (experimenteller Arm) randomisiert. Der Chemotherapie schließt sich in beiden Armen eine IF-RT mit 30 Gy an (siehe Abbildung 2).

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

Für Patienten mit fortgeschrittenem M. Hodgkin gelten 8 Zyklen einer Kombinations-Chemotherapie mit nachfolgender Radiatio initialer Bulktumoren und Resttumoren nach der Chemotherapie mit 30 Gy als Standard. Mit einer solchen Behandlung werden ca. 60% der Patienten langfristig krankheitsfrei. Eine signifikante Verbesserung konnte durch die Entwicklung des eskalierten BEACOPP-Protokolls erzielt werden. In der HD9-Studie der DHSG lag das krankheitsfreie Überleben nach 5 Jahren bei 87% gegenüber 69% unter COPP/ABVD. Allerdings ist noch offen, inwieweit eine höhere (Langzeit-)Toxizität der höheren Effektivität gegenübersteht. Das geschätzte Risiko für die Entwicklung eines sekundären MDS/AML nach 8 × BEACOPP eskaliert liegt bei 2,5% nach 5 Jahren. Nach vorläufigen Daten ist die Abfolge von 4 × BEACOPP eskaliert und 4 × BEACOPP basis einer Therapie mit 8 × BEACOPP eskaliert gleichwertig.

Standardtherapie außerhalb von Studien:
8 × BEACOPP eskaliert (4 × BEACOPP eskaliert und 4 × BEACOPP basis) oder 8 × ABVD; nachfolgend Radiatio auf initiale Bulk- und Resttumoren. Eine BEACOPP-Chemotherapie sollte nur bei Patienten unter 60 Jahren durchgeführt werden, bei Älteren hat es sich als zu toxisch erwiesen. Hier ist dem ABVD-Protokoll der Vorzug zu geben. Neuere Gemcitabin-haltige Protokolle für ältere Patienten werden derzeit in Studien evaluiert.

Im *HD15-Protokoll* der DHSG wird gegenüber dem Standard 8 × BEACOPP eskaliert in den 2 experimentellen Armen eine Toxizitätsminderung angestrebt durch eine Verkürzung der Therapie auf 6 Zyklen bzw. eine Dosisminderung bei gleichzeitig erhöhter Dosisintensität (8 × BEACOPP-14). Nachdem es zunehmend Hinweise gibt, dass nach intensiver Chemotherapie eine Radiatio keinen zusätzlichen Vorteil erbringt, ist eine Radiatio im HD15-Protokoll 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 M. Hodgkin 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 M. Hodgkin vergleichbar, sodass hier eine Behandlung nach den gleichen Prinzipien und Protokollen erfolgen sollte wie beim klassischen M. Hodgkin.

4.5 Rezidivtherapie des M. Hodgkin

Patienten, die nach alleiniger Strahlentherapie rezidivieren, können mit einer Standardchemotherapie wie ABVD oder BEACOPP mit guten Heilungsaussichten behandelt werden.

Im Falle eines Rezidivs nach primärer Chemo- oder Chemoradiotherapie kann in Einzelfällen durch eine alleinige Radiatio im Rezidiv dann eine Heilung erzielt werden, wenn initial keine Radiatio erfolgte oder das Rezidiv isoliert außerhalb des primären Strahlenfeldes lokalisiert ist.

Ansonsten gilt heute eine Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Blutstammzell-Transplantation als Therapie der Wahl. Sie hat sich gegenüber einer konventionellen Salvage-Chemotherapie im Rezidiv sowohl für Früh- als auch für Spätrezidive als überlegen herausgestellt.

Kommen aggressive Therapieansätze nicht (mehr) in Betracht, so ist eine palliative Chemotherapie zu erwägen. Positive Berichte liegen für Gemcitabin, Vinorelbin, Vinblastin und Bendamustin vor. 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

Der M. Hodgkin 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 Alkylantien und Etoposid.

Darüber hinaus werden Non-Hodgkin-Lymphome als Zweitneoplasien 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 M. Hodgkin 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 stellt die Fertilitätsproblematik nach Chemotherapie beim M. Hodgkin dar. Bei Männern wird nach 5–10 Zyklen COPP-Chemotherapie eine Infertilitätsrate von 83–100% beschrieben. Nach ABVD ist sie deutlich geringer, für BEACOPP liegen noch keine Daten vor (Spermakryokonservierung siehe unter Kapitel C.4).

Bei Frauen ist eine passagere Amenorrhoe nach Chemotherapie häufig, eine persistierende Amenorrhoe seltener als die männliche Infertilität. Häufig wird auch eine verfrühte Menopause beobachtet. Eine erhöhte Missbildungsrate bei späterer Schwangerschaft wird nicht beobachtet.

6 Studienprotokolle der Deutschen Hodgkin Studiengruppe

Adresse der Deutschen Hodgkin Studiengruppe:
Deutsche Hodgkin Studiengruppe (DHSG), Klinikum der Universität zu Köln, 50924 Köln, Tel.: 02 21/478-60 32, -35 55, Fax: 02 21/478-63 11, http//:www.ghsg.de

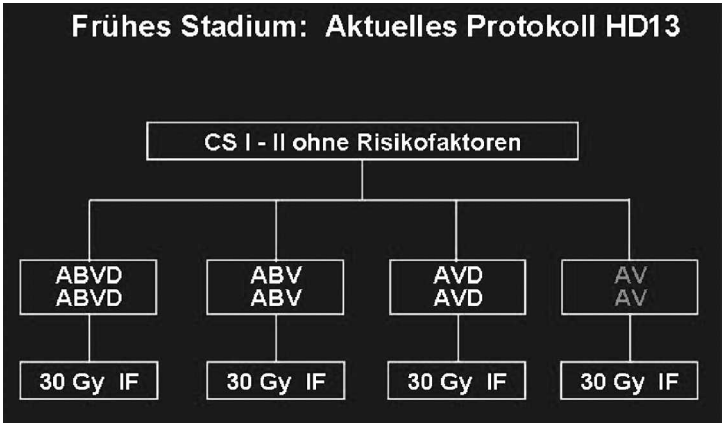

Abbildung 1: Frühes Stadium: Aktuelles Protokoll HD13

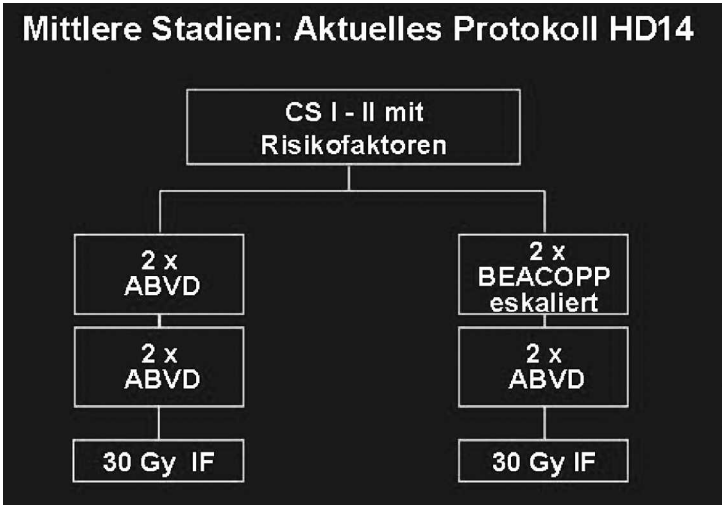

Abbildung 2: Mittlere Stadien: Aktuelles Protokoll HD14

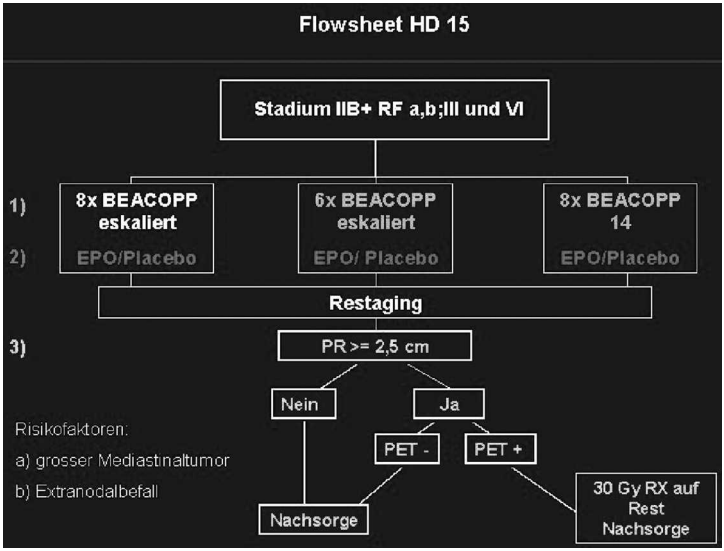

Abbildung 3: Flowsheet HD15

7 Therapieprotokolle

Tabelle 5	ABVD		
Adriamycin	25 mg/m²	i.v.	Tag 1 + 15
Bleomycin	10 mg/m²	i.v.	Tag 1 + 15
Vinblastin	6 mg/m²	i.v.	Tag 1 + 15
DTIC	375 mg/m²	i.v.	Tag 1 + 15

Wiederholung an Tag 29

Tabelle 6	BEACOPP-eskaliert		
Cyclophosphamid	1.250 mg/m²	i.v.	Tag 1
Adriamycin	35 mg/m²	i.v.	Tag 1
Etoposid oder Etoposidphosphat	200 mg/m²	i.v.	Tag 1–3
Procarbazin	100 mg/m²	p.o.	Tag 1–7
Prednison	40 mg/m²	p.o.	Tag 1–14
Vincristin	1,4 mg/m² (max. 2 mg)	i.v.	Tag 8
Bleomycin	10 mg/m²	i.v.	Tag 8

G-CSF ab Tag 8
Wiederholung an Tag 22

Tabelle 7	BEACOPP-14		
Cyclophosphamid	650 mg/m²	i.v.	Tag 1
Adriamycin	25 mg/m²	i.v.	Tag 1
Etoposid oder Etoposidphosphat	100 mg/m²	i.v.	Tag 1–3
Procarbazin	100 mg/m²	p.o.	Tag 1–7
Prednison	80 mg/m²	p.o.	Tag 1–7
Vincristin	1,4 mg/m² (max. 2 mg)	i.v.	Tag 8
Bleomycin	10 mg/m²	i.v.	Tag 8

G-CSF s.c. ab Tag 8
Wiederholung an Tag 15

II B-Zell-Neoplasien (Auswahl)

1 Chronische lymphatische Leukämie (B-CLL)/ lymphozytisches NHL

1.1 Definition

Meist leukämisch verlaufendes reifzelliges NHL der B-Zell-Reihe (95%)

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

1. Anhaltende Blutlymphozytose von > 5.000/ µl bei gleichzeitigem
2. Durchflusszytometrischem Nachweis des B-CLL-Immunphänotyps mit Leichtkettenrestriktion

Obligate Diagnostik zur Abschätzung von Stadium, Prognose und Komplikationen

- Körperliche Untersuchung und Lymphknotenstatus
- Abdomen-Sonographie mit Lymphknoten-Stationen, Röntgen-Thorax, evtl. CT befallener Regionen

Fakultativ bzw. im Rahmen von Studien

- Knochenmarkzytologie und -histologie
- Zytogenetik (FISH)/Molekulargenetik
- ZAP-70 (Immunhistochemisch oder durchflusszytometrisch)
- β2-Mikroglobulin i. S., Thymidinkinase i. S.
- Histologie eines befallenen Lymphknotens

- Quantitative Immunglobuline
- Bilirubin, LDH, Haptoglobin und Coombs-Test bei V.a. Hämolyse
- Thrombozytäre AK bei V.a. Immunthrombopenie

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

- Deletion 13 q (55%), prognostisch günstig, meist frühere Stadien
- Deletion 6 q (6%) prognostisch günstig
- Deletion 11 q (18%) assoziiert mit fortgeschrittenem Stadium, Progression und kürzerer Überlebenszeit, insbesondere bei Patienten unter 55 Jahren
- Deletion 17 p (7%) schlechteste Prognose, Resistenz gegen Fludarabin und Alkylantien
- Trisomie 12 q (16%) ungünstige Prognose
- Zytogenetische Untersuchungen sind obligat bei jungen Patienten, bei Patienten in Studien, bei intensiver Therapie und bei Patienten, bei denen Zweifel bestehen, ob es sich um eine CLL handelt.

Tabelle 8 Klinische Stadieneinteilung nach BINET (Binet et al. 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 LK-Regionen • Zervikale, axilläre und inguinale Lymphknotenvergrößerungen unilateral oder bilateral sowie Leber- und Milzvergrößerungen gelten als je eine Region.

Tabelle 9	Stadieneinteilung nach RAI (Rai et al. 1975)
Stadium 0	Lymphozytose > 15.000/ µl 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/ µl mit oder ohne Anämie, Lymphadenopathie, Organomegalie

B-CLL-Stadieneinteilung

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

Smouldering-CLL

- Hb > 12 g/dl
- Lymphozytenverdopplungszeit > 12 Monate
- Absolute Lymphozytenzahl < 30.000/µl

Günstige Prognosefaktoren

- Zytogenetik: 13 q-, 6 q-, normaler Karyotyp
- Mutierter Ig-V_H-Genstatus (Studien)

Ungünstige Prognosefaktoren

- Lymphozytenverdopplungszeit unter 6 (12) Monaten
- β2-Mikroglobulin > 3,5 mg/l
- Serum-Thymidinkinase > 10 U/l
- CD38 > 30% (durchflusszytometrisch)
- Zytogenetik (FISH): 17 p-, 11 q-, + 12 p
- Unmutierter Ig-V_H-Genstatus (Studien)
- ZAP-70-Expression (durchflusszytometrisch oder immunhistologisch)
- Schlechtes Ansprechen auf Chemotherapie

1.4 Therapie

Häufig verläuft die B-CLL eher protrahiert, sodass zunächst zur Einschätzung der individuellen Krankheitsaktivität häufig eine zuwartende Haltung (wait and watch) gerechtfertigt ist.

Stadium A und B ohne Symptome (nach BINET)
Außerhalb von Studien in der Regel keine Therapie.

Stadium B mit Symptomen und Stadium C
Therapiebedürftige Symptome im Stadium B sind:

- B-Symptomatik und/oder
- 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
- Nicht-steroid-sensible Autoimmunthrombopenie oder Autoimmunhämolyse
- Leukozyten > 200/nl (Leukostase) und Hyperviskositätssymptomatik und/oder
- Gefahr der Organkomplikation durch große Lymphome

Standardtherapien:

1. **Chlorambucil:** Gebräuchlichste Dosierung: 5 mg/m², Tag 1–3, Wiederholung alle 14 Tage. Ggf. Dosismodifikation je nach Toxizität und Wirkung.
2. **Fludarabin mono:** Dosierung: 25 mg/m²/d, Tag 1–5, q28, max. 6 Zyklen (cave: Autoimmunhämolyse); alternative Dosierung bei Älteren 30 mg/m², Tag 1, 3, 5.
3. Die effektivste Kombinationstherapie hinsichtlich Remission und progressionsfreiem Überleben ist derzeit die **Kombinationstherapie mit Fludarabin und Cyclophosphamid**. Dosierung: Fludarabin 25 mg/m²/d, Tag 1–3, q28 plus Cyclophosphamid 250 mg/m²/d, Tag 1–3, q28. Diese gilt derzeit als Standardarm in den Studienprotokollen der DCLLSG.

4. **Prednison:** nur bei B-Symptomatik, Autoimmunhämolyse/ -thrombopenie

Soll die Option für eine spätere Hochdosistherapie mit peripherer Stammzelltransplantation erhalten bleiben, sollte in der Primärtherapie auf stammzelltoxische Substanzen (z. B. Chlorambucil) auf jeden Fall verzichtet werden.

Rezidivtherapie bei der B-CLL

Bei Nichtansprechen oder Rezidiv empfiehlt sich eine der folgenden Therapien:

- Fludarabin-Monotherapie
- Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und/oder einem Anthrazyklin
- Bendamustin
- Kombinationstherapie nach dem COP- oder CHOP-Protokoll
- Therapie mit Campath-H, insbesondere bei fludarabinrefraktärer CLL
- Rituximab in Kombination mit Chemotherapie (FR, FCR oder R-CHOP)
- Im Einzelfall ist bei jungen Patienten eine autologe/allogene KMT/SZT zu erwägen.

Ferner:

- Strahlentherapie bei lokalisierten großen Lymphomen ohne anderweitige Therapiebedürftigkeit
- bei ausgeprägter Splenomegalie mit Hyperspleniesymptomatik, refraktärer Autoimmunhämolyse und/oder -thrombopenie oder bei Hyperspleniesymptomatik ggf. Splenektomie, alternativ im Einzelfall ggf. Milzbestrahlung.
- Immunglobulinsubstitution bei Auftreten von gehäuften oder schwerwiegenden Infektionen bei bestehendem sekundärem Immunglobulinmangel.

Strahlentherapie bei der B-CLL

Bei symptomatischen Lymphommanifestationen kann durch eine Involved-Field-Radiatio mit 1,8–2 Gy Einzeldosis und einer Gesamtdosis von 30–40 Gy eine gute Palliation erzielt werden.

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

1.5 Remissionskriterien (nach NCI)

Komplette Remission (CR)

- Komplettes Verschwinden aller CLL-Symptome
- keine vergrößerten Lymphknoten mehr, keine Hepatosplenomegalie mehr (gesichert durch körperliche Untersuchung; CT, Röntgen-Thorax oder Sonographie, falls initial positiv)
- Hb > 11 g/dl
- Blutlymphozyten < 4.000/ µl
- Neutrophile > 1.500/ µl
- Thrombozyten > 100.000/ µl
- Im Knochenmark < 30% Lymphozyten ohne noduläre Herde

Noduläre partielle Remission (nPR)

Kriterien der CR mit fokalen Lymphozytenherden im Knochenmark

Partielle Remission (PR)

- Verminderung der peripheren Lymphozytenzahl um ≥ 50%
- Rückbildung der Lymphozytenvergrößerungen und Hepatosplenomegalie um ≥ 50% und eines der folgenden Kriterien:
  - Neutrophile > 1.500/ µl oder 50%ige Verbesserung des Ausgangswertes
  - Thrombozyten > 100.000/ µl oder 50%ige Verbesserung des Ausgangswertes
  - Hb > 11 g/dl oder 50%ige Verbesserung des Ausgangswertes

1.6 CLL-Studien-Protokolle (Auswahl)

Primärtherapie:

CLL-7-Studie (DCLLSG, Phase-III-Studie, 07/05 noch nicht aktiviert): Prognosefaktoren und risikoadaptierte Therapie der CLL im Binet Stadium A:

- Hochrisikopatienten: 2 von 4 Parametern
- TK > 10 U/l
- LVZ < 12 Monate
- Unmutierter IgV_H-Status
- 17 p-, 11 q-Deletion, Trisomie 12

Studiendesign ohne Risiko: wait and watch
Studiendesign mit Risiko: wait and watch vs. Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab.

CLL-9-Studie (DCLLSG, Phase-III-Studie): Studienprotokoll zur Primärtherapie von Patienten mit behandlungsbedürftiger CLL und relevanter Komorbidität oder eingeschränkter Nierenfunktion. Die Wirksamkeit einer supportiven Gabe des erythropoetischen Wachstumsfaktors Darbepoetin alfa während einer Chemotherapie mit Fludarabin soll überprüft werden.

Rezidivstudien:
CLL-2 G-Studie (DCLLSG, Phase-II-Studie): Patienten mit Fludarabin-refraktärer, fortgeschrittener B-CLL *oder* fortgeschrittener B-CLL mit Autoimmunzytopenie (auch als **Primärtherapie**) *oder* Richtersyndrom. Eine neue Kombinationstherapie aus Cyclophosphamid, Adriamycin, Vincristin, Prednison und dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab (CHOP-R) wird hinsichtlich der Remissionsqualität, des progressionsfreien Überlebens, sowie des Nebenwirkungsspektrums geprüft.

CLL-2 I-Studie (DCLLSG. Phase-I/II-Studie): Prüfung einer Konsolidierungstherapie mit Alemtuzumab (CAMPATH-1 H) bei Patienten mit B-CLL in kompletter oder partieller zweiter Remission nach Therapie mit F oder FC oder FCR.
Diese Studie wird an ausgewählten Zentren durchgeführt.

CLL-2 K-Studie (DCLLSG, Phase-II-Studie): Überprüfung der Effektivität einer Kombinationstherapie aus Bendamustin und Mitoxantron bei Patienten mit rezidivierter oder refraktärer B-CLL.

CLL-2 L-Studie (DCLLSG, Phase-II-Studie): Prüfung von Aktivität und Verträglichkeit einer Kombinationstherapie aus Fludarabin, Cyclo-

phosphamid und Alemtuzumab (subcutan) bei Patienten mit behandlungsbedürftiger rezidivierter oder refraktärer B-CLL.

CLL-2 M-Studie (DCLLSG, Phase-II-Studie): Überprüfung der Aktivität einer Kombinationstherapie aus Bendamustin und Rituximab bei Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung.

Transplantationsstudien:
CLL-3 R-Studie (DCLLSG, Phase-III-Studie): Randomisiertes Protokoll für Patienten bis 65 Jahre, welches die DCLLSG im Verbund mit der EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation, http://www.ebmt.org) bzw. weiteren insgesamt 8 nationalen europäischen Studiengruppen durchführt. Verglichen wird bei Patienten mit Hochrisiko-CLL in erster oder zweiter Remission nach beliebiger konventioneller Therapie eine unmittelbare konsolidierende autologe SCT (Arm 1) mit einer „wait & watch" Strategie (Arm 0). Patienten im Beobachtungsarm können bei erneuter Therapiebedürftigkeit ebenfalls transplantiert werden.

CLL-3 X-Studie (DCLLSG, Phase-I/II-Studie): Prüft die allogene Transplantation mit dosisreduzierter Konditionierung bei Patienten mit prognostisch sehr ungünstiger Erkrankung.
B-PLL-Studien (DCLLSG, Phase-II-Studie): Prospektive Studie für Patienten mit B-PLL, in der die Wirksamkeit und Sicherheit der Chemotherapie mit Fludarabin/Cyclophosphamid (FC) geprüft wird.

T-PLL/T-CLL-Studie (DCLLSG, Phase-II-Studie): Prospektive Studie für Patienten mit einer T-CLL oder T-PLL, in der die Wirksamkeit und Sicherheit des Chemotherapieschemas FMC (Fludarabin/Cyclophosphamid/Mitoxantron) gefolgt von der Gabe des monoklonalen Anti-CD52-Antikörpers MabCampath als Konsolidierungstherapie geprüft wird.

Studienadresse: Studienzentrale der Deutschen CLL Studiengruppe (DCLLSG), Klinik I für Innere Medizin der Universität zu Köln, D-50924 Köln, Tel.: 02 21/478-39 88, Fax: 02 21/4878-86 886/87 065, E-Mail: cllstudie@uk-koeln.de, http://www.dcllsg.de

2 Lymphoplasmozytisches Lymphom (LPL) und nodales Marginalzonenlymphom (NMZL)

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 und atypische CLL bezeichneten Krankheitsentitäten. Zwischen der Makroglobulinämie Waldenström und dem Marginalzonenlymphom gibt es die meisten Abgrenzungsschwierigkeiten (Berger et al. 2005).

2.2 Manifestationen

Meist generalisierte Erkrankung mit Lymphadenopathie und Hepatosplenomegalie. Ein primär extranodaler Befall z. B. der Haut, Orbita und Augenanhangsgebilde ist beschrieben.
(Okuläre Lymphome siehe Therapieempfehlung des Südwestdeutschen Tumorzentrums – CCC Tübingen „Primäre Hirntumoren und ZNS-Metastasen", 5. Aufl. 02/2006). Neben der monoklonalen Gammopathie sind pathologische Immunphänomene wie Coombs-positive hämolytische Anämien (13%) und Immunthrombopenien beschrieben.

2.3 Stadieneinteilung

Es gibt kein generell akzeptiertes Staging-System.

Die Einteilung erfolgt zumeist nach Ann-Arbor; evtl. bei leukämischem Verlauf nach RAI oder BINET (siehe Kapitel D.II.1.3).

2.4 Diagnostik

Histologische Sicherung und Ausbreitungsdiagnostik wie bei anderen NHL (siehe Kapitel C.2).

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. Abhängig vom Lebensalter, dem Allgemeinzustand und möglichen Nebenerkrankungen kann zwischen einer extended-field- und einer involved-field-Bestrahlung gewählt werden. Es ist nicht geklärt, welche Feldgröße bessere Ergebnisse bringt. Im Rahmen einer Beobachtungsstudie aus Essen wird bei Patienten zwischen 18 und 75 Jahren eine modifizierte extended-field-Bestrahlung durchgeführt, bei Patienten über 75 Jahren eine involved-field-Bestrahlung. Die Dosis beträgt im extended field 30 Gy, Aufsättigung im involved field auf 40 Gy.

Stadium III/IV

Eine Therapieindikation besteht bei rascher Progredienz, B-Symptomatik, Bulk, Kompression wichtiger Organe, hämatopoetischer Insuffizienz, Hyperviskositätssyndrom, Organmanifestationen durch Amyloidose, Autoimmunhämolyse oder Autoimmunthrombopenie.

Primärtherapie: Hier stehen Alkylantien (Chlorambucil), Nuklesoidanaloga (Fludarabin/Cladribin) oder der Anti-CD20-Antikörper Rituximab in etwa gleichberechtigt nebeneinander. Das Ansprechen auf eine Rituximab-Monotherapie scheint bei Patienten mit normalen Albuminwerten und IgM-Werten unter 4,0 g/l am besten zu sein (Dimopoulos, Anagnostopoulos et al. 2005).

Die Auswahl der Substanz wird beeinflusst vom Alter des Patienten, von den Begleiterkrankungen und von der Notwendigkeit einer raschen Erkrankungskontrolle bei hoher Krankheitsaktivität.

Eine Kombinationstherapie aus oben genannten Substanzen oder auch Polychemotherapien wie R-CHOP als Primärtherapie sollte vorzugsweise in klinischen Studien erfolgen.

Bei jüngeren Patienten oder in der Rezidivtherapie kann eine Hochdosistherapie mit anschließender Stammzelltransplantation eingesetzt werden, vorzugsweise ebenfalls in klinischen Studien. Hier sollte in der Primärtherapie auf stammzelltoxische Substanzen (Chlorambucil) verzichtet werden.

Wird Rituximab in der Primärtherapie eingesetzt, so ist auf die Serum IgM Konzentration zu achten, da ein vorübergehender rascher Anstieg beschrieben ist, der in seltenen Fällen zu einem Hyperviskositätssyndrom führt. Aufgrund dieses beobachteten Anstiegs, dessen Mechanismus noch nicht geklärt ist, ist die Beurteilung des Ansprechens erst nach einer gewissen Zeit möglich.

Rezidivtherapie: Bei fehlendem Ansprechen oder Erkrankungsrezidiv ist die autologe Blutstammzelltransplantation eine Therapiemöglichkeit. Ansonsten empfiehlt sich der Wechsel auf eine zur Primärtherapie nicht kreuzresistente Substanz. Bei Spätrezidiven kann die Primärtherapie wiederholt werden.

Sondersituationen

- Bei B-Symptomatik, Autoimmunphänomenen und symptomatischer gemischter Kryoglobulinämie hat Prednison (initiale Dosis 1 mg/kg) einen Stellenwert.
- Bei milzdominantem 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 bestehender sekundärer Immunglobulindefizienz ist die Substitution intravenöser Immunglobuline indiziert.
- Bei schwerem Hyperviskositätssyndrom, das durch eine alleinige Chemotherapie nicht ausreichend rasch behoben werden kann, ist eine Plasmapherese indiziert.

2.6 Studien

Therapie von Keimzentrumslymphomen (zentroblastisch-zentrozytischen L.), Mantelzell-Lymphomen (zentrozytischen L.) und lymphoplasmozytischen Lymphomen in fortgeschrittenen Stadien

Prospektiv randomisierte Prüfung des kurativen Potentials von myeloablativer Radio-Chemotherapie mit peripherer Stammzelltransplantation im Vergleich zu konventioneller Erhaltungstherapie mit

Interferon alpha nach initialer zytoreduktiver Therapie mit CHOP + Anti-CD20.

Gemcitabin, Oxaliplatin und Rituximab bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem indolenten NHL, die nicht für eine Hochdosistherapie in Frage kommen

Studienzentrale: Prof. Dr. W. Hiddemann, Klinikum Großhadern, Medizinische Klinik III, Studienzentrale, Marchionistr. 15, 81377 München, Tel.: 0 89/70 95-49 00 oder -49 01, Fax: 0 89/70895-79 00 oder -7901, E-Mail: studyce@med.uni-muenchen.de

2.7 Splenisches Marginalzonenlymphom (SMZL) ohne/mit Vorkommen villöser Lymphozyten

Das splenische Marginalzonenlymphom ist eine Entität, die klinisch durch Milzvergrößerung und Knochenmarkinfiltration charakterisiert wird und teilweise mit dem Auftreten villöser Lymphozyten im peripheren Blut verbunden ist. Die Beteiligung peripherer Lymphknoten oder ein Extranodalbefall sind selten. Autoimmunphänomene sind beschrieben, ein kleiner monoklonaler IgM-Gradient kann vorkommen.

Eine mikronoduläre Infiltration der Milz durch Lymphomzellen mit Marginalzonendifferenzierung ist zu finden. Immunphänotypisch zeigen die Zellen sIgM +/sIgD +/zytoplasmatische Ig +/- pan-B-Antigene +/CD5-/CD10-/CD23-/CD43 +/- und Cyclin D1-.

Eine häufige zytogenetische Abnormalität ist die Deletion 7q22–7q23. Die Analyse des Immunglobulinschwerkettengens zeigt aber auch für das SMZL eine Heterogenität des Krankheitsbildes.

Die Erkrankung nimmt häufig einen indolenten Verlauf, bei Hypersplenie-Syndrom kann durch Splenektomie das periphere Blutbild verbessert werden.

3 Haarzell-Leukämie (HCL)

3.1 Epidemiologie

Seltene Entität, ca. 2% aller Leukämien. Der Altersgipfel liegt bei 52 Jahren; das Verhältnis Männer : Frauen beträgt 4 : 1.

3.2 Manifestationen

- Zumeist fallen die Patienten mit einer Panzytopenie und Splenomegalie auf.
- Allgemeinsymptome, wie Müdigkeit, Schwäche, Gewichtsverlust (25% der Fälle)
- 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 + (B-Ly7), CD11c +, CD25 + (CD25-negativ bei der Haarzell-Leukämie-Variante; diese Erkankung ist wesentlich aggressiver mit kürzeren Überlebenszeiten)
- 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, unter anderem 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 < 8–10 g/dl, Neutrophile < 500–1.000/µl, Thrombozyten < 50–100.000/µl)
- Symptomatische Splenomegalie

- Schwerwiegende Infektionen
- Allgemeinsymptome mit Fieber, Nachtschweiß, Müdigkeit

Therapien

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

Cladribin

Während früher eine Therapie mit Cladribin in einer Dosis von 0,1 mg/kg Körpergewicht pro Tag kontinuierlich i. v. für 7 Tage durchgeführt wurde, haben neuere Studien gezeigt, dass eine 2-stündige Infusion von Cladribin über 5 Tage sowie eine subkutane Injektion ähnliche bis identische Ergebnisse erbringen. Daher werden die beiden letztgenannten Therapiemodalitäten inzwischen wegen der vereinfachten Applikation bevorzugt.

Zwei Darreichungsformen sind mittlerweile zugelassen:

- Leustatin®: 0,1 mg/kg Körpergewicht pro Tag über 7 Tage als 24-Stunden-Dauerinfusion über 7 Tage.
- Litak®: 0,14 mg/kg Körpergewicht pro Tag über 5 Tage als s. c. Bolusinjektion.

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. Häufig wird eine PCP-Prophylaxe, z. B. mit Co-trimoxazol, durchgeführt.

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 Gesamt-

überlebensrate beträgt 86–96% nach 4 Jahren. Etwa 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. Hier wird gegenwärtig eine Studie der StiL Lymphomgruppe durchgeführt mit s.c. Cladribin und Rituximab (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. 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 ausgepräger, symptomatischer Splenomegalie oder fortbestehender Panzytopenie oder für
- symptomatische Schwangere, die keiner Purinanalogon-Therapie zugeführt werden können.

4 Plasmozytom/Multiples Myelom

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%), IgD-/IgE-/IgM-Plasmozytom selten.
Leichtketten-Plasmozytom (kappa oder lambda) (20%) (Synonym: Bence-Jones-Plasmozytom). Nicht-sekretorisches Plasmozytom (< 1%).

4.2 Epidemiologie

Inzidenz 3–5 Fälle/100.000/Jahr, medianes Erkrankungsalter bei 60–70 Jahren; das Verhältnis von Männern zu Frauen beträgt 3 : 2

4.3 Symptome

In Frühstadien in der Regel asymptomatisch (Zufallsbefund), bei fortgeschrittener Erkrankung: Osteolysen mit Knochenschmerzen, Spontanfrakturen (70%), Anämie durch Knochenmark-Infiltration (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.

4.4 Spezifische Diagnostik

Labor

- Routinelabor incl. BSG („Sturzsenkung"), Calcium
- b2 M, Gesamteiweiß, Albumin, Serumelektrophorese (M-Gradient), quantitative Immunglobuline und freie Leichtketten im Serum
- Urineiweiß, ggf. mit Elektrophorese, Sammelurin auf Kreatininclearance und quantitative Eiweiß- und Leichtkettenbestimmung

Histologie

- KM-Histologie und -zytologie, ggf. Bauchhaut-Fettgewebsbiopsie (Amyloidose)
- Herz-Echokardiographie bei V. a. Amyloidose

Bildgebung

- Röntgen „Pariser Schema" (Schädel, Wirbelsäule, Humerus und Femur bds., Becken) mit der Frage nach frakturgefährdeten Osteolysen
- deutlich höhere Sensitivität durch low-dose Ganzkörper-CT oder Kernspintomographie, im Einzelfall auch durch PET-Diagnostik erreichbar, Bedeutung dieser Befunde für die Stellung von Therapie-Indikationen noch nicht prospektiv evaluiert
- NB: Knochenszintigraphie bei Plasmozytom nicht sinnvoll!

Klassifikationskriterien
(International Myeloma Working Group 2003)

- **MGUS (monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz)**
  M-Protein < 3,0 g/dl, < 10% Plasmazellen im Knochenmark, kein B-NHL, keine Organbeteiligung
- **Asymptomatisches (smoldering) Myelom**
  M-Protein > 3,0 g/dl und/oder > 10% Plasmazellen im Knochenmark, keine Organbeteiligung
- **Symptomatisches Multiples Myelom**
  M-Protein (Serum/Urin), Plasmazellen/Plasmozytom im Knochenmark (klonal), Organbeteiligung
  (NB: hier keine Untergrenze für Plasmazell-Infiltration, d.h. bei Vorliegen von z.B. 5% klonalen Plasmazellen im Knochenmark und typischen Osteolysen ist die Diagnose Plasmozytom gesichert!)

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 (MRI Wirbelsäule empfohlen), keine sonstigen Organschäden
- **Asekretorisches Plasmozytom:** Kein M-Gradient in Serum/Urin, Immunfixation negativ, Plasmozytom oder klonale Plasmazellen > 10% im Knochenmark, Vorhandensein von Organmanifestationen

Definition Organmanifestationen (= Therapieindikation)

Calcium:	> 2,75 mmol/l
Niereninsuffizienz:	Krea > 1,5 mg/dl
Anämie:	Hb 2 g/dl unterhalb der unteren Normgrenze oder < 10 g/dl
Knochen:	lytische Knochenläsionen oder Osteoporose mit Kompressionsfrakturen
Andere:	Symptomatische Hyperviskosität rezidivierende (> 2/12 Mon) bakterielle Infekte Amyloidose

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

4.5 Prognose/Stadieneinteilung

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

Tabelle 10 Prognose/Stadieneinteilung nach ISS-Score

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

Komplikationen
Pathologische Frakturen, Antikörper-Mangelsyndrom, Hyperviskositätssyndrom, Hyperkalzämie, sekundäre Amyloidose, Nierenfunktionsstörung bis zum Nierenversagen

4.6 Therapie

4.6.1 Allgemeine Therapieempfehlungen

Die Therapie ist in der Regel palliativ, eine kurative Intention kann mittels allogener Blutstammzelltransplantation bei ausgewählten (jungen) Patienten angestrebt werden. Eine Indikation für eine Therapie besteht erst bei Organmanifestationen durch die Erkrankung (siehe oben). Bei progredientem asymptomatischem Myelom kann eine systemische Therapie erwogen werden, allerdings konnte für diese Situation in randomisierten Studien kein Überlebensvorteil gezeigt werden. Im Rahmen von Studien wird der Einfluss von Bis-

phosphonaten auf den Verlauf bei asymptomatischem Myelom untersucht. In Tübingen wird die Teilnahme an einer solchen Studie angeboten, Informationen dazu über Frau Dr. K. Weisel, Medizinische Klinik, Abt. II (Otfried-Müller-Str. 10, 72076 Tübingen, Tel. 07071/29-82711).

4.6.2 Standard-Erstlinien-Therapie bei Patienten < 60 Jahre ohne signifikante Komorbidität

Eine Therapieindikation stellt die Organmanifestation bei gesichertem Plasmozytom dar. Standard-Therapie für Patienten bis 60 Jahre ohne wesentliche Komorbiditäten ist die Induktions-Chemotherapie, gefolgt von einer Melphalan-basierten Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation.

Für die Induktionstherapie werden in Europa das VAD-Protokoll (Response Rate 55%), orales Idarubicin/Dexamethason (ähnliches Ansprechen), oder Dexamethason-Monotherapie (45% Remissionen) als Standards verwendet. Thalidomid allein oder in Kombination mit Dexamethason (Ansprechrate 40 bzw. 65%) gelten in den USA als Standard für die Induktionstherapie vor geplanter Hochdosis-Chemotherapie, jedoch fehlen hierzu bisher randomisierte (vs. VAD) Informationen über die (Langzeit-)Toxizität und den Effekt auf das Gesamtüberleben. Die Gabe des Proteasominhibitors Bortezomib (Velcade®) in Kombination mit Dexamethason wurde in Phase-II-Studien geprüft und zeigte eine sehr hohe Remissionsrate (85%, mit ca. 20 CR oder nCR) mit sehr raschem Eintreten dieser Remissionen, ähnliche Daten liegen für Revlimid vor. Insbesondere aufgrund fehlender Langzeitergebnisse und fehlender Zulassung gilt die Gabe einer Bortezomib- bzw. Revlimid-haltigen Induktionstherapie derzeit (noch) nicht als Standard. Im Rahmen der DSMM XI-Studie bieten wir in Tübingen Patienten eine Bortezomib-basierte Induktions-Therapie vor geplanter Hochdosis-Chemotherapie an (Kontakt: Frau Dr. K. Weisel, Med. Klinik, Abt II).

Bei Patienten < 60 Jahren führt eine Melphalan-basierte Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Intervalls und des Gesamtüberlebens. Eine Heilung ist auch durch diese Therapie nur in Einzelfällen möglich. Eine Tandem-Hochdosis-Chemotherapie führte

in nur einer von fünf durchgeführten prospektiv randomisierten Studien zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zur einfachen Hochdosis-Chemotherapie. Insgesamt scheint es dabei so zu sein, dass nur die Patienten, die keine CR oder nCR nach Abschluss der ersten Hochdosistherapie erreicht haben, von einem zweiten Hochdosisblock profitieren. Die Tandem-Hochdosis-Chemotherapie kann also nicht generell als das überlegene Hochdosiskonzept angesehen werden.

4.6.3 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 Alter (> 60 Jahre) eine Hochdosis-Chemotherapie in Standarddosierung (Melphalan 200 mg/m²) nicht durchführbar erscheint. Die traditionelle Standardtherapie in dieser Situation ist i. v. Melphalan/Prednison mit einer Ansprechrate von ca. 45%, wobei komplette Remissionen sehr selten eintreten. Andere Alkylantien (Bendamustin, Endoxan) oder Anthrazykline haben, insbesondere in Kombination mit Dexamethason, die Ansprechrate und die CR-Rate erhöht sowie zu einem schnelleren Therapieansprechen geführt, jedoch sind sie insgesamt toxischer und haben keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Palumbo et al. konnten in einer randomisierten prospektiven Phase-III-Studie zeigen, dass bei Patienten von 60–70 Jahren der Einsatz einer dosisreduzierten Melphalan-basierten Doppel-Hochdosis-Chemotherapie einen Überlebensvorteil gegenüber dem klassischen Alexanian-Protokoll ergibt. Auf dem ASH 2005 konnte in zwei prospektiv randomisierten Phase-III-Studien (Palumbo et al. 2005, Facon et al. 2005) gezeigt werden, dass die zusätzliche kontinuierliche Gabe von Thalidomid (siehe unten) 100 bzw. 400 mg p.o. (Melphalan/Prednison/Thalidomid) zu einem signifikant längeren progressionsfreien und Gesamtüberleben führte und dies sowohl im Vergleich zum klassischen Melphalan/Prednison als auch im Vergleich zur dosisreduzierten Melphalan-basierten Doppel-Hochdosis-Chemotherapie. Die unter dieser Therapie erhöhte Rate venöser thrombembolischer Ereignisse kann durch prophylaktische Gabe von niedermolekularem

Heparin normalisiert werden. Derzeit muss also die Kombination Melphalan/Prednison/Thalidomid (+ niedermolekulares Heparin) als internationaler Therapiestandard für Patienten, welche nicht für eine konventionelle Hochdosis-Chemotherapie qualifizieren (siehe oben), angesehen werden (zum Zulassungsstatus von Thalidomid in Deutschland siehe unten).

4.6.4 Erhaltungstherapie

Metaanalysen der abgeschlossenen Studien mit Interferon(IFN)-Erhaltungstherapie nach Chemotherapie haben keinen Vorteil in der IFN-behandelten Gruppe zeigen können, so dass IFN nicht generell als Erhaltungstherapie empfohlen werden kann. In einer kürzlich publizierten französischen Studie konnte durch eine Thalidomid-haltige Erhaltungstherapie ein Überlebensvorteil bei Risikopatienten mit Resterkrankung nach Hochdosis-Standardtherapie gezeigt werden, bisher sind diese Daten jedoch unbestätigt. Die Wertigkeit von Velcade und Revlimid für die Erhaltungstherapie ist offen; in Tübingen ist eine Studie zur Velcade-Erhaltungstherapie nach Hochdosis-Chemotherapie aktiv.

4.6.5 Zweitlinientherapie, folgende Therapielinien

Der Proteasom-Inhibitor Velcade (Bortezomib) ist in der Zweitlinientherapie indiziert und in randomisierten Mulicenterstudien einer alleinigen hochdosierten Dexamethasontherapie in Therapieansprechen und Gesamtüberleben überlegen. Velcade ist in Deutschland seit April 2005 für die Zweitlinientherapie zugelassen. Die Substanz ist gut verträglich und muss bei Niereninsuffizienz (GFR > 10 ml/min) nicht adaptiert werden. Das Ansprechen in der Monotherapie (30%) kann durch Kombination mit Dexamethason (45%) gesteigert werden. Velcade allein oder in Kombination mit Dexamethason gilt derzeit als Standardtherapie in der zweiten Therapielinie beim Plasmozytom. Die Hinzunahme einer dritten Substanz (Melphalan, Endoxan, pegyliertes Doxorubicin) in entsprechenden Kombinationsregimes wurde in Phase-I/II-Studien als wirksam und aufgrund von in-vitro-Daten als wahrscheinlich synergistisch getestet. Der Einsatz solcher Kombinationen ist im klinischen Alltag insbesondere bei Relaps

nach primärem Therapieansprechen auf Velcade (evtl. + Dexamethason) sinnvoll.

Thalidomid ist als immunmodulatorische und möglicherweise anti-angiogenetisch wirksame Substanz eine der Therapiemöglichkeiten auch für Patienten, die nach der oben dargestellten Primärtherapie rezidivieren (Dosierung: 100 mg/Tag; bei Verträglichkeit wöchentliche Steigerung um 100 mg unter engmaschiger Kontrolle von Blutbildung, möglicherweise auftretender Neurotoxizität und der Schilddrüsenfunktion). Bei Vorliegen von Risikofaktoren und insbesondere in der Kombinationstherapie ist das Risiko einer tiefen Beinvenenthrombose unter Thalidomid deutlich erhöht und eine entsprechende Prophylaxe z. B. mit niedermolekularem Heparin ist indiziert.

Die Kombination mit Dexamethason erhöht dabei die Ansprechrate, wobei keine vergleichenden Untersuchungen zur Höhe der Dexamethasondosis dabei vorliegen. Die Datenlage zur Kombination von Thalidomid und Dexamethason mit anderen Zytostatika ist zurzeit noch uneinheitlich und erlaubt noch keine einheitlichen Empfehlungen. Bei hoher Krankheitsaktivität können solche Kombinationen jedoch auch derzeit schon als im Einzelfall sinnvoll angesehen werden. Bei Thalidomid-Monotherapie sollte bis zur Beurteilung des Ansprechens eine Therapiedauer von 2–3 Monaten, in der Kombination mit Dexamethason von 1–2 Monaten, abgewartet werden. Bei Ansprechen und tolerabler Toxizität soll diese Therapie bis zum Progress fortgeführt werden (Eine Konsensus-Empfehlung der DGHO zum Einsatz von Thalidomid kann über die Homepage der DGHO abgerufen werden: http://www.dgho.de).

Die Thalidomid-Nachfolgesubstanz Lenalidomid (Revlimid®) scheint noch wesentlich wirksamer zu sein. In zwei prospektiv randomisierten Multicenter-Phase-III-Studien konnte ein Überlebensvorteil im Vergleich zur Dexamethasongabe in der zweiten Therapielinie gezeigt werden (Dimopoulos, Spencer et al. 2005), eine wesentliche Neurotoxizität trat dabei nicht auf. Die Zulassung der Substanz für das Myelom wird im *fast track*-Verfahren für die USA in 6/06 erwartet.

Bei längerem therapiefreiem Intervall nach vorausgegangener einmaliger Hochdosis-Chemotherapie und noch vorhandenem autologem Stammzelltransplantat stellt, bei entsprechendem klinischem

Zustand des Patienten, eine erneute Melphalan-Hochdosistherapie eine gute Option dar.

Andere Medikamente in der Rezidivsituation sind Vinorelbin, Topotecan oder Bendamustin. Insbesondere Bendamustin zeigt bei günstigem Toxizitätsprofil eine gute Wirksamkeit in der Zeitlinie auch nach Hochdosis-Chemotherapie.

4.6.6 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 50 Gy, bei Wirbelkörpern 40 Gy wegen der zu berücksichtigenden Myelonbelastung.

Palliative Bestrahlung: Beseitigung von Schmerzen, Rekalzifizierung frakturgefährdeter oder frakturierter Skelettanteile, Beseitigung paraossärer Weichteiltumormassen mit Bedrohung von Myelon oder Nervenwurzeln. Übliche Dosis 20 Gy. Bei großem Weichteiltumor kann eine höhere Gesamtdosis von bis zu 40 Gy mit der Zielsetzung einer besseren Rückbildung der Tumormassen sinnvoll sein. Bei schlechtem Allgemeinzustand des Patienten kann von der konventionellen Fraktionierung zu Gunsten eines akzelerierten Konzeptes mit höherer Einzeldosis und damit kürzerer Behandlungsdauer für den Patienten abgewichen werden.

4.7 Aktive Studienprotokolle Medizinische Klinik Abt. II, Universitätsklinikum Tübingen

1. Zometa bei Myelom ohne Organbeteiligung
2. Induktionstherapie mit Velcade, Endoxan, Dexametason in der Primärtherapie bei Patienten < 60 Jahre vor geplanter Hochdosis-Chemotherapie
3. Einsatz von Velcade in der Primärtherapie von Patienten > 60 Jahre
4. Velcade im Rezidiv nach allogener Knochenmarktransplantation
5. Velcade als Erhaltungstherapie nach Hochdosis-Chemotherapie bei vorhandener Resterkrankung

Kontakt: Prof. Dr. L. Kanz, Dr. K. Weisel, Universitätsklinikum Tübingen, Med. Klinik II, Otfried-Müller-Str. 10, 72076 Tübingen, Tel.: 07071/29-82726.

5 Intestinale MALT-Lymphome, diffuse großzellige Lymphome des Gastrointestinaltraktes und nichtintestinale extranodale Marginalzonenlymphome

5.1 Epidemiologie

5–10% aller NHL sind MALT-Lymphome, also extranodale Marginalzonenlymphome des „mucosa associated lymphoid tissue". MALT-Lymphome stellen wiederum ca. 5% aller Malignome des Magens dar.

MALT-Lymphome des Gastrointestinaltraktes finden sich am häufigsten im Magen (ca. 75%), gefolgt von Dünndarm und Ileocoecalbereich. Bei 5–10% der Patienten besteht ein simultaner Befall mehrerer Abschnitte des Magen-Darm-Traktes. Andere Organe werden seltener befallen (siehe Kapitel D.II.5.6).

Helicobacter pylori stellt bei der Mehrzahl der Patienten die Grundbedingung für das Entstehen von MALT-Lymphomen des Magens dar.

5.2 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 noch 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 (z. B. „MALT-Lymphom und diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom"). Bei mindestens einem Drittel der gastrointestinalen Lymphome kommen hoch- und niedrigmaligne Lymphomanteile nebeneinander vor.

5.3 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung insbesondere für Magenlymphome wird in Deutschland und international uneinheitlich angewandt. Neben Klassifikationen in Abwandlung des Ann Arbor Systems (z. B. Lugano) 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 nur angewandt, wenn infiltratives Wachstum per continuitatem in das Nachbargewebe oder ein Nachbarorgan vorliegt:

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

I	Befall eines gastrointestinalen Organs
I 1	begrenzt auf Mukosa und Submukosa
I 2	Ausdehnung in Muscularis propria, Subserosa oder Serosa
II	Befall eines GI-Organs mit Befall infradiaphragmaler Lymphknoten und/oder mit organüberschreitendem Wachstum (E)
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

5.4 Diagnostik und Staging

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

- Die histopathologische Diagnose ist bei Magenlymphomen in 95% der Fälle endoskopisch/bioptisch zu stellen. Bei intestinalen NHL ist dagegen oft ein operativer Eingriff nötig oder die Diagnose wird postoperativ 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, Sellink) ist wegen des möglichen simultanen Befalls mehrerer Abschnitte des GI-Traktes obligat. Die Durchführung des Staging-CT in so genannter „Hydro-CT-Technik" mit optimaler Darmdistension bei Hypotonie (unter Butylscopolamin- oder Glucagon-Gabe) kann den konventionellen Sellink ersetzen; gegebenenfalls wird ein MR-Sellink empfohlen.
- Die Abklärung des Waldeyerschen Rachenringes und der Nasennebenhöhlen wird empfohlen.
- 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 Eradikationstherapie im Stadium I 1 eminent wichtig.

5.5 Therapie

5.5.1 Therapieprinzipien bei MALT-Lymphomen

Die Therapie der lokalisierten MALT-Lymphome (Stadium I und II) bestand bis in die neunziger Jahre überwiegend in der operativen Entfernung des lymphomerkrankten Organs und der regionalen Lymphknotendissektion.

In den letzten Jahren häuften sich Studienergebnisse darüber,

dass auch aufgrund verbesserter diagnostischer Methoden die Strahlentherapie bei MALT-Lymphomen und die Chemotherapie gefolgt von Strahlentherapie bei hochmalignen Magenlymphomen dem operativen Vorgehen zumindest gleichwertig ist, bei möglicherweise geringerer Morbidität. Ob eine Strahlentherapie nach Chemotherapie eines aggressiven intestinalen Lymphoms ohne Nachweis indolenter (MALT-)Anteile erforderlich ist, wird analog zu andernorts lokalisierten aggressiven Lymphomen zunehmend in Frage gestellt. Im Stadium I kann bei 70–80% der Patienten mit einem indolenten (MALT-)Lymphom eine Remission durch Eradikation von Helicobacter pylori erreicht werden. Die Langzeitergebnisse nach Eradikationsbehandlung sind jedoch noch nicht klar, das Einbringen von Patienten in eine der Studien zur Behandlung primärer Magenlymphome ist daher weiterhin sinnvoll.

5.5.2 Therapieempfehlung

Patienten sollten möglichst im Rahmen einer Studie behandelt werden. Außerhalb von Studien werden folgende grundsätzliche Behandlungsstrategien empfohlen:

Stadium I, Helicobacter pylori (H.p.) positiv
Eradikationsbehandlung (Standarddosis eines Protonenpumpenhemmers 2 × 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 unternommen werden.

Bei Persistenz (keine CR nach 12 Monaten) oder Rezidiv ist eine Radiatio indiziert.

Stadium I, H.p. negativ
Die primäre Bestrahlung kann als reine involved-field-Bestrahlung mit 40 Gy durchgeführt werden. Bei der Feld- und Dosiswahl ist zu beachten, dass insbesondere in den USA deutlich geringere Dosen (30 Gy in 1,5 Gy ED) mit guten Ergebnissen zum Einsatz kommen. Die Enddosis sollte daher im Einzelfall durch den behandelnden Strahlentherapeuten festgelegt werden.

Stadium II

Im Stadium II 1 wird aktuell eine reduzierte extended-field-Bestrahlung (Ober- und Mittelbauch bis Unterkante LWK 5) mit 30 Gy und Boost auf die Tumorregion bis 40 Gy empfohlen, im Stadium II 2 ein „abdominales Bad" mit 30 Gy und Boost auf die Tumorregion bis 40 Gy. Auf eine prätherapeutische seitengetrennte Clearancemessung und eine ausreichende Schonung des rechten Leberlappens und der Nieren ist zu achten. Wie bei den Lymphomen im Stadium I ist auch im Stadium II in den USA die Beobachtung gemacht worden, dass geringere Dosen und reduzierte Feldgrößen zu exzellenten Ergebnissen führen. Die Enddosis und die Feldgröße müssen daher im Einzelfall durch den behandelnden Strahlentherapeuten festgelegt werden.

Stadium III und IV

Bei (in der Regel gegebener) Symptomatik Chemotherapie ohne zusätzliche Bestrahlung analog zur Behandlung fortgeschrittener indolenter Lymphome. Bei (selten gegebener) kurativer Bestrahlungsmöglichkeit Radiatio.

5.5.3 Therapie der diffus-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 zunehmend auf die Behandlung aggressiver primärer Magenlymphome übertragen. Studien hierzu liegen für die Gruppe der primären gastrointestinalen Lymphome allerdings noch nicht vor. Prinzipiell entspricht das therapeutische Vorgehen aber dem bei sonstigen lokalisierten aggressiven NHL. Eine primäre Operation bei bekannter Histologie wird nicht empfohlen. Allerdings finden sich bei diesen Lymphomen des Gastrointestinaltraktes häufig auch indolente (MALTom-)Anteile, sodass im Anschluss an die Chemotherapie (4–6 Kurse Rituximab-CHOP) eine adjuvante involved-field-Radiatio mit 40 Gy erfolgt. Die Effizienz einer alleinigen volldosierten Chemotherapie (6–8 Kurse Rituximab-CHOP) ohne anschließende Bestrahlung wird derzeit in Studien untersucht. Falls keine Chemotherapie möglich ist, kann eine (dann häufig palliativ inten-

dierte) alleinige Strahlentherapie bis 45 Gy durchgeführt werden. Eine prätherapeutische seitengetrennte Clearancemessung mittels MAGIII-Szintigraphie ist erforderlich. Auf eine ausreichende Schonung des rechten Leberlappens und der rechten Niere ist zu achten.

Falls bei vorher unbekannter Histologie eine Operation erfolgt ist, soll bei R0-Resektion nur eine adjuvante Chemotherapie ohne Bestrahlung erfolgen. Bei R1- oder R2-Resektion wird die zusätzliche involved-field-Bestrahlung mit 40 Gy empfohlen.

5.6 Nicht-intestinale extranodale Marginalzonenlymphome

Außerhalb des Gastrointestinaltraktes treten nicht-nodale Marginalzonenlymphome insbesondere in den Speicheldrüsen, Augenanhangsgebilden, der Haut, Lunge und den Atemwegen auf. Bei 10–15% der Patienten liegt ein multipler Befall vor, weshalb ein komplettes Staging empfohlen wird. Bei Befall der Orbita ist in aller Regel eine alleinige Strahlentherapie mit 30–34 Gy kurativ wirksam. Bei lokalisiertem Befall ist die Strahlentherapie auch bei anderen Befallsorten Therapie der ersten Wahl, wenngleich insbesondere bei Befall der Speicheldrüsen Rezidive gesehen werden. Bei disseminiertem oder nicht bestrahlbarem symptomatischem Befall ist eine Chemotherapie indiziert. Anthrazykline spielen beim Marginalzonenlymphom keine wesentliche Rolle; Purinanaloga und Alkylantien sind die wirksamsten Substanzen. Der Stellenwert von Rituximab ist für eine generelle Empfehlung noch nicht ausreichend gesichert.

5.7 Studienadressen

Behandlung primärer Lymphome des Magens. Therapieoptimierung in den Stadien I und II bei indolenten und aggressiven Lymphomen (Phase II – III Studie)

Protokoll DSGL 01/2003 der Deutschen Studiengruppe Gastrointestinale Lymphome (DSGL): Studienzentrale DSGL, Universitätsklinikum Münster, Albert-Schweitzer-Str. 33, 48149 Münster, Tel.: 0251/834-7593 oder -9526, Fax: 0251/834-7592, E-Mail: lymphome-muenster@ukmuenster.de

Phase-II-Studie zur kombinierten Behandlung von Patienten mit hochmalignen B-Zell Lymphomen des Magens mit dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab und CHOP-Chemotherapie
Prof. Dr. W. Brugger, Medizinische Klinik II, Klinikum der Stadt Villingen-Schwenningen, Vöhrenbacher Str. 23, 78050 Villingen-Schwenningen, Tel.: 07721/93-4001, Fax: 07721/93-4099, E-Mail: imo.wolfram.brugger@klinikumvs.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 sogenannte FLIPI-Index ermöglicht, die Prognose eines individuellen Patienten mit FL abzuschätzen.

Folgende Risikofaktoren (RF) werden diesbezüglich berücksichtigt: Alter < 60 Jahre vs. > 60 Jahre, LDH normal vs. pathologisch, Stadium I/II vs. III/IV, Hb < 12 g/dl vs. Hb > 12 g/dl, Anzahl befallener LK-Regionen (siehe Abbildung 4).

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

6.3 Therapie

6.3.1 Therapieprinzipien

Diese richten sich nach dem Stadium, dem Allgemeinzustand sowie dem Alter des Patienten. Follikuläre Lymphome Grad 3 werden in der Regel den diffusen großzelligen Lymphomen zugeordnet und entsprechend behandelt (siehe Kapitel D.II.8).

Patienten < 60 Jahre können unter Umständen auch in fortgeschrittenen Stadien innerhalb von Therapiestudien mit kurativer Intention behandelt werden (siehe unten).

Ältere Patienten (> 60 Jahre) in reduziertem Allgemeinzustand und fortgeschrittenen Stadien werden dagegen primär palliativ behandelt. Deshalb ist in den Stadien III/IV eine Therapie in der Regel erst bei Auftreten von Symptomen wie Kompressionssymptomatik, B-Symptomatik oder ausgeprägten Lymphomen bzw. einer eindeutigen Krankheitsprogression gerechtfertigt („wait and watch-Strategie").

Durch den Einsatz des Anti-CD20-Antikörpers Rituximab (R) hat sich in den letzten Jahren das therapeutische Vorgehen beim FL wesentlich verändert und entscheidend gebessert. Heute werden deswegen praktisch alle therapiepflichtigen Patienten primär mit einer Chemo-Immuntherapie behandelt (siehe unten).

6.3.2 Stadienadaptierte Therapieoptionen

First-Line-Therapie in Frühstadien
(Stadium I/II, eventuell limitiertes Stadium IIIA, keine B-Symptome, kein Bulky disease) (< 10% aller Patienten):

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 belegt. Durch die alleinige Strahlentherapie kann in den Stadien I/II ein Gesamtüberleben von 80–100% nach 5 Jahren bzw. 60% nach 10 Jahren und ein rezidivfreies Überleben von 60–70% nach 5 Jahren und 45% nach 10 Jahren erreicht werden. Rezidive treten nur zu 20% in behandelten Arealen auf.

Prognostisch ungünstig wirken sich ein Alter > 60 Jahre, niedriger Hb-Wert und Unterbrechung der Strahlentherapie > 7 Tage auf den Erfolg aus. Das notwendige Strahlenfeld (involved- versus extended-field- versus total nodale Bestrahlung) ist bislang nicht eindeutig geklärt. Überwiegend wird außerhalb von Studien eine extended-field-Bestrahlung mit 30 Gy und ein Boost der initialen Tumormanifestationen bis 40–44 Gy durchgeführt. Ob eine total-nodale Bestrahlung gegenüber einer extended-field-Bestrahlung überlegen ist, ist momentan Gegenstand einer prospektiven multizentrischen Studie (Essener Protokoll).

Bei Ausschluss oder bei Kontraindikationen gegen eine ausgedehnte Radiatio: palliative Chemotherapie oder kombinierte Chemo-/Strahlentherapie (involved field).

First-line-Therapie in fortgeschrittenen Stadien (Stadium III/IV, B-Symptome, Bulky disease):
Grundsätzlich besteht eine Therapieindikation erst beim Auftreten von Symptomen, eindeutiger Krankheitsprogression oder Kompression lebenswichtiger Organe (siehe oben).

Allerdings kann im Stadium IIIA bei geringer Tumormasse und fehlenden intensiveren Therapieoptionen eventuell eine alleinige Strahlentherapie in kurativer Absicht im Rahmen von Studien (siehe oben) ebenfalls erwogen werden.

Patienten < 60 Jahre im Stadium III/IV, B-Symptome, Bulky disease:
Im Rahmen von Studienprotokollen werden gegenwärtig bei jungen Patienten Hochdosis-Chemotherapien mit autologer peripherer Blutstammzell-Transplantation in erster Remission überprüft.

Erste Resultate von randomisierten Studien liegen inzwischen vor (German Low Grade Lymphoma Studiengruppe [GLSG] und französische Gruppe). Diese haben eine Verlängerung des progressions-freien Überlebens gezeigt, allerdings sind die Beobachtungszeiträume noch zu kurz, sodass eine Überlebenszeitverlängerung bislang (noch) nicht demonstriert werden konnte. In den gegenwärtig laufenden neuen Phase-III-Studien der GLSG werden neben einer Chemo-Immuntherapie mit R-CHOP auch R-Erhaltungstherapien in ihrem Stellenwert überprüft. Details zu dieser Studie können unter www.lymphome.de gefunden werden.

Grundsätzlich sollte eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation in erster Remission nur im Rahmen von Studien durchgeführt werden, eine generelle „Evidenz-basierte" Empfehlung für eine solche Therapie liegt momentan nicht vor.

Patienten > 60 Jahre im Stadium III/IV, B-Symptome, Bulky disease sowie alle Patienten außerhalb von Studien (unabhängig vom Alter):
Hier kommen, in Abhängigkeit von der Symptomatik, der Dynamik, des Alters und des Allgemeinzustandes des Patienten, primär Therapieregimes mit geringer oder moderater Intensität in Betracht. Wie oben erwähnt, konnten Chemo-Immuntherapien mit Rituximab in den letzten Jahren eine deutliche Verbesserung der progressionsfreien Überlebenszeiten gegenüber einer alleinigen Chemotherapie zeigen, sodass diese mittlerweile eindeutig bevorzugt werden. Zum

Einsatz kommen hierbei insbesondere Kombinationen aus Rituximab mit CVP (Marcus et al. 2005) oder Rituximab mit CHOP (Lenz et al. 2004). Auch mit einer Kombination aus Rituximab und MCP (Herold et al. 2004) konnte eine Überlegenheit gegenüber einer alleinigen MCP-Therapie gezeigt werden. Diese kombinierten Therapien haben nicht zu einer erhöhten Toxizitätsrate geführt. Sehr gute Ergebnisse wurden auch für die Kombination Rituximab und Bendamustin berichtet.

Gegenwärtig werden in Deutschland verschiedene Phase-III-Studien der GLSG und der StiL-Gruppe durchgeführt, nähere Informationen können im Internet unter www.stil-info.de und www.lymphome.de entnommen werden. Dabei wird auch der Stellenwert einer Rituximab-Erhaltungstherapie im Rahmen der PRIMA-Studie überprüft. Außerhalb von Studien ist eine Erhaltungstherapie mit Rituximab derzeit noch nicht zugelassen, sie wird jedoch bei Patienten in partieller Remission zunehmend häufiger durchgeführt, entweder nach dem Protokoll der SAKK (Ghielmini et al. 2004) oder nach dem sog. Hainsworth Protokoll.

Eine Monotherapie mit Rituximab ist bislang in der First-line-Therapie in Deutschland nicht zugelassen, allerdings stellt diese Therapie bei Patienten mit geringer Tumormasse verschiedenen Studien gemäß durchaus eine Alternative mit sehr geringen Toxizitäten dar.

Radioimmuntherapien mit 90-Yttrium- oder 131-Jod-konjugierten Anti-CD20-Antikörpern sind in der Primärtherapie nicht zugelassen.

Unter Umständen kann nach Erreichen einer Remission eine IFN-alpha Erhaltungstherapie mit dem Ziel der Verlängerung des progressionsfreien Intervalls und evtl. sogar des Gesamtüberlebens durchgeführt werden. Allerdings ist diese Therapie wegen der nicht unerheblichen Toxizität umstritten und wird außerhalb von Studien nur sehr selten durchgeführt.

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 voran-

gegangenen Remission, dem Befallsmuster sowie der aktuellen Histologie.

Bei Spätrezidiven kann u. U. die Initialtherapie erneut durchgeführt werden. Bei kürzerem progressionsfreiem Intervall sollte hingegen auf ein neues Therapieregime (z. B. R-FCM) umgestellt werden. In diesem Zusammenhang sollte bei Patienten < 65 Jahren auch geprüft werden, ob eine autologe 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 (< 6 Monate bis < 2 Jahre) mittlerweile die Therapie der Wahl dar.

Eine weitere Alternative stellt die mittlerweile für die Rezidivsituation nach Rituximab-Vorbehandlung zugelassene Radioimmuntherapie dar (siehe unten). Sie kann im Rahmen von Studienprotokollen auch mit Chemotherapie oder einer autologen Stammzell-Transplantation kombiniert werden. Auch hier empfiehlt es sich, möglichst rasch mit einem Zentrum Kontakt aufzunehmen.

Bei älteren Patienten (> 65 Jahre), die nicht mehr für eine Transplantation in Frage kommen, stehen verschiedene palliative Therapiemöglichkeiten zur Verfügung, insbesondere auch unter Einschluss von Rituximab oder von Fludarabin, neben den „klassischen" Therapie-Protokollen wie CHOP + /– Rituximab.

Auch hier werden gegenwärtig Phase-III-Studien durchgeführt, die z. B. den Einsatz von Rituximab mit Bendamustin gegenüber Fludarabin vergleichen (siehe: www.stil-info.de).

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

Die Strahlentherapie kommt bei fortgeschrittenen Stadien nur unter palliativen Gesichtspunkten oder in der lokalisierten Rezidivsituation in Betracht.

6.3.4 Anti-CD20-Antikörper-Therapie

Die Therapie mit Rituximab (375 mg/m², Tag 1, 8, 15, 22) ist für die Rezidivsituation von niedrig-malignen NHL 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 Tumorlysesyndrome auftreten können.

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

6.3.5 Weitere Therapiemöglichkeiten

Radioimmuntherapie

Eine Radioimmuntherapie mit Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin) ist nach Vortherapie mit Rituximab inzwischen 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, ggf. können auch Patienten in laufende Studien eingebracht werden. Voraussetzung für eine Zevalin-Therapie ist eine ausreichende Knochenmarkreserve (definiert durch Neutrophile > 1.500/µl, Thrombos > 100.000/µl, keine vorausgehende Stammzelltransplantation, keine vorausgehende Radiatio von mehr als 25% des aktiven Knochenmarkes, keine Knochenmark-Infiltration von > 25%).

Allogene Stammzell-Transplantation bzw. allogener Immuntransfer zur Induktion einer Graft-versus-Lymphom-Reaktion („Mini-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 krankheitsfreie Überleben von 3 Jahren 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.

Ein Graft-versus-Lymphom-Effekt konnte belegt werden und es werden daher verschiedene Konzepte einer „Mini-Transplantation" mit reduzierter Konditionierung überprüft. Bei spezifischen Fragen hierzu bitten wir um rechtzeitige Kontaktaufnahme mit dem Tübinger Transplantationszentrum.

(Ansprechpartner: OA Dr. C. Faul, Dr. W. Bethge, Universitätsklinikum Tübingen, Med. Klinik II, Otfried-Müller-Str. 10, 72076 Tübingen, Tel.: 07071/29-82711).

6.4 Studien

Therapie der niedrigmalignen nodalen Non-Hodgkin-Lymphome in frühen Stadien mit alleiniger Strahlentherapie

Studiensekretariat: Dr. M. Engelhard, Strahlenklinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Essen GSH, Hufelandstr. 55, 45122 Essen, Tel.: 0201/723-2321, Fax: 0201/723-2066.

Randomisierte Prüfung einer myeloablativen Radio-Chemotherapie mit peripherer Stammzelltransplantation nach Chemoimmuntherapie mit R-CHOP

Deutsche Studiengruppe Niedrigmaligne Lymphome (GLSG): Studienleiter: Prof. Dr. W. Hiddemann, Studienzentrale der Medizinischen Klinik III, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München – Großhadern, Marchioninistr. 15, 81377 München, Tel.: 089/7095-4900/01, Fax: 089/7095-7900/01, E-Mail: studyce@med.uni-muenchen., Internet: www.lymphome.de.

- **NHL 1–2003: Niedrig maligne und Mantelzell-Lymphome – Primärtherapie; randomisierte Studie: Bendamustin + Rituximab vs CHOP + Rituximab**
- **NHL 2–2003: Niedrig maligne und Mantelzell-Lymphome – Rezidivtherapie; randomisierte Studie: Bendamustin + Rituximab vs Fludarabin + Rituximab**
- **NHL 5–2004: Follikuläres Lymphom; rezidiviert oder refraktär nach mindestens 2 Rituximab-haltigen Vortherapien; Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin®)**

Studiengruppe indolente Lymphome (StiL): Studienleiter: Priv.-Doz. Dr. Mathias Rummel; Med. Klinik II – Hämatologie, Universitätsklinikum, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main, Tel.: 0 69/63 01-40 39, Fax: 0 69/63 01-50 38, E-Mail: kontakt@stil-info.de, Internet: www.stil-info.de

Phase-I/II-Studie mit R-FC gefolgt von Zevalin bei Rezidiven indolenter und transformierter B-Zell-NHL

Studie mit Tübinger Beteiligung: Studienleiter: Dr. med. Christoph von Schilling, III. Medizinische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar, Ismaninger Straße 22, D-81 675 München (Ansprechpartner in Tübingen: Frau Dr. Fimmen, Dr. Sökler, Universitätsklinikum Tübingen, Med. Klinik II, Otfried-Müller-Str. 10, 72076 Tübingen, Tel. 07071/29-82771).

Multicenter phase I/II study of radioimmunotherapy with ^{90}Y-ibritumomab tiuxetan in a nonmyeloablative conditioning regimen for allogeneic hematopoietic cell transplantation from HLA-identical donors in patients with advanced non-Hodgkin lymphoma

Studienleiter: Dr. W. Bethge, Universitätsklinikum Tübingen, Med. Klinik II, Otfried-Müller-Str. 10, 72076 Tübingen, E-Mail: wolfgang.bethge@med.uni-tuebingen.de.

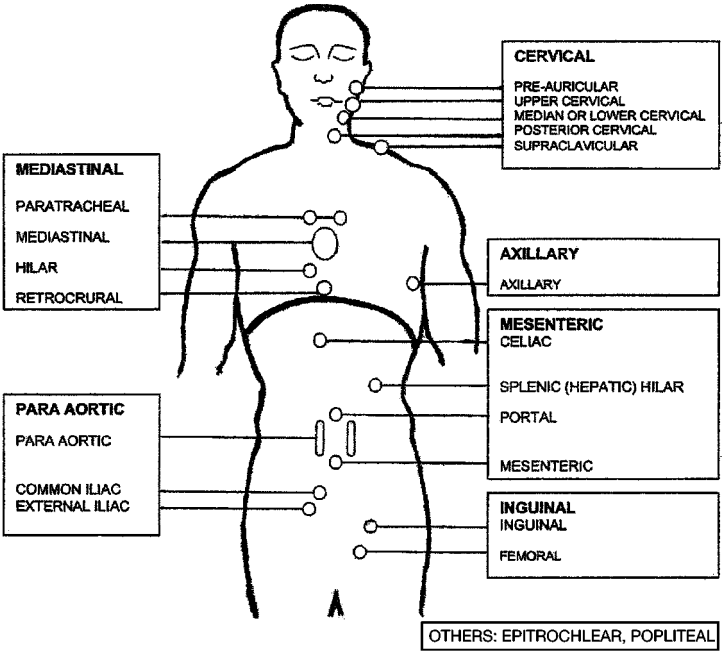

Abbildung 4: FLIPI: Lymphknoten-Regionen (Solal-Céligny 2004, 1258)

Tabelle 12 FLIPI Prognose-Index mit Überlebenszeiten

Risikogruppe	Zahl der Risiko-faktoren*	Patienten-verteilung in %	5-year OS, % (SE)	10-year OS, % (SE)
Low	0–1	36	90,6 (1.2)	70,7 (2, 7)
Intermediate	2	37	77,6 (1.6)	50,9 (2, 7)
High	≥ 3	27	52,5 (2.3)	35,5 (2, 8)

* Risikofaktoren: Alter: > 60 Jahre; Ann Arbor: III–IV; Hb: > 12 g/dl; Serum LDH: erhöht; Number of nodal sites: > 4

7 Mantelzell-Lymphome (MCL)

7.1 Manifestationen

KM-Beteiligung findet man bei 50–85% aller Patienten, sie hat jedoch keine prognostische Relevanz. Oft mit Splenomegalie und extranodalem Befall (GI-Trakt, Waldeyerscher Rachenring, Leber, ZNS mit Meningeosis) einhergehend.

7.2 Prognose

Im Gegensatz zu anderen histologischen Subtypen von „indolenten" Lymphomen weist das Mantelzell-NHL (MCL) eine äußerst ungünstige Prognose mit einem medianen Überleben von 30–40 Monaten auf! Klinisch verhält es sich somit wie ein aggressives Lymphom, eine rasche Therapieeinleitung ist erforderlich.

7.3 Therapieempfehlungen in der Primärtherapie

Eine „Standard-Therapieempfehlung" für diese Lymphomentität gibt es weiterhin nicht. Strategien zur möglichen Verbesserung der Prognose sind dringend erforderlich, daher sollten möglichst alle Patienten mit einem MCL im Rahmen von Studien behandelt werden.

Die bisherigen konventionellen Chemotherapien sprechen zumeist nur kurz an und auch Therapien mit dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab, mit Nukleosidanaloga oder Interferon-alpha haben nicht zu einer wesentlichen Prognoseverbesserung beigetragen. Insgesamt werden Patienten heute zumeist mit Chemo-Immuntherapien behandelt, z. B. mit Rituximab + CHOP. Bei Patienten < 65 Jahren ist eine Hochdosis-Therapie mit autologer Blutstammzell-Transplantation aufgrund der schlechten Prognose im Rahmen der Primärtherapie indiziert, evtl. im Rahmen der Europäischen MCL-Studie. Neue Wege könnten zudem Radioimmuntherapien darstellen, z. B. mit Yttrium-konjugierten Anti-CD20-Antikörpern (Zevalin®), allerdings ist diese Therapie bislang noch nicht zugelassen.

Auch Patienten in frühen, lokalisierten Stadien werden aufgrund der insgesamt ungünstigen Prognose zunehmend primär mit Chemo-Immuntherapien behandelt, sodass der Stellenwert einer alleinigen Radiatio eher in den Hintergrund gerückt ist.

7.4 Rezidiv-Therapie

In der Rezidiv-Situation hat sich das (R)-FCM-Protokoll als wirksam erwiesen, auch Ara-C- und Methotrexathaltige Protokolle, wie sie z. T. am M.D. Anderson Cancer Center durchgeführt werden, haben eine gute Wirksamkeit mit länger anhaltenden Remissionen gezeigt. Zudem konnten neuere Studien die Effizienz von Bortezomib belegen; eine Zulassung wird in Kürze erwartet.

Im Rahmen von Studien wird auch beim MCL die Therapie mit Bendamustin in Kombination mit Rituximab geprüft und einer Fludarabinhaltigen Therapie gegenüber gestellt (siehe www.stil-info.de). Alternativ kommen Protokolle der GLSG für Patienten, die nicht für eine autologe oder allogene Transplantation in Frage kommen, in Betracht. Hier ist insbesondere die Therapie mit Gemcitabin und Oxaliplatin + /– Rituximab von Interesse.

Alle rezidivierten 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 Konditionierung.

7.5 Studien

- **Therapie von Mantelzell-Lymphom-Patienten ab 60 Jahre in den fortgeschrittenen Stadien II bis IV. Prospektiv randomisierter Vergleich von R-CHOP und R-FC. Anschließende Randomisation : Rituximab – Erhaltung vs. Interferon-alpha, bzw. PEG-Intron.**
- **Therapie von Mantelzell-Lymphom-Patienten unter 65 Jahren in den fortgeschrittenen Stadien II bis IV. Prospektiv randomisierter Vergleich von 6 Zyklen R-CHOP mit anschließender myeloablativer Radiochemotherapie und autologer Stammzell-Transplantation vs. 3 Doppelzyklen R-CHOP/R-DHAP mit anschließendem Ara-C-haltigem myeloablativem Regime und autologer Stammzell-Transplantation.**

Deutsche Studiengruppe Niedrigmaligne Lymphome (GLSG): Studienleiter: Prof. Dr. W. Hiddemann, Studienzentrale der Medizinischen Klinik III, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München –

Großhadern, Marchioninistr. 15, 81377 München, Tel.: 0 89/70 95-49 00/01, Fax: 0 89/7095-79 00/01, E-Mail: studyce@med.uni-muenchen., Internet: www.lymphome.de:

StiL-Protokoll: siehe Kapitel D.II.6 Follikuläre Lymphome

Phase-I/II-Studie mit R-FC gefolgt von Zevalin bei Rezidiven indolenter und transformierter B-Zell-NHL
Studie mit Tübinger Beteiligung: Studienleiter: Dr. med. Christoph von Schilling, III. Medizinische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar, Ismaninger Straße 22, D-81 675 München (Ansprechpartner in Tübingen: Frau Dr. Fimmen, Dr. Sökler, Universitätsklinikum Tübingen, Med. Klinik II, Otfried-Müller-Str. 10, 72076 Tübingen, Tel. 07071/29-82771).

Multicenter phase I/II study of radioimmunotherapy with ^{90}Y-ibritumomab tiuxetan in a nonmyeloablative conditioning regimen for allogeneic hematopoietic cell transplantation from HLA-identical donors in patients with advanced non-Hodgkin lymphoma
Studienleiter: Dr. W. Bethge, Universitätsklinikum Tübingen, Med. Klinik II, Otfried-Müller-Str. 10, 72076 Tübingen, E-Mail: wolfgang.bethge@med.uni-tuebingen.de.)

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 B Pathologie) auch die follikulären Lymphome Grad 3.

Seit einigen Jahren erfolgt durch verschiedene Arbeitsgruppen auch eine Charakterisierung der aggressiven B-Zell-Lymphome mittels Microarray-Technik. Dabei werden übereinstimmend vor allem

zwei große Untergruppen charakterisiert: Lymphome, deren Zellen das Genprofil von Keimzentrums-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.

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. 50% der Patienten mit einem aggressiven Lymphom geheilt werden.

8.2 Internationaler Prognoseindex (IPI; Shipp-Score [Shipp et al. 1993])

Unabhängige Risikofaktoren (RF) für alle Patienten

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

Tabelle 13 **Einteilung in folgende Risikogruppen für alle Patienten**

		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 Untergruppe der Patienten unter 60 Jahren sind folgende Risikofaktoren relevant:

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

Tabelle 14 **Einteilung in Risikogruppen für Risikopatienten**

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

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 Anthracyclin-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 in den letzten Jahren durch die Entwicklung des Anti-CD20-Antikörpers Rituximab und seine Kombination mit Polychemotherapie erreicht. Die Immunchemotherapie hat sich mittlerweile für die meisten 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.

Bei HIV-positiven Patienten treten aggressive NHLs gehäuft auf. Insbesondere wird eine Häufung von ZNS-Lymphomen (siehe Therapieempfehlung des Südwestdeutschen Tumorzentrums – CCC Tübingen „Primäre Hirntumoren und ZNS-Metastasen", 5. Aufl. 02/2006), diffus-großzelligen B-NHLs vom plasmoblastischen Typ, primären Erguss-Lymphomen und Burkitt-Lymphomen beobachtet. Die Therapie wird neben der Therapie der Grunderkrankung (HAART) zunehmend nach den gleichen Prinzipien wie bei HIV-negativen Patienten durchgeführt. Allerdings ist ein Vorteil durch eine zusätzliche Rituximab-Therapie für HIV-positive Patienten bislang nicht belegt. Die (prinzipiell anzustrebende) Antikörpergabe ist insbesondere bei CD4-Zell-Zahlen < 500/ µl nicht unproblematisch. Aufgrund der hohen Rate an infektionsbedingten Todesfällen unter einer Chemoimmuntherapie muss in jedem Fall auf eine konsequente Infektionsprophylaxe geachtet werden.

8.3.1 Stadium I/II/IPI niedrig/niedrig intermediär

Patienten unter 60 (– 65 Jahre)

Bei Patienten mit lokalisierter Erkrankung galt seit Mitte der 90er Jahre eine verkürzte Chemotherapie (3–4 Zyklen CHOP) mit nachfolgender Radiatio als Standard. Dieses Vorgehen hatte sich gegenüber einer alleinigen Chemotherapie mit 8 Zyklen CHOP als überlegen gezeigt (Miller et al. 1998). Dieses Vorgehen wurde mittlerweile aus mehreren Gründen in Frage gestellt. Zum einen zeigt ein Update der genannten Studie, dass der Vorteil der kombinierten Chemoradiotherapie über die Zeit nicht erhalten bleibt (Überkreuzung der Kurven für das krankheitsfreie Überleben nach 7 Jahren), zum anderen zeigen Studien, dass insbesondere nach einer volldosierten Chemotherapie eine zusätzliche Radiatio keinen Vorteil erbringt.

Weiterhin wurden bei Patienten unter 60 Jahren in der MInT-Studie (Pfreundschuh et al. 2006) mit der Chemoimmuntherapie nach dem R-CHOP-Protokoll in begrenzten Stadien hervorragende, einer Chemotherapie ohne Rituximab deutlich überlegene Ergebnisse

erzielt. In dieser Studie war eine zusätzliche Strahlentherapie Bulk-Manifestationen und extranodalen Manifestationen vorbehalten.

Standardtherapie für Patienten unter 60 Jahren mit Stadium I/II und niedrigem bzw. niedrig-intermediärem IPI ist aufgrund dieser Ergebnisse:

6 × R-CHOP-21, evtl. zusätzliche Radiatio nur bei Bulk- und Extranodalmanifestationen (Bedeutung für diese Situation wird derzeit randomisiert geprüft). Eine zusätzliche Gabe von Etoposid bringt keinen Vorteil.

Patienten über 60 (– 65) Jahre

Für ältere Patienten in dieser Situation ist das gleiche Vorgehen sinnvoll, wenngleich das Ausreichen von 6 Zyklen R-CHOP-21 für diese Patientengruppe nicht eindeutig belegt ist.

Bei Patienten mit begrenzter Lebenserwartung oder schlechter Chemotherapietoleranz kann weiterhin ein kombiniertes Vorgehen erfolgen mit 3–4 Zyklen R-CHOP-21 und nachfolgender involved-field-Radiatio.

Bei Patienten mit hohem oder hoch-intermediärem IPI trotz begrenztem Stadium sollte eine Chemoimmuntherapie über 8 Zyklen erfolgen (siehe unten).

8.3.2 Fortgeschrittenes Stadium/IPI hoch intermediär/hoch

Patienten über 60 (– 65) Jahre

Nachdem in 2 randomisierten Studien die Überlegenheit der Chemoimmuntherapie nach dem R-CHOP-Protokoll gegenüber der CHOP-Therapie belegt wurde (Coiffier et al. 2002, Habermann et al. 2004 und Feugier et al. 2005), ist eine Therapie mit R-CHOP-21 über 8 Zyklen als Standard anzusehen. Ein Vorteil durch die zusätzliche Gabe von Rituximab ist mittlerweile 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.

Patienten unter 60 (– 65) Jahre

Für diese Patientengruppe gibt es bislang keinen Beleg für einen Vorteil durch eine zusätzliche Rituximab-Therapie durch eine randomisierte Studie. Allerdings lässt der historische Vergleich von Patienten

vor und nach der Integration von Rituximab ins Therapiekonzept auf eine – evtl. im Vergleich zu den Niedrigrisiko-Patienten etwas geringere – Verbesserung der Behandlungsergebnisse schließen, sodass auch für diese Patienten eine Chemoimmuntherapie zu empfehlen ist.

Für die primäre Hochdosis-Chemotherapie, die in zahlreichen randomisierten Studien geprüft wurde, ergibt sich nach einer aktuellen Metaanalyse ein Vorteil gegenüber einer konventionellen Chemotherapie. Allerdings stammen diese Daten aus der Vor-Rituximab-Ära. Jetzt muss sich die autologe Stammzelltransplantation mit dem neuen Standard einer Immunchemotherapie neu messen lassen und ist deshalb als experimentell anzusehen.

Außerhalb von Studien sind 8 Zyklen R-CHOP-21 als Standardtherapie anzusehen.

Ob R-CHOP-14 dem R-CHOP-21 überlegen ist, wird derzeit von der französischen GELA-Studiengruppe in einer randomisierten Studie überprüft.

Eine weitere therapeutische Alternative für jüngere Hochrisiko-Patienten stellt die Behandlung im Rahmen des B-ALL-Studienprotokolls dar, dessen Einschlusskriterien auch diffus-großzellige B-Zell-Lymphome umfassen.

8.3.3 Rezidivtherapie

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. Diese Patienten sollten in entsprechenden Zentren vorgestellt werden. Auch im Rezidiv mehren sich die Hinweise auf einen Vorteil durch eine zusätzliche Rituximab-Therapie zumindest für Patienten, die in der Primärtherapie keine Anti-CD20-Antikörper erhielten. In Tübingen wird im Rahmen eines Phase-II-Protokolls ein solches Hochdosiskonzept mit Rituximab verfolgt (siehe Abbildung 5).

Patienten über 65 Jahre 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:

- Bendamustin
- Bendamustin/Rituximab
- Gemcitabin
- Gemcitabin/Dexamethason/Cisplatin
- Gemcitabin/Rituximab
- Gemcitabin/Vinorelbin
- I MVP16
- DHAP
- Dexamethason
- Orale Etoposid-Therapie
- Orale Trofosphamid-Therapie

(siehe Auswahl an Salvage-Protokollen, Kapitel D.II.8.3.6).

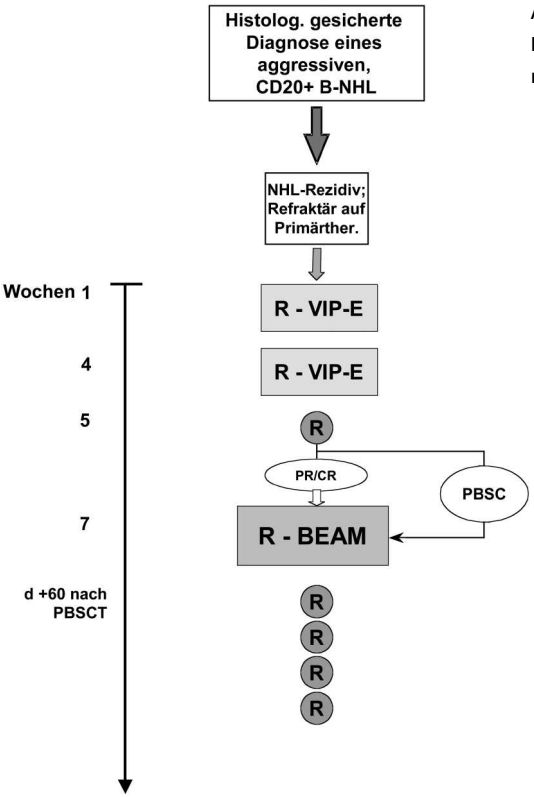

Abbildung 5: Hochdosiskonzept mit Rituximab

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 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 diese Patienten von einer regulären, voll dosierten Chemoimmuntherapie. Ein voll dosiertes R-CHOP-Protokoll sollte unbedingt angestrebt werden. Dosisreduktionen bedürfen einer strengen Indikation. Ggf. sollten hämatopoetische Wachstumsfaktoren eingesetzt werden, um Therapieverzögerungen zu vermeiden, lediglich Vinca-Alkaloide werden in der Regel auf 1 mg Vincristin reduziert.

8.3.5 ZNS-Therapie

Bei manifester Meningeosis ist, parallel zur Systemtherapie, eine intrathekale Therapie mit Methotrexat, Dexamethason und Ara-C erforderlich, bis der Liquor lymphomfrei ist (in der Regel 6–8 Injektionen) und ggf. Radiatio der Neuroachse. 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).

Bei einer Risikokonstellation für eine meningeale Beteiligung, insbesondere bei Befall von Hoden, NNH und Knochenmark, ist eine prophylaktische intrathekale Therapie durchzuführen. In der Regel werden parallel zur Chemotherapie 4 × jeweils 15 mg Methotrexat i.th. verabreicht. Sofern möglich, sollte nach einer ZNS-Bestrahlung aufgrund des erhöhten Leukencephalopathie-Risikos MTX nicht intrathekal appliziert werden.

Das primäre ZNS-Lymphom als eigene Entität wird in speziellen Therapieprotokollen behandelt (siehe Therapieempfehlung des Süd-

westdeutschen Tumorzentrums – CCC Tübingen, „Primäre Hirntumoren und ZNS-Metastasen", 5. Aufl. 02/2006).

8.3.6 Therapieprotokolle

Tabelle 15 Ausgewählte Therapieprotokolle

R-CHOP-21			
Rituximab	375 mg/m²	i.v.	Tag 1
Cyclophosphamid	750 mg/m²	i.v.	Tag 2
Doxorubicin	50 mg/m²	i.v.	Tag 2
Vincristin	1,4 mg/m² (abs. 2 mg, > 70 Jahre 1 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 ab Tag 8 und Wiederholung Tag 15

Tabelle 16 Ausgewählte Salvage-Therapie-Protokolle

DHAP			
Cisplatin	100 mg/m²	i.v.	Tag 1
Cytosin-Arabinosid (ältere Patienten)	2 × 2.000 mg/m² (2 × 1.000 mg/m²)	i.v.	Tag 2
Dexamethason	40 mg (abs.)	i.v./p.o.	Tag 1–4
VIPE			
Etoposid	500 mg/m²	i.v.	Tag 1
Ifosfamid	4.000 mg/m²	i.v.	Tag 1
Cisplatin	50 mg/m²	i.v.	Tag 1
Epirubicin	50 mg/m²	i.v.	Tag 1
R-Bendamustin			
Rituximab	375 mg/m²	i.v.	Tag 1
Bendamustin	90 mg/m²	i.v.	Tag 2 + 3
Wiederholung Tag 29			
Gemcitabin/Dexamethason/Cisplatin			
Gemcitabin	1.000 mg/m²	i.v.	Tag 1 + 8
Dexamethason	40 mg absolut	p.o.	Tag 1–4
Cisplatin	75 mg/m²	i.v.	Tag 1
Wiederholung Tag 22			

Fortsetzung

Tabelle 16 Fortsetzung			
IMVP-16			
Ifosfamid	1.000 mg/m²	i.v.	Tag 1–5
Methotrexat	30 mg/m²	i.v.	Tag 3 + 10
Etoposid	100 mg/m²	i.v.	Tag 1–3
Wiederholung Tag 22			
Monotherapien			
Bendamustin Wiederholung Tag 22	120 mg/m²	i.v.	Tag 1 + 2
Gemcitabin Wiederholung Tag 29	1.250 mg/m²	i.v.	Tag 1, 8 und 15
ZNS-Therapie			
Cytosin- Arabinosid	40 mg (abs.)	i.th.	
Dexamethason	4 mg (abs.)	i.th.	
Methotrexat	15 mg (abs.)	i.th.	
Alternative			
Liposomales Cytarabin Wiederholung Tag 15	50 mg (abs.)	i.th.	
ZNS-Prophylaxe			
Methotrexat	15 mg (abs.)	i.th.	

8.4 Studienprotokolle

Primärtherapie:

- **Patienten < 60 Jahre, IPI 0, kein Bulk („Flyer"):**
  6 × R-CHOP-21 versus 4 × R-CHOP-21 + 2 × R
- **Patienten < 60 Jahre, IPI 1 u./o. Bulk („Unfolder"):**
  6 × R-CHOP-21 versus 6 × R-CHOP-14 + RT bei Bulk
- **Patienten < 60 Jahre, IPI 2 + 3 („Mega-CHOEP"):**
  8 × CHOEP-14 + 6 × Rituximab versus Mega-CHOEP + 6 × Rituximab

Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL), Leitung: Prof. Dr. M. Pfreundschuh, Universitätsklinikum des Saarlandes, NHL-Studiensekretariat, Innere Medizin I, Geb. 40, 66421 Homburg/Saar, Tel.: 06841/16–23084, Fax: 06841/16–23004, E-Mail: dshnhl@uniklinikum-saarland.de.

GMALL B-ALL/NHL 2002: Multizentrische Therapieoptimierungsstudie für die Therapie der B-ALL und hochmaligner B-Non-Hodgkin-Lymphome bei Erwachsenen (ab 15 Jahre)
Leiter: Prof. Dr. Dieter Hoelzer, Studienzentrale: Universitätsklinikum, Medizinische Klinik II, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt, Tel.: 0 69/63 01-51 94, Fax: 0 69/63 01-73 26, E-Mail: hoelzer@em.uni-frankfurt.de, (Ansprechpartner in Tübingen: Dr. Schmalzing)

Rezidivtherapie:

- **Phase-I/II-Studie zur Überprüfung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation und Rituximabgabe bei therapierefraktären sowie rezidivierten aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen**
  (Kontaktperson: Dr. Sökler).
- **Phase-III-Studie: Pixantrone (neues Anthracenedion) versus Standard-Monochemotherapie im > 2. Rezidiv**
  (Kontaktpersonen: Dr. Fimmen, Dr. Sökler)
- **Multicenter phase I/II study of radioimmunotherapy with ^{90}Y-ibritumomab tiuxetan in a nonmyeloablative conditioning regimen for allogeneic hematopoietic cell transplantation from HLA-identical donors in patients with advanced non-Hodgkin lymphoma**
  (Kontaktperson: Dr. Bethge)

Studienprotokolle: Universitätsklinikum Tübingen, Med. Klinik II, Otfried-Müller-Str. 10, 72076 Tübingen, Tel.: 07071/29-82771.

CORAL-Studie: Vergleich 3 × R-DHAP versus 3 × R-ICE gefolgt von HD-BEAM, anschließend 2. Randomisierung zwischen Rituximab-Erhaltung und Beobachtung
Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL, siehe oben)

9 Klinisch „hochaggressive" Lymphome

Folgende Entitäten sind aufgrund ihres biologischen Verhaltens abzugrenzen: B-Zell lymphoblastisches Lymphom und Burkitt-Lymphom. Diese Neoplasien sind wie akute Leukämien zu behandeln (ggf. Rücksprache mit einem hämatologischen Zentrum).

III T-Zell-Neoplasien (Auswahl)

Einige der in Tabelle 2 aufgeführten T-Zell-Lymphome werden unter Kapitel IV Kutane Lymphome aufgeführt.

Die Vorläufer-T-Zell-Neoplasien werden wie T-Zell-Leukämien behandelt.

Die „peripheren" T-Zell-Lymphome mit prädominanter nodaler Verteilung (z. B. peripheres T-Zell-Lymphom, not otherwise specified, AILD, großzellig-anaplastisches T-Zell-Lymphom) werden im Prinzip analog den diffus-großzelligen B-Zell-Lymphomen therapiert (siehe Kapitel D.II.8). Der Einsatz von Rituximab ist aufgrund der fehlenden Expression von CD20 nicht sinnvoll, sodass CHOP oder CHOP-like-Protokolle eingesetzt werden können. Auch eine Behandlung nach dem ALL-Protokoll ist möglich. Der Stellenwert von Alemtuzumab ist gegenwärtig Gegenstand von Studien.

Periphere T-Zell-Lymphome haben bis auf die Untergruppe der ALK-positiven [Translokation t(2;5)] großzellig-anaplastischen T-Zell-Lymphome eine im Vergleich zu B-Zell-Lymphomen schlechtere Prognose. Eine primäre Hochdosistherapie ist deshalb im Einzelfall bei jungen Patienten zu erwägen. Randomisierte Vergleiche verschiedener Therapiekonzepte liegen aufgrund der Seltenheit der Entitäten nicht vor. Derzeit gibt es auf europäischer Ebene Bestrebungen, gemeinsame Studienkonzepte zu entwickeln.

DSHNHL 2003–1 (CHOP-Campath): Prospektive Phase-II-Studie zur Behandlung peripherer T-Zell-Lymphome mit CHOP-14 + PEG-Filgastrim gefolgt von Alemtuzumab-Konsolidierung
Studienprotokoll der DSHNHL (siehe Kapitel D.II.8.4)

IV Kutane Lymphome

1 Grundlagen

1.1 Definition

Das Hautorgan kann durch maligne Lymphome primär oder sekundär befallen sein. Tritt eine lymphoproliferative Erkrankung an der Haut auf und sind mit den üblichen Staging-Untersuchungen keine weiteren 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. Deshalb wurde 1997 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 beinhaltet definierte Krankheitsentitäten und basiert auf einer Kombination von klinischen, histologischen und immunhistochemischen Kriterien. Aktuell haben WHO und EORTC eine Konsensus-Klassifikation für primär kutane Lymphome vorgeschlagen, die die EORTC-Klassifikation ablösen soll (siehe Tabelle 17 und 18).

1.3 Staging-Untersuchungen bei primär kutanen Lymphomen

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

- 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:
  - Erfragen von B-Symptomen
  - Serumelektrophorese, Immunfixation
  - Bence-Jones-Proteine
  - Borrelien- und EBV-Serologie

Tabelle 17 **Klassifikation der EORTC-Gruppe „Kutane Lymphome" (Willemze et al. 1997)**

T-Zell-Lymphome der Haut	
Indolent (Überlebenszeit > 10 Jahre)	Mycosis fungoides + follikuläre Muzinose Pagetoide Retikulose Großzelliges CTCL, CD30 + (anaplastisch, immunoblastisch, pleomorph) Lymphomatoide Papulose
Aggressiv (Überlebenszeit < 5 Jahre)	Sézary-Syndrom Großzelliges CTCL, CD30- (immunoblastisch, pleomorph)
Provisorisch	Granulomatous slack skin CTCL pleomorph, klein-/mittel-/großzellig Subkutanes pannikulitisähnliches CTCL
B-Zell-Lymphome der Haut	
Indolent (Überlebenszeit > 10 Jahre)	Keimzentrumslymphom Immunozytom (einschl. Marginalzonen B-Zell-Lymphom)
Intermediär (Überlebenszeit > 5 Jahre)	Großzelliges B-Zell-Lymphom des Beins
Provisorisch	Intravaskuläres CBCL Plasmozytom

2 Kutane T-Zell-Lymphome (CTCL)

2.1 Mycosis 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

Tabelle 18	WHO-EORTC Klassifikation „Kutane Lymphome“ (Willemze et al. 2005)
Kutane T-Zell- and NK-Zell-Lymphome	
Mycosis fungoides (MF)	
Mycosis fungoides – Varianten und Subtypen • Follikulotrope MF • Pagetoide Retikulose • Granulomatous slack skin	
Sézary-Syndrom	
Adulte T-Zell-Leukämie/-Lymphom	
Primär kutane CD30-positive lymphoproliferative Erkrankungen • Primär kutanes anaplastisches 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 (provisorisch) • Kutanes γ/δ-T-Zell-Lymphom (provisorisch) • Primär kutanes CD4+ klein- und mittelgroßzelliges pleomorphes T-Zell-Lymphom (provisorisch)	
Hämatologische Vorläufer Neoplasien	
CD4 + /CD56 + hämatodermische Neoplasie (früher blastäres NK-Zell-Lymphom)	
Kutane B-Zell-Lymphome	
Primär kutanes Marginalzonen B-Zell-Lymphom	
Primär kutanes Keimzentrumslymphom	
Primär kutanes diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom, leg type	
Primär kutanes diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom, other • intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom	

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 ungünstigeren Prognose assoziiert.

Im frühen Patchstadium der MF ist das histologische Bild meist uncharakteristisch. Der Nachweis einer T-Zell-Monoklonalität im Hautinfiltrat kann dann die klinische Verdachtsdiagnose einer MF stützen. Im Plaquestadium bilden sich epidermotrope Infiltrate atypischer Lymphozyten mit Pautrier-Mikroabszessen aus, ein für die MF dann diagnostisches histologisches Bild.

Tabelle 19 TMN-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 20 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

Der Therapieansatz ist palliativ. Die Auswahl der Behandlungsoptionen richtet sich stadienadaptiert nach der Ausdehnung der Erkrankung. In frühen Erkrankungsstadien werden typisch dermatologische Therapien bevorzugt:

Stadium IA, IB, IIA:
- Topische Kortikosteroide und UVB/UVB 311 nm
- PUVA (Psoralen und UVA) mit IFNα, auch wiederholt
- Re-PUVA (orale Retinoide Neotigason oder Bexaroten und PUVA)
- Bei Rezidiv und Progression: Ganzhautbestrahlung

Stadium IIB:
- PUVA mit IFNα; und Bestrahlung einzelner Tumoren mit Röntgenweichstrahltherapie
- Ganzhautbestrahlung mit Elektronen (Radioonkologie des UKT Tübingen)
- Bei Progression: Systemische Chemotherapie, Therapiealternativen: low-dose MTX, COP, CHOP, Caelyx

Stadium III (beinhaltet Sézary-Syndrom):
- Extrakorporale Photopherese, evtl. kombiniert mit IFN◊ und oralen Retinoiden
- PUVA mit IFNα
- MTX 7–20 mg/m² 1 ×/Woche oder COP, CHOP, Caelyx
- Bei Progression:
  - Palliativ PUVA
  - Ganzhautbestrahlung mit Elektronen (Radioonkologie des UKT Tübingen),
  - Perkutane Strahlentherapie mit Photonen
  - Chemotherapie: siehe Stadium IIB

Stadium IVA und IVB:
- Palliativ Chemotherapie, evtl. kombiniert mit IFNα oder Retinoiden
- Extrakorporale Photopherese bei leukämischem Verlauf

2.1.3 Follikulotrope Mycosis fungoides

Dies ist eine Variante einer Mycosis fungoides mit follikulotropen Infiltraten und Untergang von Haarfollikel in Folge. Meist sind die infiltrierten Haarfollikel muzinös degeneriert (Mucinosis follicularis).
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 Mycosis fungoides oder Morbus Hodgkin. 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

Das Sézary-Syndrom 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 einer Leukozytose charakterisiert. Die Erythrodermie geht meist mit einem starken Juckreiz, therapieresistenten Palmoplantarkeratosen und einer diffusen Alopezie einher. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt 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 Sézary-Zahlen mindestens 1.000/mm^3) und Immunphäno-

typisierung (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 IFNα, oralen Retinoiden, PUVA
- PUVA mit IFNα
- MTX 7–20 mg/m² 1 ×/Woche, COP, CHOP, Caelyx

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

Definition:
Primär kutane CD30-positive großzellige und zumeist anaplastische 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% nach Bekkenk et al. 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 sie in der Regel ALK (anaplastic lymphoma kinase) negativ sind.

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 i.v. oder i.m.) als die sicherste Behandlungsoption. Patienten mit einer extrakutanen 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. 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 Lymphomerkrankung (meist MF, CD30-positives großzelliges T-Zell-Lymphom oder Morbus Hodgkin). Diese Lymphomerkrankung 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 und low-dose-MTX-Therapien der Wahl. Rezidive nach Aussetzen der Therapie sind die Regel.

2.4 Subkutanes pannikulitisartiges T-Zell-Lymphom (α/β-Subtyp)

In der WHO-EORTC Klassifikation wird dieser Begriff für subkutane pannikulitisartige T-Zell-Lymphome mit einem $\alpha/\beta+$, CD3+, CD4-, CD8+ Phänotyp mit Expression zytotoxischer Proteine angewandt. Diese Lymphome sind auf die Subkutis begrenzt und haben in der Regel einen indolenten klinischen Verlauf ohne extrakutane Dissemination oder Übergang in ein Hämophagozytosesyndrom. Das 5-Jah-

res-Überleben liegt bei über 80%. Erwachsene und auch Kinder entwickeln pannikulitisartige Infiltrate bevorzugt an den Beinen, aber auch am Integument generalisiert. Oft werden diese Lymphome jahrelang als Pannikulitis verkannt.

Therapie:
Systemische Steroidgabe Therapie der 1. Wahl

2.5 Primär kutanes CD30-negatives großzelliges kutanes T-Zell-Lymphom (EORTC)

Diese Lymphome wurden in den letzten Jahren als eine heterogene Gruppe von verschiedenen T-Zell-Lymphomen erkannt. Dem trägt die neue WHO-EORTC-Klassifikation für kutane Lymphome Rechnung. Folgende Lymphome werden jetzt als separate Entitäten gelistet: subkutanes pannikulitisartiges Lymphom (α/β-Typ), extranodales NK-/T-Zell-Lymphom (nasaler Typ), CD4+, CD56+ hämatodermische Neoplasie (früher blastäres NK-Zell-Lymphom), primär kutanes aggressives epidermotropes CD8+ T-Zell-Lymphom, kutanes γ/δ-T-Zell-Lymphom und primär kutanes klein-/mittelgroßzelliges pleomorphes T-Zell-Lymphom. Lymphome, die diesen Entitäten nicht zugeordnet werden können, werden jetzt als primär kutanes peripheres T-Zell-Lymphom, unspezifiziert, bezeichnet.

3 Primär kutane B-Zell-Lymphome (CBCL)

3.1 Definition

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%.

3.1.1 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 Capillitium, Stirn und Rücken. Ein sekundär extrakutaner Befall ist außerordentlich selten. Allgemeine Symptome wie Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, Fieber oder Nachtschweiß fehlen.

3.1.2 Primär kutanes Marginalzonen-B-Zell-Lymphom

Unter dieser Entität werden auch das primär kutane Immunozytom, die kutane follikuläre lymphoide Hyperplasie mit monotypischen Plasmazellen und das primär kutane Plasmozytom geführt. 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 Borreliose beobachtet. So kann das kutane Immunozytom mit einer Akrodermatitis chronica atrophicans assoziiert sein. Die Prognose ist exzellent. Gewöhnlich werden weder eine Paraproteinämie noch ein extrakutaner Befall gesehen.

3.1.3 Primär kutanes diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, 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 Lymphkno-

tenbefall 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-Lymphome nicht mit einem primär kutanen Keimzentrumslymphom mit großzelliger Zytologie und Lokalisation an Kopf oder Rücken verwechselt werden, da letzteres auch bei großzelliger Zytologie einen benignen Verlauf nimmt und keiner Polychemotherapie bedarf.

3.1.4 Primär kutanes diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, 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.

3.2 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 ist zunächst eine antibiotische Behandlung mit Ceftriaxon (2 g/die 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 IFNα komplette Remissionen erzielen.

Das diffus großzellige B-Zell-Lymphom der unteren Extremität (leg-type) sollte primär bestrahlt oder das operierte Areal nach Totalexzision bestrahlt werden. Bei disseminiertem Hautbefall oder einer extrakutanen Manifestation ist jedoch eine Monochemotherapie mit

Caelyx oder eine Polychemotherapie nach dem CHOP-Schema evtl. in Kombination mit systemischer Rituximab-Gabe zu empfehlen.

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

- **Multizentrisches Therapie-Protokoll zur Bexaroten-(Targretin®)-Monotherapie bei vorbehandeltem kutanen T-Zell-Lymphom Stadium ≥ 1 b mit klarer Zuordnung zu einer EORTC-Diagnose**
  ADO-CTCL-3 (TARADO), Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie
- **A single agent phase II study of depsipeptide (FK228) in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma.**
  Internationale, multizentrische Phase-II-Studie bei kutanen T-Zell-Lymphomen Stadium ≥ 1 b und vorhergegangener systemischer Therapie
- **Phase II clinical trial with Caelyx mono-chemotherapy in patients with advanced mycosis fungoides stage IIb, IVa and IVb with or without previous chemotherapy**
  Internationale, multizentrische Phase EORTC Studie bei kutanen T-Zell-Lymphomen

Kontaktperson:
PD Dr. med. Mark Berneburg, Universitätsklinikum Tübingen, Hautklinik, Tel.: 07071/29-84591, E-Mail: mark.berneburg@med.uni-tuebingen.de

E Nachsorge

Die Nachsorge beginnt 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.

Besonderen Stellenwert besitzt die Nachsorge bei Patienten mit M. Hodgkin. 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 Tumortherapie, insbesondere der Frühdiagnose von möglichen Zweitmalignomen.

Es ist darauf zu achten, dass beim Abschlussstaging nach Therapieende eine komplette Reevaluation erfolgt, die neben Röntgen-Thorax, Abdomen-Sonographie und Ganzkörper-CT je nach initialem Befall bspw. eine KMP, LP, MRT oder Skelettszintigraphie erfordern kann. Zusätzlich sollten nach Therapieende und bei entsprechenden Symptomen auch im Verlauf Untersuchungen in Hinblick auf mögliche Organtoxizitäten (EKG, Lungenfunktionsprüfung, Echokardiographie, Belastungs-EKG) durchgeführt werden. Nach Radiatio ist bei Frauen auf eine regelmäßige Mammakarzinomvorsorge zu achten.

Ansonsten umfasst die routinemäßige Nachsorge Anamnese, körperliche Untersuchung, Laboruntersuchungen, Röntgen-Thorax (ggf. nur bei jeder 2. Kontrolle) und Abdomen-Sonographie. Sie werden in etwa in folgenden Intervallen durchgeführt:

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

Eine nochmalige Computertomographie ist im Rahmen der ersten Nachsorge bei kontrollbedürftigen Restbefunden im Rahmen des Abschlussstagings, im weiteren Verlauf nur bei sich ergebendem Rezidivverdacht erforderlich.

Die Labordiagnostik sollte routinemäßig die BSG, ein Blutbild mit Differentialblutbild, die Retentionswerte, Elektrolyte, Leberwerte und das CRP umfassen. Bei Patienten nach Radiatio im Bereich der Schilddrüsenregion sollte regelmäßig eine TSH-Bestimmung in Hinblick auf die Entwicklung einer Hypothyreose erfolgen.

F Psychosoziale Aspekte

1 Zur psychischen Situation von Tumorpatienten

Die Diagnose einer Krebserkrankung stellt allgemein eine hohe, anhaltende Belastung dar. Die betroffenen Patienten sind mit einer prinzipiell lebensbedrohlichen Erkrankung konfrontiert, deren Ausgang ungewiss ist und die eine radikale, häufig langwierige und risikoreiche Behandlung (z. B. Stammzelltransplantation) erforderlich macht. Zu dem Schock durch die Diagnose und die begleitenden negativen Assoziationen kommen eine Reihe weiterer Belastungsfaktoren: Die Suche nach Erklärungen führt zu subjektiven (häufig psychologischen) Krankheitstheorien, die mit Schuldgefühlen oder Straphantasien einhergehen können („Was habe ich falsch gemacht?"). Die körperlichen Symptome der Krankheit und die oft gravierenden Therapienebenwirkungen beeinträchtigen die Leistungsfähigkeit und die Lebensqualität. Bei jüngeren Patienten ist oft die Familienplanung nicht abgeschlossen und der mögliche Verlust der Fertilität infolge der Chemotherapie kann als sehr belastend erlebt werden. Viele Patienten leiden unter kaum beherrschbaren Ängsten vor Krankheitsprogredienz. Probleme im beruflichen und sozialen Umfeld treten 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 u. U. selbst extrem belastet und überfordert sind. Die Wahrhaftigkeit gegenüber den eigenen Kindern kann zu einem Problem werden.

Beeinträchtigungen der Befindlichkeit (ängstliche und/oder depressive Phasen), vegetative Beschwerden (z. B. Nervosität, Anspannung, 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 kann ein stabilisierender Faktor sein.

Patienten, die aufgrund 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. 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.

2 Psychoonkologische und psychosoziale Hilfsangebote für Lymphom-Patienten

2.1 Psychoonkologischer Dienst (POD) und ambulante Psychosoziale Krebsberatungsstelle des Südwestdeutschen Tumorzentrums – Comprehensive Cancer Center Tübingen

Der Psychoonkologische Dienst des Tumorzentrums bietet Tumorpatienten während ihre Behandlung am Universitätsklinikum Beratung, supportive Begleitung und gegebenfalls psychotherapeutische Unterstützung bei der Krankheitsbewältigung und Krisenintervention an. Auch nachsorgenden Ärzten, die eine fragliche Störung der Krankheitsverarbeitung bei ihren Patienten abklären möchten, dient der POD als Ansprechpartner. In die Betreuung werden die Angehörigen, soweit dies möglich ist, einbezogen.

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.

Die Angebote des Psychoonkologischen Dienstes und der ambulanten Psychosozialen Krebsberatungsstelle sind kostenlos. Die Gespräche unterliegen der Schweigepflicht. Unter (07071) 29-87053 sowie -87033 können Patienten vormittags telefonisch Termine vereinbaren. (Weitere Informationen unter: www.tumorzentrum-tuebingen.de/itzpod.html im Internet.)

2.2 Sozialdienste

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 von den Klinik-Sozialdiensten 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 mitgetragen 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 beschränkt. Klinik- und Hausärzte können Anfragen an die Pflegedienstleitung des Dienstes richten, Tel.: (07071) 206-111.

[Informationen über weitere Einrichtungen zur Betreuung Schwerst- und Sterbendkranker finden sich im „Hospiz- und Palliativführer" (kostenlos zu bestellen über: Mundipharma Vertriebs GmbH, Stichwort „Hospiz- und Palliativführer 2003", Tel.: 0800/8551111, Fax: 06431/701-292, E-Mail: mundipharma@mundipharma.de) sowie unter www.hospiznet.de.]

2.4 Selbsthilfe

Die Selbsthilfe ergänzt die Arbeit des professionellen Versorgungssystems auf der emotionalen und seelischen Ebene. Das Gespräch und der Austausch über die gemeinsame Krankheit und die daraus folgenden Alltagsprobleme und Lebensfragen, aber auch eine lebendige Geselligkeit in den Gruppen sind für die Betroffenen in ihrer Krankheitsbewältigung sehr wertvoll. Selbsthilfegruppen verfügen 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 wohnortnah Selbsthilfe-Initiativen in Erfahrung bringen:
Bundesverband Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe e.V.
Geschäftsstelle
Thomas-Mann-Str. 40, 53111 Bonn.
Tel.: 02 28/33 889-200
Fax: 02 28/33 889-222
E-Mail: info@leukaemie-hilfe.de
Internet: www.leukaemie-hilfe.de

Selbsthilfegruppen für Lymphom-Patienten in der Region existieren z. B. in Tübingen, Esslingen und Stuttgart.

Weitere lokale Angebote können bei der Geschäftsstelle des Südwestdeutschen Tumorzentrums – CCC Tübingen, regionale und überregionale Ansprechpartner über den telefonischen Krebsinformationsdienst (KID) in Heidelberg, Tel.: 0 62 21/410 121, den Krebsverband Baden-Württemberg e.V., Tel.: 07 11/848 – 10 770 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/itzpat.html.

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 ist ein Simulator oder ein virtuelles Planungssystem obligatorisch. Bei großen Feldern kann eine Behandlung mit vergrößertem Fokus-Haut-Abstand 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.

3 Definitionen

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 cranial Einschluss der Lymphknoten des Mundbodens.

Abdominelles Bad
Erfassung aller infradiaphragmalen Lymphknoten einschließlich der Milz und der inguinalen und hochfemoralen 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 zu bestrahlte Volumen zu verkleinern.

4 Empfehlungen zur alleinigen strahlentherapeutischen Behandlung des M. Hodgkin

Die Ergebnisse großer randomisierter Studien haben gezeigt, dass mit dem kombinierten Einsatz von Strahlentherapie und Chemotherapie auch in frühen Stadien des M. Hodgkin 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.

Hochzervikaler Befall (oberhalb des Zungenbeins und Waldeyerschen 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 × 1,8–2,0 Gy/Woche im extendend field 30 Gy, im involved field 40 Gy betragen.

Prinzipiell wird beim M. Hodgkin (siehe auch Kapitel D.I) entsprechend der Ergebnisse 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 (HD13–15) orientieren.

H Literatur

Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut (Hrsg.) (2006) Krebs in Deutschland. Häufigkeiten und Trends. 5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe. Saarbrücken

Bekkenk MW, Geelen FAMJ, 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 95:3653–3661

Berger F, Traverse-Glehen A, Felman P et al. (2005) Clinicopathologic features of Waldenstrom's macroglobulinemia and marginal zone lymphoma: are they distinct or the same entity? Clin Lymphoma 5 (4):220–224

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

Blade J, Vesole DH, Gertz M (2003) Transplantation for multiple myeloma: who, when, how often? Blood 102 (10):3469–3477

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 16:3007–3015

Coiffier B, Lepage E, Brière J et al. (2002) CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med. 24; 346 (4):235–242

Coiffier B (2005) State-of-the-Art Therapeutics: Diffuse large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol 23:6387–6393

Connors JM (2005) State-of-the-Art Therapeutics: Hodgkin's Lymphoma. J Clin Oncol 23:6400–6408

Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M et al. (2003) Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med 348 (24):2386–2395

Diehl V, Thomas RK, Re D (2004) Part II: Hodgkin's lymphoma – diagnosis and treatment. Lancet Oncol 5 (1):19–26

Dighiero G, Binet JL (2000) When and how to treat chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 343 (24):1799–1801

Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Zervas C et al. (2005) Predictive factors for response to rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. Clin Lymphoma 5 (4):270–272

Dimopoulos MA, Spencer A, Attal M et al. (2005) Study of lenalidomide plus dexamethasone versus dexamethasone alone in relapsed or refractory multiple myeloma (MM): results of a phase 3 study (MM-010). Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 106:6 a. Abstract 6

Dummer R, Stadler R, Sterry W (2005) Deutsche Leitlinien: Kutane Lymphome. Online-Publikation, Vers. 10, 15.2.2005, http://www.ado-homepage.de/Leitlinie_Lymphome_ADO_2005.pdf

Engert A, Ballova V, Haverkamp H et al. (2005) Hodgkin's lymphoma in elderly patients: a comprehensive retrospective analysis from the German Hodgkin's Study Group. J Clin Oncol 23 (22):5052–5060

Facon T, Mary JY, Hulin C et al. (2005) Major superiority of melphalan-prednisone (MP) + thalidomide (THAL) over MP and autologous stem cell transplantation in the treatment of newly diagnosed elderly patients with multiple myeloma. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 106:230 a. Abstract 780

Feugier P, Van Hoof A, Sebban C et al. (2005) Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol 23 (18):4117–4126

Franco V, Florena AD, Iannito E (2003) Splenic marginal zone lymphoma. Blood 101:2464–2472

Gellrich S, Muche JM, Audring H et al. (2000) Kutane B-Zell-Lymphome. Hautarzt 51 (5):363–375

Gertz MA, Anagnostopoulos A, Anderson K et al. (2003): Treatment recommendations in Waldenstrom's Macroglobulinemia: Consensus Panel Recommendations from the second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. Semin Oncol 30 (2):121–126

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 x 4 schedule. Blood 103:4416–4423

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 103:4429–4431

Greipp PR, San Miguel J, Durie BG et al. (2005) International staging system for Multiple Myeloma. J Clin Oncol 23 (15):3412–3420

Habermann TM, Weller E, Morison VA et al. (2004) Rituximab-CHOP Versus CHOP with or without Maintenance Rituximab in Patients 60 Years of Age or Older with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): An Update. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 104:127. Abstract 127

Harris NL, Jaffe ES, Diebold J et al. (1997) World Health Organization classification of Neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee Meeting. Airlie House, Virginia, November 1997. J Clin Oncol 17 (12):3835–3849

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) 104:169 a. Abstract 584

Hiddemann W, Buske C, Dreyling M et al. (2005) Treatment strategies in follicular lymphomas: current status and future perspectives. J Clin Oncol 23 (26):6394–6399

International Myeloma Working Group (2003) Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders. A report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol 121 (5):749–757(9)

Keating MJ, Flinn I, Jain V et al. (2002) Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1 H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. Blood 99:3554–3561

Keating MJ, O'Brian S, Albitar M (2005) Early results of a chemoimmunotherapy regimen of Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab as initial therapy for Chronic Lymphocytic leukaemia. J Clin Oncol 23 (18):4079–4088

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):3874–3883

Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E et al. (2004) Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood 104:2667–2674

Linch DC, Gosden RG, Tulandi T (2000) Hodgkin's Lymphoma: Choice of therapy and late complications. Hematology 2000:205–221

Marcus R, Imrie K, Belch A et al. (2005) CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. 105:1417–1423

Miller TP, Dahlberg 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):21–26

Palumbo A, Bringhen S, Musto P et al. (2005) Oral melphalan, prednisone and thalidomide for multiple myeloma. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 106:230 a. Abstract 779

Pfreundschuh M, Trümper L, Österborg A (2006) CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. Lancet Oncology 7:379–391

Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP et al. (1975) Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. Blood 46 (2):219–234

Rai KR, Peterson BL, Appelbaum RF et al. (2000) Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 343 (24):750–1757

Reske SN, Bares, R, Bull U et al. (1996) Clinical value of positron emission tomography (PET) in oncologic questions: results of an interdisciplinary consensus

conference. Schirmherrschaft der Deutschen Gesellschaft for Nuklearmedizin. Nuklarmedizin 35 (2):42–52

Reske SN, Kotzerke J (2001) FDG-PET for clinical use. Results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, „Onko-PET III", 21 July and 19 September 2000. Eur J Nucl Med 28 (11):1707–1723

Reyes F, Lepage E, Ganem G et al. (2005) ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. N Engl J Med 352 (12):1197–1205

Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW et al. (2005) Bortezomib or High-Dose Dexamethasone for relapsed Multiple Myeloma. N Engl J Med 352 (24):2487–2498

Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ et al. (2005) Bendamustine plus Rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's Lymphoma. J Clin Oncol 23 (15):3383–3389

Schmitz N, Pfistner B, Sextro M et al. (2002) Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. Lancet 359 (9323):2065–2071

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 329:987–994

Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P et al. (2004) Follicular Lymphoma International Prognostic Index. Blood 104:1258–1265

Soutar R, Lucraft H, Jackson G et al. (2004) Guidelines on the Diagnosis and Management of Solitary Plasmacytoma of Bone and Solitary extramedullary Plasmacytoma. Clin Oncol 16 (6):405–413

Studienprotokolle der Deutschen Hodgkin Lymphom Studiengruppe. Köln 2004. Online-Publikation, http://www.lymphome.de/Gruppen/GHSG/Protokolle/

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):865–871

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):354–371

Willemze R, Jaffe ES, Burg G et al. (2005) WHO-EORTC Classification for Cutaneous Lymphomas. Blood 105:3768–3785

Witzig TE (2005) Current treatment approaches for Mantle-cell lymphoma. J Clin Oncol 23 (26):6409–6414

Zucca E, Bertoni F, Roggero E, Cavalli F (2000) The gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. Blood 96:410–419

Zucca E, Conconi A, Pedrinis E et al. (2003) Nongastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. Blood 101:2489–2495

I Mitglieder der Projektgruppe

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)

Dr. med. Ulrich Abele, Paracelsus-Krankenhaus Ruit, Abt. für Innere Medizin, 73760 Ostfildern-Ruit, Tel.: 0711/4488-7353, E-Mail: ulrich.abele@pkruit.de

Prof. Dr. med. Claus Belka, Universitätsklinik für Radioonkologie, Abteilung Radioonkologie, 72076 Tübingen, Tel.: 07071/29-86142, E-Mail: Claus.Belka@med.uni-tuebingen.de

PD Dr. med. Mark Berneburg, Universitäts-Hautklinik, 72076 Tübingen, Tel.: 07071/29-80869, E-Mail: mark.berneburg@med.uni-tuebingen.de

Prof. Dr. med. Alexander Bosse, Klinikum Stuttgart – Katharinenhospital, Institut für Pathologie, 70174 Stuttgart, Tel.: 0711/278-4900, E-Mail: a.bosse@katharinenhospital.de

Dr. med. Angelika Brandes, Universitätsklinik für Radioonkologie, Abteilung Radioonkologie, 72076 Tübingen, Tel.: 07071/29-80376, E-Mail: angelika.brandes@med.uni-tuebingen.de

Prof. Dr. med. Wolfram Brugger, Klinikum der Stadt Villingen-Schwenningen, Medizinische Klinik , Abt. II (Onkologie, Hämatologie, Immunologie, Infektiologie), 78050 Villingen-Schwenningen, Tel.: 07721/93-4001, E-Mail: imo.wolfram.brugger@klinikumvs.de

Dr. med. Helmut Dittmann, Radiologische Univ. Klinik, Abt. für Nuklearmedizin, 72076 Tübingen, Tel.: 07071/29-82170, E-Mail: Helmut.Dittmann@med.uni-tuebingen.de

PD Dr. med. Christoph Driessen, Medizinische Universitätsklinik, Abt. Innere Medizin II, 72076 Tübingen, Tel.: 07071/29-80600, E-Mail: christoph.driessen@med.uni-tuebingen.de

Dr. med. Robert Eckert, Städtische Kliniken, Klinik für Innere Medizin FB Gastroenterologie, 73730 Esslingen, Tel.: 0711/3103-82461, E-Mail: r.eckert@kliniken-es.de

Dr. med. Ringfried Gäckle, Klinikum Stuttgart – Bürgerhospital, Medizinische Klinik I, 70191 Stuttgart, Tel.: 0711/253-2501, E-Mail: rgaeckle@buergerhospital.de

Dr. med. Alexander Golf, Klinikum Stuttgart – Bürgerhospital, Medizinische Klinik I, 70191 Stuttgart, Tel.: 0711/253-2504, E-Mail: A.Golf@Buergerhospital.de

Dr. med. Eberhard Günther, Klinikum am Steinenberg, Medizinische Klinik, 72764 Reutlingen, Tel.: 07121/200-99, E-Mail: guenther_e@klin-rt.de

Dr. med. Michael Haen, Onkologische Schwerpunktpraxis, 72070 Tübingen, Tel.: 07071/56780

Dr. med. Dennis Hahn, Klinikum Stuttgart – Katharinenhospital, Abt. Innere Medizin I, 70174 Stuttgart, Tel. 0711/278-5610, E-Mail: D.Hahn@katharinenhospital.de

Dr. med. Stefan Hiller, Klinikum Stuttgart – Katharinenhospital, Klinik für Onkologie, 70174 Stuttgart, Tel.: 0711/278-0, E-Mail: s.hiller@Katharinenhospital.de

Dr. med. Marius-Stefan Horger, Radiologische Universitätsklinik, Abt. Radiologische Diagnostik, 72076 Tübingen, Tel.: 07071/29-86677, 87212, E-Mail: Marius.Horger@med.uni-tuebingen.de

Dr. med. Gabriele Käfer, Kliniken LK Sigmaringen GmbH, Abt. Innere Medizin, 72488 Sigmaringen, Tel.: 07571/100-2296

Dr. med. Stefan Kröber, Pathologisches Institut der Universität Tübingen, 72076 Tübingen, Tel.: 07071/29-80215, E-Mail: stefan-martin.Kroeber@med.uni-tuebingen.de

Dr. med. Markus Manz, Medizinische Universitätsklinik, Abt. Innere Medizin II, 72076 Tübingen, Tel.: 07071/29-83275, E-Mail: Markus.Manz@med.uni-tuebingen.de

Dr. med. Sonja Martin, Robert-Bosch-Krankenhaus, Hämatologie/Onkologie, 70376 Stuttgart, Tel.: 0711/8101-3497, -1, E-Mail: sonja.martin@rbk.de

Dr. med. Gisela Metzler, Universitäts-Hautklinik, 72076 Tübingen, Tel.: 07071/29-83751, E-Mail: gisela.metzler@med.uni-tuebingen.de

Dr. med. Axel Ohmenhäuser, Kreiskrankenhaus Böblingen, Medizinische Klinik, 71032 Böblingen, Tel.: 07031/668-2100, E-Mail: a.ohmenhaeuser@kikbb.de

Dr. med. Thomas Renz, Städtische Kliniken, Abt. für Allgemeinchirurgie, 73730 Esslingen, Tel.: 0711/3103-2601, E-Mail: viszeralchirurgie@kliniken-es.de

Dr. med. Henry Simon, Paracelsus-Krankenhaus Ruit, Klinik für Radiotherapie und Onkologie, 73760 Ostfildern-Ruit, Tel.: 0711/4488-4010

Prof. Dr. med. Helmuth Steininger, Städt. Krankenhaus Friedrichshafen, Abt. f. Pathologie, 88048 Friedrichshafen, Tel.: 07541/961000, E-Mail: pathologie-fn@t-online.de

Dr. med. Hans-Peter Waidelich, Klinikum am Steinenberg, Medizinische Klinik, 72764 Reutlingen, Tel.: 07121/200-99, E-Mail: waidelich_h@klin-rt.de

Dr. med. Helmut Welker, Klinikum Stuttgart – Katharinenhospital, Radiologische Klinik, 70174 Stuttgart, Tel.: 0711/278-4201, E-Mail: h.welker@katharinenhospital.de

Dpl.-Psych. Martin Wickert, Südwestdeutsches Tumorzentrum, Psychoonkologischer Dienst, 72070 Tübingen, Tel.: 07071/29-87056, E-Mail: Martin.Wickert@med.uni-tuebingen.de