



Lymphome

Empfehlungen zur Diagnostik,
Therapie und Nachsorge

Autoren:

U. Abele	
W. Brugger	G. Käfer
S. Berndt	S. Kröber
W. Bethge	G. Metzler
M. Bitzer	A. Ohmenhäuser
H. Dittmann	S. Schraishuhn
R. Eckert	U. Schreck
H. Einsele	M. Sökler
R. Gäckle	P. Waidelich

Gedruckt mit
freundlicher Unter-
stützung von

Chugai Pharma Ltd.
Frankfurt a.M.

Hoffmann-
La Roche AG
Grenzach-Wyhlen

Medac Schering
Onkologie GmbH
München

Ribosepharm GmbH
München

März 2002

Schriftenreihe „Therapieempfehlungen“ des ITZ Tübingen ISSN 1438-8979

Bereits erschienen:

- Magenkarzinom (2. Aufl., September 2001)
- Primäre Hirntumoren und ZNS-Metastasen (3. Aufl., Oktober 2000)
- Harnblasenkarzinom (1. Aufl., September 2000)
- Nierenzellkarzinom (1. Aufl., August 2000)
- Pädiatrische Onkologie (1. Aufl., Juli 2000)
- Aufklärung von Tumorpatienten (2. Aufl., Juli 2000)
- Bronchialkarzinom (3. Aufl., November 1999)
- Schmerztherapie bei Tumorpatienten (10. Aufl., Oktober 1999)
- Supportivtherapie (1. Aufl., Oktober 1998)
- Peniskarzinom (2. Aufl., Juli 1998)
- Mammakarzinom (2. Aufl., Juli 1998)
- Sarkome (1. Aufl., März 1998)
- Tumoren des hepatobiliären Systems (1. Aufl., Oktober 1997)
- Malignes Melanom (1. Aufl., Juli 1997)
- Endokrine Tumoren (ohne Schilddrüse) (1. Aufl., Juli 1997)
- Solide Hauttumoren (1. Aufl., November 1996)
- Kolorektale Tumoren (1. Aufl., Oktober 1996)
- Gynäkologische Tumoren (1. Aufl., Juni 1996)
- Pankreaskarzinom (1. Aufl., Mai 1996)
- Ösophaguskarzinom (1. Aufl., Februar 1996/vergriffen)
- Hodentumoren (1. Aufl., Juli 1995/vergriffen)

In Vorbereitung:

- Schilddrüsenkarzinom
- Hämatologische Neoplasien
- Prostatakarzinom
- Mund- und Gesichtstumoren
- Pharynx- und Larynxstumoren
- Tumoren der Schädelbasis
- Gynäkologische Tumoren (2. Aufl.)
- Solide Hauttumoren (2. Aufl.)
- Kolorektale Tumoren und Analkarzinom (2. Aufl.)

Die aktuellen Therapieempfehlungen sind auch online abrufbar unter <http://www.medizin.uni-tuebingen.de/itz/itzgrup.html>

Impressum**Herausgeber:**

Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen
am Klinikum der Eberhard-Karls-Universität
Herrenberger Str. 23 · 72070 Tübingen
Telefon: (07071) 29-85235/ -85236
Telefax: (07071) 29-5225
E-mail: itz@med.uni-tuebingen.de

Redaktion:

Priv.-Doz. Dr. med. Wolfram Brugger (Sprecher der Arbeitsgruppe)
Prof. Dr. med. Lothar Kanz (Sprecher des ITZ)
Dr. Martin Sökler (Koord. Arzt)
Geschäftsstelle des ITZ (Dr. G. Koch, K. Müller, J. Wohlers)

Satz und Druck: Gulde-Druck GmbH, Tübingen

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

1. Auflage März 2002



Vorwort

Sehr verehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

zahlreiche interdisziplinäre Arbeitsgruppen des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen haben Empfehlungen für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge solider Tumoren und Systemerkrankungen sowie für weitergefaßte, onkologisch bedeutsame Themenbereiche wie zum Beispiel die Aufklärung von Tumorpatienten, die supportive Therapie und die Therapie von Tumorschmerzen erarbeitet.

Es ist das Ziel, unter Zusammenarbeit aller beteiligten Fachdisziplinen für die jeweilige Erkrankung den nach dem derzeitigen Kenntnisstand für optimal erachteten Behandlungsweg aufzuzeigen. Es ist nicht beabsichtigt, einen umfassenden Überblick über alle therapeutischen Möglichkeiten zu geben. Diese können in Lehrbüchern der Onkologie nachgelesen werden.

Die gegebenen Empfehlungen werden innerhalb des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen als verbindlich angesehen. Ihre Anwendung unterliegt im Einzelfall 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 den Empfehlungen neue Gesichtspunkte ergeben haben. Ebenso müssen die in den Therapieschemata 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 Interdisziplinäre Tumorzentrum Tübingen ist bestrebt, die Empfehlungen regelmäßig zu überarbeiten und auf dem neuesten Stand zu halten. Dennoch werden sich immer wieder Fragen der Abstimmung verschiedener Therapiemaßnahmen ergeben. Deshalb sollte die Möglichkeit der Besprechung von Patienten mit schwierigen Krankheitsverläufen in den interdisziplinären onkologischen Kolloquien des Tumorzentrums genutzt werden.

Für weitere Informationen und Rückfragen steht Ihnen der telefonische Onkologische Beratungsdienst des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen zur Verfügung. Information über Telefonberatung und die interdisziplinären Tumorkonferenzen erhalten Sie über Telefon: 0 70 71/29 - 8 52 35 und Telefax 0 70 71/29 -52 25.

Professor Dr. L. Kanz
Sprecher des Tumorzentrums

Professor Dr. K.-E. Grund
Sekretär des Tumorzentrums



Vorwort des Sprechers

Die vorliegende erste Ausgabe der Therapieempfehlungen „Lymphome“ des interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen stellt in kurzer und kompakter Form die wichtigsten Aspekte zur Diagnostik, Pathologie und Therapie ausgewählter Lymphom-Entitäten dar. Diese Therapieempfehlungen waren nicht zuletzt aufgrund der Neuerungen in der Klassifikation, der Prognose und der daraus resultierenden therapeutischen Überlegungen dringend notwendig geworden. Sie haben nicht den Anspruch, sämtliche Lymphom-Entitäten in aller Ausführlichkeit zu diskutieren. Sie sollen vielmehr einen kurzen und praxisnahen Überblick über die wichtigsten Lymphomerkrankungen und die dazugehörigen therapeutischen Maßnahmen geben. Dabei findet sich auch ein Kapitel über die Gruppe der kutanen Lymphome und ihre Besonderheiten. Nicht besprochen werden an dieser Stelle die Vorläufer-B-Zell- bzw. T-Zell-Neoplasien, da diese gemäß der akuten Leukämie-Protokolle behandelt werden.

Die Arbeitsgruppe hat sich sehr intensiv und kooperativ mit der Thematik befasst und ich möchte allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern sehr herzlich für ihre kritischen Diskussionsbeiträge und ihr großes Engagement bei der Erstellung dieser Therapieempfehlungen bedanken.

Zur Verbreitung dieses Wissens und zur Stärkung der interdisziplinären Zusammenarbeit dienen die Therapieempfehlung des Tübinger Tumorzentrums, die in Anlehnung an die nationalen Richtlinien der DKG erstellt wurden. Sie erlauben jedoch auch die Ausformulierung einzelner nationaler Richtlinienempfehlungen für die praktische Umsetzung und die Berücksichtigung regionaler Besonderheiten inklusive der wichtigsten Studienkonzepte.

In diesem Sinne hoffen die Autoren dieser Therapieempfehlungen, dass die Leser diese Broschüre als nützlich und praxisrelevant empfinden. Für kritische Anmerkungen und Hinweise zur Verbesserung sind wir natürlich dankbar.

Tübingen, im März 2002

PD Dr. W. Brugger
Sprecher der Arbeitsgruppe Lymphome



Inhaltsverzeichnis

A. Epidemiologie	1
B. Pathologie/Klassifikation	2
1. Hodgkin-Lymphome	3
1.1 Klassischer Hodgkin	4
1.2 Noduläres lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom (ehemals: noduläres Paragranulom)	4
2. B-Zell-Neoplasien	4
2.1 Chronische lymphatische Leukämie (B-CLL)/lymphozytisches Lymphom	4
2.2 Prolymphozyten-Leukämie (B-PLL)	4
2.3 Haarzell-Leukämie (HCL)	4
2.4 Plasmozytom	5
2.5 Nodale und extranodale Marginalzonen-Lymphome	5
2.6 MALT-Lymphome	5
2.7 Follikuläres Lymphom (FL)	6
2.8 Mantelzell-Lymphom (MCL)	6
2.9 Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)	7
2.10 Subtyp: Primär mediastinales (thymisches) großzelliges Lymphom ...	7
3. T-Zell-Neoplasien	8
3.1 Großzellige anaplastische Lymphome (ALCL)	8
3.2 Mycosis fungoides (MF)/Sézary-Syndrom (SS)	8
C. Diagnostik und Stadieneinteilung	9
1. Histologie	9
2. Staginguntersuchungen	9
3. Fakultative Untersuchungen	11
4. Begleituntersuchungen vor/nach Chemo-/Strahlentherapie	11
5. Stadieneinteilung	12
D. Darstellung ausgewählter Lymphom-Entitäten	13
I. Morbus Hodgkin (HD)	13
1. Grundlagen	13
2. Klinik	13
3. Besonderheiten in der Diagnostik	13
4. Therapie	14
4.1. Frühe Stadien	14
4.2. Mittlere Stadien	14
4.3. Fortgeschrittene Stadien	15



4.4.	Noduläres lymphozytenreiches Hodgkin-Lymphom	15
4.5.	Rezidivtherapie	15
5.	Langzeittoxizität	16
6.	Studienprotokolle der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe	17
7.	Therapieprotokolle	18
II.	B-Zell-Neoplasien	19
1.	Chronische lymphatische Leukämie (B-CLL) / lymphozytisches NHL	19
1.1	Definition	19
1.2	Klinik / Pathogenese	19
1.3	Diagnostik	19
1.4	Therapie	21
1.5	Remissionskriterien	22
1.6	CLL-Studien-Protokolle (Auswahl)	23
2.	Lymphoplasmozytisches Lymphom/nodale Marginalzonen- Lymphome	24
2.1	Definition	24
2.2	Manifestationen	24
2.3	Stadieneinteilung	24
2.4	Diagnostik	25
2.5	Therapie	25
2.6	Studien	26
3.	Haarzell-Leukämie (HCL)	26
3.1	Epidemiologie	26
3.2	Manifestationen	26
3.3	Therapie	27
4.	Plasmozytom/Multiples Myelom	28
4.1	Definition	28
4.2	Epidemiologie	28
4.3	Symptome	28
4.4	Spezifische Diagnostik	29
4.5	Stadieneinteilung	30
4.6	Therapie	30
4.6.1	Allgemeine Therapieempfehlungen	30
4.6.2	Therapie für Patienten, die sich nicht für eine Hochdosistherapie qualifizieren, bzw. Patienten > 70 Jahre	31
4.6.3	Patienten im Stadium II/III < 60 Jahre ohne signifikante Co-Morbidität	31
4.6.4	Patienten im Stadium II/III zwischen 60 und 70 Jahre ohne signifikante Co-Morbidität	32
4.6.5	Rolle der Strahlentherapie bei der Therapie des Multiplen Myeloms .	32
4.7	Studienprotokolle der DSMM	33
5.	MALT-Lymphome und diffuse großzellige Lymphome des Gastrointestinaltraktes	33



5.1	Epidemiologie	33
5.2	Klassifikation	33
5.3	Stadieneinteilung	33
5.4	Diagnostik und Staging	34
5.5	Therapie	35
5.5.1	Therapieprinzipien bei MALT-Lymphomen	35
5.5.2	Therapieempfehlung	35
5.5.3	Therapie der diffusen großzelligen („hochmalignen“) Magen- und intestinalen Lymphome	36
5.6	Studienadressen	36
6.	Follikuläre Lymphome (FL)	37
6.1	Manifestationen	37
6.2	Prognosefaktoren	37
6.3	Therapie	37
6.3.1	Therapieprinzipien	37
6.3.2	Stadienadaptierte Therapieoptionen	37
6.3.3	Rezidivtherapie	38
6.3.4	Anti-CD20 Antikörper-Therapie	39
6.3.5	Weitere Therapiemöglichkeiten	40
6.4	Studien	40
7.	Mantelzell-Lymphome(MCL)	42
7.1	Manifestationen	42
7.2	Prognose	42
7.3	Therapieempfehlungen	42
8.	Klinisch „hochmaligne/aggressive“ Lymphome	43
8.1	Grundlagen	43
8.2	Internationaler Prognoseindex (Shipp-Score)	43
8.3	Therapie	44
8.3.1	Stadium I/II	44
8.3.2	Therapie im fortgeschrittenen Stadium (III/IV)	44
8.3.3	Rezidivtherapie	45
8.3.4	Therapie im höheren Alter (>70 Jahre)	45
8.3.5	ZNS-Therapie	46
8.3.6	Therapieprotokolle	46
8.4	Studienprotokolle	47
9.	Klinisch „hochaggressive“ Lymphome	48
III.	T-Zell-Neoplasien (Auswahl)	48
IV.	Kutane Lymphome	48
1.	Grundlagen	48
1.1	Definition	48
1.2	Klassifikation	48
1.3	Staging-Untersuchungen bei primär kutanen Lymphomen	49



2.	Kutane T-Zell-Lymphome (CTCL)	50
2.1	Mykosis fungoides (MF)	50
2.1.1	Grundlagen	50
2.1.2	Therapie	51
2.1.3	Strahlentherapie der Mykosis fungoides	52
2.1.4	Mykosis fungoides mit Mucinosis follicularis	52
2.1.5	Pagetoide Retikulose	52
2.2	Sézary-Syndrom	52
2.3	Primär kutanes CD30+ großzelliges T-Zell-Lymphom	53
2.4	Lymphomatoide Papulose (LyP)	53
2.5	Primär kutanes CD30neg. großzelliges T-Zell-Lymphom	54
3.	Primär kutane B-Zell-Lymphome (CBCL)	54
3.1	Primär kutanes Keimzentrumslymphom	54
3.2	Primär kutanes Immunozytom (einschl. Maginalzonen- B-Zell-Lymphom)	55
3.3	Großzelliges B-Zell-Lymphom des Beines	55
E.	Nachsorge	56
F.	Informationen und Hilfsangebote für Patienten	57
1.	Psychosoziale Betreuung	57
2.	Angebote des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen	57
3.	Selbsthilfe	58
G.	Hinweise zur Strahlentherapie	59
1.	Klinische und technische Voraussetzungen	59
2.	Dosimetrie	59
3.	Definitionen	59
4.	Empfehlungen zur alleinigen strahlentherapeutischen Behandlung des Morbus Hodgkin	60
H.	Literatur	62
I.	Mitglieder der interdisziplinären Arbeitsgruppe „Lymphome“	64



A. Epidemiologie

Hodgkin-Lymphome

Der Anteil der Hodgkin-Lymphome an allen Krebserkrankungen beträgt etwa 0,5%. Die Inzidenz beträgt 2,9/100.000 Einwohner pro Jahr mit einem Männer:Frauen Verhältnis von ca. 3:2. Die Altersverteilung verläuft zweigipflig mit einem ersten Gipfel im 3. Lebensjahrzehnt und einem zweiten Gipfel in der 7. Dekade. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt ca. 35 Jahre. Der M. Hodgkin gehört zu den am besten therapierbaren Malignomen, die Zehnjahres-Überlebensrate beläuft sich auf 67%.

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 dieser Lymphomgruppe hat sich in den letzten 25 Jahren bei den Männern verdoppelt, bei den Frauen um 70% gesteigert. Ca. 80% aller NHL sind B-Zell-Lymphome.

Tabelle 1: Nach einer Erhebung des Tumorregisters München ergibt sich folgende Häufigkeit der verschiedenen Histologien:

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

Zunehmende
Inzidenz



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 (s. Tabelle 2). Prinzipiell wird in der WHO-Klassifikation jede Entität definiert durch die Kombination morphologischer, immunphänotypischer, genetischer und klinischer Befunde. Modifikationen in der Terminologie sind adaptiert an die Revised European American Lymphoma (REAL) Klassifikation lymphoider Neoplasien.

Da im Gegensatz zur Kiel-Klassifikation der Malignitätsgrad als übergeordnetes Einteilungsprinzip nicht mehr benutzt wird, erfolgt auch bei dieser Leitlinie nicht mehr die Einteilung nach niedrig- bzw. hochmalignen Lymphomen.

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 das splenische Marginalzonen-Lymphom, NK-Zell-Lymphome, $\gamma\delta$ -T-Zell-Lymphome oder das HTLV-assoziierte adulte T-Zell-Lymphom nicht eingegangen.

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 Paraganulom
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	
Marginalzonenlymphom der Milz	
Follikuläres Lymphom	



WHO-Klassifikation	Kiel-Klassifikation
– Grad 1	zentroblastisch-zentrozytisches Lymphom (cbcc)
– Grad 2	mit blastenreichen Arealen
– Grad 3a	sekundär/simultan zentroblast. NHL aus cbcc
– Grad 3b	follikuläres zentroblastisches Lymphom
Mantelzell-Lymphom	zentrozytisches Lymphom
Diffuses großzelliges Lymphom	
Variante: zentroblastisch	zentroblastisches Lymphom
Variante: immunoblastisch	immunoblastisches Lymphom
Variante: T-Zell reich; histiozytenreich	
Variante: anaplastisch	großzellig anaplast. B-Zell-Lymphom
Subtyp: mediastinal (thymisch)	primär mediastinales großzelliges sklerosierendes B-Zell-Lymphom
Burkitt-Lymphom	Burkitt-Lymphom
T-Zell-Neoplasien:	
Vorläufer-T-Zell-Neoplasien:	
T-Zell-Lymphoblastenleukämie/	T-ALL
Lymphoblastisches Lymphom	T-lymphoblastisches Lymphom
Reife („periphere“) T- und NK-Zell-Neoplasien:	
T-Zell-Prolymphozyten-Leukämie	T-PLL, T-CLL
Kutane T-Zell-Lymphome (s. Tabelle 9/10)	
Extranodale T-Zell-Lymphome	
– T-Zell-Lymphom vom Enteropathie-Typ	
– Extranodales NK/T-Zell-Lymphom vom nasalen Typ	
Großzellig anaplastisches Lymphom (T-/Null-Zell-Typ)	
– primär kutaner Typ	
– primär systemischer Typ	großzellig anaplastisches T-/Null-Zell-Lymphom (Ki-1-Lymphom)
Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom	T-Zell-Lymphom vom AILD-Typ

1. Hodgkin-Lymphome (HD)

Nahezu alle Fälle dieser Erkrankung stellen klonale B-Zell-Neoplasien dar. In der WHO Klassifikation findet sich die Abgrenzung des sog. klassischen HD (Hodgkin Disease) mit seinen vier Formen vom nodulären lymphozytenreichen Hodgkin-Lymphom (noduläres Paragranulom, s. Tabelle 2).



1.1 Klassischer Hodgkin

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

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

Neben der Morphologie (Nodularität, L&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

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.

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, Immunphänotyp: 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: 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 Plasmazytom

Morphologie: Allen Formen (Plasmazellmyelom/multiples Myelom, solitäres Plasmazytom des Knochens, extramedulläres Plasmazytom) ist die Proliferation neoplastischer Plasmazellen gemeinsam; unreife Zellformen wie Proplasmazellen und auch Plasmoblasten sind beigemischt. Doppel- und mehrkernige Formen können vorkommen. Extramedullär bilden Plasmazytome zeldichte uniforme Infiltrate. Im Lymphknoten breiten sich Plasmazytome in der Interfollikulärzone aus.

Immunphänotyp: Wie reaktive Plasmazellen positiv mit VS38c und CD138+, IgG. 50% zytoplasmatisch CD79a+. Immunglobulin-Leichtkettenrestriktion (kappa 16:1, lambda 8:1) gegenüber reaktiven Plasmazellinfiltraten.

Zytogenetik: Prognostisch ungünstig sind 13q-Deletionen. Ig monoklonal. Translokation t(4;14) in 30% und t(6;14) in 11%. Bei der Translokation t(6;14) ist das MUM1- (multiple myeloma oncogene 1/IRF4-) 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, worunter die meisten im Gastrointestinaltrakt auftreten und dann in absteigender Häufigkeit auch im Waldeyer-Rachenring, Haut, Speicheldrüsen usw. zu finden sind. Die gastrale Lokalisation ist bei weitem die häufigste der MALT-Lymphome.

Makroskopie: Entsprechend der Pathogenese (über 90% mit Helicobacter-assoziiierter Gastritis) finden sich MALT-Lymphome am häufigsten in der Antrumregion, endoskopisch flache Schleimhauerhabenheiten, 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.

13q-Deletionen

Helicobacter-Assoziation



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 gebuchter 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 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 Lymphomstudien-Gruppe 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 Wachstumsmuster und/oder sind 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.

Grading

Immunphänotyp: CD10+, bcl-2+, bcl-6+, Oberflächenimmunglobuline (SIg) positiv, CD43-. Zerstörtes Maschenwerk CD21- und CD23-positiver follikulärer dendritischer Zellen. Expression von bcl-2 zur Unterscheidung neoplastischer vs. reaktiver Follikel, jedoch ungeeignet zur Differenzierung von anderen niedrig malignen B-Zellneoplasien. Zytogenetik: IgL und IgH monoklonal, t(14;18) und Umlagerung des BCL-2-Gens (70–95%).

BCL-2

2.8 Mantelzell-Lymphom (MCL)

Histopathologie: Lymphknotenstruktur komplett destruiert durch eine diffuse, monotone, angedeutet noduläre Infiltration (Mantelzonen-Bild). Hyalinisierte Gefäße und häufig verstreute pinkfarbene Histiocyten. Runde bis stark gebuchtete Zellen mit verklumptem bis fein verteiltem Chromatin, teilweise prominente Nukleolen. Die morphologische Variante „blastoider Typ“ zeigt eine Zusammensetzung aus Lymphoblasten-ähnlichen Zellen mit unauffälligen Nukleolen und hoher Mitoserate sowie andererseits großen pleomorphen Zellen mit prominenten Nukleolen.

BCL-1

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	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 Ergusslymphom 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. CD5+ und/oder CD23+ deutet auf Entwicklung aus einer B-CLL oder anderer CD5-positiver B-Zell-Lymphome hin. 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-Expression. 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, u.a. 6q-Deletionen (22% der Fälle), bei Abwesenheit einer gleichzeitigen t(14;18) mit einem aggressiven Verlauf assoziiert.

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- ähnelt B-Lymphozyten der Thymusmedulla.

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



ALK

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, so daß 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 Blasten 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 Sezary-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-negativ und CD8+ reife T-Zellen. Im Tumorstadium aberrante Phänotypen mit Tendenz zum Verlust der T-Zell-Antigene.

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



C. Diagnostik und Stadieneinteilung

1. Histologie

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

2. Staginguntersuchungen

Labor

- BKS, Diff.-BB, Retikulozyten, Quick, PTT, LDH, Na, K, Ca, AP, GGT, Bilirubin, GOT, GPT, Albumin, Harnsäure, Harnstoff, Kreatinin, Urinstatus, β 2-Mikroglobulin
- Knochenmark-Zytologie, evtl. Durchflusszytometrie des Aspirats, Immunzytologie, Zytogenetik
- evtl. Kreatinin-Clearance, Urineiweißausscheidung im 24h 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)
- zytogenetische Untersuchungen aus dem peripheren Blut bei CLL (13q-, 11q-, +12, del 17p) im Rahmen der CLL-Studie, außerhalb der Studie bei jungen Patienten zur Prognoseabschätzung
- Serologien: HIV, Hepatitis B + C, EBV, CMV

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 $[^{18}\text{F}]$ -FDG

Hochmaligne Lymphome und der M. Hodgkin zeichnen sich durch einen deutlich erhöhten Glukosestoffwechsel aus, der sich mit $[^{18}\text{F}]$ -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 als i. d. R. 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 $[^{18}\text{F}]$ -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, so dass 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“ (Nuklearmedizin. 1996 Apr; 35(2): 42–52; 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 Übernah-



me 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 Tonsillenbefall, bei Befall des Waldeyer'schen Rachenringes
- Lumbalpunktion bei hochsitzendem Zervikalbefall, Befall des Gesichtsschädels, der Testes, des Knochenmarks
- Sonographisch gesteuerte Leberpunktion: bei therapeutischer Konsequenz, z.B. bei pathologischen Leberwerten ohne eindeutigen Befund in der Bildgebung, bei M. Hodgkin mit Alter > 40 ohne mediastinalen Befall und/oder AP > 230 U/l und/oder ausschließlich infradiaphragmalem Befall
- Schädel-CT: immer bei neurologischen Symptomen; alternativ wäre eine MRT des Zerebrums zu bevorzugen

4. Begleituntersuchungen vor/nach Chemo-/Strahlentherapie

- EKG, Echokardiographie
- Schilddrüsenfunktionswerte
- Lungenfunktionsanalyse, falls möglich mit CO-Diffusionskapazität
- bei jungen 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.: 07071/2984586; die Asservierung ist gegenwärtig kostenlos, die Aufbewahrung kostet ca. 300 Euro pro Jahr).

Eine Kryokonservierung befruchteter weiblicher Eizellen ist gegenwärtig nicht routinemäßig etabliert.



Ann Arbor

5. Stadieneinteilung

Tabelle 4: Stadieneinteilung nach der Ann-Arbor-Klassifikation

-
- | | |
|-----|---|
| 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

E: extranodaler Befall (umschriebener Organbefall durch direktes Einwachsen aus einem beteiligten LK oder in engem anatomischen Bezug)

S: Milzbefall



D. Darstellung ausgewählter Lymphom-Entitäten

I. Morbus Hodgkin (HD)

1. Grundlagen

Der M. Hodgkin weist mit dem Nachweis klonaler Immunglobulinumlagerungen und dem klinischen Bild einer ausgeprägten entzündlichen Reaktion gleichzeitig Merkmale einer Neoplasie und einer immunologischen Reaktion auf.

Eine Besonderheit stellt auch die Tatsache dar, dass beim HD die eigentlichen Tumorzellen mit 0,1–1 % nur einen kleinen Anteil des Tumorgewebes ausmachen, während umgebende Lymphozyten, Makrophagen, Fibroblasten, Eosinophile und Plasmazellen bei weitem überwiegen.

Ein weiteres Charakteristikum des HD ist ein insbesondere die T-Lymphozyten betreffender Immundefekt, der bereits Jahre vor der Diagnosestellung und noch Jahre nach einer erfolgreichen Behandlung nachweisbar ist und eine Häufung infektiöser Erkrankungen wie Herpes zoster oder Tbc zur Folge hat.

Die Ätiologie der Erkrankung ist bislang nicht vollständig geklärt. Als gesichert gilt ein Zusammenhang mit dem Epstein-Barr-Virus. EBV-DNA lässt sich in ca. 50 % der Fälle im Genom von Hodgkin und Reed-Sternbergzellen nachweisen. Das Risiko, ein HD zu entwickeln, ist nach einer infektiösen Mononukleose etwa dreifach erhöht. *Pathologie*: s. Kap.B.1.

EBV

2. Klinik

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

3. Besonderheiten in der Diagnostik (s. auch Kap. C.)

Eine Leberpunktion sollte bei klinischem Verdacht auf Leberbefall und therapeutischer Relevanz durchgeführt werden.

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 HD 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 (s. Kap. C.4.).

Toxizität

Sperma-Kryo-
konservierung

4. Therapie

Grundsätzlich ist eine Behandlung von Patienten mit HD im Rahmen von Studienprotokollen anzustreben. In Deutschland werden ca. 2/3 aller Patienten, die an einem HD erkranken, im Rahmen der Protokolle der Deutschen-Hodgkin-Studiengruppe mit Leitung in Köln therapiert, an denen sich auch die an der Erstellung der vorliegenden Therapieempfehlung beteiligten Kliniken beteiligen. Aktuell sind die Protokolle HD 10, HD 11 und HD 12 aktiv.

4.1 Frühe Stadien (Stadium I und II ohne Risikofaktoren)

Als Therapie der Wahl außerhalb von Studien 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 intensivere Chemotherapie zu vermeiden, wurde versucht, der RT eine kurze Chemotherapie vorzuschalten, z.B. 2–4 Zyklen nach dem ABVD-Protokoll (s.u.). 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.

Als möglicher Standard außerhalb von Studien kann die Abfolge von 2–4 Zyklen ABVD und einer IF-RT mit 30 Gy angesehen werden.

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

Im **HD 10-Protokoll** der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe (DHSG) (s. Abb. 1, S. 17) werden in einem 4-armigen Design 2 bzw. 4 Zyklen ABVD mit einer nachfolgenden IF-RT mit 20 bzw. 30 Gy verglichen.

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 Kombination von ABVD und MOPP bzw. COPP als gleichwertig bezüglich des Therapieerfolges und überlegen bezüglich der Toxizität gezeigt. Somit sind 4–6 Zyklen ABVD mit nachfolgender IF-RT mit 30 Gy als möglicher Standard außerhalb von Studien anzusehen.

Nachdem die Deutsche Hodgkin-Studiengruppe in fortgeschrittenen Stadien hervorragende Ergebnisse mit dem BEACOPP-Protokoll erzielte (s.u.), wird derzeit der Stellenwert dieses dosisintensivierten Hybrid-Protokolls aus ABVD und COPP, das

HD 10



zusätzlich Etoposid enthält, im Rahmen des 4-armigen **HD 11-Protokolls** für mittlere Stadien im Vergleich zu ABVD überprüft (s. Abb. 2, S. 17).

4.3 Fortgeschrittene Stadien (Stadium III und IV)

Für Patienten mit fortgeschrittenem HD gelten 8 Zyklen einer Kombinationschemotherapie mit nachfolgender Radiatio initialer Bulktumoren und von Resttumoren nach der Chemotherapie mit 30 Gy als Standard. Mit einer solchen Behandlung werden ca. 60% der Patienten langfristig krankheitsfrei. Als Standardchemotherapieprotokoll gilt auch hier das ABVD-Protokoll.

In der Deutschen-Hodgkin-Studiengruppe wird seit Mitte der 90iger Jahre das BEACOPP-Protokoll mit dem Ziel der Verbesserung der im Vergleich mit den begrenzten Krankheitsstadien nicht überzeugenden Ergebnissen überprüft. Dabei zeigte sich im Vergleich zu einem Standardarm mit 8 Zyklen ABVD und COPP im Wechsel unter BEACOPP ein signifikant besseres krankheitsfreies und auch Gesamt-Überleben für Patienten unter 60 Jahre. Ob dieser erfreuliche Fortschritt sich bei größeren Patientenkollektiven bestätigt und ob eine höhere Toxizität, insbesondere was die Entwicklung von Zweitmalignomen angeht, der Preis dafür ist, kann noch nicht endgültig entschieden werden.

Im aktuellen **HD 12-Protokoll** der DHSG werden in einem 4 armigen Design zwei verschiedene Dosisstufen des BEACOPP-Protokolls und die mögliche Verzichtbarkeit der Radiatio nach einer solchen intensivierten Chemotherapie überprüft (s. Abb. 3, S. 17).

4.4 Noduläres lymphozytenreiches Hodgkin-Lymphom (ehemals noduläres Paragranulom)

Diese Sonderform, eine nach der WHO-Klassifikation nicht dem klassischen HD 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 ausgedehnten Stadien ist nach retrospektiven Analysen die Prognose dem klassischen HD vergleichbar, sodass hier eine Behandlung nach den gleichen Prinzipien und Protokollen erfolgen sollte.

4.5 Rezidivtherapie des HD

Für die Therapie von Rezidiven gibt es bislang keinen einheitlichen Therapiestandard. In diesen Fällen sollte das Behandlungskonzept in Absprache mit einem hämatologischen Zentrum entwickelt werden.

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

Weniger klar ist die Situation im Falle eines Rezidivs nach primärer Chemotherapie. In Einzelfällen kann durch eine alleinige Radiatio im Rezidiv dann eine Heilung

HD 11

HD 12



Autologe Stammzell-Transplantation

erzielt werden, wenn initial keine Radiatio erfolgte oder das Rezidiv isoliert außerhalb des primären Strahlenfeldes lokalisiert ist.

Neuere Daten der DHSG belegen die Überlegenheit einer Hochdosischemotherapie mit Stammzell-Transplantation gegenüber einer konventionellen Salvage-Chemotherapie im Rezidiv. Allogene Transplantationsverfahren mit nicht myeloablativer oder konventioneller Konditionierungsbehandlung werden in Einzelfällen durchgeführt und sind als experimentell anzusehen.

Palliation

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

Beim CD20+ nodulären Paraganulom wird derzeit im Falle eines Rezidivs eine Therapie mit dem CD20-Antikörper Rituximab evaluiert.

5. Langzeittoxizität

Zweitmalignome

Der HD 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, insbesondere dem Auftreten von Zweitmalignomen gerichtet sein.

Das relative Risiko, an Krebs zu sterben, ist deutlich erhöht (relatives Risiko 6,3).

In den ersten 2–5 (–10) Jahren treten insbesondere Leukämien auf. Als hauptverantwortlich 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.

Auch solide Tumoren treten gehäuft auf, beginnend 5 Jahre nach Therapie, eine Plateaubildung wird nicht beobachtet. Die kumulative Inzidenz nach 15 Jahren beträgt 10–15%. Als hauptverantwortlich gilt hier eine ausgedehnte Bestrahlung. So weisen beispielsweise Frauen, die vor dem 25. Lebensjahr eine die Brustdrüse tangierende Radiatio erhalten haben, ein deutlich erhöhtes Mammakarzinomrisiko auf.

Neben den Zweitmalignomen besitzt die Fertilitätsproblematik besonderen Stellenwert. Bei Männern wird nach 5–10 Zyklen COPP-Chemotherapie eine Infertilitätsrate von 83–100% beschrieben. Nach ABVD ist sie deutlich geringer, für BEA-COPP liegen noch keine Daten vor (Spermakryokonservierung s.o. unter Diagnostik u. Stadieneinteilung).

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 wurde aber nicht beobachtet.

An kardialen Folgeproblemen kann zum einen eine Anthrazyklin-induzierte Kardiomyopathie auftreten (Beachtung der zulässigen kumulativen Höchstdosis), zum anderen werden nach Mediastinalbestrahlung vermehrt und verfrüht Koronarsklerosen beobachtet.

Infertilität



6. Studienprotokolle der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe

Abb. 1 **HD10-PROTOKOLL**
Flowsheet

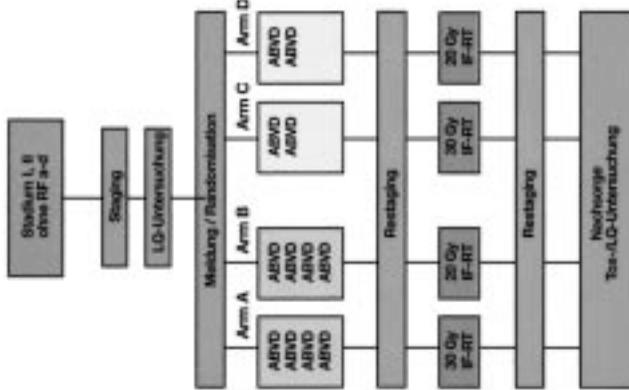
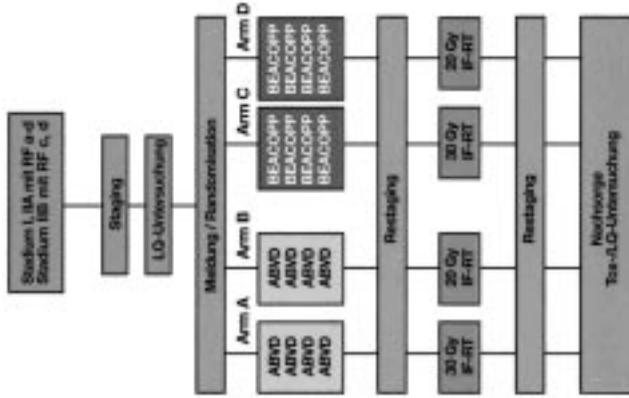
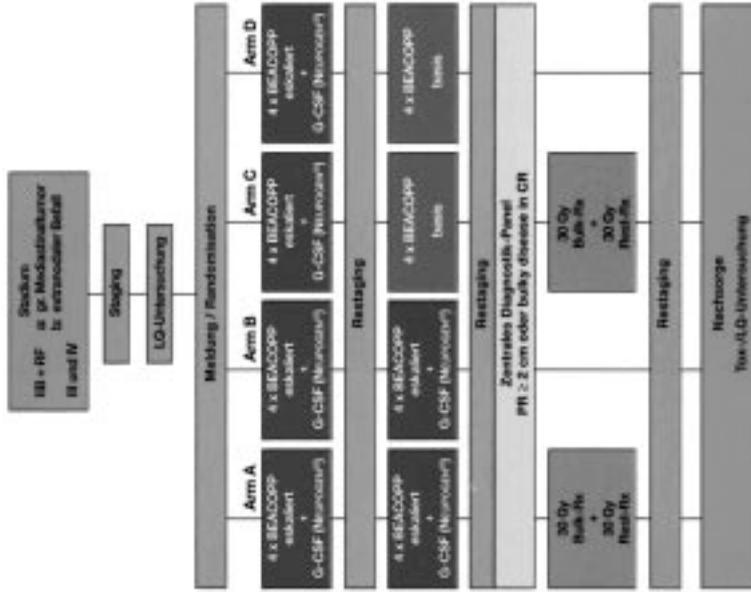


Abb. 2 **HD11-PROTOKOLL**
Flowsheet



Risikofaktoren:
a: großer Mediastinaltumour
b: Extramedistaltumor
c: hohe BSG (≥ 30 mm/h bei B, ≥ 50 mm/h bei A)
d: ≥ 3 Lymphknotenansammlungen

Abb. 3 **HD12-PROTOKOLL**
Flowsheet



Adresse der Deutschen-Hodgkin-Studiengruppe:
Hodgkin Studiensekretariat, Klinik I für Innere Medizin der Universität zu Köln, Joseph-Stelzmann-Str. 9,
50924 Köln, Tel.: 0221 / 478 - 6032, - 4478, - 3555, Fax: 0221 / 478 - 6311



7. Therapieprotokolle

ABVD

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

Wiederholung an Tag 29

BEACOPP-basis

Cyclophosphamid	650 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Adriamycin	25 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Etoposid oder Etoposidphosphat	100 mg/m ²	i.v.	Tag 1–3
Procarbazin	100 mg/m ²	p.o.	Tag 1–7
Prednison	40 mg/m ²	p.o.	Tag 1–14
Vincristin	1,4 mg/m ² (max. 2 mg)	i.v.	Tag 8
Bleomycin	10 mg/m ²	i.v.	Tag 8

Wiederholung an Tag 22

BEACOPP-eskaliert

Cyclophosphamid	1250 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Adriamycin	35 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Etoposid oder Etoposidphosphat	200mg/m ²	i.v.	Tag 1–3
Procarbazin	100 mg/m ²	p.o.	Tag 1–7
Prednison	40 mg/m ²	p.o.	Tag 1–14
Vincristin	1,4 mg/m ² (max. 2 mg)	i.v.	Tag 8
Bleomycin	10 mg/m ²	i.v.	Tag 8

Wiederholung an Tag 22

Obligate Gabe von G-CSF in jedem Zyklus ab Tag 8.

Dosis: 300 µg/dl falls <75 kg KG, 480 µg falls >75 kg KG (5 µg/kg KG, bzw. 150 µg/m²).

*Absetzen: wenn Leukozyten für 3 Tage über 1000/mm³ nach Durchschreiten des Nadirs
Therapiefortsetzung erst 48h nach Absetzen von G-CSF*



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 $> 5000/\mu\text{l}$ bei gleichzeitigem
2. Durchflusszytometrischem Nachweis des B-CLL-Immunphänotyps mit Leichtkettenrestriktion

Obligate Diagnostik zur Abschätzung von Stadium, Prognose und Komplikationen

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

Fakultativ sind:

- Zytogenetik/Molekulargenetik
- β_2 -Mikroglobulin 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

CD-19-positive B-Zellen mit

- Schwacher Expression von Oberflächenimmunglobulinen (meist IgM oder IgD)
- Ig-Leichtkettenrestriktion (Typ kappa oder lambda)
- CD-5- und CD-23-Expression
- meist nur geringe Expression von CD 20

Leitsymptome

Immunphänotyp



BINET

Zytogenetik / Molekulargenetik

- Deletion 13q (55 %), prognostisch günstig, meist frühere Stadien
- Deletion 11q (18 %) assoziiert mit fortgeschrittenem Stadium, Progression, und kürzerer ÜLZ, insbesondere bei Patienten unter 55 Jahren
- Trisomie 12q (16 %) assoziiert mit atypischer Morphologie, fortgeschrittenem Stadium und kürzerer Überlebenszeit
- Deletion 17p (7 %) schlechte Prognose, häufig drug-resistance
- Deletion 6q (6 %)

B-CLL-Stadieneinteilung

Tabelle 5: Klinische Stadieneinteilung nach BINET (1981):

Stadium A	Hb > 10g% Thrombozytenzahl > 100/nl < 3 vergrößerte Lymphknotenregionen
Stadium B	Hb > 10g% Thrombozytenzahl > 100/nl ≥ 3 vergrößerte Lymphknotenregionen
Stadium C	Hb < 10g/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.

RAI

Tabelle 6: Stadieneinteilung nach RAI (1975):

Stadium 0	Lymphozytose > 15/nl 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 < 11g/dl mit oder ohne Lymphadenopathie und/oder Organomegalie
Stadium IV	Lymphozytose und Thrombopenie < 100/nl mit oder ohne Anämie, Lymphadenopathie, Organomegalie

Günstige Prognosefaktoren

- Noduläres KM-Infiltrationsmuster
- Hb > 12g/dl
- Lymphozytenverdopplungszeit > 12 Monate
- Absolute Lymphozytenzahl < 30.000/ μ l



Ungünstige Prognosefaktoren

- Lymphozytenverdopplungszeit unter 12 Monaten
- Diffuse oder interstitielle KM-Infiltration
- Chromosomenaberrationen (Ausnahme 13q-Deletion)
- β_2 -Mikroglobulin $> 3,5\text{mg/l}$
- Stadium C nach BINET, Stadium III oder IV nach RAI

1.4 Therapie

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

Stadium A und B ohne Symptome (nach BINET)

- Bedürfen in der Regel keiner Therapie.
- Studienprotokoll: CLL-Studie (DCLLSG)

Stadium A und B (nach BINET) mit ungünstigen Prognosefaktoren

- Studienprotokoll: CLL-Studie (DCLLSG)
- Studienprotokoll: CLL-3-Studie (DCLLSG)

Stadium B mit Symptomen und Stadium C

Therapiebedürftige Symptome im Stadium B sind:

- B-Symptomatik und/oder
- rasch progredienter Krankheitsverlauf (LK-Größe, rasche Verdopplung der Lymphozytenzahl, schmerzhafte Splenomegalie, Hyperspleniesyndrom, nicht durch Autoimmunphänomen bedingte Abnahme des Hb-Wertes bzw. der Thrombozyten auf 50%, jeweils innerhalb von 3 Monaten) und/oder
- Gefahr der Organkomplikation durch große Lymphome

Standardtherapie

- Chlorambucil. Gebräuchlichste Dosierung: 5mg/m^2 , Tag 1–3, Wiederholung alle 14 Tage. Ggf. Dosismodifikation je nach Toxizität und Wirkung.
- Bei Patienten < 65 Jahren wird heutzutage zunehmend Fludarabin auch in der Primärtherapie eingesetzt (s. CLL-4-Studie).
- 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.
- Prednison nur bei B-Symptomatik, Autoimmunhämolyse/-thrombopenie

Rezidivtherapie bei der B-CLL

Bei Nichtansprechen oder Rezidiv empfiehlt sich eine der folgenden Therapien:

- Fludarabin-Monotherapie - Fludarabin $25\text{mg/m}^2/\text{d}$, d1–5, q28, max. 6 Zyklen (cave: Autoimmunhämolyse)

Chlorambucil

Fludarabin



Immunglobulin- substitution

- Fludarabin in Kombination mit einem Anthrazyklin und/oder Cyclophosphamid (s. CLL-6-Studie der DCLLSG)
- Bendamustin
- Kombinationstherapie nach dem COP- oder CHOP-Protokoll
- Therapie mit Campath-H oder Rituximab
- 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 sekundären Immunglobulinmangel.

Strahlentherapie bei der B-CLL

Bei symptomatischen Lymphommanifestationen kann durch eine involved-field-Radiation mit 1,8–2 Gy ED 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 0,2–0,3 Gy, 2–3 Mal in der Woche bis 3–3,6 Gy Gesamtdosis unter engmaschiger Blutbildkontrolle und sonografischer Verlaufskontrolle einen guten palliativen Erfolg erzielen.

1.5 Remissionskriterien

Komplette Remission (CR)

- Komplettes Verschwinden aller CLL-Symptome
- Normaler körperlicher Untersuchungsbefund
- Hb > 11g/dl
- Blutlymphozyten < 4000/ μ l
- Neutrophile > 1500/ μ l
- Thrombozyten > 100.000/ μ l
- Im KM < 30 % Lymphozyten

Partielle Remission (PR)

Verkleinerung initial vergrößerter Organe > 50% und eines der folgenden Kriterien:

- Neutrophile > 1500/ μ l
- Thrombozyten > 100.000/ μ l
- Hb > 11g/dl
- Hb-Anstieg um mehr als 50%
- Thrombozytenanstieg um mehr als 50%



1.6 CLL-Studien-Protokolle (Auswahl)

CLL 1-Protokoll (Deutsche CLL-Studiengruppe, Phase-III-Studie)

Prognosefaktoren und risikoadaptierte Therapie der chronisch lymphatischen Leukämie im Binet-Stadium A (18.–75.Lj.)

- Risikofaktoren für Erkrankungsprogression: nicht-noduläre KM-Infiltration oder Leukozytenverdopplungszeit < 12 Mo oder $\beta 2M > 3,5 \text{ mg/l}$
- Studiendesign ohne Risiko: wait and watch
- Studiendesign mit Risiko: wait and watch vs. Fludarabin

CLL 2-Protokolle (Deutsche CLL-Studiengruppe, Phase-II-Studien)

Patienten mit fortgeschrittener CLL. Derzeit aktivierte Behandlungsprotokolle zur kombinierten Anwendung von Rituximab und Fludarabin (CLL 2 C-Studie) und Treosulfan (CLL 2 D-Studie).

Über die Studienzentrale in München gibt es darüber hinaus Informationen zu weiteren Phase II-Studien mit neuen Substanzen wie Bendamustin oder Flavopiridol.

CLL 3-Protokoll (Deutsche CLL-Studiengruppe, Phase-II-Studien)

Hochdosistherapie und nachfolgende autologe Stammzelltransplantation bei jüngeren Patienten (bis etwa 60 Jahre) mit hohem Progressionsrisiko.

CLL 4-Protokoll (Deutsche CLL-Studiengruppe, Phase-III-Studie)

Therapie von Patienten bis 65 Jahre mit neu diagnostizierter fortgeschrittener chronisch lymphatischer Leukämie mit Fludarabin vs. Fludarabin/Cyclophosphamid (FC).

- Therapie von nicht vorbehandelten Patienten (18 - 65 Jahre)
- Binet-Stadien B mit Therapiebedürftigkeit und Stadium Binet C
- Fludarabin $25 \text{ mg/m}^2/\text{d}$, d1–5, q28, max. 6 Zyklen vs. Fludarabin $30 \text{ mg/m}^2/\text{d}$, d1–3 und Cyclophosphamid $250 \text{ mg/m}^2/\text{d}$, d1–3, q28, max. 6 Zyklen

CLL 4 B-Protokoll

Weitere Randomisierung sowohl des Fludarabin- als auch des FC-Armes nach Erreichen einer Remission aus CLL-4 in Arm A: Campath-H, 30 mg; 3x/Woche, max. 12 Wochen und Arm B: Beobachtung ohne weitere Therapie.

CLL 5-Protokoll (Deutsche CLL-Studiengruppe, Phase-III-Studie)

Therapie von Patienten über 65 Jahre mit fortgeschrittener chronisch lymphatischer Leukämie mit Fludarabin vs. Chlorambucil

- Binet-Stadium B und C
- Chlorambucil $0,4 \text{ mg/kg KG p.o. d1, q15}$, Steigerung um je $0,1 \text{ mg/kg}$ in den folgenden Zyklen, bis Wirkungseintritt bzw. Toxizität, max. $0,8 \text{ mg/kg KG}$, Therapiedauer bis max. Ansprechen, max. 12 Monate, bei CR/PR mind. 6 Monate, bei NC/PD max. 3 Monate vs. Fludarabin $25 \text{ mg/m}^2/\text{d}$, d1–5, q28, max. 6 Zyklen

Campath-H



CLL 6-Protokoll (Deutsche CLL-Studiengruppe, Phase-III-Studie),
Rezidivtherapie

- Therapie der fortgeschrittenen chronisch lymphatischen Leukämie mit einer Kombination aus Fludarabin, Mitoxantron und Cyclophosphamid mit oder ohne G-CSF
- Rezidivtherapie (max. 3 Vortherapien, davon max. 1 Vortherapie mit Fludarabin)
 - Stadium Binet B oder C mit Therapiebedürftigkeit
 - 18.–70. Lj
 - Vorbehandelte Patienten mit CLL neigen unter Chemotherapie zu Infekten. Daher soll zusätzlich geprüft werden, ob die Gabe von G-CSF die Häufigkeit der Infekte verringert
 - Fludarabin 25 mg/m²/d, d1–3 + Cyclophosphamid 200 mg/m²/d, d1–3 + Mitoxantron 8 mg/m²/d, d1, q28, max. 6 Zyklen +/- G-CSF 5µg/kg/d Tag +6 bis Neutrophile > 1500/µl

Studienadressen

DCLLSG (Deutsche CLL-Studiengruppe) am Genzentrum der Ludwig-Maximilians-Universität München, Feodor-Lynen-Str. 25, 81377 München. Sekretariat:
Frau A. Westermann; Frau A. Wanninger, Tel.: 089/2180-6774,
Fax: 089/2180-6797

2. Lymphoplasmozytisches Lymphom und nodale Marginalzonenlymphome

2.1 Definition

Das lymphoplasmozytische Lymphom (Kiel-Klassifikation: lymphoplasmozytoides Immunozytom) trennt sich aufgrund von morphologischen und immunhistochemischen Kriterien von der B-CLL ab. Es subsummiert die früher als Makroglobulinämie Waldenström und atypische CLL bezeichneten Krankheitsentitäten.

2.2 Manifestationen

Sehr selten lokoregionär begrenzt (Stadium I und II), Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie.

Gelegentlich primär extranodaler Befall, z.B. Haut oder Orbita incl. Augenanhangsgebilde. Okuläre Lymphome siehe ITZ Therapieempfehlung „Primäre Hirntumoren u. ZNS-Metastasen“. Monoklonale Gammopathie, v.a. IgM in ca. 30%, Coombs-positive Anämien in ca. 13%.

2.3 Stadieneinteilung

Es gibt kein generell akzeptiertes Staging-System.

Die Einteilung erfolgt zumeist nach Ann-Arbor; im Stadium IV evtl. zusätzlich nach RAI oder BINET (s. S. 20).

M. Waldenström



2.4 Diagnostik

- Histologie (meist Lymphknoten)
- Knochenmarkzytologie und -histologie, Durchflusszytometrie
- BB + Diff., LDH, Elektrophorese, Immunglobuline und Immunfixation, Coombs-test
- Bei V.a. leukämische Ausschwemmung Durchflusszytometrie aus peripherem Blut
- Ausbreitungsdiagnostik (Röntgen-Thorax, Sono-Abdomen + LK-Stationen, ggf. CT, ggf. Endoskopie)

2.5 Therapie

Stadium I/II

Sehr selten; In den frühen Stadien I / IE und II / IIE besteht ein kurativer Ansatz durch die Strahlentherapie, wobei noch unklar ist, ob eine extended-field oder eine involved-field-Bestrahlung bessere Ergebnisse bringt. Abhängig vom Lebensalter, dem AZ und möglichen Nebenerkrankungen kann zwischen einer extended-field und einer involved-field-Bestrahlung gewählt werden. Im Rahmen einer prospektiven multizentrischen Studie aus Essen soll vergleichend eine extended- (Pat. < 75 J.) oder eine involved-field-Bestrahlung (Pat. > 75 J.) evaluiert werden. Die Dosis beträgt im extended-field 30 Gy, Aufsättigung im involved-field 40 Gy.

Stadium III/IV

Eine Therapieindikation besteht bei rascher Progredienz (innerhalb von 6 Monaten), B-Symptomatik, Bulk, Kompression wichtiger Organe, hämatopoetischer Insuffizienz, Hyperviskositätssyndrom, Organmanifestationen durch Amyloidose, Autoimmunhämolyse oder Autoimmunthrombopenie.

Als Primärtherapie empfiehlt sich wie bei der CLL Chlorambucil, alternativ das COP-Regime (bzw. Studienprotokoll Prof. Hiddemann).

Der Stellenwert der Nukleosidanaloga ist noch offen. Fludarabin oder 2-CDA kann bei refraktären oder frührezidierten Patienten eingesetzt werden; ebenso monoklonale Antikörper (Rituximab).

Bei B-Symptomatik oder Autoimmunphänomenen: Prednison.

Bei jüngeren Patienten kann ein intensives Chemotherapiekonzept unter Einschluss einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation diskutiert werden. Die frühzeitige Kontaktaufnahme mit einem transplantierenden Zentrum wird empfohlen. Derartige Vorgehensweisen sind nur im Rahmen von kontrollierten Studien sinnvoll (s. Studienprotokoll Prof. Hiddemann)

Soll die Option für eine spätere Hochdosistherapie bei jüngeren Patienten erhalten bleiben, sollte in der Primärtherapie auf stammzelltoxische Substanzen (z.B. Chlorambucil) verzichtet werden.

Bei fehlendem Ansprechen, bei Notwendigkeit rascher Symptomkontrolle und/oder sehr rascher Lymphomprogredienz nach Initialtherapie, Empfehlung einer

Strahlentherapie

Chemotherapie



Chemotherapie nach dem CHOP oder VACOP-B-Protokoll wie bei aggressiven Lymphomen.

Bei Spätrezidiven kann die Primärtherapie wiederholt werden.

Sondersituationen

Beim milzdominanten Subtyp, refraktärer Autoimmunhämolyse und/oder -thrombopenie oder bei Hyperspleniesymptomatik ggf. Splenektomie, alternativ im Einzelfall auch Milzbestrahlung.

Bei lokalisierten großen Lymphomen ohne anderweitige Therapiebedürftigkeit kann eine alleinige Strahlentherapie durchgeführt werden.

Beim Auftreten von gehäuften und schwerwiegenden Infektionen und bestehender sekundärer Immunglobulindefizienz: intravenöse Immunglobuline.

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 versus CHOP + Anti-CD20.

Studienzentrale: Prof. Dr. W. Hiddemann, Klinikum Großhadern, Medizinische Klinik III, Studienzentrale, Tegernseer Landstr. 243, 81549 München

Tel.: 089/6995-83-0 oder -1, Fax: 089/6995-83-12

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

- Ausgeprägte Splenomegalie (25% der Patienten), mäßige Splenomegalie in 80–90% der Fälle
- 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 Diff. BB oder mittels Durchflußzytometrie
- Knochenmark: eine KM-Biopsie ist essentiell für die Diagnose. Das KM ist meist hyperzellulär, die Infiltration kann diffus, fokal oder interstitiell sein. Gesteigerter



Fasergehalt durch Fibrose. Zytochemisch Nachweis der Tartrat-resistenten sauren Phosphatase (TRAP).

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

3.3 Therapie

Therapieprinzipien

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

Kriterien für die Therapieindikation

- Signifikante Zytopenie (Hb < 8–10 g%, Neutrophile < 500–1.000/ μ l, Thrombozyten < 50–100.000/ μ l)
- 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

Die Therapie beinhaltet 1 Zyklus (!) von Cladribin in einer Dosis von 0.1 mg/kg KG pro Tag kontinuierlich i.v. für 7 Tage. Alternativ kann Cladribin in einer Dosis von 0.14 mg/kg über 5 Tage als 2 Stunden-Infusion angewendet werden.

Nebenwirkungen: Fieber tritt bei etwa 40% der behandelten Patienten auf (Zytokin-mediert). 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 lange 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.

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

Die Rezidivrate beträgt ca. 14–20% nach 2–3 Jahren, die Gesamtüberlebensrate beträgt 86–96% nach 4 Jahren. Etwa 10% der Patienten sprechen primär nicht auf eine Therapie mit 2-CdA an. Diese Patienten können dann mit einem anderen Purin-Analagon (Pentostatin) oder mit IFN-alpha bzw. einer Splenektomie behandelt werden.

Purinanaloga

Therapieergebnisse



Bei Spätrezidiven nach 2-CdA Behandlung kann ein erneuter Therapieversuch mit 2-CdA durchgeführt werden, wobei die Remissionsraten dann mit 40–60% angegeben werden.

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 x pro Woche für 12–18 Monate. Die Responderate 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 x 3 Mio IE/Woche.

Splenektomie

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

- Anhaltender ausgeprägter, 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 beträgt Männer : Frauen = 3 : 2

4.3 Symptome

In Frühstadien in der Regel asymptomatisch (Zufallsbefund), bei fortgeschrittener Erkrankung: Osteolysen mit Knochenschmerzen, Spontanfrakturen (70%), Anämie durch KM-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
- β 2M, Gesamteiweiß, Serumelektrophorese (M-Gradient), quantitative Immunglobuline
- 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
- NB: Knochenszintigrafie bei Plasmozytom nicht sinnvoll!

Diagnosekriterien

Hauptkriterien

- Histolog. Plasmozytomnachweis in Gewebebiopsie
- KM mit Plasmazellinfiltration > 30 %
- Nachweis monoklonales Paraprotein:
 - im Serum: IgG > 35 g/l, IgA > 20 g/l
 - im Urin: kappa- oder lambda-Leichtketten > 1 g in 24 Stunden

Nebenkriterien

- KM mit Plasmazellinfiltration 10–30 % (A)
- Nachweis monoklonales Paraprotein unterhalb der o.g. Grenzen (B)
- Osteolysen (C)
- AK-Mangel: normales IgM < 0,5 g/l, IgA < 1 g/l, IgG < 6 g/l (D)

Die **Diagnose Plasmozytom** wird gestellt bei Erfüllen von mindestens: 1 Hauptkriterium und 1 Nebenkriterium oder 3 Nebenkriterien: A + B + C oder A + B + D. Abzugrenzen vom Multiplen Myelom ist die Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS), deren Kriterien die folgenden sind:

- KM-Infiltration mit Plasmazellen < 10 %
- Nachweis monoklonales Paraprotein (im Serum: IgG < 35 g/l, IgA < 20 g/l im Urin: kappa- oder lambda-Leichtketten < 1 g/24 Std.)
- keine Osteolysen
- klinisch asymptomatisch

Differentialdiagnosen

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

MGUS



Durie und Salmon

4.5 Stadieneinteilung

Durie und Salmon (1975)

Prognose: mediane ÜLZ

Stadium I:

Hb > 10 g/dl
 Serum-Calcium normal
 ≤ 1 Osteolyse > 5 Jahre
 niedriger M-Gradient
 (IgG < 50 g/l, IgA < 30 g/l
 oder Urin-Leichtketten < 4 g/24 Std.)

Stadium II:

weder Stadium I noch Stadium III 2,5–4 Jahre

Stadium III:

Hb < 8,5 g/dl
 Serum-Calcium erhöht
 > 1 Osteolyse 1–2 Jahre
 hoher M-Gradient
 IgG > 70 g/l, IgA > 50 g/l oder
 Urin-Leichtketten > 12 g/24 Std.

Anhand der Nierenfunktion zusätzliche Einteilung

A: Serum-Kreatinin < 2 mg/dl
 B: Serum-Kreatinin > 2 mg/dl < 1 Jahr

Weitere Prognoseabschätzung

Eine weitere Prognoseabschätzung ist mit der Kombination von 2 häufig bestimmten Serumparametern möglich.

β2-Mikroglobulin (mg/l)		CRP (mg/dl)	medianes Überleben
< 6	und	< 6	54 Monate
> 6	oder	> 6	27 Monate
> 6	und	> 6	6 Monate

Komplikationen

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

4.6 Therapie

4.6.1 Allgemeine Therapieempfehlungen

Die Therapie ist i.d.R. palliativ, eine Indikation für eine Therapie besteht erst im Stadium II und III der Erkrankung.



Es gibt jedoch Zentren, die bereits beim progredienten Stadium I eine systemische Therapie durchführen, allerdings konnte für dieses Stadium in randomisierten Studien kein Überlebensvorteil gezeigt werden, weshalb wir derzeit keine Indikation für die Einleitung einer systemischen Therapie im Stadium I der Erkrankung sehen. Im Rahmen von Studien wird der Einfluß von Bisphosphonaten auf den Verlauf untersucht.

Im **Stadium II/III** stehen verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung: Standard-Therapie ist weiterhin Melphalan/Prednisolon mit einer Responserate von etwa 40%. Alternative Protokolle stellen das VAD-Protokoll (Response Rate 55%) oder orales Idarubicin/Dexamethason dar. Allerdings weisen diese Protokolle trotz höherer Ansprechraten keinen Überlebensvorteil gegenüber Melphalan/Prednisolon auf.

Bei **Patienten < 60 Jahre** wird heute eine Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation durchgeführt (s.u.), mit dem Ziel der Verlängerung des progressionsfreien Intervalls bzw. der Verlängerung des Gesamtüberlebens. Eine Heilung ist auch durch diese Therapie nicht möglich.

Bei Patienten zwischen 60 und 70 Jahren zeigen Studien ebenfalls eine Überlegenheit der modifizierten Hochdosistherapie (Melphalan 100–140 mg/m²) mit autologer Stammzelltransplantation.

Ferner: Therapie bei fortgeschrittenem Myelom mit Bisphosphonaten.

4.6.2 Therapie für Patienten, die sich nicht für eine Hochdosistherapie qualifizieren, bzw. Patienten > 70 Jahre

Standard: Melphalan/Prednisolon (s.o.).

In Studien wird derzeit eine Kombinationstherapie von Bendamustin/Prednisolon vs. Melphalan/Prednisolon verglichen (Dr. Pönisch, Leipzig).

Außerdem wird die Kombination von Dexamethason und Thalidomid für Pat. > 70 Jahre evaluiert (Prof. Ludwig, Wien). 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).

Andere Medikamente in der Rezidivsituation sind Vinorelbin, Bendamustin oder Topotecan.

4.6.3 Patienten im Stadium II/III < 60 Jahre ohne signifikante Co-Morbidität

In dieser Situation sollte heute eine primäre Hochdosis-Therapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation erfolgen. Nach Daten einer französischen Multicenter-Studie ist nach Hochdosis-Therapie das ereignisfreie Intervall und das Gesamtüberleben der Patienten deutlich länger als nach einer konventionellen Chemotherapie.

Autologe Stammzelltransplantation

Bisphosphonaten



13q-Deletion

Patienten mit einer Deletion des Chromosom 13 weisen dabei eine deutlich schlechtere Prognose auf (Hochrisiko-Gruppe). Diese Patientengruppe zeigt auch nach Hochdosis-Therapie einen wesentlich schlechteren Verlauf als Patienten ohne 13q-Deletion. Daher wird in der aktuellen Studie der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM) eine Risikostratifikation für jüngere Patienten < 60 Jahre vorgenommen. Dabei wird empfohlen, dass Hochrisiko-Patienten, welche eine 13q-Deletion in der FISH-Analyse aufweisen, bei Vorhandensein eines HLA-identischen Familien- oder unverwandten Spenders allogent transplantiert werden. Dabei wird eine autologe Stammzelltransplantation gefolgt von einer allogenen Transplantation nach dosisreduzierter Konditionierungstherapie durchgeführt. Bei Patienten ohne HLA-identischen Stammzellspender erfolgt die Doppel-Hochdosis-Therapie mit Melphalan und jeweils anschließender autologer Stammzelltransplantation (siehe Studienprotokolle der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom [DSMM]).

Niedrig-Risiko-Gruppe: Doppel-Hochdosis-Melphalan-Therapie mit autologer Stammzell-Transplantation (siehe Studienprotokolle der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom).

Erhaltungstherapie nach Hochdosis-Therapie: in allen laufenden Studien wird die IFN- α -Erhaltungstherapie empfohlen, so auch in der neuen Studie der DSMM.

4.6.4 Patienten im Stadium II/III zwischen 60 und 70 Jahre ohne signifikante Co-Morbidität

Auch hier scheint eine Hochdosis-Therapie in modifizierter Form der Standard-Chemotherapie mit Melphalan/Prednisolon überlegen zu sein. Daher wird in der Studie der DSMM derzeit eine Doppel-Hochdosis-Therapie mit reduzierter Melphalan-Dosis (140 mg/m²) im Abstand von 2 Monaten als Therapieprinzip empfohlen, wobei hier weitgehend auf die Induktionstherapie verzichtet wird (siehe Studienprotokolle der DSMM).

Für diese Patientengruppe wird keine Interferon- α Erhaltungstherapie vorgesehen, allerdings sollte auch hier eine Bisphosphonat-Therapie durchgeführt werden.

4.6.5 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 Lymphknoten-

Solitäre Plasmozytome



region. 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 Studienprotokolle der DSMM

Prof. Dr. H. Einsele, Med. Univ. Klinik Tübingen, Otfried-Müller Str. 10, 72076 Tübingen, Tel.: 07071/298-2712.

5. MALT-Lymphome und diffuse großzellige Lymphome des Gastrointestinaltraktes

5.1 Epidemiologie

Ca. 3–10% aller NHL sind MALT-Lymphome, also Lymphome des „mucosa associated lymphoid tissue“ (extranodale Marginalzonenlymphome). 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 Ileocecalbereich. Bei 5 - 10% der Patienten besteht ein simultaner Befall mehrerer Abschnitte des Magen-Darm-Traktes.

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 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 Lymphome“ werden als „diffuse großzellige B-Zell-Lymphome“ bezeichnet, hochmaligne Anteile innerhalb eines MALT-Lymphoms ebenso (z.B. „MALT-Lymphom und diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom“). Bei etwa einem Drittel der gastrointestinalen Lymphome kommen hoch- und niedrigmaligne Lymphomanteile nebeneinander vor.

5.3 Stadieneinteilung

Zwei Klassifikationen sind derzeit in Gebrauch, bei der Stadienbenennung sollte daher die verwandte Klassifikation angegeben werden. Die Lugano-Klassifikation ist

Helicobacter pylori



Lugano

klinisch sinnvoller und praktikabler, die Musshoff-Klassifikation in der Überarbeitung durch Radaszkiewicz wird aber in Studien verwandt, insbesondere der sog. Münster-Studie. Beide Systeme sind ursprünglich für Magenlymphome angegeben worden.

Tabelle 7: Erweiterte Lugano-Stadieneinteilung (Stadium III kommt darin nicht vor):

I	Auf den GI-Trakt beschränkter Tumor
I 1	– Mukosa, Submukosa
I 2	– Muscularis propria, Subserosa, Serosa
II	Das primäre GI-Organ überschreitender Tumor
II 1	wie I und zusätzlich regionaler LK-Befall
II 2	wie I und zusätzlich infradiaphragmaler nichtregionaler LK-Befall
II E	kontinuierlicher Befall von Nachbarorganen oder -geweben
II 1 E	regionaler LK-Befall und E-Befall
II 2 E	nichtregionaler infradiaphragmaler LK-Befall und E-Befall
IV	wie I oder II und LK-Befall supradiaphragmal oder I oder II und diskontinuierlicher Befall extragastraler Organe

Musshoff/
Radaszkiewicz

Tabelle 8: Stadieneinteilung nach Musshoff/Radaszkiewicz:

E I 1	Uni-oder multilokulär, nur Mukosa und Submukosa
E I 2	wie E I 1, mit Infiltration von Muscularis propria oder Serosa oder per continuitatem in ein Nachbarorgan
E II 1	zusätzlich Befall der regionalen LK
E II 2	zusätzlich Befall über die regionalen LK hinaus (z. B. des Kompartimentes 3 des Magens)
E III	zusätzlicher lokalisierter Befall ober- und unterhalb des Zwerchfells
E IV	zusätzlicher diffuser oder disseminierter Befall eines oder mehrerer extraintestina- ler Organe

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, die Tiefenausdehnung des Befalls (I 1, I 2 nach Lugano) 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 häufig simultanen Befalls mehrerer Abschnitte des GI-Traktes obligat.

Endosonographie



- Aus diesem Grund auch Abklärung des Waldeyerschen Rachenringes und der Nasennebenhöhlen.
- Die endoskopische Gewebeentnahme (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 (Lugano) bzw. E I und E II (Musshoff/Radaszkiewicz)) bestand bis in die neunziger Jahre überwiegend in der operativen Entfernung des lymphomerkranken Organs und der regionalen Lymphknotendissektion.

Die Konsensusempfehlung von CAO, AIO und ARO, die noch gültig ist, sieht für die Stadien (Lugano) I und II 1 bei MALT-Lymphomen die R0-Resektion vor, bei klinisch höheren Stadien die operative Sicherung des pathologischen Stadiums. Im Stadium I 1 wird eine Helicobacter-Eradikationsbehandlung und engmaschige Nachkontrolle empfohlen, im Zweifelsfall ebenfalls die Resektion.

In den letzten Jahren häufen sich die Hinweise dafür, 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. Im Stadium I 1 (bzw. E I 1) kann bei 70% der Patienten eine Remission durch Eradikation von Helicobacter pylori (H.p.) erreicht werden. Die Langzeitergebnisse nach Eradikationsbehandlung sind jedoch noch nicht klar.

Derzeit sind in Deutschland zwei große Therapiestudien zur Behandlung von MALT-Lymphomen aktiviert. Die Deutsch-Österreichische Studie für Magenlymphome (s.u. „Würzburger Studie“, Prof. Fischbach) sieht ein primär operatives, stadienadaptiertes Vorgehen sowohl bei MALTomen als auch den großzelligen Lymphomen des Gastrointestinaltraktes vor. Die Multicenter-Studie „Gastrointestinale Lymphome“ (s.u. „Münsteraner Studie“, Dr. Koch) stellt das primäre Vorgehen aufgrund guter Ergebnisse mit dem konservativen Therapieansatz in das Ermessen der teilnehmenden Klinik bzw. die Präferenz des Patienten. Es ist geplant, dass beide Studienzentralen in Kürze eine neue gemeinsame Studie auflegen.

5.5.2 Therapieempfehlung

Auch bei MALT-Lymphomen sollten möglichst viele Patienten im Rahmen einer Studie behandelt werden. Aufgrund der höheren Flexibilität im primären therapeutischen Vorgehen empfiehlt das ITZ derzeit die Teilnahme an der „Münsteraner Studie“ (Adresse s. u.).

Außerhalb von Studien werden folgende grundsätzliche Behandlungsstrategien empfohlen:

Konsensus-
empfehlung von
CAO, AIO, ARO

Therapiestudien



Stadium I bzw. E I, Helicobacter pylori (H.p.) positiv

Eradikationsbehandlung (z.B. mit Omeprazol 2 x 20 mg, d 1–7 und 1 x 20 mg, d 8–28; Amoxicillin 2 x 1000 mg, d 1–7; Clarithromycin, 2 x 500 mg, d 1–7).

Bei Persistenz (keine CR nach 6 Monaten) oder Rezidiv ist entweder die radikale Operation oder eine Radiatio indiziert.

Stadium I bzw. E I, H.p. negativ, und Stadium II bzw. E II

Radiatio oder radikale Operation, bei Stad. II oder bei Resektionsgrad R1 oder R2 auch im Stadium I zusätzliche involved-field-Bestrahlung mit 30 Gy.

Die primäre Bestrahlung (ohne Operation) kann als reine involved-field-Bestrahlung mit 40 Gy oder als extended-field-Bestrahlung mit 30 Gy und Boost der involved-field-Region bis 40 Gy durchgeführt werden. Welches Konzept überlegen ist, ist Gegenstand der laufenden Studien. Aufgrund der relativ hohen Toxizität der extended-field-Bestrahlung („abdominelles Bad“) geht die Tendenz zur involved-field Radiatio.

Stadium IV bzw. E III und E IV

Polychemotherapie ohne zusätzliche Bestrahlung analog zur Behandlung fortgeschrittener „niedrig maligner“ Lymphome

Bei (selten gegebener) kurativer Bestrahlungsmöglichkeit Radiatio.

5.5.3 Therapie der diffusen großzelligen („hochmalignen“) Magen- und intestinalen Lymphome

Prinzipiell entspricht das therapeutische Vorgehen dem bei sonstigen lokalisierten „hochmalignen“ NHL. Eine primäre Operation bei bekannter Histologie wird nicht empfohlen. Allerdings finden sich bei diesen Lymphomen des Gastrointestinaltraktes häufig auch MALTom-Anteile, so dass im Anschluss an die Chemotherapie (z. B. 4–6 Kurse CHOP) eine adjuvante involved-field-Radiatio mit 40 Gy erfolgt. Falls keine Chemotherapie möglich ist, kann eine (dann häufig palliativ intendierte) alleinige Strahlentherapie bis 45 Gy durchgeführt werden. Auf eine ausreichende Schonung der Nieren und eine seitengetrennte Clearancemessung prätherapeutisch 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 ist die zusätzliche involved-field-Bestrahlung mit 40 Gy erforderlich.

5.6 Studienadressen**„Münsteraner“ Studie**

Medizinische Universitätsklinik, Albert-Schweitzer-Str. 33, 48149 Münster, Studiensekretariat: Tel.: 0251/834 9526 oder -834 7593.

„Würzburger“ Studie

Medizinische Poliklinik, Universität Würzburg, Klinikstr. 8, 97070 Würzburg, Studiensekretariat: Tel.: 0931/201 7007, Fax: 0931/201 7073.



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

Ähnlich wie bei diffusen großzelligen Lymphomen kann auch für follikuläre Lymphome der *Internationale Prognose-Index (IPI)* (s. Kap. 8.2.) angewendet werden, wobei folgende Risikofaktoren berücksichtigt werden: Alter < vs. > 60 Jahre, LDH normal vs. pathologisch, Stadium I/II vs. III/IV, Karnofsky-Status gut vs. schlecht, extranodaler Befall ≥ 2 vs. < 2.

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 den diffusen großzelligen Lymphomen zugeordnet (s. Kap. 8.).

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

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

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. Eine alleinige involved-field Radiatio ist nicht ausreichend.

Neben den bislang vorliegenden Daten dürfte für eine ausreichende Tumoreradikation eine extended-field oder eine total-nodale Radiatio mit 30 Gy und ein Boost der initialen Tumormanifestationen bis 40–44 Gy indiziert sein. Ob eine total-nodale Bestrahlung erforderlich oder eine extended-field Radiatio ausreichend ist,

Prognose-Index

Alleinige Radiatio



Hochdosis-Chemotherapie

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 (s.o.).

Allerdings kann im Stadium IIIA bei geringer Tumormasse und fehlenden intensiveren Therapieoptionen eventuell eine alleinige Strahlentherapie in kurativer Absicht im Rahmen von Studien (s.o.) 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 als mögliche kurative Therapiemaßnahme überprüft. Resultate von randomisierten Studien liegen allerdings bislang noch nicht vor. In diesen Therapiekonzepten wird auch der Einsatz von anti-CD20 Antikörpern (Rituximab) überprüft.

Grundsätzlich sollte eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation in erster Remission nur im Rahmen von Studien durchgeführt werden, wie sie z.B. in Tübingen (s. u.) gegenwärtig durchgeführt werden.

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 z.B. Chlorambucil, MCP, COP, CHOP, Rituximab, oder Fludarabin.

In den letzten Jahren haben insbesondere Fludarabin sowie der humanisierte anti-CD20 Antikörper Rituximab eine weit verbreitete Anwendung in der Behandlung der folliculären Lymphome gefunden; sie sind jedoch bislang nicht für die Primärtherapie dieser Erkrankungen zugelassen.

Unter Umständen kann nach Erreichen einer Remission eine IFN-alpha Erhaltungstherapie mit dem Ziel der Verlängerung des progressions-freien Intervalls (und evtl. sogar des Gesamtüberlebens) durchgeführt werden.

6.3.3 Rezidivtherapie

Generell sollte bei einem Rezidiv eines folliculären Lymphoms eine erneute histologische Sicherung zum Ausschluss einer Transformation in ein hochmalignes NHL erfolgen!



Die Wahl der Therapie richtet sich u.a. nach der Länge der vorangegangenen 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 umgestellt werden. In diesem Zusammenhang sollte auch geprüft werden, ob eine autologe Transplantation möglich und sinnvoll ist. Hier empfiehlt es sich, frühzeitig mit einem Transplantations-Zentrum Kontakt aufzunehmen.

Bei primärer Resistenz, Progression unter der Initialtherapie oder bei Frührezidiven (< 6–2 Monate) empfiehlt sich bei jüngeren Patienten (< 60–65 Jahren) eine Intensivierung der Chemotherapie (z. B. CHOP, VACOP-B, VIP-(E) oder DHAP), gegebenenfalls unter Einschluß von Fludarabin oder von Rituximab. Bei Chemosensitivität könnte dann eine Hochdosis-Therapie mit autologer Stammzelltransplantation zum Einsatz kommen. Mit einem derartigen Hochdosis-Therapieansatz konnte in verschiedenen Studien eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens erzielt werden.

Unter Umständen können im Rahmen von Studienprotokollen auch Radioimmuntherapien mit oder ohne autologe Stammzell-Transplantationen in Frage kommen. Dafür kommen Yttrium-, Rhenium- oder Jod-konjugierte anti-CD20 Antikörper zur Anwendung. 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.

In der Regel wird die Wahl der Therapie abhängig gemacht von der klinischen Situation und der Wachstumstendenz der Lymphomerkkrankung. Bei rascher Progression empfiehlt sich eher ein aggressiveres Protokoll, wohingegen bei weniger aggressivem Lymphomwachstum eine wenig aggressive Therapie gewählt werden sollte. Bei ausgeprägtem leukämischem Verlauf ist u.U. mit Fludarabin eine günstige Therapieoption gegeben.

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 %. Komplette Remissionen werden nur selten erreicht (< 10%). Die mittlere Remissionsdauer liegt bei etwa 12 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, wo unter der erstmaligen Rituximab-Therapie eine etwas erhöhte Rate an Infusions-assoziierten Nebenwirkungen (Fieber, Schüttelfrost) bzw. sogar Tumorlysesyndrome auftreten können.

Jüngere Patienten

Radioimmuntherapie

Ältere Patienten

Rituximab



Eine Retherapie nach vorausgegangener Rituximab-Therapie ist nach gegenwärtigem Kenntnisstand ebenfalls erfolgreich, allerdings sind nach Rituximab-Vorbehandlung auch CD20-negative Lymphome beschrieben worden, die eine erneute Therapie mit Rituximab ausschließen.

6.3.5 Weitere Therapiemöglichkeiten

Radioimmuntherapie

Radioimmuntherapien mit anti-CD20 Antikörpern (Tositumomab (Jod 131) und Ibritumomab Tiuxetan [Zevalin]) sind gegenwärtig in klinischer Prüfung und stehen kurz vor der Zulassung. Diese Therapien scheinen nach ersten Studien erfolgreich zu sein und im Vergleich zu unkonjugiertem Rituximab noch wirksamer. So sind bei Patienten mit kompletten Remissionen Response-Dauern von annähernd 5 Jahren beschrieben worden. Eine derartige Therapie muß lediglich einmal durchgeführt werden. Eine enge Kooperation mit den Nuklearmedizinern ist notwendig.

Allogene Stammzell-Transplantation bzw. allogener Immuntransfer zur Induktion einer Graft-versus-Lymphom Reaktion („Mini-Transplantation“)

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

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

(Ansprechpartner: OA Dr. C. Faul, Medizinische Universitätsklinik Tübingen, Abt.II, Tel.: 07071/29-82711).

6.4 Studien

Studienprotokoll Tübingen

“Treatment of follicular and mantle cell Non-Hodgkin’s lymphoma with anti-CD20 antibody Rituximab (IDEC-C2B8) after high-dose chemotherapy with autologous CD34+ enriched peripheral blood stem cell transplantation”.

(Studienleitung: PD Dr. Brugger. Kontaktpersonen: PD Dr. Hebart, Dr. Hirsch, Medizinische Universitätsklinik, Abt. Innere Medizin II, 72076 Tübingen, Tel.: 07071/298-2712).



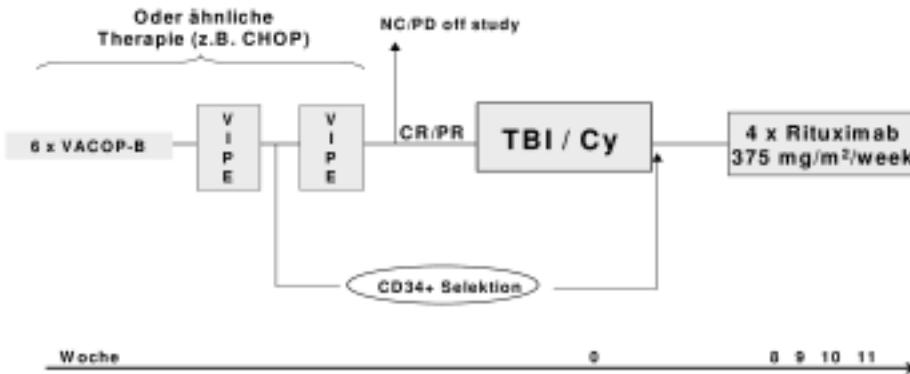


Abb. 4: Studienprotokoll Tübingen

Weitere Studienadressen

Deutsche Lymphomstudiengruppe: Studienzentrale: Prof. Dr. W. Hiddemann, Klinikum Großhadern, Medizinische Klinik III, Studienzentrale, Tegernseer Landstr. 243, 81549 München
 Tel.: 089/6995-83-0 oder -1, Fax: 089/6995-83-2

„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.



Ungünstige
Prognose

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 „niedrig-malignen“ Lymphomen der Kiel-Klassifikation weist das Mantelzell-NHL eine äußerst ungünstige Prognose mit einem medianen Überleben von 30–40 Monaten auf!

7.3 Therapieempfehlungen (s. auch folliculäre Lymphome, Kap. D. II. 6.)

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 Prognoseverbesserung gegenüber herkömmlichen Therapien beigetragen. Anthrazyklinhaltige Chemotherapien zeigen ebenfalls keine gesicherte Verbesserung der Prognose. Neue Wege könnten Radioimmuntherapien darstellen, z. B. mit Yttrium-konjugierten anti-CD20 Antikörpern. Auch die Rolle einer Hochdosis-Therapie mit autologer Stammzell-Transplantation bei Patienten < 60 Jahre ist bislang nicht gesichert, wenngleich kürzlich gezeigt wurde, dass eine Hochdosis-Therapie mit autologer Stammzell-Transplantation gegenüber einer konventionellen Therapie eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens zeigt. Insofern sollten weiterhin möglichst alle Patienten in Studienkonzepte (→ siehe folliculäre Lymphome, z. B. Tübinger Protokoll) eingeschlossen werden.

Die MCL werden in den frühen Stadien I/II mit einer primären Radiatio in Analogie zu den folliculären Lymphomen (siehe dort) behandelt. Sie können auch in den Beobachtungsarm der prospektiven multizentrischen Studie aus Essen eingebracht werden. Die Patienten erhalten dann unter standardisierten Bedingungen < 75 Jahren eine extended-field Bestrahlung, bei Alter > 75 Jahre eine involved-field Bestrahlung.



8. Klinisch „hochmaligne/aggressive“ Lymphome

8.1 Grundlagen

Wenngleich die WHO-Klassifikation eine Gruppierung der Lymphome nach deren klinischen Verlauf nicht mehr vorsieht, ist eine zusammenfassende Darstellung folgender, unbehandelt aggressiv verlaufender Lymphome sinnvoll, da sie sich hinsichtlich therapeutischer Gesichtspunkte derzeit unter eine Strategie subsummieren lassen.

Diffuse großzellige Lymphome

- Variante: zentroblastisches NHL
- Variante: immunoblastisches NHL
- Variante: anaplastisches B-NHL, anaplastische großzellige Lymphome (T-/Null-NHL)
- Variante: T-Zell reiches/histiozytenreiches B-NHL,
- Subtypen:
 - primär mediastinales großzelliges B-NHL
 - intravaskuläres Lymphom

Follikuläre Lymphome Grad 3

Grundsätzlich ist bei diesen Lymphomen von einer Systemerkrankung auszugehen. Operative Eingriffe kommen lediglich zur Diagnosesicherung in Betracht. Auch die alleinige Strahlentherapie kommt nur für Patienten in Frage, denen bei lokalisierter Erkrankung eine Chemotherapie nicht zugemutet werden kann. Bei Patienten mit ausgedehnten Tumormassen oder Resttumoren kann nach der Chemotherapie eine konsolidierende Bestrahlung erwogen werden.

Insgesamt können 30–40% der Patienten mit diesen „hochmalignen“ Lymphomen geheilt werden. Die Prognose kann bei Diagnosestellung anhand des *Internationalen Prognoseindexes (IPI)* abgeschätzt werden.

8.2 Internationaler Prognoseindex (Shipp-Score)

Unabhängige Risikofaktoren (RF) für alle Patienten

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

Es erfolgt eine Einteilung in folgende Risikogruppen

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

Prognose-Index



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

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

Entsprechend erfolgt eine Einteilung in Risikogruppen

		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. 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.

8.3.1 Stadium I/II

Den Standard der Systemtherapie stellt unverändert das CHOP-Protokoll dar. Bei einem frühen Erkrankungsstadium (Stadium I/II) und geringem Risikoprofil („low risk“ nach IPI) werden in der Regel eine kombinierte Chemo- und Strahlentherapie appliziert (4 bis max. 6 Zyklen). Eine mögliche Alternative ist z. B. VACOP-B (mindestens 7 Wochen). Während der Therapie müssen regelmäßige Verlaufuntersuchungen (Körperliche Untersuchung, Laborkontrollen, ggf. bildgebende Diagnostik) durchgeführt werden, um Komplikationen oder ein Therapieversagen frühzeitig zu erkennen. Nach 4 Zyklen CHOP und kompletter Remission erfolgt eine „involved-field- Bestrahlung“ bis 40 Gy; bei partieller Remission bis 50 Gy. Nach 6 Zyklen CHOP (oder 12 Wochen VACOP-B) und erreichter Vollremission kann in der Regel auf eine Nachbestrahlung verzichtet werden.

Wird während der Behandlung ein Nichtansprechen oder ein Progress festgestellt, so ist eine Therapieumstellung bzw. -intensivierung erforderlich.

8.3.2 Therapie im fortgeschrittenen Stadium (III/IV)

Bei fortgeschrittenen Stadien und mittlerem Risikoprofil (1 RF) besteht die Standard-Therapie aus 6 bis 8 Zyklen CHOP (bzw. 12 Wochen VACOP-B).

Kombinierte Chemo- und Strahlentherapie

CHOP



Im Rahmen von Studien der Deutschen Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNL) wird der Effekt der zusätzlichen Gabe von Etoposid im Rahmen der CHOEP-Therapie oder der Effekt von verkürzten Therapieintervallen (CHOP-4 vs. CHOP-21 Tage) überprüft.

Bei initialem Tumorbulk, lokalisiertem Restbefund und/oder primärem extranodalen Befall ist eine konsolidierende Radiatio zu erwägen.

In der Primärtherapie von Hochrisiko-Patienten (≥ 2 RF nach dem Alters-adaptierten Risikoindex) und Alter < 60 Jahren werden in Studien dosisintensivierte oder Hochdosis-Konzepte mit autologer Stammzell-Transplantation evaluiert (\rightarrow siehe auch Tübinger Phase-II-Studie, S. 43).

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.

Bei einem Spätrezidiv nach langem behandlungsfreiem Intervall kann unter Umständen eine nochmalige Standard-Therapie erwogen werden.

Patienten über 65 Jahre oder Patienten, die nicht für eine Hochdosis-Therapie in Frage kommen, werden einer in der Regel palliativen Salvage-Therapie zugeführt. Da sich der überwiegende Anteil der Rezidiv-Patienten in einer palliativen Situation befindet, ist in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand, der Vorbehandlung und dem Therapiewunsch des Patienten über das weitere Vorgehen zu entscheiden. Ein einheitliches Konzept existiert nicht. Zur Anwendung kommen modifizierte Standard-Therapieprotokolle oder Monotherapien (siehe Auswahl an Salvage-Protokollen, S. 47).

Bei lokalisierten Problemen kann 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 Chemotherapie. Ein voll dosiertes 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. Bei initial großen Tumormassen und schlechtem Allgemeinzustand ist eine Vorphasen-Behandlung oder Splittung der Standardtherapie möglich, z. B. Beginn mit Steroiden und Vincristin beim CHOP-Protokoll.

Hochrisiko-
Patienten

Salvage-Therapie



R-CHOP

Im Rahmen von Studien wird der ergänzende Einsatz monoklonaler anti-CD20 Antikörper (Rituximab) zur CHOP-Therapie untersucht. Nach Daten der französischen GELA-Gruppe kann durch die kombinierte Chemo-Immuntherapie bei Patienten > 60 Jahre (R-CHOP) gegenüber einer CHOP-Therapie das 2-Jahre-erkrankungsfreie Überleben und das Gesamtüberleben um 15–20% verbessert werden, und zwar sowohl bei „high-risk“ als auch bei „low-risk“ Patienten und ebenso bei Patienten unter bzw. über 70 Jahren. Aufgrund dieser Daten wird demnächst die Anwendung von Rituximab auch in dieser Indikation zugelassen werden.

Intrathekale Therapie

8.3.5 ZNS-Therapie

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

Bei einer Risikokonstellation für eine meningeale Beteiligung, insbesondere bei Befall von Hoden, NNH und Knochenmark, ist eine prophylaktische intrathekale Therapie durchzuführen (in der Regel 4x). 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 (s. ITZ Therapieempfehlung „Primäre Hirntumoren und ZNS-Metastasen“).

8.3.6 Therapieprotokolle**Ausgewählte Therapieprotokolle****CHOP**

Cyclophosphamid	750 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Doxorubicin	50 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Vincristin	1.4 mg/m ² (abs. 2 mg)	i.v.	Tag 1
Prednison	100 mg (abs.)	p.o.	Tag 1-5

Wiederholung Tag 22

CHOEP

Zusätzlich zum CHOP-Protokoll:

Etoposid	100 mg/m ²	i.v.	Tag 1–3
----------	-----------------------	------	---------

Wiederholung Tag 22

VACOP-B

Prednison	75 mg (KO<1.6m)	p.o.	Tag 1,...
	100 mg (KO>1.6m ²)	p.o.	
1. Woche tgl., dann 2-täg. für 12 Wochen			



Vincristin	1.2 mg/m ² (abs. 2mg)	i.v.	Tag 8 Wiederholung Woche 4, 6, 8, 10, 12
Bleomycin	10 mg/m ²	i.v.	Tag 8 Wiederholung Woche 4, 6, 8, 10, 12
Doxorubicin	50 mg/m ²	i.v.	Tag 1 Wiederholung Woche 3, 5, 7, 9, 11
Etoposid	50 mg/m ² 100 mg/m ²	i.v. p.o.	Tag 15 Tag 16+17 Wiederholung Woche 7, 11
Cyclophosphamid	350 mg/m ²	i.v.	Tag 1,29,56

Ausgewählte Salvagetherapie-Protokolle

DHAP

Cisplatin	100 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Cytosin-Arabinosid	2 x 2000 mg/m ²	i.v.	Tag 2
Dexamethason	40 mg (abs.)	i.v./p.o.	Tag 1–4

VIPE

Etoposid	500 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Ifosfamid	4000 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Cisplatin	50 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Epirubicin	50 mg/m ²	i.v.	Tag 1

Monotherapie-Palliativtherapie

Bendamustin	120 mg/m ²	i.v.	Tag 1+2
-------------	-----------------------	------	---------

ZNS-Therapie

Cytosin-Arabinosid	40 mg (abs.)	i.th.
Dexamethason	4 mg (abs.)	i.th.
Methotrexat	15 mg (abs.)	i.th.

ZNS-Prophylaxe

Methotrexat	15 mg (abs.)	i.th.
im Wechsel mit Cytosin-Arabinosid	40 mg (abs.)	i.th.

8.4 Studienprotokolle

Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNL)

- 6 Zyklen CHOP-21 +/- Rituximab versus 8 Zyklen CHOP-21 +/- Rituximab (Alter > 60 Jahre) (RICOVER Studie)
- CHOEP +/- Rituximab bei Pat. < 60 Jahre und low-risk IPI (MInT Studie)



Groupe d'Etude de Lymphomes de l'Adulte (GELA)

8 Zyklen CHOP versus 8 Zyklen CHOP + Rituximab (375mg/m²)

Hochdosistherapie: Studienprotokoll Medizinische Universitätsklinik Tübingen

Phase II Studie zur Überprüfung der Effizienz einer primären Hochdosis-Chemotherapie mit PBPC-Transplantation bei hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen mit ungünstigem Prognoseindex (≥ 2 Risikofaktoren) (Kontaktperson: PD Dr. Hebart).

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 Kap. 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. großzelliges anaplastisches T/Null-Zell-Lymphom) werden analog den diffusen großzelligen B-Zell-Lymphomen therapiert (s. II.8.).

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 auch 6 Monate nach erstmaliger kutaner Manifestation 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 behan-



delt 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. Zusätzlich enthält die Klassifikation provisorische Krankheitsentitäten, die noch nicht ausreichend klinisch definiert sind. Unter diese provisorischen Entitäten fallen jedoch nur ungefähr 5 % aller primär kutanen Lymphome.

Klassifikation der EORTC-Gruppe „Kutane Lymphome“

Tabelle 9: T-Zell-Lymphome der Haut

Indolent (Überlebenszeit > 10 Jahre)	Mykosis fungoides + folliculäre 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

CTCL = kutanes T-Zell-Lymphom

Tabelle 10: 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

CBCL = kutane B-Zell-Lymphome

1.3 Staging-Untersuchungen bei primär kutanen Lymphomen

- Ganzkörperinspektion, Lymphknotentastbefund und eventuell Lymphknotenonographie, Exstirpation suspekter Lymphknoten, Abdomensonographie, Röntgen-Thorax, CT-Untersuchung nur bei auffälligem Röntgen-Thorax oder Abdomensonographiebefund, Beckenkammbiopsie, Blutbild, Differentialblutbild, Leberwerte, Nierenwerte, LDH.



- bei CTCL zusätzlich: Blutausstrich auf Sézary-Zellen, bei Sézary-Syndrom CD4/CD8-Ratio
- bei CBCL zusätzlich: Erfragen von B-Symptomen, Serumelektrophorese, Immunfixation, Bence-Jones-Proteine, Borrelien- und EBV-Serologie.

2. Kutane T-Zell-Lymphome (CTCL)

2.1 Mykosis fungoides (MF)

2.1.1 Grundlagen

Die MF ist das häufigste kutane Lymphom mit indolentem Verlauf und langsamer Progression über Jahre oder Jahrzehnte. Zusammen mit der leukämischen Variante, dem Sézary-Syndrom, umfaßt sie 70% aller kutaner T-Zell-Lymphome. Als MF-Varianten gelten die pagetoide Retikuloze und die Mucinosis follicularis.

Meist finden sich multiple ekzemartige, nicht infiltrierte Herde (Patch-Stadium) konfluent am Hautintegument. Die Progression dieser Herde zeigt sich in einer zunehmenden Infiltration (Plaque-Stadium) und Auftreten von ulzerierenden Knoten (Tumor-Stadium). Bei weiterem Fortschreiten sind eine spezifische Lymphknoteninfiltration und Befall innerer Organe zu erwarten. Eine Progression über das Patch-Stadium hinaus muß nicht regelmäßig erfolgen. Auch müssen im Verlauf nicht alle Stadien konsekutiv durchlaufen werden.

Die 10-Jahres-Überlebensraten sind wie folgt:

T1: 100%, T2: 67%, T3: 40%, T4: 40%.

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

Im frühen 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 11: TNM-Klassifikation der MF

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

Prognose



M: Viszerale Organe

M0	Kein Befall
M1	Viszeraler Befall

Tabelle 12: Stadiengruppierung der MF

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 in der Regel 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
- PUVA (Psoralen und UVA) mit IFN α , auch wiederholt
- Re-PUVA (orale Retinoide und PUVA)
- **Bei Rezidiv oder Progression:** Ganzhautbestrahlung

Stadium IIB

- PUVA mit IFN α und Bestrahlung einzelner Tumoren mit Röntgenweichstrahltherapie
- Ganzhautbestrahlung mit Elektronen (Radioonkologie des UKT Tübingen)
- **Bei Progression:** Systemische Chemotherapie, Therapiealternativen: Knosp-Protokoll, COP, CHOP, liposomal verkapseltes Doxorubicin.

Stadium III (beinhaltet Sézary-Syndrom)

- extrakorporale Photopherese, evtl. kombiniert mit IFN α und oralen Retinoiden
- PUVA mit IFN α
- MTX 7–20 mg/m² 1 x/Woche oder COP, CHOP
- **Bei Progression:** Palliativ PUVA, Ganzhautbestrahlung mit Elektronen (Radioonkologie des UKT Tübingen), perkutane Strahlentherapie mit Photonen, Chemotherapie, s. Stadium IIB

Stadium IVA und IVB

- Palliativ Chemotherapie, ev. kombiniert mit IFN α oder Retinoiden
- Extrakorporale Photopherese bei leukämischem Verlauf



2.1.3 Strahlentherapie der Mykosis fungoides

In Analogie zu den Empfehlungen der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft wird der Einsatz der Strahlentherapie wie folgt empfohlen:

In den frühen Stadien IA, IB, IIA Ganzhautbestrahlung mit niederenergetischen Elektronen von ca. 1 cm Eindringtiefe.

Die Behandlung wird mit einer Einzeldosis von 1,5 Gy/Tag, 4x in der Woche bis zu einer Gesamtdosis von 36 Gy durchgeführt. Abhängig von der angewendeten Technik muß eine Aufsättigung unterdosierter Areale (Perineum, Axillen, Submamärregion, Scheitel, Fußsohlen), üblicherweise einmal in der Woche, erfolgen. Ein konsequenter Schutz der Augenlinsen durch eine spezielle Bleibrille und der Nagelbetten im Hand- und Fußbereich durch Bleikappen ist unabdingbar.

In den fortgeschrittenen Stadien mit tumorösen Hautveränderungen und/oder Lymphknotenbefall kann die Strahlentherapie sinnvoll in palliativer Intention eingesetzt werden. Es empfiehlt sich bei Lymphknotenbefall eine involved-field-Bestrahlung der betroffenen Region mit einer Dosis von 30–40 Gy. Die Gesamtdosis richtet sich auch nach der Lokalisation und Begleitbehandlungen. Bei oberflächlichen tumorösen Infiltraten wird meist eine Bestrahlung der Manifestation mit Sicherheitssaum von 2–3 cm mit Elektronen durchgeführt. Bei tiefer reichender Infiltration kann auch hier der Einsatz von Photonen sinnvoll sein. Die Gesamtdosis sollte 30–40 Gy betragen.

2.1.4 Mykosis fungoides mit Mucinosis follicularis

Dies ist eine Variante einer Mykosis fungoides mit follikulotropen Infiltraten und muzinöser Degeneration der infiltrierten Haarfollikel mit Haarausfall in Folge.

Therapie: s. o.

2.1.5 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

2.2 Sézary-Syndrom

Grundlagen

Das SS wird als die leukämische Verlaufsform der MF aufgefaßt. Es ist durch die Trias Erythrodermie, generalisierte Lymphadenopathie und atypische Lymphozyten (Sézary-Zellen) in Haut, Lymphknoten und Blut bei einer Leukozytose charakterisiert. Für die EORTC Study Group ist der Nachweis einer monoklonalen T-Zell-Proliferation im peripheren Blut eine Grundvoraussetzung für die Diagnose eines Sézary-Syndroms. Ein high-risk-Patient hat Sezary-Zellen $> 4000/\text{mm}^2$ im peripheren Blut, eine CD4/CD8 Ratio > 20 und eine erhöhte LDH. Die Erythrodermie



geht meist mit einem starken Juckreiz, therapieresistenten Palmoplantarkeratosen und einer diffusen Alopezie einher. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 10%.

Therapie

- Extrakorporale Photopherese, evtl. in Kombination mit $\text{IFN}\alpha$, oralen Retinoiden, PUVA
- PUVA mit $\text{IFN}\alpha$
- MTX 7–20 mg/m² 1x / Woche; COP; CHOP

2.3 Primär kutanes CD30+ großzelliges T-Zell-Lymphom

Grundlagen

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. Die Prognose primär kutaner großzelliger CD30-positiver T-Zell-Lymphome ist exzellent (10 Jahres- Überlebensrate 95%) und ist nicht mit der von nodalen CD30+ großzelligen, anaplastischen T/Null-Zell-Lymphomen zu vergleichen. Sollte bei primär kutanen großzelligen CD30-positiven T-Zell-Lymphomen eine sekundäre Lymphknotenbeteiligung auftreten, so bleibt die Prognose dennoch sehr gut (krankheitsbezogene 5 -Jahresüberlebensrate 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 gesicherte Behandlungsoption.

2.4 Lymphomatoide Papulose (LyP)

Grundlagen

Die LyP ist eine chronisch rezidivierende, meist 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 6–8 Wochen unter einer Narbenbildung abheilen. Zeitgleich entstehen an anderer Stelle neue Läsionen. Die 5-Jahres-Überlebensrate be-

Exzellente
Prognose



Aggressiver Verlauf

trägt 100%. Ungefähr 20% aller Patienten entwickeln eine assoziierte Lymphom-erkrankung (meist MF, CD30-positives großzelliges T-Zell-Lymphom oder Morbus Hodgkin). Diese Lymphom-erkrankung 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.

2.5 Primär kutanes CD30neg. großzelliges T-Zell-Lymphom

Die EORTC grenzt aggressive T-Zell-Lymphome ab, die im wesentlichen durch eine großzellige Morphologie und fehlende CD30-Expression definiert sind und sich nicht im Rahmen einer MF manifestieren. Klinisch finden sich solitäre, gruppierte oder generalisierte Plaques und Knoten am Hautorgan. Sie entstehen in kurzer Zeit. Der Verlauf ist aggressiv, die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 15%. Eine Polychemotherapie wie bei nodalen großzelligen Lymphomen wird empfohlen. Nur bei einem solitären oder bei wenigen umschriebenen Läsionen kann eine Strahlentherapie als initiale Therapie erwogen werden.

3. Primär kutane B-Zell-Lymphome (CBCL)

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

3.1 Primär kutanes Keimzentrumslymphom

Dieses „niedrig maligne“ Lymphom entwickelt sich aus neoplastischen Follikelzenterszellen. Großzellige Keimzentrumslymphome zeigen keinen aggressiven Verlauf, so dass 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. Allgemeinsymptome wie Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, Fieber oder Nachtschweiß fehlen.



3.2 Primär kutanes Immunozytom (einschließlich Marginalzonen-B-Zell-Lymphom)

Diese „niedrig-malignen“ Lymphome präsentieren sich als solitäre Läsionen oder als gruppiert stehende rötlich-bräunliche Plaques oder halbkugelige Tumoren. Prädilektionsstellen sind die unteren Extremitäten (Immunozytom) bzw. die oberen Extremitäten und der Stamm (Marginalzonen-B-Zell-Lymphome). Das kutane Immunozytom kann mit einer Akrodermatitis chronica atrophicans assoziiert sein. Die Prognose ist exzellent. Gewöhnlich werden weder eine Paraproteinämie noch ein extrakutaner Befall gesehen.

3.3 Großzelliges B-Zell-Lymphom des Beines

Grundlagen

Dieses schnell wachsende, primär kutane Lymphom mit großzelliger Zytologie tritt gehäuft bei alten Menschen an der unteren Extremität auf und hat eine relativ schlechte Prognose. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 58%. Erythematös-livide Plaques und Tumoren infiltrieren tiefe Gewebeschichten und ulzerieren. Häufig findet sich bereits bei Diagnosestellung ein Lymphknotenbefall in der Leiste. Unbehandelt ist innerhalb kurzer Zeit mit einem extrakutanen Befall zu rechnen. Aus therapeutischer Sicht sollte dieses aggressive primär kutane B-Zell-Lymphom nicht mit einem primär kutanen Keimzentrumslymphom mit großzelliger Zytologie und Lokalisation am Kopf oder Rücken verwechselt werden, da letzteres auch bei großzelliger Zytologie einen benignen Verlauf nimmt und keiner Polychemotherapie bedarf.

Therapie primär kutaner B-Zell-Lymphome

Bei unilokulärer Manifestation eines niedrig-malignen B-Zell-Lymphoms kann primär eine Exzision des Tumors erfolgen. Eine primäre Strahlentherapie mit ionisierenden Strahlen wird bevorzugt, falls mehrere Tumoren in einer anatomischen Region auftreten, die einer operativen Entfernung schlecht zugänglich sind. Exzision und anschließende Bestrahlung können kombiniert werden. In letzter Zeit wird auch über die erfolgreiche intraläsionale Applikation des CD20-Antikörpers Rituximab bei CD20-positiven B-Zell-Lymphomen berichtet. Bei positiver Borreliens-Serologie ist zunächst eine antibiotische Behandlung mit Ceftriaxon (2g/die i.v. über 2 Wochen oder oral Doxycyclin 2x100 mg über 4 Wochen) wünschenswert, da unter Antibiose eine Regression der Lymphome beobachtet wurde.

Das großzellige B-Zell-Lymphom der unteren Extremität sollte primär bestrahlt oder das operierte Areal nach Totalexzision bestrahlt werden. Bei disseminiertem Hautbefall oder einer extrakutanen Manifestation ist eine Polychemotherapie nach dem CHOP-Schema zusätzlich zu einer Bestrahlung zu empfehlen.



E. Nachsorge

Da komplette Remissionen (CR) in der Regel nur beim Morbus Hodgkin und bei hochmalignen Lymphomen erreicht werden, ist ein standardisiertes Nachsorgeprogramm nur bei diesen Erkrankungen nach Erreichen einer CR sinnvoll. Bei Patienten, bei denen keine CR erzielt wird und bei Patienten mit niedrig malignen Lymphomen müssen Kontrolluntersuchungen je nach Verlauf der Erkrankung individuell festgelegt werden.

Neben der Frühdiagnose eines etwaigen Rezidivs dient die Nachsorge auch der Erkennung von Spättoxizitäten der Tumorthherapie, insbesondere der Frühdiagnose von möglichen Zweitmalignomen.

Es ist darauf zu achten, dass beim Abschlußstaging nach Therapieende eine komplette Reevaluation erfolgt, die neben Röntgen-Thorax, Abdomensonographie und Ganzkörper-CT je nach initialem Befall bspw. eine KMP, LP oder Skelettszintigraphie erfordern kann. Zusätzlich sollten nach Therapieende und bei entsprechenden Symptomen auch im Verlauf Untersuchungen in Hinblick auf mögliche Organtoxizitäten (EKG, Lungenfunktionsprüfung, Echokardiographie) durchgeführt werden. Nach dokumentierter CR umfassen die weiteren routinemäßigen Nachsorgeuntersuchungen Anamnese, körperliche Untersuchung, Labor, Röntgen-Thorax und Abdomen-Sonographie. Sie werden in etwa in folgenden Intervallen durchgeführt:

1. und 2. Jahr	3. – 5. Jahr	ab dem 6. Jahr
vierteljährlich	halbjährlich	jährlich

Eine Computertomographie ist 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. Informationen und Hilfsangebote für Patienten

1. Psychosoziale Betreuung

Allein schon die Diagnose Krebs, mit allen sie begleitenden negativen Assoziationen und Vorurteilen, stellt für viele Betroffene eine hohe Belastung dar. Hinzu kommen weitere, für einige Lymphomerkrankungen spezifische Belastungsfaktoren: Lymphome sind vergleichsweise seltene Tumoren und sowohl nach Lokalisation als auch von ihrer Morphologie sehr heterogen. Für alle Lymphome gilt aber, dass das mittlere Erkrankungsalter erheblich unter dem Erkrankungsalter für Krebs insgesamt liegt, d.h. die Patienten sind oft verhältnismäßig jung und die Krebserkrankung stellt häufig – trotz i.d.R. guter Heilungsaussichten – die ganze Zukunft – Familienplanung, Ausbildung und Berufstätigkeit – in Frage.

Aus diesen sich unter Umständen addierenden Belastungsfaktoren können klinisch relevante psychische Befindlichkeitsstörungen resultieren (z.B. akute Belastungsreaktionen, Anpassungsstörungen mit ängstlicher und/oder depressiver Gemütsstimmung). Symptome können sein: starke ängstliche Anspannung, depressive Phasen, sozialer Rückzug, „Betäubt-sein“ oder heftige vegetative Reaktionen bzw. funktionelle Beschwerden ohne somatische Grundlage. Derartige Befindlichkeitsstörungen zeigen an, dass ein Patient mit der Bewältigung seiner Krankheitssituation überfordert ist und fachkompetenter psychoonkologischer Hilfe bedarf.

Über sozialrechtliche Fragestellungen informieren die Krankenhaus-Sozialdienste: 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 sind grundsätzlich anzubieten.

2. Angebote des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen

Psychosozialer Dienst (PSD) des Interdisziplinären Tumorzentrums

Der Psychosoziale Dienst des Tumorzentrums bietet für Tumorpatienten des Universitätsklinikums in den o.g. Fällen Beratung und gegebenenfalls psychotherapeutische Unterstützung bei der Krankheitsbewältigung an. Für Patienten und Angehörige, die einen Austausch mit anderen Betroffenen suchen, bietet der Psychosoziale Dienst neben der individuellen Betreuung verschiedene Gruppen an. Dort können Entspannungs- und Imaginationsverfahren gelernt werden, es besteht aber auch eine offene Gesprächsgruppe.

Das Angebot des Psychosozialen Dienstes ist kostenlos. Die Gespräche unterliegen selbstverständlich der Schweigepflicht. Unter (07071) 29-87053 bzw. -87054 können Patienten vormittags telefonisch Termine vereinbaren.



„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 ITZ 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 zu anderen Einrichtungen für die Betreuung Schwerst- und Sterbendkranker finden sich im „Hospiz- und Palliativführer“, MediMedia Verlag, Neuenburg)

3. Selbsthilfe

Eine „soziale Identität“ oder „Lernen am lebenden Modell“ sind das, was die Selbsthilfe zu bieten hat. Das Gespräch und der Austausch über die gemeinsame Krankheit und daraus folgenden Alltagsproblemen 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 weiter geben können. Die Selbsthilfe ergänzt die Arbeit des professionellen Versorgungssystems auf der emotionalen und seelischen Ebene.

Hilfe zur Selbsthilfe für Lymphom-Patienten bietet z.B. die „Deutsche Leukämie- und Lymphomhilfe“ (DLH). Beim Bundesverband in Bonn oder auf den Internetseiten der DLH kann man wohnortnah Selbsthilfegruppen in Erfahrung bringen.

Bundesverband Deutsche Leukämie- und Lymphomhilfe e.V.

Geschäftsstelle

Thomas-Mann-Str. 40, 53111 Bonn.

Tel.: 0228/39044-0

Fax: 0228/39044-22

E-Mail: info@leukaemie-hilfe.de

Internet: www.leukaemie-hilfe.de

Lokale Angebote können bei der Geschäftsstelle des ITZ, regionale und überregionale Ansprechpartner über den telefonischen Krebsberatungsdienst (KID) in Heidelberg, Telefon: (06221) 410121, den Krebsverband Baden-Württemberg e.V., Telefon: (0711) 848-2691 und die Krebsgesellschaften und -verbände der Länder in Erfahrung gebracht werden.

Ausführliche Adressen- und Linklisten finden sich auch auf den Internetseiten des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen unter www.medizin.uni-tuebingen.de/itz/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 bevorzugt mit einem Linearbeschleuniger durchgeführt. Aufgrund der Lage der Zielvolumina kommen meist Photonen zum Einsatz, bei eher oberflächlichen Befunden auch Elektronen.

Die Bestrahlung wird 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-Hautabstand respektive auf der Bodenliege erforderlich werden. Die Planung und Anfertigung der Individualsatelliten sollte dann anhand von Messaufnahmen unter standardisierten Bedingungen erfolgen. Bei der Bestrahlung ist die exakte Lagerung des Patienten und Stellung der Satelliten anhand von Verifikationen vor Durchführung der einzelnen Fraktionen zu überprüfen.

Die Dosimetrie sollte aufgrund der Technik nicht nur im Zentralstrahl, sondern auch in repräsentativen Punkten innerhalb des Feldes erfolgen.

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

Umgekehrtes Y

Das Feld umfaßt die paraaortalen, iliakalen und inguinalen Lymphknoten.

Paraaortalfeld

Bestrahlung ausschließlich der paraaortalen Lymphknoten.

Feldgrenzen

Die exakten Feldgrenzen richten sich bei in einer Studie behandelten Patienten nach den Vorgaben des jeweiligen Studienprotokolls. Bei Patienten, die außerhalb einer Studie behandelt werden, können die in Protokollen (z. B. Hodgkin-Studien) vorgegebenen Feldgrenzen als gute Orientierung dienen. Bei palliativen Bestrahlungen kann im Einzelfall von festen Feldgrenzenvorgaben abgewichen werden, um z. B. das 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 tiefzervikulärer 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 x 1,8–2,0 Gy/Woche im extendend-field 30 Gy, im involved-field 40 Gy betragen.

Prinzipiell wird aber entsprechend der Ergebnisse von Studien auch bei frühen und mittleren ebenso wie bei fortgeschritteneren Stadien eine Radio-Chemotherapie mit involved-field-Radiatio empfohlen. Dabei sollten sich die Bestrahlungsfelder an den Vorgaben der laufenden Studien (HD 10–12) orientieren.



H. Literatur

Arbeitsgemeinschaft bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (1997) Krebs in Deutschland – Häufigkeiten und Trends. Saarbrücken

Bekkenk 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

Borchmann P, Schnell R, Diehl V, Engert (1998) A New drug in the treatment of Hodgkin's Disease. *Ann Oncol*; 9 Suppl 5, 103–08

Cheson BD et al. (1998) Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxadenosine via the Group C protocol mechanism of the National Cancer Institute: A report of 979 patients. *J Clin Oncol* 16: 3007

Coiffier B (1999) Mantle cell lymphoma: new treatment possibilities. *ASH Education Program Book. Hematology 1999*: 329–334

Diehl V, Mauch P, Conners JM (1999) Hodgkin's lymphoma. *ASH Education Program Book. Hematology 1999*: 270–289

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

Dummer R (1998) Diagnostische und therapeutische Standards in der Dermatologischen Onkologie. *Kutane Lymphome. Hautarzt* 49 (Supp 1) 49–55

Tumorzentrum München (2000) Maligne Lymphome – Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge, München

Fisher IR (1999) Mantle cell lymphoma: Prognostic factors and treatment results. *ASH Education Program Book. Hematology 1999*: 325–328

Gellrich et al. (2000) Kutane B-Zell-Lymphome. *Hautarzt* 51:363–375

Harris NL et al. (1997) The World Health Organization classification of hematological malignancies report of the Clinical Advisory Committee Meeting. Airlie House, Virginia

Histopathologie 36: 69–89 (2000).

The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project (Shipp MA et al). (1993) A predictive model for aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*; 329: 987–994

Junginger T et al. (1996) Konsensus der CAO, AIO und ARO zur Diagnostik und Therapie des primären Magenlymphoms. *Onkologie* 19: 360–363

Linch DC, Gosden RG, Tulandi T, Tan SL, Hancock SL (2000) Hodgkin's Lymphoma. Choice of therapy and late complications. *ASH Education Program Book. Hematology 2000*, 205–221

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. *EJNM* 28: 1707–1723

Rai KR et al. (2000) Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *New Engl J Med* 343: 1750



Studienprotokolle der Deutschen Hodgkin Lymphom Studiengruppe. Köln 2000

Tesch H, Bohlen H, Wolf J, Engert A (1998) Pathogenese und Therapie des Hodgkin-Lymphoms. Med Klin 93: 82–90

Vose JM (2001) Therapy for diffuse large B-cell Lymphoma: high-risk and elderly patients. ASCO Educational Book, 37th Annual Meeting 2001, pp 256–261

Vose JM, Link BK, Grossbard ML et al. (2001) Phase II study of rituximab in combination with CHOP chemotherapy in patients with previously untreated, aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. J Clin Oncol 19: 389–397

Willemze 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

Zucca E et al. (2000) The gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. Blood 96: 410–419



I. Mitglieder der Arbeitsgruppe „Lymphome“

Priv. Doz. Dr. med. W. Brugger, Abteilung II (Onkologie, Hämatologie, Immunologie, Infektiologie), Medizinische Klinik, Klinikum der Stadt Villingen-Schwenningen (Sprecher der Arbeitsgruppe)

Dr. med. U. Abele, Abteilung Innere Medizin, Paracelsus-Krankenhaus Ruit

Dr. med. S. Berndt, Abteilung Chirurgie, Städtisches Krankenhaus Friedrichshafen

Dr. med. W. Bethge, Abteilung Innere Medizin II, Medizinische Universitätsklinik Tübingen

Priv. Doz. Dr. med. M. Bitzer, Abteilung Radiologische Diagnostik, Radiologische Universitätsklinik Tübingen

Prof. Dr. med. A. Bosse, Institut für Pathologie, Katharinenhospital Stuttgart

Dr. med. H. Dittmann, Abteilung Nuklearmedizin, Radiologische Universitätsklinik Tübingen

Dr. med. R. Eckert, Abteilung Gastroenterologie und Onkologie, Städtische Kliniken Esslingen

Prof. Dr. med. H. Einsele, Abteilung Innere Medizin II, Medizinische Universitätsklinik Tübingen

Dr. med. R. Gäckle, Medizinische Klinik I, Bürgerhospital Stuttgart

Dr. med. E. Günther, Medizinische Klinik, Kreiskrankenhaus Reutlingen

Dr. med. M. Haen, Onkologische Schwerpunktpraxis, Tübingen

Dr. med. D. Hahn, Medizinische Klinik I, Bürgerhospital Stuttgart

Priv. Doz. Dr. med. H. Hebart, Abteilung Innere Medizin II, Medizinische Universitätsklinik Tübingen

Dr. med. St. Hiller, Klinik für Onkologie, Katharinenhospital Stuttgart

Dr. med. G. Käfer, Abteilung Innere Medizin, Kliniken LK Sigmaringen GmbH

Prof. Dr. med. E. Kaiserling, Abteilung Spezielle Histo- und Zytopathologie, Institut für Pathologie der Universität Tübingen

Dr. med. S. Kröber, Abteilung Spezielle Histo- u. Zytopathologie, Institut für Pathologie der Universität Tübingen

Dr. med. S. Martin, Abteilung Hämatologie und Onkologie, Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart

Dr. med. G. Metzler, Universitäts-Hautklinik Tübingen

Prof. Dr. med. H. Müller, Abteilung Spezielle Histo- und Zytopathologie, Institut für Pathologie der Universität Tübingen

Dr. med. A. Ohmenhäuser, Medizinische Klinik, Kreiskrankenhaus Böblingen

Dr. med. Reimer, Radiologische Klinik, Katharinenhospital Stuttgart

Dr. med. T. Renz, Klinik für Allgemeinchirurgie, Städtische Kliniken Esslingen

Dr. med. J. Schleicher, Klinik für Onkologie, Katharinenhospital Stuttgart

Dr. med. S. Schraishuhn, Radiologische Klinik, Katharinenhospital, Stuttgart

Dr. med. U. Schreck, Abteilung Radioonkologie, Universitätsklinik Tübingen

Dr. med. M. Sökler, Abteilung Innere Medizin II, Medizinische Universitätsklinik Tübingen, (Koordinierender Arzt des ITZ)

Prof. Dr. med. H. Steininger, Abteilung Pathologie, Städtisches Krankenhaus Friedrichshafen

Dr. med. P. Waidelich, Abt. f. Radiotherapie und Onkologie, Paracelsus-Krankenhaus Ruit

Dr. med. H. Welker, Radiologische Klinik, Katharinenhospital Stuttgart

