

Aggressive Non-Hodgkin-Lymphome

Inzidenz, Pathologie, Symptomatik, Diagnostik, Therapie

Aggressive Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) sind eine sehr heterogene Gruppe lymphatischer Neoplasien, welche wie die indolenten Lymphome aus B- und T-Zellen entstehen können. Wesentliche Fortschritte in Diagnostik, bei der Klassifikation und in der Therapie haben in jüngster Zeit dazu geführt, dass einige Patienten bereits geheilt werden können respektive viele deutlich länger tumorfrei überleben.

CHRISTOPH MAMOT

In den letzten 15 Jahren hat es eine Reihe von Veränderungen in der Behandlung des aggressiven NHL gegeben. Diese sind auf eine verbesserte Klassifikation, auf die Charakterisierung weiterer Subtypen/Entitäten, bessere prognostische Faktoren und auf risikoadaptierte Therapiekonzepte zurückzuführen.

Wie bei den indolenten Lymphomen kann die Mehrzahl der verschiedenen aggressiven NHL-Entitäten der B-Zell-Reihe zugeordnet werden. Histologisch und auch klinisch gibt es dennoch grosse Unterschiede zu den indolenten NHL:

- ▲ Das Tumorwachstum und der klinische Verlauf gestalten sich deutlich aggressiver und
- ▲ es besteht in der Regel ein kurativer Therapieansatz.

Inzidenz

Die Inzidenz von Non-Hodgkin-Lymphomen hat in den letzten Jahrzehnten weltweit zugenommen, zurzeit um 5 bis 10% pro Jahr (1). Im Durchschnitt werden zirka 12,4 Patienten pro 100 000 Personen und Jahr in den USA und Europa mit einem Non-Hodgkin-Lymphom diagnostiziert.

Ein Grund für die zunehmende Häufigkeit kann durch das steigende Alter der Patienten, einhergehend mit einer gewissen Immunschwäche, erklärt werden. Ob eine zunehmende HIV-Infektionsrate eine Rolle spielt, ist zumindest fraglich, da nur zirka 1% aller Lymphome bei HIV-positiven Patienten diagnostiziert werden. Andere Viren und auch Bakterien spielen sicherlich bei speziellen Lymphomen eine wichtige Rolle, so beispielsweise das Epstein-Barr-Virus (EBV), das Hepatitis-C-Virus (HCV), das Humane Lymphoma-T-Virus (HLTV-I), das Humane Herpes-Virus (HHV-8) oder das Helicobacter-pylori-Bakterium. Oft

sind diese Viren oder Bakterien allerdings nur ein Trigger, und andere, zum Teil noch unbekannte Faktoren sind in der Genese eines Lymphoms ebenso entscheidend. Das häufigste aggressive Lymphom und gleichzeitig die häufigste Lymphomentität überhaupt ist das diffuse grosszellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) mit einem Anteil von 33% aller Lymphome (s. Abbildung 1).

Pathologie/Stadieneinteilung

Über Jahrzehnte hinweg standen sich in der Fachliteratur konkurrierende und kaum vergleichbare Einteilungen der malignen Lymphome gegenüber. Dabei wurde die Kiel-Klassifikation in Europa und die Wor-

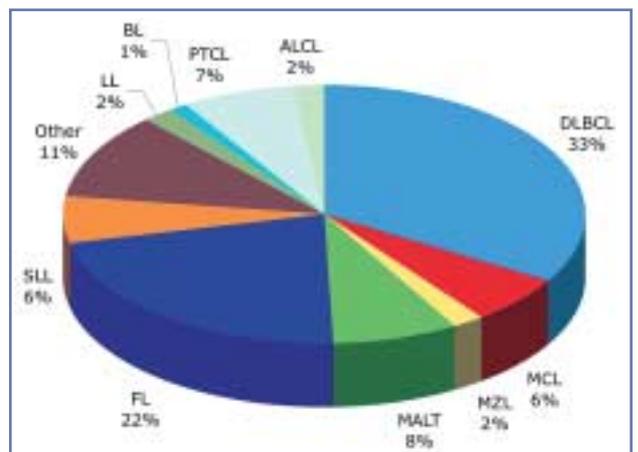


Abbildung 1: Verteilung der häufigsten Lymphomtypen

DLBCL = diffuses grosszelliges B-Zell-Lymphom, MCL = Mantelzell-Lymphom, MZL = Marginalzonen-Lymphom, MALT = «mucosa-associated lymphoid tissue», FL = follikuläres Lymphom, SLL = kleinzelliges lymphozytisches Lymphom, LL = T-Zell-lymphoblastisches Lymphom, BL = Burkitt-Lymphom, PTCL = peripheres T-Zell-Lymphom, ALCL = anaplastisches grosszelliges T-Zell-Lymphom.

king Formulation vornehmlich in den USA verwendet. Anfang der Neunzigerjahre konnte diese unbefriedigende Situation verbessert werden, indem Pathologen beider Kontinente anhand neuer wissenschaftlicher Daten eine neue Lymphomklassifikation, die Revised-European-American-Lymphoma-(R.E.A.L.-) Klassifikation, erarbeiteten. Im Mittelpunkt der R.E.A.L.-Klassifikation stand die Definition distinkter Lymphomkrankheiten, die sich mit hoher Reproduzierbarkeit diagnostizieren lassen. Hierzu wurden nicht nur morphologische und klinische, sondern – entsprechend den neueren Erkenntnissen – auch immunophänotypische und molekulargenetische Merkmale herangezogen. Eine internationale kooperative Studie hat die hohe Reproduzierbarkeit und klinische Verwendbarkeit dieser Klassifikation bestätigt. Ein von der Weltgesundheitsorganisation eingesetztes internationales Pathologen-Experten-Gremium hat die R.E.A.L.-Klassifikation aktualisiert und unter der Bezeichnung «WHO-Klassifikation der malignen Lymphome» veröffentlicht.

Nach dieser Klassifikation gehören die in *Tabelle 1* zusammengefassten Non-Hodgkin-Lymphome zu den aggressiven Lymphomen. In dieser Kurzübersicht werden nur die häufigsten und in der Klinik relevantesten Entitäten einzeln behandelt.

Die Ann-Arber-Stadieneinteilung, welche 1971 für das Hodgkin-Lymphom entwickelt wurde, ist in der Zwischenzeit auch für Non-Hodgkin-Lymphome angepasst worden. Diese Stadieneinteilung geht von der Anzahl beziehungsweise der Art der befallenen Regionen (nodal oder extranodal), der Lokalisation und sogenannten B-Symptomen aus. Diese sind definiert wie folgt:

- ▲ **Stadium I:** eine befallene Lymphknotenstation (Stadium I) oder eine befallene extranodale Region (Stadium IE)
- ▲ **Stadium II:** zwei oder mehr befallene Lymphknotenstationen auf der gleichen Seite des Zwerchfells (Stadium II), ohne respektive mit Beteiligung eines extralymphatischen Organs (Stadium IIE)
- ▲ **Stadium III:** befallene Lymphknotenstationen beidseits des Zwerchfells

Tabelle 1:

| WHO-Klassifikation NHL (häufige aggressive Lymphome) | Charakteristische/s Zytogenetik, Onkogen |
|--|---|
| B-Zell-Ursprung | |
| Diffuses grosszelliges B-Zell-Lymphom (zentroblastisch, immunoblastisch, anaplastisch, T-Zell-reich) | t(3;14), BCL-6 |
| Mediastinales B-Zell-Lymphom | rel, mal |
| Mantelzell-Lymphom (klassisch, pleomorph, blastoid) | t(11;14), cyclin D1 |
| Follikuläres Lymphom Grad III | t(14;18) |
| Burkitt- bzw. Burkitt-ähnliches Lymphom | t(8;14), t(2;8), t(8;22), c-myc |
| B-lymphoblastisches Lymphom (B-ALL) | t(9;22), t(12;21), t(1;19), t(4;11), bcr/abl, pbc/E2A, tel/amll |
| T-Zell-Ursprung | |
| Peripheres T-Zell-Lymphom, nicht spezifiziert | Trisomie 3 |
| Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom (AILD) | Trisomie 3, 5 |
| Anaplastisches grosszelliges Lymphom (T-Zell, Null-Zell-Typ) | t(2;5), t(1;2), npm/alk |
| T-Zell-lymphoblastisches Lymphom | del 9p, myc, tall, hox11 |
| Prolymphozytenleukämie (T-PLL) | inv 14, t(14;14), tcl1 |
| NK-Zell-Leukämie | del 6 |
| Adulte T-Zell-Leukämie | Kein T-Zell-Rezeptor-Rearrangement |

Tabelle 2:

Prognostische Faktoren für NHL-Patienten

| Prognostischer Faktor | IPI-Score |
|--|---|
| Alter | < 60 Jahre = 0 Punkte > 60 Jahre = 1 Punkt |
| Serum-Laktat-Dehydrogenase (LDH) | normal = 0 Punkte erhöht = 1 Punkt |
| ECOG-Performance-Status | < 2 = 0 Punkte ≥ 2 = 1 Punkt |
| Ann-Arber-Stadium | Stadium I–II = 0 Punkte Stadium III–IV = 1 Punkt |
| Anzahl befallener extranodaler Stationen | 0–1 = 0 Punkte > 1 = 1 Punkt |
| Total | 0–5 Punkte |
| 0–1 = low risk, 2 = low intermediate risk, 3 = high intermediate risk, 4–5 = high risk | |

- (Stadium III), ohne respektive mit Beteiligung eines extralymphatischen Organs (Stadium IIIE) oder mit Beteiligung der Milz (Stadium IIIS)
 - ▲ **Stadium IV:** diffuser Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe (z.B. Leber, Lunge oder Knochenmark) mit oder ohne befallene Lymphknotenstationen (Stadium IV)
 - ▲ Das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von systemischen Symptomen wird in jedem Stadium mit den Buchstaben A respektive B beschrieben (A = asymptomatisch; B = Fieber, vermehrtes Schwitzen, Gewichtsverlust von > 10% in 6 Monaten).
- Verschiedene Zentren in den USA, in Kanada und in Europa haben Ende der

Achtzigerjahre an dem Projekt «International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project» teilgenommen (2). Dieses Projekt hatte zum Ziel, unabhängige prognostische Faktoren für das Überleben von Patienten mit aggressiven NHL zu evaluieren. In diesem System wurde jeweils 0 oder 1 Punkt für die fünf gefundenen unabhängigen prognostischen Faktoren vergeben (siehe *Tabelle 2*). In der oben erwähnten Untersuchung wurden insgesamt 2031 Patienten mit aggressiven NHL untersucht. Die Fünf-Jahres-Überlebensraten für die Gruppen Low, Low Intermediate, High Intermediate und High Risk betragen 73, 51, 43 und 26%. Wichtig anzumerken an die-

ser Stelle ist die Tatsache, dass all diese Untersuchungen vor der «Rituximab-Ära» erfolgten. Diese Tatsache (Einschränkung oder auch Unsicherheit) kann ein Problem für viele Einteilungen und Studienerkenntnisse beim B-Zell-NHL darstellen.

Eine weitere prognostische Differenzierung ist möglicherweise durch den Einsatz von DNA-Microarrays zu erwarten (3).

Diagnostik

Eine genaue histologische Diagnose ist entscheidend für die Zuordnung des Non-Hodgkin-Lymphoms, die Prognose und insbesondere für die Einleitung der richtigen Therapie. Eine histologische Diagnose sollte, wenn irgend möglich, an einem Lymphknoten, und beispielsweise nicht an einer Knochenmarkbiopsie, gestellt werden. Wenn immer möglich, sollte ein kompletter Lymphknoten exzidiert werden.

Als Bildgebung sollte im Primärstaging in der Regel ein CT von Hals, Thorax und Abdomen erfolgen. Bei klinischem Verdacht auf einen extranodalen Befall, zum Beispiel des Knochens, des Hodens oder des ZNS, kann die Bildgebung mit entsprechenden Untersuchungen wie konventionellem Röntgen, CT oder MRI der entsprechenden Region erweitert werden. Bei unklaren Befunden in der Diagnosestellung oder bei Restbefunden nach Therapieabschluss ist, soweit von therapeutischer Konsequenz, ein FDG-PET sinnvoll (4).

Laborchemisch sind ein Differenzialblutbild, eine allgemeine Serumchemie und auch die Bestimmung der LDH notwendig. Zusätzlich sollten eine HIV- und Hepatitisserologie bestimmt werden, um gegebenenfalls Therapien oder medikamentöse Prophylaxen einleiten zu können.

Ebenfalls zu den Staging-Untersuchungen gehört in der Regel eine Knochenmarkdiagnostik, inklusive Zytologie, Immunphänotypisierung und Histologie. Zytogenetische Untersuchungen sollten bei fehlender Konsequenz nicht routinemässig anstehen.

Bei den aggressiven Lymphomen ist die Wertigkeit einer Liquordiagnostik bei relativ geringer Sensitivität (30–70%) zumindest umstritten. Es gibt in der Zwischenzeit verschiedene Risikomodelle

zur Identifizierung von Patienten, welche von einer intrathekalen Therapie profitieren könnten (5, 6). Risikofaktoren in diesen Modellen sind zum Beispiel ein erhöhtes LDH, ein extranodaler Befall (z.B. Hoden), retroperitoneale Lymphknoten, unmittelbare Nähe der Lymphome zur Dura und fortgeschrittenes Alter des Patienten. Hochrisikopatienten für einen intrathekalen Befall sollten auch bei negativer Liquordiagnostik prophylaktisch therapiert werden, entweder mit einer intrathekalen Chemotherapie, bestehend aus Methotrexat, Ara-C und Steroiden oder, alternativ, hoch dosiertem systemisch appliziertem Methotrexat.

Symptomatik

Zu den ersten Beschwerden gehört ein allgemeines Krankheitsgefühl mit Leistungsabfall. Bei etwa einem Drittel der Patienten kommt es zu den oben erwähnten «B-Symptomen», wie Fieber, vermehrtem Schwitzen und einem Gewichtsverlust von > 10% in sechs Monaten. Das erste objektive Krankheitssymptom bei Neuerkrankungen ist ein (oder mehrere) vergrösserter Lymphknoten. Die häufigsten Lokalisationen sind im Halsbereich (50%), Mediastinum (30%), Axillae (20%), Inguinalregionen (15%) und/oder liegen abdominal (15%). Die vergrösserten Lymphknoten sind in der Regel nicht schmerzhaft. Sie können aber gerade bei aggressiven Lymphomen sehr schnell wachsen. Beispielsweise wurden beim Burkitt-Lymphom Verdopplungszeiten von wenigen Tagen beschrieben. Seltener sind primär extranodale Lymphome, die überall im Körper auftreten können; hier ist beispielsweise das primäre ZNS-Lymphom zu nennen.

Derzeitige Behandlungsstrategien

Bereits seit den frühen Siebzigerjahren weiss man, dass aggressive Lymphome prinzipiell heilbar sind (7, 8). Daher ist der Therapieansatz bei Patienten mit aggressiven Lymphomen ein ganz anderer als bei Patienten mit indolenten Lymphomen. Durch eine intensive Chemotherapie wird versucht, eine möglichst hohe Rate kompletter Remissionen zu erzielen, was bei einer grossen Anzahl von Patienten gleichbedeutend ist mit einem langfristigen tumorfreien Überleben. Im

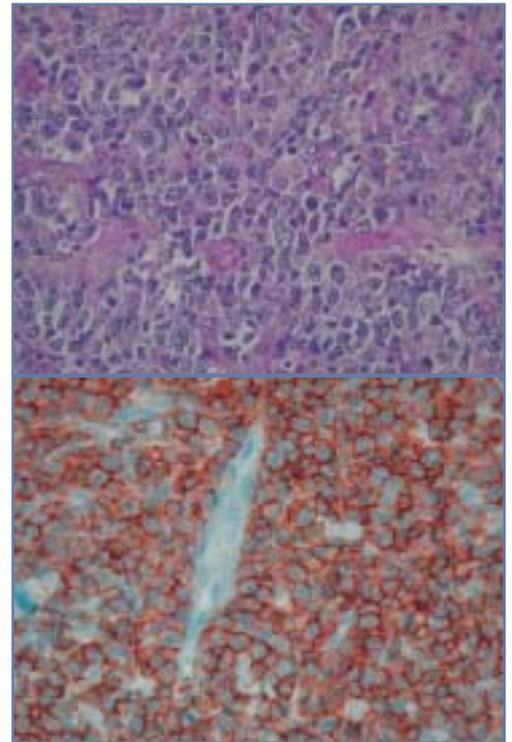


Abbildung 2: Histologische Präsentation eines Patienten mit einem diffusen grosszelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL)

Oberer Teil: H&E-Färbung im normalen Mikroskop
Unterer Teil: Jede einzelne Lymphomzelle ist eindeutig CD-20-positiv (braun-rötliche Färbung). CD 20 ist das Target für den monoklonalen Antikörper Rituximab.

Bilder freundlicherweise von Prof. St. Dirnhöfer, Pathologie, Universitätsspital Basel, zur Verfügung gestellt.

Folgenden sind die Behandlungsstrategien der häufigsten aggressiven NHL einzeln aufgeführt:

DLBCL

Gerade bei der Behandlung des diffusen grosszelligen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphoms (DLBCL), dem häufigsten aggressiven Lymphom in westlichen Ländern, konnten in den letzten 10 bis 20 Jahren Fortschritte erzielt werden.

Trotzdem darf man nicht vergessen, dass die heute noch eingesetzte Standard-Chemotherapie CHOP (Cyclophosphamid 750 mg/m² Tag 1, Doxorubicin 50 mg/m² Tag 1, Vincristin 1,4 mg/m² [max. 2 mg] Tag 1 und Prednison 100 mg/m² Tag 1–5) aus den Siebzigerjahren stammt. Es wurde bereits in den Achtzigerjahren versucht, durch Intensivierung der Chemotherapie (d.h. insbesondere der Zugabe von anderen Medikamenten) bessere Ansprechraten zu erzielen. Anfang der Neunzigerjahre wurden Schemata wie MACOP-B, ProMACE-CytaBOM und m-BACOD mit dem bisherigen Standard CHOP in einer grossen Studie randomi-

siert verglichen. Überraschender- und auch enttäuschenderweise hatten sämtliche Therapien ein ähnliches Ansprechen, wobei zirka 35 bis 40% der Patienten in jedem Studienarm langfristig tumorfrei überlebten (9). CHOP ist daher weiterhin und bis heute die Standardchemotherapie geblieben. Die grössten Verbesserungen in der Behandlung des DLBCL konnten dann zum einen durch den Einsatz von Rituximab, einem gegen CD 20 gerichteten monoklonalen Antikörper (Abbildung 2), und zum anderen durch die Verabreichung der gleichen Chemotherapie in kürzeren Abständen erzielt werden. Neben diesen beiden wesentlichen Verbesserungen wird zurzeit versucht, durch Modifikationen in der Chemotherapie (z.B. Zugabe von Etoposide = CHOEP) oder durch modernere intensive Chemotherapien (z.B. das französische ACVBP-Schema) das Outcome der Patienten weiter zu verbessern.

DLBCL: lokalisiertes Tumorstadium

Ungefähr ein Viertel aller Patienten mit DLBCL haben ein lokalisiertes Tumorstadium bei Diagnosestellung, definiert als Stadium I oder II (non-bulky). Je nach Risikofaktoren haben diese Patienten ein gutes Fünf-Jahres-Überleben von 50 bis 95% (10). Patienten mit grossen Tumormassen (> 10 cm, bulky) und einem Stadium II haben eine etwas schlechtere Prognose und werden in vielen Regionen wie bei einem fortgeschrittenen Tumorstadium behandelt (11).

Historisch gesehen: Früher war der Standard für Patienten mit lokalisiertem Tumorstadium eine alleinige Strahlentherapie. Allerdings musste bald festgestellt werden, dass es danach sehr häufig zu Rezidiven kam. Durch den Einsatz systemischer Chemotherapie versuchte man, das Outcome dieser Patienten zu verbessern. Die Behandlung bestand aus alleiniger Chemotherapie oder aus einer kombinierten Strategie, bestehend aus einer verkürzten Chemotherapie, gefolgt von einer lokalen Radiotherapie. In den Neunzigerjahren wurde in den USA von der SWOG (Southwest Oncology Group) eine grosse randomisierte Studie durchgeführt, die acht Zyklen CHOP versus drei Zyklen CHOP plus anschliessende lokale Bestrahlung verglichen hat (10, 12). Eine erste Analyse nach 4,4 Jahren zeigte ei-

nen Vorteil für die kombinierte Behandlung betreffend progressionsfreies Überleben (76 vs. 67%) und Gesamtüberleben (82 vs. 74%); ein Update nach 8,2 Jahren zeigte dann aber ein Angleichen beider Gruppen ohne signifikante Unterschiede (12). Ähnliche Resultate zeigte eine nicht randomisierte Studie mit 308 Patienten, die drei Zyklen einer Doxorubicin-haltigen Chemotherapie, gefolgt von Bestrahlung, erhielten (13).

Auf der anderen Seite gibt es mehrere Studien, die einen Vorteil für die alleinige Chemotherapie bei Patienten mit einem DLBCL im lokalisierten Tumorstadium gesehen haben. In einer grossen GELA-(Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte-)Studie wurden Patienten < 61 Jahre im Stadium I und II randomisiert in drei Zyklen CHOP plus Radiatio versus ein dosisintensiviertes ACVBP-Schema (Doxorubicin, Cyclophosphamide, Vinorelbine, Bleomycin, Prednison, gefolgt von Methotrexat, Etoposide, Ifosfamide und Cytarabine) (14). In dieser Studie hatten die Patienten mit einer alleinigen intensivierten Chemotherapie nach fünf Jahren ein signifikant besseres ereignisfreies und Gesamtüberleben. Einschränkend muss man aber sagen, dass auch Patienten mit einem Stadium II und grossen Tumormassen in diese Studie eingeschlossen wurden. Bei doch deutlich höherer Toxizität im Arm mit intensivierter Chemotherapie kann somit keine generelle Empfehlung für alle Patienten abgegeben werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Patienten mit einem lokalisiertem Tumorstadium entweder mit drei Zyklen R-CHOP plus einer Radiatio oder mit sechs bis acht Zyklen R-CHOP behandelt werden können. Die kombinierte Behandlung (drei Zyklen R-CHOP plus Bestrahlung) kann insbesondere bei Patienten mit einem Stadium I und einem IPI-Score von 0 in Betracht gezogen werden. Patienten mit einem Tumorstadium II, grossen Tumormassen und/oder einem IPI-Score ≥ 1 sollten ähnlich dem Schema für fortgeschrittene Tumorstadien behandelt werden.

DLBCL: fortgeschrittenes Tumorstadium

Die Mehrzahl der Patienten mit einem DLBCL präsentieren sich in einem fortge-

schrrittenen Tumorstadium bei Diagnose. Wie erwähnt, basiert der Standard bei diesen Patienten auf der seit über 30 Jahren bekannten CHOP-Chemotherapie. Eine Intensivierung dieser etablierten Chemotherapie durch Hinzufügen weiterer Substanzen (z.B. in Form von MACOP-B, ProMACE-CytaBOM und m-BACOD) zeigte in den Neunzigerjahren keinerlei Verbesserungen in Bezug auf das Gesamtüberleben (9). In Deutschland versuchte man durch Zugabe von Etoposid und/oder durch Dosisintensivierung (CHOP alle 2 Wochen anstatt alle 3 Wochen) diese Standardtherapie weiter zu verbessern. So wurden in den beiden Studien NHL-B1 (Patienten < 60 Jahre) und NHL-B2 (Patienten 61–75 Jahre) randomisiert die folgenden Behandlungsstrategien miteinander verglichen: standardmässiges 21-tägiges CHOP-21 versus 14-tägiges CHOP-14, und dies auch noch mit der Zugabe von Etoposid (CHOEP-21 vs. CHOEP-14) (15, 16). Bei den jüngeren Patienten konnte durch die Zugabe von Etoposid ein verbessertes Überleben ohne Rezidiv (event-free survival, EFS), aber ohne Unterschiede beim Gesamtüberleben, gefunden werden. Das 14-tägige CHOEP-Schema war bei diesen Patienten betreffend EFS nicht überlegen, interessanterweise konnte aber das Gesamtüberleben mit dieser Dosisintensivierung verbessert werden. Bei den älteren Patienten konnte durch CHOP-14 im Vergleich zum 21-tägigen CHOP-21 sowohl das Fünf-Jahres-EFS (43,8 vs. 32,5%) als auch das Gesamtüberleben (53,3 vs. 40,6%) deutlich verbessert werden. Die Zugabe von Etoposid führte bei den älteren Patienten ausschliesslich zu mehr Toxizität ohne Verbesserung von EFS und Gesamtüberleben. Zusammenfassend: Die Ergebnisse dieser beiden Studien sind zum Teil uneinheitlich und führten nicht zur Etablierung eines neuen Standards.

Gleichzeitig versuchte man auch in Frankreich, durch ein neueres Therapie-schemata (ACVBP) das Outcome von Patienten mit unbehandeltem DLBCL zu verbessern (17). Über 600 Patienten zwischen 60 und 70 Jahren mit mindestens einem schlechten prognostischen Faktor (IPI) wurden randomisiert entweder mit CHOP oder ACVBP behandelt. Sowohl

das Fünf-Jahres-EFS (39 vs. 29%) als auch das Gesamtüberleben (46 vs. 38%) konnte durch das intensivierte Chemotherapie-regime verbessert werden. Auf der anderen Seite waren die therapiebedingten Todesfälle (13 vs. 7%) und auch das Vorkommen von Zweitneoplasien (myelodysplastisches Syndrom, akute Leukämie) deutlich erhöht.

Auch die Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzellretransfusion wurde extensiv studiert. Es gibt eine Reihe von Publikationen mit unterschiedlichen Resultaten. So verglichen beispielsweise Milpied und Kollegen randomisiert CHOP mit einer Hochdosistherapie; sie fanden dabei einen deutlichen Vorteil sowohl beim EFS als auch beim Gesamtüberleben für die Gruppe, die bereits als Erstlinientherapie eine derartig intensivierte Therapie erhielt (18). Andere, zum Teil auch grosse Studien hatten diesbezüglich negative Ergebnisse (19, 20). Das Hauptproblem ist, dass man immer noch nicht die Patienten im Vorfeld identifizieren kann, die von einer derartigen Therapie profitieren würden. Viele Patienten, die in diesen Studien eingeschlossen werden, würden auch mit einer Standardtherapie geheilt werden und wären mit der Hochdosis-Chemotherapie deutlich überbehandelt. Ein interessanter Ansatz ist die PET als Entscheidungshilfe: Wenn eine PET nach zwei bis drei Chemotherapien noch positiv ist, deuten bisherige Daten darauf hin, dass diese Patienten eine deutlich schlechtere Prognose haben (21). Vielleicht würden gerade diese Patienten von einer Hochdosistherapie profitieren; zukünftige Studien werden dies zeigen.

Während die Hochdosisbehandlung als Primärtherapie kontrovers diskutiert und aktuell nur in Studien durchgeführt werden sollte, ist diese Art der Behandlung eine anerkannte Salvage-Option für Patienten mit einem Rezidiv, die durch eine Zweitlinienbehandlung in eine Remission gebracht werden können. In der PARMA-Studie war das Gesamtüberleben für die mit Hochdosistherapie behandelten Patienten deutlich höher (53 vs. 32% nach 5 Jahren) (22).

Den grössten Fortschritt bei der Behandlung des DLBCL brachte in den letzten 10 bis 20 Jahren eindeutig die Ein-

führung des gegen CD20 gerichteten monoklonalen Antikörpers Rituximab. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die Zugabe dieses Antikörpers zu einer Standardtherapie wie CHOP das Ansprechen, EFS und Gesamtüberleben deutlich verbessern kann (vgl. [23] und Ricover-60-Studie bspw.). Die Daten sind so überzeugend, dass Rituximab momentan sicherlich in jedes Therapiekonzept bei Patienten mit DLBCL gehört.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Patienten mit fortgeschrittenem DLBCL ausserhalb von Studien mit sechs (bis acht) Zyklen R-CHOP behandelt werden sollten. Unklarheiten gibt es momentan aber noch, ob es R-CHOP-14 oder R-CHOP-21 sein sollte. In randomisierten Studien konnte bisher nur gezeigt werden, dass das Regime CHOP-14 dem CHOP-21 und das Regime R-CHOP-21 dem CHOP-21 überlegen ist, und dieses nur bei speziellen Patientenpopulationen. Ergebnisse eines direkten Vergleichs zwischen R-CHOP-14 und R-CHOP-21 gibt es bisher nicht; derartige Studien haben aber gerade in Deutschland und Frankreich begonnen. Viele Zentren behandeln allerdings die Patienten vor Bekanntgabe der Resultate bereits mit R-CHOP-14, da die Therapie in der Regel auch von älteren Patienten gut toleriert wird und es zumindest indirekte Hinweise darauf gibt, dass das dosisintensivierte R-CHOP-14 mindestens gleich gut ist. Die zusätzlich auftretende Hämatotoxizität bedarf allerdings den Einsatz von G-CSF, was die Therapie insgesamt auch teurer macht.

Mediastinales B-Zell-Lymphom

Patienten mit mediastinalen Lymphomen sind meistens etwas jünger als Patienten mit diffusen grosszelligen Lymphomen. Frauen scheinen etwas häufiger betroffen zu sein. Die mediastinalen Tumormassen sind bei Diagnosestellung meistens gross (bulky), da sie lange asymptomatisch sind. Ansonsten glauben viele Autoren, dass diese spezielle Manifestation eines aggressiven Lymphoms sich bezüglich Behandlung, Ansprechen und Überleben wenig vom diffusen grosszelligen Lymphom unterscheidet (24).

Beispielsweise zeigte eine retrospektive Studie bei 138 Patienten, von den 80% einen mediastinalen Bulk hatten, eine

hohe Remissions- und EFS-Rate nach einer Therapie mit CHOP oder MACOP-B/VACOP-B (25). Eine zusätzliche Bestrahlung verbesserte die Prognose unabhängig von der Wahl der Chemotherapie.

Zusammenfassend: Die Behandlung ist der des DLBCL sehr ähnlich, wobei einige Zentren eine Bestrahlung bei grosser mediastinaler Raumforderung ebenfalls befürworten.

Folikuläres B-Zell-NHL Grad III

Das follikuläre Lymphom gehört eigentlich zu den indolenten Subtypen des NHL; das follikuläre Lymphom Grad III, histologisch definiert durch > 15 Zentroblasten pro «High Power Field», verhält sich allerdings sehr ähnlich im Vergleich zu den oben beschriebenen diffus grosszelligen B-Zell-NHL (DLBCL). Ein sehr lokalisiertes Tumorstadium I mit günstigen prognostischen Faktoren kann prinzipiell bestrahlt werden; hohe Heilungsraten von bis zu 90% wurden beschrieben (26). Ansonsten werden die Patienten in der Regel analog der DLBCL mit Kombinationschemotherapien basierend auf Doxorubicin behandelt. Mit dieser Strategie werden hohe komplette Remissionsraten von 80 bis 50% und ein Fünf-Jahres-Überleben von 70 bis 60% erreicht bei Patienten mit einem follikulären NHL Grad III in den Tumorstadien I bis II beziehungsweise III bis IV (27). Eine zweite, 1999 publizierte Studie mit zirka 100 Patienten unterstrich diese Ergebnisse und damit dieses Therapiekonzept (28).

Mantelzell-Lymphom

Das Mantelzell-Lymphom vereint die schlechten Eigenschaften eines indolenten Lymphoms (in der Regel keine kurative Option) mit den schlechten Eigenschaften eines aggressiven Lymphoms (rascher Tumorprogress). Therapieoptionen beinhalten eine lokale Strahlentherapie, verschiedene Chemotherapien in Kombination mit Rituximab bis hin zu einer Chemotherapie, gefolgt von einer Hochdosis-Chemotherapie. So zeigte eine Therapie, bestehend aus CHOP und Rituximab, eine hohe Ansprechrate; aber im indirekten Vergleich konnte kein verlängertes Überleben gefunden werden (29). Junge Patienten, die gut auf eine Therapie

ansprechen, werden zum Teil in der Primärtherapie mit einer Hochdosis-Chemotherapie konsolidiert. Dies bedeutet natürlich auch eine erhöhte Toxizität. Ergebnisse aus randomisierten Studien über den Nutzen sind ausstehend. Vielversprechend erscheint auch eine intensivierte Chemotherapie nach dem Hyper-CVAD-Schema in Kombination mit Rituximab (30). Auch hier konnten sehr hohe Remissionsraten beobachtet werden. Therapiebedingte Todesfälle waren mit > 5% allerdings sehr häufig und die Zukunft wird zeigen, ob einige Patienten von der intensiven Therapie auch langfristig profitieren konnten.

Burkitt-Lymphom

Patienten ohne Knochenmark- und ZNS-Beteiligung haben eine bessere Prognose als bei Mitbefall dieser Stellen. In der Regel werden die Betroffenen wie bei akuten Leukämien mit speziellen Protokollen für das Burkitt-Lymphom behandelt. Ältere Patienten haben generell eine schlechtere Prognose und können die intensiven Therapieansätze nicht tolerieren. Auf die speziellen Therapien kann im Rahmen dieser Übersicht nicht im Detail eingegangen werden.

T-Zell-Lymphome

Etwa 7 bis 10% aller Lymphome sind periphere T-Zell-Lymphome. Generell kann festgestellt werden, dass diese Lymphome in der Regel analog zu den B-Zell-Lymphomen behandelt werden, natürlich ohne Rituximab, welches gegen den B-Zell-Marker CD20 gerichtet ist. Die Prognose der Patienten ist insgesamt schlechter als bei Patienten mit B-Zell-Lymphom (31). Aufgrund der Seltenheit dieser Tumoren mangelt es an grösseren randomisierten Studien und entsprechenden Daten.

Patienten mit anaplastischen grosszelligen Lymphomen scheinen sehr chemosensibel zu sein. Sowohl mit konventioneller Chemotherapie als auch mit Hochdosis-Chemotherapie wurden hohe Remissions- und 5-Jahres-Überlebensraten erzielt, speziell bei Patienten, die das ALK-Protein exprimieren (32).

Das angioimmunoblastische Lymphom, auch genannt «angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia» (AILD) hat eine schlechte Prognose. Die

Remissionsraten mit den verschiedenen Chemotherapien bewegen sich um 50 bis 60%, wobei die Rezidivraten deutlich über 50% nach fünf Jahren liegen.

Aktuell wird der Anti-CD52-monoklonale Antikörper Aletuzumab bei aggressiven T-Zell-Lymphomen evaluiert; einige Studien sind unterwegs.

Fazit

Aggressive Lymphome sind eine heterogene Gruppe von verschiedenen Erkrankungen. Auch wenn wesentliche Fortschritte in der Diagnostik, bei der Klassifikation und in der Therapie erzielt wurden, braucht es noch weitere Entwicklungen für das ultimative Ziel, noch mehr Patienten zu heilen. Wenn immer möglich, sollte im Rahmen von Studien behandelt werden, damit risikoadaptierte Therapiekonzepte weiter optimiert werden können. ▲

Dr. med. Christoph Mamot
(Korrespondenzadresse)
Klinik für Onkologie
Universitätsspital Basel
4031 Basel
Tel. 061-265 50 59
E-Mail: mamotc@uhbs.ch

Quellen:

1. Clarke CA, et al.: Changing incidence of non-Hodgkin lymphomas in the United States. *Cancer* 2002; 94(7): 2015–23.
2. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993; 329(14): 987–94.
3. Rosenwald A, et al.: The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346(25): 1937–47.
4. Jerusalem G, et al.: Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. *Blood* 1999; 94(2): 429–33.
5. Zucca E, et al.: Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21(1): 20–7.
6. Hollender A, et al.: Central nervous system involvement following diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma: a risk model. *Ann Oncol* 2002; 13(7): 1099–107.
7. Levitt M, et al.: Combination sequential chemotherapy in advanced reticulum cell sarcoma. *Cancer* 1972; 29(3): 630–6.

8. DeVita VT, et al.: Advanced diffuse histiocytic lymphoma, a potentially curable disease. *Lancet* 1975; 1(7901): 248–50.

9. Fisher RI, et al.: Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 328(14): 1002–6.

10. Miller TP, et al.: Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998; 339(1): 21–6.

11. Fisher RI, et al.: Prognostic factors for advanced diffuse histiocytic lymphoma following treatment with combination chemotherapy. *Am J Med* 1977; 63(2): 177–82.

12. Miller TP, et al.: CHOP alone compared to CHOP plus radiotherapy for early stage aggressive non-hodgkin lymphomas: Update of the Southwest Oncology Group (SWOG) randomized trial. *Blood* 2001; 98: 724–5.

13. Shenkier TN, et al.: Brief chemotherapy and involved-region irradiation for limited-stage diffuse large-cell lymphoma: an 18-year experience from the British Columbia Cancer Agency. *J Clin Oncol* 2002; 20(1): 197–204.

14. Reyes F, et al.: ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med* 2005; 352(12): 1197–205.

15. Pfreundschuh M, et al.: Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004; 104(3): 634–41.

16. Pfreundschuh M, et al.: Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004; 104(3): 626–33.

17. Tilly H, et al.: Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2003; 102(13): 4284–9.

18. Milpied N, et al.: Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. *N Engl J Med* 2004; 350(13): 1287–95.

19. Haioun C, et al.: Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final analysis of the prospective LNH87-2 protocol – a groupe d'Etude des lymphomes de l'Adulte study. *J Clin Oncol* 2000; 18(16): 3025–30.

20. Gianni AM, et al.: High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation compared with MACOP-B in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 1997; 336(18): 1290–7.

21. Haioun C, et al.: [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood* 2005; 106(4): 1376–81.

22. Philip T, Guglielmi C, et al.: Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995; 333(23): 1540-5.
23. Pfreundschuh M, et al.: CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006; 7(5): 379-91.
24. Abou-Ellella AA, et al.: Primary mediastinal large B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 43 patients from the Nebraska Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17(3): 784-90.
25. Todeschini G, et al.: Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLBCL): long-term results from a retrospective multicentre Italian experience in 138 patients treated with CHOP or MACOP-B/VA-COP-B. *Br J Cancer* 2004; 90(2): 372-6.
26. Glick JH, et al.: Nodular histiocytic lymphoma: factors influencing prognosis and implications for aggressive chemotherapy. *Cancer* 1982; 49(5): 840-5.
27. Anderson JR, et al.: Clinical features and prognosis of follicular large-cell lymphoma: a report from the Nebraska Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 1993; 11(2): 218-24.
28. Rodriguez J, et al.: Follicular large cell lymphoma: an aggressive lymphoma that often presents with favorable prognostic features. *Blood* 1999; 93(7): 2202-7.
29. Howard OM, et al.: Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma: molecular complete responses are not predictive of progression-free survival. *J Clin Oncol* 2002; 20(5): 1288-94.
30. Romaguera JE, et al.: High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* 2005; 23(28): 7013-23.
31. Rizvi MA, et al.: T-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006; 107(4): 1255-64.
32. Gascoyne RD, et al.: Prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein expression in adults with anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 1999; 93(11): 3913-21.

Service

Wichtige Websites zur Thematik Maligne Lymphome und Multiples Myelom:

Deutschsprachige Websites (Schweiz, Deutschland):

- www.infonet-lymphome.ch**
Infozentrum für Lymphombetroffene in der Schweiz.
- www.lymphom-net.org**
Unterstützt und informiert Menschen mit Non-Hodgkin-Lymphomen, organisiert von Fachpersonen (Netz für Deutschland).
- www.lymphome.ch**
Schweizer Selbsthilfegruppe «ho/noho» für Menschen mit Lymphomerkrankungen, organisiert von Betroffenen.
- www.multiples-myelom.ch**
MKgS – Myelom Kontaktgruppe Schweiz: Zusammenschluss schweizerischer Selbsthilfegruppen Multiples Myelom/Plasmozytom mit Gruppen in Basel, Graubünden, St. Gallen, Luzern und Zürich.
- www.rennerstiftung.ch**
Renner-Stiftung Centrum, Basel: Psychologische und therapeutische Begleitung sowie Hilfe für Schwerkranken und deren Angehörige.
- www.svkm.ch**
Schweizerische Vereinigung der Knochenmarktransplantierten: Die Vereinigung steht Menschen sowie deren Angehörigen durch persönliche Kontakte bei, die sich vor, während oder nach einer Transplantation mit Knochenmarkstammzellen befinden.
- www.knochenmark.ch**
Stiftung zur Förderung der Knochenmarktransplantation.
- www.krebsforum.ch**
Das Forum der Krebsliga Schweiz für den Online-Austausch von Krebserkrankten.
- www.sakk.ch**
Schweizerisches Institut für angewandte Krebsforschung: Übersicht über laufende Studien.
- www.nhl-info.de**
Deutsches Infoportal für Patienten zum Non-Hodgkin-Lymphom.
- www.morbus-hodgkin.de**
Deutsches Infoportal zum Morbus Hodgkin.
- www.kompetenznetz-lymphome.de**
Kompetenznetz maligne Lymphome.
- www.krebsinformation.de**
Krebsforschungszentrum Heidelberg: Informationen über Diagnostik, diverse Lymphomarten von Morbus Hodgkin bis Non-Hodgkin-Lymphome, Therapie, Massnahmen zum Schutz vor Infektionen.
- www.laborlexikon.de**
Lexikon der Labordiagnostik.
- www.rosenrot-projekte.de**
Website, die Frauen bei Haarverlust durch eine Krebstherapie begleitet und unterstützt.
- www.kinder-krebskranker-eltern.de**
Deutsches Projekt der Georg-Simon-Ohm-Fachhochschule und der Fachhochschule Nürnberg zur Unterstützung der Kinder, deren Elternteile an Krebs erkrankt sind.
- www.zkrd.de**
Knochenmarkspender-Register Deutschland
- www.dclsg.de**
Deutsche CLL-Studiengruppe, Informationen zur Studiengruppe, Übersicht und Protokolle der aktuell in Deutschland laufenden Studien, auch Patienteninformation.
- www.schutz-der-weiblichkeit.de**
Die Initiative zeigt Informationen über den Einfluss bestimmter Krebstherapien auf die hormonelle Situation von Frauen auf.
- www.leukaemie-hilfe.de**
DLH – Deutsche Leukämie- und Lymphomhilfe.

Englischsprachige Websites:

- www.cancer.org**
American Cancer Society.
- www.cancerguide.org**
Cancerguide will help you to find answers to your questions about cancer, and to help you find questions you need to ask.
- www.lymphomacoalition.org**
Lymphoma Coalition: Weltweites Netzwerk von Lymphompatienten-Organisationen.
- www.lymphomainfo.net**
Lymphoma Information Network (USA). Breite englischsprachige Information
- www.neutropenia.ca**
Neutropenia Support Association: umfassende Informationen, übersichtliche Untergliederung verschiedener Aspekte zum Verständnis von Neutropenien.