

Aggressive B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome

Staging, Diagnostik und Therapie heute

In den letzten Jahren wurden bei der Behandlung der aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome weitere Fortschritte erzielt, insbesondere bei der genaueren Einteilung der Erkrankung und auch bei der Charakterisierung der für die Tumorentstehung verantwortlichen Veränderungen. Daraus entwickelt haben sich logische und zielgerichtete Therapieansätze mit neueren Substanzen bei verschiedenen Unterformen dieser Diagnosegruppe. In der folgenden Zusammenstellung werden einige Beispiele für diese Entwicklung diskutiert.

CHRISTOPH MAMOT



Christoph Mamot

Aggressive B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome gehören zusammen mit den indolenten B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) zur weitaus häufigsten Gruppe von Lymphomen. Hauptvertreter der aggressiven B-Zell-NHL sind das diffuse grosszellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) und auch das Mantelzelllymphom (MCL). Heute weiss man, dass auch diese Einteilung ein Überbegriff für eine Anzahl von verschiedenen Erkrankungen ist, und dass heutige Klassifikationen in Zukunft angepasst werden müssen. Sowohl die Pathogenese als auch die Prognose von einzelnen Patienten kann sehr unterschiedlich sein. In Zukunft wird es eine klare Tendenz zu krankheits- und risikoadaptierten Behandlungsstrategien geben.

Inzidenz

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

gnostiziert. Die zunehmende Häufigkeit kann teilweise mit dem steigenden Alter der Patienten und einer damit einhergehenden gewissen Immunschwäche erklärt werden. Ob eine zunehmende HIV-Infektionsrate eine Rolle spielt, ist zumindest fraglich, da nur etwa 1% aller Lymphome bei HIV-positiven Patienten diagnostiziert wird. Andere Viren wie auch Bakterien spielen sicherlich eine wichtige Rolle bei speziellen Lymphomen, wie zum Beispiel das Epstein-Barr-Virus (EBV), das Hepatitis-C-Virus (HCV), das humane Lymphoma-T-Virus (HLTV-I), das humane Herpes-Virus (HHV-8) oder Helicobacter pylori. Oft sind diese Viren und Bakterien allerdings nur ein Trigger, und andere zum Teil noch unbekannte Faktoren sind in der Genese eines Lymphoms ebenso entscheidend.

Pathologie

In den letzten Jahrzehnten gab es unterschiedliche Einteilungen von Lymphomen, die zum Teil pathologische oder auch klinische Merkmale der Erkrankung in den Vordergrund stellten (Kiel-Klassifikation, Working Formulation, R.E.A.L.-Klassifikation). Zuletzt hat ein von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) eingesetztes internationales Pathologen-Expertengremium die R.E.A.L.-Klassifikation aktualisiert und unter der Bezeichnung WHO-Klassifikation der malignen Lymphome veröffentlicht.

Stadieneinteilung

Die Ann-Arber-Stadieneinteilung, welche 1971 für das Hodgkin-Lymphom entwickelt wurde, wurde in der Zwischenzeit auch für Non-Hodgkin-Lymphome

ABSTRACT

Aggressive B-cell NHL

In the last years therapy of aggressive B-cell Non-Hodgkin's-Lymphoma (NHL) has made considerable progress particularly due to advances in staging, classification and molecular-genetic characterisation of lymphomas. As a result new therapeutic drugs and innovative therapy strategies have been developed for many lymphoma types and subtypes. In this article, some examples will be discussed.

Keywords: aggressive B-cell Non-Hodgkin's lymphoma, staging, diagnostic, therapy.

angepasst. Diese Stadieneinteilung basiert auf der Anzahl beziehungsweise der Art der befallenen Regionen (nodal oder extranodal), der Lokalisation und den sogenannten B-Symptomen:

- ▲ Stadium I: eine befallene Lymphknotenstation (Stadium I) oder eine extranodale Region (Stadium IE)
- ▲ Stadium II: zwei oder mehr befallene Lymphknotenstationen auf der gleichen Seite des Zwerchfells (Stadium II) ohne beziehungsweise mit Beteiligung eines extralymphatischen Organs (Stadium IIE)
- ▲ Stadium III: befallene Lymphknotenstationen beidseits des Zwerchfells (Stadium III) ohne beziehungsweise 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
- ▲ Das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von systemischen Symptomen wird in jedem Stadium mit den Buchstaben A beziehungsweise B beschrieben (A = asymptomatisch; B = Fieber, vermehrtes Schwitzen, Gewichtsverlust von > 10% in 6 Monaten).

Prognosefaktoren

Verschiedene Zentren in den USA, in Kanada und in Europa haben Ende der Achtzigerjahre am 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 1*).

In der oben erwähnten Untersuchung wurden insgesamt 2031 Patienten mit aggressiven NHL untersucht. Die 5-Jahres-Überlebensraten für die Gruppen «low», «low intermediate», «high intermediate» and «high risk» betragen 73, 51, 43 und 26%. In der Zwischenzeit wurden verschiedene Indizes für das DLBCL (IPI), MCL (MIPI) und auch für das folliculäre Lymphom (FLIPI) definiert.

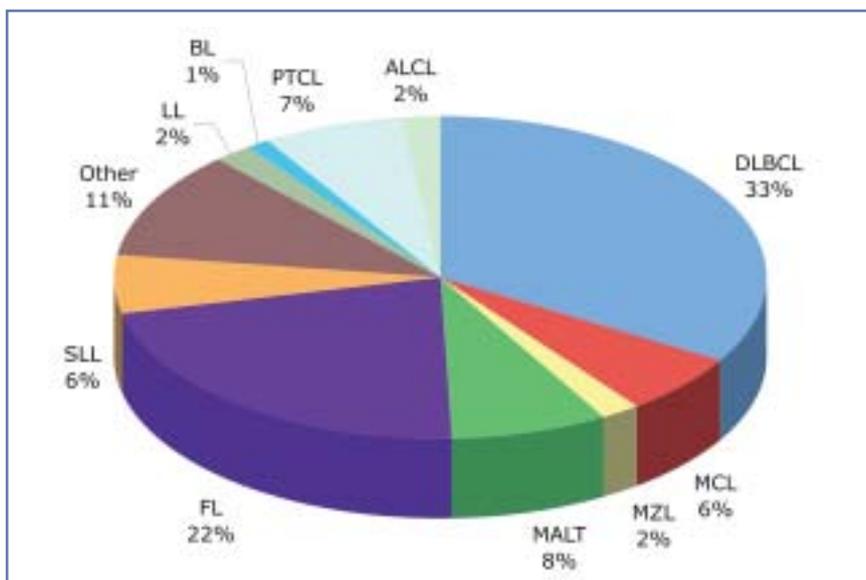


Abbildung 1: Verteilung der häufigsten Lymphomtypen

DLBCL = diffus grosszelliges B-Zell-Lymphom, MCL = Mantelzelllymphom, MZL = Marginalzonen-Lymphom, MALT = mucosa-associated lymphoid tissue, FL = folliculäres Lymphom, SLL = kleinzelliges lymphozytisches Lymphom, LL = T-Zell-lymphoblastisches Lymphom, BL = Burkitt-Lymphom, PTCL = peripheres T-Zell-Lymphom, ALCL = anaplastisches grosszelliges T-Zell-Lymphom

Diagnostik

Am Anfang jeglicher Diagnostik stehen auch weiterhin eine ausführliche Anamnese mit der Erfassung von möglichen B-Symptomen und eine gute klinische Untersuchung. Eine der ersten Beschwerden ist häufig ein allgemeines Krankheitsgefühl mit einem Leistungsabfall. Bei etwa einem Drittel der Patienten kommt es zu den erwähnten B-Symptomen: Fieber, vermehrtes Schwitzen und Gewichtsverlust von über 10% in 6 Monaten. Das erste objektive Krankheits-symptom bei Neuerkrankungen sind ein oder mehrere vergrößerte Lymphknoten. Die häufigsten Lokalisationen sind Halsbereich (50%), Mediastinum (30%), Axillae (20%), Inguinalregionen (15%) und/oder abdominell (15%). Laborchemisch sind ein Differenzialblutbild, eine allgemeine Serumchemie und auch die Bestimmung der LDH notwendig.

Zusätzlich sollten eine HIV- und eine Hepatitisserologie durchgeführt werden, um gegebenenfalls begleitende Therapien einleiten oder medikamentöse Prophylaxen durchführen zu können.

Bildgebende Diagnostik

In der Regel wird heute ein Computertomogramm (CT) von Hals, Thorax und Abdomen erstellt. Bei klinischem Verdacht auf einen extranodalen Befall zum Beispiel des Knochens, des Hodens oder des ZNS kann die Bildgebung um ein konventionelles Röntgenbild, Sonografie, CT oder MRI der entsprechenden Region erweitert werden.

Gerade in den letzten Jahren wurde viel über die Bedeutung des FDG-(F-Fluor-desoxyglukose)-PET beim initialen Staging, Zwischenstaging und Abschlussstaging diskutiert und publiziert. Es ist zweifellos eine sehr sensitive Untersuchung; der genaue Stellenwert dieser

Tabelle 1:

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

neuen Untersuchungstechnik muss aber bei dieser Tumorentität erst geklärt werden. Die Rolle des PET bei aggressiven NHL (und auch beim Hodgkin-Lymphom) als Abschlussstaging ist am besten etabliert. In dieser Situation haben Patienten mit einem negativen PET eine hervorragende Prognose (Tabelle 2). Hauptprobleme des PET bleiben eine nicht komplett standardisierte Auswertung dieser Untersuchung, eine möglicherweise hohe falschpositive Rate und auch ein «Graubereich» von knapp positiven/negativen PET-Untersuchungen. Während das PET bei Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom relativ zuverlässig bereits während der Therapie eingesetzt werden kann (Interim-PET) und daraus auch Therapiekonsequenzen gezogen werden können (3), ist dies bei der Behandlung von aggressiven NHL noch nicht etabliert und Gegenstand von Studien (4). Letzten Endes suchen wir nicht nur prognostische, sondern auch prädiktive Untersuchungstools. Der momentane evidenzbasierte Einsatz des PET bei Lymphomen ist in Tabelle 3 zusammengefasst.

Histologie, Zytologie, Zytogenetik

Entscheidend für die genaue Diagnose eines Non-Hodgkin-Lymphoms sind weiterhin die Gewebeentnahme und eine entsprechende Analyse. Eine histologische Diagnose sollte man an einem Lymphknoten und nicht an einer Knochenmarkbiopsie anstreben. Wenn immer möglich und bei akzeptabler Morbidität sollte möglichst ein kompletter Lymphknoten exzidiert werden. In Ausnahmefällen kann man auch durch eine Feinnadelpunktion Gewebe für eine zytologische Untersuchung gewinnen; häufig kann aus einzelnen Zellen aber keine abschliessende beziehungsweise verlässliche Diagnose gestellt werden. Ebenfalls zu den Staginguntersuchungen gehört in der Regel eine Knochenmarkdiagnostik inklusive Zytologie, Immunphänotypisierung und Histologie. Zytogenetische Untersuchungen sollten bei fehlender Konsequenz nicht routinemässig durchgeführt werden. Eine immer grössere Bedeutung bei der korrekten Diagnose von NHL erlangt die Untersuchung der Genexpression. Anhand des Beispiels des diffusen grosszelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) wissen

Tabelle 2:

Studie (Patienten mit NHL)	Patientenzahl (n)	PPW (%)	NPW (%)
Bangerter et al., Ann Oncol 1998	89	90	98
Jerusalem et al., Blood 1999	35	43	100
Zinzani et al., Ann Oncol 1997	31	93	100
Mikhaeel et al., Ann Oncol 2000	45	60	100
Naumann et al., Br J Haematol 2001	15	86	88
Spaepen et al., JCO 2001	93	70	100
Cashen et al., Blood 2008 (Abstract)	50	80	92
Gigli et al., Blood 2008 (Abstract)	42	75	94

Abschluss PET bei Non-Hodgkin-Lymphomen. PPW = positiv prädiktiver Wert; NPW = negativ prädiktiver Wert

Tabelle 3:

Empfehlung für den Gebrauch von PET-Untersuchungen bei Lymphomen

Histologie	Vor Therapie	Interim-PET	Abschluss-PET	Nachkontrolle
DLBCL	Ja ¹	Studie	Ja	Nein
Hodgkin-Lymphom	Ja ¹	Studie	Ja	Nein
Follikuläres NHL	Nein ²	Studie	Nein ²	Nein
Mantelzelllymphom	Nein ²	Studie	Nein ²	Nein
Andere aggressive Lymphome	Nein ²	Studie	Nein ³	Nein
Andere indolente Lymphome	Nein ²	Studie	Nein ³	Nein

angepasst an Cheson et al., JCO 2007 (28)

¹ eindeutig empfohlen

² nur wenn dies der definierte Verlaufparameter ist, zum Beispiel in Studien

³ nur wenn PET vor Therapie positiv war und der definierte Verlaufparameter ist, zum Beispiel in Studien

wir bereits seit 10 Jahren, dass es mindestens zwei grosse Untereinheiten dieser Erkrankung gibt, nämlich den GCB-Typ (germinal centre derived b-cells) und den ABC-Typ (activated peripheral b-cells) (5). Heute wissen wir, dass der ABC-Subtyp eine deutlich schlechtere Prognose hat als der GCB-Typ und auch, dass beim ABC-Typ teilweise andere Pathways, wie NF-κB, aktiviert sind (6,7). Dies macht man sich in aktuellen Studienkonzepten zum Vorteil und versucht, massgeschneiderte Therapiekonzepte zu entwickeln.

Aktuelle Behandlungsstrategien

Bereits seit den frühen Siebzigerjahren weiss man, dass aggressive Lymphome prinzipiell heilbar sind (8,9). In den letzten Dekaden hat man grosse Fortschritte gemacht, sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapie von aggressiven Lymphomen. Im Folgenden sind die Behandlungsstrategien und Fortschritte am Beispiel von zwei häufigen und einer spezielleren Form des aggressiven B-Zell-NHL einzeln aufgeführt:

DLBCL

(diffuses grosszelliges B-Zell-NHL)

Die heute noch eingesetzte Standardchemotherapie CHOP (Cyclophosphamid 750 mg/m² an Tag 1, Doxorubicin 50 mg/m² an Tag 1, Vincristin 1,4 mg/m² [max. 2 mg] an Tag 1 und Prednison 100 mg an den Tagen 1 bis 5) stammt aus den Siebzigerjahren. Trotz dieser Tatsache haben wir bei der Diagnose und Behandlung grosse Fortschritte erzielt: Es wurde bereits in den Achtzigerjahren versucht, durch Intensivierung der Chemotherapie, das heisst insbesondere durch Zugabe von anderen Medikamenten, bessere Ansprechraten zu erzielen. Anfang der Neunzigerjahre wurden Schemata wie MACOP-B, ProMACE-CytaBOM und m-BACOD in einer grossen Studie mit dem bisherigen Standard CHOP randomisiert verglichen. Überraschender- und auch enttäuschenderweise zeigten sämtliche Therapien ein ähnliches Ansprechen, wobei zirka 35 bis 40% der Patienten in jedem Studienarm langfristig tumorfrei überlebten (10). CHOP ist daher bis heute und weiterhin die Standardchemotherapie geblieben.

Die Mehrzahl der Patienten mit einem DLBCL präsentieren sich bei Diagnose in einem fortgeschrittenen Tumorstadium. Einzig Patienten, die sich in einem sehr lokalisierten Tumorstadium und in einer Niedrigrisikokonstellation (Stadium I und IPI-Score low risk) befinden, können nach aktueller Studienlage anstatt mit einer alleinigen kompletten Chemotherapie (6–8 Zyklen R-CHOP) mit einer Kombination aus kurzer Chemotherapie (3 Zyklen R-CHOP) und Strahlentherapie gleichwertig behandelt werden (11). Patienten ab einem Tumorstadium II, mit grossen Tumormassen, einer ungünstigen Lokalisation für eine Radiotherapie und/oder einem IPI-Score ≥ 1 sollten nach aktuellem Wissensstand mit einer kompletten Chemotherapie behandelt werden.

Erweiterungen der Standardtherapie

Wie bereits erwähnt, basiert der Standard der Behandlung bei Patienten mit einem DLBCL 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 (10). In Deutschland versuchte man durch Zugabe von Etoposid und/oder durch Dosisintensivierung (CHOP alle 2 Wochen anstatt alle 3 Wochen) diese Standardtherapie zu verbessern. Eine Dosisintensivierung war erst durch die Entwicklung und den Einsatz von Wachstumsfaktoren wie G-CSF möglich geworden. So wurden in den beiden Studien NHL-B1 (Patienten < 60 Jahre) und NHL-B2 (Patienten 61–75 Jahre) randomisiert die folgenden Behandlungsstrategien miteinander verglichen: Standard 21-tägiges CHOP-21 vs. 14-tägiges CHOP-14, und dies auch noch mit der Zugabe von Etoposid (CHOEP-21 vs. CHOEP-14) (12,13). Bei den jüngeren Patienten konnte durch die Zugabe von Etoposid ein verbessertes Überleben ohne Rezidiv (event-free survival, EFS) gefunden werden. Allerdings gab es durch die Behandlung auch keine Vorteile in Bezug auf das Gesamtüberleben. Bei den älteren Patienten konnte durch CHOP-14 im Vergleich zum 21-tägigen CHOP-21 sowohl das 5-Jahres-EFS (43,8

vs. 32,5%) als auch das Gesamtüberleben (53,3 vs. 40,6%) deutlich verbessert werden. Während der routinemässige Einsatz von Etoposid in diesem Kontext weiter umstritten bleibt, scheint eine Dosisintensivierung von CHOP einen klaren Vorteil zu bringen.

Rituximab

Den grössten Fortschritt bei der Behandlung des DLBCL brachte in den letzten 10 bis 20 Jahren eindeutig die Einführung von Rituximab, einem gegen CD20 gerichteten monoklonalen Antikörper. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die Zugabe dieses Antikörpers zu einer Standardtherapie wie CHOP Ansprechen, EFS und Gesamtüberleben deutlich verbessern kann (14,15). Die Daten sind so überzeugend, dass Rituximab momentan in jedes Therapiekonzept bei Patienten mit DLBCL gehört.

Unklar war bisher, ob die beiden oben erwähnten Fortschritte sich addieren lassen, das heisst, ob es zu noch besseren Resultaten kommt, wenn man sowohl Rituximab einsetzt als auch eine Dosisintensivierung vornimmt, das heisst, ob R-CHOP-14 auch besser als R-CHOP-21 ist oder ob sich die beiden Vorteile gegenseitig aufheben. Die Ergebnisse einer grossen randomisierten Studie mit über 1000 Patienten wurden am diesjährigen ASCO-Kongress vorgestellt (16). Patienten erhielten entweder 8 Zyklen R-CHOP-21 oder 6 Zyklen R-CHOP-14, gefolgt von 2 Zyklen Rituximab mono. In dieser Studie gab es keinerlei Unterschiede in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben (EFS) oder auf das Gesamtüberleben (OS). Während zumindest in dieser Patientengruppe die Wirksamkeit beider Schemata ähnlich scheint, hat das R-CHOP-14-Schema den Vorteil, dass die Chemotherapie früher beendet werden kann und dass zwei Zyklen weniger klassische Chemotherapie verabreicht werden können.

Neue Konzepte

Zurzeit laufen auch beim DLBCL eine Reihe von interessanten Studien mit dem Ziel, die Therapie weiter zu verbessern. Ein Konzept besteht darin, die etablierte Anti-CD20-Antikörpertherapie mit Rituximab zu optimieren. Momentan befin-

det sich ein neuer und optimierter Anti-CD20-Antikörper namens GA101 in der klinischen Entwicklung (17) und wird innerhalb von randomisierten Phase-III-Studien untersucht (R-CHOP vs. G-CHOP). Ein anderes Konzept besteht darin, Untergruppen des DLBCL mit logischen Therapieansätzen zielgerichtet zu behandeln. Wie oben erwähnt, kennen wir heute mindestens 2 grosse Untergruppen des DLBCL, nämlich den ABC- und den GCB-Typ (5). Der ABC-Typ hat eine deutlich schlechtere Prognose, und es sind andere Pathways wie zum Beispiel der NF- κ B-Pathway involviert (6,7). Diese Erkenntnisse macht man sich zunutze und setzt in neuen Studien zum Beispiel Proteasomeninhibitoren wie Bortezomib oder auch andere Substanzen ein, um zielgerichtet gegen solche Krankheitsmechanismen vorzugehen.

Mediastinales B-Zell-Lymphom

Patienten mit mediastinalen Lymphomen sind meistens etwas jünger als Patienten mit diffusen grosszelligen Lymphomen, und Frauen scheinen etwas häufiger betroffen zu sein. Die mediastinalen Tumormassen sind bei Diagnosestellung meistens gross (bulky), da sie lange asymptomatisch sind. Im Übrigen glauben viele Autoren, dass diese spezielle Manifestation eines aggressiven Lymphoms sich betreffend Behandlung, Ansprechen und Überleben wenig vom diffusen grosszelligen Lymphom unterscheidet (18). So zeigte zum Beispiel eine retrospektive Studie bei 138 Patienten, von denen 80% einen mediastinalen Bulk hatten, eine hohe Remissions- und EFS-Rate nach einer Therapie mit CHOP oder MACOP-B/VACOP-B (19). Eine zusätzliche Bestrahlung verbesserte die Prognose unabhängig von der Wahl der Chemotherapie.

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

MCL (Mantelzelllymphom)

Das Mantelzelllymphom wird als eigene Entität der B-Zell-Lymphome seit Anfang der Siebzigerjahre wahrgenommen. Durch Fortschritte in der Immunphänotypisierung gelang es in den folgenden

Jahren, eine enge Korrelation zur sogenannten t(11;14)-(q13;q32)-Translokation nachzuweisen. Diese Translokation führt zu einer Expression von Cyclin D1, welches in normalen Lymphozyten nicht gebildet wird (Abbildung 2). Es gibt wenige Cyclin-D1-negative Mantelzelllymphome mit typischer Morphologie und Genexpression, welche dann häufig Cyclin D2 oder Cyclin D3 exprimieren (20).

Für Hämatologen und Onkologen ist die Behandlung des Mantelzelllymphoms eine Herausforderung. Zwar erreicht die Standardchemotherapie bei vorher unbehandelten Patienten eine hohe Remissionsrate, aber leider kommt es in der Regel auch schnell wieder zu einem Rezidiv. Das mittlere Überleben mit dieser Krankheit liegt bei 4 bis 7 Jahren und ist somit deutlich kürzer als bei den indolenten Lymphomen oder den aggressiven B-Zell-Lymphomen. Eine Intensivierung der Behandlung führte in den letzten Jahren zu einer Verbesserung des progressionsfreien Intervalls und wahrscheinlich auch des Gesamtüberlebens; leider gibt es aber weiterhin keinen eindeutig kurativen Therapieansatz (21).

Wie bei den allermeisten anderen Lymphomen ist es eine Ausnahme, wenn nur einige wenige Lymphknotenstationen befallen sind und eine alleinige Involved-Field-Radiotherapie ein mögliches Therapiekonzept darstellt, meistens ist das Mantelzelllymphom hingegen eine systemische Erkrankung und benötigt eine entsprechende Therapie. Die Kombination einer Chemotherapie mit Rituximab ist heutiger Standard. Eine Cochrane-Datenbank-Analyse hat gezeigt, dass

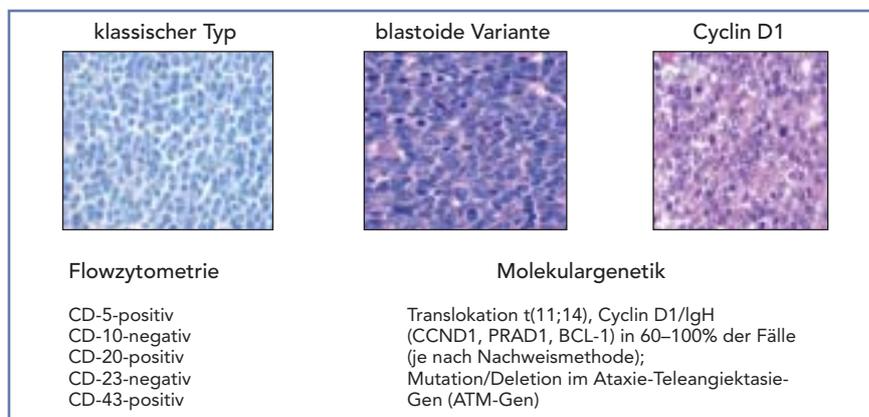


Abbildung 2: Das Mantelzelllymphom

Bild zur Verfügung gestellt von Prof. S. Dirnhofer, Pathologie, Universität Basel.

durch die Zugabe des monoklonalen Antikörpers gegen das Oberflächenmerkmal CD20 das Ansprechen und auch das Gesamtüberleben verbessert werden können (22). Allerdings ist die Krankheit auch mit dieser Kombinationstherapie nicht kurativ angebar.

Bei jüngeren Patienten (< 60–65 Jahre) und einem guten Allgemeinzustand sollte eine aggressive Therapie gewählt werden, zum Beispiel eine dosisintensivierte Chemotherapie (z.B. R-HyperCVAD) oder eine Induktions-Chemotherapie (z.B. R-CHOP, R-DHAP) mit anschließender Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation. Dieses Konzept hat hohe Remissionsraten und bisher die längsten Remissionszeiten gezeigt (23).

Bei älteren Patienten mit einem guten Allgemeinzustand wird in der Regel eine alleinige Chemotherapie in Kombination mit Rituximab durchgeführt, zum Beispiel R-CHOP oder R-Bendamustin. Eine kürzlich vorgestellte randomisierte Phase-III-Studie bei Patienten über 60 Jahre zeigte ein eindruckliches 3-Jahres-Gesamtüberleben von 83% für die Gruppe,

die mit R-CHOP und einer anschließenden Rituximab-Erhaltungstherapie behandelt wurde (24). Die Studie zeigte, dass eine Rituximab-Erhaltungstherapie nach Chemotherapie im Vergleich zur Interferon-alpha-Behandlung zu einem signifikant besseren progressionsfreien Intervall, aber auch Gesamtüberleben führte.

Patienten, die aufgrund ihres Allgemeinzustandes für eine der oben genannten Therapien nicht infrage kommen, können zur Palliation entweder mit Radiotherapie oder auch mit einer Monotherapie, zum Beispiel Chlorambucil peroral (ggfs. in Kombination mit Rituximab), behandelt werden. Des Weiteren steht für die Rezidivsituation in der Zwischenzeit eine Reihe von neuen Medikamenten zur Verfügung, die in klinischen Studien untersucht werden (Tabelle 4).

Zusammenfassend konnte bei der Behandlung des Mantelzelllymphoms in den letzten 10 Jahren viel erreicht werden, und es gibt eine Reihe von neuen Optionen; es bleibt aber weiterhin eine der am schwierigsten zu behandelnden Lymphomarten.

Tabelle 4:

Neue Substanzen für die Rezidivbehandlung der Mantelzelllymphome

Substanzklasse	Substanz (Auswahl)	Klinische Entwicklung beim MCL	Resultate	Referenz
Proteasomeninhibitor	Bortezomib	Phase II	ORR 29-46% CR 3-21%	O'Connor, JCO 2005 Goy, JCO 2005 Goy, Ann Oncol 2009
PI3K/AKT-Inhibitor	CAL-101	Phase I	ORR 48%	Kahl, Ann Oncol 2011 (Abstract)
mTor-Inhibitor	Temsirolimus	Phase I-II	ORR 30-40%	Witzig, JCO 2005
	Everolimus	Phase II-III	Niedrig	Hess, JCO 2009 Reeder, Blood 2007 (Abstract)
IMiD	Thalidomid	Phase II	ORR 82% (+ Rituximab)	Kaufmann, Blood 2004
	Lenalidomid	Phase II	ORR 42-53%	Habermann, Br J Haematol 2009 Witzig, Blood 2009 (Abstract) 65, 66, 67

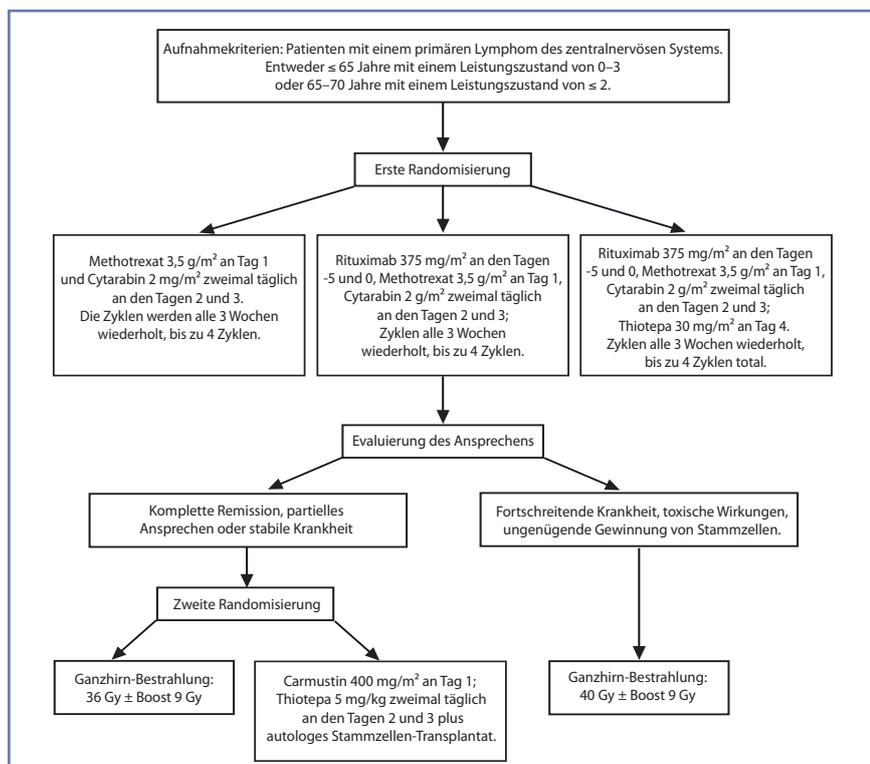


Abbildung 3: Flow Chart der IELSG-32-Studie (clinicaltrials.gov: NCT01011920)

PCNSL (primäres ZNS-Lymphom)

Nur etwa 1% aller NHL sind primäre ZNS-Lymphome. Insgesamt sind auch nur etwa 2 bis 7% aller Tumore im Gehirn primäre ZNS-Lymphome. In den letzten Jahren hat dennoch die Inzidenz deutlich zugenommen, und neue Behandlungsstrategien wurden gesucht. Unbehandelt führt diese Erkrankung innerhalb von wenigen Monaten zum Tod. Am einfachsten ist die sehr effektive Behandlung mit hoch dosierten Steroiden; sehr häufig lässt sich damit eine schnelle Remission erzielen; die mittlere Überlebenszeit beträgt dann 12 bis 18 Monate (25). Durch den Einsatz von hoch dosiertem Methotrexat +/- Cytarabin und mittels Ganzhirnbestrahlung gelang es, die Überlebenszeiten auf 36 bis 60 Monate zu verlängern (26,27). Hauptproblem dieser Behandlungen gerade bei älteren Patienten ist die zum Teil schwere Neurotoxizität mit entsprechenden Konsequenzen für die Patienten. Ein anderes Konzept ist daher die Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation mit dem Ziel, auf die Ganzhirnbestrahlung verzichten zu können (sog. Freiburger Schema). Welches Konzept besser ist, das heisst welche Chemotherapie die höchste Effektivität hat und ob die Ganzhirnbestrahlung überhaupt notwendig ist, wird momentan in einer Phase-II-Studie (IELSG-32) randomisiert untersucht (Abbildung 3).

Fazit

In den letzten Jahren konnten entscheidende Fortschritte bei der Behandlung von aggressiven B-Zell-Lymphomen erzielt werden. Sehr wichtig erscheint die Erkenntnis, dass aggressive NHL eine sehr heterogene Gruppe von verschiedenen Erkrankungen bilden. Man versucht, der unterschiedlichen Pathogenese Rechnung zu tragen und sucht nach logischen und zielgerichteten Therapieansätzen (Stichwort personalisierte Therapie). Daher gilt heute umso mehr, dass die Patienten wenn immer möglich innerhalb innovativer Studienkonzepte behandelt werden sollten, weil nur so weitere Fortschritte erzielt werden können. ▲

PD Dr. med. Christoph Mamot
Leiter Medizinische Onkologie
Medizinische Universitätsklinik
Kantonsspital Aarau
5001 Aarau
E-Mail: christoph.mamot@ksa.ch

Quellen:

1. Clarke CA, Glaser SL: Changing incidence of non-Hodgkin lymphomas in the United States. *Cancer* 94: 2015-23, 2002.
2. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 329: 987-94, 1993.
3. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al.: Early interim 2-(18F)-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol* 25: 3746-52, 2007.
4. Mamot C, Klingbiel D, Bargetzi M, et al.: First results of a prospective evaluation of interim PET in patients with DLBCL treated with R-CHOP-14 (SAKK 38/07). *Annals of Oncology* 22: 157-158, 2011.
5. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al.: The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 346: 1937-47, 2002.

6. Lenz G, Wright G, Dave SS, et al.: Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas. *N Engl J Med* 359: 2313-23, 2008.
7. Lenz G, Wright GW, Emre NC, et al.: Molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma arise by distinct genetic pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105: 13520-5, 2008.
8. Levitt M, Marsh JC, DeConti RC, et al.: Combination sequential chemotherapy in advanced reticulum cell sarcoma. *Cancer* 29: 630-6, 1972.
9. DeVita VT, Jr., Canellos GP, Chabner B, et al.: Advanced diffuse histiocytic lymphoma, a potentially curable disease. *Lancet* 1: 248-50, 1975.
10. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, et al.: Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 328: 1002-6, 1993.
11. Miller TP, LeBlanc M, Spier CM: CHOP alone compared to CHOP plus radiotherapy for early stage aggressive non-hodgkin lymphomas: Update of the Southwest Oncology Group (SWOG) randomized trial. *Blood* 98: 724-725, 2001.
12. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess 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* 104: 634-41, 2004.
13. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess 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* 104: 626-33, 2004.
14. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, et al.: CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomized controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 7: 379-91, 2006.
15. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al.: Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomized controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 9: 105-16, 2008.
16. Cunningham D, Smith P, Mouncey P, et al.: R-CHOP-14 versus R-CHOP-21: Results of a randomized phase III trial for the treatment of patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 28: abstract 8000, 2011.
17. Mossner E, Brunker P, Moser S, et al.: Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity. *Blood* 115: 4393-402, 2010.
18. Abou-Ellella AA, Weisenburger DD, Vose JM, et al.: Primary mediastinal large B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 43 patients from the Nebraska Lymphoma Pathology Group. *J Clin Oncol* 17: 784-90, 1999.
19. Todeschini G, Secchi S, Morra E, et al.: Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLBCL): long-term results from a retrospective multicentric Italian experience in 138 patients treated with CHOP or MACOP-B/ACOP-B. *Br J Cancer* 90: 372-6, 2004.
20. Rosenwald A, Wright G, Wiestner A, et al.: The proliferation gene expression signature is a quantitative integrator of oncogenic events that predicts survival in mantle cell lymphoma. *Cancer Cell* 3: 185-97, 2003.
21. Ghielmini M, Zucca E: How I treat mantle cell lymphoma. *Blood* 114: 1469-76, 2009.
22. Schulz H, Bohlius J, Skoetz N, et al.: Combined immunochemotherapy with rituximab improves overall survival in patients with follicular and mantle cell lymphoma: updated meta-analysis results. *Blood* 108: abstract 2760, 2006.
23. Dreyling M, Lenz G, Hoster E, et al.: Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood* 105: 2677-84, 2005.
24. Pott C, Delfau-Larue M, Beldjod K, et al.: R-CHOP vs R-FC followed by maintenance with rituximab or IFN: First results of MRD assessment with the randomized trial for elderly patients with MCL. *Annals of Oncology* 22: abstract 233, 2011.
25. Nelson DF: Radiotherapy in the treatment of primary central nervous system lymphoma (PCNSL). *J Neurooncol* 43: 241-7, 1999.
26. Abrey LE, Yahalom J, DeAngelis LM: Treatment for primary CNS lymphoma: the next step. *J Clin Oncol* 18: 3144-50, 2000.
27. DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC, et al.: Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. *J Clin Oncol* 20: 4643-8, 2002.
28. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al.: Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 25: 579-86, 2007.