

# Onkologisch

Maligne  
Lymphome

中外製薬





Prof. Dr. Norbert Schmitz,  
Hamburg

## Therapie maligner Lymphome

**A**ggressive Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) sind auch weiterhin eine diagnostische und therapeutische Herausforderung. Wolfram Klapper erläutert in seinem Beitrag die Prinzipien der WHO-Klassifikation maligner Lymphome und die für den Kliniker oftmals unverständliche Tatsache, dass eine neue Klassifikation schon wieder diejenige ablöst, an die er sich gerade gewöhnt hat. Die Verfügbarkeit neuer diagnostischer Methoden, wie zum Beispiel die Genexpressionsanalyse, die Tissue-Microarray-Technik und die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung, hat unser Verständnis der Pathogenese maligner Lymphome grundlegend verändert. Obwohl nicht alle neuen Erkenntnisse unmittelbar auch zu klinisch relevanten Veränderungen führen, sind einige Entwicklungen bereits heute klinisch wichtig, andere werden über kurz oder lang unsere therapeutischen Überlegungen beeinflussen und uns dem Ziel einer individualisierten Therapie (Tailored Therapy) näher bringen.

Die Primärtherapie der aggressiven NHL – wie insgesamt aller B-Zell-Lymphome – hat durch die breite Anwendung von Rituximab erhebliche Änderungen erfahren. Wie die Homburger Kollegen Carsten Zwick und Michael Pfreundschuh zeigen, konnten die Therapieergebnisse in allen Risikogruppen deutlich verbessert werden – und mindestens genauso wichtig, die Toxizität der Behandlung konnte reduziert werden. Beispielsweise scheint der Einsatz von Etoposid zusätzlich zu CHOP (Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison) nicht mehr notwendig, weil im Gegensatz zur Vor-Rituximab-Ära durch CHOEP die Therapieergebnisse nicht mehr deutlich beeinflusst werden. Besonders überraschend war die Tatsache, dass bei jungen Hochrisikopatienten mit aggressiven B-Zell-NHL acht Kurse R-CHOEP 14 einer repetitiven Hochdosistherapie (Mega-CHOEP) überlegen (ereignisfreies Überleben) oder zumindest nicht unterlegen (Gesamtüberleben) waren (Schmitz N et al., 2009, Blood 114: #404 and oral presentation). Eine Hochdosistherapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation (autoSCT) hat demnach keinen Stellenwert mehr in der Erstbehandlung von Patienten mit aggressiven B-Zell-Lymphomen. Der Einsatz der sogenannten mid-term Positronenemissionstomographie (PET) lässt es mittlerweile sogar möglich scheinen, auch in der Therapie aggressiver B-Zell-Lymphome über eine Reduktion der Zyklenzahl von CHOP nachzudenken. Der negative prädiktive Wert der PET wird heute als hoch genug eingeschätzt, um – zunächst nur in Studien – aus einem negativen PET-Befund eine Reduktion der Therapieintensität ableiten zu können. Skepsis gilt jedoch weiterhin jeglichem Versuch, einen positiven PET-Befund zum Anlass für eine Therapieintensivierung zu nehmen. Der positive prädiktive Wert der PET liegt in allen neueren Publikationen nur zwischen 20% und 65% und damit viel zu niedrig, um daraus therapeutische Konsequenzen im Sinn einer Therapieintensivierung ziehen zu können.

Insgesamt müssen heute wesentlich weniger Patienten mit Rezidiven behandelt werden als dies noch vor zehn Jahren der Fall war. Die Therapie der wenigen verbleibenden Rezidivpatienten stellt jedoch eine besondere Herausforderung dar, wie Peter Dreger in seinem Hauptbeitrag erläutert. In der kürzlich publizierten internationalen Studie CORAL (Collaborative

„Insgesamt wurde die Entwicklung optimaler Behandlungsstrategien für Patienten mit malignen Lymphomen durch neue Substanzen und die Weiterentwicklung der Stammzelltransplantation deutlich vorangetrieben.“

Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma) konnte gezeigt werden, dass die Ergebnisse der Hochdosistherapie und autoSCT eher enttäuschend sind, wenn bei Patienten früh (innerhalb des ersten Jahres nach Therapieende) und nach einer Rituximab-haltigen Primärtherapie ein Rezidiv auftritt (Gisselbrecht C et al., 2009, J Clin Oncol 27, Suppl: #8509 and oral presentation). Kaum 20% dieser Patienten profitieren von einer Hochdosistherapie. Dementsprechend sind dringend neue Therapiemodalitäten notwendig, um auch diesen Patienten eine Perspektive bieten zu können. Dabei ist die allogene Stammzelltransplantation (alloSCT) in den Mittelpunkt des Interesses gerückt, weil der sogenannte Graft-versus-Lymphom-Effekt offenbar auch bei aggressiven Lymphomen wirksam ist, andererseits die hohe transplantationsbedingte Mortalität durch eine modernere, nicht notwendigerweise dosisreduzierte Konditionierung gesenkt werden konnte. Unveröffentlichte Daten einer Rezidivstudie der Deutschen Studiengruppe für hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL) zur Überprüfung der alloSCT (Glass B et al.) zeigen, dass die Ergebnisse der alloSCT bei relabierten, vor allem aber auch bei therapierefraktären Patienten so vielversprechend sind, dass eine weitere Überprüfung dieses Verfahrens, unter Umständen auch im Rahmen einer randomisierten Studie, unbedingt sinnvoll erscheint.

T-Zell-Lymphome sind in ihrer Heterogenität diagnostisch und therapeutisch besonders anspruchsvoll. Für jüngere Patienten sind auch hier die auto- und alloSCT in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. In einer aktuellen DSHNHL-Studie soll der Stellenwert beider Transplantationsarten in der Primärtherapie randomisiert untersucht werden. Für ältere Patienten überprüft die Studie DSHNHL 2006-1B den Stellenwert des Anti-CD52-Antikörpers Alemtuzumab in Kombination mit CHOP 14 im Vergleich zu einer alleinigen Chemotherapie.

Insgesamt wurde die Entwicklung optimaler Behandlungsstrategien für Patienten mit malignen Lymphomen durch neue Substanzen, wie zum Beispiel Rituximab und Alemtuzumab, und die Weiterentwicklung der SCT deutlich vorangetrieben. Notwendigerweise sind dadurch als gesichert geltende Erkenntnisse in Frage gestellt, und viele Therapien gehören (erneut) auf den Prüfstand, um sie mit neuen Verfahren zu vergleichen. Bitte nutzen Sie – auch unter den erschwerten Bedingungen des neuen Arzneimittelgesetzes – die Vorteile der auch international beachteten deutschen Studiengruppen für nahezu alle Lymphom-Entitäten und die chronische lymphatische Leukämie (CLL), um Ihren Patienten auch in Zukunft eine optimale, evidenzbasierte Behandlung anbieten zu können.



*Prof. Dr. Norbert Schmitz,  
Abteilung Hämatologie  
und Stammzelltransplantation,  
Asklepios Klinik St. Georg, Hamburg*

## INHALT

- 04 Primärtherapie – aggressive B-Zell-Lymphome und Mantelzell-Lymphome**  
Dr. Carsten Zwick und  
Prof. Dr. Michael Pfreundschuh, Homburg
- 07 Primärtherapie peripherer T-Zell-Lymphome in DSHNHL-Studien**  
Prof. Dr. Norbert Schmitz, Hamburg
- 08 Stammzelltransplantation in der Rezidivtherapie aggressiver Lymphome**  
Prof. Dr. Peter Dreger, Heidelberg
- 10 Stellenwert der PET bei Lymphom-Erkrankungen**  
Im Gespräch mit  
Prof. Dr. Ulrich Dührsen, Essen
- 12 Prinzipien der WHO-Klassifikation maligner Lymphome**  
PD Dr. Wolfram Klapper, Kiel
- 14 Stammzellmobilisierung bei Patienten mit multiplem Myelom**  
36th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT),  
Wien/Österreich, 21. bis 24. März 2010
- 15 Service**  
Hämatologie/Onkologie  
Patientengerechte Information und Kommunikation
- 15 Impressum**

# Primärtherapie – aggressive B-Zell-Lymphome und Mantelzell-Lymphome

Dr. Carsten Zwick und Prof. Dr. Michael Pfreundschuh, Innere Medizin I, Universitätskliniken des Saarlandes, Homburg

**Etwa 80% der aggressiven Non-Hodgkin-Lymphome gehören zu den diffusen großzelligen B-Zell-Lymphomen. Die Primärtherapie erfolgt risikoadaptiert. Für Patienten <60 Jahre mit niedrigem oder intermediärem Risiko (altersadjustierter International Prognostic Index [aalPI] 0,1) sind sechs Zyklen einer Immunochemotherapie mit Rituximab und CHOP 21 (Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison) der Therapiestandard, für Patienten <60 Jahre mit hohem Risiko (aalPI 2,3) acht Zyklen Rituximab plus CHOEP 14 (Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Etoposid/Prednison). Der Therapiestandard bei älteren Patienten (>60 Jahre) sind sechs Zyklen CHOP 14 plus acht Rituximab-Gaben. In der Primärtherapie jüngerer Patienten (<65 Jahre) mit Mantelzell-Lymphom ist eine intensivierte Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation der Standard. Für ältere Patienten (>65 Jahre) werden Anthrazyklin-haltige Chemotherapieprotokolle empfohlen.**

**F**ür die Prognoseabschätzung und die zu wählende Intensität der Primärtherapie bei Patienten mit diffusen großzelligen B-Zell-Lymphomen (DLBCL) ist der International Prognostic Index (IPI), mit dem verschiedene Risikogruppen definiert werden können, bedeutend [1]. Prätherapeutische Risikofaktoren im IPI sind: Alter >60 Jahre, fortgeschrittenes Stadium (III/IV), Erhöhung des LDH (Lactatdehydrogenase)-Werts über den oberen Normwert, schlechter Allgemeinzustand (ECOG [Eastern Cooperative Oncology Group] Performance Status >1) und >1 Extranodalbefall. Für Patienten <60 Jahre wurde der altersadjustierte IPI (aalPI [Stadium, LDH-Wert, Allgemeinzustand]) etabliert. Darüber hinaus erwies sich in der Studie MInT (MabThera International Trial) eine Bulky Disease (Tumorformation >7,5cm) als unabhängiger Risikofaktor [2].

Bei jungen Patienten (<60 Jahre) können drei Risikogruppen unterschieden werden, für die eine risikoadaptierte Therapie in aktuellen Studien anzustreben ist (**Abbildung 1**). Bei älteren Patienten

(>60 Jahre) ist eine Unterscheidung von Risikogruppen nicht sinnvoll, da Alter als eigenständiger Risikofaktor mit einer schlechten Prognose einhergeht, eine weitere Therapieintensivierung in dieser Altersgruppe jedoch kaum möglich scheint.

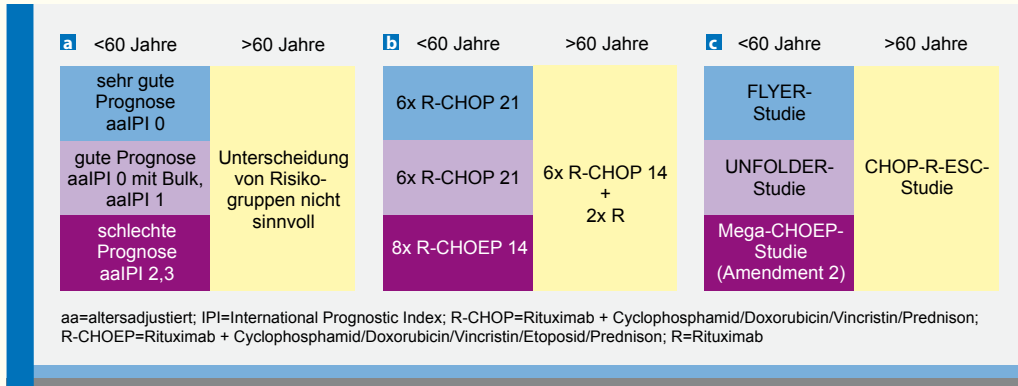
Beim Mantelzell-Lymphom (MCL) konnte für Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) als Prognosescore etabliert werden [3]. Im MIPI werden der Allgemeinzustand, das Alter, der LDH-Wert sowie die initiale Leukozytenzahl als Risikofaktoren berücksichtigt.

## Diffuse großzellige B-Zell-Lymphome

Die Standardtherapie bei Patienten mit CD20+ aggressiven Lymphomen ist eine kombinierte Immunochemotherapie mit Rituximab und CHOP (Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison).

— Patienten <60 Jahre mit niedrigem Risiko (aalPI 0): Standard in der Behandlung junger Patienten mit niedrigem Risiko ist nach den Ergebnissen der MInT-Studie [2] die Gabe von sechs Zyklen Rituximab und CHOP in 21-tägigen Abständen (6x R-CHOP 21). Die Prognose für dieses Patientenkollektiv ist mit einer hohen Rate kompletter Remissionen (97%) und einem Gesamtüberleben von 100% nach drei Jahren ausgezeichnet [2]. Die aktuelle FLYER-Studie der Deutschen Studiengruppe für hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL) prüft im randomisierten Vergleich, ob bei diesen Patienten durch eine Reduktion der Therapieintensität auf vier Zyklen CHOP und sechs Rituximab-Gaben (4x R-CHOP 21 + 2x Rituximab) akute Nebenwirkungen und Spättoxizitäten reduziert werden können.

— Patienten <60 Jahre mit intermediärem Risiko (aalPI 0 mit Bulk, aalPI 1): Die Ergebnisse bei jungen Patienten mit intermediärem Risiko sind mit einer kompletten Remissionsrate von 75% und einem Gesamtüberleben von 82% nach zwei Jahren unter



**Abbildung 1 ▶ Therapie bei Patienten mit hochmalignen CD20+ B-Zell-Lymphomen:**  
**(a) Stratifikation nach Prognosescore (IPI), Risikofaktor Bulk und Alter; (b) Therapiestandard;**  
**(c) Therapiestudien der Deutschen Studiengruppe für hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome**  
**(DSHNHL-Studienprotokoll)**

sechs Zyklen R-CHOP 21 nicht zufriedenstellend [2]. Zwar kann bei alleiniger Chemotherapie durch die Hinzunahme von Etoposid (CHOEP) die Ansprechrate verbessert werden. Dieser Effekt ist jedoch unter Gabe von Rituximab nicht mehr zu beobachten, sodass Etoposid Patienten mit CD20-negativen Lymphomen vorbehalten bleibt. Für jüngere Patienten mit intermediärem Risiko prüft die UNFOLDER-Studie der DSHNHL im randomisierten Vergleich, ob eine Erhöhung der Dosisdichte durch Verkürzung der Therapieintervalle auf 14 Tage (6x R-CHOP 14) die Ergebnisse verbessern kann.

— Patienten <60 Jahre mit hohem Risiko (aaIPI 2,3): Als Standard in der Behandlung von jungen Hochrisikopatienten kann die Gabe von acht Zyklen R-CHOEP 14 (8x R-CHOEP 14) angesehen werden. Diese Therapie basiert auf den Daten der NHL-B1-Studie [4]. In der Mega-CHOEP-Studie der DSHNHL wurde randomisiert zwischen acht Zyklen CHOEP 14 plus sechs Zyklen Rituximab und vier Zyklen eines dosisesskalierten Mega-CHOEP plus sechs Gaben Rituximab mit autologem Stammzellsupport verglichen. Der intensivste Therapiearm mit Stammzellsupport war der Gabe von acht Zyklen CHOEP 14 plus sechs Zyklen Rituximab nicht überlegen: Das 3-Jahres-Gesamtüberleben betrug unter acht Zyklen CHOEP 14 plus sechs Zyklen Rituximab 83,8% (versus 75,3% unter Mega-CHOEP plus Rituximab;  $p=0,14$ ), das ereignisfreie Überleben nach drei Jahren 71,0% (versus 56,7% unter Mega-CHOEP plus Rituximab;  $p=0,05$ ) [5].

— Patienten >60 Jahre: Die Prognose älterer Patienten ist generell schlechter als die der Jüngeren. Eine Hinzunahme von Etoposid (CHOEP 21) hat sich bei diesem Patientenkollektiv als zu toxisch erwiesen

und durch Behandlungsverzögerungen und Therapieabbrüche eine Verschlechterung der Ergebnisse bewirkt [6]. Im Gegensatz dazu führte eine erhöhte Dosisdichte durch Verkürzung der Therapieintervalle (CHOP 14) unter Verwendung von Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) in der Studie RICOVER 60 (Rituximab CHOP Over 60) [7] zu einer Verbesserung des Ansprechens (Rate kompletter Remissionen [CR]: 77,7%) und des Gesamtüberlebens (78,1% nach drei Jahren), sodass sechs Zyklen CHOP 14 und acht Rituximab-Gaben als Standard in der Behandlung älterer Patienten gelten können. Randomisierte Vergleiche zwischen R-CHOP 14 und R-CHOP 21 werden zurzeit von der französischen und der britischen Lymphom-Studiengruppe durchgeführt. Abschließende Ergebnisse dieser Studien liegen aktuell noch nicht vor. Die Daten pharmakokinetischer Untersuchungen lassen vermuten, dass eine Intensivierung der Rituximab-Gabe zu Beginn der Therapie durch einen rascheren Anstieg des Serumspiegels zu einer besseren Wirksamkeit führen kann. Diese Fragestellung wird in der CHOP-R-ESC-Studie der DSHNHL geprüft.

### Stellenwert der Strahlentherapie

Zum Stellenwert der Strahlentherapie in der Behandlung von Patienten mit hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen existieren keine randomisierten Studien. Eine alleinige Strahlentherapie ist auch in limitierten Stadien obsolet. Ob eine Bestrahlung von Extranodal- oder Bulkbefällen einen Nutzen bringt, wird in der UNFOLDER-Studie der DSHNHL erstmals randomisiert geprüft.

## Intrathekale Prophylaxe

Analysen der RICOVER-60-Studie zeigen, dass unter einer kombinierten Immunochemotherapie eine intrathekale Prophylaxe mit Methotrexat die Rate des ZNS-Befalls nicht reduzieren kann [8]. Für Patienten mit einer Hochrisikokonstellation (erhöhter LDH-Wert, ECOG >1 und >1 Extranodalbefall) beträgt das Risiko für einen ZNS-Befall etwa 30% [7]. Für dieses Patientenkollektiv sowie für Patienten mit Befall des Hodens wird in der kommenden Studiengeneration eine zusätzliche Gabe von zwei Zyklen Methotrexat (1,5g/m<sup>2</sup> Körperoberfläche) als systemische Therapie erfolgen. Der Nutzen einer intrathekalen Prophylaxe mit Methotrexat bleibt nach den bisher vorliegenden Daten zweifelhaft.

## Supportive Maßnahmen

Insbesondere bei älteren Patienten und/oder hoher Tumorlast ist die Durchführung einer Vorphasetherapie mit Prednison (100mg p.o. für 5 bis 7 Tage) zu empfehlen. Dies führt zu einer Verbesserung des Allgemeinzustands vor Therapiebeginn, zu einer Reduktion klinisch relevanter Tumorlysesyndrome unter der Therapie und zu einer deutlichen Verringerung der therapieassoziierten Morbidität und Mortalität (Manuskript in Vorbereitung).

Bei dosisdichter Gabe von R-CHOP sollte außerdem zwischen den Chemotherapiekursen nach Absetzen von Prednison eine Substitutionsbehandlung mit Hydrocortison (20mg p.o. am Morgen, 10mg p.o. am Nachmittag) bis zum nächsten Zyklus zur Reduktion der Fatigue durchgeführt werden. Obligate Voraussetzung für die dosisdichte Gabe von CHOP in 14-tägigen Abständen ist der Einsatz von G-CSF.

## Mantelzell-Lymphome

Als Standard in der Behandlung bei Patienten mit MCL können Anthrazyklin-haltige Chemotherapieprotokolle, wie zum Beispiel CHOP, in Kombination mit Rituximab angesehen werden. Insbesondere für jüngere Patienten (<65 Jahre) stellen dosisintensivierte Therapieregime mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation den Standard der Therapie dar. In mehreren Phase-II-Studien ließen sich mit dem R-Hyper-CVAD/MA (Cyclophosphamid/Vincristin/Doxorubicin/Dexamethason//Methotrexat/Cytarabin)-Protokoll beachtliche Komplettremissionsraten (CR/CR unbestätigt) von 58% bis 96% und 3-Jahres-Gesamtüberlebensraten von 82% bis 97% erzielen [9–11]. In der MCL2-Studie der Nordic Lymphoma

Group konnte mit einer sequenziellen Therapie aus Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie und Hochdosis-Cytarabin (3x R-Maxi-CHOP + 3x R-HD-Ara C) und nachfolgender Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation ein 6-Jahres-Gesamtüberleben von 70% erreicht werden [12]. ■

## Literatur

- [1] The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project (1993) *N Engl J Med* 329: 987–994
- [2] Pfreundschuh M et al. (2006) *Lancet Oncol* 7: 379–391
- [3] Hoster E et al. (2008) *Blood* 111: 558–565
- [4] Pfreundschuh M et al. (2004) *Blood* 104: 626–633
- [5] Schmitz N et al. (2009) *Blood* 114: #404 and oral presentation
- [6] Pfreundschuh M et al. (2004) *Blood* 104: 634–641
- [7] Pfreundschuh M et al. (2006) *Blood* 108: #205 and oral presentation
- [8] Boehme V et al. (2009) *Blood* 113: 3896–3902
- [9] Ritchie DS et al. (2007) *Ann Hematol* 86:101–105
- [10] Till BG et al. (2008) *Leuk Lymphoma* 49: 1062–1073
- [11] Vose J et al. (2006) *J Clin Oncol* 24 (Suppl): #7511 and oral presentation
- [12] Geisler CH et al. (2008) *Blood* 112: 2687–2693

# Primärtherapie peripherer T-Zell-Lymphome in DSHNHL-Studien

Prof. Dr. Norbert Schmitz, Abteilung Hämatologie und Stammzelltransplantation, Asklepios Klinik St. Georg, Hamburg

Zurzeit gibt es zwei Studien der Deutschen Studiengruppe für hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL) zur Primärtherapie bei Patienten mit peripheren T-Zell-Lymphomen.

Periphere T-Zell-Lymphome sind eine heterogene Gruppe verschiedener Entitäten, die in Deutschland etwa 10% aller aggressiven Lymphome ausmachen. Die Analyse von 343 Patienten mit T-Zell-Lymphom, die in Studien der DSHNHL zwischen 1993 und 2007 behandelt wurden, bestätigt, dass Patienten mit ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase)-positivem anaplastischem großzelligem Lymphom (ALCL) unabhängig vom Stadium und International Prognostic Index (IPI) eine gute Prognose haben [1]. Für Patienten mit T-Zell-Lymphom einer der übrigen häufigen Subgruppen

(ALK-negatives ALCL, angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom [AITL], peripheres T-Zell-Lymphom unspezifiziert [PTCLU]) ist die Prognose relativ günstig, wenn der IPI niedrig ist (IPI 0 oder 1). Alle anderen Patienten haben eine schlechte Prognose und bedürfen dringend neuer Therapiekonzepte.

In den DSHNHL-Studien haben Patienten mit peripheren T-Zell-Lymphomen bisher sechs Kurse CHOP (Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison) oder CHOEP (Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Etoposid/Prednison) in zwei- bzw. dreiwöchigem Abstand erhalten. Bei älteren Patienten (>60 Jahre) ergab sich kein Hinweis darauf, dass die Hinzunahme von Etoposid die Prognose bessert. Bei jüngeren Patienten mit normalem Lactatdehydrogenase (LDH)-Wert war das ereignisfreie Überleben deutlich besser, wenn sie CHOEP anstelle von CHOP erhielten [1].

In der aktuellen Studie DSHNHL 2006-1B werden bei älteren Patienten mit peripherem T-Zell-Lymphom (61–80 Jahre; alle Stadien, außer Stadium I mit IPI 0 mit/ohne Bulk), die für eine Chemotherapie geeignet sind, sechs Zyklen CHOP 14 mit sechs Zyklen CHOP 14 plus Alemtuzumab verglichen. Die Studie DSHNHL 2006-1A für jüngere Patienten wird den Stellenwert der autologen und allogenen Stammzelltransplantation vergleichen (**Abbildung 1**). Randomisiert erhalten die Patienten vier Kurse CHOEP 14 mit Lenograstim-Gabe gefolgt von einem Kurs DHAP (Dexamethason/Hochdosis-Cytarabin/Cisplatin). Die Stammzellgewinnung für die autologe Transplantation erfolgt mit Lenograstim nach dem DHAP-Kurs, die Rückgabe nach der Hochdosistherapie. Der allogenen Transplantation geht eine Konditionierung mit FBC (Fludarabin/Busulfan/Cyclophosphamid) voraus [2]. Zur Graft-versus-Host-Disease (GvHD)-Prophylaxe werden Ciclosporin und Mycophenolatmofetil gegeben; Patienten mit unverwandtem Spender erhalten zusätzlich Antithymozytenglobulin. Diese Studie beginnt Mitte 2010.

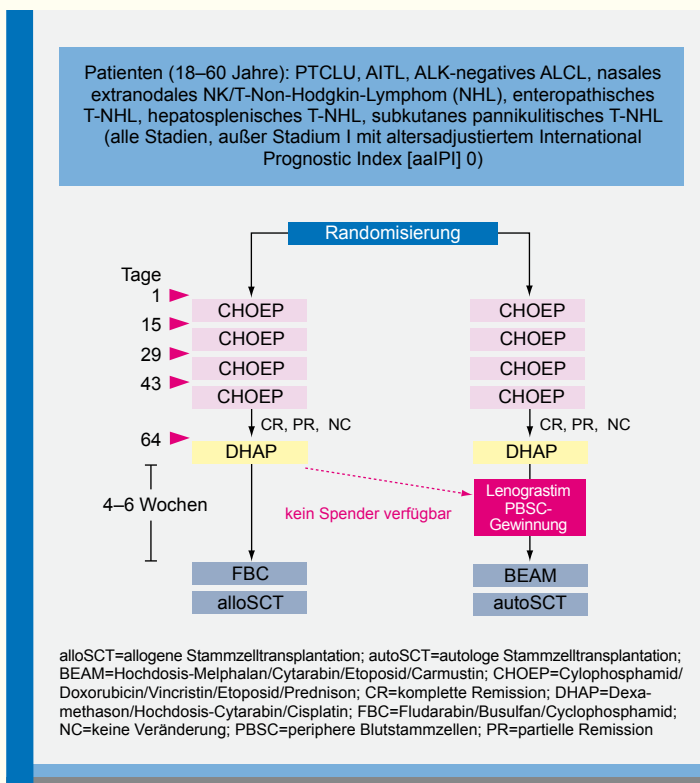


Abbildung 1 ▶ Design der Studie DSHNHL 2006-1A der Deutschen Studiengruppe für hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL)

## Literatur

- [1] Schmitz N et al. Blood, in press
- [2] Glass B et al. (2009) Blood 114: #3379 and poster presentation

# Stammzelltransplantation in der Rezidivtherapie aggressiver Lymphome

Prof. Dr. Peter Dreger, Abteilung Innere Medizin V, Universitätsklinikum Heidelberg

**Während in der Primärbehandlung aggressiver B-Zell-Lymphome Rituximab-basierte Therapiestrategien bei einem größeren Teil der Patienten zu lang anhaltender Krankheitskontrolle führen können, ist die Prognose bei Lymphom-Rezidiven in der Regel schlecht. Die autologe Stammzelltransplantation (autoSCT), lange Zeit Goldstandard in der Salvagesituation, muss im Zeitalter von Rituximab differenziert bewertet werden, hat aber weiterhin einen Stellenwert in der Behandlung von rezidierten diffusen großzelligen B-Zell-Lymphomen. Demgegenüber ist ihre Wirksamkeit in der Sekundärtherapie von Mantelzell-Lymphomen und T-Zell-Lymphomen begrenzt. Für diese Indikationen ebenso wie für Hochrisikorezidive von diffusen großzelligen B-Zell-Lymphomen eröffnet die allogene Stammzelltransplantation (alloSCT) neue Perspektiven.**

**U**nter aggressiven Lymphomen werden die folgenden Entitäten subsummiert: diffuse großzellige B-Zell-Lymphome (DLBCL), folliculäre Lymphome Grad 3, Mantelzell-Lymphome (MCL), Burkitt(-like) Lymphome sowie sämtliche periphere T-Zell-Lymphome (PTCL). Aufgrund der Häufigkeit der klinischen Problemstellung wird sich die Bewertung der Stammzelltransplantation für die Rezidivtherapie im Folgenden auf DLBCL, MCL und PTCL beschränken.

## Diffuse großzellige B-Zell-Lymphome

Patienten mit DLBCL können durch die derzeitige Standard-Primärtherapie mit Rituximab plus CHOP (Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison) bzw. CHOEP (Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Etoposid/Prednison) in zwei- bis dreiwöchigem Abstand über sechs bis acht Zyklen je nach prognostischem Profil (International Prognostic Index [IPI]) zu einem hohen bis sehr hohen Anteil kurativ behandelt werden. Demgegenüber ist die Prognose bei einem Rezidiv nach wie vor ungünstig. Während diese Situation seit der PARMA-Studie [1] die Domäne

der autologen Stammzelltransplantation (autoSCT) war, lassen neuere Daten vermuten, dass die autoSCT bei Patienten, bei denen im ersten Jahr nach Abschluss einer Rituximab-haltigen Primärtherapie ein Rezidiv auftritt, nur in weniger als 20% der Fälle eine längerfristige Krankheitskontrolle ermöglicht [2]. Leider scheint diese Gruppe heutzutage den weitaus größten Anteil der Patienten mit Rezidiv auszumachen (>80% im Patientengut der Studie CORAL [Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma]) [2]. Dies deutet darauf hin, dass DLBCL-Rezidive im Zeitalter von Rituximab zwar seltener auftreten, jedoch schlechter zu therapieren sind.

Da in dieser Situation auch durch andere konventionelle oder experimentelle Behandlungsansätze keine tragfähigen Perspektiven eröffnet werden können, stellt sich die Frage nach dem Potenzial der allogenen Stammzelltransplantation (alloSCT), die über den Graft-versus-Lymphom-Effekt (GVL) einen von der immun-chemotherapeutischen Zytotoxizität gänzlich unabhängigen zusätzlichen Wirkungsmechanismus vermittelt. In der Vergangenheit konnte mit myeloablativer bzw. sehr intensiver Konditionierung gezeigt werden, dass die alloSCT imstande sein könnte, auch in refraktären Rezidivsituationen lang anhaltende Remissionen zu erzielen [3]. Allerdings war die transplantationsassoziierte Mortalität (TRM) außerordentlich hoch (etwa 40% der Patienten nach zwei Jahren) [3, 4]. Demgegenüber erlaubte die Verwendung von Protokollen mit intensitätsreduzierter Konditionierung (Reduced Intensity Conditioning [RIC]) eine deutliche Absenkung der TRM bei etwa äquivalenter Krankheitskontrolle (44% der Patienten ereignisfrei nach zwei Jahren) [3, 5]. Wichtigster Prognosefaktor war in fast allen Serien das Erreichen einer Remission vor alloSCT. Somit könnte der Stellenwert der derzeit in der klinischen Prüfung befindlichen neuen Substanzklassen und Behandlungsstrategien in der Rezidivsituation vor allem in der Schaffung günstiger Voraussetzungen für eine potenziell kurative alloSCT liegen.



## Mantelzell-Lymphome

Während das MCL früher mit die ungünstigste Prognose aller Lymphome aufwies, lassen sich heute mit modernen Therapieansätzen unter Einbeziehung von Rituximab und der autoSCT in die Primärtherapie langfristige und bei einem Teil der Patienten unter Umständen dauerhafte Remissionen erzielen [6–8]. Demgegenüber hat sich die Prognose von Patienten mit MCL-Rezidiven nach zytotoxischer Systemtherapie nicht wesentlich verbessert. Dies trifft sowohl für Patienten zu, die erst im Rezidiv mit einer autoSCT behandelt werden [8], als auch für solche Patienten, die nach einer primären autoSCT relabieren: In einer eigenen unpublizierten Analyse von 52 Patienten mit MCL-Rezidiv nach autoSCT betrug das mediane Überleben 23 Monate. Bei multivariater Testung waren eine Remissionsdauer von >12 Monaten nach autoSCT und eine konsekutive RIC alloSCT mit einer deutlich höheren Überlebenswahrscheinlichkeit nach Rezidiv verbunden. Insofern scheint auch in dieser Situation die RIC alloSCT eine interessante Option zu sein. In großen erfahrenen Zentren betrug das ereignisfreie Überleben drei Jahre nach RIC alloSCT zur Behandlung bei Patienten mit rezidiviertem MCL mehr als 50% [8, 9]. Da eine multizentrische Validierung dieser Ergebnisse an größeren Fallzahlen noch aussteht, sollte die RIC alloSCT beim MCL präferenziell in Studien erfolgen, wie zum Beispiel in der aktuellen RIC-alloSCT-Rezidivstudie der German Low Grade Lymphoma Group (GLSG).

Allerdings scheinen beim MCL auch in der Rezidivsituation einzelne Patienten auch ohne alloSCT ein langjähriges Überleben erreichen zu können. Da derzeit jedoch noch keine prognostischen Marker zur Identifizierung dieser Patientengruppe existieren, sollte für jeden Patienten die Option der alloSCT geprüft werden.

## Periphere T-Zell-Lymphome

Obwohl nicht in vergleichenden prospektiven Studien validiert, besteht das Standardvorgehen zur Primärtherapie bei Patienten mit PTCL vielerorts in einer intensiven Chemotherapie unter Einschluss der autoSCT. Auch mit diesen aggressiven Strategien kann jedoch kaum mehr als ein Drittel der Patienten längerfristig in Remission gehalten werden [10, 11]. Da konventionelle Therapien und autoSCT in der Rezidivsituation nur unzureichend wirksam sind [12], wird auch bei Patienten mit PTCL zunehmend die alloSCT als Salvagebehandlung eingesetzt.

	autoSCT	alloSCT
DLBCL, Spätrezidiv	+	-
DLBCL, Frührezidiv/refraktär	-	+
MCL	-	+
PTCL	-	+

DLBCL=diffuse großzellige B-Zell-Lymphome; MCL=Mantelzell-Lymphome; PTCL=periphere T-Zell-Lymphome; SCT=Stammzelltransplantation

**Table 1 ▶ Heidelberger Algorithmus zum Einsatz der autologen und allogenen Stammzelltransplantation (autoSCT bzw. alloSCT) bei Patienten mit rezidivierten aggressiven Lymphomen**

Nach Registeranalysen lässt sich auf diese Weise für mehr als 50% der Patienten eine anhaltende Krankheitsfreiheit erreichen, wobei das Vorliegen einer chemosensitiven Erkrankung zum Zeitpunkt der Transplantation eine wesentliche Voraussetzung für ein günstiges Ergebnis zu sein scheint [13, 14]. Prospektive Daten zur alloSCT bei Patienten mit PTCL fehlen allerdings.

Entsprechend dieser Datenlage haben wir für unser Zentrum einen Algorithmus zum Einsatz der Stammzelltransplantation bei Patienten mit rezidivierten aggressiven Lymphomen entwickelt (Table 1). Neben der Krankheitssituation sind bei der Indikationsstellung Alter, Komorbidität, Spendersituation und andere Diagnose-unabhängige Variablen mit zu berücksichtigen [15].

## Literatur

- [1] Philip T et al. (1995) N Engl J Med 333: 1540–1545
- [2] Gisselbrecht C et al. (2009) J Clin Oncol 27 (Suppl): #8509 and oral presentation
- [3] Schmitz N et al. (2007) Haematologica 92: 1533–1548
- [4] Glass B et al. (2005) Bone Marrow Transplant 35 (Suppl): #O374
- [5] Sirvent A et al. (2010) Biol Blood Marrow Transplant 16: 78–85
- [6] Dreger P et al. (2007) Haematologica 92: 42–49
- [7] Geisler CH et al. (2008) Blood 112: 2687–2693
- [8] Tam CS et al. (2009) Blood 113: 4144–4152
- [9] Maris MB et al. (2004) Blood 104: 3535–3542
- [10] Reimer P et al. (2009) J Clin Oncol 27: 106–113
- [11] Nickelsen M et al. (2009) Ann Oncol 20: 1977–1984
- [12] Chen AI et al. (2008) Biol Blood Marrow Transplant 14: 741–747
- [13] Le Gouill S et al. (2008) J Clin Oncol 26: 2264–2271
- [14] Kyriakou C et al. (2009) J Clin Oncol 27: 3951–3958
- [15] Gratwohl A et al. (2009) Cancer 115: 4715–4726

# Stellenwert der PET bei Lymphom-Erkrankungen



Interview mit  
Prof. Dr. Ulrich Dührsen,  
Klinik für Hämatologie,  
Universitätsklinikum Essen

**Mit der Positronenemissionstomographie (PET) lässt sich der Glucose-Stoffwechsel im Körper darstellen. Der Glucose-Stoffwechsel ist bei verschiedenen Tumorerkrankungen zum Teil deutlich erhöht. Die PET bietet sich daher bei diesen Tumorerkrankungen, zu denen auch viele Lymphome gehören, für den Einsatz in der Diagnostik und Therapiekontrolle an.**

## ■ Bei welchen Lymphom-Erkrankungen kann die PET eingesetzt werden?

**Dührsen:** Als Faustregel gilt: Je aggressiver ein Lymphom ist, desto stärker ist der Glucose-Stoffwechsel erhöht. Zu den Lymphomen, die fast immer PET-positiv sind, gehören Hodgkin-Lymphome, diffuse großzellige B-Zell-Lymphome, Mantelzell-Lymphome und aggressive T-Zell-Lymphome. Bei den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) haben follikuläre Lymphome fast immer, andere Entitäten dagegen nur bei einigen Patienten einen erhöhten Glucose-Stoffwechsel.

## ■ Kann anhand des PET-Befunds ein Lymphom von einer Entzündung unterschieden werden?

**Dührsen:** Für den Nachweis einer Lymphom-Erkrankung ist immer ein histologischer Befund notwendig. Die PET dient nur dazu, einen Verdacht zu generieren.

Die wichtigste Differenzialdiagnose zum Vorliegen eines Tumors ist bei einem PET-positiven Befund die Entzündung. Entzündungen haben zwar häufig niedrigere SUVs (Standardized Uptake Value) als Lymphome, aber die Überlappung zwischen den bei Lymphomen und Entzündungen gemessenen Werten ist sehr groß. Der SUV-Wert ist ein Intensitätsmaß für den Glucose-Stoffwechsel.

## ■ In welchen klinischen Situationen macht es Sinn, bei Lymphom-Patienten eine PET durchzuführen?

**Dührsen:** Haupteinsatzgebiet der PET ist das Abschluss-Staging bei Therapieende. In dieser Situation ist die PET Standard, was auch in den internationalen Konsensusempfehlungen festgelegt ist. Die PET ist beim Abschluss-Staging genauer als andere Methoden. Außerdem zeigen Untersuchungen, dass das PET-Ergebnis gut mit dem weiteren Krankheitsverlauf korreliert: Ein Patient mit negativem PET-Befund hat eine gute Chance, geheilt zu sein. Ein Patient mit positivem PET-Befund hat dagegen eine ungünstige Prognose.

Ein zweites Einsatzgebiet, auf das zu wenig hingewiesen wird, ist die Ausbreitungsdiagnostik. Hier macht die PET allerdings nur Sinn, wenn der Befund Einfluss auf das therapeutische Konzept hat. Dies ist der Fall, wenn sich die Therapie an der Tumormasse orientiert, wie beispielsweise bei den indolenten Lymphomen oder den Hodgkin-Lymphomen. Bei noch lokal begrenztem Ausbreitungsstadium eines indolenten Lymphoms besteht eine Heilungschance, die es zu nutzen gilt. Bei bereits disseminierter Erkrankung werden die Patienten palliativ behandelt und benötigen oftmals keine sofortige therapeutische Intervention. Ein Beispiel zur Veranschaulichung: Beim follikulären Lymphom zeigte der PET-Befund in einer Studie bei mehr als der Hälfte der Patienten in vermeintlich frühem Stadium, dass bereits ein disseminiertes Stadium vorlag.

## ■ Eignet sich die PET auch als Therapiesteuerungsinstrument?

**Dührsen:** Das wird im Moment diskutiert und ist Gegenstand klinischer Studien. Die Frage ist, ob sich durch eine frühzeitige PET-Untersuchung unter der Behandlung eine Patientengruppe definieren lässt, die auf die Therapie nicht adäquat anspricht und von einem Therapiewechsel profitieren könnte. Eine dieser Studien, die PETAL-Studie (PET-gesteuerte Therapie aggressiver NHL), wird unter unserer Federführung in Deutschland durchgeführt. Die Patienten werden nach zwei Zyklen Chemotherapie einer PET unterzogen. Bei negativem PET-Befund wird die Therapie fortgeführt, da wir wissen, dass diese Patienten eine hohe Heilungschance

haben. Patienten mit nach wie vor positivem PET-Befund haben dagegen eine ungünstige Prognose. Bei diesen Patienten wird randomisiert die gleiche Therapie fortgeführt oder auf ein anderes Protokoll gewechselt. Wir hoffen, dass sich die Prognose der Patienten durch den Therapiewechsel bessert.

#### ■ **Wie sensitiv ist die PET in dieser Situation?**

**Dührsen:** Nach meiner Interpretation der Literatur hängt die Sensitivität der PET beim Zwischen-Staging entscheidend von der technischen Durchführung ab. Drei Dinge scheinen besonders wichtig zu sein: der Abstand der PET zur vorhergehenden Chemotherapie, das Risiko einer Verfälschung durch gleichzeitig verabreichte Wachstumsfaktoren und die Art der Auswertung des Befunds.

Der zeitliche Abstand der PET zur vorhergehenden Chemotherapie ist wichtig, da das Lymphom im Anschluss an jeden Therapiezyklus von Entzündungszellen infiltriert wird, die ebenfalls vermehrt Glucose aufnehmen. Die PET misst dann den Glucose-Stoffwechsel von Entzündungszellen und nicht von Tumorzellen. Werden gleichzeitig Wachstumsfaktoren gegeben, die die Bildung von Entzündungszellen anregen, wird die Situation noch weiter verstärkt. In der PETAL-Studie gilt daher für die Zwischen-PET: dreiwöchiger Abstand zur vorhergehenden Chemotherapie, keine gleichzeitige Gabe von Wachstumsfaktoren.

Bei der Auswertung ist zu beachten, dass im Zwischen-Staging – anders als im Abschluss-Staging – keine vollständige Normalisierung des Befunds vorliegen muss, um von einem Therapieerfolg ausgehen zu können. Dies wird oft nicht bedacht. Die Folge sind wiederum falsch positive Befunde. Der Grad der Reduktion der PET-Aktivität, der zur Annahme eines Therapieerfolgs berechtigt, lässt sich am einfachsten und reproduzierbarsten durch den SUV festlegen. Man bestimmt dann die Reduktion des SUV im Vergleich zum Ausgangsbefund. Aufgrund systematischer Untersuchungen gilt in der PETAL-Studie eine Reduktion um mindestens zwei Drittel des Ausgangswerts als Kriterium für das Ansprechen auf die Therapie.

#### ■ **Hat die PET einen Stellenwert in der Nachsorge?**

**Dührsen:** Für die Nachsorge hat die PET keine Bedeutung. Lymphome sind Systemerkrankungen. Es spielt prognostisch keine Rolle, ob das Rezidiv einige Wochen früher oder später erkannt wird. Dem Patienten würde durch die frühzeitige Rezidiverkennung, wenn noch keine Beschwerden vorliegen, nur seelisch beschwerdefreie Zeit genommen.

#### ■ **Welche Rolle spielt die PET in Deutschland in der Routineversorgung von Lymphom-Patienten?**

**Dührsen:** Da die PET-Untersuchung derzeit nicht von der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) bezahlt wird, spielt sie im klinischen Alltag nur eine untergeordnete Rolle. Das erschwert auch die Durchführung kontrollierter klinischer Studien. Wir können die PETAL-Studie beispielsweise nur dank der finanziellen Unterstützung durch die Deutsche Krebshilfe durchführen. In letzter Zeit zeichnet sich hier eine Besserung ab. Im Zuge der integrierten Versorgung von Patienten mit malignen Lymphomen sind einige Kassen unter bestimmten Bedingungen jetzt bereit, die Kosten zu übernehmen.

#### ■ **Welche wichtigen Studien zur PET bei Lymphom-Patienten gibt es derzeit neben der PETAL-Studie?**

**Dührsen:** Die PETAL-Studie führen wir bei Patienten mit aggressiven NHL durch. Die Deutsche Studiengruppe für hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL) führt bei diesen Patienten ein Dokumentationsprojekt durch, um den prognostischen Wert der PET genauer zu definieren. Außerdem gibt es in Deutschland die HD18-Studie der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSg) mit einem der PETAL-Studie sehr ähnlichen Konzept. Bei Patienten mit prognostisch ungünstigen Hodgkin-Lymphomen wird nach zwei Zyklen Chemotherapie eine PET durchgeführt. Anschließend werden alle Patienten randomisiert. Bei negativem PET-Befund wird die Therapie entweder fortgeführt oder verkürzt. Die Patienten mit positivem PET-Befund werden mit der Standardtherapie weiterbehandelt oder erhalten zusätzlich zur Standardtherapie ein weiteres Medikament. Darüber hinaus werden in Großbritannien, Italien, Frankreich und Kanada Studien bei Patienten mit Hodgkin-Lymphomen und aggressiven NHL durchgeführt. Leider ist die Mehrzahl dieser Studien nicht randomisiert, sodass die Frage, ob bei einem bestimmten PET-Befund eine Alternativtherapie besser ist als die Standardtherapie, letztendlich unbeantwortet bleibt.

#### ■ **Welches Potenzial hat die PET-Technologie für die Zukunft?**

**Dührsen:** Eine Modifikation ist die PET/Magnetresonanztomographie (MRT). Beide Methoden sollten sich in ihrer Aussagekraft gut ergänzen. Der große Vorteil der MRT ist die fehlende Strahlenbelastung. Ein Wermutstropfen ist, dass die MRT bei den Lymphomen bislang nicht systematisch untersucht wurde. Außerdem lassen sich mit der PET noch andere Prozesse als der Glucose-Stoffwechsel im Körper darstellen. Bei Tumorerkrankungen bietet sich zum Beispiel die Darstellung der Proliferation an. Dazu benötigt man allerdings einen anderen Tracer, beispielsweise radioaktiv markiertes Thymidin. Dazu werden aktuell wissenschaftliche Untersuchungen durchgeführt. ■

# Prinzipien der WHO-Klassifikation maligner Lymphome

PD Dr. Wolfram Klapper, Institut für Pathologie, Sektion Hämatopathologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

**Obwohl die Systematik von Erkrankungen, das heißt ihre Klassifikation, oft sehr theoretisch wirkt, ist sie dennoch die „Sprache der Medizin“, mit der Erkrankungen beschrieben, definiert und benannt werden können. Damit ist die Klassifikation eine Voraussetzung dafür, dass Krankheiten einheitlich diagnostiziert, behandelt und wissenschaftlich untersucht werden können. Maligne Lymphome werden nach der vierten Edition der WHO-Klassifikation für hämatologische Neoplasien eingeteilt [1].**

Die WHO-Klassifikation berücksichtigt morphologische, immunphänotypische, genetische und klinische Eigenschaften, um eine Erkrankungsentität zu beschreiben. Auf diese Weise sollen „echte“ Erkrankungen so definiert werden, dass sie von ausgebildeten Ärzten mit den entsprechenden Techniken unabhängig und reproduzierbar erkannt werden können. Morphologie, Immunphänotyp, Genetik und klinische Präsentation fließen in die Diagnose ein, sind aber je nach Erkrankungsentität unterschiedlich gewichtet. In der praktischen Umsetzung bedeutet dies, dass die Diagnostik maligner Lymphome ein breites Spektrum von Methoden erfordert.

## Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome

Hodgkin-Lymphome sind fast ausschließlich B-Zell-Lymphome. Sowohl aus biologischen als auch historischen Gründen werden Hodgkin-Lymphome von den sogenannten Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) unterschieden. Diese Unterteilung stellt eine Grundordnung der Lymphom-Klassifikation dar.

## B- und T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome

Ein wesentliches Prinzip der WHO-Klassifikation ist die Bestimmung der Linienzugehörigkeit, das heißt des Ursprungs des Lymphoms aus einer B- oder T-Zelle. Linienplastizität mit Nachweis von Markern von mehr als einer Linie in den Tumorzellen tritt vor allem bei unreifzelligen Neoplasien auf und wird von der WHO-Klassifikation gesondert berücksichtigt (Mixed Phenotype Acute Leukemia/Lymphoma [MPAL]).

## Reifzellige und unreifzellige Non-Hodgkin-Lymphome

In der WHO-Klassifikation werden unreife Neoplasien, die sich von stammzellnahen Vorläufer-Zellen ableiten, und reifzellige Neoplasien, die aus reifen B- oder T-Zellen des peripheren lymphatischen Gewebes hervorgehen, unterschieden. Vorläufer-Zell-Neoplasien sind lymphoblastische Lymphome und Leukämien (Acute Lymphoblastic Leukemia [ALL]) der B- und T-Zell-Reihe. Die Expression der terminalen Desoxynucleotidyltransferase (TdT) ist der wichtigste Marker für die Identifikation von Vorläufer-Zell-Neoplasien.

## Aufbau und Ordnung der WHO-Klassifikation von Lymphomen

Die WHO-Klassifikation für hämatologische Neoplasien wird in der sogenannten Blue-Book-Reihe publiziert. Sie gliedert sich nach den beschriebenen Prinzipien, das heißt, Hodgkin-Lymphome werden von den NHL abgegrenzt und innerhalb der NHL werden unreife NHL von reifzelligen NHL unterschieden. In den Gruppen der B- und T-NHL sind die Erkrankungen entsprechend der prädominanten klinischen Präsentation in der folgenden Reihenfolge aufgelistet:

- disseminierte, oft leukämische Neoplasien
- extranodale Neoplasien
- indolente Neoplasien
- aggressive Neoplasien

Diese Reihenfolge der Lymphome im WHO-Blue-Book ist jedoch arbiträr und stellt keinen integralen Bestandteil der Klassifikation oder eine Ordnung an sich dar. Eine Einteilung in „hochmaligne“ (aggressive, großzellige, blastische) und „niedrigmaligne“ (indolente, kleinzellige, zytische) Lymphome wird von der WHO-Klassifikation im Gegensatz zu älteren Klassifikationssystemen, wie beispielsweise der Kiel-Klassifikation, nicht mehr vorgenommen. Dennoch ist eine solche Einteilung im klinischen und diagnostischen Alltag durchaus noch gebräuchlich.

## Neue Aspekte der WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2008

Neben veränderten Definitionen von Erkrankungen werden in der WHO-Klassifikation 2008 einige neue Prinzipien eingeführt oder stärker betont (**Tabelle 1**). Dazu gehört die Einführung neuer „Grauzonenentitäten“, das heißt, Lymphomen, die nicht eindeutig einzelnen Entitäten zugeordnet werden können. Grauzonenlymphome zwischen primär mediastinalem B-Zell- und klassischem Hodgkin-Lymphom sind Ausdruck eines kontinuierlichen genetischen, morphologischen und molekularen Spektrums zwischen beiden Erkrankungen. Grauzonenlymphome zwischen diffusem großzelligem B-Zell- und Burkitt-Lymphom begründen sich dagegen weniger auf einem solchen kontinuierlichen biologischen Übergang zwischen beiden Entitäten, sondern vielmehr auf einer Unschärfe, die auf die Fehlerhaftigkeit der heute zur Verfügung stehenden diagnostischen Techniken zurückzuführen ist. Weiterhin werden im Gegensatz zu früheren Klassifikationen innerhalb einiger Entitäten, wie zum Beispiel den follikulären Lymphomen, nun das Patientenalter oder bestimmte Lokalisationen zur Unterteilung der Entität in Subtypen mit herangezogen. Diese Subtypen verhalten sich klinisch oder biologisch anders als die herkömmlichen follikulären Lymphome. Als Beispiele seien die pädiatrischen follikulären Lymphome und die primären follikulären Lymphome des Gastrointestinaltrakts genannt. Ferner enthält die WHO-Klassifikation 2008 mehrere Vorläuferläsionen von malignen Lymphomen, zu denen die monoklonale B-Zell-Lymphozytose, das follikuläre Lymphom oder Mantelzell-Lymphom „in situ“ und die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz gehören. Diese Erkrankungen sind frühe Formen der voll entwickelten Lymphome mit geringerer Wachstumsdynamik, sie sind jedoch als vollwertige Neoplasien anzusehen.

### Ausblick

Die WHO-Klassifikation versucht, einen weltweiten Konsens für die Definition von Erkrankungen herzustellen. Zu diesem Zweck werden verschiedenste Fachrichtungen in die Erstellung der Klassifikation mit einbezogen. Eine Klassifikation stellt dennoch immer nur eine Momentaufnahme des weltweiten Wissens dar, während der Erkenntnisgewinn über maligne Lymphome ständig voranschreitet. Es ist also verständlich, dass auch die aktuell gültige vierte Edition der WHO-Klassifikation in einigen Jahren revidiert werden muss. Dabei ist absehbar, dass das größer werdende Wissen über molekulare Mechanismen der Lymphom-Pathogenese und eine immer spezifischere Therapie zu einer weiteren Aufteilung bereits

#### neue Definitionen von Entitäten

- neue Definition EBV (Epstein-Barr-Virus)-assoziierter lymphoproliferativer Erkrankungen
- Abgrenzung des ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase)-positiven Lymphoms vom ALK-negativen großzelligem anaplastischen Lymphom
- Abgrenzung von Varianten des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL): EBV-assoziertes DLBCL, DLBCL assoziiert mit chronischer Entzündung, ZNS-DLBCL, kutanes DLBCL, ALK-positives DLBCL
- neue Diagnosekriterien für die Unterscheidung von monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) vom Plasmazellmyelom
- Definition des lymphoplasmazytischen Lymphoms (LPL) als „Ausschlussdiagnose“ und des Morbus Waldenström als IgM-Gammopathie jeder Höhe nur bei zugrundeliegendem LPL
- neue Definition von Markern für die Diagnose von Multilinearität (Mixed Phenotype Acute Leukemia) durch Abschaffung der EGIL (European Group of Immunological Classification of Leukemias)-Kriterien

#### Definition von „frühen lymphoiden Läsionen“ als Vorläuferläsionen/ frühe Stadien von Lymphomen

- monoklonale B-Zell-Lymphozytose (MBL als Vorläufer/frühe Stadien der chronischen lymphatischen Leukämie der B-Zell-Reihe [B-CLL])
- MGUS (als Vorläufer/frühe Stadien der Plasmazellmyelome)
- follikuläres Lymphom „in situ“ (als Vorläufer/frühe Stadien der follikulären Lymphome)
- Mantelzell-Lymphom „in situ“ (als Vorläufer/frühe Stadien der Mantelzell-Lymphome)
- Plasmazellhyperplasie und Mononukleose-ähnliche posttransplantations-assoziierte lymphoproliferative Erkrankung (als Vorläufer/frühe Stadien von Posttransplantationslymphomen)
- refraktäre Zöliakie (als Vorläufer/frühe Stadien des Enteropathie-assoziierten T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphoms [T-NHL])

#### alters- und lokalisationsabhängige Lymphom-Subtypen

- EBV-assoziertes DLBCL „des älteren Patienten“
- pädiatrische follikuläre Lymphome
- pädiatrische Marginalzonenlymphome
- DLBCL „leg-type“
- DLBCL des ZNS
- primär kutanes Follikelzentrumslymphom (follikuläres Lymphom der Haut)
- follikuläres Lymphom des Duodenums

#### Grauzonenlymphome

B-Zell-Lymphome unklassifizierbar:

- Eigenschaften zwischen einem DLBCL und einem Burkitt-Lymphom
- Eigenschaften zwischen einem DLBCL/primär mediastinalen B-Zell-Lymphom und einem klassischen Hodgkin-Lymphom

**Tabelle 1 ▶ Maligne Lymphome – wichtige Änderungen der WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2008**

bestehender Entitäten in biologisch oder klinisch relevante Subgruppen führen wird. Lymphom-Diagnostik und -Klassifikation werden dementsprechend zunehmend komplexere Tätigkeiten werden. ■

#### Literatur

- [1] Swerdlow SH et al. (2008) WHO Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Fourth Edition. Lyon/Frankreich, International Agency for Research on Cancer (IARC)

# Stammzellmobilisierung bei Patienten mit multiplen Myelom

36th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 26th Meeting of the EBMT Nurses Group, 9th Meeting of the EBMT Data Management Group, Wien/Österreich, 21. bis 24. März 2010

**Die Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation ist integraler Bestandteil der Behandlung von Patienten mit multiplen Myelom. Die Ergebnisse zweier retrospektiver Analysen deuten darauf hin, dass eine Thalidomid-haltige Induktionstherapie die Mobilisierung hämatopoetischer Stammzellen beeinträchtigt.**

In beiden Untersuchungen wurden die Daten von Patienten berücksichtigt, die entweder Thalidomid kombiniert mit Cyclophosphamid und Dexamethason (CTD) oder ein Anthrazyklin-haltiges Schema als Induktionstherapie erhalten hatten. Die Mobilisierung der CD34+-Zellen erfolgte jeweils mit dem etablierten Mobilisierungsregime Cyclophosphamid plus Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (G-CSF).

## Weniger CD34+-Zellen mobilisiert

Auner et al. werteten die Daten von 111 Patienten mit multiplen Myelom aus [1]. Die Patienten hatten als Induktionstherapie alternativ zu CTD das VAD (Vincristin/Doxorubicin/Dexamethason)- bzw. Z-Dex (Idarubicin/Dexamethason)-Regime erhalten. Das Ziel war die Gewinnung von  $4 \times 10^6$  CD34+-Zellen/kg KG, das Minimalziel die Gewinnung von  $2 \times 10^6$  CD34+-Zellen/kg

KG. Nach der Induktionstherapie mit CTD zeigte sich im Vergleich zu der mit VAD/Z-Dex eine deutlich schlechtere Mobilisierung von CD34+-Zellen (Tabelle 1). In der CTD-Gruppe erreichten weniger Patienten das Ziel und das Minimalziel für die Stammzellgewinnung als in der VAD/Z-Dex-Gruppe – obwohl in der CTD-Gruppe bei einem größeren Anteil der Patienten mehrere Apheresen durchgeführt wurden (52,8% versus 32,1%;  $p=0,012$ ). Keinen Einfluss auf die Stammzellmobilisierung hatten das Alter der Patienten und die Anzahl der Induktionszyklen.

In der zweiten Untersuchung wurde bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom die Stammzellmobilisierung nach einer Induktionstherapie mit CTD ( $n=21$ ) versus VAD/AD (Doxorubicin/Dexamethason;  $n=21$ ) verglichen [2]. Ähnlich wie in der Untersuchung von Auner et al. war die Gesamtzahl der gewonnenen CD34+-Zellen nach der Induktionstherapie mit CTD deutlich niedriger:  $5,74 \times 10^6$  CD34+-Zellen/kg KG versus  $9,24 \times 10^6$  CD34+-Zellen/kg KG nach der Induktionstherapie mit VAD/AD. Gleiches zeigte sich bei der mittleren Anzahl der pro Apherese gewonnenen CD34+-Zellen ( $1,5 \times 10^6$  CD34+-Zellen/kg KG in der CTD-Gruppe versus  $4,21 \times 10^6$  CD34+-Zellen/kg KG in der VAD/AD-Gruppe). Um das Ziel von  $5 \times 10^6$  CD34+-Zellen/kg KG zu erreichen, wurden bei den Patienten, die CTD erhalten hatten, mehr Apheresen benötigt:  $\geq 3$  Apheresen bei 82% der Patienten versus 28% der Patienten, die VAD/AD erhalten hatten. Die CD34+-Zielzahl konnte bei 61% der Patienten der CTD-Gruppe versus 90,4% der Patienten der VAD/AD-Gruppe gewonnen werden.

Fazit: Thalidomid-haltige Induktionsregime haben diesen Daten zufolge einen ungünstigen Einfluss auf die Mobilisierung von CD34+-Zellen. Möglicherweise gilt dies speziell für die Kombination von Thalidomid mit Cyclophosphamid. Die Ergebnisse sollten bei größeren Fallzahlen weiter validiert werden.

	CTD (n=55)	VAD bzw. Z-Dex (n=56)	p-Wert
CD34+-Zellen insgesamt	$5,2 \times 10^6$ /kg KG	$9,7 \times 10^6$ /kg KG	0,002
CD34+-Zellen pro Apherese	$2,6 \times 10^6$ /kg KG	$6,7 \times 10^6$ /kg KG	0,002
Zielzahl CD34+-Zellen nicht erreicht	36,4%	16,1%	0,021
Minimal-CD34+-Zellzahl nicht erreicht	18,2%	5,4%	0,036
CTD=Cyclophosphamid/Thalidomid/Dexamethason; VAD=Vincristin/Doxorubicin/Dexamethason; Z-Dex=Idarubicin/Dexamethason			

**Tabelle 1** ▶ Gewinnung von CD34+-Zellen in Abhängigkeit von der Induktionstherapie (modifiziert nach [1])

## Literatur

- [1] Auner H et al. (2010) Bone Marrow Transplant 45 (Suppl 2): S21, #O145
- [2] Lanska M et al. (2010) Bone Marrow Transplant 45 (Suppl 2): S151, #P575

## Hämatologie/Onkologie

## Patientengerechte Information und Kommunikation

SERVICE

Patienten mit malignen Erkrankungen haben einen hohen Informations- und Kommunikationsbedarf. Das Gespräch mit dem therapeutischen Team steht dabei an erster Stelle. Zur Unterstützung einer patientengerechten Information und Kommunikation gibt es neue Servicematerialien von Chugai Pharma: eine Broschüre zum Thema Kommunikation und den Anwendungsleitfaden Granocyte® in türkischer und russischer Sprache.

Zum Thema Kommunikation stellt Chugai Pharma für das therapeutische Team – die behandelnden Ärzte und die medizinischen Fachangestellten – die Broschüre „Aspekte der Kommunikation in der Führung von onkologischen Patienten“ als Diskussionsgrundlage zur Verfügung. Eine patientengerechte Information und Kommunikation durch die behandelnden Ärzte und die medizinischen Fachangestellten kann zum Beispiel die Compliance der Patienten deutlich erhöhen und dadurch auch die Therapieergebnisse verbessern. Die Compliance der Patienten ist insbesondere bei Therapien, bei denen die Patienten selbstständig zytostatische Arzneimittel einnehmen oder ein supportives Arzneimittel anwenden, von großer Bedeutung. In der Broschüre werden allgemeine Aspekte der Kommunikation sowie die Besonderheiten der Kommunikation bei der Führung von Patienten mit malignen Erkrankungen am Beispiel eines oralen Zytostatikums (Capecitabin [Xeloda®]) und eines supportiven Arzneimittels (Lenograstim [Granocyte®]) dargestellt.



## Anwendungsleitfaden

Für das Arzt-Patienten-Gespräch stellt Chugai Pharma einen Anwendungsleitfaden zur Verfügung, in dem anhand einfacher Bilder und kurzer Texte erläutert wird, wie die subkutane Applikation von Lenograstim (Granocyte®) erfolgt. Diesen Anwendungsleitfaden bietet Chugai Pharma jetzt neben der deutschen Version auch in türkischer und russischer Sprache an.

Die Servicematerialien können bei Chugai Pharma über die Fachreferenten Onkologie oder unter Tel.: 069/66 3000-0 bzw. Fax: 069/66 3000-50 angefordert werden.

## EDITORIAL BOARD

- Basara, Nadežda,**  
Abteilung Hämatologie und Internistische Onkologie, Universitätsklinikum Leipzig
- Ehninger, Gerhard,**  
Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden
- Ho, Anthony D.,**  
Medizinische Klinik und Poliklinik V, Universitätsklinikum Heidelberg
- Link, Hartmut,**  
Medizinische Klinik I, Westpfalz-Klinikum GmbH, Kaiserslautern
- Schmitz, Norbert,**  
Abteilung Hämatologie und Stammzelltransplantation, Asklepios Klinik St. Georg, Hamburg
- Schuler, Martin,**  
Innere Klinik (Tumorforschung), Westdeutsches Tumorzentrum Universitätsklinikum Essen
- Straka, Christian,**  
Abteilung Hämatologie und Onkologie, Argirov Klinik Starnberger See, Berg

## IMPRESSUM

## Onkologisch 2/2010

## Herausgeber:

Chugai Pharma Marketing Ltd.,  
Frankfurt am Main  
Springer Medizin  
Springer-Verlag GmbH  
Tiergartenstraße 17, 69121 Heidelberg  
Springer ist Teil der Fachverlagsgruppe  
Springer Science-Business Media.

## Corporate Publishing Heidelberg:

Ulrike Hafner (Leitung),  
Dr. Annemarie Musch (verantwortlich),  
Dr. Friederike Holthausen, Sabine Jost,  
Dr. Claudia Krekeler, Inge Kunzenbacher,  
Dr. Sabine Lohrengel, Dr. Monika Prinoth,  
Dr. Petra Stawinski, Katrin Schader,  
François Werner, Teresa Windelen

## Redaktionelle Mitarbeit:

Birgit-Kristin Pohlmann, Nordkirchen  
© Springer-Verlag GmbH 2010

## Grafische Konzeption &amp; Design:

Künkel+Lopka Medienentwicklung  
Layout: buske-grafik, Heidelberg  
Druck: Druckpress GmbH, Leimen  
Titelbild: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von Lymphom-Zellen | Steve Gschmeissner | SPL | Agentur Focus  
Foto Inhalt: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von Lymphom-Zellen | Steve Gschmeissner | SPL | Agentur Focus

online: [www.chugaiapharma.de](http://www.chugaiapharma.de)  
[www.onkodin.de](http://www.onkodin.de)

ISSN print: 1865-5769

ISSN web: 1865-5815

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.