

In jeder Hinsicht heterogen: Maligne Lymphome (Teil 2)

# Aktuelle therapeutische Konzepte

W. Lindemann<sup>1</sup>, R. Souchon<sup>2</sup>, H. Eimermacher<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Hämatologie und Onkologie, Katholisches Krankenhaus Hagen  
(Chefarzt: Dr. H. Eimermacher)

<sup>2</sup>Strahlenklinik des Allgemeinen Krankenhauses Hagen  
(Chefarzt: PD Dr. R. Souchon)

Bild: Thernl H. Taschenatlas der Hämatologie, Stuttgart: Thieme, 1998

*Zunehmendes Wissen aus der Grundlagenforschung über Biologie, Zytogenetik und Immunologie sowie ein umfassenderes Verständnis über pathogenetische Zusammenhänge bei den malignen Lymphomen ermöglichen eindrucksvolle Fortschritte und konzeptionelle Erweiterungen in der Therapie dieser Tumorentitäten. Die Notwendigkeit einer tumorspezifischen Therapie hängt dabei von der Aktivität und dem Stadium der Erkrankung sowie den durch sie ausgelösten krankheitsassoziierten Symptomen ab. Somit sind die zurzeit eingesetzten Behandlungskonzepte differenzierter auf eine das Alter und bekannte oder vermutete prognoserelevante Risikofaktoren berücksichtigende Individualisierung ausgerichtet. Evaluationen prognostischer Faktoren und deren Einfluss auf die Therapie erfolgen derzeit durch große interdisziplinär durchgeführte Therapieoptimierungsstudien der im „Kompetenznetz Maligne Lymphome“ in Deutschland zusammengefassten Lymphom-Forschungsgruppen. Unter klinischen Aspekten werden Diagnostik und Vorgehensweisen, welche die biologische Heterogenität der malignen Lymphome beachten, dargestellt.*

U nabhängig von der Vielfalt der unterschiedlichen malignen Lymphom-Erkrankungen, auf die im Teil 1 eingegangen wurde (1), erfolgt die klinische Diagnostik nach relativ einheitlichen Prinzipien. Bei Patienten mit typischerweise – überwiegend initial im Kopf- bzw. Halsbereich auftretender – zunächst schmerzloser, häufig schnell progredienter Lymphombildung, die auf eine systemische Antibiotikatherapie nicht anspricht und bei der serologisch ein Virusinfekt ausgeschlossen worden ist, ist eine rasche Abklärungsdiagnostik erforderlich.

In der Anamnese geben einige Patienten Allgemeinsymptome wie

allgemeine Abgeschlagenheit und Müdigkeit an. Eine so genannte B-Symptomatik besteht bei anhaltenden Temperaturerhöhungen von über 38°C, unerklärlichem Gewichtsverlust von mehr als 10% innerhalb von sechs Monaten und Nachtschweiß. Beim Hodgkin-Lymphom berichten die Patienten gelegentlich über Schmerzen im Tumorgebiet nach Alkoholgenuss.

Eine In-toto-Exstirpation eines suspekten Lymphknotens – eine Feinnadelbiopsie reicht nicht aus! – und dessen pathohistologische Aufarbeitung sichern die Diagnose eines malignen Lymphoms. Lediglich bei der chronisch lymphatischen

Leukämie (CLL) kann zunächst auf einen bioptischen Eingriff verzichtet werden, da die Diagnose mittels Durchflusszytometrie exakt zu stellen ist. Nach pathohistologischer Diagnose sollte das Biopsat einer der sechs in Deutschland dafür ausgewiesenen Referenzpathologien zugeleitet werden, um die therapeutisch erforderliche weitere differenzialpathologische Spezifizierung und exakte Klassifizierung unter Einsatz immunhistochemischer und gegebenenfalls molekularbiologischer bzw. zytogenetischer Verfahren vorzunehmen. Diese Zusatzuntersuchungen sichern nicht nur die histopathologischen Beurteilungen bei klassischen Translokationen ab, sondern ermöglichen bei bestimmten chromosomalen Aberrationen sehr genaue Therapiebeurteilungen. Mit der quantitativen Polymerase-Kettenreaktion (PCR) lässt sich eine subklinische minimale Resterkrankung nachweisen.

Ist ein malignes Lymphom letztlich histopathologisch bestätigt, ist der Patient unverzüglich einem Onkologen vorzustellen. Spätestens dieser veranlasst eine Ausbreitungsdiagnostik unter Einsatz bildgebender und laborchemischer Untersu-

chungsverfahren zur Festlegung des Krankheitsstadiums. Die Ergebnisse einer solchen zielgerichteten Diagnostik (Tab. 1 und 2 a, b) definieren prätherapeutisch klinische Prognosekriterien entsprechend dem „International Prognostic Index“ (1). Sie bilden die Grundlage für eine valide Abschätzung der individuellen Prognose, Erfordernis und Fähigkeit, eine zumeist multimodale stadiengerechte Therapie durchzuführen. Hilfreich hierfür sind Dokumentationsbögen mit Hinweisen zum Staging, zur Definition der prätherapeutischen Ausgangssituation und zur Behandlung innerhalb von Therapieoptimierungsprotokollen des „Kompetenznetzwerk Maligne Lymphome“ (<http://www.lymphome.de> bzw. eMail: [lymphome@medizin.uni-koeln.de](mailto:lymphome@medizin.uni-koeln.de)).

### ■ Hodgkin-Lymphom

Pathognomonisch für Hodgkin-Lymphome sind die Sternberg-Reed-Zellen. Die zum Teil monströsen Lymphknotenschwellungen sind zurückzuführen auf die durch nur wenige pathologische Lymphomzellen über zelluläre und humorale Interaktionen induzierte Aggregationen „normaler Lymphozyten“ (so genannte „bystander cells“). So können die malignen Zellen selbst weniger als 1% der Tumormasse ausmachen.

Die Therapie der Hodgkin-Lymphome hat sich in den letzten 20 Jahren Schritt für Schritt entscheidend gewandelt. Heute werden die Patienten anhand der klinisch-anatomischen Tumorausbreitung und individueller Risikofaktoren einer von drei Risikogruppen zugeordnet, in denen die Therapie gruppenspezifisch in einheitlichen Protokollen erfolgt (Tab. 3). Da die heute erreichbaren Heilungsraten von bis zu 95% kaum noch zu steigern sind, wird derzeit versucht, ohne Kompromittierung dieser Ergebnisse therapieassoziierte Früh- und Spättoxizitäten zu reduzieren.

So werden in den „Therapieoptimierungsprotokollen“ der Studien-generation HD 13 bis HD 15 toxische Therapien nur bei Patienten unter 61 Jahren vorgenommen, „mildere“ Therapieschemata den bewährten

**Tab. 1 Hodgkin-Lymphom: Zuordnung zum Krankheitsstadium und Therapiefähigkeit**

#### Staging

- Anamnese mit Abklärung einer B-Symptomatik (Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß)
  - klinische Untersuchung mit Erhebung des Lymphknotenstatus
  - Lymphknoten-PE mit Veranlassung einer Referenzhistologie und zytogenetischer Analysen
  - Laboruntersuchungen:
    - Blutbild mit Differenzialverteilung, BSG nach einer Stunde, SGOT (ASAT), SGPT (ALAT), Gamma-GT, INR, PTT, LDH, alkalische Phosphatase, Kreatinin, Kreatinin-Clearance, Harnsäure, Harnstoff, Blutzucker, Elektrolyte, Gesamteiweiß mit Elektrophorese, Cholesterin, TSH basal (vor CT), Ferritin (Virusserologie: Mononukleose?, HIV?, HBS-Ag, Anti-HCV)
    - bei jungen Frauen zusätzlich: FSH, LH, Östradiol
    - bei jungen Männern zusätzlich: Testosteron, FSH, Spermogramm und gegebenenfalls Sperma-Kryokonservierung (optional bei Kinderwunsch)
  - Beckenkammbiopsie (möglichst früh nach Diagnose wegen der langen Untersuchungszeit – Knochenentkalkung! – und dem großen Einfluss auf die Stadieneinteilung)
  - Sonographie von Hals und Abdomen
  - Röntgen-Thorax in zwei Ebenen
  - CT von Hals und Körperstamm
  - Skelettszintigraphie
- optional: Leberbiopsie, MRT (z.B. bei Kontraindikation zur CT mit Röntgen-Kontrastmittel), Gallium-Szintigraphie, PET

#### Abklärung der Therapiefähigkeit

- EKG
- Echokardiographie oder Myokard-Funktions-Szintigraphie
- Blutgasanalyse
- Lungenfunktionstest

**Tab. 2a Ann-Arbor-Klassifikation zur klinischen Stadieneinteilung maligner Lymphome**

Stadium I	Lymphome einer Lymphknotenregion (I N) oder singulärer extranodaler Befall (I E)
Stadium II	Lymphome oder extranodaler Befall in zwei oder mehr Regionen auf einer Seite des Zwerchfells
Stadium III	Lymphome und/oder extranodaler Befall beidseits des Zwerchfells
Stadium IV	disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Lymphknotenbefall
S	Milzbefall
E	Extranodalbefall (Organbefall angrenzend an Lymphome)
<i>nach (2)</i>	

**Tab. 2b Definition von Lymphomkonglomeraten („bulky disease“)**

Lymphomentität	bulky disease
Hodgkin-Lymphom	Lymphknoten bzw. Lymphomkonglomerat $\geq$ 5,0 cm Durchmesser
sonstige Lymphome	Lymphknoten bzw. Lymphomkonglomerat $\geq$ 7,5 cm Durchmesser

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

an die Seite gestellt und neue Supportiva, wie zum Beispiel Erythropoetin, eingesetzt. Zusätzlich wird der klinische Wert der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) als Diagnostikverfahren prospektiv geprüft.

#### Frühe Stadien

In den lokal auf eine oder zwei benachbarte Lymphstationen begrenzten frühen Stadien war lange Zeit die alleinige Strahlentherapie Standard mit erreichten Raten kompletter Remissionen (CR) von 98% und Fünf-Jahres-Überlebensraten von 95%. Unbefriedigend war allerdings die hohe Rückfallrate von 20–30%. Diese Patienten mussten dann sehr aggressiv behandelt werden.

In der HD-7-Studiengeneration wurde eine alleinige Strahlentherapie (30 Gy extended field (EF) plus 10 Gy involved field (IF)) verglichen mit einer Kombinationsbehandlung mit vorangeschalteter Chemotherapie mit Applikation von zwei Zyklen ABVD<sup>1</sup> und nachfolgender identischer Radiotherapie. Die Kombination beider Modalitäten reduzierte die Rückfallrate signifikant, sodass heute die Chemotherapie auch in frühen Stadien ein unverzichtbarer Bestandteil der Behandlung ist. Mit diesem Therapieansatz wird in über 90% der Fälle eine langzeitige Tumorkontrolle erreicht (5).

Ob bei adäquater Chemotherapie (verglichen werden zwei versus vier Zyklen ABVD) die zur Kuration erforderlichen Gesamtdosen der Radiotherapie des betroffenen Feldes (IF) auf 20 statt bisher 30 Gy reduziert werden können, überprüft die HD-10-Studiengeneration. Da die Ergebnisse erst in einigen Jahren vorliegen werden, soll jetzt HD 13 prüfen, ob auch eine Reduktion der Intensität der Chemotherapie ohne Beeinträchtigung bisher erreichter Ergebnisse möglich ist.

#### Intermediäre Stadien

Bei den intermediären Stadien hat sich die Überlegenheit der Chemo-/Radiotherapie gegenüber einer alleinigen EF-Radiotherapie gezeigt (6, 7). Das HD-8-Protokoll bewies eine Äquieffektivität einer

Bestrahlung des betroffenen Feldes (IF) nach vorgeschalteter Chemotherapie und einer alleinigen Bestrahlung eines ausgedehnten Feldes (EF), also unter Einschluss funktional benachbarter Lymphstationen.

Zurzeit wird im HD-11-Protokoll untersucht, ob bei reduzierter Strahlendosis (20 oder 30 Gy) eine „milde“ Chemotherapie (viermal ABVD anstelle von bisher eingesetztem COPP<sup>2</sup>-ABVD) ausreicht oder ob auch bei diesen Stadien eine aggressivere Chemotherapie nach dem BEACOPP<sup>3</sup>-Protokoll erforderlich ist. Im neuen HD-14-Qualitätssicherungsprotokoll wird einheitlich eine IF-Radiotherapie mit 30 Gy appliziert.

#### Fortgeschrittene Stadien

Patienten mit fortgeschrittenen Stadien hatten früher eine sehr schlechte Prognose. Erst mit der Einführung einer Chemotherapie nach dem MOPP<sup>4</sup>-Schema in den 70er Jahren und dem wenig später eingesetzten Bonadonna-Schema (ABVD) wurden Heilungen erreicht. Die Kombination beider Chemotherapie-Regime war eine konsequente Weiterentwicklung: So ist es mit dem BEACOPP-Schema (3, 8) möglich, nahezu die gleichen Medikamente in sechs statt in acht Wochen zu applizieren. Eine zusätzliche Dosisintensivierung wird durch die Applikation von Zytokinen als Wachstumsfaktoren erreicht, sodass heute auch in diesen Stadien Tumorfreiheitsraten von bis zu 90% möglich werden.

Damit rücken therapieassoziierte Spätfolgen notwendigerweise stärker in den Fokus. Mit dem Einsatz von Etoposid in der Primärtherapie ist beispielsweise eine gering vermehrte Leukämierate bei den geheilten Patienten in den ersten fünf Jahren nach Therapie verbunden. Diesen Nachteil nimmt man in Kauf, da die Rate an Zweitneoplasien vergleichsweise gering ist und die Gesamtzahl geheilter Patienten signifikant gestiegen ist. Auch Strategien zur Vermeidung und Bewältigung somatischer und psychischer Spätfolgen und zur Verbesserung therapieinduzierter Einschränkungen der Lebensqualität sind Schwerpunkte

der aktuellen klinisch-wissenschaftlichen Hodgkin-Lymphom-Forschung. So zielt die Gabe von Erythropoetin als Supportivum bei der Hälfte der im HD-15-Protokoll zu behandelnden Patienten auf eine Steigerung der Lebensqualität. Unklar ist, ob dies auch Einfluss auf die Heilungsraten hat.

#### ■ Non-Hodgkin-Lymphome

Für die nach der historischen Kiel-Klassifikation in hoch und niedrig maligne unterteilten Non-Hodgkin-Lymphome wurden unterschiedliche Therapiestrategien eingesetzt. Dies gilt auch heute noch mit Einschränkungen für die in indolente und in aggressive (siehe Kasuistik) unterteilten B- und T-Zell-Lymphome (9). Ungeklärt ist, ob die heterogene Biologie und Klinik der unterschiedlichen Entitäten notwendigerweise auch verschiedene Therapien erforderlich macht, wie sie auch die heute praktizierten differenteren klinisch-therapeutischen Vorgehensweisen berücksichtigen.

So sind indolente Lymphome in der Regel nur in sehr frühen Stadien durch eine alleinige Strahlentherapie (EF- oder (S)TNI-Radiotherapie) heilbar. Allerdings werden sie meist im fortgeschrittenen Stadium III und IV diagnostiziert und sind dann mit herkömmlichen Therapien nicht heilbar. Sie erfordern erst bei klinischer Symptomatik oder höhergradigen Organinfiltrationen eine Behandlung und können zumeist über viele Jahre palliativ therapiert werden.

Demgegenüber führen aggressive Lymphome unbehandelt oder ohne Erreichen einer kompletten Remission unter Therapie in wenigen Wochen bis Monaten zum Tode. Sie sind trotz ihrer hohen Strahlenempfindlichkeit aufgrund ihrer raschen systemischen Progression auch in frühen Stadien nicht durch

<sup>1</sup>Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin

<sup>2</sup>Cyclophosphamid, Oncovin, Procarbazin, Prednison

<sup>3</sup>Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednison

<sup>4</sup>Mustargen, Oncovin, Procarbazin, Prednison

eine alleinige Bestrahlungsbehandlung ausreichend zu kontrollieren. Eine Kuration ist nur durch intensive Chemotherapien zu erreichen. Eine Radiotherapie (IF-Radiatio) kann allerdings zur Konsolidierung nach einer Chemotherapie beitragen (10). Bei Kontraindikationen zur Chemotherapie ist die alleinige Radiotherapie eine Option bei lokal begrenzten Stadien. Bei Rückfällen besteht durch die aggressive Hochdosischemotherapie eine Heilungschance.

Entsprechend der klinischen Unterschiede zwischen indolenten und aggressiven Lymphomen variieren die Therapieoptimierungskonzepte deutlich bezüglich ihrer Fragestellungen und Ziele. Modifiziert werden zum einen die klassischen Therapiemodalitäten von Radio- und Chemotherapien durch weitere Zytostatika (z.B. Fludarabin, Etoposid, Bendamustin) oder Dosisintensivierungen (z.B. in Form von myeloablativen Hochdosis- oder (Radio-/)Chemotherapien mit autologen oder allogenen Blutstammzelltransplantationen oder durch Verkürzung der Therapieintervalle). Zum anderen werden neue Behandlungsformen in Form von Tumorimmuntherapien oder Zytokinen wie Interferon  $\alpha$  allein oder in Kombination mit Zytostatika im Sinne einer Chemo-/Immuntherapie bzw. Chemo-/Interferontherapie eingesetzt.

Die Immuntherapie erfolgt mit monoklonalen Antikörpern gegen verschiedene Lymphomzell-Oberflächenantigene, wie beispielsweise dem chimären CD20-Antikörper (Rituximab) oder dem CD52-Antikörper (Alemtuzumab). Eine Verstärkung der Effekte erhofft man sich durch Konjugation von Antikörpern mit radioaktiven Beta-Strahlern (Jod-Isotope, Yttrium) in Form der Radioimmuntherapie oder als Trägersubstanzen für an sie gekoppelte Toxine.

Ein innovatives Verfahren ist die Vakzinierung mit autoantidiotypen Antikörpern. Weitere experimentelle Ansätze zielen auf molekular-

genetisch ausgerichtete Therapieoptionen. Durch in die Zelle eingeschleuste manipulierte Oligonukleotide (Antisense-Oligonukleotide) werden dabei die für die Regulation von Zellfunktionen verantwortlichen Proteine blockiert. Ein Beispiel hierfür ist die Blockierung des bcl-2-Proteins, das die Tumorzelle vor der Apoptase schützt.

**Indolente Lymphome**

Bei den durch eine Radiotherapie kurablen, lokal begrenzten Stadien (CS I–II und limitiertes Stadium CS III) folliculärer Lymphome werden derzeit bei den unter 65jährigen Patienten unterschiedliche Dosis- und Volumenkonzepte geprüft:

- eine EF- gegenüber einer TLI-Radiotherapie bei Patienten unter 65 Jahren bzw. eine EF- gegenüber einer IF-Radiotherapie bei Patienten über 65 Jahre
- Verbesserungen durch eine initiale Ganzkörperbestrahlung (TBI) mit nachfolgender IF- gegenüber einer EF-Radiotherapie.

Bei den fortgeschrittenen Lymphomen wurde die Standard-Chemotherapie nach dem COP<sup>5</sup>-Schema vor mehr als 20 Jahren durch Kombinationen mit Anthrazyklinen bzw. Anthrachinon zum derzeitigen Standard, dem CHOP<sup>6</sup>-Schema, erweitert (11). Wesentlich hierfür waren die gegenüber COP verbesserten Remissionsraten.

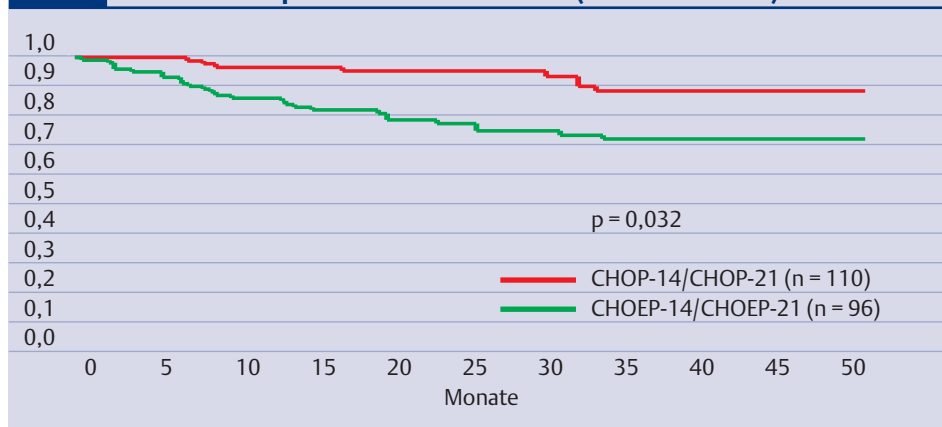
Mit den Möglichkeiten einer Stammzellseparation nach anthrazyklinhaltiger Kombinationstherapie erwuchs in der Primärbehand-

lung eine kurative Option. Mit myeloablativen Radiochemotherapien mit Stammzelltransplantation werden signifikant höhere Raten kompletter Remissionen mit Plateau erreicht. Eine Erhaltungstherapie mit Interferon  $\alpha$  verlängert das progressionsfreie Intervall signifikant (11). Eine Beurteilung des Langzeitüberlebens ist aber bislang noch nicht möglich. Bei Rezidiven kann ebenso eine Hochdosisstherapie mit Stammzelltransplantation Patienten in eine lang anhaltende gute Remission bringen.

Die konzeptionelle Erweiterung der Therapie durch den Einsatz des monoklonalen Antikörpers Rituximab brachte einen wichtigen Fortschritt. Rituximab ist als Monotherapie effektiv (12) und erzielt in der Kombination mit CHOP oder mit Fludarabin als Primärtherapie und in der Rezidivtherapie in Kombination mit Fludarabin, Mitoxantron und Cyclophosphamid höhere Ansprechraten im Vergleich zu alleinigen Kombinationschemotherapien (13). Sein klinischer Wert wird derzeit in einer Studie der „Deutschen Studien-Gruppe Niedrigmaligne Lymphome“ (GLSG) geprüft. Hinsichtlich eines Überlebensvorteils bei folliculären Lymphomen ist zurzeit noch kein signifikanter Unterschied durch die kombinierte Behandlung nachgewiesen worden. Demgegenüber ist bei den Mantelzelllymphomen die Kombination eindeutig überlegen und somit heute Standardtherapie (14).

Auch bei der chronisch lymphatischen Leukämie (B-CLL, das lym-

**Abb. 1 Effekt von Etoposid auf das Überleben (NHL-B-1-Studie)**



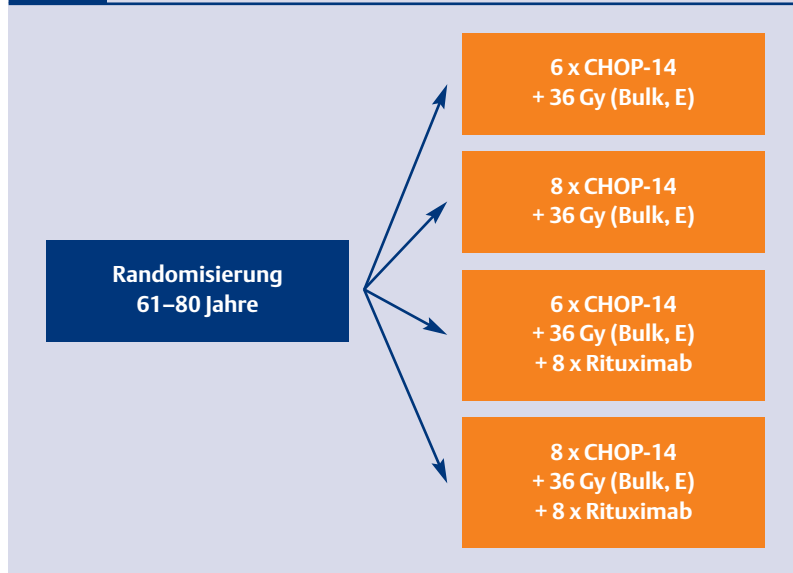
<sup>5</sup>Cyclophosphamid, Oncovin, Prednison  
<sup>6</sup>Cyclophosphamid, Daunorubicin, Oncovin, Prednison



phozytische Lymphom) sind inzwischen wesentliche Verbesserungen erreicht worden. So kann die Diagnose bei dem zumeist leukämischen Verlauf sehr gut durchflusszytometrisch und somit ohne invasive Maßnahmen gesichert und von anderen Entitäten wie dem lymphoplasmazytischen Lymphom, dem splenischen Marginalzonenlymphom sowie den Haarzelleukämien abgegrenzt werden. Wird zytogenetisch eine Deletion 11q23 festgestellt, weist dies auf eine schlechtere Prognose hin. In diesen Fällen ist eine frühe und intensive Behandlung erforderlich (15). Immer indiziert ist eine Beckenkammbiopsie, die ein eventuell vorliegendes verdrängendes Tumorwachstum abklärt. Durch eine Lymphknotenbiopsie kann eine Abgrenzung von koinzidenten anderen Lymphomen erfolgen.

Auch bezüglich der chronisch lymphatischen Leukämie sind die aktuellen Therapieoptimierungsstrategien der „Deutschen CLL-Studiengruppe“ (DCLLSG) auf alters-

**Abb. 2 Kombinierte Chemo-/Immuntherapie in der RICOVER-60-Studie<sup>7</sup>**



und risikoadaptierte Konzepte unter Erweiterung durch den monoklonalen Anti-CD52-Antikörper (16), neue Zytostatika (Fludarabin, Bendamustin) und von Hochdosischemotherapien nach myeloablativer Ra-

diochemotherapie bei Hochrisiko- bzw. Rezidivsituationen ausgerichtet. Die derzeitigen Optimierungsprotokolle sind im *klinika* aktuell erläutert worden, sodass hier nicht weiter darauf eingegangen wird (17).

**Kasuistik**

**E**in 64-jähriger Patient wird wegen seit Wochen bestehender Lumbago mit Ausstrahlung in den linken Oberschenkel in eine neurochirurgische Klinik eingewiesen. Bei zu diesem Zeitpunkt ungestörter Miktion und Defäkation werden Kribbelparästhesien und Taubheitsgefühl in den Dermatomen L3 bis S1 links angegeben. Klinisch besteht ein progredientes Ödem der linken Extremität.

Kernspintomographisch erfolgt der Nachweis eines intraspinalen Tumors ventro-dorso-lateral der Nervenwurzel L5/S1 mit extremer Kompressionswirkung. Der präsakral gelegene 10 x 14 x 4 cm große Tumor komprimiert intrapelvine Beckengefäße. Histopathologisch wird der intraspinale Tumor als B-Zell-Lymphom vom zentroblastischen Typ, entsprechend einem aggressiven Non-Hodgkin-Lymphom, vom Pathologie-Referenzzentrum (Prof. Müller-Hermelink, Würzburg) diagnostiziert.

Nach initialer Vorstellung des Patienten in der Strahlenklinik erfolgt aufgrund der raschen Progression mit monströser Schwellung des Beines, die es dem Patienten nicht mehr ermöglicht aufzustehen, und einsetzender Blasenentleerungsstörung die notfallmäßige Verlegung in die Klinik für Hämatologie/Onkologie. Die am selben Tag aufgenommene Vorphase-Chemotherapie mit Vincristin und Decortin, bewirkt innerhalb von 48 Stunden eine deutliche lokale Beschwerdelinderung.

Nach entsprechender Aufklärung und seinem Einverständnis wurde der Patient in die RICOVER-60-Studie der DSHNHL (Abb. 2) randomisiert und therapiert. Zwei Wochen später war die Blasenentleerungsstörung beseitigt, der initial bettlägerige Patient verließ nach vier Wochen mit Gehstützen das Krankenhaus. Das Restaging nach vier Zyklen zeigte eine 70%ige Remission. Bei Abschluss der Chemotherapie war eine weitere Remission um 15% festzustellen.

Wegen des initialen präsakralen Bulk erfolgte eine konsolidierende Radiotherapie dieser Region mit 36 Gy ZVD. Hierunter war der Tumor nur geringfügig weiter rückläufig. Ein Jahr später ist er als stabiles Vernarbungsareal nachweisbar. Klinisch besteht kein Hinweis auf ein Rezidiv, zurückgeblieben sind eine Taubheit im linken Oberschenkel sowie eine Kribbelparästhesie in den Fingern, die möglicherweise Spätfolgen der Vincristin-Therapie darstellen.

**Aggressive Lymphome**

Bei den aggressiven Lymphomen hat sich in den letzten Jahren eine so genannte Vorphase-Therapie als vorteilhaft herausgestellt. Hierdurch können ein lebensbedrohliches Tumolyse-Syndrom verhindert und Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand rasch gebessert werden. Im Anschluss daran ist eine sichere Einschätzung möglich, ob den Patienten aggressive Therapien bei stets kurativer Intention zugemutet werden können.

Bemühungen in den 80er Jahren, die durch den Therapiestandard CHOP initial erreichbaren Remissionsraten und rezidivfreien Überlebensraten durch einen Austausch der Zytostatika oder Hochdosiskonzepte zu verbessern, schlugen fehl (18). Entscheidende Verbesserungen gelangen jetzt der „Deutschen Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome“ (DSHNHL). Patienten unter 60 Jahren haben durch die zusätzliche Gabe von Etoposid einen signifikanten Überlebensvorteil (Abb. 1) (21). Von der Verkürzung

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

des Therapieintervalls von einem drei- auf einen zweiwöchigen Zyklus (CHOP-21 bzw. CHOP-14) unter Gabe von granulozytenstimulierenden Wachstumsfaktoren (G-CSF) profitieren Patienten über 60 Jahren bezüglich des Überlebens signifikant (19). Letzteres ist klinisch relevant, da mehr als die Hälfte der Lymphompatienten nach dem 65. Lebensjahr erkranken und deren Prognose ausschließlich durch die Lymphomerkkrankung bestimmt wird (20).

Auch die zusätzliche Gabe des monoklonalen Antikörpers Rituximab zur CHOP-Chemotherapie führte bei diesen Lymphomentitäten zu Verbesserungen der Überlebenszeit und Rezidivraten (22). Inwieweit durch die Verkürzung der Zyklusintervalle und durch eine Dosisintensivierung der Chemotherapie sowie durch die Hinzunahme von Rituximab ein zusätzliches Optimierungspotenzial besteht, ist Gegenstand der aktuellen Studiengeneration der DSHNHL. Altersabhängig und mit Dosismodifikationen bei den über 60jährigen wird dies aktuell in der RICOVER7-60-Studie gegenüber jüngeren Patienten untersucht (Abb. 2).

**Heterogeneous in Every Respect: Malignant Lymphomas (Part 2) – Current Therapeutic Concepts**  
*Knowledge accumulating from basic research in the fields of biology, cytogenetics and immunology, together with comprehensive insights into the pathogenetic situation of malignant lymphomas have enabled impressive therapeutic and conceptual progress to be made in the treatment of these tumour entities. The need for tumour-specific therapy is determined by the activity and stage of the disease, and the associated symptoms. This means that current therapeutic concepts are oriented to an individualized approach that takes a more discriminating account of age and known or suspected risk factors that impact on the prognosis. Currently prognostic factors and their influence on treatment are being investigated in large interdisciplinary treatment-optimising studies being carried out*

<sup>7</sup>Rituximab-CHOP over 60

*by German lymphoma research groups jointly under the so called „Kompetenznetz Maligne Lymphome“. These studies are concerned with the clinical aspects of diagnostic and therapeutic measures that take account of the biological heterogeneity of the malignant lymphomas*

#### Key Words

*hodgkin-lymphomas – non-hodgkin-lymphomas – biological heterogeneity – tumour-specific therapy – individualized therapy – prognostic factors*

#### Literatur

1. Souchon R, Lindemann W, Eimermacher H. *Onkologie* 2003; 32: 3–8.
2. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K et al. *Cancer Res* 1971; 31: 1860–1861
3. Diehl V. *Dtsch Arztebl* 2002; 99: A 1760–1768
4. Carde P, Hagenbeek A, Hayat M et al. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2258–2272
5. Staar S, Müller RP. *Onkologie* 2000; 6: 1160–1168
6. Carde P, Noordijk EM, Hagenbeek A et al. *Leukemia and Lymphoma* 1998; 29 (suppl. 1): abstract #06
7. Sieber M, Franklin J, Tesch H et al. *ASH* 2002; abstract #341
8. Diehl V, Franklin J, Hasenclever D et al. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3810–3821

9. Trümper L. *Onkologie* 2002; 31: 337–340
10. Rube C, Nguyen TP, Brinkmann R. *Onkologie* 2002; 25: 214–220
11. Hiddemann W, Dreyling M, Unterhalt M. *Onkologie* 2001; 7: 969–981
12. Colombat P, Salles G, Brousse N et al. *Blood* 2001; 97 (1): 101–106
13. Hartmann F, Hiddemann W, Pfreundschuh M. *Onkologie* 2002; 8 (suppl 1): 21–27
14. Hiddemann W, Unterhalt M, Dreyling M et al. *ASH* 2002, abstract #339
15. Doehner H, Stilgenbauer S, Benner A et al. *N Engl J Med* 2000; 343: 1910–1916
16. Stilgenbauer S, Dohner H. *N Engl J Med* 2002; 347: 452–453
17. Bergmann M, Blau I, Böning L et al für die DCLLSC. *Onkologie* 2002; 31: 314–319
18. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S et al. *N Engl J Med* 1993; 328: 1002–1006
19. Pfreundschuh M, Truemper L, Kloess M et al. *ASH* 2002. Poster #3060
20. Hartmann F, Schmits R, Pfreundschuh M. *Dtsch Arztebl* 2002; 99: 2744–2749
21. Pfreundschuh M, Truemper L, Schmits R et al. *ASH* 2002; abstract #340
22. Coiffier B, Lepage E, Briere J et al. *N Engl J Med* 2002; 346: 235–242

#### Anschrift für die Verfasser

Dr. W. Lindemann  
Klinik für Hämatologie und Onkologie  
Kathol. Krankenhaus Hagen  
Bergstr. 56  
58095 Hagen

#### Glossar

##### aggressive Lymphome

klinisch rasch wachsende Lymphome, wie zum Beispiel diffus großzellige B-Zell-Lymphome, Burkitt-Lymphom, follikuläres Lymphom Grad 3

##### Bulk/bulky disease

Lymphknotenbefall in Form eines Lymphomkonglomerates

##### clusters of differentiation (CD)

Bezeichnung für Oberflächenmoleküle (Antigene) von Zellen, die systematisch erfasst und funktionell, biochemisch und genetisch aufgeschlüsselt werden; mittels monoklonaler Antikörper können die Zellen auf das Vorhandensein von antigenen Merkmalen untersucht werden

##### Durchflusszytometrie

kontinuierliche Messung von Einzelzellen einer Zellsuspension, z.B. zur Bestimmung von Zelltypen-Verteilungen und zur Identifizierung zellulärer Subpopulationen

##### extended-field-irradiation (EF)

Radiotherapie von klinisch initial befallenen und funktional benachbarten klinisch freien Lymphknoten

##### involved-field-irradiation (IF)

Radiotherapie von klinisch initial befallenen Lymphknotenregionen

##### Idiotyp-Vakzinierung

Lymphommaterial eines Patienten, das eine spezifische Immunstruktur repräsentiert und durch hybride Myelom-Zelllinien sezerniert wird. Nach Koppelung an Fremdproteine wird der Patient geimpft, der jetzt Antikörper gegen die eigenen Lymphomzellen bildet, sodass residuelle Lymphomzellen zerstört werden

##### indolente Lymphome

klinisch zumeist langsam wachsende Lymphome, wie zum Beispiel follikuläre Lymphome Grad 1 und 2, lymphozytisches Lymphom, lymphoplasmazytisches Lymphom, Mantelzelllymphom