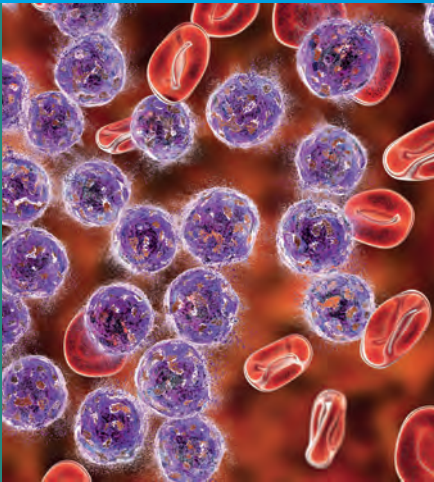


Empfehlungen zur Diagnostik,
Therapie und Nachsorge

MANUAL

Maligne Lymphome

12. Auflage 2023
M. Dreyling, M. Hentrich,
S. Heidegger (Hg.)



Tumorzentrum München
an den Medizinischen Fakultäten der
Ludwig-Maximilians-Universität
und der Technischen Universität



CCC MÜNCHEN
COMPREHENSIVE
CANCER CENTER

CCC MÜNCHEN
COMPREHENSIVE CANCER CENTER

Maligne Lymphome

MANUAL

Tumorzentrum München

an den Medizinischen Fakultäten
der Ludwig-Maximilians-Universität
und der Technischen Universität

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge

Weitere in dieser Reihe erschienene Manuale:

- Endokrine Tumoren
 - Ernährung in der Onkologie
 - Gastrointestinale Tumoren
 - Hirntumoren und spinale Tumoren
 - Knochtumoren und Weichteilsarkome
 - Kopf-Hals-Malignome
 - Leukämien, myelodysplastische Syndrome und myeloproliferative Neoplasien
 - Maligne Lymphome
 - Maligne Melanome
 - Maligne Ovarialtumoren
 - Malignome des Corpus uteri
 - Mammakarzinome
 - Multiples Myelom
 - Psychoonkologie
 - Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie
 - Tumoren der Lunge und des Mediastinums
 - Urogenitale Tumoren
 - Vulvakarzinom
 - Zervixkarzinom
-

MANUAL

Maligne Lymphome

Bandherausgeber:

Prof. Dr. med. M. Dreyling
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Klinikum der LMU München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15
81377 München

Prof. Dr. med. M. Hentrich
Innere Medizin III
Rotkreuzklinikum München
Nymphenburger Str. 163
80634 München

PD Dr. med. S. Heidegger
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22
81675 München

12. überarbeitete Auflage 2023

Herausgeber:

Tumorzentrum München
Geschäftsstelle
Pettenkoferstraße 8a
D-80336 München
Telefon (089) 4400-522 38
Telefax (089) 4400-547 87
E-Mail TZMuenchen@med.uni-muenchen.de
Internet <http://www.tumorzentrum-muenchen.de>



Zuckschwerdt Verlag
München

Im Internet sind auf der Seite

<http://www.tumorzentrum-muenchen.de>

folgende Manuale für die Mitglieder des Tumorzentrums abrufbar:

- Endokrine Tumoren
- Ernährung in der Onkologie
- Gastrointestinale Tumoren
- Hirntumoren und spinale Tumoren
- Knochentumoren und Weichteilsarkome
- Kopf-Hals-Malignome
- Leukämien, myelodysplastische Syndrome und myeloproliferative Neoplasien
- Maligne Lymphome
- Maligne Melanome
- Maligne Ovarialtumoren
- Malignome des Corpus uteri
- Mammakarzinome
- Multiples Myelom
- Psychoonkologie
- Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie
- Tumoren der Lunge und des Mediastinums
- Urogenitale Tumoren
- Vulvakarzinom
- Zervixkarzinom

Weitere Informationen auch bei:

<http://www.krebsinfo.de>

Impressum

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie. Detaillierte bibliografische Daten sind unter <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

ISBN 978-3-86371-399-7

© 2023 W. Zuckschwerdt Verlag GmbH
München

Alle Rechte vorbehalten. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechts ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Umschlagabbildung:

© Kateryna_Kon – stock.adobe.com

Wichtiger Hinweis:

Autoren und Verlag haben große Sorgfalt darauf verwandt, dass dieses Buch dem Wissensstand bei seiner Fertigstellung entspricht. Für diagnostische oder therapeutische Empfehlungen sowie Angaben zu Dosierungen und Applikationsformen kann dennoch keine Gewähr übernommen werden. Die Nutzer dieses Buches haben Indikationen zu diagnostischen und therapeutischen Maßnah-

men sowie zur Wahl des Vorgehens für jeden Einzelfall selbst abzuwägen. Sie sind zu sorgfältiger Prüfung von Herstellerinformationen (z. B. Beipackzettel) und zur Konsultation von Spezialisten angehalten. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr. Autoren und Verlag bitten alle Nutzer, ihnen auffallende Ungenauigkeiten mitzuteilen. Eine Haftung der Autoren, des Verlages oder ihrer Beauftragten für Personen-, Sach- oder Vermögensschäden ist ausgeschlossen.

Sollte diese Publikation Links auf Websites Dritter enthalten, übernehmen wir für deren Inhalte keine Haftung, da wir uns diese nicht zu eigen machen, sondern lediglich auf deren Stand zum Zeitpunkt der Erstveröffentlichung verweisen.

Warenzeichen werden nicht immer kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Druck und Bindung:
Elanders GmbH, D-71332 Waiblingen
Printed in Germany

Dieses Buch ist auch als E-Book erhältlich.

Vorwort

Die Behandlung der malignen Lymphome stellt eine ärztliche Herausforderung dar, die ein umfassendes Wissen über Symptomatik und fachgerechte Diagnostik der Erkrankung als auch eine profunde Kenntnis über ein breites Spektrum therapeutischer Strategien erfordert.

Gerade auf dem Gebiet der malignen Lymphome wurden in den letzten Jahren wesentliche Fortschritte in Diagnostik und Therapie erzielt. Die aktuelle CAC- und WHO-Klassifikationen der Lymphome beruhen neben morphologischen Kriterien zunehmend auch auf molekularen Alterationen. Gleichzeitig wurden in der Therapie der Lymphome wichtige Fortschritte in der Entwicklung verschiedener Therapiestrategien erzielt:

- Beim Hodgkin-Lymphom werden der im Rezidiv zugelassenen Anti-CD30-Antikörper Brentuximab und Checkpoint-Inhibitoren in Studien auch in der Erstlinie getestet.
- Verschiedene Studienergebnisse weisen auf die hohe Wirksamkeit von molekular gezielten Therapieansätzen speziell beim ABC (aktivierten B-Zell)-Typ des diffus-großzelligen Lymphoms hin, neue antikörperbasierte Ansätze (antiCD19- und der Toxin-gelabelte antiCD79-Antikörper Polatuzumab) sind in den Therapiealgorithmus im Rahmen der klinischen Routine eingeführt.
- Beim folliculären Lymphomen spielen immuntherapeutische Therapien (CAR-T-Zellen, bispezifische Antikörper) in der dritten Therapielinie eine immer wichtigere Rolle, in aktuellen Studien der GLA werden Kombination mit dem Immunmodulator Lenalidomid untersucht.
- Bei der CLL haben chemotherapiefreie Optionen (Ibrutinib, Venetoclax) bereits in der Erstlinie die chemotherapiehaltigen Ansätze verdrängt.
- Beim Mantelzelllymphom ist eine Ibrutinib-haltige Chemotherapie-Kombination in jüngeren Patienten dem vorherigen Standard, der autologen Stammzelltransplantation, überlegen.

Die vorliegende zwölfte Neuauflage des Tumormanuals „Maligne Lymphome“ gibt einen kurzen und prägnanten Überblick über die aktuelle Behandlung maligner Lymphome für den interessierten Internisten als auch den erfahrenen Hämatonkologen. Neben den empfohlenen Standardtherapien sind die aktuellen GLA-Studien aufgeführt; die Teilnahme an diesen Therapieoptimierungsstudien stellt in unseren Augen die beste Qualitätssicherungsmaßnahme im Sinne der klinischen Versorgungsforschung dar!

Trotz der Bemühungen aller Autoren, den neuesten Kenntnisstand zu vermitteln – alle Kapitel sind in den letzten Monaten komplett überarbeitet worden – ist es für den Leser der einzelnen Kapitel gerade auf einem sich so rasch entwickelnden Fachgebiet notwendig, sich auch weiterhin kontinuierlich über den aktuellen Wissensstand zu informieren.

Wir hoffen, dass diese klinisch orientierte Übersicht zur erfolgreichen Behandlung maligner Lymphome zum Wohle unsere Patienten beiträgt.

München, im April 2023

M. Dreyling und M. Hentrich

Inhalt

Epidemiologie maligner Lymphome

<i>A. Schlesinger-Raab, K. Halfter, G. Schubert-Fritschle, J. Engel</i>	1
Hodgkin-Lymphom	1
Ätiologie	1
Epidemiologische Kenngrößen: internationale und nationale Daten	2
Entwicklung von Inzidenz und Mortalität im zeitlichen Verlauf	2
Klinisch-epidemiologische Daten aus dem Tumorregister München (TRM)	4
Non-Hodgkin-Lymphome	9
Ätiologie	9
Epidemiologische Kenngrößen: internationale und nationale Daten	12
Entwicklung von Inzidenz und Mortalität im zeitlichen Verlauf	13
Klinisch-epidemiologische Daten aus dem Tumorregister München (TRM)	13

Pathologisch-anatomische Grundlagen maligner Lymphome

<i>M. Kremer, S. Ihrler, M. Rudelius</i>	20
Materialentnahme und -aufarbeitung	27
Non-Hodgkin-Lymphome	28
B-Zell-Neoplasien	28
Hodgkin-Lymphom (HL)	40
Klassisches Hodgkin-Lymphom	41
T-Zell-Neoplasien	43
Lymphoproliferative Erkrankungen bei Immundefekten	49
Erworbenes Immundefektsyndrom (AIDS)	50
Z. n. Transplantation (PTLD)	50

Immunzytologische Untersuchungen bei malignen Lymphomen

<i>V. Bücklein, A. Höllein, K. Götze, S. Kuhn, M. Subklewe</i>	53
WHO-Klassifikation der lymphatischen Neoplasien	54
Immunphänotypisierung bei Verdacht auf lymphatische Neoplasie	55
Reifzellige B-Zell-Neoplasien	55
Chronische lymphatische Leukämie (CLL)	55
Monoklonale B-Zell-Lymphozytose (MBL)	58
Mantelzelllymphom (MCL)	59
Familie der splenischen B-Zell-Lymphome und Leukämien	60
Follikuläres Lymphom (FL)	61
Andere CD5- und CD10-negative indolente B-Zell-Lymphome	62
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)	63
Burkitt-Lymphom (BL)	64
Periphere T- und NK-Zell-Neoplasien	64
Reifzellige T- und NK-Leukämien	65
Prolymphozytenleukämie vom T-Zell-Typ (T-PLL)	65
LGL-Leukämie vom T- und NK-Zell-Typ (T- und NK-LGLL)	66
Aggressive NK-Zell-Leukämie	67
Adulte(s) T-Zell-Leukämie/Lymphom (ATL/L)	67
Sézary-Syndrom	68
Neoplasien der Follikulären T-Helferzellen (T _{FH})	68
Anhang	71

Genetische Diagnostik von malignen Lymphomen

O. Weigert, L. Adolph, J. Slotta-Huspenina, E. Silkenstedt, C. Haferlach 75

Allgemeiner Stellenwert der molekularen Diagnostik 75

Klonalitätsbestimmung 76

 Molekularbiologische Grundlagen 76

 Molekularbiologische Diagnostik 76

 Klinischer Stellenwert 77

Somatischer Hypermutationsstatus 77

 Molekularbiologische Grundlagen 77

 Molekularbiologische Diagnostik 77

 Klinischer Stellenwert 77

Chromosomale Translokationen 78

 Molekularbiologische Grundlagen 78

 Genetische Diagnostik 79

 Klinischer Stellenwert 80

Copy Number Alterationen (CNA, Kopienzahlvariation) 81

 Molekularbiologische Grundlagen 81

 Molekularbiologische Diagnostik 81

 Klinischer Stellenwert 82

Genmutationsanalysen 82

 Molekularbiologische Grundlagen 82

 Molekularbiologische Diagnostik 84

 Klinischer Stellenwert 84

Genexpressionsprofile 84

 Molekularbiologische Grundlagen 85

 Molekularbiologische Diagnostik 85

 Klinischer Stellenwert 85

Aktuelle Entwicklungen 85

 Besondere Hinweise 86

Diagnostik von Lymphomen mit PET/CT

M. Heimer, R. Tiling, K. Scheidhauer, C. Cyran 88

Positronenemissionstomografie/Computertomografie (PET/CT) 88

Klinische Anwendungen der FDG-PET/CT 89

 PET/CT in der Initialdiagnostik 91

 PET/CT zum frühzeitigen Therapiemonitoring (Interim-PET/CT) 92

 PET/CT nach Beendigung der Therapie (Therapiekontrolle) 93

 PET/CT im Rahmen der Nachsorge (Remissionsstatus) 94

COVID-19 und Lymphome

M. Hoehstetter, L. Wagner, S. Forkl, J.C. Hellmuth, O. Weigert, C.-M. Wendtner 98

Aktuelle Leitlinien zum Management von Patienten mit malignen Lymphomen (EHA/ESMO Clinical Practice Guidelines zum Management von Lymphompatienten in der zweiten Phase der COVID-19 Pandemie; ESMO-EHA Interdisziplinärer Expertenkonsens) 99

Prä-Expositionsprophylaxe 100

 Voraussetzungen für den Einsatz einer Prä-Expositionsprophylaxe 101

Post-Expositionsprophylaxe 102

Long/Post-COVID 103

 Definition 103

 Häufigkeit und Risikofaktoren 103

Symptomatik	103
Pathogenese	104
Risikoreduktion von Long/Post-COVID-Syndroms durch antivirale Therapie mit Nirmatrelvir in der Akutphase	104
Therapie	105
Verweis auf vorhandene Leitlinien	105
Hodgkin-Lymphom	
<i>J. C. Hellmuth, C. Bogner, S. Heidegger, M. Dreyling, J. C. Peeken, M. Hentrich</i>	108
Risikofaktoren	108
Pathogenese	108
Histologie und Immunphänotypisierung	109
Diagnostik	110
Anamnese und körperliche Untersuchung	110
Labordiagnostik	111
Histologie	111
Bildgebende Diagnostik	112
Organfunktionsuntersuchungen	112
Definition des Krankheitsstadiums	112
Seltene Symptome und paraneoplastische Syndrome beim Hodgkin-Lymphom	114
Stadiengerechte Therapie	114
Frühes Erkrankungsstadium	115
Intermediäres Erkrankungsstadium	116
Fortgeschrittenes Erkrankungsstadium	117
Therapie des älteren Patienten	120
Therapie des nodulär lymphozytenprädominanten HL (NLPHL/NLPBL)	122
Rezidivtherapie	122
Strahlentherapie des Hodgkin-Lymphoms	125
Neue Substanzen und Behandlungsstrategien	126
Prognose	127
Nachsorge	127
Sekundärneoplasien	128
Chronische lymphatische Leukämie	
<i>M. Hoehstetter, T. Herold, C. Bogner, M. Dreyling, F. S. Odunçu, C.-M. Wendtner</i>	135
Definition	135
Epidemiologie	136
Pathogenese	137
Klinische Stadieneinteilung und Prognoseparameter	137
Diagnostik	140
Charakteristika der Erkrankung und Krankheitsverlauf	143
Therapiestrategie	143
Standardisierte Remissionskriterien	144
Indikationen zur Einleitung einer Therapie	145
Therapie bei Patienten in frühen Stadien (Stadium Binet A)	146
Therapie bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien (Binet A/B mit Symptomatik und Binet C)	146
Erstlinientherapie	146
Therapieoptionen bei Patienten mit günstigem genetischen Risikoprofil mit mutiertem IgHV- Status und ohne del(17p) und/oder mutiertem TP53 und ohne komplexen Karyotyp	147

Therapieoptionen bei Patienten mit intermediärem genetischem Risiko mit unmutiertem IgHV-Status ohne del(17p) und/oder mutiertem TP53 oder komplex aberrantem Karyotyp 151

Therapieoptionen bei Patienten mit genetischem Hochrisiko mit del(17p) und/oder mutiertem TP53 oder komplex aberrantem Karyotyp 152

Therapieoptionen bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand 153

Rezidivtherapie und Therapie der refraktären CLL 153

Refraktäre Patienten, Frührezidiv nach Chemoimmuntherapie (< 2–3 Jahre), Hochrisikopatienten 153

Allogene Stammzelltransplantation 155

CAR-T-Zell(CART)-Therapie 156

Behandlung von Komplikationen 157

Richter-Transformation 157

Infektionen 157

Therapie von Autoimmunzytopenien 158

Studien 158

Mantelzelllymphome

E. Silkenstedt, E. Hoster, F. Bassermann, M. Rudelius, M. Unterhalt, M. Dreyling 162

Histologie und Immunphänotyp 162

Zytogenetik und Molekulargenetik 163

Prognostische Faktoren 163

Klinische Präsentation 164

Diagnostik 166

Therapie 167

Bestrahlung 167

Kombinierte Immunchemotherapie 167

Therapie bei Patienten ≤ 65 Jahre 168

Therapie bei Patienten > 65 Jahre 171

Rezidivtherapie 174

Molekulare „zielgerichtete“ Ansätze 175

Immuntherapien 178

Geplante Studien 178

Therapie bei Patienten > 65 Jahre 171

Rezidivtherapie 174

Molekulare „zielgerichtete“ Ansätze 175

Immuntherapien 178

Geplante Studien 178

Follikuläre Lymphome

L. Adolph, R. Forstpointner, O. Weigert, X. Schiel, M. Kremer, S. Combs, M. Unterhalt, M. Dreyling .. 183

Histologie 183

Molekulargenetik 184

Epidemiologie 185

Prognosefaktoren 185

Diagnostik 186

Klinik 187

Therapie 187

Therapie im Stadium I–II 187

Therapie im Stadium III–IV 188

Induktionstherapie 189

Konsolidierung/Erhaltung	191
Rezidivtherapie	192
Besondere Hinweise	196
Aktuelle Studien	201
Frühe Stadien I und II	201
Fortgeschrittene Stadien III und IV – Rezidierte folliculäre Lymphome	201
Lymphoplasmozytisches Immunozytom (Morbus Waldenström)	
<i>X. Schiel, P. Bojko, M. Hubmann, H. Dietzfelbinger, M. Dreyling</i>	205
Pathogenese	205
Risikofaktoren	206
Klinik	206
Diagnostik bei M. Waldenström	206
Anamnese	206
Therapie und Prognose	209
Therapie Indikation/Remissionskriterien	209
Therapie	211
Sonderfall Bing-Neel-Syndrom	220
Rezidivtherapie	220
Erhaltungstherapie	221
Zusammenfassung:	222
Was sollte beachtet werden?	224
Marginalzonenlymphome	
<i>G. Scheubeck, O. Weigert, M. Dreyling</i>	228
Allgemeines	228
Ätiologie	229
Pathologie	232
Extranodales Marginalzonenlymphom (MALT-Lymphom)	233
Klinik	233
Stadieneinteilung	233
Diagnostik	234
Organspezifische Besonderheiten	234
Endosonografie	235
Erweiterte Diagnostik	235
Prognose	236
MALT-IPI	236
Therapie des gastrischen MALT-Lymphoms	237
Eradikationstherapie	237
GELA-Kriterien	238
Involved-Site-Bestrahlung (ISRT)	239
Immunochemotherapie	240
Therapie von lokalisierten extragastrischen MALT-Lymphomen	240
Therapie von fortgeschrittenen MALT-Lymphomen	241
Immunochemotherapie	241
Rituximab-Erhaltungstherapie	242
Watch and wait	242
Rezidiv	242
Splenisches Marginalzonenlymphom (SMZL)	243
Klinik	243

Diagnostik	243
Therapie	243
Nodales Marginalzonenlymphom (nMZL)	244
Klinik	244
Diagnostik	245
Therapie	245
Histologische Transformation	246
Resümee und Ausblick	247
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	
<i>C. Schmidt, M. Rudelius, T. Will, F. Zettl, C. Bogner, S. Heidegger, M. Dreyling</i>	252
Übersicht	252
Stadieneinteilung	253
Internationaler prognostischer Index (IPI)	253
Diagnostik	255
Histomorphologische Diagnostik	255
Klinische Symptomatik	256
Anamnese und körperliche Untersuchung	256
Labor und Bildgebung	256
Erweiterte Diagnostik	257
Grundsätze der Therapie	258
Risikoadaptiertes Vorgehen	259
Therapie älterer Patienten	260
Junge Patienten mit günstigem Risikoprofil	262
Junge Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (intermediär hohes oder hohes Risiko)	263
ZNS-Prophylaxe und Therapie bei ZNS-Beteiligung	264
Rezidivtherapie	265
Allogene Transplantation	267
Therapeutischer Algorithmus	267
Neue Therapieansätze	268
T-Zell-Lymphome	
<i>M. Hentrich, F. Zettl, C. Schmidt, M. Kremer, M. Dreyling</i>	273
Klassifikation und Epidemiologie	273
Ätiologie und Pathogenese	275
Klinik und Diagnostik	276
Prognosefaktoren	277
Therapie peripherer T-Zell-Lymphome (PTCL)	278
Therapie nodaler und extranodaler PTCL	278
Primärtherapie	278
Rezidivtherapie	281
Therapie leukämischer PTCL	283
Prolymphozytenleukämie vom T-Zell-Typ	283
Chronische T-Zell-Leukämie vom Typ der „large granular lymphocytes“ (LGL-Leukämie)	284
T-Zell-Lymphom/Leukämie des Erwachsenen (ATL/L)	284
Burkitt-Lymphom	
<i>S. Heidegger, M. Hentrich, C. Schmidt, M. Rudelius, M. Dreyling</i>	290
Übersicht	290
Epidemiologie und Pathogenese	290

Genetik und Diagnostik	291
Klinik und Staging	292
Primärtherapie	292
Spezielle Situationen	294
ZNS-Befall	294
Rezidivtherapie	295
Adressen/laufende Studien	295
GMALL-Register:	295
Maligne Lymphome im Rahmen der HIV-Infektion und Posttransplantationslymphome	
<i>M. Hentrich, C. Bogner, M. Rudelius, M. Starck</i>	298
HIV-assoziierte Non-Hodgkin-Lymphome	298
Epidemiologie	298
Pathogenese und Klassifikation	298
Diagnostik und Stadieneinteilung	299
Grundsätze der Behandlung – Prognosefaktoren	300
Diffus-großzellige B-Zell-Lymphome (DLBCL)	300
Burkitt- und Burkitt-like Lymphome	302
Plasmoblastische Lymphome	303
Primäres Ergusslymphom	304
Primäre ZNS-Lymphome	304
Hodgkin-Lymphom	305
Rezidivtherapie	306
Multizentrischer Morbus Castleman (MCD)	306
Lymphome unter medikamentöser Immunsuppression – Posttransplantationslymphome	307
Epidemiologie, Pathogenese und Klassifikation	307
Diagnostik – Prognosefaktoren	308
Therapie	308
Primäre Lymphome des Zentralnervensystems	
<i>L. v. Baumgarten, F. Schneller, M. Dreyling</i>	314
Pathogenese und Epidemiologie	314
Klinik	314
Diagnostik	315
Histopathologie	316
Therapie und Prognose	316
Operation	317
Strahlentherapie	317
Chemotherapie	318
Strategien zum langfristigen Remissionserhalt	319
Behandlung von älteren Patienten	320
Therapiealgorithmus für die Erstlinienbehandlung	321
Rezidivtherapie	321
Zielgerichtete Substanzen, Immuntherapien	322
PZNSL bei immunsupprimierten Patienten	324
Nachsorge	324
Therapiestudien	324
International Extranodal Lymphoma Study Group, Studie IELSG OptiMATE	324
OptiMATE-Protokoll	325
PRIMAIN-Protokoll	325

IELSG32-Protokoll	326
Freiburger ZNS-NHL-Protokoll	326
MATRIX/IELSG43-Protokoll	327
Kutane Lymphome	
<i>S. Theurich, W. Stolz, L. Heinzerling, M.J. Flaig</i>	332
Einleitung	332
Kutane T-Zell-Lymphome	335
Mycosis fungoides	335
Sonderformen der MF	345
Sézary-Syndrom	346
Primär kutane CD30 ⁺ lymphoproliferative Erkrankungen	347
Subkutanes pannikulitisartiges T-Zell-Lymphom (SPTL)	348
Primär kutanes akrales CD8 ⁺ T-Zell-Lymphom (provisorisch)	349
Primär kutanes CD8 ⁺ aggressives epidermotropes zytotoxisches T-Zell-Lymphom (provisorisch)	349
Extranodales NK/T-Zell-Lymphom, nasaler Typ	349
Kutane B-Zell-Lymphome	350
Primär kutanes Marginalzonen-B-Zell-Lymphom (PCMZL)	350
Primär kutanes Keimzentrumlymphom (PCFCL)	350
Primär kutanes diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom vom Bein-Typ (PCLBCL) („leg-type“)	351
Primär kutane diffuse großzellige Lymphome, andere	351
Spezialsprechstunden für Patienten mit kutanen Lymphomen	352
Seltene Lymphome	
<i>L. Adolph, M. Hentrich, M. Rudelius, O. Weigert</i>	355
Intravasculäre großzellige B-Zell-Lymphome (intravascular large B cell lymphoma, IVLBCL) ..	356
Ein Beispiel für ein extrem aggressives B-Zell-Lymphom	356
Pathogenese	356
Subtypen:	357
Diagnostik	357
Histologie	358
Therapie	358
Prognose	360
Das folliculäre Lymphom vom duodenalen Typ (duodenal-type follicular lymphoma, DTFL) ..	360
Ein Beispiel für ein extrem indolentes B-Zell-Lymphom	360
Pathogenese	361
Diagnostik und Histologie	361
Therapie und Prognose	361
Morbus Castleman	362
Ein Beispiel für eine extrem heterogene lymphoproliferative Erkrankung	362
Pathogenese	363
Symptomatik und Diagnose	363
Therapie	365
Besondere Hinweise	367
Immuntherapie maligner Lymphome	
<i>V. Bücklein, V. Blumenberg, S. Heidegger, A. Krackhardt, K. Rejeski, C. Schmidt, M. Subklewe</i> ...	370
Immuncheckpoint-Inhibitoren	370

Bispezifische T-Zell-rekrutierende Antikörper	371
Klinische Daten und Zulassung von bispezifischen T-Zell-rekrutierenden Antikörpern	373
CAR-T-Zellen	374
Produktion von CAR-T-Zellen	375
Klinische Daten und Zulassung von CAR-T-Zellen	376
Unerwünschte Wirkungen von CAR-T-Zellen und bispezifischen T-Zell-rekrutierenden Antikörpern	377
Neue Zulassungen und Zielantigene der CAR-T-Zell-Therapie	381
Fazit	382
Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation	
<i>A. Fraccaroli, A. Hausmann, M. Verbeek, C. Schmid, J. Tischer</i>	386
Spenderwahl	387
Stammzellquelle	388
Nebenwirkungen	389
Indikationsstellung nach Lymphomentitäten	390
Follikuläre Lymphome	390
Mantelzelllymphome	392
Aggressive B-Zell-Lymphome	393
Reife T-Zell-Lymphome	394
Morbus Hodgkin	396
Chronische lymphatische Leukämie	398
Zusammenfassung	400
Transplantationszentren und Ansprechpartner für die allogene Blutstammzelltransplantation	402
Was sollte beachtet werden?	403
Nachsorge, Lebensqualität und Rehabilitation bei malignen Lymphomen	
<i>I. Bumedner, H. Dietzfelbinger, P. Heußner, F. Mumm, F. S. Oduncu</i>	408
Medizinische Nachsorge	408
Anamnese	410
Körperliche Untersuchung	410
Laborparameter und technische Untersuchungen	411
Langzeitprobleme	411
Lebensqualität	414
Psychosoziale Unterstützung	415
Rehabilitation	419
Rehabilitative Therapie	419
Zusätzliche weiterführende Informationen & Kontaktadressen:	421
Abkürzungsverzeichnis	426
Stichwortregister	436
Autoren und Mitglieder der Projektgruppe	440
Krebsberatungsstellen – Adressen im Großraum München	447

Zugriff auf alle neuen
Manuale

Einfach Suchen, Lesen,
Bearbeiten

Video-Aufzeichnung
der letzten Symposien



▶ Zugang über die TZM-Website:
[www.tumorzentrum-muenchen.de/
aerzte/manuale](http://www.tumorzentrum-muenchen.de/aerzte/manuale)
direkt: www.blaue-manuale.de

Epidemiologie maligner Lymphome

A. Schlesinger-Raab, K. Halfter, G. Schubert-Fritschle, J. Engel

Schlagwörter

- Epidemiologie • Tumorregister München (TRM) • Inzidenz • Mortalität
- Altersverteilung • Erkrankungsrisiko • Überlebensraten

Die im Folgenden dargestellten Analysen zur Epidemiologie maligner Lymphome orientieren sich an der im Jahr 2001 erstmals veröffentlichten, international akzeptierten WHO-Klassifikation für blutbildende und lymphatische Gewebe. Neben der Unterteilung in Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome (HL und NHL) unterscheidet diese Klassifikation die Non-Hodgkin-Lymphome nach der B- und T-Zell-Linie (Swerdlow et al. 2017). Eine Neuauflage steht bevor (Cree 2022; Alaggio et al. 2022). Entsprechend ist dieses Kapitel unterteilt in Ergebnisse zum Hodgkin- und zum Non-Hodgkin-Lymphom (HL und NHL). Neben nationalen und internationalen Daten werden klinisch-epidemiologische Daten aus dem Tumorregister München (TRM) präsentiert.

Das Einzugsgebiet des TRM wurde seit seiner Gründung im Jahre 1978 mehrfach vergrößert und umfasst seit 2007 den gesamten Regierungsbezirk Oberbayern und die Stadt sowie den Landkreis Landshut mit 5,16 Mio. EinwohnerInnen im Jahr 2021 (www.tumorregister-muenchen.de/area.php). Seit 1998 ist eine weitgehend vollzählige bevölkerungsbezogene Erfassung der PatientInnen im jeweiligen Einzugsgebiet erreicht und anerkannt (Bray et al. 2017).

nationale und internationale Daten

Tumorregister München (TRM)

Hodgkin-Lymphom

Ätiologie

Die Verteilung der altersspezifischen Neuerkrankungsraten sowie Unterschiede hinsichtlich histologischer Subtypen und demografischer Faktoren lassen verschiedene Ätiologien des HL vermuten (three disease hypothesis) (Armstrong et al. 1998). In Entwicklungsländern wird ein gehäuftes Auftreten im Kindesalter (0–14 Jahre), das besonders vom mischzelligen Subtyp bestimmt und vorwiegend mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) assoziiert ist, beschrieben. In industrialisierten Ländern hingegen findet sich eine bimodale Verteilung mit einem ersten Erkrankungsgipfel im jungen Erwachsenenalter (15–34 Jahre). Hier ist meist eine EBV-negative Ausprägung vom nodulär-sklerosierenden Subtyp zu finden. Ein weiterer Erkrankungsgipfel tritt im höheren Erwachsenenalter (> 50 Jahre) auf, ist histologisch insbesondere vom mischzelligen Subtyp bestimmt und meist EBV-positiv (Armstrong et al. 1998; Young et al. 2003). In westlichen Ländern konnte das EBV in 26–50% der Fälle im Tumor nachgewiesen werden (Armstrong et al. 1998). Nach einer erfolgten Mononukleose sei das Risiko, an einem Hodgkin-Lymphom zu erkranken, dreifach erhöht. Warum dann aber die Tumoren bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen meist nicht EBV-positiv sind, bleibt unklar. Auch bei angebo-

three disease hypothesis

renen und erworbenen Immundefekterkrankungen (z. B. HIV) sowie nach allogener Knochenmarktransplantation besteht ein erhöhtes Erkrankungsrisiko (Swerdlow 2003). In kleineren Studien wurden berufliche Exposition gegenüber Holz und Staub sowie der Kontakt mit Chemikalien (sowohl Herbizide/Pestizide als auch andere Lösungsmittel) als weitere Risikofaktoren für das Auftreten eines Morbus Hodgkin genannt (McCunney 1999; Thun et al. 2017). Dass Verwandte ersten Grades eines Erkrankten ein 1,3- bis achtfach höheres Risiko haben, ebenfalls an Hodgkin-Lymphom zu erkranken, eineiige Zwillinge sogar ein bis zu 100-fach höheres Risiko, weist auch auf eine genetische Prädisposition hin (z. B. HLA class I/II) (Cerhan et al. 2015).

Epidemiologische Kenngrößen: internationale und nationale Daten

Inzidenz

Die Inzidenz des HL liegt bei Männern etwa 25–35% höher als bei Frauen. Nach SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) – der bevölkerungsbezogenen Krebsregistrierung des *National Cancer Institute* auf der Basis von 28% der Bevölkerung der USA – beträgt die durchschnittliche altersstandardisierte Inzidenz (Weltstandard, WS) für die Jahre 2015–2019 für die männliche Bevölkerung 2,6 pro 100 000 und für die weibliche 2,1 pro 100 000 (Surveillance Research Program 2021). In Deutschland steht nach Schätzungen des Zentrums für Krebsregisterdaten am *Robert Koch-Institut* (RKI) das HL bei den Männern an 22. Stelle und bei den Frauen an 25. Stelle in der Rangfolge jährlicher Krebsneuerkrankungen. Im Jahr 2018 sind demnach 1440 Männer und 1100 Frauen an einem HL erkrankt, das sind 0,54% aller männlichen bzw. 0,47% aller weiblichen Krebsneuerkrankungen (Erdmann et al. 2021).

In Tabelle 1 sind die wichtigsten epidemiologischen Kenngrößen der Erkrankung zusammengestellt. Die Daten wurden aus verschiedenen Quellen zusammengetragen (Surveillance Research Program 2021; Erdmann et al. 2021; Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut 2021).

Mortalität

Die altersstandardisierte Mortalität (WS) liegt in den USA für die Bevölkerung der Jahre 2016–2020 bei 0,4 pro 100 000 für Männer und bei 0,3 pro 100 000 für Frauen (Surveillance Research Program 2021). In Deutschland wird für Männer 0,2, für Frauen 0,1 pro 100 000 (WS) angegeben. In der Rangfolge der Krebsmortalität steht das HL damit an 25. bzw. 33. Stelle (Erdmann et al 2021). Im Jahr 2018 verstarben 197 Männer und 124 Frauen an einem HL. Der Anteil an der tumorbedingten Mortalität beträgt 0,15% für Männer und 0,12% für Frauen.

Entwicklung von Inzidenz und Mortalität im zeitlichen Verlauf

Die geschätzten altersstandardisierten Erkrankungsraten für Deutschland sind seit 1999 fast konstant geblieben, während die absoluten Zahlen leicht anstiegen. Die Mortalität verringerte sich über 20 Jahre leicht (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut 2021). Die SEER-Daten zeigen für die USA einen lang anhaltenden Inzidenzabfall bei Männern zwischen 1975 und 2001 von jährlich –0,8% (annual percentage change, APC), einen nicht signifikanten Anstieg zwischen 2001 und 2007 und einen weiteren Abfall von 2007 bis 2019 von jährlich –1,8%. Bei Frauen findet sich zwischen 1975 und 2007 ein Inzidenzanstieg von

Tabelle 1 Epidemiologische Basiszahlen zum Hodgkin-Lymphom (ICD 10: C81)

	Kollektiv	Männer	Frauen
Neuerkrankungen			
jährliche Neuerkrankungen in Deutschland (ICD10: C81) ^a	2018	1440	1100
Anteil an allen Krebsneuerkrankungen ^a	2018	0,54%	0,47%
rohe Inzidenz Deutschland (ICD10: C81/je 100 000) ^a	2018	3,5	2,6
Inzidenz Europastandard (ASR; BRD, ICD10: C81/je 100 000) ^a	2018	3,2	2,5
Inzidenz Weltstandard (ASR; BRD, ICD10: C81/je 100 000) ^a	2018	2,9	2,4
rohe Inzidenz (ASR; TRM, ICD 10: C81/je 100 000) ^b	2007–2020	2,7	1,8
Inzidenz Europastandard (ASR; TRM ICD 10: C81/je 100 000) ^b	2007–2020	2,4	1,7
Inzidenz Weltstandard (ASR; TRM, ICD 10: C81/je 100 000) ^b	2007–2020	2,2	1,6
Inzidenz Weltstandard (SEER, ICD10: C81/je 100 000) ^c	2015–2019	2,6	2,1
Alter (C81 inkl. DCO)			
medianes Erkrankungsalter ^b	1998–2020	42,0	37,7
mittleres Erkrankungsalter ^b	1998–2020	45,5	43,5
Erkrankungsalter (10% jünger als bzw. 10% älter als) ^b	1998–2020	20,2 bzw. 74,4 Jahre	19,3 bzw. 77,5 Jahre
mittleres Sterbealter (tumorbedingt verstorben) ^b	1998–2020	68,2	69,8 Jahre
Überleben			
5-/10-Jahres-Überlebensrate (relatives Überleben, SEER) ^c	2000–2018	85,2%/ 80,6%	87,7%/ 84,3%
5-/10-/15-Jahres-Überlebensrate (relatives Überleben C81, TRM) ^d	1998–2020	90,6%/ 87,0%/ 82,3%	90,5%/ 86,6%/ 83,4%
5-/10-/15-Jahres-Überlebensrate (Gesamtüberleben C81, TRM) ^d	1998–2020	87,4%/ 80,8%/ 73,7%	88,6%/ 83,0%/ 78,0%
Sterbefälle			
jährliche Sterbefälle in Deutschland (ICD10: C81) ^a	2018	197	124
Anteil an krebsbedingten Sterbefällen in Deutschland (ICD10: C81) ^a	2018	0,15%	0,12%
rohe Mortalität Deutschland (ICD10: C81/je 100 000) ^a	2018	0,5	0,3

Tabelle 1 Epidemiologische Basiszahlen zum Hodgkin-Lymphom (ICD 10: C81)

	Kollektiv	Männer	Frauen
Mortalität Europastandard (ASR; BRD, ICD10: C81/je 100 000) ^a	2018	0,3	0,1
Mortalität Weltstandard (ASR; BRD, ICD10: C81/je 100 000) ^a	2018	0,2	0,1
rohe Mortalität (TRM, ICD10: C81/je 100 000) ^b	2007–2020	0,7	0,6
Mortalität Europastandard (ASR; TRM, ICD10: C81/je 100 000) ^b	2007–2020	0,5	0,4
Mortalität Weltstandard (ASR; TRM, ICD10: C81/je 100 000) ^b	2007–2020	0,4	0,3
Mortalität Weltstandard (SEER, ICD 10: C81/je 100 000) ^c	2016–2020	0,7	0,3

a Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0016.0001). Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. www.krebsdaten.de/abfrage, Letzte Aktualisierung: 21.12.2021, Abrufdatum: 12.09.2022.

b Tumorregister München (TRM), epidemiologische Auswertung 2007–2020. DCO inklusive: die DCO-Rate beträgt 2,2% bei Männern und 3,6% bei Frauen.

c SEER*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics [Internet]. Surveillance Research Program, National Cancer Institute. [Cited 2021 September 27]. Available from seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/ Abrufdatum: 12.09.2022.

d Tumorregister München (TRM), epidemiologische Auswertung 1998–2020.

Im Gesamtüberleben (overall survival) werden alle Sterbefälle berücksichtigt, das relative Überleben ist ein Schätzer für das tumorspezifische Überleben. Das relative Überleben berechnet sich aus dem Quotienten von beobachtetem (= Gesamtüberleben) und erwartetem Überleben als Schätzung für das tumorspezifische Überleben. Das erwartete Überleben beschreibt das Überleben in einer bzgl. Alter und Geschlecht identisch zusammengesetzten Kohorte der Normalbevölkerung.

ASR steht für „age standardised rate“

DCO steht für „death certificate only“

jährlich 0,3%, gefolgt von einem Abfall von 2007 bis 2019 um jährlich –1,4% (Surveillance Research Program 2021) (siehe auch Abbildung 1).

Die altersstandardisierte Mortalität nahm in den letzten 40 Jahren in Deutschland ab, zuerst sehr deutlich, dann langsamer: bei Männern von 2,0/100 000 (Europa-standard ES) im Jahr 1980 auf 0,4/100 000 (ES) im Jahr 2005 und 0,3/100 000 (ES) im Jahr 2018; bei Frauen von 1,2/100 000 (ES) 1980 auf 0,3/100 000 (ES) 2005 und 0,1/100 000 (ES) 2018 (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut 2021; Batzler et al. 2008). Ein ähnlicher Verlauf zeigt sich in den USA (Surveillance Research Program 2021). Diese Entwicklung dürfte auf substantielle Verbesserungen in der Behandlung zurückzuführen sein.

Klinisch-epidemiologische Daten aus dem Tumorregister München (TRM)

Zur Beschreibung des klinisch-epidemiologischen Krankheitsbildes des HL wurden alle Patienten mit der Diagnose C81 (ICD 10) berücksichtigt, die von 1998 bis 2020 im TRM erfasst wurden, im Einzugsbereich wohnten und mindestens 15 Jahre alt waren (n = 2107). Lediglich bei den Altersverteilungen und altersspezifischen Inzidenzen wurden alle Altersgruppen berücksichtigt, wobei die Vollständigkeit

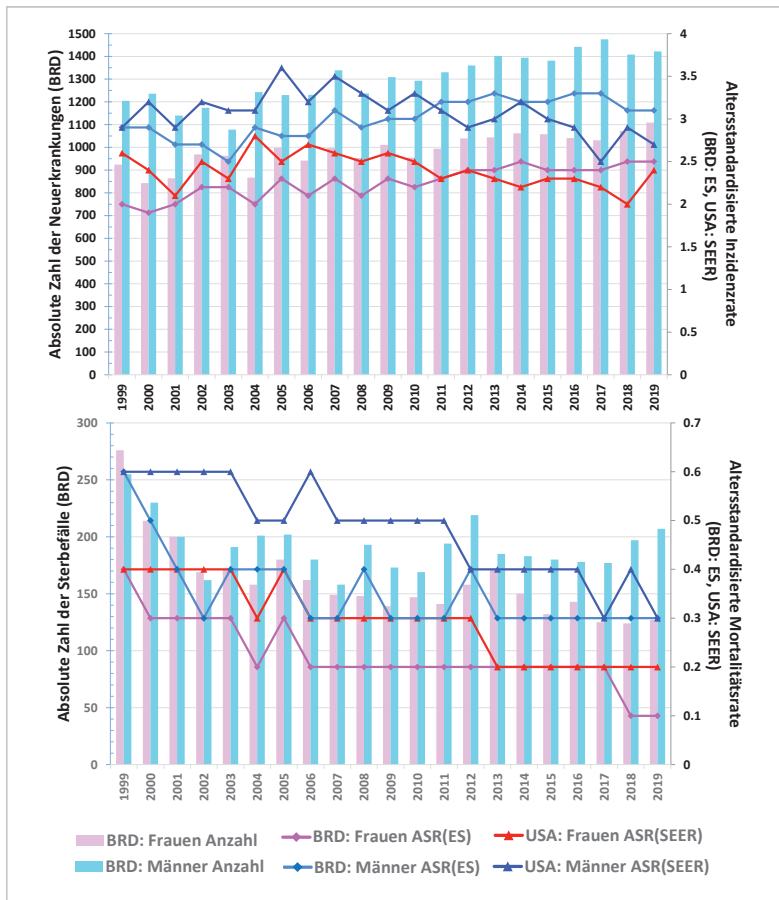


Abbildung 1 Hodgkin-Lymphom – Inzidenz und Mortalität – Trends in Deutschland und den USA 1999–2019

der Meldung von Kindern unter 15 Jahren nicht erwartet wurde, da diese prinzipiell vorrangig im Deutschen Kinderkrebsregister in Mainz gemeldet werden. Für Überlebenszeitanalysen wurden Ersttumoren der Jahre 1998–2020 ohne weitere synchrone Tumoren herangezogen (n = 1881).

Das Verhältnis Männer zu Frauen beträgt 1,37: 1. Männer weisen ein medianes Erkrankungsalter von 42,2 Jahren auf, Frauen sind im Median 37,6 Jahre alt. In Abbildung 2 ist die prozentuale Altersverteilung in 5-Jahres-Altersklassen (rechte Achse) für den Diagnosezeitraum 2007–2020 dargestellt. Anhand der Linien (linke Achse) lässt sich das Erkrankungsrisiko (pro 100 000) in der jeweiligen Altersklasse (altersspezifische Inzidenz) für Männer und Frauen ablesen.

In Tabelle 2 sind klinische Kenngrößen in Abhängigkeit von der Histologie dargestellt. Fast die Hälfte der Patienten weist eine nodulär-sklerosierende Histologie auf, fast 20% der Histologien sind als mischzig klassifiziert. Die kleinste Sub-

Männer-Frauen-Verhältnis beträgt 1,37: 1

Abhängigkeit von der Histologie

Tabelle 2 Verteilung klinischer Kenngrößen in Abhängigkeit von der Histologie (Hodgkin-Lymphom – ohne Kinder/Jugendliche < 15 Jahre, 1998–2020)

Histologie	Anteil Patienten (n = 2107)	Alter (Median)	weiblich	Ann-Arbor-Stadium				B-Symptomatik vorhanden ^c	Relatives Überleben ^d 5 Jahre/ 10 Jahre
				I	II	III	IV ^b		
	%	Jahre	%	%	%	%	%	%	
Klassisches Hodgkin-Lymphom									
lymphozytenreich	4,3	52,0	38,9	34,7	43,1	13,9	8,3	20,0	88,2/87,0
mischzellig	19,6	48,6	37,5	16,0	43,3	27,4	13,4	25,7	84,1/77,7
nodulär-sklerosierend	48,2	34,3	48,3	7,5	59,5	17,6	15,3	19,0	94,0/90,4
lymphozytenarm	1,4	53,5	24,1	10,0	30,0	15,0	45,0	31,0	69,5/-
lymphozyten-präd. Hodgkin-Lymphom	6,5	43,6	31,4	33,3	34,3	22,2	10,1	27,7	95,9/97,6
Morbus Hodgkin NOS ^a	19,3	51,6	37,9	11,6	39,2	26,4	22,9	36,5	86,6/82,7
multiple Angaben	0,8	37,3	29,4	23,1	38,5	23,1	15,4	23,5	88,7/85,6

^a not otherwise specified

^b Ann Arbor I-IV ergibt 100% (alle Patienten mit Angaben zum Stadium)

^c Angaben zur A/B-Symptomatik sind in 71,2% vorhanden

^d berücksichtigt sind Patienten mit Morbus-Hodgkin als singuläres Erstmalignom aus den Diagnosejahren 1998–2020 (n = 1881)

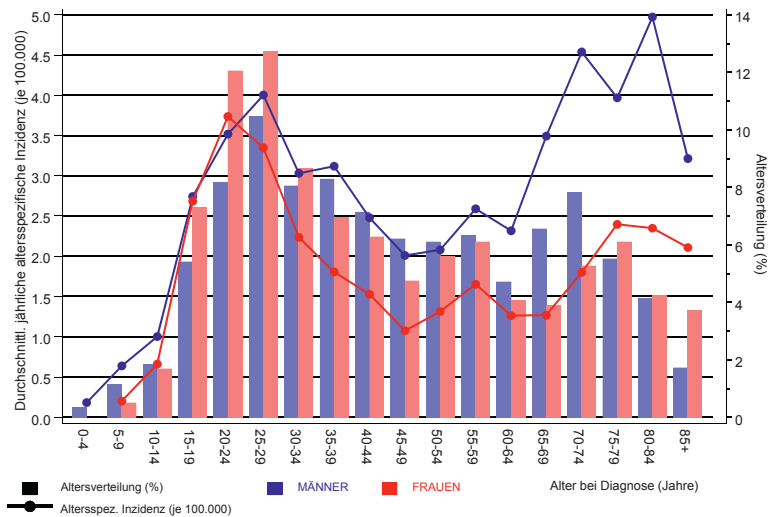


Abbildung 2 Hodgkin-Lymphom – altersspezifische Inzidenz und Altersverteilung (2007–2020, 869 Männer, 589 Frauen, mit DCO-Meldungen [DCO = death certificate only])

gruppe des klassischen HL stellen die lymphozytenarmen HL mit 1,4% dar, für die das relative Überleben auch die schlechteste Prognose ausweist. Das lymphozyten-prädominante HL ist mit 6,5% vertreten. Die Verteilung demografischer Faktoren in den einzelnen Entitäten variiert: Der nodulär-sklerosierende Subtyp weist den höchsten Anteil an Frauen auf und stellt mit einem Altersmedian von 34,3 Jahren die jüngste Gruppe. Auch die Verteilung der Risikofaktoren variiert: 45% der Patienten mit lymphozytenarmem Subtyp haben ein Stadium IV, nur 8,3% derer mit lymphozytenreichem Subtyp. Eine B-Symptomatik wird bei diesem Subtyp nur in 23,6% der Fälle dokumentiert, während die Hälfte der Patienten mit nicht näher spezifiziertem HL (NOS) und über 40% der mit mischzelligem oder nodulär-sklerosierendem HL unter B-Symptomatik leiden.

Die Überlebenskurven (dargestellt ist das relative Überleben als Schätzer für das tumorspezifische Überleben) zeigen günstigere Verläufe für jüngere Patienten bis 39 Jahre und besonders schlechte für solche ab 70 Jahren (Abbildung 3), etwas günstigere Verläufe für die Ann-Arbor-Stadien I und II (Abbildung 4) sowie für die nodulär-sklerosierende und die lymphozyten-prädominante Histologie (Abbildung 5).

Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten von 90,6% für Männer und 90,5% für Frauen sind mit den Angaben von SEER (Männer 85,2%/Frauen 87,7%) vergleichbar (Surveillance Research Program 2021). Das RKI gibt inzwischen für Männer eine relative 5-Jahres-Überlebensrate von 81%, für Frauen von 91% an (Erdmann et al. 2021). Mit zunehmendem Alter bei Diagnosestellung sinken die Überlebensraten (Abbildung 3). Die Abhängigkeit des Überlebens vom Ann-Arbor-Stadium ist in Abbildung 4 dargestellt.

[Überlebenskurven](#)

[relative 5-Jahres-Überlebensrate](#)

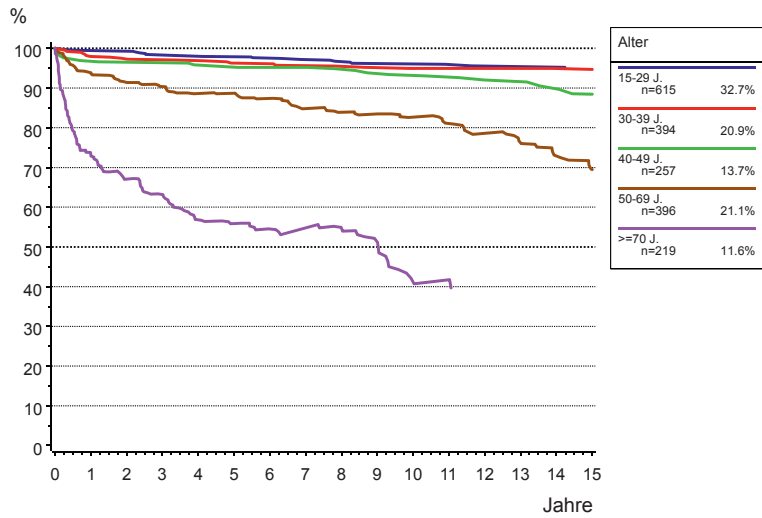


Abbildung 3 Hodgkin-Lymphom – relatives Überleben stratifiziert nach Alter (1998–2020, Tumorregister München; n = 1881)

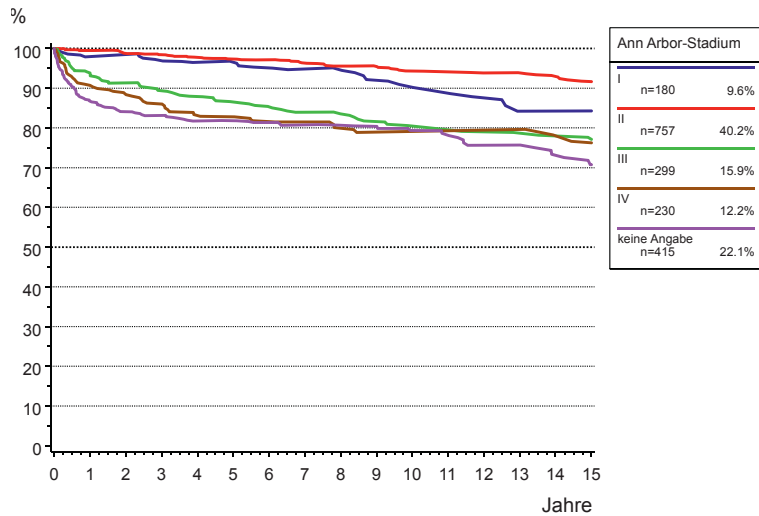


Abbildung 4 Hodgkin-Lymphom – relatives Überleben stratifiziert nach Ann-Arbor-Stadium (1998–2020, Tumorregister München; n = 1881)

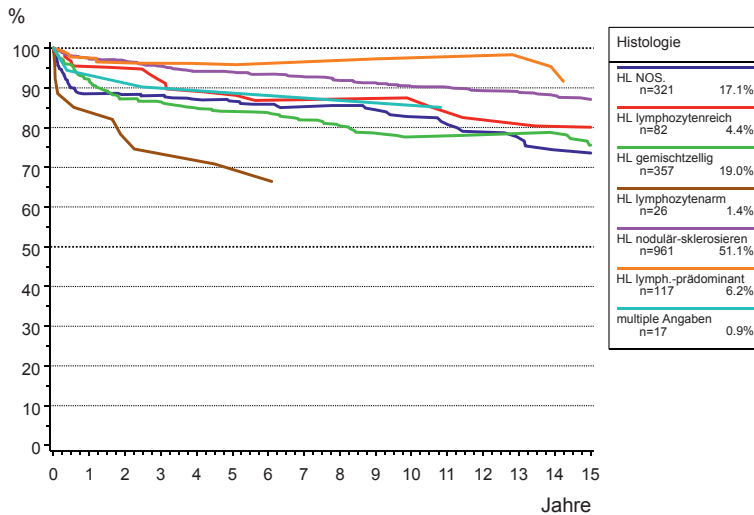


Abbildung 5 Hodgkin-Lymphom – relatives Überleben stratifiziert nach Histologie (1998–2020, Tumorregister München; n = 1881)

Non-Hodgkin-Lymphome

Ätiologie

Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) umfassen eine heterogene Gruppe hämatologischer Malignome mit vielen Subtypen, die über verschiedene Pathomechanismen auftreten. Auch wenn die Exposition gegenüber Lösungsmitteln, Herbiziden, Pestiziden, Flammenschutzmitteln, Textilien, Haarfärbemitteln für Berufstätige mit einem erhöhten Risiko für NHL assoziiert ist, sind genaue biologische Mechanismen unklar (Moubadder et al. 2020). Die Ätiologie scheint vielschichtig und differiert je nach Entität. Benzol z. B. als Grundstoff und Zwischenprodukt in der Kunststoff- und Kunstfaserproduktion gilt gesichert als knochenmarkstoxisch, immunotoxisch und krebserzeugend. So werden viele hämatologische Erkrankungen und Malignome, auch NHL, bei entsprechender Exposition als Berufskrankheiten anerkannt (Ärztlicher Sachverständigenrat für „Berufskrankheiten“ 2009). Neben angeborenen und erworbenen Funktionsstörungen des Immunsystems bei gleichzeitiger Immunstimulation, die die Entwicklung eines NHL begünstigen (Grulich et al. 2007), werden genetische Varianten, die den Einfluss schädigender

gestörte Funktion des Immunsystems

infektiöse Genese

in die Umwelt eingebrachter Agentien verstärken (Kelly et al. 2014), untersucht. Ein erhöhtes Erkrankungsrisiko wurde gefunden bei Autoimmunerkrankungen (Sjögren-Syndrom, rheumatoide Arthritis, Lupus erythematodes, Zöliakie und anderen) sowie unter Immunsuppression (Miller 2018). Eine infektiöse Genese gilt beim epidemischen Burkitt-Lymphom durch EBV (Molyneux et al. 2012) sowie dem adulten T-Zell-Lymphom durch das humane T-lymphotrope Virus 1 (HTLV-1) (Tan et al. 2021) als gesichert. Ferner gilt ein Zusammenhang von Marginalzonen- und anderen B-Zell-Lymphomen mit einer Infektion durch das Hepatitis-C-Virus (HCV) als wahrscheinlich (Couronné et al. 2018). Kutane Lymphome sind teilweise mit *Borrelia-burgdorferi*-Infektionen (Travaglino et al. 2020) und das MALT-Lymphom ist zu über 90% mit *Helicobacter-pylori*-Infektionen assoziiert (Stolte et al. 2002).

Tabelle 3 Epidemiologische Basiszahlen zu Non-Hodgkin-Lymphomen (ICD10: C82–C88)

	Kollektiv	Männer	Frauen
Neuerkrankungen			
jährliche Neuerkrankungen in Deutschland (ICD10: C82–C88) ^a	2018	10 190	8280
Anteil an allen Krebsneuerkrankungen (ICD10: C82–C88) ^a	2018	3,8%	3,6%
rohe Inzidenz Deutschland (ICD10: C82–C88/je 100 000) ^a	2018	24,9	19,7
Inzidenz Europastandard (ASR; BRD, ICD10: C82–C88/je 100 000) ^a	2018	16,6	11,4
Inzidenz Weltstandard (ASR; BRD, ICD10: C82–C88/je 100 000) ^a	2018	11,5	8,1
rohe Inzidenz (ASR; TRM, ICD10: C82–C86/je 100 000) ^b	2007–2020	15,0	11,7
Inzidenz Europastandard (ASR; TRM, ICD10: C82–C86/je 100 000) ^b	2007–2020	11,1	7,4
Inzidenz Weltstandard (ASR; TRM, ICD10: C82–C86/je 100 000) ^b	2007–2020	7,8	5,2
Inzidenz Weltstandard (ASR, SEER ICD10: C82–C88/je 100 000) ^c	2015–2019	16,9	11,7
Alter			
medianes Erkrankungsalter ^b	1998–2020	68,7 Jahre	71,3 Jahre
mittleres Erkrankungsalter ^b	1998–2020	65,7 Jahre	68,7 Jahre
Erkrankungsalter (10% jünger als bzw. 10% älter als) ^b	1998–2020	44,1 bzw. 83,1 Jahre	48,1 bzw. 85,8 Jahre
mittleres Sterbealter (tumorbedingt verstorben) ^b	1998–2020	74,9 Jahre	78,1 Jahre

Tabelle 3 Epidemiologische Basiszahlen zu Non-Hodgkin-Lymphomen (ICD10: C82–C88)

	Kollektiv	Männer	Frauen
Überleben			
5-/10-Jahres-Überlebensrate (relatives Überleben, SEER) ^c	2000–2018	69,1 %/ 61,7 %	72,3 %/ 65,2 %
5-/10-Jahres-Überlebensrate (relatives Überleben, C82–C86, C91, TRM) ^d	1998–2020	67,1 %/ 57,9 %/ 51,1 %	69,4 %/ 60,4 %/ 53,1 %
5-/10-Jahres-Überlebensrate (Gesamtüberleben, C82–C86, C91, TRM) ^d	1998–2020	59,3 %/ 45,5 %/ 35,8 %	62,3 %/ 48,8 %/ 38,5 %
Sterbefälle			
jährliche Sterbefälle in Deutschland (ICD10: C82–C88) ^a	2018	3560	2949
Anteil an krebsbedingten Sterbefällen in Deutschland (ICD10: C82–C88) ^a	2018	2,9 %	2,9 %
rohe Mortalität Deutschland (ICD10: C82–C88/je 100 000) ^a	2018	9,0	7,1
Mortalität Europastandard (ASR; BRD, ICD10: C82–C88/je 100 000) ^a	2018	5,5	3,1
Mortalität Weltstandard (ASR; BRD, ICD10: C82–C88/je 100 000) ^a	2018	3,5	1,9
rohe Mortalität (TRM; ICD10: C82–C86/je 100 000) ^b	2007–2020	7,2	5,7
Mortalität Europastandard (ASR; TRM, ICD10: C82–C86/je 100 000) ^b	2007–2020	4,8	2,8
Mortalität Weltstandard (ASR; TRM, ICD10: C82–C86/je 100 000) ^b	2007–2020	3,1	1,8
Mortalität Weltstandard, SEER (ICD10: C82–C88/je 100 000) ^c	2016–2020	8,7	4,9

a Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0016.0001). Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. www.krebsdaten.de/abfrage. Letzte Aktualisierung: 21.12.2021, Abrufdatum: 12.09.2022.

b Tumorregister München (TRM), epidemiologische Auswertung 2007–2020. DCO inklusive: Die DCO-Rate beträgt 6,3 % bei Männern und 7,0 % bei Frauen.

c SEER*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics [Internet]. Surveillance Research Program, National Cancer Institute. [Cited 2021 September 27]. Available from seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/Abrufdatum: 12.09.2022.

d Tumorregister München (TRM), epidemiologische Auswertung 1998–2020.

Im Gesamtüberleben (overall survival) werden alle Sterbefälle berücksichtigt, das relative Überleben ist ein Schätzer für das tumorspezifische Überleben. Das relative Überleben berechnet sich aus dem Quotienten von beobachtetem (= Gesamtüberleben) und erwartetem Überleben als Schätzung für das tumorspezifische Überleben. Das erwartete Überleben beschreibt das Überleben in einer bzgl. Alter und Geschlecht identisch zusammengesetzten Kohorte der Normalbevölkerung.

ASR steht für „age standardised rate“

DCO steht für „death certificate only“

Epidemiologische Kenngrößen: internationale und nationale Daten

Die 2001 veröffentlichte WHO-Klassifikation für blutbildende und lymphatische Gewebe ersetzt viele unterschiedlichen Klassifikationen (Kiel-, REAL-Klassifikation, Working Formulation), ist im Jahr 2008 in 4. Auflage erschienen, wurde 2017 revidiert veröffentlicht (Swerdlow et al. 2017) und steht als 5. Auflage vor der Veröffentlichung (Cree 2022). Für die Übertragung der früheren Klassifikationen in die WHO-Klassifikation existierten keine Standards, über zwei Dekaden wurden Vorschläge erarbeitet und neue Aspekte wie zytogenetische Veränderungen berücksichtigt (Swerdlow et al. 2017; Alaggio et al. 2022; Morton et al. 2007). Dass in epidemiologischen Krebsregistern der ICD 10-Code verwendet wird, der nicht völlig mit der WHO-Klassifikation deckungsgleich ist, führt z. B. dazu, dass die chronische B-Zell-Leukämie unter C91.1 bei den Leukämien berücksichtigt wird und nicht als NHL C82-C88. Das kann internationale Vergleiche von Inzidenzraten erschweren.

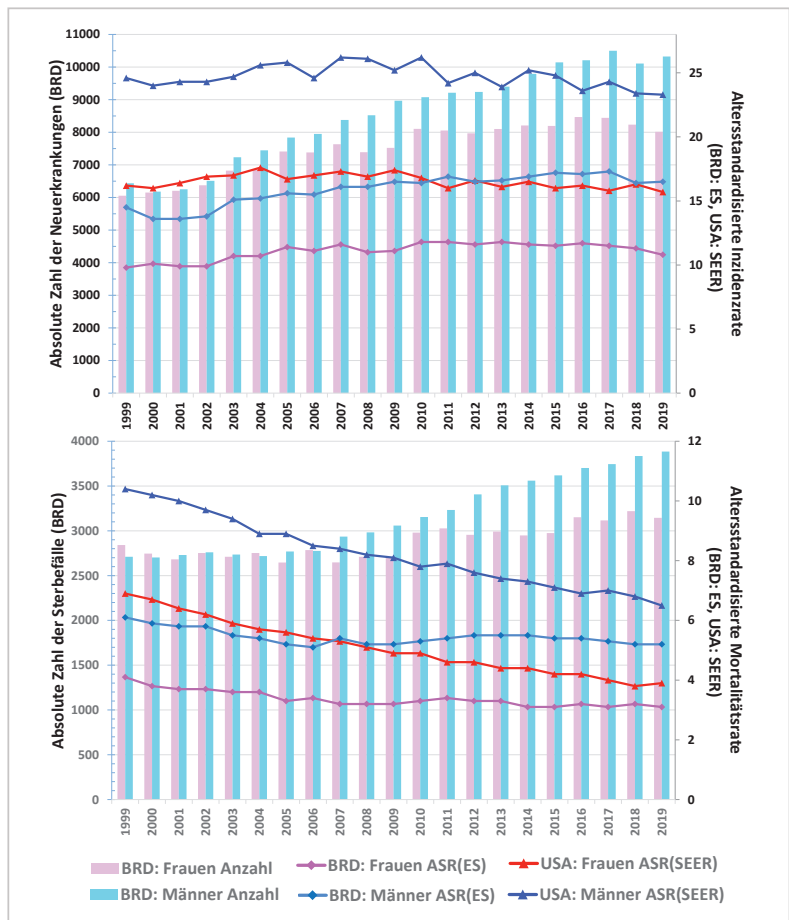


Abbildung 6 Non-Hodgkin-Lymphom – Inzidenz und Mortalität – Trends in Deutschland und den USA 1999–2019

Im Jahr 2018 wurde nach Schätzungen in Deutschland bei 10 190 Männern und 8280 Frauen ein NHL diagnostiziert. Dies entspricht 3,8% aller männlichen und 3,6% aller weiblichen Krebsneuerkrankungen. Die altersstandardisierten Inzidenzen betragen bei den Männern 11,5 pro 100 000 und bei den Frauen 8,1 pro 100 000 (WS). Damit liegt in Deutschland das NHL bei den Männern auf Rang 6, bei den Frauen auf Rang 7 der häufigsten Krebsneuerkrankungen (Erdmann et al. 2021). Für die USA zeigen die SEER-Daten der Jahre 2015–2019 mit 18,4 bzw. 12,7 pro 100 000 (WS, Männer bzw. Frauen) deutlich höhere altersstandardisierte Inzidenzen (Surveillance Research Program 2021).

Inzidenzen

Die altersstandardisierte Mortalität liegt in Deutschland bei 3,5 bzw. 1,9 pro 100 000 Einwohner. Das NHL steht damit in Deutschland in der Rangfolge der Krebsmortalität an elfter bzw. achter Stelle. Der Anteil tumorbedingter Mortalität beträgt bei Männern und Frauen jeweils 2,9%. Dies entspricht 3560 männlichen und 2949 weiblichen Todesfällen aufgrund eines NHL. Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Kenngrößen und den Vergleich mit den USA, die aus den oben schon genannten Quellen zusammengestellt wurde (Surveillance Research Program 2021; Erdmann et al. 2021; Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut 2021).

Mortalität

Entwicklung von Inzidenz und Mortalität im zeitlichen Verlauf

Abbildung 6 zeigt die Trends der Fallzahlen und Inzidenz- und Mortalitätsraten für die BRD und USA im Vergleich.

Die absoluten Fallzahlen der Männer stiegen in Deutschland von 2001 bis 2017 um 68% an, die der Frauen um 40%. Die ASR(ES) allerdings fluktuierte bei Männern mit einem leichten Anstieg zwischen 13,6 und 17,3/100 000, bei Frauen zwischen 9,8 und 11,8/100 000 (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut 2021). In den USA hat sich die altersstandardisierte Inzidenzrate des NHL bei Männern von 1975 bis 1995 verdoppelt, bei Frauen von 1975 bis 2004 (Surveillance Research Program 2021). Die Verdopplung der ASR(ES) ist in Deutschland zwischen 1980 und etwa 2000 nachzuweisen: für Männer von knapp 7 auf 15/100 000 und für Frauen zwischen 4 und 11/100 000 (Batzler et al. 2008). Die Mortalität verringert sich seit 1995 kontinuierlich von etwa 6 auf 5/100 000 bei Männern und von 4 auf 3/100 000 bei Frauen (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut 2021).

Trends

Klinisch-epidemiologische Daten aus dem Tumorregister München (TRM)

Die WHO-Klassifikation unterscheidet im Wesentlichen die in Tabelle 4 aufgeführten histologischen Subtypen. Die Analysen zum klinisch-epidemiologischen Krankheitsbild des NHL basieren auf 16 630 in den Jahren 1998 bis 2020 im TRM erfassten und nach WHO (re-)klassifizierten NHL-Patienten (C82–C86, C91.1, ungeachtet, ob Primär- oder Zweittumor). Bei den Überlebenszeitanalysen wurden Primärtumoren der Jahre 1998–2020 mit gutem Follow-up berücksichtigt (n = 12 896).

Männer-Frauen-Verhältnis beträgt 1,29 : 1

Histologie

relative 10- und 15-Jahres-Überlebensraten

Männer und Frauen erkranken ungefähr im Verhältnis 1,29 : 1. Bei den Männern wird die Erkrankung im Median mit 67,9 Jahren, bei den Frauen mit 69,9 Jahren diagnostiziert. Abbildung 7 zeigt die altersspezifische Inzidenz (linke Achse) sowie die Altersverteilung in 5-Jahres-Altersklassen (rechte Achse). Anhand der Linien (linke Achse) lässt sich das Erkrankungsrisiko (pro 100 000) in der jeweiligen Altersklasse (altersspezifische Inzidenz) für Männer und Frauen ablesen.

Zusammenhänge zwischen der Histologie und der Verteilung von Risikofaktoren werden in Tabelle 4 dargestellt. Die große Mehrheit aller NHL sind Neoplasien der B-Zell-Reihe (91,0%), Lymphome der T- und NK-Zell-Reihe spielen eine untergeordnete Rolle. Am häufigsten vertreten ist das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom mit einem Anteil von 28,5% an allen NHL, gefolgt von der B-CLL mit 19,6%. Der Frauenanteil ist mit 20,3% bei der Haarzellleukämie am niedrigsten, während er für das folliculäre NHL und das Marginalzonenlymphom (MZL) gut 50% beträgt. Die im Median jüngsten Patienten findet man beim Burkitt-Lymphom und den wenigen Vorläufer-Neoplasien. Auch zur Verteilung des Ann-Arbor-Stadiums, dem Vorliegen einer B-Symptomatik und zum relativen Überleben finden sich die Angaben stratifiziert nach der Histologie in Tabelle 4.

Das relative Überleben (Schätzung für das tumorspezifische Überleben) zeigt für T-Zell-Lymphome und die aggressiven B-Zell-Lymphome keine Geschlechtsunterschiede. Bei indolenten B-Zell-Lymphomen ist bezüglich des relativen 10- und 15-Jahres-Überlebens eine etwas bessere Prognose für Frauen darstellbar: 71,1%/59,2% bei Männern vs. 75,0%/65,8% bei Frauen (nicht dargestellt). Mit zunehmendem Alter bei Diagnosestellung sinken die Überlebensraten (Abbildung 8). Die Abhängigkeit des Überlebens vom Erkrankungsstadium ist in Abbildung 9 dargestellt.

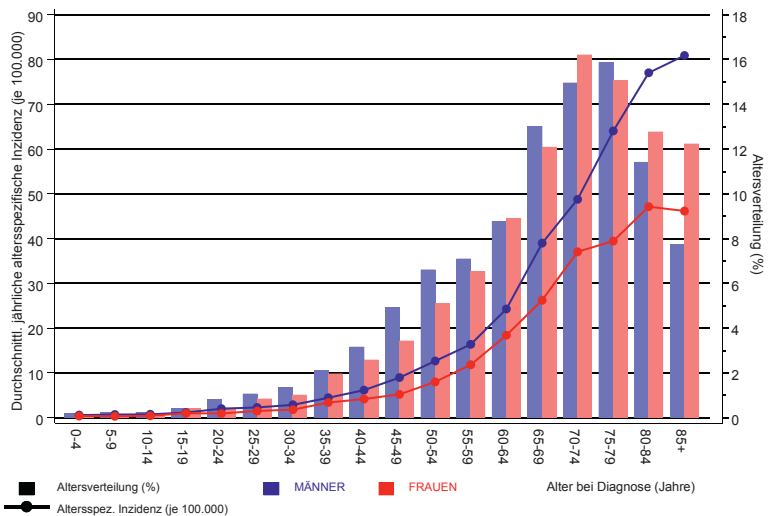


Abbildung 7 Non-Hodgkin-Lymphom – Altersverteilung (2007–2020, 4885 Männer, 3928 Frauen, mit DCO-Meldungen [DCO = death certificate only])

Tabelle 4 Verteilung klinischer Kenngrößen in Abhängigkeit von der Histologie (Non-Hodgkin-Lymphom, C82–C86, ohne Jugendliche < 15 Jahre, 1998–2020)

Histologie	Anteil Patienten (n = 16 630)		Alter (Median) Jahre	Anteil weiblich %	Ann-Arbor-Stadium				B-Symptomatik vorhanden ^c %	Relatives Überleben ^d 5 Jahre/10 Jahre %	
	%	n			I	II	III	IV ^b			k.A.
B-Zell-Neoplasien											
B-Zell-Lymphom NOS ^a /sonstige	7,7	1283	70,9	44,3	21,2	20,8	15,2	42,8	78,9	49,0	54,3/44,2
Vorläufer-B-Zell-NPL	1,0	15	52,0	45,3	-	-	-	-	-	61,5	57,1/55,9
Mantelzelllymphom	4,8	72	69,4	29,0	5,4	7,8	16,9	69,9	36,7	38,5	63,9/46,0
follikuläres Lymphom	15,0	225	64,8	52,3	24,0	16,5	25,9	33,6	42,1	23,6	88,8/81,2
Marginalzonenlymphom	8,1	122	68,2	50,9	38,9	16,7	10,8	33,6	59,5	32,2	88,7/80,4
Haarzelleukämie	1,4	21	62,4	20,3	-	-	-	-	-	45,5	94,4/92,3
B-CLL	19,6	295	70,1	38,1	A	B	C	-	k.A.	45,3	83,5/63,8
Stadium nach Binet					65,3	22,7	12,0	-	47,3		
diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	28,5	432	71,2	46,9	22,3	25,6	21,4	30,8	48,4	39,9	61,8/53,7
Burkitt-Lymphom	1,1	17	55,8	32,3	16,1	20,4	10,8	52,7	50,8	55,4	59,9/58,3
lymphoplasmazytisches Lymphom	3,9	58	71,2	38,3	-	-	-	-	-	38,8	75,2/58,3
T-Zell-/NK-Zell-Neoplasien (NP)											
primär kutane T-Zell-NPL	1,2	18	62,6	33,0	-	-	-	-	-	50,0	72,1/67,0
nodale T-Zell-NPL	3,9	58	68,0	38,4	9,4	15,9	30,8	43,8	57,9	61,5	45,3/39,0
sonstige T-Zell-NPL	0,8	12	52,2	38,1	-	-	-	-	-	-	53,6/48,8
Unspezifizierte und multiple Lymphome											
Vorläuferzelllymphom ohne nähere Angaben	1,8	27	75,3	44,4	-	-	-	-	-	-	46,2/40,5
sonstige/multiple Angaben	1,2	18	68,5	44,6	17,5	18,5	22,3	41,8	49,0	40,0	63,1/55,3

a not otherwise specified
b Ann Arbor I-IV ergibt 100% (alle Patienten mit Angaben zum Stadium)
c Angaben zur A/B-Symptomatik sind in 27,9% vorhanden.
d berücksichtigt sind Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom als singulärem Erstmaligum aus den Diagnosejahren 1998–2020 (n = 12 896)

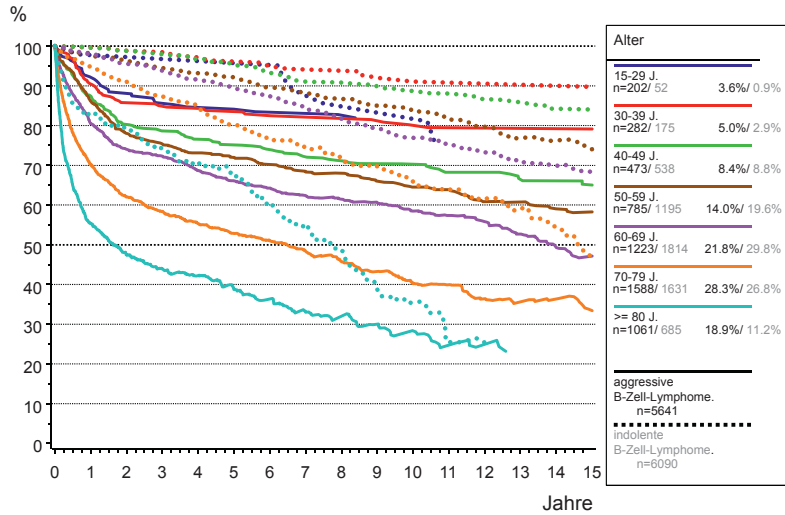


Abbildung 8 Non-Hodgkin-Lymphom – relatives Überleben stratifiziert nach Alter bei indolenten und aggressiven B-Zell-Lymphomen (1998–2020, Tumorregister München; n = 11 704)

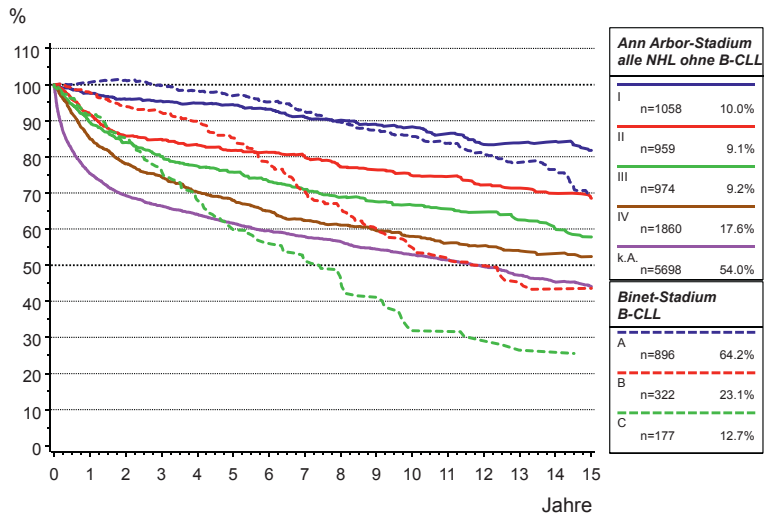


Abbildung 9 Non-Hodgkin-Lymphom – relatives Überleben stratifiziert nach Ann-Arbor-Stadium (alle ohne B-CLL, n = 10 549) und nach Binet (B-CLL, n = 1395), Tumorregister München, 1998–2020

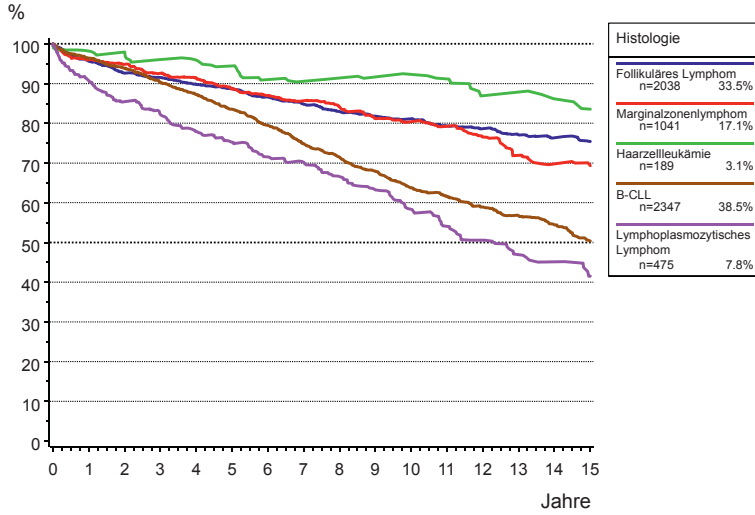


Abbildung 10 Indolente B-Zell-Lymphome – relatives Überleben stratifiziert nach Histologie (1998–2020, Tumorregister München; n = 6090)

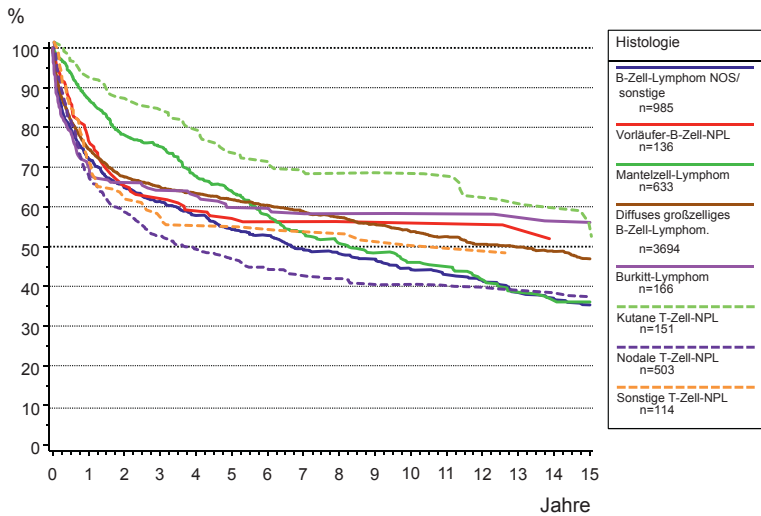


Abbildung 11 Aggressive und sonstige B-Zell-Lymphome sowie T-Zell-Lymphome – relatives Überleben stratifiziert nach Histologie (1998–2020, Tumorregister München; n = 6382, NPL=Neoplasie)

Den Abbildungen 9 und 10 ist das Überleben für indolente Lymphome der B-Zell-Reihe und für aggressive Lymphome und Lymphome der T- und NK-Zell-Reihe zu entnehmen.

Die relativen 15-Jahres-Überlebensraten liegen für die Gruppe der indolenten B-Zell-Lymphome im Bereich von 83,6% bei der Haarzelleukämie und 41,5% beim lymphoplasmazytischen Lymphom.

Die aggressiven B-Zell-Lymphome zeigen erwartungsgemäß schlechtere relative 15-Jahres-Überlebensraten (Burkitt-Lymphom 56,1%, diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom 46,9%, nodales T-Zell-Lymphom 35,9%).

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

Literatur

- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al (2022) The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms *Leukemia* 236(7): 1720–48
- Armstrong AA, Alexander FE, Cartwright R et al (1998) Epstein-Barr virus and Hodgkin's disease: further evidence for the three disease hypothesis. *Leukemia* 12(8): 1272–6
- Ärztlicher Sachverständigenrat für „Berufskrankheiten“ (2009) Merkblatt zur Berufskrankheit Nummer 1318. Bekanntmachung des BMAS vom 30.12.2009 – IVa4–45222–1318- GMBI 5/6/2010: 94
- Batzler WU, Giersiepen K, Hentschel et al (2008) Krebs in Deutschland 2003–2004. Häufigkeiten und Trends. Robert Koch-Institut (Hg), Berlin
- Bray F, Colombet M, Mery L et al (2017) Cancer Incidence in Five Continents Volume XI. IAFRoC (ed), Lyon
- Cerhan JR, Slager SL (2015) Familial predisposition and genetic risk factors for lymphoma. *Blood* 126(20): 2265–73
- Couronné L, Bachy E, Roulland S et al (2018) From hepatitis C virus infection to B-cell lymphoma. *Ann Oncol* 29(1): 92–100
- Cree IA (2022) The WHO Classification of Haematolymphoid Tumours. *Leukemia* 36(7): 1701–2
- Erdmann F, Spix C, Katalinic A et al (2021) Krebs in Deutschland für 2017/2018. Robert Koch-Institut (Hg), Berlin
- Graulich AE, Vajdic CM, Cozen W (2007) Altered Immunity as a Risk Factor for Non-Hodgkin Lymphoma. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 16(3): 405–8
- Kelly RS, Vineis P (2014) Biomarkers of susceptibility to chemical carcinogens: the example of non-Hodgkin lymphomas. *British Medical Bulletin* 111(1): 89–100
- McCunney RJ (1999) Hodgkin's disease, work, and the environment. A review. *J Occup Environ Med* 41(1): 36–46
- Miller EB (2018) Autoimmunity and Lymphoma: A Brief Review. *J Rheum Dis Treat* 4(2): 062; doi: 10.23937/2469-5726/1510062
- Molyneux EM, Rochford R, Griffin B et al (2012) Burkitt's lymphoma. *The Lancet* 379(9822): 1234–44
- Morton LM, Turner JJ, Cerhan JR et al (2007) Proposed classification of lymphoid neoplasms for epidemiologic research from the Pathology Working Group of the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph). *Blood* 110(2): 695–708
- Moubadder L, McCullough LE, Flowers CR, et al (2020) Linking Environmental Exposures to Molecular Pathogenesis in Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 29(10): 1844–55
- Stolte M, Bayerdörffer E, Morgner A et al (2002) Helicobacter and gastric MALT lymphoma. *Gut* 50(suppl 3): iii19–iii24
- Surveillance Research Program NCI (2021) SEER*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics. Online: seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/ [27.09.2021]
- Swerdlow AJ (2003) Epidemiology of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30 Suppl 1: 3–12
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al (2017) WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IAFRoC (ed), Lyon
- Tan BJ, Sugata K, Reda O et al (2021) HTLV-1 infection promotes excessive T cell activation and transformation into adult T cell leukemia/lymphoma. *J Clin Invest* 131(24)
- Thun M, Linet MS, Cerhan JR et al (2017) Cancer Epidemiology and Prevention. in: Thun M, Linet MS, Cerhan JR et al (Hg), Oxford
- Travaglini A, Varricchio S, Pace M et al. (2020) Borrelia burgdorferi in primär kutanen Lymphomen: eine systematische Übersicht und Metaanalyse. *J Dtsch Dermatol Ges* 18(12): 1379–86
- Young LS, Murray PG (2003) Epstein-Barr virus and oncogenesis: from latent genes to tumours. *Oncogene* 22(33): 5108–21
- Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (2021) Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten 2021. Online: www.krebsdaten.de/abfrage [updated 21.12.2021]

Pathologisch-anatomische Grundlagen maligner Lymphome

M. Kremer, S. Ihrler, M. Rudelius

Schlagwörter

- WHO-Klassifikation • Zytomorphologie • Beckenkammbiopsie
- Immunhistochemie • Molekulargenetik

Maligne Lymphome sind primäre Neoplasien des physiologischen oder erworbenen lymphatischen Gewebes. Unterschieden werden die verschiedenen Formen des Hodgkin-Lymphoms (HL), aggressive und indolente Formen der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) sowie nach der Lokalisation primär nodale und extranodale maligne Lymphome. Die morphologische und biologische Vielfalt maligner Lymphome führte in der Vergangenheit zu international uneinheitlichen Klassifikationen (z.B. *Rappaport* 1966 [Rappaport 1966]; *Lukes und Collins* 1974 [Lukes et al. 1974]; Kiel-Klassifikation 1975, 1992 [Lennert et al. 1975; Lennert et al. 1992]; Working Formulation 1982 [The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project 1982]). Durch die 2001 und 2008 erfolgte Publikation der WHO-Klassifikation der Neoplasien hämatopoetischer und lymphatischer Gewebe (Jaffe et al. 2008) wurde die Grundlage für eine international einheitliche und universell anwendbare Klassifikation der Lymphome gelegt, allerdings gibt es aktuell wieder zwei konkurrierende Klassifikationen:

- die 5. Auflage der WHO-Klassifikation 2022 (WHO-HAEM5) (Alaggio et al. 2022) und
- die „international consensus classification of mature lymphoid neoplasms“ (ICC) (Campo et al. 2022).

Die beiden Klassifikationen sind in der Tabelle 1 gegenübergestellt, im Folgenden wird jedoch ausschließlich auf die WHO-HAEM 5 Bezug genommen.

In der jetzt vorliegenden Form bleiben die meisten Entitäten bestehen, es gibt jedoch einige strukturelle Änderungen, einige provisorische Entitäten wurden als definitive Entitäten aufgenommen und einige Terminologien wurden angepasst. Insbesondere molekulare Daten wurden ergänzt.

Im Folgenden werden die wichtigsten und klinisch relevanten Änderungen beschrieben.

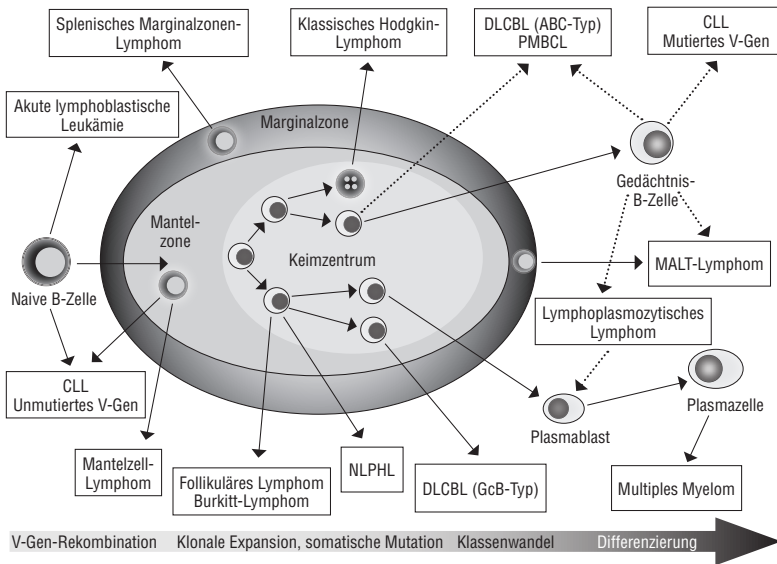


Abbildung 1 Pathoanatomische Zuordnung der Lymphome

Table 1 Revidierte 4. Edition der WHO-Klassifikation (WHO-HAEM 4), 5. Edition der WHO-Klassifikation (WHO-HAEM 5) und Internationale Konsensus Klassifikation (ICC) 2022 (neue Entitäten in kursiver Schrift)

WHO-HAEM 4 revidiert	WHO-HAEM 5	ICC
Reife B-Zell-Neoplasien		
monoklonale B-Lymphozytose (CLL/Non-CLL Typ)	monoklonale B-Lymphozytose (CLL/Non-CLL Typ)	monoklonale B-Lymphozytose (CLL/Non-CLL Typ)
chronische lymphatische Leukämie vom B-Zell-Typ / lymphozytisches Lymphom	chronische lymphatische Leukämie vom B-Zell-Typ / lymphozytisches Lymphom	chronische lymphatische Leukämie vom B-Zell-Typ / lymphozytisches Lymphom
Haarzelleukämie	Haarzelleukämie	Haarzelleukämie
splenisches Marginalzonen-lymphom	splenisches Marginalzonen-lymphom	splenisches Marginalzonen-lymphom
splenisches diffuses rote Pulpa B-Zell-Lymphom (provisional)	<i>splenisches B-Zell-Lymphom/Leukämie mit prominenten Nukleolen</i>	splenisches diffuses rote Pulpa B-Zell-Lymphom
lymphoplasmocytisches Lymphom	lymphoplasmocytisches Lymphom	lymphoplasmocytisches Lymphom
extranodales Marginalzonen-lymphom vom MALT-Typ	extranodales Marginalzonen-lymphom vom MALT-Typ	extranodales Marginalzonen-lymphom vom MALT-Typ
keine eigene Entität	<i>primär kutanes Marginalzonen-lymphom</i>	<i>primär kutanes Marginalzonen-lymphom</i>

Table 1 Revidierte 4. Edition der WHO-Klassifikation (WHO-HAEM 4), 5. Edition der WHO-Klassifikation (WHO-HAEM 5) und Internationale Konsensus Klassifikation (ICC) 2022 (neue Entitäten in kursiver Schrift)

WHO-HAEM 4 revidiert	WHO-HAEM 5	ICC
nodales Marginalzonen-lymphom	nodales Marginalzonen-lymphom	nodales Marginalzonen-lymphom
pädiatisches Marginalzonen-lymphom (provisorisch)	pädiatisches Marginalzonen-lymphom (<i>feste Entität</i>)	pädiatisches Marginalzonen-lymphom (provisorisch)
in situ folliculäre B-Zell-Neoplasie	in situ folliculäre B-Zell-Neoplasie	in situ folliculäre B-Zell-Neoplasie
follikuläres Lymphom	follikuläres Lymphom	follikuläres Lymphom
follikuläres Lymphom vom pädiatrischen Typ	follikuläres Lymphom vom pädiatrischen Typ	follikuläres Lymphom vom pädiatrischen Typ
follikuläres Lymphom vom Duodenal-Typ	follikuläres Lymphom vom Duodenal-Typ	follikuläres Lymphom vom Duodenal-Typ
primäres kutanes Follikel-zentrumslymphom	primäres kutanes Follikel-zentrumslymphom	primäres kutanes Follikel-zentrumslymphom
in situ Mantelzellneoplasie	in situ Mantelzellneoplasie	in situ Mantelzellneoplasie
Mantelzelllymphom	Mantelzelllymphom	Mantelzelllymphom
leukämisches (nicht-nodales) Mantelzelllymphom	leukämisches (nicht-nodales) Mantelzelllymphom	leukämisches (nicht-nodales) Mantelzelllymphom
keine eigene Entität	<i>Transformation indolenter B-Zell-Lymphome</i>	keine eigene Entität
diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (NOS)	diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (NOS)	diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (NOS)
T-Zell-/histiozytenreiches großzelliges B-Zell-Lymphom	T-Zell-/histiozytenreiches großzelliges B-Zell-Lymphom	T-Zell-/histiozytenreiches großzelliges B-Zell-Lymphom
unter Hodgkin-Lymphomen aufgeführt	unter Hodgkin-Lymphomen aufgeführt	<i>noduläres lymphozyten-prädominantes B-Zell-Lymphom</i>
ALK + großzelliges B-Zell-Lymphom	ALK + großzelliges B-Zell-Lymphom	ALK + großzelliges B-Zell-Lymphom
großzelliges B-Zell-Lymphom mit IRF4-Umlagerung	großzelliges B-Zell-Lymphom mit IRF4-Umlagerung	großzelliges B-Zell-Lymphom mit IRF4-Umlagerung
Burkitt-artiges Lymphom mit 11q-Aberration	<i>high-grade B-Zell-Lymphom mit 11q-Aberration</i>	<i>high-grade B-Zell-Lymphom mit 11q-Aberration</i>
lymphomatoide Granulomatosis	lymphomatoide Granulomatosis	lymphomatoide Granulomatosis
EBV + diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	EBV + diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	EBV + diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
EBV+ mukokutane Ulzeration	<i>unter Lymphoproliferation bei Immundefizienz geführt</i>	EBV+ mukokutane Ulzeration

Table 1 Revidierte 4. Edition der WHO-Klassifikation (WHO-HAEM 4), 5. Edition der WHO-Klassifikation (WHO-HAEM 5) und Internationale Konsensus Klassifikation (ICC) 2022 (neue Entitäten in kursiver Schrift)

WHO-HAEM 4 revidiert	WHO-HAEM 5	ICC
diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom assoziiert mit chronischer Entzündung	diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom assoziiert mit chronischer Entzündung	diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom assoziiert mit chronischer Entzündung
fibrinassoziertes großzelliges B-Zell-Lymphom	<i>jetzt als eigene Entität geführt</i>	als Subtyp DLBCL assoziiert mit chronischer Entzündung
plasmoblastisches Lymphom	plasmoblastisches Lymphom	plasmoblastisches Lymphom
	<i>primäres großzelliges B-Zell-Lymphom immunprivilegierter Lokalisation (neue Kategorie *)</i>	
primär großzelliges B-Zell-Lymphom des ZNS	<i>primär großzelliges B-Zell-Lymphom des ZNS (als Entität von *)</i>	primär großzelliges B-Zell-Lymphom des ZNS
keine Entität	<i>primär großzelliges B-Zell-Lymphom des Hodens (als Entität von *)</i>	<i>primär großzelliges B-Zell-Lymphom des Hodens (neue Entität)</i>
unter DLBCL des ZNS geführt	<i>primär großzelliges B-Zell-Lymphom der Vitroretina (als Entität von *)</i>	unter DLBCL des ZNS geführt
primär kutanes diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (leg type)	primär kutanes diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (leg type)	primär kutanes diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (leg type)
intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom	intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom	intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom
primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom	primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom	primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom
mediastinales Grauzonenlymphom	mediastinales Grauzonenlymphom	mediastinales Grauzonenlymphom
high-grade B-Zell-Lymphom (NOS)	high-grade B-Zell-Lymphom (NOS)	high-grade B-Zell-Lymphom (NOS)
high-grade B-Zell-Lymphom mit MYC and BCL2 and/or BCL6 Umlagerung	<i>diffuses großzelliges/high-grade B-Zell Lymphom mit MYC and BCL2 Umlagerung</i>	high-grade B-Zell-Lymphom mit MYC and BCL2 and/or BCL6 Umlagerung
Burkitt-Lymphom	Burkitt-Lymphom (EBV+ oder -)	Burkitt-Lymphom
primäres Ergusslymphom (HHV8+)	primäres Ergusslymphom (HHV8+)	primäres Ergusslymphom (HHV8+)
keine Entität	<i>fluid overload-assoziiertes großzelliges B-Zell-Lymphom</i>	<i>primäres Ergusslymphom (HHV8-, EBV-)</i>
HHV8 + diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (NOS)	KSHV/HHV8 + diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (NOS)	HHV8 + diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (NOS)

Tabelle 1 Revidierte 4. Edition der WHO-Klassifikation (WHO-HAEM 4), 5. Edition der WHO-Klassifikation (WHO-HAEM 5) und Internationale Konsensus Klassifikation (ICC) 2022 (neue Entitäten in kursiver Schrift)

WHO-HAEM 4 revidiert	WHO-HAEM 5	ICC
Lymphoide Proliferationen und Lymphome assoziiert mit Immundefizienz/Dysregulation		
multizentrischer Morbus Castleman	multizentrischer Morbus Castleman	multizentrischer Morbus Castleman
polymorphe Lymphoproliferation	polymorphe Lymphoproliferation	polymorphe Lymphoproliferation
monomorphe B- und T-Zell-Neoplasie, cHL	<i>Lymphome assoziiert mit Immundefizienz/Dysregulation</i>	monomorphe B- und T-Zell-Neoplasie, cHL
Plasmazellneoplasien und Erkrankungen mit Paraproteinämie		
IgM monoklonale Gammapathie unklarer Signifikanz	IgM monoklonale Gammapathie unklarer Signifikanz	IgM monoklonale Gammapathie unklarer Signifikanz
Non-IgM monoklonale Gammapathie unklarer Signifikanz	Non-IgM monoklonale Gammapathie unklarer Signifikanz	Non-IgM monoklonale Gammapathie unklarer Signifikanz
keine eigene Entität	<i>Kälte-Agglutinin-Erkrankung</i>	<i>Kälte-Agglutinin-Erkrankung</i>
keine eigene Entität	<i>monoklonale Gammopathie mit renaler Signifikanz</i>	<i>keine eigene Entität</i>
Plasmazellmyelom/Multiples Myelom	Plasmazellmyelom/Multiples Myelom	Plasmazellmyelom/Multiples Myelom
keine eigene Entität	keine eigene Entität	<i>Multiples Myelom (NOS)</i>
keine eigene Entität	keine eigene Entität	<i>Multiples Myelom mit rekurrenden zytogenetischen Aberrationen</i>
keine eigene Entität	keine eigene Entität	<i>Multiples Myelom mit genetischen Aberrationen (CCND, MAF, NSD2)</i>
solitäres Plasmozytom des Knochens	solitäres Plasmozytom des Knochens	solitäres Plasmozytom des Knochens
extraossäres Plasmozytom	extraossäres Plasmozytom	extraossäres Plasmozytom
Erkrankung mit monoklonaler Immunglobulin-Ablagerung	Erkrankung mit monoklonaler Immunglobulin-Ablagerung	Erkrankung mit monoklonaler Immunglobulin-Ablagerung
Plasmazellneoplasie mit assoziierten paraneoplastischen Syndromen	Plasmazellneoplasie mit assoziierten paraneoplastischen Syndromen	Plasmazellneoplasie mit assoziierten paraneoplastischen Syndromen
Hodgkin-Lymphom (HL)		
HL, noduläre Sklerose	HL, noduläre Sklerose	HL, noduläre Sklerose
HL, Mischtyp	HL, Mischtyp	HL, Mischtyp
HL, lymphozytenarm	HL, lymphozytenarm	HL, lymphozytenarm
HL, lymphozytenreich	HL, lymphozytenreich	HL, lymphozytenreich

Table 1 Revidierte 4. Edition der WHO-Klassifikation (WHO-HAEM 4), 5. Edition der WHO-Klassifikation (WHO-HAEM 5) und Internationale Konsensus Klassifikation (ICC) 2022 (neue Entitäten in kursiver Schrift)

WHO-HAEM 4 revidiert	WHO-HAEM 5	ICC
noduläres lymphozyten-prädominantes HL	noduläres lymphozyten-prädominantes HL	<i>noduläres lymphozyten-prädominantes HL (unter den B-Zell-Lymphomen geführt)</i>
Reife T-Zell-Neoplasien		
Prolymphozytenleukämie vom T-Zell-Typ	Prolymphozytenleukämie vom T-Zell-Typ	Prolymphozytenleukämie vom T-Zell-Typ
T-LGL	T-LGL	T-LGL
NK-LGL	<i>chronische NK-Zell-Lymphoproliferation</i>	<i>chronische NK-Zell Lymphoproliferation</i>
adulte T-Zell-Leukämie/Lymphom	adulte T-Zell-Leukämie/Lymphom	adulte T-Zell-Leukämie/Lymphom
Sézary-Syndrom	Sézary-Syndrom	Sézary-Syndrom
aggressive NK-Zell-Leukämie	aggressive NK-Zell-Leukämie	aggressive NK-Zell-Leukämie
Nodale T-follikuläre Helfer-Zell-Lymphome (TFH)		
angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom	<i>nodales TFH-Zell-Lymphom, andoimmunoblastischer Typ</i>	<i>nodales TFH-Zell-Lymphom, andoimmunoblastischer Typ</i>
follikuläres T-Zell-Lymphom	<i>nodales TFH-Zell-Lymphom, follikulärer Typ</i>	<i>nodales TFH-Zell-Lymphom, follikulärer Typ</i>
nodales peripheres T-Zell-Lymphom von TFH-Typ	<i>nodales TFH-Zell Lymphom, NOS</i>	<i>nodales TFH-Zell-Lymphom, NOS</i>
anaplastisch-großzelliges T-Zell-Lymphom (ALK+)	anaplastisch-großzelliges T-Zell-Lymphom (ALK+)	anaplastisch-großzelliges T-Zell-Lymphom (ALK+)
anaplastisch-großzelliges T-Zell-Lymphom (ALK-)	anaplastisch-großzelliges T-Zell-Lymphom (ALK-)	anaplastisch-großzelliges T-Zell-Lymphom (ALK-)
brustimplantatassoziiertes anaplastisch-großzelliges T-Zell-Lymphom	brustimplantatassoziiertes anaplastisch-großzelliges T-Zell-Lymphom	brustimplantatassoziiertes anaplastisch-großzelliges T-Zell-Lymphom
Intestinale T-Zell- und NK-Zell-Lymphoproliferationen und -Lymphome		
indolentes T-Zell-Lymphom des gastrointestinalen Trakts	indolentes T-Zell-Lymphom des gastrointestinalen Trakts	indolente klonale T-Zell-Lymphoproliferation des gastrointestinalen Trakts
keine Entität	<i>indolente NK-Zell Lymphoproliferation des gastrointestinalen Trakts</i>	<i>indolente NK-Zell Lymphoproliferation des gastrointestinalen Trakts</i>
enteropathieassoziiertes T-Zell-Lymphom	enteropathieassoziiertes T-Zell-Lymphom	enteropathieassoziiertes T-Zell-Lymphom
monomorphes epitheliotropes intestinales T-Zell-Lymphom	monomorphes epitheliotropes intestinales T-Zell-Lymphom	monomorphes epitheliotropes intestinales T-Zell-Lymphom

Tabelle 1 Revidierte 4. Edition der WHO-Klassifikation (WHO-HAEM 4), 5. Edition der WHO-Klassifikation (WHO-HAEM 5) und Internationale Konsensus Klassifikation (ICC) 2022 (neue Entitäten in kursiver Schrift)

WHO-HAEM 4 revidiert	WHO-HAEM 5	ICC
intestinales T-Zell-Lymphom, NOS	intestinales T-Zell-Lymphom, NOS	intestinales T-Zell-Lymphom, NOS
hepatosplenisches T-Zell-Lymphom	hepatosplenisches T-Zell-Lymphom	hepatosplenisches T-Zell-Lymphom
peripheres T-Zell-Lymphom, NOS	peripheres T-Zell-Lymphom, NOS	peripheres T-Zell-Lymphom, NOS
keine Entität	<i>EBV+ nodales T/NK-Zell-Lymphom</i>	<i>primär nodales EBV+ T/NK-Zell-Lymphom</i>
extranodales NK/T-Zell-Lymphom, nasaler Typ	<i>extranodales NK/T-Zell-Lymphom</i>	extranodales NK/T-Zell-Lymphom, nasaler Typ
EBV+ T/NK-Zell-Lymphoproliferationen und pädiatrische Lymphome		
schwere Moskito-Stich-Allergie	schwere Moskito-Stich-Allergie	schwere Moskito-Stich-Allergie
Hydroa vacciniforme Lymphoproliferation	Hydroa vacciniforme Lymphoproliferation	Hydroa vacciniforme Lymphoproliferation
systemische chronisch aktive EBV-Erkrankung	<i>chronisch aktive EBV-Infektion vom T/NK-Zell-Typ, systemische Form</i>	<i>chronisch aktive EBV-Infektion vom T/NK-Zell-Typ, systemische Form</i>
systemisches EBV+ T-Zell-Lymphom der Kindheit	systemisches EBV+ T-Zell-Lymphom der Kindheit	systemisches EBV+ T-Zell-Lymphom der Kindheit
Primär kutane T-Zell-Lymphome		
primär kutane CD4-positive klein- oder mittelgroße T-Zell-Lymphoproliferation	primär kutane CD4-positive klein- oder mittelgroße T-Zell-Lymphoproliferation	primär kutane CD4-positive klein- oder mittelgroße T-Zell-Lymphoproliferation
primär kutanes akrales CD8-positives T-Zell-Lymphom	<i>primär kutane akrale CD8- positive T-Zell Lymphoproliferation</i>	<i>primär kutane akrale CD8- positive T-Zell-Lymphoproliferation</i>
Mykosis fungoides	Mykosis fungoides	Mykosis fungoides
primär kutane CD30-positive T-Zell-Lymphoproliferation	primär kutane CD30-positive T-Zell-Lymphoproliferation	primär kutane CD30-positive T-Zell-Lymphoproliferation
subkutanes Panikulitis-artiges T-Zell-Lymphom	subkutanes Panikulitis-artiges T-Zell-Lymphom	subkutanes Panikulitis-artiges T-Zell-Lymphom
primär kutanes gamma/delta T-Zell-Lymphom	primär kutanes gamma/delta T-Zell-Lymphom	primär kutanes gamma/delta T-Zell-Lymphom
primär kutanes CD8-positives aggressives epidermotropes zytotoxisches T-Zell-Lymphom	primär kutanes CD8-positives aggressives epidermotropes zytotoxisches T-Zell-Lymphom	primär kutanes CD8-positives aggressives epidermotropes zytotoxisches T-Zell-Lymphom
keine Entität	<i>primär kutanes peripheres T-Zell-Lymphom</i>	keine Entität
keine Entität	keine Entität	<i>primär kutane akrale CD8- positive Lymphoproliferation</i>

Die Neuauflage der WHO-Klassifikation von 2022 (Tabelle 1) beruft sich (immer noch) in Grundzügen auf das Konzept der Kiel-Klassifikation (Lennert et al. 1975; Lennert et al. 1992), die verschiedenen Lymphomtypen den unterschiedlichen Reifungsstufen normaler Lymphozyten der B- und T-Zell-Reihe zuzuordnen (Abbildung 1). Die WHO-Klassifikation geht aber über eine rein morphologisch-immunphänotypische Einteilung hinaus und versucht Krankheitsentitäten unter Berücksichtigung klinischer, morphologischer, immunphänotypischer sowie zyto- und molekulargenetischer Befunde zu definieren. So definieren das Alter des Patienten (junges Alter oder hohes Alter) und die Lokalisation bestimmte Entitäten, wie z. B. das pädiatrische Marginalzonenlymphom oder das pädiatrische folliculäre Lymphom. In den letzten 20 Jahren ist man sich außerdem morphologischer und immunphänotypischer Gemeinsamkeiten einzelner Lymphome bewusst geworden, welche mit Genexpressionsprofilen belegt werden konnten. So ist mittlerweile die Trennung zwischen klassischem Hodgkin-Lymphom und dem nodulären lymphozyten prädominanten Hodgkin-Lymphom klar geworden. Letzteres ist in der gegenwärtigen Klassifikation z. B. den großzelligen B-Zell-Lymphomen zugeordnet worden. Ziel ist es, durch neue genetische oder biologische Erkenntnisse eine klinisch relevante Subklassifikation dieser aggressiven Lymphome zu erzielen (Campo et al. 2022; Alaggio et al. 2022).

Genexpressionsprofile

Materialentnahme und -aufarbeitung

Bei der Entnahme von Lymphknoten ist zur Gewährleistung einer optimalen Diagnostik zu beachten, dass immer ein vollständiger Lymphknoten ohne Quetschung entnommen wird, da in der Lymphknotendiagnostik nicht nur die zytologische Analyse, sondern auch die Beurteilung der Makro- und Mikroarchitektur des Organs wichtig ist. Eine gute Fixation ist wesentliche Voraussetzung für eine optimale Diagnostik. Da in den allermeisten Fällen eine exakte Lymphomdiagnose an Paraffinschnitten von optimal Formalin-fixiertem Gewebe möglich ist, wird empfohlen, im Regelfall den Lymphknoten sofort nach Entnahme in ausreichender Menge gepuffertem Formalin (4%, entspricht einer 1 : 10 Verdünnung der 37%igen Stammlösung, pH7,4) zu fixieren. An Institutionen mit der Möglichkeit der Frischgewebsasservierung (Tumorbank) sollte auf jeden Fall ein Teil des Materials kryokonserviert werden. Dabei ist dringend auf die Einhaltung kurzer Zeitspannen (unter 30 Minuten) bis zur Weiterbearbeitung des Materials durch den Pathologen zu achten.

Fixation

Grundlage jeder Lymphomdiagnostik bleibt der strukturelle Lymphknotenbefund und die Beurteilung der Zytomorphologie mit Standardfärbungen an optimalem Paraffinmaterial (HE, Giemsa, PAS und Gomori). Für die Subtypisierung der NHL ist eine grundlegende immunhistochemische Charakterisierung heute als Standard zu betrachten und sollte im Bedarfsfall durch Übersendung an Institutionen mit entsprechender Erfahrung in der hämatopathologischen Diagnostik gewährleistet werden. Molekularpathologische Techniken stellen für einen Teil der Fälle eine hilfreiche Ergänzung dar, in einigen Fällen sind sie zur Subcharakterisierung mittlerweile zwingend.

Eine Beckenkammbiopsie mit Knochenmarkaspiration ist im Rahmen der Staginguntersuchung notwendig. Die Biopsie sollte idealerweise mindestens 5 Markräume erfassen, was in der Regel durch einer Länge von 2 cm gewährleistet ist. Auch sollte sie, ähnlich der Lymphknotenentnahme, unmittelbar nach Entnahme mit

Beckenkammbiopsie

gepuffertem Formalin (4%, entspricht einer 1:10 Verdünnung der 37%igen Stammlösung) fixiert werden und schnellstmöglich in die Pathologie übersendet werden. Nach EDTA-Entkalkung und Paraffineinbettung steht das Material so für alle gezielten Zusatzuntersuchungen wie Histochemie, Immunhistochemie und sämtlichen molekulare Untersuchungen zur Verfügung. Alternative Fixantien liefern z.T. zwar bessere morphologische Details, schränken aber die Möglichkeiten von Zusatzuntersuchungen ein. Eine sog. Plastikeinbettung der Beckenkammpreparate wird heute wegen der eingeschränkten immunphänotypischen und molekularen Analyse nicht mehr durchgeführt.

Non-Hodgkin-Lymphome

Die verschiedenen Lymphomtypen lassen sich aus der B- und T-Lymphozyten-Reihe bzw. aus den Populationen des Lymphfollikels und des Parakortex und den damit eng assoziierten Strukturen ableiten.

B-Zell-Neoplasien

Umlagerung der Immunglobulin-Gene

Alle Lymphome der B-Zell-Reihe zeigen eine (zumindest inkomplette) Umlagerung der Immunglobulin-Gene und sind grundsätzlich in der Lage, Immunglobuline zu bilden, durch deren Nachweis an der Zellmembran (verlässlich nur am Gefrierschnitt) oder im Zytoplasma (auch am Paraffinschnitt) sie mit immunhistochemischen Methoden charakterisiert werden können.

Vorläufer-B-Zell-lymphoblastische(s) Leukämie/Lymphom

(Siehe auch Manual „Leukämien“)

ALL

Definition: Eine Neoplasie aus Lymphoblasten der B-Zell-Reihe, die meist primär als akute lymphatische Leukämie (ALL) das Knochenmark betrifft und sich selten primär als lokaler Tumor in Lymphknoten oder extranodal manifestiert. Bei Nachweis eines extramedullären Tumors ohne Beteiligung des Knochenmarks ist der Fall als Vorläufer-B-Zell-lymphoblastisches Lymphom zu klassifizieren. 75 % der Fälle betrifft Kinder unter sechs Jahren. Die Genetik ist prognostisch wichtig und beeinflusst die Therapie.

Inzidenz: 80% der Leukämien im Kindesalter, 20% der Leukämien der Erwachsenen
Ursprungszelle: naive B-Zelle

Morphologie: Die Lymphoblasten sind etwas größer als normale Lymphozyten und zeigen runde Kerne mit fein granulärem Chromatin und unauffälligen Nukleolen sowie einem sehr schmalen Zytoplasmasaum. Es finden sich zahlreiche Mitosen – hohe Proliferationsrate.

Immunphänotyp: TdT⁺, CD19⁺, CD79a⁺, CD22⁺, CD20^{-/+}, CD10 (CALLA)^{+/-}, HLA-Dr⁺, slg⁻, cMu^{-/+}, Pax 5⁺, CD34^{+/-}

Genetik: Mehrere prognostisch relevante Subgruppen:

1. t(9;22)(q34;q11,2); BCR/ABL-Rearrangement
2. 11q23 (MLL)-Rearrangements
3. IKZF1-Deletionen
4. JAK(1,2,3)-Mutationen

5. CRLF2-Translokationen
6. t(12;21)(p13;q22) (TEL/AML1)
7. t(1;19)(q23;p13,3) (PBX/E2A)
8. hypodiploid
9. hyperdiploid

Die Subgruppen 6 und 9 nehmen 50% der Fälle ein und sind prognostisch günstiger. Die Subgruppen 3–5 können in Kombination vorliegen und zeigen eine ungünstige Prognose.

Periphere „reife“ B-Zell-Neoplasien

Chronische lymphozytische Leukämie/
kleinzelliges, lymphozytisches B-Zell-Lymphom (CLL)

CLL

Definition: Eine Neoplasie aus kleinen runden B-Lymphozyten mit Beteiligung von peripherem Blut, Knochenmark, Lymphknoten sowie variabler Beteiligung von Milz und Leber. 90% der Fälle entsprechen der chronischen lymphatischen Leukämie; Fälle des lymphozytischen B-Zell-Lymphoms mit extramedullärer Beteiligung und nur wenigen leukämischen Zellen im Blut ($< 5,0 \times 10^9/l$) sind selten.

Inzidenz: 20/100 000, Altersgipfel 65 Jahre, häufigste familiäre Leukämie

Mögliche Ursprungszelle: Post-Keimzentrumszelle, antigengereift (experienced)

Morphologie:

- Lymphknoten: Monotone, diffuse Infiltration durch vorherrschend kleine, „reife“ Lymphozyten. Cluster von größeren Zellen (Paraimmunoblasten), welche als Proliferationszentren bezeichnet werden.
- Knochenmark: Die Infiltration des Knochenmarks, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in einem Großteil der CLL vorhanden ist, zeigt ein noduläres oder interstitielles, seltener diffuses Infiltrationsmuster.

Immunphänotyp: sIgM⁺ (schwach), sIgD^{+/-}, CD19⁺, CD20⁺ (schwach), CD79a⁺, CD22^{+/-}, CD23⁺, CD43⁺, CD5⁺, CD200⁺, CD49d, CD10⁻, CD11c^{-/+} (schwach), ZAP-70^{+/-}, Cyclin D1⁻

Genetik: Klonale IgH-Umlagerung, Trisomie 12 (15%), Del 13q14 (50%), 11q- (14%), 6q-, 17q- (10%). Notch1/2-, SF3B1, BIRC3- IGLV3–21-Mutationen.

Prognostische Faktoren: Von prognostischer Relevanz ist neben dem klinischen Stadium nach *Rai* und *Binet* der Mutationsstatus der Immunglobulin-Gene sowie des p53-Gens, die beide zum Zeitpunkt des Therapiebeginns bestimmt werden sollten. Fälle mit unmutierten IgVH-Genen, meist assoziiert mit Expression des ZAP-70-Proteins, zeigen eine ungünstigere Prognose als Fälle mit abgelaufener somatischer Hypermutation. Ebenso weisen Fälle mit hoher Expression von CD38 (> 30% der Zellen positiv) ein schlechteres Ansprechen auf die Therapie und einen schlechteren Krankheitsverlauf auf. Eine Anzahl von > 5 genetischen Alterationen dient der besseren Stratifikation von Risikopatienten (Baliakas et al. 2019).

Besonderheiten: In circa 3–5% der Fälle geht die CLL in ein großzelliges B-Zell-Lymphom über (sog. Richter-Transformation). Morphologisch entspricht dieses Lymphom meist einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom, teils mit Immunoblasten, teils auch mit Hodgkin-ähnlichen Zellen. Die Richter-Transformation entspricht klonal mehrheitlich einer echten Transformation, seltener einer klonal un- verwandten Zweitneoplasie. In der neuen WHO werden die transformierten

IgVH-Status und
Mutationsstatus

Richter-Transformation

Lymphome als eigenständige Entität geführt, um der besonderen Biologie gerecht zu werden.

Ungefähr 3% gesunder Erwachsener über 40 Jahre weisen eine CD5⁺ monoklonale B-Zell-Population (< 5,0 x 10⁹/l) im Blut auf. Häufig weisen diese Zellen dieselben genetischen Aberrationen (z.B. Del 13q14) wie eine sporadische CLL auf, jedoch zeigen nur ca. 2% der Fälle einen Progress zu einer CLL. Man hat sich geeinigt, diese Fälle als monoklonale B-Zell-Lymphozytose (MBL) zu klassifizieren; noch ist nicht bekannt, welche Faktoren zu einem Progress zu einer CLL beitragen und als Frühform der CLL gewertet werden können. Hierbei zeigt die Low-count-MBL (< 0,5 x 10⁹/l) ein deutlich geringeres Progressionsrisiko als die High-count-MBL (≥ 0,5 x 10⁹/l).

Man unterscheidet die MBL vom B-CLL (immunphänotypisch einer CLL entsprechend) und Non-CLL Typ (immunphänotypisch einem Marginalzonenlymphom entsprechend).

Lymphoplasmazytisches Lymphom (LPL)/Morbus Waldenström

Definition: Eine Neoplasie aus kleinen B-Lymphozyten, plasmazytoiden Lymphozyten und Plasmazellen. Hauptsächlich sind das Knochenmark, eventuell auch die Milz und Lymphknoten infiltriert. Nach der jetzt vorgestellten Klassifikation von 2022 ist eine nodale Infiltration von < 10% der Gesamtzellzahl im Knochenmark bereits diagnostisch! Der Morbus Waldenström ist definiert als LPL mit Assoziation mit einem monoklonalen Serumprotein (IgM-Gammopathie) mit Hyperviskosität oder Kryoglobulinämie. Da eine Reihe von reifzelligem B-NHL eine partielle bis ausgedehnte plasmazelluläre bzw. sekretorische Differenzierung aufweisen können (häufig bei Marginalzonenlymphom und CLL, seltener bei Mantelzelllymphom), müssen diese ausgeschlossen werden.

Inzidenz: 1,5% der nodalen Lymphome, Altersgipfel 63 Jahre

Ursprungszelle: Post-Keimzentrums-Zelle, antigengereift

Morphologie:

- Knochenmark: Neben der eher diffusen Infiltration kleiner reifer Lymphozyten mit der oben angegebenen plasmazytoiden Differenzierung sind Mastzellen im neoplastischen Infiltrat typisch.
- Lymphknoten: Das morphologische Bild wird beherrscht von kleinen Lymphozyten, wobei hier aber zusätzlich plasmazytoide Zellen und Plasmazellen samt ihren Vorläufern, den Immunoblasten, erkennbar sind. Die plasmazytoiden Zellen besitzen basophiles Zytoplasma, aber lymphozytenartige Kerne. Typisch sind zytoplasmatische oder intranukleäre Einschlüsse, meist von IgM (sog. Dutcher-Bodies). Proliferationszentren wie bei der CLL fehlen.

Immunphänotyp: slg meist IgM⁺⁺, clg⁺, CD19⁺, CD20⁺, CD22⁺, CD79a⁺, CD 103⁻, LEF1⁻, CD43^{+/-}; meist IgD⁻, CD5^{-/+}, CD10⁻

Genetik: Neben der klonalen IgH-Umlagerung ist der Nachweis der MYD88 L265P-Mutation in mehr als 90% der LPL beschrieben und mittlerweile als diagnostisch für diese Entität anzusehen (L265P). Del 6q und Zugewinn von Chromosom 6p ist in über 40% bzw. 15% nachweisbar. Notch2- und CXCR4-Mutationen sind selten nachweisbar und hinsichtlich ihrer prognostischen Aussagekraft noch nicht abschließend bewertet. Translokationen t(9;4)(p13;q32) sind selten.

Prognostische Faktoren: Klinisches Stadium nach dem kürzlich entwickelten internationalen prognostischen „Scoring“-System. Sichere genetische oder molekular-

IgM-Gammopathie

MYD88 L265P-Mutation

pathologische Marker konnten bisher nicht identifiziert werden. Eine Progression in ein high-grade NHL ist eher selten.

Besonderheiten: Autoimmunphänomene (z. B. Hämolyse) sind häufig; bei IgM-Ab-lagerung kann es zu peripheren Neuropathien und Nierenversagen kommen.

Primäre Kälte-Agglutinin-Erkrankung

Diese Erkrankung ist erstmals in der gültigen WHO-Klassifikation aufgenommen worden und ist von dem LPL bzw dem IgM MGUS zu unterscheiden. Die MYD88-L265P-Mutation fehlt. Aberrationen wie Trisomien von Chromosom 3, 12 und 18 sowie Mutationen im KMT2D und CARD11 Gen kommen vor.

neue Entität

Mantelzelllymphom

Definition: Das Mantelzelllymphom (MCL) ist durch die konstante (> 95 %) Expression von Cyclin D1 charakterisiert. Betroffen sind vorwiegend ältere Patienten mit einer auffälligen männlichen Präponderanz (3–7 : 1). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung liegt meist eine disseminierte Erkrankung mit Splenomegalie und Knochenmarkbefall vor. Die Prognose ist schlecht (5-Jahres-Überlebensrate: 11 %).

Expression von
Cyclin D1

Inzidenz: 0,42/100 000, Altersgipfel: 60 Jahre

Ursprungszelle: Prä-Keimzentrums-Zelle, naive Follikelmantelzelle

Morphologie:

- Lymphknoten: Diffuse, teils noduläre oder perifollikuläre Infiltration. Das Infiltrationsmuster hat keinen Einfluss auf die Prognose. Das Infiltrat besteht aus kleinen bis mittelgroßen Lymphozyten mit kaum erkennbarem Zytoplasmasaum und unregelmäßiger Kernmembran („Zentrozyt“). Größere Zellformen fehlen, eingestreut findet man manchmal typischerweise „nackte“ Keimzentren. Die intranodalen Blutgefäße zeigen oft eine auffällige Hyalinisierung. Die blastoide Variante des Mantelzelllymphoms ist durch eine höhere Proliferationsrate und aggressiveres Verhalten ausgezeichnet. Sie ist morphologisch durch mehr blastenartig anmutende Zellen mit offenem Chromatin charakterisiert.
- Knochenmark: Das Infiltrationsmuster zeigt eine mehr „landkartenartige“ Verteilung und unterscheidet sich hierdurch von der eher nodulären Infiltration bei der CLL, zumindest in frühen Stadien. Es findet sich eine intraläsionale Fibrose.

Immunphänotyp: sIgM⁺, sIgD⁺, I > k, Cyclin D1⁺⁺⁺, CD5⁺, CD19⁺, CD20⁺, CD22⁺, CD79a⁺, CD43⁺, SOX11⁺, p27⁻ (Ausnahme: blastoide Variante p27⁺), CD10^{-/+}, BCL-6⁻, CD23⁻, CD11c⁻

Genetik: Klonale IgH-Umlagerung. Somatische Hypermutationen sind selten. Die Translokation t(11;14)(q13;q32) oder das sogenannte *BCL-1*-Rearrangement bringt den *CCND1/PRAD1*-Lokus in die Nähe des IgH-Rezeptors und führt zu einer Überexpression von Cyclin D1, die in nahezu allen Mantelzelllymphomen auf mRNA-Ebene und immunhistochemisch nachweisbar ist. Cyclin-D1-negative Mantelzelllymphome sind beschrieben und weisen alternativ eine Cyclin-D2- oder D3-Alteration auf. Alterationen des *p53*- und *p16*-Gens sind beim klassischen Mantelzelllymphom selten, wurden aber bei der blastoiden Variante beschrieben. Hiervon Abzugrenzen sind high-grade Lymphome, die eine sekundäre *Cyclin-D1*-Alteration aufweisen.

nicht-nodale
Mantelzelllymphome

Prognostische Faktoren: Ein geringer Teil der Mantelzelllymphome zeigt einen eher indolenten Verlauf. Die Proliferationsaktivität und die immunhistochemische Expression von *p53* sind die wichtigsten prognostischen Faktoren in Mantelzelllymphomen, sie können durch den Mitoseindex, den Proliferationsindex (Ki67) oder durch die Proliferationsignatur (DNA-Mikroarrays) bestimmt werden. Blastoide Mantelzelllymphome sind mit einer signifikant kürzeren Überlebenszeit assoziiert. *Besonderheiten:* Etwa 40% der Fälle manifestieren sich primär extranodal, häufig als disseminierter gastrointestinaler Befall unter dem Bild einer sogenannten lymphomatösen Polypose (insbesondere Magen, Darm, Waldeyer'scher Rachenring). In Genexpressionsstudien wurden Lymphome mit einer Mantelzelllymphom-Signatur identifiziert, welche keine t(11;14)-Translokation oder Cyclin-D1-Überexpression aufweisen. Diese Cyclin-D1-negativen Mantelzelllymphome verhalten sich wie die typischen Mantelzelllymphome, lassen sich jedoch immunhistochemisch durch die Expression von *SOX11* bzw. molekulargenetisch durch den Nachweis einer *Cyclin-D2*- oder *Cyclin-D3*-Translokation von anderen Lymphomen abgrenzen.

In jüngeren Publikationen wurde, ganz ähnlich den folliculären Lymphomen, das In-situ-Mantelzelllymphom beschrieben. Es handelt sich um eine klonale Expansion in der Mantelzone ohne Architekturstörung, deren klinische Bedeutung derzeit noch nicht ganz klar ist. Eine Evolution in ein Mantelzelllymphom kann, muss aber nicht auftreten. Allerdings zeigte eine retrospektive Analyse bei Patienten mit Mantelzelllymphomen, dass fast ein Drittel der Patienten ein In-situ-MCL zwischen 2 und 86 Monaten vor Diagnosestellung des Mantelzelllymphoms aufwiesen (Adam et al. 2012). Aufgrund des variablen klinischen Verlaufs wird diese Lymphoproliferation als In-situ-Mantelzell-Neoplasie und nicht als Lymphom bezeichnet.

Follikuläres Lymphom (FL)

das häufigste nodale
B-Zell-Lymphom

Definition: Das folliculäre Lymphom ist das häufigste nodale B-Zell-Lymphom und macht etwa 25–30% aller NHL aus. Es tritt vorwiegend im mittleren bis höheren Lebensalter auf und liegt meist in einem fortgeschrittenen Stadium vor. Das FL spricht gut auf eine Therapie an, rezidiert jedoch häufig.

Inzidenz: 1,7–3/100 000, Altersgipfel: 57 Jahre

Ursprungszelle: Keimzentrumszelle

Morphologie:

- Lymphknoten: Das FL besteht aus einer gemischten Population von Zentroblasten und Zentrozyten in folliculärer Anordnung. Ein zumindest herdförmig diffuses Wachstumsmuster kann vorkommen. In bis zu 10% der Fälle kann auch ein Marginalzonen-Wachstumsmuster beobachtet werden. FL wurden nach WHO in drei Grade unterteilt, die den Zentroblastenanteil innerhalb von 10 HPF zufällig ausgesuchter neoplastischer Keimzentren widerspiegeln. Diese Graduierung wird in der neuen Auflage der WHO-Klassifikation bei schwieriger Reproduzierbarkeit optional. Essenziell ist es jedoch, das folliculäre Lymphom Grad 3B zu erkennen. Es besteht aus Follikeln mit Zentroblasten und Immunoblasten ohne untermischte Zentrozyten und zeigt einen aggressiven klinischen Verlauf. In der WHO-HAEM 5 wird es deshalb als folliculäres großzelliges Lymphom klassifiziert.
- Knochenmark: Bei etwa 50% der Patienten liegt initial ein Knochenmarkbefall vor, der eine charakteristische Verteilung zeigt: Die neoplastischen Infiltrate

schmiegen sich meist tapetenartig an die Knochen trabekel an und zeigen eine auffällige Fibrose des Retikulinfasernetzes. Diese verhindert oft die Aspiration bei der zytologischen Untersuchung. Eine Staginguntersuchung beim FL sollte daher immer auch eine Stanzbiopsie beinhalten.

Immunphänotyp: slg^+ ($\text{IgM}^{+/-} > \text{IgD} > \text{IgG} > \text{IgA}$), CD79a^+ , CD20^+ , CD10^+ , BCL-2^+ , BCL-6^+ , CD5^- , Cyclin D1^- , CD43^- ; CD23 oder CD21 zeigen die follikulär dendritischen Zellen der Keimzentren.

Genetik: Klonale IgH-Umlagerung mit weitergehender somatischer Hypermutation der Immunglobulin-Gene als Ausdruck des Keimzentrumsstatus. Nahezu in allen Fällen (70–90%) besteht die Translokation $t(14;18)(q32;q21)$, die sogenannte *BCL-2*-Umlagerung, die den *BCL-2*-Lokus auf Chromosom 18 in den *IgH*-Lokus auf Chromosom 14 transloziert. Als Konsequenz daraus ergibt sich eine Apoptoseresistenz durch die Überexpression von *BCL-2*. Weiter finden sich häufig Zugewinne auf Chromosom 7 und 18 sowie Alterationen auf Chromosom 17p (p53-Lokus) und Chromosom 9p (p15-, p16-Lokus).

BCL-2-Umlagerung

Kürzlich wurden auch wie bei anderen niedrig malignen Non-Hodgkin-Lymphomen *Notch1/2*-Mutationen in bis zu 7% der FL beschrieben. *Notch1/2*-mutierte FL zeigen häufiger eine Milzbeteiligung und häufiger einen Progress in ein DLBCL.

Notch1/2-Mutationen

Prognostische Faktoren: Neben klinischen Faktoren (FLIPI) ist vor allem der histologische Grad prognostisch entscheidend. FL Grad 3B sind durch einen klinisch aggressiveren Verlauf gekennzeichnet. FL-III-Lymphome, die eine *IRF4/MUM1*-Expression vorweisen, sollten insbesondere bei jüngeren Patienten genetisch auf *IRF4*-Alterationen hin untersucht werden, um nicht ein großzelliges B-Zell-Lymphom mit *IRF4*-Umlagerung zu verpassen.

Eine generelle genetische Testung eines follikulären Lymphoms wird aber derzeit nicht empfohlen.

Besonderheiten/Varianten:

Varianten

BCL2-negatives, CD23-positives FL (FL mit prädominant diffusum Muster (keine eigene Entität in WHO-HAEM 5) , präsentiert sich klinisch oft als indolentes lokal umschriebenes inguinales Lymphom. Molekular sind häufig *STAT6*, *CREBP* und *TNFRSF14* Mutationen oder eine 1p36-Deletion zu detektieren.

- FL des Kindesalters: Selten tritt ein FL im Kindesalter unter 20 Jahren auf. Es zeigt dann eine männliche Präponderanz mit meist lokalisiertem Befall und trotz blastärer Zytologie eine günstige Prognose. Charakteristischerweise fehlt meist die Translokation $t(14;18)(q32;q21)$.
- Kutanes FL: Dieses häufige B-NHL der Haut zeigt ebenfalls selten die *BCL-2*-Translokation $t(14;18)(q32;q21)$, ist meist auf die Haut beschränkt und spricht gut auf eine lokale Therapie an.
- FL vom duodenalen Typ: Die häufigste extranodale Manifestation ist der Gastrointestinaltrakt. Die meisten Patienten mit duodenalem FL weisen ein lokalisiertes Stadium auf und zeigen ein exzellentes Überleben auch ohne Therapie.
- Intrafollikuläre Neoplasie (in situ follikuläre Neoplasie): Gruppen intrafollikulärer B-Zellen mit kräftiger *BCL-2*-Expression und *BCL-2*-Translokation werden als intrafollikuläre Neoplasie bezeichnet, wenn nicht gleichzeitig ein FL in anderer Lokalisation vorliegt. Intrafollikuläre Neoplasien zeigen eine kleinere Anzahl genetischer Aberrationen und gehen in ca. 10% in ein FL über. FL in situ werden auch in Assoziation mit anderen Non-Hodgkin-Lymphomen beobachtet.
- Transformation: Etwa 25–40% der Patienten mit FL machen im Laufe der Erkrankung eine Aggressivitätssteigerung durch, morphologisch meist gekenn-

zeichnet durch eine Transformation in ein diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom.

- Gewisse molekulare Alterationen sind mit einem erhöhten Risiko für eine Transformation eines FL in ein DLBCL vergesellschaftet: Del 1p, Del 6q, Zugewinne auf Chromosom 7 und 12, Mutationen in *CD79b*, *MYD88*, *CARD11*, *SOCS1*, *BCL-2*, *MLL2*.

Extranodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom vom MALT-Typ

Definition: Klassisches Beispiel eines primär extranodalen NHL. Ausgangspunkt ist selten physiologisch vorhandenes (Tonsillen, Dünndarm etc.), meist dagegen durch chronische, häufig autoimmun bedingte Entzündung erworbenes lymphatisches Gewebe (MALT: Mucosa Associated Lymphoid Tissue) des Gastrointestinaltrakts, der Schilddrüse und anderer Drüsen. Knapp 50% manifestieren sich im Magen (in über 90% der Fälle mit Assoziation zu einer chronischen *Helicobacter-pylori*-Gastritis), etwa jeweils gut 10% in Speicheldrüsen (bei Morbus Sjögren) und Schilddrüse (bei Hashimoto-Thyreoiditis), weniger in Lunge, Orbita sowie weiteren extranodalen Lokalisationen. Die häufige Entstehung nicht aus physiologischem lymphatischem Gewebe, sondern aus pathologischem antibakteriellem (Magen) oder autoimmunem (Speicheldrüsen oder Schilddrüse) lymphatischem Gewebe bedingt eine Reihe von klinischen, pathohistologischen und therapeutischen Besonderheiten.

Inzidenz: 7–8% aller B-Zell-Lymphome, Altersgipfel: 61 Jahre

Ursprungszelle: Post-Keimzentrums-Zelle, Marginalzonen-B-Zelle (Gedächtniszelle)

Morphologie: Relativ monomorphe Zellpopulation aus zentrozytenähnlichen bzw. monozytoiden B-Zellen mit variabler plasmazellulärer Differenzierung (in einem Drittel der Fälle; DD lymphoplasmozytisches Lymphom) in verbreiterten und interfollikulär konfluierenden Marginalzonen-Arealen, in späteren Stadien mit sekundärer Kolonisierung von reaktiven Keimzentren (DD: follikuläres bzw. Mantelzelllymphom). Charakteristisch ist ein organoides Wachstumsmuster mit Epitheliotropismus zu Drüsen- und Gangstrukturen, teilweise mit Ausbildung sog. lymphoepithelialer Läsionen (nicht diagnostisch in Speicheldrüsenlymphomen wegen präexistentem Morbus Sjögren). Das Marginalzonenlymphom kann vereinzelt einen relativ hohen Anteil an Blasten aufweisen. Der Übergang von der chronischen Entzündung zum Lymphom ist vermutlich häufig langsam, daraus resultieren relativ zahlreiche diagnostisch schwierig einzuordnende Übergangsstadien. Hier sind ausreichend große und gut erhaltene Biopsien notwendig.

Knochenmark: Intrasinusoidales Infiltrationsmuster (selten in lokalisierten Stadien).

Immunphänotyp: slg^+ (M > G oder A), IgD^- , $CD5^-$, $CD10^-$, $CD19^+$, $CD20^+$, $CD22^+$, $CD79a^+$, $CD23^-$, $CD43^{+/-}$, $CD11c^{+/-}$, $Cyclin D1^-$

Genetik: Klonalitätsanalysen besitzen eine nur eingeschränkte Bedeutung, da in den vorausgehenden Entzündungsstadien häufig bereits eine Klonalität besteht (in bis zu 60% bei Morbus Sjögren!). Mehrere genetische Alterationen mit auffälliger Organpräferenz: Trisomie 3 oder 18 (vor allem Darm, Speicheldrüse), $t(11;18)(q21;q21)$ in 25–50% der Fälle (vor allem Lunge, Magen und Darm), seltener $t(14;18)(q32;q21)$ (vor allem Orbita, Speicheldrüse und Haut), $t(3;14)(p22;q32)$ (Schilddrüse und Orbita), $t(1;14)(p22;q32)$ (Darm). Die Translokationen von *API2*, *MALT* oder *BCL-10* führen zu einer konstitutiven Aktivierung von NF- κ B (nuclear factor κ B) und damit zur Aktivierung antiapoptotischer und proliferativer Signal-

Assoziation zu einer
chronischen
Helicobacter-pylori-
Gastritis

wege. Diese Mutationsnachweise besitzen nur geringe therapeutische Relevanz und sind nur in wenigen Zentren etabliert.

Prognostische Faktoren: Die überwiegende Zahl manifestiert sich als lokalisierte Erkrankung mit langsamem, indolentem Verlauf und gutem Ansprechen auf lokale Therapie (z. B. antibakteriell bei helicobacterassoziertem Magenlymphom). Eine aggressive, systemische Therapie ist meist nicht indiziert, zumal es sich häufig um ältere Patienten mit therapie relevanten Grunderkrankungen handelt. Eine Beteiligung mehrerer extranodaler Lokalisationen (im Sinne eines sog. „homing“; z. B. Stadium IIE bei mehreren Speicheldrüsen) oder eine lokal begrenzte Lymphknotenbeteiligung stellen kein wesentliches negatives prognostisches Kriterium dar. **Besonderheiten:** Fälle mit sekundärem Übergang in ein blastäres B-Zell-Lymphom werden der Gruppe der großzelligen diffusen B-Zell-Lymphome zugerechnet und sollten nicht als MALT-Lymphome bezeichnet werden.

indolenter Verlauf

Nodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom

Definition: Ein eher seltener eigenständiger Lymphomtyp mit großer Ähnlichkeit des Wachstumsmusters, zytologischer Kriterien und des immunhistologischen Reaktionsmusters zu extranodalen Marginalzonenlymphomen, aber prognostisch etwas schlechterem Verlauf. Etwa ein Drittel der zunächst als nodales Marginalzonenlymphom diagnostizierten Fälle erweist sich im Verlauf bzw. bei der pathologisch-klinischen Korrelation als sekundäre Lymphknotenmitbeteiligung bei primär extranodalem Marginalzonenlymphom (z. B. zervikal bei Marginalzonenlymphom der Speicheldrüse oder der Schilddrüse).

Inzidenz: 1,5% aller B-Zell-Lymphome, Altersgipfel: 55 Jahre

Immunphänotyp: weitgehend identisch zu extranodalem Marginalzonen-NHL

Genetik: bisher keine konsistenten Befunde, offensichtlich nur sehr selten Trisomie 3 oder $t(11;18)(q21;q21)$

sehr selten

Besonderheiten/Varianten: Neu aufgenommen in der gegenwärtigen 2022-Klassifikation, und nicht mehr als Subtyp des nodalen Marginalzonenlymphoms eingeordnet, ist das pädiatrische nodale Marginalzonen B-Zell-Lymphom, das jetzt als eigene Entität geführt wird, obwohl es gewisse morphologische Überschneidungen zu dem pädiatrischen FL gibt. Es ist gekennzeichnet durch eine männliche Präponderanz und betrifft meist die zervikalen Lymphknoten in einem lokalisierten Stadium. Die Prognose ist exzellent und es wird eine konservative Therapie empfohlen.

Das primäre kutane Marginalzonenlymphom wird ebenfalls nun als eigene Entität aufgeführt.

Splenisches Marginalzonenlymphom

Definition: Der Name splenisches Marginalzonenlymphom impliziert eine große Ähnlichkeit zu anderen Marginalzonenlymphomen. Das splenische Marginalzonenlymphom ist jedoch durch klinische, immunphänotypische und genetische Faktoren gekennzeichnet, die sich klar von anderen Marginalzonenlymphomen unterscheiden. Es ist ein seltenes reifzelliges B-Zell-Lymphom mit bevorzugtem Befall der Marginalzone der Milz (Leitsymptom: Splenomegalie), des Knochenmarks und variabel des peripheren Blutes („villöse Lymphozyten“). Wichtigste klinische und morphologische Differenzialdiagnosen sind die Haarzell-Leukämie mit

Befall der Marginalzone der Milz

diffusem Infiltrationsmuster des Knochenmarks sowie das lymphoplasmozytische Lymphom.

Inzidenz: 1 % aller Lymphome; Altersgipfel: über 50 Jahre

Ursprungszelle: unklar

Morphologie: mikronoduläre Infiltrate reifer B-Zellen mit eingestreuten Zentro- oder Immunoblasten; insbesondere Infiltration der weißen Pulpa; eine diffuse Infiltration der roten Pulpa kann jedoch vorkommen

Knochenmark: noduläre oder intrasinusoidale Infiltration

Immunphänotyp: sIgM⁺, IgD⁺, CD5⁻, CD10⁻, CD19⁺, CD20⁺, CD22⁺, CD79a⁺, CD23⁻, p27⁺, CD43⁻, CD11c^{+/-}, Cyclin D1⁻

Genetik: bisher wenig konsistente Befunde; Deletionen von 7q22–36; selten Trisomie 3, keine t(11;18)(q21;q21) oder t(14;18)(q32;q21), Notch1/2-Mutationen

Prognostische Faktoren: Splenische Marginalzonenlymphome mit TP53-Mutationen, 7q-Deletion und unmutierten IgVH-Genen zeigen einen schlechteren klinischen Verlauf.

Besonderheiten: Ca. 13 % der splenischen Marginalzonenlymphome transformieren in ein diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom.

Haarzellleukämie

Definition: Ein seltenes reifzelliges B-Zell-Lymphom mit locker-diffuser Knochenmarkinfiltration, Infiltration der roten Milzpulpa und meist niedriger Zahl von zirkulierenden Tumorzellen. Es dominieren ältere Männer mit den Leitsymptomen Splenomegalie und Granulozyto- sowie Monozytopenie mit rezidivierenden Infekten. Eine erhebliche Retikulinfibrose bedingt häufig eine Sicca-Punktion im Aspirat.

Inzidenz: 2 % der lymphatischen Leukämien; Altersgipfel: 54 Jahre

Ursprungszelle: Post-Keimzentrumszelle, evtl. Gedächtniszelle

Morphologie: Die sogenannten „Haarzellen“ zeigen ovaläre bis bohnenförmige Kerne, namensgebend sind pseudopodienartige Zytoplasmfortsätze, nur nachweisbar in Ausstrichpräparaten.

Knochenmark: hypozelluläres Mark mit lockerer, diffuser Lymphominfiltration, Retikulinfibrose und prominenter Hypoplasie der Granulopoese

Immunphänotyp: CD19⁺, CD20⁺, CD22⁺, CD25⁺, CD79a⁺, CD103⁺, CD11c⁺, CD5⁻, CD10⁻, CD23⁻, DBA44⁺, Cyclin D1⁺

Genetik: Nachweis der BRAF(V600E)-Mutation in nahezu allen Fällen. (Der Nachweis dieser Mutation ist nahezu diagnostisch!)

Prognostische Faktoren: Variante Haarzell-Leukämie (siehe unten) spricht schlechter auf die Therapie an und zeigt einen aggressiveren klinischen Verlauf.

Besonderheiten/Varianten: Ca. 10 % der Haarzell-Leukämien zeigen nicht nur einen massiven Befall der Milz, sondern auch eine ausgeprägte Leukozytose. Sie treten häufiger bei älteren Männern (> 70 Jahre) auf und zeigen ein ähnliches Immunprofil wie klassische Haarzell-Leukämien, sind jedoch TRAP-negativ.

Diese Fälle werden in der 2022 WHO-Klassifikation der neu geschaffenen Entität des Splenischen B-Zell-Lymphoms/Leukämie mit prominenten Nukleolen zugeordnet.

„Haarzellen“

Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL, NOS)

Definition: Mit der morphologisch weit gefassten Definition einer diffusen Proliferation großer blastärer (zentroblastischer und immunoblastischer) B-Zellen umfasst diese Entität 30–40 % aller NHL. Es handelt sich um aggressive, bei Diagnosestellung teils fortgeschrittene Lymphome überwiegend bei älteren Menschen. Neben etwa 60 % primär nodalen DLBCL entwickeln sich etwa 40 % primär extranodal, vor allem im Gastrointestinaltrakt, daneben in zahlreichen, teils ungewöhnlichen Lokalisationen. Ein kleinerer Teil entwickelt sich durch sekundäre Transformation primär reifzelliger Lymphome, z. B. aus follikulärem Lymphom, CLL („Richter-Syndrom“) und Marginalzonenlymphom (z. B. Magen). Aufgrund mangelnder Reproduzierbarkeit und therapeutischer Konsequenz werden früher eigenständige Typen der Kiel-Klassifikation vorläufig nur als morphologische Varianten betrachtet: zentroblastisch, immunoblastisch und anaplastisch. Genexpressionsanalysen haben eine Gruppe von DLBCL mit signifikant besserer Überlebensrate (sog. Keimzentrumstyp (GCB)) gegenüber dem aktivierten B-Zell-Typ (ABC) identifiziert. Diese Unterteilung wird auch in dieser Auflage beibehalten und soll bei Diagnosestellung bestimmt werden, wengleich diese Einteilung die genetische Komplexität der Entität nicht widerspiegelt. Diese Unterteilung muss nicht mittels molekularpathologischer Methoden erfolgen, alternativ und im klinischen Alltag üblich können immunhistochemische Algorithmen herangezogen werden.

ABC-Typ, GCB-Typ

Inzidenz: 30–40 % aller Non-Hodgkin-Lymphome, Altersgipfel: 70 Jahre

Ursprungszelle: reife Keimzentrumszelle (GCB) oder Post-Keimzentrum-Zelle (ABC)

Morphologie:

- Lymphknoten: Es dominieren große blastäre Zellen mit oder ohne prominente Nukleolen. Die Kerngröße ist größer oder gleich dem Kern einer histiozytären Zelle oder doppelt so groß wie der Kern eines normalen Lymphozyten. Das Infiltrat ist diffus, selten kann eine sinusoidale, noduläre oder interfollikuläre Infiltration vorliegen. Nekrosen sind häufig. Der Proliferationsindex (Ki67) liegt zwischen 40 % und 90 %.
- Knochenmark: diffuses oder noduläres Infiltrationsmuster

Immunphänotyp: $slg^{+/-}$, $clg^{+/-}$, $BCL-2^{+/-}$, $BCL-6^{+/-}$, $CD5^{-/+}$, $CD10^{-/+}$, $CD19^{+}$, $CD20^{+}$, $CD22^{+}$, $CD79a^{+}$, $CD30^{-/+}$

Genetik: Die Pathogenese von DLBCL ist komplex, so können DLBCL entweder de novo oder durch eine Transformation (z. B. follikuläres Lymphom oder Marginalzonenlymphom) entstehen. Etwa 10 % zeigen eine *MYC*-Translokation, diese kann in ca. 20 % der Fälle mit einer *BCL-6*- oder *BCL-2*-Translokation kombiniert sein. Da aktuelle Studien belegen, dass insbesondere großzellige Lymphome mit *BCL2* und *MYC* Translokation eine homogene Gruppe mit einem Burkitt-Lymphom ähnlichen Genexpressionsprofil sind, bleibt diese Gruppe als eigenständige Entität bestehen. Je nach Morphologie als DLBCL-*MYC/BCL2* oder HGBL- *MYC/BCL2* klassifiziert. Die DLBCL mit *MYC/BCL6* stellen keine eigene Entität mehr dar und werden entweder als DLBCL (NOS) oder HGBCL klassifiziert.

Prognostische Faktoren: Neben dem klinischen revidierten Internationalen Prognostischen Index, welcher unter anderem das Alter und das Stadium berücksichtigt, sind die wichtigsten prognostischen Faktoren die Expression von *BCL-2* und *CD5* sowie die molekulare Unterscheidung zwischen ABC- und GCB-Typ. Hierbei sind eine hohe Expression von *BCL-2* oder *CD5* und ein GCB-Typ als schlechte prognostische Faktoren zu werten.

Besonderheiten/Subtypen/neue eigenständige Entitäten: Im Laufe der verschiedenen WHO-Klassifikationsauflagen wurden zunächst provisorische Entitäten bzw. Subtypen definiert, die mittlerweile eigenständigen Entitäten entsprechen. Im Folgenden führen wir diese mit ihren Besonderheiten auf. T-Zell/Histiozyten reiches großzelliges B-Zell-Lymphom, ALK-positives großzelliges B-Zell-Lymphom, großzelliges B-Zell-Lymphom mit IRF4-Umlagerung, High-Grade-B-Zell-Lymphom mit 11q-Aberrationen, EBV+ diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (NOS), diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom assoziiert mit chronischer Entzündung, fibrinassoziertes großzelliges B-Zell-Lymphom, plasmoblastisches Lymphom, primäres kutanes diffuses großzelliges B-NHL, intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom, primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom, mediastinales Grauzonenlymphom. All diese Lymphome waren in den letzten Klassifikationen bereits präsent und sind nicht verändert worden.

Neu hinzugekommen sind Entitäten wie das KSHS/HHV8-pos. diffuse großzellige B-Zell-Lymphom, Hyperplasien, die bei Immundefizienz/Dysregulation auftreten, polymorphe lymphoproliferative Erkrankungen die bei Immundefizienz/Dysregulation auftreten, EBV+ mukokutane Ulzeration und Lymphome, die bei Immundefizienz/Dysregulation auftreten. Hierbei geht die klinische Präsentation, wie z.B. Alter, Lokalisation oder Immunstatus, mit in die Klassifikation ein.

EBV-positives DLBCL (NOS)

Dieses unter dem vorherigen Namen EBV-positives DLBCL der Älteren ist seit dem Auftreten auch bei jüngeren Patienten in obige Entität geändert worden. Jüngere Patienten haben oftmals eine bessere Prognose. Die differenzialdiagnostische Abgrenzung zum EBV-positiven Hodgkin-Lymphom kann schwierig sein.

Lymphomatoide Granulomatose

Dieses seltene Lymphom muss eine pulmonale Beteiligung EBV-positiver B-Zellen aufweisen und sollte gegenüber den EBV-positiven immundefizienz-bedingten B-Zell Lymphoproliferativen Erkrankungen abgegrenzt werden.

High-grade B-Zell-Lymphom

ehemalige Grauzonen-lymphome

Definition: Die Who-Klassifikation von 2016 unterschied zwei Formen von high-grade B-Zell-Lymphomen (HGBCL): die HGBCL NOS und die HGBCL mit MYC- und BCL2-Translokation und/oder BCL6-Translokationen (Double-hit, triple-hit HGBCL). Die Double-hit-Lymphome wurden nun enger gefasst (siehe oben) als HGBCL mit MYC- und BCL2-Translokation. Die HGBCL mit MYC und BCL6 Translokation fallen nun unter die HGBCL und werden nicht extra abgegrenzt, da sie eine molekular und biologisch sehr heterogene Gruppe darstellen.

Trotz dieser insgesamt heterogenen Gruppe bleibt das HGBCL NOS eine Ausschlussdiagnose für Fälle mit einer mehr mittelgroßen oft blastoiden oder gar Burkitt-ähnlichen Zytologie, die aber weder als Burkitt noch als DLBCL klassifiziert werden können. Diese Fälle sind insgesamt selten und setzen eine gute Fixierung und Prozessierung innerhalb der Pathologie voraus.

Eine Umklassifizierung von HGBCL mit TdT-Expression in die Gruppe der lymphoblastischen Lymphome entfällt nun nach der Klassifikation 2022. Multigenanalysen der letzten Jahre zeigten, dass diese Lymphome eher der Gruppe der HGBCL

zuzuordnen sind. Die Abgrenzung gegenüber den akuten Leukämien muss daher zukünftig klinisch und genetisch erfolgen.

Inzidenz: Seltene Entität, welche überwiegend im Erwachsenenalter auftritt. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen.

Ursprungszelle: reife Keimzentrumszelle (GCB) oder Post-Keimzentrums-Zelle (ABC)

Morphologie:

- Lymphknoten: Es dominieren meist kleine blastäre Zellen ohne prominente Nukleolen, wobei einzelne Lymphome auch eine klassische DLBCL-Morphologie mit Immunblasten und Zentroblasten zeigen können. Das bedeutet, dass man nicht alle high-grade B-Zell-Lymphome morphologisch klar definieren kann und zur abschließenden Klassifikation eine Translokationsanalyse (z.B. FISH) notwendig ist, siehe auch die Ausführungen oben.
- Das Infiltrat ist diffus, selten kann eine sinusoidale, noduläre oder interfollikuläre Infiltration vorliegen. Nekrosen sind häufig. Der Proliferationsindex (Ki67) liegt meist bei über 90%.
- Knochenmark: diffuses oder noduläres Infiltrationsmuster

Immunphänotyp: slg^{+/-}, clg^{+/-}, BCL-2^{+/-}, BCL-6^{+/-}, CD5^{-/+}, CD10^{-/+}, CD19⁺, CD20⁺, CD22⁺, CD79a⁺, CD30^{-/+}

Genetik: Es handelt sich auch auf der Ebene der Genexpression um eine Gruppe von Lymphomen mit überlappenden Profilen von Burkitt-Lymphomen und DLBCLs. Ein Teil der Lymphome ist durch eine Transformation aus einem Follikulären Lymphom entstanden. Sie zeigen eine MYC-Translokation kombiniert mit einer BCL-6- oder BCL-2-Translokation. Die MYC-Translokation kann aber auch mit einer Polysomie oder Amplifikation von BCL-2 kombiniert sein. Anders als beim Burkitt-Lymphom treten die Translokationen jedoch vor dem Hintergrund eines komplexen chromosomalen Karyotyps auf (siehe oben).

Prognostische Faktoren: Die Lymphome zeigen häufig einen aggressiven klinischen Verlauf mit Befall des Knochenmarks und des ZNS. Siehe auch die Ausführungen zu Beginn des Abschnittes.

Burkitt-Lymphom

Definition: Ein klinisch aggressives, jedoch chemotherapiesensitives B-Zell-NHL mit häufiger extranodaler Manifestation, gelegentlich leukämisch. Es manifestiert sich in drei klinischen Varianten:

- endemischer, nahezu immer EBV-positiver Typ (vor allem im Kieferbereich bei Kindern in Zentralafrika)
- sporadischer, nur zu 30% EBV-positiver Typ, häufig mit „bulky disease“ im Ileozökalbereich, als häufiges malignes Lymphom bei Kindern
- immundefizienzassoziierter Typ, vor allem bei HIV-Infektion mit EBV-Positivität in 25–40% der Fälle

EBV-positiver Typ

immundefizienzassoziierter Typ

Inzidenz: endemisch in Äquatorialafrika, sporadisch 1–2% aller Lymphome

Ursprungszelle: Keimzentrumszelle

Morphologie: Das charakteristische histologische Bild wird dominiert von monomorphen, dicht gelagerten mittelgroßen Zellen mit rundlichen Kernen und schmalem basophilem Zytoplasmasaum. Das extrem rasche Wachstum mit zahlreichen Mitosen und hoher Proliferationsfraktion (Ki67 nahezu 100%) bedingt auch viele Apoptosen und Kernrümmermakrophagen, häufig mit typischem sog. Sternenhimmel-Bild.

Die Variante des sog. atypischen Burkitt-Lymphoms zeigt eine größere Kernpleomorphie mit prominenten Nukleolen. Burkitt-ähnliche Lymphome mit niedrigerer Proliferationsrate und höherem Anteil reaktiver T-Zellen (sowie ohne *c-MYC*-Translokation) entsprechen eher dem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom.

Die seltenen TdT-positiven Burkitt-Lymphome wurden in der gegenwärtigen WHO-Klassifikation (2022) aus diese Gruppe herausgenommen und der Gruppe der lymphoblastischen Lymphome/Leukämien zugeordnet und sollten dort als B-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie mit *MYC*-Translokation benannt werden. Sie zeigen einen unreifen B-Zell-Typ mit einer *IG:MYC*-Translokation; bei diesen Lymphomen fehlt aber das „produktive“ *IGH*-Rearrangement. Sie zeigen ebenfalls ein DNA-Methylierungsmuster, das den Prä-B-Zell akuten Leukämien ähnlich ist, und weisen oft *NRAS*/*KRAS*-Mutationen auf.

Knochenmark: diffuses oder noduläres Infiltrationsmuster

Immunphänotyp: *slgM*⁺, *CD5*⁻, *CD23*⁻, *BCL-2*⁻, *CD10*⁺, *BCL-6*⁺, *CD19*⁺, *CD20*⁺, *CD22*⁺, *CD79a*⁺

Genetik: Praktisch in allen Fällen zeigt sich eine Translokation des *MYC*-Gens durch *t(2;8)(p12;q24)*, *t(8;14)(q24;q32)* oder *t(8;22)(q24;q11)*. Eine aktivierende Mutation des Transkriptionsfaktors *TCF-3* oder seines Inhibitors *ID3* kann in bis zu 70% der sporadischen Burkitt-Lymphome detektiert werden.

„Burkitt-ähnliches“ Lymphom

In der WHO-HAEM 4 wurden aggressive B-Zell-Lymphome mit 11q-Aberration als „Burkitt-ähnlich“ eingeordnet, da sie ein, dem Burkitt-Lymphomen ähnliches, Immun- und Genexpressionsprofil aufweisen. Neuere Studien zeigen jedoch, dass diese Lymphome vom Mutationsspektrum eher DLBCLs gleichen. In der WHO-HAEM 5 werden die Lymphome somit als high-grade B-Zell-Lymphom mit 11q-Aberration geführt.

Hodgkin-Lymphom (HL)

Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen

Definition: Das Hodgkin-Lymphom ist eine lymphatische Neoplasie, die durch eine kleine Minderheit (meist < 1%) der charakteristischen Tumorzellen, die Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen sowie ihrer Varianten, in einem bunten reaktiven, „entzündlichen“ Infiltrat gekennzeichnet ist. Dieser reaktive Hintergrund ist wahrscheinlich Folge eines Spektrums von Zytokinen, die von den Tumorzellen gebildet werden. Die HL machen etwa 30% aller malignen Lymphome aus und zeigen eine charakteristische zweigipfelige Altersverteilung mit einem ersten Gipfel im jungen Erwachsenenalter und einem zweiten im höheren Lebensalter. Das HL ist typischerweise eine nodale Erkrankung; charakteristisch ist beim nodulär-sklerosierenden Subtyp ein oft ausgeprägter mediastinaler Befall. Initialer Knochenmarkbefall und primäre extranodale Manifestationen sind selten.

Histogenese und Klassifikation: Das letzten Jahrzehnte brachten einen sprunghaften Wissenszuwachs über die Natur und die Histogenese des Morbus Hodgkin. Die B-Zell-Herkunft und Monoklonalität zumindest der meisten Fälle dieser Erkrankung konnten durch Kombination der Einzelzellmikrodissektion mit molekularpathologischen Analysen gesichert werden.

Diese und neuere morphologisch-immunphänotypische Untersuchungen führten dazu, dass zunächst zwei große Gruppen von HL unterschieden wurden: das

klassische HL und das noduläre Lymphozyten-prädominante HL oder sog. noduläre Paragranulom, das sich sowohl immunphänotypisch als auch klinisch deutlich von den Kategorien der klassischen HL abhebt.

Diese Unterscheidung bleibt in der WHO-HAEM5 bestehen, um eine einheitliche Klassifikation in laufenden klinischen Studien zu gewährleisten. Die ICC-Klassifikation wird der Tatsache gerecht, dass das noduläre Lymphozyten-prädominante HL eine enge Verwandtschaft zu den T-Zell/Histiozyten-reichen B-Zell-Lymphom aufweist. In der ICC wird es somit als B-Zell Lymphom, im Speziellen als noduläres Lymphozyten-prädominantes B-Zell-Lymphom klassifiziert.

Klassisches Hodgkin-Lymphom

Definition: Alle Subgruppen des klassischen Hodgkin-Lymphoms sind durch das Vorkommen einer Minderheit von klassischen Hodgkin- und Sternberg-Reed-Zellen in einem bunten, inflammatorischen Hintergrund gekennzeichnet. Die Subtypisierung erfolgt vor allem anhand der Histoarchitektur und der Zusammensetzung der reaktiven Hintergrundpopulation.

Klassisches Hodgkin-Lymphom, lymphozytenreich

Diese unter anderem durch die Arbeiten der *Deutschen Hodgkin-Studiengruppe* genauer abgegrenzte Kategorie zeigt ebenso wie das noduläre Paragranulom ein Vorherrschen von Lymphozyten. Es kann ein häufigeres noduläres und ein selteneres diffuses Wachstumsmuster unterschieden werden. Im Gegensatz zum Paragranulom entsprechen die neoplastischen Zellen jedoch morphologisch und immunphänotypisch denen des klassischen HL (CD15, CD30 meist positiv, CD45⁻, CD20 nur in einer Minderheit der Fälle heterogen positiv). Eine sichere Abgrenzung zwischen dem nodulären Paragranulom und der nodulären Variante des lymphozytenreichen klassischen HL erfordert daher eine immunhistochemische Untersuchung. Klinisch verhält sich diese Neoplasie ähnlich dem nodulären Paragranulom, fortgeschrittene Krankheitsstadien sind selten.

*Vorherrschen von
Lymphozyten*

Klassisches HL, nodulär-sklerosierender Typ

Der häufigste Typ des HL ist durch einen nodulären Umbau des Lymphknotens mit beträchtlicher Kollagenfaservermehrung gekennzeichnet. Die Infiltrate bestehen aus Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen, untermischt mit Eosinophilen, Lymphozyten und Fibroblasten. Eine charakteristische Tumorzellvariante sind die Lakunazellen, bei denen es zu einer fixierungsbedingten Schrumpfung des Zytoplasmas mit Ausbildung eines perinukleären Hofes kommt. Der Nachweis der Lakunazellen kann auch bei der Identifizierung der frühen, zellulären Phase der nodulären Sklerose ohne deutliche Fibrose hilfreich sein. Die Unterteilung des nodulär-sklerosierenden HL-Subtyps in zwei Untergruppen, Typ I und II, kann durch die Bewertung der Tumorzellzahl und Morphologie anhand des Vorschlags von *Bennett et al.* (Bennett et al. 1985) durchgeführt werden, obwohl dieses Grading bei neuen Therapien nicht von Relevanz zu sein scheint. Eine immunhistochemische Verifizierung ist in typischen Fällen nicht unbedingt notwendig. Klinisch manifestiert sich die Erkrankung oft mit einem Befall des Mediastinums, mit oder ohne Einschluss des Thymus.

Klassisches HL, Mischtyp

Hier findet sich eine manchmal nur partiell ausgeprägte Zerstörung der normalen Lymphknotenarchitektur durch ein buntes Infiltrat aus klassischen Reed-Sternberg- und Hodgkin-Zellen, Lymphozyten, Plasmazellen, Eosinophilen und Histiozyten, die manchmal vorherrschend sein können. Lakunarzellen oder eine Fibrosierung finden sich typischerweise nicht. Der Immunphänotyp und die klinische Manifestation unterscheiden sich nicht wesentlich vom nodulär-sklerosierenden Typ, aber eine primär mediastinale Manifestation ist selten.

Klassisches HL, lymphozytenarmer Typ

Diese Form ist bei uns die seltenste Variante und wird in ca. 1 % der Fälle diagnostiziert. Morphologisch findet sich ein Vorherrschen von Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen, wobei oft eine atypische Morphologie der Tumorzellen vorliegt. Ein Teil der Fälle ist von diffuser Fibrose begleitet. Von großer Bedeutung ist die Abgrenzung gegen hoch maligne NHL, insbesondere das großzellig-anaplastische Lymphom. Eine Expression von T-Zell-Markern, EMA oder CD45 spricht für ein großzellig-anaplastisches Lymphom, während die Expression von CD15 und dem B-Zell-Transkriptionsfaktor BSAP die Diagnose HL unterstützt.

*Expression von CD30
und meist auch CD15*

Immunphänotyp des klassischen HL: Die Expression von CD30 und meist auch CD15, bei Fehlen von CD45 und linienspezifischen Markern, ist charakteristisch für das klassische HL. Im Gegensatz zum nodulären Paragranulom werden B-Zell-Oberflächenmarker wie CD20 entweder gar nicht oder nur heterogen in einer Minderheit von Zellen exprimiert. Allerdings lässt sich in den meisten Fällen BSAP (PAX5) nachweisen, während die anderen B-Zell-Transkriptionsfaktoren Oct-2 und BOB-1 meist fehlen. ALK-1 ist negativ. Etwa 20–50 % der Fälle des klassischen HL, vor allem vom Mischtyp, exprimieren das latente Membranprotein 1 (LMP-1) des Epstein-Barr-Virus.

PAX5

Genetik des klassischen HL: Der geringe Tumorzellanteil beim HL hat bis vor Kurzem molekulare Untersuchungen sehr erschwert. In einem kleinen Teil der Fälle lassen sich schwache klonale Immunglobulin-Rearrangements bei konventioneller Untersuchung des Gesamtgewebes finden. Erst durch Einzelzelluntersuchungen konnte überzeugend gezeigt werden, dass bei fast allen Fällen des klassischen HL klonale Immunglobulin-Rearrangements vorliegen; 1–2 % tragen klonale T-Zell-Rezeptor-Rearrangements. Trotzdem zeigen Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen keinerlei Expression von Immunglobulinen, weder auf RNA- noch auf Proteinebene. In einem Teil der Fälle lassen sich sogenannte „cripling mutations“ in den Immunglobulin-Genen mit Entstehung von Stop-Kodons nachweisen, bei anderen Fällen liegt eine Inaktivierung der Immunglobulin-Transkription aus anderen Gründen vor, die eine Expression von Immunglobulinen verhindert. Da B-Zellen mit derartigen Mutationen im Keimzentrum normalerweise in die Apoptose gehen, müssen beim HL zusätzliche Mutationen postuliert werden, die eine Apoptose-Induktion verhindern. Zytogenetisch oder in FISH-Untersuchungen zeigt das klassische HL komplexe Aberrationen; eindeutige wiederkehrende Veränderungen sind nicht bekannt. Abhängig von Alter, Herkunft und Subtyp kann in ca. 20 % bis > 50 % von klassischen HL das Genom des Epstein-Barr-Virus (EBV) nachgewiesen werden, wobei ein Latenttyp II mit Expression von LMP-1 vorliegt. LMP-1 besitzt transformierende Wirkung und ist wahrscheinlich ein wichtiger Kofaktor für

„cripling mutations“

Epstein-Barr-Virus

die Tumorentstehung EBV-positiver Fälle. Die EBV-Expression ist prognostisch eher günstig zu werten.

Noduläres Lymphozyten-prädominantes Hodgkin-Lymphom

Während in der WHO-HAEM 5 diese Entität bestehen bleibt, ersetzt die ICC das noduläre Lymphozyten-prädominante Hodgkin-Lymphom durch das noduläre Lymphozyten-prädominante B-Zell-Lymphom (siehe auch Einleitung des Hodgkin-Lymphom Abschnittes).

Definition: Das noduläre Lymphozyten-prädominante Hodgkin-Lymphom ist eine vom Keimzentrum abstammende B-Zell-Neoplasie und zeigt im Gegensatz zu den klassischen HL eine konstante Expression von B-Zell-Markern, hat mit Letzterem aber das Vorherrschen einer reaktiven Zellpopulation gemeinsam. Das noduläre Paragranulom wird häufig im Stadium I diagnostiziert, verläuft unabhängig von der Therapie meist indolent und hat eine sehr gute Prognose. Spätrezidive sind jedoch häufig.

Morphologie: Morphologisch zeigt der befallene Lymphknoten in der Übersicht zumindest abschnittsweise ein noduläres, progressiv transformierten Keimzentren entsprechendes Muster. Hier sind kleine Lymphozyten die vorherrschende Zellpopulation. Die neoplastische Zelle ist die L&H-Zelle (lymphocytic and histiocytic) oder auch Popcorn-Zelle, die einen großen, lobulierten und eingekerbten Zellkern mit mehreren kleineren Nukleolen und einem wechselnd breiten Zytoplasmasaum aufweist. Die L&H-Zellen sind meist recht selten. Die prognostisch relevanten Subgruppen aufgeführt und somit das Lymphom auch graduiert werden: Grad 1 entspricht den FAN Pattern A-C, Grad 2 entspricht den FAN Pattern D-F. Grad 2 Fälle zeigen weniger ein noduläres und eher diffuses Wachstumsmuster mit einer deutlichen Infiltration von T-Zell und konsekutivem Verlust von infiltrierenden kleinen B-Zellen. Grad 2 noduläre Lymphozyten prädominante Hodgkin-Lymphome werden wie DLBCL behandelt.

Popcorn-Zelle

Immunphänotyp: Die Tumorzellen zeigen eine starke, homogene Expression von B-Zell-Markern wie CD20 und CD79a, CD45⁺, CD30⁻, CD15⁻, EMA^{+/-}. Positivität für B-Zell-spezifische Transkriptionsfaktoren (Oct-2, BOB-1, PU-1, BSAP (PAX5)). EBV⁻.
Genetik: Die Infiltratzellen zeigen nur im Einzelzell-Assay ein nachweisbares klonales Immunglobulin-Genrearrangement.

Plasmozytom/Plasmazellmyelom

Siehe Tumormanual „Multiples Myelom“.

T-Zell-Neoplasien

In der WHO-HAEM 5 wurden gegenüber der 2016 WHO-Klassifikation nur wenige Änderungen vorgenommen.

Hier dargelegt werden vorwiegend die in Mitteleuropa relevanten T-Zell-Lymphome.

Vorläufer-T-Zell-Neoplasien

Vorläufer-T-Zell-lymphoblastische(s) Leukämie/Lymphom

T-ALL/T-LBL

Definition: Neoplasie der Lymphoblasten der T-Zell-Reihe. Bei Befall des Knochenmarks und leukämischer Ausschwemmung: T-ALL; ansonsten bei nodalem bzw. extranodalem Befall (Mediastinum): T-lymphoblastisches Lymphom. T-lymphoblastische Lymphome (T-LBL) repräsentieren mit bis zu 90% aller lymphoblastischen Lymphome den Hauptteil dieser Entität und kommen am häufigsten im Mediastinum/Thymus vor. Ein Pleurabefall ist dementsprechend häufig. Aggressive Neoplasie mit gutem Therapieansprechen.

Inzidenz: ca. 15% der ALL im Kindesalter und 25% der ALL im Erwachsenenalter

Ursprungszelle: naive T-Zelle

Morphologie: Morphologisch sind die Zellen denen der B-ALL ähnlich. Nukleolen fehlen oder sind klein. Beim T-LBL kann ein Sternenhimmelmuster vorliegen. CD3 wird wegen der Unreife der Zellen häufig nur im Zytoplasma gefunden.

Immunphänotyp: TdT⁺, CD1a^{+/-}, CD3^{+/-}, CD7⁺, CD5⁺, CD10^{+/-}, CD4⁺, CD8^{+/-}, CD177^{+/-}. Viele T-LBL/ALL zeigen charakteristischerweise eine Koexpression von CD4 und CD8.

Genetik: In einem Drittel der Fälle bestehen Translokationen, die den alpha- oder delta-T-Zell-Rezeptor-Lokus auf Chromosom 14q11,2 mit einer Reihe verschiedener Partnergene betreffen (*MYC, TAL1, RBTN1, RBTN2, HOX11, LCK*).

Periphere „reife“ T-Zell- und NK-Zell-Neoplasien

Definition: Reife T-Zell- sowie NK-T-Zell-Lymphome sind seltene Erkrankungen, die weltweit weniger als 12% der NHL ausmachen. Es bestehen erhebliche geografische Unterschiede; so kommen T-Zell-Lymphome in Asien und Teilen Südamerikas deutlich häufiger vor als beispielsweise in Europa.

Im Gegensatz zu den reifen B-NHL finden sich bei den reifen T-NHL mit wenigen Ausnahmen keine so klaren, mit spezifischen Krankheitsbildern assoziierte Antigenprofile. Eine Ursprungszelle lässt sich meistens nicht identifizieren und eine immunhistochemische Bestimmung der Klonalität, analog der Leichtkettenrestriktion beim B-NHL, ist nicht möglich. Es findet sich eine variable Expression von T-Zell-assoziierten Oberflächenmolekülen, und aberrante Expressionsmuster bzw. Antigenverlust können ein guter Hinweis für eine T-Zell-Neoplasie sein. Aus diesen Gründen finden sich seltener als bei B-NHL klassische, einen Subtyp definierende Immunphänotypen. Reife T-Zell-Lymphome repräsentieren reife oder postthymische T-Zellen. Natürliche Killerzellen (NK) sind den reifen T-Zellen ähnlich und werden daher von der WHO dieser Gruppe zugeordnet. Die Einteilung nach WHO berücksichtigt morphologische, immunphänotypische, molekulargenetische und verstärkt auch klinische Kriterien.

Es gibt zwei Hauptgruppen von T-Lymphozyten, die auf der unterschiedlichen Zusammensetzung des T-Zell-Rezeptors beruhen: alpha/beta-T-Lymphozyten und gamma/delta-T-Lymphozyten. Alpha/beta-T-Lymphozyten teilen sich auf in CD4-positive (Helfer-) und CD8-positive (zytotoxische) Zellen. NK-Zellen sind den zytotoxischen T-Lymphozyten ähnlich und exprimieren CD2, CD7, CD56 sowie CD57. Sie zeigen keine Umlagerungen des T-Zell-Rezeptors. Bei den zytotoxischen NK-

in Asien und Teilen
Südamerikas deutlich
häufiger

alpha/beta-T-Lympho-
zyten
gamma/delta-T-Lym-
phozyten

und T-Lymphozyten lassen sich Perforin, Granzym B und T-Zell-intrazelluläres Antigen (TIA-1) als immunhistochemische Marker einsetzen.

Prädominant leukämische T-Zell-Neoplasien

Eine Gruppe insgesamt seltener Neoplasien, deren klinisches Spektrum von relativ indolenten (T-LGL) bis hin zu aggressiven Formen reicht.

T-LGL

- T-Zell-prolymphozytische Leukämie
- T-Zell-LGL (large granular lymphocyte)-Leukämie
- aggressive NK-Zell-Leukämie und indolente LGL-Leukämie vom NK-Typ

Nähere Beschreibung siehe Kapitel „Immunzytologische Untersuchungen bei malignen Lymphomen“.

Prädominant nodale T-Zell-Neoplasien

Peripheres T-Zell-Lymphom (nicht näher spezifiziert, NOS)

Definition: In dieser häufigsten Kategorie peripherer T-Zell-Lymphome wurden mehrere Kategorien der Kiel-Klassifikation zusammengefasst, die morphologisch schlecht reproduzierbar waren. Das periphere T-Zell-Lymphom NOS stellt ein aggressives NHL mit schlechter Prognose dar, die Patienten präsentieren sich meist in einem fortgeschrittenen Stadium. Bei einigen Patienten besteht eine Assoziation mit autoimmunologischen Erkrankungen.

Inzidenz: selten, jedoch häufigstes reifes T-Zell-Lymphom, Altersgipfel: 60 Jahre

Morphologie:

- Lymphknoten: Morphologisch findet sich meist eine deutliche Polymorphie des Infiltrats mit mittelgroßen bis großen, pleomorphen Zellen mit oft irregulären Zellkernen und häufig hellem Zytoplasma. Reed-Sternberg-ähnliche Zellen können vorkommen. Das Zellbild im Hintergrund ist oft bunt, bestehend aus Histiozytengruppen, eosinophilen Granulozyten und reichlich Plasmazellen. Epitheloide Venolen können vorkommen.
- Knochenmark: Die Infiltration im Knochenmark kann sehr diskret sein, ist aber praktisch immer von einer nodulären Fibrose begleitet.

Immunphänotyp: CD3⁺, variable Expression von T-Zell-Markern, CD4⁺ >> CD8⁺, auch CD4⁻/8⁻, CD30⁽⁺⁾

Genetik: Es finden sich rearrangierte T-Zell-Rezeptor-Gene. Oft ist ein komplexer Karyotyp nachweisbar. Eine Translokation von ITK zu SYK, t(5;9)(q33;q22), wurde als seltenes genetisches Ereignis beschrieben.

Prognostische Faktoren: Der sicherste prognostische Faktor ist der klinische Internationale Prognoseindex, sichere immunphänotypische, morphologische oder molekularpathologische Faktoren sind bis jetzt nicht definiert.

Lymphome der folliculären T-Helferzellen (FTH)

Nodales TFH-Zell-Lymphom, angioimmunoblastischer Typ

Nodales TFH-Zell-Lymphom, folliculärer Typ

Nodales TFH-Zell-Lymphom, NOS

FTH-Phänotyp

Definition: Follikuläre T-Helfer-Zellen sind eine Subpopulation von T-Zellen, welche immunhistochemisch gut charakterisiert sind. Nodale Lymphome mit einem FTH-Phänotyp (AITL und follikuläres T-Zell-Lymphom) gleichen sich auch in ihrem Genexpressionsprofil und werden deshalb in einer Kategorie zusammengefasst. Das nodale TFH-Zell-Lymphom, angioimmunoblastischer Typ ist ein peripheres T-Zell-Lymphom mit charakteristischer morphologischer Begleitreaktion in Form von Proliferaten „hoher endothelialer Venolen“ und follikulär-dendritischer Zellen. Vor der Verfügbarkeit molekulargenetischer Studien wurde diese Entität aufgrund des bunten zytologischen Bildes bei häufigem Fehlen eindeutig atypischer Zellelemente, der auffälligen klinischen Begleitsymptomatik sowie aufgrund der immer wieder berichteten Remissionen durch eine Steroidtherapie vielfach als pathologische Immunreaktion gewertet; der Nachweis klonaler T-Zell-Rezeptor-(TCR-)Rearrangements sowie zytogenetischer Aberrationen in fast allen Fällen bestätigte jedoch die maligne Natur dieser Erkrankung.

Inzidenz: 15–20% der T-Zell-Lymphome und ca. 1–2% aller NHL, Altersgipfel: > 60 Jahre

Morphologie:

- Lymphknoten: Es findet sich ein komplexes, oft eher hypozelluläres Bild mit aufgehobener Lymphknotenstruktur, sogenannten ausgebrannten Keimzentren, offenen Sinus und Überspringen der Kapsel durch das atypische Infiltrat. Typisch ist eine Proliferation postkapillärer Venolen mit prominenten Endothelien und einer bunten Zellpopulation aus epitheloiden Histiozyten, Plasmazellen, Eosinophilen und Clustern von follikulären dendritischen Zellen. Die unterschiedlich großen Tumorzellen zeigen gebuchtete Kerne und ein breites, blaßes Zytoplasma. Das Vorkommen von Reed-Sternberg-ähnlichen Zellen (CD30⁺, CD15⁺, CD20^{+/-}, oftmals EBV-positiv) erschwert manchmal die Abgrenzung zum Hodgkin-Lymphom.
- Knochenmark: Die Infiltration im Knochenmark spiegelt die polymorphe Begleitreaktion im Lymphknoten wider. Es besteht ein noduläres Infiltrat, das aus Histiozyten, Plasmazellen, proliferierenden FDC (follikulär-dendritischen Zellen) und nur wenigen Tumorzellen besteht.

Immunphänotyp: Tumorzellen aufgrund des polymorphen Bildes oft nicht eindeutig identifizierbar: CD3⁺, CD4⁺, aberrant CD10⁺ CLCX13⁺. Reichlich reaktive CD8⁺ T-Zellen, CD20⁺ B-Zellen und polyklonale Plasmazellen. CD21 zum Nachweis der FDC.

Genetik: Klonales TCR-Rearrangement in 75% der Fälle. Es finden sich variable Aberrationen einschließlich von Trisomien 3, 5 und X.

Besonderheiten: Die mit dem Lymphom einhergehende Immundefizienz führt häufig zu einer Infektion oder Reaktivierung von EBV und EBV-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankungen. Diese können in ein EBV⁺ DLBCL oder Hodgkin-Lymphom übergehen.

Nodales TFH-Zell-Lymphom, follikulärer Typ

Ein weiteres Lymphom stellt das nodale TFH-Zell-Lymphom, follikulärer Typ dar, welches durch einen TFH-Immunphänotyp und eine follikuläre Wuchsform charakterisiert ist. In der WHO-HAEM 4 noch provisorisch werden diese Lymphome als definitive Entität in der WHO-HAEM 5 aufgenommen (anlog des nodalen TFH-Zell-Lymphom (NOS)).

Großzellig-anaplastisches Lymphom (ALCL), primär systemisch, ALK⁺ und ALK⁻

Definition: T-Zell-Lymphom, das aus charakteristischen pleomorphen, großen CD30⁺ Zellen besteht und in der Mehrheit der Fälle für das „anaplastic lymphoma kinase“-Protein (ALK) positiv ist. Es befällt sowohl Lymphknoten als auch extranodale Regionen wie Haut, Knochen, Weichgewebe und Lungen.

„anaplastic lymphoma kinase“-Protein (ALK)

Inzidenz: Ca. 3% der NHL. Altersgipfel: Es besteht eine bimodale Altersverteilung; ALK-positive Patienten sind in der Regel jünger (dritte Lebensdekade und jünger), ALK-negative Patienten sind i. d. R. älter.

Morphologie:

- Lymphknoten: Es besteht eine klassische anaplastische Zytologie mit oft hufeisenförmigen, sehr großen Zellkernen; daneben gibt es jedoch auch monomorph-kleinzellige oder Histiocyten-reiche Varianten. Ein charakteristisches Merkmal ist die Ausbreitung der Tumorzellen in den Lymphknotensinus. Charakteristisch ist die oben angesprochene starke Expression von CD30 und des epithelialen Membran-Antigens bei gelegentlich fehlendem Nachweis von T-Zell-Markern.
- Knochenmark: Eine Infiltration im Knochenmark kann ohne Immunhistochemie leicht übersehen werden, da das für andere NHL-Infiltrate typische Begleit-infiltrat fehlt und die Tumorzellen oft disseminiert auftreten.

Immunphänotyp: Beim T-Zell-Typ variabel T-Linien-spezifische Marker, insbesondere CD4 (CD3, CD5, CD7 sind oft negativ) sowie CD30⁺⁺, EMA⁺, ALK⁺ (nukleär und/oder zytoplasmatisch), Granzym B⁺, Perforin⁺, TIA1⁺, EBV⁻. Beim sog. Nullzelltyp keine nachweisbare Expression von T- oder B-Linien-spezifischen Markern.

Genetik: Translokation t(2;5)(p23;q35) mit der Fusion von ALK- und Nukleophosmin(NPM)-Genen. Es können auch andere Translokationspartner von ALK auftreten, die z.T. mit unterschiedlichen immunhistochemischen ALK-Expressionsmustern assoziiert sind. Klonales TCR-Rearrangement in der Mehrheit der Fälle.

Prognostische Faktoren: ALK-Expression ist prognostisch günstig. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt hier bei 80%, im Gegensatz zu 20% bei ALK-negativen Fällen.

Prädominant extranodale, extrakutane T-Zell-Neoplasien

Die meisten dieser Entitäten sind in Mitteleuropa sehr selten, werden jedoch aufgrund der Einbeziehung in die WHO-Klassifikation hier kurz beschrieben. Gemeinsam sind ihnen ein breites zytologisches Spektrum, Heterogenität in der Expression von T-Zell-Antigenen, die Expression von zytotoxischen Molekülen (TIA-1, Granzym B, Perforin) und eine schlechte Prognose.

Extranodales NK-/T-Zell-Lymphom

Definition: Diese bei uns sehr seltene Entität findet sich häufig in Teilen Chinas und in der indigenen Bevölkerung Mittel- und Südamerikas und ist nahezu immer mit einer EBV-Infektion assoziiert.

EBV-Infektion

Morphologie: Es findet sich ein angiozentrisches/angioinvasives Infiltrat aus kleinen „reifen“ Lymphozyten und atypischen bzw. blastären T-Zellen, daneben Plasmazellen, eosinophile Granulozyten und Histiocyten. Durch die Gefäßinfiltration kommt es zu Nekrosen.

Immunphänotyp: CD2⁺, CD3^{-/+}, CD4/8⁻, CD7^{+/-}, CD56⁺, Granzym B⁺, Perforin⁺, TIA1⁺, EBV⁺ (EBER⁺)

Genetik: Die T-Zell-Rezeptor-Gene sind meist in Keimbahnkonfiguration. Zahlreiche zytogenetische Aberrationen, jedoch bis jetzt ohne spezifische Translokation.

Intestinale T-Zell- und NK-Zell-Lymphome

Definition: Es existieren im Wesentlichen zwei Formen, das enteropathieassoziierte T-Zell Lymphom (EATL) und das monomorphe epitheliotrope intestinale T-Zell-Lymphom (MEITL). Die Lymphome zeigt einen aggressiven Verlauf mit schlechter Prognose.

Morphologie: Morphologisch findet sich meist eine Zottenatrophie mit starker Vermehrung intraepithelialer T-Lymphozyten. Das Bild der neoplastischen T-Zellen ist variabel und reicht von kleinen lymphozytären Zellen bis hin zu bizarren blastären Zellen. Die Lymphominfiltrate treten oft multifokal auf, sind immer wieder ulzeriert und führen häufig zur Perforation des Darms. Morphologisch werden 2 Typen, die polymorph-großzellige Variante (EATL I) und die monomorph-kleinzellige Variante (EATL II), unterschieden.

Immunphänotyp: CD3⁺, CD5⁺, CD4⁻, CD7⁺, CD8^{+/-}, CD56^{-/+}, CD30^{-/+}. SYK- in EATL Intraepitheliale Lymphozyten zeigen oft den gleichen Phänotyp.

Genetik: Klonales TCR-Rearrangement in der Mehrzahl der Fälle von MEITL. HLA DQA1*0501, DQB1*0201-Genotyp bei den meisten Patienten (Sprue-assoziiert). MEITL zeigt häufig Mutationen in SETD2, STAT5B, JAK3, GNAI2 und p53 auf.

EATL, MEITL

Indolentes T-Zell-Lymphom des Gastrointestinaltrakts und indolente NK-Zell-Lymphoproliferation des Gastrointestinaltrakts

In der WHO-HAEM 5 werden zwei indolente T/NK-Zell-Neoplasien aufgeführt, die klar von den oben genannten manifesten Lymphomen abzugrenzen sind. Das indolente T-Zell-Lymphom bleibt auf die Mukosa begrenzt ohne invasives Wachstum mit einer Ausbreitung häufig auf den gesamten Darm. Die NK-Zell-Lymphoproliferation zeigt einen sehr indolenten Verlauf und kann sogar in eine Regression übergehen. Beide Entitäten sind klonal und weisen teils spezifische genetische Alterationen auf.

Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom

Definition: Im Gegensatz zu den meisten anderen extranodalen T-NHL ist dieser Tumor primär meist generalisiert, mit Hepatosplenomegalie und häufigem Knochenmarkbefall. Er betrifft vor allem junge Männer, typischerweise mit Thrombozytopenie und Splenomegalie. Ein Teil der Fälle tritt nach einer Organtransplantation auf. Die Prognose ist schlecht.

Morphologie: Es findet sich eine vornehmlich sinusoidale Ausbreitung von monomorphen, mittelgroßen Tumorzellen in Leber, Milz und Knochenmark. Sie sind CD8⁺ oder CD4⁻/CD8⁻, häufig CD56⁺ und exprimieren die d-Kette des TCR. EBV ist negativ. Zytogenetisch wurde ein Isochromosom 7q als wiederkehrende Aberration beschrieben.

Thrombozytopenie und Splenomegalie

Subkutanes pannikulitisches T-Zell-Lymphom

Definition: Klinisch anfangs indolenter Tumor mit subkutanen Knoten, die initial als Pannikulitis-ähnliches Bild mit Infiltration des Fettgewebes durch lymphatische Zellen und Makrophagen imponieren.

Morphologie: Die CD8⁺, zytotoxischen Tumorzellen zeigen oft eine typische randständige Auskleidung von Fettvakuolen und zahlreiche Apoptosen. Ein klonales TCR-Rearrangement ist immer nachweisbar.

Primär kutane T-Zell-Neoplasien

(siehe auch Kapitel „Kutane Lymphome“)

Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom

Die Mycosis fungoides ist eine T-Zell-Neoplasie der Haut mit stadienhaft ablaufendem Krankheitsgeschehen, die nach oft langjährigen indolenten, auf die Haut beschränkten Manifestationen terminal in ein aggressives, disseminiertes Lymphom übergehen kann. Im initialen Krankheitsstadium ist eine Abgrenzung gegen chronische Dermatitis sowohl klinisch als auch histomorphologisch sehr schwierig. Die neoplastischen Zellen exprimieren meist CD4 neben anderen T-Zell-Markern. Das Sézary-Syndrom ist eine aggressivere Variante der Mycosis fungoides mit generalisierter Erythrodermie und leukämischer Beteiligung des peripheren Blutes.

T-Zell-Neoplasie der Haut

CD30⁺ T-Zell-lymphoproliferative Erkrankungen der Haut

Die CD30⁺ T-Zell-Proliferationen der Haut umfassen ein Spektrum von Erkrankungen, die von der klinisch benigne verlaufenden lymphomatoiden Papulose bis zum kutanen großzellig-anaplastischen Lymphom (ALCL) reichen. Das kutane ALCL ist im Gegensatz zur systemischen Form immer ALK-1-negativ und zeigt meist eine gute Prognose, auch bei lokalen Therapieformen. Die CD30⁺ T-Zell-lymphoproliferativen Erkrankungen sind meist CD4⁺ und zeigen eine variable Expression anderer T-Zell-Marker.

Lymphoproliferative Erkrankungen bei Immundefekten

(Siehe auch Kapitel „Maligne Lymphome im Rahmen der HIV-Erkrankung und Posttransplantationslymphome“)

Patienten mit angeborener und erworbener Immunsuffizienz haben ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung lymphoproliferativer Erkrankungen, die gehäuft mit einer EBV-Infektion assoziiert sind. Dabei findet sich ein Spektrum von polyklonalen Zellproliferaten über oligoklonale Formen bis hin zu klonalen malignen Lymphomen, wobei ganz überwiegend die B-Zell-Reihe betroffen ist. Bei immundefizienten Patienten finden sich vermehrt extranodale Lymphome, insbesondere Lymphome des ZNS und des Gastrointestinaltraktes.

AIDS-definierende
Erkrankungen

Erworbenes Immundefektsyndrom (AIDS)

Definition: Maligne Lymphome bei HIV-infizierten Patienten gehören zu den sogenannten AIDS-definierenden Erkrankungen und treten zurzeit bei ungefähr 10 % der HIV-positiven Patienten auf, möglicherweise mit steigender Inzidenz. Der Befall ist, unter Einbeziehung extranodaler Manifestationen, in der Regel sehr ausgeprägt mit Infiltration insbesondere von zentralem Nervensystem, Gastrointestinaltrakt, Knochenmark und Haut. 75 % der Patienten zeigen klinisch eine B-Symptomatik. Die mittlere Überlebenszeit für AIDS-Patienten mit NHL beträgt durchschnittlich deutlich weniger als ein Jahr, wobei immunoblastenreiche Lymphome die schlechteste Prognose aufweisen.

Morphologie: Histopathologisch überwiegen B-Zell-Lymphome von hohem Malignitätsgrad mit diffusem Wachstumsmuster, vor allem diffuse großzellige B-NHL mit immunoblastischer Morphologie und Burkitt-Lymphome. Seltene Varianten sind das mit dem Humanen Herpesvirus 8 assoziierte primäre Ergusslymphom, das meist keine linienspezifischen Antigene exprimiert, und das oft in der Mundhöhle auftretende plasmoblastische Lymphom. Ansonsten ist der Immunphänotyp dem der sporadischen Lymphome identisch.

Genetik: Häufig kann molekularpathologisch (z.B. durch in situ Hybridisierung) eine Assoziation mit dem Epstein-Barr-Virus nachgewiesen werden. Neben klonalen Immunglobulin-Rearrangements finden sich beim Burkitt-Lymphom Rearrangements des *c-MYC*-Onkogens.

Z. n. Transplantation (PTLD)

Immunsuffizienz,
EBV-Infektion

Definition: Innerhalb von wenigen Monaten bis hin zu mehreren Jahren nach Transplantationen findet sich eine deutlich erhöhte Prävalenz von lymphoproliferativen Erkrankungen, wobei ein Zusammenspiel aus iatrogen bedingter Immunsuffizienz, EBV-Infektion und Transplantat-bedingter allgemeiner Immunstimulation pathogenetisch von Bedeutung sein soll. Die Prävalenz ist abhängig vom Transplantationstyp (Niere: 1–2,5 %; Herz: ca. 5 %; Herz-Lunge: ca. 9 %; Leber: 2,3–4 %; Knochenmark allogene: ca. 1 %), vom Alter des Patienten und von der Art und Intensität der medikamentösen Immunsuppression. Die neue WHO-Klassifikation unterscheidet Frühläsionen (Plasmazellhyperplasie und infektiöse-Mononukleoseartig), die klassischen polymorphen Lymphoproliferationen und monomorphe Lymphome, die meist lange nach Transplantation auftreten und wie die sporadischen Lymphome klassifiziert werden (siehe auch Kapitel „Maligne Lymphome im Rahmen der HIV-Erkrankung und Posttransplantationslymphome“).

Morphologie: Die polymorphe B-Zell-Lymphoproliferation zeigt ein buntes Bild mit unterschiedlichen Blasten, gelegentlich Reed-Sternberg-artigen Riesenzellen, kleinen Lymphozyten, Plasmazellen und oft ausgedehnten Nekrosen.

Genetik: Während die Frühläsionen polyklonal sind, findet sich bei allen monomorphen und bei der Mehrheit der polymorphen Läsionen ein monoklonales Immunglobulin-Rearrangement. Trotz des Vorliegens einer monoklonalen Population spricht ein Teil der polymorphen PTLD auf Absetzen der Immunsuppression an, während monomorphe Lymphome einer Chemotherapie bedürfen. Die große Mehrheit der frühen und polymorphen Läsionen ist EBV-positiv.

Literatur

- Adam P, Schiefer AI, Prill S et al (2012) Incidence of preclinical manifestations of mantle cell lymphoma and mantle cell lymphoma in situ in reactive lymphoid tissues. *Mod Pathol* 25(12): 1629–36
- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al (2022) The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms, Leukemia; doi: 10.1038/s41375-022-01620-2
- Anagnostopoulos I, Hansmann ML, Franssila K et al (2000) European Task Force on Lymphoma project on lymphocyte predominance Hodgkin disease: histologic and immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes. *Blood* 96: 1889–99
- Baliakas P, Jromin S, Iskas M, et al (2019) Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations, and clinical impact. *Blood* 133: 1205–16
- Bennett MH, MacLennan KA, Easterling MJ et al (1985) Analysis of histological subtypes in Hodgkin's disease in relation to prognosis and survival. In: Quaglino D, Hayhoe FGJ (eds) *The Cytobiology of leukaemias and lymphomas*. Sero Symposia Publications. Raven Press, New York, USA
- Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al (2022) The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: A Report from the Clinical Advisory Committee. *Blood* 15;140(11): 1229–53; doi: 10.1182/blood.2022015851
- Jaffe ES, Harris NL, Stein H et al (2008) *World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues*. IARC Press, Lyon
- Lennert K, Feller A (1992) *Histopathology of non-Hodgkin's Lymphomas*, 2nd ed. Springer, New York, USA
- Lennert K, Stein K, Kaiserling E (1975) Cytological and functional criteria for the classification of malignant lymphomata. *Br J Cancer* 31 (Suppl 2): 29–43
- Lukes RJ, Collins RD (1974) Immunologic characterization of human malignant lymphomas. *Cancer* 34 (Suppl): 1488–1503
- Rappaport H (1966) Malignant lymphomas: nomenclature and classification. In: *Tumors of the Hematopoietic System*. Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, USA
- Stein H, Hummel M (1999) Cellular origin and clonality of classic Hodgkin's lymphoma: immunophenotypic and molecular studies. *SeminHematol* 36: 233–41
- The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project (1982) National Cancer Institute sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphomas. Summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer* 49: 2112–35

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

Immunzytologische Untersuchungen bei malignen Lymphomen

V. Bücklein, A. Höllein, K. Götze, S. Kuhn, M. Subklewe

Schlagwörter

- Durchflusszytometrie • Antigenprofile • Targetantigenexpression
- Measurable Residual Disease • reifzellige B-Zell-Neoplasien
- reifzellige T- und NK-Zell-Neoplasien

Die Durchflusszytometrie (*Flow cytometry*, FCM) ist eine etablierte Methode in der Diagnostik lymphatischer Erkrankungen. Mithilfe monoklonaler Antikörper, seltener auch spezifizierter polyklonaler Antikörperpräparationen (z. B. gegen Immunglobulinfraktionen), ist es möglich, Zelloberflächenantigene und intrazytoplasmatische Antigene eindeutig zu charakterisieren. Durch die parallele Erfassung mehrerer Antigene auf einzelnen Zellen werden charakteristische Antigenprofile qualitativ und quantitativ erfasst. Auf diese Weise können normale Zelltypen des hämatopoetischen Systems und deren maligne Äquivalente den unterschiedlichen Zelllinien, z. B. B- oder T-lymphatisch, und dem jeweiligen Differenzierungsstadium (unreifzellig bis reifzellig) zugeordnet werden. Die hierfür verwendeten Antikörper sind in der Regel direkt an ein Fluorochrom gekoppelt. Die Anwendung direkter Immunfluoreszenz erlaubt die Mehrfachmarkierung der Zellen mit Antikörpern unterschiedlicher Spezifität, die unterschiedliche Fluorochrome tragen und in überwiegend getrennten Spektralbereichen erfasst werden. Die Fluoreszenzintensität stellt dann ein Maß für die Antigendichte dar. Die Auswertung erfolgt mit einem Durchflusszytometer. Letzteres stellt ein opto-elektronisches Messsystem dar, bei dem von in Suspension vorliegenden Zellen optische Signale unterschiedlicher Qualität wie Lichtstreuung (als Maß für Zellgröße und Granularität) sowie verschiedene Fluoreszenzsignale der verwendeten Antikörper gleichzeitig detektiert werden können (sogenannte multiparametrische Analyse). Die computergesteuerte Durchflusszytometrie ermöglicht eine rasche Analyse einer großen Zahl von Einzelzellen (bis zu mehrere Millionen Zellen in wenigen Minuten) bei gleichzeitiger Erfassung mehrerer Fluoreszenzmarkierungen, der Zellgröße und der Granularität. Mit Durchflusszytometern der neueren Generation sind parallele Messungen von bis zu 18 Fluorochromen bzw. Antigenen möglich. Entsprechend sehen aktuelle Panelvorschläge (z. B. des EuroFlow-Konsortiums (www.euroflow.org)) Messungen von üblicherweise bis zu 10 Fluorochromen vor. Die Erweiterung der diagnostischen Panels führt zu einer überlegenen Koexpressionsanalyse und verbesserten Darstellung kleinerer Subpopulationen, was sowohl in der Diagnostik als auch im Measurable-Residual-Disease-(MRD-)Setting hilfreich ist. Auch bei Probenmaterial mit nur geringer Zellzahl, z. B. Liquor, ist die Reduktion der Anzahl von Färberöhrchen vorteilhaft, da pro Röhrchen und Ansatz (und damit pro Zelle) mehr Antigene gleichzeitig bestimmt werden können. Aller-

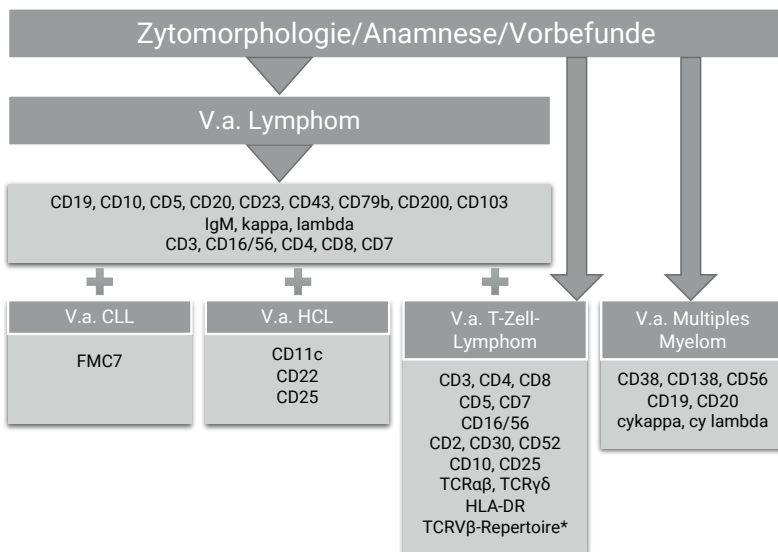
Die Durchflusszytometrie unterscheidet benigne und maligne lymphatische Vorläufer- und reifzellige Neoplasien anhand ihres Antigenprofils.

dings erhöht sich die Komplexität der Durchflusszytometrie, da in Panels mit mehr als 6 Antikörpern die Wahl des Fluorochroms in Bezug auf die Expressionsstärke des Antigens zu berücksichtigen ist. So sollten Antigene, die stark bzw. mit deutlichen Unterschieden innerhalb der Population exprimiert werden, mit weniger fluoreszenzintensiven Antikörperkonjugaten nachgewiesen werden. Die jüngsten Technologieentwicklungen haben dazu geführt, dass die Durchflusszytometrie eine Sensitivität erreicht hat, die bisher nur durch molekulare Methoden erzielt werden konnte. Zur Qualitätssicherung und zur Verbesserung der Vergleichbarkeit von durchflusszytometrischen Messungen, insbesondere im MRD-Setting, ist weiterhin eine Standardisierung und Harmonisierung mit Angabe der Antikörperpanels einschließlich verwendeter Antikörperklone anzustreben.

WHO-Klassifikation der lymphatischen Neoplasien

Die aktualisierte 5. Edition der WHO-Klassifikation hämatolymphoider Tumore von 2022 unterscheidet Erkrankungen der B- und T-/NK-Zellen. Innerhalb dieser beiden Kategorien werden dann zusätzlich jeweils Vorläufer- und reifzellige Neoplasien voneinander abgegrenzt. (Alaggio et al. 2022)

Ausgewählte bzw. in der immunzytologischen/durchflusszytometrischen Routinediagnostik von peripherem Blut oder Knochenmark häufiger vorkommende reifzellige Lymphomentitäten der B- bzw. T-/NK-Zell-Reihe sollen im Folgenden näher besprochen werden. Eine Übersicht zum Vorgehen bei der durchflusszytometrischen Diagnostik findet sich in Abbildung 1. Ergänzend wird auf die entsprechenden Abschnitte des Kapitels „Pathologisch-anatomische Grundlagen maligner Lymphome“ dieses Manuals verwiesen.



*ggf. als Stufendiagnostik bei Auffälligkeiten im T-Zell-Immunphänotyp

Abbildung 1 Immunphänotypische Stufendiagnostik bei anamnestischen oder zytomorphologischem V. a. Lymphom

Auf eine Darstellung der Diagnostik des Hodgkin-Lymphoms wird an dieser Stelle verzichtet, da sie eine Domäne der Histopathologie/Immunhistochemie darstellt und die durchflusszytometrische Analytik hier eine untergeordnete Rolle spielt, die in nur wenigen Laboren zum Einsatz kommt.

Immunphänotypisierung bei Verdacht auf lymphatische Neoplasie

Die Immunphänotypisierung erfolgt aufgrund eines klinischen, laborchemischen oder zytomorphologischen Verdachts auf das Vorliegen einer lymphatischen Neoplasie. In der Regel ist daher die Aufgabe der Immunphänotypisierung bei Nachweis von auffälligen oder vermehrten reifzelligen Lymphozyten:

1. die Abgrenzung reaktiver und maligner Lymphozytenpopulationen
2. die weitere Subtypisierung anhand des Antigenexpressionsmusters
3. ggf. die Analyse der Targetantigen-Expression vor geplanter Therapie z. B. mit CAR-T-Zellen (Anti-CD19/Anti-BCMA), Antikörpern wie Tafasitamab (Anti-CD19) oder Mosunetuzumab/Glofitamab (Anti-CD20)

Hierzu gehört insbesondere die Linienzugehörigkeit der auffälligen Lymphozytenpopulation (T- versus B-lymphatisch) und der Nachweis einer Monoklonalität. Bei B-Zellen erfolgt dieser Nachweis durch Diagnose einer Leichtkettenrestriktion (Typ kappa oder lambda) an der Zelloberfläche oder seltener auch intrazytoplasmatisch, bei T-Zellen durch Nachweis einer dominanten TCRV β -Kettenexpression (mit im Vergleich zur Leichtkettenexpressionsbestimmung bei B-lymphatischen Neoplasien reduzierter Sensitivität und Spezifität).

Reifzellige B-Zell-Neoplasien

Eine Übersicht über die verschiedenen Immunphänotypen peripherer B-Zell-Neoplasien (inkl. Multiples Myelom) gibt Tabelle 1.

Chronische lymphatische Leukämie (CLL)

Die CLL ist eine der häufig zu stellenden Diagnosen in immunzytologischen Untersuchungen. Als physiologischer Zellvertreter wird die CD5⁺/CD23⁺ rezirkulierende periphere B-Zelle postuliert. Die Immunphänotypisierung erlaubt in den meisten Fällen eine sichere Abgrenzung zu anderen B-Zellen-Lymphomen und den weit aus selteneren reifzelligen Lymphomen der T-Zell-Reihe. Bei unklarem/atypischem Immunphänotyp sollten weitere Untersuchungen zur Abgrenzung von anderen Entitäten herangezogen werden (z. B. FISH t(11;14) bei DD Mantelzelllymphom). Eine Knochenmarkpunktion ist zur Diagnosestellung üblicherweise nicht erforderlich. Eine Lymphknotenbiopsie wird nur im Falle einer fehlenden leukämischen Ausschwemmung oder bei Verdacht auf Transformation in ein aggressives Lymphom (Richter-Transformation) empfohlen; diese ist immunphänotypisch nicht zu sichern.

typischer Immunphänotyp der CLL: CD19⁺/CD5⁺/CD23⁺

Eine CLL ist zu diagnostizieren, wenn ≥ 5 G/l monoklonale B-Zellen mit CLL-typischem Immunphänotyp (s.u.) und kleinzelliger, morphologisch reif wirkender Lymphozytenmorphologie im Blutausstrich nachweisbar sind. Bei < 5 G/l monoklonalen B-Zellen wird die Diagnose nur gestellt, wenn parallel Krankheitssymptome (wie B-Symptomatik, Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie, Zytopenien) bestehen. In Abwesenheit von Symptomen liegt dann eine monoklonale B-Zell-Lymphozytose (MBL) vor (s.u.).

Die klassische CLL zeichnet sich immunphänotypisch durch die Koexpression von CD19, CD5 und CD23 aus; eine Leichtkettenrestriktion vom Typ kappa oder lambda kann meist an der Zelloberfläche (bei jedoch teils schwacher Expression der Leichtketten), selten auch nur zytoplasmatisch nachgewiesen werden. Weitere Marker reifer B-Zellen wie CD20, FMC7, CD22, CD11c, CD79b und Oberflächenimmunglobulin sIgM (und/oder sIgD) werden üblicherweise nur schwach exprimiert. Der Immunphänotyp der Lymphozyten des peripheren Blutes wurde in ein Scoring-System (modifizierter Matutes-Score) eingearbeitet, welches eine bessere Unterscheidung der typischen CLL von anderen leukämischen B-Zell-Lymphomen ermöglicht (Tabelle 2) (Béné et al. 2011; Swerdlow et al. 2016a; Matutes et al. 1994; Craig et al. 2008; Moreau et al. 1997; Wendtner et al. 2020).

Tabelle 1 Übersicht der typischen und z. T. diagnostischen (Oberflächen)markerprofile der genannten B-Zelllymphome mit semiquantitativen Angaben zur Expressionsintensität pro Zelle

Antigen	CLL	SBCL	HCL	LPL	MZL	FL	MCL	MM
CD19	+	+	+	+	+	+	+	-
CD20	+w	+	+	+/-	+	+	+	-
CD22	-/w	+	+	+	+	+	+	-
CD23	+	-/+	-	-	-	-/+	-/w	-
CD79b	-/w	+	-	+	+	+w	+	
CD43	++	-	+		-/+	-	+	
CD200	+	-	+	-	v	v	-	v
sIgM	+w	+	++	++	+	+	+	-
Leichtketten	s/cy	s	s	s	s	s	s/cy	cy
HLA-DR	+	+	+	+	+	+	+	+/-
CD10	-	-	+/-	-	-	+	-	-
CD5	+	-	-	-	-	-	+	-
CD11c	-/w	+/-	++	-/+w	+w	-	-	-
FMC7	-/w	+	+	-/+	-/+	+	+	
CD103	-	-/+	+	-	-/+	-	-	-
CD56								+
CD138					-/+			+
CD38	v	-/+		+	-/+			++

Tabelle 1 Übersicht der typischen und z. T. diagnostischen (Oberflächen)markerprofile der genannten B-Zelllymphome mit semiquantitativen Angaben zur Expressionsintensität pro Zelle

Antigen	CLL	SBCL	HCL	LPL	MZL	FL	MCL	MM
CD28								+
CD25		-	++	-/w				
CD123		-	+	-				
cy μ								

CLL: chronisch lymphatische Leukämie; SBCL: splenic b-cell lymphoma; HCL: Haarzellenleukämie; LPL: lymphoplasmazytisches Lymphom; MZL: Marginalzonenlymphom; FL: follikuläres Lymphom; MCL: Mantelzellymphom; MM: Multiples Myelom; cy: cytoplasmatic, intrazytoplasmatische Expression; s: surface, Expression auf der Zellmembran; v: variabel; w: weak, schwache Expression.

Tabelle 2 Immunphänotyp und Scoring-Systeme zur Differenzialdiagnose der CLL; modifiziert nach Matutes et al. 1994, Moreau et al. 1997, Köhnke et al. 2017

Marker	Modifizierter Matutes-Score		CLLflow-Score
	Expression	Score	Expression auf CD19 ⁺ -Lymphozyten
slgM	schwach positiv	1	
CD5	positiv	1	% CD5 ⁺ /CD23 ⁺
CD23	positiv	1	doppelt positiv +
CD79b	schwach positiv (alternativ CD22)	1	-
FMC7	negativ	1	-
CD200			+
		Score 4–5: CLL wahrscheinlich	> 0: CLL wahrscheinlich

2017 wurde ein alternatives Scoring-System (CLLflow-Score) zur Differenzialdiagnose der CLL publiziert. Durch die Hinzunahme von CD200 wird eine erhöhte Spezifität gegenüber dem modifizierten Matutes-Score erreicht. Wie aus Tabelle 2 ersichtlich werden im Matutes-Score Punkte für die IgM- bzw. CD79b-Oberflächenexpression als „schwach positiv“ vergeben und sind somit abhängig von der Erfahrung und subjektiven Einschätzung des jeweiligen Befundes. Der CLLflow-Score wird im Gegensatz dazu ausschließlich aus den prozentualen Anteilen der antigenpositiven Subpopulationen berechnet und erhöht dadurch die Nachvollziehbarkeit der Diagnosestellung (Köhnke et al. 2017). Die Berechnung erfolgt über die folgende Formel; dabei beziehen sich alle Werte auf die CD19⁺-Subpopulation:

$$\text{CLLflow} = \% \text{CD5}^+/\text{CD23}^+ + \% \text{CD200}^+ - \% \text{CD79b}^+ - \% \text{FMC7}^+$$

Es existieren verschiedene Scoring-Systeme zur durchflusszytometrischen Abgrenzung der CLL von anderen reif-zelligen B-Zell-Lymphomen.

Ein CLLflow-Score > 0 macht die Diagnose einer CLL wahrscheinlich, während ein CLLflow-Score ≤ 0 eher nicht mit einer CLL vereinbar ist.

Die regelhaft vorhandene Expression von CD200 auf CLL-Zellen stellt ein gut geeignetes Unterscheidungsmerkmal zum Mantelzelllymphom dar. Die Hinzunahme von CD81 zum klassischen Antikörper-Panel erweist sich in der MRD-Diagnostik als vorteilhaft (Jung et al. 2003; Palumbo et al. 2009; Rawstron et al. 2007).

CLLs mit erhöhtem Anteil an Prolymphozyten im peripheren Blut, die bisher der (nunmehr historischen) Gruppe der B-Prolymphozytenleukämien (B-PLL) zugeordnet wurden, werden nun bei Nachweis von $\geq 15\%$ Prolymphozyten in der Morphologie als „Prolymphozyten-Progression der CLL“ der Gruppe der CLLs zugerechnet.

Die hiervon getrennt zu betrachtende Transformation in ein diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Richter-Transformation) lässt sich immunzytologisch nicht sicher erfassen, da das Antigenexpressionsmuster mit dem der ursprünglichen CLL völlig identisch sein kann. Hierfür muss der zytomorphologische Befunde bzw. die Histologie herangezogen werden.

Immunphänotypisch bestimmte Prognosemarker wie CD38 und ZAP-70 spielen zuletzt im Vergleich zu zytogenetisch und molekulargenetisch bestimmten Prognosefaktoren (del17p13, TP53- und IGHV-Mutationsstatus) nur noch eine nachgeordnete Rolle (Alaggio et al. 2022).

Eine Richter-Transformation geht nicht immer mit einer Änderung des Immunphänotyps einher.

Monoklonale B-Zell-Lymphozytose (MBL)

Eine monoklonale B-Zell-Lymphozytose ist definiert durch den Nachweis einer kleinen monoklonalen B-Zell-Populationen ohne Krankheitssymptome in Blut und/oder Knochenmark. Mit steigender Sensitivität der diagnostischen Methoden werden in Routineuntersuchungen immer mehr Individuen mit kleinen monoklonalen B-Zell-Populationen ohne Krankheitssymptome identifiziert ($< 5000/\mu\text{l}$), welche die diagnostischen Kriterien einer hämatologischen Neoplasie nicht erfüllen. Dies wird als monoklonale B-Zell-Lymphozytose bezeichnet (diagnostische Kriterien s. u.).

Die Inzidenz variiert je nach zugrunde liegender Studie stark und liegt zwischen 3,5% und $> 20\%$ bei über 60-Jährigen; diese Diskrepanz ist neben den unterschiedlichen Kollektiven auch auf technische Unterschiede zurückzuführen. Die überwiegende Mehrheit der monoklonalen B-Zell-Populationen weist den charakteristischen Immunphänotyp einer CLL auf (s. o.). Neben dem charakteristischen Phänotyp zeigen die MBL-Populationen auch einen erhöhten Anteil an CLL-typischen genetischen Veränderungen.

Die WHO-Klassifikation von 2022 (Alaggio et al. 2022) unterscheidet weiterhin eine sogenannte „low-count“ MBL mit $< 500/\mu\text{l}$ monoklonalen B-Zellen mit CLL-typischem Immunphänotyp, für die eine Progression in eine manifeste CLL sehr unwahrscheinlich ist und für die keine regelmäßigen Kontrolluntersuchungen indiziert sind. Im Falle einer „high-count“ MBL ($\geq 500/\mu\text{l}$ monoklonalen B-Zellen mit CLL-typischem Immunphänotyp) besteht ein deutlich höheres Progressionsrisiko in eine CLL (Rawstron et al. 2010; Vardi et al. 2013). Für diese Patienten werden demnach jährliche Kontrolluntersuchungen empfohlen (Morabito et al. 2013).

Abgegrenzt werden von der CLL-like MBL auch Non-CLL-/SLL-like MBL, mit geringem Nachweis von monoklonalen B-Zellen mit abweichendem (häufig marginal-

MBLs haben meist einen CLL-artigen Immunphänotyp

zonenlymphomtypischem) Phänotyp im peripheren Blut ohne begleitende Krankheitssymptome. Letztere haben eine Inzidenz von ca. 1 % und sollten ebenfalls jährlich kontrolliert werden (Aleggio et al. 2022; Rawstron et al. 2002; Almeida et al. 2011; Rawstron 2009; Kalpadakis et al. 2014; Xochelli et al. 2017).

Diagnostische Kriterien der MBL (Rawstron 2009) sind:

1. monoklonale B-Zell-Population im peripheren Blut mit
 - a) kappa/lambda-Ratio $> 3:1$ oder $< 0,3:1$ oder
 - b) fehlender oder schwacher Expression von Oberflächenimmunglobulin auf über 25 % der B-Zellen oder
 - c) krankheitsspezifischem Immunphänotyp
2. wiederholter Nachweis der monoklonalen B-Zell-Population über drei Monate
3. Ausschlusskriterien sind
 - a) Lymphadenopathie und Organomegalie oder
 - b) Autoimmunerkrankung oder Infekt oder
 - c) diagnostische Kriterien einer B-Zell-Neoplasie außer Paraprotein

Mantelzelllymphom (MCL)

Das MCL hat einen variableren Immunphänotyp als die CLL, Abweichungen vom typischen Immunphänotyp finden sich in etwa 40 % aller Fälle. Dennoch ist eine Diagnosestellung unter Verwendung einer begrenzten Anzahl von Antigenen meist möglich. Charakteristisch ist die Koexpression von CD5, die in etwa 90 % aller Fälle nachweisbar ist, sodass als wichtigste Differenzialdiagnose die Abgrenzung zur CLL erfolgen muss. Hilfreich ist hier die Negativität der MCL-Zellen für CD23, die moderate bis starke Expressionsintensität von Oberflächenimmunglobulin (IgM, IgD) und CD20 sowie die Positivität von FMC7. Allerdings wird eine Positivität für CD23 in bis zu 20 % der MCL beschrieben. Daher kann als weiteres Unterscheidungsmerkmal zur CLL die fehlende Expression von CD200 auf MCL-Zellen hinzugezogen werden. Eine CD200-Expression auf Mantelzelllymphomen wurde bisher nur in sehr vereinzelt Fällen, und dann in schwacher Intensität, nachgewiesen, sodass eine signifikante CD200-Expression die Diagnose eines MCL weitgehend ausschließt.

typischer Immunphänotyp des MCL: CD19+/CD5+/CD23-/CD200-

Bei Vorliegen eines atypischen Immunphänotyps ist die Diagnosesicherung durch Nachweis einer Cyclin-D1-Expression anzustreben bzw. eine ergänzende FISH-Untersuchung auf t(11;14) zu veranlassen. Die WHO-Klassifikation von 2022 unterscheidet zusätzlich noch non-nodale MCL (nnMCL), die üblicherweise SOX11- und häufig auch CD5-negativ sind. nnMCL weisen bei fehlender oder nur minimaler Lymphadenopathie häufig eine Ausschwemmung ins Blut und eine Knochenmarkinfiltration, ggf. auch einen Milzbefall auf, sind ansonsten aber meist asymptomatisch und haben üblicherweise einen indolenten, langfristigen Verlauf ohne Therapieindikation. Die Bestimmung von SOX11 mittels Durchflusszytometrie ist möglich und u. U. hilfreich in der Diagnostik z. B. von seltenen Cyclin-D1-negativen MCL.

Entsprechend der WHO-Klassifikation 2022 werden Lymphome, die eine Prolymphozyten-ähnliche Morphologie aufweisen, genetisch jedoch durch die Translokation t(11;14)(q13;q32)/IGH::CCND1 charakterisiert werden und bisher als B-Pro-

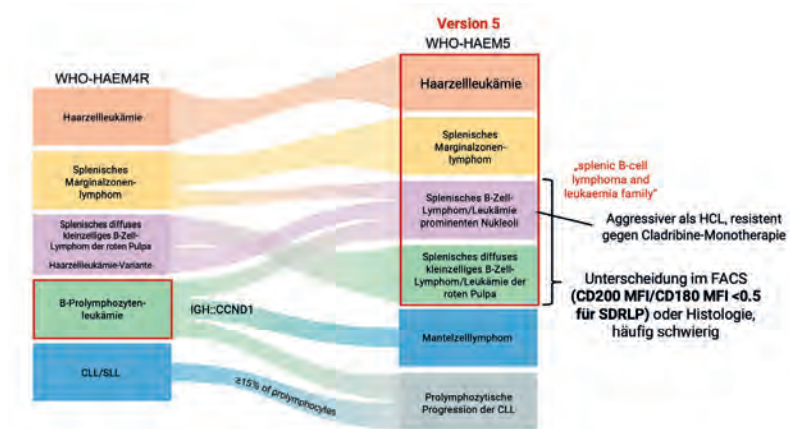


Abbildung 2 Ausgewählte Unterschiede zwischen Version 4 und 5 der WHO-Klassifikation lymphatischer Neoplasien in der Diagnostik reifzelliger B-Zell-Lymphome (adaptiert nach Alaggio et al. 2022)

lymphozytenleukämien klassifiziert wurden, nun auch den Mantelzelllymphomen zugerechnet. (Alaggio et al. 2022; Wasik et al. 2015; Béné et al. 2011; Craig et al. 2008; Palumbo et al. 2009; Gao et al. 2009; Liu et al. 2002; van der Velden et al. 2014).

Familie der splenischen B-Zell-Lymphome und Leukämien

Diese Gruppe an B-Zell-Lymphomen wurde in der WHO-Klassifikation 2022 neu geschaffen und integriert mehrere, bisher getrennt betrachtete seltene B-Zell-Lymphom-Subentitäten. Gemeinsam ist den verschiedenen Subentitäten, dass sie üblicherweise keine Koexpression von CD5 und CD10 aufweisen.

Haarzelleukämie (HCL)

In der zytomorphologischen Beurteilung des Blutaussstrichs (besonders in unfixierten Präparaten) weisen die kleinen bis mittelgroßen lymphoiden Zellen ein reichlich vorhandenes Zytoplasma mit oft haarartigen, feinen oder villösen Ausziehungen auf. Im Blutbild sieht man zum Diagnosezeitpunkt in der Regel eine Panzytopenie mit Monopenie. Als physiologischer Zellvertreter wird eine periphere B-Zelle in einem bisher unbekanntem Post-Keimzentrumsstadium angenommen.

typischer Immunphänotyp der HCL: CD19+/CD103+/CD11c+/CD25+

Immunphänotypisch fallen Haarzellen zunächst durch eine kräftige CD45-Expression und eine breite Streuung im Scattergramm (SSC) in Relation zu den normalen Lymphozyten auf. Haarzellen weisen eine kräftige Expression B-Zell-assoziiierter Antigene (CD19, CD20, CD22, CD79a, FMC7) auf, exprimieren Oberflächenimmunoglobulin (sIgM) und koexprimieren CD103, CD25 und CD11c. CD123 wird überwiegend mit mittlerer bis starker Intensität exprimiert und ermöglicht eine Abgrenzung zum splenischen Marginalzonenlymphom. Abweichungen von diesem Markerprofil sind allerdings relativ häufig beschrieben (Negativität für CD103 1,

Positivität für CD10 oder CD23), sodass bei atypischer Antigenkonstellation und entsprechender Morphologie und Klinik ggf. trotzdem die Diagnose einer HCL gestellt werden kann. Hilfreich für die Abgrenzung zu anderen B-Zell-Lymphomen ist darüber hinaus die molekulargenetische Diagnostik zum Nachweis einer *BRAF-V600E*-Mutation, die für die HCL typisch ist (Tiacci et al. 2011).

Die vormalig als HCLv (Haarzelleukämie-Variante) bezeichnete B-Zell-Neoplasie (CD25 neg.) wird in der WHO-Klassifikation 2022 nicht mehr als eigenständige Entität erfasst, sondern den splenischen B-Zell-Lymphomen/Leukämien mit prominenten Nukleoli zugeordnet (s. u.) (Alaggio et al. 2022; Del Giudice et al. 2004; Chen et al. 2006; Cessna et al. 2005; Pillai et al. 2013).

Splenische B-Zell-Lymphome/Leukämien mit prominenten Nukleoli (SBLPN) und splenisches diffuses kleinzelliges B-Zell-Lymphom der roten Pulpa (SDRPL)

Die Diagnose „Splenisches B-Zell-Lymphom/Leukämie mit prominenten Nukleoli“ ersetzt in der WHO-Klassifikation 2022, wie oben erwähnt, die Diagnose der Haarzelleukämie-Variante, um den unterschiedlichen biologischen Eigenschaften und daraus resultierenden Unterschieden in Prognose und Behandlung der Erkrankung Rechnung zu tragen. Immunphänotypisch erfolgt die Abgrenzung von Haarzelleukämie und SBLPNs durch die bei SBLPNs fehlende Koexpression von CD25 und/oder CD123. Für die durchflusszytometrische Abgrenzung von SBLPN und SDRPL wird die Bestimmung der CD200MFI/CD180MFI-Ratio vorgeschlagen. Eine Ratio von $<0,5$ ist typisch für das splenische diffuse kleinzellige B-Zell-Lymphom der roten Pulpa (SDRPL). In Anbetracht der Seltenheit dieser Lymphomerkrankungen und der geringen therapeutischen Relevanz wird eine solche Diagnostik in der Regel Spezialfällen vorbehalten bleiben (Alaggio et al. 2022; Favre et al. 2018; Kanellis et al. 2010).

Follikuläres Lymphom (FL)

Das follikuläre Lymphom weist eine deutliche Expression von B-Zell-assoziierten Antigenen (CD19, CD20, CD22, CD79a) sowie Oberflächenimmunglobulin (sIg) (IgM^{+/−}, IgD > IgG > IgA) auf. Differenzialdiagnostisch bedeutend ist die Koexpression von CD10, die regelhaft beim FL nachweisbar ist und dieses üblicherweise von anderen reifzelligen B-Zell-Lymphomen unterscheidet. Einschränkend ist jedoch zu beachten, dass dieser Marker (v. a. bei Grad-3b-Lymphomen) im Knochenmark und insbesondere im peripheren Blut negativ sein kann; die Interpretation muss also in Zusammenschau mit den übrigen Befunden erfolgen. Der Nachweis einer t(14;18) in der FISH kann beim FL die diagnostische Sicherheit erhöhen.

Die Abgrenzung gegenüber reaktiven B-Zellen erfolgt unter Berücksichtigung der klinischen Informationen und des Nachweises einer Leichtkettenrestriktion (McKenna et al. 2001). Vor geplanter Therapie mit dem CD20xCD3-Bispecific Mosunetuzumab kann der Nachweis einer erhaltenen CD20-Expression relevant sein. Ein CD20-Verlust vor geplanter Mosunetuzumab-Therapie ist selten bei Patienten mit follikulärem Lymphom, stellt aber einen potenziellen Resistenzmechanismus unter laufender Therapie dar (Schuster et al. 2022).

Normale B-Vorläuferzellen im Knochenmark (Hämatogonien) koexprimieren ebenfalls CD10. Eine Abgrenzung zum FL gelingt über die für Hämatogonien typi-

typischer Immunphänotyp des FL: CD19+/CD10+/CD43-

sche Expression von CD34, eine homogene Expression von CD43, eine im Vergleich zum FL reduzierte CD45-Expression sowie eine auf Hämatogonien typischerweise fehlende Leichtkettenexpression.

Eine Koexpression von CD10 zeigt häufig auch das Burkitt-Lymphom. Es ist jedoch in den meisten Fällen bereits in der Morphologie deutlich vom FL abzugrenzen (Alaggio et al. 2022; Craig et al. 2008).

Andere CD5- und CD10-negative indolente B-Zell-Lymphome

CD5- und CD10-negative B-Zell-Lymphome haben häufig einen unspezifischen Immunphänotyp.

Die im Folgenden dargestellten indolenten B-Zell-Lymphome sind durchflusszytometrisch häufig nur eingeschränkt voneinander zu differenzieren. Eine Abgrenzung gelingt meist nur in Kenntnis der Klinik und des Ausbreitungsmusters in Zusammenschau mit dem histologischen Befund.

Marginalzonenlymphome (splenisch/nodal/extranodale MALT-Lymphome)

In der WHO-Klassifikation 2022 werden innerhalb der Gruppe der Marginalzonenlymphome extranodale Marginalzonenlymphome des mukosaassoziierten lymphatischen Gewebes (MALT) von nodalen und (als neue Entität) primär kutane Marginalzonenlymphome unterschieden. Das splenische Marginalzonenlymphom wird der Familie der splenischen B-Zell-Lymphome und Leukämien zugeordnet.

Gemeinsam ist diesen Entitäten ein weitgehend unspezifischer Immunphänotyp mit oftmals variabler Ausprägung, sodass die Rolle der Durchflusszytometrie für Patienten mit Marginalzonenlymphomen oftmals im Ausschluss von B-Zell-Lymphomen mit spezifischem Immunphänotyp (z. B. CLL oder MCL) besteht.

In der Regel exprimieren die pathologischen Lymphozyten Oberflächen-IgM und -IgD sowie B-lymphatische Antigene (CD19, CD20, CD79a). Eine Expression der marginalzonenassoziierten Antigene CD21 und CD35 kann nachweisbar sein, diese ist jedoch nicht spezifisch. CD5, CD10 und CD23 werden in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle nicht exprimiert. Nur in seltenen Fällen (ca. 5 %) ist für Marginalzonenlymphome eine CD5-Expression nachweisbar. Allerdings ist die Intensität der CD5-Expression in diesen Fällen häufig deutlich geringer als z. B. bei der CLL. Eine Divergenz des CD5-Status zwischen knochenmarkinfiltrierenden Lymphomzellen (die für MALT-Lymphome in 2–20% aller Fälle nachweisbar und u. U. CD5-positiv sind) und extramedullären Lymphommanifestationen (z. B. Magenschleimhaut, Speicheldrüsen mit CD5-negativen Infiltraten) in demselben Patienten ist für wenige Fälle beschrieben. CD43 findet sich in weniger als 50% der Fälle.

Morphologisch zeigen sich gelegentlich villöse Lymphozyten, sodass der Abgrenzung zur Haarzelleukämie besondere Bedeutung zukommt. Hilfreich ist hier CD103. Allerdings können Marginalzonenlymphome ebenfalls eine Expression von CD103 aufweisen und so den Immunphänotyp einer Haarzelleukämie imitieren; hier kann die fehlende Expression von CD25 auf Marginalzonenlymphomen eine Unterscheidung ermöglichen. Auch ist die Intensität der CD11c-Expression häufig geringer als bei der Haarzelleukämie.

Die Abgrenzung zum lymphoplasmazytischen Lymphom (M. Waldenström) kann ebenfalls durch den sehr ähnlichen Immunphänotyp erschwert sein. Eine Parapro-

teinämie ist auch für Patienten mit MALT-Lymphom in Einzelfällen beschrieben. In einem relevanten Anteil der Fälle weisen Marginalzonenlymphome eine plasmazytoide Differenzierung auf und zeigen dann u. U. eine Expression von CD38 und/oder CD138.

Marginalzonenlymphome zeigen insgesamt eine heterogene Expression von CD200, sodass auch dieser Marker zur sicheren Differenzierung von anderen Lymphomentitäten nicht geeignet ist. Innerhalb der Marginalzonenlymphome weisen nodale Lymphomtypen u. U. eine stärkere Fluoreszenzintensität für CD200 auf als MALT-Lymphome (mit mittlerer Intensität) und splenische Marginalzonenlymphome (mit relativ geringer Fluoreszenzintensität) (Swerdlow et al. 2016a; Craig et al. 2008).

In der weiterführenden Diagnostik kann der Nachweis einer *NOTCH2*- oder einer *KLF2*-Mutation auf das Vorliegen eines splenischen Marginalzonenlymphoms, der Nachweis einer *MYD88*-Mutation auf das Vorliegen eines lymphoplasmazytischen Lymphoms/M. Waldenström (> 90% versus < 10% bei MZL) hinweisen (Kiel et al. 2012; Piva et al. 2015; Treon et al. 2013; Poulain et al. 2013; Xu et al. 2013).

Lymphoplasmazytisches Lymphom (LPL)/Morbus Waldenström

Immunphänotypisch besteht auch beim LPL keine klare Abgrenzung zu anderen Entitäten. Charakteristischerweise zeigt sich eine deutliche Expression von Leichtketten und Oberflächen- sowie zytoplasmatischen Immunglobulinen; diese sind in der Regel vom Typ IgM, gelegentlich auch IgG oder IgA („Non-WM type“). IgD findet sich nicht. Ebenso werden die B-lymphatischen Antigene CD19, CD20, CD22, CD79a und CD79b exprimiert. CD23 findet sich auf einem Teil der LPL, meist jedoch in schwacher Intensität. CD5 und CD10 werden kaum exprimiert (< 5% der LPL). CD11c und CD25 stellen sich häufig positiv dar, im Gegensatz zur HCL tritt jedoch keine Koexpression von CD103 und CD123 auf. Plasmazytische Marker wie CD38 und/oder CD138 werden häufig exprimiert. Differenzialdiagnostisch kann v. a. die Abgrenzung zum Marginalzonenlymphom Probleme bereiten. Durch ergänzende molekulargenetische Untersuchungen bzgl. einer *MYD88-L265P*-Mutation (> 90% bei dieser Entität versus < 10% bei MZL) ist jedoch, wie oben erwähnt, eine verbesserte Unterscheidung möglich (Alaggio et al. 2022; Craig et al. 2008; Treon et al. 2013; Poulain et al. 2013; Xu et al. 2013; Konoplev et al. 2005).

Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)

Unter dem Begriff „diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom“ werden auch nach der WHO-2022-Klassifikation weiterhin verschiedene Varianten entsprechend der Morphologie, Biologie und Klinik zusammengefasst. Zuordnungen von Subgruppen/Entitäten der DLBCLs mittels Immunphänotypisierung haben unverändert keinen Einzug gefunden und sind bisher weder diagnostisch noch therapeutisch relevant. Im Rahmen der Überarbeitung der WHO-Klassifikation 2022 wurde die Einteilung der DLBCL bzw. High-grade B-Zell-Lymphome überarbeitet und neue Subentitäten geschaffen (z. B. Immundefizienz-/dysregulations-assoziierte Lymphome). Auch in der Abgrenzung dieser Subentitäten spielt die Immunphänotypisierung jedoch keine Rolle.

DLBCL zeigen meist einen unspezifischen Immunphänotyp, typisch ist eine CD10-Koexpression bei weiter Streuung der Zellen im SSC.

Sämtliche Subtypen exprimieren B-Zell-assoziierte Antigene (CD19, CD20, CD22, CD79a), wobei eines oder mehrere hiervon fehlen können. Der Nachweis einer erhaltenen CD19-Expression ist von großer Bedeutung vor Einleitung einer Therapie mit CD19-CAR-T-Zellen. Oberflächen- oder zytoplasmatische Immunglobuline sind in 50–75 % der Fälle nachweisbar. Der größte Teil der anaplastischen großzelligen diffusen B-Zell-Lymphome exprimiert CD30, nicht-anaplastische Fälle hingegen nur gelegentlich. Eine CD10-Koexpression ist häufig (30–60 %), während CD5 nur in wenigen Fällen exprimiert wird (10 %). Auffällig ist in der durchflusszytometrischen Messung häufig eine weitere Streuung der DLBCL-Zellen im SSC (im Vergleich zu z. B. physiologischen B-Zellen oder indolenten Lymphomen).

Im Unterschied zur blastären Variante des Mantelzelllymphoms ist bei CD5-positiven DLBCL keine t(11;14) nachweisbar, sodass bei Nachweis von blastären Zellen in der Morphologie und Nachweis einer CD5-Positivität der Zellen eine entsprechende Untersuchung veranlasst werden sollte. In einem geringen Teil der Fälle findet sich eine Expression des plasmazellassozierten Antigens CD138. Der Anteil proliferierender Zellen, darstellbar mit dem Proliferationsmarker Ki67, liegt gewöhnlich hoch (> 40 %).

In seltenen Fällen kann bei Nachweis von blastären Zellen in der Morphologie die Abgrenzung zu Vorläuferneoplasien (im Sinne einer Vorläufer-B-ALL) schwierig sein. Hilfreich ist hier der bei DLBCL üblicherweise fehlende Nachweis von Vorläufermarkern, insbesondere von CD34 und cyTdT, sowie der Nachweis einer Leichtkettenexpression/-restriktion, der bei Vorläuferneoplasien nicht nachweisbar ist (Alaggio et al. 2016; Craig et al. 2008; Löffler et al. 2013).

Burkitt-Lymphom (BL)

Aufgrund der typischen Morphologie von Burkitt-Lymphomen mit stark basophilem Zytoplasma und charakteristischen Lipidvakuolen, der molekulargenetischen Merkmale (MYC-Rearrangement, häufig Nachweis der t(8;14)) und dem Nachweis einer sehr hohen Proliferationsrate (Ki67 > 90 %) lässt sich das Burkitt-Lymphom meist von anderen aggressiv verlaufenden B-Zell-Lymphomen, wie z. B. DLBCL unterscheiden. In seltenen Grenzfällen zwischen MYC-rearrangierten DLBCL und dem Burkitt-Lymphom bleibt die Abgrenzung eine Domäne der Histopathologie. Die Durchflusszytometrie kann aber gut zur Diagnostik von Knochenmarkbefall und leukämischer Ausschwemmung beitragen.

Immunphänotypisch zeigen die Zellen eine Expression B-Zell-assoziiierter Antigene (CD19, CD20, CD22, CD79a, CD38, CD43), eine konstante und sehr dichte Expression des Oberflächen-Immunglobulins (sIgM) mit Leichtkettenrestriktion und meist eine Expression von CD10. Die Zellen sind gewöhnlich negativ oder nur schwach positiv für BCL-2 und negativ für cyTdT und CD34 (Swerdlow et al. 2016a; Craig et al. 2008; Löffler et al. 2013).

Periphere T- und NK-Zell-Neoplasien

Die peripheren T-Zell-Neoplasien stammen von reifen postthymischen T-Zellen ab. Aufgrund der immunphänotypischen wie funktionellen Verwandtschaft von T- und NK-Zellen werden sie mit den NK-Zell-Neoplasien in einer gemeinsamen

Gruppe zusammengefasst. Eine Klassifikation und Differenzierung dieser Lymphome auf der Basis morphologischer und immunphänotypischer Kriterien ist häufig schwierig. Aus diesen Gründen spielen klinische Charakteristika in der Definition der einzelnen Entitäten weiterhin eine größere Rolle als bei den B-Zell-Lymphomen. Dabei sind die Manifestation (leukämisch, nodal oder extranodal), der klinische Verlauf (aggressiv oder indolent) und einige spezifische Eigenheiten (z.B. Panzytopenie und begleitende rheumatoide Arthritis bei T-LGLL) einzelner Entitäten von Bedeutung. Die Diagnose der T- und NK-Zell-Neoplasien ist oft nur interdisziplinär und in Zusammenschau aller Befunde zu stellen (Morphologie, Immunzytologie und Immunhistologie, Molekulargenetik).

Die Diagnostik eines T-Zell-Lymphoms erfolgt aufgrund des Antigenexpressionsprofils und ggf. des Nachweises von Monoklonalität mittels TCR-V β -Repertoire-Analyse. Diese basiert darauf, dass monoklonale T-Zellen eine identische V β -Domäne des T-Zell- $\alpha\beta$ -Rezeptorkomplexes exprimieren (cave: für $\gamma\delta$ -T-Zell-Neoplasien gilt das offensichtlich nicht, hier ist eine solche Diagnostik nicht zielführend). Derzeit gibt es 30 bekannte Subklassen der V β -Komplexe. Kommerziell erhältliche Antikörperkombinationen decken ca. 70 % dieser Subklassen ab und erlauben damit einen Rückschluss auf die Klonalität der Zellen, entweder direkt durch Überwiegen einer Reaktivität oder indirekt durch Fehlen einer Bindung an alle enthaltenen Antikörper.

Einige der häufigeren T- und NK-Zell-Lymphome werden im Folgenden beschrieben. Die Diagnostik weiterer peripherer B- oder T-Zell-Lymphome stellt eine Domäne der Histopathologie dar, sodass auf das entsprechende Kapitel „Pathologisch-anatomische Grundlagen maligner Lymphome“ sowie die ergänzenden Kapitel zu den entsprechenden Lymphomentitäten dieses Tumormanuals verwiesen wird.

Die Monoklonalität von T-Zell-Populationen ist durchflusszytometrisch schwieriger nachzuweisen als die von B-Zell-Lymphomen.

Reifzellige T- und NK-Leukämien

Prolymphozytenleukämie vom T-Zell-Typ (T-PLL)

Immunphänotypisch sind T-Prolymphozyten periphere T-Lymphozyten mit Expression von CD2, sCD3 (oft nur schwach ausgeprägt) und CD7. TdT und CD1a sind negativ. In ca. 60 % der Fälle sind die Zellen CD4⁺ und CD8⁻, in 15 % der Fälle sind sie CD4⁻ und CD8⁺. In 25 % der Fälle zeigt sich eine gleichzeitige Expression von CD4 und CD8, welche fast ausschließlich bei der T-PLL vorkommt. CD52 ist oft stark exprimiert und kann als therapeutisches Target dienen (Alemtuzumab). Die malignen Zellen ähneln damit morphologisch und immunphänotypisch Zellen in einem intermediären Differenzierungsstadium zwischen kortikalen Thymozyten und T-Lymphozyten des peripheren Blutes. 2019 wurden Konsensus-Kriterien zur Diagnosestellung der T-PLL publiziert. Analog zur Diagnose der CLL erfordern diese den Nachweis von > 5 G/I-Zellen mit T-PLL-typischem Immunphänotyp im peripheren Blut. Üblicherweise sollte die Monoklonalität der Zellen mittels T-Zell-Rezeptorgen-PCR-Analyse oder Durchflusszytometrie gezeigt werden. Außerdem wird der Nachweis der intrazytoplasmatischen Expression von TCL-1 und/oder MTCP1 zur Diagnosestellung einer T-PLL gefordert. In seltenen Fällen kommen T-PLL auch ohne TCL-1-Expression vor (ca. 5 % aller T-PLL). Es existieren darüber hin-

relativ spezifischer, aber insgesamt seltener Immunphänotyp der T-PLL: CD3+/CD4+/CD8+ in Verbindung mit Negativität für CD5 oder CD7

aus überwiegend zytogenetische Minor-Kriterien. Der Nachweis mindestens eines Minor-Kriteriums ist für die Diagnosestellung zusätzlich erforderlich. (Staber et al. 2019; Alaggio et al. 2022; Swerdlow et al. 2016a; Craig et al. 2008; Löffler et al. 2013).

Tabelle 3 Immunphänotypische Charakteristika verschiedener peripherer T- und NK-Zell-Neoplasien mit semiquantitativen Angaben zur Expressionsintensität pro Zelle.

Antigen	nTFHL-AI	T-PLL	T-LGLL	Agg. NK-L	ATL/L	MF/SEZ
CD2	+	+	+	+	+	+
sCD3	+/(w)	+/(w)	+	-	+	+
cyCD3				-/+		
CD5	+	+	-/+	-	+	+
CD7	+/-	+	-/+	+	-	-
CD4	+	+/-	-/+	-	+/-	+
CD8	-	-/+	+	+/-	-/+	-/+
CD25	+/-	-	-	-	++	-/+
CD16	-/+	-	+/-	+	-	-
CD56	-/+	-	-/+	+	-	-
CD57	+/-	-	+	-	-	-
CD52	+	++	+	-/+	+	+
TCRαβ	+	+	+	-	+	+

nTFHL-AI: nodales Lymphom der T-Helferzellen, angioimmunoblastischer Typ (nTFHL-AI); T-PLL: Polymorphozytenleukämie vom T-Zell-Typ; T-LGLL: LGL-Leukämie vom T-Zell-Typ, Agg; NK-L: Aggressive NK-Zell-Leukämie; ATL/L: Adulte T-Zell-Leukämie/Lymphom; MF/SEZ: Mycosis fungoides/Sézary-Syndrom, w: weak, schwache Expression

Dargestellt ist der häufigste Immunphänotyp nach Swerdlow et al. 2016a, Swerdlow et al. 2016b, Matutes et al. 1994.

LGL-Leukämie vom T- und NK-Zell-Typ (T- und NK-LGLL)

Die „large granular lymphocyte“-Leukämie vom T-Zell-Typ (T-LGLL) stellt eine heterogene Gruppe dar, die charakterisiert ist durch eine persistierende (länger als sechs Monate anhaltende) Erhöhung der Zahl großer granulierter Lymphozyten (LGL-Zellen) im peripheren Blut (in der Regel 2–20 G/l) ohne anderweitig erkennbare Ursache.

Die Unterscheidung von einer reaktiven LGL-Lymphozytose kann gelegentlich schwierig sein, jedoch zeigen reaktive Veränderungen oftmals Werte, die unterhalb von 5 G/l liegen. Zusätzlich finden sich im Blutbild von Patienten mit LGL-Leukämie häufig eine Granulozytopenie und eine Anämie (aber nur selten eine Thrombozytopenie).

Immunphänotypisch zeigen die pathologischen Lymphozyten ein reifes T-zelluläres Antigenexpressionsmuster. Nach der WHO-Klassifikation können verschiedene Subtypen unterschieden werden:

Subtypen

Häufige Form:

CD3⁺, TCRαβ⁺, CD4⁻, CD8⁺ (über ca. 80 % der Fälle)

Seltene Formen:

- CD3⁺, TCRαβ⁺, CD4⁺, CD8⁻
- CD3⁺, TCRγδ⁺ (meist CD8⁺)

Das Expressionslevel von CD5 und CD7 ist häufig gering. Typisch ist die aberrante Expression von NK-assoziierten Antigenen: nahezu regelhaft von CD57, häufig von CD16, gelegentlich von CD56 und CD94/NKG2. Häufig findet sich auch die Expression von *killer-cell-immunoglobulin-like-receptor*(KIR)-Antigenen, wobei die Restriktion auf eine spezifische KIR-Subform als Korrelat für die Monoklonalität der Zellen gelten kann.

*typischer Immunphänotyp der T-LGLL:
CD3⁺/CD5⁻ oder CD7⁻/
CD16 und/oder CD56⁺/
CD57⁺⁺*

CD52 wurde im Zusammenhang mit dieser Entität noch weniger untersucht als bei der T-PLL, ist in kleinen Fallserien aber ebenfalls exprimiert und kann daher als therapeutisches Target dienen. Daneben sind häufig zytotoxische Effektorproteine wie TIA-1, Granzym B und Perforin nachweisbar. Der Nachweis einer *STAT3*- oder einer *STAT5b*-Mutation kann zur Abgrenzung einer reaktiven Vermehrung von LGL-Zellen herangezogen werden (Koskela et al. 2012; Rajala Blood 2013). Darüber hinaus existieren Fälle, die morphologisch an T-LGLL erinnern, jedoch einen NK-Immunphänotyp (CD3⁻ und TCRαβ⁻) aufweisen. Diese werden in der aktuellen WHO-Klassifikation wie die T-LGLL den reifzelligen T-/NK-Zell-Leukämien zugeordnet und als NK-LGLL bezeichnet. Sie verlaufen häufig indolenter als andere NK-Zell-Neoplasien (Alaggio et al. 2022; Swerdlow et al. 2016a; Craig et al. 2008; Löffler et al. 2013; Osuji et al. 2005).

Aggressive NK-Zell-Leukämie

Hierbei handelt es sich um eine äußerst seltene Neoplasie mit ausgeprägt schlechter Prognose. Immunphänotypisch sind die malignen Zellen in den meisten Fällen positiv für CD2, CD56 und CD94, während sCD3 typischerweise ebenso negativ ist wie CD57. TCRαβ wird nicht exprimiert. Intrazelluläres CD3 wurde in einer Fallserie in 3 von 7 Fällen nachgewiesen. CD16 ist häufig (75 %) positiv. Immunhistochemisch kann meist eine p53-Expression nachgewiesen werden; außerdem sind häufig auch TP53-Mutationen nachweisbar (El Hussein et al. 2020; Swerdlow et al. 2016a; Löffler et al. 2013; Suzuki et al. 2004).

Adulte(s) T-Zell-Leukämie/Lymphom (ATL/L)

Das physiologische Korrelat der Neoplasie stellt die periphere CD4-positive T-Zelle in verschiedenen Aktivierungsstufen dar. Dementsprechend sind die neoplastischen Zellen immunphänotypisch positiv für die T-Zell-Marker CD2, CD3 und CD5, während CD7 gewöhnlich fehlt. Charakteristisch ist die starke Expression von CD25. Die meisten Fälle exprimieren CD4 bei Negativität für CD8, seltener findet sich eine Expression von CD8 bei fehlender Expression von CD4 oder gleichzeitiger Expression von CD4 und CD8 (Tabelle 3). Die großen neoplastischen Zellen weisen eine Positivität für CD30 auf, sind jedoch negativ für ALK und zytotoxische

Moleküle. Zudem exprimieren die Zellen gelegentlich CCR4 und FOXP3. Falls eine Diagnosestellung anhand morphologischer und immunphänotypischer Kriterien allein nicht möglich ist, kann eine Untersuchung auf HTLV-1 als ätiologisches Agens hinzugezogen werden (Swerdlow et al. 2016a; Craig et al. 2008; Löffler et al. 2013).

Sézary-Syndrom

In der WHO-Klassifikation von 2022 wird das Sézary-Syndrom, trotz seiner engen Assoziation mit Mycosis fungoides, als separate Entität den T-Zell-Leukämien zugeordnet. Immunphänotypisch findet sich beim Sézary-Syndrom eine Expression von CD2, CD3, CD5, CD28 und TCR $\alpha\beta$. Die Expression von CD7 oder CD25 fehlt häufig, in den meisten Fällen sind die Zellen zudem negativ für CD26. Die Bestimmung der Absolutzahlen von CD4+CD26- oder CD4+CD7-T-Zell-Subsets hat für die Erkrankung prognostische Bedeutung und kann zur Bestimmung des Therapieansprechens herangezogen werden. Meist wird CD4 exprimiert; eine Expression von CD8 findet sich nur äußerst selten. Das kutane Lymphozytenantigen (CLA), assoziiert mit dem Homing der Zellen in die Haut, wird häufig exprimiert, ebenso wie CCR4. In fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung werden weitere Aberrationen des T-Zell-Phänotyps beobachtet (Tabelle 3) (Del Giudice et al. 2004; Scarisbrick et al. 2018; Swerdlow et al. 2016a; Craig et al. 2008; Löffler et al. 2013; Novelli et al. 2015).

Neoplasien der Follikulären T-Helferzellen (T_{FH})

T-Zell-Leukämien wie die T-LGLL sind die häufigsten durchflusszytometrisch diagnostizierten T-Zell-Neoplasien. Die Mehrzahl der übrigen reifzelligigen T-Zell-Lymphome werden histologisch bzw. immunhistochemisch/molekulargenetisch aus Biopsien diagnostiziert. In seltenen Fällen kommen Neoplasien der follikulären T-Helferzellen in der immunzytologischen Diagnostik vor, weshalb ihr Immunphänotyp hier erwähnt werden soll. Hierzu zählt insbesondere das nodale Lymphom der T-Helferzellen (angioimmunoblastischer Typ, nTFHL-AI).

Diese Lymphomentität wurde bisher als „angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom“ bezeichnet, wird in der WHO-Klassifikation von 2022 nun aber den follikulären T-Helferzell-Neoplasien zugeordnet. nTFHL-AI sind aggressiv verlaufende T-Zell-Lymphome, als deren physiologische Ursprungszelle eine CD4-positive follikuläre T-Helferzelle (T_{FH}) angenommen wird. Eine Ausschwemmung in das periphere Blut zeigt sich bei diesen üblicherweise mit ausgeprägter Lymphadenopathie verlaufenden Erkrankungen, die häufig mit Splenomegalie und deutlichen B-Symptomen einhergehen, nur selten. Im peripheren Blut können allerdings eine polyklonale Hypergammaglobulinämie und eine Eosinophilie auffällig sein.

Darüber hinaus gelingt immer wieder der Nachweis einer Knochenmarkinfiltration durch neoplastische T-Zellen, die charakterisiert sind durch die Expression von CD4, eine oftmals relativ schwache oder sogar fehlende Expression von Oberflächen-CD3 und dem Verlust der CD7-Expression in einem Teil der Patienten. Charakteristischerweise zeigen die Zellen zusätzlich eine Expression von mindestens zwei, idealerweise drei T_{FH}-assoziierten Antigenen: CD10, CXCL13, ICOS, BCL-6

und/oder PD-1 (Rodriguez-Pinilla et al. 2008). Insbesondere die starke Expression von PD-1 ist hinweisend auf eine TFH-assoziierte Neoplasie, jedoch nicht spezifisch. Ein häufig begleitend bestehendes polyklonales CD8⁺-T-Zell- und/oder B-Zell-Infiltrat kann die Diagnostik erschweren. Im Verlauf kann es zu sekundären EBV-assoziierten B-Zell-Proliferationen und -Lymphomen kommen.

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

Was ist neu? Was sollte beachtet werden?

1. Die Durchflusszytometrie erlaubt die schnelle und zuverlässige Diagnostik von reifzelligen B- und T-Zellen.
2. Durchflusszytometrische Analysen sind darüber hinaus hilfreich in der Abgrenzung reifzelliger und Vorläufer-Neoplasien (ALL und AML).
3. Durch Änderungen in der WHO-Klassifikation 2022 sind einige bisher immer wieder gestellte Diagnosen obsolet geworden. Hierzu gehört insbesondere die Haarzelleukämie-Variante (HCL-V), die in der aktuellen Version der Klassifikation jetzt den splenischen B-Zell-Leukämien mit prominenten Nukleoli (SBLPN) zugeordnet wird.
4. Auch die Diagnose B-PLL wurde abgeschafft. Die bisher so bezeichneten Neoplasien werden nunmehr entweder den SBLPN, den Mantelzelllymphomen (bei Nachweis einer t(11;14)) oder den CLLs zugeordnet (dann als „polymphozytische Progression der CLL“ bezeichnet).
5. Der immunphänotypische Nachweis der erhaltenen Targetantigenexpression (z. B. CD19 vor CAR-T-Zell-Therapie, CD20 vor Therapie mit e. g. Mosunetuzumab) spielt eine wichtige Rolle vor Planung der entsprechenden Therapie.
6. Für T-PLLs sind zwischenzeitlich Konsensus-Diagnosekriterien definiert worden, die z. B. den Nachweis von > 5 G/I T-Zellen mit auffälligem Immunphänotyp im peripheren Blut erfordern.

Anhang

Auswahl häufig verwendeter monoklonaler Antikörper mit definierter Clusterbezeichnung (CD); modifiziert nach 7th International Workshop (Harrogate), Juni 2000.

Cluster	Antigenexpression/vorwiegende Reaktivität
CD1a	kortikale Thymozyten, Subsets dendritischer Zellen, Langerhans-Zellen, B-Zell-Subset
CD2	T-Zellen, Mehrheit der NK-Zellen
CD3	Expression an der Oberfläche reifer T-Zellen, intrazytoplasmatische Expression in unreifen T-Zellen
CD4	T-Helfer-Zellen, Monozyten, Makrophagen
CD5	T-Zellen; B-Zell-Subsets
CD7	T-Zellen; NK-Zellen; Subsets unreifer myeloischer Zellen
CD8	zytotoxische T-Zellen; NK-Zell-Subsets; Subsets kortikaler Thymozyten
CD10	Prä-B-Zell-Subsets; B-Zell-Subsets; Neutrophile; Subsets kortikaler Thymozyten
CD11b	Monozyten, Makrophagen; Neutrophile; NK-Zellen
CD11c	Monozyten, Makrophagen; Neutrophile; B-Zell Subsets
CD13	myeloische Zellen
CD14	Monozyten; schwache Expression auf Neutrophilen
CD15	Neutrophile; schwache Expression auf Monozyten
CD16a	NK-Zellen; Makrophagen
CD16b	Granulozyten
CD19	Vorläufer-B-Zellen, reife B-Zellen
CD20	Subsets von Vorläufer-B-Zellen; reife B-Zellen; folliculäre dendritische Zellen
CD22	Expression an der Oberfläche von B-Zellen; zytoplasmatische Expression in Vorläufer-B-Zellen
CD23	B-Zell-Subsets; Monozyten; dendritische Zellen; Eosinophile; Thrombozyten
CD25	aktivierte T- und B-Lymphozyten; aktivierte Makrophagen
CD30	aktivierte T- und B-Lymphozyten; Reed-Sternberg-Zellen
CD33	alle myeloischen Zellen; Mehrheit der monozytären Zellen
CD34	hämatopoetische Vorläuferzellen; Endothelzellen
CD38	Plasmazellen; Thymozyten; aktivierte T- und B-Zellen; Monozyten; Vorläuferzellen
CD41a	Thrombozyten; Megakaryozyten
CD42a, b, c, d	Thrombozyten; Megakaryozyten
CD43	alle T-Lymphozyten; Mehrheit der B-Lymphozyten; Neutrophile; Monozyten; Thrombozyten
CD44	Leukozyten, Erythrozyten
CD45	alle Leukozyten
CD52	alle reifen Lymphozyten, Monozyten, dendritische Zellen, Zellen des männlichen Genitaltrakts
CD56	NK-Zellen; einige T-Zellen

CD57	NK-Zell-Subset; T-Zell-Subset
CD61	Thrombozyten; Megakaryozyten
CD65	Neutrophile
CD71	proliferierende Zellen
CD79a, b	B-Zellen
CD103	human mucosal lymphocyte HML-1: mukosaassoziierte T-Lymphozyten
CD117	c-kit, Stammzellfaktor-Rezeptor: hämatopoetische Progenitorzellen
CD138	B-Zellen; Plasmazellen
CD200	T-Zell-Subsets; CD19 ⁺ -B-Zellen, dendritische Zellen, zentrales/peripheres Nervengewebe
CD238	Glycophorin A: Erythrozyten; Erythroblasten; erythroide Vorläuferzellen
Bisher nicht geclustert	
HLA-DR	B-Lymphozyten; aktivierte T-Lymphozyten; Monozyten; Blasten
MPO	Myeloperoxidase; lysosomale Expression in Neutrophilen und Monozyten
TdT	nukleäre Expression in lymphatischen Vorläuferzellen
TCRab	T-Zell-Rezeptor alpha/beta: Mehrheit der T-Zellen
TCRgd	T-Zell-Rezeptor gamma/delta: T-Zell-Subset
kappa	Oberflächenexpression auf B-Lymphozyten; zytoplasmatische Expression in Plasmazellen
lambda	Oberflächenexpression auf B-Lymphozyten; zytoplasmatische Expression in Plasmazellen
slgM	Oberflächenexpression auf reifen B-Zellen
FMC7	B-Zell-Subset
Aktuelle Informationen sind über die Datenbank PROW im Internet erhältlich (www.ncbi.nlm.nih.gov/prow/).	

Literatur

- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al (2022) The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36(7): 1720–48; doi: 10.1038/s41375-022-01620-2
- Almeida J, Nieto WG, Teodosio C et al (2011) CLL-like B-lymphocytes are systematically present at very low numbers in peripheral blood of healthy adults. *Leukemia* 25: 718–22
- Cessna MH, Hartung L, Tripp S et al (2005) Hairy cell leukemia variant: fact or fiction. *Am J Clin Pathol* 123: 132–8
- Chen YH, Tallman MS, Goolsby C et al (2006) Immunophenotypic variations in hairy cell leukemia. *Am J Clin Pathol* 125: 251–9
- Cook JR, Craig FE, Swerdlow SH (2003) bcl-2 expression by multicolor flow cytometric analysis assists in the diagnosis of follicular lymphoma in lymph node and bone marrow. *Am J Clin Pathol* 119: 145–51
- Craig FE, Foon KA (2008) Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. *Blood* 111: 3941–67
- Del Giudice I, Matutes E, Morilla R et al (2004) The diagnostic value of CD123 in B-cell disorders with hairy or villous lymphocytes. *Haematologica* 89: 303–8
- El Hussein S, Patel K, Fang H et al (2020) Genomic and Immunophenotypic Landscape of Aggressive NK-Cell Leukemia. *Am J Surg Pathol* 44: 1235–43
- Favre R, Manzoni D, Traverse-Glehen A et al (2018) Usefulness of CD200 in the differential diagnosis of SDRPL, SMZL, and HCL. *Int J Lab Hematol* 40(4): e59–e62; doi: 10.1111/ijlh.12824
- Gao J, Peterson L, Nelson B et al (2009) Immunophenotypic variations in mantle cell lymphoma. *Am J Clin Pathol* 132: 699–706
- Hercher C, Robain M, Davi F et al (2001) A multicentric study of 41 cases of B-prolymphocytic leukemia: two evolutive forms. *Leuk Lymphoma* 42: 981–7
- Jung G, Eisenmann JC, Thiébaud S et al (2003) Cell surface CD43 determination improves diagnostic precision in late B-cell diseases. *Br J Haematol* 120: 496–9
- Kalpadakis C, Pangalis GA, Sachanas S et al (2014) New insights into monoclonal B-cell lymphocytosis. *BioMed Res Int*: 258917
- Kanellis G, Molloje M, Montes-Moreno S et al (2010) Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma: revision of a series of cases reveals characteristic clinico-pathological features. *Haematologica* 95(7): 1122–9; doi: 10.3324/haematol.2009.013714
- Kiel MJ, Thirunavukkarasu V, Betz BL et al (2012) Whole-genome sequencing identifies recurrent somatic NOTCH2 mutations in splenic marginal zone lymphoma. *J Exp Med* 209(9): 1553–65
- Köhnke T, Wittmann VK, Bücklein VL et al (2017) Diagnosis of CLL revisited: increased specificity by modified five-marker scoring system including CD200. *Br J Haematol* 179: 480–7
- Konoplev S, Medeiros LJ, Bueso-Ramos CE et al (2005) Immunophenotypic profile of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia. *Am J Clin Pathol* 124: 414–20
- Koskela HLM, Eldfors S, Ellonen P et al (2012) Somatic STAT3 mutations in large granular lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 366: 1905–13
- Liu Z, Dong HY, Gorczyca W et al (2002) CD5- mantle cell lymphoma. *AJCP* 118: 216–24
- Löffler H, Rastetter J, Haferlach T (2013) *Atlas der klinischen Hämatologie*, Springer
- Matutes E, Owusu-Ankomah K, Morilla R et al (1994) The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL. *Leukemia* 8: 1640–5
- McKenna RW, Washington LT, Aquino DB et al (2001) Immunophenotypic analysis of hematogones (B-lymphocyte precursors) in 662 consecutive bone marrow specimens by 4-color flow cytometry. *Blood* 98: 2498–2507
- Morabito F, Mosca L, Cutrona G et al (2013) Clinical monoclonal B lymphocytosis versus Rai 0 chronic lymphocytic leukemia: A comparison of cellular, cytogenetic, molecular, and clinical features. *Clin Cancer Res* 19: 5890–900
- Moreau EJ, Matutes E, A'Hern RP et al (1997) Improvement of the chronic lymphocytic leukemia scoring system with the monoclonal antibody SN8 (CD79b). *Am J Clin Pathol* 108: 378–82
- Novelli M, Fava P, Sarda C et al (2015) Blood flow cytometry in Sézary syndrome: new insights on prognostic relevance and immunophenotypic changes during follow-up. *Am J Clin Pathol* 143: 57–69
- Osuji N, Del Giudice I, Matutes E et al (2005) CD52 expression in T-cell large granular lymphocyte leukemia – implications for treatment with alemtuzumab. *Leuk Lymphoma* 46: 723–7
- Palumbo GA, Parrinello N, Fargione G et al (2009) CD200 expression may help in differential diagnosis between mantle cell lymphoma and B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res* 33: 1212–6
- Pillai V, Pozdnyakova O, Charest K et al (2013) CD200 flow cytometric assessment and semiquantitative immunohistochemical staining distinguishes hairy cell leukemia from hairy cell leukemia-variant and other B-cell lymphoproliferative disorders. *Am J Clin Pathol* 140: 536–43
- Piva R, Deaglio S, Famà R et al (2015) The Krüppel-like factor 2 transcription factor gene is recurrently mutated in splenic marginal zone lymphoma. *Leukemia* 29(2): 503–7
- Poulain S, Roumier C, Decambon A et al (2013) MYD88 L265P mutation in Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 121: 4504–11
- Rajala HLM, Eldfors S, Kuusanmäki H et al (2013) Discovery of somatic STAT5b mutations in large granular lymphocytic leukemia. *Blood* 121: 4541–50
- Rawstron AC (2009) Monoclonal B-cell lymphocytosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009: 430–9
- Rawstron AC, Green MJ, Kuzmicki A et al (2002) Monoclonal B lymphocytes with the characteristics of „indolent“ chronic lymphocytic leukemia are present in 3.5% of adults with normal blood counts. *Blood* 100: 635–9
- Rawstron AC, Shanafelt T, Lanasa MC et al (2010) Different biology and clinical outcome according to the absolute num-

- bers of clonal B-cells in monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL). *Cytometry B Clin Cytom* 78(suppl 1): 19–23
- Rawstron AC, Villamor N, Ritgen M et al (2007) International standardized approach for flow cytometric residual disease monitoring in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 21: 956–64
- Rodriguez-Pinilla SM, Atienza L, Murillo C (2008) Peripheral T-cell lymphoma with follicular T-cell markers. *Am J Surg Pathol* 32: 1787–99
- Scarlsbrick JJ, Hodak E, Bagot M et al (2018) Blood classification and blood response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome using flow cytometry: recommendations from the EORTC cutaneous lymphoma task force. *Eur J Cancer* 93: 47–56
- Schuster SJ, Huw LY, Bolen CR et al (2022) Characterization of CD20 expression loss as a mechanism of resistance to mosunetuzumab in patients with relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphomas. *J Clin Oncol* 40 (suppl. 7526)
- Suzuki R, Suzumiya J, Nakamura S et al (2004) Aggressive natural killer-cell leukemia revisited: large granular lymphocyte leukemia of cytotoxic NK cells. *Leukemia* 18: 763–70
- Staber PB, Hering M, Bellido M et al (2019) Consensus criteria for diagnosis, staging, and treatment response assessment of T-cell prolymphocytic leukemia. *Blood* 134: 1132–43
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al (2016a) WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organization
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al (2016b) The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 127: 2375–90
- Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G et al (2011) BRAF mutations in hairy cell leukemia. *N Engl J Med* 364: 2305–15
- Treon SP, Hunter ZR (2013) A new era for Waldenström macroglobulinemia: MYD88 L265P. *Blood* 121: 4434–6
- van der Velden VHJ, Hoogeveen PG, de Ridder D et al (2014) B-cell prolymphocytic leukemia: a specific subgroup of mantle cell lymphoma. *Blood* 124: 412–9
- Vardi A, Dagklis A, Scarfó L et al (2013) Immunogenetics shows that not all MBL are equal: the larger the clone, the more similar to CLL. *Blood* 121: 4521–8
- Wasik AM, Priebe V, Lord M (2015) Flow cytometric analysis of SOX11: a new diagnostic method for distinguishing B-cell chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma from mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 56: 1425–31
- Wendtner C, Dreger P, Eichhorst B et al (2020) Onkopedia-Leitlinie Chronische Lymphatische Leukämie (CLL), Online: www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/
www.euroflow.org
- Xu L, Hunter ZR, Yang G et al (2013) MYD88 L265P in Waldenström macroglobulinemia, immunoglobulin M monoclonal gammopathy, and other B-cell lymphoproliferative disorders using conventional and quantitative allele-specific polymerase chain reaction. *Blood* 121: 2051–8
- Xochelli A, Oscier D, Stamatopoulos K (2017) Clonal B-cell lymphocytosis of marginal zone origin. *Best Pract Res Clin Haematol* 30: 77–83

Genetische Diagnostik von malignen Lymphomen

O. Weigert, L. Adolph, J. Slotta-Huspenina, E. Silkenstedt,
C. Haferlach

Schlagwörter

Genetische Diagnostik • Molekulardiagnostik • Klonalitätsbestimmung • somatischer Hypermutationsstatus • chromosomale Translokationen • Kopienzahlvariationen • Genmutationsanalysen • Genexpressionsprofile

Die Diagnose lymphoider Neoplasien erfolgt auf Grundlage der WHO-Klassifikation (Alaggio et al. 2022). Parallel zur 5. Edition (WHO-HAEM5) wurde außerdem eine internationale Konsensus-Klassifikation (ICC) reifzelliger lymphoider Neoplasien veröffentlicht (Campo et al. 2022). Ziel ist die Definition homogener, klinisch relevanter und nicht-überlappender Entitäten. Grundsätzlich wird zwischen unreifzelligen (precursor) und reifzelligen (mature) B-, T- und NK-Zell-lymphoproliferativen Erkrankungen unterschieden. In einem separaten Kapitel werden Hodgkin-Lymphome, immundefizienzassoziierte Lymphome sowie histiozytäre und dendritrische Zell-Neoplasien behandelt. Obwohl die Einteilung lymphoider Neoplasien weiterhin hauptsächlich auf Klinik, Morphologie und Immunphänotyp basiert, findet die molekulare Diagnostik zunehmend Berücksichtigung.

WHO-Klassifikation

*International
Consensus
Classification*

Allgemeiner Stellenwert der molekularen Diagnostik

Molekularbiologische Alterationen und Prozesse maligner Lymphome werden zunehmend besser verstanden. Insbesondere durch Hochdurchsatz-Technologien werden große Datenmengen zu molekularen Alterationen erhoben, die zum besseren Verständnis der individuellen Pathobiologie verschiedener Entitäten beitragen. Die Übertragung dieser Erkenntnisse in die Versorgungsrealität stellt jedoch weiterhin eine Herausforderung dar. In der klinischen Routine sollte grundsätzlich nur Diagnostik zum Einsatz kommen, für die ein zusätzlicher Nutzen gezeigt wurde.

Wichtige genetische Verfahren sind die Chromosomenbandenanalyse (Karyotypisierung und Metaphasen-Zytogenetik), Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), PCR-basierte Verfahren, genomische Microarray-Technologien (Comparative Genomic Hybridization (CGH), Single-Nucleotide Polymorphism (SNP) und Genexpressions Arrays), Hochdurchsatz-Sequenzierungen (sog. „Next-Generation Sequencing“: Gen-Panel, whole genome sequencing (WGS), whole exome sequencing (WES), whole transcriptome sequencing (WTS)), digitales molekulares Barcoding (nCounter® Technologie), sowie die Untersuchung von zirkulierenden Tumorzellen und/oder zellfreier DNA (sog. „Liquid Biopsies“).

*wichtige genetische
Verfahren*

*sehr aktives
Forschungsfeld*

Im Rahmen der diagnostischen Abklärung von malignen Lymphomen werden in den pathologischen Instituten seit Jahren molekularpathologische Verfahren eingesetzt, die sich jedoch auf wenige gezielte Untersuchungen zur Diagnosesicherung und Abgrenzung spezifischer Lymphomentitäten beschränken. Aufgrund der weiter zunehmenden Komplexität der Untersuchungen sollten diese in spezialisierten Zentren mit hämatopathologischer Expertise und in Laboren mit ausreichender Erfahrung in Indikationsstellung, Durchführung und Interpretation der entsprechenden Tests durchgeführt werden. Gegenwärtig sind wenige Untersuchungen obligat, einige optional, aber eine Vielzahl in Entwicklung und/oder klinischer Evaluation. Insgesamt handelt es sich um ein sehr aktives Forschungsfeld mit raschem Wissenszuwachs. Die molekulargenetische Diagnostik erlaubt nicht nur eine verbesserte diagnostische Genauigkeit, sondern auch die Entwicklung prognostischer und prädiktiver Biomarker und hiermit perspektivisch eine Rationale für personalisierte Therapieentscheidungen sowie ein verbessertes Monitoring der Erkrankung unter und nach Therapie.

Die folgenden Abschnitte geben einen kurzen Überblick, welche genetischen Veränderungen mit welcher Methodik diagnostiziert werden können, und erläutern den aktuellen klinischen Stellenwert anhand von ausgewählten Beispielen. Weiterführende Details finden sich in den Kapiteln zu den jeweiligen Lymphomentitäten.

Klonalitätsbestimmung

*klonale
Rearrangements*

Die Klonalitätsanalyse erlaubt den Nachweis von klonalen Rearrangements der IG- oder TCR-Gene und ist die wichtigste molekularpathologische Diagnosemethode in der Hämatopathologie.

Molekularbiologische Grundlagen

Auf frühester Stufe des Reifungsprozesses der Lymphozyten finden im Rahmen der Antigenrezeptordiversifikation Rearrangements statt. In B-Lymphozyten kommt es zur Umlagerung von Sequenzen des Immunglobulins (IG) (sog. V(D)J-Rearrangement), in T-Lymphozyten des T-Zell-Rezeptors (TCR). Somit verfügt jeder Lymphozyt über ein individuelles IG- bzw. TCR-Rearrangement (Schatz et al. 2011). Während bei reaktiven Prozessen unterschiedliche (polyklonale) IG- bzw. TCR-Rearrangements nachweisbar sind, zeichnen sich maligne Lymphome durch monoklonale (selten oligoklonale) Rearrangements aus.

Molekularbiologische Diagnostik

Multiplex-PCR-Assay

In der Routinediagnostik werden IG- und TCR-Rearrangements v. a. durch PCR-basierte Methoden nachgewiesen. Das europäische EuroClonality Konsortium hat Multiplex-PCR-Assays etabliert, die standardisiert in wenigen Reaktionsansätzen die Detektion der häufigsten klonalen IG- und TCR-Rearrangements erlauben (BIOMED-2) (van Dongen et al. 2003). Vorteile sind u. a. die hohe Sensitivität, der geringe labortechnische Aufwand, die kurze Bearbeitungszeit, die geringe Menge an benötigtem Ausgangsmaterial und die Möglichkeit, auch formalinfixierte par-

affineingebettete (FFPE) Gewebeproben zu analysieren. Allerdings kann es u. a. zu falsch-negativen Ergebnissen kommen, z. B. bei seltenen Rearrangements oder falls primerbindende Regionen durch aberrante somatische Hypermutation verändert sind. Daher werden zunehmend auch Verfahren der Hochdurchsatz-Sequenzierung zur Klonalitätsanalyse verwendet (van den Brand et al. 2021). Diese erlauben eine sequenzgenaue Identifizierung und Quantifizierung klonaler Produkte und können somit auch Fragestellungen wie klonale Evolution, klonale Verwandtschaft und minimale Resterkrankung präzise adressieren.

NGS next generation sequencing

Klinischer Stellenwert

In der klinischen Routine sind Klonalitätsanalysen meistens nicht nötig, um die Diagnose eines malignen Lymphoms zu stellen. Die Klonalitätsanalyse kann jedoch in morphologisch schwierig einzuordnenden Fällen helfen, reaktive und neoplastische Lymphoproliferationen zu unterscheiden, kommt aber auch bei Fragestellungen wie Zweitlymphom versus Rezidiv oder Transformation und mit gewissen Einschränkungen bei der Ausbreitungsdiagnostik zum Einsatz. Wichtig zu beachten ist, dass Klonalitätsanalysen stets in Zusammenschau mit klinischen, histologischen und immunphänotypischen Ergebnissen beurteilt werden müssen, da sowohl falsch-positive als auch falsch-negative Ergebnisse auftreten.

Somatischer Hypermutationsstatus

Durch Analyse des somatischen Hypermutationsstatus (SHM) können reifzellige B-Zell-Lymphome weiter unterschieden werden in Prä-Keimzentrumslymphome und (Post-)Keimzentrumslymphome.

Keimzentrumsreaktion

Molekularbiologische Grundlagen

Nach Antigenkontakt werden die hypervariablen (V) Regionen des Immunglobulins (IG) in B-Lymphozyten im Rahmen der Keimzentrumsreaktion durch somatische Hypermutation weiter modifiziert.

Molekularbiologische Diagnostik

In der klinischen Routine erfolgt der Nachweis somatischer Hypermutationen mittels PCR und nachfolgender Sequenzierung der V-Regionen der schweren Kette der IG-Gene (IGHV). Man spricht von unmutierten IGHV bei einer > 98 % Homologie mit der Keimbahnsequenz.

Klinischer Stellenwert

Bei der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL)/dem kleinzelligen lymphozytischen Lymphom (SLL) ist der Hypermutationsstatus einer der wichtigsten prognostischen und prädiktiven Biomarker. Unmutiertes IGHV ist ein Risikofaktor im

IGHV Mutationsstatus

B-Zell-Rezeptor-Stereotypien

CLL International Prognostic Index (CLL-IPI) (International CLL working group 2016). Während die meisten Mantelzelllymphome (MCL) unmutiertes IGHV tragen, gibt es eine Untergruppe von IGHV-mutierten MCL, die meist SOX11 negativ sind und sich häufig leukämisch/nicht-nodal präsentieren (Jares et al. 2012). Diese leukämischen, nicht-nodalen MCL sind in der neuen WHO-Klassifikation als eigenständige Entität aufgeführt und mit einer deutlich besseren Prognose assoziiert (Alaggio et al. 2022).

Es konnte gezeigt werden, dass bei ungefähr einem Drittel der CLL-Patienten fast identische, sogenannte stereotype B-Zell-Rezeptoren nachweisbar sind. Anhand dieser B-Zell-Rezeptor-Stereotypien können Patienten in verschiedene Subgruppen aufgeteilt werden mit jeweils charakteristischen, klinischen und biologischen Eigenschaften (Stamatopoulos et al. 2017). Als größte Subgruppen konnten die Subgruppen #1, #2, #4 und #8 identifiziert werden. Die deutsche CLL-Studiengruppe zeigte in einer retrospektiven Analyse, dass Subtyp #2 mit einer früheren Indikation zur Therapieinitiierung sowie einer kürzeren Zeit zwischen zwei Therapielinien assoziiert ist (Jaramillo et al. 2020). Daher wird in der aktuellen WHO-Klassifikation der Nachweis einer B-Zell-Rezeptor-Stereotypie vom Subtyp #2 zur Prognoseabschätzung empfohlen (Alaggio et al. 2022).

Chromosomale Translokationen

*charakteristische
rekurrente
Translokationen*

Eine Reihe von lymphoproliferativen Erkrankungen zeichnen sich durch charakteristische rekurrente chromosomale Translokationen aus (Tabelle 1).

Der Nachweis bestimmter Translokationen spielt im Rahmen der Stufendiagnostik/Entitätszuordnung maligner Lymphome eine wichtige Rolle und kann bei Verlaufsuntersuchungen oder der Bestimmung der minimalen Resterkrankung (MRD) sinnvoll sein.

Molekularbiologische Grundlagen

Bei B-Zell-Lymphomen können durch Fehler bei der V(D)J-Rekombination oder dem IG-Isotyp-Klassenwechsel (Class-Switch-Rekombination) Onkogene nach chromosomaler Juxtaposition unter die transkriptionelle Kontrolle konstitutiv aktiver Promotor- bzw. Enhancer-Sequenzen geraten (Nussenzweig et al. 2010). Beispiele sind die Translokation und Überexpression von *MYC* (z. B. beim Burkitt-Lymphom) und *Cyclin D1* (z. B. beim MCL), die u. a. zu einer Dysregulation von Zellproliferation und Zellzyklus führen (Abbildung 1). Die Translokation t(14;18) führt zu einer Überexpression von *BCL2* (z. B. beim follikulären Lymphom (FL)) und zu einer Hemmung des programmierten Zelltods. Diese Translokationen gelten als initiale transformierende Ereignisse in der Entstehung maligner Lymphome und sind bereits in frühen Erkrankungsstadien nachweisbar (z. B. in-situ follikuläre Neoplasie oder in-situ Mantelzelllymphom). Interessanterweise kann mit zunehmendem Alter in mehr als der Hälfte gesunder Individuen eine kleine Population von zirkulierenden atypischen Post-Keimzentrum-B-Zellen mit t(14;18)-Translokation nachgewiesen werden. Es konnte gezeigt werden, dass eine hohe t(14;18)-Last im Blut einen prädiktiven Biomarker darstellt, in der Zukunft an einem FL zu erkranken (Roulland et al. 2014).

Table 1 Auswahl häufiger chromosomaler Translokationen bei Non-Hodgkin-Lymphomen

Chromosomale Translokation	Lymphomentität	Beteiligte Gene
t(14;18)(q32;q21)	follikuläres Lymphom diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom CLL/SLL (selten)	<i>IGH, BCL2</i>
t(8;14)(q24;q32) t(8;22)(q24;q11) t(2;8)(p11;q24)	Burkitt-Lymphom diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom/high-grade B-Zell-Lymphom	<i>MYC, IGH</i> <i>MYC, IGL</i> <i>IGK, MYC</i>
t(11;14)(q13;q32)	Mantelzelllymphom CLL/SLL (selten)	<i>CCND1</i> <i>(BCL1), IGH</i>
t(11;18)(q21;q21) t(14;18)(q32;q21) t(3;14)(p14,1;q32) t(1;14)(p22;q21) t(1;2)(p22;p11)	extranodales, nodales und splenisches Marginalzonenlymphom	<i>API2, MALT1</i> <i>IGH, MALT1</i> <i>FOXP1, IGH</i> <i>BCL10, IGH</i> <i>BCL10, IGK</i>
t(2;18)(p11;q21) t(18;22)(q21;q11) t(14;19)(q32;q13)	CLL/SLL	<i>IGK, BCL2</i> <i>BCL2, IGL</i> <i>IGH, BCL3</i>
t(9;14)(p13;q32)	lymphoplasmozytisches Lymphom	<i>PAX5, IGH</i>
t(3;14)(q27;q32)* t(3;22)(q27;q11) t(2;3)(p11;q27)	diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (de novo)	<i>BCL6, IGH</i> <i>BCL6, IGL</i> <i>IGK, BCL6</i>
t(2;5)(p23;q35)**	anaplastisch großzelliges Lymphom	<i>ALK, NPM1</i>

* Es wurde eine Vielzahl weiterer BCL6-Translokationspartner beschrieben.
 **> 20% der ALCLs tragen andere 2p23-Rearrangements.

Genetische Diagnostik

Mit der Chromosomenbandenanalyse (Karyotypisierung, Metaphasen-Zytogenetik) kann eine große Bandbreite genomischer Alterationen detektiert werden, inklusive struktureller (z.B. Translokationen, Inversionen, Deletionen) und numerischer (z.B. Monosomien, Trisomien) chromosomaler Veränderungen. Bedingt durch die mikroskopische Auflösung liegt das Detektionslimit bei einer Größe von 5–10 Mb. Mit der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) können bekannte chromosomale Veränderungen auch an FFPE-Gewebe in nicht-teilungsfähigen (Interphase) Zellen mit hoher Sensitivität und einer besseren Auflösung (bis zu 50 kb) nachgewiesen werden. Kommerzielle FISH-Proben haben eine Länge von mehreren Hundert kb und decken eine Vielzahl möglicher Bruchpunkte ab. Außerdem erlauben Break-apart-Proben den Nachweis von Gentranslokationen mit anderen (auch unbekannt) Partnergenen. Translokationen mit bekannten Bruchpunkten können mittels Fusions-Proben und/oder mittels PCR nachgewiesen werden.

Chromosomenbandenanalyse

Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)

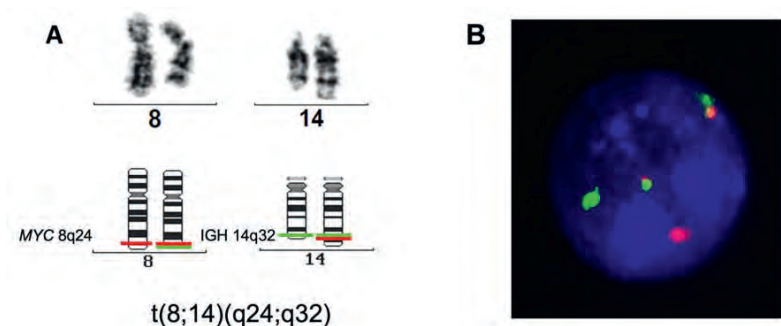


Abbildung 1 Patient mit Burkitt-Lymphom: A) Partielles Karyogramm nach G-Bänderung: $t(8;14)(q24;q32)$, jeweils rechts die aus der Translokation hervorgegangen derivativen Chromosomen und links die homologen unveränderten Chromosomen 8 und 14. Darunter schematische Darstellung der Lokalisation von die Bruchpunkte der Translokation $t(8;14)(q24;q32)$ überspannenden MYC- (rot) bzw. IGH-Sonden (grün) – auf dem jeweils rechten Chromosom zeigt sich die Signalkonstellation bei Vorliegen einer typischen Translokation $t(8;14)(q24;q32)$. B) Interphase-Kern nach Fluoreszenz in situ Hybridisierung mit in A gezeigten Bruchpunkt überspannenden Sonden: 2 grün/rote Kolokalisationsignale als Korrelat der derivativen Chromosomen, je ein rotes und ein grünes Signal als Korrelat der unveränderten Chromosomen 8 bzw. 14 (© C. Haferlach, MLL Münchner Leukämie Labor GmbH).

Prinzipiell erlaubt auch die Hochdurchsatz-Sequenzierung die agnostische (whole genome sequencing) oder zielgerichtete (targeted sequencing) Detektion von chromosomalen Translokationen, ist jedoch für die Routinediagnostik aktuell noch zu aufwendig und teuer.

Klinischer Stellenwert

In der klinischen Routine kann der Nachweis typischer Translokation im Rahmen einer Stufendiagnostik maligner Lymphome die Verdachtsdiagnose erhärten. In der aktuellen WHO-Klassifikation kommt dem Nachweis chromosomaler Translokationen bei high-grade B-Zell-Lymphomen eine besondere Bedeutung zu: B-Zell-Lymphome mit MYC- und BCL2-Translokationen stellen eine eigenständige, klinisch meist aggressiv verlaufende Entität dar (Alaggio 2022). In der Klinik wurden diese häufig als „double-hit Lymphome“ bezeichnet. Neben der diagnostischen Relevanz hat der Nachweis der beiden Translokationen ebenfalls einen prognostischen Wert, da diese Patienten nach Standardtherapie mit R-CHOP ein deutlich schlechteres Therapieansprechen zeigen (Petrich et al. 2014). B-Zell-Lymphome mit MYC- und BCL6-Translokationen stellen in der aktuellen WHO-Klassifikation hingegen keine eigene Entität mehr dar. Im Gegensatz dazu werden diese Lymphome in der ICC als high-grade B-Zell-Lymphome (DH-BCL6) weiterhin als vorläufige Kategorie erfasst (Campo et al. 2022).

Beim anaplastisch großzelligen Lymphom (ALCL) werden anhand des ALK-Translokationsstatus zwei distinkte Entitäten unterschieden: ALK-negative und ALK-positive ALCL, wobei Letztere häufiger bei jungen Patienten diagnostiziert werden und mit einem günstigeren klinischen Verlauf assoziiert sind. Die ICC definiert da-

„double-hit Lymphome“

anaplastisch großzelliges Lymphom (ALCL)

rüber hinaus ALK-negative ALCL mit *DUSP22*-Rearrangement als einen weiteren genetischen Subtyp mit möglicher prognostischer Relevanz und empfiehlt eine entsprechende FISH-Testung (Campo et al. 2022).

Bei extranodalen Marginalzonenlymphomen konnte eine Vielzahl von chromosomalen Translokationen nachgewiesen werden, die größtenteils zu einer konstitutionellen Aktivierung des NFκB-Signalwegs führen und einen proinflammatorischen Phänotyp begünstigen. Dabei sind in Abhängigkeit der klinischen Manifestationsstellen unterschiedliche Translokationen vermehrt nachweisbar (Rossi et al. 2022). Bei den splenischen und nodalen Marginalzonenlymphomen zeigte sich dieser Zusammenhang nicht. Beim extranodalen Marginalzonenlymphom vom mukosaassoziierten Typ (MALT-Lymphom) hilft der Nachweis rekurrenter *MALT1*-Translokationen t(11;18) nicht nur bei der Differenzialdiagnose zu reaktiven proliferativen Veränderungen, sondern auch bei der Identifikation von Patienten, die weniger wahrscheinlich von einer *Helicobacter-pylori*-Eradikationstherapie profitieren. Außerdem haben MALT-Lymphome mit *FOXP1*-Translokation t(3;14) ein erhöhtes Risiko, zu high-grade Lymphomen zu transformieren (Zucca et al. 2016).

Im Rahmen der Bestimmung der minimalen Resterkrankung können bekannte Translokationen und andere chromosomale Rearrangements mittels hochsensitiver PCR oder gezielter Hochdurchsatz-Sequenzierung in Blut und Knochenmark (d. h. in zirkulierenden Lymphomzellen) und/oder aus dem Blutplasma (d. h. in zellfreier DNA) nachgewiesen werden (Herrera et al. 2017). Insbesondere beim MCL und beim FL hat die MRD-Bestimmung einen starken prognostischen Stellenwert, ist jedoch noch nicht in der Routinediagnostik angekommen.

minimale
Resterkrankung (MRD)

Copy Number Alterationen (CNA, Kopienzahlvariation)

Bei lymphoproliferativen Erkrankungen finden sich häufig Kopienzahlveränderungen, d. h. eine Abweichung der Zahl bestimmter DNA-Abschnitte (z. B. Deletionen, Duplikationen, Amplifikationen) im Genom.

Molekularbiologische Grundlagen

Deletionen und Amplifikationen können kleinere Genabschnitte bis hin zu ganzen Chromosomen betreffen. Der Verlust von Tumorsuppressoren (z. B. *PTEN* oder *CDKN2A*) oder die Amplifikation von Onkogenen (z. B. *MYC* oder *REL*) können zur Lymphomentstehung und zum Erkrankungsverlauf beitragen. Eine hohe Zahl und komplexe CNA gelten als Ausdruck einer genetischen Instabilität und sind meist mit einer ungünstigen Prognose assoziiert.

Molekularbiologische Diagnostik

CNA können prinzipiell mit den gleichen genetischen Methoden identifiziert werden wie chromosomale Translokationen (s. o.). Genomweite molekulare Karyotypisierung mittels Comparative-Genomic-Hybridization (CGH)-Arrays oder Single-Nucleotide-Polymorphism (SNP)-Arrays bieten im Vergleich zur Karyotypisierung basierend auf der Chromosomenanalyse und sogar zur FISH eine höhere Auflösung und erlauben die präzise Beschreibung komplexer CNA sowie den Nachweis

kopienzahlneutraler Verluste der Heterozygotie, jedoch keinen Nachweis balancierter Rearrangements.

Klinischer Stellenwert

Ähnlich wie chromosomale Translokationen kann der Nachweis rekurrenter CNA bei einigen Lymphomen die Verdachtsdiagnose im Rahmen einer Stufendiagnostik erhärten, was jedoch in der klinischen Routine nur selten notwendig ist. So sind z.B. bei etwa der Hälfte aller MALT-Lymphome Trisomien 3/3q-, 18/18q- oder 6p23-Deletionen nachweisbar. In der aktuellen WHO-Klassifikation ist zudem die Entität der high-grade B-Zell-Lymphome mit 11q-Aberrationen aufgeführt. Diese erinnern klinisch, morphologisch und im Genexpressionsmuster an Burkitt-Lymphome, tragen aber kein *MYC*-Rearrangement (Alaggio et al. 2022).

prognostische und
prädiktive Biomarker

Den größten Stellenwert haben somatische CNA in der Klinik als prognostische und prädiktive Biomarker. Mehr als 80% aller CLL/SLL tragen zytogenetische Veränderungen. Daher zählt die Interphase FISH für del(17p), del(11q), del(13q) oder Trisomie 12 bei dieser Erkrankung mittlerweile zur Standarddiagnostik. Die häufigsten CNA bei der CLL/SLL sind 13q-Deletionen, die als Einzelalteration meist einen günstigen Krankheitsverlauf anzeigen. Deletionen von 11q22–23 kommen bei bis zu 20% aller CLL/SLL vor, betreffen typischerweise das Tumorsuppressorgen *ATM* und gelegentlich auch *BIRC3* und sind häufig mit Chemotherapie-Resistenz assoziiert. Ebenso wie bei anderen Lymphomen (z. B. dem MCL) sind 17p-Deletionen häufig mit einem komplexen Karyotyp und einem aggressiven klinischen Verlauf assoziiert. Da 17p-deletierte (ebenso wie *TP53*-mutierte) CLL/SLL meist chemotherapieresistent sind, sollten diesen Patienten bevorzugt TP53-unabhängige Therapien angeboten werden, wie Ibrutinib, Acalabrutinib, Idelalisib oder Venetoclax (Eichhorst et al. 2021). Zudem gilt ein komplexer Karyotyp (Nachweis von ≥ 5 Aberrationen) als eigenständiger Risikofaktor für ein schlechtes Therapieansprechen auch bei Einsatz neuer zielgerichteter Therapien (Rigolin et al. 2021).

Genmutationsanalysen

NGS next generation
sequencing

Durch den breiten Einsatz von Hochdurchsatz-Sequenziertechnologien wurden mittlerweile bei vielen Lymphomentitäten (i) ganze Genome (whole genome sequencing, WGS), (ii) Exome (whole exome sequencing, WES), (iii) Transkriptome (whole transcriptome sequencing, WTS) sowie (iv) zielgerichtete Panels analysiert.

Molekularbiologische Grundlagen

Maligne Lymphome haben im Median etwa 1 somatische Mutation pro Megabase genomischer Sequenz (Alexandrov et al. 2013), also weniger Mutationen als die meisten soliden Tumore, aber mehr als beispielsweise akute Leukämien. Besonders viele Mutationen werden bei reifzelligen B-Zell-Lymphomen im Rahmen der Keimzentrumsreaktion erworben (s.o.) als Folge der aberranten somatischen Hypermutation. Die Heterogenität der Lymphome spiegelt sich auch in ihren Mutationsmustern wider (Tabelle 2).

Tabelle 2 Häufige Genmutationen bei ausgewählten Lymphomentitäten

Lymphomentität	mutierte Gene (Auswahl mit relativen Häufigkeiten)
CLL/SLL	<i>SF3B1</i> (11 %), <i>TP53</i> (10 %), <i>NOTCH1</i> (8 %), <i>ATM</i> (6 %), <i>BIRC3</i> (3 %), <i>MYD88</i> (2 %)
Burkitt-Lymphom	<i>MYC</i> (40 %), <i>CCND3</i> (38 %), <i>ID3</i> (34 %), <i>GNA13</i> (20–25 %), <i>ARID1A</i> (10–15 %), <i>SMARCA4</i> (10–15 %), <i>TP53</i> (20 %), <i>RHOA</i> (8 %)
diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	<i>PCLO</i> (35 %), <i>PIM1</i> (31 %), <i>KMT2D</i> (29 %), <i>CREBBP</i> (29 %), <i>TP53</i> (24 %), <i>TNRSF14</i> (22 %), <i>CARD11</i> (20 %), <i>GNA13</i> (20 %), <i>MEF2B</i> (18 %), <i>CD79B</i> (16 %), <i>EZH2</i> (14 %), <i>BTG1</i> (16 %), <i>HIST1H1C</i> (14 %), <i>MYD88</i> (12 %), <i>TMSL3</i> (12 %) <i>EP300</i> (10 %), <i>CD58</i> (10 %)
follikuläres Lymphom	<i>KMT2D</i> (50–82 %), <i>CREBBP</i> (33–75 %), <i>TNFRSF14</i> (20–35 %), <i>EZH2</i> (12–27 %), <i>GNA13</i> (5–21 %), <i>EP300</i> (9–15 %), <i>TNFAIP3/A20</i> (11–22 %), <i>CARD11</i> (12 %), <i>STAT6</i> (11 %), <i>MEF2B</i> (10 %), <i>BCL2</i> Hypermutation (76 %), <i>TP53</i> (< 5 %)
Haarzelleukämie	<i>BRAF V600E</i> (bis zu 100 %)
Mantelzelllymphom	<i>ATM</i> (41 %), <i>CCND1</i> (35 %), <i>WHSC1</i> (10 %), <i>KMT2D</i> (14 %), <i>TP53</i> (< 10 %), <i>BIRC3</i> (< 10 %), <i>MEF2B</i> (< 10 %)
lymphoplasmazytisches Lymphom	<i>MYD88 L265P</i> (95–97 %), <i>CXCR4</i> (30–40 %), <i>ARID1A</i> (17 %), <i>CD79B</i> (8–15 %)
nodales TFH-Zell-Lymphom, angioimmunoblastischer Typ	<i>TET2</i> (76 %), <i>RHOA</i> (68 %), <i>DNMT3A</i> (33 %), <i>IDH2</i> (20 %)

So findet man bei FL und diffusen großzelligem B-Zell-Lymphomen (DLBCL) in der großen Mehrzahl der Fälle Mutationen in epigenetischen Modifikatoren (z. B. *CREBBP*, *EP300*, *KMT2D* oder *EZH2*), aber auch in Transkriptionsfaktoren (z. B. *STAT6*, *MEF2B* oder *FOXO1*) und Signalmolekülen (z. B. *CD79A/B*, *CARD11*, *TNFAIP3/A20*). Bei einigen Lymphomen finden sich hochrekurrente Mutationen (z. B. *BRAF V600E* bei der Haarzelleukämie (HZL) oder *MYD88 L265P* beim Morbus Waldenström/lymphoplasmazytischen Lymphom). Prinzipiell können sich Genmutationen wirkungsverstärkend (gain-of-function), wirkungsabschwächend (loss-of-function, Sonderfall: dominant-negative) oder gar nicht (silent oder neutral) auf die Funktion des Genprodukts auswirken. Ein Sonderfall sind sog. neomorphe Mutationen, bei denen das mutierte Genprodukt eine neue Funktion erhält (z. B. *IDH2*-Mutationen, die u. a. bei nodalen TFH-Zell-Lymphomen, angioimmunoblastischer Typ und anderen peripheren T-Zell-Lymphomen (PTCL, NOS) gefunden werden). Bis heute versteht man jedoch die biologische, funktionelle und klinische Relevanz individueller Genmutationen und ihre Wechselwirkung mit anderen Alterationen nicht vollständig.

Mutationsmuster

Molekularbiologische Diagnostik

PCR und direkte Sanger-Sequenzierung sind weiterhin der Standard in der Routinediagnostik, werden jedoch in absehbarer Zeit durch Hochdurchsatz-Sequenzierungen abgelöst werden. Bislang existieren allerdings noch keine allgemein akzeptierten Standardprotokolle, einheitliche Bioinformatik-Algorithmen und harmonisierte Befundrichtlinien.

Klinischer Stellenwert

Zur Diagnosestellung ist der Nachweis von Mutationen in der Regel nicht nötig. Ausnahmen sind *BRAF*-Mutationen bei der HZL- oder *MYD88*-Mutationen beim lymphoplasmazytischen Lymphom, die bei der Differenzialdiagnose hilfreich sein können. Auch als prognostische oder prädiktive Biomarker werden bislang nur wenige Mutationen in der klinischen Routine verwendet, etwa *TP53*-Mutationen/Deletionen bei der CLL/SLL. Aktuell findet aber ein Umbruch statt. Groß angelegte Sequenzierungsstudien führen zu einem raschen Wissenszuwachs. Beim lymphoplasmazytischen Lymphom ist mittlerweile der klinische Stellenwert von *MYD88*- und *CXCR4*-Mutationen gut dokumentiert: Während Patienten mit Nachweis einer alleinigen *MYD88*-Mutation in der Regel gut auf eine Monotherapie mit dem BTK-Inhibitor Ibrutinib ansprechen, sind das gleichzeitige Vorliegen von *MYD88*- und *CXCR4*-Mutationen oft mit aggressiv verlaufender Erkrankung, hoher Tumorlast und einem schlechteren Therapieansprechen assoziiert. Patienten mit *MYD88*-unmutierten, *CXCR4*-mutierten lymphoplasmazytischen Lymphom sprechen am schlechtesten auf den BTK-Inhibitor Ibrutinib an (Treon et al. 2020). Generell sind Genmutationen als prädiktive Biomarker bei molekular zielgerichteten Therapien besonders vielversprechend. So zeigen z. B. Patienten mit rezidivierten/refraktären DLBCL, die eine Ibrutinib-Monotherapie erhalten, besonders geringe Ansprechraten bei Vorliegen von Mutationen in *CARD11* oder *TNFAIP3/A20* und besonders hohe Ansprechraten bei Vorliegen von Mutationen in *CD79A/B*, v. a. in Kombination mit *MYD88*-Mutationen. Bei Patienten mit rezidivierten/refraktären FL wurden *EZH2*-Mutationen als prädiktive Biomarker identifiziert. Patienten mit dem Nachweis einer gain-of-function *EZH2*-Mutation zeigen ein deutlich besseres Therapieansprechen auf den *EZH2*-Inhibitor Tazemetostat im Vergleich zu Patienten mit unmutierten *EZH2* (Morschhauser et al. 2020). Parallel zur Zulassung von Tazemetostat durch die FDA wurde ein diagnostischer Test, basierend auf einer allel-spezifischen PCR, zum Nachweis typischer *EZH2*-Hotspot-Mutationen, zugelassen. Des Weiteren werden bei einigen Lymphomen Genmutationen zunehmend in Klassifikations- und Risikomodelle integriert. Beispiele hierfür sind verschiedene molekulare Subtypen beim DLBCL (Schmitz et al. 2018; Chapuy et al. 2018) oder das klinisch-genetische Risikomodell m7-FLIPI beim FL (Pastore et al. 2015).

Tumor-Protein 53
(TP53)

Myeloid
Differentiation
Primary Response 88
(MYD88)

Enhancer Of Zeste
Homolog 2 (EZH2)

molekulare
Klassifikation

Genexpressionsprofile

Genexpressionsprofile (GEP) werden seit mehr als zwei Jahrzehnten verwendet, um die Biologie maligner Lymphome besser zu charakterisieren.

Molekularbiologische Grundlagen

Grundsätzlich erlauben Expressionsanalysen mehrerer Gene bis hin zum Transkriptom Einblicke, wie ein Genotyp als Phänotyp ausgeprägt wird. Genexpressionsprofile von Lymphomgeweben repräsentieren dabei sowohl Lymphomzellen als auch Zellen des Microenvironments sowie deren Interaktion.

Molekularbiologische Diagnostik

Kommerziell erhältliche DNA-Microarrays (DNA-Chip-Technologie) erlauben die parallele Quantifizierung einer großen Zahl von Transkripten. Ein prominentes Anwendungsbeispiel ist die Entität der DLBCL. Ähnlichkeiten der GEP von DLBCL und deren vermuteten Ursprungszellen (cells-of-origin, COO) haben zu einer Klassifikation mit vier Untergruppen geführt: Germinal-Center-B-Cell(GCB)-Type DLBCL, Activated-B-Cell(ABC)-Type DLBCL, primär mediastinale B-Zell-Lymphome (PMBL) und nicht klassifizierbare DLBCL (Alizadeh et al. 2000). Es existieren weitere GEP-basierte DLBCL-Klassifikationen (Shipp et al. 2002). Mit der nCounter[®] Technologie steht mittlerweile eine robuste Plattform für digitale Multiplex-Genexpressionsanalysen aus FFPE-Gewebe zur Verfügung. RNA-Sequencing-Methoden sind hingegen noch nicht in der Routinediagnostik angekommen.

Klinischer Stellenwert

GEP-basierte Analysen sind derzeit nicht Bestandteil der Routinediagnostik. Mittlerweile steht zwar ein kommerziell erhältlicher nCounter[®] Assay (Lymph2Cx) zur Bestimmung der COO-Klassifikation von DLBCL zur Verfügung (Scott et al. 2014), aber in der klinischen Routine erfolgt die Unterscheidung von DLBCL GCB-Typ und Nicht-GCB-Typ derzeit weiterhin näherungsweise mithilfe semiquantitativer Immunhistochemie für CD10, BCL6 und IRF4/MUM1 ("Hans-Klassifikation") (Hans et al. 2004). Des Weiteren können GEP-Analysen hilfreich sein, die heterogene Gruppe der peripheren T-Zell-Lymphome (PTCL) besser zu charakterisieren (Iqbal 2014). So können beispielsweise nodale folliculäre T-Helferzell(TFH)-Lymphome von PTCL-NOS abgegrenzt werden (Alaggio et al. 2022).

GEP-Signaturen werden auch seit vielen Jahren intensiv als prognostische Biomarker untersucht. Beim FL konnte beispielsweise gezeigt werden, dass das Überleben von Patienten mit Gesignaturen korreliert, welche maßgeblich vom Microenvironment abstammen (Dave et al. 2004). Eine weitere Studie zum FL konnte zeigen, dass ein Risikomodell basierend auf der Expression von 23 Genen prädiktiv für das progressionsfreie Überleben nach Immunochemotherapie ist (Huet et al. 2018).

*keine
Routinediagnostik*

Aktuelle Entwicklungen

Weitere umfangreiche molekulare Methoden (sog. „Omics-Technologien“) werden zunehmend angewandt, um maligne Lymphome besser zu charakterisieren, u. a. Untersuchungen des Epigenoms (z. B. Methylierungsanalysen und Chromatin-Immunpräzipitation (ChIP)-Sequenzierungen), des Proteoms und des Metaboloms.

„Omics-Analysen“

Auch funktionelle Analysen sind mittlerweile an primärem Patientenmaterial möglich, wie etwa das BH3-Profilung, eine Methode zur funktionellen Apoptose-Testung (Montero et al. 2015). Durch Einzelzellanalysen werden interessante Einblicke in molekulare Hierarchien und klonale Evolution gewonnen (McGranahan et al. 2017). Außerdem erfasst man zunehmend, dass Lymphome mehr als nur Ansammlungen von Tumorzellen sind, sondern komplexe Gewebe mit spezifischen Interaktionen zwischen Lymphomzellen und zellulären sowie nicht-zellulären Komponenten des Microenvironments. Entsprechend kommt diagnostischen Plattformen mit räumlicher Auflösung eine besondere Bedeutung zu, wie etwa der digitalen, quantitativen Multispektral-Bildgebung.

Schon jetzt werden auf der Grundlage eines besseren Verständnisses der zugrundeliegenden molekularen Prozesse neue vielversprechende Therapien für Patienten mit malignen Lymphomen entwickelt, z.B. epigenetische Therapien (Sermer et al. 2019) oder neue Immuntherapien (Younes et al. 2016). Ob und in welchem Umfang diese weiterführende molekulare Diagnostik jedoch in der klinischen Routinediagnostik und beim individuellen Patienten zum Einsatz kommen wird, bleibt abzuwarten.

Besondere Hinweise

Um die Therapieergebnisse von Patienten mit malignen Lymphomen nachhaltig zu verbessern, sind große Kooperationen unerlässlich. In Deutschland bündelt die German Lymphoma Alliance (GLA) als gemeinnütziger Verein die vorhandene Expertise in Lymphomforschung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge im Bereich der Non-Hodgkin-Lymphome (www.german-lymphoma-alliance.de). Weitere große Lymphom-Studiengruppen sind die Deutsche Hodgkin Studiengruppe (GHSG, www.ghsg.org), die Arbeitsgemeinschaft Multiples Myelom (AGMM, www.myelom.org) und die CLL-Studiengruppe (DCLLSG, www.dcllsg.de). Im Kompetenznetz Maligne Lymphome e. V. (KML) haben sich die führenden Forschergruppen und Versorgungseinrichtungen zusammengeschlossen, die in Deutschland im Bereich maligner Lymphome tätig sind (www.lymphome.de/index.jsp).

*German
Lymphoma
Alliance (GLA)*

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

Literatur

- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al (2022) The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36: 1720–48; online: [tumourclassification.iarc.who.int/chapters/63](https://www.tumourclassification.iarc.who.int/chapters/63)
- Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC et al (2013) Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 500: 415–21
- Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE et al (2000) Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 403: 503–11
- Campo E, Jaffe ES, Cook JR et al (2022) The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood* 140(11): 1229–53
- Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ et al (2018) Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nature Medicine* 24: 679–90
- Dave SS, Wright G, Tan B et al (2004) Prediction of survival in follicular lymphoma based on molecular features of tumor-infiltrating immune cells. *N Engl J Med* 351: 2159–69
- Eichhorst B, Robak T, Montserrat E et al (2021) Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 32(1): 23–33
- Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC et al (2004) Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 103: 275–82
- Herrera AF, Armand P (2017) Minimal Residual Disease Assessment in Lymphoma: Methods and Applications. *J Clin Oncol* 35: 3877–87
- Huet S, Tesson B, Jais JP et al (2018) A gene-expression profiling score for prediction of outcome in patients with follicular lymphoma: a retrospective training and validation analysis in three international cohorts. *Lancet Oncol* 19: 549–61
- International CLL-IPI working group (2016) An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 17: 779–90
- Iqbal J, Wright G, Wang C et al (2014) Gene expression signatures delineate biological and prognostic subgroups in peripheral T-cell lymphoma. *Blood* 123: 2915–23
- Jaramillo S, Agathangelidis A, Schneider C et al (2020) Prognostic impact of prevalent chronic lymphocytic leukemia stereotyped subsets: analysis within prospective clinical trials of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Haematologica* 105(11): 2598–2607
- Jares P, Colomer D, Campo E (2012) Molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma. *The Journal of clinical investigation* 122: 3416–23
- McGranahan N, Swanton C (2017) Clonal Heterogeneity and Tumor Evolution: Past, Present, and the Future. *Cell* 168: 613–28
- Montero J, Sarosiek KA, DeAngelo JD et al (2015) Drug-Induced Death Signaling Strategy Rapidly Predicts Cancer Response to Chemotherapy. *Cell* 160: 977–89
- Morschhauser F, Tilly H, Chaidos A et al (2020) Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 21(11): 1433–42
- Nussenzweig A, Nussenzweig MC (2010) Origin of Chromosomal Translocations in Lymphoid Cancer. *Cell* 141: 27–38
- Pastore A, Jurinovic V, Kridel R et al (2015) Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry. *Lancet Oncol* 16: 1111–22
- Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B et al (2014) Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood* 124(15): 2354–61
- Rigolin GM, Del Giudice I, Bardi A et al (2021) Complex karyotype in unfit patients with CLL treated with ibrutinib and rituximab: the GIMEMA LLC1114 phase 2 study. *Blood* 138(25): 2727–30
- Rossi D, Bertoni F, Zucca E (2022) Marginal-Zone Lymphomas. *N Engl J Med* 386(6): 568–81
- Roulland S, Kelly RS, Morgado E et al (2014) Mar 31. t(14;18) Translocation: A Predictive Blood Biomarker for Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol* 32(13): 1347–55
- Schatz DG, Ji Y (2011) Recombination centres and the orchestration of V(D)J recombination. *Nat Rev Immunol* 11: 251–63
- Schmitz R, Wright GW, Huang DW et al (2018) Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 378: 1396–1407
- Scott DW, Wright GW, Williams PM et al (2014) Determining cell-of-origin subtypes of diffuse large B-cell lymphoma using gene expression in formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *Blood* 123: 1214–7
- Sermer D, Pasqualucci L, Wendel HG et al (2019) Emerging epigenetic-modulating therapies in lymphoma. *Nat Rev Clin Oncol* 16(8): 494–507
- Shipp MA, Ross KN, Tamayo P et al (2002) Diffuse large B-cell lymphoma outcome prediction by gene-expression profiling and supervised machine learning. *Nature medicine* 8: 68–74
- Stamatopoulos K, Agathangelidis A, Rosenquist R et al (2017) Antigen receptor stereotypy in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 31(2): 282–91.
- Treon SP, Xu L, Guerrero ML et al (2020) Genomic Landscape of Waldenström Macroglobulinemia and Its Impact on Treatment Strategies. *J Clin Oncol* 38(11): 1198–1208
- van den Brand M, Rijntjes J, Mobs M et al (2021) Next-generation sequencing-based clonality assessment of Ig gene rearrangements: a multicenter validation study by EuroClonality-NGS. *J Mol Diagn* 23(9): 1105–15
- van Dongen JJM, Langerak AW, Bruggemann M et al (2003) Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98–3936. *Leukemia* 17(12): 2257–317
- Younes A, Ansell S, Fowler N et al (2016) The landscape of new drugs in lymphoma. *Nat Rev Clin Oncol* 14: 335–46
- Zucca E, Bertoni F (2016) The spectrum of MALT lymphoma at different sites: biological and therapeutic relevance. *Blood* 127: 2082–92

Diagnostik von Lymphomen mit PET/CT

M. Heimer, R. Tiling, K. Scheidhauer, C. Cyran

Schlagwörter

- FDG-Avidität • Deauville-Score • prätherapeutisches Staging
- Interim-PET/CT • Beurteilung des Remissionsstatus

Die FDG-PET/CT ist nach aktuellen Konsensus-Empfehlungen und Leitlinien bildgebender Standard in der Diagnostik von Hodgkin-Lymphomen (HL) und FDG-aviden Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL). Indikationsbereiche liegen dabei vor allem im prä- und posttherapeutischen Staging, aber auch im frühen Verlauf während Therapie (Interim-PET/CT). Im Rahmen des prätherapeutischen PET/CT-Stagings kann bei positivem Knochenmarkbefund bei Patienten mit HL und in definierten Fällen bei DLCL auf eine Knochenmarkbiopsie verzichtet werden. In der Therapiebeurteilung hat sich die PET/CT insbesondere in der Beurteilung residueller nodaler und extranodaler Lymphommanifestationen in der nicht-invasiven Differenzierung zwischen vitalem Resttumor und Nekrose bzw. Fibrose bewährt.

Positronenemissionstomografie/ Computertomografie (PET/CT)

Das Glukoseanalogon 2'-[¹⁸F]Fluor-2'-Desoxy-D-Glucose (von Schulthess et al. 2006; Juweid et al. 2005; Juweid et al. 2006; la Fougere et al. 2006) ist das am besten etablierte Radiopharmakon und wird in der Diagnostik onkologischer Erkrankungen und insbesondere bei Lymphomen leitliniengemäß in der klinischen Routine eingesetzt. Nach intravenöser Injektion wird FDG analog zum nativen Glukosemolekül von Zellen aufgenommen und metabolisiert. Nach initialer Konversion von FDG zu FDG-6-Monophosphat durch das Enzym Hexokinase kann der Metabolit nicht weiter im Zitratzyklus verstoffwechselt werden und reichert sich intrazellulär an („metabolic trapping“). Klinische Voraussetzung sind daher ein adäquater Nüchtern-Blutzuckerspiegel < 200 mg/dL, 4–6 Stunden Nahrungskarenz vor Durchführung der FDG-PET/CT-Untersuchung. Patienten unter Insulintherapie bedürfen einer besonderen Vorbereitung, um eine adäquate Untersuchungsqualität zu gewährleisten.

Während radiologische Bildgebungen wie die Computertomografie (CT), die Magnetresonanztomografie (MRT) oder die Sonografie maligne Läsionen anhand ihrer Morphologie erfassen, ermöglicht die FDG-PET eine Charakterisierung der fokal pathologisch gesteigerten Stoffwechselaktivität. Dabei wird die FDG-Avidität verschiedener Entitäten unterschiedlich erklärt; während in HL akzessorische Zellen im Tumorzellen dominieren (Tumorzellen nur 1%), haben Tumorzellen im DLCL mit 90% einen deutlich größeren Anteil (Meignan et al. 2015).

FDG PET/CT

In der Hybridbildgebung wird neben der PET eine CT durchgeführt und ermöglicht dadurch eine Schwächungskorrektur der PET-Bilddaten und eine morphologische Korrelation fokal stoffwechselgesteigerter Herdareale. Dabei kann die CT als Niedrigdosisuntersuchung zur reinen Schwächungskorrektur oder als diagnostische Volldosisuntersuchung zur integrierten morphologisch-funktionellen Beurteilung mit oder ohne Kontrastmittel durchgeführt werden.

Darüber hinaus werden weitere vielversprechende Radiopharmaka erforscht, mit denen (patho-)physiologische Prozesse auf molekularer Ebene dargestellt und quantifiziert werden können. Darunter befinden sich unspezifische radiomarkierte Nukleosidanaloga wie beispielsweise 3'-Desoxy-3'-[¹⁸F]Fluorthymidin (FLT), das eine Darstellung der zellulären Proliferation ermöglicht, aber auch spezifischere Immun-Tracer, die eine nicht-invasive Darstellung immunologischer Targets wie CD20 oder auch CD184 (CXCR4) einer Ganzkörperuntersuchung zugänglich machen (Triumbari et al. 2022). Zum aktuellen Zeitpunkt spielen diese Tracer jedoch keine Rolle in der klinischen Lymphomdiagnostik.

Klinische Anwendungen der FDG-PET/CT

In 2013 wurden auf der 12. Internationalen Konferenz über maligne Lymphome (International Conference on Malignant Lymphoma, ICML) Empfehlungen für das Staging und die Therapiebeurteilung maligner Lymphome (Lugano-Klassifikation) festgelegt (Cheson et al. 2014). Diese haben den Indikationsbereich der FDG-PET/CT gegenüber Empfehlungen von 2007 (International Harmonization Project) über das HL und das DLBCL auf FDG-avide NHL, die zusammen 31–37% der Lymphome ausmachen, erweitert (Karls et al. 2018) (Tabelle 1). In einer großen Kohorte von 766 Patienten zeigte sich, dass 97% aller aggressiven und 83% aller indolenten NHL FDG-avide sind und einen signifikant höheren FDG-Uptake als ihr umliegendes Gewebe zeigten (Weiler-Sagie et al. 2010). Daneben hat die FDG-PET/CT in der Diagnostik der CAR-T-Zell-Therapie bei NHL inzwischen einen etablierten Stellenwert in der Therapiebeurteilung (Cohen et al. 2022).

„Lugano-Klassifikation“

Die FDG-Speicherung von Lymphommanifestation wird aktuell anhand einer semiquantitativen 5-Punkte-Likert-Skala (Deauville-Score) beurteilt (Tabelle 1) und für eine longitudinale Beurteilung des Therapieansprechens herangezogen (Cheson et al. 2014). Ein Score von 1 entspricht einer fehlenden FDG-Aufnahme, ein Score von 2 entspricht einer FDG-Aufnahme geringer als die des Mediastinums, ein Score von 3 entspricht einer FDG-Speicherung zwischen Mediastinum und Leber und ein Score von 4 wird bei einer gering über der physiologischen Stoffwechselaktivität der Leber liegenden FDG-Speicherung vergeben. Ein Score von 5 entspricht einer deutlich über der Leber liegenden FDG-Speicherung sowie dem Auftreten neuer FDG-avider Läsionen im Therapieverlauf. Bei der Abschlussuntersuchung entspricht somit ein Score von 1 oder 2 einer kompletten Remission (unabhängig vom Vorhandensein einer Restmasse in der CT), wohingegen ein Score von 4 und 5 einem Therapieversagen mit weiterhin vitalen Lymphommanifestationen entspricht (Tabelle 1). Patienten mit einem Score von 3 nach Therapie haben zwar auch eine gute Prognose und werden in der klinischen Situation in der Regel als komplette Remission gewertet; im Rahmen klinischer Studien von neuen Therapieprotokollen wird ein Score von 3 in der Regel als partielle Remission gewertet, um eine Untertherapie zu vermeiden (Cheson et al. 2014; Barrington et al. 2017).

Deauville-Score

Die Anwendung dieser 5-Punkte-Skala sollte allerdings nur für HL sowie für aggressive NHL mit hoher Avidität verwendet werden. Demgegenüber wird zur Therapieevaluierung niedriggradiger/indolenter Lymphome unverändert die primär morphologische Beurteilung mit kontrastverstärkter CT empfohlen (Cheson et al. 2014). Entsprechend der Lugano-Kriterien werden bis zu 6 Target-Läsionen definiert und bidimensional vermessen. Die Diagnose „komplette Remission“ (CR) erfordert dabei eine komplette morphologische Remission der Herde ($\leq 1,5$ cm im längsten transversalen Durchmesser), während eine partielle Remission (PR) den Nachweis einer signifikanten Größenreduktion in der CT (Abnahme $\geq 50\%$ der Produktsumme der orthogonalen Durchmesser) und den Ausschluss neu aufgetretener Herde erfordert. Bei der Diagnose eines stabilen Verlaufs (SD) dürfen sich in der CT keine signifikante Größenänderung der Lymphome und keine Neumanifestation ergeben. Für die Diagnose eines Progresses (PD) gelten weiterhin als Kriterien eine Größenzunahme von $\geq 50\%$ der Produktsumme der orthogonalen Durchmesser von nodalen oder extranodalen Manifestationen (z. B. Milz oder Leber) oder das Auftreten neuer Läsionen mit einem Durchmesser ≥ 1 cm (kürzeste Achse) nach Therapieende. Die korrekte Anwendung der unterschiedlichen, häufig komplexen Kriterien zur Beurteilung des Therapieansprechens wird heute durch verschiedene Softwarelösungen vereinfacht, die insbesondere den longitudinalen Therapieverlauf in klinischen Studien anschaulich darstellen.

Tabelle 1 Therapiebeurteilung entsprechend aktueller Lugano-Kriterien (2014)

Ansprechen	Nodaler und extranodaler Befall	Neue Läsionen	Knochenmark
Komplette Remission (CR)	Score 1, 2 oder 3 mit oder ohne residuelle Lymphommasse	keine	kein Nachweis FDG-avidier Herde
Partielle Remission (PR)	Score 4 oder 5 mit verringerter FDG-Speicherung verglichen mit der präther. PET/CT	keine	residuelle FDG-Speicherung höher als im normalen KM, aber erniedrigt verglichen mit präther. PET/CT
Unverändert (stable disease, SD)	Score 4 oder 5 ohne signifikante Änderung zur präther. PET/CT	keine	keine Änderung zur präther. PET/CT
Progress (PD)	Score 4 oder 5 mit Zunahme der FDG-Speicherung verglichen mit präther. PET/CT	neue FDG-avide Herde (entzündlich/reactive Veränderungen ausschließen!)	neue FDG-avide Herde

Zur Vereinfachung der Lugano-Kriterien und analog zu den Response Criteria in Solid Tumors (RECIST) wurden in 2017 die Response Criteria in Lymphoma (RECL) auf Grundlage einer multizentrischen Kohorte von 2983 Patienten definiert (Younes et al. 2017). Im Gegensatz zur den Lugano-Kriterien werden hierbei nur bis zu 3 Target-Läsionen in ihrem längsten Durchmesser ausgemessen. Entsprechende Stadieneinteilungen finden sich in der Konsensuspublikation von Younes et al.

PET/CT in der Initialdiagnostik

Zahlreiche Studien belegen die hohe Sensitivität der FDG-PET/CT in der Detektion nodaler und extranodaler Manifestationen bei HL und aggressiven NHL (Hutchings et al. 2006; Weihrauch et al. 2002; Jerusalem et al. 2001; Moog et al. 1998; Bednaruk-Mlynski et al. 2015; Borchmann et al. 2017). Die Mehrzahl dieser Arbeiten konnte zeigen, dass durch die PET/CT zusätzliche Lymphommanifestationen nachgewiesen werden können, die der konventionellen Diagnostik – gerade auch der CT und der Knochenmarkbiopsie – entgehen. So konnten beispielsweise Schaefer et al. zeigen, dass die Sensitivität und Spezifität der PET/CT mit 94 % bzw. 100 % versus 88 % bzw. 86 % deutlich über derjenigen der CT lag (Schaefer et al. 2004). Insbesondere für die Detektion einer extranodalen Beteiligung wies die PET/CT eine signifikant höhere Sensitivität im Vergleich zur CT auf (88 % versus 50 %). Dabei konnte durch die Detektion zusätzlicher Läsionen eine Veränderung des klinischen Tumorstadiums in bis zu 30 % der Patienten beobachtet werden (Isasi et al. 2005; Naumann et al. 2004). In einer Reihe klinischer Studien hatte die PET/CT durch „Up“ und „Down-Staging“ in 0–45 % der Studien Einfluss auf die Therapieentscheidung (Weihrauch et al. 2002; Moog et al. 1998; Buchmann et al. 2001; Raanani et al. 2005). Eine Empfehlung zur prätherapeutischen Diagnostik des HL und des DLBCL mit FDG PET/CT wurde bereits in den entsprechenden Leitlinien verankert (Leitlinienprogramm Onkologie 2022; AWMF Registernummer: 018/029OL sowie AWMF Registernummer: 018/038OL). Der Einsatz in der Diagnostik des FL bleibt optional (Leitlinienprogramm Onkologie 2022; AWMF Registernummer: 018/033OL). Durch einen Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 15. Juli 2021 ist eine Kostenübernahme der FDG-PET/CT seit dem 1. April 2022 zweimal anstatt nur einmal im Quartal in der ambulanten Diagnostik des HL für alle Stadien, bei Kindern und Erwachsenen, vorgesehen und umfasst die Initialdiagnostik, Interimsdiagnostik sowie das posttherapeutische Staging. Die Kostenübernahme muss jedoch vor Durchführung beantragt und sichergestellt werden. Eine Kostenübernahme bei allen anderen Lymphomentitäten ist jedoch nicht festgeschrieben.

Knochenmark

Die Beurteilung einer möglichen Lymphominfiltration des Knochenmarks ist entscheidend für das Therapiemanagement. Die Beckenkammbiopsie wurde lange Zeit als Standardverfahren in dieser Fragestellung eingesetzt. Allerdings ist die Biopsie ein fokales, minimal-invasives Verfahren und weist methodisch bedingt hohe falsch-negative Ergebnisse auf. Studien konnten zeigen, dass die PET/CT in der Detektion einer Knochenmarkinfiltration bei HL und aggressiven NHL der Biopsie hinsichtlich diagnostischer Genauigkeit deutlich überlegen ist. Der negative prädiktive Wert der PET/CT liegt hier bei 99 %. Eine Studie von *El-Galaly* et al.

(El-Galaly et al. 2012) z. B. untersuchte 454 Patienten mit neu diagnostiziertem NHL. Fokale FDG-Anreicherungen als Hinweis auf eine Knochenmarksinfiltration wurden in 18% der Patienten festgestellt, während eine positive Beckenkamm-biopsie lediglich in 6% nachgewiesen wurde. Dabei wies kein Patient im Stadium I oder II eine positive Biopsie auf. In 130 Patienten mit DLBCL zeigten *Khan et al.*, dass mit Beckenkamm-biopsie eine Knochenmarksinfiltration in 14 Patienten diagnostiziert wurde. Die PET/CT bestätigte dies in allen Fällen und konnte zusätzlich in 19 weiteren Patienten mit negativer Beckenkamm-biopsie eine Knochenmarksinfiltration nachweisen (*Khan et al. 2013*). Insgesamt zeigt sich eine höhere Sensitivität der PET/CT im Vergleich zur Beckenkamm-biopsie (*Adams et al. 2015a; Adams et al. 2015b*). Basierend auf diesen Ergebnissen sehen die 2013 revidierten Empfehlungen von einer zum prätherapeutischen Staging routinemäßig durchgeführten Beckenkamm-biopsie bei HL ab (*Cheson et al. 2014*). Bei DLBCL kann bei positivem PET/CT Befund, fortgeschrittenem Ausbreitungsstatus (Ann-Arbor III/IV) oder limitiertem Ausbreitungsstadium (Ann-Arbor I/II mit bulky disease und/oder einem ungünstigen Faktor) auf eine Knochenmarksiopsie verzichtet werden. Bei allen anderen Lymphomarten und insbesondere dem follikulären Lymphom ist die klinische Evidenz allerdings noch nicht durch geeignete Studien validiert, sodass die FDG-PET/CT die Beckenkamm-biopsie nicht ersetzen kann.

PET/CT zum frühzeitigen Therapiemonitoring (Interim-PET/CT)

prognostischer Wert der Interim-PET/CT

Der Einsatz der PET/CT nimmt in der Interims-Diagnostik des HL und des DLCL eine klinisch zunehmend bedeutende Rolle ein. Zahlreiche Studien zeigten eine Korrelation zwischen der raschen Abnahme der FDG-Speicherung in Lymphomen bereits nach einem Zyklus Chemotherapie (mit und ohne Anwendung monoklonaler Antikörper) und dem progressionsfreien Überleben (*Hutchings et al. 2006a; Hutchings et al. 2005; Spaepen et al. 2003*). In einer prospektiven Studie von *Spaepen et al.* erreichten 33/70 Patienten mit aggressivem NHL und vitalen, FDG-aviden Lymphomanifestationen in einer nach 3–4 Zyklen Chemotherapie durchgeführten PET/CT-Untersuchung kein dauerhaftes Ansprechen. Gleichzeitig zeigten 31/37 Patienten mit im Verlauf unauffälliger PET/CT eine Rezidivfreiheit über einen Nachbeobachtungszeitraum von ungefähr 3 Jahren auf (*Spaepen et al. 2003*). Auch andere prospektive Studien konnten einen prognostischen Wert der Interim-PET bei aggressiven NHL aufzeigen (*Mikhaeel et al. 2005; Haioun et al. 2005*). Die Studienlage beim HL ist ähnlich: In einer retrospektiven Analyse von 85 Patienten, die eine FDG-PET/CT nach 2 oder 3 Zyklen einer First-Line-Chemotherapie (in der Mehrzahl der Patienten nach dem ABVD-Schema) erhalten hatten, zeigten *Hutchings et al.*, dass 94% (68/72) der Patienten mit unauffälligem PET/CT-Befund oder nur minimaler residueller Speicherung während eines Nachbeobachtungszeitraums von 3,3 Jahren in anhaltender Remission waren. Bei Patienten mit positivem PET/CT-Befund hingegen rezidierten 60% (8/13) der Patienten (*Hutchings et al. 2005*). Weitere Studien zeigen einen hohen negativen prädiktiven Wert für die Interim-PET/CT (*Markova et al. 2009; Gallamini et al. 2007*). In einer Kohorte von 260 Patienten mit fortgeschrittenem HL (FDG-PET/CT nach zwei Zyklen Chemotherapie) konnten z. B. *Biggi et al.* einen NPV von 94% und einen PPV von 73% belegen (*Biggi et al. 2013*). Die Lugano-Klassifikation empfiehlt den Einsatz der Deauville-Skala, analog zum post-therapeutischen Staging (*Cheson et al. 2014*). Ein besonderer Vorteil dieser Vorgehensweise ist die Reduzierung der Be-

fundvariabilität bei verschiedenen Befunden (inter-observer variability). Mehrere Studien hierzu zeigten auch eine weitere Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit im Vergleich zu den IHP-Empfehlungen von 2007. Bei einer hohen Zahl falsch-positiver Befunde konnte bislang keine ausreichende Evidenz zur Anwendung der PET/CT außerhalb des HL und des DLBCL generiert werden. Nach aktueller Leitlinie soll eine FDG-PET/CT bei HL nach zwei Zyklen ABVD durchgeführt werden und eine Therapieeskalation bei positivem Befund um zwei weitere Zyklen BEACOPP erwogen werden (Borchmann et al. 2018). Bei Patienten mit DLBCL kann eine Interim-PET/CT nach zwei Zyklen R-CHOP durchgeführt werden, soll bei positivem Befund jedoch weder zu Therapieabbruch noch -umstellung führen (Leitlinienprogramm Onkologie 2022; AWMF Registernummer: 018/0380L).

PET/CT nach Beendigung der Therapie (Therapiekontrolle)

Die Beurteilung des Ansprechens nach Beendigung der Therapie stellt die häufigste Indikation für die PET/CT bei Patienten mit HL und FDG-aviden NHL (insbesondere DLBCL) dar. Größter Vorteil der PET/CT ist die Unterscheidung zwischen residuellem Narbengewebe, Nekrosen und vitalem Tumorgewebe, die durch die funktionelle Bildgebung gelingt (Juweid et al. 2005; Juweid et al. 2006; Freudenberg et al. 2004; Naumann et al. 2001; Mikhaeel et al. 2000). So konnte in der HD15-Studie für HL-Patienten durch den Einsatz der PET/CT die Zahl der residuellen Läsionen, die nach Abschluss der Chemotherapie bestrahlt werden mussten, von vormals 70% auf 11% reduziert werden (Engert et al. 2012). Die PET/CT weist einen sehr hohen negativ prädiktiven Wert (NPV) auf, daher kann ein unauffälliger PET/CT-Befund eine Restaktivität der Erkrankung sowie einen Progress mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen. Bei HL beträgt der durchschnittliche NPV zwischen 95% und 100% und liegt damit deutlich über allen anderen Modalitäten (Cheson et al. 2014; Engert et al. 2012). Der positiv prädiktive Wert (PPV), d.h. die diagnostische Aussagekraft bei einem positiven PET/CT-Befund, liegt mit ca. 90% knapp darunter. Bei aggressiven NHL liegt der NPV und PPV laut Studienlage mit 80–100% bzw. mit 50–100% insgesamt unter der des HL (Cheson et al. 2014; Mikhaeel et al. 2000; Cashen et al. 2011). Daher wird für diese Gruppe entsprechend der Lugano-Klassifikation weiterhin eine biopsische Sicherung des PET/CT-positiven Befundes empfohlen, wenn eine weitere Therapie geplant ist.

Um das Auftreten einer unspezifischen, therapieassoziierten FDG-Speicherung zu reduzieren und falsch-positive Befunde zu vermeiden, sollte die PET/CT zur Kontrolle nach Therapieende frühestens 3 Wochen nach Beendigung einer (Immuno-) Chemotherapie und 8–12 Wochen nach Beendigung einer Radiotherapie durchgeführt werden (Juweid et al. 2007). Darüber hinaus muss bei mediastinalen Läsionen eine therapieassoziierte Reboundhyperplasie des Thymus von einer residuellen oder neuen Lymphomanifestation differenziert werden. Im Rahmen der Therapiekontrolle indolenter und heterogen FDG-aufnehmender Lymphome kann eine Restvitalität residueller Manifestationen nur bei Vorliegen einer prätherapeutischen FDG-Avidität sinnvoll ausgeschlossen werden.

PET/CT im Rahmen der Nachsorge (Remissionsstatus)

In Anbetracht der vorliegenden Evidenz zum Stellenwert der FDG-PET/CT vor, während und nach Abschluss der primären Therapie wäre anzunehmen, dass diese auch in der Nachsorge von klinischer Relevanz sein könnte. Bisher konnte aber nicht gezeigt werden, dass die PET/CT einer Standardbildgebung in der frühen Detektion eines Rezidivs nach partieller oder kompletter Remission beziehungsweise der Prädiktion des Überlebens überlegen ist. Im Gegenteil kann die PET/CT in der Nachsorge gehäuft zu falsch-positiven Befunden führen: *Jerusalem et al.* führten bei 36 Patienten mit HL im Anschluss an die Therapie und in Intervallen von 4–6 Monaten repetitive PET/CT-Untersuchungen über 2–3 Jahre durch. Eine persistierende Erkrankung wurde bei 1, ein Rezidiv bei 4 Patienten diagnostiziert, während klinische Symptome oder suspekta laborchemische/radiologische Befunde erst einige Monate später apparent wurden. Andererseits war der PET/CT-Befund bei 6 Patienten falsch-positiv, wodurch weitere bildgebende Verfahren zur Differenzierung erforderlich wurden. Weitere Untersuchungen mit PET/CT waren im Verlauf wieder unauffällig (*Jerusalem et al.* 2003). In einer großen Studie von *Zinzani et al.* (*Zinzani et al.* 2009) mit n = 421 HL-, FL- und DLBCL-Patienten ließen sich 41 Rezidive nachweisen. Bei den PET-positiven Patienten fanden sich jedoch 33–42% falsch-positive Befunde. Solange keine größeren prospektiven Studien vorliegen, die belegen, dass eine PET/CT im Rahmen der Nachsorge den Krankheitsverlauf beeinflusst, kann der Einsatz der PET/CT im Rahmen der Nachsorge bei HL oder NHL aktuell nicht empfohlen werden. Auch die aktuellen Leitlinien aus 2022 zum HL empfehlen die PET/CT nicht als standardmäßige Bildgebung zur Nachsorge. Bei klinischem Verdacht soll zunächst eine Computertomografie durchgeführt werden.

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine assoziierten Interessenkonflikte an.

Was ist neu? Was sollte beachtet werden?

- 1.** Zahlreiche Studien belegen die hohe Sensitivität der FDG-PET/CT für die Detektion nodaler und extranodaler Lymphommanifestationen bei HL, aggressiven NHL und dem folliculären Lymphom.
- 2.** In Deutschland wurde durch Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) mit dem 1. April 2022 eine Kostenübernahme für zwei FDG-PET/CT im Quartal in der Diagnostik des HL durch die gesetzlichen Krankenkassen eingeführt. Die Untersuchungen bleiben unverändert genehmigungspflichtig.
- 3.** Bei HL kann die PET/CT die Beckenkammbiopsie bei höherer Sensitivität und sehr hohem negativ prädiktivem Wert ersetzen und zeigt hier eine höhere Sensitivität und einen sehr hohen negativ prädiktiven Wert.
- 4.** Die FDG-Speicherung von Herdbefunden in der PET/CT wird aktuell anhand einer semiquantitativen 5-Punkte-Skala (Deauville-Score) beurteilt. Bei der Abschlussuntersuchung entspricht ein Score von 1,2 oder 3 einer kompletten Remission (unabhängig vom Vorhandensein eines morphologischen Residuums).
- 5.** Die Anwendung dieser 5-Punkte-Skala sollte allerdings nur für HL sowie für aggressive NHL mit hoher Avidität verwendet werden. Demgegenüber wird zur Therapieevaluierung niedriggradiger/indolenter Lymphome unverändert die primär morphologische Beurteilung mit kontrastverstärkter CT empfohlen.
- 6.** Im Rahmen der Nachsorge bei HL oder NHL wird die PET/CT auch nach aktuellen Leitlinien weiterhin nicht empfohlen.

Literatur

- Adams HJ, Nievelstein RA, Kwee TC (2015a) Opportunities and limitations of bone marrow biopsy and bone marrow FDG-PET in lymphoma. *Blood Rev* 29(6): 417–25
- Adams HJ, Nievelstein RA, Kwee TC (2015b) Prognostic value of interim FDG-PET in Hodgkin lymphoma: systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol* 170(3): 356–66
- Barrington SF, Kluge R (2017) FDG PET for therapy monitoring in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 44(Suppl 1): 97–110
- Bednaruk-Mlynski E, Pienkowska J, Skorzak A et al (2015) Comparison of positron emission tomography/computed tomography with classical contrast-enhanced computed tomography in the initial staging of Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 56(2): 377–82
- Biggi A, Gallamini A, Chauvie S et al (2013) International validation study for interim PET in ABVD-treated, advanced-stage Hodgkin lymphoma: interpretation criteria and concordance rate among reviewers. *J Nucl Med* 54(5): 683–90
- Borchmann P, Haverkamp H, Lohri A et al (2017) Progression-free survival of early interim PET-positive patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma treated with BEACOPPescalated alone or in combination with rituximab (HD18): an open-label, international, randomised phase 3 study by the German Hodgkin Study Group. *Lancet Oncol* 18(4): 454–63
- Borchmann et al (2018) PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet* 390(10114): 2790–802
- Buchmann I, Reinhardt M, Elsner K et al (2001) 2-(fluorine-18) fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the detection and staging of malignant lymphoma. A bicenter trial. *Cancer* 91(5): 889–99
- Buck AK, Bommer M, Stilgenbauer S et al (2006) Molecular imaging of proliferation in malignant lymphoma. *Cancer Res* 66(22): 11055–61
- Cashen AF, Dehdashti F, Luo J (2011) 18F-FDG PET/CT for early response assessment in diffuse large B-cell lymphoma: poor predictive value of international harmonization project interpretation. *J Nucl Med* 52(3): 386–92
- Cheson BD, Ansell S, Schwartz L et al (2016) Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood* 128(21): 2489–96
- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al (2014) Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 32(27): 3059–68
- Cohen D, Luttwak E, Beyar-Katz O et al (2022) [18F]FDG PET-CT in patients with DLBCL treated with CAR-T cell therapy: a practical approach of reporting pre- and post-treatment studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 49(3): 953–62; doi: 10.1007/s00259-021-05551-5
- Dührsen U, Müller S, Hertenstein B et al (2018) Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas (PETAL): A Multicenter, Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 36(20): 2024–34
- El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ et al (2012) Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naïve patients with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 30(36): 4508–14
- Engert A, Haverkamp H, Kobe C et al (2012) Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 379(9828): 1791–9
- Freudenberg LS, Antoch G, Schutt P et al (2004) FDG-PET/CT in re-staging of patients with lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 31(3): 325–9
- Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L et al (2007) 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(24): 3746–52
- Haïoum C, Itti E, Rahmouni A et al (2005) [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood* 106(4): 1376–81
- Hutchings M, Loft A, Hansen M et al (2006a) FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood* 107(1): 52–9
- Hutchings M, Loft A, Hansen M et al (2006b) Positron emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 91(4): 482–9
- Hutchings M, Mikhaeel NG, Fields PA (2005) Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 16(7): 1160–8
- Isasi CR, Lu P, Blaufox MD (2005) A metaanalysis of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. *Cancer* 104(5): 1066–74
- Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF et al (2001) Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease. *Haematologica* 86(3): 266–73
- Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF et al (2003) Early detection of relapse by whole-body positron emission tomography in the follow-up of patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 14(1): 123–30
- Juweid ME, Cheson BD (2005) Role of positron emission tomography in lymphoma. *J Clin Oncol* 23(21): 4577–80
- Juweid ME, Cheson BD (2006) Positron-emission tomography and assessment of cancer therapy. *N Engl J Med* 354(5): 496–507
- Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS et al (2007) Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 25(5): 571–8

- Karls S, Shah H, Jacene H (2018) PET/CT for Lymphoma Post-therapy Response Assessment in Other Lymphomas, Response Assessment for Autologous Stem Cell Transplant, and Lymphoma Follow-up. *Semin Nucl Med* 48(1): 37–49; doi: 10.1053/j.semnuclmed.2017.09.004
- Kassenärztliche Bundesvereinigung (2022) PET/CT bei Hodgkin-Lymphom ab 1. April häufiger berechnungsfähig – vier neue GOP im EBM. *Praxisnachrichten Online*: https://www.kbv.de/html/1150_57396.php [abgerufen am 02.02.2023]
- Khan AB, Barrington SF, Mikhaeel NG et al (2013) PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. *Blood* 122(1): 61–7
- la Fougere C, Hundt W, Brockel N et al (2006) Value of PET/CT versus PET and CT performed as separate investigations in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 33(12): 1417–25
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Langversion 1.0, 2022, AWMF-Registernummer: 018/038OL <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/dlbcl/Zugriff-am-02.02.2023>
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten, Langversion 3.2, 2022; AWMF Registernummer: 018/029 OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hodgkin-lymphom/> [abgerufen am 02.02.2023]
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom, Langversion 1.0, 2020, AWMF-Registernummer: 018/033OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/follikulaeres-lymphom/> [abgerufen am 02.02.2023]
- Markova J, Kobe C, Skopalova M et al (2009) FDG-PET for assessment of early treatment response after four cycles of chemotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma has a high negative predictive value. *Ann Oncol* 20(7): 1270–4
- Meignan M, Hutchings M, Schwartz LH (2015) Imaging in Lymphoma: The Key Role of Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography. *Oncologist* 20(8): 890–5; doi: 10.1634/theoncologist.2015-0036
- Mikhaeel NG, Hutchings M, Fields PA (2005) FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 16(9): 1514–23
- Mikhaeel NG, Timothy AR, Hain SF et al (2000) 18-FDG-PET for the assessment of residual masses on CT following treatment of lymphomas. *Ann Oncol* 11(Suppl 1): 147–50
- Moog F, Bangerter M, Diederichs CG et al (1998) Extranodal malignant lymphoma: detection with FDG PET versus CT. *Radiology* 206(2): 475–81
- Moskowitz AJ, Yahalom J, Kewalramani T et al (2010) Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplant for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 116: 4934–7
- Naumann R, Beuthien-Baumann B, Reiss A et al (2004) Substantial impact of FDG PET imaging on the therapy decision in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer* 90(3): 620–5
- Naumann R, Vaic A, Beuthien-Baumann B et al (2001) Prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual mass in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 115(4): 793–800
- Raanani P, Shasha Y, Perry C et al (2006) Is CT scan still necessary for staging in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma patients in the PET/CT era? *Ann Oncol* 17(1): 117–22; doi: 10.1093/annonc/mdj024
- Schaefer NG, Hany TF, Taverna C et al (2004) Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease: coregistered FDG PET and CT at staging and restaging – do we need contrast-enhanced CT? *Radiology* 232(3): 823–9
- Spaepen K, Stroobants S, Dupont P et al (2003) [(18)F]FDG PET monitoring of tumour response to chemotherapy: does [(18)F]FDG uptake correlate with the viable tumour cell fraction? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30(5): 682–8
- von Schulthess GK, Steinert HC, Hany TF (2006) Integrated PET/CT: current applications and future directions. *Radiology* 238(2): 405–22
- Triumbari EKA, Morland D, Laudicella R et al (2022) Clinical Applications of Immuno-PET in Lymphoma: A Systematic Review. *Cancers (Basel)* 14(14): 3488; doi: 10.3390/cancers14143488
- Weihrauch MR, Re D, Bischoff S et al (2002) Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for initial staging of patients with Hodgkin's disease. *Ann Hematol* 81(1): 20–5
- Weiler-Sagie M, Bushelev O, Epelbaum R et al (2010) (18)F-FDG avidity in lymphoma readdressed: a study of 766 patients. *J Nucl Med* 51(1): 25–30; doi: 10.2967/jnumed.109.067892
- Younes A, Hilden P, Coiffier B et al (2017) International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). *Ann Oncol* 28(7): 1436–47; doi: 10.1093/annonc/mdx097
- Zinzani PL, Stefoni V, Tani M et al (2009) Role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma. *J Clin Oncol* 27(11): 1781–7

COVID-19 und Lymphome

M. Hoehstetter, L. Wagner, S. Forkl, J. C. Hellmuth,
O. Weigert, C.-M. Wendtner

Schlagwörter

Expositionsprophylaxe • risiko-adaptierte Therapieentscheidungen bei Lymphompatienten • ESMO-EHA-Leitlinien • Omikron-adaptierte bivalente Impfstoffe • orale antivirale Arzneimittel • Long-COVID

Eine Infektion mit dem Schweres-akutes-Atemwegssyndrom-Coronavirus Typ 2 (SARS-CoV-2) geht bei Patienten mit einem eingeschränkten Immunsystem mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf und einer erhöhten Mortalität einher (Bonuomo et al. 2021). In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2020 mit 3377 Patienten mit einer hämato-onkologischen Erkrankung und der Coronavirus-Erkrankung-2019 (COVID-19) wurde eine Mortalität von 34% gezeigt. Patienten mit einer systemischen Therapie hatten ein erhöhtes Mortalitätsrisiko als Patienten ohne Therapie, Patienten mit einem Alter ≥ 60 Jahre ein signifikant höheres Mortalitätsrisiko (Vijenthira et al. 2020).

Eine retrospektive, multizentrische Kohortenstudie in Italien hat 536 Patienten mit einer hämato-onkologischen Erkrankung und COVID-19 eingeschlossen. Es zeigte sich eine Mortalität von 37%. Insbesondere ein höheres Alter, ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium, die Diagnose einer akuten myeloischen Leukämie, eines Non-Hodgkin-Lymphoms (NHLs) oder einer Plasmazellneoplasie waren mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (Passamonti et al. 2020).

Das Risiko für einen schweren oder tödlichen Verlauf einer SARS-CoV-2 Infektion unterscheidet sich stark zwischen unterschiedlichen Altersgruppen und wird zusätzlich durch das Vorliegen von Komorbiditäten geprägt. Selbst unter Berücksichtigung dieser Risikofaktoren haben Lymphompatienten durch die zugrundeliegende schwache humorale Immunantwort und durch immunsuppressive antitumoröse Therapien ein etwa zweifach erhöhtes Risiko im Vergleich zur Normalbevölkerung, an COVID-19 schwer zu erkranken. Etwa ein Drittel der Patienten mit Lymphomerkkrankungen, die aufgrund von COVID-19 stationär behandelt werden müssen, versterben an der Infektion. (Riches JC et al. 2021).

Eine retrospektive, multizentrische US-amerikanische Studie untersuchte bis 2021 519 Patienten (medianes Alter 61,9 Jahre) mit M. Hodgkin, aggressiven und indolenten NHLs und CLL. Das Risiko für einen schweren Verlauf war höher bei Männern als Frauen (OR 1,93 für höhergradige Ereignisse, 1,85 für Tod und 1,47 für Hospitalisierung). Patienten mit einem Charlson Comorbidity Index (CCI) > 5 hatten ein höheres Risiko für schwergradige Ereignisse (OR 2,46), Mortalität (3,30) und Hospitalisierung (2,73) im Vergleich zu Patienten mit CCI ≤ 5 . Auch zwischen den verschiedenen Lymphomentitäten zeigt sich ein unterschiedliches Risikoprofil (Abbildung 1). Patienten in Remission zum Zeitpunkt der COVID-19-Diagnose hatten ein niedrigeres Risiko für schwergradige Ereignisse, Mortalität und Hospitalisierung im Vergleich zu Patienten, die nicht in Remission waren. Patienten, die eine zytotoxische Chemotherapie innerhalb von 28 Tagen vor der COVID-19-Diagnose

Table 4: Univariate Analysis of CLL/Lymphoma Characteristic and COVID-19 Outcome

CLL/Lymphoma Characteristic	Severe Events, OR (95%CI), p-value	Death, OR (95%CI), p-value	Hospital Admission, OR (95%CI), p-value
Histology subtype			
Aggressive NHL vs. HL	4.05 (1.36, 12.09), 0.0121	4.68 (1.35, 16.18), 0.0149	4.65 (2.31, 9.35), <0.0001
Indolent NHL vs. HL	2.46 (0.79, 7.68), 0.1200	2.88 (0.80, 10.35), 0.1050	3.95 (1.96, 7.96), 0.0001
Indolent leukemia vs. HL	4.64 (1.55, 13.91), 0.0062	4.65 (1.33, 16.21), 0.0158	5.93 (2.94, 11.98), <0.0001
CLL/lymphoma in remission	0.42 (0.24, 0.73), 0.0024	0.36 (0.19, 0.68), 0.0017	0.40 (0.28, 0.59), <0.0001
Cytotoxic chemotherapy within 28 days	2.54 (1.30, 4.94), 0.0061	2.79 (1.37, 5.67), 0.0048	2.31 (1.23, 4.22), 0.0062
Anti-CD20 mAb within 6 months	2.60 (1.42, 4.77), 0.0020	2.17 (1.11, 4.25), 0.0244	3.28 (1.89, 5.69), <0.0001

Abbildung 1 Univariate Analyse von CLL/Lymphoma-Charakteristika und COVID-19-Outcome

erhielten, hatten ein höheres Risiko für schwergradige Ereignisse, Mortalität und Hospitalisierung. Patienten, die einen anti-CD20 monoklonalen Antikörper innerhalb von 6 Monaten vor der COVID-19-Diagnose erhielten, hatten ein höheres Risiko für schwergradige Ereignisse, Mortalität und Hospitalisierung (Choi Y et al. 2021).

Patienten mit aggressiven Lymphomen und indolenten Leukämien haben im Vergleich zu Patienten mit M. Hodgkin bei einer COVID-19-Infektion häufiger einen schweren Verlauf, eine höhere Mortalität. Patienten in Remission haben einen günstigeren Verlauf. Ein hohes Risiko haben Patienten, die innerhalb der letzten 6 Monate vor der COVID-19-Infektion einen monoklonalen Antikörper erhalten haben.

Aktuelle Leitlinien zum Management von Patienten mit malignen Lymphomen (EHA/ESMO Clinical Practice Guidelines zum Management von Lymphompatienten in der zweiten Phase der COVID-19-Pandemie; ESMO-EHA Interdisziplinärer Expertenkonsens)

Durch die COVID-19-Pandemie unterliegen Therapieentscheidungen bei Lymphompatienten einer veränderten Nutzen-Risiko-Bewertung und müssen in besonderem Maße die individuelle Situation des Patienten berücksichtigen (Impf- und Genesenen-Status, Therapiedruck, kuratives Potenzial).

Tabelle 1 ESMO-EHA Interdisziplinärer Expertenkonsens

hohe Priorität	Patientenzustand ist unmittelbar lebensbedrohlich, klinisch instabil und/oder das Ausmaß des Nutzens der Therapie qualifiziert dafür (signifikanter Gesamtüberlebensgewinn und/oder substanzielle Verbesserung der Lebensqualität).
mittlere Priorität	Patientensituation ist unkritisch, aber eine Verzögerung der Therapie um mehr als 6–8 Wochen könnte potenziell das Gesamtergebnis gefährden und/oder das Ausmaß des Nutzens qualifiziert für eine mittlere Priorität.
niedrige Priorität	Patientenzustand ist genügend stabil, dass die Behandlung für die Dauer der COVID-19-Therapie aufgeschoben werden kann und/oder die Behandlung wird nicht priorisiert aufgrund des geringen Ausmaßes des Nutzens (z. B. kein Überlebensgewinn ohne Veränderung der reduzierten Lebensqualität).

Die ESMO hat detaillierte Handlungsempfehlung erarbeitet zu COVID-19 bei Krebspatienten. Die ESMO-Empfehlungen umfassen sowohl allgemeine Maßnahmen als auch spezifische Empfehlungen für zahlreiche Entitäten inklusive indolen-

te Lymphome, Hodgkin-Lymphom und aggressive Lymphome. In Bezug auf die Dringlichkeit der anti-neoplastischen Therapie wird unterschieden zwischen hoher Priorität (unmittelbar lebensbedrohliche/kritische Erkrankung), intermediärer Priorität (nicht unmittelbar lebensbedrohlich, jedoch Therapieverzögerung > 6 Wochen nicht vertretbar) und niedriger Priorität (stabiler Krankheitszustand, sodass Therapie entsprechend der pandemischen Lage verschoben werden kann). Neben den allgemeinen ESMO-Empfehlungen hat eine interdisziplinäre Expertenkommission für die EHA und ESMO Handlungsempfehlungen speziell für hämatologische Krebspatienten entwickelt. Ganz allgemein gilt sowohl für indolente als auch aggressive Lymphome, dass die entsprechenden Therapieleitlinien unverändert gelten (Buske C. et al. 2022).

Für **indolente Lymphome** ohne Therapieindikation wird unverändert watch & wait empfohlen. Bei Vorliegen einer Therapieindikation sollte eine Therapie entsprechend der Therapieleitlinie eingeleitet werden. Patienten ohne SARS-CoV-2-Immunität (d. h. nicht vollständig oder erfolgreich geimpft bzw. nicht genesen) sollten jedoch zunächst vollständig geimpft werden, sofern dies klinisch vertretbar ist.

Im Fall **aggressiver Non-Hodgkin-Lymphome** oder **Hodgkin-Lymphome** wird ein Therapieaufschub in der Regel nicht empfohlen. Lediglich bei Patienten ohne SARS-CoV-2 Immunität, die keine dringliche Therapieindikation aufweisen, kann ein Therapieaufschub zum Zweck der SARS-CoV-2-Impfung (zumindest einfach) erwogen werden.

Im Fall von gleichwertigen Therapieoptionen sollte die jeweils weniger immunsuppressive Therapieoption gewählt werden. Therapieoptionen ohne notwendige Krankenhausaufenthalte sind vorzuziehen. Dies gilt zum Beispiel für die Therapie der CLL, wo gleichwertige Therapieoptionen ohne CD20-gerichtete Antikörper zur Verfügung stehen.

Die Erhaltungstherapie mit CD20-Antikörpern ist während der COVID-19-Pandemie kritisch zu hinterfragen, insbesondere bei Patienten mit folliculären Lymphomen, da bislang zwar eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS), nicht jedoch der Gesamtüberlebenszeit (OS) gezeigt werden konnte (Bachy E et al. 2019). Beim Mantelzelllymphom konnte hingegen eine signifikante Verlängerung des PFS und OS gezeigt werden, sodass hier i. d. R. weiterhin die Erhaltungstherapie mit CD20-Antikörpern empfohlen wird (Vidal L et al. 2018).

Auf Grund der Dynamik der COVID-19-Pandemie mit schwankendem Ausbruchgeschehen, wechselnden SARS-CoV-2-Varianten und einem sich stetig veränderndem Immunschutz der Bevölkerung werden auch Handlungsempfehlungen für den Umgang mit COVID-19 bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien voraussichtlich angepasst werden. Daher empfiehlt sich eine regelmäßige Überprüfung der entsprechenden Handlungsempfehlungen:

www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-COVID-19-pandemic

Prä-Expositionsprophylaxe

S11-Leitlinie SARS-CoV-2 Prä-Expositionsprophylaxe (Stand 10.05.2022/S1) Malin et al. 2022

Das Auftreten der hoch divergenten B1.1.529(Omikron)-Variante (variants of concern, VOC) beschleunigte die Dynamik in der Pandemie. Die derzeit (Stand: Wö-

chentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19, 15.12.2022) zirkulierende Omikron-Variante scheint zwar mit einer höheren Übertragbarkeit, jedoch auch mit einem geringeren Risiko von Hospitalisierung und tödlichen Verläufen einherzugehen, auch bei Vorliegen von Risikofaktoren (Ali et al. 2022; Madhi et al. 2022; Ulloa et al. 2022). Bislang fehlen allerdings umfangreiche Daten zu den klinischen Verläufen und der Prognose von Infektionen mit der Omikron-Variante bei Patienten mit einer hämato-onkologischen Erkrankung. Die wirksamste Prävention einer Infektion mit SARS-CoV-2 und insbesondere von schweren Verläufen ist, neben der Expositionsprophylaxe, die aktive Immunisierung. Patienten mit eingeschränktem Immunsystem, insbesondere B-Zell-depletierende Therapie, haben jedoch ein erhöhtes Risiko für ein serologisches Impfvorsagen (Herishanu et al. 2021; Tenforde et al. 2021; Gaitzsch et al. 2021).

In einer Fall-Kontroll-Studie lag die Impfeffektivität im Sinne eines Verhinderns von Hospitalisierungen bei immunkompetenten Personen bei 91,3%, im Vergleich dazu lag sie bei immunsupprimierten Personen bei 59,2% (Tenforde et al. 2021). Inzwischen kommen bivalente COVID-19-Impfstoffe zum Einsatz, die die ursprünglichen Spikeproteine und die Omikron-BA.5-Spikeproteine beinhalten. Diese BA.5-enhaltenden bivalenten Vakzine zeigen eine bessere neutralisierende Wirksamkeit gegen alle Omikron-Subvarianten, insbesondere BA.2.75.2, BQ.1.1 und XBB, als die monovalenten Vakzine und sollten daher als Booster eingesetzt werden (Davis-Gardner ME et al. 2022; Aggarwal A et al. 2022).

Ergänzend zur aktiven Immunisierung besteht die Möglichkeit einer Prä-Expositionsprophylaxe mittels passiver Immunisierung durch SARS-CoV-2 neutralisierende monoklonale Antikörper (nMAK). Gemäß der ständigen Impfkommission (STIKO) kann eine Prä-Expositionsprophylaxe für alle Personen mit fehlendem Impfansprechen bzw. bestehenden Kontraindikation für eine aktive Impfung und erhöhtem Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf erwogen werden. Die Prä-Expositionsprophylaxe sollte die aktive Immunisierung nicht ersetzen (STIKO; Mikolajewska A et al. 2022). Allerdings hängt der Einsatz der nMAK von der in-vitro getesteten neutralisierenden Aktivität ab, die Subvarianten-spezifisch ist. Die tatsächliche klinische Wirksamkeit der Antikörper kann von den In-vitro-Daten abweichen. Vor allem gegen die neuen Omikron-Subvarianten zeigen die zugelassenen nMAK eine wahrscheinlich reduzierte Wirkung (www.rki.de/covriin).

Voraussetzungen für den Einsatz einer Prä-Expositionsprophylaxe

- Immunsuppression mit zu erwartender Beeinträchtigung der Impfantwort
- negativer SARS-CoV-2-Polymerase-Ketten-Reaktion-Test, nicht älter als drei Tage
- Versuch einer vollständigen aktiven Immunisierung mit mindestens 4 Impfungen gegen SARS-CoV-2 entsprechend den aktuellen Empfehlungen der STIKO
- Nachweis einer nicht ausreichenden serologischen Impfantwort (fehlender Immunglobulin G-Antikörper-Nachweis zwei bis vier Wochen nach vollständigem Impfschema)
- Bei hohem Risiko für einen schweren Verlauf von SARS-CoV-2 und zu erwartender nicht ausreichender serologischer Impfantwort kann in Ausnahmefällen auf den Versuch einer vorherigen vollständigen aktiven Immunisierung verzichtet werden (Querbach 2022).

Post-Expositionsprophylaxe

Es besteht die Möglichkeit, mittels Post-Expositionsprophylaxe das Risiko des Auftretens einer SARS-CoV-2-Infektion bei Personen mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf zu reduzieren. Die Post-Expositionsprophylaxe kommt insbesondere für Personen in Betracht, welche nicht oder nur unvollständig geimpft sind oder mutmaßlich mit einer unzureichenden Immunantwort auf eine aktive Immunisierung reagieren. Derzeit existiert kein nMAK mit einer zu erwartenden ausreichenden Wirksamkeit gegen die aktuell zirkulierende Omikron-Variante, der für die Post-Expositionsprophylaxe zugelassen ist.



Abbildung 2 Verlauf einer COVID-19-Erkrankung (www.dgiin.de/covriin/index.html#/)

Die Fachgruppe COVRIIN des RKI erstellt Übersichten über mögliche Therapeutika zur Behandlung von COVID-19, aktuell gültige Therapieempfehlungen mit interaktiver Orientierungshilfe und stellt Informationen zu den einzelnen Substanzen zur Verfügung (www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/COVRIIN/FG_COVRIIN_node.html).

Bei der Auswahl der einzelnen Arzneistoffe ist auf die Wirksamkeit auf die aktuell zirkulierende Virusvariante (VOC, variants of concern) zu achten (Wochenbericht vom RKI unter: www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenberichte_Tab.html).

Tabelle 2 COVID-19-Arzneimittel, Zulassungsstatus und Abrechnungsmodalitäten (Arzneimittelinfo, München Klinik, Stand Dezember 2022)

Wirkstoff (Arzneimittel)	Stand Zulassung	Abrechnung/Refinanzierung
Molnupiravir (Lagevrio)	nicht zugelassen	Abrechnung über Bundesamt für Soziale Sicherung mit Kassenrezept
Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid)	zentrale Zulassung	
Remdesivir (Veklury)	zentrale Zulassung	Restbestände an zentral beschaffter Ware von der Bundesregierung vorhanden
Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve)	zentrale Zulassung	
Sotrovimab (Xevudy)	zentrale Zulassung	
Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld)	zentrale Zulassung zur Präexpositionsprophylaxe und Behandlung	derzeit keine Refinanzierung, Einzelkostenübernahme bei der Krankenkasse notwendig

Long/Post-COVID

Aktuelle Leitlinie: AWMF S1-Leitlinie Long/Post-COVID (Stand 18.08.2022)

Definition

Entsprechend der S1-Leitlinie zum Long/Post-COVID-Syndrom spricht man von Long-COVID bei Patienten, die vier bis zwölf Wochen nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion noch unter post-akuten Folgen (post-acute sequelae of COVID-19; PASC) mit persistierenden Beschwerden leiden, sowie von Post-COVID-Syndrom, wenn die Beschwerden länger als zwölf Wochen anhalten (Koczulla et al. 2022).

Häufigkeit und Risikofaktoren

Der klinische Verlauf einer Infektion mit SARS-CoV-2 kann sehr variabel sein. Nur ein Teil der Erkrankungen verläuft schwer und die meisten Patienten erleiden keine Langzeitfolgen (Berner et al. 2022; Robert Koch-Institut 2021). Es zeigte jedoch in einer statistischen Auswertung in Großbritannien Ende 2020 etwa jeder fünfte Patient über einen Zeitraum von fünf Wochen und jeder zehnte über einen Zeitraum von mindestens zwölf Wochen hinaus anhaltende Symptome (Office for National Statistics 2020).

Das Risiko von Long/Post-COVID scheint unter der aktuell vorherrschenden Omikron-Variante geringer zu sein. Eine Fall-Kontrollstudie aus Großbritannien ermittelte Long-COVID in 10,8% der Infektionen mit der Delta-Variante und nur in 4,5% der Infektionen mit der Omikron-Variante (Antonelli et al. 2022).

Insbesondere jüngere Frauen mit einem eher milden Krankheitsverlauf sind häufig vom Long/Post-COVID-Syndrom betroffen. Zudem gelten eine höhere Anzahl an vorbestehenden Komorbiditäten, vor allem Asthma Bronchiale, und ein höheres Lebensalter als Risikofaktoren. Auch ein polysymptomatischer, schwerer COVID-19-Verlauf und Hospitalisierung, insbesondere bei älteren Personen, waren mit dem Auftreten eines Long/Post-COVID-Syndroms assoziiert (Berner et al. 2022; Ceban et al. 2022; Sudre et al. 2021).

In einer national repräsentativen Studie waren onkologische Patienten mit 37,3% (davon 8,0% mit Lymphom) aller Patienten mit Long-COVID überrepräsentiert. Sie waren zudem insgesamt etwas älter und hatten mehr Komorbiditäten sowie ein erhöhtes Hospitalisierungsrisiko (Sharafeldin et al. 2022).

Symptomatik

Long/Post-COVID zeichnet sich durch eine Symptomatik aus, die sowohl den Alltag als auch die Lebensqualität der Betroffenen relevant einschränkt.

Die deutsche S1-Leitlinie definiert drei Kriterien, welche zur Diagnose eines Long/Post-COVID-Syndroms herangezogen werden können:

- Symptome von COVID-19, die persistieren
- Auftreten neuer Symptome nach überstandener COVID-19, die jedoch mit der Infektion in Verbindung stehen



Abbildung 3 Häufige Symptome des Long/Post-COVID-Syndroms (aus Koczulla et al. 2022, S. 91, Abbildung 1)

- Verschlechterung von Symptomen einer bereits vor COVID-19 bestehenden Erkrankung (Koczulla et al. 2022)

Als häufige Symptome werden unter anderem Fatigue, Konzentrationsschwierigkeiten, Kopfschmerzen, Anosmie und Dyspnoe beschrieben (Koczulla et al. 2022; Sudre et al. 2021) (siehe Abbildung 3).

Pathogenese

Die genaue Ursache des Long/Post-COVID-Syndroms ist nicht bekannt, die Entstehung scheint jedoch multifaktoriell zu sein. Mögliche Ursachen könnten sein: Viruspersistenz, chronische Inflammation, Gewebeschädigung und Autoimmunität. Auch psychosomatische Komponenten könnten eine Rolle spielen (Berner et al. 2022; Koczulla et al. 2022; Yong 2021).

Risikoreduktion von Long/Post-COVID-Syndrom durch antivirale Therapie mit Nirmatrelvir in der Akutphase

In einer retrospektiven Analyse wurden Daten aus der Gesundheitsdatenbank der US-Abteilung für Veteranenangelegenheiten (US Department of Veterans Affairs) von 9217 SARS-CoV-2 zwischen März und Juni 2022 positiv getesteten, nicht-hospitalisierten Patienten, die Nirmatrelvir innerhalb der ersten 5 Tage nach positivem Test erhalten haben, mit einer Kontrollgruppe von 47.123 Patienten, die keinerlei Therapie erhalten haben, drei Monate nach COVID-19 verglichen. Die Behandlung mit Nirmatrelvir führte zu einer deutlichen Risikoreduktion von post-akuten Folgeerscheinungen nach COVID-19 (PASC) insgesamt (HR 0,74) sowie separat betrachteten Organsystemen (Kardiovaskulär, Koagulation, Fatigue, Leber, Niere, Muskel, Neurokognition, Kurzatmigkeit). Zudem kann es zu einer Risikoreduktion von post-akutem Tod und post-akuter Hospitalisation (Xie Y et al. 2022).

Therapie

Es existiert bislang keine kausale Therapie des Long/Post-COVID-Syndroms, die therapeutischen Optionen sind rein symptomorientiert. Ziele sind die Linderung der Symptomatik und das Verhindern einer Chronifizierung (Koczulla et al. 2022). Einige Studien haben gezeigt, dass eine aktive Immunisierung gegen SARS-CoV-2 bei Patienten mit Long-COVID zu einer Reduktion der Symptomatik führen kann. Es wurden jedoch auch einige wenige Fälle einer Symptomverschlechterung oder -persistenz berichtet (Mumtaz et al. 2022). Aktuell empfiehlt die STIKO, eine aktive Immunisierung erst nach einem zeitlichen Abstand von drei Monaten zu einer durchgemachten SARS-CoV-2-Infektion durchführen zu lassen (Robert Koch-Institut 2022b).

Aufgrund der derzeit noch nicht ausreichenden Kenntnisse einer kausalen Therapie von Long-COVID ist die Prävention einer Infektion mit SARS-CoV-2, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf, anzustreben.

Verweis auf vorhandene Leitlinien

Tabelle 3 Leitlinien verschiedener Fachgesellschaften

DGI	SARS-CoV-2 Prä-Expositionsprophylaxe register.awmf.org/de/leitlinien/detail/092-002	10.05.2022/S1
DGIIN, DIVI, DGP, DGI	Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 register.awmf.org/de/leitlinien/detail/113-001LG	12.09.2022/S3
DGHO	Coronavirus-Infektion (COVID-19) bei Patienten mit Blut- und Krebserkrankungen register.awmf.org/de/leitlinien/detail/018-037	01.02.2023/S1
DGPneumologie	Long/Post-COVID register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-027	18.08.2021/S1

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

Literaturverzeichnis

- Aggarwal A, Akerman A, Milogiannakis V, et al (2022) SARS-CoV-2 Omicron BA.5: Evolving tropism and evasion of potent humoral responses and resistance to clinical immunotherapeutics relative to viral variants of concern. *EBio-Medicine*, 84, 104270; doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104270
- Ali EA, Khamees I, Abu-Tineh M et al (2022) SARS-CoV-2 Omicron Variant in Patients With Chronic Myeloid Leukemia: A Retrospective Study. *Cureus* 14(4), e23863; doi: 10.7759/cureus.23863
- Antonelli M, Pujol JC, Spector TD et al (2022) Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2. *Lancet* 399(10343): 2263–64; doi: 10.1016/s0140-6736(22)00941-2
- Bachy E et al (2019) Sustained Progression-Free Survival Benefit of Rituximab Maintenance in Patients With Follicular Lymphoma: Long-Term Results of the PRIMA Study. *Journal of Clinical Oncology*; doi: 10.1200/JCO.19.01073.
- Berner R, Betsch C, Brinkmann M et al (2022) 9. Stellungnahme des ExpertInnenrates der Bundesregierung von COVID-19. Retrieved from www.bundesregierung.de/resource/blob/975196/2040048/feffacc21a9892def37df142e4feb9b6/9-stellungnahme-long-COVID-data.pdf?download=1 on 03.10.2022.
- Bonuomo V, Ferrarini I, Dell'Eva M et al (2021) COVID-19 (SARS-CoV-2 infection) in lymphoma patients: A review. *World J Virol* 10(6): 312–25; doi: 10.5501/wjv.v10.i6.312
- Buske C. et al (2022) Managing hematological cancer patients during the COVID-19 pandemic: an ESMO-EHA Interdisciplinary Expert Consensus. *ESMO Open* 7
- Ceban F, Ling S, Lui LMW et al (2022) Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun* 101: 93–135; doi: 10.1016/j.bbi.2021.12.02.
- Chio Y, Caro J, Li X et al (2022) A Multi-Center Retrospective Review of COVID-19 Outcomes in Patients with Lymphoid Malignancy. *Blood Volume* 138 (Supplement 1, 23 November 2021): 184
- Davis-Gardner ME, Lai L, Wali B et al (2022) Neutralization against BA.2.75.2, BQ.1.1, and XBB from mRNA Bivalent Booster. *N Engl J Med*; doi: 10.1056/NEJMc2214293
- Gaitzsch E, Passerini V, Khatamzas E et al (2021) COVID-19 in patients receiving CD20-depleting immunochemotherapy for B-cell lymphoma. *Hemasphere* 5(7): e603
- Herishanu Y, Avivi I, Aharon A et al (2021) Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 137(23): 3165–73; doi: 10.1182/blood.2021011568
- Kassenärztliche Bundesvereinigung (KVB) (2022, 26.09.2022) Coronavirus. Retrieved from www.kbv.de/html/themen_55219.php on 03.10.2022.
- Koczzula A, Ankermann T, Behrends U et al (2022) AWMF S1-Leitlinie Long/Post-COVID. 2.0. Retrieved from www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-0271_S1_Post_COVID_Long_COVID_2022-08.pdf on 30.09.2022.
- Madhi SA, Kwatra G, Myers JE et al (2022) Population Immunity and COVID-19 Severity with Omicron Variant in South Africa. *N Engl J Med* 386(14): 1314–26; doi: 10.1056/NEJMoa2119658
- Malin JJ, Wörmann B, Kluge S et al (2022) S1-Leitlinie SARS-CoV-2 Prä-Expositionsprophylaxe. In: AWMF online.
- Mikolajewska AKK, Piechotta V, Burchard G, Heiningen ULT, Malin J, Überla K, Wiedermann UWB, Bogdan C. (2022) Empfehlung der STIKO zur SARS-CoV-2-Prä-Expositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld) und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. *Epid Bull* 33: 40–51; doi: 10.25646/10403
- Mumtaz A, Sheikh AAE, Khan AM et al (2022) COVID-19 Vaccine and Long COVID: A Scoping Review. *Life (Basel)* 12(7); doi: 10.3390/life12071066
- Office for National Statistics (2020) The prevalence of long COVID symptoms and COVID-19 complications. Retrieved from www.ons.gov.uk/news/statementsandletters/the-prevalenceoflongCOVIDsymptomsandCOVID19complications on 30.09.2022.
- Passamonti F, Cattaneo C, Arcaini L et al (2020) Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Haematol* 7(10): e737–e745; doi: 10.1016/s2352-3026(20)30251-9
- Querbach C (2022) Antiinfektiva-Leitfaden. [Mobile application software]
- Riches JC (2021) Impact of COVID-19 in patients with lymphoid malignancies. *World J Virol* 10(3): 97–110
- Robert Koch-Institut (2021, 26.11.2021) Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. Retrieved from www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html?sessionid=1A666CD9B156B1CB960D320F9F9CE23D.internet061?nn=13490888#doc13776792body-Text9 on 03.10.2022.
- Robert Koch-Institut (2022a) Möglicher Einsatz der monoklonalen Antikörper in Abhängigkeit von der diagnostizierten SARS-CoV-2-Virusvariante. Retrieved from www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Monoklonale_AK.pdf?__blob=publicationFile%5D on 27.09.2022.
- Robert Koch-Institut (2022b) Ständige Impfkommision: Beschluss der STIKO zur 21. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung. *Epid Bull* 33: 3–19; doi: 10.25646/10412
- Sharafeldin N, Madhira V, Song Q et al (2022) Long COVID-19 in patients with cancer: Report from the National COVID Cohort Collaborative (N3C). *Journal of Clinical Oncology* 40(16, suppl): 1540–1540; doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.1540
- Sudre CH, Murray B, Varsavsky T et al (2021) Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med* 27(4): 626–31; doi: 10.1038/s41591-021-01292-y
- Tenforde MW, Patel MM, Ginde AA et al (2021) Effectiveness of SARS-CoV-2 mRNA Vaccines for Preventing COVID-19 Hospitalizations in the United States. *medRxiv*; doi: 10.1101/2021.07.08.21259776
- Ulloa AC, Buchan SA, Daneman N et al (2022) Estimates of SARS-CoV-2 Omicron Variant Severity in Ontario, Canada. *Jama* 327(13): 1286–88; doi: 10.1001/jama.2022.2274
- Vidal L et al (2018) Maintenance Treatment for Patients With Mantle Cell Lymphoma: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *HemaSphere* 2: e136

- Vijenthira A, Gong IY, Fox TA et al (2020) Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 3377 patients. *Blood* 136(25): 2881–92; doi: 10.1182/blood.2020008824
- Xie Y, Choi T, Al-Aly Z (2022) Nirmatrelvir and the risk of post-acute sequelae of COVID-19. medRxiv preprint
- Yong SJ (2021) Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)* 53(10): 737–54; doi: 10.1080/23744235.2021.1924397

Hodgkin-Lymphom

J. C. Hellmuth, C. Bogner, S. Heidegger,
M. Dreyling, J. C. Peeken, M. Hentrich

Schlagwörter

- Hodgkin-Lymphom • stadiengerechte Therapie • frühes Stadium
- intermediäres Stadium • fortgeschrittenes Stadium • Rezidivtherapie

jährlich 2000 Patienten

Hodgkin-Reed-
Sternberg-Zellen

Jährlich erkranken in Deutschland etwa 2000 Patienten an einem Hodgkin-Lymphom (HL). Während die Erstbeschreibung des Hodgkin-Lymphoms auf *Thomas Hodgkin* zurückgeht, wurden die wegweisenden histologischen Merkmale der Erkrankung durch *Carl Sternberg* und *Dorothy Reed* beschrieben (Dawson 1999). Charakteristisch ist ein geringer Anteil maligner Hodgkin-Reed-Sternberg-Zellen (HRS-Zellen), dem zahlreiche reaktive Zellen gegenüberstehen. Klinisch präsentiert sich die Erkrankung häufig durch eine zervikale Lymphknotenschwellung und eine B-Symptomatik. Der als Pel-Ebstein-Fieber bezeichnete Temperaturverlauf oder der vielbesagte Alkoholschmerz der Lymphknoten treten hingegen selten auf.

Risikofaktoren

Das Hodgkin-Lymphom zeigt eine familiäre Häufung. Verwandte ersten Grades haben ein drei- bis vierfach erhöhtes Risiko, an einem Hodgkin-Lymphom zu erkranken (Goldin et al. 2004). Dennoch liegt ein familiäres Hodgkin-Lymphom nur in ca. 5 % aller neu diagnostizierten Fälle vor.

Wesentlich häufiger ist das Hodgkin-Lymphom mit einer EBV(Epstein-Barr-Virus)-Infektion assoziiert. In Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren erhöht eine durchgemachte EBV-Infektion das Erkrankungsrisiko um das 3- bis 4-Fache (Cartwright & Watkins 2004). Die Tatsache, dass ca. 40 % aller klassischen Hodgkin-Lymphome EBV-positiv sind, deutet außerdem auf eine pathogenetische Bedeutung der EBV-Infektion hin (Matsuki & Younes 2015). Eine HIV(Human Immunodeficiency Virus)-Infektion stellt einen weiteren Risikofaktor dar. Dabei liegt in nahezu 100 % der Fälle eine Koinfektion mit EBV vor. Auch andere Einschränkungen des Immunsystems, wie z. B. bestimmte angeborene Immundefekte oder Z. n. allogener Stammzelltransplantation, gehen mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko einher (Said 2007).

Pathogenese

Da HRS-Zellen VDJ-rekombinierte und somatisch hypermutierte Immunglobulin-Gene aufweisen, sind B-Zellen des Keimzentrums als zellulärer Ursprung des Hodgkin-Lymphoms anzusehen. In sehr seltenen Fällen finden sich klonale T-Zell-

Rezeptoren, die für einen T-zellulären Ursprung sprechen (Weniger & Küppers 2021).

Eine zentrale Rolle in der molekularen Pathogenese des Hodgkin-Lymphoms nimmt die NF- κ B-Signalkaskade ein. Durch eine konstitutive Aktivierung werden zahlreiche inflammatorische und antiapoptotische Faktoren überexprimiert. Neben verschiedenen somatischen Genaberrationen führt auch die Expression des EBV-Proteins LMP1 zu einer Aktivierung der NF- κ B-Signalkaskade (Weniger & Küppers 2021). Der JAK/STAT-Signalweg spielt ebenfalls eine wichtige Rolle in der Pathogenese des Hodgkin-Lymphoms (Weniger & Küppers 2021).

Die Histologie des Hodgkin-Lymphoms weist einen sehr geringen Anteil an HRS-Zellen auf, während der Großteil des Tumorgewebes aus einem „bunten“ Immunzellinfiltrat besteht. Das „Microenvironment“ ist gekennzeichnet durch komplexe interzelluläre Wechselwirkungen. Verschiedene Zytokine und Oberflächeninteraktionen etablieren ein immunsuppressives Milieu, das die HRS-Zellen vor Angriffen des Immunsystems schützt. Ein besonderer „Immune-escape“-Mechanismus ist die Überexpression der PD-1-Liganden durch HRS-Zellen, bedingt durch Amplifikation des Genabschnittes 9p24.1 auf Chromosom 9, die zu einer Inhibition der T-Zell-Antwort führt (Weniger & Küppers 2021). An dieser Stelle setzen Immun-Checkpoint-Inhibitoren an, die beim Hodgkin-Lymphom hohe Wirksamkeit besitzen.

Histologie und Immunphänotypisierung

Die für das Hodgkin-Lymphom charakteristischen Zellen sind große einkernige Hodgkin-Zellen und mehrkernige Sternberg-Reed-Zellen. Diese machen jedoch nur ca. 1 % des Tumorgewebes aus. Der überwiegende Anteil des befallenen lymphatischen Gewebes besteht aus einem entzündlichen Immunzellinfiltrat mit benignen Lymphozyten („Bystander-Lymphozyten“), Makrophagen, Mastzellen, Fibroblasten, Plasmazellen, Neutrophilen und Eosinophilen. Aufgrund des „bunten“ Zellbildes kann die histopathologische Diagnosestellung sehr schwierig sein. Daher sollte in Zweifelsfällen eine Beurteilung durch einen Referenzpathologen erfolgen. Ferner sollte bei initialer Beurteilung als „reaktive Veränderung“ und klinischer Progredienz eine erneute Biopsie erwogen werden.

Die WHO-Klassifikation unterscheidet das klassische Hodgkin-Lymphom (cHL; 95%) vom nodulären lymphozytenprädominanten Hodgkin-Lymphom (NLPHL; ca. 5%, auch noduläres Paragranulom oder nodulär lymphozytenprädominantes B-Zell-Lymphom/NLPBL genannt). Immunphänotypisch können die malignen Lymphomzellen wie folgt charakterisiert werden (Swerdlow et al. 2017):

- cHL: CD15⁺ (85 %), CD30⁺ (nahezu 100 %), CD45⁻, CD20⁻ (60–70 %)
- NLPHL: zumeist CD15⁻, CD30⁻, CD45⁺ und CD20⁺.

Das cHL wird nach WHO-Kriterien in Anlehnung an *Lukes* und *Butler* in vier histologische Subtypen unterteilt:

1. nodulär-sklerosierender Typ (70%) mit knotigem Aufbau durch bindegewebige Narben, HRS-Zellen, Lymphozyten, Histiocyten und Nekrosen, EBV-Assoziation in 30%
2. gemischtzelliger Typ (20–25%) mit buntem Bild aus Lymphozyten, Eosinophilen, Vernerbungen und HRS-Zellen, EBV-Assoziation in 65%

*Hodgkin-Zellen
Sternberg-Reed-Zellen
nur ca. 1% des
Tumorgewebes*

3. lymphozytenreicher klassischer Typ (5%) mit nur wenigen HRS-Zellen, EBV-Assoziation in 30%
4. lymphozytenarmer Typ (< 1%) mit zahlreichen HRS-Zellen, vielen Mitosen und Kernatypien, Kernaplasien und Nekrosen, EBV-Assoziation in 80%

Neben der histologischen Erscheinung unterscheiden sich die vier Subtypen des cHL in ihren klinischen Eigenschaften. Eine therapeutische Konsequenz hat die histologische Subklassifikation jedoch nicht.

NLPHL-Klassifikation im Umbruch

Das NLPHL wird vom cHL abgegrenzt. Mikroskopisch findet man anstatt der HRS-Zellen die für das NLPHL typischen lymphozytenprädominanten (LP-)Zellen, die aufgrund ihrer Morphologie auch als „Popcorn-Zellen“ bezeichnet werden (Swerdlow et al. 2017). Wegen grundlegender biologischer und klinischer Unterschiede ist das NLPHL in der kürzlich erschienenen International Consensus Classification (ICC) in „nodulär lymphozytenprädominantes B-Zell-Lymphom“ (NLPBL) umbenannt worden und wird eigenständig (i. e. unabhängig vom Hodgkin-Lymphom) als reife B-Zell-Neoplasien kategorisiert (Campo et al. 2022). In der aktuellen Edition der WHO-Klassifikation hämatologischer und lymphoider Neoplasien hingegen wird das NLPHL unverändert als HL-Subtyp klassifiziert (Alaggio et al. 2022). Als alternative und voraussichtlich zukünftige Bezeichnung wird auch in der WHO-Klassifikation der Begriff NLPBL geführt.

Mischformen zwischen cHL und diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die im Mediastinum auftreten, werden als mediastinales Grauzonenlymphom bezeichnet (MGZL, ehemals „B-cell-lymphoma, unclassifiable with features intermediate between DLBCL and classic Hodgkin lymphoma“) (Alaggio et al. 2022; Campo et al. 2022). Die Therapie des MGZL richtet sich primär nach Therapieprotokollen des DLBCL und ist somit nicht Inhalt dieses Kapitels.

Diagnostik

Anamnese und körperliche Untersuchung

Lymphknotenschwellung in ca. 70%

Eine Lymphknotenschwellung besteht bei Erstdiagnose in etwa 70% der Fälle. Die befallenen Lymphknotenregionen sind zervikal (70%), mediastinal (60%), axillär (20%), retroperitoneal (25%) und inguinal (10%). Ein rein infradiaphragmaler Befall ist mit weniger als 10% der Fälle selten (Mauch 2011). Die zu tastenden Lymphknoten sind schmerzlos, derb, von gummiartiger Konsistenz und z.T. konfluierend. Dabei wird eine Größe von > 1,5 cm im Achsenquerschnitt als suspekt eingestuft. Ab einem Durchmesser von 5 cm spricht man gemäß den Angaben der *Deutschen Hodgkin Studiengruppe* (GHSg) von „bulky disease“. Bei einem mediastinalen Bulk klagen die Patienten gelegentlich über Reizhusten. In der klinischen Untersuchung kann bei Befall der Leber oder Milz eine Hepato- und/oder Splenomegalie auffallen. Anamnestisch wird in mindestens 30% der Fälle eine B-Symptomatik berichtet, d.h. unerklärter Gewichtsverlust (> 10% in den vorangegangenen sechs Monaten), Nachtschweiß oder Fieber > 38,0°C. Typisch, aber selten ist das sogenannte Pel-Ebstein-Fieber, welches sich durch einen wellenförmigen Fieberverlauf auszeichnet. Zudem sollten folgende Symptome erfragt werden: Juckreiz, Müdigkeit, Leistungsminderung sowie der für das Hodgkin-Lymphom typische, aber seltene Alkoholschmerz.

B-Symptomatik in ca. 30%

Labordiagnostik

Zu den obligaten Laboruntersuchungen gehören:

- großes Blutbild mit Differenzialblutbild
- Laktatdehydrogenase (LDH)
- Leber- und Nierenwerte, Elektrolyte
- Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit (BSG)
- Gesamteiweiß, Albumin, Eiweißelektrophorese und β_2 -Mikroglobulin
- bei prämenopausalen Frauen: β -HCG-Test

Im Differenzialblutbild ist eine absolute Lymphozytopenie ($< 1000/\mu\text{l}$), bei gelegentlicher Leukozytose, typisch. Zudem kann eine Eosinophilie, Monozytose, Thrombozytopenie oder Anämie vorliegen. Eine Eiweißelektrophorese mit quantitativer Immunglobulinbestimmung und die Bestimmung von β_2 -Mikroglobulin sind nicht zuletzt differenzialdiagnostisch von Bedeutung. Da das Risiko für ein HL bei Patienten mit HIV deutlich erhöht ist, sollte vor Therapiebeginn ein HIV-Test veranlasst werden. Im Hinblick auf die chemotherapeutische Behandlung wird zudem die Erfassung des Hepatitis-B- und -C-Status empfohlen.

Histologie

Die Hodgkin-Diagnose beruht auf der histologischen Untersuchung eines oder mehrerer in toto mit Kapsel exstirpierten Lymphknoten. Ist dies nicht möglich, kann die Entnahme anderer Gewebeprobe, z. B. durch CT-gesteuerte Biopsien, erfolgen. Eine Feinnadelaspiration (Zytologie) ist aufgrund des geringen Anteils an Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen und der nicht beurteilbaren Lymphknotenstruktur nicht ausreichend und sollte deshalb nicht durchgeführt werden. Die Anforderung einer Referenzhistologie sollte immer erwogen werden. Bei Einschluss in eine GHSG-Studie ist eine Referenzhistologie obligat.

Die Frage nach einem Knochenmarkbefall wurde bislang durch die histopathologische Begutachtung einer Knochenstanze (mind. 2 cm) beantwortet. Diese Praxis wird durch den Einsatz einer FDG-PET/CT im initialen Staging zunehmend überflüssig. In einer Metaanalyse unter Einschluss von 9 Studien zeigte sich, dass sich mithilfe der PET/CT im initialen Staging eine hohe Sensitivität und Spezifität in Bezug auf einen Knochenmarkbefall erzielen lässt (Adams, Nievelstein & Kwee 2016). Gleichzeitig zeigte sich, dass bei negativer PET/CT ein Knochenmarkbefall sicher ausgeschlossen werden kann (negativer prädiktiver Wert 99,9%) (Voltin et al. 2018). Eine Knochenmarkpunktion sollte bei negativem PET/CT deshalb unterbleiben.

Bei bildgebendem Verdacht auf einen Leberbefall, der in 4–6% aller Fälle vorliegt, sollte eine Sonografie- oder CT-gesteuerte Punktion diskutiert werden. Alternativ steht die FDG-PET zu Verfügung, die bei eindeutigem Befund eine invasive Diagnostik ersetzen kann. Die Inzidenz des okkulten Milzbefalls beträgt 20–30%. Da sich das Überleben von Patienten mit und ohne Splenektomie bei adäquater Therapie nicht unterscheidet, wurde die diagnostische Splenektomie bereits in den 1990er-Jahren aufgegeben (Carde et al. 1993).

PET/CT im initialen Staging

auf Knochenmarkpunktion verzichten bei neg. PET/CT

Bildgebende Diagnostik

Um das Krankheitsstadium und die bestehenden Risikofaktoren festzulegen, bedarf es verschiedener bildgebender Diagnostikverfahren:

- CT Hals/Thorax/Abdomen (mit Kontrastmittel): zur Erfassung aller nodalen und extranodalen Manifestationen
- FDG-PET/CT: Die Kontrastmittel-verstärkte CT von Hals, Thorax und Abdomen kann im Rahmen der Ganzkörper-PET/CT als eine Untersuchung durchgeführt werden.
- Röntgen Thorax p. a. und seitlich: zur Bestimmung des Risikofaktors „Großer Mediastinaltumor“ (siehe Stadieneinteilung), aber auch als Ausgangsuntersuchung für Toxizitätsbeurteilungen
- ggf. Sonografie oder MRT: unter anderem bei Verdacht auf extranodalen Befall oder Organbefall, der in der PET/CT nicht zu sichern ist

In der aktuellen S3-Leitlinie Hodgkin-Lymphom wird die Durchführung einer initialen PET/CT empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie 2022), da sich das Stadium hierdurch exakter bestimmen lässt. In internationalen Leitlinien hat die PET/CT im Rahmen der Diagnostik bei Erstdiagnose einen festen Stellenwert (Cheson et al. 2014). Zudem ermöglicht die initiale PET/CT eine bessere Vergleichbarkeit mit Interim- oder Abschluss-PET/CTs sowie eine bessere Planung der involved-site Radiotherapie. Dementsprechend ist das PET/CT seit 2021 in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen aufgenommen worden. Der Leistungsanspruch gilt für alle Stadien (früh, intermediär, fortgeschritten) und umfasst neben dem initialen Staging auch das Interim-Staging und das Staging bei Rezidiv. Ausgenommen vom PET/CT-Einsatz bleibt die Routine-Nachsorge ohne begründeten Verdacht.

Organfunktionsuntersuchungen

Organfunktionen bestimmen

Vor Beginn einer Therapie (Chemotherapie und/oder Strahlentherapie) sollten Organfunktionen bestimmt werden, um ggf. Kontraindikationen zu erkennen oder Anpassungen der Therapieschemata und Dosierungen vornehmen zu können. Im Einzelnen sollten dafür folgende Untersuchungen erfolgen:

- EKG
- transthorakale Echokardiografie
- Lungenfunktionstest
- Kreatinin-Clearance
- TSH
- Gonadenfunktion

Je nach Alter und Kinderwunsch sollten die Patienten vor Therapiebeginn in einem Fertilitätszentrum vorgestellt werden, um über eine Fertilitätsprotektion mit möglicher Kryokonservierung von Eizellen bzw. Spermien aufgeklärt zu werden.

Definition des Krankheitsstadiums

drei Erkrankungsstadien

Die *Deutsche Hodgkin Studiengruppe (GHSg)* unterscheidet drei Risikogruppen: frühes, intermediäres und fortgeschrittenes Stadium. Diese ergeben sich aus der

Klassifikation nach *Ann Arbor* unter Berücksichtigung folgender zusätzlicher Risikofaktoren:

- a) großer Mediastinaltumor (> 1/3 der unteren Thoraxapertur im Röntgen Thorax)
- b) Extranodalbefall (E-Stadien)
- c) hohe BSG (A-Stadien: > 50 mm/Std. oder B-Stadien: > 30 mm/Std.)
- d) Befall von ≥ 3 Lymphknotenarealen (LK-Areale)

Zu beachten ist, dass sich die Definition der Lymphknotenareale als Risikofaktor unterscheidet von den Lymphknotenregionen zur Festlegung des Ann-Arbor-Stadiums. Ein Lymphknotenareal umfasst mehrere Lymphknotenregionen (Abb. 1).

Definition der Lymphknotenareale

Anhand des Ann-Arbor-Stadiums und der o. g. Risikofaktoren werden Patienten nach dem in Abbildung 2 gezeigten Schema der GHSG in Risikogruppe bzw. Stadien eingeteilt.

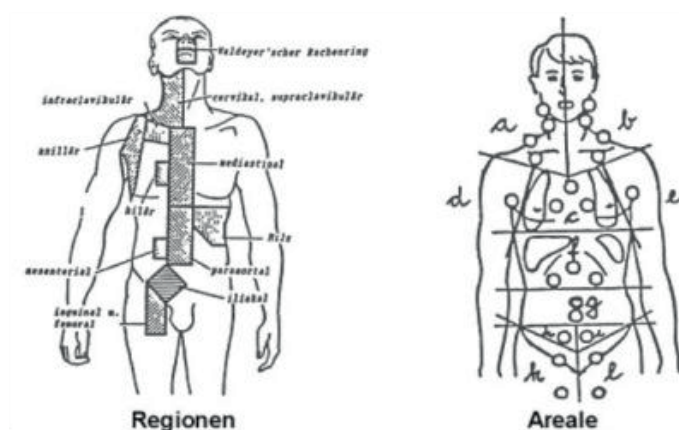


Abbildung 1 Schematische Darstellung der Lymphknotenregionen und Lymphknotenareale (Leitlinienprogramm Onkologie 2022)

		Stadium (Ann Arbor)			
		IA, IB, IIA	IIB	IIIA	IIIB, IVA, IVB
Risikofaktoren	keine	frühe Stadien		fortgeschrittene Stadien	
	≥ 3 befallene LK-Areale	intermediäre Stadien			
	hohe BSG				
	großer Mediastinaltumor				
	extranodaler Befall				

Abbildung 2 Einteilung der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSG) in Risikogruppe bzw. Stadien (Quelle: Onkopedia Leitlinie Hodgkin Lymphom, Stand 02/2021)

Seltene Symptome und paraneoplastische Syndrome beim Hodgkin-Lymphom

In seltenen Fällen ist das Hodgkin-Lymphom mit paraneoplastischen Syndromen assoziiert, die der Erkrankung Monate bis Jahre vorausgehen und später gelegentlich ein Rezidiv anzeigen können. Diese Paraneoplasien können die Haut im Sinne eines Erythema nodosum betreffen, sich als Glomerulonephritis manifestieren, autoimmunvermittelte Anämien, Thrombozytopenien oder Leukozytosen auslösen oder zu entzündlichen oder degenerativen neurologischen Erkrankungen führen (Audard et al. 2006; Graus, Ariño & Dalmau 2014; Rubenstein & Duvic 2006). Neben diesen paraneoplastischen Syndromen gibt es ungewöhnliche Erstmanifestationen. Beispiele für solche sehr seltene und ungewöhnliche Hodgkin-Manifestationen sind Hautinfiltrate, ZNS-Befall (insbesondere bei HIV-positiven Patienten) oder knöcherne Läsionen, die sowohl lytisch als auch sklerosierend in Erscheinung treten können (Barber & Bierman 2012; Gaudio et al. 2018).

Stadiengerechte Therapie

Das Hodgkin-Lymphom unterscheidet sich aufgrund seiner hohen Empfindlichkeit gegenüber Chemo- und Strahlentherapie von vielen anderen malignen Erkrankungen. Dank einer systematischen Weiterentwicklung der Behandlungskonzepte (Chemotherapieprotokolle, Bestrahlungsregime) u. a. durch die Therapiestudien der *Deutschen Hodgkin Studiengruppe* (GHSG) ist das Hodgkin-Lymphom heute selbst in fortgeschrittenen Stadien mit einer guten Prognose verbunden. Angesichts der hohen Heilungsraten sind Organtoxizitäten und sekundäre Malignome beim HL von besonderer Bedeutung. Eine wichtige Errungenschaft in dieser Hinsicht ist die PET, die zur Therapiesteuerung beim HL mittlerweile fest etabliert ist: Die PET-adaptierte Therapie erlaubt eine individuelle Dosisreduktion je nach Ansprechen durch Verzicht auf die konsolidierende Bestrahlung oder durch Reduktion der Anzahl der Therapiezyklen.

Dosisreduktion durch PET-adaptierte Therapie

Table 1 Stadienabhängige Standardtherapie sowie aktuelle GHSG-Studien

Erkrankungsstadium	Standardtherapie	Aktuelle GHSG-Therapiestudie
früh	2 x ABVD + 20 Gy IS-RT	keine aktuelle Studie
intermediär	2 x eBEACOPP + 2 x ABVD + 30 Gy IS-RT bei PET-Positivität Alternativ: 4 x ABVD + 30 Gy IS-RT	INDIE: Tislelizumab mit PET-gesteuerter Chemotherapie (AVD) in der Erstlinie (Phase II)
fortgeschritten	PET-adaptiert 4–6 x eBEACOPP + 30 Gy RT PET-positiver Reste	Pembro-FLASH Pilot: Pembrolizumab mit eBEACOPP Variante (P-EACOPP) in der Erstlinie, PET-adaptiert (Phase II)

IS: involved site; RT: radiation therapy/Strahlentherapie; Gy: Gray; PET: Positron emission tomography

Auch die Inkorporation neuer Substanzen wie Brentuximab Vedotin (BV) oder Checkpoint-Inhibitoren, die in verschiedenen Studien geprüft wird, hat eine weitere Dosisreduktion ohne Beeinträchtigung des Therapieerfolgs zum Ziel. Daher sollten neu diagnostizierte Patienten mit HL, soweit möglich, im Rahmen aktueller Studien der GHSg behandelt werden. Die Einzelheiten dieser Studien können den entsprechenden Studienprotokollen entnommen werden. Einen Überblick über die stadienabhängige Standardtherapie und entsprechende GHSg-Studien gibt Tabelle 1.

Frühes Erkrankungsstadium

Die aktuelle Standardtherapie des HL im frühen Stadium besteht aus einer Chemotherapie mit zwei Zyklen ABVD gefolgt von einer involved-site Strahlentherapie (IS-RT) mit 20 Gy (Leitlinienprogramm Onkologie 2022).

Dieser Standard ist das Ergebnis verschiedener Therapiestudien für das frühe Erkrankungsstadium (insbesondere HD7 und HD10 der GHSg). So war in der HD7-Studie die Kombination von ABVD plus Strahlentherapie dem Arm der alleinigen Strahlentherapie im FFTF (freedom from treatment failure) deutlich überlegen mit 88% versus 67%, bei vergleichbarem Gesamtüberleben (94% versus 92%) nach sieben Jahren (Engert et al. 2007). In der Auswertung der HD10-Studie waren zwei Zyklen ABVD plus 20 Gy IF vergleichbar mit zwei Zyklen ABVD plus 30 Gy IF. Beide Arme waren dem Standardarm mit vier Zyklen ABVD und 30 Gy IF nicht unterlegen (Engert et al. 2010).

Ziel der anschließenden HD13-Studie war eine Reduktion der Toxizität durch Wegfall des knochenmarktoxischen Dacarbazin und/oder des lungentoxischen Bleomycin aus dem ABVD-Schema. In einer Zwischenauswertung zeigte sich allerdings in den Behandlungsarmen ohne Dacarbazin eine erhöhte Rate an Rezidiven, Progressen und Todesfällen, sodass diese geschlossen wurden. Die Endauswertung der HD13-Studie ergab im primären Endpunkt (FFTF) eine Unterlegenheit des Armes ohne Bleomycin von 3,9% nach fünf Jahren, sodass ABVD als Standard nicht ersetzt werden kann. Die Raten kompletter Remissionen unterschieden sich jedoch nicht (Behringer et al. 2015).

In der HD16-Studie wurde randomisiert geprüft, ob bei negativem PET nach zwei Zyklen ABVD auf eine Strahlentherapie verzichtet werden kann. Im Standardarm erhielten alle Patienten unabhängig vom PET-Befund eine Strahlentherapie mit 20 Gy IF, im experimentellen Arm hingegen nur die PET-positiven Patienten. Nach einem medianen Follow-up von 45 Monaten betrug das 5-Jahres-PFS bei alleiniger Chemotherapie 86,1% gegenüber 93,4% im Kombinationsarm. Somit konnte eine Nichtunterlegenheit der experimentellen Therapiestrategie nicht gezeigt werden (HR 1,78; 95%-KI: 1,02–3,12). Insbesondere zeigte sich durch Verzicht auf die additive Strahlentherapie eine signifikante Zunahme der Rezidive im Strahlentherapiefeld (2% vs. 9%, $p = 0,0003$). Hinsichtlich des Overall-Survival bestand kein Unterschied zwischen den Therapiearmen (98,1% vs. 98,4%) (Fuchs et al. 2019).

In der internationalen H10-Studie erhielten Patienten im Stadium I/II mit negativem PET nach 2 Zyklen ABVD entweder zwei weitere Zyklen ABVD oder einen weiteren Zyklus ABVD plus IF-Strahlentherapie mit 30 Gy. Das PFS nach einem Jahr betrug 94,9% vs. 100% im Standardarm. In den frühen Stadien hatte es 9 Rezidiv-Ereignisse bei den PET-negativen, nicht bestrahlten Patienten gegeben und nur

Standardtherapie: 2 Zyklen ABVD gefolgt von involved-site Strahlentherapie

Unterlegenheit der alleinigen Chemotherapie

Verlust der lokalen Tumorkontrolle

1 Ereignis bei den bestrahlten Patienten. Da eine Nichtunterlegenheit einer alleinigen Chemotherapie selbst bei PET-negativen Patienten nicht gezeigt werden konnte, wurde die Studie vorzeitig abgebrochen (Raemaekers et al. 2014).

In der RAPID-Studie erhielten Patienten im Stadium IA/IIA bei negativem PET nach drei Zyklen ABVD entweder eine konsolidierende Strahlentherapie mit 30 Gy IF-RT oder Nachbeobachtung. Auch hier zeigte sich ein deutlicher Vorteil der Bestrahlung mit einem 3-Jahres-PFS von 97,1 % im Bestrahlungsarm vs. 90,8 % im Beobachtungsarm (Radford et al. 2015).

Auf Grundlage der o. g. Phase-III-Studien bleibt die Kombination von 2 Zyklen ABVD gefolgt von einer 20 Gy IS-Bestrahlung Standardtherapie für Patienten mit frühem Erkrankungsstadium.

Intermediäres Erkrankungsstadium

Standardtherapie: 2+2 gefolgt von PET-adaptierter involved-site Strahlentherapie

Die aktuelle Standardtherapie des HL im intermediären Stadium besteht aus einer Chemotherapie mit zwei Zyklen BEACOPP-eskaliert (eBEACOPP) plus zwei Zyklen ABVD („2+2“). Nach Abschluss der Chemotherapie wird eine PET/CT zur Entscheidung über die konsolidierende Strahlentherapie durchgeführt: Bei PET-negativer kompletter Remission (mCR) wird auf eine Strahlentherapie verzichtet. Bei PET-positiver Remission (Deauville Score ≥ 4) wird eine 30 Gy IS-Strahlentherapie (IS-RT) durchgeführt (Leitlinienprogramm Onkologie 2022).

Dieser Standard ist das Ergebnis verschiedener GHSG-Studien für das intermediäre Erkrankungsstadium (insbesondere HD14 und HD17). So konnte die HD14-Studie der GHSG ein signifikant besseres PFS nach zwei Zyklen eBEACOPP gefolgt von zwei Zyklen ABVD (2+2) und IF-Strahlentherapie gegenüber vier Zyklen ABVD zeigen (von Tresckow et al. 2012). Im Langzeit-Follow-up war die Rate sekundärer Neoplasien nach „2+2“ gegenüber 4 Zyklen ABVD nicht erhöht und auch die Fertilität war nicht reduziert (Gillesen et al. 2021). In der HD17-Studie wurden Patienten randomisiert in eine Standardtherapie mit „2+2“ gefolgt von IF-RT oder einen experimentellen Arm mit Verzicht auf die Strahlentherapie bei PET-Negativität und Durchführung einer 30 Gy IN-RT bei PET-Positivität nach „2+2“. Bei einem ausgezeichneten 5-Jahres-PFS in beiden Armen (97,3 % im Standardarm vs. 95,1 % im experimentellen Arm) konnte eine Nicht-Unterlegenheit des experimentellen Arms gezeigt werden, sodass die PET-adaptierte Strahlentherapie nach „2+2“ als Standard gilt (Borchmann et al. 2021).

Alternative bei Kontraindikationen gegen eBEACOPP: 4x ABVD + 30 Gy IS-RT

Da sich auch im Langzeit-Follow-up der HD14-Studie kein signifikanter Unterschied im OS zeigte (Gillesen et al. 2021), kann bei Kontraindikationen oder Ablehnung von eBEACOPP eine Therapie mit 4 Zyklen ABVD durchgeführt werden. Zu beachten ist, dass nach 4 Zyklen ABVD eine konsolidierende IS-Strahlentherapie mit 30 Gy durchgeführt wird, unabhängig vom PET-Status (André et al. 2017; Sicking et al. 2015).

aktuelle Studien im intermediären Stadium: Checkpoint-Inhibition in Erstlinie

Aktuelle Studien der GHSG für das klassische Hodgkin-Lymphom im intermediären Stadium prüfen den Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren in der Erstlinie und zeigen bisher sehr vielversprechende Ergebnisse. In der randomisierten Phase-II-NIVAHL-Studie der GHSG erhielten 109 Patienten Nivolumab entweder simultan oder sequenziell zu 4 Zyklen AVD. Beide Gruppen erhielten eine konsolidierende 30 Gy IS-RT. In der finalen Analyse zeigt sich über beide Gruppen hinweg ein 3-Jahres-PFS von 99 % und ein 3-Jahres-OS von 100 %. Abgesehen von einer Substitutions-pflichtigen Schilddrüsenunterfunktion in 15 % der Patienten (wie

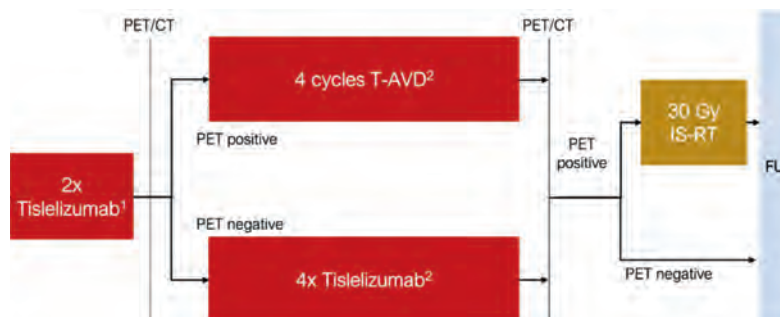


Abbildung 3 GHSg-Therapiestudie INDIE für intermediäre Stadien

von Checkpoint-Inhibitor-Therapien vorbekannt) zeigten beide Therapieregime ein günstiges Toxizitätsprofil ohne unerwartete Sicherheitssignale (Bröckelmann et al. 2022). Unter anderem aufgrund der exzellenten Ergebnisse der NIVAHL-Studie wird die in 2023 anlaufende Phase-II-INDIE-Studie den neueren Checkpoint-Inhibitor Tislelizumab in einem PET-gesteuerten Therapieansatz prüfen: Nach 2 Zyklen Tislelizumab wird eine PET durchgeführt. PET-positive Patienten erhalten im Anschluss vier Zyklen Tislelizumab plus AVD. PET-negative Patienten erhalten vier weitere Zyklen mit Tislelizumab. Sowohl nach Tislelizumab plus AVD als auch nach Tislelizumab mono erfolgt eine zweite PET. Bei PET-positivem Befund wird dann eine 30 Gy IS-RT durchgeführt. Das heißt: PET-abhängig könnten Patienten hier ggf. komplett Chemo- und Strahlentherapie-frei behandelt werden. Eine Übersicht über die INDIE-Studie gibt Abbildung 3.

Fortgeschrittenes Erkrankungsstadium

Die aktuelle Standardtherapie des HL im fortgeschrittenen Stadium besteht aus einer Chemotherapie mit 4 oder 6 Zyklen BEACOPP-eskaliert (eBEACOPP). Die Anzahl der Zyklen richtet sich dem Ergebnis des Interim PET/CT nach 2 Zyklen eBEACOPP: PET-negative Patienten erhalten 2 weitere Zyklen eBEACOPP (insgesamt 4 Zyklen); PET-positive Patienten erhalten 4 weitere Zyklen eBEACOPP (insgesamt 6 Zyklen). Bei allen Patienten erfolgt nach Abschluss der Chemotherapie eine konsolidierende Strahlentherapie der PET-positiven Reste $\geq 1,5$ cm (Leitlinienprogramm Onkologie 2022).

Dieser Standard ist das Ergebnis verschiedener GHSg-Studien (insbesondere HD15 und HD18). In der HD15-Studie wurden Patienten randomisiert behandelt mit 8 Zyklen eBEACOPP, 6 Zyklen eBEACOPP oder 6 Zyklen BEACOPP-14. Patienten mit einem PET-positiven Rest $\geq 2,5$ erhielten eine 30-Gy-Strahlentherapie. Nach sechs Zyklen eBEACOPP zeigte sich ein sehr hohes 5-Jahres-OS von 95,3% bei gleichzeitiger Nicht-Unterlegenheit in Bezug auf freedom from treatment failure verglichen mit den anderen Armen, sodass 6 Zyklen eBEACOPP als neuer Standard per Amendment in die HD18-Studie übernommen wurde (Engert et al. 2012). Mit dem Ziel, die Toxizität zu verringern bei gleichbleibend hoher Therapieeffektivität, prüfte die HD18-Studie die Reduktion der Zyklenzahl bei gutem Ansprechen im PET/CT nach 2 Zyklen eBEACOPP. PET/CT-positive Patienten erhielten insgesamt 6 Zyklen eBEACOPP (vor Amendment: 8 Zyklen). PET-negative Patienten wurden

Standardtherapie: PET-adaptiert 4–6 Zyklen eBEACOPP, Strahlentherapie PET-positiver Reste

abweichender Standard anderer Studiengruppen: 6–8 Zyklen ABVD

randomisiert in den Standardarm mit insgesamt 6 Zyklen eBEACOPP (vor Amendment: 8) oder den experimentellen Therapiearm mit insgesamt 4 Zyklen eBEACOPP. In der finalen Analyse zeigte sich eine Nicht-Unterlegenheit von 4 Zyklen eBEACOPP mit einem exzellenter 5-Jahres-Progressions-freien-Überleben von 92,2%. Gleichzeitig konnte die Toxizität durch die PET-adaptierte Risikostratifikation und entsprechende Verkürzung auf 4 Zyklen signifikant reduziert werden. Die HD18 prüfte auch den Einsatz von Rituximab, welches bei PET-Positivität nach 2 Zyklen in Kombination mit eBEACOPP (R-eBEACOPP) eingesetzt wurde. Ein Benefit konnte durch Rituximab nicht beobachtet werden (Borchmann et al. 2017).

Anzumerken ist, dass sich der deutsche Standard von 4–6 Zyklen eBEACOPP deutlich unterscheidet von anderen Studiengruppen: Insbesondere in den USA werden 6 bis 8 Zyklen ABVD gefolgt von einer konsolidierenden Strahlentherapie auf initiale Bulk- oder Resttumor $\geq 1,5$ cm als Standard angesehen. Zahlreiche direkte und indirekte Vergleiche sind mittlerweile zwischen den beiden Ansätzen erfolgt (zusammengefasst u. a. in der aktuellen S3-Leitlinie Hodgkin-Lymphom des Leitlinienprogramms Onkologie) und zeigen durchweg signifikante Vorteile von BEACOPP gegenüber ABVD in der Rate kompletter Remissionen und dem Progressionsfreien Überleben bei jedoch erhöhter Toxizität (Leitlinienprogramm Onkologie 2022). Zudem zeigt sich in Metaanalysen ein Vorteil im Gesamtüberleben von BEACOPP gegenüber ABVD. So konnte die Metaanalyse der *Cochrane Haematological Malignancies Group* und der GHSG einen signifikanten Überlebensvorteil für eBEACOPP nachweisen. Hierbei zeigte sich auch, dass die Hazards für den Unterschied im OS über die Zeit zunehmen (i. e. je länger das Follow-up, umso größer werden die Überlebensunterschiede) (Skoetz et al. 2013). Auch eine gepoolter Analyse mit einem medianen Follow-up von 7 Jahren zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben für BEACOPP gegenüber ABVD (André et al. 2020). Die Deutsche Studiengruppe folgert in der aktuellen S3-Leitlinie, dass eBEACOPP einen wesentlichen Überlebensvorteil bietet. Voraussetzung für die erfolgreiche und sichere Durchführung von eBEACOPP ist jedoch ein entsprechendes Gesundheitssystem mit breiter medizinischer Versorgung und Infrastruktur (Leitlinienprogramm Onkologie 2022).

Mit der Entwicklung neuer Therapieregime durch die Einführung neuer Substanzen in der Erstlinie wird die Diskussion um eBEACOPP versus ABVD voraussichtlich in den Hintergrund treten. Mit dem Ziel, die Toxizität von eBEACOPP weiter zu minimieren, ohne Effektivität einzubüßen, wurde Brentuximab Vedotin (BV) in eBEACOPP inkorporiert und das eBEACOPP-Regime dabei vollständig überarbeitet. In einer randomisierten Phase-II-Studie (targeted BEACOPP⁴) erfolgte der Vergleich von zwei neuen Varianten: BrECAPP (Ersatz von Vincristin durch BV und Wegfall von Bleomycin) sowie BrECADD (zusätzlich Ersatz von Procarbazin durch Dacarbazin und von Prednison durch Dexamethason). Beide Therapieregime zeigten sich hoch effektiv mit einem 3-Jahres-PFS von 90,2% und 89,7% und einem 3-Jahres-OS von 100% und 95,4% (jeweils BrECAPP und BrECADD). Weil sich für BrECADD ein günstigeres Toxizitätsprofil zeigte und weniger Dosisreduktionen nötig waren, wurde das BrECADD-Regime als experimenteller Arm für die HD21-Studie gewählt (Damaschin et al. 2022).

HD21-Studie prüft neue BEACOPP-Variante mit Brentuximab: BrECADD

Die Phase III HD21 vergleicht nun PET-adaptiert 4 bis 6 Zyklen eBEACOPP vs. BrECADD gefolgt von Strahlentherapie im Fall PET-positiver Reste. Sehr frühe Daten wurden auf dem ISHL12 vorgestellt. Hier zeigte sich über beide Gruppen hinweg eine exzellente Effektivität mit einem PFS von 94% und einem OS von 99%. Tatsächlich zeigte sich auch eine statistisch signifikante Reduzierung der treatment-related morbidity im BrECADD-Arm. Dies spiegelte sich unter anderem in einer

geringeren Verwendung von Blutprodukten wider, aber auch in einer geringeren gonadalen Toxizität (Borchmann et al. 2022).

Bereits zugelassen ist die Kombination von Brentuximab Vedotin mit AVD (A-AVD) für Patienten mit Erstdiagnose eines cHL im Ann-Arbor-Stadium IV. Diese Zulassung beruht auf den Daten der Phase-III-Echelon-1-Studie, die einen signifikanten PFS-Vorteil für A-AVD gegenüber ABVD zeigen konnte (Connors et al. 2018). Im kürzlich publizierten 5-Jahres-Follow-up konnte nun sogar ein signifikanter Vorteil auch im Gesamtüberleben demonstriert werden (Ansell et al. 2022). In den USA wird A-AVD aufgrund dieser Daten weitestgehend als neuer Standard angesehen. Es gibt jedoch mehrere Einschränkungen aufgrund derer sich A-AVD in Europa nicht in gleichem Umfang durchgesetzt hat: A-AVD ist im indirekten Vergleich mit eBEACOPP unterlegen (HD18 3-Jahres PFS: 92%; ECHELON-1 2-Jahres-PFS: 82%). Der Zulassungsstatus ist in Europa im Gegensatz zu den USA auf Ann-Arbor-Stadium IV beschränkt. Und schließlich profitieren ältere Patienten (≥ 60 Jahre), die gesondert als Subgruppe untersucht wurden, nicht in dem Umfang der jüngeren Patienten. Grund hierfür ist vermutlich eine erhöhte Toxizität (insbesondere periphere Neuropathie), die zu häufigen Dosisreduktion in diesem Patientenkollektiv geführt hat (Evens et al. 2022).

Neben dem Einsatz von Brentuximab Vedotin wird auch der Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren in der Erstlinie des fortgeschrittenen Stadiums untersucht. Die in 2023 anlaufende Phase-II-„Pembro-Flash Pilot“-Studie der GHSG wird Pembrolizumab in Kombination mit einer eBEACOPP-Variante ohne Bleomycin (P-eEACOPP) in einem PET-adaptierten Ansatz prüfen. Patienten erhalten zunächst einen Zyklus Pembrolizumab mono gefolgt von 2 Zyklen P-eEACOPP gefolgt von einem PET/CT. PET-positive Patienten erhalten 4 weitere Zyklen P-eEACOPP, während PET-negative Patienten 2 weitere Zyklen P-eEACOPP erhalten. Nach Abschluss der Immun-Chemotherapie erhalten alle Patienten eine Strahlentherapie der PET-positiven Reste. Eine Übersicht über die Pembro-FLASH-Pilot-Studie gibt Abbildung 4.

Beginnend mit der HD12 wurde die Entscheidung für oder gegen eine Strahlentherapie basierend auf der Bildgebung eingeführt. Patienten ohne initialem Bulk

Brentuximab Vedotin in Kombination mit AVD

aktuelle Studien im fortgeschrittenen Stadium: Checkpoint-Inhibition in Erstlinie

Strahlentherapie im fortgeschrittenen Stadium

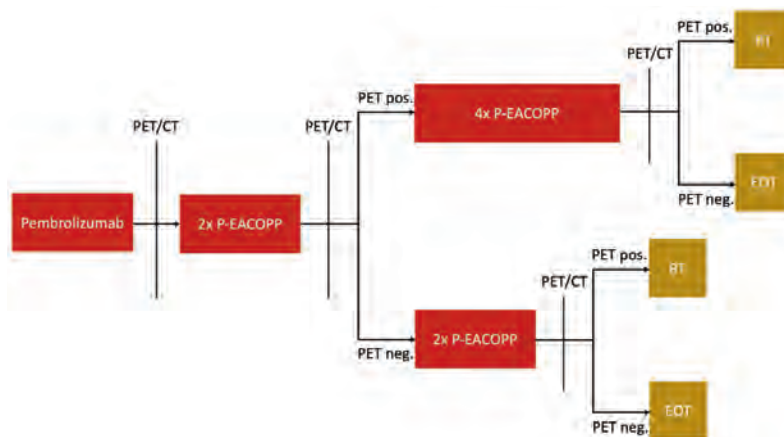


Abbildung 4 GHSG-Therapiestudie Pembro-FLASH Pilot für fortgeschrittene Stadien.

P-eEACOPP: Pembrolizumab plus eBEACOPP Variante ohne Bleomycin

bzw. ohne Lymphomresiduen > 1,5 cm nach stattgehabter Chemotherapie (8 Zyklen eBEACOPP bzw. 4 Zyklen BEACOPP plus 4 Zyklen und 4 Zyklen eBEACOPP) erhielten randomisiert eine IF mit 30 Gy oder eine Beobachtung (Borchmann et al. 2011). In Folge zeigte sich eine signifikante Erhöhung des FTF (90,4 % vs. 87,0 %), die sich jedoch auf Patienten mit residuellen Lymphomanifestationen beschränkte, sodass seitdem ein initialer Bulk nicht mehr als Therapieindikation angesehen wird. In einer Metaanalyse der HD9- und HD12-Studie mit längerem Nachsorgeintervall ergab sich ein signifikanter Unterschied von 6 % ($p = 0,025$) im Gesamtüberleben für Patienten mit Residuallymphomen (Tresckow et al. 2018). Im Rahmen der HD15-Studie wurden Patienten nur noch bei Nachweis PET-positiver Residuallymphome (> 2,5 cm) im PET/CT nach stattgehabter Chemotherapie (8 Zyklen eBEACOPP bzw. 6 Zyklen eBEACOPP bzw. 8 Zyklen BEACOPP-14) additiv mittels IF mit 30 Gy bestrahlt (Engert et al. 2012). Der „Negativ Prädiktive Wert“ für Lymphomrezidive nach 12 Monaten entsprach 94,1 %, sodass bei negativem PET auf eine Bestrahlung verzichtet werden kann. Insgesamt reduzierte sich der Anteil derer, die eine Strahlentherapie erhalten mussten, auf 11 % aller Patienten. Aufgrund der in der HD12-Studie gezeigten Relevanz der Bestrahlung von Residuen > 1,5 cm empfiehlt die aktuelle S3-Leitlinie die Bewertung mittels PET/CT ab dieser Größe (Leitlinienprogramm Onkologie 2022).

Therapie des älteren Patienten

10–15 % d. Hodgkin-Pat. > 60 Jahre

10–15 % aller Hodgkin-Patienten sind > 60 Jahre alt. Limitierend in der Behandlung älterer Patienten sind Komorbiditäten, die eine intensive Chemotherapie oft nicht erlauben. In Analysen großer klinischer Studien wird wiederholt von ausgeprägten behandlungsbedingten Toxizitäten bei älteren Patienten berichtet. Insbesondere dosisintensierte Protokolle wie BEACOPP sind mit einer erhöhten therapieassoziierten Mortalität verbunden (Engert et al. 2005). Daher sollte eBEACOPP bei Patienten > 60 Jahre nicht eingesetzt werden.

Im frühen Stadium lautet die Empfehlung auch für ältere Patienten 2 Zyklen ABVD gefolgt von 20 Gy IS-Bestrahlung. Für Patienten im intermediären Stadium werden 2 Zyklen ABVD gefolgt von 2 Zyklen AVD und einer 30 Gy IS-Bestrahlung empfohlen. Patienten im fortgeschrittenen Stadium sollte mit 2 Zyklen ABVD gefolgt von 4 bis 6 Zyklen AVD (in Abhängigkeit Verträglichkeit, Risikoprofil und Ansprechen) behandelt werden, gefolgt von einer lokalisierten Strahlentherapie mit 30 Gy auf der verbliebenen Lymphomreste > 1,5 cm (Leitlinienprogramm Onkologie 2022). Für ältere Patienten, die mehr als 2 Zyklen ABVD erhielten, zeigte sich eine deutlich erhöhte Rate an Bleomycin-induzierten pulmonalen Komplikationen, wohingegen 2 Zyklen ABVD mit keiner relevanten Erhöhung Bleomycin-induzierter Toxizitäten verbunden war (Böll et al. 2016). Daher ist ab dem 3. Zyklus auf das Weglassen von Bleomycin dringend zu achten.

Bleomycin nicht über den zweiten Zyklus hinaus

Als Alternative zu ABVD/AVD ist im fortgeschrittenen Stadium auch eine Therapie mit 6 bis 8 Zyklen nach dem PVAG-Protokoll, gefolgt von einer lokalisierten Bestrahlung der verbliebenen Lymphomreste (> 1,5 cm) möglich (Böll et al. 2011). Zur Vermeidung langer Neutropeniephasen und der damit verbundenen Komplikationen sollten Wachstumsfaktoren wie G-CSF bei Patienten > 60 Jahre großzügig und prophylaktisch verabreicht werden.

Wie bereits oben ausgeführt ist auch das A-AVD Schema bei älteren Patienten mit einer erhöhten Toxizität verbunden und ein klarer Benefit konnte in diesem Patientenkollektiv bisher nicht demonstriert werden (Evens et al. 2022). Allerdings scheint Brentuximab Vedotin (BV) in einem sequenziellen Schema besser vertragen zu werden. In der Phase-II-Studie von Evens et al. wurden zunächst 2 Zyklen BV mono verabreicht, gefolgt von 6 Zyklen AVD, gefolgt von 4 weiteren Zyklen BV mono. Im indirekten Vergleich mit ECHELON-1 war dieses Schema wesentlich besser verträglich (4% vs. 18% Grad ≥ 3 Neuropathie; 44% vs. 70% Grad ≥ 3 Neutropenie) und sehr wirksam (2-Jahres-PFS: 84%; 2-Jahres-OS: 93%). Einschränkend ist festzuhalten, dass es sich um eine sehr kleine Studie mit nur 48 Patienten handelte und die Ergebnisse noch nicht unabhängig bestätigt worden sind (Evens et al. 2018).

sequenzielles Brentuximab als Alternative

Bei Patienten, die aufgrund von Komorbiditäten für eine Polychemotherapie nicht infrage kommen, stellt eine Monotherapie mit Brentuximab Vedotin eine effektive Behandlungsmöglichkeit dar (Forero-Torres et al. 2015; Gibb et al. 2021; Yasenchak et al. 2020), die zur Zeit in Erstlinie jedoch nicht zugelassen ist. Alternativ können Gemcitabine oder Vinorelbin (ggf. in Kombination mit Prednison oder Dexamethason) als Einzelsubstanzen eingesetzt werden.

Monotherapie bei Nicht-Polychemotherapie-fähigen Patienten

Bei führend-lokalem Befall kann auch eine palliative Bestrahlung durchgeführt werden. Bei indolentem Verlauf des Lymphoms und palliativer Therapiesituation kann in Einzelfällen auch eine watch & wait-Strategie verfolgt werden.

Aktuelle Therapieansätze beziehen neuere Substanzen wie BV oder Checkpoint-Inhibitoren ein, um die insgesamt unbefriedigenden Ergebnisse der bisherigen Standardtherapien in der Gruppe der > 60-Jährigen zu verbessern. Die GHSG-NLG-Intergroup Phase-II-Studie, B-CAP, hat BV als Monotherapie oder in Kombination mit einem modifizierten CHOP-Regime untersucht (BV, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison = B-CAP). Bisher wurden frühe Ergebnisse von insgesamt 49 Patienten, die mit B-CAP behandelt wurden, präsentiert. Die CT-basierte overall response rate und die metabolischen CR-Raten betragen 98% und 65% nach Abschluss der Systemtherapie bei guter Durchführbarkeit und akzeptablen Toxizitätsprofil. Zur abschließenden Beurteilung der Daten muss jedoch das weitere Follow-up abgewartet werden (Boell et al. 2018).

aktuelle Studien für ältere Patienten

Zur Zeit bietet die GHSG keine eigenständige Studie für Patienten > 60 Jahre an. Interessanterweise beinhaltet jedoch sowohl die INDIE- als auch die HD21-Studie (siehe oben) explorative Kohorten für ältere Patienten. In der elderly Kohorte der INDIE-Studie können Patienten ≥ 60 mit einem CIRS-G Score < 10 behandelt werden, sofern sie für 4 Zyklen AVD geeignet sind. Die Immun- und Chemotherapie ist identisch zu der Hauptkohorte. In der elderly Kohorte erhalten jedoch alle Patienten eine konsolidierende 30 Gy IS-Strahlentherapie. In der elderly Kohorte der HD21-Studie (die in Kürze geschlossen wird) können Patienten im Alter 61 bis 75 Jahre behandelt werden. Die elderly Kohorte wird ausschließlich im experimentellen Arm (BrECADD) und in Analogie zur Hauptkohorte behandelt. Ergebnisse liegen noch nicht vor.

Trotz insgesamt vielversprechender Ansätze in der Optimierung der Therapie des älteren Patienten bleibt dieses Patientenkollektiv im klinischen Alltag weiterhin eine Herausforderung mit Bedarf nach neuen Therapiestrategien (Carter et al. 2020).

Therapie des nodulär lymphozytenprädominanten HL (NLPHL/NLPBL)

ca. 5 % NLPHL

Das NLPHL (Synonym: noduläre Paragranulom; neue Bezeichnung: nodulär lymphozytenprädominantes B-Zell-Lymphom/NLPBL) macht ca. 5 % aller Hodgkin-Lymphome aus. Es wird häufig im Stadium I diagnostiziert, verläuft meist indolenter als das klassische Hodgkin-Lymphom und hat im limitierten Stadium eine sehr gute Prognose. Zudem wird regelhaft der B-Zell-Marker CD20 auf den malignen Zellen exprimiert.

Therapie im Stadium IA:
30 Gy IS-Bestrahlung

Patienten mit NLPHL/NLPBL im Ann-Arbor-Stadium IA ohne Risikofaktoren werden ausschließlich strahlentherapeutisch mit einer Dosis von 30 Gy behandelt (Eichenauer et al. 2015). Aufgrund einer fehlenden systemischen Therapie umfasst das IS-Konzept hierbei auch an PET-positive angrenzende, jedoch selbst PET-negative Lymphknoten, bis hin zu den Grenzen des befallenen nodalen Kompartiments und erweitert durch kраниokaudale Sicherheitssäume (Wirth et al. 2020).

Therapie im Stadium
> I: analog cHL

Für Patienten jenseits Ann-Arbor-Stadium IA gibt es keine durch Studien gesicherten therapeutischen Richtlinien. Die GHSG empfiehlt eine Behandlung analog der Therapieempfehlung für das klassische HL, jeweils angepasst an das vorliegende Stadium bzw. Risikoklassifikation (Leitlinienprogramm Onkologie 2022).

Rituximab beim NLPHL

Aufgrund der CD20-Expression des NLPHL/NLPBL haben verschiedene Studien Rituximab untersucht. Sowohl als Monotherapie, aber auch in Kombination mit CHOP oder ABVD zeigen sich dabei vielversprechende Ergebnisse (Advani et al. 2014; Fanale et al. 2017; Garcia et al. 2016). Zu beachten ist jedoch der fehlende Zulassungsstatus für Rituximab (und anderer CD20-gerichtete Antikörper) beim NLPHL/NLPBL.

Rezidivtherapie

Zur Stadienbestimmung eines rezidivierten oder refraktären HL (r/r HL) wird, wie bei Erstdiagnose, eine Kontrastmittel-verstärkte PET/CT sowie eine erneute histologische Sicherung empfohlen. Die histologische Sicherung dient u. a. dem Ausschluss falsch-positiver PET-Befunde.

Im Falle eines Rezidivs müssen drei verschiedene Risikogruppen unterschieden werden:

- Krankheitsprogress (Ausbreitung des Lymphoms < 3 Monate nach Therapieende)
- Frührezidiv (Rezidiv zwischen 3 und 12 Monaten nach Therapieende)
- Spätrezidiv (Rezidiv > 12 Monaten nach Therapieende)

Standardtherapie für
r/r HL: Salvage-
Chemotherapie gefolgt
von HD-ASCT

Bei Patienten mit rezidiviertem und vor allem refraktärem Hodgkin-Lymphom sollten spezialisierte hämatologische Zentren kontaktiert werden.

Standardtherapie für r/r HL ist eine Salvage-Chemotherapie gefolgt von Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (HD-ASCT), da sie der alleinigen Chemotherapie überlegen ist (Rancea et al. 2013; Schmitz et al. 2002).

Salvage-
Chemotherapie

Als Salvage-Chemotherapie werden nach Empfehlung der *Deutschen Hodgkin Studiengruppe* zunächst zwei Zyklen DHAP gegeben, in deren Intervall die Stammzellmobilisierung und Apherese erfolgt. Nach dem zweiten Zyklus wird die Hochdosis-Chemotherapie mit BEAM durchgeführt mit anschließender Retransfusion autologer Stammzellen (ASCT) (Leitlinienprogramm Onkologie 2022).

HD-Chemotherapie

Unter anderem für diese Risikoeinteilung sollte also im Anschluss an die Salvage-Chemotherapie und vor der Hochdosischemotherapie eine PET/CT zur Risikoeinteilung durchgeführt werden.

Patienten mit Standardrisiko nach der Salvage-Therapie erhalten eine HD-Chemotherapie mit BEAM gefolgt von ASCT. Bei Patienten mit Hochrisikokonstellation kann eine Doppeltransplantation (BEAM – TAM oder BEAM – BAM) erwogen werden. Dieses Vorgehen wurde in einer prospektiven, multizentrischen, nicht randomisierten Studie der *Société Française de Greffe de Moelle (SFGM)* und der *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA)* untersucht. 150 Hochrisikopatienten (hier definiert als primär refraktäre Erkrankung oder ≥ 2 der folgenden Risikofaktoren im Rezidiv: Frührezidiv, Stadium III oder IV im Rezidiv, Rezidiv im Strahlenfeld) und 95 Patienten mit intermediärem Risiko (ein Risikofaktor im Rezidiv) wurden mit Einzel- oder Doppeltransplantation behandelt. Für die Patienten mit Hochrisiko zeigte sich ein Vorteil hinsichtlich des 5-Jahres-Gesamtüberlebens im historischen Vergleich, sodass Hochrisikopatienten womöglich von einer Doppeltransplantation profitieren (Sibon et al. 2016). Allerdings liegen keine randomisierten Studien vor, sodass die Möglichkeit einer Doppeltransplantation eine Einzelfallentscheidung bleibt.

Brentuximab-Vedotin
Konsolidierung für
Hochrisikopatienten

Patienten mit Hochrisiko (≥ 2 Risikofaktoren) sollten eine Konsolidierung mit BV im Anschluss an die ASCT erhalten. Diese Empfehlung geht zurück auf die randomisierte Phase-III-AETHERA-Studie, in der 329 Patienten mit Hochrisiko-Rezidiv eines Hodgkin-Lymphoms entweder eine Therapie mit BV über 16 dreiwöchentliche Zyklen erhielten oder Placebo. Das mediane PFS betrug 42,9 Monate in der BV-Gruppe und 24,1 Monate in der Placebogruppe (Moskowitz et al. 2015). Der PFS-Vorteil war besonders ausgeprägt für Patienten mit ≥ 2 oder ≥ 3 Risikofaktoren in der Post-hoc-Analyse der AETHERA-Studie. Ein Vorteil im Gesamtüberleben konnte bisher jedoch nicht gezeigt werden (Moskowitz et al. 2018). Zu beachten ist, dass sich die Risikofaktoren in den AETHERA-Einschlusskriterien, der AETHERA-post-hoc-Analyse und der GHSG-Analyse jeweils unterscheiden. Bei Patienten mit nur einem Risikofaktor in der AETHERA-post-hoc-Analyse konnte kein PFS-Vorteil gezeigt werden (bei jedoch sehr kleiner Patientenzahl). Ebenso existiert keine formelle Analyse des Benefits der BV-Konsolidierung in Bezug auf die einzelnen GHSG-Risikofaktoren. Daher erfolgt die Entscheidung zur BV-Konsolidierung bei Patienten mit nur einem Risikofaktor nach AETHERA post hoc oder GHSG nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung.

allogene Stammzell-
transplantation
umstritten

Der Stellenwert der allogenen Stammzelltransplantation im Rezidiv des Hodgkin-Lymphoms ist aufgrund der hohen therapieassoziierten Morbidität und Mortalität umstritten. Einen neuen Therapieansatz stellt die haploidentische Stammzelltransplantation dar nach reduzierter Konditionierung (reduced intensity) und Gabe von Cyclophosphamid post transplantationem (sog. Baltimore-Schema). Trotz vielversprechender Ergebnisse bei rezidivierten/refraktären Hodgkin- und anderen Lymphomen (Raiola et al. 2014; Zoellner et al. 2015) bleibt die haploidentische Stammzelltransplantation Einzelfällen vorbehalten.

Brentuximab Vedotin
als Rezidivtherapie

Seit 2012 ist zur Rezidivtherapie des klassischen HL nach ASCT bzw. zur Rezidivtherapie nach mindestens zwei Vortherapien für Patienten, die nicht für eine autologe Transplantation qualifizieren, Brentuximab Vedotin (BV) zugelassen. Brentuximab-Vedotin zeigte in einer Phase-II-Studie bei Patienten ($n = 102$) nach autologer Stammzelltransplantation bzw. nach mindestens zwei Vortherapien eine ORR von 75 % (34 % CR) (Younes et al. 2012). Das PFS lag nach 5 Jahren bei 22 %, das OS bei 41 %. Patienten, die eine CR unter BV erreichten, wiesen sogar ein

PFS von 52 % und ein OS von 64 % auf. Dabei blieben 13 von 34 Patienten mit CR auch nach > 5 Jahren in Remission, von denen lediglich 4 eine konsolidierende allogene Stammzelltransplantation erhalten hatten (Chen et al. 2016). Insgesamt bleibt somit jedoch nur ein kleiner Teil der Patienten langfristig in Remission.

Patienten mit initialem Ansprechen können auch erneut mit BV behandelt werden. In einer multizentrischen Studie mit 21 r/r HL-Patienten, die zuvor alle auf eine Behandlung mit BV angesprochen hatten, zeigte sich eine Gesamtansprechrate von 60 % mit 30 % Komplettremissionen und 30 % partiellen Remissionen. Die mittlere Dauer des Ansprechens betrug 9,5 Monate. Aufgrund der Daten kann für ein ausgewähltes Patientenkollektiv auch die Möglichkeit eines Re-Treatments mit BV in Betracht gezogen werden (Bartlett et al. 2014).

Eine weitere Therapieoption beim r/r HL, insbesondere nach Versagen der HD-ASCT oder BV, stellt die Checkpoint-Inhibition dar. Pembrolizumab ist beim r/r cHL als Monotherapie zugelassen nach Versagen einer ASCT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine ASCT nicht infrage kommt. Nivolumab ist beim r/r cHL als Monotherapie zugelassen nach einer ASCT und Behandlung mit BV.

*Checkpoint-Inhibition
als Rezidivtherapie*

Pembrolizumab und Nivolumab wurden jeweils in Phase-II-Studien bei teilweise intensiv vorbehandelten r/r cHL untersucht und erbrachten vergleichbare Ergebnisse. In der Keynote-087-Studie erzielte Pembrolizumab bei r/r CHL eine Ansprechrate von 71,9 % bei einer medianen Dauer des Ansprechens von 16,5 Monaten und einem 24-Monats-OS von 90,9 % (Chen et al. 2019). In der CheckMate-205-Studie erzielte Nivolumab bei r/r cHL ein Ansprechrate von 69 % bei einer medianen Dauer des Ansprechens von 16,6 Monaten und einem 12-Monats-OS von 92 % (Armand et al. 2018). In beiden Studien war die Rate an Patienten, die eine komplette Remission (CR) erreichen, nicht hoch (Keynote-087: 27,6 %; CheckMate 205: 16 %). Bemerkenswert ist jedoch, dass auch Patienten, die nur eine stabile disease (SD) or Partielle Remission (PR) erreichen, lang anhaltend von der Checkpoint-Therapie profitieren können: In der Keynote-087-Studie betrug das mediane PFS 13,8 Monate für Patienten mit PR und 10,9 Monate für Patienten mit SD (Chen et al. 2019). In der CheckMate-205-Studie betrug das mediane PFS 15,1 Monate für Patienten mit PR und 11,2 Monate für Patienten mit SD (Armand et al. 2018). Daher kann durch die Checkpoint-Inhibition bei vielen Patienten trotz ausbleibender CR ein relevanter Benefit erreicht werden.

Strahlentherapie des Hodgkin-Lymphoms

In Hinsicht auf die Vermeidung von Organtoxizitäten und sekundärer Malignome sind bereits etablierte und zukünftige Fortschritte in der Strahlentherapie des HL von elementarer Bedeutung. Durch die deutliche Verkleinerung des Bestrahlungsfeldes und eine zunehmende Dosisreduktion kann das Lymphom unter größtmöglicher Schonung des umliegenden gesunden Gewebes bestrahlt werden.

Entsprechend der *International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG)* basiert das klinische Zielvolumen (clinical target volume = CTV) bei der IS- und IN-Bestrahlung auf dem Lymphomvolumen vor Beginn der Chemotherapie (gross tumor volume = GTV) unter Berücksichtigung des Ansprechens nach der Chemotherapie plus einem geeigneten medizinisch begründeten Sicherheitssaum. Die IN-Bestrahlung erfordert eine ausreichend gute prä-chemotherapeutische Bildgebung (a.e. PET/CT, CT mit Kontrastmittel, ggf. MRT) mit guter Fusionierbarkeit mit

dem Bestrahlungsplanungs-CT und ermöglicht so eine weitere Reduktion der Sicherheitssäume. Bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium, die eine Chemotherapie mit eBEACOPP erhalten haben, beschränkt sich das Bestrahlungsfeld auf die PET+ Läsion mit Erweiterung um direkt kontinuierliche PET-Läsionen (Wirth et al. 2020). Des Weiteren sollen technische Bestrahlungsformen verwendet werden, die eine minimale Strahlenbelastung der Risikoorgane ermöglichen, wie die Intensitätsmodulierte Strahlentherapie oder die Bestrahlung in tiefer Inspiration bei Bestrahlungen des oberen Mediastinums (Aznar et al. 2015).

Neue Substanzen und Behandlungsstrategien

Histondeacetylase (HiDAC)-Inhibitoren

Der Histondeacetylase(HiDAC)-Inhibitor Panobinostat zeigte in einer Phase-II-Studie mit 129 r/r HL-Patienten eine Gesamtansprechrate von 27 %, hiervon 23 % mit PR und 4 % mit CR. Das mediane PFS lag bei 6,1 Monaten (Younes et al. 2012). In Kombination mit Everolimus lag das Gesamtansprechen bei 14 Patienten mit r/r HL bei 43 %, wobei 15 % der Patienten eine CR erreichten. Allerdings traten zum Teil schwere Thrombozytopenien auf, die eine Dosisreduktion bzw. Therapieunterbrechung notwendig machten (Oki et al. 2013). Auch die Kombination von Panobinostat mit ICE erwies sich als sehr myelosuppressiv; allerdings erreichten 82 % der Patienten eine komplette Remission (Hu et al. 2018).

mTOR-Inhibitoren

Der mTOR-Inhibitor Everolimus zeigte in einer Phase-II-Studie mit 19 zum Teil ausgiebig vorbehandelten Patienten (im Median 6 vorherige Therapielinien) ein Gesamtansprechen von 47 % (CR: N = 1) mit einem medianen PFS von 7,2 Monaten. Hauptnebenwirkung war eine reversible Myelosuppression (Johnston et al. 2010). Obwohl JAK/STAT-pathway-Aktivierung ein zentrales Merkmal der Hodgkin-Pathobiologie ist, haben bisherige Studien mit dem JAK-Inhibitor Ruxolitinib keine hohe Wirksamkeit gezeigt. In einer Phase-II-Studie der GHSg (JeRiCHO) wurden Patienten mit r/r HL mit Ruxolitinib behandelt. In der ersten Phase der Studie konnte nur bei 2/12 Patienten (16,7 %) ein Ansprechen erreicht werden, sodass die Studie nicht fortgeführt wurde (Gillissen et al. 2022). Auch in einer früheren multizentrischen Phase-II-Studie mit 33 ausgiebig vorbehandelten Patienten (im Median 5 Therapielinien) war das Gesamtansprechen unter Ruxolitinib mit 9,4 % insgesamt enttäuschend (Neste et al. 2018).

JAK-Inhibitor

CAR-T-Zellen

Aufgrund der hohen Wirksamkeit von Brentuximab Vedotin werden CD30-gerichtete CAR-T-Zellen intensiv erforscht. In einer CD30-CAR-T-Phase-I/II-Studie mit schwer vorbehandelten r/r HL-Patienten (im Median 7 Vortherapien) zeigten sich vielversprechende Ansprechraten: Bei 37 evaluierbaren Patienten konnte in 61 % ein Ansprechen und in 51 % eine CR erreicht werden. In der Subgruppe der Patienten, die mit einer Fludarabin-haltigen Lymphodepletion behandelt wurden, konnte sogar in 72 % ein Ansprechen und in 59 % eine CR erreicht werden. Allerdings lag das 1-Jahres-PFS bei 36 % (41 % nach Fludarabin). Selbst in der Subgruppe der Patienten, die eine CR erreichten, lag das 1-Jahres-PFS bei 61 %, sodass das kurative Potenzial hier noch unklar ist (Ramos et al. 2020). Sehr frühe Zwischenergebnisse einer anderen Phase-II-Studie (CHARIOT) mit ebenfalls schwer vorbehandelten r/r HL-Patienten (im Median 6 Vortherapien) zeigten ein Ansprechen in 5/5 (100%) und eine CR in 4/5 (80%) bisher evaluierbaren Patienten (Ahmed et al. 2021). Die CD30-CAR-T-Zelltherapie wurde in beiden Studien gut toleriert: Es traten keine höhergradigen cytokine release Syndrome, höhergradige Neurotoxizität

ten oder therapieassoziierten Todesfälle auf. Zahlreiche weitere CD30-CAR-T-Produkte befinden sich in der Entwicklung oder frühen klinischen Testung.

Mehrere neue monoklonale Antikörper gegen PD1 oder PD-L1 werden für die Therapie des HL untersucht. Besonders interessant ist Tislelizumab, ein gegen PD1 gerichteter humanisierter IgG4-Antikörper. Modifikationen der Fc-Region von Tislelizumab sollen die Bindung an Fc-gamma-Rezeptoren auf Makrophagen als potenziellen Resistenzmechanismus minimieren (Arlauckas et al. 2017). Dies ist möglicherweise beim HL aufgrund der Rolle von Makrophagen im tumor microenvironment von besonderem Vorteil. In einer Phase-II-Studie mit 70 r/r HL-Patienten zeigte Tislelizumab vielversprechende Ergebnisse: Ein Ansprechen wurde in 87,1 % und eine CR in 67,1 % der Patienten erreicht. Das mediane PFS betrug 31,5 Monate bei einem 3-Jahres-PFS und OS von 40,8% and 84,8% (Song et al. 2022). Unter anderem aufgrund dieser Daten wird Tislelizumab im Rahmen der INDIE-Studie in der Erstlinie untersucht.

neue Checkpoint-Inhibitoren

Neben PD1/PD-L1 und CTLA4 werden zahlreiche weitere Immun-Checkpoints als onkologische Therapieansätze untersucht. LAG-3 ist ein Immun-Checkpoint, der auf verschiedenen Immunzellen exprimiert wird und T-Zellen inhibiert. In einer Phase I/II wurde Favezelimab, ein humanisierter anti-LAG3-Antikörper, in Kombination mit Pembrolizumab bei anti-PD1-vorbehandelten r/r HL-Patienten untersucht. Obwohl die Ansprechrate nur 31 % betrug, zeigt die Studie, dass Checkpoint-Resistenz in manchen Patienten mit einer LAG3-gerichteten Therapie überkommen werden kann (Timmerman et al. 2022).

Prognose

Die Prognose des Hodgkin-Lymphoms hängt maßgeblich vom Erkrankungsstadium, der verabreichten Therapie und der Remissionsdauer ab. Heutzutage können die meisten Patienten in der Erstlinientherapie geheilt werden (5-Jahres-Überleben ca. 90%). Rezidive treten meistens innerhalb der ersten fünf Jahre auf. Spätrezidive nach mehr als 20 Jahren sind sehr selten.

abhängig von Stadium, Therapie und Remissionsdauer

Nachsorge

Nach Empfehlungen der GHSG sollten Patienten innerhalb des ersten Jahres nach drei, sechs und zwölf Monaten, im zweiten bis vierten Jahr alle sechs Monate und ab dem fünften Jahr jährlich gesehen werden (Leitlinienprogramm Onkologie 2022). Die Nachsorge erfolgt lebenslang. Dabei werden neben ausführlicher Anamnese und körperlicher Untersuchung eine Laborkontrolle und nach Ermessen des behandelnden Arztes weitere apparative Untersuchungen wie Röntgen Thorax, EKG, Lungenfunktionsuntersuchung und eine Sonografie des Abdomens durchgeführt. Bei Rezidivverdacht sollte eine Computertomografie erfolgen. Im Rahmen von Studien ist das Nachsorgemanagement im jeweiligen Studienprotokoll vorgegeben. Neben Spätschäden des Herzens (Kardiomyopathie v.a. nach Anthrazyklingsgabe und Radiotherapie), der Lunge (Lungenfibrose durch Bleomycin und Radiotherapie) und der Schilddrüse (Hypo- oder Hyperthyreose durch Radiotherapie) stehen in der Nachsorge Sekundärmalignome im Vordergrund. Da vermeidbare Noxen wie z. B. Nikotin eine Potenzierung des Risikos für Zweitmaligno-

Spättoxizitäten

me bewirken, sollten die Patienten in der Nachsorge zusätzlich über eine gesunde Lebensweise und die Vermeidung von Kanzerogenen aufgeklärt werden.

Sekundärneoplasien

Inzidenz für Zweitmalignome bis zu 15-fach erhöht

Sekundärneoplasien sind ein wesentliches Mortalitätsrisiko für Langzeitüberlebende eines Hodgkin-Lymphoms.

Als Sekundärneoplasien treten sowohl hämatologische Neoplasien wie akute myeloische Leukämien (AML), myelodysplastischen Syndrome (MDS) oder Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) als auch solide Tumore wie Bronchialkarzinom, Mammarkarzinom, Kolonkarzinom oder Sarkome auf. Während die hämatologischen Neoplasien typischerweise mit einer kürzeren Latenz auftreten und vergleichsweise selten sind, steigt das Risiko für solide Sekundärneoplasien lebenslang an. Die relative Inzidenz (standard incidence ratio) ist für einige seltene Tumore besonders stark erhöht (Mesotheliom: 15-fach, Schilddrüse: 14-fach, Sarkome: 12-fach, NHL: 13-fach), aber auch für häufige Neoplasien deutlich gesteigert (Mamma: 5-fach, Kolorektal: 3-fach, Bronchial: 6-fach) (Schaapveld et al. 2015). Die Mehrheit der AML- und MDS-Fälle tritt innerhalb von 5 Jahren nach Abschluss der Therapie auf; bis zu 25% sogar innerhalb des ersten Jahres (Josting et al. 2003). Das Risiko für sekundäre Neoplasien ist höher nach kombinierter Chemo- und Strahlentherapie gegenüber alleiniger Chemotherapie (Franklin et al. 2017). Außerdem erhöhte eine positive Familienanamnese für Krebserkrankungen das Risiko für Zweitmalignome nach HL-Therapie (Sud et al. 2017). Zu beachten ist auch, dass das Risiko für sekundäre Bronchialkarzinome durch Rauchen potenziert wird (Travis et al. 2002).

Aufgrund des erhöhten Risikos für Sekundärneoplasien sollten HL-Patienten aufgefordert werden, die vorgesehenen Krebsfrüherkennungsangebote wahrzunehmen und auf das Rauchen zu verzichten.

Erklärung zu Interessenkonflikten

J. C. Hellmuth war Beiratsmitglied von Takeda. M. Dreyling erhielt Forschungsunterstützung von Abbvie, Bayer, BMS/Celgene, Gilead/Kite, Janssen, Roche und war Beiratsmitglied von Abbvie, Bayer, BMS/Celgene, Gilead/Kite, Janssen, Roche und erhielt Honorare oder Kostenerstattungen von Abbvie, Bayer, BMS/Celgene, Gilead/Kite, Janssen, Roche. Ch. Bogner, S. Heidegger, J. C. Peeken, M. Hentrich geben keine Interessenkonflikte an.

Was ist neu? Was sollte beachtet werden?

1. Das Hodgkin-Lymphom (HL) ist die häufigste Neoplasie bei jungen Erwachsenen.
2. Durch eine risikoadaptierte Chemo- und Strahlentherapie wird ein Großteil der Patienten langfristig geheilt, sodass die Reduktion therapieassoziierter Morbidität und Mortalität einen aktuellen Forschungsschwerpunkt darstellt.
3. Die PET/CT ist zum Staging bei Erstdiagnose und zur Therapiesteuerung im Verlauf fest etabliert und ist Teil des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenkassen.
4. Im frühen Stadium sind 2 Zyklen ABVD gefolgt von einer IS-Bestrahlung mit 20 Gy Standard.
5. Im intermediären Stadium sind 2 Zyklen eBEACOPP plus 2 Zyklen ABVD („2+2“) gefolgt von einer PET-adaptierten 30 Gy IS-Bestrahlung Standard. D.h. auf eine Bestrahlung kann bei PET-Negativität nach 2+2 verzichtet werden.
6. Im fortgeschrittenen Stadium sind PET-adaptiert 4–6 Zyklen eBEACOPP gefolgt von einer 30 Gy Bestrahlung der PET-positiven Reste Standard. D.h. Patienten mit negativem Interims-PET (nach 2 Zyklen) erhalten insgesamt 4 Zyklen; Patienten mit positivem Interims-PET erhalten insgesamt 6 Zyklen.
7. Eine Therapie mit Brentuximab Vedotin und AVD (A-AVD) kann für Patienten mit Erstdiagnose eines klassischen Hodgkin-Lymphoms im Stadium IV als Alternative erwogen werden.
8. Im Rezidiv nach HD-ASCT oder bei Patienten, die für eine HD-ASCT nicht geeignet sind, kommen Brentuximab Vedotin und Checkpoint-Inhibitoren zum Einsatz.

Literatur

- Adams HJA, Nievelstein RAJ & Kwee TC (2016) Systematic review and meta-analysis on the prognostic value of complete remission status at FDG-PET in Hodgkin lymphoma after completion of first-line therapy. *Ann Hematol* 95 (1): 1–9
- Advani RH, Horning SJ, Hoppe RT et al (2014) Mature results of a phase II study of rituximab therapy for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 32 (9): 912–18
- Ahmed S, Flinn IW, Mei M et al (2021) Safety and Efficacy Profile of Autologous CD30-CAR-T-Cell Therapy in Patients with Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (CHARIOT Trial). *Blood* 138 (suppl 1): 3847
- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al (2022) The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36 (7): 1720–48
- André MPE, Carde P, Viviani S et al (2020) Long-term overall survival and toxicities of ABVD vs BEACOPP in advanced Hodgkin lymphoma: A pooled analysis of four randomized trials. *Cancer Med* 9 (18): 6565–75
- André MPE, Girinsky T, Federico M et al (2017) Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol* 35 (16): 1786–94
- Ansell SM, Radford J, Connors JM et al (2022) Overall Survival with Brentuximab Vedotin in Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *New England Journal of Medicine* 387 (4): 310–20
- Arlaukas SP, Garris CS, Kohler RH et al (2017) In vivo imaging reveals a tumor-associated macrophage-mediated resistance pathway in anti-PD-1 therapy. *Science Translational Medicine* 9 (389): eaal3604
- Armand P, Engert A, Younes A et al (2018) Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. *J Clin Oncol* 36 (14): 1428–39
- Audard V, Larousserie F, Grimbert P et al (2006) Minimal change nephrotic syndrome and classical Hodgkin's lymphoma: Report of 21 cases and review of the literature. *Kidney International* 69 (12): 2251–60
- Aznar MC, Maraldo MV, Schut DA et al (2015) Minimizing Late Effects for Patients With Mediastinal Hodgkin Lymphoma: Deep Inspiration Breath-Hold, IMRT, or Both? *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 92 (1): 169–74
- Barber NA & Bierman PJ (2012) Recognizing Unusual Manifestations of Hodgkin Lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep* 7 (3): 186–92
- Bartlett NL, Chen R, Fanale MA et al (2014) Retreatment with brentuximab vedotin in patients with CD30-positive hematologic malignancies. *Journal of Hematology & Oncology* 7 (1): 24
- Behringer K, Goergen H, Hitz F et al (2015) Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSg HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 385 (9976): 1418–27
- Boell B, Fosså A, Goergen H et al (2018) B-CAP (brentuximab vedotin, cyclophosphamide, doxorubicin and prednisolone) in Older Patients with Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma: Results of a Phase II Intergroup Trial By the German Hodgkin Study Group (GHSg) and the Nordic Lymphoma Group (NLG). *Blood* 132 (suppl 1): 926
- Böll B, Bredenfeld H, Gørgen H et al (2011) Phase 2 study of PVAG (prednisone, vinblastine, doxorubicin, gemcitabine) in elderly patients with early unfavorable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Blood* 118 (24): 6292–98
- Borchmann P, Goergen H, Kobe C et al (2017) PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet* 390 (10114): 2790–2802
- Borchmann P, Haverkamp H, Diehl V et al (2011) Eight Cycles of Escalated-Dose BEACOPP Compared With Four Cycles of Escalated-Dose BEACOPP Followed by Four Cycles of Baseline-Dose BEACOPP With or Without Radiotherapy in Patients With Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: Final Analysis of the HD12 Trial of the German Hodgkin Study Group. *JCO* 29 (32): 4234–42
- Borchmann P, Moccia A, Greil R et al (2022) T002: Treatment related morbidity in patients with classical Hodgkin Lymphoma: results of the ongoing, randomized phase III HD21 Trial by The German Hodgkin Study Group. *HemaSphere* 6 1
- Borchmann P, Plütschow A, Kobe C et al (2021) PET-guided omission of radiotherapy in early-stage unfavourable Hodgkin lymphoma (GHSg HD17): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22 (2): 223–34
- Bröckelmann PJ, Bühnen I, Meissner J et al (2022) Nivolumab and Doxorubicin, Vinblastine, and Dacarbazine in Early-Stage Unfavorable Hodgkin Lymphoma: Final Analysis of the Randomized German Hodgkin Study Group Phase II NIVAHL Trial. *JCO* online ahead of print
- Bröckelmann PJ, Müller H, Casasnovas O et al (2017) Risk factors and a prognostic score for survival after autologous stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Annals of Oncology* 28 (6): 1352–58
- Campo E, Jaffe ES, Cook JR et al (2022) The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood* 140 (11): 1229–53
- Carde P, Hagenbeek A, Hayat M et al (1993) Clinical staging versus laparotomy and combined modality with MOPP versus ABVD in early-stage Hodgkin's disease: the H6 twin randomized trials from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 11 (11): 2258–72
- Carter J, David KA, Kritharis A & Evens AM (2020) Current Treatment Options for Older Patients with Hodgkin Lymphoma. *Curr Treat Options Oncol* 21 (5): 42
- Cartwright RA & Watkins G (2004) Epidemiology of Hodgkin's disease: a review. *Hematol Oncol* 22 (1): 11–26

- Chen R, Gopal AK, Smith SE et al (2016) Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 128 (12): 1562–66
- Chen R, Zinzani PL, Lee HJ et al (2019) Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-087. *Blood* 134 (14): 1144–53
- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al (2014) Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 32 (27): 3059–68
- Connors JM, Jurczak W, Straus DJ et al (2018) Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 378 (4): 331–44
- Damaschin C, Goergen H, Kreissl S et al (2022) Brentuximab vedotin-containing escalated BEACOPP variants for newly diagnosed advanced-stage classical Hodgkin lymphoma: follow-up analysis of a randomized phase II study from the German Hodgkin Study Group. *Leukemia* 36 (2): 580–82
- Dawson PJ (1999) The original illustrations of Hodgkin's disease. *Ann Diagn Pathol* 3 (6): 386–93
- Eich HT, Müller R-P, Engenhart-Cabillic R et al (2008) Involved-node radiotherapy in early-stage Hodgkin's lymphoma. Definition and guidelines of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Strahlenther Onkol* 184 (8): 406–10
- Eichenauer DA, Plütschow A, Fuchs M et al (2015) Long-Term Course of Patients With Stage IA Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma: A Report From the German Hodgkin Study Group. *JCO* 33 (26): 2857–62
- Engert A, Ballova V, Haverkamp H et al (2005) Hodgkin's lymphoma in elderly patients: a comprehensive retrospective analysis from the German Hodgkin's Study Group. *J Clin Oncol* 23 (22): 5052–60
- Engert A, Franklin J, Eich HT et al (2007) Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. *J Clin Oncol* 25 (23): 3495–3502
- Engert A, Haverkamp H, Kobe C et al (2012) Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 379 (9828): 1791–99
- Engert A, Plütschow A, Eich HT et al (2010) Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 363 (7): 640–52
- Evens AM, Advani RH, Helenowski IB et al (2018) Multicenter Phase II Study of Sequential Brentuximab Vedotin and Doxorubicin, Vinblastine, and Dacarbazine Chemotherapy for Older Patients With Untreated Classical Hodgkin Lymphoma. *JCO* 36 (30): 3015–22
- Evens AM, Connors JM, Younes A et al (2022) Older patients (aged ≥ 60 years) with previously untreated advanced-stage classical Hodgkin lymphoma: a detailed analysis from the phase III ECHELON-1 study. *Haematologica* 107 (5): 1086–94
- Fanale MA, Cheah CY, Rich A et al (2017) Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Blood* 130 (4): 472–77
- Forero-Torres A, Holkova B, Goldschmidt J et al (2015) Phase 2 study of frontline brentuximab vedotin monotherapy in Hodgkin lymphoma patients aged 60 years and older. *Blood* 126 (26): 2798–2804
- Franklin J, Eichenauer DA, Becker I et al (2017) Optimisation of chemotherapy and radiotherapy for untreated Hodgkin lymphoma patients with respect to second malignant neoplasms, overall and progression-free survival: individual participant data analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 9 (9): CD008814
- Fuchs M, Goergen H, Kobe C et al (2019) Positron Emission Tomography–Guided Treatment in Early-Stage Favorable Hodgkin Lymphoma: Final Results of the International, Randomized Phase III HD16 Trial by the German Hodgkin Study Group. *Journal of Clinical Oncology*
- Garciaz S, Harel S, Amorim S et al (2016) Rituximab-ABVD for patients with Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma ineligible for radiation therapy. *British Journal of Haematology* 175 (4): 735–37
- Gaudio F, Pedote P, Niccoli Asabella A et al (2018) Bone Involvement in Hodgkin's Lymphoma: Clinical Features and Outcome. *AHA* 140 (3): 178–82
- Gibb A, Pirrie SJ, Linton K et al (2021) Results of a UK National Cancer Research Institute Phase II study of brentuximab vedotin using a response-adapted design in the first-line treatment of patients with classical Hodgkin lymphoma unsuitable for chemotherapy due to age, frailty or comorbidity (BREVITY). *British Journal of Haematology* 193 (1): 63–71
- Gillessen S, Hüttmann A, Vucinic V et al (2022) Reinduction therapy with everolimus in combination with dexamethasone, high-dose cytarabine and cisplatin in patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma: an experimental phase I/II multicentre trial of the German Hodgkin Study Group (GHSG HD-R3i). *British Journal of Haematology* 196 (3): 606–16
- Gillessen S, Plütschow A, Vucinic V et al (2022) JAK inhibition with ruxolitinib in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma: Final results of a phase II, open label, multicentre clinical trial (JeRiCHO). *European Journal of Haematology* 109 (6): 728–35
- Gillessen S, Plütschow A, Fuchs M et al (2021) Intensified treatment of patients with early stage, unfavourable Hodgkin lymphoma: long-term follow-up of a randomised, international phase 3 trial of the German Hodgkin Study Group (GHSG HD14). *The Lancet Haematology* 8 (4): e278–e288
- Goldin LR, Pfeiffer RM, Gridley G et al (2004) Familial aggregation of Hodgkin lymphoma and related tumors. *Cancer* 100 (9): 1902–08
- Graus F, Ariño H & Dalmau J (2014) Paraneoplastic neurological syndromes in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Blood* 123 (21): 3230–38
- Hu B, Younes A, Westin JR et al (2018) Phase-I and randomized phase-II trial of panobinostat in combination with ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 59 (4): 863–70
- Johnston PB, Inwards DJ, Colgan JP et al (2010) A Phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol* 85 (5): 320–24
- Josting A, Müller H, Borchmann P et al (2010) Dose Intensity of Chemotherapy in Patients With Relapsed Hodgkin's Lymphoma. *JCO* 28 (34): 5074–80

Josting A, Wiedenmann S, Franklin J et al (2003) Secondary myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients treated for Hodgkin's disease: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 21 (18): 3440–46

Kersten MJ, Driessen J, Zijlstra JM et al (2021) Combining brentuximab vedotin with dexamethasone, high-dose cytarabine and cisplatin as salvage treatment in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: the phase II HOVON/LLPC Transplant BRaVE study. *Haematologica* 106 (4): 1129–37

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten, Langversion 3.2, 2022; AWMF Registernummer: 018/029 OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hodgkin-lymphom/>(abgerufen am: 20.12.2022)

Matsuki E & Younes A (2015) Lymphomagenesis in Hodgkin lymphoma. *Semin Cancer Biol* 34: 14–21

Mendler JH & Friedberg JW (2009) Salvage therapy in Hodgkin's lymphoma. *Oncologist* 14 (4): 425–32

Moskowitz AJ, Shah G, Schöder H et al (2021) Phase II Trial of Pembrolizumab Plus Gemcitabine, Vinorelbine, and Liposomal Doxorubicin as Second-Line Therapy for Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. *JCO* 39 (28): 3109–17

Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T et al (2015) Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 385 (9980): 1853–62

Moskowitz CH, Walewski J, Nademanee A et al (2018) Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood* 132 (25): 2639–42

Neste EVD, André M, Gastinne T et al (2018) A phase II study of the oral JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib in advanced relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Haematologica* 103 (5): 840–48

Okii Y, Buglio D, Fanale M et al (2013) Phase I study of panobinostat plus everolimus in patients with relapsed or refractory lymphoma. *Clin Cancer Res* 19 (24): 6882–90

Radford J, Illidge T, Counsell N et al (2015) Results of a Trial of PET-Directed Therapy for Early-Stage Hodgkin's Lymphoma. *New England Journal of Medicine* 372 (17): 1598–1607

Raemaekers JMM, André MPE, Federico M et al (2014) Omitting Radiotherapy in Early Positron Emission Tomography–Negative Stage I/II Hodgkin Lymphoma Is Associated With an Increased Risk of Early Relapse: Clinical Results of the Preplanned Interim Analysis of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *JCO* 32 (12): 1188–94

Raiola A, Dominietto A, Varaldo R et al (2014) Unmanipulated haploidentical BMT following non-myeloablative conditioning and post-transplantation CY for advanced Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 49 (2): 190–94

Ramos CA, Grover NS, Beaven AW et al (2020) Anti-CD30 CART Cell Therapy in Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 38 (32): 3794–3804

Rancea M, Monsef I, von Tresckow B et al (2013) High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* (6): CD009411

Rubenstein M & Duvic M (2006) Cutaneous manifestations of Hodgkin's disease. *International Journal of Dermatology* 45 (3): 251–56

Said JW (2007) Immunodeficiency-related Hodgkin Lymphoma and its Mimics. *Advances in Anatomic Pathology* 14 (3): 189

Schaapveld M, Aleman BMP, van Eggermond AM et al (2015) Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 373 (26): 2499–2511

Schmitz N, Pfistner B, Sextro M et al (2002) Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 359 (9323): 2065–71

Sibon D, Morschhauser F, Resche-Rigon M et al (2016) Single or tandem autologous stem-cell transplantation for first-relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 10-year follow-up of the prospective H96 trial by the LYSA/SFGM-TC study group. *Haematologica* 101 (4): 474–81

Sickinger M-T, von Tresckow B, Kobe C et al (2015) Positron emission tomography-adapted therapy for first-line treatment in individuals with Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 1 CD010533

Skoetz N, Trelle S, Rancea M et al (2013) Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Oncology* 14 (10): 943–52

Song Y, Gao Q, Zhang H et al (2022) Tislelizumab for Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma: 3-Year Follow-up and Correlative Biomarker Analysis. *Clinical Cancer Research* 28 (6): 1147–56

Sud A, Thomsen H, Sundquist K, Houlston RS & Hemminki K (2017) Risk of Second Cancer in Hodgkin Lymphoma Survivors and Influence of Family History. *J Clin Oncol* 35 (14): 1584–90

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al (2017) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th Edition.). Lyon: International Agency for Research on Cancer

Timmerman J, Lavie D, Johnson NA et al (2022) Favezelimab (anti-LAG-3) plus pembrolizumab in patients with relapsed or refractory (R/R) classical Hodgkin lymphoma (cHL) after anti-PD-1 treatment: An open-label phase 1/2 study. *JCO* 40 (16_suppl): 7545–45

Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE et al (2002) Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 94 (3): 182–192

Tresckow B von, Kreissl S, Goergen H et al (2018) Intensive treatment strategies in advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD9 and HD12): analysis of long-term survival in two randomised trials. *The Lancet Haematology* 5 (10): e462–e473

Voltin C-A, Goergen H, Baues C et al (2018) Value of bone marrow biopsy in Hodgkin lymphoma patients staged by FDG PET: results from the German Hodgkin Study Group trials HD16, HD17, and HD18. *Annals of Oncology, Targeting γ -secretase* 29 (9): 1926–31

von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M et al (2012) Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final

- analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J Clin Oncol* 30 (9): 907–13
- Weniger MA & Küppers R (2021) Molecular biology of Hodgkin lymphoma. *Leukemia* 35 (4): 968–81
- Wirth A, Mikhaeel NG, Aleman BMP et al (2020) Involved Site Radiation Therapy in Adult Lymphomas: An Overview of International Lymphoma Radiation Oncology Group Guidelines. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 107 (5): 909–33
- Yasenchak CA, Bordoni R, Patel-Donnelly D et al (2020) Frontline Brentuximab Vedotin As Monotherapy or in Combination for Older Hodgkin Lymphoma Patients. *Blood* 136 (Supplement 1): 18–19
- Younes A, Gopal AK, Smith SE et al (2012) Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *JCO* 30 (18): 2183–89
- Younes A, Sureda A, Ben-Yehuda D et al (2012) Panobinostat in patients with relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma after autologous stem-cell transplantation: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 30 (18): 2197–2203
- Zoellner A-K, Fritsch S, Prevalsek D et al (2015) Sequential therapy combining clofarabine and T-cell-replete HLA-haploidentical haematopoietic SCT is feasible and shows efficacy in the treatment of refractory or relapsed aggressive lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 50 (5): 679–684

Chronische lymphatische Leukämie

M. Hoehstetter, T. Herold, C. Bogner, M. Dreyling, F. S. Oduncu,
 C.-M. Wendtner

Schlagwörter

- prädiktive Parameter • CLL-IPI • zielgerichtete Therapie
- Blockade des B-Zell-Rezeptorsignalwegs • Inhibitoren der Bruton-Tyrosinkinase (BTK) und der Phosphatidylinositol-3-Kinasen
- BCL-2-Inhibition • Checkpoint-Inhibition bei Richter-Transformation
- VZV-Vakzinierung

Definition

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist charakterisiert durch eine stetige Akkumulation und Proliferation von monoklonalen CD5+ B-Lymphozyten im peripheren Blut, im Knochenmark und in lymphatischen Geweben wie Lymphknoten, Milz und Leber. In der WHO-Klassifikation wird die CLL als leukämisches, lymphozytisches Lymphom beschrieben, das sich vom SLL (small lymphocytic lymphoma) nur durch sein leukämisches Bild unterscheidet. In der WHO-Klassifikation ist die CLL immer eine Erkrankung der neoplastischen B-Zellen, die entsprechende Erkrankung der T-Zellen wird als T-PLL (T-Zell-prolymphozytische Leukämie) bezeichnet. Im Gegensatz zu früheren Versionen wird die B-PLL in der aktuellen Fassung der WHO-Klassifikation (2022) als Entität nicht mehr berücksichtigt und geht in anderen Entitäten auf (prolymphozytische Variante der CLL (> 15% Prolymphozyten), Variante des Mantelzelllymphoms, splenisches B-Zell-Lymphom/Leukämie mit prominenten Nukleolen) (Alaggio et al. 2022). Für die Diagnose einer CLL müssen $\geq 5 \times 10^9/l$ monoklonale B-Lymphozyten über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten nachweisbar sein. Zytopenien oder krankheitsspezifische Symptome mit einer geringeren Zellzahl reichen nicht aus, um eine CLL aus dem peripheren Blut bei fehlenden extramedullären Manifestationen zu diagnostizieren. Diese Konstellation wird als monoklonale B-Zell-Lymphozytose (MBL) definiert. Die MBL geht nahezu in allen Fällen sowohl der CLL als auch dem SLL voraus. Bei der MBL finden sich im peripheren Blut $< 5 \times 10^9/l$ monoklonale B-Lymphozyten, die einen CLL-typischen, einen CLL-atypischen oder einen non-CLL (CD5-) Phänotyp aufweisen können. Eine Lymphadenopathie oder Hepatosplenomegalie sind nicht nachweisbar. Prognostisch wird eine niedrigzellige MBL mit $< 0,5 \times 10^9/l$ monoklonalen B-Lymphozyten (low-count) von einer hochzelligen (high-count) MBL unterschieden, die wie eine CLL routinemäßig kontrolliert werden sollte (Hallek et al. 2018; Swerdlow et al. 2016).

Epidemiologie

Hohes medianes Erkrankungsalter

Die CLL ist die häufigste Leukämie im Erwachsenenalter in den westlichen Industrieländern, sie repräsentiert etwa 25–30 % aller Leukämien. Nach aktuellen Daten aus den USA (SEER database) lag die altersadjustierte Inzidenz der CLL bei 4,9 pro 100 000 Einwohnern pro Jahr. Ungefähr 0,6 % der Menschen beiderlei Geschlechts entwickeln eine CLL innerhalb ihres Lebens. Das mediane Alter bei Diagnose lag bei 70 Jahren. Nur 9,1 % der Patienten mit CLL waren jünger als 45 Jahre. Während die Inzidenz der CLL über die letzten zwei Dekaden stabil blieb, nahm die Mortalität ab. Die 5-Jahresrate des relativen Überlebens von Fällen mit CLL lag im Jahre 1975 bei 65,1 % und verbesserte sich bis 2021 auf 87,2 % (The Surveillance E, and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute 2021). Während in Europa über ähnliche epidemiologische Daten berichtet wurde, ist die Inzidenz innerhalb der asiatischen Bevölkerung niedriger (Yang et al. 1991). Jährlich treten ungefähr 5600 Neuerkrankungen in Deutschland auf. Das sind ungefähr 1,1 % aller Krebsneuerkrankungen (ohne sonstige Tumoren der Haut), wobei der Anteil bei Männern bei 1,3 % und der bei Frauen bei knapp unter einem Prozent liegt. Die Erkrankungshäufigkeit nimmt mit steigendem Lebensalter zu. Nach den Daten des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland sowie des Statistischen Bundesamtes liegt das mittlere Sterbealter mit Todesursache CLL bei 78 Jahren (Männer, Krebs gesamt 74 Jahre) und 83 Jahren (Frauen, Krebs gesamt 76 Jahre). Das mittlere Sterbealter entspricht damit der derzeitigen durchschnittlichen Lebenserwartung bei Geburt. Trotzdem verkürzt die Krankheit die Lebenserwartung. So hat ein 72-jähriger Mann derzeit eine durchschnittliche Lebenserwartung von 12,9 Jahren und eine 75-jährige Frau eine durchschnittliche Lebenserwartung von 13 Jahren. Die Prognose der CLL ist relativ gut. Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 73,2 % (Frauen) und 71,2 % (Männer). Aufgrund des hohen Erkrankungsalters ist die relative 5-Jahres-Überlebensrate, die die Sterblichkeit in der Allgemeinbevölkerung berücksichtigt, deutlich höher. Sie liegt bei 82,6 % (Frauen) bzw. 82,4 % (Männer).

Zunahme der Neuerkrankungen bei jüngeren Patienten

In den letzten Jahren wurde eine Zunahme der Neuerkrankungen bei jüngeren Patienten beobachtet, etwa ein Drittel der Patienten war bei Erstdiagnose jünger als 55 Jahre.

Möglicherweise spielen der Einfluss von Umweltfaktoren, wie ionisierende Strahlen oder Chemikalien, sowie Erkrankungen, die mit Immundefekten einhergehen, bei der Ätiologie der CLL eine Rolle. Zudem gibt es Hinweise für eine genetische und hereditäre Prädisposition. Auf hereditäre genetische Faktoren weist die niedrige Inzidenz in Asien (China, Korea und Japan) und bei den Nachkommen der japanischen US-Emigranten hin. Die genetische Ursache hierfür ist unbekannt. Für eine familiäre Prädisposition spricht, dass in 5–10 % der Fälle bereits ein oder zwei Familienmitglieder an CLL oder an anderen lymphatischen Neoplasien erkrankten. Bei familiärer CLL tritt das sogenannte Antizipationsphänomen auf, die Patienten sind bei Erstdiagnose jünger und der Verlauf der Erkrankung ist aggressiver. Das Risiko für Verwandte ersten Grades von CLL-Patienten, an einer CLL oder einer anderen lymphatischen Neoplasie zu erkranken, ist zwei- bis siebenfach höher im Vergleich zur Normalbevölkerung.

Pathogenese

Die CLL hat einen charakteristischen Immunphänotyp mit Expression von CD19, CD5 und CD23 und weist eine schwache Expression von membranständigen Immunglobulinen, meist vom Isotyp IgM oder IgD und CD79b, auf. Sie zeigt eine Immunglobulinleichtketten-Restriktion als Ausdruck der Monoklonalität. Dies entspricht dem Phänotyp von reifen und antigenstimulierten B-Zellen. Andererseits ist die Erkrankung im klinischen Verlauf und unter biologischen Gesichtspunkten heterogen: Untersuchungen des Genexpressionsmusters oder des Mutationsstatus der *IGHV*-Gene zeigen die Diversität der Erkrankung. Zentrale Elemente der Pathogenese sind die Inhibition des programmierten Zelltodes und die Dysregulation der Proliferation (Chiorazzi et al. 2005). Dabei scheint der B-Zell-Rezeptorsignalweg von besonderer Bedeutung zu sein. Die B-Zell-Rezeptoren von CLL-Zellen verschiedener Patienten zeigen oft strukturelle Ähnlichkeiten in der Antigenbindungsregion. Dies deutet darauf hin, dass ähnliche Antigene für die Pathogenese der Erkrankung relevant sein könnten (Catera et al. 2008; Seiler et al. 2009). Möglicherweise spielen latente bakterielle oder virale Infektionen oder eine Stimulation durch Autoantigene eine Rolle (Chu et al. 2010; Chu et al. 2011). Mit der Blockade des B-Zell-Rezeptorsignalwegs durch Inhibitoren der Bruton-Tyrosinkinase (BTK) oder der Phosphatidyl-Inositol-3-Kinasen (PI3K) stehen hochwirksame Therapien zur Verfügung. Auch *BCL-2*-abhängige Signalwege sind pathogenetisch für den Apoptosedefekt bei der CLL von Bedeutung, wobei BH3-Mimetika durch ihre proapoptotische Wirkung diesen Effekt aufheben können und therapeutisch eingesetzt werden (Souers et al. 2013). Ebenso beeinflussen die Interaktionen mit dem Mikroenvironment Wachstum, Proliferation und Zirkulation der Tumorzellen (Burger et al. 2014). Genomanalysen führten zur Identifikation zahlreicher genetischer Aberrationen und zunehmend zur Unterscheidung auch klinisch relevanter Subgruppen mit unterschiedlichen Signalübertragungswegen (Döhner et al. 2000).

*BCL-2-abhängige
Signalwege pathogenetisch für Apoptosedefekt*

Blockade des B-Zell-Rezeptorsignalwegs

Klinische Stadieneinteilung und Prognoseparameter

Tabelle 1 Stadieneinteilung der CLL nach Binet (1981).

Stadium	Definition	Medianes Überleben
Niedriges Risiko		
A	Hb \geq 10,0 g/dl Thrombozyten \geq 100 000/ μ l < 3 vergrößerte Lymphknotenregionen ^a	> 10 Jahre
Intermediäres Risiko		
B	Hb \geq 10,0 g/dl Thrombozyten \geq 100 000/ μ l \geq 3 vergrößerte Lymphknotenregionen	7 Jahre

Table 1 Stadieneinteilung der CLL nach Binet (1981). (Forts.)

Stadium	Definition	Medianes Überleben
Hochrisiko		
C	Hb < 10,0g/dl und/oder Thrombozyten < 100 000/μl unabhängig von der Zahl der befallenen Regionen	2–3,5 Jahre

a Zervikale, axilläre und inguinale Lymphknotenvergrößerungen unilateral oder bilateral sowie Leber- oder Milzvergrößerungen gelten als je eine Region

Table 2 International Prognostic Index (CLL-IPI).

Unabhängige ungünstige Faktoren	Punktezah
del(17p) und/oder TP53-Mutation	4
Serum-β ₂ -Mikroglobulin > 3,5 mg/l	2
unmutiertes IGHV	2
klinisches Stadium B/C oder Rai I–IV	1
Alter > 65 Jahre	1

IPI = International Prognostic Index; IGHV = immunglobuline heavy-chain variable region gene

Table 3 5-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit der Risikoklassifizierung – gemäß CLL-IPI.

Risikokategorie	Summe	5-Jahres-Überlebensrate
„low risk“	0–1	93,2 %
„intermediate“	2–3	79,3 %
„high“	4–6	63,3 %
„very high“	7–10	23,3 %

Der natürliche Krankheitsverlauf der CLL variiert mit einer Überlebenszeit ab Diagnosezeitpunkt zwischen 2 und mehr als 10 Jahren. Die Stadieneinteilungen von Rai (Rai et al. 1975) und Binet (Binet et al. 1981) prognostizieren den Verlauf der Erkrankung anhand des Ausmaßes von klinisch palpabler Lymphadenopathie, Splenomegalie und/oder Hepatomegalie sowie der Anämie und Thrombozytopenie. Basierend auf der Beobachtung, dass in frühen Krankheitsstadien die zunehmende Tumormasse und in den fortgeschrittenen Stadien das Ausmaß der Knochenmarkinsuffizienz die Prognose bestimmen, wurden drei verschiedene Gruppen definiert. Die Ermittlung des zugrunde liegenden Krankheitsstadiums ermöglicht eine grobe Abschätzung der Prognose. Die Binet-Stadieneinteilung hat sich dabei im europäischen Sprachraum durchgesetzt, da sie einfacher und aussagekräftiger ist (Tabelle 1). Vor Einführung der Chemoimmuntherapie (CIT) betrug die

mediane Überlebenszeit in der Niedrigrisikogruppe (Binet A) über 10 Jahre, in der intermediären Risikogruppe (Binet B) 5–7 Jahre und in der Hochrisikogruppe (Binet C) 2–3,5 Jahre. Aufgrund der Beobachtungen, dass heute fast 80 % der Patienten in frühen Stadien diagnostiziert werden, deren Prognose relativ inhomogen ist, sind zusätzliche Prognosefaktoren notwendig, um indolente Frühformen von solchen mit rascherer Progression zu unterscheiden.

Dabei gibt es einfach zu erhebende, prospektiv validierte Faktoren, wie die Lymphozytenverdoppelungszeit oder die Höhe von Serum- β_2 -Mikroglobulin (Hallek et al. 1996). Daneben wurde eine Vielzahl an neuen biologischen Prognosefaktoren definiert, die helfen, Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in Risikogruppen hinsichtlich des progressionsfreien und therapiefreien Überlebens als auch des Gesamtüberlebens einzuteilen. Zahlreiche retrospektive und prospektive Modelle wurden in den letzten Jahren entwickelt und validiert. Wenige Parameter haben sich als prädiktive Marker im Hinblick auf das Therapieansprechen erwiesen. Dazu gehören der Nachweis einer *del(17p)* und/oder einer *TP53*-Mutation, die immer vor Erstlinientherapie und jeder weiteren Therapielinie neu bestimmt werden sollen. Ebenso wird die Untersuchung des *IGHV*-Status bei Erstdiagnose oder vor Ersttherapie empfohlen. 14 % der Patienten ohne eine *del(17p)* und/oder eine *TP53*-Mutation haben als einzigen negativen prognostischen und prädiktiven Parameter einen komplexen Karyotyp, der in der Standarddiagnostik nicht auffallen würden. Diese Patienten profitieren von kontinuierlicher BTKi-Therapie (siehe Abbildung 1).

Etablierte prognostische Parameter sind:

Chromosomale Aberrationen: Bei über 90 % der CLL-Patienten können zytogenetische Aberrationen mittels der Interphase-Fluoreszenz-in-situ-Hybridisationstechnik (FISH) detektiert werden. Im Hinblick auf das Gesamtüberleben ist der isolierte Nachweis einer *del(13q)* mit einer sehr günstigen Prognose assoziiert. Der Nachweis einer *del(17p)* ist bei neudiagnostizierten Patienten selten, kommt jedoch bei vorbehandelten oder therapierefraktären Patienten häufiger vor und ist mit einer kürzeren Überlebenszeit assoziiert (Döhner et al. 2000). Auch eine *del(11q)* geht mit einer schlechteren Prognose einher, die Patienten sind vor allem rascher therapiebedürftig. Zytogenetische Aberrationen sind als Prognosefaktoren unabhängig vom klinischen Stadium und vom *IGHV*-Mutationsstatus zu bewerten (Krober et al. 2002).

Chromosomenanalyse: Ca. 20 % der CLL-Patienten zeigen in der Chromosomenanalyse einen komplex aberranten (≥ 3 Aberrationen) oder einen hochkomplex aberranten (≥ 5 Aberrationen) Karyotyp. Ein komplexer Karyotyp stellt einen unabhängigen prognostischen Faktor dar (Alaggio et al. 2022), wobei die genaue Anzahl der Aberrationen sowie kooperierende genetische Veränderungen den prognostischen Effekt zu beeinflussen scheinen (Baliakas et al. 2019; Kittai et al. 2021).

Molekulargenetik:

***IGHV*-Mutationsstatus:** Bei etwa 50 % der Patienten lassen sich somatische Hypermutationen in den rearrangierten variablen Regionen der schweren Ketten der Immunglobuline (*IGHV*) nachweisen. Der *IGHV*-Mutationsstatus unterteilt die CLL in zwei Gruppen mit sehr unterschiedlichen Krankheitsverläufen (Krober et al. 2002; Damle et al. 1999; Hamblin et al. 1999). Patienten mit unmutierten *IGHV*-Genen (unmutierte CLL; U-CLL) haben eine schlechtere Prognose mit Entwicklung einer stetig progredienten Erkrankung, morphologisch atypischen CLL-Zellen, oft assoziiert mit ungünstigen zytogenetischen Aberrationen, klonaler Evolution und Therapierefraktärität im Vergleich zu Patienten mit mutierten *IGHV*-Genen (mu-

prädiktive Marker

del(17p)
TP53-Mutation
IGHV-Status

komplexer Karyotyp

tierte CLL; M-CLL). Die Definition M- oder U-CLL beruht auf einem Cut-off von 98%-Homologie zum Keimlinien-Gen, bei einer > 98%-Homologie gilt die CLL als unmutiert, bei $\leq 98\%$ als mutiert. Vor allem bei Patienten in frühen Stadien ist der *IGHV*-Mutationsstatus von prognostischer Signifikanz und unabhängig vom klinischen Stadium oder genetischen Aberrationen. Zudem haben Patienten mit einer Expression des Gens *V3–21* in der variablen Region des Immunglobulins eine schlechtere Prognose, unabhängig vom Mutationsstatus (Krober et al. 2006). Die Untersuchung des *IGHV*-Mutationsstatus ist aufwendig, kosten- und zeitintensiv und daher nur bestimmten Laboren vorbehalten.

TP53-Mutationsstatus: Bei der Untersuchung des *TP53*-Mutationsstatus wird zwischen *TP53*-Gens und Deletionen auf chromosomaler Ebene *del(17p)* unterschieden. Wie auch *TP53*-Deletionen stellen *TP53*-Mutationen einen prognostischen Risikofaktor dar. Aufgrund der therapeutischen Relevanz sollte vor Therapie bestimmt werden, ob *TP53*-Aberrationen vorliegen.

Expression von zytoplasmatischem ZAP-70: Patienten mit einer ZAP-70-Expression von mehr als 20% haben eine ungünstigere Prognose und zeigen in der Mehrzahl einen unmutierten *IGHV*-Mutationsstatus. Damit ist die ZAP-70-Expression dem *IGHV*-Mutationsstatus in den meisten Fällen prognostisch gleichwertig hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens. Es zeigen sich jedoch auch hier diskrepante Befunde. Diese Patienten (hohe ZAP-70-Expression, mutierter *IGHV*-Status) tragen jedoch meist weitere mit einer ungünstigen Prognose assoziierte Risikofaktoren wie eine *del(17p)*, *del(11q)* oder eine *V3–21*-Expression. Die international empfohlene Methode zur Messung der ZAP-70-Expression ist die Durchflusszytometrie (Crespo et al. 2003).

Molekulargenetische Alterationen: Der Nachweis einer Mutation in den Genen *TP53*, *NOTCH1*, *SF3B1*, *ATM*, *POT1*, *KRAS* und *BIRC3* ist mit einem schlechteren Ansprechen auf CIT und mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert. Dabei zeigten Mutationen in den Genen *SF3B1* und *TP53* neben anderen klinischen und biologischen Faktoren in einer multivariaten Analyse am Kollektiv der CLL8-Studie der DCLLSG eine unabhängige ungünstige prognostische Relevanz. Vor allem Patienten mit einem mutierten *TP53* haben einen raschen ungünstigen Verlauf und sollten daher auch an einem spezialisierten Zentrum vorgestellt werden (Hochrisiko-CLL) (Stilgenbauer et al. 2014).

Um die Prognose vor Einleitung einer Erstlinientherapie besser abschätzen zu können, kann der sog. CLL-IPI (International Prognostic Index) bestimmt werden, wobei folgende Parameter zur Berechnung (www.qxmd.com/calculate/cll-ipi) erforderlich sind: Alter ($\leq / > 65$ Jahre), *Binet*-Stadium (A/B oder C), β_2 -Mikroglobulin ($\leq / > 3,5$ mg/dl), *IGHV*-Mutationsstatus (mutiert/unmutiert), *del(17p)* (FISH) sowie *TP53*-Mutationsstatus (keine Aberration/*del(17p)* oder mutiertes *TP53*) (Tabelle 2). In Abhängigkeit der Risikoklassifizierung ergeben sich signifikant unterschiedliche 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten (Tabelle 3). CLL-IPI wurde allerdings noch nicht auf Basis der neuen gezielten Arzneimittel validiert (Pflug et al. 2014).

CLL-IPI (International Prognostic Index) Parameter zur Berechnung

Diagnostik

Die morphologische Abgrenzung der CLL zu anderen lymphoproliferativen Erkrankungen, wie z. B. der Haarzelleukämie oder leukämisch verlaufenden Manifestationen des Mantelzellymphoms, des Marginalzonenlymphoms, dem folliculären Lymphom oder dem splenischen Lymphom mit zirkulierenden villösen

Lymphozyten, kann im Einzelfall schwierig sein. Nach den Empfehlungen des *International Workshop für CLL (IWCLL)* von 2018 sind folgende Untersuchungen zum Ausschluss einer der genannten Differenzialdiagnosen erforderlich:

- Blutbild mit Differenzialblutbild und Blutaussstrich,
- Immunphänotypisierung der Leukämiezellen im peripheren Blut,
- Zyto- oder molekulargenetische Untersuchungen.

Für die CLL typisch sind kleine Lymphozyten, die in der panoptischen Färbung des Blutaussstrichs einen schmalen Zytoplasmasaum und einen dichten Kern mit teilweise verklumptem Chromatin ohne Nukleolen aufweisen. Charakteristisch, aber nicht pathognomonisch sind die sogenannten Gumprecht'schen Kernschatten; dies sind Zelltrümmer, die neben den intakten CLL-Zellen vorkommen.

Die Diagnose der CLL erfordert die immunphänotypische Bestimmung der klonalen leukämischen Lymphozyten mittels Durchflusszytometrie. Um die CLL von anderen Entitäten zu unterscheiden, ist ein minimales Panel von Oberflächenmarkern notwendig, der Nachweis von CD5, CD19, CD20, CD23 und der Nachweis einer Leichtkettenrestriktion mittels Antikörpern gegen die Kappa- bzw. Lambda-Immunglobulin-Leichtketten. Charakteristisch sind die Koexpression von CD5 mit einem typischen B-Zell-Marker (CD19 oder CD20) sowie eine deutliche Expression von CD23 sowie die schwache Expression von CD20, CD79b und Oberflächenimmunglobulin.

Die zytologische und histologische Untersuchung des Knochenmarks ist zur Diagnosestellung nicht notwendig, hat aber ihren Stellenwert zur Bestätigung einer kompletten Remission nach einer Therapie. Zudem kann sie beispielsweise in der differenzialdiagnostischen Abklärung unklarer Zytopenien oder zum Ausschluss einer Richter-Transformation hilfreich sein. Auch eine Lymphknotenexstirpation ist zur Diagnosestellung im Allgemeinen nicht erforderlich, hat aber ihren Stellenwert bei fehlender leukämischer Ausschwemmung oder zur Sicherung einer hoch malignen Transformation (Richter-Transformation).

Weitere empfohlene diagnostische Maßnahmen sind eine Serumproteinelektrophorese zur Abschätzung der Paraproteinämie, die quantitative Immunglobulin-Bestimmung zur Abschätzung des Antikörpermangels und bei V. a. ein hämolytisches Geschehen, ein Coombstest und die Bestimmung des Haptoglobins. Vor Beginn einer Therapie sollten Elektrolyte, Harnsäure, Bilirubin, Transaminasen und die Nierenfunktion überprüft werden. Ebenso sollten die Patienten vor Beginn einer Therapie mit immunsuppressiven Medikamenten auf eine aktive virale Infektion mit Hepatitis B oder C, Zytomegalievirus und HIV untersucht werden.

FISH und Molekulargenetik

Basierend auf verschiedenen Leitlinien sollte aufgrund der hohen prädiktiven Aussagekraft vor Therapieeinleitung eine *del(17p)* und eine *TP53*-Mutation ausgeschlossen werden. Zudem sollte zusätzlich der *IGHV*-Mutationsstatus und der Karyotyp untersucht werden (s. o.).

Unter der Therapie mit BTK-Inhibitoren kann es zu der Entwicklung von Resistenzmutationen kommen. Diese betreffen in der Regel das BTK-Gen selbst und seltener das *PLCG2*-Gen (Woyach et al. 2014). Die Kenntnis der Resistenzmutationen könnte vor allem für die sich derzeit noch in klinischen Studien befindlichen (und noch nicht zugelassenen) non-kovalenten BTK-Inhibitoren wie Pirtobrutinib relevant werden.

Untersuchung des Knochenmarks

Unter Venetoclax-Therapie kann es zu BCL-2-Mutationen kommen (Blombery et al. 2019; Lucas et al. 2020).

Eine Untersuchung auf Resistenzmutationen kann vor allem bei jungen Patienten bei Nicht-Ansprechen auf BTK-Inhibitoren oder Venetoclax durch spezialisierte Labore erwogen werden.

Chromosomenanalyse

Verschiedene Leitlinien empfehlen die Chromosomenanalyse der CLL, da ein komplexer Karyotyp einen unabhängigen prognostischen Risikofaktor darstellt. Patienten mit einem komplexen Karyotyp sollten primär keine Chemoimmuntherapie angeboten werden, da hier, analog zu einem unmutierten IGVH-Status oder einer TP53-Alteration, mit schlechteren Ansprechraten zu rechnen ist (Onkopedia-Leitlinie CLL 2023).

Tabelle 4a: Diagnostik bei V. a. CLL

Untersuchung	Anmerkungen
Anamnese	Leistungsschwäche, B-Symptome, Infektneigung etc., frühere Blutbilder/Leukozytenwerte, Familienanamnese
körperliche Untersuchung	Lymphknotenstatus, Organomegalie, Blutungs- und Anämiezeichen
Blutbild	Leukozyten mit Differenzialblutbild (mikroskopische Differenzierung), Thrombozyten, Hämoglobin, Retikulozyten (bei Anämiezeichen)
multiparametrische Immunphänotypisierung	<ul style="list-style-type: none"> • Expression von CD19 und CD23 • Koexpression von CD5 • schwache oder fehlende Expression von CD20, CD79b, FMC7 • Monoklonalität von Igκ oder Igλ
Knochenmarkpunktion	in der Regel zur Diagnosestellung nicht erforderlich, kann aber im Krankheitsverlauf zur Beurteilung unklarer Zytopenien bzw. der Remissionsqualität angezeigt sein
Lymphknotenbiopsie	nur bei fehlender leukämischer Ausschwemmung oder Verdacht auf Transformation in ein aggressives Lymphom angezeigt (Richter-Syndrom)

Tabelle 4b: Zusätzliche Diagnostik vor Einleitung einer Therapie

Untersuchung	Anmerkungen
Genetik	<ul style="list-style-type: none"> • del(17p13)* (FISH) • TP53-Mutationsanalyse (Sanger-Sequencing oder NGS) • IGHV-Mutationsstatus (nur einmalig zu bestimmen) • komplexer Karyotyp (≥ 3 Aberrationen), evtl. hochkomplexer Karyotyp (≥ 5 Aberrationen) (Metaphasen-Zytogenetik) • weitere genetische Untersuchungen bei atypischem Phänotyp zur Abgrenzung gegenüber anderen indolenten Lymphomen

Table 4b: Zusätzliche Diagnostik vor Einleitung einer Therapie (Forts.)

Untersuchung	Anmerkungen
weitere Laboranalysen	In Abhängigkeit von Symptomatik und geplanter Therapie, z. B. <ul style="list-style-type: none"> • Haptoglobin- und Coombs-Test bei Verdacht auf Hämolyse • GFR bei geplanter venetoclaxhaltiger Therapie • quantitative Bestimmung der Immunglobuline bei Verdacht auf Immundefizienz • β2-Mikroglobulin (prognostischer Parameter, siehe CLL-IPI)
Sonografie	Abdomen: Milz, Leber, Lymphknoten
CT (Hals/Thorax/Abdomen)	vor geplanter Venetoclax-haltiger Therapie zur Abschätzung des Tumorlyse-Risikos
EKG	vor Initiierung einer Therapie mit BTK-Inhibitoren (Vorhofflimmern, VES)

*Die Daten zur ungünstigen Prognose von Patienten mit Deletion 17p13 beruhen auf molekular-zytogenetischen Analysen mittels FISH. Das Kollektiv von Patienten mit Inaktivierung von p53 durch Mutationen überlappt sehr stark mit dem der Patienten mit del 17p13, ist aber nicht völlig deckungsgleich.

Charakteristika der Erkrankung und Krankheitsverlauf

Der natürliche Verlauf der Erkrankung ist sehr heterogen mit Überlebenszeiten, die im Bereich von Monaten bis zu Jahrzehnten liegen. Die CLL beginnt meist schleichend und schreitet langsam voran, wobei eine Heilung bislang mit konventioneller Chemotherapie nicht erreicht werden kann. Die Beschwerden sind eher uncharakteristisch, als Leitsymptome treten insbesondere Lymphknotenschwellungen, Leber- und Milzvergrößerungen sowie eine Leukozytose und Lymphozytose auf. 20 % der Patienten geben bei Diagnosestellung B-Symptome an: Nachtschweiß, Fieber oder Gewichtsverlust. Der Krankheitsverlauf ist gekennzeichnet durch die unterschiedlich rasch zunehmende Tumorzellmasse und eine hämatopoetische und immunologische Insuffizienz. Haupttodesursache sind Infektionen (Pneumonie und Sepsis) und Blutungen.

*Haupttodesursache
Infektionen und
Blutungen*

Weitere typische Komplikationen der CLL sind Autoimmunzytopenien, vor allem die autoimmunhämolytische Anämie (AIHA), die meist durch polyklonale IgG-Wärmeantikörper ausgelöst wird. Weniger häufig treten Autoimmunthrombozytopenien (AITP) und die sogenannte „pure red cell“-Anämie auf. In 5–10 % der Fälle beobachtet man eine Transformation in ein hochmalignes Non-Hodgkin-Lymphom (Richter-Syndrom). Darüber hinaus haben CLL-Patienten, unabhängig von der Therapie, ein erhöhtes Risiko, an einer nichthämatologischen Neoplasie zu erkranken (v.a. Plattenepithelkarzinom, wie z. B. das Bronchialkarzinom, Nierenzellkarzinom und Melanom).

Autoimmunzytopenien

Richter-Transformation

Therapiestrategie

Die CLL ist durch konventionelle Chemotherapie, durch antikörperbasierte Therapien oder auch durch Behandlung mit spezifischen Inhibitoren z. B. gegen BTK, PI3K oder BCL-2 nach heutigem Wissensstand nicht heilbar, der Therapieansatz bei der CLL bleibt prinzipiell palliativ. Allerdings sind gerade durch letztere Optionen langanhaltende Remissionen erzielbar, die möglicherweise eine normale Lebenserwartung ermöglichen können.

*Therapieansatz
prinzipiell palliativ*

Neue Therapieempfehlungen wurden im März 2018 durch die *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften* in einer S3-Leitlinie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. 2018; 2023 Update erwartet) sowie im Januar 2023 durch die DGHO-Leitlinie veröffentlicht (Wendtner et al. 2023).

Im historischen Verlauf konnte durch die sukzessive Einführung neuer Substanzen zunächst das Therapieansprechen verbessert werden und durch den Einsatz von Rituximab in Kombination zur Chemotherapie erstmalig eine Überlebensverlängerung erreicht werden: Betrug die Remissionsraten unter einer Monotherapie mit Chlorambucil noch ca. 10%, so konnte der Anteil zunächst durch fludarabinhaltige Therapien auf 60–70% gesteigert werden (Eichhorst et al. 2006). Durch die Etablierung der CIT mit dem CD20-Antikörper Rituximab konnten erstmalig Ansprechraten von >90% erreicht und das Gesamtüberleben verbessert werden (Hallek et al. 2010). Vor allem bei Patienten mit dem Nachweis der genetischen Hochrisikoalteration wie del(17p) und/oder mutiertem *TP53* sind die Remissionsdauern unter dieser Therapie weiterhin kurz. Substanzen, die in den B-Zell-Rezeptorsignalweg eingreifen (BTK-Inhibitoren und PI3-Kinase-Inhibitoren), sowie BCL-2-Inhibitoren (Venetoclax) zeigten bei diesen Aberrationen bessere Remissionsraten.

Vor Einleitung einer Therapie muss genau festgelegt werden, welches Ziel damit erreicht werden soll. Für ältere, komorbide CLL-Patienten stehen Palliation und Verbesserung der Lebensqualität als primäre Therapieziele im Vordergrund (Goede et al. 2014). Für jüngere Patienten steht primär eine Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vordergrund, die durch möglichst lang anhaltende Remissionen und durch das Erreichen einer molekularen kompletten Remission erzielt werden kann. Eine kurative Therapieoption bietet die allogene Stammzelltransplantation. Dieses Therapieverfahren ist mit einer hohen Mortalitäts- und Morbiditätsrate verbunden, sodass nur ausgewählte und als „poor-risk“ definierte Patienten mit sehr ungünstiger Prognose für diese Therapien infrage kommen. Da es sich um experimentelle Verfahren handelt, sollten sie nicht außerhalb von klinischen Studien eingesetzt werden. Eine autologe Transplantation hat im Hinblick auf moderne zielgerichtete Therapien (Ibrutinib, Idelalisib, Venetoclax) keinen Zusatznutzen hinsichtlich des Überlebens, ist aber wesentlich toxischer, sodass diese nicht mehr empfohlen werden kann (Dreger et al. 2007).

kurative Therapieoption allogene Stammzelltransplantation bei „poor-risk“ Patienten

Standardisierte Remissionskriterien

Nach den Richtlinien des *International Workshop on CLL* (Hallek et al. 2018) ist eine komplette Remission (CR) im Abstand von 2 Monaten zur letzten Therapie zu attestieren und definiert durch:

- Verschwinden von B-Symptomatik
- Verschwinden einer palpablen Lymphadenopathie (<1,5 cm) sowie einer Hepatosplenomegalie in der körperlichen Untersuchung
- Blutlymphozyten <4 G/l
- Neutrophile >1,5 G/l
- Thrombozyten >100 G/l (ohne vorangegangene Bluttransfusionen)
- Hb >11 g/dl (ohne vorangegangene Bluttransfusionen)
- im Knochenmark <30% Lymphozyten bei altersentsprechender Zellularität ohne Nachweis von Lymphfollikeln.

Eine partielle Remission (PR) nach den Kriterien des IWCLL liegt vor, wenn die Vergrößerung der Lymphknoten, Milz oder Leber in der körperlichen Untersuchung um mindestens 50% abnimmt, die Anzahl der Lymphozyten im peripheren Blut um mindestens 50% abnimmt, keine neuen signifikanten Läsionen aufgetreten sind und zusätzlich mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- Neutrophile > 1,5 G/l
- Thrombozyten > 100 G/l oder Anstieg auf 50% über den Ausgangswert vor Therapie ohne Transfusionen
- Hb > 11 g/dl oder Anstieg auf 50% über den Ausgangswert vor Therapie ohne Transfusionen.

Diese Parameter sollten mindestens für die Dauer von 2 Monaten erreicht sein.

Indikationen zur Einleitung einer Therapie

Bei den meisten Patienten verläuft die Krankheit langsam, sodass ohne Behandlung zunächst beobachtet werden kann. Unter Umständen können vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zur Therapieeinleitung mehrere Jahre, in einigen Fällen auch Jahrzehnte, vergehen. Während dieser Zeit kann die individuelle Krankheitsaktivität anhand der Symptome des Patienten (B-Symptome), des Lymphknotenstatus, der Lymphozytenverdopplungszeit sowie der Entwicklung einer Anämie oder Thrombozytopenie verfolgt werden.

Patienten im Stadium Binet A oder Rai 0 werden nach der „Watch-and-wait“-Strategie bis zur Krankheitsprogression beobachtet. Eine Therapie wird erst bei aktiver Erkrankung eingeleitet. Auch bei Hochrisikopatienten mit einer del(17p) oder del(11q), einem unmutierten *IGHV*-Status, einem erhöhtem β_2 -Mikroglobulin oder einer kurzen Lymphozytenverdopplungszeit erscheint eine vorgezogene Therapie zurzeit nicht gerechtfertigt. Eine frühzeitige Therapie kann zwar die progressions- und therapiefreie Zeit verlängern, jedoch nicht das Gesamtüberleben (Hochstetter et al. 2017). Es gibt keine definierten Beobachtungsintervalle für diese Patienten, vorgeschlagen wird ein Zeitraum zwischen 3 und 6 Monaten.

Auch Patienten in frühen Stadien Binet A oder B sollten therapiert werden, wenn sie rasch progredient oder symptomatisch werden. Folgende Symptome rechtfertigen eine Therapie:

- B-Symptome: Gewichtsverlust (> 10% in den letzten 6 Monaten), Fieber über 2 Wochen ohne Nachweis einer Infektion, Nachtschweiß, extreme Abgeschlagenheit (ECOG > 1)
- Bulky Disease: massive (> 10 cm), rasch progrediente oder symptomatische Lymphadenopathie
- ausgeprägte Splenomegalie (> 6 cm unter dem Rippenbogen), rasch progrediente oder symptomatische Splenomegalie
- optional: Lymphozytenverdopplungszeit von < 6 Monaten oder Anstieg der absoluten Lymphozyten von > 50% innerhalb von 2 Monaten
- zunehmendes Knochenmarkversagen mit Verschlechterung der Anämie oder der Thrombozytopenie
- steroidrefraktäre Autoimmunanämie oder Autoimmunthrombozytopenie

Eine Therapie ist im Stadium Binet C immer indiziert.

„Watch-and-wait“-
Strategie

Symptome
rechtfertigen Therapie

Therapie bei Patienten in frühen Stadien (Stadium Binet A)

Patienten mit CLL im Stadium Binet A sind in der Regel asymptomatisch und müssen deshalb nicht therapiert werden. Das gilt vor allem für Patienten mit einer „Smoldering CLL“, die in ihrer Lebenserwartung nicht eingeschränkt sind. Davon unterscheiden sich ca. 25–30% der Patienten ebenfalls im Stadium Binet A, aber mit einer rascheren Krankheitsprogression oder mit Risikofaktoren für Krankheitsprogression (β_2 -Mikroglobulin, Lymphozytenverdoppelungszeit, *IGHV*-Mutationsstatus, del(17p), del(11q)). Die Lebenserwartung dieser Patienten ist eingeschränkt. Allerdings konnte bisher kein effektives Therapiekonzept für diese Subgruppe etabliert werden. In einer Phase-III-Studie (CLL1-Protokoll) der *Deutschen CLL-Studiengruppe* wurde der frühe Einsatz von Fludarabin für Risikopatienten im Stadium A geprüft. Die Risikostratifizierung erfolgte anhand der Kombination der Parameter Knochenmarkinfiltration, Lymphozytenverdoppelungszeit, β_2 -Mikroglobulin und Thymidinkinase. Die Auswertungen zeigten eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien (PFS) und therapiefreien Überlebens, allerdings zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben (Hochstetter et al. 2017). Das Nachfolgeprotokoll CLL7 der *Deutschen CLL-Studiengruppe* prüfte in einer Phase-III-Studie den frühen Einsatz von CIT mit Rituximab, Fludarabin und Cyclophosphamid für Risikopatienten im Stadium A. Die Risikostratifizierung erfolgte anhand der Parameter Lymphozytenverdopplungszeit, Thymidinkinase, *IGHV*-Mutationsstatus und Zytogenetik (del(17p), del(11q), Trisomie 12). Erste Auswertungen zeigten eine signifikante Verlängerung des ereignisfreien Überlebens (EFS), allerdings zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben (Herling DC et al. 2020). Die Ergebnisse des CLL12-Protokolls, einer verblindeten Phase-III-Studie, in welchem bei Hochrisikopatienten im Stadium Binet A Ibrutinib versus Placebo geprüft wird, zeigen ebenso eine Verlängerung des EFS, PFS und der Zeit bis zur nächsten Therapie für die ibrutinibtherapierten Patienten, bei noch fehlendem Vorteil für das Gesamtüberleben (Langerbeins et al. 2022). Somit ist aktuell eine frühzeitige Therapie von Hochrisikopatienten im Stadium Binet A außerhalb von Studien nicht zu empfehlen.

CLL1-Protokoll

CLL7-Protokoll

CLL12-Protokoll
bei Hochrisikopatienten
im Stadium Binet A

Therapie bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien (Binet A/B mit Symptomatik und Binet C)

Erstlinientherapie

Die Therapiewahl orientiert sich bei der CLL an prädiktiven Markern, wie der TP53mut/del(17p) oder dem *IGHV*-Mutationsstatus, an der spezifischen therapie-limitierenden Komorbidität (ermittelt z.B. durch den CIRS (Cumulative Illness Rating Scale)-Score), insbesondere den kardialen und renalen Vorerkrankungen und mit Einschränkungen am kalendarischen Alter. Wann immer möglich, soll die Therapie im Rahmen klinischer Studien erfolgen.

Therapieoptionen bei Patienten mit günstigem genetischen Risikoprofil mit mutiertem IGHV-Status und ohne del(17p) und/oder mutiertem TP53 und ohne komplexen Karyotyp

Die Therapieoptionen in der Erstlinientherapie ändern und erweitern sich aktuell. Als genetische Risikofaktoren werden derzeit angesehen:

- del(17p13) bzw. TP53-Mutation
- komplexer Karyotyp (insbesondere 3 und mehr Aberrationen)
- IGHV unmutierter Status

Für Patienten ohne die o. g. genetischen prognostischen Risikofaktoren, mit normaler Nierenfunktion und Fehlen einer klinisch relevanten Komorbidität stehen verschiedene Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Die Auswahl der im Regelfall chemofreien Therapieoptionen richtet sich im Wesentlichen nach vorhandenen Komorbiditäten bzw. potenziellen Organtoxizitäten (insbesondere renal bzw. kardial) sowie möglichen Interaktionen mit bereits unabhängig von der CLL verordneten Medikamenten. Die vorhandenen aktuellen Daten können folgendermaßen zusammengefasst werden:

Zielgerichtete Therapie

BTK-Inhibitoren (BTKI) als Monotherapien oder in Kombination mit anti-CD20 mAbs:

Der BTK-Inhibitor Ibrutinib führte bei Patienten ≥ 65 Jahre und Komorbidität gegenüber einer Chlorambucil-Monotherapie zur signifikanten Verlängerung sowohl des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,16; Median nicht erreicht) als auch des Gesamtüberlebens (Hazard Ratio 0,16; Median nicht erreicht) und einer signifikanten Erhöhung der Remissionsrate (86 % vs. 35 %) (RESONATE-2-Studie) (Burger et al 2015).

Ibrutinib (in Kombination mit Rituximab) führt in der ECOG-E1912-Studie gegenüber FCR bei Patienten < 70 Jahre zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio (HR) 0,352) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,168) (Shanafelt et al. 2018). Ibrutinib wurde in dieser Studie als Dauertherapie bis zum Krankheitsprogress gegeben. Die Subgruppenanalyse zeigt den Vorteil zugunsten von Ibrutinib insbesondere für Patienten mit unmutiertem IGHV-Status, sodass hier primär eine BTK-Inhibitor-basierte Therapie empfohlen wird. In einem längeren Follow-up wurde nach 5 Jahren auch ein signifikant längeres PFS (HR 0,27) für Patienten mit mutiertem IGHV-Status unter IR dokumentiert (Shanafelt et al. 2022). Sollte jedoch keine Dauertherapie seitens des Patienten gewünscht werden oder der Patient für BTKI eher ungeeignet sein (duale Plättchenaggregationshemmung, starke Blutungsneigung, ventrikuläre Arrhythmien, evtl. schwere Herzinsuffizienz), sollte alternativ eine Therapie auf der Basis von Venetoclax/Obinutuzumab gewählt werden. In Einzelfällen und nach entsprechender Aufklärung über Langzeitriskien (u. a. tMDS, Sekundärneoplasien/SPMs (second primary malignancies)) kann FCR oder BR oder Obi-Clb als eine wirksame Therapiealternative, insbesondere für Patienten mit mutiertem IGHV-Status, erwogen werden. Falls man sich im Einzelfall für eine Chemoimmuntherapie entscheiden sollte, wird BR aufgrund seines günstigeren Toxizitätsprofils gegenüber FCR bei fiten Patienten jenseits des 65. Lebensjahres bevorzugt empfohlen.

Ibrutinib in jüngeren Patienten

Bei Patienten > 65 Jahren führt Ibrutinib gegenüber Bendamustin/Rituximab (BR) zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,39), jedoch zeigt sich aufgrund der relativ kurzen Nachbeobachtungszeit noch kein verlängertes Gesamtüberleben (Woyach et al. 2018). Sollte keine Dauertherapie seitens des Patienten gewünscht werden oder der Patient für Ibrutinib ungeeignet sein (duale Plättchenaggregationshemmung, Blutungsneigung, Herzrhythmusstörungen), stellt BR eine wirksame Therapiealternative dar. In der ALLIANCE-Studie zeigt die Kombination von Ibrutinib und Rituximab keinen Vorteil im Vergleich zu einer Ibrutinib-Monotherapie. Deshalb wird Ibrutinib als Monotherapie empfohlen.

iLLUMINATE-Studie

Ibrutinib/Obinutuzumab führt in der iLLUMINATE-Studie im Vergleich zu Chlorambucil/Obinutuzumab zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Moreno et al. 2019), nicht der Gesamtüberlebenszeit. Ibrutinib ist dabei im Unterschied zu CIT unabhängig vom *IGHV*-Status wirksam, sodass insbesondere bei Patienten mit dem prognostisch ungünstigen, unmutierten *IGHV*-Status die Erstlinientherapie mit Ibrutinib empfohlen wird.

ELEVATE-TN-Studie

Für Acalabrutinib liegen keine Daten randomisierter Studien bei fitten Patienten < 65 Jahre vor. Die Zulassung im Rahmen der ELEVATE-TN-Studie (Vergleich von Acalabrutinib-Monotherapie oder Acalabrutinib/Obinutuzumab oder Chlorambucil/Obinutuzumab) erfolgte auf der Basis der Daten bei älteren Patienten und bei Patienten mit Komorbidität. Die EU-Zulassung umfasst auch die jüngeren Patienten (Sharman et al. 2020).

ELEVATE-RR

Im Rahmen der ELEVATE-RR-Studie (Rezidivstudie) wurde im direkten Vergleich zu Ibrutinib bei gleicher Wirksamkeit ein günstigeres Toxizitätsprofil für Acalabrutinib beschrieben, insbesondere mit signifikant reduziertem Risiko für hypertensive Ereignisse und Vorhofflimmern/Vorhofflattern. Ergänzend anzumerken ist, dass der Kombinationsarm aus Acalabrutinib und Obinutuzumab in einem 5-Jahres-Update mittlerweile nicht nur einen Vorteil im PFS, sondern auch einen Trend für ein verbessertes Gesamtüberleben im Vergleich zum Standard-Vergleichsarm mit Chlorambucil/Obinutuzumab zeigt, sodass Acalabrutinib/Obinutuzumab eine präferierte Option für junge fitte Patienten, insbesondere mit unmutiertem *IGHV*-Status, darstellt.

SEQUOIA-Studie

Für den Zweitgenerations-BTKi Zanubrutinib liegen derzeit keine Daten randomisierter Studien bei fitten Patienten < 65 Jahre vor. Auf der Basis der sog. SEQUOIA-Studie (Primärtherapie bei Alter \geq 65 Jahre, randomisierter Vergleich von Zanubrutinib und BR) wurde am 17.11.2022 eine vollumfängliche EU-Zulassung von Zanubrutinib bei der CLL ausgesprochen (unabhängig von Fitness und Alter, Erstlinie und Rezidiv). Im Rahmen dieser Studie wurde im Vergleich zu einer Therapie mit

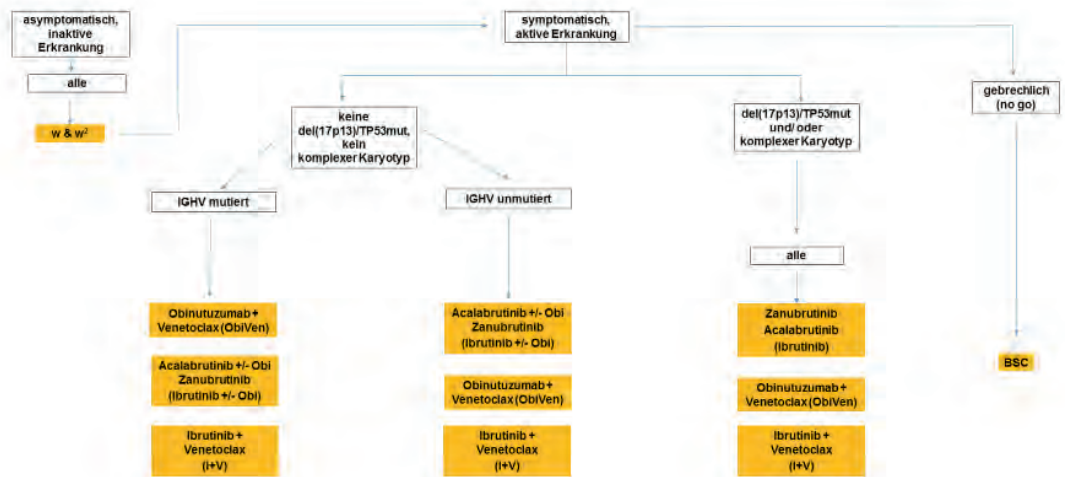


Abbildung 1 Erstlinientherapie der CLL (aus Onkopedia-LL 2023)

Bendamustin/Rituximab in der Erstlinientherapie ein signifikant verbessertes progressionsfreies Überleben dokumentiert (Tam CS et al. 2022).

ALPINE-Studie

Im Rahmen einer Rezidivstudie (ALPINE-Trial) wurde im direkten Vergleich von Zanubrutinib und Ibrutinib bei gleicher Wirksamkeit ein verbessertes Toxizitätsprofil zugunsten von Zanubrutinib hinsichtlich kardialer hypertensiver Ereignisse (Vorhofflimmern/Vorhofflattern) festgestellt (Hillman 2020). Zusätzlich zeigte sich in dieser Phase-III-Studie auch ein verbessertes PFS unter Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib (1-Jahres-PFS 90% vs. 78%).

Im Analogieschluss zu den Daten der Rezidivstudien (ALPINE, ELEVATE-RR) wird bei Zanubrutinib und Acalabrutinib auch ein reduziertes Toxizitätsprofil in der Erstlinientherapie angenommen. Insofern werden beide Substanzen als Zweitgenerations-BTKi bei Initiierung einer Erstlinientherapie gegenüber Ibrutinib präferiert empfohlen.

Diese Daten sind die Basis des Therapiealgorithmus in Abbildung 1 mit Darstellung der präferenziellen Therapieoptionen und der Alternativen. Sie ermöglichen eine an der Biologie der Erkrankung und den individuellen Zielen des Patienten orientierte Primärtherapie. Der rasche Wissenszuwachs mit längeren Nachbeobachtungszeiten und weiteren vergleichenden Studien erfordern eine regelmäßige Überprüfung dieser Empfehlungen.

Venetoclax plus Obinutuzumab (VenObi):

CLL14-Studie

Die Zulassung von Venetoclax/Obinutuzumab erfolgte auf der Basis der Daten bei älteren Patienten und bei Patienten mit Komorbidität. Die zeitlich befristete Kombinationstherapie bestehend aus dem BCL-2-Inhibitor Venetoclax (12 Zyklen) plus Obinutuzumab (6 Zyklen) erwies sich im Rahmen der CLL14-Studie bezüglich des

progressionsfreien Überlebens als signifikant überlegen gegenüber einer Chemoimmuntherapie auf der Basis von Chlorambucil/Obinutuzumab (Hazard Ratio 0,35; Median nicht erreicht) (Fischer et al. 2019). Dieser Vorteil zeigte sich unabhängig vom IGHV-Mutationsstatus und einer TP53-Aberration. Nach einer relativ kurzen Beobachtungszeit (median 28,1 Monate) zeigte sich im Vergleich der beiden Therapiearme kein Unterschied im Gesamtüberleben bei kurzer Nachbeobachtung. Insgesamt stellt die Kombination aus Venetoclax/Obinutuzumab eine sehr wirksame, aber zugleich auch zeitlich befristete (12 Zyklen bzw. ca. 10,5 Monate) Therapieoption in der Erstlinientherapie dar. Patienten mit mutiertem IGHV-Status profitieren hierbei am meisten von dieser Therapiekombination. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils erweist sich Venetoclax/Obinutuzumab als eine günstige Therapieoption bei Patienten mit kardialem Risikoprofil (insbesondere vorbekannte schwere Arrhythmien), diese Kombination kann jedoch im Regelfall nur eingeschränkt bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) aufgrund eines stark erhöhten TLS-Risikos Anwendung finden.

CLL13-Studie

In der CLL13-Studie der DCLLSG (randomisierter Vergleich FCR/BR vs. oder Rituximab/Venetoclax vs. oder Obinutuzumab/Venetoclax vs. oder Obinutuzumab/Ibrutinib/d Venetoclax) konnte mittlerweile auch ein signifikanter Vorteil von Obinutuzumab/Venetoclax bzgl. des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zu einer Chemoimmuntherapie (FCR, BR) bei jüngeren/fitten Patienten nachgewiesen werden (Eichhorst et al. 2022)

Venetoclax/Obinutuzumab als zeitlich befristete Therapie (12 Monate) hat sich insbesondere für die Subgruppe der Patienten mit mutiertem IGHV-Status als hoch-effektiv erwiesen, während Patienten mit unmutiertem IGHV-Status im Langzeitverlauf signifikant weniger von der Therapie profitieren. Für letztere Subgruppe wird eher eine kontinuierliche Therapie auf der Basis von BTKi (s. o.) favorisiert.

Ibrutinib plus Venetoclax (I + V):

Glow-Studie

Die Zulassung von Ibrutinib/Venetoclax (I + V) erfolgte am 9.8.2022 auf der Basis der Phase-III-Studie GLOW, die bei älteren/komorbiden Patienten ein besseres PFS mit I + V im Vergleich zu einer Kombination aus Chlorambucil plus Obinutuzumab nachwies (Kater et al. 2022). Ergänzend wurden die Daten einer weiteren Studie (Phase-II-Studie CAPTIVATE) (Tam et al. 2022), die auch fitte Patienten einschloss, für die Zulassung zugrunde gelegt. In dieser Studie konnte ein dauerhaftes Ansprechen auch bei Patienten mit Hochrisikomeerkmalen (insbesondere mit aberrantem TP53-Status) dokumentiert werden. Durch eine sich über 3 Zyklen erstreckende Monotherapie mit Ibrutinib mit nachfolgender Applikation der I + V-Kombination über 12 Zyklen konnte das Tumorlyserisiko deutlich reduziert werden, sodass die komplett orale Therapie in den meisten Fällen ambulant erfolgen kann. Insbesondere für fitte Patienten mit unmutiertem IGHV-Status, die eine zeitlich limitierte Therapie wünschen, stellt I + V eine sehr wirksame, aber gleichzeitig auf 15 Zyklen (ca. 14 Monate) befristete Therapie dar.

Zusammengefasst sollten komorbide Patienten mit günstigem Risikoprofil (mutierter IGHV-Status, keine del(17p) oder TP53-Mutation) präferenziell eine zeitlich

befristete Therapie mit Venetoclax/Obinutuzumab (über ca. 10,5 Monate) erhalten. Alternativ kann bei eingeschränkter Nierenfunktion oder Wunsch nach einer vollständig oralen ambulanten Therapie auch eine Primärtherapie mit einem Zweitgenerations-BTK-Inhibitor (Acalabrutinib oder Zanubrutinib), die als orale Dauertherapie zu applizieren ist, erfolgen oder alternativ mit Venetoclax/Obinutuzumab eine zeitlich befristete Therapie (über insgesamt 12 Monate). Bei schweren kardialen Komorbiditäten (u.a. ventrikuläre Extrasystolen) sollte jedoch Venetoclax/Obinutuzumab vorrangig, bei renalen Einschränkungen umgekehrt einer BTKI-basierten Therapie der Vorzug gegeben werden. Sofern keine Komorbiditäten oder Arzneimittelinteraktionen dagegensprechen, ist auch eine zeitlich limitierte (ca. 14 Monate), rein orale Therapie auf der Basis von Ibrutinib plus Venetoclax (I + V) in der Erstlinientherapie für Patienten mit mutiertem IGHV-Status möglich und erstattungsfähig. Als Alternative stehen bei Patienten mit mutiertem IGHV-Status oder bei Patienten, die keine Therapie mit einem Signalwegs-Inhibitor wünschen oder hierfür ungeeignet sind (z. B. kombinierte schwere kardiale und renale Vorerkrankungen), im Sinne einer Einzelfallentscheidung auch noch eine klassische Behandlung mit Chlorambucil/Obinutuzumab bzw. Bendamustin/Rituximab (Bendamustin dosisreduziert auf 70 mg/m², Tag 1 + 2) oder FCR zur Verfügung, wobei auf die in Studien belegte signifikant reduzierte Wirksamkeit im Vergleich zu BTK- bzw. BCL-2-Inhibitor-basierter Therapie explizit hingewiesen werden sollte.

Als Standard orientieren sich die Dosierungen aller Therapien an den Vorgaben multizentrischer Studien. Bei älteren und komorbiden CLL-Patienten kann eine Dosisreduktion im Einzelfall erforderlich sein, gelegentlich bei der ersten Gabe, häufiger im Verlauf weiterer Therapiezyklen als Anpassung an die individuellen Nebenwirkungen. Bei den komorbiden Patienten, vor allem bei Patienten mit umfangreicher Komedikation, ist auch das mögliche Auftreten von Medikamenteninteraktionen durch die neuen Arzneimittel zu beachten.

Therapieoptionen bei Patienten mit intermediärem genetischem Risiko mit unmutiertem IgHV-Status ohne del(17p) und/oder mutiertem TP53 oder komplex aberrantem Karyotyp

Für Patienten mit einem unmutiertem IGHV-Status, ohne weitere genetische Risikofaktoren (TP53-Aberration, komplexer Karyotyp), stehen die o. g. Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Die Auswahl der im Regelfall chemofreien Therapieoptionen richtet sich im Wesentlichen nach vorhandenen Komorbiditäten bzw. potentiellen Organtoxizitäten (insbesondere renal bzw. kardial) sowie möglichen Interaktionen mit bereits unabhängig von der CLL verordneten Medikamenten. Die vorhandenen Daten können folgendermaßen zusammengefasst werden:

Aufgrund eines erhöhten Progressions/Rezidivrisikos wird präferenziell eine kontinuierliche Therapie auf der Basis von Zweitgenerations-BTKI (Acalabrutinib +/- Obinutuzumab; Zanubrutinib) empfohlen. Insbesondere in der E1912-Studie (IR vs. FCR) zeigte sich innerhalb des Ibrutinib-Armes nach 4-jähriger Beobachtung kein Unterschied zwischen IGHV-mutierten und unmutierten-Patienten, jedoch ist die Datenlagen in anderen randomisierten Studien mit BTKI nicht so eindeutig. Von daher kann alternativ bei IGHV-unmutierten Patienten auch eine zeitlich befristete Therapie mit Venetoclax/Obinutuzumab (über ca. 10,5 Monate) erfolgen. Unter dieser Kombinationstherapie zeigte sich zwar im direkten Vergleich im Rahmen der CLL14-

Studie ein Nachteil unter Ven/Obi für Patienten mit IGHVunmut (im Vergleich zu IGHVmut), aber ein randomisierter direkter Vergleich zu BTKI-Dauertherapien steht derzeit noch aus (Daten CLL17 voraussichtlich erst ab 2024 verfügbar). Bei schweren kardialen Komorbiditäten (u. a. ventrikuläre Extrasystolen) ist Venetoclax/Obinutuzumab unabhängig vom IGHV-Status vorrangig zu empfehlen.

Sofern keine Komorbiditäten oder Arzneimittelinteraktionen dagegensprechen, ist auch eine zeitlich limitierte (ca. 14 Monate), rein orale Therapie auf der Basis von Ibrutinib plus Venetoclax (I + V) in der Erstlinientherapie für Patienten mit unmutiertem IGHV-Status zu erwägen. Jedoch zeigt sich im längeren Follow-up der GLOW-Studie innerhalb des I + V-Armes bereits ein deutlich schlechteres Outcome für Patienten mit IGHVunmut.

Bei Patienten, die keine Therapie mit einem Signalwegs-Inhibitor wünschen oder hierfür ungeeignet sind (z. B. kombinierte schwere kardiale und renale Toxizität), steht im Sinne einer Einzelfallentscheidung auch eine klassische Behandlung mit Chlorambucil/Obinutuzumab bzw. Bendamustin/Rituximab (Bendamustin dosisreduziert auf 70 mg/m², Tag 1 + 2) oder FCR zur Verfügung, wobei auf die in Studien belegte signifikant reduzierte Wirksamkeit im Vergleich zu BTK- bzw. BCL-2-Inhibitor-basierter Therapie explizit hingewiesen wird.

Therapieoptionen bei Patienten mit genetischem Hochrisiko mit del(17p) und/oder mutiertem TP53 oder komplex aberrantem Karyotyp

Patienten mit Nachweis einer del(17p) bzw. einer TP53-Mutation oder einem komplex aberrantem Karyotyp haben eine niedrigere Ansprechrate und ein kürzeres progressionsfreies Überleben sowie Gesamtüberleben nach einer Chemo- und Chemoimmuntherapie (Chlorambucil, fludarabinhaltige Schemata, Bendamustin, auch in Kombination mit Rituximab). Für Patienten mit therapiepflichtiger CLL und del(17p13)/TP53-Mutation oder einem komplex aberrantem Karyotyp sind, unabhängig vom Allgemeinzustand, unter Abwägung von Wirksamkeit und Nebenwirkungen der kontinuierliche Einsatz von BTKI (primär Acalabrutinib oder Zanubrutinib, sekundär Ibrutinib) empfohlen. Alternativ kann die Kombination aus Venetoclax/Obinutuzumab (über 12 Monate) in der Erstlinientherapie eingesetzt werden, wobei in der CLL14-Studie ein signifikant schlechteres PFS im Vergleich zu Subgruppen ohne TP53-Aberration gezeigt wurde. Seit August 2022 ist auch eine zeitlich limitierte (ca. 14 Monate) Kombinationstherapie auf der Basis von Ibrutinib plus Venetoclax (I + V) für CLL-Patienten in der Erstlinientherapie möglich, inklusive Patienten mit Hochrisiko-Aberration. In der GLOW-Studie wurden zwar Patienten mit TP53-Aberration ausgeschlossen, jedoch zeigte sich im Rahmen der CAPTIVATE-Studie auch in dieser Subgruppe, basierend auf einer kleinen Fallzahl (n = 27), ein gutes Ansprechen (Tam et al. 2022; Kater et al. 2022).

Bei Patienten, die für eine Therapie mit BTKI nicht geeignet sind, ist die Kombination Venetoclax/Obinutuzumab eine valide Alternative. Nur in Ausnahmefällen kann die Kombination aus Idelalisib/Rituximab unter Abwägung des Nebenwirkungsprofils erwogen werden. Bei Einsatz von Idelalisib sind eine stringente *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie(PJP)-Prophylaxe und auch ein CMV-Virämie-Screening durchzuführen.

Idelalisib

CMV-Screening

Therapieoptionen bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand

Für Patienten in schlechtem Allgemeinzustand steht die supportive Therapie an erster Stelle. Wenn der schlechte Allgemeinzustand wesentlich durch die CLL bedingt ist, ist auch der individuelle Einsatz antineoplastisch wirksamer Medikamenten wie Steroide oder Anti-CD20-Antikörper sinnvoll.

Rezidivtherapie und Therapie der refraktären CLL

Die Auswahl der Rezidivtherapie hängt von mehreren, individuellen Faktoren ab. Dies sind neben Alter und Komorbidität des Patienten vor allem klinische Parameter wie die Art der Primärtherapie, die damit erreichte Remissionsdauer und gegenüber der Erstdiagnose veränderte biologische Eigenschaften der CLL, z.B. der Nachweis von del(17p13) bzw. TP53-Mutation. Einen Überblick gibt Tabelle 5 (siehe auch Onkopedia-Leitlinie Stand Januar 2023) (Wendtner et al. 2023).

Refraktäre Patienten, Frührezidiv nach Chemoimmuntherapie (< 2–3 Jahre), Hochrisikopatienten

Patienten, die auf die derzeitigen Therapien refraktär sind oder nur eine kurze Remission (<24 Monate) erzielen, oder rezidierte Patienten mit Nachweis einer del(17p13) und/oder einer TP53-Mutation haben eine schlechte Prognose. Ihre

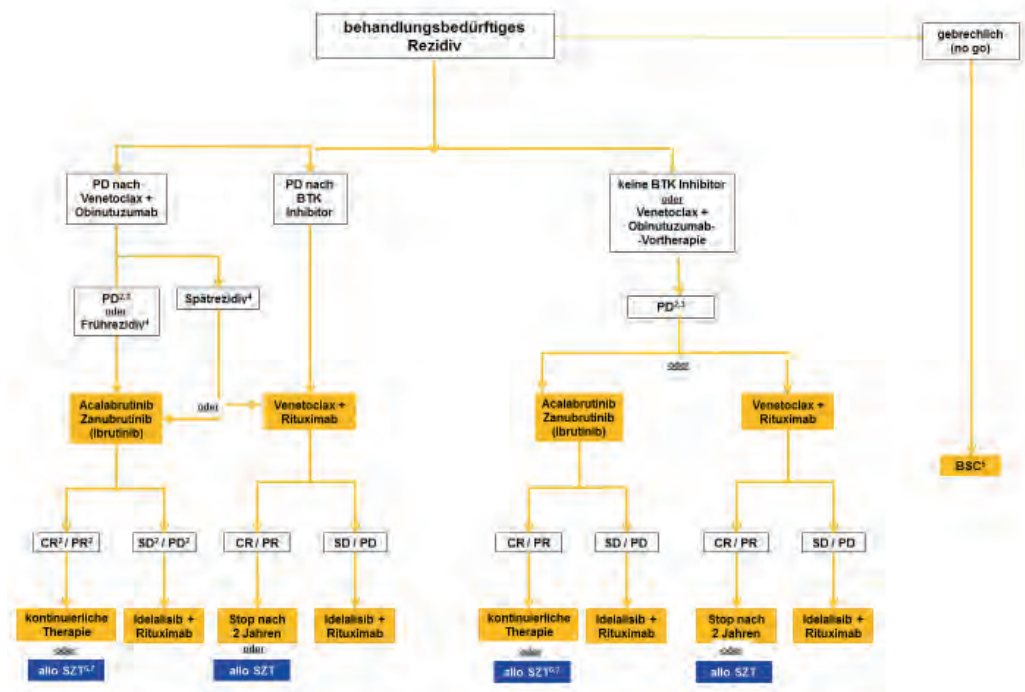


Abbildung 2 Therapie im Rezidiv

mittlere Gesamtüberlebenszeit lag vor Einführung der neuen Substanzen bei 1–2 Jahren, gerechnet ab dem Zeitpunkt der Salvagetherapie. Hierbei wird eine stabile Erkrankung bei behandlungspflichtigen Patienten nach den Kriterien des IWCLL 2018 ebenfalls als Therapieversagen gewertet.

Inzwischen stehen mit dem BTK-Inhibitor Ibrutinib, Acalabrutinib, Zanubrutinib, dem PI3K-delta-Inhibitor Idelalisib und dem BCL-2-Inhibitor Venetoclax drei zielgerichtete Arzneimittelgruppen für dieses Patientenkollektiv zur Verfügung. Die aktuellen Daten zum Vergleich mit dem bisherigen Therapiestand können folgendermaßen zusammengefasst werden:

RESONATE-1-Studie

Der BTK-Inhibitor Ibrutinib führt in der RESONATE-1-Studie im Vergleich mit dem Anti-CD20-Antikörper Ofatumumab zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,13; Median nicht erreicht) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,59) (Byrd et al. 2014).

ALPINE-Studie

Der BTK-Inhibitor Zanubrutinib führte in der ALPINE-Studie bei Patienten mit rezidivierter CLL im Vergleich zu Ibrutinib zu einer verbesserten Remissionsrate (80,4 % vs. 72,9 %, $p = 0,0264$) bzw. einem verbesserten 1-Jahres-PFS (90 % vs. 78 %; ASH 2022). In der Subgruppe der Patienten mit TP53-Aberration zeigte sich ein deutlich verbessertes Ansprechen im Vergleich zu Ibrutinib (83 % vs. 54 %) (ASH 2022).

MURANO-Studie

Der BCL-2-Inhibitor Venetoclax führt in Kombination mit Rituximab in der MURANO-Studie bei Patienten ab dem ersten Rezidiv gegenüber Bendamustin/Rituximab zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,16; Median nicht erreicht) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,50; Median nicht erreicht), zu einer Erhöhung der Rate hämatologischer Remissionen sowie von MRD-Negativität (Seymour et al. 2018). Zudem liegt mit einer Therapiedauer von insgesamt 2 Jahren (6 Monate Venetoclax plus Rituximab gefolgt von 18 Monaten Venetoclax) eine zeitlich begrenzte Therapie (im Vergleich zu einer kontinuierlichen Therapie mit Ibrutinib) im Rezidiv vor (Kater et al. 2019).

Venetoclax führt bei Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL mit Nachweis einer $\text{del}(17\text{p}13)$ bzw. einer TP53-Mutation und nach Vorbehandlung mit einem Inhibitor des BCR-Signalübertragungswegs als Monotherapie in einer einarmigen Studie zu einer Remissionsrate von 79% (Stilgenbauer et al. 2016; Stilgenbauer et al. 2018). Patienten mit diesen Hochrisikomerkmale sollten primär auch analog der MURANO-Studie (Seymour et al. 2018) mit einer Kombination aus Venetoclax/Rituximab über 2 Jahre behandelt werden, bei unvollständiger Remission nach 2 Jahren könnte jedoch eine Monotherapie mit Venetoclax angeschlossen werden. Der PI3K-delta-Inhibitor Idelalisib führt in Kombination mit Rituximab gegenüber einer Rituximab-Monotherapie bei Patienten mit rezidivierter CLL und Komorbidität ebenfalls zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,15; Median nicht erreicht) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,22; Median nicht erreicht) (Furman et al. 2014; Sharman et al. 2019). In drei randomisierten, bisher nicht publizierten Idelalisib-Studien zur Erstlinientherapie der CLL und zur Therapie rezidivierter indolenter Non-Hodgkin-Lymphome wurde eine erhöhte Todesfallrate in den Idelalisib-Kombinationsarmen beobachtet. Es wird deshalb jetzt bei allen Patienten eine Prophylaxe gegen *Pneumocystis jirovecii* sowie eine regelmäßige Kontrolle auf Entzündungszeichen, insbesondere hinsichtlich einer CMV-Virämie, empfohlen.

Die Therapieempfehlung (siehe Abbildung 2) hängt ganz wesentlich von der vorausgegangenen Therapie ab:

Bei Patienten nach Erstlinienbehandlung mit Chemoimmuntherapie stehen neben der Kombination aus Venetoclax/Rituximab alternativ auch BTK-Inhibitoren (ohne anti-CD20 mAbs) in der Zweitlinie zur Verfügung.

Bei Patienten mit Ibrutinib-Vorbehandlung und Progress stellt die Kombination Venetoclax/Rituximab aufgrund der hohen Effektivität und der limitierten Therapiedauer (2 Jahre) den präferierten Therapiestandard ab der Zweitlinientherapie unabhängig von Risikofaktoren (TP53-Aberration) und Fitness dar. Alternativ kommt auch Venetoclax Monotherapie infrage (Jones et al. 2018).

Bei Patienten mit einer Vortherapie mit Venetoclax plus Obinutuzumab (CD20-Antikörper) scheint bei einer längeren Remission (mind. 24 Monate) eine erneute Therapie mit Venetoclax (plus Rituximab, entsprechend derzeitiger Zulassung) wirksam zu sein, insbesondere bei längerer Remissionsdauer (> 2–3 Jahre). Bisher gibt es jedoch nur unzureichend Daten, nach welcher Remissionsdauer eine Re-Therapie mit dem BCL-2-Inhibitor sinnvoll ist. BTK-Inhibitoren zeigen alternativ auch nach einer Vortherapie mit Venetoclax/Obinutuzumab eine sehr gute Wirksamkeit.

Nicht-kovalent bindende BTKi wie z. B. Pirtobrutinib zeigen auch bei doppelt refraktären CLL-Patienten (Progress nach BTKi und BCL-2i-Vortherapie) eine sehr gute Wirksamkeit bei gutem Verträglichkeitsprofil (Mato et al. 2021). Sie sind jedoch derzeit nur im Kontext von Studien verfügbar und noch nicht in der EU für die Behandlung der CLL zugelassen.

Zusammengefasst ist nach Venetoclax/Obinutuzumab-Vorbehandlung ggf. eine Re-Therapie oder ein Wechsel auf einen BTK-Inhibitor möglich. Umgekehrt kann nach Therapieversagen mit einem BTK-Inhibitor eine Therapie mit Venetoclax erfolgen. Bei Unverträglichkeit kann eine Umstellung, insbesondere auf einen „3.-Generation“-BTKi, erfolgen. Bei Verwendung von BTKi sind Zweitgenerations-BTKi (Acalabrutinib, Zanubrutinib) aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils und der z.T. besseren Effektivität (Zanubrutinib) zu bevorzugen. Belastbare Daten über die optimale Sequenz liegen bisher nicht vor.

Bei Progress oder frühem Rezidiv (< 24 Monate): Ausschluss einer Richter-Transformation mittels PET-CT und LK-Histologie.

Allogene Stammzelltransplantation

Die allogene Stammzelltransplantation ist auch bei der CLL assoziiert mit signifikanter Morbidität und Mortalität. Hervorgerufen wird diese einmal durch die Toxizität der Konditionierungsregime als auch durch die GVHD und Infektionen. Trotzdem kann auch bei der CLL nach allogener Stammzelltransplantation eine langfristige Krankheitskontrolle erzielt werden. Das Gesamtüberleben erreicht ein Plateau bei etwa 40%. Die Einführung von dosisreduzierten Konditionierungen (RIC) konnte die therapieassoziierte Mortalität deutlich vermindern. Hauptvorteil der allogenen Transplantation ist der Graft-versus-Leukämie-Effekt, der auch bei der CLL vorhanden ist. Donor-Lymphozyteninfusionen oder das Absetzen der Immunsuppression können auch nach RIC zu anhaltenden Remissionen führen. Somit können Patienten, die aufgrund ihres Alters bzw. ihrer intensiven Vorbehandlung nicht mehr die myeloablativen Konditionierungsschemata tolerieren können, der allogenen PBST zugeführt werden (Dreger et al. 2007). Die European Research Initiative on CLL (ERIC) und die European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) haben die Indikationskriterien aktuell mit nachfolgender Unterteilung revidiert:

signifikante Morbidität und Mortalität

Graft-versus-Leukämie-Effekt

- CLL-Hochrisiko I: resistent gegenüber Chemoimmuntherapie (falls durchgeführt), TP53-Mutation oder -Deletion, sensitiv gegenüber Signalwegs-Inhibitoren (BTK-Inhibitoren, Venetoclax);
- CLL-Hochrisiko II: resistent gegenüber Chemoimmuntherapie und gegenüber mindestens einem Signalwegs-Inhibitor (BTK-Inhibitor und/oder Venetoclax)

Bei Patienten mit Hochrisiko I kann bei Ansprechen auf eine zielgerichtete Substanz eine allogene Transplantation bei niedrigem Transplantationsrisiko (gut passender Spender, keine Komorbidität, <65 Jahre) erwogen werden. Im Gegensatz dazu wird bei Patienten mit TP53-Aberration eine konsolidierende allogene Transplantation nach der ersten Therapielinie nicht mehr empfohlen.

Bei Patienten mit Hochrisiko II, die sowohl auf Chemoimmuntherapie und mindestens eine gezielte Therapie refraktär sind, stellt die allogene Transplantation unabhängig vom TP53-Status eine Option dar. Auch Patienten mit CLL und Richter-Transformation sollten einer allogenen Transplantation zugeführt werden, sofern dies die Fitness des Patienten und die Spendersituation erlauben.

Indikation, Zeitpunkt und Durchführung einer Transplantation inklusive der Spendersuche sollten in enger Kooperation mit einem Transplantationszentrum vor Einleitung einer Salvage- bzw. Erstlinientherapie abgeklärt werden. Ein wichtiger prognostischer Faktor für das Erreichen einer langfristigen Krankheitskontrolle ist das Vorhandensein einer Remission zum Zeitpunkt der allogenen Transplantation. Die Transplantation sollte, sofern möglich, innerhalb klinischer Studien erfolgen.

CAR-T-Zell(CART)-Therapie

Die CAR-T-Zell-Therapie ist eine Krebsimmuntherapie, die auf gentechnisch veränderten T-Zellen basiert.

Vor etwas mehr als 10 Jahren wurde der erste CLL-Patient innerhalb einer experimentellen Studie mit CART-Therapie behandelt (Porter et al. 2011). Auch wenn einige Patienten dieser ersten Phase-I-Studien auch heute noch in Remission sind und CARTs inzwischen bei etlichen lymphatischen Erkrankungen erfolgreich eingesetzt werden, ist diese Behandlung für CLL-Patienten weiterhin experimenteller Natur (Melenhorst et al. 2022). Eine Zulassung für Patienten mit CLL besteht bisher nicht. Allerdings rekrutieren bzw. werden Studien zur Behandlung von CLL-Patienten mit verschiedenen CART-Produkten in den nächsten Jahren rekrutieren. Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse vor allem in der r/r-Situation bietet sich diese Therapie vor allem für jüngere r/r-CLL-Patienten nach Rezidiven nach BTK und BCL-2 gerichteten Therapien an.

Aktuell bereits eine zugelassene Therapieoption sind CART-Produkte in der Behandlung der Richter-Transformation. Bei einer Transformation in ein diffus großzelliges B-Zell-Lymphom kann eine CART-Behandlung nach aktuellem Zulassungsstand nach zwei oder mehr systemischen Therapien erfolgen. Auch eine Behandlung der Transformation in der 2. Linie (gerechnet ab Transformation) ist bei frühem Rezidiv u. U. möglich. Einschränkend muss hierbei angemerkt werden, dass in den entsprechenden Zulassungsstudien z.B. zu Tisagenlecleucel (JULIET) oder Lisocabtag (TRANSCEND) keine oder nur sehr wenige Patienten mit Richter-Transformation eingeschlossen wurden. Zudem waren die in diesen kleinen Subgruppen erzielten Ergebnisse schlechter als in der Gesamtkohorte. Es laufen aber derzeit eine ganze Reihe weiterer Phase-I- bis Phase-III-Studien mit bisher größtenteils nur in Abstract-

Form publizierten Ergebnissen, die erste vielversprechende Ergebnisse zeigen. Entsprechende Patienten sollten daher in Zentren frühzeitig vorgestellt werden.

Behandlung von Komplikationen

Richter-Transformation

Von einer Richter-Transformation spricht man, wenn sich aus einer CLL ein aggressives, meist diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom entwickelt. Die Inzidenz liegt bei 3–10% aller CLL-Patienten, die Prognose ist ungünstig. Klinisch imponieren die Patienten mit einer rapiden Größenzunahme der Lymphknoten, Fieber, Gewichtsverlust und LDH-Erhöhung.

Bei Patienten mit Transformation der CLL in ein aggressives Non-Hodgkin-Lymphom im Sinne einer Richter-Transformation kann eine CIT auf der Basis von R-CHOP wie bei einem DLBCL durchgeführt werden. Diese Therapien führen zu Remissionen, die allerdings häufig nur von kurzer Dauer sind. In einer Phase-II-Studie zeigten sich bei 15 Patienten mit Richter-Syndrom Ansprechraten von 67%, ein medianes PFS von 10 Monaten und ein medianes OS von 21 Monaten (Langerbeins et al. 2014). Bei biologisch jungen Patienten wird eine allogene Stammzelltransplantation empfohlen, insbesondere wenn NHL und CLL klonal verwandt sind (kein unabhängiges Zweitlymphom). Bei Kontraindikationen gegen eine allogene Stammzelltransplantation kann eine Immuntherapie mit Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren (derzeit off-label) erwogen werden (Ding et al. 2017). Bei Patienten mit Richter-Transformation in ein Hodgkin-Lymphom kann eine Chemotherapie wie bei primärem Hodgkin-Lymphom durchgeführt werden.

[Checkpoint-Inhibitoren](#)

Infektionen

Infektionen sind die häufigste Komplikation bei CLL. Etwa 50% aller CLL-Patienten sterben an Infektionen. Höhere Infektionsraten sind assoziiert mit fortgeschrittenem Stadium der CLL, höherem Alter, Zahl der Vortherapien, Art der Vortherapien, Einsatz von Steroiden, schlechtem Ansprechen auf die Therapien, hypogammaglobulinämie mit niedrigem IgG-Spiegel, persistierender und hochgradiger Neutropenie, niedrigem CD3/CD4-Lymphozytenwert und renaler Dysfunktion. Das Spektrum der Infektionen hat sich seit dem zunehmenden Einsatz von Purinanaloga verschoben. Mit zunehmender T-Zell-Depletion nehmen opportunistische Infektionen zu, wie z. B. *Pneumocystis-jiroveci*-Pneumonien. Herpesviren, vor allem *Varizella-zoster*-Virus, treten vermehrt bei diesen Patienten auf. Meist bleiben diese Infektionen auf die Haut beschränkt.

Vakzinierungen führen bei CLL-Patienten oft nur zu einer mäßigen und kurz dauernden serologischen Immunantwort. Dennoch werden Impfungen gegen Influenza, Pneumokokken und *Haemophilus influenzae* empfohlen. Kontrollierte Studien liegen jedoch nicht vor. Seit Dezember 2018 empfiehlt die *Ständige Impfkommission* (STIKO) die Impfung mit dem adjuvantierten Herpes-zoster-Subunit(HZ/su)-Impfstoff Shingrix® zur Verhinderung von Herpes zoster (HZ) und postherpetischer Neuralgie (PHN) allen Personen ab einem Alter von 60 Jahren (Standardimpfung). Die Impfung mit dem HZ/su-Impfstoff ist als Indikationsimpfung ebenso für Personen ab 50 Jahren mit einem erhöhten Risiko für den HZ und für eine PHN

[Herpes-Zoster-Impfung](#)

infolge einer Grundkrankheit oder wegen einer Immunsuppression empfohlen. Durch die Impfung soll die T-Zell-vermittelte Immunabwehr gegenüber Varizella-zoster-Viren (VZV) gesteigert und so der Zoster nach Reaktivierung der latent in den Nervenganglien verbliebenen VZV verhindert werden. Die HZ-Impfung mit dem Totimpfstoff kann entsprechend den Fachinformationen zusammen mit einem inaktivierten, nichtadjuvantierten saisonalen Influenzaimpfstoff erfolgen. Die Gabe von intravenösen Immunglobulinen ist assoziiert mit einer Reduktion von bakteriellen Infektionen bei Patienten mit Hypogammaglobulinämie und/oder rezidivierenden Infektionen, hat aber keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität (Raanani et al. 2008).

Therapie von Autoimmunzytopenien

Die Inzidenz von Autoimmunzytopenien ist bei CLL-Patienten signifikant höher als in der Normalbevölkerung mit einer Prävalenz von 10–20%. Es können Autoantikörper gegen Erythrozyten, Thrombozyten oder Granulozyten auftreten (Hodgson et al. 2011). Ein negativer Coombstest hat einen hohen prädiktiven Vorhersagewert, keine autoimmunhämolytische Anämie (AIHA) zu entwickeln. AIHA können auch durch Fludarabin-Monotherapien ausgelöst werden. Sowohl bei AIHA mit Wärmeautoantikörpern als auch autoimmunbedingten Thrombozytopenien ohne sonstige Symptome einer behandlungsbedürftigen CLL ist die Gabe von Steroiden (Prednison mit einer initialen Dosierung von 1–1,5 mg/kg KG pro Tag) die Therapie der ersten Wahl. Bei Nichtansprechen kann eine Therapie mit hoch dosierten Immunglobulinen versucht werden.

Alternative Therapieoption bei fehlendem Ansprechen auf Kortikosteroide sind Rituximab mono, Rituximab/Bendamustin, Rituximab/Cyclophosphamid/Dexamethason (RCD) oder ggf. R-CHOP bei fitten Patienten. Die Monotherapie mit Purinanaloga ist bei aktiven Autoimmunphänomenen kontraindiziert.

Studien

Die verschiedenen multizentrischen Studien der DCLLSG verfolgen die Strategie einer risiko-, stadien- und altersadaptierten Therapie.

Im Rahmen des Konzepts der Studiengruppe werden Patienten nicht nur nach dem Alter, sondern anhand der Kreatinin-Clearance und einem Komorbiditätsindex (CIRS) entweder in eine Gruppe mit gutem Allgemeinzustand, die intensiv therapiert werden kann, oder in die Gruppe der Patienten, die nicht mehr intensiv behandelt werden kann, den Therapiestudien zugeordnet. Die aktuell aktiven Protokolle sind über die Homepage der DCLLSG abzurufen: www.dclls.de.

Homepage der DCLLSG

Was ist neu? Was sollte beachtet werden?

1. CLL-IPI: neuer prognostischer Index für therapienaive Patienten.
2. Die prädiktiven Parameter del(17p) und/oder TP53, Zytogenetik, Karyotyp und der IGHV-Status sollten vor Einleitung einer Therapie bestimmt werden.
3. Chemofreie Kombinationen mit zielgerichteten Substanzen +/- Antikörpern sind sowohl in der Erstlinientherapie als auch im Rezidiv zugelassen und ersetzen zunehmend die Chemoimmuntherapie.
4. Neue zielgerichtete Substanzen können in allen Therapielinien eingesetzt werden.
5. Nebenwirkungen der neuen zielgerichteten Substanzen müssen beachtet werden (vor allem kardiale und renale Vorerkrankungen sollten beachtet werden).
6. Bei der Richter-Transformation kommen zelluläre Therapien (CAR-T und allogene Transplantation) zum Einsatz. Checkpoint-Inhibitoren in Kombination mit zielgerichteten Substanzen werden aktuell in Studien geprüft und sind kein Standard.
7. Eine Impfung gegen Varizella-zoster-Virus wird durch die STIKO für CLL-Patienten ab 50 Jahren empfohlen.

Erklärung zu Interessenkonflikten

M. Hoehstetter und C.-M. Wendtner haben Honorare oder Kostenerstattungen von Abbvie, BMS, Gilead, GSK, Hexal, Janssen-Cilag, MEI Pharma, Novartis und Roche erhalten. M. Dreyling erhielt Forschungsunterstützung von Abbvie, Bayer, BMS/Celgene, Gilead/Kite, Janssen, Roche und war Beiratsmitglied von Abbvie, Bayer, BMS/Celgene, Gilead/Kite, Janssen, Roche und erhielt Honorare oder Kostenerstattungen von Abbvie, Bayer, BMS/Celgene, Gilead/Kite, Janssen, Roche. C. Bogner, T. Herold und F. S. Oduncu geben keine Interessenkonflikte an.

Literatur

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronisch lymphatischen Leukämie (2018) www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-032OLk_S3_Chronisch-lymphatische-Leukaemie_2018-04.pdf
- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al (2022) The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36(7): 1720–48
- Baliakas P, Jeromin S, Iskas M et al (2019) Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations, and clinical impact. *Blood* 14;133(11): 1205–16
- Binet JL, Auquier A, Dighiero G et al (1981) A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 48(1): 198–206
- Blombery P, Anderson MA, Gong JN et al (2019) Acquisition of the Recurrent Gly101Val Mutation in BCL2 Confers Resistance to Venetoclax in Patients with Progressive Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer Discov* 9(3): 342–53
- Burger JA, Gribben JG (2014) The microenvironment in chronic lymphocytic leukemia (CLL) and other B cell malignancies: insight into disease biology and new targeted therapies. *Sem Cancer Biol* 24: 71–81
- Burger JA, Tedeschi A, Barr PM et al (2015) Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 373(25): 2425–37
- Byrd JC, Brown JR, O'Brien S et al (2014) Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 371(3): 213–23
- Catera R, Silverman GJ, Hatzl K et al (2008) Chronic lymphocytic leukemia cells recognize conserved epitopes associated with apoptosis and oxidation. *Mol Med* 14(11–12): 665–74
- Chiorazzi N, Rai KR, Ferrarini M (2005) Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 352(8): 804–15
- Chu CC, Catera R, Zhang L et al (2010) Many chronic lymphocytic leukemia antibodies recognize apoptotic cells with exposed nonmuscle myosin heavy chain IIA: implications for patient outcome and cell of origin. *Blood* 115(19): 3907–15
- Chu CC, Zhang L, Dhayalan A et al (2011) Torque teno virus 10 isolated by genome amplification techniques from a patient with concomitant chronic lymphocytic leukemia and polycythemia vera. *Mol medicine* 17(11–12): 1338–48
- Crespo M, Bosch F, Villamor N et al (2003) ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 348(18): 1764–75
- Damle RN, Wasil T, Fais F et al (1999) Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 94(6): 1840–7
- Ding W, Dong H, Call TG et al (2017) Pembrolizumab in patients with CLL and Richter transformation or with relapsed CLL. *Blood* 129(26): 3419–27
- Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A et al (2000) Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 343(26): 1910–6
- Dreger P, Brand R, Michallet M (2007) Autologous stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia. *Sem Hematol* 44(4): 246–51
- Eichhorst B, (2022) A Randomized Phase III Study of Venetoclax-Based Time-Limited Combination Treatments (RVe, GVe, GIVe) Vs Standard Chemoimmunotherapy (CIT: FCR/BR) in Frontline Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) of Fit Patients: PFS Co-Primary Endpoint Analysis of the GAIA/CLL13 Trial. EHA Abstract LB2365
- Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G et al (2006) Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 107(3): 885–91
- Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J et al (2019) Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med* 380(23): 2225–36
- Furman RR, Sharman JP, Coutre SE et al (2014) Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 370(11): 997–1007
- Goede V, Fischer K, Busch R et al (2014) Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 370(12): 1101–10
- Hallek M, Cheson BD, Catovsky D et al (2018) iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 131(25): 2745–60
- Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G et al (2010) Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 376(9747): 1164–74
- Hallek M, Wanders L, Ostwald M et al (1996) Serum beta(2)-microglobulin and serum thymidine kinase are independent predictors of progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia and immunocytoma. *Leuk Lymphoma* 22(5–6): 439–47
- Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A et al (1999) Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 94(6): 1848–54
- Herling CD, Cymbalista F, Groß-Ophoff-Müller C et al (2020) Early treatment with FCR versus watch and wait in patients with stage Binet A high-risk chronic lymphocytic leukemia (CLL): a randomized phase 3 trial. *Leukemia* 34(8): 2038–50
- Hillmen P, Brown JR, Eichhorst BF et al (2020) ALPINE: zanubrutinib versus ibrutinib in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Future Oncol*. 16(10): 517–23; doi: 10.2217/fo-2019-0844
- Hodgson K, Ferrer G, Pereira A et al (2011) Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: diagnosis and treatment. *Brit J Haematol* 154(1): 14–22
- Hoechstetter MA, Busch R, Eichhorst B et al (2017) Early, risk-adapted treatment with fludarabine in Binet stage A chronic lymphocytic leukemia patients: results of the CLL1 trial of the German CLL study group. *Leukemia* 31(12): 2833–7
- Jones JA, Mato AR, Wierda WG et al (2018) Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncology* 19(1): 65–75

- Kater AP, Owen C, Moreno C et al (2022). Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities. *NEJM Evid* 2022; 1(7); doi: 10.1056/EVIDoaa2200006
- Kater AP, Seymour JF, Hillmen P et al (2019) Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol* 37(4): 269–277
- Kittai AS et al (2021) The impact of increasing karyotypic complexity and evolution on survival in patients with CLL treated with ibrutinib. *Blood* 138(23): 2372–82
- Krober A, Bloehdorn J, Hafner S et al (2006) Additional genetic high-risk features such as 11q deletion, 17p deletion, and V3–21 usage characterize discordance of ZAP-70 and VH mutation status in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 24(6): 969–75
- Krober A, Seiler T, Benner A et al (2002) V(H) mutation status, CD38 expression level, genomic aberrations, and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 100(4): 1410–6
- Langerbeins P, Busch R, Anheier N et al (2014) Poor efficacy and tolerability of R-CHOP in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and Richter transformation. *Am J Hematol* 89(12): E239–43
- Langerbeins P, Zhang C, Robrecht S et al (2022) The CLL12 trial: ibrutinib vs placebo in treatment-naïve, early-stage chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 139(2): 177–187
- Lucas F, Larkin K, Gregory CT et al (2020) Novel BCL2 mutations in venetoclax-resistant, ibrutinib-resistant CLL patients with BTK/PLCG2 mutations. *Blood* 11; 135(24): 2192–5
- Mato AR, Nirav NS, Wojciech J et al (2021) Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. *Lancet* 6; 397(10277): 892–901
- Melenhorst J, Chen G, Meng Wang M et al (2020) Decade-long leukaemia remissions with persistence of CD4+ CART cells. *Nature* 602(7897): 503–9
- Moreno C, Greil R, Demirkan F et al (2019) Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20(1): 43–56
- Pflug N, Bahlo J, Shanafelt TD et al (2014) Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 124(1): 49–62
- Porter DL, Kalos M, Zheng Z et al (2011) Chimeric Antigen Receptor Therapy for B-cell Malignancies. *J Cancer* 2: 331–2
- Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M et al (2008) Immunoglobulin prophylaxis in hematological malignancies and hematopoietic stem cell transplantation. *The Cochrane database of systematic reviews* (4): CD006501
- Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP et al (1975) Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 46(2): 219–34
- Seiler T, Woelfle M, Yancopoulos S et al (2009) Characterization of structurally defined epitopes recognized by monoclonal antibodies produced by chronic lymphocytic leukemia B cells. *Blood* 114(17): 3615–24
- Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst BF et al (2018) Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 378(12): 1107–20
- Shanafelt TD, Wang XV, Hanson CA et al (2022) Long-term outcomes for ibrutinib-rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trial. *Blood* 14; 140(2): 112–20
- Shanafelt TD, Wang V, Kay NE et al (2018) A randomized phase III study of ibrutinib (PCI-32765)-based therapy vs standard fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) chemoimmunotherapy in untreated younger patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL): a trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E1912). *Blood* 132: LBA-4 (Abstract)
- Sharman JP, Egyed M, Jurczak W et al (2020) Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 395: 1278–91
- Sharman JP, Coutre SE, Furman RR et al (2019) Final Results of a Randomized, Phase III Study of Rituximab With or Without Idelalisib Followed by Open-Label Idelalisib in Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* 37(16): 1391–1402
- Souers AJ, Levenson JD, Boghaert ER et al (2013) ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. *Nat Med* 19(2): 202–8
- Stilgenbauer S, Eichhorst BF, Schetelig J (2018) Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: results from the full population of a phase II pivotal trial. *J Clin Oncol* 36(19): 1973–80
- Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J et al (2016) Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 17(6): 768–78
- Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P et al (2014) Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood* 123(21): 3247–54
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H et al (2016) The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 127(20): 2375–90
- The Surveillance E, and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute (2021) Cancer Stat Facts: Leukemia—Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html
- Tam CS, Brown JR, Kahl BS et al (2022) Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 23(8): 1031–43
- Tam CS, Allan JN, Siddiqi T et al (2022) Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. *Blood* 139(22): 3278–89
- Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA et al (2018) Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med* 379: 2517–28
- Woyach JA, Furman RR, Liu TM et al (2014) Resistance mechanisms for the Bruton's tyrosine kinase inhibitor Ibrutinib. *N Engl J Med* 12; 370(24): 2286–94
- Yang C, Zhang X (1991) Incidence survey of leukemia in China. *Chin Med Sci J* 6: 65–70

Mantelzellymphome

E. Silkenstedt, E. Hoster, F. Bassermann, M. Rudelius,
M. Unterhalt, M. Dreyling

Schlagwörter

- **Cyclin D1** • **Proliferationsrate** • **MIPI-c** • **Immunchemotherapie**
- **autologe Stammzelltransplantation** • **Erhaltung** • **BTK-Inhibition**
- **CAR-T-Zellen**

Das Mantelzellymphom wird seit Einführung der REAL-Klassifikation (1994) und der auf ihr basierenden WHO-Klassifikation als eigenständige Entität anerkannt (Alaggio et al. 2022; Campo et al. 2022). Mantelzellymphome treten mit einer Inzidenzrate von 2–3/100 000 Einwohnern pro Jahr auf und machen in Westeuropa ca. 5–7% aller malignen Lymphome aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 65 Jahren, wobei Männer in einem Verhältnis von 3:1 deutlich häufiger erkranken als Frauen (Dreyling et al. 2017).

Histologie und Immunphänotyp

Das histologische Bild des Mantelzellymphoms ist durch kleine bis mittelgroße lymphoide Zellen geprägt, die Zentrozyten ähneln und die nicht selten in ein lockeres Netzwerk follikulärer, dendritischer Retikulumzellen eingebettet sind. Die Infiltratzellen wirken monomorph und zeigen teils eingekerbte, teils auch runde Kerne. Das Wachstumsmuster kann diffus oder mit etwas geringerer Häufigkeit nodulär sein. Selten kommt auch ein Wachstum in den Mantelzonen vor, was Ausdruck eines früheren Erkrankungsstadiums sein kann (Tiemann et al. 2005). Beim „klassischen“ Typ fehlen transformierte Zellen, die an Zentroblasten oder Immunoblasten erinnern, praktisch vollständig, was die differenzialdiagnostische Abgrenzung zu anderen Lymphomtypen, speziell auch dem follikulären Lymphom, erleichtert. Neben diesem klassischen zentrozytischen Typ sind blastoide und pleomorphe Varianten beschrieben worden, die durch eine mehr blastär wirkende Zellpopulation, eine oft hohe Zellproliferation, eine Expression von *p53* und einen klinisch meist rasch progredienten Verlauf charakterisiert sind (Alaggio et al. 2022; Campo et al. 2022), wobei ein *Ki67* $\geq 30\%$ als prognostisch relevant eingestuft wurde (Hoster et al. 2016).

Der Immunphänotyp der neoplastischen Zellen ähnelt dem reifer B-Lymphozyten in der Mantelzone normaler Lymphfollikel und ist gekennzeichnet durch eine Expression der Antigene CD19, CD20 und CD79a bei aberranter und diagnostisch richtungsweisender Koexpression des T-Zell-Antigens CD5. Im Gegensatz zur CLL zeigen die Tumorzellen jedoch keine CD23-Expression. Diagnostisch entscheidend ist die konstitutionelle Cyclin-D1-Überexpression. Selten sind Cyclin-D1-negative Fälle, die eine Überexpression von Cyclin D2 oder Cyclin D3 aufweisen (Swerdlow et al. 2008). In Analogie zum follikulären Lymphom gibt es auch bei den Mantelzellymphomen eine In-situ-Neoplasie mit Cyclin-D1-positiven Tumorzellen.

*klassisches, blastoides
und pleomorphes MCL*

*konstitutionelle Cyclin-
D1-Überexpression*

len, welche auf die Mantelzone beschränkt bleiben und keine Architekturstörung verursachen. Wichtig ist es, diese Fälle nicht als manifestes klassisches Mantelzelllymphom zu diagnostizieren.

Zytogenetik und Molekulargenetik

Die aktuelle WHO-Klassifikation unterscheidet zwei biologisch und klinisch differente Subtypen des MCL: Das nodale MCL (80–90% der Fälle) ist charakterisiert durch einen unmutierten Status des Immunglobulin-heavy-chain-variant-Gens (*IGHV*), Überexpression von transcription factor Sex-Determining-Region-Y-Box-11 (*SOX11*), überwiegend nodalen Manifestationen und einen aggressiveren Verlauf, wobei das nicht-nodale, leukämische MCL (10–20% der Fälle) typischerweise *IGHV* mutiert und *SOX11*-negativ ist und sich mit einem oft leukämischen Blutbild und Splenomegalie sowie einem klinisch indolenten Verlauf präsentiert (Alaggio et al. 2022; Campo et al. 2022).

zwei klinische und biologische Subtypen

Charakteristisch für das Mantelzelllymphom ist die chromosomale Translokation t(11;14)(q13;q32), die zu einer Kopplung des Cyclin-D1-Gens (*CCND1*) von Chromosom 11 an den Promotor der schweren Immunglobulinrezeptorkette (*IgH*-Gen) auf Chromosom 14 führt und so unter die Kontrolle des IgH-Enhancers gerät. Dies bewirkt eine konstitutionelle Überexpression des zellzyklusregulierenden Proteins Cyclin D1 und damit eine vermehrte Zellproliferation (Jares et al. 2007). In den letzten Jahren konnte mittels Next-Generation-Sequenzierungsanalysen der genetische Hintergrund des MCL weiter entschlüsselt werden und eine Vielzahl rekurrenter somatischer Mutationen identifiziert werden, die Gene beinhalten, die in DNA-Reparaturmechanismen und Stresssignalwege involviert sind (*ATM*, *TP53*, *CDKN2A*), epigenetische Faktoren regulieren (*NSD2*, *KMT2D*, *MEF2B*, *KMT2C*, *SMARCA4*) und Homöostase, Wachstum und Apoptose von Zellen beeinflussen (*CCND1*, *TP53*, *CDKN2A*, *BIRC3*, *CARD11*, *TRAF2*, *RB1*, *POT1*, *NOTCH1/2*) (Bea et al. 2013; Parajalingam et al. 2020). Interessanterweise konnte für *ATM*, das mit ca. 43% die häufigste Mutationsfrequenz aufweist, keine Korrelation zu Unterschieden im klinischen Verlauf nachgewiesen werden (Parajalingam et al. 2020). Bisher ist nur für Mutationen in *TP53* eine gut definierte, funktionelle und klinische Relevanz bekannt (Aukema et al. 2018; Eskelund et al. 2017).

rekurrente somatische Mutationen

Prognostische Faktoren

Wichtige klinische Faktoren, die mit einem signifikant schlechteren Überleben assoziiert wurden, sind Alter, schlechter Allgemeinzustand, fortgeschrittenes Erkrankungsstadium (Ann-Arbor-Stadium III–IV), Splenomegalie und Anämie. Der beim diffusen großzelligen Lymphom etablierte International-Prognostic-Index (IPI) besitzt nur eingeschränkte prognostische Bedeutung beim Mantelzelllymphom. Dagegen wurde der mantelzelllymphomspezifische Risikoscore MIPI, der das fortgeschrittene Patientenalter und einen reduzierten Allgemeinzustand sowie LDH- oder Leukozyten-Erhöhung als Risikofaktoren einschließt, in einer Vielzahl von Studien bestätigt (Abbildung 1) (Hoster et al. 2008; Hoster et al. 2014).

MIPI

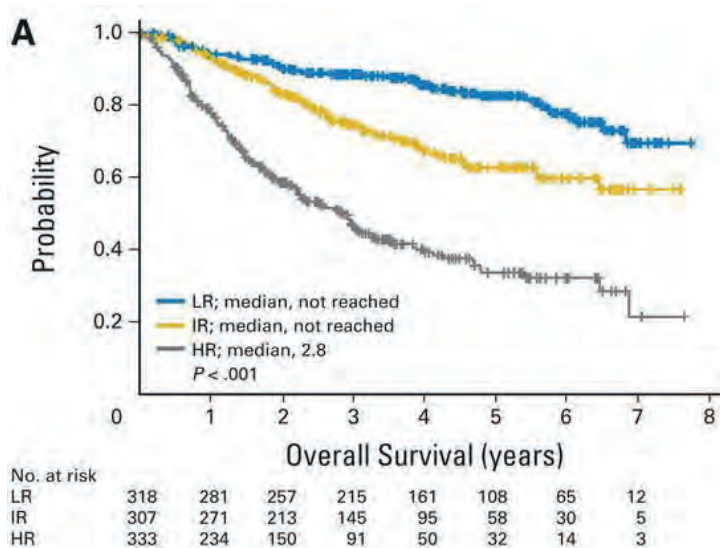


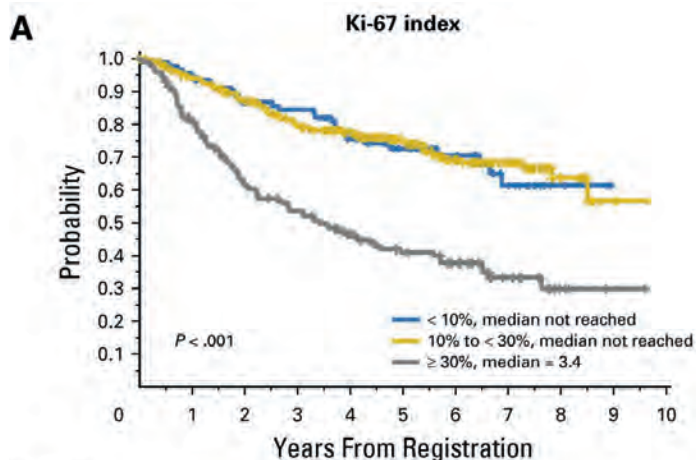
Abbildung 1 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom MIPI (low risk [LR], intermediate risk [IR], high risk [HR]) (Hoster et al. 2014)

Ki67-Färbeindex

Der wichtigste, von den klinischen Faktoren unabhängige biologische Prognosefaktor in Mantelzelllymphomen ist die Proliferationsrate bzw. die Expression proliferationsassoziierter Gene (Rosenwald et al. 2003; Rauer-Wunderlich et al. 2019). Speziell die standardisierte Bestimmung des Ki67-Färbeindex (Klapper et al. 2009) wird auch im klinischen Alltag in Kombination mit dem MIPI zur Abschätzung des individuellen Risikoprofils empfohlen (MIPI-c) (Hoster et al. 2016) (Abbildung 2).

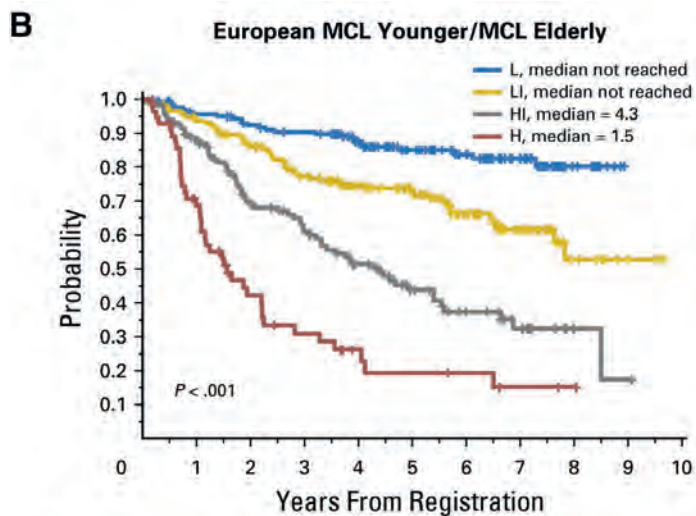
Klinische Präsentation

Die Mehrzahl der Fälle wird in einem fortgeschrittenen Ann-Arbor-Stadium (III–IV) mit generalisierter Lymphadenopathie diagnostiziert. Ein extranodaler Befall ist in ca. 90% der Fälle nachweisbar; dabei sind besonders häufig Knochenmark (53–82%), Leber (25%) und Gastrointestinaltrakt in Form einer lymphomatösen Polyposis (20–60%) betroffen. Eine B-Symptomatik mit Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß wird in weniger als 50% der Fälle beobachtet. In einigen Fällen kann die leukämische Manifestation mit Leukozytose in Kombination mit einer massiven Splenomegalie im Vordergrund stehen. Ein Teil dieser Patienten hat eine günstigere Prognose, diese Patienten weisen häufig auch einen Niedrigrisiko-MIPI und einen Ki67-Wert <math>< 10\%</math> auf (Dreyling et al. 2017).



No. at risk

< 10%	95	87	75	73	55	45	31	17	3	0
10% to < 30%	261	232	207	177	143	108	73	49	16	2
≥ 30%	152	116	83	71	52	42	31	17	4	1



No. at risk

L	162	147	139	134	110	86	65	40	11	0
LI	175	158	139	118	90	76	48	30	9	2
HI	116	96	69	57	43	28	18	11	2	1
H	55	34	18	12	7	5	4	2	1	0

L=low risk MIPI-c: low risk MIPI & Ki67<30%; LI=low-intermediate risk MIPI-c: low risk MIPI & Ki67≥30%; intermediate risk MIPI & Ki67<30%; HI=high-intermediate risk MIPI-c: intermediate risk MIPI & Ki67≥30%; high risk MIPI & Ki67<30%; H: high risk MIPI-c: high risk MIPI & Ki67≥30%.

Abbildung 2 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Zellproliferation (Ki67) allein (A) und in Kombination mit dem MIPI (B) (Hofter et al. 2016)

Tabelle 1 Empfehlungen zur Diagnostik

Art der Diagnostik	Untersuchungen
Labordiagnostik	<ul style="list-style-type: none"> • Blutbild, Differenzialblutbild • Serumchemie (inkl. LDH, Kreatinin) • optional: β_2-Mikroglobulin • Durchflusszytometrie peripheres EDTA-Blut (in > 20 % der Fälle Nachweis zirkulierender MCL-Zellen) • nur Studienfälle: MRD-Diagnostik (EDTA und Heparin Blut, vgl. entsprechende Studienprotokolle) • bei klinischem Verdacht Liquordiagnostik (Zellzahl, Zytologie, Immunphänotypisierung) • Hepatitis-B-/C- und HIV-Serologie
Lymphknoten-diagnostik	<ul style="list-style-type: none"> • bevorzugt exzisionale Lymphknotenbiopsie/-entnahme (Immunhistochemie, Zytogenetik)
Knochenmark-diagnostik	<ul style="list-style-type: none"> • Knochenmarkbiopsie → Histologie • Knochenmarkaspiration <ul style="list-style-type: none"> – Zytologie – Zytogenetik/FISH – ggf. MRD-Diagnostik (Studiendiagnostik)
bildgebende Diagnostik	<ul style="list-style-type: none"> • CT Hals, Thorax, Abdomen • Sonografie Abdomen und darstellbare LK-Regionen • bei klinischer Symptomatik oder frühen Stadien I/II: Gastroskopie, Koloskopie • bei frühen Stadien I/II ggf. PET/CT vor lokaler Radio
Toxizitätsuntersuchungen	<ul style="list-style-type: none"> • Kreatinin-Clearance • EKG • transthorakale Echokardiografie • Lungenfunktion (nur bei geplanter HD-Therapie) • ggf. neurologische Evaluation (vor Bortezomib)

Diagnostik

Diagnostisch erforderlich ist die Gewebsdiagnostik, bevorzugt exzisionale Lymphknotenbiopsie/-entnahme. Meist ist eine Immunhistochemie und Cyclin-D1-Färbung ausreichend. In den seltenen Fällen der Cyclin-D1-Negativität kann der Nachweis von *SOX11* zur Diagnosefindung beitragen. Die Translokation t(11;14) kann alternativ mittels klassischer Zytogenetik oder FISH nachgewiesen werden. Die PCR ist aufgrund der unterschiedlichen Translokations-Bruchpunkte (major translocation cluster) nur in 20–30% positiv. Zur Diagnosesicherung empfiehlt sich bei Erstdiagnose bei fraglichem Befund (z.B. fehlende Cyclin-D1-Färbung) bzw. grundsätzlich bei Studienfällen die Einholung einer referenzpathologischen Begutachtung. Zur Festlegung des Stadiums ist eine CT-Staging-Untersuchung (Hals/Thorax/Abdomen) empfohlen. Extranodalbefall ist bei > 90 % der Patienten

Translokation t(11;14)

nachweisbar. Eine weiterführende, z.B. endoskopische Diagnostik wird im Rahmen der Primärdiagnostik jedoch nur bei klinischer Symptomatik oder – aufgrund der therapeutischen Konsequenz – zur Bestätigung eines (seltenen) frühen Stadiums empfohlen (Dreyling et al. 2017). Bei klinischem Verdacht auf eine ZNS-Manifestation sollte eine Liquordiagnostik (Zellzahl, Zytologie, Immunphänotypisierung) ergänzt werden. Die Stadieneinteilung erfolgt nach der Ann-Arbor-Klassifikation. Empfehlungen zur Diagnostik sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Therapie

Klinisch sind Mantelzellymphome durch initial hohe Ansprechraten, jedoch ein rasches Rezidivmuster gekennzeichnet und weisen in historischen Analysen die schlechteste Langzeitprognose aller B-Zell-Lymphom-Subtypen auf. Auf der anderen Seite liegt bei 10–15% der Patienten ein indolent verlaufender Subtyp des Mantelzellymphoms (z.B. leukämische Präsentation ohne nodalen Befall oder biologischer Marker Ki67 < 10%) vor. In diesen Fällen kann unter engmaschiger Überwachung eine „Watch-and-wait“-Strategie verfolgt werden. In der großen Mehrheit der Fälle bleibt jedoch die zeitnahe Einleitung einer systemischen Behandlung der Therapiestandard, auch wenn eine konventionelle Chemotherapie in den fortgeschrittenen Stadien III und IV kein kuratives Potenzial besitzt. Verschiedene Chemotherapieschemata erzielen Ansprechraten von 70–80% und in ca. 20% der Fälle komplette Remissionen (Dreyling et al. 2017).

rasches Rezidivmuster

zeitnahe Einleitung einer systemischen Behandlung

Bestrahlung

In den seltenen frühen Krankheitsstadien I und II mit geringer Tumorlast sind nach einer Bestrahlung mit 30–40 Gy (extended field) Langzeitremissionen berichtet worden (Leitch et al. 2003). Dagegen wurden in den Studien der *Deutschen Studiengruppe niedrigmaligne Lymphome* (GLSG) häufig Frührezidive nach einer alleinigen Strahlentherapie beobachtet, daher wird in Analogie zu den diffusen großzelligen Lymphomen in diesen Fällen eine verkürzte Immunchemotherapie mit konsolidierender Radiatio empfohlen. In den fortgeschrittenen Stadien III–IV ist die Bestrahlung nur bei großen residuellen Lymphommassen nach konventioneller Chemotherapie indiziert.

konsolidierende Radiatio

Kombinierte Immunchemotherapie

Aufgrund seines günstigen Nebenwirkungsprofils und eines *in-vitro*-Synergismus wurde der Anti-CD20-Antikörper Rituximab mit konventionellen Chemotherapien kombiniert (Rummel et al. 2013; Howard et al. 2002; Lenz et al. 2005; Herold et al. 2015). In einer randomisierten Studie der GLSG wurde durch die R-CHOP-Kombination gegenüber alleiniger CHOP-Therapie eine deutliche Verbesserung der Ansprechraten (94% vs. 75%) sowie der Zeit bis zum Therapieversagen (median 21 vs. 14 Monate) erreicht (Lenz et al. 2005). In einer systematischen Metaanalyse der unten aufgeführten Studien (Tabelle 2) wurde ebenfalls ein verbessertes Gesamtüberleben nach kombinierter Immunchemotherapie belegt, sodass eine Rituximab-haltige Immunchemotherapie den aktuellen Induktionsstandard darstellt.

kombinierte Immunchemotherapie

Tabelle 2 Immunchemotherapie

Autor	Phase	n	Therapie-schema	ORR (CR) in %	Medianes PFS	Medianes OS
Howard et al. 2002	II	40	R-CHOP	96 (48)	17 Monate	95 % (3 Jahre)
Herold et al. 2015	III	90	MCP R-MCP	63 (15) 71 (32)	34,9 Monate 93,4 Monate	55,9% (8 Jahre) 76,1% (8 Jahre)
Rummel et al. 2013	III	94	R-CHOP BR	91 (30) 93 (40)	21 Monate 35 Monate	kein Unterschied
KluinNelemans et al. 2020	III	560	R-CHOP R-FC	84 (32) 78 (38)	29 Monate (TTF) 26 Monate (TTF)	6,4 Jahre 3,9 Jahre

Therapie bei Patienten ≤ 65 Jahre

dosisintensiviertes Konzept

Bei jüngeren fitten Patienten (≤ 65 Jahre) stellt ein dosisintensiviertes Konzept (Immunchemotherapie-Induktion gefolgt von Hochdosiskonsolidierung mit autologer Stammzelltransplantation) (Dreyling et al. 2005) den aktuellen Standard dar.

Tabelle 3 Dosisintensivierte Immunchemotherapie

Autor	n	Induktions-schema	Konsolidie-rung	ORR (CR)	Media-nes PFS	Medianes OS
Delarue et al. 2013	60	R-CHOP/DHAP	ASCT	100 % (96)	6,9 Jahre	75 % (5 Jahre)
Chihara et al. 2016	97	R-Hyper-CVAD/MA	-	90% (87)	4,8 Jahre	10,7 Jahre
Eskelund et al. 2016	159	R-CHOP-HA	ASCT	96% (55)	8,5 Jahre	12,7 Jahre
Hermine et al. 2021	455	R-CHOP	ASCT	90% (25)	3,9 Jahre (TTF)	55% (10 Jahre)
		R-CHOP/R-DHAP	ASCT	94% (38)	8,4 Jahre (TTF)	60% (10 Jahre)
Le Gouill et al. 2017	299	R-DHAP	ASCT + R-Erhaltung	89% (nach Induktion)	79% (4 Jahre)	89% (4 Jahre)
		R-DHAP	ASCT + observation		61% (4 Jahre)	80% (4 Jahre)
Ladetto et al. 2018	303	3 x R-CHOP, 1 x R-high-dose	ASCT + Lenalidomid-Erhaltung		80% (3 Jahre)	93% (3 Jahre)
		Cyclophosphamid, 2 x R-DHAP	ASCT + observation		64% (3 Jahre)	86% (3 Jahre)

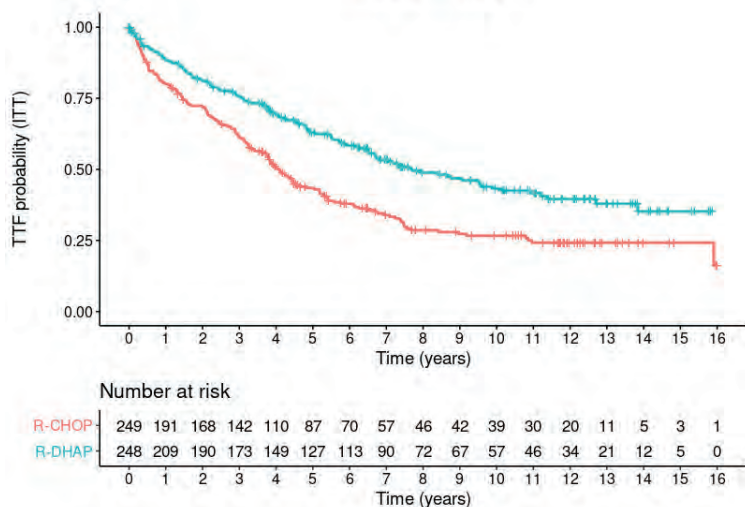


Abbildung 3 TTF nach Cytarabin-haltiger Induktionschemotherapie (alternierend R-CHOP/R-DHAP) gefolgt von autologer Stammzelltransplantation im Vergleich zu R-CHOP alleine (Hermine et al. 2021)

Induktion: Dosisintensivierte, cytarabinhaltige Immunchemotherapie

Vierversprechende Ergebnisse wurden durch die sequenzielle Applikation von R-CHOP und hoch dosiertem Cytarabin (R-DHAP: Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) erzielt (Tabelle 3) (Delarue et al. 2013). Nach 4 Zyklen CHOP erreichten nur 12 % der Patienten eine komplette Remission, nach 4 weiteren DHAP-Chemotherapiezyklen lag die CR-Rate bei 57 %. Vergleichbare Ansprechraten zeigte ein noch dosisintensiveres Regime (R-Hyper-CVAD: Cyclophosphamid, Vincristin, Adriamycin, Dexamethason und Hochdosis-Methotrexat/Cytarabin), das dem B-ALL-Protokoll (Hölzer et al.) ähnelt (Tabelle 3) (Chihara et al. 2016). Bei nicht vorbehandelten, vorwiegend älteren Patienten wurde in 92 % der Fälle ein Ansprechen und in 68 % der Fälle eine komplette Remission erzielt. Ebenso ermutigende Ergebnisse wurden von der *Skandinavischen Studiengruppe* präsentiert (Tabelle 3) (Eskelund et al. 2016). In einem historischen Vergleich führte eine cytarabinhaltige Immunchemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation zu einer deutlich verbesserten Langzeitprognose.

Auf dem Boden dieser Daten prüfte das *Europäische MCL-Netzwerk* dieses Konzept in der randomisierten „MCL-Younger“-Studie (Hermine et al. 2021). Hier konnte gezeigt werden, dass eine cytarabinhaltige Induktionstherapie gegenüber einer alleinigen R-CHOP-Therapie, jeweils gefolgt von einer myeloablativen Konsolidierung mit autologer Stammzelltransplantation, zu einer deutlichen Verbesserung der Zeit bis zum Therapieversagen (medianes TTF 8,4 vs. 3,9 Jahre) führt (Hermine et al. 2021) (Tabelle 3, Abbildung 3).

Induktionstherapie

Konsolidierung: Autologe Stammzelltransplantation

autologe Stammzelltransplantation

Die myeloablativ Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation ist bei malignen Lymphomen eine etablierte Therapieoption.

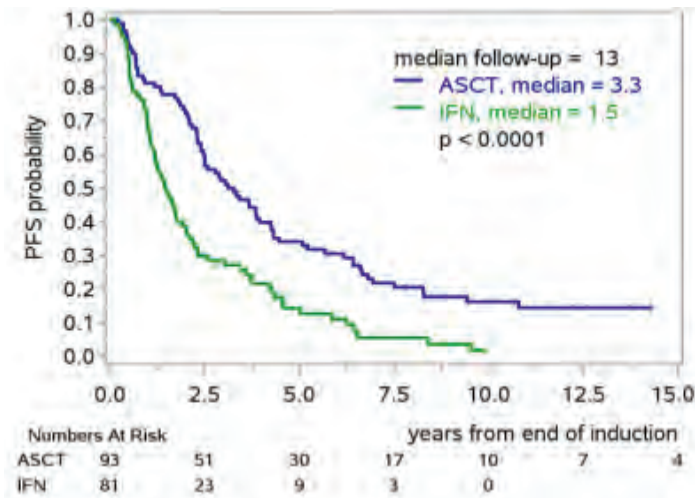


Abbildung 4 Progressionsfreies Überleben nach autologer Stammzelltransplantation (ASCT) oder Interferon-Erhaltung (IFN) (Zoellner et al. 2021)

In einer prospektiven Studie des *Europäischen MCL-Netzwerks* wurde die myeloablative Radiochemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation mit einer Interferon-alpha-Erhaltungstherapie verglichen (Dreyling et al. 2005). In der Langzeitbeobachtung führte die autologe Stammzelltransplantation in erster Remission zu einem signifikant verlängerten progressionsfreien Überleben von 3,3 Jahren vs. 1,5 Jahren (Abbildung 4) (Zoellner et al. 2021). Dagegen scheint die Effektivität einer Hochdosistherapie bei umfangreich vortheraPIerten Patienten begrenzt zu sein. Aus diesem Grund ist die Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation in erster Remission bei jüngeren Patienten (≤ 65 Jahre) als Standardtherapieverfahren anzusehen (Dreyling et al. 2017). In einem retrospektiven Vergleich der Nordic-, HOVON- und MCL-Younger-Protokolle ergab sich ein Vorteil der Ganzkörperbestrahlung (TBI) vor ASCT nur bei Patienten mit PR (Hoster et al. 2016).

Auch nach einer solchen intensivierten Konsolidierungstherapie werden allerdings bei einem Großteil der Patienten Rezidive beobachtet (Pott et al. 2010).

In der Ära der zielgerichteten Therapiestrategien ist der zukünftige Stellenwert der intensiven Konsolidierungstherapie mit Hochdosistherapie und ASCT jedoch noch unklar. Diesbezüglich wird derzeit die Bedeutung des Bruton's-Tyrosinkinase(BTK)-Inhibitors Ibrutinib im Rahmen der Phase-III-Triangle-Studie des Europäischen MCL-Netzwerks in der Induktions- und Erhaltungstherapie evaluiert (NCT02858258). Hierbei zeigten erste Ergebnisse eine Überlegenheit der zusätzlichen Gabe von Ibrutinib zum Standardarm hinsichtlich Failure-Free-Survival (FFS) (Dreyling et al. 2022). Darüber hinaus konnte eine Überlegenheit des bisherigen Standardarms gegenüber eine ibrutinibhaltigen Therapie ohne ASCT nicht bestätigt werden.

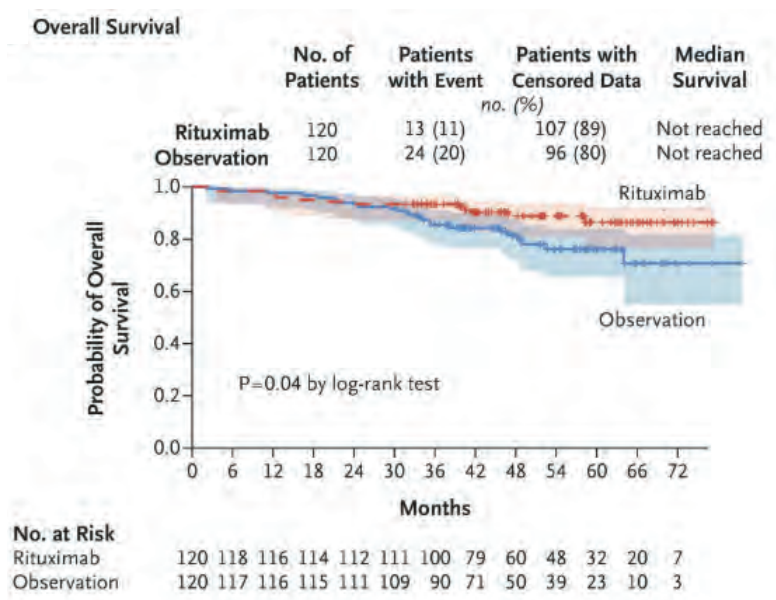


Abbildung 5 Progressionsfreies sowie Gesamtüberleben nach Rituximab-Erhaltung im Vergleich zur reinen Nachbeobachtung (Le Gouill et al. 2017)

Erhaltung

In einer französischen Phase-III-Studie (LyMa) führte eine Rituximab-Erhaltungstherapie über 3 Jahre nach autologer Stammzelltransplantation zu einer Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (83% vs. 64% nach 4 Jahren) sowie des Gesamtüberlebens (89% vs. 80% nach 4 Jahren) (Abbildung 5) (Le Gouill et al. 2017). Die Rituximab-Erhaltungstherapie ist deshalb Standard of care für jüngere MCL-Patienten.

Rituximab-Erhaltungstherapie

In der MCL0208-Studie der italienischen Studiengruppe FIL (Phase III) führte eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid (vs. keine Erhaltungstherapie) ebenfalls zu einem verlängertem PFS (80% vs. 64% nach 3 Jahren) bei vergleichbarem Gesamtüberleben (Ladetto et al. 2018). Wegen der erhöhten Toxizität (insbesondere Hämatotoxizität) sollte die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid jedoch nur geeigneten Patienten angeboten werden, bei denen Kontraindikationen für eine Rituximab-Erhaltungstherapie bestehen.

Erhaltungstherapie mit Lenalidomid

Therapie bei Patienten > 65 Jahre

Induktion

Die Gruppe der älteren Patienten ist in ihrer körperlichen und kognitiven Leistungsfähigkeit sehr heterogen. Bei fitten > 65 Jahre alten Patienten wird eine konventionelle Immunchemotherapie mit einer Rituximab-Erhaltungstherapie empfohlen (Kluin-Nelemans et al. 2020). VR-CAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednisolon) stellt dabei den neuen aktuellen Therapie-

konventionelle Immunchemotherapie VR-CAP

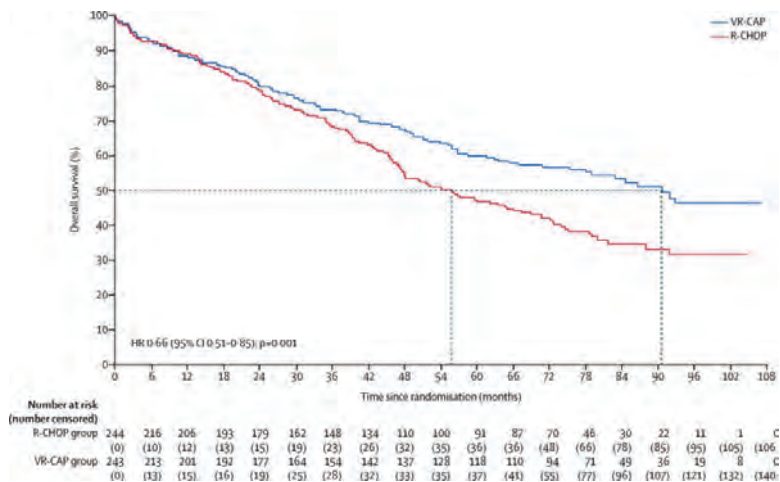


Abbildung 6 Gesamtüberleben nach Induktionstherapie mit VR-CAP im Vergleich zur R-CHOP (Robak et al. 2018)

standard dar. Die Ergebnisse einer internationalen Phase-III-Studie, die das Standard-R-CHOP-Regime mit VR-CAP verglich, zeigten eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberleben im VR-CAP-Arm nach 82 Monaten (90,7 Monate vs. 45,7 Monate) (Abbildung 6). Die hämatologische Toxizität war mit Thrombozytopenien Grad > 3 im experimentellen Arm jedoch deutlich erhöht (57 % vs. 6 %) (Robak et al. 2018), daher wird die Bortezomibgabe nur an Tag 1 und 4 empfohlen. VR-CAP sollte vor allem in den Fällen mit klinisch und biologisch aggressiven Charakteristika (Ki67 > 30 %, blastoide Morphologie, hohe LDH, ausgedehnte Manifestationen) die Therapie der Wahl sein.

Alternativ können weiterhin abhängig vom klinischen Verlauf R-CHOP (aggressiver Verlauf) und R-Bendamustin (BR) (langsam-progredienter Verlauf) eingesetzt werden.

In der „MCL-Elderly“-Studie des Europäischen MCL-Netzwerks war eine Induktionstherapie mit 6 Zyklen R-FC (Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid) mit einer höheren Mortalität ohne Therapieversagen assoziiert und bezüglich des OS der Therapie mit 8 Zyklen R-CHOP unterlegen (Kluin-Nelemans et al. 2020).

MCL-R2-Elderly-Studie

Aufgrund der sehr guten Ergebnisse mit Cytarabin bei jüngeren Patienten prüft die aktuelle „MCL-R2-Elderly-Studie“ dieses Konzept bei älteren fitten Patienten.

In einer randomisierten Studie war Bendamustin in Kombination mit Rituximab einem R-CHOP-Regime bezüglich der Ansprechrate nur gering unterlegen und erzielte sogar ein längeres progressionsfreies Überleben (Rummel et al. 2013). Vor allem war die Verträglichkeit besser, sodass dieses Regime insbesondere für ältere Patienten, die für eine intensive Chemotherapie nicht qualifizieren, eine Option darstellt.

SHINE-Studie

Die Erweiterung dieser Kombination um Ibrutinib in der Erstlinie älterer Patienten wurde im Rahmen der Phase-III-SHINE-Studie im Vergleich zu R-Bendamustin evaluiert und führte zu einer Verbesserung des PFS von 52,9 Monate auf 80,6 Monate, wobei sich kein Unterschied im OS zeigte (Wang et al. 2022).

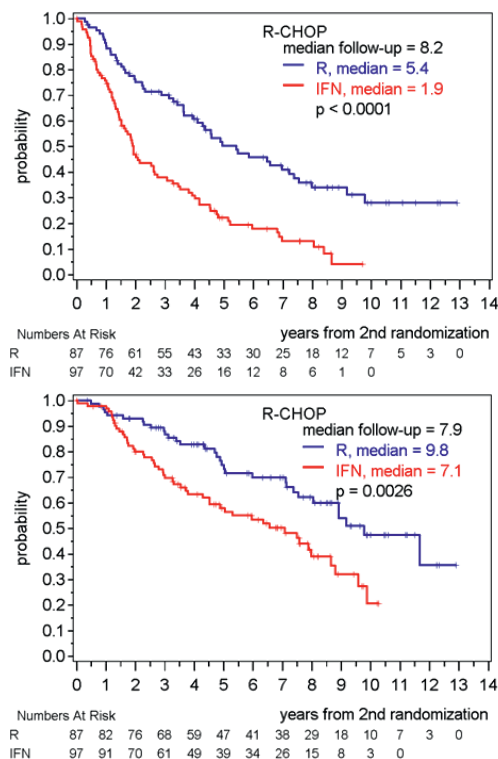


Abbildung 7 Progressionsfreies und Gesamtüberleben nach Erhaltungstherapie mit Rituximab im Vergleich zu Interferon (Kluin-Nelemans et al. 2020)

Eine weitere Option bei sehr aggressiven Verläufen stellt die Kombination von Rituximab, Bendamustin, Cytarabin (R-BAC) dar (Visco et al. 2017). Da dieses Regime aber schwere Hämatotoxizitäten aufweist, ist es allenfalls den sehr fitten Hochrisikopatienten (blastoide Variante, sehr hohe LDH-Konzentration) vorbehalten.

Bei unfitten > 65 Jahren alten Patienten steht die Symptomkontrolle im Vordergrund. Es sollten möglichst Therapien mit geringem Toxizitätsprofil gewählt werden.

Erhaltung

Um die Remissionsdauer nach konventioneller Chemotherapie zu verlängern, wurde Rituximab auch in der Erhaltungstherapie in verschiedenen Studien überprüft. Nach Rituximab-Monotherapie war die Wirksamkeit einer prolongierten Antikörpergabe nur gering (Ghielmini et al. 2005).

In der „MCL-Elderly“-Studie des Europäischen MCL-Netzwerks konnte jedoch bestätigt werden, dass die Rituximab-Erhaltungstherapie im Vergleich zu einer Erhaltung mit Interferon das progressionsfreie und das Gesamtüberleben der älteren Patienten nach R-CHOP deutlich verbessert (PFS R vs. IFN 5,4 Jahre vs. 1,9 Jahre, OS R vs. IFN 9,8 Jahre vs. 7,1 Jahre) (Kluin-Nelemans et al. 2020) (Abbildung 7) und sie damit der aktuelle Therapiestandard ist.

*Rituximab-
Erhaltungstherapie*

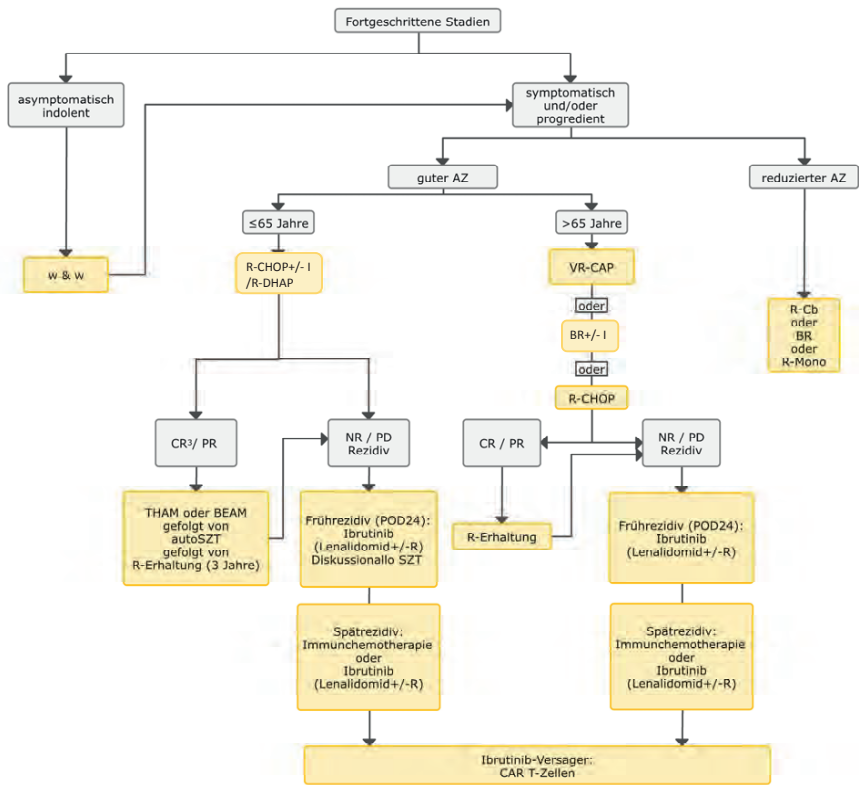


Abbildung 8 Aktuelle Therapieempfehlungen außerhalb von klinischen Studien (adaptiert von: www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzell-lymphom/@@guideline/html/index.html)

Rezidivtherapie

Im Rezidiv weist das Mantelzelllymphom häufig einen deutlich aggressiveren Verlauf auf. Bei jüngeren Patienten sollte frühzeitig eine allogene Stammzelltransplantation diskutiert werden. Eine autologe Stammzelltransplantation kommt nur infrage, wenn diese bei der Erstlinientherapie nicht durchgeführt wurde.

Allogene Stammzelltransplantation

Der bislang einzige potenziell kurative Therapieansatz in der Behandlung des fortgeschrittenen Mantelzelllymphoms ist die allogene Stammzelltransplantation. Unterschiedliche Studien zeigten, dass auch bei sehr ausgiebig vortherapierten Patienten Langzeitremissionen und Heilungen möglich sind. Transplantationsassoziierte Nebenwirkungen, insbesondere Infektionen, sind allerdings sehr häufig. Eine dosisreduzierte Konditionierung (RIC) ermöglicht diesen Therapieansatz auch bei älteren Patienten, allerdings werden trotzdem verzögert schwere Nebenwirkungen – insbesondere Infektionen und GvH(Graft-vs.-Host)-Reaktionen – be-

allogene Stammzelltransplantation

obachtet. In einer retrospektiven Analyse der EBMT verstarben fast alle Patienten mit chemotherapieresistentem MCL innerhalb des ersten Jahres (Robinson et al. 2002). Bei frühzeitigem Einsatz berichtete das *MD Anderson Hospital* dagegen über weitaus bessere klinische Ergebnisse mit einem krankheitsfreien 4-Jahres-Überleben von über 80 % (Khouri et al. 1999). Trotzdem war auch an diesem Zentrum mit sehr günstigen Patientenprofilen die allogene Transplantation mit dosisreduzierter Konditionierung aufgrund schwerer Nebenwirkungen (insbesondere Infektionen und GvH-Reaktionen) einer besser verträglichen autologen Stammzelltransplantation in der Erstlinientherapie unterlegen und sollte daher nur im Rezidiv diskutiert werden (Dreyling et al. 2017; Tam et al. 2009).

Die Phase-II-ASTRAL-Studie evaluiert derzeit die Effektivität und Toxizität einer Hochdosistherapie mit nachfolgender allogener Stammzelltransplantation im ersten Rezidiv (NCT04121507).

Bei Nicht-Vorliegen eines HLA-identischen Spenders stellt die haploide Transplantation eine experimentelle Alternative dar (CHARLY-Studie) (Zoellner et al. 2015).

Molekulare „zielgerichtete“ Ansätze

Verschiedene zielgerichtete Therapien sind in diversen Studien vor allem im rezidivierten MCL in Monotherapie oder in Kombination mit Immunchemotherapie oder anderen zielgerichteten Therapien untersucht worden (Tabelle 4). Neben den seit einigen Jahren zugelassenen Substanzen Temsirolimus, Ibrutinib, Bortezomib und Lenalidomid wurden kürzlich in den USA auch die beiden Next-Generation-BTK-Inhibitoren Acalabrutinib und Zanubrutinib, mit denen Ansprechraten (overall response rate, ORR) von > 80 % bei guter Verträglichkeit erreicht werden konnten, für rezidierte/refraktäre MCL zugelassen (Wang et al. 2018; Song et al. 2020).

zielgerichtete
Therapien

Der BTK (bruton's tyrosine kinase)-Inhibitor Ibrutinib ist zur Behandlung des rezidierten Mantelzellymphoms zugelassen, basierend auf einer internationalen Phase-II-Studie, in der Ansprechraten von 68 % im rezidierten MCL überzeugten. Die Kombination mit Rituximab führte zu einem Ansprechen in allen Fällen mit niedrigem Ki67, wobei in hochproliferativen MCL die Ansprechrate nur bei 50 % lag (Wang et al. 2013). In einer gepoolten Analyse der Ergebnisse von drei verschiedenen Studien mit Ibrutinib als Monotherapie lag das Gesamtansprechen bei 66 % mit einem medianen progressionsfreien und Gesamtüberleben von 12,8 bzw. 25 Monaten. Bei Patienten mit *p53*-Mutationen war das mediane progressionsfreie Überleben jedoch signifikant verkürzt (Rule et al. 2018). Patienten, die nach Ibrutinib-Therapie Frührezidive aufwiesen, fielen mit sehr aggressiven klinischen Verläufen auf.

BTK (bruton's tyrosine
kinase)-Inhibition

In einer internationalen Phase-II-Studie mit dem Second-Generation-BTK-Inhibitor Acalabrutinib wies dieser bei einem Gesamtansprechen von 81 % (mediane Nachbeobachtung 15,2 Monate) mit einem PFS und OS nach einem Jahr von 67 % und 87 % eine dem Ibrutinib vergleichbare hohe Wirksamkeit beim rezidierten MCL auf. Die Studiendaten weisen dabei auf eine etwas bessere Verträglichkeit hin (weniger VHF oder schwere Blutung) (Wang et al. 2018).

Die Bedeutung der Hinzunahme von Acalabrutinib zur Standardtherapie mit R-Bendamustin in der Erstlinientherapie von Patienten > 65 Jahre wird derzeit in einer Phase-III-Studie (NCT02972840) untersucht. Der Second-Generation-BTK-In-

Tabelle 4 Zielgerichtete Therapien

Regime	Studientyp	n	ORR (CR)	PFS (Median)	Autor
Ibrutinib	Phase II	111	68 % (21 %)	13,9 Monate	Wang et al. 2013
Ibrutinib vs. Temsirolimus	Phase III	280	72 % (19%) 40 % (1 %)	14,6 Monate 6,2 Monate	Dreyling et al. 2016
Ibrutinib + Rituximab	Phase II	50	88 % (44 %)		Wang et al. 2016
Acalabrutinib	Phase II	124	81 %	NA	Wang et al. 2018
Zanubrutinib	Phase II	86	84 %	22,1 Monate	Song et al 2020
Lenalidomid	Phase II	134	28 % (88 %)	4 Monate	Goy et al. 2013
Lenalidomid vs. Monochemotherapie	Phase II	170 84	46 % (11 %) 23 % (8 %)	8,7 Monate 5,2 Monate	Trnny et al. 2016
Lenalidomid + Rituximab	Phase II	38		60,3 % (nach 7 Jahre)	Yamshon et al. 2020
Bortezomib	Phase II	141	33 % (8 %)	6,7 Monate (TTP)	Goy et al. 2009
Bortezomib + R-HAD vs. R-HAD	Phase III	128	63 % (28%) 45 % (12 %)	12 Monate 2,6 Monate	Dreyling et al. 2021
CHOP vs. Bortezomib + CHOP	Phase II	46	48 % (22%) 83 % (35 %)	17 Monate 8 Monate	Furtado et al. 2015
Temsirolimus 175/75 mg vs. Temsirolimus 175/25 mg vs. Chemotherapy	Phase III	162	22 % (2%) 6 % (0%) 2 % (2 %)	4,8 Monate 3,4 Monate 1,9 Monate	Hess et al. 2009
Temsirolimus + BR	Phase I/II	32	89 % (36 %)	18 Monate	Hess et al. 2020
R + Temsirolimus	Phase II	69	59 % (19 %)	9,7 Monate	Ansell et al. 2011
Idelalisib	Phase I	16	62 %	3 Monate	Kahl et al. 2014
Abt-199 (Venetoclax)	Phase I	28	75 % (21 %)	11,3 Monate	Davids et al. 2021
Abt-199 (Venetoclax) + Ibrutinib	Phase II	24	71 %	NA	Tam et al. 2018

hibitor Zanubrutinib wurde im rezidierten MCL in einer Phase-II-Studie evaluiert und zeigte nach einer medianen Nachbeobachtung von 18,4 Monate bei guter Verträglichkeit ein Gesamtansprechen von 84%, wobei 68,6% eine CR erreichten (Song et al. 2020). In der Erstlinientherapie wird Zanubrutinib derzeit im Rahmen der randomisierten Phase-III-MANGROVE-Studie (NCT04002297) evaluiert, in der unbehandelte Patienten mit MCL entweder Zanubrutinib + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab erhalten.

Ibrutinib-Versager weisen in der Regel eine sehr schlechte Prognose auf. In diesem Patientenkollektiv steht mit einer Monotherapie mit dem BCL-2-Inhibitor Venetoclax eine Alternative zur Verfügung. In einer Phase-I-Studie betrug das mediane PFS nach 38,5 Monaten Follow-up 11,3 Monate (Davids et al. 2021). Nach vorausgegangener Ibrutinib-Therapie erzielte Venetoclax ein Ansprechen von 60% (Jiang et al. 2019). In einer kleinen Phase-II-Studie (AIM) war die Kombination von Venetoclax (Zieldosis 400 mg/Tag) plus Ibrutinib (560 mg/Tag) hocheffizient: 23 von 24 Patienten hatten eine rezidierte oder refraktäre Erkrankung (im Median 2 Vortherapien). Die CR-Rate betrug 71%, 78% der Patienten waren nach 15 Monaten in einer anhaltenden Remission. Das 1-Jahres-progressionsfreie-Überleben und Gesamtüberleben betragen 75% bzw. 79% (Tam et al. 2018). Die Kombination von Ibrutinib mit Venetoclax im Vergleich zu Ibrutinib alleine wird derzeit in einer Phase-III-Studie (SYMPATICO) (NCT03112174) evaluiert.

*BCL-2-Inhibitor
Venetoclax*

Einen weiteren Therapieansatz stellen immunmodulatorische Substanzen dar. Mit einer Lenalidomid-Monotherapie konnte ein Ansprechen bei 28% ausgiebig vortherapierter Patienten erreicht werden, das mediane progressionsfreie Überleben lag allerdings nur bei 4 Monaten (Goy et al. 2013). In einer randomisierten Studie, in der Lenalidomid mit einer Monochemotherapie verglichen wurde, waren die Gesamtansprechrate (40% vs. 11%) und das progressionsfreie Überleben (median 8,4 Monate vs. 5,7 Monate) im Lenalidomid-Arm signifikant verbessert (Trneny et al. 2016); in der Primärtherapie erzielte eine Rituximab-Lenalidomid-Kombination anhaltende Remission (Yamshon et al. 2020), sodass die MCL-R2-Elderly-Studie eine kombinierte Rituximab/Lenalidomid-Erhaltungstherapie nach Immunchemotherapie-Induktion prüft.

*Immunmodulatorische
Substanz Lenalidomid*

Mit dem Proteasom-Inhibitor Bortezomib konnten in mehreren Studien bei rezidiertem MCL Ansprechraten von ca. 40% erzielt werden (Goy et al. 2009). Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse, die eine Kombination mit Immunchemotherapie im Rezidiv erzielte (Furtado et al. 2015; Dreyling et al. 2021), wurde Bortezomib in Kombination mit Rituximab + Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison in einer randomisierten Phase-III-Studie auch in der Erstlinie getestet. Die VR-CAP-Kombination führte nahezu zu einer Verdopplung des progressionsfreien Überlebens (25 Monate vs. 14 Monate), allerdings wurde auch eine deutlich erhöhte Thrombozytopenierate (57% vs. 6%) beobachtet (Robak et al. 2018). Daher kann überlegt werden, Bortezomib nur an Tag 1 und 4 zu applizieren.

*Proteasom-Inhibitor
Bortezomib*

Der mTOR-Inhibitor Temsirolimus war in einer randomisierten Studie bei rezidiertem Mantelzellymphom einer Monochemotherapie überlegen (Hess et al. 2009). In Kombination mit dem gut verträglichen Bendamustin zeigten sich sehr gute Ansprechraten von 89% (Hess et al. 2020).

*mTOR-Inhibitor
Temsirolimus*

Immuntherapien

CAR-T-Zellen

Bezüglich immuntherapeutischer Therapieansätze erfolgte kürzlich die Zulassung des CD19-CAR-T-Zell-Konstrukt Brexucabtagene autoleucel, basierend auf vielversprechenden Ergebnissen der ZUMA-2-Studie, in der die Behandlung mit diesem Konstrukt zu dauerhaften Ansprechraten bei 92 % der Patienten mit rezidiviertem oder refraktären MCL nach Vortherapie mit BTK-Inhibitoren führte (Wang et al. 2020). Das für DLBCL-Patienten im zweiten Rezidiv bereits zugelassene CD19-CAR-T-Zell-Produkt Liso-cel wird derzeit im Rahmen der TRANSCEND-NHL-001-Studie auch für das rezidivierte/refraktäre MCL evaluiert (NCT02631044).

bispezifische Antikörper

Derzeit wird der Einsatz bispezifischer Antikörper in B-Zell-Lymphomen evaluiert. Glofitamab, ein CD20xCD3-T-Zell-rekrutierender Antikörper, wurde kürzlich als Monotherapie nach Vorbehandlung mit Obinutuzumab zur Prävention eines Tumorlysesyndroms im Rahmen einer Phase-I/II-Studie an einer Kohorte von 37 ausschließlich vortherapierten MCL-Patienten evaluiert und induzierte hohe und anhaltende CR-Raten von 73 % (Phillips et al. 2022).

Geplante Studien

Bei Hochrisikopatienten (MIPI-c high risk, P53-Mutation) soll ab 2023 im Rahmen der CARMAN-Studie eine CAR-T-Zell-Therapie im Rahmen der Erstlinie nach Induktionstherapie evaluiert werden. Bei älteren Patienten, die nicht für eine intensive Therapie geeignet sind, wird ab 2023 im Rahmen der MCL-Elderly-III-Studie die Effektivität einer Dreifach-Kombination von Venetoclax mit Ibrutinib und Rituximab im Vergleich zu konventioneller Chemotherapie mit Bendamustin in Kombination mit Ibrutinib und Rituximab evaluiert.

Weitere Informationen: GLA/European MCL Network – Studienzentrale, Tel: 089/440074900/1; E-Mail: studyce@med.uni-muenchen.de
Vollversionen aller Protokolle sind abrufbar unter www.kompetenznetz-lymphome.de oder www.german-lymphoma-alliance.de

Erklärung zu Interessenkonflikten

M. Dreyling erhielt Forschungsunterstützung von Abbvie, Bayer, BMS/Celgene, Gilead/Kite, Janssen, Roche und war Beiratsmitglied von Abbvie, Bayer, BMS/Celgene, Gilead/Kite, Janssen, Roche und erhielt Honorare oder Kostenerstattungen von Abbvie, Bayer, BMS/Celgene, Gilead/Kite, Janssen, Roche. E. Silkenstedt, E. Hoster, F. Bassermann, M. Rudelius, M. Unterhalt geben keine Interessenkonflikte an.

Was ist neu? Was sollte beachtet werden?

1. Mantelzelllymphome weisen klinisch einen überwiegend aggressiven Verlauf auf und sind durch initial hohe Ansprechraten, jedoch ein rasches Rezidivmuster gekennzeichnet.
2. Zur Abschätzung des individuellen Risikoprofils sollten beim Mantelzelllymphom klinische (MIPI), histologische (blastoide Variante) und biologische Faktoren (Proliferationsmarker Ki67) herangezogen werden.
3. Obwohl in den letzten Jahren mittels Next-Generation-Sequenzierungsanalysen der genetische Hintergrund des MCL weiter entschlüsselt werden und eine Vielzahl rekurrenter somatischer Mutationen identifiziert werden konnten, ist weiterhin nur für *TP53* eine klinische Relevanz nachgewiesen.
4. In der Ära der zielgerichteten Therapiestrategien wird derzeit die Bedeutung des BTK-Inhibitors Ibrutinib für die Erstlinien- und Erhaltungstherapie des MCL und damit der zukünftige Stellenwert der bisher empfohlenen intensiven Konsolidierungstherapie mit Hochdosistherapie und ASCT im Rahmen einer Phase-III-Studie evaluiert (NCT02858258).
5. Für ältere Patienten erwies sich kürzlich die Kombination des Proteasom-Inhibitors Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednisolon (VR-CAP) der bisherigen Standardtherapie mit R-CHOP überlegen. Für ältere Patienten, die für intensivere Therapieregime nicht geeignet sind, führte die Erweiterung des klassischen Rituximab+Bendamustin um Ibrutinib zu einer deutlichen Verbesserung des PFS.
6. Für das rezidierte/refraktäre MCL ist Ibrutinib speziell in frühen Rezidiven (POD 24) die Therapie der Wahl.
7. Der BCL-2-Inhibitor Venetoclax bietet für Hochrisikopatienten, die nach vorangegangener Therapie mit Ibrutinib ein Rezidiv erlitten, eine vielversprechende Behandlungsmöglichkeit mit allerdings nur kurzen Remissionen.
8. Bezüglich immuntherapeutischer Therapieansätze stellt das CD19-CAR-T-Zell-Konstrukt Brexucabtagene autoleucel den aktuellen Therapiestandard bei BTK-Versagern ab dem zweiten Rezidiv dar.

Literatur

- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al (2022) The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36(7): 1720–48
- Ansell SM, Tang H, Kurtin PJ et al (2011) Temozolimumab and rituximab in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a phase 2 study. *Lancet Oncol* 12(4): 361–8
- Aukema SM, Hoster E, Rosenwald A et al (2018) Expression of TP53 is associated with the outcome of MCL independent of MIPI and Ki-67 in trials of the European MCL Network. *Blood* 131(4): 417–20
- Bea S, Valdes-Mas R, Navarro A et al (2013) Landscape of somatic mutations and clonal evolution in mantle cell lymphoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110(45): 18250–5
- Campo E, Jaffe ES, Cook JR et al (2022) The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood* 140(11): 1229–53
- Chihara D, Cheah CY, Westin JR et al (2016) Rituximab plus hyper-CVAD alternating with MTX/Ara-C in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: 15-year follow-up of a phase II study from the MD Anderson Cancer Center. *Br J Haematol* 172(1): 80–8
- Davids MS, Roberts AW, Kenkre VP et al (2021) Long-term Follow-up of Patients with Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma Treated with Venetoclax in a Phase I, First-in-Human Study. *Clin Cancer Res* 27(17): 4690–5
- Delarue R, Haioun C, Ribrag V et al (2013) CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: a phase 2 study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 121(1): 48–53
- Dreyling M, Campo E, Hermine O et al (2017) Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 28 (suppl 4): iv62–iv71
- Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M et al (2016) Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomized, open-label, phase 3 study. *Lancet* 387(10020): 770–8
- Dreyling M, Lenz G, Hoster E et al (2005) 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(7): 2677–84
- Dreyling M, Hoster E, Bouabdallah K et al (2021) R-high dose cytarabine/dexamethasone (R-HAD) plus bortezomib is superior to R-HAD only in relapsed mantle cell lymphoma: a randomized phase 3 trial of the European MCL Network [ASH abstract 383]. *Blood* 138 (suppl 1)
- Dreyling M, Doorduijn J, Giné E et al (2022) Efficacy and safety of ibrutinib combined with standard first-line treatment or as substitute for autologous stem cell transplantation in younger patients with mantle cell lymphoma: results from the randomized TRIANGLE trial by the European MCL Network [accepted ASH abstract 2022]
- Eskelund CW, Kolstad A, Jerkeman M et al (2016) 15-year follow-up of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma trial (MCL2): prolonged remissions without survival plateau. *Br J Haematol* 175(3): 410–8
- Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW et al (2017) TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. *Blood* 130(17): 1903–10
- Ferrero S, Pastore A, Scholz CW et al (2016) Radioimmunotherapy in relapsed/refractory mantle cell lymphoma patients: final results of a European MCL Network Phase II Trial. *Leukemia* 30(4): 984–987
- Furtado M, Johnson R, Kruger A et al (2015) Addition of bortezomib to standard dose chop chemotherapy improves response and survival in relapsed mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 168(1): 55–62
- Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti S et al (2005) Effect of single-agent rituximab given at the standard schedule or as prolonged treatment in patients with mantle cell lymphoma: a study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *J Clin Oncol* 23(4): 705–11
- Goy A, Bernstein SH, Kahl BS et al (2009) Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 PINNACLE study. *Ann Oncol* 20(3): 520–5
- Goy A, Sinha R, Williams ME et al (2013) Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: phase II MCL-001 (EMERGE) study. *J Clin Oncol* 31(29): 3688–95
- Hermine O, Jang L, Walewski J et al (2021) Addition of High-Dose Cytarabine to Immunochemotherapy before Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients Aged 65 Years or Younger with Mantle Cell Lymphoma (MCL Younger): A Long-Term Follow-up of the Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Blood* 138 (suppl 1)
- Herold M, Scholz CW, Rothmann F et al (2015) Long-term follow-up of rituximab plus first-line mitoxantrone, chlorambucil, prednisolone and interferon-alpha as maintenance therapy in follicular lymphoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 141(9): 1689–95
- Hess G, Herbrecht R, Romaguera J et al (2009) Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 27(23): 3822–9
- Hess G, Wagner K, Keller U et al (2020) Final Results of a Phase I/II Trial of the Combination Bendamustine and Rituximab With Temozolimumab (BeRT) in Relapsed Mantle Cell Lymphoma and Follicular Lymphoma. *Hemisphere* 4(3): e398
- Hoster E, Dreyling M, Klapper W et al (2008) A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 111(2): 558–65
- Hoster E, Klapper W, Hermine O et al (2014) Confirmation of the mantle-cell lymphoma International Prognostic Index in

- randomized trials of the European Mantle-Cell Lymphoma Network. *J Clin Oncol* 32(13): 1338–46
- Hoster E, Rosenwald A, Berger F et al (2016) Prognostic Value of Ki-67 Index, Cytology, and Growth Pattern in Mantle-Cell Lymphoma: Results From Randomized Trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *J Clin Oncol* 34(12): 1386–94
- Hoster E, Geisler CH, Doorduijn J et al (2016) Total body irradiation after high-dose cytarabine in mantle cell lymphoma: a comparison of Nordic MCL2, HOVON-45, and European MCL Younger trials. *Leukemia* 30(6): 1428–30
- Howard OM, Gribben JG, Neuberger DS et al (2002) Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma: molecular complete responses are not predictive of progression-free survival. *J Clin Oncol* 20(5): 1288–94
- Jares P, Colomer D, Campo E (2007) Genetic and molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma: perspectives for new targeted therapeutics. *Nature reviews Cancer* 7(10): 750–62
- Jiang H, Lwin T, Zhao X et al (2019) Venetoclax as a single agent and in combination with PI3K-MTOR1/2 kinase inhibitors against ibrutinib sensitive and resistant mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 184(2): 298–302
- Kahl BS, Spurgeon SE, Furman RR et al (2014) A phase 1 study of the PI3Kdelta inhibitor idelalisib in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma (MCL). *Blood* 123(22): 3398–405
- Khouri IF, Lee MS, Romaguera J et al (1999) Allogeneic hematopoietic transplantation for mantle-cell lymphoma: molecular remissions and evidence of graft-versus-malignancy. *Ann Oncol* 10(11): 1293–9
- Klapper W, Hoster E, Determann O et al (2009) Ki-67 as a prognostic marker in mantle cell lymphoma-consensus guidelines of the pathology panel of the European MCL Network. *J Hematop* 2(2): 103–11
- Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O et al (2020) Treatment of Older Patients With Mantle Cell Lymphoma (MCL): Long-Term Follow-Up of the Randomized European MCL Elderly Trial. *J Clin Oncol* 38(3): 248–56
- Ladetto MFS, Evangelista A, Cortelazzo S et al (2018) Lenalidomide Maintenance after Autologous Transplantation Prolongs PFS in Young MCL Patients: Results of the Randomized Phase III MCL 0208 Trial from Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Blood* 132: 401
- Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L et al (2017) Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N Eng J Med* 377(13): 1250–60
- Leitch HA, Gascoyne RD, Chhanabhai M et al (2003) Limited-stage mantle-cell lymphoma. *Ann Oncol* 14(10): 1555–61
- Lenz G, Dreyling M, Hoster E et al (2005) Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* 23(9): 1984–92
- Meusers P, Engelhard M, Bartels H et al (1989) Multicentre randomized therapeutic trial for advanced centrocytic lymphoma: anthracycline does not improve the prognosis. *Hematol Oncol* 7(5): 365–80
- Pararajalingam P, Coyle KM, Arthur SE et al (2020) Coding and noncoding drivers of mantle cell lymphoma identified through exome and genome sequencing. *Blood* 136(5): 572–84
- Phillips TJ, Dickinson M, Morschhauser F et al (2022) Glofitamab Monotherapy Induces High Complete Response Rates in Patients with Heavily Pretreated Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. *ASH Annual Meeting Abstract No 74*
- Pott C, Hoster E, Delfau-Larue MH et al (2010) Molecular remission is an independent predictor of clinical outcome in patients with mantle cell lymphoma after combined immunochemotherapy: a European MCL intergroup study. *Blood* 115(16): 3215–23
- Rauert-Wunderlich H, Mottok A, Scott DW et al (2019) Validation of the MCL35 gene expression proliferation assay in randomized trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Br J Haematol* 184(4): 616–24
- Robak T, Jin J, Pylypenko H et al (2018) Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomized, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 19(11): 1449–58
- Robinson SP, Goldstone AH, Mackinnon S et al (2002) Chemoresistant or aggressive lymphoma predicts for a poor outcome following reduced-intensity allogeneic progenitor cell transplantation: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. *Blood* 100(13): 4310–6
- Rosenwald A, Wright G, Wiestner A et al (2003) The proliferation gene expression signature is a quantitative integrator of oncogenic events that predicts survival in mantle cell lymphoma. *Cancer cell* 3(2): 185–97
- Rule S, Dreyling M, Goy A et al (2018) Ibrutinib for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma: extended 3.5-year follow-up from a pooled analysis. *Haematologica* 104(5): e211–e214
- Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G et al (2013) Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicenter, randomized, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 381(9873): 1203–10
- Song Y, Zhou K, Zou D et al (2020) Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma with Zanubrutinib, a Selective Inhibitor of *kr* Tyrosine Kinase. *Clin Cancer Res* 26(16): 4216–24
- Tam CS, Anderson MA, Pott C et al (2018) Ibrutinib plus Venetoclax for the Treatment of Mantle-Cell Lymphoma. *N Eng J Med* 378(13): 1211–23
- Tam CS, Bassett R, Ledesma C et al (2009) Mature results of the M. D. Anderson Cancer Center risk-adapted transplantation strategy in mantle cell lymphoma. *Blood* 113(18): 4144–52
- Tiemann M, Schrader C, Klapper W et al (2005) Histopathology, cell proliferation indices and clinical outcome in 304 patients with mantle cell lymphoma (MCL): a clinicopathological study from the European MCL Network. *Br J Haematol* 131(1): 29–38
- Trneny M, Lamy T, Walewski J et al (2016) Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell

- lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol* 17(3): 319–31
- Visco C, Chiappella A, Nassi L et al (2017) Rituximab, bendamustine, and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi. *Lancet Haematol* 4(1): e15–e23
- Wang M, Rule S, Zinzani PL et al (2018) Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 391(10121): 659–67
- Wang ML, Lee H, Chuang H et al (2016) Ibrutinib in combination with rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a single-centre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17(1): 48–56
- Wang ML, Rule S, Martin P et al (2016) Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 369(6): 507–16
- Wang M, Munoz J, Goy A et al (2020) KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 382(14): 1331–42
- Wang M, Jurczak W, Jerkeman M et al (2022) Primary results from the double-blind, placebo-controlled, phase III SHINE study of ibrutinib in combination with bendamustine-rituximab (BR) and R maintenance as a first-line treatment for older patients with mantle cell lymphoma (MCL). *Journal of Clinical Oncology* 40 (suppl 17): LBA7502-LBA
- Yamshon S, Martin P, Shah B et al (2020) Initial Treatment with Lenalidomide Plus Rituximab for Mantle Cell Lymphoma (MCL): 7-Year Analysis from a Multi-Center Phase II Study. *Blood* 136 (suppl 1): 45–6
- Yang P, Zhang W, Wang J et al (2018) Genomic landscape and prognostic analysis of mantle cell lymphoma. *Cancer gene therapy* 25(5–6): 129–40
- Zhang J, Jima D, Moffitt AB et al (2014) The genomic landscape of mantle cell lymphoma is related to the epigenetically determined chromatin state of normal B cells. *Blood* 123(19): 2988–96
- Zoellner AK, Unterhalt M, Stilgenbauer S et al (2021) Long-term survival of patients with mantle cell lymphoma after autologous haematopoietic stem-cell transplantation in first remission: a post-hoc analysis of an open-label, multicentre, randomized, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 8(9): e648–e657
- Zoellner AK, Fritsch S, Prevalsek D et al (2015) Sequential therapy combining clofarabine and T-cell-replete HLA-haploidentical haematopoietic SCT is feasible and shows efficacy in the treatment of refractory or relapsed aggressive lymphoma. *Bone marrow transplantation* 50(5): 679–84

Folikuläre Lymphome

L. Adolph, R. Forstpointner, O. Weigert, X. Schiel, M. Kremer,
S. Combs, M. Unterhalt, M. Dreyling

Schlagwörter

WHO-HAEM5 • klinisch und biologisch heterogene Erkrankung • Risikostratifikation • Immunochemotherapie • chemotherapiefreie zielgerichtete Therapien • immunmodulierende Substanzen • bispezifische Antikörper und CAR-T-Zellen

Aufgrund ähnlicher klinischer Eigenschaften werden verschiedene Lymphomentitäten in der WHO-Klassifikation (WHO-HAEM5, Alaggio et al. 2022) sowie der internationalen Konsensusklassifikation reifzelliger lymphoider Neoplasien (ICC, Campo et al. 2022) als indolente Lymphome zusammengefasst und machen etwa 35–40% aller Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) aus. Das follikuläre Lymphom (FL) bildet mit 70% aller Fälle die größte Subgruppe. Das folgende Kapitel befasst sich mit dem klassischen follikulären Lymphom (cFL: FL Grad 1–3a). Seltenerer Erkrankungen wie die in-situ follikuläre Neoplasie (ISFN), das follikuläre Lymphom vom duodenalen Typ (DTFL) sowie das follikuläre Lymphom vom pädiatrischen Typ (PTFL) werden als eigenständige Entitäten erfasst (siehe auch Kapitel „Seltene Lymphome“). Charakteristisch für das cFL ist eine nur langsam progrediente Erkrankung, die auf Therapie gut anspricht, aber in der Regel rezidiert. Allerdings ist auch das cFL eine klinisch und biologisch heterogene Erkrankung und so zeigt eine Subgruppe von Patienten ein frühes Therapieversagen, einen klinisch aggressiveren Verlauf sowie ein kürzeres Gesamtüberleben. Die Mehrheit der Patienten mit FL wird in fortgeschrittenen Stadien (Stadium III/IV) diagnostiziert, die weiterhin nicht heilbar sind (Dreyling et al. 2021b). Neben der Einführung von anti-CD20-Antikörpern, die zu einer Verbesserung der Langzeitresultate geführt haben, konnte mit der kombinierten Immunochemotherapie erstmals auch das Gesamtüberleben von Patienten mit fortgeschrittenen Stadien deutlich verlängert werden. In den letzten Jahren wurden zudem zahlreiche zielgerichtete Therapien sowie Immuntherapien entwickelt, die vielversprechende Ansprechraten zeigen und zum Teil bereits für die Behandlung des rezidierten/refraktären (r/r) FL zugelassen wurden. Umso wichtiger ist der optimale und individualisierte Einsatz dieser neuen Therapieoptionen.

WHO

ICC

cFL (klassisches
follikuläres Lymphom)

Histologie

Das klassische FL besteht aus kleinen Keimzentrumzellen mit gekerbten Zellkernen (Zentrozyten) und großen Keimzentrumzellen mit ungekerbten Zellkernen (Zentroblasten). Das Wachstumsmuster entspricht Pseudofollikeln, die die physiologische Lymphknotenstruktur imitieren. In der Immunphänotypisierung sind regelmäßig die B-Zell- sowie die Keimzentrumantigene CD19, CD20, CD22 und CD10, BCL-2, BCL-6 exprimiert. Häufig werden auch Immunglobuline auf der Zellober-

fläche exprimiert (IgM > 50%, IgD > IgG > IgA) (Alaggio et al. 2022; Campo et al. 2022).

Bisher wurde das FL entsprechend der alten WHO-Klassifikation (WHO-HAEM4R, Swerdlow et al. 2017) anhand der Anzahl von Zentroblasten in die Grade 1 bis 3 eingeteilt:

- Grad 1: 0–5 Zentroblasten/Gesichtsfeld (40-fache Vergrößerung)
- Grad 2: 6–15 Zentroblasten/Gesichtsfeld
- Grad 3: > 15 Zentroblasten/Gesichtsfeld

Das FL Grad 3 wurde aufgrund morphologischer und molekulargenetischer Charakteristika zudem in die Subtypen 3A und 3B unterschieden. Dabei war Typ 3A durch ein buntes Zellbild (Zentrozyten, Zentroblasten, follikuläres Wachstum) gekennzeichnet und ähnelte klinisch und zytogenetisch dem indolent verlaufenden FL Grad 1/2. Der Typ 3B hingegen wurde durch rasenartig wachsende Zentroblasten mit diffusem Wachstum charakterisiert und der Gruppe der aggressiven Lymphome zugeordnet (Campo et al. 2022; Ott et al. 2002).

Aufgrund der häufig schwierigen und nicht einheitlichen Einteilung des FL anhand des o. g. Gradings sowie der fraglichen klinischen Relevanz, erfolgt in der aktuellen WHO-Klassifikation (WHO-HAEM5, Alaggio et al. 2022) nun eine Einteilung des FL in drei biologische Subgruppen: i) das klassische FL (cFL); ii) das follikuläre großzellige B-Zell-Lymphom (FLBL) sowie das iii) FL mit *uncommon features* (uFL). Das o. g. Grading kann laut aktueller WHO-Klassifikation in der Subgruppe der cFL weiterhin erfolgen, ist allerdings nicht mehr obligat. In der Internationalen Konsensusklassifikation (ICC) bleibt das Grading weiterhin bestehen (Campo et al. 2022).

Die Subgruppe des cFL stellt mit 85% aller Fälle die größte Subgruppe dar. Hier finden sich die klassischen histologischen Charakteristika (s. o.) sowie der Nachweis der charakteristischen t(14;18)(q32;q21) Translokation. Der Subtyp des FLBL umfasst im Wesentlichen die Fälle, die zuvor als FL Grad 3B bezeichnet wurden. Die neue Einteilung soll dazu beitragen, die unterschiedliche Biologie der verschiedenen Subtypen besser zu verstehen und zu untersuchen.

Translokation t(14;18)

Molekulargenetik

Als Ursprungszelle des FL werden B-Zellen des Keimzentrums angesehen (Klien et al. 1998). Die Pathogenese des FL zeigt Parallelen zur physiologischen Keimzentrumsreaktion. Charakteristisch, allerdings nicht spezifisch für das FL ist die chromosomale Translokation t(14;18)(q32;q21), die in 80–90% aller Fälle mit fortgeschrittenem Stadium nachgewiesen werden kann und als initiales Ereignis der Lymphomentstehung angesehen wird (Haebe 2022). Durch die Translokation gelangt das *BCL-2*-Onkogen von Chromosom 18 unter die transkriptionelle Kontrolle des Immunglobulin-Promotors auf Chromosom 14. Dies führt zu einer konstitutionellen Überexpression des antiapoptotischen *BCL-2* und verschafft den B-Zellen so einen Selektionsvorteil (Yang et al. 1996). Man geht davon aus, dass durch klonale Expansion und fortlaufende, aberrante somatische Hypermutation (SHM) im Rahmen der Keimzentrumsreaktion weitere genetische Aberrationen entstehen, die maßgeblich sind für die klinische Manifestation eines FL (Smith et al. 2000). In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl rekurrenter somatischer Mutationen nachgewiesen, u. a. in epigenetischen Modifikatoren (z. B. *EZH2*, *KMT2D*, *CREBBP*, *EP300*

BCL-2

und *ARID1A*), in Transkriptionsfaktoren (z. B. *STAT6*, *MEF2B* und *FOXO1*) sowie in Signalmolekülen (z. B. *CARD11*, *TNFRSF14*, *GNA13*, *CD79A/CD79B* und *TNFAIP3*) (Pastore et al. 2015). Trotz eines sehr aktiven Forschungsfelds konnten die molekularen Effekte und Wechselwirkungen dieser rekurrenten Mutationen noch nicht vollständig verstanden werden. Es gibt allerdings zunehmende Evidenz dafür, dass sie maßgeblich die individuelle Biologie des FLs bestimmen sowie eine prädiktive und prognostische Relevanz haben (Pastore et al. 2015; Weigert et al. 2017).

An der Tumorentstehung und -progression sind zudem komplexe Wechselwirkungen von Tumorzellen des FL mit nicht-malignen Zellen und nicht-zellulären Komponenten des Tumor Microenvironment (TME) beteiligt. FL-Zellen sind dabei in besonderem Maße abhängig von Überlebens- und Proliferationssignalen umgebender Zellen des TME und modulieren zu diesem Zweck die Komposition von Zellpopulationen, die in Keimzentren physiologisch vorkommen (Scott et al. 2014).

Tumor Microenvironment (TME)

Epidemiologie

In Europa liegt die Inzidenz bei ca. 2 Erkrankten pro 100 000 Einwohner und Jahr (siehe Kapitel „Epidemiologie maligner Lymphome“). Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 55–60 Jahren, wobei beide Geschlechter annähernd gleich häufig betroffen sind (Sant et al. 2010). Obwohl einige epidemiologische Studien darauf hinweisen, dass äußere Umweltfaktoren, z. B. verschiedene Chemikalien und Herbizide, eine wichtige Rolle in der Ätiologie der NHL spielen, sind diese Zusammenhänge noch nicht in großen Feldstudien bestätigt worden (Chiu et al. 2006).

Prognosefaktoren

Zur Prognoseeinschätzung wurden zahlreiche Modelle entwickelt. Am weitesten verbreitet ist der FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index), der fünf verschiedene klinische Parameter berücksichtigt. Dabei stellen Hämoglobin < 12 g/dl, LDH-Erhöhung, Stadium III/IV, > 4 befallene Lymphknoten und ein Alter > 60 Jahre ungünstige Parameter dar (Solal-Celigny et al. 2004). Auch nach der Einführung Rituximab-haltiger Therapien ermöglicht der FLIPI die Einschätzung des individuellen Risikoprofils (Buske et al. 2006).

FLIPI

Eine revidierte Version des FLIPI ist der FLIPI 2, der nach der Einführung von Rituximab entwickelt wurde. Dabei sind ein erhöhtes β_2 -Mikroglobulin, längster LK-Durchmesser > 6 cm, Knochenmarkinfiltration, Hämoglobin < 12 g/dl und ein Alter > 60 Jahre mit einer ungünstigen Prognose assoziiert (Federico et al. 2009). Als vereinfachtes Risikomodell basiert der PRIMA-PI-Score ohne Berücksichtigung des Alters nur auf den Risikofaktoren β_2 -Mikroglobulin und Knochenmarkinfiltration (Bachy et al. 2018).

PRIMA-PI

Eine Gemeinsamkeit dieser klinischen Risikomodelle ist jedoch, dass sie die zugrundeliegende molekulare Biologie sowie den Einfluss des TME nicht berücksichtigen. So konnten Genexpressionsanalysen (GEP) eine prognostische Bedeutung des reaktiven Zellinfiltrates von T-Lymphozyten und Monozyten zeigen (Dave et al. 2004). Zudem wurde der m7-FLIPI etabliert, der den Mutationsstatus von 7 rekurrent mutierten Genen mit dem FLIPI und ECOG-Performance-Status integriert (Pastore et al. 2015). Die französische Studiengruppe hat einen auf dem Ex-

m7-FLIPI

pressionsmuster von 23 Genen beruhenden Risikoscore eingeführt, der prädiktiv für das progressionsfreie Überleben (PFS) nach Immunochemotherapie ist (Huet et al. 2018). Dieser Score eignet sich jedoch nicht zur Risikoklassifikation bei Behandlung mit Bendamustin-basierter Immunochemotherapie (Bolen et al. 2019). Sowohl die Genmutations- als auch GEP-basierten Risikomodelle sind noch nicht ausreichend validiert oder in der klinischen Routine etabliert.

POD24

Im klinischen Alltag werden insbesondere Patienten mit einem Frührezidiv innerhalb von 2 Jahren nach initialer Therapie unterschieden (*progression of disease within 24 months*, POD24), die mit einem medianen Gesamtüberleben von ca. 5 Jahren eine deutlich schlechtere Prognose aufweisen (Casulo et al. 2019).

minimal residual disease (MRD)

Die Translokation t(14;18)(q32;q21) sowie das VDJ-Rearrangement eignen sich – ebenso wie rekurrente somatische Mutationen – als Marker zum Nachweis einer „minimal residual disease“ (MRD). Im Rahmen der GALLIUM-Studie konnte gezeigt werden, dass das Erreichen einer molekularen Remission nach Induktion mit einer Immunochemotherapie mit einem längeren PFS korreliert und in dieser Auswertung ein unabhängiger prognostischer Faktor ist (Pott et al. 2018). Der prognostische Wert der MRD-Diagnostik ist jedoch nicht abschließend geklärt und außerhalb klinischer Studien bisher nicht etabliert.

Diagnostik

Zur Ausgangsdiagnostik für folliculäre Lymphome gehören (Dreyling et al. 2021b):

- Anamnese (B-Symptomatik)
- körperliche Untersuchung (periphere Lymphknoten, Hepatosplenomegalie)
- Laborparameter:
 - Differenzialblutbild, ggf. Immunphänotypisierung bei leukämischer Ausschwemmung
 - LDH, β_2 -Mikroglobulin, Harnsäure
 - quantitative Immunglobuline, Immunelektrophorese/-fixation
 - Hepatitis B, C und HIV-Serologie
- Lymphknotenbiopsie
- Knochenmarkbiopsie (Histologie, Zytologie, Immunphänotypisierung)
- Apparative Diagnostik:
 - ggf. Sonografie Abdomen
 - Computertomografie Hals/Thorax/Abdomen/Becken
 - PET-CT/MRT nur bei therapeutischer Konsequenz (z. B. zum Ausschluss eines fortgeschrittenen Stadiums bei geplanter lokaler Radiatio in kurativer Intention) (Trotman et al. 2022)
 - ggf. weitere Diagnostik zum Nachweis extranodaler Manifestationen (HNO, Endoskopie, Liquorpunktion)
 - EKG, Echokardiografie
 - Kreatinin-Clearance
 - ggf. reproduktionsmedizinische Beratung bei jungen Patienten

Diese Ausgangsdiagnostik dient der genauen Festlegung des Krankheitsstadiums sowie der Untersuchung von Organtoxizitäten vor Therapieeinleitung. Eine Lymphknotenbiopsie ist zur Diagnosestellung unerlässlich. Dabei sollte für eine repräsentative Histologie eine Lymphknotenexstirpation einer Stanz- oder Feinnadelbiopsie stets vorgezogen werden. Die WHO-Klassifikation empfiehlt bei klei-

nen Biopsien und diagnostischen Unsicherheiten, nur die Diagnose eines vermuteten cFL (*likely cFL*) zu stellen.

Die Stadieneinteilung erfolgt nach den Ann-Arbor-/Lugano-Kriterien, die im Detail im Kapitel Hodgkin-Lymphome aufgeführt sind. Aufgrund der vielfältigen Therapieoptionen ist bei Erstdiagnose ein vollständiges Ausgangs-Staging obligat, da eine zuverlässige Stadieneinteilung von prognostischer und therapeutischer Relevanz ist. Die Einleitung einer Notfalltherapie ohne Vorliegen der exakten histologischen Diagnose und vollständigen Ausgangsdiagnostik ist aufgrund des chronischen Verlaufs der Erkrankung nur in Ausnahmefällen indiziert. Bei Vorliegen eines Stadiums I und II mit niedriger Tumorlast, die für eine potenziell kurative Strahlentherapie qualifizieren, sollte ein fortgeschrittenes Stadium durch weitere Untersuchungen ausgeschlossen werden. Laut aktueller S3-Leitlinie sollte zur Bestätigung einer lokalisierten Erkrankung vor kurativer Radiatio eine PET-CT-Diagnostik erfolgen. Die PET-CT-Diagnostik kann bei klinisch vermuteter Transformation in ein aggressives Lymphom ebenfalls bei der Wahl eines geeigneten Biopsieorts helfen (S3-Leitlinie 2020). Allerdings ist die PET-CT-Diagnostik weiterhin nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung und eine Kostenübernahme daher nicht gesichert.

Lugano-Kriterien

PET-CT-Diagnostik

Klinik

In den meisten Fällen stehen bei Erstdiagnose eines FL Lymphknotenschwellungen, eine Knochenmarkinfiltration mit Verdrängung der normalen Hämatopoese sowie eine B-Symptomatik im Vordergrund. Auch im fortgeschrittenen Stadium liegt das mediane Gesamtüberleben aufgrund des klinisch indolenten, nur langsam voranschreitenden Verlaufs zwischen 15–20 Jahren (Dreyling et al. 2021b). Im weiteren Verlauf der Erkrankung kann es zu einer histologischen Transformation in ein aggressives B-Zell-Lymphom kommen mit rasch progredientem klinischem Verlauf. In einer großen retrospektiven Studie zeigte sich ein kumulatives 10-Jahres-Risiko für eine histologische Transformation von 8 % (Hazard Ratio). Interessanterweise wurde ein geringeres Risiko bei Patienten beobachtet, die Rituximab-haltige Therapien erhalten hatten (Federico et al. 2018).

Therapie

Therapie im Stadium I–II

Bei 15–20 % der Patienten liegt zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein frühes Krankheitsstadium (I oder II) vor. In dieser Situation kann die Strahlentherapie (Gesamtdosis 24–30 Gy) in kurativer Intention eingesetzt werden (Mauch et al. 2001). Retrospektive Studien zeigen, dass durch eine alleinige Strahlentherapie in lokalisierten Stadien ein krankheitsfreies Überleben von ca. 60–80 % nach fünf Jahren und ca. 45 % nach zehn Jahren erreicht werden kann (Ott et al. 2003). Eine Analyse der SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) bewertet den Langzeitverlauf von 6568 Patienten, die zwischen 1973 und 2004 mit einem FL im Stadium I oder II diagnostiziert wurden. Das krankheitsspezifische Überleben nach 10 und 20 Jahren lag in der Bestrahlungsgruppe bei 79 % bzw. 63 % gegenüber 66 % bzw. 51 % in der Gruppe ohne Bestrahlung. Entsprechend war auch das Gesamtüberleben

Involved Field Radiation (IF)

nach 10 bzw. 20 Jahren signifikant unterschiedlich (62% bzw. 35% gegenüber 48% bzw. 23%). Diese Auswertung belegt sehr eindrücklich die Langzeitwirksamkeit der lokalen Radiatio in frühen Stadien des FL (Pugh et al. 2010). Allerdings ist die lokale Strahlentherapie aus Sorge über mögliche Nebenwirkungen nicht bei allen Patienten mit lokalisiertem FL obligat (Friedberg et al. 2009).

In einer Phase-III-Studie wurde die Wirksamkeit von zwei verschiedenen Strahlendosen (40–45 Gy versus 24 Gy) verglichen. Eingeschlossen wurden neben Patienten, die in frühen Stadien primär behandelt wurden, auch Patienten, die die Bestrahlung konsolidierend oder unter palliativen Gesichtspunkten erhielten. Dabei zeigte sich kein Unterschied zwischen den Ansprechraten der beiden Dosierungen (Lowry et al. 2011). Eine alleinige 2 x 2-Gy-Radiatio erzielt dagegen kürzere Remissionsdauern (Hoskin et al. 2014).

In der multizentrischen Phase-II-Studie MIR der GLSG (Deutsche Studiengruppe niedrigmaligne Lymphome) erhielten Patienten mit lokalisiertem FL eine *Involved Field Radiation* (IF) (30 Gy, 10 Gy Boost) in Kombination mit 8 Gaben Rituximab. Nach einer medianen Nachbeobachtung von 66 bzw. 78 Monaten lag das PFS und Gesamtüberleben bei 78% bzw. 96% nach 5 Jahren. Damit ist die Wirksamkeit dieser gut verträglichen kombinierten Therapie mit früheren Groß-Feld-Bestrahlungen vergleichbar, ohne dass die Lebensqualität der Patienten deutlich gemindert war (Herfarth et al. 2018).

Im Rahmen der GAZAI-Studie der GLA (German Lymphoma Alliance) wurde der Einsatz einer niedrig dosierten Bestrahlung der befallenen Lymphknoten mit 2 x 2 Gy in Kombination mit dem anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab (Gazyvaro®) bei Patienten mit lokalisierten FL geprüft. Die Rekrutierung wurde inzwischen beendet und erste Ergebnisse zeitnah erwartet. Im Rahmen der FORTplus-Studie der GLA soll nun die Kombination aus niedrig dosierter Bestrahlung (2 x 2 Gy) und Obinutuzumab mit einer Standarddosis von 24 Gy in Kombination mit Rituximab bei frühen Stadien des FL in kurativer Intention verglichen werden.

Bei Vorliegen einer hohen Tumorlast, negativen prognostischen Faktoren oder falls eine Strahlentherapie (z. B. aufgrund der Lokalisation) nicht möglich ist, kann auch in frühen Stadien eine Systemtherapie eingesetzt werden (Dreyling et al. 2021b).

Therapie im Stadium III–IV

In fortgeschrittenen Stadien gibt es trotz einer Vielzahl neuer Therapiekonzepte zum aktuellen Zeitpunkt weiterhin keinen kurativen Therapieansatz. Es gelingt aber, mit den derzeit zur Verfügung stehenden therapeutischen Möglichkeiten eine lange Krankheitsfreiheit und damit auch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens zu erreichen. Dies gilt momentan auch als vorrangiges Ziel bei der Behandlung von Patienten mit FL (Schulz et al. 2007). Daher erfolgt in Deutschland eine Behandlung in fortgeschrittenen Stadien üblicherweise erst bei Auftreten krankheitsassoziierter Symptome. Zur Objektivierung dieser krankheitsassozierten Symptome können die modifizierten GELF-Kriterien der aktuellen S3-Leitlinie herangezogen werden, die ursprünglich von der französischen Studiengruppe für folliculäre Lymphome etabliert wurden (Brice et al. 1997):

- B-Symptomatik
- hämatopoetische Insuffizienz (zunehmende Anämie mit Hb < 10 g/dl und/oder Thrombozytopenie < 100 000 Zellen/ μ l)

GELF-Kriterien

- große Lymphknotenkonglomerate (> 7cm im größten Durchmesser, sog. „bulky disease“)
- rasch progrediente Lymphknotenvergrößerung
- lymphombedingtes Kompressionssyndrom (von Gefäßen oder Organen)
- lymphomassoziierter Aszites oder Pleuraerguss

Für eine abwartende Watch-and-Wait-Strategie bei fehlenden krankheitsassoziierten Symptomen zeigte sich bislang kein negativer Einfluss auf das Gesamtüberleben (Ardeschna et al. 2003). In einer neuen Studie wurde bei Patienten mit fortgeschrittenem FL und niedriger Tumorlast sowie fehlender klinischer Symptomatik eine Watch-and-Wait-Strategie mit der frühzeitigen Behandlung mit Rituximab verglichen. Hier zeigte sich zwar ein deutlich verbessertes PFS im Rituximab-Arm (82 % vs. 36 % nach 3 Jahren), dagegen war das Gesamtüberleben mit 95 % nach 3 Jahren in beiden Kohorten vergleichbar (Ardeschna et al. 2014). Daher stellt außerhalb von Studien die Watch-and-Wait-Strategie weiterhin den therapeutischen Standard bei asymptomatischen Patienten in fortgeschrittenen Stadien dar. Grundsätzlich stehen zur Therapie des FL zahlreiche Optionen zur Verfügung: zytostatische Chemotherapie, monoklonale Antikörper und mittlerweile auch zahlreiche zielgerichtete Therapien, immunmodulatorische Therapien sowie Immuntherapien (CART-Zellen, bispezifische Antikörper). Die Radioimmuntherapie sowie die autologe und allogene Stammzelltransplantation stellen insbesondere im Rezidiv oder bei Transformation in ein aggressives Lymphom (tFL) als Konsolidierungstherapie eine Alternative dar.

Watch-and-Wait

Gerade durch die Kombination verschiedener Therapiemodalitäten mit unterschiedlichen Angriffspunkten ergeben sich deutliche Verbesserungen der Langzeitergebnisse.

Generell wird empfohlen, das therapeutische Vorgehen von der Prognose, den Symptomen und der individuellen Behandlungsintention abhängig zu machen (Abbildung 1, Dreyling et al. 2021b).

Induktionstherapie

Patienten mit fortgeschrittenen Stadien sollten bei bestehender Therapieindikation im Rahmen der Primärbehandlung und im Rezidiv mit der Kombination eines anti-CD20-Antikörpers und Chemotherapie (Immunochemotherapie) behandelt werden. Eine Metaanalyse zeigte, dass mit der Immunochemotherapie das Gesamtüberleben der Patienten verlängert wird (Schulz et al. 2007).

Immunochemotherapie

Aktueller Standard ist die Kombination von Rituximab oder Obinutuzumab mit Bendamustin oder CHOP (Tabelle 1a). Für diese Chemotherapie-Regime konnten die besten Ergebnisse hinsichtlich kompletter Remissionen (CR) sowie verlängerter PFS gezeigt werden (Hiddemann et al. 2005; Rummel et al. 2013). Insgesamt richtet sich die Auswahl des Schemas nach Alter, Gesundheitszustand und Komorbiditäten des Patienten. Auch eine Reduktion der Zyklenanzahl (z. B. 4 Zyklen BR), Dosisreduktionen (z. B. R-miniCHOP) oder die Wahl besser verträglicher Chemotherapie-Regime (z. B. CVP) können erwogen werden.

Obinutuzumab, ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen CD20 der dritten Generation, ist seit 2016 im Rezidiv und seit 2017 auch für die Primärbehandlung des FL zugelassen. In den ersten Studien traten bei Erstgabe akute Nebenwirkungen häufiger auf, ansonsten ist der Antikörper hinsichtlich seines Neben-

GALLIUM-Studie

wirkungsprofils mit Rituximab vergleichbar (Salles et al. 2010). In der zulassungsrelevanten GALLIUM-Studie, einer Phase-III-Studie, wurde Obinutuzumab mit Rituximab verglichen. Obinutuzumab senkte das Risiko eines Rezidivs um 34 Prozent gegenüber Rituximab, jeweils in Kombination mit den aktuellen Standard-Chemotherapie-Regimen (CHOP, CVP, Bendamustin). Patienten, die auf die initiale Therapie ansprachen, erhielten anschließend eine Erhaltungstherapie (alle zwei Monate über zwei Jahre) mit einem der beiden Antikörper. Grad ≥ 3 Zytopenien wurden am häufigsten im CHOP-Arm beobachtet, dagegen waren die klinisch relevanteren Infektionen und sekundären Neoplasien im Bendamustin-Arm am häufigsten, was mit einer prolongierten T-Zell-Zytopenie (insbesondere CD4+ T-Zellen) assoziiert war. Entsprechend lag die therapieassoziierte Mortalität im Bendamustin-Arm höher (Hiddemann et al. 2018). Auch eine aktualisierte Auswertung nach 8 Jahren medianer Beobachtungszeit belegt den Vorteil von Obinutuzumab speziell in Hochrisikopatienten (FLIPI 2–5) mit einer Verbesserung des 7-Jahres PFS (63 % vs. 56 %; HR 0,77) (Abbildung 2, Townsend et al. 2022). Dieser Vorteil gilt speziell auch in Kombination mit dem in Deutschland bevorzugt eingesetzten Bendamustin. Während die initiale Hämatotoxizität dieses Regimes sehr gering ist, steht im weiteren Verlauf eine kumulative Myelotoxizität im Vordergrund, die über mehrere Jahre anhält. Entsprechend wird bei älteren Patienten oft pragmatisch eine frühzeitige Reduktion der Bendamustin-Dosis (50–70 $\mu\text{g}/\text{m}^2$) sowie der Zyklenanzahl und eine antiinfektive Prophylaxe (Cotrimoxazol; optional: Aciclovir nach Wert der CD4+ T-Zellen) empfohlen (Cheson et al. 2018). Aufgrund der Daten der GALLIUM-Studie wird aktuell Obinutuzumab außerhalb von Studien in der Erstlinienbehandlung vorzugsweise empfohlen.

Aufgrund einer höheren Hämatotoxizität und gehäuften sekundären Malignomen wird von Fludarabin-haltigen Regimen in der Primärtherapie abgeraten (Luminari et al. 2018; Dreyling et al. 2021b).

Bei älteren Patienten sollte in jedem Fall das Nebenwirkungsprofil bei der Auswahl des Therapieschemas im Vordergrund stehen. Die Kombination anti-CD20-Antikörper und Bendamustin oder CVP gilt als etwas besser verträglich und sollte für „*medically-non-fit*“-Patienten diskutiert werden. Bei Patienten mit deutlichen Komorbiditäten sind Monotherapien z. B. mit Rituximab oder weniger toxische Kombinationen zu empfehlen (Dreyling et al. 2021b). Auch damit können bei guten Ansprechraten länger anhaltende Remissionen (2–4 Jahre) erreicht werden.

Entsprechend der internationalen ESMO-Leitlinien ist bei Patienten, die nicht für eine Chemotherapie geeignet sind, die ebenso wirksame Kombination aus Rituximab und Lenalidomid zu diskutieren (cave: in der Erstlinientherapie außerhalb der zugelassenen Indikation, Anfrage bei der Krankenkasse obligat!) (Dreyling et al. 2021b; Morschhauser et al. 2018).

Rituximab-Lenalidomid

Weitere Chemotherapie-freie Regime in der Erstlinie werden aktuell in klinischen Studien erprobt (z. B. ALTERNATIVE-C-Studie) und zeigen z. T. vielversprechende Ergebnisse. Aktuell können diese Konzepte jedoch außerhalb klinischer Studien noch nicht empfohlen werden.

Konsolidierung/Erhaltung

CD20-Antikörper

Zahlreiche Studien belegen den Vorteil einer Erhaltung/Konsolidierung mit einem anti-CD20-Antikörper nach erfolgreicher Induktionstherapie bei Patienten mit FL. Diese führt zu einem längeren PFS. Eine länger anhaltende Remission bedeutet für die Patienten eine längere therapiefreie Zeit, was mit einer Verbesserung der Lebensqualität einhergeht.

Eine Metaanalyse, in die insgesamt 9 Studien mit 2586 Patienten eingeschlossen wurden, zeigt nach einer Rituximab-Erhaltung ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben gegenüber der Beobachtungsgruppe (Hazard Ratio 0,76; $p = 0,0005$) (Abbildung 3). Die Rate von Infektionen war allerdings in der Erhaltungsgruppe erhöht (Vidal et al. 2011). Selbst in der Subgruppe der PET- und MRD-negativen Fälle scheint die Antikörper-Erhaltung zu einem signifikant verlängerten PFS zu führen (Federico et al. 2019). Allerdings konnte in zahlreichen einzelnen Studien kein Einfluss auf das Gesamtüberleben gezeigt werden (Bachy et al. 2019; Hirt et al. 2021; Rummel et al. 2017).

In einer randomisierten Studie der Schweizer Studiengruppe führte eine verlängerte Erhaltungstherapie (5 Jahre vs. 8 Monate) zu einem günstigeren Langzeitverlauf (Taverna et al. 2015). Dagegen führte eine Erhaltungstherapie bei Patienten mit niedriger Tumorlast zu keiner Verbesserung des PFS, verglichen mit der erneuten Behandlung bei Progress, sodass eine Erhaltungstherapie nach Rituximab-Monotherapie bei Patienten mit niedriger Tumorlast (in Deutschland in der Regel Watch-and-Wait-Strategie) nicht empfohlen wird (McLaughlin et al. 1998; Kahl et al. 2014).

Im Rahmen der FOLL12-Studie wurde untersucht, ob anhand des MRD-Status sowie des metabolischen Ansprechens über die Gabe einer Erhaltungstherapie mit Rituximab entschieden werden kann. Hierzu wurden Patienten mit Immunchemotherapie entsprechend ihres metabolischen Ansprechens im Abschluss-Staging sowie des MRD-Status randomisiert. Im experimentellen Arm wurden Patienten mit einem kompletten metabolischen Ansprechen (CMR) sowie einem negativen MRD-Status lediglich nachbeobachtet, während im Standardarm unabhängig von diesen Parametern eine Rituximab-Erhaltung für zwei Jahre appliziert wurde. Im weiteren Follow-up zeigte sich bei Patienten im Standardarm ein signifikant besseres PFS (3-Jahres PFS 86 % vs. 72 %) (Luminari et al. 2022).

Die Erhaltungstherapie mit einem anti-CD20-Antikörper ist eine nebenwirkungsarme und gut verträgliche Therapie. Aufgrund der vorliegenden Daten für ein verbessertes PFS ist Rituximab für die Erhaltungstherapie nach Chemotherapie-haltiger Induktion (2-monatlich) sowie im Rezidiv (3-monatlich) für insgesamt 2 Jahre für Patienten mit FL zugelassen und wird dementsprechend empfohlen. Wenn zur Induktionsbehandlung Obinutuzumab eingesetzt wurde, erfolgt auch die Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab, d. h. die Erhaltungstherapie wird mit dem zur Induktion eingesetzten Antikörper fortgesetzt.

Im Rahmen der COVID-19-Pandemie sollte der Einsatz eines anti-CD20-Antikörpers zur Erhaltungstherapie jedoch kritisch diskutiert werden und der individuelle Nutzen eines verlängerten PFS im Vergleich zu einem erhöhten Infektionsrisiko abgewogen werden (Dreyling et al. 2021a). Aufgrund des dynamischen Pandemieverlaufs sowie eines mittlerweile hohen Anteils von Patienten mit erworbener

CD20-Antikörper

COVID-19-Pandemie

Immunität aufgrund von Infektion oder Impfung sollte diese Entscheidung stets mit dem Patienten diskutiert und individuell abgewogen werden.

Radioimmuntherapie (RIT)

Radioimmuntherapie (RIT)

FL gelten grundsätzlich als strahlensensibel. Bei der Radioimmuntherapie (RIT) können Radionuklide an Antikörper gekoppelt werden, um gezielt höhere Strahlendosen im Lymphomgewebe zu applizieren unter Schonung des normalen Gewebes. Yttrium-90 Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin) ist ein monoklonaler anti-CD20-Antikörper gekoppelt an das Radionuklid Yttrium-90.

Die HOVON-Studiengruppe prüfte die konsolidierende RIT in einer randomisierten Phase-III-Studie (FIT). 414 unbehandelte Patienten, die auf eine Chemotherapieinduktion angesprochen hatten, erhielten entweder eine RIT mit Yttrium-90 Ibritumomab-Tiuxetan zur Konsolidierung oder wurden lediglich nachbeobachtet. Mit RIT konnte eine Verlängerung des medianen PFS um 3 Jahre erreicht werden (Morschhauser et al. 2013). In einer weiteren Studie war eine einmalige RIT jedoch einer 2-jährigen Rituximab-Erhaltung unterlegen (Lopez-Guillermo et al. 2013).

Zevalin ist zugelassen für eine konsolidierende Behandlung nach vorangegangener Induktionstherapie bei Patienten mit FL in der Primärtherapie sowie im Rezidiv. Im klinischen Alltag kann die RIT als Konsolidierung nach Chemotherapie speziell bei großem Restbefund und bei älteren Patienten diskutiert werden (Dreyling et al. 2007). Allerdings ist Zevalin aktuell nicht auf dem Markt verfügbar und hat daher aktuell keine klinische Relevanz.

Autologe Stammzelltransplantation (ASCT)

autologe Stammzelltransplantation (ASCT)

Die Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation (ASCT) wird nicht mehr zur Konsolidierung nach erfolgter Induktionstherapie mit einer Immunochemotherapie empfohlen. Eine randomisierte Studie der GLA konnte für die Hochdosiskonsolidierung nach einer Rituximab-haltigen Induktionstherapie keinen Vorteil im PFS zeigen (Hiddemann et al. 2013).

Rezidivtherapie

Im Rezidiv ist die Wahl der Therapie abhängig von vorangegangenen Therapien, deren Remissionsqualität und -dauer, von Organtoxizitäten, dem Nebenwirkungsprofil, individuellen Patientenvorgaben sowie dem vorliegenden Stadium. Neben der Immunochemotherapie werden im Rezidiv neue zielgerichtete Therapien, immunmodulatorische Substanzen sowie bispezifische Antikörper und CART-Zellen eingesetzt. Durch die Einführung dieser neuen Substanzen wurden die Therapieoptionen in den letzten Jahren deutlich erweitert. Bei ausgewählten Patienten ist die Indikation zur autologen oder seltener der allogenen Stammzelltransplantation zu prüfen.

Auch im Rezidiv muss über eine Therapiebedürftigkeit entschieden werden, da bei asymptomatischen Patienten ohne hohe Tumormasse weiterhin eine Watch-and-Wait-Strategie möglich ist.

Zudem wird empfohlen, eine erneute histologische Sicherung anzustreben, um insbesondere eine Transformation in ein aggressives Lymphom auszuschließen.

Eine PET-CT-Diagnostik zur Identifizierung geeigneter Stellen kann hierzu hilfreich sein (Dreyling et al. 2021b; S3-Leitlinie 2020).

Immunochemotherapie

Im Falle einer frühen Remission (< 12–24 Monate) nach initialer Induktionstherapie wird ein Wechsel des Chemotherapie-Regimes sowie des initial verwendeten anti-CD20-Antikörpers empfohlen (Tabelle 1b) (Dreyling et al. 2021b).

In Rituximab-refraktären Fällen, d. h. Rezidiven innerhalb von bis zu 6 Monaten nach der letzten Rituximab-Gabe, zeigte die Kombination von Bendamustin und Obinutuzumab im Vergleich zu einer alleinigen Bendamustin-Therapie ein signifikant verbessertes PFS und Gesamtüberleben und stellt daher in diesen Fällen den aktuellen Therapiestandard dar (Cheson et al. 2018).

Auch im Rezidiv kann bei Ansprechen auf eine Immunochemotherapie eine Erhaltungstherapie mit dem jeweiligen anti-CD20-Antikörper evaluiert werden (Dreyling et al. 2021b).

Autologe/Allogene Transplantation

Die Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation (ASCT) ist im Rezidiv in ausgewählten Situationen eine Option. Von der EBMT wird diese Therapieform speziell bei jüngeren Patienten mit einem Frührezidiv (z. B. 2–3 Jahre nach Primärtherapie) empfohlen (Montoto et al. 2013). In der aktuellen S3-Leitlinie wird eine ASCT bei Frührezidiven innerhalb von zwei Jahren zur Konsolidierung bei hochdosisfähigen Patienten empfohlen. Bei Rezidiven zwei Jahre nach initialer Therapie kann eine ASCT evaluiert werden (S3-Leitlinie 2020).

Den Stellenwert dieses intensivierten Vorgehens zur Konsolidierung im Rezidiv belegen verschiedene Phase-II-Studien und Nachbeobachtungen von Phase-III-Studien. Hier zeigten sich speziell bei Frührezidiven nach ASCT ein längeres krankheitsfreies Intervall und sogar ein verlängertes Gesamtüberleben (Jurinovic et al. 2018).

Die allogene Stammzelltransplantation ist einem selektierten Patientengut mit besonderer Risikokonstellation (z. B. im Rezidiv nach ASCT; junge mehrfach rezidierte Patienten) vorbehalten (Montoto et al. 2013) und sollte wenn möglich im Rahmen klinischer Studien (z. B. GLA-Studie Charly) erfolgen. Aufgrund neuer, weniger toxischer Therapieoptionen rückt die allogene Stammzelltransplantation jedoch zunehmend in den Hintergrund.

Allogene Stammzelltransplantation

Immunmodulatoren

Lenalidomid (Revlimid[®]), eine immunmodulierende Substanz, kann die von natürlichen Killerzellen-medierte, antikörpervermittelte zelluläre Toxizität von Rituximab verstärken. Neben weiteren immunmodulatorischen Effekten, die bisher nicht abschließend geklärt wurden, verhindert Lenalidomid die Neubildung von Tumorgefäßen und weist außerdem einen direkten antitumoralen Effekt auf. Lenalidomid ist ein strukturelles und funktionelles Analogon von Thalidomid, mit höherem immunologischem und antineoplastischem Potenzial sowie verbessertem Sicherheitsprofil.

In einer Phase-II-Studie wurde die Kombination aus Lenalidomid und Rituximab an 110 Patienten mit unbehandelten, indolenten NHL in fortgeschrittenen Stadien

Lenalidomid

untersucht. Von den 47 Patienten mit FL sprachen 98 % der Patienten an, 87 % erreichten eine CR. Nach 22 Monaten Nachbeobachtungszeit betrug das geschätzte 2-Jahres-PFS 89%. Fast alle Patienten erreichten auch eine molekulare Remission und 93 % eine metabolische Remission (PET). Häufigste Nebenwirkung war eine Grad-3-Neutropenie bei rund 40 % der Patienten (Fowler et al. 2014). Eine internationale Phase-III-Studie zeigte eine vergleichbare Wirksamkeit der Rituximab-Lenalidomid-Kombination und einer Immunochemotherapie (R-CHOP/BR oder R-CVP) bei Patienten mit unbehandelten, fortgeschrittenen FL (Morschhauser et al. 2018). Bei Patienten mit rezidierten indolenten Lymphomen wurde die Kombination aus Rituximab und Lenalidomid mit einer Rituximab-Monotherapie verglichen (Leonard et al. 2019). In der Subgruppe der FL waren das PFS und das Gesamtüberleben im Kombinationsarm verbessert, sodass diese Kombination mittlerweile für das rezidierte/refraktäre (r/r) FL zugelassen wurde.

PI3K-Inhibitoren

Die Aktivierung des B-Zell Rezeptors ist für Proliferation, Migration, Wachstum und Überleben von B-Zell-Lymphomen von besonderer Bedeutung. *Downstream*-Signale der B-Zell-Rezeptor-Signaltransduktion sind gut erforscht und können durch spezifische Inhibitoren gehemmt werden.

Idelalisib

Idelalisib hemmt die Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K). Diese spielt eine zentrale Rolle in der Proliferation von B-Zellen und ist an der Signaltransduktion des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs beteiligt. Phase-II-Studien belegen eine gute Wirksamkeit einer Monotherapie mit Ansprechraten von knapp 60 % und etwa ein Jahr anhaltenden Remissionen bei rezidierten Lymphomen, die sowohl auf Rituximab als auch Alkylanzien refraktär waren. Zu den häufigsten und zum Teil schwerwiegenden Grad-3/4-Nebenwirkungen zählen Neutropenie, Erhöhung der Transaminasen, Diarrhö (Kolitis) und Pneumonie (Gopal et al. 2014). Idelalisib ist für das r/r FL nach mindestens zwei vorangegangenen systemischen Behandlungen zugelassen.

Copanlisib

PI3K-Inhibitoren der 2. Generation weisen eine vergleichbar gute Wirksamkeit auf, führen jedoch seltener zu den gefürchteten autoimmun-getriggerten Nebenwirkungen. Copanlisib, ein PI3K-Inhibitor der 2. Generation, wurde als Monotherapie in einer Phase-II-Studie bei r/r indolenten Lymphomen nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien getestet. Es zeigte sich eine ORR (*objective response rate*) von 59 % bei insgesamt vertretbarem Nebenwirkungsprofil (Dreyling et al. 2017). Im Rahmen der CHRONOS-3-Studie wurde eine Kombinationstherapie aus Copanlisib und Rituximab mit der Gabe von Placebo und Rituximab bei Patienten mit r/r indolenten B-Zell-Lymphomen verglichen. Dabei war die Kombinationstherapie der Rituximab-Therapie mit einem medianen PFS von 21,5 Monaten im Vergleich zu 13,8 Monaten deutlich überlegen (Matasar et al. 2021). Von der FDA wurde Copanlisib für die Behandlung von r/r FL nach mindestens zwei vorherigen Therapielinien zugelassen; in der Europäischen Union wurde bisher keine Zulassung erteilt. Im Rahmen der ALTERNATIVE-C-Studie wurde die chemotherapie-freie Kombinationstherapie aus Copanlisib und Obinutuzumab bei Patienten mit unbehandelten FL und hoher Tumorlast geprüft. Die Rekrutierung ist mittlerweile abgeschlossen.

Tazemetostat

Somatische *gain-of-function* Mutationen von *EZH2* (enhancer of zeste homolog 2) sind bei bis zu einem Viertel der Patienten mit FL nachweisbar (Huet et al. 2017). *EZH2* ist als katalytisch aktive Komponente des PRC2 (Polycomb Repressive Complex 2) an der Methylierung des Histons H3 an Lysin 27 (H3K27) und damit an der epigenetischen Genregulation und transkriptionellen Geninaktivierung beteiligt (Vire et al. 2006; Cao et al. 2002). Der *EZH2*-Inhibitor Tazemetostat wurde für die Therapie beim r/r FL im Rahmen einer Phase-II-Studie untersucht, die zur Zulassung des Medikaments in den USA führte. Dabei zeigte sich bei Nachweis einer *gain-of-function* *EZH2*-Mutation eine ORR von 69 % im Gegensatz zu 35 % bei Patienten ohne *EZH2*-Mutation mit einem medianen PFS von 13,8 und 11,1 Monaten. Insgesamt zeigte sich ein sehr günstiges Nebenwirkungsprofil. Häufigste Nebenwirkung bei den intensiv vorbehandelten Patienten waren leichte Zytopenien (Morschhauser et al. 2020). Die Zulassung durch die EMA steht aus. Aktuell wird die Kombination von Rituximab-Lenalidomid mit Tazemetostat in einer randomisierten Phase-III-Studie geprüft (SYMPHONY-1: R2 +/-Tazemetostat).

Tazemetostat

Bispezifische Antikörper und CAR-T-Zellen

Eine Strategie der Immunonkologie ist der Einsatz bispezifischer T-Zell-rekrutierender-Antikörper, die zu einer Interaktion von Lymphomzellen und T-Zellen führen und hierdurch eine Immunantwort induzieren. Mosunetuzumab ist ein solcher bispezifischer Antikörper mit einer Spezifität für CD3 und CD20. In einer einarmigen, multizentrischen Phase-II-Studie wurden Patienten mit r/r FL mit Mosunetuzumab behandelt, die auf mindestens zwei vorherige Systemtherapien refraktär waren (inklusive anti-CD20-Antikörper und Alkylantien). Mosunetuzumab wurde je nach Ansprechen für 8–17 Zyklen appliziert. Bei einem medianen Follow-up von 18,3 Monaten zeigte sich eine CR bei 60 % der Patienten. Häufigste Nebenwirkungen waren ein meist mildes CRS (Grad 1–2) (Budde et al. 2022). Diese überzeugenden Daten führten zur Zulassung von Mosunetuzumab bei Patienten mit r/r FL nach mindestens zwei vorherigen Systemtherapien.

Mosunetuzumab

Eine weitere spannende Entwicklung der letzten Jahre im Bereich der Immunonkologie ist die Entwicklung von lentiviral oder retroviral veränderten autologen T-Zellen mit Expression eines *Chimeric Antigen Receptor* (CAR).

Tisagenlecleucel (Kymriah®) ist eine autologe anti-CD19-CAR-T-Zell-Therapie, die bereits bei aggressiven r/r B-Zell-Lymphomen zugelassen ist. In die ELARA-Studie, eine einarmige, multizentrische Phase-II-Studie, wurden Patienten mit r/r FL nach mindestens zwei vorherigen Systemtherapien oder bei Rezidiv nach ASCT eingeschlossen. 97 der 98 eingeschlossenen Patienten erhielten die CAR-T-Zell-Therapie. Es zeigte sich eine ORR von 86 % mit einer CR-Rate von 69 %. Bei 49 % der Patienten wurde ein Zytokin-Freisetzungssyndrom (*cytokine release syndrome*, CRS) beobachtet, 37 % zeigten neurologische Auffälligkeiten und 37 % eine immuneffektorzellosoziierte Neurotoxizität (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS). Die Daten der ELARA-Studie führten zur Zulassung von Tisagenlecleucel für Patienten mit r/r FL nach mindestens zwei vorherigen Therapielinien (Fowler et al. 2022).

Tisagenlecleucel

Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) ist eine weitere autologe anti-CD19-CAR-T-Zell-Therapie, die im Rahmen der einarmigen, multizentrischen Phase-II-Studie ZUMA-5 bei Patienten mit r/r indolenten Lymphomen nach mindestens zwei vorausge-

Axicabtagene ciloleucel

gangenen Systemtherapien (inklusive anti-CD20-Antikörper und Alkylantien) getestet wurde. Von den 153 eingeschlossenen Patienten (124 Patienten mit FL) wurden 148 mit Axicabtagene ciloleucel behandelt. Bei einem medianen Follow-up von 17,5 Monaten zeigte sich eine ORR von 96 % und eine CR-Rate von 77 %. Die häufigsten schwerwiegenden Komplikationen waren Zytopenien und Infektionen. Ein CRS Grad 3 oder höher wurde bei 7 % der Patienten und schwerwiegende neurologische Komplikationen wurden bei 19 % der Patienten beobachtet (Jacobson et al. 2022). In einer Propensity-Score-Analyse zeigten insbesondere ZUMA-5 Patienten, die drei oder mehr Vortherapien erhalten hatten, im Vergleich zu einer internationalen Kohorte (SCHOLAR-5) eine Verbesserung klinisch relevanter Endpunkte (Ghione et al. 2022). Diese Daten führten zur Zulassung von Axicabtagene ciloleucel für Patienten mit r/r FL nach mindestens drei vorherigen systemischen Therapien.

Insgesamt zeigen diese neuen Therapieoptionen ein sehr vielversprechendes Potenzial insbesondere bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer Erkrankung (siehe Tabelle 2). Weitere Studien zu Kombinationstherapien insbesondere von Immuntherapien mit Immunmodulatoren und zielgerichteten Substanzen sind geplant oder aktiv rekrutierend.

Weitere zielgerichtete Therapie und Immuntherapien

Im Rahmen von klinischen Studien wird der Einsatz weiterer zielgerichteter Therapien (z. B. PI3K-Inhibitoren: Parsaclisib, Zandelisib; BTK-Inhibitoren: Zanubrutinib, Acalabrutinib, Ibrutinib; HDAC-Inhibitoren: Abexinostat; BCL-2-Inhibitor Venetoclax), Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (z. B. Polatuzumab vedotin; Loncastuximab tesirine) und Immuntherapien (z. B. Checkpointinhibitoren; CD47-Antikörper Magrolimab; Tafasitamab; Glofitamab) als Monotherapie und als Kombinationstherapie untersucht. Außerhalb klinischer Studien finden diese Therapien jedoch bisher keine Anwendung.

Besondere Hinweise

Durch Aufklärung der zugrunde liegenden Pathobiologie konnte die heterogene Erkrankung des FL in den letzten Jahren deutlich besser verstanden werden. Dieses bessere Verständnis unterstützte die Entwicklung einer Vielzahl neuer innovativer, zielgerichteter und immunologischer Therapieoptionen. In der klinischen Praxis bleibt die geeignete Wahl und Kombination dieser vielfältigen Therapieoptionen für den jeweils individuellen Patienten insbesondere in späteren Therapielinien eine Herausforderung.

Tabelle 1a Therapiekonzepte zur Primärbehandlung des folliculären Lymphoms (Stadium I–IV) außerhalb von Studien

Stadien I/II	Stadien III/IV (≤ 65 Jahre)	Stadien III/IV (> 65 Jahre)
Strahlentherapie involved-site (ISRT) 24 (–30) Gy +/- Rituximab In Einzelfällen: <ul style="list-style-type: none"> • Watch-and-Wait • Rituximab-Monotherapie • Strahlentherapie 	Kein Therapiebedarf: Watch-and-Wait Therapiebedarf: Immunochemotherapie (z. B. G/R-CHOP, G/R-B, G/R-CVP) In Einzelfällen: <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab-Monotherapie • optional: Rituximab-Lenalidomid (off-label!) bei CR/PR: G/R-Erhaltungstherapie alle 2 Monate bis zu 2 Jahre*	Kein Therapiebedarf: Watch-and-Wait Therapiebedarf: Immunochemotherapie (z. B. G/R-CHOP, G/R-B, G/R-CVP, ggf. reduzierte Zyklanzahl, Dosisreduktion) In Einzelfällen: <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab-Monotherapie • optional: Rituximab-Lenalidomid (off-label!) Bei CR/PR: G/R-Erhaltungstherapie alle 2 Monate bis zu 2 Jahre*
*Cave COVID-19-Pandemie: individuelle Absprache mit Patienten		

Tabelle 1b Therapiekonzepte zur Rezidiv-Behandlung des folliculären Lymphoms (Stadium I–IV) außerhalb von Studien

Stadien I/II	Stadien III/IV (≤ 65 Jahre)	Stadien III/IV (> 65 Jahre)
Watch-and-Wait	abhängig von Erstlinientherapie und Remissionsdauer	abhängig von Erstlinientherapie und Remissionsdauer
In Einzelfällen:		
<ul style="list-style-type: none"> • Rituximab-Monotherapie • Strahlentherapie (involved-site, 2 x 2 Gy) 	<p><u>Erstes Rezidiv:</u> Immunochemotherapie (Wechsel anti-CD20-Antikörper und Chemotherapie) bei CR/PR: G/R-Erhaltungstherapie alle 3 Monate bis zu 2 Jahre Diskussion autologe SCT</p> <p>Rituximab-Lenalidomid (insbesondere frühe Rezidive)</p> <p><u>Ab zweites Rezidiv:</u> Rituximab-Lenalidomid Rituximab-Monotherapie Idelalisib (doppelt refraktär)</p> <p>Mosunetuzumab Tisagenlecleucel</p> <p><u>(Ab drittes Rezidiv:</u> Axicabtagene ciloleucel)</p> <p>In Einzelfällen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab-Monotherapie • Frührezidive: Hochdosis-Konsolidierung mit ASCT diskutieren • Tazemetostat (nicht zugelassen) • Radioimmuntherapie • allogene Transplantation 	<p><u>Erstes Rezidiv:</u> Immunochemotherapie (Wechsel anti-CD20-Antikörper und Chemotherapie) Bei CR/PR: G/R-Erhaltungstherapie alle 3 Monate bis zu 2 Jahre</p> <p>Rituximab-Lenalidomid (insbesondere frühe Rezidive)</p> <p><u>Ab zweites Rezidiv:</u> Rituximab-Lenalidomid Rituximab-Monotherapie Idelalisib (doppelt refraktär)</p> <p>ggf. Mosunetuzumab ggf. Tisagenlecleucel</p> <p><u>(Ab drittes Rezidiv:</u> ggf. Axicabtagene ciloleucel)</p> <p>In Einzelfällen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab-Monotherapie • Tazemetostat (nicht zugelassen) • Radioimmuntherapie

Tabelle 2 Zulassungsstatus von zielgerichteten und immunmodulatorischen Therapien sowie Immuntherapien

Regime	Autor	Studie	Zulassungsstatus	Resultat
Rituximab – Lenalidomid (R2)	Leonard et al. 2019	AUGMENT Phase III 358 Patienten (FL: 295)	Rezidiv zugelassen nach einer vorausgegangenen Therapielinie	medianes PFS 39,4 Monate (R2) vs. 14,1 Monate (Rituximab + Placebo) HR 0,46 (95 % CI 0,34–0,62; p < 0,001)
Idelalisib	Gopal et al. 2014	Phase II 125 Patienten (FL: 72)	Rezidiv zugelassen nach zwei vorausgegangenen Therapielinien	ORR 57 % CRR 6 % medianes PFS 11 Monate
Mosunetuzumab	Budde et al. 2022	Phase II 90 Patienten	Rezidiv zugelassen nach zwei vorausgegangenen Therapielinien	CRR 60 %
Tisagenlecleucel (Kymriah®)	Fowler et al. 2022	ELARA Phase II 98 Patienten	Rezidiv zugelassen nach zwei vorausgegangenen Therapielinien	ORR 86,2 % (95 % CI 77,5 %–92,4 %) CRR 69,1 % (95 % CI 58,8–78,3)
Axicabtagene ciloleucel (Yescarta)	Jacobson et al. 2022	ZUMA-5 Phase II 153 Patienten (FL: 124)	Rezidiv zugelassen nach drei vorausgegangenen Therapielinien	ORR 92 % (95 % CI 85–97 %) CRR (74 %)
Tazemetostat	Morschhauser et al. 2020	Phase II 99 Patienten	Rezidiv FDA: zugelassen nach zwei vorausgegangenen Therapielinien und Nachweis einer EZH2-Mutation; oder bei r/r FL und fehlenden zufriedenstellenden Alternativen EMA: bisher keine Zulassung	EZH2mut: ORR 69 % (95 % CI 53–82 %) EZH2wt: ORR 35 % (95 % CI 23–49 %)

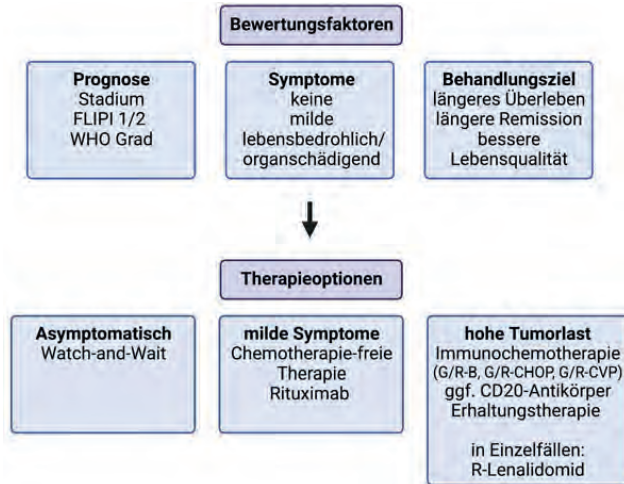


Abbildung 1 Therapiealgorithmus bei folliculären Lymphomen (Dreyling et al. 2021b)

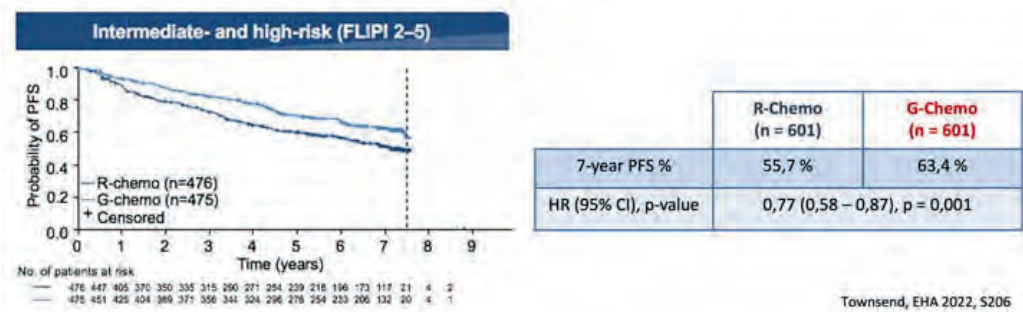


Abbildung 2 GALLIUM-Studie: Progressionsfreies Überleben (Townsend et al. 2022)

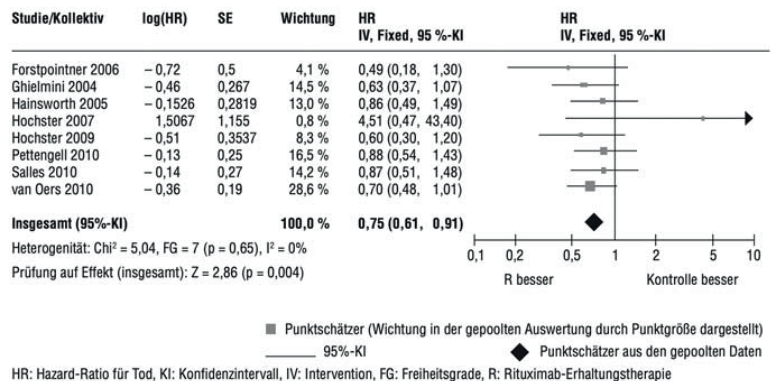


Abbildung 3 Follikuläres Lymphom: Gesamtüberleben nach Rituximab-Erhaltungstherapie (Metaanalyse) (Vidal et al. 2011)

Aktuelle Studien

Frühe Stadien I und II

FORTplus – GLA 2022–5 (Phase-III-Studie; FL Stadium I/II; Obinutuzumab + 2 x 2 Gy vs. Rituximab + 12 x 2 Gy)

GDL-ISRT 20 Gy – GLA 2019–4 (Phase-II-Studie; FL Stadium I/II im Magen oder Duodenum; *Involved Site Radiotherapy* 20 Gy)

Fortgeschrittene Stadien III und IV – Rezidierte follikuläre Lymphome

CELESTIMO (Phase-III-Studie; r/r FL Grad 1 bis 3a; nach einer Therapielinie; Mosunetuzumab + Lenalidomid vs Rituximab + Lenalidomid), EudraCT-Nr.: 2020–005239–53

inMIND (Phase-III-Studie; r/r FL Grad 1 bis 3a; nach einer Therapielinie; Tafasitamab + Lenalidomid + Rituximab vs Lenalidomid + Rituximab), EudraCT-Nr.: 2020–004407–13

SYMPHONY-1 (Phase IB/III doppelblinde, randomisierte Studie; Biomarker adaptiert; r/r FL Grad 1 bis 3a; nach einer Therapielinie; Rituximab + Lenalidomid +/- Tazemetostat)

Weitere Informationen: GLA-Studienzentrale, Tel.: 089 7095–4900/1,

E-Mail: studyce@med.uni-muenchen.de

Vollversionen aller Protokolle sind abrufbar unter: www.lymphome.de und www.GLA.de

Erklärung zu Interessenkonflikten

M. Dreyling erhielt Forschungsunterstützung von Abbvie, Bayer, BMS/Celgene, Gilead/Kite, Janssen, Roche und war Beiratsmitglied von Abbvie, Bayer, BMS/Celgene, Gilead/Kite, Janssen, Roche und erhielt Honorare oder Kostenerstattungen von Abbvie, Bayer, BMS/Celgene, Gilead/Kite, Janssen, Roche. L. Adolph, R. Forstpointner, O. Weigert, X. Schiel, M. Kremer, S. Combs, M. Unterhalt geben keine Interessenkonflikte an.

Literatur

- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al (2022) The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36: 1720–48
- Ardehshna KM, Qian W, Smith P, et al (2014) Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15(4): 424–35
- Ardehshna KM, Smith P, Norton A et al (2003) Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomized controlled trial. *Lancet* 16: 516–22
- Bachy E, Maurer MJ, Habermann TM et al (2018) A simplified scoring system in de novo follicular lymphoma treated initially with immunochemotherapy. *Blood* 132(1): 49–58
- Bachy E, Seymour JF, Feugier P et al (2019) Sustained Progression-Free Survival Benefit of Rituximab Maintenance in Patients With Follicular Lymphoma: Long-Term Results of the PRIMA Study. *J Clin Oncol* 1;37(31): 2815–24
- Bolen CR, Hiddemann W, Marcus R et al (2019) Treatment-dependence of high-risk gene expression signatures in de novo follicular lymphoma. *EHA Library*, 267301, S100
- Brice P, Bastion Y, Lepage E et al (1997) Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol* 15(3): 1110–17
- Budde LE, Sehn LH, Matasar M et al (2022) Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 23(8): 1055–65
- Buske C, Hoster E, Dreyling M et al (2006) The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates high risk from intermediate or low risk patients with advanced stage follicular lymphoma treated front-line with rituximab and the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome. *Blood* 108: 1504–08
- Campo E, Jaffe ES, Cook JR et al (2022) The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood* 15;140(11): 1229–53
- Cao R, Wang L, Wang H et al (2002) Role of histone H3 lysine 27 methylation in Polycomb-group silencing. *Science* 298(5595): 1039–1043; doi: 10.1126/science.1076997
- Casulo C, Barr PM (2019) How I treat early relapsing follicular lymphoma. *Blood* 133(14): 1540–47
- Cheson BD, Chua N, Mayer J et al (2018) Overall Survival Benefit in Patients With Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study. *J Clin Oncol* 36(22): 2259–66
- Chiu BC, Dave BJ, Blair A et al (2006) Agricultural pesticide use and risk of t(14;18)-defined subtypes of non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 108: 1363–69
- Dave SS, Wright G, Tan B et al (2004) Prediction of survival in follicular lymphoma based on molecular features of tumor-infiltrating immune cells. *N Engl J Med* 351: 2159–69
- Dreyling M, Aurer I, Federico M et al (2021a) EHA/ESMO Clinical Practice Guidelines for the Management of Malignant Lymphoma: Recommendations for the Second Phase of the COVID-19 Pandemic. *Hemasphere* 27;5(2): e529
- Dreyling M, Ghielmini M, Rule S et al (2021b) ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 32(3): 298–308
- Dreyling M, Santoro A, Mollica L et al (2017) Phosphatidylinositol 3-Kinase Inhibition by Copanlisib in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol* 35(35): 3898–3905
- Dreyling M, Trümper L, von Schilling C et al (2007) Results of a national consensus workshop: therapeutic algorithm in patients with follicular lymphoma-role of radioimmunotherapy. *Ann Hematol* 86: 81–87
- Federico M, Bellei M, Marcheselli L et al (2009) Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol* 27: 4555–62
- Federico M, Caballero Barrigón MD, Marcheselli L et al. (2018) Rituximab and the risk of transformation of follicular lymphoma: A retrospective pooled analysis. *The Lancet Haematology* 5(8): e359–e367
- Federico M, Mannina D, Versari A et al (2019) Response oriented maintenance therapy in advanced Follicular Lymphoma. Results of the interim analysis of the FOLL12 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. 15-ICML 2019
- Fowler N, Davis ER, Rawal S (2014) Safety and activity of lenalidomide and rituximab in untreated indolent lymphoma: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 15(12): 1311–18
- Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M et al (2022) Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med* 28(2): 325–332
- Friedberg JW, Taylor MD, Cerhan JR et al (2009) Follicular lymphoma in the United States: first report of the national LymphoCare study. *J Clin Oncol* 27: 1202
- Ghione P, Palomba ML, Patel AR et al (2022) Comparative effectiveness of ZUMA-5 (axi-cel) vs SCHOLAR-5 external control in relapsed/refractory follicular lymphoma. *Blood* 140(8): 851–860
- Gopal AK, Kahl BS, de Vos S et al (2014) PI3Kdelta inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 370(11): 1008–18
- Haebe S, Keay W, Alig S et al (2022) The molecular ontogeny of follicular lymphoma: gene mutations succeeding the BCL2 translocation define common precursor cells. *Br J Haematol* 196(6): 1381–87
- Herfarth K, Borchmann, Schnaidt S et al (2018) Rituximab With Involved Field Irradiation for Early-stage Nodal Follicular Lymphoma. *HemaSphere* 2: 6
- Hiddemann W, Dreyling M, Metzner B (2013) Evaluation of myeloablative therapy followed by autologous stem cell

- transplantation in first remission in patients with advanced stage follicular lymphoma after initial immuno-chemotherapy (R-CHOP) or chemotherapy alone: analysis of 940 patients treated in prospective randomized trials of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLA). *Blood* 122(21): 419
- Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M et al (2005) Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 1;106(12): 3725–32
- Hiddemann, Barbui, Canales et al (2018) Immunochemotherapy With Obinutuzumab or Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma in the GALLIUM Study: Influence of Chemotherapy on Efficacy and Safety. *J Clin Oncology* 36: 2395–2404
- Hirt C, Hoster E, Unterhalt M et al (2021) Rituximab Maintenance Versus Observation After Immunochemotherapy (R-CHOP, R-MCP, and R-FCM) in Untreated Follicular Lymphoma Patients: A Randomized Trial of the Ostdeutsche Studien-gruppe Hämatologie und Onkologie and the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Hemasphere* 5(7): e600
- Hoskin PJ, Kirkwood AA, Popova B et al (2014) 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT): a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 15: 457–63
- Huet S, Tesson B, Jais J-P et al (2018) A gene-expression profiling score for prediction of outcome in patients with follicular lymphoma: A retrospective training and validation analysis in three international cohorts. *The Lancet Oncology* 19(4): 549–61.
- Huet S, Xerri L, Tesson B et al (2017) EZH2 alterations in follicular lymphoma: Biological and clinical correlations. *Blood Cancer Journal* 7(4): e555–e555
- Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR et al (2022) Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 23(1): 91–103
- Jurinovic V, Metzner B, Pfreundschuh M et al (2018) Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with Early Progression of Follicular Lymphoma: A Follow-Up Study of 2 Randomized Trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant* 24(6): 1172–79
- Kahl BS, Hong F, Williams ME et al (2014) Rituximab extended schedule or re-treatment trial for low-tumor burden follicular lymphoma: eastern cooperative oncology group protocol e4402. *J Clin Oncol* 32(28): 3096–3102
- Klien U, Goasens T, Fischer M et al (1998) Somatic hypermutation in normal and transformed human B cells. *Immunological Reviews* 162(1): 261–80
- Leonard JP, Trneny M, Izutsu K et al (2019) AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol* 37(14): 1188–99
- Lopez-Guillermo A, Canales MA, Dlouhy I (2013) A randomized phase II study comparing consolidation with a single dose of 90 Y Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®) (Z) vs. maintenance with rituximab (R) for two years in patients with newly diagnosed follicular lymphoma (FL) responding to R-CHOP. Preliminary results at 36 months from randomization. *Blood* 122: 369 abstr
- Lowry L, Smith P, Qian W et al (2011) Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother Oncol* 100(1): 86–92
- Luminari S, Ferrari A, Manni M et al (2018) Long-Term Results of the FOLL05 Trial Comparing R-CVP Versus R-CHOP Versus R-FM for the Initial Treatment of Patients With Advanced-Stage Symptomatic Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol* 36(7): 689–96
- Luminari S, Manni M, Galimberti S et al (2022) Response-Adapted Postinduction Strategy in Patients With Advanced-Stage Follicular Lymphoma: The FOLL12 Study. *J Clin Oncol* 40(7): 729–39
- Matasar MJ, Capra M, Özcan M et al (2021) Copanlisib plus rituximab versus placebo plus rituximab in patients with relapsed indolent non-Hodgkin lymphoma (CHRONOS-3): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22(5): 678–89.
- Mathias J, Rummel, Christian Buske, Bernd Hertenstein et al (2017) Four Versus Two Years of Rituximab Maintenance (R-maintenance) Following Bendamustine Plus Rituximab (B-R): Initial Results of a Prospective, Randomized Multicenter Phase 3 Study in First-Line Follicular Lymphoma (the StiL NHL7–2008 MAINTAIN study). *Blood* 130 (suppl 1): 483
- Mauch P (2001) Follicular non-Hodgkin's lymphoma: the role of radiation therapy. *Ann Hematol* 80: 63–65
- McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK et al (1998) Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 16: 2825–33
- Montoto S, Corradini P, Dreyling M et al (2013) Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Haematologica* 98 (7): 1014–21
- Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P et al (2018) Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma. *N Engl J Med* 379: 934–47
- Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A et al (2013) 90Ytrium-ibritumomab tiuxetan consolidation of first remission in advanced-stage follicular non-Hodgkin lymphoma: updated results after a median follow-up of 7.3 years from the International, Randomized, Phase III First-Line Indolent trial. *J Clin Oncol* 31 (16): 1977–83
- Morschhauser F, Tilly H, Chaidos A et al (2020) Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 21(11): 1433–42
- Ott G, Katzenberger T, Lohr A et al (2002) Cytomorphologic, immunohistochemical, and cytogenetic profiles of follicular lymphoma: 2 types of follicular lymphoma grade 3. *Blood* 99: 3806–12
- Ott OJ, Rödel C, Gramatzki M et al (2003) Radiotherapy for stage I-III nodal low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Strahlenther Onkol* 179: 694–701
- Pastore A, Jurinovic V, Kridel R et al (2015) Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry. *Lancet Oncol* 16: 1111–22

- Pott C, Hoster E, Kehden B, et al (2018) Minimal residual disease response at end of induction and during maintenance correlates with updated outcome in the phase III GALLIUM study of obinutuzumab-or rituximab-based immunotherapy in previously untreated follicular lymphoma patients. *Blood* 132: 396
- Pugh TJ, Ballonoff A, Newman F et al (2010) Improved survival in patients with early stage low-grade follicular lymphoma treated with radiation: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *Cancer* 116: 3843
- Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G (2013) Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 6; 381(9873): 1203–10
- S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom – Version 1.0. AWMF. 2020, Registernummer 018 – 033OL
- Salles G, Morschhauser F, Thieblemont C (2010) Promising efficacy with the new anti-CD20 antibody GA101 in heavily pre-treated NHL patients – updated results with encouraging progression free survival (PFS) data from a phase II study in patients with relapsed/refractory indolent NHL (iNHL). *Blood* 116: 2868
- Sant M, Allemani C, Tereanu C (2010) Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 116 (19): 3724
- Schulz H, Bohlius JF, Trelle S et al (2007) Immunotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 99: 706–14
- Scott DW, Gascoyne RD (2014) The tumour microenvironment in B cell lymphomas. *Nat Rev Cancer* 14(8): 517–34.
- Smith KGC, Light A, O'Reilly LA et al (2000) bcl-2 Transgene Expression Inhibits Apoptosis in the Germinal Center and Reveals Differences in the Selection of Memory B Cells and Bone Marrow Antibody-Forming Cells. *Journal of Experimental Medicine* 191 (3): 475–84.
- Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P et al (2004) Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 104: 1258–65
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL (eds) (2017) WHO classification of tumours of Haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th edition, IARC Lyon
- Taverna C, Martinelli G, Hitz F et al (2015) Rituximab Maintenance for a Maximum of 5 Years After Single-Agent Rituximab Induction in Follicular Lymphoma: Results of the Randomized Controlled Phase III Trial SAKK 35/03. *J Clin Oncol* 34 (5): 495–500
- Townsend W, Hiddemann W, Buske C et al (2022) Obinutuzumab Plus Chemotherapy Demonstrates Long-Term Benefit Over Rituximab Plus Chemotherapy In Patients With Previously Untreated Follicular Lymphoma: Final Analysis Of The Gallium Study. *HemaSphere* 6: 107–08
- Trotman J, Pettitt AR (2022) Is it time for PET-guided therapy in follicular lymphoma? *Blood* 139 (11): 1631–41
- Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G et al (2011) Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 103 (23): 1799–1806
- Vire E, Brenner C, Deplus R et al (2006) The Polycomb group protein EZH2 directly controls DNA methylation. *Nature* 439 (7078): 871–74; doi: 10.1038/nature04431
- Weigert O, Weinstock DM (2017) The promises and challenges of using gene mutations for patient stratification in follicular lymphoma. *Blood* 130 (13): 1491–98; doi: 10.1182/blood-2017-07-737353
- Yang E, Korsmeyer SJ (1996) Molecular thanatopsis: a discourse on the BCL2 family and cell death. *Blood* 88: 386–401

Lymphoplasmozytisches Immunozytom (Morbus Waldenström)

X. Schiel, P. Bojko, M. Hubmann, H. Dietzfelbinger,
M. Dreyling

Schlagwörter

• monoklonale IgM-Gammopathie • lymphoplasmozytische Knochenmarkinfiltration • Hyperviskositätssyndrom • retinale Einblutung und Papillenödem • Kryoglobulinämie • IPSSWM • Plasmapherese • Rituximab • Ibrutinib • Zanubrutinib

Der Morbus Waldenström ist eine lymphoproliferative Erkrankung, die durch eine monoklonale IgM-Gammopathie, eine lymphoplasmozytische Knochenmarkinfiltration und ein im Vergleich zur verwandten chronischen lymphatischen Leukämie und dem multiplen Myelom eigenes Genexpressionsprofil charakterisiert ist (Alaggio et al. 2022; Campo et al. 2022). Ein lymphoplasmozytisches Lymphom ohne Nachweis einer monoklonalen Gammopathie erfüllt nicht die Kriterien des Morbus Waldenström.

Die Erkrankung wurde erstmals von *Jan Waldenström* 1944 (Waldenström 1944) beschrieben. Sie tritt bei Kaukasiern etwa doppelt so häufig auf wie in der nicht-kaukasischen Bevölkerung und die für Europa standardisierte Inzidenz in Südengland beträgt 7,3/1 000 000 für Männer und 4,4/1 000 000 für Frauen und macht etwa 1–2 % aller hämatologischen Neoplasien aus (Phekoo et al. 2008).

Wegen der unscharfen Grenzen zur B-CLL, zum CC/CB-NHL (follikuläres Lymphom) und zum immunoblastischen Lymphom wurde das Immunozytom in der REAL- und WHO-Klassifikation der malignen Non-Hodgkin-Lymphome auf den lymphoplasmozytischen Subtyp eingeschränkt, der etwa 30 % der „Kieler Immunozytome“ ausmacht. Dieser Subtyp entspricht weitgehend der klinischen Entität des Morbus Waldenström. Im Gegensatz zu anderen Formen des Immunozytoms ist der Morbus Waldenström durch einige Besonderheiten gekennzeichnet: Das Knochenmark ist in typischer Weise durch ein lymphoplasmozytisches Lymphom infiltriert. Im Gegensatz zum multiplen Myelom findet man ein IgM-Paraprotein. Das mediane Alter bei Diagnosestellung liegt zwischen 63 und 75 Jahren und bevorzugt ist das männliche Geschlecht mit 55–70 % betroffen (Teras et al. 2016).

Pathogenese

Eine wichtige Rolle in der Pathogenese des Morbus Waldenström spielt die Mutation MYD88^{L265P}, die bei ca. 95 % aller Patienten gefunden wird und auch bei Personen mit IgM MGUS auftritt. Diese Mutation führt zu einer Aktivierung von IRAK (Interleukin-1-Rezeptor-Associated-Kinase) und BTK (Bruton's Tyrosinkinase). Dies wiederum führt zu einer Aktivierung des onkogenen Faktors NF-KB. Weiterhin finden sich bei ca. 30–40 % aller Patienten Mutationen von CXCR-4 (Chemokine re-

ceptor type 4). Diese Genotypen beeinflussen das Ansprechen der Patienten auf die BTK-Inhibitoren Ibrutinib und Zanubrutinib (Trotman et al. 2020).

Risikofaktoren

Der Morbus Waldenström ist eine überwiegend sporadisch auftretende Erkrankung, obwohl in Studien gezeigt werden konnte, dass etwa 18% der Patienten zumindest einen Verwandten ersten Grades mit einer B-Zell-Neoplasie haben (McMaster 2003). Hauptrisikofaktor für die Entstehung der Erkrankung ist eine vorbestehende monoklonale IgM-Gammopathie unbestimmter Signifikanz, die ein 46-fach erhöhtes relatives Risiko für die Krankheitsentstehung gegenüber einer normalen Population auslöst (Kyle et al. 2003a).

Hierbei konnte gezeigt werden, dass das Risiko einer Transformation von einer asymptomatischen monoklonalen IgM-Gammopathie zu einem symptomatischen Morbus Waldenström mit steigenden IgM-Spiegeln zunimmt (Morra et al. 2004).

Klinik

Etwa 75% der Patienten sind bei Diagnosestellung asymptomatisch und die Erkrankung wird in diesen Fällen meist als Zufallsbefund festgestellt.

Einige Patienten zeigen jedoch krankheitsassoziierte Symptome und sind daher zur Symptomkontrolle behandlungspflichtig. Zu den Symptomen gehören Anämie, Hepato- und Splenomegalie sowie Hyperviskosität (Kastritis et al. 2018c). Daneben finden sich als mögliche Komplikationen eine hämorrhagische Diathese, neurologische oder kardiovaskuläre Komplikationen, Befall des Magen-Darm-Traktes oder des zentralen Nervensystems (Bing-Neel-Syndrom) (Nanah et al. 2022).

Bei 10–20% der Patienten finden sich Kryoglobuline oder Kälteagglutinine, die mit Akrozyanose und coombspositiver Hämolyse einhergehen können (Hallek et al. 2005).

Bei fortschreitender Erkrankung kann eine erhöhte Infektanfälligkeit auftreten, die zusammen mit der hämatopoetischen Insuffizienz die Haupttodesursache bildet. Die Transformation in ein aggressives Lymphom vom immunoblastischen Typ findet sich bei etwa 4% der Patienten, anderweitige Zweitneoplasien bei bis zu 8% (Hallek et al. 2005).

Diagnostik bei M. Waldenström

Anamnese

Da, wie oben erwähnt, eine Häufung von B-Zell-Neoplasien bei Verwandten ersten Grades bei bis zu 18% der Patienten nachgewiesen werden konnte, ist neben dem Erfragen von krankheitsbezogenen Symptomen und einer gründlichen körperlichen Untersuchung eine ausführliche Familienanamnese notwendig.

Auf folgende Symptome/Befunde sollte geachtet werden:

- B-Symptome, Infektneigung

Symptomatik

- Zeichen der Hyperviskosität/Raynaud-Syndrom
- Leistungsminderung
- Hepato-/Splenomegalie
- Lymphadenopathie
- Blutungen (u.a. erworbenes M.-v.-Willebrand-Syndrom, Thrombopenie M. Werlhof)
- neurologische Störungen

Die Diagnosekriterien des Morbus Waldenström (MW) nach WHO sind:

Diagnosekriterien

- monoklonale IgM-Gammopathie
- Knochenmarkinfiltration durch ein lymphoplasmozytisches Lymphom

Der Immunphänotyp des MW wird aktuell durch die Verfügbarkeit von Mehrfarben-Flowzytometern breit diskutiert, die größten Arbeiten hierzu schlagen einen „Waldenström-Phänotyp“ mit CD22+(lo), CD25+, CD27+, SmlgM+ sowie fehlende Expression von CD5, CD10, CD11c und CD103 vor (Alaggio et al. 2022; Campo et al. 2022).

Untersuchungen:

- Blutbild inkl. Differenzialblutbild
- quantitative Immunglobulinbestimmung
- Serum- und Urinelektrophorese mit Immunfixation
- 24-Std.-Eiweißurinausscheidung
- freie Leichtketten im Serum
- β_2 -Mikroglobulin
- Virusserologie (HBV, HCV, HIV)
- Knochenmarkaspiration (Zytomorphologie, Durchflusszytometrie) und Knochenmarkbiopsie (Immunhistochemie)
- ggf. Untersuchung auf MYD88^{L265P}- und CXCR4-Mutation
- Sonografie/CT von Thorax, Abdomen und Becken
- augenärztliche Untersuchung bei Sehstörungen

Optional (je nach Klinik):

- Kryoglobuline
- Kälteagglutinine
- Serumviskosität
- EMG, anti-MAG, anti-GM1-Antikörper

Im Jahr 2012 konnten Treon et al. durch die Sequenzierung des Genoms lymphoplasmatischer Zellen von MW-Patienten bei ca. 90 % eine somatische Mutation im *MYD88*-Gen nachweisen. Hierdurch wird die Zellaktivierung über die Bruton's Tyrosinkinase (BTK) verändert (Treon et al. 2012). Weiterhin konnten verschiedene Mutationen des Chemokin-Rezeptors CXCR4 bei ca. 30% der Patienten mit Morbus Waldenström identifiziert werden. Die verschiedenen Genotypen unterscheiden sich hinsichtlich ihres Ansprechens auf den BTK-Inhibitor Ibrutinib. Insbesondere Patienten mit *MYD88*- und *CXCR4*-Wildtyp zeigen geringere Ansprechraten (Treon et al. 2012; Treon et al. 2014b; Treon et al. 2015a).

molekulare Diagnostik

Die 2018 (ESMO) bzw. 2022 (DGHO) erschienenen Leitlinien empfehlen daher eine MYD88^{L265P}-Mutationsuntersuchung insbesondere zur Abgrenzung des MW zu

<i>Knochenmarkbiopsie</i>	<p>anderen indolenten Lymphomen und vor einer geplanten Therapie mit Ibrutinib (Kastritis et al. 2018c; Buske et al. 2022).</p> <p>Eine Knochenmarkbiopsie mit Aspiration und Stanze stützt die Diagnose MW und ist essenziell zum Ausschluss der Differenzialdiagnosen. Der typische Knochenmarkbefund bei MW zeigt eine Infiltration durch kleine lymphoplasmozytische Zellen mit plasmazytoider Differenzierung.</p>
<i>ophthalmologische Kontrolluntersuchung</i>	<p>Die Aussagekraft des Serum-IgM-Wertes wird kontrovers diskutiert; im Allgemeinen scheint die Höhe des nachweisbaren IgM mit der Krankheitslast des individuellen Patienten einherzugehen. Ein Serum-IgM-Wert >60g/l stellt aufgrund des drohenden Hyperviskositätssyndroms eine Indikation zur Therapieeinleitung dar. Obwohl Hyperviskosität durch hohes Serum-IgM und Kryoglobuline eine häufige Begleitpathologie bei MW darstellt, ist der Beginn einer klinischen Symptomatik sehr variabel, wobei retinale Einblutungen und das Papillenödem im Vordergrund stehen können. Daher wird bei initial hohen IgM-Werten eine ophthalmologische Kontrolluntersuchung empfohlen. Retinale Erkrankungen durch IgM-bedingt hohe Serumviskosität stellen eine Indikation zur Plasmapherese dar (Menke et al. 2007).</p>
<i>autoimmunhämolytische Anämien durch Kälte- oder Wärmekörper</i>	<p>Als möglicher Ausdruck der gestörten B-Zell-Entwicklung sind IgA und IgG häufig vermindert, was rezidivierende, vor allem respiratorische Infekte begünstigt (Treon et al. 2008).</p> <p>Bei Patienten mit möglicher Kryoglobulinämie sollte eine Blutprobenentnahme nach einem Warmwasserbad durchgeführt werden, um so eine Unterschätzung des IgM-Wertes zu vermeiden. Die Bedeutung der Messung freier Leichtketten im Serum (FLK) wird noch untersucht. Sie wird besonders bei V. a. Amyloidose oder Nierenversagen und in den seltenen Fällen mit messbaren FLK und sehr niedrigen, nicht quantifizierbaren IgM-Spiegeln empfohlen (Buske et al. 2022).</p> <p>Einer Anämie bei Patienten mit MW können neben einer Knochenmarkinfiltration auch andere Ursachen zugrunde liegen: autoimmunhämolytische Anämien durch Kälte- oder Wärmekörper finden sich genauso wie Eisenmangelanämien. Daher sollte eine Anämieabklärung bei Patienten mit MW einen direkten und indirekten Coombs-Test sowie die Bestimmung von LDH, Haptoglobin und Eisenstatus beinhalten. Ein auf orale Substitution refraktärer Eisenmangel lässt sich in der Regel gut durch intravenöse Eisengaben beheben.</p>
<i>Polyneuropathie</i>	<p>Durch die Infiltration der glomerulären Basalmembran durch lymphoplasmozytische Zellen sowie durch die Ablagerung von pathologischen Leichtketten oder Amyloid kann es zu Nierenfunktionseinschränkungen kommen.</p> <p>Bei Verdacht auf IgM-assoziierte Polyneuropathie kann die Bestimmung von Antikörpern gegen myelinassoziertes Glykoprotein, Gangliosid-M1 und Sulfatid-IgM die Diagnose stützen. Allerdings schließt ein negativer Antikörpernachweis die Diagnose nicht aus, da andere, nicht konventionell nachweisbare myelinassozierte Antigene betroffen sein können. Zum Ausschluss einer Polyneuropathie im Rahmen einer Amyloidose empfiehlt es sich, eine Fettgewebsbiopsie durchzuführen.</p>
<i>extramedulläre Manifestationen</i>	<p>Da bei bis zu 20% der MW-Patienten auch extramedulläre Manifestationen der Erkrankung vorliegen, sollte als Ausgangsbefund und im Verlauf bei fortschreitender (extramedullärer) Erkrankung eine entsprechende Bildgebung durchgeführt werden. Zurzeit gibt es keine Hinweise für die Überlegenheit der PET/CT gegenüber der konventionellen CT.</p>

Therapie und Prognose

Morel et al. (Morel et al. 2009) erarbeiteten im Jahr 2006 das *MW International Prognostic Scoring System* (IPSSWM), welches zur Prognosestratifizierung eingesetzt werden kann (Tabelle 1).

IPSSWM

Risikofaktoren: Alter > 65 Jahre, Hb ≤ 11,5 g/dl, Thrombozyten ≤ 100 G/l, β₂-Mikroglobulin > 3 mg/l, IgM > 70 g/l.

Kastritis et al. konnten 2010 das IPSS validieren und weiterhin zeigen, dass eine erhöhte LDH ebenfalls prädiktiv für ein kürzeres Gesamt- und krankheitsspezifisches Überleben ist (Kastritis et al. 2010).

Therapie Indikation/Remissionskriterien

Da der MW momentan nicht mit kurativer Zielsetzung behandelt wird, ergibt sich eine Therapieindikation erst bei Auftreten von krankheitsassoziierten Symptomen, wie zunehmender Lymphomaktivität, B-Symptomen, hämatopoetischer Insuffizienz, Hyperviskosität, Kälteagglutininkrankheit oder IgM-bezogenen Komplikationen wie Neuropathie oder Amyloidose (Castillo et al. 2020; Buske 2022) (Tabelle 2).

bei krankheitsassoziierten Symptomen

Patienten, die diese Kriterien nicht erfüllen, aber deren Verlauf die baldige Entwicklung einer behandlungsbedürftigen Situation vermuten lässt, sollten engmaschig überwacht werden. In einer Serie von Kyle et al. lag die kumulative Progres-

Tabelle 1 Parameter der Risikostratifizierung nach IPSSWM

	Niedrig	Intermediär	Hoch
vorhandene Risikofaktoren	0 oder 1 (oder Alter > 65 Jahre)	2 oder Alter > 65 Jahre	≥ 3
5-Jahres-Überleben	87%	68%	36%

Tabelle 2 Therapieindikation bei Auftreten von krankheitsassoziierten Symptomen

Klinische Indikation	Laborchemische Indikation
B-Symptome	Anämie durch Kälteagglutinine Symptomatische Kryoglobulinämie
Hyperviskosität	Autoimmunhämolyse und/oder Immunthrombozytopenie
symptomatische Lymphadenopathie/ Bulk (≥ 5 cm)	MW-assoziierte Nephropathie
symptomatische Hepato- und/oder Splenomegalie	MW-assoziierte Amyloidose
symptomatischer Organbefall	Hb ≤ 10 g/dl
periphere Neuropathie aufgrund MW	Thrombozyten ≤ 100 000/μl IgM ≥ 60 g/l

bei IgM-Werten
über 60g/l

sionsrate asymptomatischer Patienten bei 6%, 39%, 59% und 68% nach 1, 3, 5 und 10 Jahren (Kyle et al. 2012).

Ein hohes IgM bei Beschwerdefreiheit stellt per se keine Behandlungsindikation dar. Allerdings sollte bei IgM-Werten über 60 g/l oder bei einer raschen Zunahme des IgM der Beginn einer Therapie diskutiert werden (Castillo et al. 2020; Buske et al. 2022).

Die Remissionskriterien (Tabelle 3) wurden auf dem sechsten IWWM aktualisiert (Owen et al. 2013) und auf dem siebten internationalen M.-Waldenström-Workshop (IWWM-7) bestätigt (Dimopoulos et al. 2014).

Tabelle 3 Remissionskriterien des Morbus Waldenström nach Owen et al. (Owen et al. 2013)

Ansprechen	Kriterien
komplette Remission (CR)	kein Nachweis von monoklonalem IgM in der Immunfixation normaler Serum-IgM-Spiegel komplette Rückbildung extramedullärer Manifestationen (Lymphadenopathie, Splenomegalie, falls initial vorhanden) Knochenmark histologisch und zytologisch unauffällig
sehr gute partielle Remission (VGPR)	monoklonales IgM nachweisbar ≥ 90 % Abnahme des Serum-IgM i. Vgl. zum Ausgangswert* keine neuen Symptome oder Hinweise auf aktive Erkrankung
partielle Remission (PR)	monoklonales IgM nachweisbar ≥ 50 % und < 90 % Abnahme des Serum-IgM i. Vgl. zum Ausgangswert* Rückbildung extramedullärer Manifestationen (Lymphadenopathie, Splenomegalie, falls initial vorhanden) keine neuen Symptome oder Hinweise auf aktive Erkrankung
Minor-Ansprechen (MR)	monoklonales IgM nachweisbar ≥ 25 % und < 50 % Abnahme des Serum-IgM i. Vgl. zum Ausgangswert* keine neuen Krankheitszeichen
stabile Erkrankung (SD)	monoklonales IgM nachweisbar < 25 % Abnahme und < 25 % Zunahme des Serum-IgM i. Vgl. zum Ausgangswert* keine neuen Krankheitszeichen
Progression (PD)	≥ 25 % Anstieg des Serum-IgM-Spiegels* gegenüber dem Nadir (Bestätigung erforderlich) und/oder Progress klinischer Beschwerden in Zusammenhang mit der Erkrankung

* Bestimmung der Änderungen des IgM-Spiegels entweder durch M-Protein-Messung mittels Densitometrie oder totale Serum-IgM-Messung durch Nephelometrie.

Therapie

Asymptomatische, nicht behandlungsbedürftige Patienten

Da der Morbus Waldenström momentan nicht mit kurativer Zielsetzung behandelt werden kann, ergibt sich eine Therapieindikation erst bei Auftreten von krankheitsassoziierten Symptomen s. o. Das Progressionsrisiko kann anhand einfacher laborchemischer Parameter berechnet werden (s. o.): awmrisk.com/

Ein hohes IgM bei Beschwerdefreiheit stellt per se keine Behandlungsindikation dar. Allerdings sollte bei IgM-Werten über 60 g/l oder bei einer raschen Zunahme des IgM der Beginn einer Therapie diskutiert werden (Castillo et al. 2020; Buske 2022).

Plasmapherese

Die Plasmapherese ist die Therapie der Wahl bei Vorliegen eines **Hyperviskositätssyndroms** mit lebensbedrohlicher Progredienz. Sie führt rasch zur Rückbildung der klinischen Symptomatik (z. B. oronasale Blutungen, Durchblutungsstörungen und Hämorrhagien in der Retina, Stupor, Koma, „Kopfschmerzen“). Bei hohen IgM-Werten kann eine Plasmapherese auch zur Senkung des IgM-Spiegels diskutiert werden. Es gilt jedoch zu bedenken, dass die Plasmapherese nur kurzfristig wirkt und deshalb Anti-Lymphomtherapie nachgeschaltet werden muss (Buske et al. 2022; Dimopoulos et al. 2014; Gertz 2022; Kalayoglu 2018; Kastiris et al. 2018a; Castillo et al. 2020).

Systemische Therapie

Bei der weiteren **Therapiewahl** sind mehrere Faktoren zu berücksichtigen: der Allgemeinzustand, die Komorbidität, die Notwendigkeit, ein sehr zeitnahes Ansprechen zu erreichen, anzustrebende Tiefe und Dauer der Remission, Balance zwischen Wirksamkeit und Toxizität im Hinblick auf das Alter, persönlichem Patientenwunsch, Therapiekosten, eventuell auch Mutationsstatus und die Abschätzung, ob der Patient für eine autologe Stammzelltransplantation qualifiziert ist (Parrondo et al. 2020). Generell erschwert eine Vorbehandlung mit Nukleosidanaloga und Alkylanzien eine spätere Stammzellsammlung (Kyle et al. 2003b). Retrospektive Daten deuten jedoch darauf hin, dass zumindest eine Vortherapie mit Bendamustin die erfolgreiche Stammzellsammlung nicht beeinträchtigt (Lopez et al. 2016; Merli et al. 2020). Patienten mit mehreren Vortherapien (≥ 3 Linien) scheinen von einer ASZT wenig zu profitieren (Kyriakou et al. 2010a).

Erstlinientherapie

Die Mehrzahl der publizierten Daten stammt aus Beobachtungsstudien bzw. nicht randomisierten monozentrischen Phase-II-Studien, in denen im Wesentlichen der klinische Wert einzelner Medikamente untersucht wurde. Deshalb basieren Therapiealgorithmen auf nicht auf klaren evidenten Daten. Die einzige Ausnahme stellt die iNNOVATE-Phase-III-Studie (Buske et al. 2022b) dar (s. u.). Wann immer möglich, sollten Patienten mit Morbus Waldenström innerhalb von klinischen Studien

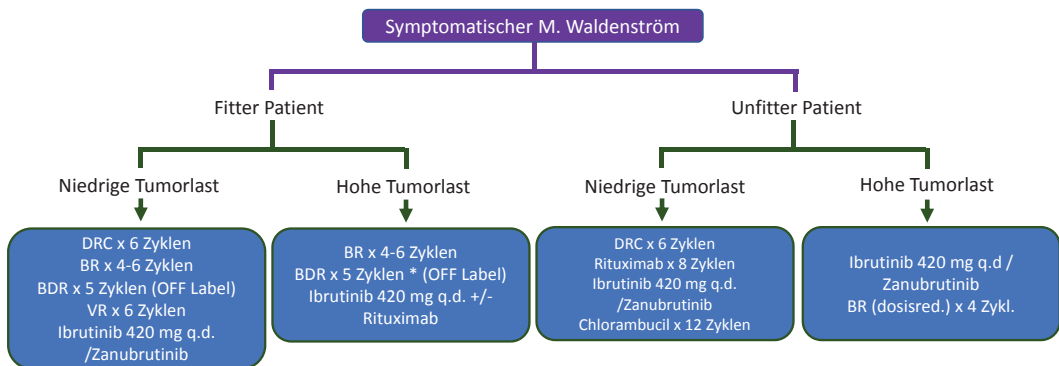
behandelt werden. Verfügbare Erstlinienstudien lassen sich zum Beispiel auf der Homepage der GLA, dem nationalen Studienregister der USA sowie dem europäischen Waldenström Konsortium (www.german-lymphoma-alliance.de/Studien.html oder www.clinicaltrials.gov/ bzw. www.ecwm.eu/) abrufen.

Außerhalb von klinischen Studien stehen mittlerweile mehrere verschiedene Therapieoptionen in der ersten Linie zur Verfügung. In den publizierten Therapieempfehlungen des 10. IWWM (2018 in New York) werden allgemeine Alkylanzien (Bendamustin/Cyclophosphamid) plus Rituximab, Proteasomen-Inhibitoren (cave: Bortezomib **off label!**) plus Rituximab sowie der BTK-Inhibitor Ibrutinib als Einzeltherapie oder in Kombination mit Rituximab in der ersten Linie empfohlen (Castillo et al. 2020; Buske et al. 2022c (Abbildung 1).

Welches Therapieregime in Einzelfall gewählt werden sollte, hängt von klinischen Faktoren und u.U. dem Genotyp ab. Aktuelle Empfehlungen je nach führender Symptomatik sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Chemoimmuntherapie

Ibrutinib hat zwar beim MW die Landschaft der Therapien entscheidend verändert. Dennoch gehören in der Erstlinientherapie rituximabbasierte Protokolle immer noch zum Goldstandard, z.B. in Kombination mit Bendamustin oder Alkylantien (Cyclophosphamid und Steroiden). Bendamustin trägt Charakteristika sowohl der alkylierenden Agentien als auch der Purin-Analoga. Diese Immunchemotherapie-Protokolle führen bei vielen Patienten zu Ansprechraten (RR) über 90 % und medianem PFS von 3–5 Jahren mit gut handhabbarer Verträglichkeit (Buske et al. 2022).



BR: Bortezomib/Dexamethason/Rituximab; BR: Bendamustin/Rituximab; DRC: Dexamethason/Rituximab/Cyclophosphamid; VR: Bortezomib/Rituximab. Diese Empfehlungen unterliegen durch die guten Ergebnisse der Ibrutinib+/-Rituximab-Studien aktuell z.T. einem Wandel.

Abbildung 1 Therapiealgorithmus bei Erstdiagnose WM, adaptiert nach (Kastritis et al. 2018c) und aktualisiert

Tabelle 4 Empfehlungen auf der Grundlage des IWWW-10-Consensus und der ESMO-Leitlinie (Castillo et al. 2020; Kastritis et al. 2018c)

Hauptsymptomatik	Empfohlene Primärtherapie
<i>Hyperviskosität</i> Kommentar: Bei hohen IgM-Spiegeln sollte auf die Gabe von Rituximab in den ersten 1–2 Zyklen verzichtet werden	PI-basierte Therapie (BDR, VR) Ibrutinib BR
<i>Zytopenie</i>	DRC PI-basierte Therapie Ibrutinib
<i>Bulky Disease, Organomegalie</i>	BR PI-basierte Therapie Ibrutinib Ibrutinib + Rituximab
<i>schnelle Tumorkontrolle notwendig</i>	PI-basierte Therapie Ibrutinib Ibrutinib + Rituximab BR
<i>Neuropathie</i>	DRC BR Rituximab mono
<i>AL-Amyloidose</i>	PI-basierte Therapie BR

BDR: Bortezomib/Dexamethason/Rituximab; BR: Bendamustin/Rituximab; DRC: Dexamethason/Rituximab/Cyclophosphamid; PI: Proteasom-Inhibitor; VR: Bortezomib/Rituximab

Die am weitesten verbreiteten Immunchemotherapieeregime sind **Bendamustin/Rituximab (BR)** und **Dexamethason, Rituximab, Cyclophosphamid (DRC)**. Beide Therapien sind effektiv mit Ansprechraten (ORR) von 91 % für BR und 83–87 % für DRC sowie einem medianen PFS von 65–70 Monaten (BR) und 35–50 Monaten (DRC).

Rituximab/Bendamustin zeigte in der Subgruppe der Patienten mit WM (n = 41) in der StiL-NHL1–2003-Studie, bei vergleichbaren Ansprechraten, mit 69,5 Monaten für BR vs. 28,1 Monaten für R-CHOP ein deutlich längeres medianes PFS bei insgesamt besserer Verträglichkeit. Die StiL-NHL7–2008-MAINTAIN-Studie, in der nach BR-Induktionstherapie eine Rituximab-Erhaltungstherapie randomisiert an 257 Patienten geprüft wurde, zeigte für BR eine Gesamtansprechrate von 91,4 % (MR 89,9 %) und bei den 179 Patienten, die ohne Rituximab-Erhaltung behandelt wurden, ein medianes PFS von 65 Monaten (Rummel et al. 2019; Rummel et al. 2013). Die Immunchemotherapie, d. h. Kombinationen des Antikörpers Rituximab mit Cyclophosphamid/Dexamethason, Bendamustin oder Bortezomib/Dexamethason, führt bei den meisten Patienten mit MW zu langen Remissionen.

Darüber hinaus gibt es weder Hinweise auf eine Stammzellschädigung noch auf eine vermehrte sekundäre Malignität (Buske et al. 2013).

Es gibt keine prospektiven klinischen Studien, die BR und DRC randomisiert vergleichen. Retrospektive Daten sowie der Vergleich prospektiver Studien deuten

jedoch auf eine möglicherweise etwas höhere Effektivität von BR bei etwas höherer Toxizität hin (Castillo et al. 2020). Dementsprechend wird BR (4 Zyklen, 50–90 mg/m²) bei hoher Tumormast, Bulky Disease und jüngeren Patienten, die eine rasche Tumorkontrolle benötigen, bevorzugt.

Bei Unverträglichkeit von Rituximab (chimärer Anti-CD-20-AK) könnte alternativ auch Ofatumumab (humaner Anti-CD20 AK) eingesetzt werden. Ofatumumab ist regulär nicht mehr im Handel (Bezug evtl. über den Hersteller).

Fludarabin wird nicht in der Primärtherapie empfohlen. Es bleibt aber eine Option für rezidivierende bzw. refraktäre Patienten in ausreichend gutem Allgemeinzustand (Treon et al. 2009a; Buske et al. 2022).

Nukleosidanaloga stellen auch bei Patienten im Alter über 70 Jahren eine therapeutische Option dar. Eine WMCTG-Studie zeigte 2009 unter R-F (Rituximab-Fludarabin) ein Ansprechen bei 96 % und ein PFS von 51,2 Monaten. Allerdings traten hierunter prolongierte Myelosuppressionen auf, sodass eine Dosisreduktion bei Patienten mit milderer Krankheitssymptomen erwogen werden sollte (Owen et al. 2013). Fludarabin ist effektiver als Chlorambucil (Treon et al. 2009a; Dimopoulos et al. 2014). Bei der Entscheidung zur Therapie mit Purinanaloga sollte beachtet werden, dass nach einer derartigen Behandlung häufiger sekundäre Transformationen in aggressive Lymphome oder Entwicklungen von MDS/AM beschrieben wurden (Leleu et al. 2009).

Rituximab-Monotherapie

Rituximab ist als wichtiges Basismedikament in der WM-Therapie und auch als Einzelsubstanz wirksam. Als Monotherapie 4x wöchentlich zeigt Rituximab Gesamtansprechraten zwischen 40 % und 60 % mit gutem Ansprechen („Major-Response“, MR = mindestens PR) um 30 % sowie ein medianes PFS von 1–2 Jahren. Möglicherweise kann die Wiederholung der Therapie mit 4x Rituximab nach 3 Monaten das Ansprechen etwas vertiefen (Dimopoulos et al. 2018; Dimopoulos et al. 2002; Gertz et al. 2004). Die Ansprechraten und das mediane progressionsfreie Intervall ist somit deutlich kürzer als nach einer kombinierten Immunchemotherapie (Buske et al. 2022; Pratt et al. 2022). Rituximab mono stellt vor allem bei älteren Patienten, bei denen weder eine tiefe Remission oder Langzeitremission angestrebt werden muss, oder bei Patienten mit isolierten oder mäßigen Krankheitssymptomen wie Neuropathie, steroidrefraktärer (autoimmun)hämolytischer Anämie und bei denen moderater Zytopenie infrage kommt, ein suffizientes therapeutisches Konzept dar.

Verschiedene Gruppen (Treon et al. 2004) wiesen nach Rituximabgabe einen vorübergehenden Anstieg des Serum-IgM („IgM-Flare“) nach, der im Anschluss an die Rituximab-Monotherapie bei bis zu 50 % der Patienten auftrat und für einige Wochen bis Monate anhielt. Dieser IgM-Flare wurde auch bei dem monoklonalen CD20-Antikörper Ofatumumab beschrieben (Dimopoulos et al. 2014). Patienten mit einer hohen initialen Serum-IgM-Last sind hierdurch besonders gefährdet, ein Hyperviskositätssyndrom, eine verstärkte IgM-Neuropathie oder eine Kryoglobulinämie zu entwickeln.

Bei älteren Patienten mit niedriger Tumormast und Kontraindikationen bezüglich einer BTKi-Therapie stellt damit die Rituximab-Monotherapie weiterhin eine gut verträgliche Therapieoption dar.

BTK-Inhibitoren

Die **Ibrutinib-Monotherapie** ist als hochwirksame Einzelsubstanz bei Patienten, die nicht für ein Rituximab/Chemotherapie-Regime geeignet sind, als chemotherapiefreie Behandlung in der Erstlinie sowie bei allen Patienten mit Rezidiv zugelassen.

Ibrutinib +/- Rituximab

Der BTK-Inhibitor **Ibrutinib** ist in der ersten Linie als Einzelsubstanz und in Kombination mit **Rituximab** zugelassen und stellt eine sehr gute Therapieoption für alle Patienten mit MYD88^{L260P}- und CXCR4-Wildtyp (Genotyp 1) dar. Die Ergebnisse aktueller Studien mit BTKi sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

In einer großen Phase-II-Studie an 63 vorbehandelten WM-Patienten, die mit 420 mg Ibrutinib p.o./die behandelt wurden, lag die Ansprechrate bei 90,5 %, MR 79,4 %. Die Tiefe des Ansprechens nahm über die Zeit zu, nach > 36 Monaten zeigten 30,2 % der Patienten eine VGPR. Komplette Remissionen traten nicht auf. Das Ansprechen erfolgte im Median nach 0,9 Monaten (0,9–21), die mediane Zeit bis zum besten Ansprechen betrug 7,5 Monate (1–57). Die Therapie war gut verträglich, Nebenwirkungen Grad 3 oder höher bei mehr als 1 Patienten bestanden hauptsächlich in Neutropenie (15,9 %), Thrombopenie (11,1 %) und Pneumonie (3,2 %). Bei 8 Patienten (12,6 %) kam es zu Vorhofflimmern, von denen jedoch 7 Patienten lediglich ein Vorhofflimmern Grad ½ erlitten und die Therapie mit Ibrutinib fortsetzen konnten. Nur bei 1 Patient musste die Therapie mit Ibrutinib aufgrund von Vorhofflimmern vorzeitig beendet werden (Treon et al. 2020). Fazit: Ibrutinib mono ist hochwirksam und führt zu Langzeitansprechen bei symptomatischen Patienten mit rezidiviertem/refraktärem MW. Die Langzeittherapie mit Ibrutinib führt zur Verbesserung des Ansprechens in den relevanten Kategorien (Senkung von IgM und Knochenmakrinfiltration sowie Hb-Anstieg) einschließlich dem Erreichen der VGPR. Das Ansprechen, die Zeit bis zur Major-Response (MR) und PFR werden beeinflusst durch den Mutationsstatus von MYD88 und CXCR4.

iNNOVATE-Phase-III-Studie

Vor diesem Hintergrund der guten Wirksamkeit von Ibrutinib mono bei vorbehandelten MW-Patienten wurde in der prospektiven doppelblind placebokontrollierten iNNOVATE-Phase-III-Studie Ibrutinib in Kombination mit Rituximab bei 150 Patienten sowohl in der Erstlinientherapie als auch im Rezidiv untersucht. Vorbehandelte mit dem zuletzt rituximabasierten Protokoll mussten wenigstens leicht angesprochen haben (Minor-Response). Im Knochenmark wurde bei 85 % der Patienten die MYD88-Mutation und bei 36 % die CXCR4-Mutation nachgewiesen. Je 75 MW-Patienten wurden in einen Arm mit Ibrutinib (420 mg p.o. täglich) + Rituximab (375 mg/m² i.v., 1-x/Woche, Woche 1–4 und Woche 17–21) und in den Vergleichsarm mit Placebo + Rituximab randomisiert. Primärer Endpunkt war das PFS. Die sekundären Endpunkte bestanden in Ansprechraten (ORR), Zeit bis zur nächsten Therapie (TNTT), Hb-Anstieg, Überlebenszeit (OS) und Verträglichkeit. In der endgültigen Analyse dieser iNNOVATE-Studie wurde in einem medianen Follow-up von 50 Monaten (0,5–63 Monate) das mediane PFS mit Ibrutinib/Rituximab nicht erreicht (57,7 Monate bis nicht auswertbar), mit Placebo + Rituximab da-

Tabelle 5 Ausgewählte BTKi-basierte Regime bei WM-Patienten (modifiziert nach Castillo et al. 2020)

	MEDIKAMENT	1 st LINIE; R/R	ORR	MR	≥VGPR	PFS (95% CI)
TREON 2020	Ibrutinib	0; 63 (n = 63)	57 (90%)	50 (79%)	19 (30%)	5 Jahre: 54% (39–67)
DIMOPOU-LOS 2013	Ibrutinib	0; 31 (n = 31)	28 (90%)	22 (71%)	4 (13%)	18 Monate: 86% (66–94)
TREON 2017	Ibrutinib	30; 0 (n = 30)	30 (100%)	25 (83%)	6 (20%)	18 Monate: 92% (73–98)
DIMOPOU-LOS 2018; BUSKE 2022	Ibrutinib/Rituximab vs. Placebo/Rituximab	34; 41 (n = 150)	76% vs. 31%			54 Monate PFS 70% vs. 30%
OWEN 2020	Acalabrutinib	14; 92 (n = 106)	99 (93%)	83 (78%)	8 (8%; IWWM-6) and 31 (29%; IWWM-3)	24 Monate: 90% (47–99, TN); 82% (72–89, RR)
TAM 2020	Zanubrutinib vs. Ibrutinib	37; 164 (n = 201)	94% vs. 93%	77% vs. 78%	29 (28%) vs. 19 (19%) (p = 0,09)	18 Monate: 85% (75–91) vs. 84% (75–98)

ORR: Gesamtansprechrate; MR: Major-Ansprechen, VGPR: sehr gute partielle Remission, IWWM: International Workshop For Waldenström Macroglobulinaemia

gegen mit 20,3 Monaten (13,0–27,6 Monate). Dieser PFS-Benefit hatte sich unabhängig vom Status der Vorbehandlungen, dem MYD88- und CXCR4-Mutationsstatus sowie den Subgruppen ergeben. Höhere und anhaltende Ansprechraten wurden partiell oder besser mit Ibrutinib/Rituximab (76% vs. 31%) als mit Placebo/Rituximab beobachtet. Während mit Ibrutinib/Rituximab die mediane Zeit bis zur nächsten Therapie nicht erreicht wurde, dauerte sie bei Placebo/Rituximab 18 Monate. Bei Ibrutinib/Rituximab wurde häufiger ein anhaltender Hb-Anstieg (77% vs. 43%) als bei Placebo/Rituximab beobachtet. Das mediane Gesamtüberleben (OS) wurde in keinem der Arme erreicht. Die Nebenwirkungen waren im Ibrutinib/Rituximab-Arm gut zu managen. ≥ 3 Grad-Toxizitäten von klinischer Relevanz gingen im Laufe der Zeit zurück. Ibrutinib/Rituximab zeigte bei Waldenström-Patienten eine anhaltende Überlegenheit bezüglich Ansprechen (LQ, Outcome) unabhängig von MYD88 und (CXCR4), Vortherapie und Subgruppen (Dimopoulos et al. 2018; Buske et al. 2022b).

Diese prospektive placebokontrollierte iNNOVATE-Phase-III-Studie hat erstmals die hohe Wirksamkeit von Ibrutinib sowohl bei therapienaiven als auch bei vorbehandelten MW-Patienten gezeigt und damit einen entscheidenden Weg in Richtung chemotherapiefreier Behandlung bei rituximabsensiblen MW-Patienten gewiesen. Ibrutinib/Rituximab ist gut verträglich. Dabei wurde das Risiko eines erneuten Tumorwachstums sowohl für zuvor unbehandelte als auch vorbehandelte Patienten um 75% gesenkt. Im Gegensatz zu Ibrutinib mono wirkt Ibrutinib/Rituximab auch unabhängig vom Mutationsstatus. Ibrutinib/Rituximab birgt somit das Potenzial, zur Standardtherapie beim Morbus Waldenström etabliert zu werden (Buske et al. 2022).

Ibrutinib zeigt damit sowohl allein als auch in Kombination mit Rituximab ein rasches Ansprechen und hohe Ansprechraten und kann in der Erstlinientherapie eingesetzt werden. Zusammen mit dem Patienten sollten hierbei die Vor- und Nachteile einer chemotherapiefreien, aber dauerhaften Therapie gegenüber einer zeitlich begrenzten Immunchemotherapie abgewogen werden. Es besteht bisher noch kein Konsens darüber, welcher Ansatz für welchen Patienten geeigneter ist. Eine aktuelle Studie, die versucht, diese Frage zu klären, ist die RAINBOW-Studie; hier wird Rituximab/Ibrutinib randomisiert gegen den aktuellen Immunchemotherapie-Standard DRC getestet (NCT04061512).

Bei Patienten mit CXCR4-Mutation oder MYD88-Wildtyp scheint die Effektivität einer Ibrutinib-Monotherapie geringer auszufallen; hier sollte in der ersten Therapielinie eventuell eine Immunchemotherapie oder die Kombination Ibrutinib/Rituximab bevorzugt werden (Castillo et al. 2020).

BTK-Inhibitoren der zweiten Generation

Das Second-Generation-BTKi Zanubrutinib (www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/brukinsa) ist von der EMA zugelassen. Der klinische Nutzen dieser Substanzen liegt vor allem in einem anderen Nebenwirkungsprofil bei ähnlicher Wirksamkeit, was den in der Regel älteren WM-Patienten mit Komorbiditäten zugutekommen könnte.

Die Zulassung der EMA erfolgte zur Monotherapie bei mindestens einer Vortherapie oder zur Erstlinientherapie, falls eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet ist. Dies beruht auf den Ergebnissen zweier multizentrischer Studien: In einer Phase-I/II-Studie mit 77 Patienten konnte ein 3-Jahres-PFS und OS von 80,5% und 84,8%

mit einer sehr hohen VGPR/CR-Rate von 43,8% gezeigt werden. Wie auch schon für Ibrutinib gezeigt wurde, nahm die VGPR/CR-Rate kontinuierlich über die Zeit zu (20,5%; 32,9% und 43,8% nach 6, 12 und 24 Monaten) (Tam et al. 2020). Wegweisend sind möglicherweise jedoch die Ergebnisse der Phase-III-ASPEN-Studie: Hier wurde erstmals randomisiert und Kopf-an-Kopf der Second-Generation-BTKi Zanubrutinib gegen den BTKi der ersten Generation Ibrutinib verglichen. Ein kleiner dritter Arm betrachtete die Wirksamkeit von Zanubrutinib bei MYD88-Wildtyp-Patienten. Insgesamt wurden 229 Patienten eingeschlossen, 102 in Arm A (Zanubrutinib), 99 in Arm B (Ibrutinib) und 28 in Arm C (Zanubrutinib und MYD88-Wildtyp). Primärer Endpunkt war das Erreichen einer VGPR oder besser nach 12 Monaten. Bezüglich der Wirksamkeit zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Zanubrutinib und Ibrutinib (VGPR 28% vs. 19%, $p = 0,09$; MR 77% vs. 78%; ORR 94% vs. 93%; keine CR); das 18-Monats-PFS für Zanubrutinib und Ibrutinib lag bei 85% und 84%. Signifikante Unterschiede zeigten sich jedoch im Nebenwirkungsprofil: Insgesamt traten im experimentellen Arm (mit Ausnahme von Neutropenie) deutlich weniger Nebenwirkungen auf als im Ibrutinib-Arm. Vorhofflimmern ereignete sich bei 2% der Zanubrutinib- gegenüber 15% der Ibrutinib-Patienten (HR 0,14; 95% CI 0,04–0,48). Außerdem kam es zu weniger Blutungen (HR 0,65; 95% CI 0,45–0,93) und Pneumonien (HR 0,37; 95% CI 0,14–0,99) bei vergleichbarem Auftreten von Infektionen insgesamt (HR 1,00; 95% CI 0,73–1,38). Lediglich das Risiko für Grad- $\frac{3}{4}$ -Neutropenien war unter Zanubrutinib deutlich erhöht (HR 2,18; 95% CI 1,15–4,12). Dosisreduktionen und Therapieabbrüche waren im Ibrutinib-Arm ebenfalls häufiger als im Zanubrutinib-Arm (Tam et al. 2020). Im separat analysierten Arm C zeigte Zanubrutinib interessanterweise auch bei den MYD88-Wildtyp-Patienten eine gute Effektivität mit 27% VGPR (MR 50%; ORR 81%; keine CR) sowie ein 18-Monats-PFS und OS von 68% und 88% (ASPEN-Studie) (Dimopoulos et al. 2020).

Acalabrutinib wird aktuell in einer einarmigen Phase-II-Studie geprüft und erste Ergebnisse an 106 Patienten zeigen auch für diesen BTKi sehr gute Ansprechraten (ORR 93%; MR 78–79%) und ein 2-Jahres-PFS und OS von 90% und 92% für unvorbehandelte und 82% und 98% für rezidiert/refraktäre WM-Patienten. Von 50 genotypisierten Patienten waren 14 MYD88-Wildtyp und interessanterweise zeigte sich bei 11 Patienten (79%) ein Ansprechen und bei 8 (57%) sogar eine MR (allerdings keine VGPR). Auffällig war auch in dieser Studie die vergleichsweise niedrige Rate an Vorhofflimmern (5%); 4 Patienten wurden sogar mit vorbekanntem Vorhofflimmern eingeschlossen, welches sich unter Therapie nicht verschlechterte. Blutungen traten bei 58% der Patienten auf, waren jedoch meist Grad 1–2. Es trat ein theapieassoziiertes Todesfall durch ein intrakranielles Hämatom auf (Ower et al. 2020).

Proteasom-Inhibitoren

Proteasom-Inhibitoren nehmen beim MW inzwischen sowohl in der Erstlinien- als auch in der Salvage-Therapie eine wichtige Stellung ein.

Bortezomibbasierte Therapie

Der Proteasom-Inhibitor Bortezomib hat bei WM wiederholt eine gute und rasch einsetzende Wirksamkeit in Kombination sowohl mit Rituximab (VR) als auch mit Dexamethason und Rituximab (BDR) gezeigt. Die Zeit bis zum Ansprechen beträgt

2–3 Monate. Insbesondere bei hohen IgM-Werten (z. B. > 40 g/l) scheinen Kombinationstherapien mit Proteasom-Inhibitoren ein rasches Ansprechen zu erreichen. Der IgM-Flare durch Rituximab tritt hierunter deutlich seltener auf. Trotzdem sollte bei hohen Serum-IgM-Werten vor Therapiebeginn ein strenges Serum-IgM-Monitoring (mindestens 1x/Woche) durchgeführt und eher auf Rituximab im 1. und 2. Zyklus verzichtet werden (Castillo et al. 2020; Dimopoulos et al. 2019; Kastritis et al. 2018c). Eventuell kommt auch eine vorausgehende Plasmapherese infrage.

Die Kombination Bortezomib/Dexamethason/Rituximab (BDR) wurde in zwei prospektiven Phase-II-Studien in unterschiedlicher Applikationsform untersucht und zeigt Ansprechraten von 85–96 % mit einem medianen PFS von 3,5–5,5 Jahren (Dimopoulos et al. 2013; Treon et al. 2009; Steven et al. 2015). In der größten Studie an 59 Patienten wurde Bortezomib wöchentlich appliziert. Es zeigte sich eine ORR von 85 % (95 % CI 73–92 %); 68 % (95 % CI, 55–78 %) erreichten eine Major-Response; die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 3 Monate, das mediane PFS 43 Monate (95 % CI 23–63 Monate). Im Langzeit-Follow-up dieser Studie zeigte sich darüber hinaus bei Patienten mit gutem Ansprechen (MR) ein medianes Ansprechen von über 5 Jahren. Sekundäre MDS oder andere unerwartete Langzeittoxizitäten traten nicht auf (Dimopoulos et al. 2013; Gavriatopoulou et al. 2017).

Die Kombination von wöchentlichem Bortezomib und Rituximab (VR) zeigte ebenfalls gute Aktivität. Die Gesamtansprechraten lag bei 88 % (95 % CI 70–98 %), mit einem Major-Ansprechen bei 65 % (95 % CI 44–83 %). Das mediane PFS war nach einer Nachbeobachtungszeit von 14 Monaten noch nicht erreicht (Ghobrial et al. 2010).

Hauptnebenwirkung bortezomibbasierter Therapien ist die Neurotoxizität, vor allem in Form peripherer Polyneuropathie, die wahrscheinlich von Dosisdichte und Applikationsform abhängt. In der Studie von Treon et al., in der Bortezomib 2x/Woche verabreicht wurde, führte eine PNP bei 61 % der Patienten zu einem Therapieabbruch. Bei Patienten mit WM-assoziiertes Neuropathie wird dieses Bortezomib-Schema daher nicht empfohlen. Die Gabe von Bortezomib 1x/Woche subkutan (1,6 mg/m²) scheint mit weniger PNP einherzugehen: In den Studien, in denen Bortezomib wöchentlich verabreicht wurde, zeigten maximal 7 % der Patienten eine PNP ≥ Grad 3 (Castillo et al. 2020; Dimopoulos et al. 2013; Ghobrial et al. 2010; Treon et al. 2009). Wichtig ist außerdem anzumerken, dass aufgrund des hohen Reaktivierungsrisikos eine HSV-Prophylaxe mit Aciclovir oder Valaciclovir begleitend zur Therapie mit Bortezomib obligatorisch ist.

Zusammenfassend ist B(D)R vor allem bei Hochrisikopatienten (z. B. Hyperviskositätssyndrom, Kryoglobulinämie, Kälteagglutinin, Amyloidose oder Niereninsuffizienz) und bei jüngeren Patienten, wenn Alkylantien vermieden werden sollen, eine gute Option in der Primärtherapie.

Aufgrund der geringeren Neurotoxizität bei wahrscheinlich ähnlicher Wirksamkeit wird Bortezomib im Regelfall als subkutane Applikation 1x/Woche empfohlen (Kastritis et al. 2018c).

Vorläufige Ergebnisse einer randomisierten Phase-II-Studie, in der die Kombination aus **Bortezomib**, **Cyclophosphamid** und **Rituximab** (BCR, n = 42) sowie Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab (FCR n = 17) getestet wurde, zeigen auch für diese Kombination mit einer ORR von 97,6 % (MR 78,6 %) eine gute Effektivität (Buske et al. 2020). Die Kombination BCR ist allerdings bei WM aktuell nicht zugelassen.

Venetoclax

Das antiapoptotisch wirkende BCL-2 wird in MW-Zellen stark exprimiert. Venetoclax stellt einen wirksamen BCL-2-Antagonisten dar, der bei MW-Zellen in vitro zur Apoptose führt. Castillo et al. (2018b und 2022) behandelten in einer prospektiven Multicenter-Phase-II-Studie MW-Patienten mit Venetoclax in einer initialen Dosis-escalation von 200 mg bis maximal 800 mg über 2 Jahre. 32 Patienten waren auswertbar, 16 davon vorbehandelt mit BTKis. Alle waren MDY88-mutiert, 17 waren CXCP4-Mutationsträger. Die medianen Zeiten von Minor- und Major-Response betragen 1,9 bzw. 5,1 Monate. Vorbehandlungen mit BTKis führten zu einer längeren Zeit des Ansprechens (4,5 vs. 1,4 Monate, $P < 0,001$). Die Overall-, Major- und Very-Good-Partial-Response-Raten lagen bei 84 %, 81 % und 19 %. Die Major-Response-Rate fiel bei refraktären MW-Patienten niedriger aus als in rezidierten Fällen (50 % vs. 95 %; $p = 0,007$). Das mediane Follow-up betrug 33 Monate und das PFS 30 Monate. CXCR4-Mutationen beeinflussten weder das Therapieansprechen noch das PFS.

Die wichtigste Grad- ≥ 3 -Therapie-induzierte Nebenwirkung bestand in Neutropenie ($n = 14$; 45 %) einschließlich einer Episode mit neutropenischem Fieber. In einem Fall traten trotz Labor-Tumor-Lyse keine klinischen Konsequenzen auf. Darüber hinaus gab es keine Todesfälle. Die Autoren schließen aus dieser Studie, dass Venetoclax auch nach Vorbehandlung mit BTKis eine sichere und hochwirksame Therapieoption für Patienten mit MW darstellt. Diese Therapie wird dabei durch die CXCR4-Mutation nicht beeinflusst. Venetoclax ist jedoch für MW nicht zugelassen.

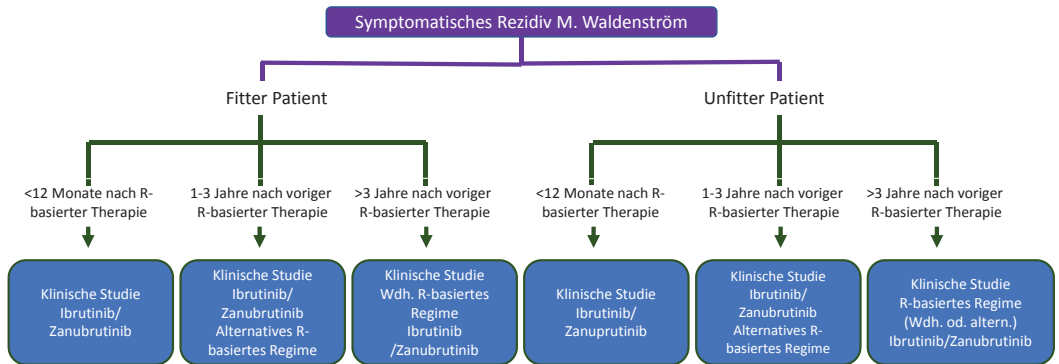
Sonderfall Bing-Neel-Syndrom

Bei ZNS-Befall durch WM (Bing-Neel-Syndrom, ca. 1 %) sollten in der Primärtherapie gut liquorgängige Substanzen eingesetzt werden. Auch bei ZNS-Befall sollte nur bei symptomatischer Erkrankung therapiert werden. Nana and Hadidi (Nana et al. 2022) bieten in ihrer Publikation ein Update inklusive Therapieübersicht. Bendamustin- und rituximabhaltige Kombinationen sind auch hier wirksam.

Bei fitten Patienten kann in Analogie zu primären ZNS-Lymphomen eine Therapie mit HD-MTX oder HD-AraC erwogen werden. Eine weitere Option mit ZNS-Wirksamkeit, die in der ersten Linie eingesetzt werden kann, ist Ibrutinib. Sollte ein isolierter ZNS-Befall vorliegen, kann außerdem eine rein intrathekale Therapie erwogen werden.

Rezidivtherapie

Zunächst stellt auch im Rezidiv die Rituximab-Chemotherapie die Therapie der Wahl dar. Liegt die Remissionsdauer bei mehr als 12 Monaten, kann die Erstlinientherapie wiederholt oder als Alternative ein Wechsel zu einer nicht-kreuzresistenten Rituximab-Chemotherapie (Ibrutinib) versucht werden. Auch bei langen Remissionszeiten über 3 Jahren kann eine Wiederholung der Erstlinientherapie erwogen werden. Bei Frührezidiven weniger als 12 Monate nach einer rituximabasierten Therapie sollte primär Ibrutinib, Ibrutinib/Rituximab oder ein anderer



ASCT: autologe Stammzelltransplantation, MW: Morbus Waldenström, α -CD20mAb: α -CD20 monoklonaler Antikörper (Rituximab oder Ofatumumab). Diese Empfehlungen unterliegen durch die guten Ergebnisse der Ibrutinib +/- Rituximab-Studien aktuell z.T. einem Wandel.

Abbildung 2 Therapieempfehlungen im Rezidiv (aus Buske 2018)

BTK-Inhibitor eingesetzt werden (Castillo et al. 2020; Kastritis et al. 2018; Buske et al. 2022). Wann immer möglich sollte die Therapie darüber hinaus innerhalb von Studien durchgeführt werden.

Erhaltungstherapie

Der Stellenwert einer Rituximab-Erhaltungstherapie wurde in der großen Stil-NHL7–2008-MAINTAIN-Studie geprüft. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5,9 Jahren zeigte sich bei den 257 auswertbaren Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied im PFS (101 vs. 83 Monate; HR 0,8; 95 % CI 0,51–1,25; $p = 0,32$) oder OS (11. IWMW Madrid) zwischen den Patienten, die eine Rituximab-Erhaltungstherapie bekommen hatten, und der Placebo-Gruppe (Rummel 2019 und 2022; Rummel et al. 2019). Auf Basis dieser Daten wird aktuell keine Erhaltungstherapie nach initialem Therapieansprechen beim Morbus Waldenström empfohlen (Forstpointner et al. 2006; Treon et al. 2011; Castillo et al. 2020).

Immunmodulatorische Substanzen

Lenalidomid/Rituximab zeigte zwar ein ORR von 50%. 13 von 16 Patienten mussten die Studie jedoch wegen eines raschen Hämatokrit-Abfalls vorzeitig beenden. Für eine geringere Lenalidomid-Dosis (15 mg/die über 21 Tage alle 4 Wochen) deutete sich eine etwas bessere Handhabung der Nebenwirkungen an (Treon et al. 2009). Eine monozentrische Phase-II-Studie der Mayo-Clinic an 33 unbehandelten indolenten Lymphomen, in die auch 15 Patienten mit WM eingeschlossen wurden, prüfte die Kombination von Lenalidomid mit DR. In der Waldenström-Subgruppe zeigte diese Kombination Aktivität mit einer ORR von 80% (1 Patient

mit CR). Alle Patienten konnten die Therapie beenden. Häufigste Nebenwirkung \geq Grad 3 war bei 50 % der Patienten der Gesamtkohorte eine Neutropenie. Darüber hinaus wurden bei den 33 Patienten 4 sekundäre Malignome beobachtet (Rosenthal et al. 2017).

Stammzelltransplantation

Eine autologe Stammzelltransplantation nach Hochdosistherapie gewinnt immer mehr an Stellenwert in der Rezidivsituation des MW bei jüngeren Patienten. In der bislang größten Studie mit 158 Patienten, durchgeführt von der *European Group for Blood and Marrow Transplantation*, betrug das PFS nach 5 Jahren 39,7 % und das OS 68,5 %. Patienten mit mehreren Vortherapien (\geq 3 Linien) schienen hierbei allerdings wenig von einer ASCT zu profitieren (Kyriakou et al. 2010b; Grunenberg et al. 2016; Pratt et al. 2022).

Bei ausgewählten jungen Patienten mit Hochrisikokriterien sollte, aufgrund der hohen Frühmortalität von 20–30 % nach 3 Jahren, eine **allogene Stammzelltransplantation** nur in fortgeschrittenen Rezidiven – vorzugsweise im Rahmen von Studien – erwogen werden. Ein breiter Einsatz der allogenen Transplantation kann wegen der therapieassoziierten hohen Mortalität bis zu 33 % derzeit nicht empfohlen werden (Kyriakou et al. 2010a; Buske et al. 2022; Pratt et al. 2022).

Zusammenfassend kommt die autologe Stammzelltransplantation (ASCT) für jüngere Patienten im Rezidiv bei chemotherapiesensitiver Hochrisiko-Erkrankung (IPSSWM) infrage. Die ASCT wird nicht in der Erstlinie und nicht bei Ansprechen auf BTKi empfohlen. Eine allogene Stammzelltransplantation (alloSCT) kann bei einem Rezidiv nach ASCT oder im 3. Rezidiv nach Immunchemotherapie und BTKi diskutiert werden (Kyriakou et al. 2018).

Zusammenfassung

Bisher existieren noch keine evidenzbasierten Therapieempfehlungen beim Morbus Waldenström: Abbildung 1 und 2 entstanden aufbauend auf den nationalen Empfehlungen (Buske et al. 2022) und internationalen Empfehlungen (Kastritis et al. 2018; NCCN 2022; Castillo et al. 2020; Pratt et al. 2022). In Tabelle 6 sind einige Therapieprotokolle aufgeführt (eine Gewährleistung für die Richtigkeit, insbesondere der Dosis, wird nicht übernommen).

-

Erklärung zu Interessenkonflikten

M. Dreyling erhielt Forschungsunterstützung von Abbvie, Bayer, BMS/Celgene, Gilead/Kite, Janssen, Roche und war Beiratsmitglied von Abbvie, Bayer, BMS/Celgene, Gilead/Kite, Janssen, Roche und erhielt Honorare oder Kostenerstattungen von Abbvie, Bayer, BMS/Celgene, Gilead/Kite, Janssen, Roche. X. Schiel, H. Dietzfelbinger, P. Bojko, M. Hubmann geben keine Interessenkonflikte an.

Tabelle 6 Therapieprotokolle

Übersicht über ausgewählte Therapieregime			
DRC (R-CD)			
Dexamethason	20 mg	i. v.	Tag 1
Rituximab	375 mg/m ²	i. v.	Tag 1
Cyclophosphamid	100 mg/m ²	p. o.	Tag 1–5
Wiederholung alle 21 Tage für 6 Monate			
R-Bendamustin (BR)			
Rituximab	375 mg/m ²	i. v.	Tag 1
Bendamustin	50–90 mg/m ²	i. v.	Tag 1 und 2
Wiederholung alle 4 Wochen in der Regel 4 Zyklen			
R-Bortezomib (VR)			
Rituximab	375 mg/m ²	i. v.	Tag 1, 8, 15, 22 in Zyklus 1 und 4
Bortezomib	1,6 mg/m ²	s. c.	Tag 1, 8, 15
Wiederholung Tag 28 für 26 Zyklen			
BDR (R-BD) nach Dimopoulos et al.			
Bortezomib	1,3 mg/m ² 1,6 mg/m ²	s. c.	Tag 1, 4, 8, 11 in Zyklus 1 (21 Tage) Tag 1, 8, 15, 22 in Zyklus 2–5 (28 Tage)
Dexamethason	40 mg	i. v.	wie Rituximab
Rituximab	375 mg/m ²	i. v.	Tag 1, 8, 15, 22 in Zyklus 2 und 5
Alternativ nach Treon et al.			
R-Fludarabin (RF)			
Fludarabin	25 mg/m ²	i. v.	Tag 1–5, Wochen 5, 9, 13, 19, 23, 27
Rituximab	375 mg/m ²	i. v.	Tag 1, Wochen 1–4, 17, 18, 30, 31
R-Cladribin (RC)			
Rituximab	375 mg/m ²	i. v.	Tag 1
Cladribin	0,1 mg/m ²	s. c.	Tag 1–5
Wiederholung Tag 28 für 4 Zyklen			
Carfilzomib/Rituximab/Dexamethason (CaRD) nach Treon et al.			
Carfilzomib	20 mg/m ²	i. v.	Tag 1, 2, 8, 9 in Zyklus 1
Carfilzomib	36 mg/m ²	i. v.	Tag 1, 2, 8, 9 in Zyklus 2–6
Dexamethason	20 mg	i. v.	Wie Carfilzomib in Zyklus 1–6
Rituximab	375 mg/m ²	i. v.	Tag 2 und 9 in Zyklus 1–6
Wiederholung alle 22 Tage für 6 Zyklen			

Was ist neu?

- In der NCCN-Leitlinie von 2022 steht Rituximab/Cyclofosfamid/Dexamethason (DCR) nicht mehr als präferenzielle Erstlinien-Chemoimmuntherapie sondern Bendamustin/Rituximab bzw. Bortezomib/Dexamethason/Rituximab. Während in der DGHO-Leitlinie von 2022 (Buske et al. 2022) DCR noch als gleichwertig erscheint. Bortezomib ist besonders bei hohem Paraprotein indiziert und in der Kombination mit Rituximab sehr wirksam (RR > 80 %). Die Neurotoxizität ist bei subkutaner und wöchentlicher Applikation gering. Eine Herpes-Zoster-Prophylaxe ist dringend angeraten. Bortezomib ist nur als „**off label use**“ einsetzbar (Buske et al.2022).
- Ibrutinib +/- Rituximab ebenso wie Zanubrutinib sollte als Erstlinientherapie nur bei Patienten eingesetzt werden, bei denen Kontraindikationen für eine Chemotherapie bestehen, wobei die Kombination bei CXCR4-Mutationen und MYD88-Wildtyp im historischen Vergleich wirksamer war und bevorzugt werden sollte (Buske et al. 2022b; Buske et al. 2022).
- Im Frührezidiv sind die BTK-Inhibitoren die Therapie der Wahl.

Was sollte beachtet werden?

1. Die Palette der Therapieoptionen wurde gerade in den letzten Jahren erheblich erweitert. Therapeutische Entwicklungen zielen auf eine chemotherapiefreie, nebenwirkungsarme Behandlung, die nicht mehr i. v. erfolgen muss.
2. Verbesserungen in der Supportivtherapie wie neue Impfstrategien (Branagan et al. 2017; Pratt et al. 2022) helfen, die krankheits- und therapieassoziierte Morbidität und Mortalität zu reduzieren.
 - a) Herpes-zoster-Prophylaxe bei Rituximab, Bortezomib
 - b) Hepatitis-B-Status bei Einsatz von Rituximab
 - c) Hepatitis-C bei V. a Kryoglobulinämie
 - d) HIV-Status
 - e) kein Lebendimpfstoff
 - f) Empfehlung für Influenza, SARS-CoV-2, Pneumokokken
 - g) nach Purin-Analoga oder Bendamustin bestrahlte Blutprodukte
 - h) Bei Anämie, Eisenmangel (i. e. Transferrinsättigung < 10–12 %) ohne GI-Blutung evtl. i. v. Eisen-substitution
 - i) Immunglobulin-Substitution erwägen bei sekundärer Hypogammaglobulinämie und rekurrenten Infektionen
3. IgM-assoziierte Leichtketten-Amyloidose (AL) als seltene (bis 10 %) Komplikation des Morbus Waldenström. Die Prognose ist deutlich schlechter als bei den Einzelerkrankungen (Pratt et al. 2022). Eine Standardtherapie existiert nicht. Empfohlen werden Chemoimmunotherapie bzw. bortezomibbasierte Therapien sowie falls möglich der frühe Einsatz von Hochdosis-therapien mit autologer Stammzelltransplantation (Pratt et al. 2022; Buske et al. 2022). Der Anti-CD38-Antikörper Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclofosfamid und Dexamethason zeigte bei der AL-Amyloidose aufgrund einer hämatologischen (klonalen) Erkrankung ein sehr gutes Ansprechen (Kastritis et al. 2021).
4. Eine Erhaltungstherapie ist nicht etabliert. Eine prospektive Studie führt zu keinem PFS-Vorteil (Rummel et al. 2019).

5. Eine Polyneuropathie tritt in bis zu 25% auf. Antikörper gegen neuronale Strukturen (z. B. anti-MAG-AK, Anti-GM1) sind oft nachweisbar. Eine PNP kann auch im Zusammenhang mit einer Kryoglobulinämie oder einer Leichtketten-Erkrankung im Rahmen des Waldenström assoziiert sein. Die PNP ist insbesondere bei relevanter Ausprägung bzw. Progress eine Therapieindikation. Neurotoxische Substanzen (z. B. Bortezomib, Vincristin) sollten vermieden werden. Neben Rituximab +/- Chemotherapie ist Ibrutinib bzw. BTK-Inhibitoren eine Therapieoption (Buske et al. 2022; Antoine et al. 2017; Castellani et al. 2020).
6. Blutungen werden in bis zu 17% (schwere 1–5%) beobachtet. Thrombopenie, Hyperviskosität, erworbenes Von-Willebrand-Syndrom, Kryoglobulinämie, Amyloidose sowie die therapieassoziierten Nebenwirkungen, insbesondere die BTK-Inhibitoren (Ibrutinib > Acalabrutinib > Zanubrutinib), sind ursächlich beteiligt (Bryland et al. 2022).
7. Dennoch ist auch an dieser Stelle darauf hinzuweisen, dass mit all diesen neuen Therapieoptionen keine Heilung erzielt werden kann.
8. In diesem Kontext ist die Behandlung von Patienten in Studien besonders wünschenswert. Hierbei bietet das European Consortium for Waldenström's Macroglobulinemia (ECWM, www.ecwm.eu/) zusammen mit der Deutschen Studiengruppe niedrig maligne Lymphome (GLSG) und German Lymphoma Alliance (GLA, www.german-lymphoma-alliance.de) eine wertvolle Plattform für neue Therapiestudien speziell für Patienten mit Morbus Waldenström.

Literatur

- Alaggio R et al (2022) The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36(7): 1720–48
- Antoine JC, Camdessanché JP (2017) Paraneoplastic neuropathies. *Curr Opin Neurol* 30(5): 513–20
- Branagan AR et al (2017) Clinical and Serologic Responses After a Two-dose Series of High-dose Influenza Vaccine in Plasma Cell Disorders: A Prospective, Single-arm Trial. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 17(5): 296–304
- Bryland SA et al (2022) Bleeding Propensity in Waldenström Macroglobulinemia: Potential Causes and Evaluation. *Thromb Haemost* 122(11): 1843–57
- Buske C et al (2013) Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 24 (suppl 6): vi155–159
- Buske C et al (2022) M Morbus Waldenström (Lymphoplasmocytisches Lymphom): Onkopedia Guideline. Online: www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/morbus-waldenstroem-lymphoplasmocytisches-lymphom/@@guideline/html/index.html%20; abgerufen 11.2022
- Buske C et al (2022b) Ibrutinib Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab for Waldenström's Macroglobulinemia: Final Analysis From the Randomized Phase III INNOVATE Study. *J Clin Oncol* 40(1): 52–62
- Buske C et al (2020) Bortezomib in Combination with Dexamethasone, Rituximab and Cyclophosphamide (B-DRC) As First-Line Treatment of Waldenström's Macroglobulinemia: Results of a Prospectively Randomized Multicenter European Phase II Trial. *Blood* 136 (suppl 1): 26
- Campo E et al (2022) The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood* 140(11): 1229–53
- Castellani F et al (2020) The Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib improves anti-MAG antibody polyneuropathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 7(4): e720
- Castillo JJ et al (2022) Venetoclax in Previously Treated Waldenström Macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 40: 63–71
- Castillo JJ, Advani RH (2020) Consensus treatment recommendations from the tenth International Workshop for Waldenström Macroglobulinemia. *Lancet Haematol* 7: e827–e837
- Castillo JJ et al (2018b) Multicenter prospective phase II study of venetoclax in patients with previously treated Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 132: 2888
- Castillo JJ et al (2018a) Prospective clinical trial of ixazomib, dexamethasone, and rituximab as primary therapy in Waldenström macroglobulinemia. *Clin Cancer Res* 24: 3247–52
- Dimopoulos MA et al (2002) Treatment of Waldenström's macroglobulinemia with rituximab. *J Clin Oncol* 20(9): 2327–33
- Dimopoulos MA et al (2013) Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia (WM) with weekly bortezomib, low-dose dexamethasone, and rituximab (BDR): long-term results of a phase 2 study of the European Myeloma Network (EMN). *Blood* 122(19): 3276–82
- Dimopoulos MA et al (2014) Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. *Blood* 124(9): 1404–11
- Dimopoulos MA et al (2018) Phase 3 trial for ibrutinib plus rituximab in Waldenström's Macroglobulinemia. *N Eng J Med* 378: 2399–2410
- Dimopoulos MA, Kastritis E (2019) How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 134: 2022–2035
- DGHO Stellungnahme vom 13.12.2019 an den Gemeinsamen Bundestagsausschuss: ibrutinib-morbus-waldenstroem-dgho-stellungnahme-20191223.pdf (11.11.2022)
- Gavriatopoulou M et al (2017) BDR in newly diagnosed patients with WM: final analysis of a phase 2 study after a minimum follow-up of 6 years. *Blood* 129: 456–9
- Gertz MA et al (2004) Multicenter phase 2 trial of rituximab for Waldenström macroglobulinemia (WM): an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E3A98). *Leuk Lymphoma* 45(10): 2047–55
- Gertz MA (2021) Waldenström macroglobulinemia: 2021 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 96: 258–69
- Ghobrial IM et al (2010) Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenström Macroglobulinemia. *Am J Hematol* 85(9): 670–4
- Hallek M et al (2005) Lymphoplasmocytisches Lymphom/Macroglobulinämie Waldenström. in: Schmolli, Höffken, Possinger (Hg), *Kompendium Internistische Onkologie*, Springer, 2928–52
- Kastritis E, Dimopoulos MA (2018a) Proteasome inhibitors in Waldenström Macroglobulinemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 32: 829–40
- Kastritis E et al (2018c) Validation of the International Prognostic Scoring System (IPSS) for Waldenström's macroglobulinemia (WM) and the importance of serum lactate dehydrogenase (LDH). *Leuk Res* 34(10): 1340–3
- Kastritis E et al. (2018b) Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 29 (suppl 4): iv41–iv50
- Kersten MJ et al (2022) Combining Ixazomib With Subcutaneous Rituximab and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Waldenström's Macroglobulinemia: Final Analysis of the Phase I/II HOVON124/ECWM-R2 Study. *J Clin Oncol* 40(1): 40–51, doi: 10.1200/JCO.21.00105, PMID: 34388022; PMCID: PMC8683241
- Kyle RA et al (2003a) Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 102: 3759–64
- Kyle RA et al (2012) Progression in smoldering Waldenström macroglobulinemia: long-term results. *Blood* 119(19): 4462–6
- Kyle RA et al (2003b) Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Semin Oncol* 30(2): 116–20
- Kyriakou C (2018) High-dose therapy and hematopoietic stem cell transplantation in Waldenström Macroglobulinemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 32: 865–74
- Kyriakou C et al (2010a) Allogeneic stem-cell transplantation in patients with Waldenström macroglobulinemia: report

- from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 28(33): 4926–34
- Leleu X et al (2009) Increased incidence of transformation and myelodysplasia/acute leukemia in patients with Waldenstrom macroglobulinemia treated with nucleoside analogs. *J Clin Oncol* 27: 250–5
- Lennert K, Feller AC (1990) *Histopathologie der Non-Hodgkin-Lymphome (nach der aktualisierten Kiel-Klassifikation)*. Springer, Berlin
- Lopez JP, Shore TB (2016). Bendamustine and stem-cell mobilization: not so bad! *Leuk Lymphoma* 57(5): 993–4
- McMaster ML (2003) Familial Waldenström's macroglobulinemia. *Semin Oncol* 30: 146–52
- Menke MN, Treon SP (2007) Hyperviscosity syndrome. in: Sekeres MA et al (eds), *Clinical malignant haematology*, McGraw-Hill, New York, 937–41
- Merli M et al (2020) Stem cell mobilization after bendamustine in indolent lymphomas: a multicenter study on behalf of the Fondazione Italiana Linfomi. *Bone Marrow Transplant* 55(12): 2350–3
- Morel P et al (2009) International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 113(18): 4163–70
- Morra E et al (2004) Clinical characteristics and factors predicting evolution of asymptomatic IgM monoclonal gammopathies and IgM-related disorders. *Leukemia* 18: 1512–7
- Müller-Hermelink HK, Ott G (1997) *Histopathologie und Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome*. Internist 38: 113–21
- Nanah A, Al Hadidi S (2022) Bing-Neel Syndrome: Update on the Diagnosis and Treatment. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 22(3): e213–e219
- NCCN Guidelines Version 1.2023 July 6, 2022 www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/waldenstroms.pdf
- Owen RG et al (2013) Response assessment in Waldenstrom macroglobulinemia: update from the VIth International Workshop. *Br J Haematol* 160(2): 171–6
- Parrondo RD et al (2020) Efficacy of Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Waldenström Macroglobulinemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 20(10): e694–e711
- Pika T et al (2018) First report of ibrutinib in IgM-related amyloidosis: few responses, poor tolerability, and short survival. *Blood* 131(3): 368–71
- Pheko KJ et al (2008) The incidence and survival of Waldenstrom's Macroglobulinemia in South East England. *Leuk Res* 32: 55–9
- Pratt G et al (2022). Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia-A British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol* 197(2): 171–87
- Rosenthal A et al (2017) A phase 2 study of lenalidomide, rituximab, cyclophosphamide, and dexamethasone (LR-CD) for untreated low-grade non-Hodgkin lymphoma requiring therapy. *Am J Hematol* 92(5): 467–72
- RAINBOW Trial clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04061512 (letzter Zugriff 13.11.22)
- Rummel MJ et al (2013) Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 381(9873): 1203–10
- Rummel MJ et al (2019): Two Years Rituximab Maintenance vs. Observation after First Line Treatment with Bendamustine Plus Rituximab (B-R) in Patients with Waldenström's Macroglobulinemia (MW): Results of a Prospective, Randomized, Multicenter Phase 3 Study (the StiL NHL7–2008 MAINTAIN trial) *Blood* 134 (suppl 1): 343
- Simon L et al (2019) High-dose therapy with autologous stem cells transplantation in Bing-Neel syndrome: A retrospective analysis of 14 cases. *Am J Hematol* 94(9): E227–E229
- Tam CS, Opat S (2020) A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. *Blood* 136: 2038–50
- Teras LR et al (2016) 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin* 66: 443–59
- Treon SP, Branagan AR, Hunter Z et al (2004) Paradoxical increases in serum IgM and viscosity levels following rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. *Ann Oncol* 15(10): 1481–3
- Treon SP, Xu L, Hunter Z (2015a) MYD88 mutations and response to Ibrutinib in Waldenström's Macroglobulinemia. *N Engl J Med* 373: 584–6
- Treon SP et al (2012) MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 367(9): 826–33
- Treon SP et al (2014a) Carfilzomib, rituximab, and dexamethasone (CaRD) treatment offers a neuropathy-sparing approach for treating Waldenström's macroglobulinemia. *Blood* 124(4): 503–10
- Treon SP et al (2008) IgA and IgG hypogammaglobulinemia is a constitutive feature in most Waldenström's macroglobulinemia patients and may be related to mutations associated with common variable immunodeficiency disorder (CVID). *ASH San Francisco 2008, Blood* 112(11): Abstract 3749
- Treon SP et al (2009b) Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05–180. *J Clin Oncol* 27: 3830–5
- Treon SP et al (2009) Lenalidomide and rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Cancer Res* 15(1): 355–60
- Trotman J et al (2020) Zanubrutinib for the treatment of patients with Waldenström macroglobulinemia: 3 years of follow-up. *Blood* 136(18): 2027–37
- Waldenström J (1944) Incipient myelomatosis or «essential» hyperglobulinemia with fibrinogenopenia — a new syndrome? *Acta Medica Scandinavica* 117: 216–47

Marginalzonenlymphome

G. Scheubeck, O. Weigert, M. Dreyling

Schlagwörter

MALT-Lymphom • splenisches MZL • nodales MZL • *Helicobacter pylori* • Klonale Expansion • MALT-IPI • Involved-Site-Bestrahlung (ISRT) • Rituximab • R2 • Zanubrutinib

Allgemeines

Bei den Marginalzonenlymphomen (MZL) handelt es sich um eine Gruppe von Lymphomen, deren Ursprung sich von den Marginalzonenzellen der Sekundärfollikel ableiten lässt. Die REAL-Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) führte 1994 erstmals den Begriff des Marginalzonenlymphoms als eigenständige Entität der B-Zell-Reihe ein (Harris et al. 1994).

Die große Vielfalt erschwert oft die genauere Abgrenzung und Zuordnung dieser Lymphome. Es werden nach histomorphologischen Kriterien und dem klinischen Erscheinungsbild verschiedene Subtypen unterschieden. In der aktuell 5. Auflage der WHO-Klassifikation sind nun die folgenden Entitäten definiert (Alaggio et al. 2022; Campo et al. 2022):

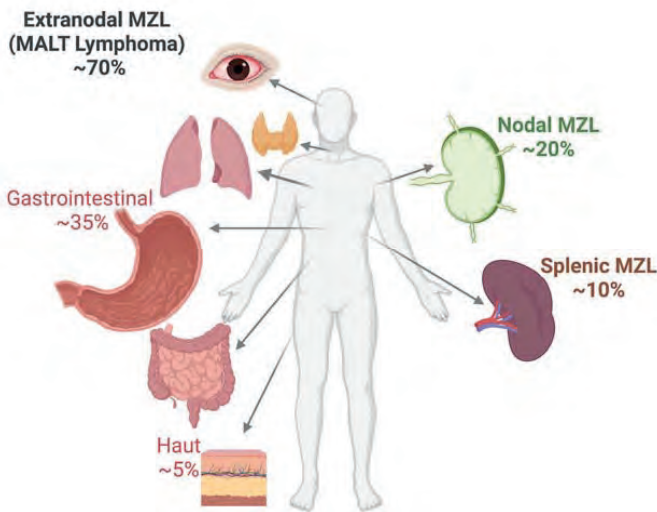
- splenisches MZL (sMZL), mit oder ohne zirkulierende villöse Lymphozyten
- extranodale MZL des mukosaassoziierten lymphatischen Gewebes, auch als mukosaassoziierte MZL/MALT-Lymphome bezeichnet
- primär kutanes MZL (eigene Entität in der aktuellen WHO-Klassifikation)
- nodales MZL (nMZL), inkl. der Unterform pädiatrisch nodales MZL

Die WHO-Klassifikation entspricht mit einer Ausnahme der „International Consensus Classification“ (ICC). Das primär kutane MZL wird in der ICC-Klassifikation als primär kutane marginalzonenlymphoproliferative Erkrankung („disorder“) bezeichnet (Campo et al. 2022).

Die Häufigkeit der MZL-Subtypen setzt sich wie folgt zusammen (Alaggio et al. 2022; Dallenbach et al. 2000) (Abbildung 1):

- nodales Marginalzonenlymphom 20 %
- splenisches Marginalzonenlymphom 10 %
- extranodales Marginalzonenlymphom 70 %, das in folgender Häufigkeit in den hier aufgeführten Organen vorkommt:
 - Gastrointestinaltrakt 35 %
 - Lunge ca. 10 %
 - HNO-Bereich (v. a. Speicheldrüsen) ca. 9 %
 - Augenanhangsgebilde ca. 7 %
 - Haut ca. 5 %
 - Schilddrüse 2 %
 - Mamma 2 %

70 % mukosaassoziierte
MALT-Lymphome
20 % nodale MZL
10 % splenische MZL



gastrisches MZL
häufigste Lokalisation

MZL = Marginalzonenlymphom

Abbildung 1 Häufigkeitsverteilung der MZL-Subtypen

Die Häufigkeitsverteilung der MZL-Subtypen ändert sich allerdings über die Zeit und ist auch regional unterschiedlich (Luminari et al. 2019; Bastos-Oreiro et al. 2020; Cerhan et al. 2021).

In der Literatur wird das Auftreten von MALT-Lymphomen in nahezu allen Organen beschrieben. Aufgrund der Heterogenität der verschiedenen Lymphomentitäten sollen die histopathologischen Merkmale, die klinischen Präsentationen sowie Diagnostik und Therapie der splenischen, nodalen und der extranodalen Marginalzonenlymphome (inklusive primär kutanes MZL) im vorliegenden Kapitel getrennt voneinander dargestellt werden. Hierbei kommt bei Letzteren wegen der Häufigkeitsverteilung dem MALT-Lymphom des Magens eine umfassendere Darstellung zu.

Ätiologie

Chronische Entzündungen und Autoimmunerkrankungen sind stark assoziiert mit dem Auftreten von MZLs (Farinha et al. 2005; Suarez et al. 2006; Du 2007). So erkranken Patienten mit einer lymphoepithelialen Sialadenitis bzw. einem Sjögren-Syndrom zu insgesamt 4–7% und somit etwa 44-mal häufiger als Gesunde an einem Lymphom, wobei 85% dieser Lymphome MALT-Lymphome sind. Ebenso sind Patienten mit einer Hashimoto-Thyreoiditis – neben einem 3-fach erhöhten generellen Lymphomrisiko – mit einem ca. 70-fach erhöhten Risiko für die Entwicklung eines MALT-Lymphoms der Schilddrüse besonders gefährdet (Campo et al. 2006).

Eine chronische *Helicobacter-pylori* (*H.-pylori*)-Infektion ist ein wichtiger prädisponierender Faktor für gastrische MALT-Lymphome (Cerhan et al. 2021; Hussell et al. 1993; Wotherspoon 1998). Es sind jedoch auch Zusammenhänge mit anderen Mikroorganismen bei der Entstehung von MALT-Lymphomen in den letzten Jahren beschrieben worden. So scheinen u. a. *Chlamydomytila psittaci* bei der Pathogenese

H. pylori-Infektion und
Autoimmunerkrankungen
prädisponierend

des MALT-Lymphoms der Augenanhangsgebilde, *Borrelia burgdorferi* bei der Pathogenese des MALT-Lymphoms der Haut und *Campylobacter jejuni* für das MALT-Lymphoms des Dünndarms eine Rolle zu spielen (Arcaini et al. 2009; Zucca et al. 2016; Zucca et al. 2014; Roggero et al. 2000). Beim splenischen MZL steht eine häufig beobachtete begleitende Hepatitis-C-Infektion als Krankheitsauslöser in Verdacht, da Remissionen nach alleiniger antiviraler Behandlung beobachtet wurden. Ebenso wird dieses Virus für die Genese nodaler MZL diskutiert (Arcaini et al. 2009; Hermine et al. 2002).

Eine *Campylobacter-jejuni*-Infektion zeigt häufig eine Vergesellschaftung mit der sog. immunproliferativen Erkrankung des Dünndarms (IPSID, früher als Alpha-Leichtkettenerkrankung bezeichnet), einer extragastralen Variante des MALT-Lymphoms (Lecuit et al. 2004).

Diese Zusammenhänge haben auch klinische Implikationen. Patienten mit H.-pylori-Infektion sollten eine Eradikationstherapie erhalten, welche das Risiko für gastrale Malignome senkt (Choi et al. 2018). Die erfolgreiche Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion reduziert das Risiko von Lymphomen (Kawamura et al. 2007). Patienten mit Sjögren-Syndrom und Hashimoto Thyreoiditis sollten sensibilisiert werden, einseitige, derbe, schmerzlose Schwellungen zu berichten, damit diese frühzeitig mittels Bildgebung und Biopsie abgeklärt werden können (Price et al. 2017).

Chronische Entzündungen wie eine H.-pylori-Infektion lösen eine inflammatorische, durch T-Helferzellen unterstützte, polyklonale B-Zellantwort aus. Durch die Expression bestimmter Zytokine und Liganden der H. pylori spezifischen T-Zellen kommt es zu einer B-Zell-Expansion und -Selektion und schließlich zur Entstehung eines antigenabhängigen MZL-Klons (oligoklonale oder monoklonale Expansion). Somatische Alterationen wie z. B. rekurrente Translokationen oder Genmutationen führen schließlich zu einer antigenunabhängigen NF- κ B-Aktivierung und somit zu einem kontinuierlichen Zellwachstum (siehe Abbildung 2).

Die Pathogenese erklärt deshalb auch, weshalb in frühen Stadien mit einer H.-pylori-Eradikationstherapie ein Ansprechen erzielt werden kann, was in der späteren Phase des antigenunabhängigen Zellwachstums nicht mehr möglich ist. Die obere Abbildung zeigt die Entwicklung von H.-pylori-assoziierten gastrischen MZL. Eine H.-pylori-Infektion führt zur chronischen Gastritis mit Aktivierung von T-Helferzellen, welche spezifisch H.-pylori-Epitope erkennen und polyklonale B-Zellen unterstützen, die kreuzreaktive Autoantigene in der gastrischen Mukosa über ihren B-Zell-Rezeptor (BCR) erkennen. Persistierende Autoantigene rufen eine polyklonale B-Zellantwort hervor. Zytokine und Liganden der Tumornekrosefaktor Superfamilie Rezeptoren (CD40L und BAFF), die von den H.-pylori-spezifischen T-Helferzellen präsentiert werden, unterstützen die B-Zell-Expansion und -Selektion und führen dadurch zur Entstehung eines antigenabhängigen MZL-Klons. Eine Progression hin zum antigenunabhängigem MZL ist mit genetischen Ereignissen assoziiert. Chromosomale Translokationen führen zu einer konstitutiven Aktivierung des nukleären Faktors κ B (NF- κ B) und umgehen damit die Abhängigkeit von Signalen des Microenvironments. Das gastrische MZL ist durch verschiedene und meist sich gegenseitig ausschließende genetische Aberrationen gekennzeichnet, die den NF- κ B-Signalweg durch die Deregelierung eines Signalamplifikations-Komplexes bestehend aus CARD11, BCL10 und MALT1 aktivieren, welcher für die Auslösung von NF- κ B-Signalen erforderlich ist, die dem BCR nachgeschaltet sind. Die t(1;14)(p22;q32)-BCL10/IGH- und t(14;18)(q32;q21)-IGH/MALT1-Translokationen bringen die gesamten BCL10- und MALT1-Gene unter die regulatorische

Eradikationstherapie
bei H. pylori-Infektion

Inflammation spielt in
der Pathogenese eine
zentrale Rolle

Eradikationstherapie
des Antigens ist in
frühen Stadien noch
wirksam, in späteren
Stadien nicht mehr
erfolgsversprechend

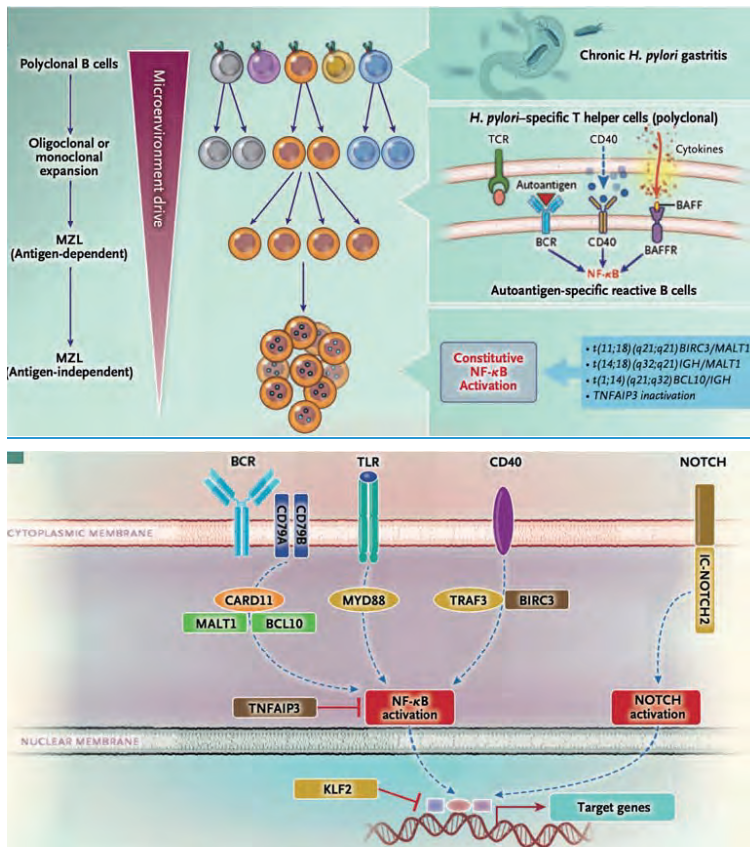


Abbildung 2 Antigengetriebene molekulare Pathogenese der Marginalzonenlymphome (MZLs) (Rossi et al. 2022)

Kontrolle des Immunglobulin-Schwerketten-Gens (IGH) und führen zu einer BCL10- und MALT1-Überexpression. Die t(11;18)(q21;q21)-BIRC3/MALT1-Translokation fusioniert die N-terminale Region von BIRC3 mit der C-terminalen Region von MALT1 und erzeugt ein chimäres Protein, das den NF-κB-Signalweg auch ohne vorgeschaltete Stimulation aktivieren kann. Anstelle von Translokationen können auch Mutationen oder Deletionen TNFAIP3, den wichtigsten Regulator des NF-κB-Signalweges, zum Erliegen bringen.

Die untere Abbildung zeigt Moleküle, die immer wieder von genetischen Läsionen bei MZLs betroffen sind.

Der BCR besteht aus einem membranständigen Immunglobulin, das an CD79A und CD79B gebunden ist.

Die Bindung eines Antigens induziert die Signalkaskade, die Rekrutierung von MALT1 und BCL10 in den Signalosom-Komplex und die Initiierung des kanonischen NF-κB-Signalweges. Der Signalweg wird durch TNFAIP3 inhibiert. Der nicht-kanonische NF-κB-Signalweg wird durch CD40- und die BAFF-Rezeptoren (BAFFR) ausgelöst.

Bei der Rezeptorbindung wird der negative regulatorische TRAF3/MAP3K14-TRAF2/BIRC3-Komplex der nicht-kanonischen NF- κ B-Signalisierung unterbrochen, was die zytoplasmatische Freisetzung und Stabilisierung von MAP3K14, der zentralen aktivierenden Kinase der nicht-kanonischen NF- κ B-Signalisierung, ermöglicht. Nach der Ligandenbindung rekrutieren Toll-like-Rezeptoren (TLRs) eine Reihe von Adaptorproteinen, darunter MYD88. MYD88 wiederum bindet IRAK1, was zur Aktivierung des NF- κ B-Signalwegs führt. Wenn NOTCH2 an seinen Liganden bindet, wird die NOTCH2-Signalübertragung durch die Translokation seiner intrazellulären Domäne (IC-NOTCH2) in den Zellkern eingeleitet. KLF2 ist ein Transkriptionsfaktor, der sowohl die NOTCH- als auch die NF- κ B-Signalübertragung negativ reguliert. Proteine, die bei extranodalen MZLs dereguliert sind, sind grün dargestellt, Proteine, die durch somatische Mutationen in splenischen und nodalen MZLs verändert wurden, sind gelb dargestellt, und Proteine mit Anomalien, die bei allen MZL-Subtypen beschrieben wurden, sind braun dargestellt. Die wichtigsten aktivierten Signalübertragungswege sind in Rot dargestellt (Rossi et al. 2022).

Pathologie

Die histopathologischen Besonderheiten von extranodalen und nodalen MZL werden bereits ausführlich im Kapitel „Pathologisch-anatomische Grundlagen maligner Lymphome“ dargestellt. An dieser Stelle folgt lediglich eine Zusammenfassung der wichtigsten Punkte:

Der Übergang von chronischer Entzündung zum MZL ist vermutlich oft langsam, daher finden sich nicht selten Übergangsformen, die histologisch schwierig einzuordnen sind. Es empfiehlt sich daher, eine ausreichend große Biopsie zu gewinnen und sich großzügig eine referenzpathologische Begutachtung einzuholen.

MZL zeigen ein organoides Wachstum (z. B. läppchenbezogen in Speicheldrüsen) mit Epitheliotropismus (Bezug zu Epithel- bzw. Gangstrukturen) und Ausbildung von sog. „lymphoepithelialen Läsionen“ (nicht diagnostisch in Speicheldrüsen, da bereits typisch für vorbestehenden M. Sjögren).

Aufgrund der Existenz von sog. „Homing-Rezeptoren“ kommt es häufig zur gleichzeitigen oder nachfolgenden Beteiligung von mehreren analogen Lokalisationen (z. B. MALT-Lymphome in mehreren Speicheldrüsen).

Bei plasmazellreichen Formen von MALT-Lymphomen (ca. 20 % der Fälle) liegt häufig serologisch ein Paraprotein vor (selten mit lokalem oder systemischem Amyloid), hier besteht z.T. die Schwierigkeit der Abgrenzung von einem lymphoplasmazytischen Lymphom oder von reaktiver Entzündung.

Es gibt keine eindeutigen diagnostischen Biomarker für das MZL und die Abgrenzung zu anderen indolenten B-Zell-Lymphomen kann schwierig sein. Eine definitive Diagnose kann meist erst nach ausführlicher klinischer und pathologischer Aufarbeitung gestellt werden und berücksichtigt klinische, morphologische, phänotypische, ggf. zytogenetische und molekulare Eigenschaften der Erkrankung.

Eine typische Veränderung ist die Translokation t(11;18)(q21;q21), welche nur beim MALT-Lymphom und nicht beim splenischen und nodalen MZL gefunden wird (Isaacson et al. 2004). Diese Translokation findet sich bei MALT-Lymphomen des Magens in bis zu 26 %, bei pulmonalen MALT-Lymphomen in bis zu 53 % und intestinalen MALT-Lymphomen in bis zu 56 % und bildet meist die einzige genetische Veränderung in diesen Entitäten. Mit der Translokation t(11;18)(q21;q21) wurde eine Assoziation von weiter fortgeschrittenen Stadien und schlechterem An-

Referenzpathologie

Translokation t(11;18)(q21;q21) induziert NF- κ B-Aktivierung

sprechen auf H.-pylori-Eradikation bei gastrischen MALT-Lymphomen beschrieben. Eine routinemäßige zytogenetische Untersuchung mangels therapeutischer Konsequenz wird derzeit aber nicht empfohlen (Zucca et al. 2020; Ruskone-Fourmesttraux et al. 2011).

Zusammengefasst sind folgende genetische Veränderungen bei den MALT-Lymphomen beschrieben:

- t(11;18)(q21;q21) mit Bildung eines Fusionsproteins API-2/MALT1 (in 15–50% der eMZL (Zucca et al. 2016))
- t(14;18)(q32;q21) mit Beteiligung von IgH und MALT1 (in 15–20% der nicht-gastrischen eMZL)
- t(3;14)(p14.1;q32) mit Beteiligung von FOXP1 und IgH (in 10% der eMZL, v.a. der Schilddrüse, der Augenanhangsgebilde und der Haut (Zucca et al. 2016))
- t(1;14)(p22;q32) mit Beteiligung von IgH und BCL10 (in 1–2%, v.a. eMZL des Magens, der Lunge und der Haut)

Extranodales Marginalzonenlymphom (MALT-Lymphom)

Klinik

Die klinische Symptomatik bei MZL beruht v.a. auf den betroffenen Organen und kann sehr unterschiedlich sein. Die häufigsten extranodalen Manifestationen sind Gastrointestinaltrakt, Speicheldrüsen, Lunge, Augenanhangsgebilde, Haut, Schilddrüse und Brust. Patienten mit gastrischem MALT-Lymphom können sich mit epigastrischen Schmerzen oder dyspeptischen Beschwerden, Gewichtsabnahme oder gastrointestinalen Blutungen präsentieren. Patienten mit Beteiligung des Dünndarms (sog. IPSID, immunoproliferative small intestinal Disease) können Diarrhoen, abdominellen Schmerzen oder Malabsorption entwickeln. Patienten mit extranodalen MZL der Augenanhangsgebilde berichten über langsam wachsende Raumforderungen oder Rötung der Augen. Patienten mit MALT-Lymphomen der Speicheldrüsen oder der Schilddrüse präsentieren sich mit langsam wachsenden, schmerzlosen Schwellungen. Kutane MZLs fallen als rötliche oder livide Hautpapeln, -plaques oder -noduli bevorzugt am Körperstamm oder den Armen auf. Das MALT-Lymphom der Lunge ist meist asymptomatisch und wird als Zufallsbefund in bildgebenden Untersuchungen diagnostiziert. Insgesamt lässt sich für alle Subtypen folgendes zusammenfassen:

Männer sind mit Ausnahme der sjögrenassozierten MALT-Lymphome der Speicheldrüsen, die bei Frauen häufiger auftreten, insgesamt etwas häufiger betroffen. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung beträgt 60–70 Jahre. Die meisten Patienten mit MALT-Lymphom weisen keine lymphomassoziierten Symptome auf. Autoimmunphänomene und/oder eine M-Komponente finden sich bei ca. 20% der Patienten (Arcaini et al. 2016b). Eine Erhöhung der LDH sowie des β_2 -Mikroglobulins ist selten (Thieblemont et al. 2005).

unspezifische Klinik

Das MZL ist eine Erkrankung des fortgeschrittenen Alters.

Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung der nodalen und splenischen MZL entspricht der der NHL und erfolgt üblicherweise nach der lüganomodifizierten Ann-Arbor-Klassifikation. Beim MALT-Lymphom des Magens erfolgt die Stadieneinteilung entsprechend der

Tabelle 1 Stadieneinteilung der Magenlymphome; modifizierte Klassifikation nach Musshoff (Musshoff 1977)

Stadium	Beschreibung
E I 1	uni- oder multilokuläres Magenlymphom, beschränkt auf Mukosa und Submukosa, ohne Lymphknotenbeteiligung
E I 2	uni- oder multilokuläres Magenlymphom mit Infiltration der M. propria, Subserosa oder Infiltration per continuitatem in ein benachbartes Organ, ohne Lymphknotenbefall
E II 1	uni- oder multilokuläres Magenlymphom, einschließlich der regionalen Lymphknoten
E II 2	uni- oder multilokuläres Magenlymphom mit Lymphknotenbefall über die regionalen Lymphknoten hinaus unter Einschluss eines weiteren Organbefalls per continuitatem oder eines anderen lokalisierten Organbefalls unterhalb des Zwerchfells
E III	uni- oder multilokuläres Magenlymphom mit Lymphknotenbefall ober- und unterhalb des Zwerchfells einschließlich eines weiteren lokalisierten Organbefalls, der auch oberhalb des Zwerchfells liegen kann
E IV	uni- oder multilokuläres Magenlymphom mit oder ohne Befall benachbarter Lymphknoten und diffuser oder disseminierter Befall eines oder mehrerer extragastraler Organe

Modifikation von *Musshoff* (Tabelle 1) und umfasst dabei u. a. Endoskopien mit Stufenbiopsien. *Radaskiewicz* et al. variierten die Klassifikation von *Musshoff* speziell für NHL des Magens erneut, indem sie einen Befall der Mukosa und Submukosa (I1) von einer tieferen Infiltration der Magenwand (I2) abgrenzten, allerdings ohne klaren Einfluss auf die Prognose (Musshoff 1977; Radaszkiewicz et al. 1992). Beim MALT-Lymphom kann eine mit dem primär befallenen Organ lokoregionär assoziierte Lymphadenopathie auftreten. In ca. 30% der Fälle disseminieren MZL v. a. in andere MALT-assoziierte Gewebe, in ca. 25% liegt ein Befall von Lymphknoten oder Knochenmark vor. Eine leukämische Ausschwemmung wird beim MALT-Lymphom selten beobachtet, ebenso finden sich in den wenigsten Fällen B-Symptome. Eine monoklonale Gammopathie im Blutbild weist auf eine plasmozytische Lymphomkomponente hin und korreliert häufig mit einer fortgeschrittenen Erkrankung (Liao et al. 2000; Raderer et al. 2006; Thieblemont et al. 2000; Woher et al. 2004).

*Knochenmark-
infiltration selten*

Diagnostik

Organspezifische Besonderheiten

Die initialen diagnostischen Schritte und Untersuchungen beim MZL stimmen im Wesentlichen mit den klinischen, serologischen und bildgebenden Standards zur Stadieneinteilung anderer nodaler NHL überein. Die Positronen-Emissions-Tomografie mit Computertomografie (PET-CT) gewinnt zunehmend an Bedeutung, da hiermit ein signifikanter Anteil an MZLs detektierbar ist (Ceriani et al. 2020). Die PET-CT ist gut dazu geeignet, einen systemischen Befall auszuschließen, wenn eine lokale Therapie geplant ist oder wenn der Verdacht auf eine maligne Transformation besteht, um dann eine geeignete Target-Läsion für eine Biopsie zu identifizieren.

Aufgrund der häufigen extranodalen Lokalisationen müssen jedoch zusätzlich organspezifische Besonderheiten beachtet werden. Wichtig ist bei Befall eines paarigen Organs die Untersuchung des kontralateralen Organs, bei Befall eines Organsystems ist eine komplette Diagnostik aller Komponenten obligat (z. B. Speicheldrüsen). Eine Knochenmarkdiagnostik (Knochenmarkaspiration und -biopsie) ist beim MALT-Lymphom optional, wird jedoch bei auffälligem Blutbild oder wenn ein lokales Vorgehen geplant ist, empfohlen. Je nach Verdacht und Organbefall sind laut Leitlinien folgende Untersuchungen beim initialen Staging bzw. im Verlauf der Therapie empfohlen: Bei Verdacht auf einen Befall des Magen-Darm-Traktes ist die Durchführung einer Gastroduodenoskopie als wichtigstes diagnostisches Verfahren indiziert. Dabei ist darauf zu achten, dass Stufenbiopsien aus gesunder Mukosa von Kardial, Antrum, Korpus, Pylorus und Bulbus duodeni zum Ausschluss eines multifokalen Befalls genommen werden (Zucca et al. 2020). Bei Biopsie einer Läsion sollten zum Ausschluss einer evtl. vorhandenen hoch malignen Lymphomkomponente Entnahmen aus unterschiedlichen Stellen erfolgen. Bei MALT-Lymphomen des Magens ist die Bestimmung einer H.-pylori-Besiedlung wegen der therapeutischen Konsequenzen obligat. Aber auch bei Patienten mit nicht-gastrointestinalem MZL sollte eine Endoskopie erwogen werden, um eine asymptomatische Mitbeteiligung des Magens auszuschließen, insbesondere bei primärem Befall der Lunge, der oberen Atemwege und Speicheldrüsen sowie bei Patienten mit H.-pylori-Infektion unabhängig von der Primärlokalisation (Zucca et al. 2020).

Gastroskopie bei intestinalen MALT-Lymphom

Endosonografie

Der endoskopische Ultraschall (EUS) kann bei gastrischen MZL hilfreich sein, um den Befall perigastrischer Lymphknoten nachzuweisen und die Tiefe der Magenwandinfiltration zu bestimmen (Ruskone-Fourmesttraux et al. 2011). Hierbei ist mit hoher Treffsicherheit eine Zuordnung des Lymphoms zu den Stadien I1, I2, II1 möglich. Ebenso ist die Endosonografie im Einzelfall geeignet, bei der Biopsie ein verdächtiges Areal zu lokalisieren. Zusätzlich sollte eine Koloskopie mit Stufenbiopsien aus gesunder Schleimhaut zum Ausschluss eines multifokalen Lymphombefalls durchgeführt werden.

Erweiterte Diagnostik

Bei Fragestellungen, die den Dünndarm betreffen, sollen die Möglichkeiten der Push-Enteroskopie, der MRT und einer Kapselendoskopie diskutiert werden. Hier hat die Chirurgie noch einen diagnostischen Stellenwert im Rahmen von explorativen Eingriffen.

Eine *Campylobacter-jejuni*-Serologie ist bei entsprechendem Verdacht sinnvoll. Bei Befall der Lunge ist die Bronchoskopie oder operative Biopsie Methode der Wahl. Eine CT-gesteuerte Punktion, etwa bei bronchusfernen Tumoren, kann im Rahmen der Histologiegewinnung erforderlich werden. Allerdings ist die Unterscheidung zwischen einem MZL und einer chronischen Entzündung für den Pathologen in einer Punktionsstanze schwierig und diese oft nicht diagnostisch auswertbar. Besteht der klinische Verdacht auf ein MALT-Lymphom der Schilddrüse, sollten die Abklärung einer Thyreoiditis mit Nachweis der entsprechenden Antikörper (TRAK,

interdisziplinäre Zusammenarbeit

TPO-AK, Tg-AK), eine Hormonbestimmung (TSH, fT3, fT4), eine Sonografie und/oder eine MRT erfolgen.

Die ebenfalls relativ häufige Manifestation im HNO-Bereich sollte unabhängig von der Initialmanifestation durch eine HNO-ärztliche Untersuchung und ggf. MRT ausgeschlossen werden. Bei Sicca-Symptomatik bzw. Sjögren-Syndrom sollte die entsprechende Diagnostik a priori erfolgen, ebenso ist eine ophthalmologische Untersuchung der Augenanhangsgebilde bei entsprechendem Verdacht indiziert. Eine *Chlamydomphila-psittaci*-Serologie ist aus therapeutischer Konsequenz bei V.a. Lymphombefall der Augenanhangsgebilde ebenfalls sinnvoll. Eine dermatologische Untersuchung des kompletten Integuments mit Biopsien ist bei V.a. Hautbefall obligat.

Prognose

grundsätzlich günstige Prognose

Das MZL verläuft in der Regel indolent. Das mediane Überleben liegt bei mehr als einer Dekade, dennoch schränkt ein MZL die Lebenserwartung ein (Cerhan, et al. 2021; van de Schans et al. 2014; Olszewski et al. 2013). Im Vergleich zur Allgemeinpopulation haben nodale MZL das niedrigste relative Überleben (Cerhan et al. 2021). Ein Rezidiv innerhalb der ersten beiden Jahre (POD24) ist der stärkste Risikofaktor für einen ungünstigen Verlauf mit einem medianen Überleben von nur 3–5 Jahren (Conconi et al. 2020).

Die Gruppe der kutanen MZL ist in der Regel durch einen sehr indolenten Verlauf gekennzeichnet.

MALT-IPi

Risikofaktoren Alter > 70 Jahre, LDH-Erhö-
hung, fortgeschrittenes Stadium

Der MALT-International-Prognostic-Index kann zur Risikostratifizierung von extranodalen MZL herangezogen werden (Thieblemont et al. 2017). Prognostisch relevante Risikofaktoren sind ein Alter > 70 Jahre, eine erhöhte LDH und ein Stadium III oder IV. Hierbei können die Patienten in drei Gruppen unterteilt werden mit 0 Punkten (niedrig), 1 Punkt (intermediär) oder 2 oder mehr Punkten (hoch). Die Gruppen unterschieden sich signifikant in EFS und OS. Der Prognosescore (Tabelle 2) ist unabhängig von der Lokalisation (gastrisch vs. extragastrisch) und der verabreichten Therapie gültig (Rituximab, Chemotherapie, Immunchemotherapie).

Tabelle 2 Internationaler Prognostischer-Index für Lymphome des mukosaassoziierten lymphatischen Gewebes (MALT-IPi) (Thieblemont et al. 2017)

Risikogruppe	Ungünstige Faktoren	Patientenanteil	EFS	PFS	OS
niedrig	0	42 %	70 %	76 %	99 %
intermediär	1	41 %	56 %	63 %	93 %
hoch	ab 2	17 %	29 %	33 %	64 %

EFS: ereignisfreies Überleben nach 5 Jahren; PFS: progressionsfreies Überleben nach 5 Jahren; OS: Gesamtüberleben nach 5 Jahren

Der HPLL-Score, welcher Hämoglobin, Thrombozyten, eine extrahiläre Lymphadenopathie und den LDH-Wert berücksichtigt, kann für die prognostische Stratifizierung des sMZL herangezogen werden (Montalban et al. 2014).

Therapie des gastrischen MALT-Lymphoms

MZL des Magens bilden ca. 50 % aller gastrischen Lymphome ab und sind eng assoziiert mit einer H.-pylori-induzierten Gastritis, folglich auch meist im Antrum lokalisiert. Im Gegensatz zu nodalen Lymphomen verhalten sich primäre Magenlymphome eher wie unifokale Tumoren und neigen seltener zu einer Generalisation. Dies erklärt auch die im Allgemeinen günstigere Prognose der MALT-Lymphome im Gegensatz zu nodalen NHL. Aufgrund dessen liegt der Behandlungsschwerpunkt auf der lokoregionalen Therapie. Wie alle Lymphome sprechen die MZL grundsätzlich gut auf Strahlen- und Chemotherapie an (Koch et al. 2001).

Eradikationstherapie

H. pylori sollte bei allen Patienten mit gastrischem MZL und H.-pylori-Infektion unabhängig vom Stadium eradiziert werden.

Bei der Therapie der lokoregionär begrenzten Stadien I und II nehmen die H.-pylori-positiven MALT-Lymphome im Stadium I eine Sonderstellung ein. Da über 80 % der Magenlymphome vom MALT-Typ H.-pylori-assoziiert sind, etwa 80 % der Patienten auf eine Eradikationstherapie ansprechen und davon wiederum 80 % rezidivfrei bleiben, ist diese vergleichsweise nebenwirkungsarme Therapie Mittel der ersten Wahl. Die Wahl des Eradikationsregimes sollte regionale Unterschiede des mikrobiellen Milieus berücksichtigen. Hierzulande werden z.B. das französische oder das italienische Schema angewendet. Bei Therapieversagen sollte ein Cross-over auf das jeweilig andere Schema oder ein Wechsel auf das Quadrupelschema erfolgen (Tabelle 3).

Gastrische MALT-Lymphome mit t(11;18)(q21;q21)-BIRC3/MALT1-Translokation gehen häufiger mit einem fortgeschrittenem Stadium einher, sind häufiger H.-pylori-

H. pylori-Assoziation

Tabelle 3 Therapieempfehlung für niedrig maligne, H.-pylori-positive MALT-Lymphome im Stadium I

Französische Tripeltherapie		Italienische Tripeltherapie
Omeprazol 2 x 40 mg p. o. präprandial, Tag 1–7	alternativ	Omeprazol 2 x 40 mg p. o. präprandial, Tag 1–7
Clarithromycin 2 x 500 mg p. o. postprandial, Tag 1–7		Clarithromycin 2 x 250 mg p. o. postprandial, Tag 1–7
Amoxicillin 2 x 1000 mg p. o. postprandial, Tag 1–7		Metronidazol 2 x 400 mg p. o. postprandial, Tag 1–7

negativ und sprechen – auch bei Nachweis von *H. pylori* – schlechter auf eine Eradikationstherapie an. Eine Gastrektomie muss bei *H.-pylori*-positiven gastrischen MZL vermieden werden, da diese mit einer erhöhten Rate an Morbidität und Rezidiven einhergeht (Zucca et al. 2020). Eine adjuvante Chemotherapie verbessert die Krankheitskontrolle nach *H.-pylori*-Eradikation nicht (Hancock et al. 2009).

Es gibt sogar Berichte von Patienten mit *H.-pylori*-negativen gastrischen MZLs, die unter Erradiationstherapie Remissionen erreichen (Zucca et al. 2020; Zullo et al. 2013). Dabei ist nicht auszuschließen, dass dies Ausdruck falsch-negativer mikrobiologischer Befunde oder von Infektionen durch andere (eradizierbare) Erreger ist, die antigenabhängig zur NF- κ B-Aktivierung und Proliferation führen.

GELA-Kriterien

Eine erfolglose Erradikation ist erst dann anzunehmen, wenn 4–6 Wochen nach Durchführung einer resistenzadaptierten Tripel- oder Quadrupeltherapie weiterhin eine aktive HP-Infektion besteht. Da bei den behandelten Patienten immer eine Persistenz oder Progression des Lymphoms ausgeschlossen werden muss, erfolgt die Beurteilung des Erradikationserfolges endoskopisch-bioptisch und mithilfe des Urease-Tests. Eine Komplettremission liegt vor, wenn in zwei Kontrollen im Abstand von mindestens 4 Wochen histologisch keine malignen Zellen nachweisbar sind. Bei residualen Läsionen unklarer Dignität im Rahmen von bildgebenden Verfahren, Endosonografie oder Endoskopie und negativer Histologie sollten engmaschige Kontrollen in 3–6-monatigen Intervallen erfolgen. Das Ansprechen auf *H.-pylori*-Eradikation sollte anhand der GELA-Kriterien beurteilt werden (Tabelle 4) (Copie-Bergman et al. 2013).

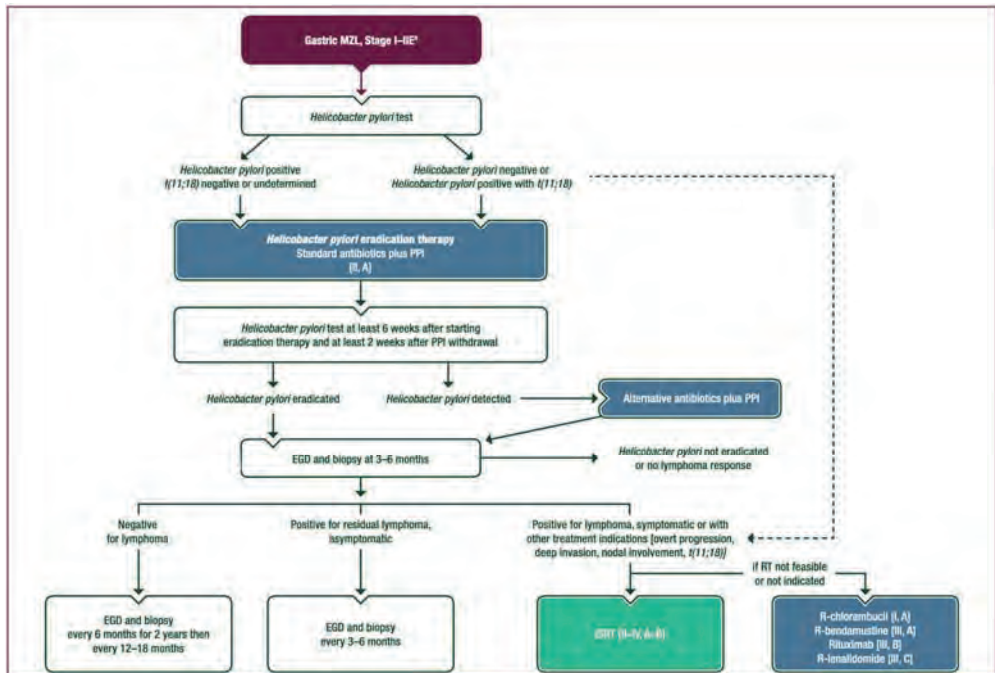
Auch nach erfolgreicher Eradikation können monoklonale B-Zellen persistieren. Zudem sind molekulare und histologische Rezidive ohne klinisch oder endoskopisch nachweisbarer Resterkrankung beschrieben (Bertoni et al. 2002). In diesen Fällen kann eine *watch-and-wait*-Strategie mit regelmäßig endoskopisch-bioptischen Kontrollen verfolgt werden (Zucca et al. 2020; Stathis et al. 2009). In einer Studie mit 108 Patienten benötigten nur 5 Patienten (6%) eine spätere Therapie

obligat endoskopische Kontrollen

Tabelle 4 GELA-Kriterien nach Copie-Bergman (Copie-Bergman et al. 2013)

Ansprechen (Score)	Beschreibung	Histologie
CR	komplette Remission	normal oder leere LP und/oder Fibrose ohne oder nur vereinzelte Plasmazellen und kleine lymphoide Zellen in der LP, keine LEL
pMRD	„probable Minimal-Residual-Disease“	leere LP und/oder Fibrose mit Aggregaten lymphatischer Zellen in der LP/MM und/oder SM, keine LEL
rRD	„responding Residual-Disease“	fokal leere LP und/oder Fibrose mit dichten, diffusen oder nodulären lymphatischen Infiltraten, mit Ausbreitung um die Drüsen der LP, LEL fokal oder fehlend
NC	„no Change“	dichte, diffuse oder noduläre lymphatische Infiltrate, LEL vorhanden

LP = lamina propria; LEL = lymphoepitheliale Läsionen, MM = muscularis mucosae, SM = submucosa



EGD = Ösophagogastroduodenoskopie, ISRT = Involved-Site-Radiotherapie, MZL = Marginalzonenlymphom, PPI = Protonenpumpen-Inhibitor, R = Rituximab, RT = Radiotherapie

a Stadieneinteilung nach Lugano-Kriterien für gastrointestinale Lymphome (Ruskone-Fourmestreaux et al. 2011; Mazloom et al. 2011)

Abbildung 3 Therapiealgorithmus bei lokalisierten gastrischen MZLs (MALT) (Zucca et al. 2020)

aufgrund einer lokalen Progression oder Transformation des Lymphoms (Hancock et al. 2009; Fischbach et al. 2007; Fischbach et al. 2004; Fischbach et al. 2003). In allen anderen Fällen wird in kurativer Intention bestrahlt (Abbildung 3).

Involved-Site-Bestrahlung (ISRT)

Eine Involved-Site(IS)-Radiotherapie des Magens und der perigastrischen Lymphknoten mit 24 Gy führt zu einer exzellenten Krankheitskontrolle bei lokalisierten, H.-pylori-negativen MZLs und solchen, die auf eine Eradikationstherapie nicht ausreichend angesprochen haben (Abbildung 3).

So kann bei einem Großteil der Patienten eine langfristige Heilung erzielt werden. Nur etwa 5–10% der Patienten entwickeln ein Rezidiv nach Bestrahlung (Wirth et al. 2013).

Als Folge der perkutanen Radiotherapie können in seltenen Fällen eine Niereninsuffizienz und im weiteren Verlauf Sekundärmalignome auftreten. Auch eine chronisch-atrophische Gastritis mit entsprechenden Symptomen ist dauerhaft möglich.

lokale Radiatio nach erfolgloser H. pylori-Eradikation

Immunochemotherapie

Nur bei Patienten, die nicht kurativ bestrahlt werden können, z.B. anatomische Lageanomalien des Magens oder der Nieren, sollte eine Immunochemotherapie z.B. mit Rituximab-Chlorambucil oder Rituximab-Bendamustin (R-B) erwogen werden (Zucca et al. 2020) (Abbildung 3).

Nach den Daten der Gallium-Studie ist der CD20-Antikörper Obinutuzumab in Kombination mit Chemotherapie nicht besser als Rituximab (Herald et al. 2017). Bendamustin ist CHOP als Chemotherapie-Backbone nicht unterlegen (Rummel et al. 2013). Eine Immunochemotherapie mit 4 Zyklen R-Bendamustin hat sich als wirksam und verträglich bei Patienten mit MALT-Lymphom erwiesen (Salar et al. 2017).

Therapie von lokalisierten extragastrischen MALT-Lymphomen

Die therapeutische Strategie beim extragastrischen MALT-Lymphom hängt primär vom befallenen Organ und vom klinischen Stadium bei Diagnosestellung ab. Ein gutes Drittel aller MALT-Lymphome entwickelt sich in Speicheldrüsen, Orbita, Schilddrüse und Lunge. In der überwiegenden Zahl der Fälle liegt ein auf das Ursprungsorgan begrenztes Wachstum vor (Stadium IE oder IIE) mit indolentem, langsamem Verlauf und gutem Ansprechen auf lokale Therapiemaßnahmen. Etwas mehr als ein Drittel aller Patienten hat bei Diagnosestellung ein fortgeschrittenes Stadium. Eine Studie an 140 Patienten mit MALT-Lymphomen zeigte einen Multiorganbefall in 25 % bei Magen-MZL und bis zu 46 % bei Nicht-Magen-MZL, vor allem in paarigen Organen (Raderer et al. 2006).

Eine ISRT mit 24 Gy ist auch die empfohlene Strategie bei extragastrischen MALT-Lymphomen, wodurch eine langfristige lokale Krankheitskontrolle von etwa 90 % erreicht wird (Wirth et al. 2020; Hoskin et al. 2021; Teckie et al. 2017).

Insbesondere bei der Bestrahlung im Bereich des Auges besteht das Risiko, eine Kataraktbildung oder den Verlust des Visus zu induzieren. Eine reduzierte Bestrahlungsdosis von 4 Gy induziert eine hohe Ansprechrate von 100 %, ist jedoch wahrscheinlich nicht kurativ. Da die okulären Adnexlymphome (OALS, ocular adnex lymphomas) praktisch nie disseminiert auftreten, ist eine erneute Bestrahlung im Falle eines Rezidivs möglich. Vorteilhaft ist zudem die Reduktion von Nebenwirkungen bei der reduzierten Strahlendosis, die deshalb insbesondere für ältere Patienten empfehlenswert ist (Hoskin et al. 2021; Imber et al. 2021; Cerrato et al. 2021).

Im Gegensatz zum gastrischen eMZL hat eine primär antibiotische Therapie im Sinne einer Eradikationstherapie beim nichtgastrischen eMZL keinen gesicherten Stellenwert (Zucca et al. 2020). Bei den mit *Chlamydomphila-psittaci*-assoziierten eMZL der Augenanhangsgebilde kann ein Therapieversuch mit Doxycyclin erwogen werden, obwohl die Datenlage hierzu zum Teil widersprüchlich ist (Zucca et al. 2014). In einer kleinen Studie konnte bei bis zu 64 % der *C.-psittaci*-positiven Patienten eine Tumorrogressionen nach alleiniger antibiotischer Behandlung beobachtet werden (Dallenbach et al. 2000; Ramot et al. 1965). IPSID sprechen womöglich auf eine antibiotische Therapie gegen *C. jejuni* an (Zucca et al. 2014).

4 Gray Radiatio bei strahlensensiblen Arealen

Ein chirurgisches Vorgehen zeigt keine Überlegenheit gegenüber weniger invasiven Therapien, kann jedoch in Fällen erwogen werden, in denen eine Bestrahlung nicht infrage kommt, oder bei sehr gut zugänglichen Manifestationen z. B. im Bereich der Haut. Sofern bereits im Rahmen der Diagnostik eine Resektion in toto erfolgte, ist keine weitere Therapie erforderlich.

keine Radiatio nach Resektion in toto

Therapie von fortgeschrittenen MALT-Lymphomen

Fortgeschrittene MZL sind mit konventioneller Therapie nicht heilbar. Ungefähr ein Viertel bis ein Drittel der Patienten mit einem primären MALT-Lymphom haben bei Diagnosestellung bereits eine fortgeschrittene Erkrankung und sind somit den höheren Stadien zuzurechnen. Wie bei anderen indolenten Lymphomen sollten daher nur Patienten mit lymphomassoziierten Symptomen behandelt werden. Ziel der Therapie ist die Verbesserung von Symptomen und Lebensqualität mit möglichst geringer Toxizität. In vielen Fällen kann eine Remission erreicht werden. Eine Behandlungsindikation besteht bei hoher Tumorlast oder auch beim Auftreten von paraneoplastischen Erscheinungen. Für die MALT-Lymphome gibt es nur wenige prospektiv oder randomisiert erhobene Studiendaten zur Systemtherapie.

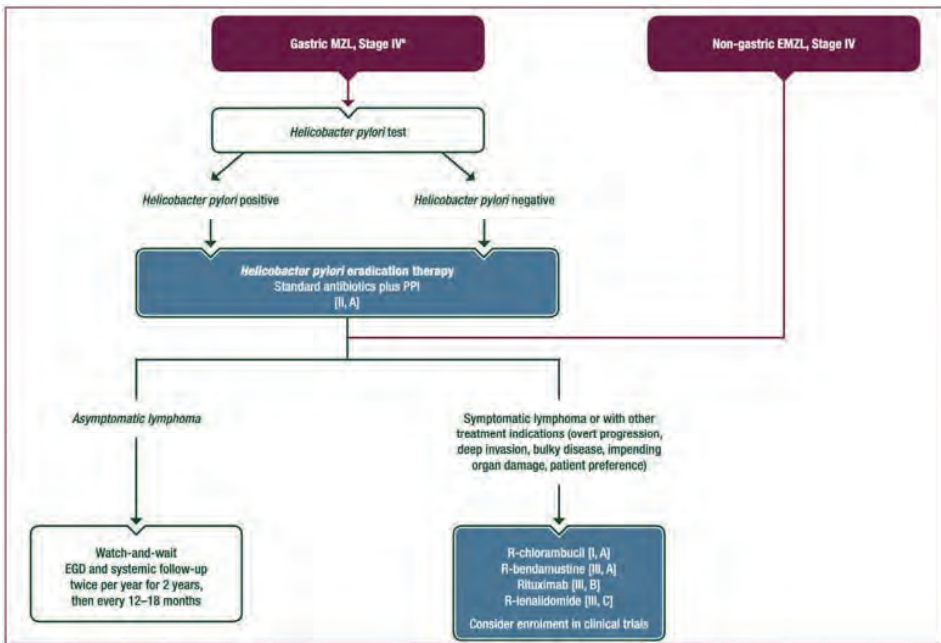
Immunochemotherapie

Rituximab-basierte Kombinationstherapien stellen den Standard bei fortgeschrittenen MALT-Lymphomen dar (Abbildung 4). Die Kombination von Rituximab (R) und Chlorambucil ist einer Monotherapie mit Rituximab oder Chlorambucil überlegen (Zucca et al. 2017). Die langfristige Krankheitskontrolle mit R-Chlorambucil liegt mit 65% signifikant höher im Vergleich zu 50% mit Rituximab mono und 51% mit Chlorambucil mono (Zucca et al. 2017). Allerdings zeigte sich in dieser Studie kein Vorteil im Gesamtüberleben zugunsten der Kombinationstherapie (Zucca et al. 2017).

Therapie nur bei symptomatischen Patienten

Bendamustin (B) zeigte bei indolenten Lymphomen im Vergleich zu doxorubicin-basierten Regimen eine vergleichbare Wirksamkeit bei geringerer Toxizität (Rummel et al. 2013). Um bei MZL die Nebenwirkungsrate weiter zu reduzieren, können statt 6 auch nur 4 Zyklen R-B verabreicht werden, ohne die Wirksamkeit deutlich zu beeinträchtigen (Salar et al. 2017). Unter R-B sollte in Abhängigkeit von der CD4-T-Zellzahl bis zu 2 Jahre nach Therapie eine PJP (Pneumocystis-jirovecii)-Pneumonie-Prophylaxe durchgeführt werden. Bendamustin scheint auch das Risiko für einen tödlichen Verlauf einer COVID-19 Infektion zu erhöhen (Lamure et al. 2020).

Da für die Immunochemotherapien bislang kein Überlebensvorteil gezeigt werden konnte, sollten die Kombinationstherapien insbesondere bei Patienten mit symptomatischer Erkrankung erwogen werden oder wenn ein langes behandlungsfreies Intervall gewünscht wird. Für die Auswahl der Chemotherapie (Bendamustin oder Chlorambucil) sollte das Alter und der Allgemeinzustand des Patienten mit einbezogen werden, da unter Bendamustin bei älteren, komorbiden Patienten häufiger Todesfälle beobachtet wurden (Hiddemann et al. 2018).



EGD = Ösophagogastroduodenoskopie, EMZL = extranodales Marginalzonenlymphom, MZL = Marginalzonenlymphom, PPI = Protonenpumpen-Inhibitor, R = Rituximab
 a Stadieneinteilung nach Lugano-Kriterien für gastrointestinale Lymphome (Ruskone-Fourmesttraux et al. 2011; Mazloom et al. 2011).

Abbildung 4 Therapiealgorithmus bei fortgeschrittenen extranodalen MZLs (MALT) (Zucca et al. 2020)

Rituximab-Erhaltungstherapie

Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab hat beim MZL keinen gesicherten Stellenwert. Bisher konnte nur ein positiver Einfluss auf das progressionsfreie, nicht aber auf das Gesamtüberleben gezeigt werden (Rummel et al. 2013; Stathis et al. 2017).

Watch and wait

Bei Patienten mit asymptomatischer Erkrankung sollte ein abwartendes Vorgehen mittels *Watch-and-wait*-Strategie gewählt werden.

Rezidiv

Im Rezidiv wird eine erneute histologische Sicherung empfohlen, insbesondere bei klinischem Verdacht auf eine histologische Transformation (rascher Progress, hohe LDH, B-Symptome, hohe PET-Avidität). Es existieren bislang keine Phase-III-Studien, die ausschließlich rezidierte oder refraktäre MZL-Patienten eingeschlossen haben.

Die Therapie richtet sich im Wesentlichen nach den Therapieprinzipien der nodalen MZL.

erneute Biopsie im Rezidiv

Splenisches Marginalzonenlymphom (sMZL)

Klinik

Das sMZL kann klinisch durch eine massive Splenomegalie, Hypersplenismus, periphere Zytopenie und eine Lymphozytose imponieren. Patienten können aber auch asymptomatisch sein. Im Gegensatz zu den anderen MZL-Subgruppen ist eine Lymphadenopathie beim sMZL weniger häufig und meist auf den Milzhilus beschränkt. Seltener treten auch abdominelle oder thorakale Lymphommanifestationen auf. Jedoch liegen häufig ein fokaler Befall des Knochenmarks und eine Ausschwemmung villöser Lymphozyten in das periphere Blut vor. In 90 % der Fälle liegt hier bei Diagnosestellung ein Stadium IV vor. Wegen der Assoziation des sMZL zu Hepatitis-C-Infektionen können neben einer Leberzirrhose eine Kryoglobulinämie oder eine Vaskulitis als fakultative Symptome vorhanden sein, daher sollte immer eine entsprechende Serologie veranlasst werden (Iannitto et al. 2004; Matutes et al. 2008; Franco et al. 2003; Chacon et al. 2002; Zignego et al. 2007; Sretenovic et al. 2009). Ein Serum-Paraprotein findet sich bei etwa 30 % der Patienten mit sMZL (Luminari et al. 2019; Swerdlow 2017). Paraneoplastische Autoimmunphänomene treten in etwa 20 % der Fälle auf (Arcaini et al. 2016b).

*ausgeprägte
Splenomegalie,
periphere Zytopenie
und Lymphozytose*

Diagnostik

Die Diagnose des sMZL basiert auf der Untersuchung der Lymphozytenmorphologie, der obligaten Immunphänotypisierung, einer zytogenetischen Analyse sowie der histologischen Eigenschaften des Milz- bzw. Knochenmarkbiopsats. Die Diagnose kann auch ohne vorliegende Milzhistologie anhand der typischen Morphologie und des Immunphänotyps des Blutausstrichs und Knochenmarks in Zusammenschau mit einer Splenomegalie getroffen werden (Sretenovic et al. 2009). Die Durchführung einer Hepatitis-Serologie ist obligat.

*typische
Zytomorphologie*

Therapie

Ca. zwei Drittel aller Patienten mit der Diagnose eines sMZL benötigen keine sofortige Therapie, da das sMZL häufig durch einen sehr indolenten Verlauf mit einer therapiefreien Zeit von mehreren Jahren gekennzeichnet ist und eine Verzögerung der Therapie nicht mit einer schlechteren Prognose einhergeht (Florindez et al. 2020). Das mediane Gesamtüberleben ist mit mehr als 10 Jahren zwar kürzer als beim follikulären Lymphom, aber länger als das der MALT-Lymphome und insbesondere der nodalen MZL, die die schlechteste Prognose aufweisen. Das mediane Alter bei Diagnosestellung beträgt 65 Jahre (Franco et al. 2003). Asymptomatische Patienten ohne Zytopenie aufgrund einer Knochenmarkinfiltration bzw. eines Hypersplenismus können initial im Sinne einer *Watch-and-wait*-Strategie beobachtet und erst bei Auftreten von Symptomen therapiert werden. Eine Behandlungsindikation besteht bei symptomatischer oder progredienter Splenomegalie und zunehmender Zytopenie (Zucca et al. 2020; Matutes et al. 2008). Patienten, die sich initial mit einer Anämie, Hypalbuminämie, erhöhtem LDH-Wert, hohem Alter oder einem ungünstigen IPI-Score vorstellen, bilden eine Risikopopulation mit aggressiveren Verläufen und einem signifikant schlechteren 5-Jah-

res-Überleben von ca. 50%. Diese Gruppe sollte deshalb frühzeitig identifiziert und einer Therapie zugeführt werden (Matutes et al. 2008; Brown et al. 2009; Orciuolo et al. 2010).

Eine begleitende chronische Hepatitis-C-Infektion sollte immer antiviral behandelt werden, auch wenn das MZL asymptomatisch ist und keiner unverzüglichen Therapie bedarf. Bei bis zu 70% der Patienten kann so ein anhaltendes Ansprechen des MZL erreicht werden (Arcaini et al. 2016a).

Rituximab

*Rituximab-Monotherapie
hochwirksam*

Seit der Zulassung von Rituximab ist die Behandlung mit dem Anti-CD20-Antikörper als Monotherapie oder in Kombination mit einer Chemotherapie eine hochwirksame Behandlungsmodalität, auch wenn sie weiterhin eine „off-label“-Indikation darstellt.

In retrospektiven Studien zeigte eine Monotherapie mit Rituximab bei therapie-naiven und rezidivierten sMZL (nicht rituximabhaltige Vortherapie) Gesamtansprechraten von 88–100% und ein progressionsfreies Überleben von 60–80% nach 3 Jahren (Bennett et al. 2010; Kalpadakis et al. 2013). Diese Daten sind den Ergebnissen nach Splenektomie mindestens gleichwertig. Die Splenektomie ist daher in den letzten Jahren durch den zunehmenden Einsatz von Rituximab als Erstlinientherapie ersetzt worden. Gerade bei alten und komorbiden Patienten ist diese relativ nebenwirkungsarme Therapie daher zu bevorzugen. Ein Ansprechen auf Rituximab ist anhaltend mit einer 10-Jahres-PFS-Rate von 60% (Kalpadakis et al. 2017). Auch im Rezidiv ist Rituximab in der Regel wirksam.

Rituximab-Bendamustin

Die Kombination von Rituximab-Bendamustin ist effektiv und gut verträglich (Robinson et al. 2008; Cheson et al. 2009). Die Kombination sollte bei jungen, fitten Patienten mit symptomatischer, disseminierter Erkrankung und konstitutionellen Symptomen erwogen werden oder wenn Patienten nicht auf Rituximab angesprochen haben.

Eine Milzbestrahlung kann in palliativer Indikation bei symptomatischer Splenomegalie durchgeführt werden (Hubbeling et al. 2022).

Zusammenfassend zeigt eine Rituximab-Monotherapie bei exzellenter Verträglichkeit sehr gute Ergebnisse und stellt somit den aktuellen Therapiestandard dar (Ghielmini-Schema: 4 Einzelgaben alle 2 Monate). Eine Splenektomie sollte erst bei fehlendem Ansprechen auf Rituximab erwogen werden.

Nodales Marginalzonenlymphom (nMZL)

Klinik

Das nMZL ist ein primär im Lymphknoten auftretendes Lymphom ohne Nachweis einer extranodalen Manifestation. Somit ist das führende klinische Symptom des nMZL die Lymphadenopathie. Meist tritt sie peripher, abdominal oder thorakal auf. Periphere Lymphome finden sich vor allem zervikal in Nachbarschaft der Glandula parotis. Das Knochenmark ist in 30–60% der Fälle befallen, eine leukämische Ausschwemmung und eine „Bulky Disease“ sind selten. Die meisten Patienten bleiben lange Zeit asymptomatisch, bei Diagnosestellung liegt meist ein Stadium III/IV vor (Arcaini et al. 2007; Audouin et al. 2003).

Diagnostik

Die Diagnostik unterscheidet sich nicht von der anderer nodaler NHL. Bei lokalisierten nMZL, die selten sind, sollten zumindest benachbarte Organe mituntersucht werden, um eine nodale Mitbeteiligung eines primären MALT-Lymphoms auszuschließen.

Therapie

Therapiebedürftigkeit

Lokalisierte nMZL sollten einer kurativ intendierten ISRT zugeführt werden. Wie beim folliculären Lymphom wird auch das fortgeschrittene nMZL nur bei krankheitsassoziierten Symptomen behandelt. Bei niedriger Tumorlast und asymptomatischen Patienten ist auch hier ein abwartendes Verhalten angezeigt. Eine Therapiebedürftigkeit liegt vor bei Vorhandensein von:

- B-Symptomatik
- hämatopoetischer Insuffizienz (Granulozytopenie $< 1000/\mu\text{l}$, Anämie mit Hb $< 10 \text{ g/dl}$, Thrombozytopenie $< 100\,000/\mu\text{l}$)
- tumorbedingter Kompression/Komplikation eines lebenswichtigen Organs
- rascher Tumorprogredienz
- Vorliegen von immunologischen Symptomen

Therapie erst bei Symptomen

Das nodale MZL macht etwa 20% aller MZL aus und ist somit wesentlich seltener als die extranodale Variante. Es entsteht primär im Lymphknoten und zeigt per definitionem primär keinen Befall extranodaler Organe. Die meisten Therapieempfehlungen gründen sich auf retrospektiv erhobene Daten kleiner Fallzahlen oder auf extrapolierte Daten aus Studien folliculärer Lymphome. Standard ist eine Rituximab-Chemotherapie-Kombination. Es sollte daher immer ein Studieneinschluss erwogen werden.

Mögliche Optionen sind R-B, R-Cyclophosphamid-Doxorubicin-Vincristin-Prednisolon (CHOP), R-Cyclophosphamid-Vincristin-Prednisolon (CVP) oder R-Fludarabin. Allerdings geht Fludarabin in Kombination mit Rituximab mit einer erhöhten therapieassoziierten Toxizität einher (Brown et al. 2009). In einer großen Phase-III-Studie, in der neben Patienten mit folliculärem Lymphom auch 195 Patienten mit MZL eingeschlossen wurden, zeigte eine Obinutuzumab-Chemotherapie im Vergleich zur Rituximab-Chemotherapie bei MZL-Patienten keinen PFS-Vorteil. Allerdings wurde eine erhöhte Rate von Grad 3–5 AEs berichtet, weshalb der Anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab keine Rolle in der Erstlinientherapie beim MZL spielt (Herold et al. 2022). In der Gruppe der Patienten, die R-B erhielten, wurde eine erhöhte therapieassoziierte Mortalitätsrate festgestellt, die vor allem durch fatale Infektionen bedingt war (Marcus et al. 2017). Bei der Wahl der Chemotherapie sollte daher immer der Zustand und das individuelle Infektionsrisiko des Patienten berücksichtigt werden. Speziell für Bendamustin kann daher eine Reduktion der Dosis (70 mg/m^2 statt 90 mg/m^2) oder eine Anpassung der Zyklenzahl (4 statt 6 Zyklen) erwogen werden. Für eine Rituximab-Erhaltungstherapie ist prospektiv bisher kein Überlebensvorteil gesichert, sie kann aber aufgrund einer PFS-Verlängerung diskutiert werden (Herold et al. 2022).

Rezidiv

Asymptomatische Patienten müssen nicht unmittelbar therapiert werden (*watch and wait*). Im Rezidiv sind neben der Dauer des initialen Ansprechens die Komorbiditäten und die Verträglichkeit der bisherigen Therapie entscheidend für die Wahl einer Zweitlinientherapie. Bei einem initialen Ansprechen ≥ 2 Jahre kann eine erneute Immunchemotherapie diskutiert werden. Frührezidive (POD24 = „progression of disease within 24 months“) stellen Hochrisiko-Patienten gut dar (Conconi et al. 2020). Für diese Gruppe kann in Anlehnung an die follikulären Lymphome eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation diskutiert werden (Avivi et al. 2018).

Zielgerichtete Therapie

Neue zielgerichtete Therapien erweitern die Therapielandschaft für Patienten mit rezidiviertem nMZL. Die chemotherapiefreie Kombination von Rituximab und Lenalidomid (R^2) verbesserte das progressionsfreie Überleben signifikant gegenüber einer Rituximab-Monotherapie (39,4 vs. 14,1 Monate) (Leonard et al. 2019). Die Rate an Infektionen und Zytopenien, insbesondere Neutropenien, war in der R^2 -Gruppe erwartungsgemäß erhöht.

Der PI3K-Inhibitor Copanlisib zeigte bei im Median mit 3 Vortherapien behandelten Patienten eine Ansprechrate von 59% (12% CR) und ein medianes PFS von 11,2 Monaten. In der Subgruppenanalyse der MZL-Patienten der CHRONOS-1-Studie wurde sogar ein Gesamtansprechen von 78% und ein medianes PFS von 24,1 Monaten unter Copanlisib berichtet (Panayiotidis et al. 2021). Aktuell wird in einer Phase-II-Studie die Kombination aus Rituximab-Copanlisib bei Patienten mit neudiagnostiziertem und rezidiviertem MZL evaluiert (NCT03474744). Ibrutinib kann anhaltende Remissionen erzielen, wobei die Subgruppe der nMZL im Vergleich zu den sMZL und eMZL die geringsten Ansprechraten aufwies (Noy et al. 2020).

Die Europäische Kommission hat im Oktober 2022 den Bruton's-Tyrosinkinase-Inhibitor Zanubrutinib für die Behandlung erwachsener Patienten mit Marginalzonenlymphom zugelassen, die mindestens eine vorangegangene Anti-CD20-basierte Therapie erhalten haben. In der Zulassungsstudie hatten rezidierte Patienten mit mindestens einer Vortherapie eine Gesamtansprechrate von 68,2% (CR 25,8%) und eine 12-Monats-PFS-Rate von 82,5% (Opat et al. 2021).

Die höchsten Ansprechraten im Rezidiv sind für die CAR-T-Zell-Therapie mit Axicabtagene-Ciloleuceel in der ZUMA-5-Studie beschrieben. Von 148 behandelten Patienten hatten 24 ein MZL. Die Gesamtansprechrate betrug 83%, wovon 63% eine CR erreichten (Jacobson et al. 2022).

Zanubrutinib im
Rezidiv

Histologische Transformation

Eine Transformation in ein aggressives Lymphom tritt in 5–10% der Fälle auf (Conconi et al. 2015). Die Mechanismen sind bisher nicht gut verstanden. Neu aufgetretene B-Symptomatik und rasch progrediente Lymphommanifestationen sind klinisch verdächtig für eine Transformation. Ein PET-CT kann hilfreich sein, um Läsionen mit hohem FDG-Uptake zu identifizieren. Nach Transformation ist die Überlebenszeit in der Regel gering (Pittaluga et al. 1996). Die Patienten sollten dann analog zu den geltenden Standards in der Behandlung von aggressiven Lympho-

men therapiert werden. Auch bei transformierten Lymphomen hat sich die CAR-T-Zell-Therapie als wirksame Therapieoption erwiesen (Abramson et al. 2020).

Resümee und Ausblick

Durch den Erkenntnisgewinn aus zahlreichen retrospektiven und prospektiven Studien ist es zu erheblichen Fortschritten gekommen. Der Einsatz von Rituximab hat die Splenektomie als Therapieoption beim sMZL weitgehend verdrängt. Der Nutzen einer Hinzunahme von Rituximab zu den etablierten Chemotherapien ist inzwischen durch Studien belegt. Der Stellenwert einer 2-jährigen Rituximab-Erhaltung ist aber insbesondere in Zeiten von COVID-19 unklar. Bei nur gesichertem PFS-Vorteil ist gegenüber dem erhöhten Infektionsrisiko und dem Risiko schwerer Krankheitsverläufe abzuwägen (Dreyling et al. 2021).

Mit den aktuellen Bestrahlungsprotokollen können lokal begrenzte MZL relativ nebenwirkungsarm in kurativer Intention bestrahlt werden.

Insgesamt haben Patienten mit MZL eine sehr gute Prognose. Neue Studienkonzepte erproben derzeit chemotherapiefreie Regime. Die POD24-Patienten stellen jedoch nach wie vor eine Hochrisikogruppe dar, für die keine in prospektiven Studien gesicherte Zweitlinientherapie zur Verfügung steht. Es bleibt abzuwarten, ob auch hier die CAR-T-Zell-Therapie einem konventionellen Ansatz wie bei den diffus großzelligen B-Zell-Lymphomen überlegen ist. Unter den zielgerichteten Ansätzen zeigen insbesondere die BTK-Inhibitoren in mehreren Phase-II-Studien hohe Ansprechraten bei guter Verträglichkeit. Mit Zanubrutinib steht mittlerweile eine zugelassene Substanz im Rezidiv zur Verfügung.

Fortschritte im Verständnis der Pathogenese und der molekulargenetischen Charakterisierung des MZL lassen hoffen, dass in Zukunft weitere neue zielgerichtete Therapie entwickelt werden.

Aufgrund des Mangels an prospektiven Studien und der divergierenden Datenlage zur Behandlung des MZL sollten, wenn möglich, die Behandlungen im Rahmen von klinischen Studien und in Kooperation mit der *German Lymphoma Alliance* (GLA) erfolgen.

An dieser Stelle soll auch auf das prospektive Studienregister der Marginalzonenlymphome hingewiesen werden.

Leitung des Registers:

Prof. Dr. C. Buske: Comprehensive Cancer Center Ulm, Institut für Experimentelle Tumorforschung, Universitätsklinikum, Albert-Einstein-Allee 11, 89081 Ulm

Zentrale des Registers:

Tel: 0731/5006–5888 oder -5801, Fax: 0731/5006–5822

Comprehensive Cancer Center Ulm, Institut für Experimentelle Tumorforschung, Universitätsklinikum, Albert-Einstein-Allee 11, 89081 Ulm

E-Mail: mzol.register@uniklinik-ulm.de

Erklärung zu Interessenkonflikten

M. Dreyling erhielt Forschungsunterstützung von Abbvie, Bayer, BMS/Celgene, Gilead/Kite, Janssen, Roche und war Beiratsmitglied von Abbvie, Bayer, BMS/Celgene, Gilead/Kite, Janssen, Roche und erhielt Honorare oder Kostenerstattungen von Abbvie, Bayer, BMS/Celgene, Gilead/Kite, Janssen, Roche. G. Scheubeck und O. Weigert geben keine Interessenkonflikte an.

Was ist neu?

1. In lokal begrenzten Stadien ist eine Radiotherapie mit kurativer Absicht Mittel der Wahl. Die niedrig dosierte Bestrahlung mit 2 x 2 Gy erzielt sehr hohe Remissionsraten bei exzellenter Verträglichkeit, ist aber in Bezug auf das PFS einer ISRT mit 24 Gy unterlegen. Eine Kombination mit Rituximab in dieser Situation ist weiterhin außerhalb der Zulassung.
2. Eine adjuvante systemische Therapie nach adäquater lokaler Behandlung ist kein Standard beim MZL.
3. In fortgeschrittenen Stadien erfolgt die Behandlung meist in Anlehnung an die folliculären Lymphome und nur bei bestehender Therapieindikation. R-CHOP spielt allerdings nur eine untergeordnete Rolle. Insbesondere beim sMZL ist Rituximab auch als Monotherapie sehr wirksam.
4. Der MALT-IPi kann zur Risikostratifikation herangezogen werden.
5. Alle Patienten mit gastrischem MZL und H.-pylori-Nachweis sollten eine Eradikationstherapie unabhängig vom Stadium erhalten.
6. Eine begleitende Hepatitis-C-Infektion sollte immer mit den neuen direkt antiviral wirksamen Medikamenten behandelt werden, auch wenn das MZL asymptomatisch ist.
7. Eine Hinzunahme von Rituximab zur Chemotherapie verbessert die Prognose beim MZL und sollte daher wenn immer möglich eingesetzt werden.
8. Obinutuzumab geht bei vergleichbarer Effektivität mit einer erhöhten Toxizität einher und wird daher bei Patienten mit MZL nicht empfohlen.
9. Wenn nach drei Zyklen unter Rituximab-Bendamustin eine CR erreicht wird, kann eine Beendigung der Therapie nach 4 Zyklen erwogen werden.
10. Unter Rituximab-Bendamustin sollte in Abhängigkeit von der CD4-T-Zellzahl bis zu 2 Jahre nach Therapie eine PJP-Prophylaxe durchgeführt werden.
11. Rituximab weist beim splenischen MZL eine hohe Aktivität als Monotherapie auf.
12. Lenalidomid zeigt in Kombination mit Rituximab (R^2) gegenüber Rituximab mono ein signifikant verlängertes PFS beim rezidierten MZL (off-label-use).
13. Zanubrutinib erzielt beim rezidierten oder refraktären MZL eine hohe Ansprechrate von knapp 70 % und ein 12-Monats-PFS von über 80 %.
14. Der PI3K-Inhibitor Copanlisib ist bei guter Verträglichkeit eine wirksame Therapieoption beim rezidierten oder refraktären MZL.
15. Die adoptive Immuntherapie mit CAR-T-Zellen zeigt hohe Ansprechraten beim rezidierten oder refraktären MZL. Die Fallzahlen waren aber recht klein.
16. Die Behandlung sollte, wenn möglich, im Rahmen von Studien und in Kooperation mit der German Lymphoma Alliance (GLA) erfolgen.
17. Alle Patienten sollten, wenn möglich, im prospektiven Studienregister für Marginalzonenlymphome eingeschlossen werden.

Literatur

- Abramson JS et al (2020) Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet* 396(10254): 839–52
- Alaggio R et al (2022) The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36(7): 1720–48
- Arcaini L et al (2016a) Interferon-free antiviral treatment in B-cell lymphoproliferative disorders associated with hepatitis C virus infection. *Blood* 128(21): 2527–32
- Arcaini L, Rossi D, Paulli M (2016b) Splenic marginal zone lymphoma: from genetics to management. *Blood* 127(17): 2072–81
- Arcaini L et al (2009) Nodal marginal zone lymphoma: current knowledge and future directions of an heterogeneous disease. *Eur J Haematol* 83(3): 165–74
- Arcaini L et al (2007) Primary nodal marginal zone B-cell lymphoma: clinical features and prognostic assessment of a rare disease. *Br J Haematol* 136(2): 301–4
- Audouin J et al (2003) Patterns of bone marrow involvement in 58 patients presenting primary splenic marginal zone lymphoma with or without circulating villous lymphocytes. *Br J Haematol* 122(3): 404–12
- Avivi I et al (2018) High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in marginal zone lymphomas: a retrospective study by the EBMT Lymphoma Working Party and FIL-GITMO. *Br J Haematol* 182(6): 807–15
- Bastos-Oreiro M et al (2020) RELINF: prospective epidemiological registry of lymphoid neoplasms in Spain. A project from the GELTAMO group. *Ann Hematol* 99(4): 799–808
- Bennett M, Schechter GP (2010) Treatment of splenic marginal zone lymphoma: splenectomy versus rituximab. *Semin Hematol* 47(2): 143–7
- Bertoni F et al (2002) Molecular follow-up in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: early analysis of the LY03 cooperative trial. *Blood* 99(7): 2541–4
- Brown JR et al (2009) A phase 2 study of concurrent fludarabine and rituximab for the treatment of marginal zone lymphomas. *Br J Haematol* 145(6): 741–8
- Campo E et al (2022) The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood* 140(11): 1229–53
- Campo E et al (2006) Update on extranodal lymphomas. Conclusions of the Workshop held by the EAHP and the SH in Thessaloniki, Greece. *Histopathology* 48(5): 481–504
- Cerhan JR, Habermann TM (2021) Epidemiology of Marginal Zone Lymphoma. *Ann Lymphoma* 5: 1
- Ceriani L, Meignan M (2020) Present role and future perspective of PET-CT in marginal zone lymphoma. *Ann Lymphoma* 4: 13
- Cerrato M et al (2021) Efficacy of low-dose radiotherapy (2 Gy x 2) in the treatment of marginal zone and mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *Br J Radiol* 94(1123): 20210012
- Chacon JI et al (2002) Splenic marginal zone lymphoma: clinical characteristics and prognostic factors in a series of 60 patients. *Blood* 100(5): 1648–54
- Cheson BD, Rummel MJ (2009) Bendamustine: rebirth of an old drug. *J Clin Oncol* 27(9): 1492–501
- Choi JJ et al (2018) Helicobacter pylori Therapy for the Prevention of Metachronous Gastric Cancer. *N Engl J Med* 378(12): 1085–95
- Conconi A et al (2020) Early progression of disease predicts shorter survival in MALT lymphoma patients receiving systemic treatment. *Haematologica* 105(11): 2592–7
- Conconi A et al (2015) Histologic transformation in marginal zone lymphomas. *Ann Oncol* 26(11): 2329–35
- Copie-Bergman C et al (2013) Gela histological scoring system for post-treatment biopsies of patients with gastric MALT lymphoma is feasible and reliable in routine practice. *Br J Haematol* 160(1): 47–52
- Dallenbach FE, Coupland SE, Stein H (2000) Marginal zone lymphomas: extranodal MALT type, nodal and splenic. *Pathologe* 21(2): 162–77
- Dreyling M et al (2021) EHA/ESMO Clinical Practice Guidelines for the Management of Malignant Lymphoma: Recommendations for the Second Phase of the COVID-19 Pandemic. *Hemasphere* 5(2): e529
- Du MQ (2007) MALT lymphoma: recent advances in aetiology and molecular genetics. *J Clin Exp Hematop* 47(2): 31–42
- Farinha P, Gascoyne RD (2005) Molecular pathogenesis of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Clin Oncol* 23(26): 6370–8
- Fischbach W et al (2007) Most patients with minimal histological residuals of gastric MALT lymphoma after successful eradication of Helicobacter pylori can be managed safely by a watch and wait strategy: experience from a large international series. *Gut* 56(12): 1685–7
- Fischbach W et al (2004) Long term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive Helicobacter pylori eradication therapy: experience from a large prospective series. *Gut* 53(1): 34–7
- Fischbach W, Daum S (2003) Gastrointestinal lymphoma. *Dtsch Med Wochenschr* 128(37): 1899–901
- Florindez JA et al (2020) Splenic marginal zone lymphoma: A US population-based survival analysis (1999–2016). *Cancer* 126(21): 4706–16
- Franco V, Florena AM, Iannitto E (2003) Splenic marginal zone lymphoma. *Blood* 101(7): 2464–72
- Hancock BW et al (2009) Chlorambucil versus observation after anti-Helicobacter therapy in gastric MALT lymphomas: results of the international randomised LY03 trial. *Br J Haematol* 144(3): 367–75
- Harris NL et al (1994) A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 84(5): 1361–92
- Hermine O et al (2002) Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 347(2): 89–94
- Herold M et al (2022) Immunochemotherapy and Maintenance With Obinutuzumab or Rituximab in Patients With Previously Untreated Marginal Zone Lymphoma in the Randomized GALLIUM Trial. *Hemasphere* 6(3): e699

- Herold M et al (2017) IMMUNOCHEMOTHERAPY WITH OBINUTUZUMAB OR RITUXIMAB IN A SUBSET OF PATIENTS IN THE RANDOMISED GALLIUM TRIAL WITH PREVIOUSLY UNTREATED MARGINAL ZONE LYMPHOMA (MZL). *Hematological Oncology* 35(52): 146–7
- Hiddemann W et al (2018) Immunochemotherapy With Obinutuzumab or Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma in the GALLIUM Study: Influence of Chemotherapy on Efficacy and Safety. *J Clin Oncol* 36(23): 2395–2404
- Hoskin P et al (2021) 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for follicular and marginal zone lymphoma (FoRT): long-term follow-up of a multicentre, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 22(3): 332–40
- Hubbelling H et al (2022) Safety and Efficacy of Splenic Irradiation for Non-Hodgkin Lymphoma. *Blood* 140 (suppl 1): 9538–9
- Hussell T et al (1993) The response of cells from low-grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to *Helicobacter pylori*. *Lancet* 342(8871): 571–4
- Iannitto E et al (2004) Splenic marginal zone lymphoma with or without villous lymphocytes. Hematologic findings and outcomes in a series of 57 patients. *Cancer* 101(9): 2050–7
- Imber BS et al (2021) Excellent response to very-low-dose radiation (4 Gy) for indolent B-cell lymphomas: is 4 Gy suitable for curable patients? *Blood Adv* 5(20): 4185–97
- Isaacson PG, Du MQ (2004) MALT lymphoma: from morphology to molecules. *Nat Rev Cancer* 4(8): 644–53
- Jacobson CA et al (2022) Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 23(1): 91–103
- Kalpadakis C et al (2017) Treatment of splenic marginal zone lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol* 30(1–2): 139–48
- Kalpadakis C et al (2013) Treatment of splenic marginal zone lymphoma with rituximab monotherapy: progress report and comparison with splenectomy. *Oncologist* 18(2): 190–7
- Kawamura Y et al (2007) Viral elimination reduces incidence of malignant lymphoma in patients with hepatitis C. *Am J Med* 120(12): 1034–41
- Koch P et al (2001) Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: II. Combined surgical and conservative or conservative management only in localized gastric lymphoma – results of the prospective German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol* 19(18): 3874–83
- Lamure S et al (2020) Determinants of outcome in Covid-19 hospitalized patients with lymphoma: A retrospective multicentric cohort study. *EClinicalMedicine* 27: 100549
- Lecuit M et al (2004) Immunoproliferative small intestinal disease associated with *Campylobacter jejuni*. *N Engl J Med* 350(3): 239–48
- Leonard JP et al (2019) AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol* 37(14): 1188–99
- Liao Z et al (2000) Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with initial supradiaphragmatic presentation: natural history and patterns of disease progression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48(2): 399–403
- Luminari S et al (2019) Early progression as a predictor of survival in marginal zone lymphomas: an analysis from the FIL-NF10 study. *Blood* 134(10): 798–801
- Marcus R et al (2017) Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *N Engl J Med* 377(14): 1331–44
- Matutes E et al (2008) Splenic marginal zone lymphoma proposals for a revision of diagnostic, staging and therapeutic criteria. *Leukemia* 22(3): 487–95
- Mazloom A et al (2011) Incidence of gastric involvement in patients with nongastrointestinal extranodal marginal zone lymphoma. *Cancer* 117(11): 2461–6
- Montalban C et al (2014) Simplification of risk stratification for splenic marginal zone lymphoma: a point-based score for practical use. *Leuk Lymphoma* 55(4): 929–31
- Musshoff K (1977) Clinical staging classification of non-Hodgkin's lymphomas (author's transl). *Strahlentherapie* 153(4): 218–21
- Noy A et al (2020) Durable ibrutinib responses in relapsed/refractory marginal zone lymphoma: long-term follow-up and biomarker analysis. *Blood Adv* 4(22): 5773–84
- Olszewski AJ, Castillo JJ (2013) Survival of patients with marginal zone lymphoma: analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer* 119(3): 629–38
- Opat S et al (2021) The MAGNOLIA Trial: Zanubrutinib, a Next-Generation Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor, Demonstrates Safety and Efficacy in Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma. *Clin Cancer Res* 27(23): 6323–32
- Orciuolo E et al (2010) 2CdA chemotherapy and rituximab in the treatment of marginal zone lymphoma. *Leuk Res* 34(2): 184–9
- Panayiotidis P et al (2021) Efficacy and safety of copanlisib in patients with relapsed or refractory marginal zone lymphoma. *Blood Adv* 5(3): 823–8
- Pittaluga S et al (1996) Clinical analysis of 670 cases in two trials of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group subtyped according to the Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: a comparison with the Working Formulation. *Blood* 87(10): 4358–67
- Price EJ et al (2017) The British Society for Rheumatology guideline for the management of adults with primary Sjogren's Syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 56(10): 1828
- Radaszkiewicz T, Dragosics B, Bauer P (1992) Gastrointestinal malignant lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue: factors relevant to prognosis. *Gastroenterology* 102(5): 1628–38
- Raderer M et al (2006) Assessment of disease dissemination in gastric compared with extragastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma using extensive staging: a single-center experience. *J Clin Oncol* 24(19): 3136–41
- Ramot B, Shahin N, Bubis JJ (1965) MALABSORPTION SYNDROME IN LYMPHOMA OF SMALL INTESTINE. A STUDY OF 13 CASES. *Isr J Med Sci* 1: 221–6
- Robinson KS et al (2008) Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 26(27): 4473–9
- Roggero E et al (2000) Eradication of *Borrelia burgdorferi* infection in primary marginal zone B-cell lymphoma of the skin. *Hum Pathol* 31(2): 263–8
- Rossi D, Bertoni F, Zucca E (2022) Marginal-Zone Lymphomas. *N Engl J Med* 386(6): 568–81

- Rummel MJ et al (2013) Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multi-centre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 381(9873): 1203–10
- Ruskone-Fourmestraux A et al (2011) EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Gut* 60(6): 747–58
- Salar A et al (2017) Long-term results of a phase 2 study of rituximab and bendamustine for mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Blood* 130(15): 1772–4
- Stathis A et al (2017) IELSG-38: A Phase II Study of Chlorambucil in Combination with Rituximab Followed by Maintenance Therapy with Subcutaneous Rituximab in Patients with Extranodal Marginal Zone B-Cell Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT). *Blood* 130: 1506
- Stathis A et al (2009) Long-term outcome following Helicobacter pylori eradication in a retrospective study of 105 patients with localized gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Ann Oncol* 20(6): 1086–93
- Sretenovic M et al (2009) More than a third of non-gastric malt lymphomas are disseminated at diagnosis: a single center survey. *Eur J Haematol* 82(5): 373–80
- Suarez F et al (2006) Infection-associated lymphomas derived from marginal zone B cells: a model of antigen-driven lymphoproliferation. *Blood* 107(8): 3034–44
- Swerdlow SH et al (2017) World Health Organization classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (Revised 4th ed). IAFRoC (ed), Lyon
- Teckie S et al (2017) Long-term outcome of 487 patients with early-stage extra-nodal marginal zone lymphoma. *Ann Oncol* 28(5): 1064–9
- Thieblemont C et al (2017) A MALT lymphoma prognostic index. *Blood* 130(12): 1409–17
- Thieblemont C (2005) Clinical presentation and management of marginal zone lymphomas. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*: 307–13
- Thieblemont C et al (2000) Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 158 patients analyzed. *Blood* 95(3): 802–6
- van de Schans SA et al (2014) Actual prognosis during follow-up of survivors of B-cell non-Hodgkin lymphoma in the Netherlands. *Haematologica* 99(2): 339–45
- Wirth A et al (2020) Involved Site Radiation Therapy in Adult Lymphomas: An Overview of International Lymphoma Radiation Oncology Group Guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 107(5): 909–33
- Wirth A et al (2013) Long-term outcome for gastric marginal zone lymphoma treated with radiotherapy: a retrospective, multi-centre, International Extranodal Lymphoma Study Group study. *Ann Oncol* 24(5): 1344–51
- Wohrer S et al (2004) Monoclonal immunoglobulin production is a frequent event in patients with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Clin Cancer Res* 10(21): 7179–81
- Wotherspoon AC (1998) Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. *Br Med Bull* 54(1): 79–85
- Zignego AL et al (2007) Hepatitis C virus lymphotropism: lessons from a decade of studies. *Dig Liver Dis* 39 (suppl 1): S38–45
- Zucca E et al (2020) Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 31(1): 17–29
- Zucca E et al (2017) Final Results of the IELSG-19 Randomized Trial of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma: Improved Event-Free and Progression-Free Survival With Rituximab Plus Chlorambucil Versus Either Chlorambucil or Rituximab Monotherapy. *J Clin Oncol* 35(17): 1905–12
- Zucca E, Bertoni F (2016) The spectrum of MALT lymphoma at different sites: biological and therapeutic relevance. *Blood* 127(17): 2082–92
- Zucca E et al (2014) Emerging role of infectious etiologies in the pathogenesis of marginal zone B-cell lymphomas. *Clin Cancer Res* 20(20): 5207–16
- Zullo A et al (2013) Eradication therapy in Helicobacter pylori-negative, gastric low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma patients: a systematic review. *J Clin Gastroenterol* 47(10): 824–7

Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom

C. Schmidt, M. Rudelius, T. Will, F. Zettl, C. Bogner,
S. Heidegger, M. Dreyling

Schlagwörter

diffuses großzelliges B-NHL • Internationaler prognostischer Index (IPI) • histomorphologische Diagnostik • risikoadaptiertes Vorgehen • allogene Transplantation

Übersicht

Aggressive Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) entstammen zu über 80% der B-Zell-Reihe. In der WHO-Klassifikation grenzt man spezifische Subgruppen der aggressiven B-NHLs, wie z. B. das primär mediastinale großzellige B-NHL, das intravaskuläre großzellige B-NHL und das primäre Erguss-Lymphom von der Gruppe der diffusen großzelligen B-Zell-Lymphome (NOS) ab. Morphologisch wird wie schon in der Kiel-Klassifikation zwischen einem zentroblastischen und immunoblastischen Subtyp unterschieden. Von dieser Gruppe, die weitgehend einheitlich behandelt wird, sind die lymphoblastischen Lymphome und das Burkitt-Lymphom abzugrenzen, die aufgrund ihres unterschiedlichen biologischen Verhaltens andere Therapiekonzepte erforderlich machen. Ebenso werden die hoch malignen T-NHL in lymphoblastische T-NHL, die wie die T-ALL, und in sonstige, die analog der hoch malignen B-NHL behandelt werden, eingeteilt. In diesem Kapitel wird hauptsächlich das diffuse großzellige B-NHL behandelt; T-NHL, Burkitt- und lymphoblastische Lymphome werden in gesonderten Kapiteln beschrieben.

Zur modernen Diagnostik gehört zudem eine Einschätzung der Prognose anhand von molekularen Risikofaktoren. Hier ist die Einteilung bezüglich des „Cell of Origin“ zu nennen (die Unterteilung kann entweder immunhistochemische Algorithmen z. B. durch Hans-Klassifizierung oder Genexpressionsanalysen erfolgen). Es kann hierbei zwischen diffusen großzelligen B-Zell-Lymphomen, die von aktivierten B-Zellen (ABC-Typ) und solchen, die von Keimzentrumzellen (GC-Typ) abstammen, unterschieden werden.

Vorläufige Daten aktueller klinischer Studien bestätigen die tumorbiologischen Überlegungen und retrospektiven Analysen, wonach der ABC- bzw. GC-Typ ein wahrscheinlich differenzielles Ansprechen auf bestimmte Substanzen und Substanzkombinationen hat. Weitere klinische Studien sind allerdings nötig, um diese Ergebnisse in den klinischen Alltag zu übertragen.

Wichtig ist zudem eine klare Abtrennung des DLBCLs von high-grade B-Zell-Lymphomen mit *MYC* und *BCL-2* und/oder *BCL-6* Translokation (Double-Hit-Lymphome), welche eine ungünstige Prognose aufweisen und in der neuesten WHO-Klassifikation als eigene Entitäten behandelt werden (Cree 2022; Campo et al. 2022).

Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung der aggressiven Lymphome erfolgt nach der Ann-Arbor-Klassifikation. Die Stadien werden nach der Zahl der befallenen Lymphknotenregionen oder extralymphatischen Organe und Gewebe und deren Lokalisation in Bezug auf das Zwerchfell (ober-, unterhalb bzw. beidseits des Zwerchfells) eingeteilt (Tabelle 1). Die Lymphknotenregionen sind als Regionen des gemeinsamen Lymphabflusses definiert. Zu den lymphatischen Geweben zählen außerdem die Milz, der Thymus, der Waldeyer'sche Rachenring, die Appendix vermiformis und die Peyer'schen Plaques des Dünndarms. Bei Milzbefall wird das Stadium durch den Buchstaben S ergänzt (z. B. IIS), der Buchstabe E kennzeichnet Befall des extranodalen Gewebes, der Buchstabe N den Befall von nodalen lymphatischen Strukturen.

Erweitert wird die Stadieneinteilung durch die zusätzliche Angabe des Vorhandenseins von B-Symptomen (Fieber ohne Infektion, Nachtschweiß und Gewichtsverlust von mehr als 10% des Ausgangsgewichtes innerhalb der vergangenen sechs Monate). Bei Vorhandensein dieser B-Symptome wird dem Stadium der Buchstabe B, bei Fehlen der B-Symptome der Buchstabe A angehängt.

Internationaler prognostischer Index (IPI)

Die genaue Stadieneinteilung (Stadium I, II vs. Stadium III, IV) ermöglicht unter Berücksichtigung des Alters (≤ 60 Jahre vs. > 60 Jahre), der Zahl der Extranodalmanifestationen (höchstens 1 Manifestation vs. mehr als 1 Manifestation), des Serum-LDH-Wertes (höchstens Normwert vs. über Normwert) und des Performance-Status (ECOG 0–1 vs. ECOG 2–4) die Erstellung eines Risikoprofils für Patienten mit aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen. Die genannten fünf Faktoren hatten sich in einer Metaanalyse, in die 16 internationale Arbeitsgruppen die Ergebnisse von 3373 Patienten eingebracht hatten, als prognostisch relevant erwiesen.

Tabelle 1 Stadieneinteilung der Non-Hodgkin-Lymphome

Stadium	Befall
I	Befall einer einzigen Lymphknotenregion (IN) oder lokalisierter Befall eines einzigen extralymphatischen Organs (IE)
II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen (IIN) oder lokalisierter Befall extralymphatischer Organe oder Gewebe und Befall von einer oder mehreren Lymphknotenregionen (IINE) auf der gleichen Seite des Zwerchfells
III	Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (IIIN), welcher ebenfalls von lokalisiertem extralymphatischem Organ- oder Gewebefall (IIINE) oder Milzbefall (IIINS) oder beidem (IIINSE) begleitet sein kann
IV	diffuser oder disseminierter Befall von einem oder mehreren extralymphatischen Organen oder Geweben, mit oder ohne vergrößerte Lymphknoten

Unterteilung in A- und B-Kategorien: A: ohne B-Symptome, B: mit B-Symptomen (siehe Text)

Tabelle 2 Ergebnisse entsprechend dem internationalen prognostischen Index (IPI) bei 365 Patienten in British Columbia, die mit R-CHOP behandelt wurden (Sehn et al. 2007)

Risikogruppe	Anzahl IPI-Faktoren	Patienten (%)	Progressionsfreies 4-Jahres-Überleben (%)	4-Jahres-Gesamtüberleben (%)
niedrig	0, 1	28	85	82
niedrig-intermediär	2	27	80	81
hoch-intermediär	3	21	57	49
hoch	4, 5	24	51	59

sen und gehen in den *Internationalen Prognoseindex* für aggressive Lymphome (IPI) ein (The International Non-Hodgkin’s Lymphoma Prognostic Factors Project 1993). Je ein Punkt wird dabei für die folgenden klinischen Risikofaktoren vergeben:

- Alter > 60 Jahre
- Stadium III/IV
- > 1 extranodaler Befall
- schlechter Allgemeinzustand (WHO/ECOG > 1)
- LDH > oberer Normwert

Mithilfe des IPI (0–1, 2, 3, 4–5) können vier Risikogruppen unterschieden werden (Tabelle 2). Auch nach Einführung der kombinierten Immunchemotherapie wurde der IPI in seiner Wertigkeit bestätigt (Ziepert et al. 2010).

Neuere Arbeiten versuchen, die prädiktive Wertigkeit des IPI weiter zu erhöhen. Dabei konnte bei einer Arbeit des *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* die Differenzierung in vier prognostische Gruppen durch eine stärkere Gewichtung des Alters und des LDH-Wertes noch verbessert werden (Zhou et al. 2014). Sowohl dieser „NCCN-IPI“ als auch die Versuche, den IPI durch das Hinzunehmen biologischer Marker wie MYC, BCL-2 oder BCL-6 oder des Geschlechts aufzuwerten, müssen noch durch weitere klinische Studien untermauert werden.

Der altersadaptierte IPI (aalPI) hat sich bei Patienten <60 Jahren bewährt. In ihn gehen der Serum-LDH-Wert, der Performance-Status (ECOG 0–1 vs. 2–4) und das Tumorstadium (Stadium I/II vs. Stadium III/IV) ein.

Nach dem altersadaptierten Index erfolgt die Zuteilung von:

- Patienten ohne Risikofaktoren zur Gruppe „niedriges Risiko“,
- Patienten mit einem Risikofaktor zur Gruppe „niedrig-intermediäres Risiko“,
- Patienten mit zwei Risikofaktoren zur Gruppe „hoch-intermediäres Risiko“,
- Patienten mit drei Risikofaktoren zur Gruppe „hohes Risiko“.

Zusätzlich zu den oben genannten Parametern des IPI zählt „bulky disease“ (Lymphknotenkonglomerat bzw. einzelnes Lymphom > 7,5 cm) als Risikofaktor. In den von der *GLA/Deutschen Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome* durchgeführten Therapiestudien konnte die prognostische Wertigkeit von „bulky disease“ bei jüngeren Niedrigrisikopatienten auch nach kombinierter Immunchemotherapie bestätigt werden.

Diagnostik

Die initiale Diagnostik ist zur Sicherung der Diagnose und des Ausbreitungsstadiums entscheidend für die Therapieplanung.

Wichtigster Bestandteil ist die histologische Diagnosesicherung, die sich auf Histomorphologie, Immunphänotypisierung und Zytogenetik/Molekulargenetik stützt. Aufgrund der Komplexität der durchzuführenden Untersuchungen eignet sich hierfür in erster Linie eine offene Lymphknotenbiopsie (ggf. mit Sicherung von Frischmaterial), da nur hierbei ausreichend qualitativ hochwertiges Material gewonnen werden kann. Ist diese nicht möglich, kann in Ausnahmefällen (z. B. ausschließlich retroperitonealer Befall) die Diagnose mittels CT-gesteuerter Stanzbiopsie gestellt werden; allerdings kann deren Aussagekraft durch nicht ausreichendes oder nicht repräsentatives Material begrenzt sein.

Eine alleinige Knochenmarkdiagnostik zur Primärdiagnose des aggressiven Lymphoms ist nicht ausreichend.

Histomorphologische Diagnostik

Die aktuelle WHO- und CAC-Klassifikation aggressiver (großzelliger) B-NHL unterscheidet

- die Gruppe der diffusen großzelligen B-Zell-Lymphome not otherwise specified (DLBCL NOS)
- diverse Subtypen des DLBCL (T-Zell/histiozytenreiches großzelliges BCL, primäres DLBCL des ZNS, primär kutanes DLBCL, EBV-positives DLBCL) und
- sonstige großzellige B-NHL (primär mediastinales großzelliges B-NHL, intravasculäres großzelliges B-NHL, DLBCL in Assoziation zu chronischen Entzündungen, lymphomatoide Granulomatose, ALK-positives großzelliges B-NHL, großzelliges B-NHL bei HHV8-assoziiertem multizentrischem M. Castleman und das primäre Erguss-Lymphom)
- high-grade B-Zell-Lymphome (NOS)
- high-grade B-Zell-Lymphome mit *MYC* und *BCL-2* und/oder *BCL-6* Translokation

Aggressive B-NHL sind Neoplasien großer B-lymphoblastischer Zellen, die sich durch ein diffuses tumorartiges nodales und extranodales Wachstum auszeichnen. In der weitaus größten Gruppe der DLBCL NOS können 3 häufige morphologische Subtypen (zentroblastisch, immunoblastisch und anaplastisch) unterschieden werden. Immunhistochemisch exprimieren die Tumorzellen pan-B-Zell-Marker wie CD19, CD20, CD79a. Sie zeigen häufig eine Koexpression von BCL-6 und nicht selten auch eine Expression von CD10 und MUM1. CD30 kann exprimiert sein, insbesondere in der anaplastischen Variante der DLBCL. Die Fraktion Ki67 exprimierender Zellen variiert stark (40 % bis > 90 %).

Werden im Rahmen des Stagings unterschiedliche Organmanifestationen untersucht, ist zu beachten, dass DLBCL NOS auch durch Progression oder Transformation eines niedrig malignen B-NHL (B-CLL, folliculäres Lymphom, Marginalzonen-Lymphom) entstanden sein kann, sodass beide morphologischen Erscheinungsformen gleichzeitig nachweisbar sein können.

Da die richtige Diagnose entscheidende Auswirkungen auf das zu verfolgende Therapiekonzept hat, ist häufig eine pathologische Zweitbegutachtung durch ein

Referenzzentrum empfehlenswert. Bei Patienten in klinischen Studien ist die referenzpathologische Untersuchung zumeist obligat.

Klinische Symptomatik

Aggressive Lymphome zeichnen sich oft durch eine rasch zunehmende, meist schmerzlose Lymphadenopathie aus. Primäre mediastinale B-Zell-Lymphome sind bei Erstmanifestation oft auf das Mediastinum beschränkt, durch das rasche Wachstum imponiert als erstes klinisches Symptom nicht selten eine obere Einflusstauung. B-Symptome treten bei aggressiven Lymphomen in ungefähr 30 % der Fälle auf. Etwa zwei Drittel der aggressiven B-Zell-Lymphome manifestieren sich primär nodal, ein Drittel extranodal (Weisenburger 1994). Von den Extranodalmanifestationen ist der Knochenmarkbefall führend, gefolgt von gastrointestinalen Manifestationen und ZNS-Befall (Devesa & Fears 1992). Bei ca. 40% der Patienten mit nodalem Befall sind auch extranodale Manifestationen nachweisbar.

Anamnese und körperliche Untersuchung

Das Vorliegen von B-Symptomen und Einschränkungen der Leistungsfähigkeit sind von prognostischer Bedeutung, um das Risikoprofil sowie den Beginn und damit die Dynamik des Krankheitsgeschehens zu bestimmen.

Bei der körperlichen Untersuchung ist vor allem die Palpation der Lymphknotenregionen von Bedeutung. Die Inspektion des Mund- und Rachenraumes ist obligat. Bei der Untersuchung der Haut und Schleimhäute ist auf Blutungszeichen und Ikterus zu achten. Bei der Palpation des Abdomens ist besonderes Augenmerk auf das Vorhandensein einer Hepatosplenomegalie zu richten. Des Weiteren sollte im Hinblick auf eine geplante Chemotherapie ein Infektionsherd ausgeschlossen werden. Die orientierende neurologische Untersuchung ist im Hinblick auf ZNS-Manifestationen unbedingt erforderlich.

Labor und Bildgebung

Die Labordiagnostik umfasst neben dem Routinelabor mit Differenzialblutbild, insbesondere die LDH als Marker für Zellumsatz, die Immunelektrophorese, eine quantitative Immunglobulinbestimmung, ggf. Lymphozyten-Immunphänotypisierung und ggf. einen Coombs-Test. Zur Komplettierung der Laboruntersuchungen gehören der serologische Hepatitis-, HIV- und EBV-Status.

Bildgebende Verfahren: Abdomensonografie und Computertomografie von Hals, Thorax, Abdomen und Becken sind obligat.

Aggressive Lymphome haben durch die hohe Proliferationsrate einen hohen Stoffwechselumsatz und lassen sich in der FDG-PET mit höherer Sensitivität nachweisen als indolente Lymphome. Die FDG-PET wird daher als diagnostische Methode im Rahmen von Staging-Untersuchungen vorgeschlagen. In den neuesten Empfehlungen zur Diagnose, Staging und Verlaufsbeurteilung bei malignen Lymphomen (Cheson et al. 2014) ist das FDG-PET für die aggressiven Lymphome fest verankert. Die prognostische Aussagekraft eines posttherapeutischen PET gilt als gesichert. In mehreren Studien wurde außerdem die PET-Diagnostik erfolgreich

zur Prognoseabschätzung nach Abschluss der Salvagetherapie vor autologer PBSCT verwendet. Beispielsweise blieben 83 % der PET-negativen Patienten im Verlauf von 4 Jahren krankheitsfrei (nach autologer PBSCT), im Vergleich zu 13 % der PET-positiven Patienten (Spaepen et al. 2003).

Der Stellenwert der sogenannten Mid-Term-PET nach 2–4 Zyklen Immunchemotherapie bleibt weiterhin Thema wissenschaftlicher Diskussionen. Die PETAL-Studie, in der die Wertigkeit der PET-gesteuerten Therapieänderung untersucht wurde, zeigt, dass ein positives PET-CT nach 3 Zyklen ein deutlicher prognostischer Faktor ist, aber eine Therapieänderung bzw. Therapieintensivierung nicht zu einer Verbesserung des Outcomes führt (Duehrsen et al. 2014). Unterstützt wird diese Beobachtung durch eine amerikanische Arbeit, bei der bei positivem PET nach 4 Zyklen R-CHOP durch die Umstellung auf 4 x R-ICE nur wenige Patienten PET-negativ wurden (Sehn et al. 2014). Während also die prognostische Wertigkeit des PET-CT zum Abschluss-Staging nach Therapie als gesichert angesehen werden kann, sollte eine PET-gesteuerte Therapieänderung nach dem Zwischenstaging noch klinischen Studien vorbehalten bleiben.

Die Beurteilung mittels PET-CT erfolgt anhand des Deauville-Scores. Dabei wird der individuelle FDG-Uptake des mediastinalen Blutpools und der Leber als interne Kontrolle herangezogen, wobei die Leber einen höheren FDG-Uptake aufweist als das Mediastinum. Ein Deauville-Wert von 1 und 2 entspricht einer kompletten Remission, ein Score von 4 und 5 zeigt aktive Lymphommanifestationen an. Die Interpretation eines Deauville-Scores von 3 muss in Zusammenschau mit der klinischen Präsentation erfolgen und interdisziplinär zwischen Radiologie, Nuklearmedizin und Onkologie diskutiert werden.

Obwohl das PET-CT eine hohe Sensitivität und Spezifität hinsichtlich des Nachweises von Knochenmark-Infiltrationen aufweist, besteht die Gefahr, dass geringe, diffus verteilte Befälle nicht erkannt werden (Khan et al. 2013), sodass die Knochenmarkdiagnostik bei negativem PET-CT zur Komplettierung des Stagings obligat ist, dabei ist neben der Knochenmarkaspiration die Knochenstanziopsie obligat, da eine Beurteilung des Verteilungsmusters der lymphatischen Infiltration und des prozentualen Anteils der Knochenmarkinfiltration sowie ggf. weiterer immunhistochemischer Färbungen nur in der Knochenstanze möglich ist.

Im Fall eines eindeutigen Nachweises eines Knochenmarkbefalls im PET-CT kann allerdings unter Umständen auf eine bestätigende Knochenmarkdiagnostik verzichtet werden (Cheson et al. 2014).

Erweiterte Diagnostik

Zur erweiterten Diagnostik zählen je nach klinischem Bild bzw. Verdacht auf Organbefall ein HNO-ärztliches Konsil und endoskopische Untersuchungen von Magen/Ösophagus bzw. Kolon. Die Liquordiagnostik (und ggf. ein kraniales und Neuroachsen-MR) ist bei lymphoblastischen und Burkitt-Lymphomen obligat.

Unter einer R-CHOP-basierten Standardtherapie haben Patienten abhängig vom klinischen Risikoprofil ein ZNS-Rezidivrisiko von ca. 2–5 %. Dabei zeigte sich in den Studien der German Lymphoma Alliance (GLA)/Deutschen Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL), dass jüngere Patienten mit niedrigem IPI (0/1) ein sehr geringes Risiko für ZNS-Rezidive haben (0%/1 %), das bei höherem IPI entsprechend ansteigt: Es liegt bei einem IPI von 3 bei ca. 10 % (Schmitz et al. 2012a; Boehme et al. 2009; Schmitz et al. 2008). Eine multivariate

Tabella 3 Risikoadaptiertes Vorgehen bei der ZNS-Diagnostik: Risikofaktoren Alter, Stadium, LDH, > 1 Extranodalbefall, ECOG > 1, Nieren/NN-Befall

Risikogruppe	Anzahl Risiko-faktoren	ZNS-Rezidiv-risiko (%)	Empfehlung
niedrig	0–1	< 1 %	keine Diagnostik
intermediär	2–3	ca. 3 %	keine Diagnostik
hoch	> 3	> 10 %	ZNS-Bildgebung + LP mit FACS-Diagnostik

Analyse der Daten der Ricover-Studie zeigte, dass erhöhte LDH-Werte, schlechter Allgemeinzustand und > 1 extranodale Manifestationen bei älteren Patienten als Risikofaktoren für die Entwicklung von ZNS-Befall bzw. ZNS-Rezidiven angesehen werden müssen. Neuere Auswertungen des DSHNHL-Patientenkollektivs lassen vermuten, dass auch die anderen IPI-Risikofaktoren Einfluss auf das Risiko eines ZNS-Rezidivs/einer ZNS-Beteiligung haben. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass der Befall der Nieren bzw. Nebennieren einen herausragenden Risikofaktor für die Entstehung von ZNS-Lymphomen darstellt. Dies konnte an einer kanadischen Kohorte von mit R-CHOP behandelten Patienten bestätigt werden, wobei sich 3 Risikogruppen identifizieren ließen (Savage et al. 2014). Durch die Kombination des ZNS-IPI mit molekularen Markern konnte gezeigt werden, dass das Risiko für Patienten mit einem hohen ‚ZNS-IPI‘ sowie einem ABC bzw. nicht klassifizierbaren molekularen Subtyp ein über 15%iges Risiko eines zentralnervösen Rezidivs aufweisen (Klanova et al. 2019).

Unabhängig von diesen Empfehlungen ist bei klinischen Hinweisen auf eine neurologische Symptomatik und bei allen Patienten mit testikulärem oder Nieren-/Nebennieren-Befall eine ZNS-Diagnostik obligat.

Bei positiver Histologie oder Bildgebung muss das weitere Vorgehen individuell abgestimmt werden. (siehe unten)

Bei Diagnosestellung sollten Toxizitätsuntersuchungen bezüglich einer geplanten Therapie veranlasst werden. Hier sind vor allem das EKG, die Echokardiografie und die Bestimmung der Nierenfunktion mittels Kreatinin-Clearance zu erwähnen.

Grundsätze der Therapie

Grundsätzlich sollte die Behandlung aggressiver Lymphome im Rahmen von klinischen Studien erfolgen, um die bisherigen Therapieergebnisse und Therapieverfahren weiter zu verbessern.

Eine chirurgische Sanierung der Lymphommanifestationen ist, außer in Notfallsituationen (z. B. Blutungen und Perforationen), nicht sinnvoll, da die Prognose nicht verbessert und die anschließende Chemo- und/oder Radiotherapie mit kurativem Ansatz verzögert wird.

Bei Diagnose eines aggressiven Lymphoms sollte nach Möglichkeit immer – auch bei älteren Patienten – eine kurative Behandlung angestrebt werden. Die endgültige Entscheidung über die konsequente Durchführung einer kurativen Therapie sollte bei älteren Patienten erst nach Applikation einer Vorphasetherapie erfolgen.

Nur bei persistierenden schwerwiegenden – nicht lymphomabhängigen – Komorbiditäten können palliative Therapiekonzepte in Erwägung gezogen werden. Die Risikokonstellation wird nach dem IPI abgeschätzt und dementsprechend das therapeutische Konzept festgelegt.

Auch bei älteren Patienten über 65 Jahre ist ein kurativer Therapieansatz zu verfolgen. Allerdings ist die Rate an kompletten Remissionen im Alter niedriger. Das ist zum Teil durch die altersbedingte Steigerung der IPI-Risikofaktoren bedingt, darüber hinaus ändert sich mit zunehmendem Alter auch die Biologie der aggressiven Lymphome durch ansteigende genetische Komplexität (Klapper et al. 2012) (mehr BCL-2-positive Fälle, höherer Anteil von ABC-DLBCL). Außerdem wird die Therapiefähigkeit auch durch die im Alter höhere Zahl an Komorbiditäten negativ beeinflusst. In mehreren randomisierten Studien führte eine Dosisreduktion des CHOP-Regimes allerdings zu einer verringerten Überlebensrate. Das Ausmaß der chemotherapieassoziierten Toxizität korreliert dabei mit dem prätherapeutischen IPI-Score und der Tumormasse (Ziepert et al. 2008). Daher sollte gerade bei älteren Patienten und Patienten in schlechtem Allgemeinzustand mit großer Tumormasse eine Vorphasetherapie (100 mg Prednison täglich bis zu eine Woche sowie fakultativ Vincristin 1 mg an Tag 1) durchgeführt werden.

1976 veröffentlichten *McKelvey* et al. erstmals ihre Ergebnisse mit einer neuen Zytostatikakombination, bestehend aus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (CHOP). Damit wurde ein Durchbruch in der Behandlung von aggressiven Lymphomen erreicht. 50–70 % der Patienten mit aggressiven Lymphomen erreichten auch in fortgeschrittenen Stadien eine Remission und Heilungen konnten in 30–50 % der Fälle beobachtet werden. Basierend auf diesem Schema wurde versucht, die Erfolgsrate durch Modifikation der Protokolle weiter zu steigern. In einer großen amerikanischen Intergroup-Studie, die Schemata der zweiten und dritten Generation mit dem CHOP-Schema verglich, zeigte sich, dass diese intensivierten Schemata wie m-BACOD, ProMACE-CytaBOM und MACOP-B hinsichtlich der Rate an Komplettremissionen, der Zeit bis zum Therapieversagen und des Gesamtüberlebens dem CHOP-Regime nicht signifikant überlegen waren. Auf der anderen Seite zeigten die Protokolle sogar eine wesentlich höhere Rate an therapieassoziierten Morbidität und Mortalität (bis zu 6 % im Vergleich zu 1 % nach CHOP) (Fisher et al. 1993). Daher stellt CHOP (bei CD20-positiven B-Zell-Lymphomen in Kombination mit dem monoklonalen Antikörper Rituximab) noch heute das Standardprotokoll für die Therapie aggressiver Lymphome dar. Bei jungen Hochrisikopatienten ist eine Intensivierung der Therapie zum Beispiel durch die Hinzunahme von Etoposid oder die Therapie innerhalb von komplexen Therapieprotokollen wie dem B-ALL/B-NHL-Protokoll in Erwägung zu ziehen. Die autologe PBSCT hat keinen Stellenwert in der Erstlinienbehandlung.

Risikoadaptiertes Vorgehen

Entsprechend der klinischen Relevanz unterscheidet deshalb die DSHNHL im Rahmen laufender Studien fünf klinische Risikogruppen:

1. ältere Patienten mit günstiger Prognose (> 60 Jahre; IPI 1, ohne Bulk)
2. ältere Patienten mit ungünstiger Prognose (> 60 Jahre, IPI 1 mit Bulk oder IPI > 1)
3. junge Patienten mit sehr günstiger Prognose (aalPI 0, kein Bulk)

4. junge Patienten mit günstiger Prognose (alle aaIPI 1, IPI 0 mit Bulk)
5. junge Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (aaIPI 2, 3)

Therapie älterer Patienten

Die älteren Patienten über 60 Jahre machen die Mehrheit der Patienten mit aggressiven Lymphomen aus. Grundsätzlich sollte auch bei den älteren Patienten ein kurativer Therapieansatz verfolgt werden.

Eine ausführliche Abklärung aller vitalen Organfunktionen vor Einleitung einer Therapie und eine sorgfältige Anamnese sind gerade bei älteren Patienten in Hinblick auf eine mögliche Gefährdung durch eine konsequent durchgeführte kurative Therapie unerlässlich. Da durch die Lymphomkrankung der Allgemeinzustand und viele Organfunktionen signifikant beeinträchtigt sein können, sollte die endgültige Entscheidung bezüglich einer kurativ intendierten Therapie erst nach Abschluss der Vorphase getroffen werden (siehe oben).

In der Ricover-60-Studie der DSHNHL konnte die Wirksamkeit der Kombinationstherapie CHOP + Rituximab bestätigt werden. Es wurde zwischen 6 und 8 Zyklen CHOP-14, jeweils mit oder ohne achtmalige Gabe von Rituximab, randomisiert. Rituximab verbesserte das ereignisfreie Überleben signifikant ($p = 0,00025$). Interessanterweise erzielten 8 vs. 6 Zyklen CHOP-14 keine weitere Verbesserung des ereignisfreien Überlebens. Nach 34,5 Monaten Beobachtungszeit war das Gesamtüberleben nach Hinzunahme von Rituximab sogar am günstigsten nach sechs Kursen R-CHOP und zwei weiteren Applikationen Rituximab (3-Jahres-Überlebensrate 78 % für 6 x R-CHOP-14 und 72 % für 8 x R-CHOP-14) (Pfreundschuh et al. 2011a; Pfreundschuh et al. 2006).

Neuere Studien in Kombination mit Rituximab zeigten keinen Unterschied von R-CHOP-14 gegenüber R-CHOP-21. Sowohl in der englischen Cunningham-Studie und der LNH3-6B-Studie der GELA als auch in retrospektiven Studie der italienischen Studiengruppe (FIL) zeigte sich kein Vorteil für das 14-tägige Therapieprotokoll (Cunningham et al. 2013; Rigacci et al. 2012; Delarue et al. 2012), sodass über die zeitliche Abfolge (R-CHOP-14 oder R-CHOP-21) individuell entschieden werden sollte.

In einer Serie von klinischen Studien der DSHNHL wurde eine Optimierung der Rituximab-Gabe innerhalb des R-CHOP-Protokolls untersucht. Pharmakokinetische Daten legten nahe, dass eine pharmakokinetisch optimierte Applikation von Rituximab zu Beginn der Therapie bei älteren Hochrisikopatienten mit einem besseren Therapieansprechen und einem verlängerten PFS verbunden ist (Murawski et al. 2014; Pfreundschuh et al. 2014a). Diese Ergebnisse lassen sich aber durch andere prospektive und retrospektive Untersuchungen nicht bestätigen (Lugtenburg et al. 2020).

Im Rahmen von pharmakokinetischen Messungen dieser Studienserie konnte gezeigt werden, dass die Rituximab-Pharmakokinetik unter anderem alters- und geschlechtsabhängig ist (Müller et al. 2012; Pfreundschuh et al. 2014b). Klinische Konsequenzen für diese Beobachtungen ergeben sich bis zum Vorliegen weiterer Daten allerdings nicht. Im Rahmen der OPTIMAL>60-Studie der DSHNHL wird randomisiert untersucht, ob durch Optimierung und Intensivierung der Rituximab-Therapie (analog den Vorgängerstudien der DSHNHL zum pharmakokinetisch optimierten Einsatz von Rituximab) eine Verbesserung der Therapieergebnisse zu erzielen ist.

Seit 2014 ist auch die subkutane Applikationsform von Rituximab (in einer Dosis von 1400 mg) für die Behandlung von diffus-großzelligen B-NHL zugelassen, die

zu einer deutlichen Vereinfachung der Therapie sowohl für die Patienten als auch für die Behandlung führt.

Ob bei Patienten mit günstiger Prognose (IPI 1 ohne Bulk) eine Reduktion der Therapiezyklen abhängig vom PET-Ergebnis nach 4 Zyklen möglich ist, ist Gegenstand der OPTIMAL>60-Studie der DSHNHL.

In einer Zwischenauswertung der OPTIMAL>60-Studie zeigten sich Hinweise darauf, dass bei älteren Hochrisiko-Patienten ein PET-basiertes Vorgehen zu einer Verringerung von konsolidierenden Bulk-Bestrahlungen führte, ohne das Outcome negativ zu beeinflussen (Pfreundschuh et al. 2017). Eine Bestrahlung ursprünglicher Bulk-Manifestationen erfolgt nur, wenn diese im PET nach Abschluss der Immunchemotherapie noch positiv sind.

Gleichzeitig wird überprüft, ob sich durch eine Normalisierung von niedrigen Vitamin-D-Serum-Spiegeln eine Verbesserung der Therapieergebnisse bei älteren Patienten erzielen lässt, nachdem In-vitro-Daten und retrospektive In-vivo-Analysen gezeigt haben, dass Vitamin D die zelluläre Zytotoxizität von Rituximab beeinflussen kann (Bittenbring et al. 2014).

Mit der Einführung neuer biologischer Substanzen eröffnen sich auch für die Therapie älterer Patienten mit aggressiven Lymphomen neue Möglichkeiten. Als neuer therapeutischer Ansatz wird und wurde die Gabe von Antikörper-Zytostatika-Konjugaten in Kombination mit R-CHOP in aktuellen Studien geprüft. Polatuzumab-Vedotin ist ein in den USA zugelassener neuer Wirkstoff, der auch bei älteren Patienten eine gute Verträglichkeit bei hoher Effektivität aufweist. In der POLARIX-Studie wurde gezeigt, dass gerade ältere Patienten mit hohem Risikoprofil von der Hinzunahme von Polatuzumab-Vedotin zu R-CHOP profitierten, wobei sich ein Benefit nur bezüglich des PFS, nicht aber im Overall-Survival zeigte (Tilly et al. 2022). Patienten im R-CHOP-Polatuzumab-Vedotin-Arm zeigten eine signifikante Verbesserung des progressions-freien Überlebens nach 2 Jahren (76,7 % vs. 70,2 %). Diese Ergebnisse konnten auf dem ASH 2022 auch nach einem längeren Follow-up bestätigt werden. Seit Mai 2022 ist Polatuzumab in der Kombination mit R-CHOP für die Erstlinientherapie des DLCL in Europa zugelassen.

Aktuell sind deshalb 6 Zyklen R-CHOP+Polatuzumab als eine Standardtherapie für ältere Patienten mit Hochrisikoprofil (IPI 2–5) anzusehen.

Nicht-Keimzentrums-Lymphome (non-GCB) zeichnen sich in der Regel durch eine ungünstigere Prognose aus. In einer großen Phase-III-Studie zeigt sich nach längerer Nachbeobachtung ein deutlicher Vorteil einer bortezomibhaltigen Erstlinientherapie beim ABC-Subtyp, sodass diese Kombination in genotypisch charakterisierten ABC-Lymphomen zu diskutieren ist (Davies et al. 2022).

Unabhängig von klinischen Studien ist gerade bei älteren Patienten zusätzlich auf eine konsequente Supportivtherapie zu achten. R-CHOP kann in diesen Patienten häufig nur in Kombination mit G-CSF verabreicht werden. Dazu konnte in einer randomisierten DSHNHL-Studie gezeigt werden, dass eine Pegfilgrastim-Gabe an Tag 4 der CHOP-Therapie einer Gabe an Tag 2 bezüglich Reduktion von schweren Infektionen und Vermeidung therapieassoziiierter Todesfälle signifikant überlegen war (Zwick et al. 2011).

Eine antivirale Prophylaxe mit Aciclovir (3–4 x 400 mg/d) sowie eine Pneumocystis-Prophylaxe mit Cotrimoxazol (2 Doppeldosen pro Woche) ist bei Verwendung dosisdichter Therapieintervalle zu empfehlen.

Gerade ältere Patienten sind dem Risiko von Vincristin-vermittelter Neurotoxizität im Sinne einer peripheren Neuropathie ausgesetzt. Deshalb ist vor jedem Zyklus einer Vincristin-haltigen Chemotherapie obligat auf das Vorliegen einer Neuroto-

xizität zu achten. Bei schwerer Neurotoxizität (CTC Grad 3 oder 4) sollte auf die weitere Gabe von Vincristin verzichtet werden. Bei leichter Neurotoxizität (Grad 1 und 2 nach CTC) kann Vincristin zunächst auf 1 mg reduziert werden. In der Kombination mit Polatuzumab sollte Vincristin nicht verabreicht werden, um eine Verstärkung der peripheren Neurotoxizität zu vermeiden.

Die Behandlung Vincristin-assoziiierter Polyneuropathie erfolgt nur symptomatisch. Gerade bei älteren Patienten führt das plötzliche Absetzen von Prednison oft zu einem ausgeprägten Fatigue-Syndrom. Um dieses abzumildern, kann Prednison über mehrere Tage ausgeschlichen werden (50 mg d6, 25 mg d7, 12,5 mg d8).

Bei sehr alten Patienten (> 80 Jahre) oder Patienten, die aufgrund von Komorbiditäten klinisch stark eingeschränkt sind, konnte eine Phase-II-Studie der GELA gute Ergebnisse mit einem dosisreduzierten CHOP-Regime in Kombination mit Rituximab zeigen (R-MiniCHOP) (Peyrade et al. 2011).

In einer weiteren aktuellen Studie der DSHNHL wurde untersucht, ob durch die Gabe von Bendamustin in Kombination mit Rituximab in dieser Patientengruppe anhaltende Remissionen bei guter Verträglichkeit zu erzielen sind (BRENDA-Studie). Hier zeigte sich allerdings nur eine geringe Effektivität, sodass dieses Schema nur als palliativer Ansatz bei Kontraindikationen gegen eine antrazyklinbasierte Therapie Anwendung finden sollte. Allerdings sind die Daten von R-CHOP-behandelten Patienten einer retrospektiven Vergleichskohorte aus der RICOVER-60-Studie den Daten der BRENDA-Studie nicht signifikant überlegen (Braulke et al. 2022).

Junge Patienten mit günstigem Risikoprofil

In der MInT-Studie (Mabthera International Trial), einer internationalen Intergroup-Studie, wurden sechs Zyklen einer CHOP- oder CHOP-ähnlichen (in Deutschland CHOEP) Chemotherapie mit 6 Zyklen CHOP + 6 x Rituximab bei jungen Niedrigrisikopatienten (nach IPI) mit CD20-positivem aggressivem B-Zell-Lymphom verglichen. Dabei zeigte sich ein deutlicher Vorteil für den kombinierten Immunchemotherapie-Arm. Nach 24 Monaten betrug der Anteil der rezidivfreien Patienten nach einer Behandlung mit einem CHOP-ähnlichen Protokoll 56%. Im Gegensatz dazu waren 81% der Patienten im Kombinationsarm nach 24 Monaten noch krankheitsfrei (Pfreundschuh et al. 2011b; Pfreundschuh et al. 2004). Die 2-Jahres-Überlebensrate wurde von 85% auf 95% gesteigert. Dagegen führte die Hinzunahme von Etoposid zu keiner weiteren Verbesserung im Kombinationsarm mit Rituximab.

Als weitere Erkenntnis aus der MInT-Studie konnte eine neue Risikoprofilgruppe definiert werden: Innerhalb der jungen Patienten mit günstigem Risikoprofil ließen sich bei Patienten mit IPI 0 und ohne Bulky Disease nochmals deutlich bessere Ergebnisse erzielen als bei Patienten mit Bulk bzw. mit IPI 1. Es kann also nach der MInT-Studie die Gruppe der jungen Patienten mit günstigem Risikoprofil weiter unterteilt werden in eine „favourable“ und eine „less favourable“ Gruppe.

Für die erste Gruppe lag die CR-Rate bei 97%, der Anteil der rezidivfreien Patienten nach drei Jahren betrug 94% und das Gesamtüberleben 100%. In der DSHNHL-2004–2-Studie (FLYER-Studie) wurde deshalb bei jungen Patienten mit IPI 0 ohne Bulk der Standardarm 6 x R-CHOP-21 gegen 4 x CHOP + 6 x Rituximab getestet. Dabei konnte gezeigt werden, dass das dosisreduzierte Regime bei verringerter therapie-assoziiierter Toxizität eine vergleichbare Effektivität aufweist (Poeschel et al. 2019). Aufgrund dieser Ergebnisse stellen 4 Zyklen R-CHOP+6 Zyklen Rituximab bei jungen Patienten mit sehr günstigem Risikoprofil den aktuellen Therapiestandard dar.

Für die Patienten mit IPI 1 bzw. IPI 0 mit Bulky Disease zeigte sich in der DSHNHL-2004–3-Studie (UNFOLDER-Studie) kein Vorteil durch Reduktion des Therapieintervalls von CHOP-21 auf CHOP-14 (Pfreundschuh et al. 2018). Für diese Patientengruppe bleiben 6 Zyklen R-CHOP-21 der Standard.

Die Rolle der konsolidierenden Bestrahlung wird kontrovers diskutiert. Prospektive, randomisierte Studien fehlen. In der oben genannten Unfolder Studie zeigte sich kein Unterschied zwischen Patienten, die konsolidierend auf die Region von Bulk oder Extranodalbefall bestrahlt wurden. Aktuell wird in Leitlinien ein PET-basiertes Vorgehen empfohlen. Allerdings fehlen auch hierzu Daten aus prospektiv randomisierten Studien für jüngere Patienten. Bei älteren Patienten konnte gezeigt werden, dass eine Bestrahlung PET-negativer Restbefälle nicht zu einer Verbesserung des Outcomes führt und diese deshalb weggelassen werden kann (Pfreundschuh et al. 2017). Verschiedene retrospektive Analysen stützen dieses PET-basierte Vorgehen auch bei jüngeren Patienten (Freeman et al. 2021; Persky et al. 2008; Persky et al. 2020).

Junge Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (intermediär hohes oder hohes Risiko)

Deutlich schlechter war das Gesamtüberleben für Patienten mit mehr als einem Risikofaktor nach IPI (Kubuschok et al. 2015). Hierzu überprüften verschiedene Arbeitsgruppen die frühzeitige Inkorporation der Hochdosistherapie mit autologer Knochenmark- bzw. peripherer Blutstammzelltransplantation (ASCT bzw. PBSCT). In der großen LNH-87-Studie wurden 542 Patienten < 55 Jahren mit mindestens einem Risikofaktor und CR in einen konventionellen oder einen Hochdosiskonsolidierungs-Arm mit ASCT randomisiert. Mit Hochdosiskonsolidierung plus ASCT zeigte sich bei den Intermediär- und Hochrisikopatienten ein signifikant besseres 8-Jahres-Überleben (64% vs. 49%) und krankheitsfreies 8-Jahres-Überleben (55% vs. 39%) (Haioun et al. 2000; Haioun et al. 1993). Im Gegensatz dazu zeigte die NHL-A-Studie der DSHNHL, in der nach Ansprechen auf drei Kurse CHOEP zwischen zwei weiteren CHOEP-Kursen oder einer Hochdosis-BEAM-Therapie randomisiert wurde, für keine Subgruppe einen signifikanten Unterschied (Kaiser et al. 2002). Eine von der EORTC durchgeführte Studie, in der 6 Zyklen konventionelle Chemotherapie, gefolgt von einer Hochdosistherapie, gegen 8 Zyklen einer konventionellen Chemotherapie geprüft wurden, ergab ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Therapiearmen (Kluin-Nelemans et al. 2001). Die LNH-93-Studie der GELA erbrachte sogar einen Vorteil für die konventionelle Chemotherapie, sodass die Studie frühzeitig abgebrochen werden musste (Gisselbrecht et al. 2002).

In der prospektiv randomisierten Studie von *Gianni* et al. konnte mit dem Einsatz einer sequenziellen Hochdosistherapie ein signifikant besseres krankheitsfreies Überleben erzielt werden als mit MACOP-B, das CHOP vergleichbare Ergebnisse lieferte (ereignisfreies 7-Jahres-Überleben 76% vs. 49%) (Gianni et al. 1997). Das Gesamtüberleben war allerdings – bedingt durch die initial im Hochdosisarml hohe therapieassoziierte Mortalität – in beiden Gruppen gleich.

Aufgrund der uneinheitlichen Ergebnisse der Hochdosistherapien wird bei jungen Patienten mit ungünstigem Risikoprofil weiterhin nach verbesserten Behandlungskonzepten gesucht. Neue Therapiestudien überprüfen, ob die Dosiseskala-tion der wirksamsten Zytostatika (insbesondere Anthrazykline und Alkylanzien)

im Rahmen von Hochdosiskonzepten eine Verbesserung der konventionellen Ergebnisse erbringt. In der Mega-CHOEP-Studie der DSHNHL wurde ein dosiseskaliertes und durch Etoposid ergänztes CHOP-ähnliches Protokoll mit autologem Stammzellsupport (Mega-CHOEP) geprüft. Die Patienten erhielten im experimentellen Arm ein eskaliertes konventionelles R-CHOEP-Schema und anschließend drei Hochdosis-R-CHOEP-Zyklen mit Stammzellsupport in 21-tägigem Intervall. Dabei erreichte der Standardarm mit 8 x CHOEP-14 + 6 x R ein besseres ereignisfreies 3-Jahres-Überleben als der experimentelle Arm (71 % vs. 56,7 %, $p = 0,05$) (Schmitz et al. 2012b).

Die einzige Studie, die einen Vorteil für die Hochdosistherapie bei Hochrisikopatienten in einem prospektiv randomisierten Vergleich feststellen konnte, war die SWOG-9706-Studie, die von *Stiff et al.* 2013 im *New England Journal of Medicine* veröffentlicht wurde. Allerdings muss hier einschränkend gesagt werden, dass nur Patienten, die auf (R)-CHOP angesprochen hatten, auch randomisiert und mit Hochdosis bzw. R-CHOP weiterbehandelt wurden, was die Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen der DSHNHL-Studien schwierig macht (*Stiff et al.* 2013).

Da bislang uneinheitliche Daten zur Wirksamkeit von Hochdosiskonzepten bei jungen Patienten mit ungünstigem Risikoprofil vorliegen und eine Cochrane-Analyse ebenfalls keinen Vorteil in der Erstlinientherapie nachweisen konnte, kann die Hochdosistherapie in der Primärsituation nur im Rahmen von klinischen Studien empfohlen werden.

Die bislang besten Ergebnisse für dieses Hochrisikokollektiv wurden in den DSHNHL-Studien mit dem Kontrollarm der Mega-CHOEP-Studie erreicht (8 x R-CHOEP-14). Auch die Langzeitergebnisse bestätigen das gute Outcome der so behandelten Patienten, die ein 10-Jahres-Gesamtüberleben von 72 % erreichten (*Frontzek et al.* 2021). Für die Hinzunahme von Etoposid bei Hochrisikopatienten sprechen auch die Ergebnisse einer schwedischen Registerstudie, bei der die durch Zunahme von Etoposid eine Verbesserung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens gesehen werden konnte (*Wasserlid et al.* 2014).

In der randomisierten Phase-III-Studie POLARIX wurden Pat. im Alter von 18 bis 80 Jahre mit Intermediär- und Hochrisiko (IPI 2–5) zwischen 6 Zyklen R-CHOP und 6 Gaben R-CHP in Kombination mit dem anti-CD79B „antibody-drug conjugate“ (ADC) Polatuzumab-Vedotin jeweils gefolgt von zwei Applikationen Rituximab randomisiert. Gerade für die Patienten mit hohem Risiko (IPI >3) zeigt sich eine Verbesserung des PFS nach 3 Jahren von fast 8 Prozent gegenüber der Standardtherapie mit R-CHOP, allerdings ohne Verbesserung im Gesamtüberleben. Da die Ergebnisse durchaus vergleichbar sind mit den Ergebnissen des Standardarms der Mega-CHOEP-Studie, R-CHP+Polatuzumab aber im Vergleich zu R-CHOEP-14 gut verträglich und einfach zu applizieren ist, können für junge Hochrisiko-Patienten, die nicht für eine Studie qualifiziert sind, 6 Zyklen R-CHP+Polatuzumab Vedotin als eine neue Therapieoption angesehen werden.

ZNS-Prophylaxe und Therapie bei ZNS-Beteiligung

In der Analyse der Ricover-60-Studie der DSHNHL zeigte sich, dass die ZNS-Prophylaxe mit intrathekalem MTX das Risiko für ZNS-Rezidive nicht signifikant verringerte (*Boehme et al.* 2009). Auch nach Analysen der MinT-Studie für jüngere Patienten verringert die Gabe von intrathekalem MTX nicht das Risiko eines ZNS-Ereignisses. Daten einer australischen Studie führten zu ähnlichen Resultaten.

Deshalb sollte die intrathekale ZNS-Prophylaxe aggressiver Lymphome mit MTX nicht mehr durchgeführt werden.

In der genannten australischen Studie führte die Hinzunahme hoch dosierter systemischer MTX-Gaben zu einer signifikant verringerten Rate an ZNS-Rezidiven (Herbert et al. 2008). Allerdings zeigten weiterer retrospektive Analysen keinen Vorteil einer ZNS-Prophylaxe mit hoch dosiertem Methotrexat zur Vermeidung von ZNS-Rezidiven (Benevolo et al. 2013; Jeong et al. 2021; Puckrin et al. 2021).

Eine Prophylaxe mit hoch dosiertem MTX sollte deshalb nur noch in Einzelfällen mit sehr hohem ZNS-Risiko vorbehalten bleiben (z. B. Hoden, (Neben-)Nieren-Befall)). Geeignete Patienten sollten 2 Kurse HD-MTX (Dosis altersabhängig: bis 70 Jahre 3 g/m²; bei älteren Patienten alternativ i.th.) erhalten.

Bei Patienten mit hohem ZNS-IPI (≥ 2) und allen Patienten mit Hodenbefall sollte eine erweiterte Diagnostik mittels Liquorzytologie und Bildgebung des ZNS (MRT) durchgeführt werden (siehe auch „Erweiterte Diagnostik“ weiter oben in diesem Kapitel).

Bei positiver Zytologie oder Bildgebung muss das weitere Vorgehen individuell abgestimmt werden. Cytarabin- und MTX-haltige Therapieregime haben eine Wirkung bei primären ZNS-Lymphomen gezeigt. Eine konsolidierende autologe PBSCT sollte bei primärem-ZNS-Befall nach Abschluss der Primärtherapie in Erwägung gezogen werden (Ferreri et al. 2015). Möglich ist auch ein Vorgehen analog der GMALL-07/2003-Studie. Dabei werden 15 mg Methotrexat (mit Folsäurere-scue siehe oben), 40 mg Ara-C und 4 mg Dexamethason i.th. alle 3–5 Tage bis zur Sanierung des Liquors verabreicht.

Bei im Vordergrund stehender ZNS-Tumorlast sollte je nach AZ und Alter analog zum Freiburger Protokoll mit der sequenziellen Gabe von MTX, Thiotepa/Ara-C und autologer SCT bzw. dem Matrix-Protokoll behandelt werden.

Allerdings kann die Therapie eines ZNS-Befalls immer nur individuell festgelegt werden.

Rezidivtherapie

Trotz der erreichten Erfolge in der Primärtherapie erleiden je nach Risikokonstellation 25–40% der Patienten nach einer kompletten Remission ein Rezidiv. Über 90% der Rezidive treten innerhalb der ersten zwei Jahre nach Abschluss der Primärtherapie auf. Auch bei rezidierten Patienten hängt die Prognose von den IPI-Prognosekriterien ab (Blay et al. 1998). Außerdem sind die Dauer der vorausgegangenen Remission (Guglielmi et al. 1998) sowie das Ansprechen auf eine konventionelle Salvage-Therapie von prognostischer Bedeutung.

Grundsätzlich sollte bei allen geeigneten Patienten mit Rezidiv nach mehr als 12 Monaten eine Hochdosistherapie angestrebt werden. Die Überlegenheit der Hochdosistherapie wurde in der internationalen PARMA-Studie gezeigt, in der zwischen Hochdosistherapie und konventioneller Salvage-Therapie randomisiert wurde. Die Response-Rate lag nach Hochdosistherapie bei 84%, nach konventioneller Salvage-Therapie jedoch nur bei 45%. Bei einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren lag das Gesamtüberleben im Hochdosisarm bei 53% vs. 32% im konventionellen Arm (Philip et al. 1995).

Zunächst sollte eine intensive konventionelle Chemotherapie über drei (zwei bis vier) Zyklen verabreicht werden, um die Tumorlast zu reduzieren und das Ansprechen auf die Chemotherapie beurteilen zu können. Als Standard haben sich die platinhaltigen Therapieregime DHAP oder ICE etabliert. In der internationalen

CORAL-Studie zeigte sich kein Unterschied zwischen diesen beiden Regimen (Gisselbrecht et al. 2010). GDP ist ein Regime, was auch in ambulantem Setting machbar ist und vergleichbare Resultate aufweist. (Crump et al. 2014).

Weitere Therapiealternativen sind DEXA-BEAM oder ESHAP. Bei CD20-positiven Lymphomen sollte eine Kombination mit Rituximab erfolgen.

Nur bei Therapieansprechen und erfolgter Stammzellapherese folgt eine myeloablative Hochdosischemotherapie. Als Konditionierung wird meist das BEAM-Protokoll verwendet.

Etwa 50 % aller rezidierten Patienten erreichen mit einem der oben beschriebenen Therapieansätze eine lang anhaltende Remission, nach Rituximab-Vorthherapie sind die Ergebnisse deutlich weniger ermutigend: Nach den Ergebnissen der CORAL-Studie liegt das 3-Jahres-Überleben bei Rituximab-vorbehandelten Patienten bei lediglich 21 % (Hagberg et al. 2006).

Für primär refraktäre Patienten oder Patienten mit Rezidiv innerhalb der ersten 12 Monate nach Abschluss der Primärtherapie zeigte sich in zwei großen, prospektiven, randomisierten Phase-III-Studien mit anti-CD19-CAR-T-Zellen eine signifikante Verbesserung des ereignisfreien Überlebens (Locke et al. 2022; Kamdar et al. 2022). Sowohl die ZUMA-7-Studie mit Axicabtagen-Ciloleucel als auch die TRANSFORM-Studie mit Lisocabtagene-Maraceucel verglichen die bisherigen Standardtherapie mit autologer PBSCT randomisiert mit dem jeweiligen CAR-T-Zell-Produkt und konnten im experimentellen Arm einen signifikanten Unterschied sowohl im Ansprechen als auch im EFS zeigen. Obwohl eine dritte anti-CD-19-CAR-T-Zell-Studie mit ähnlichem Studiendesign und Tisagenlecleucel als CAR-T-Zell-Produkt den primären Endpunkt einer PFS-Überlegenheit nicht erreichen konnte, muss eine Therapie mit Axicabtagene-Ciloleucel oder Lisocabtagene-Maraleucel als neuer Therapiestandard für Patienten mit primär refraktärem DLBCL bzw. Frührezidiv der Erkrankung angesehen werden. Aktuell zugelassen ist in Deutschland allerdings nur Axicabtagene-Ciloleucel in dieser Situation. Obwohl für die zur Zulassung führende Studie aufgrund des Standardarms mit autologer PBSCT eine Altersgrenze von 65 Jahren galt, wird im Zulassungstext keine Altersbeschränkung vorgenommen. Aus Erfahrungen in höheren Therapielinien zeigt sich, dass CAR-T-Zell-Therapien auch bei Patienten in höherem Lebensalter sicher durchführbar sind.

Bei Patienten, die aufgrund des Alters und/oder von Komorbiditäten nicht für eine Hochdosischemotherapie infrage kommen, können mit weniger intensiven Regimen Remissionen erzielt werden, z. B. mit R-Gemcitabin/Oxaliplatin) oder R-Bendamustin (sowie weiteren Therapieregimen).

Die Kombination von R-Bendamustin mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatuzumab-Vedotin (Pola-BR) ist bei Patienten ab dem 1. Rezidiv eines diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation infrage kommen, zugelassen. In einer randomisierten Phase-II-Studie erhielten Patienten mit refraktärem oder rezidiertem DLBCL nach mindestens einer vorherigen Therapielinie Polatuzumab-Vedotin zusätzlich zu Rituximab-Bendamustin (BR) oder BR allein. Dabei konnten Ansprechraten von 45 % im Kombinationsarm, verglichen mit 17,5 % im BR-Arm, erreicht werden (Sehn et al. 2020).

Weiterhin wurde (EMA, August 2021) eine komplett Chemotherapie-freie Behandlungsoption bestehend aus dem anti-CD19-Antikörper Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid für nicht-hochdosisfähige Pat. ab dem 1. Rezidiv zugelassen. 60 % der Patienten in der Zulassungsstudie zeigten ein Ansprechen auf die Kombinationstherapie mit einem medianen PFS von 12,1 Monaten (Salles et al. 2020).

Allerdings konnten diese guten Ergebnisse bei einer Real-World-Analyse mit einem medianen PFS von ca. 2 Monaten nicht bestätigt werden. Bei Patienten mit mindestens 2 vorangegangenen Therapielinien steht die Gabe von CAR-T-Zellen zur Verfügung. Dieses komplexe therapeutische Verfahren wird in einem eigenen Kapitel ausführlich beschrieben.

Allogene Transplantation

Eine allogene Transplantation wird aktuell in der Regel erst nach einer CART-Zelltherapie diskutiert werden. Dieses Verfahren ist allerdings nach wie vor mit einer hohen transplantationsbedingten Mortalität assoziiert, sodass die allogene Transplantation beim Rezidiv des aggressiven Lymphoms bislang keinen nennenswerten Vorteil gegenüber einem autologen Vorgehen gezeigt hat (Levine et al. 2003; Schimmer et al. 2000). In der DSHNHL-R3-Studie wurden allerdings ermutigende Resultate nach myeloablativer Konditionierung mit einem 3-Jahres-Überleben von 42 % in einem Hochrisikokollektiv gezeigt (primär refraktäre Erkrankung, Rezidiv < 12 Mon. nach Ende der Primärtherapie, Therapieversagen nach autologer Transplantation) (Glass et al. 2014).

Therapeutischer Algorithmus

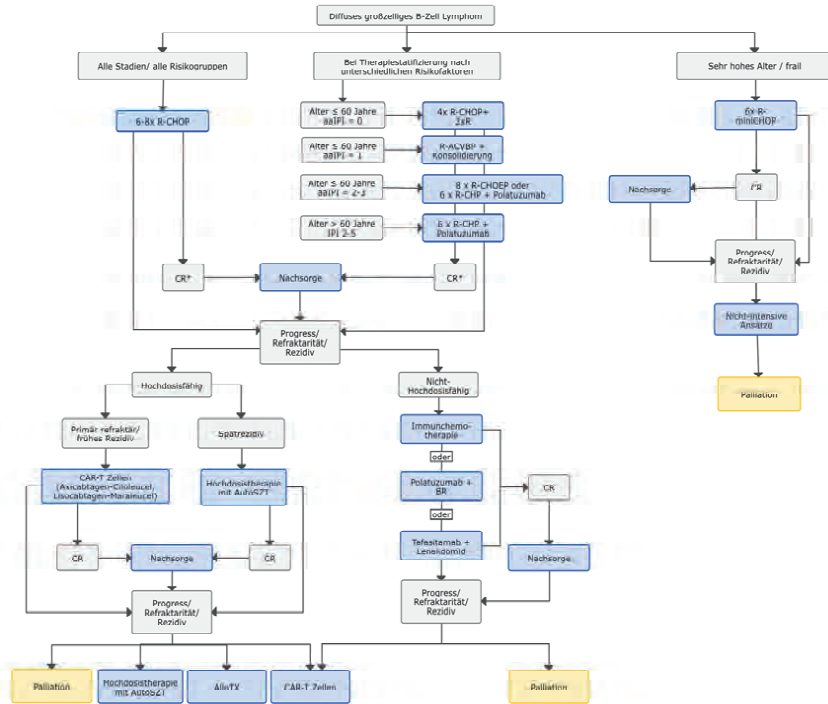


Abbildung 1 Therapie-Struktur für DLBCL-Patienten nach Onkopedia, Juni 2022

Neue Therapieansätze

Trotz der guten Erfolge der CAR-T-Zell-Therapie rezidivieren ca. die Hälfte der Patienten nach so einer Therapie. Einen etablierten Standard für Rezidive nach CAR-T-Zell-Therapie gibt es bislang nicht. Neue Ansätze zur Therapie diffus großzelliger B-Zell-Lymphome zeichnen sich durch Kombinationen von neuen Antikörpern, Small Molecules wie Thyroxinkinase-Inhibitoren und Immunmodulatoren und altbewährten Chemotherapieschemata aus. Dabei konnte auf dem ASH 2022 von Iacoboni et al. gezeigt werden, dass eine Salvage-Therapie mit neuen Substanzen bei Patienten mit Rezidiven nach CAR-T-Zell-Therapie den Standardchemotherapien überlegen sind (Abstract 155, ASH 2022). Zu nennen sind hier Antikörper-Drug-Konjugate (ADC) und bispezifische T-Zell-Rekrutierende Antikörper (BiTes). Gerade der Einsatz von bispezifischen Antikörpern hat neben dem Einsatz von Polatuzumab hier ermutigende Ergebnisse gezeigt.

Glofitamab ist ein neuartiges BiTE, das eine Anti-Tumor-Wirkung entfaltet, indem es sowohl CD20 auf B-Zellen als auch CD3ε auf T-Zellen in einer 2:1-Konfiguration bindet. Die Ergebnisse einer zulassungsrelevanten Phase-II-Studie mit Glofitamab bei Patienten mit R/R DLBCL wurden von australischen Forschern auf dem ASCO-Kongress 2022 vorgestellt. Mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 12,6 Monaten wurden 155 Patienten mit DLBCL, die mindestens zwei vorherige Therapielinien erhalten hatten, in die Studie aufgenommen. Die objektive Ansprechrates (ORR) und die vollständige Ansprechrates (CRR) lagen bei 51,6% bzw. 39,4%. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 4,9 Monate, und die mediane Dauer des Ansprechens lag bei 18,4 Monaten. Obwohl bei 63% der Patienten ein Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) auftrat, traten nur bei 3,9% der Patienten ein höhergradiges CRS (Grades 3 oder höher) auf (Dickinson et al. 2022).

Neben Glofitamab zeigen auch weitere CD20-BiTes überzeugende Daten.

Eporitamab (Epc) ist ein weiterer BiTE-Antikörper, der auf CD3/CD20 abzielt. Auf dem ASCO-Kongress 2022 berichteten Falchi et al. über eine ORR von 96% und eine CRR von 68% für Epc + R-CHOP bei 33 Patienten mit unbehandeltem Hochrisiko-DLBCL. Weitere 2 Phase-I/II-Studien konzentrierten sich auf Patienten mit R/R-DLBCL, die mit Epc+GemOx und Epc+R-DHAX/C behandelt wurden. Die ORR-Werte lagen bei 92% und 83%, die CRR-Werte bei 60% bzw. 61% (Brody et al. 2022; Abrisqueta et al. 2022).

In einer amerikanischen Phase-II-Studie (SMART-Start) erhielten 60 Patienten mit neudiagnostizierten DLBCL vom Non-GCB-Typ initial 2 Zyklen Rituximab, Lenalidomid und Ibrutinib, gefolgt von 6 weiteren Zyklen in Kombination mit R-CHOP. Das mediane Alter war 63,6 Jahre, 42% der Patienten wiesen einen Hochrisiko-IPi und 62% eine Doppel-Expression von MYC und BCL-2 auf. Das Gesamtansprechen nach den 2 initialen chemotherapiefreien Regimen lag bei 86,2% mit einer CR-Rate von 94,5% nach der kombinierten Chemotherapie. Nach einer medianen Nachbeobachtung von 31 Monaten lag das progressionsfreie- und Gesamtüberleben nach 2 Jahren bei 91,3% bzw. 96,6% (Westin et al. 2023).

In randomisierten Phase-III-Studien führten weder die zusätzliche Gabe von Ibrutinib noch die von Lenalidomid zu R-CHOP zu einem signifikant verbesserten Ansprechen im Gesamt-Studienkollektiv. In der genannten SMART-Start-Studie erzielt die Dreierkombination Rituximab, Lenalidomid und Ibrutinib durchaus ein hohes Ansprechen, der Langzeitverlauf ist aufgrund der anschließenden R-CHOP-Therapie allerdings nur eingeschränkt beurteilbar. Eine ähnliche Kombination (VIPOR) weist auch in rezidivierten DLBCL eine hohe Wirksamkeit auf (Melani et al. 2020).

Literatur

- Abrisqueta P, Falchi L, Phillips TJ et al (2022) Subcutaneous eporitamab+ R-DHAX/C in patients (pts) with relapsed or refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) eligible for autologous stem cell transplant (ASCT): Preliminary phase 1/2 results. American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 40 (suppl 16): 7528–7528
- Benevolo G, Chiappella A & Vitolo U (2013) XVI. CNS prophylaxis in aggressive lymphomas: for whom and how. *Hematol Oncol* 31 Suppl 1: 89–91
- Bittenbring JT, Neumann F, Altmann B et al (2014) Vitamin D Deficiency Impairs Rituximab-Mediated Cellular Cytotoxicity and Outcome of Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With but Not Without Rituximab. *J Clin Oncol* 32(29): 3242–48
- Blay J, Gomez F, Sebban C et al (1998) The International Prognostic Index correlates to survival in patients with aggressive lymphoma in relapse: analysis of the PARMA trial. *Parma Group. Blood* 92(10): 3562–68
- Boehme V, Schmitz N, Zeynalova S et al (2009) CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: an analysis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Blood* 113(17): 3896–902
- Braulke F, Zettl F, Ziepert M et al (2022) First-line Treatment With Bendamustine and Rituximab for Old and Frail Patients With Aggressive Lymphoma: Results of the B-R-ENDA Trial. *Hemisphere* 6(12): e808
- Brody J, Wahlin BE, Phillips T et al (2022) Eporitamab (epco) with gemcitabine+ oxaliplatin (GemOx) in patients (pts) with relapsed or refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) ineligible for autologous stem cell transplant (ASCT) induces high response rate even in pts failing CAR T therapy. American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 40 (suppl 16): 7527–7527
- Campo E, Jaffe ES, Cook JR et al (2022) The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood* 140(11): 1229–53
- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al (2014) Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 32(27): 3059–68
- Cree IA (2022) The WHO Classification of Haematolymphoid Tumours. *Leukemia* 36(7): 1701–02
- Crump M, Kuruvilla J, Couban S et al 2014 Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol* 32(31): 3490–96
- Cunningham D, Hawkes EA, Jack A et al (2013) Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet* 381(9880): 1817–26
- Davies AJ, Stanton L, Caddy J et al. (2022) Five-Year Survival Results from the Remodl-B Trial (ISRCTN 51837425) Show Improved Outcomes in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Molecular Subgroups from the Addition of Bortezomib to R-CHOP Chemoimmunotherapy. *Blood* 140(Suppl 1): 1770–72
- Delarue R, Tilly H, Salles GA et al (2012) R-CHOP14 compared to R-CHOP21 in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): Final analysis of the LNH03–6B GELA study. *J Clin Oncol* 30(15): 8021
- Devesa SS and Fears T (1992) Non-Hodgkin's lymphoma time trends: United States and international data. *Cancer Res* 52(19 Suppl): 5432s–40s
- Dickinson M, Carlo-Stella C, Morschhauser F et al (2022) Glofitamab in patients with relapsed/refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and ≥ 2 prior therapies: Pivotal phase II expansion results. American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 40 (suppl 16): 7500–7500
- Duehrsen U, Hüttmann A, Müller S et al (2014) Positron Emission Tomography (PET) Guided Therapy of Aggressive Lymphomas – a Randomized Controlled Trial Comparing Different Treatment Approaches Based on Interim PET Results (PETAL Trial). *Blood* 124(21): 391
- Ferreri AJ, Donadoni G, Cabras MG et al (2015) High Doses of Antimetabolites Followed by High-Dose Sequential Chemoimmunotherapy and Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients With Systemic B-Cell Lymphoma and Secondary CNS Involvement: Final Results of a Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol* 33(33): 3903–10
- Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S et al (1993) Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 328(14): 1002–6
- Freeman CL, Savage KJ, Villa DR et al (2021) Long-term results of PET-guided radiation in patients with advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 137(7): 929–38
- Frontzek F, Ziepert M, Nickelsen M et al (2021) Rituximab plus high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) or conventional chemotherapy (CHOEP-14) in young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: 10-year follow-up of a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 8(4): e267–e277
- Gianni AM, Bregni M, Siena S et al (1997) High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation compared with MACOP-B in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 336(18): 1290–97
- Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N et al (2010) Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 28(27): 4184–90
- Gisselbrecht C, Lepage E, Molina T et al (2002) Shortened first-line high-dose chemotherapy for patients with poor-prognosis aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 20(10): 2472–79

- Glass B, Hasenkamp J, Wulf G et al (2014) Rituximab after lymphoma-directed conditioning and allogeneic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (DSHNHL R3): an open-label, randomized, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 15(7): 757–66
- Guglielmi C, Gomez F, Philip T et al (1998) Time to relapse and age-adjusted IPI have independent prognostic value in aggressive lymphoma enrolled in the parma trial at first relapse. *Blood* 92(10): 726a
- Hagberg H, Gisselbrecht C & CORAL study group (2006) Randomised phase III study of R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by high-dose therapy and a second randomisation to maintenance treatment with rituximab or not: an update of the CORAL study. *Ann Oncol* 17 (Suppl 4): iv31–2.
- Haïoun C, Lepage E, Gisselbrecht C et al (1993) Comparison of Autologous Bone-Marrow Transplantation (Abmt) with Sequential Chemotherapy for Aggressive Non-Hodgkins-Lymphoma (Nhl) in 1st Complete Remission – a Study on 464 Patients (Lnh87 Protocol). *Blood* 82(10): A87
- Haïoun C, Lepage E, Gisselbrecht C et al (2000) Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Final analysis of the prospective LNH87–2 protocol – A Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Study. *J Clin Oncol* 18(16): 3025–30
- Herbert K, Wolf M, Carney D et al (2008) The addition of systemic high-dose methotrexate (HD-MTX) to intrathecal chemotherapy (IT) for central nervous system (CNS) prophylaxis substantially reduces CNS recurrence rates in patients with at-risk aggressive lymphoma: a Historically controlled prospective study. in ASH Annual Meeting. 2008. *Blood* 112(11): 3596
- Jeong H, Cho H, Kim H et al (2021) Efficacy and safety of prophylactic high-dose MTX in high-risk DLBCL: a treatment intent-based analysis. *Blood Adv* 5(8): 2142–52
- Kaiser U, Uebelacker I, Abel U et al (2002) Randomized study to evaluate the use of high-dose therapy as part of primary treatment for “aggressive” lymphoma. *J Clin Oncol* 20(22): 4413–19
- Kamdar M, Solomon SR, Arnason J et al (2022) Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 399(10343): 2294–2308
- Khan AB, Barrington SF, Mikhaeel NG et al (2013) PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. *Blood* 122(1): 61–7
- Klanova M, Sehn LH, Bence-Bruckler I et al (2019) Integration of cell of origin into the clinical CNS International Prognostic Index improves CNS relapse prediction in DLBCL. *Blood* 133(9): 919–26
- Klapper W, Kreuz M, Kohler CW et al (2012) Patient age at diagnosis is associated with the molecular characteristics of diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 119(8): 1882–7
- Kluin-Nelemans HC, Zagonel V, Anastasopoulou A et al (2001) Standard chemotherapy with or without high-dose chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: randomized phase III EORTC study. *J Natl Cancer Inst* 93(1): 22–30
- Kubuschok B, Held G & Pfreundschuh M (2015) Management of Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). *Cancer Treat Res* 165: 271–88
- Levine JE, Harris RE, Loberiza FR et al (2003) A comparison of allogeneic and autologous bone marrow transplantation for lymphoblastic lymphoma. *Blood* 101(7): 2476–82
- Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA et al (2022) Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 386(7): 640–54
- Lugtenburg PJ, de Nully Brown P, van der Holt B et al (2020) Rituximab-CHOP With Early Rituximab Intensification for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Randomized Phase III Trial of the HOVON and the Nordic Lymphoma Group (HOVON-84). *J Clin Oncol* 38(29): 3377–87
- Melani C, Lakhota R, Pittaluga S et al (2020) Phase 1b/2 Study of Vipor (Venetoclax, Ibrutinib, Prednisone, Obinutuzumab, and Lenalidomide) in Relapsed/Refractory B-Cell Lymphoma: Safety, Efficacy and Molecular Analysis. *Blood* 136(Suppl 1): 44–45
- Müller C, Murawski N, Wiesen MHJ et al (2012) The role of sex and weight on rituximab clearance and serum elimination half-life in elderly patients with DLBCL. *Blood* 119(14): 3276–84
- Murawski N, Pfreundschuh M, Zeynalova S et al (2014) Optimization of rituximab for the treatment of DLBCL (I): dose-dense rituximab in the DENSE-R-CHOP-14 trial of the DSHNHL. *Ann Oncol* 25(9): 1800–06
- Persky DO, Unger JM, Spier CM et al (2008) Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. *J Clin Oncol* 26(14): 2258–63
- Persky, D.O., Li H, Stephens DM et al (2020) Positron Emission Tomography-Directed Therapy for Patients With Limited-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Results of Intergroup National Clinical Trials Network Study S1001. *J Clin Oncol* 38(26): 3003–11
- Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C et al (2011) Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 12(5): 460–68
- Pfreundschuh M, Ziepert M, Zeynalova S et al (2011a) 7-Year Follow-up of the Ricover-60 Trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (Dshnhl). *Ann Oncol* 22: 193
- Pfreundschuh M, Christofyllakis K, Altmann B et al (2017) Radiotherapy to bulky disease PET-negative after immunochemotherapy in elderly DLBCL patients: Results of a planned interim analysis of the first 187 patients with bulky disease treated in the OPTIMAL>60 study of the DSHNHL. *J Clin Oncol* 35(15 Suppl): 7506
- Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L et al (2011b) CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients

- with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 12(11): 1013–22
- Pfreundschuh M, Müller C, Zeynalova S et al (2014b) Suboptimal dosing of rituximab in male and female patients with DLBCL. *Blood* 123(5): 640–46
- Pfreundschuh M, Murawski N, Ziepert M et al (2018) Radiotherapy (RT) to bulky (B) and extralymphatic (E) disease in combination with 6xR-CHOP-14 or R-CHOP-21 in young good-prognosis DLBCL patients: Results of the 2x2 randomized UNFOLDER trial of the DSHNHL/GLA. *J Clin Oncol* 36(15suppl): 7574
- Pfreundschuh M, Poeschel V, Zeynalova S et al (2014a) Optimization of Rituximab for the Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma (II): Extended Rituximab Exposure Time in the SMARTE-R-CHOP-14 Trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 32(36): 4127–33
- Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M et al (2006) Six vs. eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): Results of the completed RICOVER-60 trial of the german high-grade non-Hodgkin lymphoma study group (DSHNHL). *Blood* 108(11): 64a–65a
- Pfreundschuh M, Truemper L, Gill D et al (2004) First analysis of the completed MabThera International (MInT) trial in young patients with low-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): Addition of rituximab to a CHOP-like regimen significantly improves outcome of all patients with the identification of a very favorable subgroup with IPI=0 and no bulky disease. *Blood* 104(11): 48a
- Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A et al (1995) Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 333(23): 1540–45
- Poeschel V, Held G, Ziepert M et al (2019) Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 394(10216): 2271–81
- Puckrin R, El Darsa H, Ghosh S et al (2021) Ineffectiveness of high-dose methotrexate for prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Hematol* 96(7): 764–71
- Rigacci L, Puccini B, Cabras MG et al (2012) R-CHOP21 Vs R-CHOP14 in 950 Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients: Results of a Multicentre Retrospective Study Form Italian Lymphoma Foundation (FIL). *Blood* 120(21): 1615
- Salles G, Duell J, González Barca E et al (2020) Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 21(7): 978–88
- Savage KJ, Zeynalova S, Kansara RR et al (2014) Validation of a Prognostic Model to Assess the Risk of CNS Disease in Patients with Aggressive B-Cell Lymphoma. *Blood* 124(12): 394
- Schimmer AD, Jamal S, Messner H et al (2000) Allogeneic or autologous bone marrow transplantation (BMT) for non-Hodgkin's lymphoma (NHL): results of a provincial strategy. Ontario BMT Network, Canada. *Bone Marrow Transplant* 26(8): 859–64
- Schmitz N, Boehme V, Zeynalova S et al (2008) Cns Recurrence in Aggressive Lymphoma Treated with Modern Chemotherapy (Chop-14) with or without Rituximab: An Analysis of Cns-Events in Elderly Patients Treated in the Ricover-60 Trial of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (Dshnhl). *Haematologica-the Hematology Journal* 93: 158
- Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M et al (2012b) Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002–1). *Lancet Oncol* 13(12): 1250–59
- Schmitz N, Zeynalova S, Glass B et al (2012a) CNS disease in younger patients with aggressive B-cell lymphoma: an analysis of patients treated on the MabThera International Trial and trials of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Ann Oncol* 23(5): 1267–73
- Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M et al (2007) The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 109(5): 1857–61
- Sehn LH, Hardy ELG, Gill KK et al (2014) Phase 2 Trial of Interim PET Scan-Tailored Therapy in Patients with Advanced Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) in British Columbia (BC). *Blood* 124(4): 392
- Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR et al (2020) Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 38(2): 155–165.
- Spaepen K, Stroobants S, Dupont P et al (2003) Prognostic value of pretransplantation positron emission tomography using fluorine 18-fluorodeoxyglucose in patients with aggressive lymphoma treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. *Blood* 102(1): 53–9
- Stiff PJ, Unger JM, Cook JR et al (2013) Autologous Transplantation as Consolidation for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 369(18): 1681–90
- The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project (1993) A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*, 1993. 329(14): 987–94
- Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH et al (2022) Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 386(4): p. 351–63
- Waserlid T, Szekeley E, Hartman LW et al (2014) R-CHOEP-14 Is Associated with Superior Overall Survival Compared to R-CHOP-21 and R-CHOP-14 in Patients with DLBCL <= 70 Years – a Swedish Lymphoma Registry Population Based Study. *Blood* 124(21).
- Weisenburger DD (1994) Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma: recent findings regarding an emerging epidemic. *Ann Oncol* 5 (Suppl 1): 19–24
- Westin J, Davis RE, Feng L et al (2023) Smart Start: Rituximab, Lenalidomide, and Ibrutinib in Patients With Newly Diagnosed Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 41(4): 745–755

Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW et al (2014) An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood* 123(6): 837–42

Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E et al (2010) Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 28(14): 2373–80

Ziepert M, Schmits R, Trümper L et al (2008) Prognostic factors for hematotoxicity of chemotherapy in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 19(4): 752–62

Zwick C, Hartmann F, Zeynalova S et al (2011) Randomized comparison of pegfilgrastim day 4 versus day 2 for the prevention of chemotherapy-induced leukocytopenia. *Ann Oncol* 22(8): 1872–77

Erklärung zu Interessenkonflikten

M. Dreyling erhielt Forschungsunterstützung von Abbvie, Bayer, BMS/Celgene, Gilead/Kite, Janssen, Roche und war Beiratsmitglied von Abbvie, Bayer, BMS/Celgene, Gilead/Kite, Janssen, Roche und erhielt Honorare oder Kostenerstattungen von Abbvie, Bayer, BMS/Celgene, Gilead/Kite, Janssen, Roche. C. Schmidt, M. Rudelius, T. Will, F. Zettl, C. Bogner, S. Heidegger geben keine Interessenkonflikte an.

T-Zell-Lymphome

M. Hentrich, F. Zettl, C. Schmidt, M. Kremer, M. Dreyling

Schlagwörter

T-Zell-Lymphome • PTCL NOS • AITL • ALCL • nasales NK-Zell-Lymphom • CHOEP • Brentuximab-Vedotin • Alemtuzumab • autologe Stammzell-transplantation

Klassifikation und Epidemiologie

T-Zell-Lymphome leiten sich von T-Zellen bzw. NK-Zellen unterschiedlicher Differenzierungsstadien ab und betreffen ca. 10% aller NHL. In der 5. Ausgabe der WHO-Klassifikation sowie der Internationalen Konsensus-Klassifikation aus 2022 werden mehr als 30 verschiedene Entitäten reifer T- und NK-Zell-Lymphome unterschieden (Campo et al. 2022; Allagio et al. 2022) (Tabelle 1).

derzeit 2 internationale Klassifikationen

Tabelle 1 Pathologische Klassifikation reifer T- und NK-Zell Lymphome (Campo et al. 2022; Allagio et al. 2022)

INTERNATIONAL CONSENSUS CLASSIFICATION	WHO CLASSIFICATION, 5th EDITION
MATURE T-CELL AND NK-CELL LYMPHOMAS	
T-prolymphocytic leukaemia	T-prolymphocytic leukaemia
T-cell large granular lymphocytic leukemia	T-large granular lymphocytic leukaemia
<i>chronic LPD of NK cells</i>	NK-large granular lymphocytic leukaemia
adult T-cell leukemia/lymphoma	adult T-cell leukemia/lymphoma
Sézary syndrome	Sézary syndrome
<i>extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type</i>	extranodal NK/T-cell lymphoma
aggressive NK-cell leukemia	aggressive NK-cell leukemia
<i>primary nodal EBV-positive T/NK-cell lymphoma</i>	EBV-positive nodal T- and NK-cell lymphoma
EBV-POSITIVE T/NK LPD OF CHILDHOOD	
hydroa vacciniforme like LPD	hydroa vacciniforme LPD
* classic	
* systemic	
aevere mosquito bite allergy	aevere mosquito bite allergy
chronic active EBV disease, systemic (T and NK-cell phenotype)	systemic chronic active EBV disease
systemic EBV-positive T-cell lymphoma of childhood	systemic EBV-positive T-cell lymphoma of childhood
PRIMARY CUTANEOUS T-CELL LYMPHOMAS	

Tabelle 1 Pathologische Klassifikation reifer T- und NK-Zell Lymphome (Campo et al. 2022; Allagio et al. 2022) (Forts.)

INTERNATIONAL CONSENSUS CLASSIFICATION	WHO CLASSIFICATION, 5th EDITION
primary cutaneous CD4-positive small or medium T-cell lymphoproliferative disorder	primary cutaneous CD4-positive small or medium T-cell lymphoproliferative disorder
Primary cutaneous acral CD8-positive T-cell LPD	Primary cutaneous acral CD8-positive LPD
Mycosis fungoides	Mycosis fungoides
primary cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorder: <ul style="list-style-type: none"> - Lymphomatoid papulosis - primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma 	primary cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorder: <ul style="list-style-type: none"> - Lymphomatoid papulosis - primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma
subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma	subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
primary cutaneous gamma/delta T-cell lymphoma	primary cutaneous gamma/delta T-cell lymphoma
primary cutaneous CD8-positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma	primary cutaneous CD8-positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma
	primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, NOS
INTESTINAL T-CELL AND NK-CELL LYMPHOID PROLIFERATIONS AND LYMPHOMAS	
indolent clonal T-cell LPD of the gastrointestinal tract	indolent T-cell lymphoma of the gastrointestinal tract
indolent NK-cell LPD of the gastrointestinal tract	indolent NK-cell LPD of the gastrointestinal tract
type II refractory celiac disease	
enteropathy-associated T-cell lymphoma	enteropathy-associated T-cell lymphoma
monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma	monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma
intestinal T-cell lymphoma, NOS	intestinal T-cell lymphoma, NOS
hepatosplenic T-cell lymphoma	hepatosplenic T-cell lymphoma
peripheral T-cell lymphoma, NOS	peripheral T-cell lymphoma, NOS
follicular helper T-cell lymphoma <ul style="list-style-type: none"> - follicular helper T-cell lymphoma, angioimmunoblastic type - follicular helper T-cell lymphoma, follicular type - follicular helper T-cell lymphoma, NOS 	nodal T-follicular helper (TFH) cell lymphoma <ul style="list-style-type: none"> - nodal TFH cell lymphoma, angioimmunoblastic-type - nodal TFH cell lymphoma, follicular-type - nodal TFH cell lymphoma, NOS

Table 1 Pathologische Klassifikation reifer T- und NK-Zell Lymphome (Campo et al. 2022; Allagio et al. 2022) (Forts.)

INTERNATIONAL CONSENSUS CLASSIFICATION	WHO CLASSIFICATION, 5th EDITION
anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive	ALK-positive anaplastic large cell lymphoma
anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative	ALK-negative anaplastic large cell lymphoma
breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma	breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma

Rot und blau markierte Entitäten unterscheiden sich zwischen der "International Consensus Classification" (rot) und der aktuellen WHO-Klassifikation (blau). Fettgedruckt sind Entitäten, bei denen sich im Vergleich zur 4. Ausgabe der WHO-Klassifikation von 2017 signifikante Änderungen ergeben haben. Kursiv geschrieben sind vorläufige Entitäten der "International Consensus Classification".

PTCL weisen reife oder postthymische Differenzierungsantigene auf und werden nach dem bestimmenden Manifestationsort in nodale, extranodale, leukämische und kutane PTCL unterteilt. Vorläufer-T-Zell-Lymphome exprimieren je nach Reifungsgrad prätymische oder intrathymische Differenzierungsantigene.

Die Entitäten sind regional unterschiedlich verteilt. Im karibischen und japanischen Raum ist die Assoziation der HTLV1-Infektion mit der adulten T-Zell-Leukämie bekannt. In Asien wird das nasale NK-Zell-Lymphom gehäuft beobachtet. Unter den PTCL sind die unspezifizierten peripheren T-Zell-Lymphome (PTCL NOS) am häufigsten (ca. 26%), gefolgt von angioimmunoblastischen T-Zell-Lymphomen (AITL) (ca. 20%) und den NK-Zell/T-Zell-Lymphomen (Vose et al. 2008).

Zu den nodalen T-Zell-Lymphomen mit follikulärem T-Helferzell-Phänotyp zählen das AITL, die follikuläre Variante des PTCL sowie andere nodale PTCL mit follikulärem Phänotyp.

Primär kutan verlaufende PTCL zeigen in der Regel eine geringe Wachstumstendenz und einen prognostisch günstigen Verlauf. Lymphoblastische Lymphome sind sehr aggressiv und erfordern eine komplexe intensive Therapie. Da sich die Behandlung dieser beiden Entitäten grundsätzlich von der Therapie der PTCL unterscheidet, wird sie in den entsprechenden Kapiteln behandelt (kutane Lymphome und aggressive Lymphome).

Unterscheidung nodale, extranodale, leukämische und kutane PTCL

häufigste Entitäten sind PTCL NOS und AITL

Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie der meisten PTCL ist im Wesentlichen ungeklärt. Bei einigen Entitäten scheinen virale Infektionen eine wichtige pathogenetische Rolle zu spielen. So ist das extranodale NK/T-Zell-Lymphom mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) assoziiert und die HTLV1-positive adulte T-Zell-Leukämie findet sich überwiegend in Endemie-Gebieten bei mit HTLV-1 infizierten Patienten. Für die Entstehung anderer PTCL werden (auto-)immunologische Faktoren diskutiert. So entwickelt sich das Enteropathie-assoziierte T-Zell-Lymphom (EATL) überwiegend auf dem Boden einer Zöliakie und kann dieser auch vorausgehen. Die Inzidenz des hepatosplenischen Gamma/Delta-Lymphoms ist höher bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie oder nach Transplantation.

Als "cell of origin" für AITL und ca. 20% der PTCL-NOS wurden follikuläre Helferzellen (Tfh) identifiziert (Timmins et al. 2020). Auch für andere PTCL-Entitäten konnten die Ursprungszellen charakterisiert werden (Bachy et al. 2020; Marchi & O'Connor

2020). Zudem wurden anhand von Gen-Expressions-Profilen (GEP) und Next-Generation Sequencing (NGS) einige molekulare Mechanismen als pathogenetische Treiber beschrieben (Pearse & Pro 2020; Marchi & O'Connor 2020). Bei einem Drittel der Patienten mit PTCL liegen Mutationen im TET2-Gen vor, die mit höheren Erkrankungsstadien und einem kürzeren progressionsfreien Überleben (PFS) assoziiert sind (Lemmonier et al. 2012). Circa 60–80% der anaplastischen großzelligen T/NK-Zell-Lymphome (ALCL) exprimieren die anaplastische Lymphomkinase (ALK), der zumeist eine Translokation t(2;5) zugrunde liegt. Hierbei fusioniert das NPM-Gen (Nucleophosmin) mit dem Gen für die ALK-Tyrosinkinase auf Chromosom 2. Folge des Fusionsprodukts NPM/ALK sind eine gestörte Apoptose und ein gesteigertes Zellwachstum. Andere Lymphomentitäten können hierdurch ausgeschlossen werden. Das ALK-Protein ist am häufigsten bei jungen Patienten nachweisbar, die ein signifikant besseres Ansprechen auf Chemotherapie und eine deutlich höhere Überlebensrate zeigen (Savage et al. 2008; Schmitz et al. 2010). Dies gilt insbesondere für Patienten im Alter über 40 Jahren (Sabon et al. 2012).

Klinik und Diagnostik

Der Altersgipfel der Patienten liegt mit Ausnahme des ALCL zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr. Bei Patienten mit ALK+ bzw. ALK- ALCL beträgt es 30–34 bzw. 50–58 Jahre. Klinisch verhalten sich T-Zell-Lymphome heterogen. Neben Allgemeinsymptomen und Lymphknotenschwellungen sind bei extranodalem Befall organspezifische Beschwerden möglich. Circa ein Drittel aller PTCL und nahezu alle NK-Zell-Lymphome manifestieren sich initial an extranodalen Lokalisationen. Vor allem das AITL ist durch eine ausgeprägte Allgemeinsymptomatik mit generalisierter Lymphknotenschwellung, Fieberschüben, Gewichtsabnahme, Hautausschlägen und Infektanfälligkeit gekennzeichnet. Das hepatosplenische Gamma/Delta-Lymphom betrifft überwiegend junge Männer, die durch eine isolierte Hepatosplenomegalie ohne periphere Lymphadenopathie, häufig auch mit Thrombozytopenie und ausgeprägter B-Symptomatik auffällig werden. Beim subkutanen pannikulitischen T-Zell-Lymphom finden sich multiple subkutane Lymphome, insbesondere an Extremitäten und Rumpf. Patienten mit EATL klagen über Bauchschmerzen (ca. 80%), Gewichtsverlust (ca. 80%) und Diarrhöen (ca. 40%). Als schwerwiegende Komplikation können rezidivierende Dünndarmulzera mit Perforationen auftreten. Sofern es sich nicht um eine rein leukämische Variante der PTCL handelt, sollte die Diagnosesicherung immer anhand eines histologischen Präparates erfolgen. Da nodale PTCL nicht durch ein spezielles immunphänotypisches Muster charakterisiert werden können, sind neben der morphologischen Beurteilung molekulargenetische Untersuchungen zum Nachweis eines monoklonal rearrangierten T-Zell-Rezeptor-Gens notwendig. Beim subkutanen pannikulitischen T-Zell-Lymphom ist beispielsweise in 75% der Fälle ein $\alpha\beta$ -T-Zell-Rezeptor-Rearrangement nachweisbar, beim EATL ein Rearrangement der TCR- γ -Gene. Zudem kommen weitere molekulargenetische Methoden zum Einsatz, um z. B. entitätsspezifisch Hybridgene wie NPM/ALK bei ALCL nachzuweisen.

Das Ausbreitungsstadium richtet sich mit Ausnahme der kutanen Lymphome nach Ann-Arbor. Beim ALCL sollte wegen der relativ häufigen Skelettbeteiligung eine FDG-PET erfolgen. Laborchemisch finden sich insbesondere beim AITL häufig paraneoplastische Epiphänomene wie positiver Rheumafaktor, polyklonale Gammopathie, Eosinophilie, Kälteagglutinine/Kryoglobuline oder Hämolysezeichen.

*extranodaler Befall
häufiger als bei
B-Zell-Lymphomen*

*heterogene klinische
Symptomatik*

Prognosefaktoren

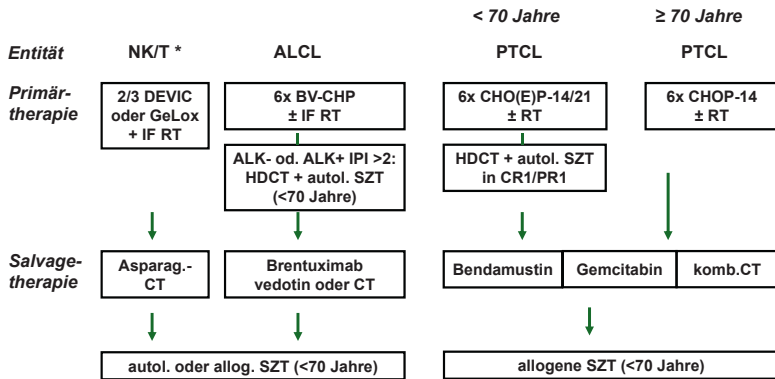
T-Zell-Lymphome weisen eine im Vergleich zu B-Zell-Lymphomen ungünstigere Prognose auf. Der internationale Prognose-Index (IPI) ist auch bei PTCL relevant (Ellin et al. 2014). Anhand eines modifizierten Prognoseindex für PTCL NOS (PIT) kann zudem unter Berücksichtigung der Parameter Alter, Allgemeinzustand, LDH und KM-Befall eine Niedrigrisiko- und Hochrisikogruppe unterschieden werden (Gallamini et al. 2004). Allerdings hat sich der PIT in der klinischen Routine bisher nicht durchgesetzt. Inwieweit der speziell für PTCL NOS entwickelte Prognoseindex, der die Faktoren Albumin, Performance-Status, Stadium und Neutrophilenzahl einbezieht, Anwendung finden wird, bleibt abzuwarten (Federico et al. 2018). Männer weisen eine schlechtere Prognose auf als Frauen. Bei Patienten mit AITL sind Faktoren wie Aszites, Ödemen oder Hautsymptome, aber auch B-Symptome und Thrombozyten < 150/nl prognostisch ungünstig (Federico et al. 2013). Zu den Gründen für die im Vergleich zu Patienten mit aggressiven B-Zell-Lymphomen ungünstigere Prognose der Patienten zählen u. a. eine höhere intrinsische Chemoresistenz und der vergleichsweise höhere IPI.

IPI auch bei PCTL relevant

Die 5-Jahres-Überlebensrate für alle T-NHL liegt bei circa 40 %, wobei das T-lymphoblastische und einige Formen der peripheren T-NHL mit < 30 % schlechter abschneiden. In einer Analyse von 340 Patienten mit PTCL NOS betrug das 5-Jahres-Überleben 32 % (Weisenburger et al. 2011). Besonders ungünstig ist die Prognose von Patienten mit hepatosplenischem Gamma/Delta-T-Zell-Lymphom oder EATL (Wöhler et al. 2004; Foss et al. 2020). Hingegen sind die Überlebensraten von Patienten mit ALCL deutlich besser (ca. 60 %).

5-Jahres-Überleben aller T-NHL ca. 40 %

Therapie von Patienten mit PTCL außerhalb klinischer Studien



ALCL: anaplastisches großzelliges Lymphom; PTCL: periphere T-Zell-Lymphome; HDCT: Hochdosischemotherapie; Asparag.-CT: Asparaginase-basierte Chemotherapie; komb. CT: Kombinationschemotherapie.

Abbildung 1. Therapie von Patienten mit PTCL außerhalb klinischer Studien

*Prognose ungünstiger
als bei B-Zell-
Lymphomen*

Therapie peripherer T-Zell-Lymphome (PTCL)

T-Zell-Lymphome zählen mit Ausnahme der kutanen Lymphome zu den aggressiven Lymphomen. Trotz der im Vergleich zu B-Zell-Lymphomen ungünstigeren Prognose ist die Therapienintention in den meisten Fällen kurativ. Vorschläge für eine Standardtherapie der PTCL basieren im Wesentlichen auf Ergebnissen von Phase-II- und auch einiger Phase-III-Studien (d'Amore et al. 2015; Bachy et al. 2020). Ein der Besonderheit von PTCL Rechnung tragender Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt.

Therapie nodaler und extranodaler PTCL

Primärtherapie

*CHOEP Primärtherapie
der Wahl bei jüngeren
Patienten*

Mit Ausnahme des ALK-positiven ALCL unterscheiden sich die einzelnen PTCL-Entitäten nicht signifikant in ihrem Ansprechen auf eine Anthrazyklin-basierte Chemotherapie. Nach 6–8 Zyklen CHOP werden bei ca. 15–40% der Patienten langfristige Remissionen erreicht. Unterschiede ergeben sich vor allem wegen des unterschiedlichen Anteils von Patienten mit ALK-positiven ALCL, deren 5-Jahres-Überleben nach konventioneller Chemotherapie > 65% beträgt. Während sich in einer früheren retrospektiven Studie zwischen Anthrazyklin-haltigen und Anthrazyklin-freien Regimen kein Unterschied im Überleben von Patienten mit PTCL-NOS und AITL gezeigt hatte (Vose et al. 2008), war eine Doxorubicin-haltige Therapie in einer neueren prospektiven Kohortenstudie (n=499) mit einem Überlebensvorteil verbunden (Carson et al. 2017). Daten der DSHNHL und des schwedischen Lymphomregisters weisen darauf hin, dass die Zugabe von Etoposid zu CHOP bei Patienten ≤ 60 Jahren mit PTCL und normaler LDH zu einem signifikanten Vorteil im ereignisfreien Überleben (Schmitz et al. 2010) und bei Patienten < 60 Jahren zu einem Vorteil im progressionsfreien Überleben führen kann (Ellin et al. 2014). Unter Therapie mit dosisadjustiertem EPOCH lagen PFS und OS nach 2 Jahren in einer kleinen Phase-II-Studie (N=41) bei 53% bzw. 73% (Maeda et al. 2017). In den ESMO-Guidelines wird CHOEP als Primärtherapie nodaler PTCL empfohlen (d'Amore et al. 2015).

Therapieintensivierungen mit VIP-rABVD oder mit einer Cisplatin-basierten Kombination (GEM-P) führten in randomisierten Studien gegenüber CHOP zu keinen höheren Überlebenszeiten (Simon et al. 2010; Gleeson et al. 2018). Auch die Hinzunahme des Antifolats Pralatrexat zu einer anthracyklinfreien Kombination (CEOP) zeigte in einer Phase-II-Studie keinen Vorteil (Advani et al. 2016). Der Einsatz des Histon-Deacetylase-Inhibitor Romidepsin war in Kombination mit CHOP weder in einer Phase-Ib/II, noch in einer Phase-III-Studie mit Überlebensvorteilen verbunden (Dupuis et al. 2015; Bachy et al. 2021). Auch durch den Einbezug von Fludarabin in eine Kombinationstherapie hatte sich keine Verbesserung der Ansprechraten ergeben (Weidmann et al. 2010).

*Alemtuzumab-CHOP
ohne Vorteil gegenüber
CHOP*

Die Kombination aus Alemtuzumab und CHOP wurde in zwei prospektiv randomisierten geprüft. In der DSHNHL 2006–1B (ACT-2)-Studie zum Vergleich von 6 Zyklen CHOP-14 mit oder ohne Alemtuzumab bei älteren Patienten mit PTCL (61–80 Jahre) zeigte unter A-CHOP zwar eine höhere CR-Rate (60% vs. 43%), die Überlebensraten unterschieden sich jedoch nicht (Wulf et al. 2021). Auch in einer randomisierten Studie mit jüngeren Patienten (ACT-1) ergab sich trotz höherer

CR-Raten unter A-CHOP (52 % vs 42 %) kein Unterschied im 3-Jahres EFS (35 % vs. 26 %) und OS (52 % vs. 50 %) (d'Amore et al. 2018).

ALCL

Der Austausch von Vincristin im CHOP-Protokoll durch das gegen CD30 gerichtete Antikörperkonjugat Brentuximab-Vedotin (BV) hatte sich in einer Phase-I-Studie als vielversprechend mit einer Ansprechrate von 100 % erwiesen (Fanale 2018). In der daraufhin durchgeführten doppel-blinden, Placebo-kontrollierten randomisierten ECHOLON-2 Studie führte BV-CHP gegenüber CHOP zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) von 20,8 auf 48,2 Monate (Horwitz et al. 2019). Auch das Gesamtüberleben (OS) war unter BV-CHP signifikant besser mit einem um 34 % geringeren Todesfallrisikos im Vergleich zu CHOP. Die Rate febriler Neutropenien und peripherer Neuropathien war zwischen beiden Armen nicht unterschiedlich. Auch nach 5 Jahren zeigt sich ein signifikanter Vorteil im PFS (51,4 % vs. 43,0 %) und OS (70,1 % vs. 61,0 %) zugunsten von BV-CHP (Horwitz et al. 2022). Das Ergebnis geht maßgeblich auf den hohen Anteil von Patienten mit sALCL zurück, die mit 70 % der eingeschlossenen 452 Patienten vertreten waren. Für andere Entitäten war kein signifikanter Vorteil erkennbar. Diese Ergebnisse führten zur Zulassung von BV in der Primärtherapie von ALCL.

*Therapie der Wahl
bei ALCL: Brentuximab-
Vedotin + CHP*

Konsolidierung

Die konsolidierende **HDCT mit ASCT** wurde bisher in fünf voll publizierten prospektiven Studien untersucht (Corradini et al. 2006; Rodriguez et al. 2007; Mercadal et al. 2008; Reimer et al. 2009; d'Amore et al. 2012). Bei einer Transplantationsrate von 41 %–74 % betragen die Remissionsraten 59–81 % und das Überleben je nach Patientenselektion 21 %–73 %. In der deutschen Studie konnten letztlich 55 von 83 eingeschlossenen Patienten transplantiert werden (Reimer et al. 2009). 58 % der Patienten erreichten eine CR und das Überleben der transplantierten Patienten war signifikant besser als das nichttransplantierten Patienten. Als wichtige prognostische Parameter erwiesen sich die Chemosensitivität des Lymphoms und der aalPI bzw. PIT. In der Studie aus Skandinavien wurden 115 von 160 initial eingeschlossenen Patienten (72 %) autolog transplantiert (d'Amore et al. 2012). Neunzig der 115 Patienten (78 %) befanden sich 3 Monate nach ASCT in CR und das 5-Jahres-Gesamtüberleben bzw. progressionsfreie Überleben (PFS) lag bei 51 % bzw. 44 %.

*Konsolidierende
HDCT mit ASCT in erster
Remission sinnvoll*

Erwartungsgemäß sind die Therapieergebnisse am besten, wenn die ASCT in erster CR erfolgt (Kyriaku et al. 2008). In einer Beobachtungsstudie mit 119 PTCL-Patienten in CR war eine konsolidierende ASCT im Vergleich zu Patienten ohne ASCT mit einem signifikant besseren OS verbunden (Park et al. 2019). Auch schwedische Registerdaten unterstreichen den Stellenwert einer konsolidierenden ASCT (Ellin et al. 2014). Von 252 Patienten mit PTCL und EATL waren 128 für eine ASCT vorgesehen, deren 5-Jahres PFS und OS mit 41 % bzw. 48 % signifikant besser war als das nicht-transplantierten Patienten (5-Jahres PFS 20 %, OS 26 %). Eine gemeinsame Analyse der spanischen GELTAMO und der italienischen FIL von 174 Patienten mit PTCL in CR1 zeigte ebenfalls einen signifikanten Vorteil zugunsten einer ASCT in Bezug auf PFS (HR 0,57] und OS [HR 0,57] (Garchia-Sancho et al. 2022).

Demgegenüber lag das 5-Jahres PFS und OS von Patienten, die auf eine Induktionstherapie angesprochen hatten, in einer retrospektiven Studie aus Frankreich

bei 60 % bzw. 45 %, ohne dass sich hier durch eine konsolidierende ASCT Vorteile ergeben haben (Fossard et al. 2018). Auch in einer kleinen retrospektiven Arbeit aus Philadelphia (N=48) zeigte sich zwischen in CR1-transplantierten und nicht transplantierten Patienten kein Unterschied im PFS oder OS (Yam et al. 2016).

Ergebnisse einer explorativen Analyse der ECHELON-2 Studie zu Patienten in CR kommen hingegen zu einem anderen Ergebnis: Das mediane PFS betrug bei Patienten, die keine konsolidierende ASCT erhielten, 55,6 Monate, während es bei Patienten mit ASCT noch nicht erreicht war. Die PFS-Hazard Ratio lag bei 0,36, d. h. das Risiko für ein PFS-Ereignis war bei Patienten mit ASCT um 64 % reduziert (Savage et al. 2022).

Da eine konsolidierende ASCT in der Mehrzahl der Studien mit Vorteilen im PFS und OS verbunden war, sollte sie mit Ausnahme der prognostisch günstigen ALK+ ALCL bei jüngeren Patienten in zufriedenstellendem Allgemeinzustand eingesetzt werden (d'Amore et al. 2015) (Abbildung 1).

Die DSHNHL 2006–1A (AATT)-Studie zum Vergleich einer allogenen mit einer autologen SCT als Konsolidierung nach Induktion mit 4 Zyklen CHOEP-14 und einem Zyklus DHAP wurde nach Rekrutierung von 103 Patienten vorzeitig beendet, da sich für die allogene SCT wegen hoher Toxizität kein Vorteil ergeben hatte. Auch nach 3 Jahren zeigte sich kein Unterschied in den Überlebensraten (Schmitz et al. 2021). Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine retrospektive Auswertung aus Houston, in der sich kein Unterschied im 4-Jahres-Überleben von Patienten ergeben hatte, die in erster CR autolog oder allogenen transplantiert wurden (84 % bzw. 83 %) (Beitinjaneh et al. 2015). Allerdings sind, wie in einer französischen Studie berichtet, niedrige transplantationsassoziierte Mortalitätsraten (< 10 %) möglich (Loirat et al. 2015) und auch bei sehr aggressiven Entitäten wie dem hepato-splenischen T-Zell-Lymphom können nach allogener SCT Langzeitremissionen erreicht werden (Tanase et al. 2015).

in der Primärtherapie kein Vorteil durch eine konsolidierende allogene SCT

NK/T-Zell-Lymphom

In Ermangelung randomisierter Studien ist eine Standardtherapie für Patienten mit nasalem NK/T-Zell-Lymphom in lokalisierten Stadien IE/IIe nicht gut definiert. In der Regel kommt eine simultane oder auch sequenzielle Radiochemotherapie zum Einsatz [37,38]. Im historischen Vergleich sind anthrazyklinfreie Protokolle wie DeVIC (Dexamethason, Etoposid, Ifosfamid, Carboplatin) oder VIPD (Etoposid, Ifosfamid, Cisplatin, Dexamethason) effektiver als CHOP (Tse & Kwong 2017; Yamaguchi & Miyazaki 2017). Dies gilt auch für Asparaginase-haltige Regime wie LOP (L-Asparaginase, Vincristin, Dexamethason) oder P-GEMOX (Pegasparaginase, Gemcitabin, Oxalipatin), die in retrospektiven Studien zu Überlebensraten nach 1–3 Jahren von 77 %–79 % führten (Huang et al. 2017; Wei et al. 2017). In fortgeschrittenen Stadien sollten Asparaginase-haltige Protokolle verabreicht werden. In einer kleinen randomisierten Studie aus China (n=42) erwiesen sich 6 Zyklen DDGP (Dexamethason, Cisplatin, Gemcitabin, Pegasparaginase) im Vergleich zum SMILE-Protokoll (Dexamethason, Methotrexat, Ifosfamid, L-Asparaginase, Etoposid) als signifikant überlegen (CR-Rate 71 % vs. 29 %; 2-Jahres OS 74 % vs. 45 %) (Li et al. 2016).

bei NK/T-Zell-Lymphomen besser anthrazyklinfreie Kombinationen

Rezidivtherapie

Registerdaten aus Kanada zeigen, dass Rezidive oder ein primärer Progress etwa ein halbes Jahr nach Primärdiagnose auftreten (Mak et al. 2013). Die Prognose rezidivierter Patienten ist in der Regel sehr ungünstig. In der kanadischen Studie mit 153 Patienten, die keine autologe SCT erhalten hatten, betrug das PFS 3,1 Monate und das OS 5,5 Monate. Ein schlechter Performance-Status (≥ 2) erwies sich als prognostisch besonders ungünstig (Mak et al. 2013).

Bei Patienten mit Rezidiv eines NK/T-Zell-Lymphom führt ein L-Asparaginase-basiertes Protokoll zu hohen CR-Raten und anhaltenden Remissionen (Jaccard et al. 2011). Patienten mit rezidivierten und refraktären systemischen ALCL sollten eine Therapie mit BV erhalten, das in einer Phase-II-Studie mit allerdings BV-naiven Patienten eine Gesamtansprechrate von 86 % und eine CR-Rate von 56 % zeigte (Pro et al. 2012). Auch bei anderen rezidivierten CD30-positiven PTCL kann BV zu Remissionen führen (Horwitz et al. 2014), es liegt hierfür jedoch keine Zulassung vor.

Autologe oder allogene Stammzelltransplantation

Bei jüngeren Patienten in gutem Allgemeinzustand sollte im Rezidivfall eine HDCT mit SCT erwogen werden, sofern sie nicht schon Teil der Primärtherapie war. Als Salvage- bzw. Mobilisierungs-Chemotherapien kommen meist DHAP, GDP oder ICE zum Einsatz (Bachy et al. 2020). Zahlreiche retrospektive Studien mit überwiegend kleinen Fallzahlen berichten je nach Patientenselektion 5-Jahres-PFS/DFS sowie OS-Raten von 12 %–52 % bzw. 33 %–57 % (Abeyakoon et al. 2021). Die Unterschiede dürften vor allem mit dem unterschiedlichen Remissionsstatus zum Zeitpunkt der Transplantation und der unterschiedlichen Zahl von Patienten mit ALK+ ALCL erklärt sein. Vergleichende retrospektive Analysen zeigten keinen Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Patienten mit diffus-großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und PTCL (Kewalramani et al. 2006).

Da eine ASCT jedoch nur bei wenigen Patienten mit PTCL-Rezidiv zu langfristigen Remissionen führt, ist bei jüngeren Patienten, deren Erkrankung vorübergehend kontrolliert werden kann, eine Spendersuche für eine **allogene SCT** sinnvoll (Lunning et al. 2013). In retrospektiven Studien mit heterogenen Patientenkollektiven und unterschiedlichen Konditionierungen wurden anhaltende Remission bei ca. 30 %–50 % berichtet (Schmitz et al. 2018; Abeyakoon et al. 2021). Die NRM-Raten liegen bei 20 %–25 %, Rezidive treten in 30 %–40 % der Fälle auf (Schmitz et al. 2018). Patienten mit Rezidiv eines AITL scheinen besonders von einer allogenen SZT zu profitieren (Fukano et al. 2019; Abeyakoon et al. 2021).

bei jüngeren Patienten mit Rezidiv wenn möglich allogene SCT

Konventionelle Chemotherapie und neuere Substanzen

Patienten, die nicht für eine autologe oder allogene SCT qualifizieren bzw. für die kein Spender zur Verfügung steht, können mit einer alleinigen Monochemotherapie behandelt werden, allerdings sind die Ansprechraten moderat. Zu den aktivsten Einzelsubstanzen zählt Bendamustin, das in einer Phase-II-Studie eine Ansprechrate von 50 % und eine CR-Rate von 28 % zeigte (Damaj et al. 2012). In Kombination mit BV war Bendamustin einer retrospektiven Studie aus Frankreich zufolge mit einer Ansprechrate von 68 % und einem PFS von 8,3 Monaten verbunden – unabhängig von der CD30-Expression (Aubrais et al. 2022). Allerdings ist diese nicht zugelassen. Gemcitabin ist eine mögliche Alternative (Zinzani et al.

2010) (Tabelle 2). Alemtuzumab ist in der Rezidivsituation nur moderat wirksam. Eine schwedische Studie musste wegen hoher therapiessoziierter Mortalität (35%) vorzeitig abgebrochen werden und die Ansprechrate von 14 auswertbaren Patienten mit PTCL betrug 35% (Enblad et al. 2004). Eine Polychemotherapie mit Cisplatin, Gemcitabin und Methylprednisolon führte bei 2 von 15 Patienten (13%) zu einer CR und bei 8 (53%) zu einer PR (Arkenau et al. 2007) bei erwartungsgemäß ausgeprägter Myelotoxizität.

Das Antifolat Pralatrexat, in Deutschland nicht zugelassen, führte in einer Phase-II-Studie mit refraktären/rezidierten PTCL-Patienten zu einer Ansprechrate von 29% bei einer CR-Rate von 11% und einem PFS von 3,5 Monaten (O'Connor et al. 2011). Auch die HDAC-Inhibitoren Romidepsin und Belinostat sind nur moderat wirksam mit Ansprechraten um 30% und in Deutschland nicht verfügbar (Tabelle 2). Lenalidomid führte als Monotherapie in zwei kleineren Studien zu einer Remissionsrate von 22% bzw. 26%, während die Kombination aus Lenalidomid, Vorinostat und Dexamethason in einer Phase-I/II-Studie keine weiteren Vorteile zeigte (Hopfinger et al. 2015).

Die Ansprechrate auf den CCR4-Antikörper Mogamalizumab betrug in einer kleinen Studie 34% (Ogura et al. 2014). Unter Therapie mit dem Aurora-Kinase-A-Inhibitor Alisertib betrug sie in einer Phase-II-Studie 30% (Tabelle 2). In der Phase-III-Studie zeigte sich jedoch kein Vorteil gegenüber dem Vergleichsarm, der je nach Wahl des Arztes aus Pralatrexat, Gemcitabin oder Romidepsin bestehen konnte. Die Ansprechrate betrug 33% unter Alisertib und 45% im Vergleichsarm, das PFS 115 bzw. 104 Tage (O'Connor et al. 2019). Der PI3K- δ,γ -Inhibitor Duvelisib zeigte in einer Phase-I-Studie eine Ansprechrate von 50%, die in Kombination mit Romidepsin bei 58% lag (PTCL NOS: 53%: AITL/TFH: 68%) (Horwitz et al. 2018; Horwitz et al. 2021). Eine Übersicht über die Ansprechraten verschiedener Substanzen gibt Tabelle 2.

Tabelle 2 Ansprechraten einzelner Substanzen bei rezidierten/refraktären PRZL

Substanz	N	CR	PR	PFS (Mo)	Referenz
Gemcitabin	20	30%	25%	n. a.	Zinzani et al. 2010
Bendamustin	60	28%	22%	3,6	Damaj et al. 2012
Lenalidomid	54	11%	11%	2,5	Morschhauser et al. 2013
	39	8%	18%	4,0	Toumishay et al. 2015
Pralatrexat	111	11%	18%	3,5	O'Connor et al. 2011
Romidepsin	45	18%	20%	n. a.	Piekarz et al. 2011
	130	11%	15%	4,0	Coiffier et al. 2012
Belinostat	120	11%	15%	1,6	O'Connor et al. 2015
Mogamalizumab	29	17%	17%	2,0	Ogura et al. JCO 2014
Alisertib	30	7%	23%	3,0	Barr et al. JCO 2015
	102	18%	16%	3,8	O'Connor et al. JCO 2019
Duvelisib	16	19%	31%	8,3	Horwitz et al. Blood 2018

Einer kleinen Fallserie zufolge scheinen Patienten mit TET2-Mutation gut auf eine Therapie mit 5-Azacidin anzusprechen (Lemmonier et al. 2018). Die Kombination aus oralem Azacidin und Rompidepsin zeigte in einer Phase-II-Studie bei r/r Patienten (N=13) eine Ansprechrate von 54 % (Falchi et al. 2021). Besonders hoch war das Ansprechen (80 %), wenn in die Auswertung auch behandlungsnaive Patienten einbezogen wurden und ein tTFH-Phänotyp vorlag (N=15). Bei Patienten mit r/r PTCL und aktivierenden JAK- und/oder STAT-Mutationen führte Ruxolitinib in einer Phase-II-Studie zu einer Ansprechrate von 53 %, bei immunhistochemischem Nachweis einer $\geq 30\%$ igen pSTAT3-Expression lag die Ansprechrate bei 45 % (Moskowitz et al. 2021). Eine Zulassung liegt für diese Indikation nicht vor. Einer aktuellen Metaanalyse zufolge ist eine Monotherapie mit neueren Substanzen ähnlich effektiv wie eine klassische Chemotherapie (Shafagati et al. 2022).

Therapie leukämischer PTCL

Prolymphozytenleukämie vom T-Zell-Typ

Die T-Prolymphozyten-Leukämie (T-PLL) zeichnet sich morphologisch durch einen mindestens 55%igen Anteil von Prolymphozyten aus. Häufig bestehen eine massive Splenomegalie und eine exzessive Leukozytose, nodale oder extranodale Manifestationen finden sich in ca. 25 % der Fälle. Gelegentlich treten leukämische Hautinfiltrate auf. Zytogenetische Aberrationen betreffen vorwiegend die Chromosomen 14, 11 (Deletion 11q23) und 8. Eine Überexpression von TCL1 (14q32,1) findet sich in 60–80 % der Fälle (Dearden et al. 2012; Jain et al. 2017). In einem Konsensus-Papier wurde festgelegt, dass die Diagnose einer PLL gestellt werden kann, wenn sämtliche in Tabelle 3 dargestellten Hauptkriterien vorliegen. Sofern nur die ersten beiden Kriterien gegeben sind, muss zusätzlich eines der Nebenkriterien vorhanden sein (Staber et al. 2019).

Alemtuzumab Therapie der Wahl bei T-PLL

Der Verlauf ist ungünstig, in einer retrospektiven Studie aus Houston mit 119 Patienten betrug das mediane Überleben 19 Monate (Jain et al. 2017). Therapie der Wahl ist die Gabe von Alemtuzumab i. v. über 10–12 Wochen, die in Abhängigkeit von der Vorbehandlung zu Remissionsraten von 50–100 % führt, allerdings ohne kuratives Potenzial (Keating et al. 2002; Jain et al. 2017; Staber et al. 2019). Trotz hoher Ansprechraten liegt die mediane Ansprechdauer unter 2 Jahren. Die An-

Tabelle 3 Kriterien für die Diagnose einer T-PLL (Staber et al. 2019)

Hauptkriterien	Nebenkriterien
> 5x 10 ⁹ /L Zellen mit einem T-PLL Phänotyp (periph. Blut oder KM)	Veränderungen an Chromosom 11 (11q22,3; ATM)
Nachweis einer T-Zell-Klonalität (mittels PCR für die T-Zell-Rezeptor-Gene TRB/TRG oder durch FACS)	Veränderungen an Chromosom 8: idic(8)(p11), t(8;8), Trisomie 8q
Aberration 14q32 or Xq28 oder Expression von Genen der TCL1-Familie (TCL1A/B oder MTCP1).	Veränderungen an Chromosom 5, 12, 13, 22 oder komplexer Karyotyp
	T-PLL-typische klinische Manifestation (z. B. Splenomegalie, Ergüsse)

sprechrate unter Pentostatin alleine oder in Kombination mit Alemtuzumab beträgt bei Patienten mit Rezidiv ca. 45 % bzw. bis zu 75 % (Dearden et al. 2012; Jain et al. 2017).

Bei jüngeren Patienten sollte eine HDCT + ASCT oder wegen des höheren kurativen Potenzials auch eine allogene SZT erwogen werden (Krishnan et al. 2010; Staber et al. 2019; Wiktor-Jedrzejczak et al. 2019). Venetoclax erwies sich bei 2 Patienten mit refraktärer T-PLL als wirksam (Boidol et al. 2017) und die Kombination von Venetoclax mit Ruxolitinib (Hemmung des JAK/STAT-Signalwegs) erscheint vielversprechend (Herboux et al. 2021).

Chronische T-Zell-Leukämie vom Typ der „large granular lymphocytes“ (LGL-Leukämie)

meist indolenter Verlauf

Es handelt sich um eine seltene Form der CLL vom T-Zell- oder NK-Zell-Typ. Mit Ausnahme der NK-Zell-Leukämien, die einen aggressiveren Verlauf aufweisen, ist der klinische Verlauf eher schleichend und indolent mit nur mäßiger Lymphozytose, selten Lymphadenopathie oder Splenomegalie. Auffällig werden die Patienten meist durch eine zunehmende Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie (Lamy et al. 2017). LGL-Leukämien können auch im Rahmen von Autoimmunerkrankungen, rheumatoider Arthritis oder Felty-Syndrom auftreten (Dearden 2010). Morphologisch stellen sich Zellen mit breitem graublauen Zytoplasma und azurophilen Granula (LGL) dar, beim T-Zell-Typ ist der TCR- α/β klonal rearrangiert. In den meisten Fällen kann zunächst abgewartet werden. Bei zunehmender Zytopenie oder Entwicklung systemischer Symptome ist die Einleitung einer immun-suppressiven Therapie, z. B. mit niedrig dosiertem Methotrexat, Cyclophosphamid oder Cyclosporin, sinnvoll (Lamy et al. 2017). In einer Serie von 45 Patienten führte die Gabe von Cyclophosphamid bei Patienten mit T-LGL bzw. NK-LGL zu Ansprechraten von 72 % bzw. 68 % (Moignet et al. 2014). Da sich das Ansprechen oft erst verzögert einstellt, sollte die Therapiedauer mindestens 4 Monate betragen. Im Rezidiv können mit Purinanaloga, Bendamustin oder mit Alemtuzumab häufig noch Remissionen erzielt werden. Der JAK3-Inhibitor Tofacitinib, der in den USA für die Therapie der refraktären rheumatoiden Arthritis zugelassen ist, führte in einer kleinen Pilotstudie zu einem hämatologischen Ansprechen bei 6 von 9 Patienten (Bilori et al. 2015).

T-Zell-Lymphom/Leukämie des Erwachsenen (ATL/L)

Bei der ATL wird durch Integration von HTLV1-Genom und nachfolgender Produktion eines transregulatorischen Proteins (HTLV1 tax) eine maligne Transformation von T-Zellen induziert. Das Lebenszeitrisko für die Entwicklung eines ATL beträgt bei HTLV1-infizierten Personen 3–5 % (Ishitsuka & Tamura 2014). Aggressiv verlaufende Formen (akut leukämisch, lymphomatös, ungünstig verlaufender chronischer Typ) können von indolenten ATL (smouldering und günstig verlaufender chronischer Typ) unterschieden werden (Wolf et al. 2022). Eine Expression des natural killer receptor KIR3DL2 ist mit der akuten Form der ATL assoziiert. Am häufigsten ist der akute Verlauf mit Leukozytose, Hepatosplenomegalie, Hyperkalzämie und lytischen Knochenläsionen. Es kommt zur Infiltration multipler Organe (Lymphknoten, Leber, Milz, Lunge und Haut) und die Überlebenszeit ist wie beim

Lymphomtyp kurz. Die chronische und „smouldering“ Verlaufsform wird häufig von einem Exanthem begleitet und verläuft relativ blande. Morphologisch zeigt sich ein polymorphes Bild mit teilweise multinukleären Riesenzellen und häufig stark lobulierten Zellkernen (flower cells). Zur Diagnose führt neben dem immunzytologischen Nachweis von T-Zell-Markern die molekulargenetische Darstellung des TCR-Rearrangements mit Nachweis von HTLV1-Genom. Sehr häufig bestehen chromosomale Aberrationen.

Eine Standardtherapie ist nicht definiert. Während sich die akute leukämische Form meist als chemorefraktär erweist, führt eine Polychemotherapie bei Patienten mit Lymphom-Typ des ATL bei mehr als der Hälfte der Patienten zu Remissionen (Hleihel et al. 2021). Da diese in der Regel jedoch nur von kurzer Dauer sind, sollte bei geeigneten Patienten frühzeitig eine Spendersuche für eine allogene SCT eingeleitet werden (Kawada et al. 2015; Cook et al. 2019; Wolf et al. 2022). Mogamulizumab, ein gegen CCR4 gerichteter humanisierter Antikörper, wurde in Japan für Patienten mit rezidivierter/refraktärer ATL zugelassen, da Ansprechraten von 50% berichtet wurden. In einer Phase-II-Studie mit r/r ATL (N=21) lag das Ansprechen jedoch nur bei 11% mit einem PFS von ca. einem Monat (Philipps et al. 2019). Derzeit wird der Einsatz des KIR3DL2-Inhibitors Lacutamab in einer randomisierten Phase-II-Studie bei Patienten mit PTCL einschließlich ATL untersucht (Cheminant et al. 2022).

Die chronischen bzw. smouldering Verlaufsformen sprechen gut auf eine antivirale Therapie mit Zidovudin und Interferon-alpha an (Bazarbachi et al. 2010; Cook et al. 2019).

Erklärung zu Interessenkonflikten

M. Dreyling erhielt Forschungsunterstützung von Abbvie, Bayer, BMS/Celgene, Gilead/Kite, Janssen, Roche und war Beiratsmitglied von Abbvie, Bayer, BMS/Celgene, Gilead/Kite, Janssen, Roche und erhielt Honorare oder Kostenerstattungen von Abbvie, Bayer, BMS/Celgene, Gilead/Kite, Janssen, Roche. M. Henrich, F. Zettl, C. Schmidt, M. Kremer geben keine Interessenkonflikte an.

Literatur

- Abeyakoon C, van der Weyden C, Harrop S et al (2020) Role of haematopoietic stem cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma. *Cancers* 12: 3125; doi: 10.3390/cancers12113125
- Advani RH, Ansell SM, Lechowicz MJ et al (2016) A phase II study of cyclophosphamide, etoposide, vincristine and prednisone (CEOP) alternating with Pralatrexate (P) as front line therapy for patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL): final results from the T-cell consortium trial. *Br J Haematol* 172: 535–44
- Allagio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al (2022) The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36: 1720–48
- Arkenau HT, Chong G, Cunningham D et al (2007) Gemcitabine, cisplatin and methylprednisolone for the treatment of patients with peripheral T-cell lymphoma: The Royal Marsden Hospital experience. *Haematologica* 92: 271–72
- Aubrais R, Bouabdallah K, Chartier L et al (2022) Salvage therapy with brentuximab-vedotin and bendamustine for patients with R/R PTCL: a retrospective study from the LYSA. *Blood Adv* Dec 10; doi: 10.1182/bloodadvances.2022008524
- Bachy E, Broccoli A, Dearden C et al (2020) Controversies in the treatment of peripheral T-cell lymphoma. *HemaSphere* 4: 5e461
- Bachy E, Camus V, Thiebtemont C et al (2021) Romidepsin plus CHOP versus CHOP in patients with previously untreated peripheral T-cell lymphoma: results of the Ro-CHOP phase III study (Conducted by LYSA). *J Clin Oncol* 40: 242–51
- Barr PM, Li H, Spier C et al (2015) Phase II Intergroup trial of alisertib in relapsed and refractory peripheral T-cell lymphoma and transformed mycosis fungoides: SWOG 1108. *J Clin Oncol* 33: 2399–2404
- Bazarbachi A, Plumelle Y, Ramos JC et al (2010) Meta-analysis on the use of zidovudine and interferon-alfa in adult T-cell leukemia/lymphoma showing improved survival in the leukemic subtypes. *J Clin Oncol* 28: 4177–83
- Beitinjaneh A, Saliba RM, Medeiros LJ et al (2015) Comparison of survival in patients with T cell lymphoma after autologous and allogeneic stem cell transplantation as a frontline strategy or in relapsed disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 21(5): 855–59
- Bilori B, Thota S, Clemente MJ et al (2015) Tofacitinib as a novel salvage therapy for refractory T-cell large granular lymphocytic leukemia. *Leukemia* 29: 2427–29
- Boidol B, Kornauth C, van der Kouwe E et al (2017) First-in-human response of BCL-2 inhibitor venetoclax in T-cell prolymphocytic leukemia. *Blood* 130: 2499–2503
- Campo E, Jaffe ES, Cook JR et al (2022) The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood* 140: 1229–53
- Carson KR, Horwitz SM, Pinter-Brown LC et al (2017) A prospective cohort study of patients with peripheral T-cell lymphoma in the United States. *Cancer* 123: 1174–83
- Cheminant M, Lhermitte L, Bruneau J et al (2022) KIR3DL2 contributes to the typing of acute adult T-cell leukemia and is a potential therapeutic target. *Blood* 140: 1522–32
- Coiffier B, Pro B, Miles Prince H et al (2012) Results from a pivotal, open-label, Phase II study of romidepsin in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma after prior systemic therapy. *J Clin Oncol* 30: 631–36
- Cook LB, Fuji S, Hermine O et al (2019) Revised adult t-cell leukemia-lymphoma International Consensus Meeting Report. *J Clin Oncol* 37: 677–87
- Corradini P, Tarella C, Zallio F et al (2006) Long-term follow-up of patients with peripheral T-cell lymphomas treated up-front with high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. *Leukemia* 20: 1533–38
- Damaj G, Gressin R, Bouabdallah K et al (2012) Results from a prospective, open-label, phase II trial of bendamustine in refractory or relapsed T-cell lymphomas: the BENTLY trial. *J Clin Oncol* 31: 104–10
- d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF et al (2012) Up-front autologous stem-cell trans-plantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *J Clin Oncol* 30: 3093–99
- d'Amore F, Gaulard P, Trümper L et al (2015) Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Suppl* 5: v108–15
- d'Amore F, Leppa S, Gomes da Silva M et al (2018) Final analysis of the front-line phase III randomized ACT-1 trial in younger patients with systemic peripheral T-cell lymphoma treated with CHOP chemotherapy with or without alemtuzumab and consolidated by autologous hematopoietic stem cell transplant. *Blood* 132 (suppl 1): abstr. 998
- Dearden C (2010) Large granular lymphocytic leukaemia pathogenesis and management. *Br J Haematol* 152: 273–83
- Dupuis J, Morschhauser F, Ghesquières H et al (2015) Combination of romidepsin with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in previously untreated patients with peripheral T-cell lymphoma: a non-randomised, phase 1b/2 study. *Lancet Haematol* 2: e160–65
- Ellin F, Landström J, Jerkeman M, Relander T (2014) Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry. *Blood* 124:1570–77
- EI-Sharkawi D, Attygalle A, Dearden C (2022) Mature T-Cell leukemias: challenges in diagnosis. *Front Oncol* 12: 777066
- Enblad G, Hagberg H, Erlanson M et al (2004) A pilot study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) therapy for patients with relapsed or chemotherapy-refractory peripheral T-cell lymphomas. *Blood* 103: 2920–24
- Epperla N, Ahn KW, Litovich C et al (2019) Allogeneic hematopoietic cell transplantation provides effective salvage despite refractory disease or failed prior autologous transplant in angioimmunoblastic T-cell lymphoma: A CIBMTR analysis. *J Hematol Oncol* 12(1): 6
- Falchi L, Ma H, Klein S et al (2021) Combined oral 5-azacytidine and romidepsin are highly effective in patients with PTCL: a multicenter phase 2 study. *Blood* 137: 2161–70

- Fanale MA, Horwitz SM, Forero-Torres A et al (2018) Five-year outcomes for frontline brentuximab vedotin with CHP for CD30-expressing peripheral T-cell lymphomas. *Blood* 131: 2120–24
- Federico M, Rudiger T, Bellei M et al (2013) Clinicopathologic characteristics of angioimmunoblastic T-cell lymphoma: analysis of the international peripheral T-cell lymphoma project. *J Clin Oncol* 31: 240–46
- Federico M, Bellei M, Marcheselli L et al (2018) Peripheral T cell lymphoma, not otherwise specified (PTCL-NOS). A new prognostic model developed by the International T cell Project Network. *Br J Haematol* 181: 760–69
- Foss FM, Horwitz SM, Cavallero M et al (2020) Incidence and outcomes of rare T cell lymphomas from the T Cell Project: hepatosplenic, enteropathy associated and peripheral gamma delta T cell lymphomas. *Am J Hematol* 95: 151–55
- Fossard G, Broussais F, Coelho I et al (2018) Role of up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma for patients in response after induction: an analysis of patients from LYSA centers. *Ann Oncol* 29: 715–23
- Friedberg JW, Mahadevan D, Cebula E et al (2014) Phase II study of alisertib, a selective aurora A kinase inhibitor, in relapsed and refractory aggressive B- and T-cell non-Hodgkin lymphomas. *J Clin Oncol* 32: 44–50
- Gallamini A, Stelitano C, Calvi R et al (2004) Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PRCL-U), a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood* 103: 2474–79
- García-Sancho AM, Bellei M, López-Parra M et al (2022) Autologous stem-cell transplantation as consolidation of first-line chemotherapy in patients with peripheral T-cell lymphoma: a multicenter GELTAMO/FIL study. *Haematologica* 107: 2675–84
- Gleeson M, Peckitt C, To YM et al (2018) CHOP versus GEM-P in previously untreated patients with peripheral T-cell lymphoma (CHEMO-T): a phase 2, multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet Hematol* 5: e190–e200
- Herbaux C, Kornauth C, Poulain S (2021) BH3 profiling identifies ruxolitinib as a promising partner for venetoclax to treat T-cell prolymphocytic leukemia. *Blood* 137: 3495–3506
- Hleihel R, Akkouché A, Skayneh H et al (2021) Adult T-Cell Leukemia: a Comprehensive overview on current and promising treatment modalities. *Curr Oncol Rep* 23: 41
- Hopfinger G, Nösslinger T, Lang A et al (2014) Lenalidomide in combination with vorinostat and dexamethasone for the treatment of relapsed/refractory peripheral T cell lymphoma (PTCL): report of a phase I/II trial. *Ann Hematol* 93: 459–62
- Horwitz SM, Advani RH, Bartlett NL et al (2014) Objective responses in relapsed T-cell lymphomas with single-agent brentuximab vedotin. *Blood* 123: 3095–3100
- Horwitz S, Koch R, Porku P et al (2018) Activity of the PI3K- δ , γ inhibitor duvelisib in a phase 1 trial and preclinical models of T-cell lymphoma. *Blood* 131: 888–98
- Horwitz S, O'Connor OA, Pro B et al (2019) Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 393 (10168): 229–40
- Horwitz S, Moskowitz AJ, Mehta-Shah N et al (2021) The combination of duvelisib and romidepsin (DR) is highly active against relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma with low rates of transaminitis: final results. *Hematol Oncol* 39: 056
- Horwitz S, O'Connor OA, Pro B et al (2022) The ECHELON-2 Trial: 5-year results of a randomized, phase III study of brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol* 33: 288–98
- Huang L, Yuan B, Wu H et al (2017) Comparative study of L-asparaginase-based LOP regimen over CHOP regimen before radiotherapy for stage IIE extranodal nasal type NK/T-cell lymphoma: a study of 2 centers. *Clin Lymph Myeloma* 17: 152–58
- Ishitsuka K, Tamura K (2014) Human T-cell leukaemia virus type I and adult T-cell leukaemia-lymphoma. *Lancet Oncol*: e517–26
- Jaccard A, Gachard N, Marin B et al (2011) Efficacy of L-asparaginase with methotrexate and dexamethasone (AspaMet-Dex regimen) in patients with refractory or relapsing extranodal NK/T-cell lymphoma, a phase 2 study. *Blood* 117: 1834–39
- Jain P, Aoki E, Keating M et al (2017) Characteristics, outcomes, prognostic factors and treatment of patients with T-cell prolymphocytic leukemia (T-PLL). *Ann Oncol* 28: 1554–59
- Katsuya H, Ishitsuka K, Utsunomiya A et al (2015) Treatment and survival among 1594 patients with ATL. *Blood* 126: 2570–77
- Kawada H, Yoshimitsu M, Nakamura D et al (2015) A retrospective analysis of treatment outcomes in adult T cell leukemia/lymphoma patients with aggressive disease treated with or without allogeneic stem cell transplantation: a single-center experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 21: 696–700
- Keating MJ, Cazin B, Coutre S et al (2002) Campath-1H treatment of T-cell prolymphocytic leukemia in patients for whom at least one prior chemotherapy regimen has failed. *J Clin Oncol* 20: 205–13
- Kewalramani T, Zelenetz AD, Teruya-Feldstein J et al (2006) Autologous transplantation for relapsed or primary refractory peripheral T-cell lymphoma. *Br J Haematol* 134: 202–07
- Krishnan B, Else M, Tjonnfjord G et al (2010) Stem cell transplantation after alemtuzumab in T-cell prolymphocytic leukemia results in longer survival than after alemtuzumab alone: a multicentre retrospective study. *Br J Haematol* 149: 896–918
- Lamy T, Moignet A, Loughran TP (2017) LGL leukemia: from pathogenesis to treatment. *Blood* 129: 1082–94
- Lemonnier F, Couronne L, Parrens M et al (2012) Recurrent TET2 mutations in peripheral T-cell lymphomas correlate with TFH-like features and adverse clinical parameters. *Blood* 120: 1466–69
- Lemonnier F, Dupuis J, Sujobert P, et al (2018) Treatment with 5-azacytidine induces a sustained response in patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Blood* 132: 2305–09
- Li X, Cui Y, Sun Z et al (2016) DDGP versus SMILE in newly diagnosed advanced natural killer/T-cell lymphoma: a randomized controlled, multicenter, open-label study in China. *Clin Cancer Res* 22: 5223–28
- Loirat M, Chevallier P, Leux C et al (2015) Upfront allogeneic stem-cell transplantation for patients with nonlocalized untreated peripheral T-cell lymphoma: an intention-to-treat analysis from a single center. *Ann Oncol* 26: 386–92

- Lunning MA, Moskowitz AJ, Horwitz S (2013) Strategies for relapsed peripheral T-cell lymphoma: the tail that wags the curve. *J Clin Oncol* 18: 1922–27
- Maeda Y, Nishimori H, Yoshida I et al (2017) Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated peripheral T-Cell Lymphomas: a multicenter phase II trial of west-JHOG PTCL0707. *Haematologica* 102: 2097–2103
- Mak V, Hamm J, Chhanabhai M et al (2013) Survival of patients with peripheral T-cell lymphoma after first relapse or progression: spectrum of disease and rare long-term survivors. *J Clin Oncol* 31: 1970–76
- Marchi E, O'Connor OA (2020) The rapidly changing landscape in mature T-cell lymphoma (MTCL) biology and management. *CA Cancer J Clin* 70: 47–70
- Mercadal S, Briones J, Xicoy B et al (2008) Intensive chemotherapy (high-dose CHOP/ESHAP regimen) followed by autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol* 19: 958–63
- Moignet A, Hasanali Z, Zambello R et al (2014) Cyclophosphamide as a first-line therapy in LGL leukemia. *Leukemia* 28: 1134–36
- Morschhauser F, Fitoussi O, Haioun C et al (2013) A phase 2, multicentre, single-arm, open-label study to evaluate the safety and efficacy of single-agent lenalidomide (Revlimid) in subjects with relapsed or refractory peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma: The EXPECT trial. *Eur J Cancer* 49: 2869–76
- Moskowitz AJ, Ghione P, Jacobsen E et al (2021) A phase 2 biomarker-driven study of ruxolitinib demonstrates effectiveness of JAK/STAT targeting in T-cell lymphomas. *Blood* 138: 2828–37
- O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L et al (2011) Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results from the pivotal PROPEL study. *J Clin Oncol* 29: 1182–89
- O'Connor OA, Horwitz S, Masszi T et al (2015) Belinostat in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results of the pivotal phase II BELIEF (CLN-19) study. *J Clin Oncol* 33: 2492–99
- O'Connor OA, Özcan M, Jacobsen ED et al (2019) Randomized phase III Study of alisertib or investigator's choice (selected single agent) in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 37: 613–23
- Park SI, Horwitz SM, Foss FM et al (2019) The role of autologous stem cell transplantation in patients with nodal peripheral T-cell lymphomas in first complete remission: Report from COMPLETE, a prospective, multicenter cohort study. *Cancer* 125: 1507–17
- Pearse WB, Pro B (2020) Diagnosis, risk stratification, and treatment of peripheral T-cell lymphomas. Past and present. *Cancer J* 26: 253–59
- Phillips AA, Fields PA, Hermine O et al (2019) Mogamulizumab versus investigator's choice of chemotherapy regimen in relapsed/refractory adult T-cell leukemia/lymphoma. *Haematologica* 104: 993–1003
- Piekarz RL, Frye R, Prince HM et al (2011) Phase 2 trial of romidepsin in patients with peripheral T cell lymphoma. *Blood* 117: 5827–34
- Pro B, Advani R, Brice P et al (2012) Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 30: 2190–96
- Reimer P, Rüdiger T, Geissinger E et al (2009) Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 927: 106–13
- Rodriguez J, Conde E, Gutiérrez A et al (2007) Frontline autologous stem cell transplantation in high-risk peripheral T-cell lymphoma: a prospective study from The Gel-Tamo Study Group. *Eur J Haematol* 79: 32–38
- Savage KJ, Harris N, Vose J et al (2008) ALK-negative anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood* 111: 5496–5504
- Savage KJ, Horwitz S, Advani R et al (2022) Role of stem cell transplant in CD30+ PTCL following frontline brentuximab vedotin plus CHP or CHOP in ECHELON-2. *Blood Adv* 6: 5550–55
- Schmitz N, Trümper L, Ziepert M et al (2010) Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 116: 3418–25
- Schmitz N, Trümper L, Bouabdallah K et al (2021) A randomized phase 3 trial of autologous vs. allogeneic transplantation as part of first-line therapy in poor-risk peripheral T-NHL. *Blood* 137: 2646–56
- Shafagati N, Koh MJ, Boussi K et al (2022) Comparative efficacy and tolerability of novel agents vs chemotherapy in relapsed and refractory T-cell lymphomas: a meta-analysis. *Blood Adv* 6: 4740–62
- Simon A, Peoch M, Casassus P et al (2010) Upfront VIP-reinforced-ABVD (VIP-rABVD) is not superior to CHOP/21 in newly diagnosed peripheral T cell lymphoma. Results of the randomized phase III trial GOELAMS-LTP95. *Br J Haematol* 151: 159–66
- Sibon D, Fournier M, Brière et (2012) Long-term outcome of adults with systemic anaplastic large-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte trials. *J Clin Oncol* 30: 3939–46
- Staber PB, Herling M, Bellido M et al (2019) Consensus criteria for diagnosis, staging, and treatment response assessment of T-cell prolymphocytic leukemia. *Blood* 134: 1132–43
- Tanase A, Schmitz N, Stein H et al (2015) Allogeneic and autologous stem cell transplantation for hepatosplenic T-cell lymphoma: a retrospective study of the EBMT Lymphoma Working Party. *Leukemia* 29: 686–88
- Timmins MA, Wagner DS, Ahearne MJ (2020) The new biology of PTCL-NOS and AITL: current status and future clinical impact. *Br J Haematol* 189: 54–60
- Toumisyeh E, Prasad A, Dueck G et al (2015) Final report of a phase 2 clinical trial of lenalidomide monotherapy for patients with T-cell lymphoma. *Cancer* 121: 716–23
- Tse E, Kwong JL (2017) The diagnosis and management of NK/T-cell lymphomas. *J Hematol Oncol* 10: 85
- Vose J, on behalf of the T-Cell Lymphoma Project (2008) International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol* 26: 4124–30

- Wang Y, Zhang M, Song W et al (2022) Chidamide plus prednisone, etoposide, and thalidomide for untreated angioimmunoblastic T-cell lymphoma in a Chinese population: A multicenter phase II trial. *Am J Hematol* 97: 623–29
- Wei W, Wu P, Li L, Zhang ZH (2017) Effectiveness of pegasparginase, gemcitabine, and oxaliplatin (P-GEMOX) chemotherapy combined with radiotherapy in newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal type, extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Hematology* 22: 320–29
- Weidmann E, Hess G, Chow, KU et al (2010) A phase II study of alemtuzumab, fludarabine, cyclophosphamide, and doxorubicin (Campath-FCD) in peripheral T-cell lymphomas. *Leuk Lymphoma* 51: 447–55
- Weisenburger DD, Savage KJ, Harris NL et al (2011) Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood* 117: 3402–08
- Wiktor-Jedrzejczak W, Drozd-Sokolowska J, Eikema DJ et al (2019) EBMT prospective observational study on allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in T-prolymphocytic leukemia (T-PLL). *Bone Marrow Transplant* 54: 1391–98
- Wöhler S, Chott A, Drach J et al (2004) Chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide, vincristine and prednisone (CHOEP) is not effective in patients with enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma. *Ann Oncol* 15: 1680–83
- Wolf S, Verduyssen M, Cook L (2022) HTLV-1-related adult T-cell leukemia/lymphoma: insights in early detection and management. *Curr Opin Oncol* 34: 446–53
- Wulf G, Bettina Altmann B, Ziepert M et al (2021) Alemtuzumab plus CHOP versus CHOP in elderly patients with peripheral T-cell lymphoma: the DSHNHL2006–1B/ACT-2 trial. *Leukemia* 35: 143–55
- Yam C, Landsburg DJ, Nead KT et al (2016) Autologous stem cell transplantation in first complete remission may not extend progression-free survival in patients with peripheral T cell lymphomas. *Am J Hematol* 91: 672–76
- Yamaguchi M, Miyazaki K (2017) Current treatment approaches for NK/T-cell lymphoma. *J Clin Expr Hematopathol* 57: 98–108
- Zinzani PL, Venturini F, Stefoni V et al (2010) Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients: evaluation of the long-term outcome. *Ann Oncol* 21: 860–63

Burkitt-Lymphom

S. Heidegger, M. Hentrich, C. Schmidt, M. Rudelius,
M. Dreyling

Schlagwörter

- endemisches BL • sporadisches BL • immundefizienzassoziiertes BL
- IG/MYC-Translokation • GMALL-B-ALL/NHL-2002-Protokoll
- DA-EPOCH-R • Tumorlyse-Syndrom • ZNS-Befall

hochaggressive B-Zell-Neoplasien, Alteration des c-MYC-Gens auf Chromosom 8

Übersicht

Burkitt-Lymphome (BL) sind hochaggressive B-Zell-Neoplasien, die durch eine Translokation und Deregelung des *c-MYC*-Gens auf Chromosom 8 charakterisiert sind. Es gibt unter epidemiologischen Gesichtspunkten drei unterschiedliche klinische Formen: endemisches BL, non-endemisches (sporadisches) BL und immundefizienzassoziiertes BL. Obwohl alle drei Vertreter histologisch identisch sind und einen ähnlichen klinischen Verlauf aufweisen, bestehen Unterschiede in Pathogenese, klinischer Präsentation und Genetik. In Deutschland tritt das sporadische BL mit Abstand am häufigsten auf, insgesamt sind BL bei Erwachsenen jedoch sehr selten.

Die in der überarbeiteten WHO-Klassifikation von 2016 neu eingeführte, jedoch vorläufige Entität mit der Bezeichnung Burkitt-like Lymphom mit 11q-Aberration (Swerdlow et al. 2016) wurde in der aktuellen Überarbeitung der WHO-Klassifikation von 2022 (und ähnlich auch in der *International Consensus Classification 2022*) durch die Entität High-grade-B-Zell-Lymphom mit 11q-Aberrationen ersetzt (Allagio et al. 2022; Campo et al. 2022). Definitionsgemäß liegt eine Burkitt-Leukämie bei einer Ausschwemmung ins periphere Blut oder einem Knochenmarkbefall von > 25% vor. Die aggressive Natur des BL kann zu akuten klinischen Problemen führen und so eine onkologische Notfalltherapie erfordern.

Epidemiologie und Pathogenese

sporadische BL bei jungen Erwachsenen

Endemische BL kommen vor allem bei Kindern in Äquatorialafrika vor. Eine Co-Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) und *Plasmodium falciparum* (Malaria) sind als mögliche pathogenetische Kofaktoren etabliert (Quintana et al. 2020). Das onkogene Potenzial der EBV-assoziierten polyklonalen B-Zell-Proliferation scheint durch eine zeitgleiche Infektion mit *Plasmodium falciparum* gesteigert zu sein. Sporadische BL kommen weltweit und dann v. a. bei Kindern und jungen Erwachsenen vor; die Inzidenz ist mit 1–2% aller Lymphome im Erwachsenenalter in Westeuropa gering. Bei allen BL-Entitäten sind Männer häufiger betroffen als Frauen (de Leval et al. 2009). EBV kann in lediglich ca. 30% der sporadischen BL nachgewiesen werden. Immundefizienzassoziierte BL treten meist in Zusammenhang einer HIV-Infektion auf und machen circa 20% aller BL in westlichen Ländern aus. Ihre Prävalenz hat sich auch in Zeiten hochaktiver antiretroviraler Medikation nicht

wesentlich geändert (Guech-Ongey et al. 2010). Zusammenfassend existieren wahrscheinlich unterschiedliche Bedingungen, die in einen gemeinsamen pathogenetischen Mechanismus mit *MYC*-(Chromosom 8q24)-Beteiligung münden (Campo et al. 2011).

Neuere Next-Generation-Sequencing(NGS)-Studien zum Burkitt-Lymphom haben das Verständnis der Pathogenese dieser Tumoren weiter verbessert. Mutationen oder Aberrationen im Gen für den Transkriptionsfaktor 3 (TCF3) oder dessen negativen Regulator ID3 treten in etwa 70 % der sporadischen und Immundefizienz-bedingten BL und 40% der endemischen Fälle auf. TCF3 fördert das Überleben und die Proliferation lymphoider Zellen, indem es die B-Zell-Rezeptor/Phosphatidylinositol-3-Kinase-Signalwege aktiviert und die Expression von Cyclin D3 moduliert, das ebenfalls in 30% aller BL mutiert ist (Love et al. 2012; Schmitz et al. 2012; Sander et al. 2012a; Sander et al. 2012b; Salaverria et al. 2014). EBV-Infektionen im Kontext von BL gehen mit einem spezifischen Genotyp einher, verbunden mit einer insgesamt erhöhten Mutationslast und aberranter somatischer Hypermutation (Grande et al. 2019). Dementsprechend empfiehlt die WHO generell die Unterscheidung in EBV-positive und -negative BL-Subtypen.

Genetik und Diagnostik

BL-Zellen stellen sich in der Histologie als monomorphe mittelgroße Zellen mit rundem Kern, multiplen Nucleoli und basophilem Zytoplasma dar, das typischerweise eine deutliche Vakuolisierung aufweist. Die Proliferationsrate liegt bei nahe 100% (MIB-1+ Zellen). Das klassische „Sternenhimmel“-Muster entsteht durch zwischengelagerte Makrophagen, die apoptotische BL-Zellen abbauen. Immunphänotypisch sind BL durch Expression von CD19, CD20, CD79a, CD10, HLA-DR und CD45 und Positivität für *BCL-6* gekennzeichnet, bei Fehlen von CD5 und zumeist Negativität für *BCL-2*. Mittels Zytogenetik oder FISH-Diagnostik können in praktisch allen BL Translokationen nachgewiesen werden, die den langen Arm von Chromosom 8 (8q24) und einen der drei Immunglobulin-Loci (zumeist Chromosom 14, selten Chromosom 2 oder Chromosom 22) betreffen. In ca. 5% aller mittels morphologischen und immunphänotypischen Methoden als BL charakterisierter hochaggressiver Lymphome gelingt kein Nachweis einer *IG/MYC*-Translokation (Campo et al. 2011). Hierbei stellte sich lange Zeit die Frage, ob es tatsächlich echte BL ohne *MYC*-Translokationen gibt.

Einige neuere Studien hatten eine Untergruppe identifiziert (phänotypisch und durch Genexpressions-Analysen), in der die entsprechenden *MYC*-Umlagerungen fehlen. Diese Lymphome weisen eine Veränderung im Chromosom 11q auf, die durch proximale Gewinne und Telomeren-Verluste gekennzeichnet ist (Salaverria et al. 2014; Ferreira et al. 2015). Im Vergleich zum klassischen BL weisen diese Lymphome komplexere Karyotypen, eine geringere *MYC*-Proteinexpression, einen gewissen Grad an zytologischem Pleomorphismus und gelegentlich ein folliculäres Wachstumsmuster bzw. nodales Befallsmuster auf. Die in der WHO-Klassifikation von 2016 entsprechend geschaffene, vorläufige Entität mit der Bezeichnung Burkitt-like Lymphom mit 11q-Aberration (Swerdlow et al. 2016) wurde in der aktuellen Überarbeitung der WHO-Klassifikation von 2022 jedoch durch die Entität High-grade-B-Zell-Lymphom mit 11q-Aberrationen ersetzt (Allagio et al. 2022; Campo et al. 2022). In der aktuellen WHO-Klassifikation ist die *IG::MYC* Translokation maßgeblich für die Diagnose eines BL. Diese für BL typischen *MYC*-Translokationen

High-grade-B-Zell-Lymphom mit 11q-Aberrationen

sind aber nicht auf BL beschränkt, sondern können auch in DLBCL, High-Grade-B-Zell-Lymphomen sowie den sogenannten „Double-hit“-Lymphomen (jetzt DLBCL/HGBL mit *MYC* und *BCL2* Rearrangements) vorkommen (Allaglio et al. 2022; Campo et al. 2022).

Klinik und Staging

abdomineller Lymphom-Bulk

Patienten mit sporadischem BL präsentieren sich häufig mit abdominellem Lymphom-Bulk, deutlich erhöhter LDH und zumindest laborchemischen Zeichen eines spontanen Tumorlyse-Syndroms. Auch extranodale Lymphom-Manifestationen sind häufig: bei Erstdiagnose liegt in 30–40 % der Fälle ein Knochenmarkbefall vor, in 15 % ein meist leptomeningealer ZNS-Befall (Hoelzer et al. 2014; Perkins et al. 2008). An erster Stelle steht die rasche Gewinnung einer repräsentativen Gewebeprobe. Die Staging-Untersuchungen umfassen obligat eine CT-Diagnostik (Hals–Becken), ggf. zusätzlich bei klinischer Symptomatik eine kraniale MRT, Knochenmarkdiagnostik, Differenzialblutbild sowie eine laborchemische Analyse von Nieren- und Leberfunktion sowie der Herzfunktion mittels Echokardiografie (obligat bei älteren Patienten), außerdem einen Schwangerschaftstest bei gebärfähigen Frauen. Ein FDG-PET/CT ändert die Therapie in der Regel nicht und ist deshalb nicht routinemäßig notwendig. Bei fehlenden klinischen Symptomen wird die obligate Liquordiagnostik zumeist mit der ohnehin in den Therapieprotokollen festgelegten Liquorpunktion zur Applikation der intrathekalen Chemo-Prophylaxe kombiniert. In Deutschland ist die Stadieneinteilung nach der Ann-Arbor-Klassifikation üblich. HIV- und Hepatitis-B-Diagnostik und ggf. -Therapie oder -Prophylaxe sind obligat (Hepatitis-B-Reaktivierung unter Rituximab!). Bei Kinderwunsch ist eine Sperma-/Eizell-/Ovar-Kryokonservierung anzustreben. Als Risikofaktoren sind Knochenmark- und ZNS-Befall, abdominaler Tumorbulk > 10 cm, E-Befall und eine erhöhte LDH identifiziert (s. o.). Dementsprechend ist auch ein Score von 3–5 im Internationalen Prognostischen Index (IPI, siehe DLBCL-Kapitel) als Prognosefaktor zu werten.

Primärtherapie

intensive Polychemo- therapie mit ZNS-Prophylaxe

Patienten mit BL sollten eine intensive Polychemotherapie mit adäquater ZNS-Prophylaxe erhalten. Letztere führt zu einer drastischen Reduzierung der ZNS-Rezidivrate. Es besteht einheitlicher Konsens darüber, dass R-CHOP keine adäquate Therapie darstellt. Die typischerweise angewandten komplexen Therapieprotokolle umfassen neben den im CHOP-Schema enthaltenen Alkylanzien, Anthrazyklinen, Vincaalkaloiden und Kortikosteroiden zudem die liquorgängigen Substanzen Methotrexat, Cytarabin und Etoposid. Randomisierte Studien zum Vergleich von CHOP mit einem der intensiven Protokolle gibt es nicht. Basierend auf der signifikanten Verbesserung von krankheitsfreiem Überleben und Gesamtüberleben nach Hinzunahme von Rituximab beim diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) und in einigen Studien beim BL (Hoelzer et al. 2014; Dunleavy et al. 2013; Galicier et al. 2007; Intermesoli et al. 2013; Oriol et al. 2008; Thomas et al. 2006; Ribrag et al. 2016; Nie et al. 2016), ist Rituximab seit vielen Jahren standardmäßig fester Bestandteil der BL-Therapie. Der Umfang der Therapie richtet sich in vielen Therapieprotokollen nach der initialen Ausdehnung (limitierte versus ausgedehnte

te Stadien). Folgende Therapieprotokolle sind international etabliert, werden in Deutschland jedoch kaum eingesetzt, und werden daher hier nicht weiter erläutert: (modifiziertes) CODOX-M/IVAC (Lacasse et al. 2004); CALGB9251 (Lee et al. 2001); HyperCVAD (Thomas et al. 2006); jeweils plus Rituximab.

In Deutschland ist die Behandlung von BL-Patienten innerhalb (Register) oder analog zum GMALL-B-ALL/NHL-2002-Protokoll (Amendment IX vom 30.03.2010) etabliert und zu empfehlen. Dieses intensive Rituximab-Polychemotherapie-Protokoll (Hoelzer et al. 2014) schließt Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren ein und unterscheidet zwischen den frühen Stadien I/II ohne die Risikofaktoren Mediastinaltumor (beim BL selten) und Extranodalbefall, den frühen Stadien mit einem oder beiden Risikofaktoren sowie den fortgeschrittenen Stadien III/IV. Patienten im Alter > 55 Jahre erhalten ein dosisreduziertes Schema, wobei hier das biologische Alter von vorrangiger Bedeutung ist. Allen Patienten wird zunächst eine Vorphasetherapie mit Cyclophosphamid und Prednison appliziert. Auf ausreichende intravenöse Hydrierung und ggf. Tumorlyseprophylaxe ist unbedingt zu achten. Rasburicase kann prophylaktisch verabreicht werden und ist bei manifestem Tumorlyse-Syndrom Standard. Nach der Vorphasetherapie werden Block A1 und B1 verabreicht, anschließend erfolgt ein Restaging. Die Therapie wird mit Block C1 und A2 fortgesetzt. Patienten in frühen Stadien ohne Risikofaktor beenden die Therapie im Falle einer CR nach Block A2 (erneutes Staging, weitere Rituximab-Applikationen). Für alle anderen Patienten wird der Therapieerfolg nach zwei weiteren Therapieblöcken B2 und C2 kontrolliert. Zusätzlich zu den Standarduntersuchungen sollte bei Resttumor eine FDG-PET erfolgen, um die Nachbestrahlung auf PET-positive Restbefunde (CRu, PR) begrenzen zu können. Falls möglich, ist eine bioptische Abklärung PET-positiver Restbefunde anzustreben. Ob sich das Konzept einer alleinigen Nachbestrahlung von vitalem Restlymphom beim BL bewähren wird, kann derzeit noch nicht beurteilt werden. Empfehlungen zur Mukositisprophylaxe sind im Protokoll ausgeführt. Mit dieser Therapie wurden in einer prospektiven Studie mit 363 Burkitt-Lymphom/-Leukämie-Patienten (16–85 Jahre, 73% < 55 Jahre) eine CR-Rate von 88%, ein progressionsfreies Überleben von 71% und ein Gesamtüberleben von 80% erreicht (Hoelzer 2014). Diese Ergebnisse wurden in einer italienischen Studie bestätigt (Intermesoli et al. 2013).

Eine gegenläufige Entwicklung zu diesen „ALL-like“-Protokollen ist das lymphomtypischere Schema mit dosisadaptiertem (DA)-EPOCH-R. Dieses Protokoll – bestehend aus den Substanzen Etoposid, Prednison, Vincristin, Cyclophosphamid, und Doxorubicin – ist gekennzeichnet durch eine an den Zytopenie-Nadir angepasste schrittweise Dosiseskulation. In einer kleinen Studie mit 30 Patienten, von denen 10% Hochrisiko-Kriterien aufwiesen, lag die progressionsfreie Überlebensrate (freedom from progression of disease) bei > 90% (Dunleavy et al. 2013). Dieser Ergebnisse wurden inzwischen in einer multizentrischen Studie bestätigt (Roschewski et al. 2020). Basierend auf einer Risiko-Stratifizierung (LDH, Ann-Arbor-Stadium, ECOG-Performance-Status, Lymphom-Bulk) wurden hier unterschiedlich viele Zyklen DA-EPOCH-R verabreicht. Nur in der Hoch-Risiko-Gruppe wurde eine ZNS-Prophylaxe mit intrathekalem MTX durchgeführt; bei nachgewiesenem primären ZNS-Befall wurde diese Therapie intensiviert. Insgesamt zeigte sich für die 113 Patienten nach vier Jahren ein ereignisfreies Überleben (EFS) von 85% und ein Gesamtüberleben von 87%; in der Low-Risk-Gruppe betrug das EFS 100%. Für Patienten mit primärer ZNS-Erkrankung betrug das 4-Jahres-EFS lediglich 46%. Bei der EHA-Jahrestagung 2022 wurden Daten einer randomisierten Studie zum Vergleich eines ALL-like-Protokolls (R-CODOX-M/R-IVAC) und DA-EPOCH-R vorge-

*dosisadaptiertes (DA)-
EPOCH-R*

stellt. Wegen unzureichender Rekrutierung musste die Studie leider vorzeitig geschlossen werden. Randomisiert und behandelt wurden 84 Therapie-naive Patienten mit Hoch-Risiko-BL ohne primärem ZNS-Befall. Das geschätzte 2-Jahres-Gesamtüberleben war mit 75% bzw. 76% in beiden Armen sehr ähnlich. DA-EPOCH-R war mit geringerer Toxizität und weniger Krankenhausaufenthalten verbunden. Eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber CODOC-M/R-IVAC kann wegen der unzureichenden Power der Studie allerdings nicht belegt werden. Insgesamt suggerieren diese Daten einen Stellenwert der weniger intensiven Therapie mit DA-EPOCH-R – speziell für ältere Patienten ohne primären ZNS-Befall.

Spezielle Situationen

ZNS-Befall

*zerebrale oder
leptomeningeale
Mitbeteiligung*

Das Risiko einer zerebralen oder leptomeningealen Mitbeteiligung ist beim BL hoch und mit einer ungünstigen Prognose assoziiert. Bei ca. 20% der Patienten besteht bereits bei Erstdiagnose ein Befall des zentralen Nervensystems. Für Patienten ohne initialen ZNS-Befall beträgt die Wahrscheinlichkeit eines ZNS-Rezidivs 30–50% innerhalb des ersten Jahres, sofern im Rahmen der Behandlung keine adäquate ZNS-Prophylaxe verabreicht wird. Mit adäquater ZNS-Prophylaxe kann das Risiko auf 6–11% reduziert werden (Perkins et al. 2008). Die Behandlung des BL umfasst entsprechend eine ZNS-gerichtete Prophylaxe bzw. Therapie, wobei das optimale Vorgehen unklar bleibt. Ähnlich dem in Deutschland gängigen GMALL-B-ALL/NHL-2002-Protokoll setzen die meisten Therapieprotokolle neben intrathekaler Chemotherapie auf systemische Applikation der ZNS-gängigen Substanzen Methotrexat und Cytarabin. Eine rein intrathekale Anwendung von Chemotherapeutika (wie etwa beim DA-EPOCH-R Protokoll) scheint das Auftreten von ZNS-Rezidiven weniger erfolgreich vorbeugen zu können (Alderuccio et al. 2021) und ist bei primärer ZNS-Beteiligung mit einem schlechtem Therapieansprechen verbunden (Roschewski et al. 2020).

Ältere Patienten

Ältere oder komorbide Patienten, die nicht für eine intensive Therapie mit höher dosiertem Methotrexat (GMALL B-ALL/NHL > 55 Jahre) infrage kommen, können mit DA-EPOCH-R oder auch mit R-CHOP und intrathekaler Methotrexat-Prophylaxe behandelt werden. Letztere Option hat in der Regel rein palliativen Charakter.

HIV-positive Patienten

Patienten mit HIV-assoziiertem BL sollten unter Hinzunahme einer antiretroviralen Standardtherapie wie immunkompetente Patienten behandelt werden. Mehrere Studien zeigten einen günstigen klinischen Verlauf ähnlich dem von immunkompetenten Patienten bei akzeptabler Toxizität (Xicoy et al. 2014; Noy et al. 2015; Montoto et al. 2010; Vasseur et al. 2020). Diese Patienten bedürfen wegen einer sehr hohen Frühmortalitätsrate (11%) einer besonders engmaschigen Überwachung (Oriol et al. 2008).

Rezidivtherapie

Primär Chemotherapie-refraktäre Patienten oder Patienten mit Krankheitsrezidiv nach Ansprechen auf die Initialbehandlung haben eine sehr ungünstige Prognose. Generelle Therapieempfehlungen oder entsprechende Leitlinien gibt es nicht. Die Patienten sollten nach Möglichkeit innerhalb klinischer Studienprotokolle behandelt werden. Für salvagechemotherapiesensible Patienten kann eine Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation erwogen werden. Die allogene Blutstammzelltransplantation stellt eine Therapieoption für jüngere Patienten ohne limitierende Komorbiditäten dar. Neuartige Immuntherapien mit CD19 CAR-T-Zellen oder bispezifischen Antikörpern kamen bislang nur in anekdotischen Fallberichten oder wenigen klinischen Studien zum Einsatz.

*sehr ungünstige
Prognose*

Adressen/laufende Studien

Keine laufenden Therapie-Studien

GMALL-Register:

https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/studien/studiengruppen/gmall/projekte/gmall_register/

Studienleitung: *Dr. Nicola Gökbuget*, Frankfurt

Tel: 069 6301–6365

Internet: www.kompetenznetz-leukämie.de

Erklärung zu Interessenkonflikten

M. Dreyling erhielt Forschungsunterstützung von Abbvie, Bayer, BMS/Celgene, Gilead/Kite, Janssen, Roche und war Beiratsmitglied von Abbvie, Bayer, BMS/Celgene, Gilead/Kite, Janssen, Roche und erhielt Honorare oder Kostenerstattungen von Abbvie, Bayer, BMS/Celgene, Gilead/Kite, Janssen, Roche. S. Heidegger, M. Hentrich, C. Schmidt, M. Rudelius geben keine Interessenkonflikte an.

Was ist neu? Was sollte beachtet werden?

1. Burkitt-Lymphome (BL) sind hochaggressive B-Zell-Neoplasien, die durch eine Translokation und Deregulation des c-MYC-Gens auf Chromosom 8 charakterisiert sind.
2. Die bislang vorläufige Entität des Burkitt-like-Lymphom mit 11q-Aberration (ohne MYC-Translokation) wird in der aktuellen WHO-Klassifikation in High-grade-B-Zell-Lymphom mit 11q-Aberrationen umbenannt und nicht mehr dem BL zugerechnet (Allagio et al. 2022).
3. BL-typische IG/MYC-Translokationen sind nicht auf BL beschränkt und können auch in DLBCL, High-Grade B-Zell Lymphomen oder sogenannten „Double-hit“-Lymphomen vorkommen (Campo et al. 2011).
4. In Deutschland ist die Behandlung von BL-Patienten innerhalb (Register) oder analog zum GMALL-B-ALL/NHL-2002-Protokoll (Amendment IX vom 30.03.2010) etabliert und zu empfehlen.
5. Das weniger intensive DA-EPOCH-R-Schema stellt speziell für ältere Patienten ohne primären ZNS-Befall eine Behandlungsalternative dar.
6. Das Risiko einer zerebralen oder leptomeningealen Mitbeteiligung beim BL ist hoch.
7. Bei ca. 15–40% der Patienten besteht bereits bei Erstdiagnose ein Befall des zentralen Nervensystems.
8. Die Behandlung umfasst entsprechend dem in Deutschland gängigen GMALL-B-ALL/NHL-2002-Protokoll neben intrathekaler Chemotherapie eine Schädelbestrahlung.
9. Patientinnen oder Patienten mit primär Chemotherapie-refraktärer Erkrankung oder Krankheitsrezidiv nach Ansprechen auf die Initialbehandlung haben eine sehr schlechte Prognose.
10. Für Salvagechemotherapie-sensible Patienten kann eine Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation erwogen werden. Die allogene Blutstammzelltransplantation stellt eine Therapieoption für jüngere Patienten ohne limitierende Komorbiditäten dar.

Literatur

- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al (2022) The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36(7): 1720–48
- Alderuccio JP, Olszewski AJ, Evens AM et al (2021) HIV-associated Burkitt lymphoma: outcomes from a US-UK collaborative analysis. *Blood Adv* 5(14): 2852–62
- Campo E, Swerdlow SH, Harris NL et al (2011) The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 117(19): 5019–32
- Campo E, Jaffe ES, Cook JR et al (2022) The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: A Report from the Clinical Advisory Committee. *Blood* 140(11): 1229–53
- Chamuleau M, Stenner F, Chitu D et al (2022) R-CODOX-M/R-IVAC versus dose-adjusted (DA)-EPOCH-R in patients with newly diagnosed high-risk Burkitt lymphoma; first results of a multi-center randomized HOVON/SAAK trial. Abstract release date: 06/02/22. EHA Library. Chamuleau M. 06/12/22; 366213; LB2370
- de Leval L, Hassler RP (2009) Diffuse large B-cell lymphomas and burkitt lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 23(4): 791–827
- Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M et al (2013) Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med* 369(20): 1915–25
- Ferreiro Jf, Morscio J, Dierickx D et al (2015) Post-transplant molecularly defined Burkitt lymphomas are frequently MYC-negative and characterized by the 11q-gain/loss pattern. *Haematologica* 100(7): e275–79
- Galicier L, Fieschi C, Borie R et al (2007) Intensive chemotherapy regimen (LMB86) for St Jude stage IV AIDS-related Burkitt lymphoma/leukemia: a prospective study. *Blood* 110(8): 2846–54
- Grande BM, Gerhard DS, Jiang A et al. (2019) Genome-wide discovery of somatic coding and noncoding mutations in pediatric endemic and sporadic Burkitt lymphoma. *Blood* 133(12): 1313–24
- Guech-Ongey M, Simard EP, Anderson WF et al (2019) AIDS-related Burkitt lymphoma in the United States: what do age and CD4 lymphocyte patterns tell us about etiology and/or biology? *Blood* 116(25): 5600–04
- Hoelzer D (2014) Dose-adjusted EPOCH-R for Burkitt lymphoma. *Clin Adv Hematol Oncol* 12(11): 777–79
- Hoelzer D, Walewski J, Döhner H et al (2014) Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. *Blood* 124(26): 3870–79
- Hummel M, Bentink S, Berger H et al (2006) A biologic definition of Burkitt's lymphoma from transcriptional and genomic profiling. *N Engl J Med* 354(23): 2419–30
- Intermesoli T, Rambaldi A, Rossi G et al (2013) High cure rates in Burkitt lymphoma and leukemia: a Northern Italy Leukemia Group study of the German short intensive rituximab-chemotherapy program. *Haematologica* 98(11): 1718–25
- Lacasse A, Howard O, Lib S et al (2004) Modified magrath regimens for adults with Burkitt and Burkitt-like lymphomas: preserved efficacy with decreased toxicity. *Leuk Lymphoma* 45(4): 761–67
- Lee EJ, Petroni GR, Schiffer CA et al (2001) Brief-duration high-intensity chemotherapy for patients with small noncleaved-cell lymphoma or FAB L3 acute lymphocytic leukemia: results of cancer and leukemia group B study 9251. *J Clin Oncol* 19(20): 4014–22
- Love C, Sun Z, Jima D et al (2012) The genetic landscape of mutations in Burkitt lymphoma. *Nat Genet* 44(12): 1321–25
- Montoto S, Wilson J, Shaw K et al (2010) Excellent immunological recovery following CODOX-M/IVAC, an effective intensive chemotherapy for HIV-associated Burkitt's lymphoma. *AIDS* 24(6): 851–56
- Nie M, Wang Y, Bi XW et al (2016) Effect of rituximab on adult Burkitt's lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol* 95(1): 19–26
- Noy A, Lee JY, Cesarman E et al (2015) AMC 048: modified CODOX-M/IVAC-rituximab is safe and effective for HIV-associated Burkitt lymphoma. *Blood* 126(2): 160–66
- Perkins AS, Friedberg JW (2008) Burkitt lymphoma in adults. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*: 341–48
- Quintana MDP, Smith-Togobo C, Moormann A et al (2020) Endemic Burkitt lymphoma - an aggressive childhood cancer linked to *Plasmodium falciparum* exposure, but not to exposure to other malaria parasites. *APMIS* 128(2): 129–35.
- Ribrav G, Koscielny S, Bosq J et al (2016) Rituximab and dose-dense chemotherapy for adults with Burkitt's lymphoma: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 387(10036): 2402–11
- Roschewski M, Dunleavy K, Abramson JS et al (2020) Multicenter study of risk-adapted therapy with dose-adjusted EPOCH-R in adults with untreated Burkitt lymphoma. *J Clin Oncol* 38(22): 2519–29
- Salaverria I, Martin-Guerrero I, Wagener R et al (2014) A recurrent 11q aberration pattern characterizes a subset of MYC-negative high-grade B-cell lymphomas resembling Burkitt lymphoma. *Blood* 123(8): 1187–98
- Sander S, Calado DP, Srinivasan L et al (2012a) Synergy between PI3K signaling and MYC in Burkitt lymphomagenesis. *Cancer Cell* 22(2): 167–79
- Sander S, Rajewsky K (2012b) Burkitt lymphomagenesis linked to MYC plus PI3K in germinal center B cells. *Oncotarget* 3(10): 1066–67
- Schmitz R, Young RM, Ceribelli M et al (2012) Burkitt lymphoma pathogenesis and therapeutic targets from structural and functional genomics. *Nature* 490(7418): 116–20
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al (2016) The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 127(20): 2375–90
- Vasseur L, Prevot S, Mounier N et al (2020) Favorable outcome of HIV-associated Burkitt lymphoma in the modern combined antiretroviral therapy era. *Eur J Cancer* 138: 189–92
- Xicoy B, Ribera JM, Müller M et al (2014) Dose-intensive chemotherapy including rituximab is highly effective but toxic in human immunodeficiency virus-infected patients with Burkitt lymphoma/leukemia: parallel study of 81 patients. *Leuk Lymphoma* 55(10): 2341–48

Maligne Lymphome im Rahmen der HIV-Infektion und Posttransplantationslymphome

M. Hentrich, C. Bogner, M. Rudelius, M. Starck

Schlagwörter

HIV • AIDS • aggressive B-Zell-Lymphome • HIV-assoziiertes Hodgkin-Lymphom • R-CHOP • antiretrovirale Therapie (ART) • EBV • HHV8 • autologe Stammzelltransplantation

HIV-assoziierte Non-Hodgkin-Lymphome

Epidemiologie

aggressive B-Zell-Lymphome sind AIDS-definierend

Aggressive B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) sind AIDS-definierend und stellen die zweithäufigste HIV-assoziierte Neoplasie dar. In einer französischen HIV-Kohorte sind NHL bei Männern inzwischen sogar das häufigste Malignom (Poizot-Martin et al. 2021). Auch unter moderner kombinierter antiretroviraler Therapie (cART) ist das Risiko für die Entwicklung eines Non-Hodgkin-Lymphoms im Vergleich zur HIV-negativen Bevölkerung ca. 10–20-fach erhöht (Gibson et al. 2014; Hernández-Ramírez et al. 2019; Poizot-Martin et al. 2021). In den USA sind 5,9% aller NHL HIV-assoziiert (Shiels et al. 2013) und einer prospektiven Kohortenstudie mit 23050 HIV-positiven Personen zufolge entwickelten über einen Zeitraum von 15 Jahren 2,1% ein NHL (Gopal et al. 2013). Die häufigste NHL-Entität sind diffuse großzellige B-Zell-Lymphome (DLBCL), gefolgt von Burkitt-Lymphomen (BL) und plasmoblastischen Lymphomen (PBL) (Schommers et al. 2015). Der Anteil von BL an allen NHL scheint zuzunehmen (Ramaswami et al. 2016). Unter den AIDS-bedingten Todesursachen liegen NHL an erster Stelle (Morlat et al. 2014).

mit abnehmenden CD4-Zellen zunehmen des Risiko für HIV-Lymphome

Das Risiko für ein NHL steigt mit dem CD4-Zell-Nadir, insbesondere mit einer zuletzt gemessenen niedrigen CD4-Zellzahl (Guiget et al. 2009; Bower et al. 2009). Auch oberhalb von $> 500/\mu\text{l}$ CD4+ Lymphozyten nimmt das Risiko für ein NHL mit höheren CD4-Zellen weiter ab (Mocroft et al. 2013). Höhe und vor allem Zeitdauer der HIV-Virämie erhöhen das Risiko für ein NHL ebenfalls (Aschenbach et al. 2014; Shepard et al. 2018; Hernández-Ramírez et al. 2019; Kimani et al. 2020).

Pathogenese und Klassifikation

Die Pathogenese der HIV-NHL ist im Wesentlichen ungeklärt. Die Infektion der T-Lymphozyten durch das HI-Virus führt über einen Verlust der Regulatorfunktion zu einer polyklonalen B-Zell-Stimulation und -Proliferation. Neben einer chronischen Antigenstimulation und Zytokin-Dysregulation dürften virale Kofaktoren eine pathogenetische Rolle spielen. So wird das Epstein-Barr-Virus (EBV)-Genom in 40–50% aller HIV-assoziierten Lymphome nachgewiesen (30% der BL, 30–60% der DLBCL und 90–100% der primären ZNS-Lymphome) (Hentrich et al. 2016).

Erhöhte Kappa- und Lambda-Leichtkettenwerte im Serum als Ausdruck einer polyklonalen B-Zell-Aktivierung und -Dysfunktion scheinen prädiktiv für die Entwicklung eines HIV-NHL zu sein (Bibas et al. 2012).

Histopathologisch finden sich zu 95% aggressive Non-Hodgkin-Lymphome der B-Zell-Reihe. Die WHO-Klassifikation unterscheidet drei Gruppen von HIV-assoziierten NHL (Said et al. 2017):

1. Lymphome, die auch bei Immunkompetenten auftreten
 - diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom (zentro-, immunoblastisch)
 - Burkitt-Lymphom
 - andere Lymphome (selten)
 - Marginalzonenlymphome und Lymphome des mukosaassoziierten lymphatischen Gewebes (MALT)
 - NK/T-Zell-Lymphome
 - lymphoplasmozytische Lymphome und lymphoblastische Leukämie
2. Lymphome, die überwiegend bei Personen mit HIV auftreten
 - primäres Ergusslymphom (PEL)
 - plasmoblastisches Lymphom (PBL)
 - HHV8-positive DLBCL, NOS
3. lymphoproliferative Erkrankungen, die auch bei anderen Immundefizienzen auftreten
 - polymorphe B-Zell-Lymphoproliferation (PTLD-like)

*häufigste Entität:
DLBCL*

Primäre Ergusslymphome (PEL) manifestieren sich in Form von Körperhöhlenergüssen (pleural, perikardial, peritoneal) oder als solide Variante mit Nachweis immunoblastischer oder anaplastischer Zellen, häufig mit einem Verlust von B-Zell-Antigenen, aber mit Expression von CD45, CD138, CD38 und CD30 (Narkhede et al. 2018; Hentrich et al. 2021). Es besteht eine 100-prozentige Assoziation mit HHV8 und in der Mehrzahl der Fälle eine Koinfektion mit EBV. Ein weiterer, fast ausschließlich bei HIV-Infizierten vorkommender Lymphomtyp ist das plasmoblastische Lymphom, das weder B- noch T-Zell-Marker aufweist, aber Leichtketten, EMA sowie CD138 exprimiert und eine hohe Assoziation mit EBV zeigt (Castillo et al. 2015). Periphere T-Zell-Lymphome (PTCL) zählen nicht zu den AIDS-definierenden Malignomen, treten im Rahmen einer HIV-Infektion aber gehäuft auf und verlaufen sehr aggressiv (Gilardin et al. 2013).

*bei primären Erguss-
Lymphomen (PEL)
100%-ige Assoziation
mit HHV-8*

Diagnostik und Stadieneinteilung

Die Diagnose des HIV-NHL wird überwiegend in fortgeschrittenen Stadien (ca. 70% im Stadium IV) gestellt (Brunnberg et al. 2017). Ein Extranodalbefall ist häufig (> 70%) und manifestiert sich zum Teil an ungewöhnlichen Lokalisationen wie z. B. der Anorektalregion und den Gallenwegen. Nicht selten ist ein Befall im HNO-Trakt einschließlich Kieferknochen und Zahnfleisch. Intrapulmonale Manifestationen müssen gegen opportunistische Infektionen abgegrenzt werden. Die Stadieneinteilung der HIV-NHL erfolgt analog zu der nicht HIV-assoziierten Lymphome (Ann Arbor-Klassifikation).

Grundsätze der Behandlung – Prognosefaktoren

Verbesserung der
Prognose unter cART

Seit Einführung der cART hat sich die Prognose von Patienten mit HIV-NHL deutlich verbessert (Barta et al. 2013; Brunnberg et al. 2017). Dennoch ist das Mortalitätsrisiko US-Amerikanischen Registerdaten zufolge etwa doppelt so hoch wie bei HIV-negativen NHL (Coghill 2015). In der Deutschen HIV-Lymphom-Kohortenstudie liegt das 2-Jahres-Überleben (2-J-ÜL) von Patienten mit BL und DLBCL bei 73,1% bzw. 69,8% (Hentrich et al. 2021). Neben dem Internationalen Prognose-Index (IPI) kommt der CD4-Zellzahl zum Zeitpunkt der NHL-Diagnose eine prognostische Bedeutung zu (Weiß et al. 2006; Barta et al. 2013). Auf Basis von Daten zu 487 Patienten wurde ein neuer Prognosescore für AIDS-Lymphome (ARL-IPI) entwickelt, dessen prognostische Aussagekraft in Bezug auf das Gesamtüberleben besser zu sein scheint als die des IPI (Barta et al. 2014). Da sich in Bezug auf die Rate kompletter Remissionen (CR) und auf das progressionsfreie Überleben (PFS) keine Vorteile gegenüber dem IPI ergaben, der ARL-IPI jedoch komplizierter anzuwenden ist, hat er sich bisher nicht durchgesetzt.

Die Prognose von Patienten mit niedrigem IPI und stabiler Immunsituation scheint sich der Prognose HIV-negativer Patienten mit aggressiven B-Zell-Lymphomen weiter anzunähern. Eine Expression des MYC-Proteins ist prognostisch ungünstig (Ramos et al. 2020). Patienten mit PEL weisen eine besonders ungünstige Prognose mit einem medianen Überleben von 10–12 Monaten auf (Guillet et al. 2016; Hentrich et al. 2021).

auf Interaktionen zwischen
antiretroviralen
und antineoplastischen
Substanzen achten

Die Therapieintention ist in den meisten Fällen kurativ. Die zytostatische Chemotherapie sollte durch eine antiretrovirale und eine den Besonderheiten der HIV-Infektion Rechnung tragenden Supportivmedikation (z. B. *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia (PJP)-Prophylaxe) begleitet werden. In der Regel kann die cART simultan zur Chemotherapie ohne Probleme eingenommen werden (Barta et al. 2013; Bower et al. 2014; Hentrich et al. 2014; Brunnberg et al. 2017). Allerdings sollten mögliche Interaktionen zwischen antiretroviralen und zytotoxischen Substanzen bedacht werden (Welz et al. 2017). Verzichtet werden sollte auf Kombinationen, die starke Enzyminhibitoren (wie vor allem Ritonavir-geboostete Protease-Inhibitoren) enthalten. Sofern es die HIV-Anamnese erlaubt, wäre der Einsatz des Integrase-Inhibitors Raltegravir wegen weitgehend fehlender Interaktionen sinnvoll. Eine hilfreiche Web-basierte Plattform zur Bestimmung pharmakologischer Interaktionen findet sich unter <https://www.hiv-druginteractions.org>.

Unter der Chemotherapie fallen die CD4-Zellen meist ab, steigen jedoch bereits drei Monate nach Ende der Therapie wieder an, wenn die cART parallel zur Chemotherapie verabreicht wird (Bower et al. 2008; Hentrich et al. 2012).

Diffus-großzellige B-Zell-Lymphome (DLBCL)

Standardtherapie für HIV-DLBCL sind 4–6 Zyklen R-CHOP21 (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon) (Abbildung 1). Während eine alleinige Therapie mit CHOP ohne Rituximab in prospektiven Studien bei ca. 50–60% der Patienten zu kompletten Remissionen führte, wird die CR-Rate durch Zugabe von Rituximab um ca. 10% gesteigert (Tabelle 1).

Die einzige in der cART-Ära bei HIV-NHL durchgeführte randomisierte Phase-III-Studie prüfte CHOP gegen R-CHOP (Kaplan et al. 2005). Hier zeigte sich im Rituximab-Arm eine erhöhte Rate von durch bakterielle Infektionen bedingten Todes-

fällen (2% vs. 14%). Dieser Effekt war bei sehr niedrigen Helferzellzahlen (< 50/μl) besonders deutlich. Die Gründe hierfür und für die relativ niedrige CR-Rate von 58% im R-CHOP Arm bleiben unklar. In verschiedenen prospektiven Kohorten- und Phase-II-Studien erwiesen sich Kombination von Rituximab mit CHOP oder infusionalen Regimen wie EPOCH (Etoposid, Prednison, Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin) oder CDE (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Etoposid) als effektiv. Die CR-Raten betragen 69–76% bei einer therapieassoziierten infektionsbedingten Mortalität zwischen 2% und 9%. Das Gesamtüberleben nach 2 bzw. 3 Jahren war mit 56–75% höher als im historischen Vergleich mit CHOP (Spina et al. 2005) (Tabelle 1). In der prospektiven Deutschen Lymphom-Kohortenstudie zeigte sich, dass Rituximab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie auch bei niedrigen Helferzellen (< 100/μl) zu besseren Überlebensraten führte (Wyen et al. 2012). Auch in einer Metaanalyse von Daten aus 19 prospektiven Phase-II/III-Studien war der Einsatz von Rituximab mit einem besseren Überleben verbunden (Barta et al. 2013). Der Ersatz von Doxorubicin durch pegyliertes liposomales Doxorubicin im Rahmen von R-CHOP führt zu keinen weiteren Vorteilen (Levine et al. 2013).

Ob Keimzentrums(Germinal center)-B-Zell-Lymphome (GCB) besser auf eine Chemo- bzw. kombinierte Immunchemotherapie ansprechen als nicht-GCB (aktivierter B-Zell Typ, ABC), kann wegen widersprüchlicher Daten derzeit noch nicht be-

R-CHOP Primärtherapie der Wahl bei DLBCL

Tabelle 1 Prospektive Therapiestudien bei Patienten mit HIV-assoziierten aggressiven B-Zell-Lymphomen

Therapie	n	CR	OS (2 J.)	FFS/PFS (2 J.)	Referenz
CHOP	72	63 %	26,1 Mo.	–	<i>Weiß et al. 2006</i>
Standard risk	48	79 %	n. e.		
High risk	24	29 %	7,2 Mo.		
CHOP	50	47 %	110 Wo.	38 Wo.	<i>Kaplan et al. 2005</i>
R-CHOP	99	58 %	139 Wo.	45 Wo.	
R-CDE	74	70 %	64 %	59 %	<i>Spina et al. 2005</i>
R-CHOP	61	77 %	75 %	69 %	<i>Boué et al. 2006</i>
R-CHOP	81	69 %	56 % (3 J.)	77 % (3 J.)	<i>Ribera et al. 2008</i>
R-EPOCH	33	91 %	68 % (5 J.)	84 % (5 J.)	<i>Dunleavy et al. 2010</i>
R-EPOCH	110	73 % (R-simult.) 55 % (R-sequent.)	70 % 67 %	66 % 62 %	<i>Sparano et al. 2010</i>
DR-COP	40	48 %	62 %	52 % (2 J.)	<i>Levine et al. 2013</i>
R-EPOCH+ Vorinostat	30	70 %	70 % (3 J.) *	63 % (3 J.) *	<i>Ramos et al. 2020</i>
R-EPOCH	31	77 %	77 % (3J.) *	69 % (3 J.) *	

cART, kombinierte antiretrovirale Therapie; EPOCH, Etoposid, Prednison, Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin;

CDE, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Etoposid;

DR-COP, pegyliertes liposomales Doxorubicin, Rituximab, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison;

CR, komplette Remission; OS, overall survival; FFS, failure free survival; PFS, progression free survival;

n.e., nicht erreicht; „–“: nicht berichtet

*, gesamte Kohorte (71 % DLBCL); Gabe von R nur bei CD20-Positivität

urteilt werden (Dunleavy et al. 2010; Chadburn et al. 2010). Aus der Unterscheidung von GCB und ABC ergeben sich keine therapeutischen Konsequenzen.

Eine Therapie mit R-EPOCH zeigte in einer Metanalyse im Vergleich zu R-CHOP keinen Überlebensvorteil (Barta et al. 2013). Zudem führte DA-R-EPOCH in einer randomisierten Studie bei HIV-negativen Patienten mit DLBCL gegenüber R-CHOP nicht zu höheren Remissionsraten oder Überlebenszeiten (Bartlett et al. 2019), ist jedoch toxischer und in der Verabreichung deutlich aufwendiger als R-CHOP.

Bei Patienten mit hohem Internationalen Prognose-Index (IPI) können intensivere Protokolle wie R-CHOEP (R-CHOP plus Etoposid) über 8 Zyklen erwogen werden. Retrospektiven Daten zufolge weisen 6% aller Patienten mit HIV-DLBCL einen ZNS-Befall auf (Barta et al. 2016). Die Frage, bei welchen Patienten mit HIV-DLBCL eine Liquordiagnostik zum Ausschluss einer Meningeosis lymphomatosa durchgeführt werden sollte, kann in Ermangelung entsprechender Studien nicht eindeutig beantwortet werden. Deshalb ist ein Vorgehen wie bei HIV-negativen Patienten sinnvoll. Eine Liquordiagnostik sollte demnach erfolgen, wenn ein hohes Risiko für ein ZNS-Rezidiv besteht (Schmitz et al. 2016). Dies ist der Fall, wenn mindestens 4 der folgenden 6 Faktoren vorliegen (10,2% ZNS-Rezidive nach 2 Jahren):

- Befall der Nieren und/oder Nebennieren
- Alter > 60 Jahre
- LDH > Normwert
- ECOG PS > 1
- Stadium III/IV
- > 1 Extranodalbefall

Burkitt- und Burkitt-like Lymphome

Patienten mit BL weisen eine ähnlich gute Prognose auf wie Patienten mit DLBCL (Gopal et al. 2013; Schommers et al. 2015; Hentrich et al. 2021), was auch am Einsatz dosisintensiver Therapien wie dem B-ALL-Protokoll der *Deutschen ALL-Studiengruppe* (GMALL) liegen dürfte (Ribera et al. 2013). In zwei parallelen Kohorten aus Spanien und Deutschland führte das B-ALL-Protokoll zu einer CR-Rate von 80%, einem Therapieversagen von 9% sowie 11% Todesfällen in der Induktion (Xicoy et al. 2014).

Andere dosisintensive Protokolle wie die französischen LMB-Regime oder CODOX-M/IVAC sind ebenfalls sehr effektiv mit 2-Jahres-Überlebsraten von 87% bzw. 69% (Vasseur et al. 2020; Noy et al. 2015).

Im Vergleich zu HIV-negativen Patienten mit Burkitt-Lymphom treten bei HIV-Infizierten unter dem B-ALL-Protokoll häufiger schwerwiegende Infektionen und Mukositiden auf, weshalb eine Betreuung in erfahrenen Zentren wünschenswert ist. Das weniger intensive DA-EPOCH-R-Protokoll führte in einer Phase-II-Studie mit 113 Patienten, von denen 25% HIV-positiv waren, zu vielversprechenden Ergebnissen mit einem Ereignis-freien Überleben (EFS) nach 4 Jahren von 84,5% und einem Gesamtüberleben (OS) von 87% (Roschewski et al. 2020). Demgegenüber zeigte sich in einer retrospektiven Studie mit 246 HIV-BL in der multivariaten Analyse ein signifikanter Vorteil von CODOX/M-IVAC im Vergleich zu DA-EPOCH in Bezug auf das progressionsfreie Überleben (PFS) [HR 0,45] und das OS [HR 0,44] (Alderuccio et al. 2021). Die kumulative ZNS-Rezidivrate betrug unter CODOX-M/IVAC 8% im Vergleich zu 17% unter DA-EPOCH (p = 0,03). Eine prospektiv randomisier-

*GMALL-Protokoll
Therapie der Wahl
bei HIV-Burkitt*

*HIV-Burkitt:
DA-EPOCH-R Therapie-
alternative bei Patien-
ten ohne ZNS- oder
Knochenmarkbefall*

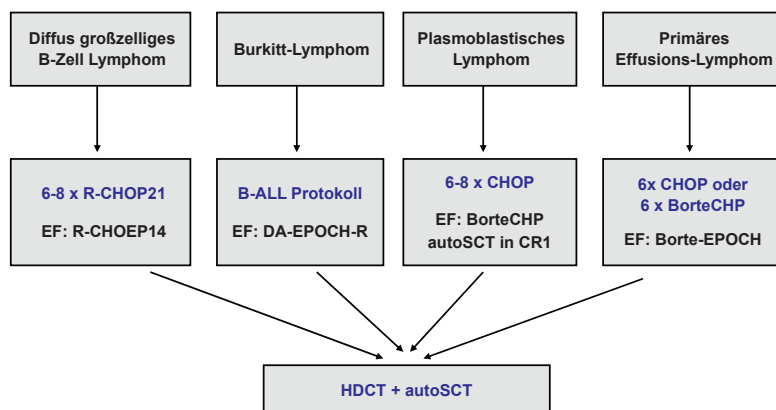


Abbildung 1 Therapiealgorithmus für HIV-assoziierte B-Zell-Lymphome

te Studie zum Vergleich von DA-EPOCH und CODOX-M/IVAC, in die auch HIV-Infizierte eingeschlossen werden konnten, wurde wegen unzureichender Rekrutierung vorzeitig geschlossen. Trotz des sehr ähnlichen geschätzten 2-Jahres Gesamtüberleben von 75 % bzw. 76 % ist wegen der unzureichenden Power der Studie eine Nicht-Unterlegenheit von DA-EPOCH nicht sicher belegt (Chamuleau et al. 2022). Das GMALL-Protokoll stellt somit weiterhin die Referenz in der Therapie von HIV-BL dar.

Plasmoblastische Lymphome

Plasmoblastische Lymphome (PBL) sind eine seltene und aggressive Lymphomentität mit ungünstiger Prognose (Castillo et al. 2015). Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass sich die Prognose der Betroffenen in den letzten 10–15 Jahren verbessert hat (Cattaneo et al. 2015). Während das mediane Überleben von 18 männlichen Patienten mit HIV-PBL in einer früheren Auswertung der deutschen prospektiven Kohortenstudie lediglich 4 Monate betrug (Schommers et al. 2013), liegt das 2-Jahres-OS in einer aktuellen Auswertung bei 61,9% mit einem medianen Überleben von 7,3 Jahren (Hentrich et al. 2021). Da der Einsatz intensiver Protokolle im retrospektiven Vergleich nicht zu einer signifikanten Verbesserung der Überlebenszeit geführt hat, wird das CHOP-Protokoll weiterhin als Standardtherapie betrachtet (Castillo et al. 2012; Bower et al. 2014; Hentrich et al. 2014) (Abbildung 1). Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand und stabiler Immunsituation kann eine konsolidierende Hochdosischemotherapie (HDCT) mit autologer Blutstammzelltransplantation (ASCT) auf Einzelfallbasis erwogen werden (Cattaneo et al. 2015; Re et al. 2018). Durchaus vielversprechend ist Bortezomib (off-label), dessen Einsatz sich in kleinen Fallserien in Kombination mit CHOP bzw. EPOCH als wirksam erwiesen hat (Fernandez-Alvarez et al. 2016; Castillo et al. 2019). Sechs der 16 in die retrospektive Studie zu Bortezomib-EPOCH eingeschlossenen Patienten waren HIV-infiziert und die 5-Jahres OS-Rate aller Patienten betrug 63 % (Castillo et al. 2019).

Plasmoblastische Lymphome verlaufen sehr aggressiv. Therapie der Wahl ist CHOP+ Bortezomib (off-label).

PEL prognostisch ungünstig

Primäres Ergusslymphom

Auch primäre Ergusslymphome (PEL) weisen einen aggressiven Verlauf mit ungünstiger Prognose auf (Narkhede et al. 2018; Hentrich et al. 2021). In einer französischen Kohorte war bei 32 von 45 CHOP/CHOP-like behandelten Patienten auch HD-MTX gegeben worden, ohne dass eine getrennte Auswertung des Ansprechens vorgenommen wurde (Guillet et al. 2016). Die CR-Rate betrug 62% bei Patienten mit klassischem PEL und 41% bei Vorliegen einer extrakavitären PEL-Variante. Eine Standardtherapie ist nicht definiert. Am häufigsten wurden CHOP bzw. CHOP-ähnliche Protokolle eingesetzt (Abbildung 1). Unter modifiziertem EPOCH lag die CR-Rate in einer Studie mit 19 Patienten bei 43% (Lurain et al. 2019).

Zum Einsatz des gegen CD30 gerichteten Antikörperkonjugats Brentuximab-Vedotin gibt es präklinische Daten und zwei Fallberichte (Bhatt et al. 2013; Sandoval-Sus et al. 2019; Hentrich et al. 2021), ohne dass sich hieraus klare Schlussfolgerungen ableiten lassen.

Eine Kombination von Bortezomib (off-label) mit CHOP oder EPOCH führte in Fallberichten zu anhaltenden Remissionen (Müller et al. 2014; Gupta et al. 2016).

Primäre ZNS-Lymphome

Therapie der Wahl bei HIV-PCNSL: HD-MTX basierte Chemoimmuntherapie

Die Inzidenz primärer ZNS-Lymphome (PCNSL) ist bei HIV-positiven Patienten seit Einführung der cART deutlich zurückgegangen und betrug einer britischen Studie zufolge ca. 1,2 Fälle pro 1000 Personen-Jahre (Bower et al. 2006). Lag das mediane Überleben dieser Patienten früher bei 2–4 Monaten, hat sich die Prognose unter cART deutlich gebessert (Uldrick et al. 2014; Gupta et al. 2016; Moulignier et al. 2017; Lurain et al. 2020). Die Ganzhirnbestrahlung wurde lange Zeit als Standardtherapie betrachtet, weil eine HD-MTX-basierte Therapie wegen der schweren Immundefizienz und des schlechten Allgemeinzustandes der Patienten nicht möglich war. Die Therapieergebnisse waren überwiegend ungünstig, auch wenn die Kombination aus Ganzhirnbestrahlung und cART in einer retrospektiven Studie mit einer 3-Jahres-Überlebensrate von 64% verbunden war (Nagai et al. 2010). Allerdings entwickelten 21% der überlebenden Patienten eine Leukenzephalopathie. Demgegenüber führte eine Hochdosis-MTX-basierte Chemotherapie (mit oder ohne weitere Zytostatika) bei 13 von 20 Patienten (65%) zu anhaltender Lymphomfreiheit (Gupta et al. 2017) und auch in einer prospektiven Studie lag das Langzeit-Überleben von 12 Patienten nach Therapie mit HD-MTX, Rituximab und cART bei 67% (Lurain et al. 2020).

Die Primärtherapie von Patienten mit HIV-PCNSL sollte in einer HD-MTX basierten Chemotherapie mit obligater cART bestehen. Gegebenenfalls kann eine konsolidierende HDCT mit ASCT angeschlossen werden, worunter anhaltende Komplettremissionen möglich sind. Allerdings waren in einer Fallserie zwei von fünf Patienten transplantationsassoziiert verstorben (O'Neill et al. 2015).

Hodgkin-Lymphom

Das Hodgkin-Lymphom (HL) ist eines der häufigsten Nicht-AIDS-definierenden Malignome. Das Risiko für ein HL ist bei HIV-Infizierten ca. 10–13-fach erhöht (Shepherd et al. 2018; Kimani et al. 2020; Poizot-Martin et al. 2021) und scheint bei CD4-Zellen von 50–100/μl am höchsten zu sein (Bohlius et al. 2011; Lanoy et al. 2011) mit zunehmendem Risiko bei weiter abnehmenden CD4-Zellen. In der Deutschen HIV-Lymphom-Kohorte sind HL bei Patienten mit stabiler Immunsituation (HIV-RNA < 50 Kopien/ml über > 12 Monate sowie CD4-Zellen > 200/μl) ebenso häufig wie NHL (Hoffmann et al. 2015). Der Diagnose eines HL geht insbesondere bei avirämischen Patienten ein Abfall der CD4-Zellen innerhalb der vorherigen 12 Monate voraus (Gupta et al. 2014; Hoffmann et al. 2016).

In der Mehrzahl der Fälle wird die Erkrankung in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert, B-Symptome und ein Extranodalbefall sind häufig. Histologisch dominiert der Mischtyp und es besteht eine nahezu 100%-ige Assoziation mit EBV. Seit Einführung der cART hat sich die Prognose von Patienten mit HIV-HL deutlich verbessert (Hentrich et al. 2006). Internationaler Standard in der Therapie von Patienten mit fortgeschrittenen Stadien sind 6–8 Zyklen ABVD (Bower et al. 2014; Xicoy et al. 2007; Montoto et al. 2012; Uldrick & Little 2015). Einer retrospektiven Studie zufolge führten 6–8 Zyklen ABVD bei Patienten mit Stadium III/IV zu einer CR-Rate von 87 % und einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 76 % (Xicoy et al. 2007). In vergleichenden Studien ergaben sich in Bezug auf den HIV-Status keine Unterschiede in den Überlebenszeiten (Montoto et al. 2012; Besson et al. 2015; Sorigué et al. 2017). Eine prospektive Studie zur stadienadaptierten Therapie mit ABVD bzw. BEACOPP-basis zeigte bei Patienten mit frühen, intermediären und fortgeschrittenen Stadien CR-Raten von 96 %, 100 % bzw. 86 % bei einem 2-Jahres-Gesamtüberleben von 96 %, 100 %, und 87 % (Hentrich et al. 2012). Die Überlebensraten nach 10 Jahren liegen bei 95,7 %, 84,6 % und 76,1 %. Insgesamt traten 8 Spätrezidive und 10 Zweitmalignome auf (Hentrich et al. 2021).

Die Kombination von Brentuximab und AVD wird gegenwärtig in einer Phase-II-Studie geprüft (Rubinstein et al. 2018). Obwohl retrospektive Daten einen hohen negativ-prädiktiven Wert eines nach 2 oder 3 Zyklen ABVD erfolgten Interim-PETs nahelegen (Okosun et al. 2021), kann eine PET-adaptierte Therapiestrategie wegen der hierfür noch unzureichenden Evidenz nicht generell empfohlen werden (Danilov et al. 2017).

Patienten mit HIV-HL und frühen Stadien sollten 2 Zyklen ABVD erhalten, gefolgt von einer Involved-Field(IF)-Bestrahlung. Obwohl in der HIV-HL-Studie eine Strahlendosis von 30 Gy eingesetzt wurde, erscheint – angelehnt an Ergebnisse, die bei HIV-negativen HL-Patienten mit frühen Stadien gewonnen wurden – eine geringere Strahlendosis von 20 Gy ausreichend. Standardtherapie für Patienten mit intermediären Stadien sind 4 Zyklen ABVD, gefolgt von 30 Gy IF-Strahlentherapie. Patienten mit fortgeschrittenen Stadien sollten 6–8 Zyklen ABVD oder 6 Zyklen BEACOPP-basis erhalten (Hentrich et al. 2012; Hentrich et al. 2014). Zum Einsatz von BEACOPP-eskaliert gibt es bei HIV-HL keine systematischen Erfahrungen. Eine klinische Studie zur PET-adaptierten Therapie mit BEACOPP-eskaliert ist jedoch in Planung.

*HIV-assoziiertes
Hodgkin Lymphom
eines der häufigsten
Nicht-AIDS-definieren-
den Malignome*

*stadienadaptierte
Therapie hocheffektiv*

Hochdosis-Chemotherapie mit ASCT ist Therapie der Wahl bei Patienten mit Rezidiv

Rezidivtherapie

Die Rezidivrate von Patienten mit AIDS-Lymphomen in erster CR liegt in der Deutschen Lymphomkohorte bei 11,4% (Schommers et al. 2018). Standardtherapie bei Chemotherapie-sensitivem Rezidiv eines Hodgkin- oder aggressiven B-Zell-Lymphoms ist eine Hochdosis-Chemotherapie (HDCT) mit autologer Blutstammzelltransplantation (ASCT). Eine Stammzellmobilisierung ist gut möglich (Re et al. 2013) und der Erfolg einer HDCT wird im Wesentlichen durch lymphomassoziierte Faktoren, wie die Zahl der Vortherapien oder die Chemosensitivität der Erkrankung, bestimmt (Balsalobre et al. 2009; Diez-Martin et al. 2009). In einer prospektiven Phase-II-Studie mit 40 chemosensitiven Patienten mit Rezidiv oder Erkrankungspersistenz nach Primärtherapie führte die HDCT mit BEAM gefolgt von einer ASCT zu einem 1-Jahres-Überleben von 87% bei einer TRM von 5,2% (Alvernas et al. 2016). Obwohl sich in einer vergleichenden retrospektiven Analyse keine signifikanten Unterschiede in der Remissions- und Überlebensrate in Bezug auf den HIV-Status zeigte, war die nicht-rezidivbedingte Mortalität (NRM) nach 12 Monaten bei HIV-Infizierten höher als bei HIV-negativen Patienten (8% vs. 2%) (Diez-Martin et al. 2009). Auch in einer aktuelleren Studie der EBMT lag die NRM nach 12 Monaten bei 9% (Hübel et al. 2019). Patienten mit rezidivierten oder refraktären HIV-Lymphomen sollten möglichst frühzeitig in einem Zentrum vorgestellt werden. Eine Therapie mit CAR-T-Zellen wurde in Einzelfällen auch bei HIV-Lymphomen erfolgreich eingesetzt und sollte HIV-Infizierten nicht grundsätzlich vorenthalten werden (Abramson et al. 2019; Abbasi et al. 2020; Allred et al. 2021).

Multizentrischer Morbus Castleman (MCD)

Rituximab ohne oder mit Chemotherapie ist Therapie der Wahl des HIV-assoziierten Multizentrischen Morbus Castleman (MCD)

Der HIV-assoziierte MCD ist eine seltene lymphoproliferative Erkrankung, die durch charakteristische histopathologische Veränderungen der Lymphknoten gekennzeichnet ist und, sofern unbehandelt, eine hohe Mortalität aufweist (Bower et al. 2010). Es besteht eine annähernd 100%-ige Assoziation mit HHV-8. Die Inzidenz des HIV-MCD korreliert nicht mit der CD4-Zellzahl oder dem Einsatz von cART.

In prospektiven Studien führte eine Monotherapie mit Rituximab zu Ansprechraten von 67–71% und einem 2-Jahres-Überleben von 92–95% (Bower et al. 2007; Gerard et al. 2007). In einer Studie lag das 5-Jahres-Überleben nach Therapie mit Rituximab bei 88% (Pria et al. 2017). Hierbei sollte beachtet werden, dass unter Rituximab Kaposi-Sarkome reaktiviert werden können. Im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie ist eine Therapie mit Rituximab alleine oder in Kombination mit Chemotherapie mit einem signifikanten Überlebensvorteil verbunden (Hoffmann et al. 2011). Bei fortgeschrittener Erkrankung mit Organbefall sollte eine Rituximab-haltige Chemotherapie erwogen werden.

Rezidive können meist gut erneut mit Rituximab behandelt werden (Pria et al. 2017). Der für die Therapie des idiopathischen MCD zugelassene Anti-IL-6 Antikörper Siltuximab wurde in der Zulassungsstudie nur an HHV8-negativen Patienten untersucht, da virales IL-6 wahrscheinlich nicht gebunden wird.

Lymphome unter medikamentöser Immunsuppression – Posttransplantationslymphome

Epidemiologie, Pathogenese und Klassifikation

Eine lebenslange medikamentöse Immunsuppression und eine EBV-Infektion sind entscheidende Risikofaktoren für die Entwicklung einer Posttransplantations-lymphoproliferativen Erkrankung (PTLD). Die Inzidenz einer PTLD beträgt nach Lungen- oder Dünndarmtransplantation etwa 10–20 %, nach Nieren-, Herz- oder Lebertransplantation etwa 1–4 % und nach allogener Stammzelltransplantation 0,5–17 % (DeStefano et al. 2018; Al Hamed et al. 2019). Unterschieden werden frühe PTLD, die innerhalb eines Jahres nach Transplantation auftreten (mediane Zeit bis zur Manifestation 6 Monate), und späte PTLD mit einer Zeit bis zur Manifestation von median 90 Monaten. EBV-negative PTLD zeigen komplexere molekulare Aberrationen und ähneln genetisch eher DLBCL bei Immunkompetenten (Luskin et al. 2015; Ferreira et al. 2016). PTLD-ähnliche, EBV-positive Lymphoproliferationen werden auch unter einer Therapie mit Methotrexat bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises beobachtet und können sporadisch in höherem Lebensalter auftreten.

Risikofaktoren für die Entwicklung einer PTLD sind u. a. ein EBV-Empfänger/Spender-Sero-Mismatch (E-/S+), eine Therapie mit ATG oder Alemtuzumab und eine aktive CMV-Infektion (DeStefano et al. 2018; Diericks & Habermann 2018).

Pathogenetisch führt die dauerhafte medikamentöse Immunsuppression über eine gestörte Immunsurveillance zur unvollständig kontrollierten EBV-Replikation und somit zur EBV-getriggerten B-Zell-Proliferation. Während fast alle frühen PTLD EBV-positiv sind, findet sich bei späten PTLD häufig kein EBV-Nachweis (Al Hamed et al. 2019). Somit spielt das Virus vor allem in der frühen Phase nach Transplantation eine entscheidende Rolle. Durch eine antivirale Prophylaxe nach Organtransplantation wird die PTLD-Inzidenz nicht gesenkt (AlDabbagh et al. 2017).

Die WHO-Klassifikation unterscheidet fünf Kategorien von lymphoproliferativen Erkrankungen nach Transplantation, die morphologisch, klinisch und molekular-genetisch ein weites Spektrum von Erkrankungen darstellen (Swerdlow et al. 2016):

- frühe Läsion
 - floride folliculäre Hyperplasie
 - Plasmazellhyperplasie
 - Infektiöse-Mononukleose-ähnliche PTLD
- polymorphe PTLD
- monomorphe B-Zell-Lymphome
 - diffus-großzelliges Lymphom
 - Burkitt Lymphom
 - plasmoblastisches Lymphom
- monomorphe T/NK-Zell-Lymphome
 - peripheres T-Zell-Lymphom, nicht weiter spezifiziert (NOS)
 - hepatosplenisches T-Zell-Lymphom
 - andere Subtypen
- klassisches Hodgkin-Lymphom PTLD

frühe PTLD sind weitgehend EBV-assoziiert

Der überwiegende Teil dieser Lymphome ist monoklonal und EBV-assoziiert (>90%). Die Plasmazellhyperplasie und Infektiöse-Mononukleose-artige Erkrankungen sind zumeist reversible Frühläsionen (ca. 5% aller PTLD). Die häufigste Entität sind die monomorphen B-Zell-PTLD (>60%), die ebenso wie die seltenen T-Zell-PTLD und die Hodgkin-Lymphome nach den üblichen Kriterien klassifiziert werden.

Diagnostik – Prognosefaktoren

Bei Erwachsenen mit PTLD häufig extranodale Manifestationen

Bei Erwachsenen sind extranodale Manifestationen häufig (ca. 70%), bei Kindern mit primärer EBV-Infektion entwickelt sich oft ein Mononukleose-ähnliches Krankungsbild. Die Hälfte der Patienten wird im Stadium IV (Ann Arbor) diagnostiziert.

Als prognostisch ungünstige Faktoren stellten sich unter anderem ein ECOG-Performance-Status >2, mehr als eine Lymphomlokalisierung, eine EBV-Negativität, B-Symptomatik, hohes Alter und eine erhöhte LDH heraus. Auch der IPI ist von prognostischer Relevanz (Trappe et al. 2015; Bishnoi et al. 2017). Polymorphe PTLD sind prognostisch günstiger als monomorphe PTLD. Eine Therapie mit Corticosteroiden nach Diagnose einer PTLD ist einer großen retrospektiven Studie zufolge mit einem erhöhten Rezidivrisiko verbunden (Zimmermann et al. 2018).

Therapie

Reduktion der Immunsuppression

Therapie der PTCL: Immunsuppressive Therapie reduzieren sofern möglich

Bei allen PTLD sollte ein Versuch unternommen werden, die immunsuppressive Therapie zu reduzieren, da sich hierdurch dauerhafte Remissionen erreichen lassen. Vielversprechend ist dieses Vorgehen bei frühen PTLD (Plasmazellhyperplasie) und bei polymorpher PTLD. Die individuelle Situation des Patienten bzw. die Organfunktion sollte hierbei immer mit in die Therapieentscheidung einbezogen werden. In Einzelfällen kann eine antivirale Behandlung mit Foscarnet oder Cidofovir erfolgreich sein.

Chemotherapie

Zytostatische Chemotherapien mit CHOP oder ACVBP führten zu Ansprechraten von ca. 65% (Fohrer et al. 2006; Choquet et al. 2007). In einer retrospektiven Studie betrug hierbei das PFS median 42 Monate, das Gesamtüberleben 13,9 Monate (Choquet et al. 2007). Allerdings ist die Chemotherapie mit einem hohen Risiko für schwerwiegende infektiöse Komplikationen verbunden.

Rituximab ± Chemotherapie

Die alleinige Therapie mit Rituximab führt zu CR-Raten von 28% bzw. 52% (Oertel et al. 2005; Choquet et al. 2006). Durch eine sequenzielle Therapie mit Rituximab gefolgt von CHOP werden eine Ansprechrate von 90% und ein medianes Überleben von 6,6 Jahren erreicht (Trappe et al. 2021). Dieser Therapiestandard wurde 2017 durch einen risikostratifizierten Ansatz abgelöst: Liegt nach 4 Zyklen Rituximab eine komplette Remission vor, was in der PTLD-1-Studie bei 70% der Patienten der Fall war, kann auf eine Chemotherapie zugunsten 4 weiterer Zyklen Rituximab ohne Wirkungsverlust verzichtet werden (Trappe et al. 2017). Ein Ansprechen

auf Rituximab erwies sich als hochprädiktiver Faktor für die Zeit bis zur nächsten Therapie und für das Überleben. Hingegen zeigte sich kein Unterschied in den Ansprechraten und im Überleben zwischen EBV-positiven und EBV-negativen PTLD. In der PTLD-2-Studie wurde der risikostratifizierte Ansatz weiterentwickelt: Nach Induktion mit Rituximab s. c. erhielten Patienten in der Niedrig-Risikogruppe (CR oder PR und IPI < 3 bei Diagnose) weiter nur Rituximab (n=21), Patienten mit hohem Risiko erhielten R-CHOP-21 (n=28) und in der Gruppe mit sehr hohem Risiko (Patienten mit thorakaler Organtransplantation und Progress unter Rituximab) wurde alternierend R-CHOP-21 und modifiziertes R-DHAOx gegeben (n=9). Die Ansprechrate und das 2-Jahres-OS lagen bei 94 % bzw. 68 % (Zimmermann et al. 2022). Patienten in der Niedrigrisiko-Gruppe wiesen ein geschätztes 2-Jahres-PFS von 89 % und ein OS von 100 % auf. In der Hochrisikogruppe betrug das 2-Jahres-PFS und -OS 54 % bzw. 59 %. Die Ergebnisse in der Gruppe mit sehr hohem Risiko waren ernüchternd mit einem 2-Jahres-PFS von 11 %, einem medianen Überleben von 7,4 Monaten bei beträchtlicher Toxizität mit 2 therapiebedingten Todesfällen. Ein negatives PET nach Ende der Therapie ist mit einem negativ prädiktiven Wert von 92 % für ein Rezidiv verbunden (Zimmermann et al. 2018).

Die Gabe von Ibrutinib in Kombination mit einer risikostratifizierten Therapie führte in einer Phase-II-Studie nicht zu einer Verbesserung der Ansprechraten (Chaganti et al. 2021).

Bei Patienten mit PTLD nach allogener SCT ist neben der Therapie mit Rituximab und einer Reduktion der immunsuppressiven Medikation eine Therapie mit EBV-spezifischen-T-Zellen sinnvoll (DeStefano 2018; Diericks & Habermann 2018).

R-CHOP bei Nichtansprechen auf Rituximab-Monotherapie

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

Literatur

- Abbasi A, Peeke S, Shah N et al (2020) Axicabtagene ciloleucel CD19 CAR-T cell therapy results in high rates of systemic and neurologic remissions in ten patients with refractory large B cell lymphoma including two with HIV and viral hepatitis. *J Hematol Oncol* 13: 1–4
- Abramson JS, Irwin KE, Frigault MJ et al (2019) *Cancer* 125(21): 3692–98
- Achenbach CJ, Buchanan AL, Cole RS et al (2014) HIV viremia and incidence of Non-Hodgkin Lymphoma in patients successfully treated with antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 8: 1599–1606
- Alderuccio JP, Olszewski AJ, Evens AM et al (2021) HIV-associated Burkitt-lymphoma: outcomes from a US-UK collaborative analysis. *Blood Adv* 5(14): 2852–62.
- AIDabbagh MA, Gitman MR, Kumar D et al (2017) The role of antiviral prophylaxis for the prevention of Epstein-Barr Virus-associated posttransplant lymphoproliferative disease in solid organ transplant recipients: a systematic review. *Am J Transplant* 17: 770–81
- Al Hamed R, Bazarbachi AH, Mohty M (2019) Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease (EBV-PTLD) in the setting of allogeneic stem cell transplantation: a comprehensive review from pathogenesis to forthcoming treatment modalities. *Bone Marrow Transplant* 2019 May 14; doi: 10.1038/s41409-019-0548-7. [Epub ahead of print]
- Allred J, Bharucha K, Özüttemiz C et al (2021) Chimeric antigen receptor T-cell therapy for HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma: case report and management recommendations. *Bone Marrow Transplant* 56(3): 679–82
- Alvarnas JC, Le Rademacher J, Wang Y et al (2016) Autologous hematopoietic cell transplantation for HIV-related lymphoma: results of the BMT CTN 0803/AMC 071 trial. *Blood* 128: 1050–58
- Balsalobre P, Diez-Martin JL, Re A et al (2009) Autologous stem cell transplantation in patients with HIV-related lymphoma. *J Clin Oncol* 27: 2192–98
- Barta S, Xue X, Wang D et al (2013) Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas: a pooled analysis of 1546 patients. *Blood* 122: 3251–62
- Barta SK, Xue X, Wang D et al (2014) A new prognostic score for AIDS-related lymphomas in the rituximab-era. *Haematologica* 99: 1731–37
- Barta SK, Joshi J, Muonier N et al (2016) Central nervous system involvement in AIDS-related lymphomas. *Br J Haematol* 173: 857–66
- Bartlett NL, Wilson WH, Jung SH et al (2019) Dose-Adjusted EPOCH-R Compared With R-CHOP as Frontline Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Outcomes of the Phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol* 37(21): 1790–99
- Besson C, Lancar R, Prevot S et al (2015) High risk features contrast with favorable outcomes in HIV-associated Hodgkin lymphoma in the modern cART era. ANRS CO16 LYMPHOVIR Cohort. *Clin Infect Dis* (61): 1469–75
- Bhatt S, Ashlock BM, Natkunim Y et al (2013) CD30 targeting with brentuximab vedotin: a novel therapeutic approach to primary effusion lymphoma. *Blood* 122: 1233–42
- Bibas M, Trotta MP, Cozzi-Lepri A et al (2012) Role of serum free light chains in predicting HIV-associated non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin's lymphoma and its correlation with antiretroviral therapy. *Am J Hematol* 87: 749–53
- Bishnoi R, Bajwa R, Franke AJ et al (2017) Post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): single institutional experience of 141 patients. *Exp Hematol Oncol* 6: 26
- Bohlius J, Schmidlin K, Boué F et al (2011) HIV-1-related Hodgkin lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: incidence and evolution of CD4+ T-cell lymphocytes. *Blood* 117: 6100–08
- Boué F, Gabarre J, Gisselbrecht C et al (2006) Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 24: 4123–28
- Bower M, Powles T, Nelson M et al (2006) Highly active antiretroviral therapy and human immunodeficiency virus-associated primary cerebral lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 98: 1088–91
- Bower M, Powles T, Williams S et al (2007) Brief communication: rituximab in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med* 147: 836–39
- Bower M, Stebbing J, Tuthill M et al (2008) Immunologic recovery in survivors following chemotherapy for AIDS-related non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 111: 3986–90
- Bower M, Fisher M, Hill T et al (2009) CD4 counts and the risk of systemic non-Hodgkin's lymphoma in individuals with HIV in the UK. *Haematologica* 94: 875–80
- Bower M (2010) How I treat HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 116: 4415–21
- Bower M, Palfreeman A, Alfa-Wali M et al (2014) British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2014. *HIV Medicine* 15(suppl 2): 1–92
- Brunnberg U, Hentrich M, Hoffmann C et al (2017) HIV-associated malignant lymphoma. *Oncol Res Treat* 40: 82–87
- Castillo JJ, Furman M, Beltrán BE et al (2012) Human immunodeficiency virus-associated plasmablastic lymphoma. Poor prognosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer* 118: 5270–77
- Castillo JJ, Bibas M, Miranda RN (2015) The biology and treatment of plasmablastic lymphoma. *Blood* 125: 2323–30
- Castillo JJ, Guerrero-García T, Baldini F et al (2019) Bortezomib plus EPOCH is effective as frontline treatment in patients with plasmablastic lymphoma. *Br J Haematol* 184: 679–82
- Cattaneo C, Re A, Ungari M et al (2015) Plasmablastic lymphoma among human immunodeficiency virus-positive patients: results of a single center's experience. *Leuk Lymphoma* 56: 267–79
- Chadburn A, Chiu A, Lee JY et al (2010) Immunophenotypic analysis of AIDS-related diffuse large B-cell lymphoma and clinical implications in patients from AIDS Malignancies Consortium clinical trials 010 and 034. *J Clin Oncol* 27: 5039–48
- Chaganti S, Maycock S, McLroy G et al (2021) Risk-stratified sequential treatment with Ibrutinib and Rituximab (IR) and

- IR-CHOP for de-novo post-transplant lymphoproliferative disorder: results of the tidal trial. *Blood* 138: 2492
- Chamuleau M, Stenner F, Chitu D et al (2022) R-CODOX-M/R-IVAC versus dose-adjusted (DA) EPOCH-R in patients with newly diagnosed high-risk Burkitt lymphoma; first results of a multi-center randomized HOVON/SAAK trial. Abstract release date: 06/02/22. EHA Library. Chamuleau M. 06/12/22; 366213; LB2370
- Choquet S, Leblond V, Herbrecht R et al (2006) Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* 107: 3053–57
- Choquet S, Trappe R, Leblond V et al (2007) CHOP-21 for the treatment of post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) following solid organ transplantation. *Haematologica* 92: 273–74
- Coghill AE, Shiels MS, Suneja G, Engels EA (2015) Elevated cancer-specific mortality among HIV-infected patients in the United States. *J Clin Oncol* 33(21): 2376–83
- Danilov AV, Li H, Press OW et al (2017) Feasibility of interim positron emission tomography (PET)-adapted therapy in HIV-positive patients with advanced Hodgkin lymphoma (HL): a sub-analysis of SWOG S0816 Phase 2 trial. *Leuk Lymphoma* 58: 461–65
- DeStefano CB, Desai SH, Shenoy AG, Catlett JP (2018) Management of post-transplant lymphoproliferative disorders. *Br J Haematol* 182: 330–43
- Dierickx D, Habermann TM (2018) Post-transplantation lymphoproliferative disorders in adults. *N Engl J Med* 378: 549–62
- Dierickx D, Pociupany M, Natkunam Y (2022) Epstein-Barr virus-associated posttransplant lymphoproliferative disorders: new insights in pathogenesis, classification and treatment. *Curr Opin Oncol* 34(5): 413–21
- Diez-Martin JL, Balsalobre P, Re A et al (2009) Comparable survival between HIV+ and HIV- non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 113: 6011–14
- Dunleavy K, Little RF, Pittaluga S et al (2010) The role of tumor histogenesis, FDG-PET, and short-course EPOCH with dose-dense rituximab (SC-EPOCH-RR) in HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 115: 3017–24
- Ferreiro JF, Morscio J, Dierickx D et al (2016) EBV-positive and EBV-negative posttransplant diffuse large B cell lymphomas have distinct genomic and transcriptomic features. *Am J Transplant* 16: 414–42
- Fernandez-Alvarez R, Gonzalez-Rodriguez AP, Rubio-Castro A et al (2016) Bortezomib plus CHOP for the treatment of HIV-associated plasmablastic lymphoma: clinical experience in three patients. *Leuk Lymph* 52: 463–66
- Fohrer C, Caillard S, Koumariou A et al (2006) Long-term survival in post-transplant lymphoproliferative disorders with a dose-adjusted ACVBP regimen. *Br J Haematol* 134: 602–12
- Gerard L, Berezne A, Galicier L et al (2007) Prospective study of rituximab in chemotherapy-dependent human immunodeficiency virus associated multicentric Castlemans disease: ANRS 117 Castlemans Trial. *J Clin Oncol* 25: 3350–56
- Gibson TM, Morton LM, Shiels MS et al (2014) Risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes in HIV-infected people during the HAART era: a population-based study. *AIDS* 28: 2313–18
- Gilardin L, Copie-Bergman C, Galicier L et al (2013) Peripheral T-cell lymphoma in HIV-infected patients: a study of 17 cases in the combination antiretroviral therapy era. *Br J Haematol* 161: 843–51
- Gopal S, Patel MR, Yanik EL et al (2013) Temporal trends in presentation and survival for HIV-associated lymphoma in the antiretroviral therapy era. *J Natl Cancer Inst* 105: 1221–29
- Guiguet M, Boué M, Cadranet J et al (2009) Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS C04): a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 10: 1152–59
- Guillet S, Gérard L, Meignin V et al (2016) Classic and extracavitary primary effusion lymphoma in 51 HIV-infected patients from a single institution. *Am J Hematol* 91: 233–37
- Gupta RK, Marks M, Edwards SG et al (2014) A declining CD4 count and diagnosis of HIV-associated Hodgkin lymphoma: do prior clinical symptoms and laboratory abnormalities aid diagnosis? *PLoS One* 9: e87442
- Gupta A, Sen S, Marley E et al (2016) Management and outcomes of HIV-associated primary effusion lymphoma: a single center experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 16(Suppl): S175–80
- Gupta NK, Nolan A, Omuro A et al (2017) Long-term survival in AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Neuro Oncol* 19: 99–108
- Hentrich M, Maretta L, Chow KU et al (2006) Highly active antiretroviral therapy (HAART) improves survival in HIV-associated Hodgkin's disease: results of a multicenter study. *Ann Oncol* 17: 914–19
- Hentrich M, Berger M, Wyen C et al (2012) Stage-adapted treatment of human immunodeficiency virus associated Hodgkin lymphoma: results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 30: 4117–23
- Hentrich M, Hoffmann C, Mosthaf F et al (2014) Therapy of HIV-associated lymphoma – recommendations of the oncology working group of the German Study Group of Physicians in Private Practice Treating HIV-Infected Patients (DAGNÄ), in cooperation with the German AIDS Society (DAIG). *Ann Hematol* 93: 913–21
- Hentrich M, Barta SK (2016) HIV-associated hematological malignancies. Springer International Publishing, Switzerland
- Hentrich M, Müller M, Wyen C et al (2021) Characteristics and outcome of human immunodeficiency virus (HIV)-associated primary effusion lymphoma (PEL) as observed in the German HIV-related lymphoma cohort study. *Br J Haematol* 194: 642–46
- Hentrich M, Müller M, Wyen M et al (2021) Stage-adapted treatment of HIV-associated Hodgkin lymphoma: long-term results of a prospective multi-institutional study. *Oncol Res Treat* 44 (suppl 4): 37(V634)
- Hernández-Ramírez RU, Qin L, Lin H et al (2019) Association of immunosuppression and HIV viraemia with non-Hodgkin lymphoma risk overall and by subtype in people living with HIV in Canada and the USA: a multicentre cohort study. *Lancet HIV* 6(4): e240–e249
- Hoffmann C, Schmid H, Müller M et al (2011) Improved outcome with rituximab in patients with HIV-associated multicentric Castlemans disease. *Blood* 118: 3499–3503
- Hoffmann C, Hentrich M, Gillor D et al (2015) Hodgkin lymphoma is as common as non-Hodgkin lymphoma in HIV-positive patients with sustained viral suppression and limited

- immune deficiency: a prospective cohort study. *HIV Med* 16: 261–64
- Hoffmann C, Schommers P, Wolf E et al (2016) CD4⁺ and CD8⁺ T-cell kinetics in aviremic HIV-infected patients developing Hodgkin or non-Hodgkin lymphoma. *AIDS* 30: 753–60
- Hübel K, Re A, Boumendil A et al (2019) Autologous stem cell transplantation for HIV-associated lymphoma in the antiretroviral and rituximab era: a retrospective study by the EBMT Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant* 54: 1625–31
- Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF et al (2005) Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. *Blood* 106: 1538–43
- Kimani SM, Painschab MS, Horner MJ et al (2020) Epidemiology of haematological malignancies in people living with HIV. *Lancet HIV* 7(9): e641–e651
- Lanoy E, Rosenberg PS, Fily F et al (2011) HIV-associated Hodgkin lymphoma during the first months on combination antiretroviral therapy. *Blood* 118: 44–49
- Levine AM, Noy A, Lee JY et al (2013) Pegylated liposomal doxorubicin, rituximab, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone in AIDS-related lymphoma: AIDS Malignancy Consortium Study 047. *J Clin Oncol* 31: 58–64
- Lurain K, Polizzotto MN, Aleman K et al (2019) Viral, immunologic, and clinical features of primary effusion lymphoma. *Blood* 133: 1753–61
- Lurain K, U R, Uldrick TS, Ramaswami R et al (2020) Treatment of HIV-associated primary CNS lymphoma with antiretroviral therapy, rituximab, and high-dose methotrexate. *Blood* 136: 2229–32
- Lusk MR, Heil DS, Tan KS et al (2015) The Impact of EBV Status on characteristics and outcomes of posttransplantation lymphoproliferative disorder. *Am J Transplant* 15:2665–73
- Mocroft A, Furrer HJ, Miro JM et al (2013) The incidence of AIDS-defining illnesses at a current CD4 count ≥ 200 cells/ μ L in the post-combination antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis* 57: 1038–47
- Montoto S, Shaw K, Okosun J et al (2012) HIV status does not influence outcome in patients with classical Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy using doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine in the highly active antiretroviral therapy era. *J Clin Oncol* 30: 4111–16
- Morlat P, Roussillon C, Henard S, et al (2014) Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000. *AIDS* 28: 1181–91
- Moulinier A, Lamirel C, Picard H et al (2017) Long-term AIDS-related PCNSL outcomes with HD-MTX and combined antiretroviral therapy. *Neurology* 89: 796–804
- Müller M, Rittweger M, Lindner A et al (2014). Treatment of a HIV-associated primary effusion lymphoma with bortezomib, liposomal doxorubicin and rituximab. *Onkologie* 37(Suppl 5): 142(P460)
- Nagai H, Odawara T, Ajisawa A et al (2010) Whole brain radiation alone produces favourable outcomes for AIDS-related primary central nervous system lymphoma in the HAART era. *Eur J Haematol* 84: 499–505
- Narkhede M, Arora S, Ujjani C (2018) Primary effusion lymphoma: current perspectives. *Oncotargets Ther* 11: 3747–54
- Noy A, Lee JY, Cesarman E et al (2015) AMC 048: modified CO-DOX-M/IVAC-rituximab is safe and effective for HIV-associated Burkitt lymphoma. *Blood* 126: 160–66
- Oertel SH, Verschuuren E, Reinke P et al (2005) Effect of anti-CD20 antibody rituximab in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD). *Am J Transplant* 5: 2901–06
- Okosun J, Warbey V, Shaw K et al (2012) Interim fluoro-2-deoxy-D-glucose-PET predicts response and progression-free survival in patients with Hodgkin lymphoma and HIV infection. *AIDS* 26: 861–65
- O'Neill A, Mikesch K, Fritsch K et al (2015) Outcomes for HIV-positive patients with primary central nervous system lymphoma after high-dose chemotherapy and auto-SCT. *Bone Marrow Transplant* 50: 999–1000
- Prockop S, Doubrovina E, Suser S et al (2020) Off-the-shelf EBV-specific T cell immunotherapy for rituximab-refractory EBV-associated lymphoma following transplantation. *J Clin Invest* 130: 733–47
- Poizot-Martin I, Lions C, Allavena C et al (2021) Spectrum and incidence trends of AIDS- and non-AIDS-defining cancers between 2010 and 2015 in the French Dat'AIDS Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 30(3): 554–63
- Pria AD, Pinato D, Roe J et al (2017) Relapse of HHV8-positive multicentric Castlemann disease following rituximab-based therapy in HIV-positive patients. *Blood* 129: 2143–47
- Ramaswami R, Chia G, Dalla Pria A, et al (2016) Evolution of HIV-associated lymphoma over 3 decades. *J Acquir Immune Defic Syndr* 72: 177–83
- Ramos JC, Sparano JA, Chadburn A et al (2020) Impact of Myc in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas treated with EPOCH and outcomes with vorinostat (AMC-075 trial). *Blood* 136(11): 1284–97
- Re A, Cattaneo C, Skert C et al (2013) Stem cell mobilization in HIV seropositive patients with lymphoma. *Haematologica* 98: 1762–68
- Re A, Gini G, Rupolo M et al (2018) Early consolidation with high-dose therapy and autologous stem cell transplantation is a feasible and effective treatment option in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma at high risk. *Bone Marrow Transplant* 53: 228–30
- Ribera JM, Oriol A, Morgades M et al (2008) Safety and efficacy of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone and rituximab in patients with human immunodeficiency virus-associated diffuse large B-cell lymphoma: results of a phase II trial. *Br J Haematol* 140: 411–19
- Ribera JM, Garcia O, Grande C et al (2013) Dose-intensive chemotherapy including rituximab in Burkitt's leukemia or lymphoma regardless of human immunodeficiency virus infection status: final results of a phase 2 study (Burkimab). *Cancer* 119: 1660–68
- Roschewski M, Dunleavy K, Abramson JS et al (2020) Multicenter study of risk-adapted therapy with dose-adjusted EPOCH-R in adults with untreated Burkitt lymphoma. *J Clin Oncol* 38: 2519–29
- Rubinstein PG, Moore PC, Rudek MA et al (2018) Brentuximab vedotin with AVD shows safety, in the absence of strong CYP3A4 inhibitors, in newly diagnosed HIV-associated Hodgkin lymphoma. *AIDS* 32: 605–11
- Said J, Ceserman E, Rosenwald A, Harris NL (2017) Lymphomas associated with HIV infection. in: Swerdlow SH, Campo E,

- Harris NL et al (Hg), WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, IARC Press, Lyon, 2017, revised 4th Edition, 449–52
- Sandoval-Sus JD, Brahim A, Khan A et al (2019) Brentuximab vedotin as frontline treatment for HIV-related extracavitary primary effusion lymphoma. *Int J Hematol* 109: 622–26
- Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M et al (2016) CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. *J Clin Oncol* 34: 3150–315
- Schommers P, Wyen C, Hentrich M et al (2013) Poor outcome of HIV-infected patients with plasmablastic lymphoma (PBL) – results from the German AIDS related lymphoma (ARL) cohort study. *AIDS* 27: 842–45
- Schommers P, Hentrich M, Hoffmann C et al (2015) Survival of AIDS-related diffuse large B-cell lymphoma, Burkitt lymphoma, and plasmablastic lymphoma in the German HIV Lymphoma Cohort. *Br J Haematol* 168: 806–10
- Schommers P, Gillor D, Hentrich M et al (2018) Incidence and risk factors for relapses in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma as observed in the German HIV-related lymphoma cohort study. *Haematologica* 103: 857–86
- Shah N, Eyre TA, Tucker D et al (2021) Front-line management of post-transplantation lymphoproliferative disorder in adult solid organ recipient patients – A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol* 193: 727–40
- Shepherd L, Ryom L, Law M et al (2018) Differences in virological and immunological risk factors for Non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 110(6): 598–607
- Shiels MS, Engels EA, Linet MS et al (2013) The epidemic of Non-Hodgkin Lymphoma in the United States: disentangling the effect of HIV, 1992–2009. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 22: 1069–78
- Sorigué M, García O, Tapia G et al (2017) HIV-infection has no prognostic impact on advanced stage Hodgkin lymphoma. *AIDS* 31: 1445–49
- Sparano JA, Lee JY, Kaplan LD et al (2010) Rituximab plus concurrent infusional EPOCH chemotherapy is highly effective in HIV-associated B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 115: 3008–16
- Spina M, Jäger U, Sparano JA et al (2005) Rituximab plus infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: pooled results from 3 phase 2 trials. *Blood* 105: 1891–97
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al (2016) The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 127: 2375–90
- Trappe R, Oertel S, Leblond V et al (2012) Sequential treatment with rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B-cell posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD): the prospective international multicentre phase 2 PTLD-1 trial. *Lancet Oncol* 13: 196–206
- Trappe RU, Choquet S, Dierickx D et al (2015) International prognostic index, type of transplant, and response to rituximab are key parameters to tailor treatment in adults with CD20-positive B-cell PTLD: clues from the PTLD-1 trial. *Am J Transplant* 15: 1091–1100
- Trappe RU, Dierickx D, Zimmermann H et al (2017) Response to rituximab induction is a predictive marker in B-cell posttransplant lymphoproliferative disorder and allows successful stratification into rituximab or R-CHOP consolidation in an international, prospective, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 35: 536–43
- Uldrick TS, Pipkin S, Scheer S et al (2014) Factors associated with survival among patients with AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *AIDS* 28: 397–405
- Uldrick TS, Little RF (2015) How I treat classical Hodgkin lymphoma in patients infected with human immunodeficiency virus. *Blood* 125: 1226–35
- Vasseur L, Prevot S, Mounier N et al (2020) Favorable outcome of HIV-associated Burkitt lymphoma in the modern combined antiretroviral therapy era. *Eur J Cancer* 138: 189–92
- Weiß R, Mitrou P, Arasteh K et al (2006) Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma: simultaneous treatment with combined cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy and highly active antiretroviral therapy is safe and improves survival – results of the German Multicenter Trial. *Cancer* 106: 1560–68
- Welz T, Wyen C, Hensel M (2017) Drug interactions in the treatment of malignancy in HIV-infected patients. *Oncol Res Treat* 40: 120–27
- Wyen C, Jensen B, Hentrich M et al (2012) Treatment of AIDS-related lymphomas: rituximab is beneficial even in severely immunosuppressed patients. *AIDS* 26: 457–64
- Xicoy B, Ribera JM, Miralles P et al (2007) Results of treatment with doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine and highly active antiretroviral therapy in advanced stage, human immunodeficiency virus-related Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 92: 191–98
- Xicoy B, Ribera JM, Müller M et al (2014) Dose-intense chemotherapy including rituximab is highly effective but toxic in human immunodeficiency virus-infected patients with Burkitt's lymphoma/leukemia: parallel study of 81 patients. *Leuk Lymphoma* 55: 2341–48
- Zimmermann H, Babel N, Dierickx D et al (2018) Immunosuppression is associated with clinical features and relapse risk of B cell posttransplant lymphoproliferative disorder: a retrospective analysis based on the prospective, international, multicenter PTLD-1 Trials. *Transplantation* 102: 1914–23
- Zimmermann H, Denecke T, Dreyling MH et al (2018) End-of-treatment positron emission tomography after uniform first-line therapy of B-cell posttransplant lymphoproliferative disorder identifies patients at low risk of relapse in the prospective German PTLD registry. *Transplantation* 102: 868–75
- Zimmermann H, Koenecke C, Dreyling MH et al (2022) Modified risk-stratified sequential treatment (subcutaneous rituximab with or without chemotherapy) in B-cell Post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) after solid organ transplantation (SOT): the prospective multicentre phase II PTLD-2 trial. *Leukemia* 36(10): 2468–78

Primäre Lymphome des Zentralnervensystems

L. v. Baumgarten, F. Schneller, M. Dreyling

Schlagwörter

- **extranodale NHL • neuropsychologische Symptome**
- **okuläre Beteiligung • MATRix-Regime • HDT-AST • PRIMAIN-Protokoll**
- **Ganzhirnbestrahlung • Neurotoxizität**

*NHL auf
Gehirnparenchym,
Meningen, Augen und/
oder Rückenmark
beschränkt*

Pathogenese und Epidemiologie

Primäre Lymphome des Zentralnervensystems (PZNSL) sind extranodale Non-Hodgkin-Lymphome (NHL), die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung auf das Gehirnparenchym, die Meningen, die Augen und/oder das Rückenmark beschränkt sind. In > 95 % der Fälle handelt es sich um hochmaligne, diffuse großzellige B-Zell-Lymphome. T-Zell-Lymphome und niedrigmaligne Lymphome sind dagegen selten (1–4 % der Fälle). Eine okuläre Beteiligung besteht zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 10–20 % der Patienten, ein leptomeningealer Befall bei etwa 20 %. Bei ca. 10 % der Patienten kommt es im Verlauf der Erkrankung zu einer systemischen Beteiligung, hier steht ein extranodaler Befall von Haut, Hoden, Uterus und Nieren im Vordergrund (Fischer et al. 2008).

Die Pathogenese der PZNSL ist nach wie vor unklar. Bei Immunsupprimierten scheint – im Gegensatz zu immunkompetenten Patienten – eine latente Infektion der neoplastischen B-Zellen mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) eine Rolle zu spielen. Warum und wie es zu einer Invasion von monoklonalen B-Zellen in das normalerweise B-Zell-freie ZNS kommt, ist bislang nicht geklärt (Herrlinger et al. 1999).

Das PZNSL ist selten (2–4 % aller primären ZNS-Tumoren, 2–3 % aller Lymphome), seine Inzidenz hat aus unbekanntem Grund in den 1970er-Jahren für immunkompetente wie immunsupprimierte Patienten zugenommen. Seit 1980 zeigt sich insgesamt eine stabile Inzidenz von ca. 0,5/100 000 pro Jahr. Durch den Einsatz der modernen antiretroviralen Therapie (HAART) nahm die Inzidenz bei HIV-Patienten seit Beginn der 1990er-Jahre erfreulicherweise deutlich ab. Der Erkrankungsgipfel liegt bei immunkompetenten Patienten in der sechsten und siebten Dekade, bei immunsupprimierten Patienten dagegen in der vierten Dekade (Kuker et al. 2005).

Klinik

In der Regel präsentieren sich die Patienten mit einer kurzen Krankheitsgeschichte von wenigen Wochen. Die klinischen Symptome des PZNSL sind unspezifisch und keinesfalls pathognomonisch. In etwa 70 % der Fälle bestehen eine Wesensänderung, neuropsychologische Defizite und/oder, je nach anatomischer Lokalisation, entsprechende fokale-neurologische Defizite. Weitere klinische Symptome können

Zeichen des erhöhten Hirndrucks (33 %), epileptische Anfälle (20 %) oder, im Falle einer Augenbeteiligung, okuläre Symptome (30 %) wie Mouches volantes, Visusstörung, Photophobie oder Augenschmerzen sein. Bei 15–20 % der Patienten kommt es zu einer leptomeningealen Aussaat, die meist asymptomatisch verläuft, selten jedoch mit Kopf-/Nacken-/Rückenschmerzen und radikulären Symptomen (Sensibilitätsstörung, Schmerzen, seltener Lähmung) einhergehen kann (Buhning et al. 2001).

Diagnostik

Die kranielle kontrastmittelverstärkte Kernspintomografie ist die aussagekräftigste Bildgebung, die Befunde sind jedoch häufig unspezifisch und heterogen. PZNSL kommen überwiegend als solitäre, in 35 % der Fälle auch multilokuläre, homogen Kontrastmittel aufnehmende, raumfordernde Läsionen zur Darstellung. In 6–17 % der Fälle ist die Kontrastmittelaufnahme inhomogen und bis zu 2 % der Läsionen nehmen kein Kontrastmittel auf. Die Abgrenzung des Lymphoms gegenüber dem Hirnparenchym ist meist unscharf, ein Umgebungsödem kann massiv ausgeprägt sein, aber auch gänzlich fehlen. Häufigster Manifestationsort sind die zerebralen Hemisphären (38 %), gefolgt von den Basalganglien und dem Thalamus (16 %), dem Balken (14 %), der ventrikulären Region (12 %) und dem Kleinhirn (9 %). Bei immunsupprimierten Patienten finden sich häufiger intratumorale Nekrosen mit randständiger, ringförmiger Kontrastmittelaufnahme (Lai et al. 2002). PZNSL zeigen aufgrund der Zelldichte in der Regel eine starke Diffusionsrestriktion, sind in der T2-Wichtung hyperintens und in der T1-Wichtung iso-/hypointens (Lai et al. 2002; Deckert et al. 2014). Auch bildmorphologisch unauffällige Gehirnregionen können befallen sein (Hoang-Xuan et al. 2015). Die sichere diagnostische Einordnung des PZNSL auf Basis der kraniellen Bildgebung ist nicht möglich, da sie keine sichere Abgrenzung von anderen malignen Hirntumoren (ZNS-Metastasen, maligne Gliome) oder raumfordernden entzündlichen Läsionen nichtinfektiöser (multiple Sklerose, Sarkoidose, Vaskulitiden), seltener auch infektiöser Natur (Abszesse, opportunistische ZNS-Infektionen wie Toxoplasma-Enzephalitis, progressive multifokale Leukenzephalopathie) erlaubt (Lai et al. 2002; Pirotte et al. 1997). Daher ist eine histologische Diagnosesicherung obligat und sollte angesichts der rasch progredienten Erkrankung zeitnah durchgeführt werden (Mathew et al. 2006).

Der Goldstandard hierfür ist die stereotaktische Serienbiopsie. Sie ermöglicht bei etwa 90 % der Steroid-naiven Patienten eine definitive histopathologische Diagnosesicherung. Nach vorausgegangener Steroidgabe gelingt diese aufgrund von Zytolyse der B-Zellen nur noch in etwa 30 % der Fälle. Klinisch und bildgebend kommt es durch die Wirkung der Steroide in 40 %–80 % der Fälle zu einer Befundregression von variabler Dauer (i. d. R. Wochen bis Monate, selten länger) (Bruck et al. 2013; Royer-Perron et al. 2017). Histologisch imponieren dann unspezifische entzündliche und reaktive Veränderungen, während Tumorzellen häufig nicht nachgewiesen werden können (Pirotte et al. 1997; Brunn et al. 2013).

Aus diesem Grunde sollte bei der Verdachtsdiagnose eines PZNSL unbedingt auf den Einsatz von Steroiden verzichtet werden. Sind schon vor der Diagnosesicherung Steroide gegeben worden, so ist, wenn klinisch möglich, eine Steroidpause von mindestens 7–10 Tagen vor Biopsie zu empfehlen. Ist eine Hirndrucktherapie notwendig, sollte diese mit Osmotherapeutika, wie z. B. Mannitol, erfolgen.

*stereotaktische
Serienbiopsie bei
Steroid-naiven
Patienten*

Bei Patienten mit leptomeningealem oder okulärem Befall kann die Diagnose auch über den immunzytologischen und durchflusszytometrischen (Leichtkettenrestriktion) oder molekularbiologischen (Ig-Gen-Rearrangement in der PCR) Nachweis monoklonaler B-Zellen aus dem Liquor bzw. dem Glaskörper gesichert werden. Eine ophthalmologische Untersuchung und eine nach Ausschluss eines erhöhten Hirndrucks durchgeführte Liquorpunktion sollten deswegen im Rahmen des diagnostischen Work-Ups durchgeführt werden. Diagnostische Biomarker (Proteine, RNA, DNA) aus dem Liquor haben bisher noch keinen festen Stellenwert in der klinischen Routine (von Baumgarten et al. 2013). Da es bei 8% der Patienten im Verlauf zu einer zusätzlichen systemischen Beteiligung kommen kann, sollten eine Ganzkörper-CT, eine Knochenmarkbiopsie sowie ggf. eine urologische Untersuchung zum Ausschluss einer Hodenbeteiligung erfolgen. Weiterhin sind laborchemische Untersuchungen (inkl. Leber- und Nierenfunktion, LDH-Bestimmung) sowie eine HIV-Testung und eine Hepatits-B- und -C-Serologie obligat. Bei Patienten mit einer isolierten okulären Lymphomanifestation kommt es in mehr als 80% der Fälle im Verlauf zu einer ZNS-Dissemination, weswegen in diesem Fall immer auch ein Staging der Neuroachse (cMRT mit Kontrastmittel, Liquorpunktion) erfolgen sollte.

Histopathologie

*Pan-B-Zell-Marker
CD20 und CD79a
hohe Proliferationsrate*

PZNSL exprimieren als reife B-Zell-Lymphome die Pan-B-Zell-Marker CD20 und CD79a und weisen als hochmaligne Tumoren eine sehr hohe Proliferationsrate auf (Ki67-Index > 70%). Die Tumorzellen exprimieren Keimzentrumsmarker, überwiegend BCL-6 sowie MUM1/IRF4, keine Plasmazellmarker (CD38, CD138) und weisen eine Leichtkettenrestriktion auf. Sie zeigen eine IgM-, jedoch keine IgG-Expression (Buhring et al. 2001; Montesinos-Rongen et al. 2012). Häufig sind der B-Zell-Rezeptor-, der Toll-like-Rezeptor- und der NF- κ B-Signaltransduktionsweg durch Veränderungen regulierender Gene aktiviert (Montesinos-Rongen et al. 2011; Montesinos-Rongen et al. 2010; Villano et al. 2011), was möglicherweise zum malignen Wachstum beiträgt, weil es die Proliferation der Tumorzellen steigert und deren Apoptose verhindert.

Therapie und Prognose

schlechte Prognose

Von allen extranodalen NHL haben die PZNSL die schlechteste Prognose. Ohne Therapie beträgt das mediane Überleben nur wenige Monate. Unter Therapie liegt das 1- bzw. 5-Jahres-Überleben gemäß den Registerdaten bei 51 bzw. 31% (Ferreri et al. 2003). Ein schlechter Allgemeinzustand sowie ein Alter über 60 Jahre sind die wichtigsten negativen prognostischen Faktoren. Daneben spielen die LDH-Erhöhung im Serum, ein erhöhtes Liquoreiweiß sowie der Befall tieferer Hirnregionen eine prognostische Rolle (Korfel et al. 2012).

Das Vorliegen einer Meningeosis scheint, anders als bei anderen neoplastischen ZNS-Erkrankungen, die Prognose nicht maßgeblich zu beeinflussen (Kreher et al. 2015). Eine okuläre Beteiligung hingegen stellt gemäß neuerer Untersuchungen einen unabhängigen negativen prognostischen Faktor dar (Weller et al. 2012).

Der Stellenwert molekularer und histologischer Marker und weiterer bildgebender Verfahren wie der FDG-PET zur Prognoseabschätzung des PZNSL ist bislang nicht sicher etabliert.

PZNSL sind in der Regel strahlen- und chemotherapiesensibel. Eine verbindliche, evidenzbasierte Standardtherapie existiert bis dato nicht, da die niedrige PZNSL-Inzidenz die Durchführung großer randomisierter Studien erschwert. Die aktuellen Therapieempfehlungen basieren auf wenigen prospektiven Therapiestudien, die aufgrund von heterogenen Patientenkollektiven, geringen Fallzahlen und unterschiedlichen Endpunkten nur sehr eingeschränkt vergleichbar sind.

Operation

Aufgrund des diffusen infiltrativen Wachstums des PZNSL galt die operative Resektion lange als obsolet. Eine retrospektive Analyse von Patienten der bislang größten Phase-III-Studie zur Behandlung von PZNSL ergab Hinweise, dass die Resektion (total oder subtotal) bei gleichbleibendem Gesamtüberleben mit einem verlängerten progressionsfreien Überleben verbunden sein könnte (Weller et al. 2012). Allerdings ist eine Beteiligung tiefer Hirnstrukturen (die einer Resektion nicht zugänglich sind) prognostisch ungünstig, was in der Studie nicht berücksichtigt wurde. Zusammenfassend hat die Resektion in der Behandlung des PZNSL somit keinen gesicherten Stellenwert (Hoang-Xuan et al. 2015; Grommes et al. 2017).

Strahlentherapie

Die perkutane fraktionierte Ganzhirnbestrahlung (in der Regel 40–60 Gy in 2 Gy Fraktionen) ist eine wirksame Therapieoption und führt bei einem Großteil der Patienten zu einem raschen Ansprechen und zu einer vollständigen Remission. In der Regel kommt es jedoch frühzeitig zu (lokoregionären) Rezidiven, sodass die mediane Überlebenszeit der alleinigen Ganzhirnbestrahlung bei nur 12–18 Monaten liegt und die 5-Jahres-Überlebensrate nur 10–29% beträgt. Die Indikation zur alleinigen Bestrahlung besteht in der Regel nur dann, wenn wirksamere Therapiealternativen ausgeschöpft oder nicht durchführbar sind. Mit einer kombinierten Radiochemotherapie können die Tumorkontrolle deutlich verbessert und – in prospektiven Studien – mediane Überlebenszeiten von 31–90 Monaten erzielt werden (von Baumgarten et al. 2018; DeAngelis et al. 2002; Poortmans et al. 2003; Korfel et al. 2005; Ferreri et al. 2009; Glass et al. 2016; Morris et al. 2013; Thiel et al. 2010). Als Problem erwies sich in den Verlaufsbeobachtungen jedoch die verzögert auftretende Neurotoxizität. Als Folge der Radio(chemo)therapie kommt es zu einer hohen Rate an Leukenzephalopathien, die zu einer kortikalen/subkortikalen Atrophie und zu progredienten neurologischen Ausfällen wie Gangstörungen, Inkontinenz, schwerwiegenden kognitiven Einbußen und in der Regel zur Pflegebedürftigkeit führen. Die 5-Jahres-Inzidenz der klinisch manifesten Neurotoxizität beträgt 12–65%, sie ist mit einer bis zu 16–66%igen Mortalität behaftet und betrifft insbesondere Patienten > 60 Jahre (DeAngelis et al. 2002; Poortmans et al. 2003; Korfel et al. 2005; Ferreri et al. 2009; Glass et al. 2016; Morris et al. 2013; Thiel et al. 2010; Kasenda et al. 2016; Correa et al. 2012; Doolittle et al. 2013). Dabei scheinen insbesondere Patienten über 60 Jahre von neurotoxischen Nebenwir-

*wenn systemische
Therapiealternativen
ausgeschöpft*

*verzögert auftretende
Neurotoxizität*

kungen (40–80 % d. F.) betroffen zu sein (Correa et al. 2012; Doolittle et al. 2013). Verzögerte Neurotoxizität ist auch im Rahmen von intensiven Chemotherapien zu beobachten (Thiel et al. 2010; Hoang-Xuan et al. 2003), umfangreiche neurokognitive Analysen zeigen jedoch, dass insbesondere die Bestrahlung maßgeblich die kognitive Leistung sowie die Lebensqualität herabsetzt (Doolittle et al. 2013; Herrlinger et al. 2017).

Zudem zeigte die bisher größte randomisierte PZNSL-Studie, dass die konsolidierende Ganzhirnbestrahlung keine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens nach einer intensiven HD-MTX-basierten Polychemotherapie ergibt (Thiel et al. 2010).

Chemotherapie

Als Therapie der Wahl ist somit die alleinige systemische Chemotherapie anzusehen. Regime zur Therapie von systemischen Lymphomen sind bei PZNSL aufgrund der schlechten Blut-Hirn-Schranken-Gängigkeit unzureichend wirksam. Auf Basis der aktuellen Datenlage bestehen die folgenden Therapieempfehlungen (von Baumgarten et al. 2018; Grommes et al. 2017):

hoch dosiertes MTX

Hoch dosiertes Methotrexat (HD-MTX; $\geq 3 \text{ g/m}^2$ über 4 h i. v.) ist die wirksamste Einzelsubstanz und wesentlicher Bestandteil aller Kombinationsregime. Außerhalb von Therapiestudien und ohne nachfolgende Konsolidierung sollte eine HD-MTX-basierte Polychemotherapie unter Anwendung entsprechender Supportivmaßnahmen (u. a. Wässerung, Urinalkalisierung, Kontrolle der MTX-Spiegel, Leukovorin-Gabe) über mindestens 6 Therapiezyklen durchgeführt werden (Hoang-Xuan et al. 2015).

Supportivmaßnahmen

Die HD-MTX-Monotherapie führt bei etwa 30%–40% der Patienten zu einer kompletten Remission und ist mit einer mittelschweren Toxizität in < 10% der Fälle relativ verträglich (Ferreri et al. 2009; Jahnke et al. 2005). Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören neben Niereninsuffizienz, Blutbildveränderungen, Leberfunktionsstörungen, Pneumonitis, Mukositis auch klinisch relevante Leukenzephalopathien, vor allem bei älteren Patienten (Cobert et al. 2010).

Kombinationstherapien mit anderen Blut-Hirn-Schranken-gängigen Zytostatika, z. B. mit hoch dosiertem Cytarabin (HD-AraC), Thiotepa oder Ifosfamid, können das Gesamtansprechen bei erhöhter Toxizität und gleichbleibender therapieassoziierter Mortalität verbessern (Ferreri et al. 2009; Bergner et al. 2012).

Die erste Randomisierung der dreiarmligen IELSG-32-Studie konnte zeigen, dass sich das Therapieansprechen auf HD-MTX/AraC durch die Zugabe des Anti-CD20-Antikörpers Rituximab steigern lässt, allerdings war der Effekt nur bei zusätzlicher Gabe von Thiotepa (MATRix-Protokoll) signifikant (Gesamtansprechen: 53 vs. 74 vs. 86%). Hämatologische Nebenwirkungen waren im intensivierten Arm häufiger, die Rate schwerer infektiöser Komplikationen sowie die therapieassoziierte Mortalität unterschieden sich jedoch nicht signifikant (Ferreri et al. 2016). Kritisch ist anzumerken, dass nur 54% aller Patienten auch die Konsolidierungsphase der Studie erreichten. Gründe hierfür waren unter anderem unzureichende Stammzell-sammlung, prolongierte Nebenwirkungen sowie eine neurologische Verschlechterung trotz Tumorregression (Ferreri et al. 2017). In einer randomisierten Phase-III-Folgestudie mit 2 parallelen Armen wird daher in einer untersucht, ob eine De-Eskalation des Induktionsregimes zu vergleichbaren Ergebnissen und weniger Toxizität führt (Wendler et al. 2022).

Strategien zum langfristigen Remissionserhalt

Im Anschluss an die konventionelle Chemotherapie wurden mehrere Konzepte in prospektiven Studien mit z.T. vielversprechenden Ergebnissen untersucht und sind möglicherweise der Radiochemotherapie gleichwertig (von Baumgarten et al. 2018; Grommes et al. 2017; Kasenda et al. 2016; Ferreri et al. 2017).

Mit einer nicht myeloablativen konsolidierenden Chemotherapie konnte eine gute Effektivität erzielt werden (progressionsfreies Überleben: 48 Monate, Gesamtüberleben: > 59 Monate) (Rubenstein et al. 2013a).

*nicht myeloablative
konsolidierende
Chemotherapie*

Exzellente Langzeitergebnisse zeigte auch eine systemische HD-MTX-basierte Polychemotherapie kombiniert mit einer intensiven intraventrikulären Chemotherapie bestehend aus Steroiden, MTX und Cytarabin über ein Reservoir („Bonner-Protokoll“) mit einem langen rezidivfreien Überleben (> 80 Monate) insbesondere bei jüngeren Patienten (Pels et al. 2003; Juergens et al. 2010). Aufgrund einer hohen Rate an Reservoirinfektionen (19%) fand das Regime jedoch keine breite Akzeptanz. Bei Verzicht auf die intraventrikuläre Chemotherapie konnten die guten Ergebnisse bei ansonsten unverändertem Studienprotokoll nicht reproduziert werden (Pels et al. 2009). Bisher fehlen kontrollierte Studien, die den Stellenwert der intrathekalen Therapie klar definieren.

Eine weitere Alternative ist die konsolidierende myeloablative Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (HDT-AST). Die Wirksamkeit der HDT-AST wurde in mehreren Phase-II-Studien bei jüngeren Patienten ohne wesentliche Begleiterkrankungen untersucht und stellt in diesem Kollektiv eine hochwirksame, potenziell kurative Therapieoption dar (Gesamtansprechen 80–96%, medianes Gesamtüberleben 64–104 Monate) (Illerhaus et al. 2016; Illerhaus et al. 2006; Omuro et al. 2015). Neue Daten legen nahe, dass die HD-AST der konsolidierenden WBRT in der Effektivität gleichwertig, aber mit weniger neurotoxischen Nebenwirkungen behaftet ist (Ferreri et al. 2017).

HDT-AST

Die HD-AST weist in prospektiven Studien eine Mortalität von 0–12% auf (Illerhaus et al. 2006; Omuro et al. 2015), kommt aber aufgrund ihrer Toxizität vor allem für ältere Patienten häufig nicht infrage. Aktuelle Studien vergleichen die Effektivität und Toxizität einer altersadaptierten HD-AST für Patienten > 65 Jahre.

Eine mögliche Überlegenheit unterschiedlicher Konsolidierungsstrategien (nicht myeloablative vs. myeloablative) hinsichtlich ihrer Effektivität und Toxizität wurde im Rahmen einer randomisierten multizentrischen Phase-III-Studie MATRix/IELSG-43 untersucht (Schorb et al. 2016). Nach einer Induktion mit MTX, AraC, Thiotepa und Rituximab gemäß MATRix-Regime vergleicht die Studie die dosisintensivierten Konsolidierung mit Rituximab, Dexamethason, Etoposid und Carboplatin mit einer HDT-ASCT mit Thiotepa und Carmustin/Busulfan. Es zeigte sich ein signifikant besseres 3-Jahres-progressionsfreies Überleben von 79% (95% CI 71–86) nach der HD-ASCT gegenüber 53% (95% CI 43–62%) nach R-DeVIC (HR 0,42; $p = 0,0003$). Das 3-Jahres-Gesamtüberleben war mit 86% (95% CI 78–91) nach HD-ASCT gegenüber 71% (95% CI 61–78) nach R-DeVIC signifikant überlegen (HR 0,47; $p = 0,0114$) bei vergleichbarer neurokognitiver Funktion (Illerhaus et al. ASH 2022).

Behandlung von älteren Patienten

Etwa 50% der PZNSL-Patienten sind 60 Jahre und älter. Die Inzidenz des PZNSL steigt innerhalb dieser Altersklasse aus unklarer Ursache (O'Neill et al. 2013). In diesem Patientenkollektiv ist die Prognose unabhängig von der Therapie deutlich schlechter. Außerdem sind die Therapiemöglichkeiten limitiert, da einerseits die Anwendung aggressiver Chemotherapieprotokolle aufgrund entsprechender Komorbiditäten und therapieassoziierten Nebenwirkungen eingeschränkt und andererseits die Radiotherapie mit einem besonders hohen Neurotoxizitätsrisiko behaftet ist. Die Therapieziele liegen daher insgesamt eher in einem Erhalt der Lebensqualität und in der Bewahrung der funktionellen Unabhängigkeit als in einer langfristigen Heilung.

*hoch dosierte
MTX-basierte
Chemotherapie*

Eine hoch dosierte MTX-basierte Chemotherapie > 3 g/m² ist auch bei älteren Patienten eine sichere und wirksame Therapieoption (Zhu et al. 2009; Kasenda et al. 2015) und sollte, wann immer möglich, gegeben werden. Dosisreduktionen sind häufiger notwendig und sollten anhand der glomerulären Filtrationsrate vor jedem Zyklus angepasst werden (Roth et al. 2014).

Hauptproblem bei den älteren Patienten ist der Remissionserhalt. Nach MTX-basierter Chemotherapie können je nach Protokoll zwar bei bis zu 60% der Fälle Komplettremissionen erreicht werden, das progressionsfreie Überleben liegt jedoch im Schnitt nur bei 6 Monaten und das mediane Gesamtüberleben bei 20–30 Monaten (Illerhaus et al. 2009, Omuro et al. 2007). In den aktuellen Studienprotokollen ist aus diesem Grund nach einer MTX-basierter Chemotherapie in der

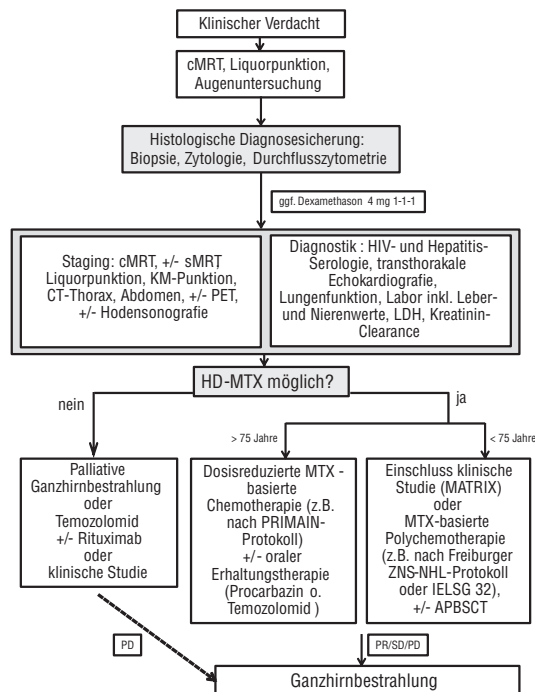


Abbildung 1 Therapiealgorithmus für die Erstlinientherapie des PZNSL

Regel eine Erhaltungstherapie (z. B. mit oral verabreichten Alkylanzien wie Procarbazin oder Temozolomid) vorgesehen.

Im deutschsprachigen Raum hat sich an vielen Zentren zur Behandlung älterer Patienten das PRIMAIN-Protokoll (Rituximab, Methotrexat, Procarbazin) etabliert, welches in einer großen multizentrischen randomisierten Studie untersucht wurde (Fritsch et al. 2017). Retrospektive Daten und vorläufige Daten einer prospektiven Pilotstudie zeigen außerdem, dass fitte Patienten > 65 Jahre von einer intensiven Therapie inklusive HD-AST profitieren könnten (Schorb et al. 2019a). Dieses Konzept wird in Deutschland im Rahmen einer multizentrischen Phase-II-Studie (MARTA-Studie) getestet (Schorb et al. 2019b).

Es gibt derzeit keinen Standard für ältere Patienten, die für eine MTX-basierte Therapie nicht infrage kommen. Ältere Patienten mit Komorbiditäten, die mit Temozolomid allein behandelt wurden, wiesen ein Gesamtansprechen von 47 % und ein Gesamtüberleben von 21 Monaten auf (Kurzweily et al. 2010). Aufgrund des hohen Risikos für neurotoxische Komplikationen besteht die Indikation zur Ganzhirnbestrahlung in der Regel nur als palliativer Ansatz, wenn wirksamere Therapiealternativen ausgeschöpft oder nicht durchführbar sind.

Therapiealgorithmus für die Erstlinienbehandlung

Unter Abbildung 1 ist ein Therapiealgorithmus zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit PZNSL sowie eine Zusammenfassung der gängigen Therapieprotokolle dargestellt.

Rezidivtherapie

Für die Behandlung eines PZNSL-Rezidivs gibt es bislang kein definiertes Standardvorgehen. Die bislang publizierten Daten gehen zum Großteil auf kleinere unkontrollierte retrospektive und wenige prospektive Studien zurück. Das Gesamtansprechen dieser Studien variiert in der Regel zwischen 10 und 40 %.

Bei Patienten unter 65 Jahren mit Rezidiv oder primär refraktärer Erkrankung sollte eine HDT-ASCT erwogen werden. Mit der HD-ASCT konnten in 2 großen retrospektiven Studien Langzeitremissionen bei Patienten erreicht werden, die auch unter einer HD-MTX-Induktion kein Ansprechen erzielten (Schorb et al. 2013; Soussain et al. 2012). In der Rezidivsituation zeigt sich unter dieser Therapie ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 51 % (Soussain et al. 2012).

Ein 2-Jahres-progressionsfreies Überleben von 49 % konnte mit einer Hochdosis-MTX-Therapie in Kombination mit Ifosfamid, Thiotepa, AraC, DepoCyte und anschließender HDT-ASCT in der *Berliner Gruppe* erzielt werden (Korfel et al. 2013). Die Daten der HDT-ASCT in der Rezidivsituation im Rahmen der mittlerweile geschlossenen Freiburger-ZNS-NHL-Studie stehen noch aus.

Bei Patienten, die sich nicht für eine HDT-ASCT qualifizieren und die initial erfolgreich mit MTX behandelt wurden, kann eine erneute MTX-haltige Chemotherapie erwogen werden. In einer retrospektiven Analyse zur Re-Therapie mit MTX bei Rezidiv nach vorangegangener MTX-basierter Therapie wurden vergleichsweise hohe Ansprechraten (bis zu 85 %) und ein medianes Überleben von 41–62 Monaten beschrieben (Pentsova et al. 2014; Plotkin et al. 2004).

*kein definiertes
Standardvorgehen*

HDT-ASCT

*erneute MTX-haltige
Chemotherapie*

Grundsätzlich sollte bei jeder Therapieentscheidung berücksichtigt werden, dass die Gabe von MTX (systemisch oder intrathekal) nach erfolgter Ganzhirnbestrahlung mit einem hohen Leukenzephalopathierisiko verbunden ist (Omuro et al. 2005).

Zur Behandlung des MTX-refraktären PZNSL wurden mit einem Salvage-Regime bestehend aus Rituximab, Ifosfamid und Etoposid ein Gesamtansprechen von 41 % und ein 2-Jahres-Überleben von 25 % erzielt (Mappa et al. 2013). Temozolomid als Monotherapie oder in Kombination mit Rituximab ist mit einem Gesamtansprechen von bis zu 50 % und einem 1-Jahres-Überleben von bis zu 70 % assoziiert (Nayak et al. 2013; Makino et al. 2012).

Weitere Optionen sind Topotecan, das PCV-Schema (Procarbazin, CCNU, Vincristin), Pemetrexed und Bendamustin, durch welche 1-Jahres-Überlebensraten bis zu 40 % erzielt werden können (Chamberlain 2014; Zhang et al. 2013; Herrlinger et al. 2000; Fischer et al. 2006).

Die Ergebnisse einer Ganzhirnbestrahlung in der Rezidivsituation sind vergleichbar mit denen der Chemotherapie. Es kann hierbei ein progressionsfreies Überleben von bis zu 11 Monaten erzielt werden (Nguyen et al. 2005). Die Ganzhirnbestrahlung wird in der Rezidivsituation in der Regel als Konsolidierung nach Chemotherapie oder als palliative Maßnahme eingesetzt.

Angesichts der schlechten Blut-Hirn-Schranken-Penetration von Rituximab hat sich dessen Applikation mittels lumbaler Liquorpunktion in einer Dosierung von 10–25 mg im Rahmen von mehreren Phase-I-Studien in der Rezidivsituation als wirksame und sichere Therapie erwiesen (Rubenstein et al. 2013b). Sie stellt somit einen vielversprechenden Ansatz dar, der im Rahmen weiterer klinischer Studien auch in Hinblick auf die Konsolidierung weiter verfolgt werden sollte.

Zielgerichtete Substanzen, Immuntherapien

Zielgerichtete Substanzen, die zum Beispiel in die B-Zell-Signaltransduktion eingreifen und damit Proliferation und Überleben von Lymphomzellen regulieren wie Temozolomid (Korfeil et al. 2016), Lenalidomid (Rubenstein et al. 2015; Ghesquieres et al. 2019), Pomalidomid (Tun et al. 2018), Tirabrutinib (Narita et al. 2021) und Ibrutinib (Dunleavy et al. 2015; Grommes et al. 2017; Soussain et al. 2019; Lionakis et al. 2017), sowie Checkpoint-Inhibitoren (Nayak et al. 2017), die die T-Zell-vermittelte Immunantwort modulieren, zeigen Aktivität, aber z.T. nicht unerhebliche Toxizität bei therapierefraktären und intensiv vorbehandelten Patienten (siehe Tabelle 1). Sollten aktuell rekrutierende Studien die Effektivität und Verträglichkeit der genannten Substanzen bestätigen, so eröffnen sich möglicherweise neue Möglichkeiten in der Behandlung des PZNSL, derzeit besteht in Deutschland jedoch keine Zulassung der angeführten Substanzen.

In der Behandlung des therapierefraktären DLBCL ist die Therapie mit CAR-T-Zellen zugelassen, die auch Wirksamkeit in der Behandlung sekundärer ZNS-Manifestationen (Abramson et al. 2017, Karschnia et al. 2022) und beim primärem ZNS-Lymphom aufweist (Frigault et al. 2022). Ihr Stellenwert muss in größeren prospektiven Studien noch definiert werden.

*in Deutschland
keine Zulassung*

Tabelle 1 Auswahl prospektiver Studien zum Einsatz von zielgerichteten Therapien in der Behandlung des therapierefraktären PZNSL

Autoren	Therapie	N°	Alter (J)	Ansprechen	mPFS, mOS (Mo)
Grommes et al. 2017	Ibrutinib Monotherapie. Dosisescalation 560 mg, 700 mg, 840 mg po/d	13	69	PR: 5/13 (39%) CR: 5/13 (39%)	mPFS 4,6 mOS 15
Soussain et al. 2019	Ibrutinib Monotherapie, 560 mg po/d	52	69	PR: 17/52 (33%) CR: 10/52 (19%)	mPFS 4,8 mOS 19,2
Lionakis et al. 2017	Ibrutinib gefolgt von Ibrutinib + DA-TEDDi-R	18	66	PR: 1/14 (7%) CR/CRu: 12/14 (86%)	mPFS 15,3 mOS nicht erreicht
Grommes et al. 2019	Ibrutinib/HD-MTX/Rituximab	9	62	PR: 2/9 (22%) CR: 6/9 (67%)	mPFS nicht erreicht
Rubenstein et al. 2018	Lenalidomid Monotherapie 10–20 mg/d, gefolgt von Lenalidomid/Rituximab bei Progression	6	66	PR: 5/6 (83%) CR: 1/6 (17%)	PFS range (1–48+)
Ghesquieres et al. 2019	Lenalidomid (20 mg/d1–21/28 Induktion, gefolgt von einer Lenalidomid Erhaltung (10 mg/d, d1–21/28)	45	69	CR: 12/34 (35%) PR: 10/34 (29%)	mPFS 7,8 mOS 17,7
Tun et al. 2018	Pomalidomid (3 mg, 5 mg, oder 7 mg d1–21/28), Dexamethason 40 mg/ Woche für 8 Wochen	25	nr	PR: 4/25 (16%) CR/CRu: 8/25 (32%)	mPFS 5,3 mOS n.r.
Narita et al. 2021	Tirabrutinib 320 mg oder 480 mg p. o./d	44	60	PR: 13/44 (29,5%) CR/CRu: 15/44 (34,1%)	mPFS 2,9 mOS nicht erreicht
Korfel et al. 2016	Temsirolimus 25 mg oder 75 mg iv q1w	37	70	PR: 12/37 (32,4%) CR/CRu: 8/37 (21,6%)	mPFS 2,1 mOS 3,7
Nayak et al. 2017	Nivolumab 3 mg/kg i. v. q2w	4	64	PR: 1/4 (25%) CR: 3/4 (75%)	PFS range (14–17+)
Frigault et al. 2022	CD19 CAR-T-Zellen (Tisagenlecleucel)	12 (PZNSL)		ORR 58,3% CR: 6/12 (50%)	

N = Patientenzahl, ORR = Gesamtansprechen, CR = Komplettremissionen, PR = partielle Remission, J = Jahre, Mo = Monat, PFS = progressionsfreies Überleben, OS = Gesamtüberleben

PZNSL bei immunsupprimierten Patienten

*dieselbe Behandlung
wie immunkompetente
Patienten*

Eine besondere Situation stellt die Behandlung von immunsupprimierten Patienten mit PZNSL dar. Patienten mit HIV-assoziiertem PZNSL profitieren in der Regel von einer hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) (Skiest et al. 2003). Die Datenlage zur Behandlung des HIV-assoziierten PZNSL beschränkt sich auf kleine retrospektive Fallserien und Fallberichte. Es zeichnet sich jedoch ab, dass Patienten mit HIV, wann immer angesichts von Komorbiditäten möglich, dieselbe Behandlung bekommen können und sollten wie immunkompetente Patienten. Ältere retrospektive Daten zur Wirksamkeit liegen hierbei für eine hoch dosierte MTX-Monotherapie (Jacomet et al. 1997) und die Ganzhirnbestrahlung (Nagai et al. 2010) vor. Weiterhin legen ein Fallbericht und eine kleine retrospektive Fallserie nahe, dass die Therapie mit MTX, Rituximab mit anschließender HD-ASCT effektiv ist und sicher durchgeführt werden kann (Wieters et al. 2014; Wolf et al. 2014).

Bei Patienten mit Z.n. Organtransplantation sollte nach Möglichkeit die immun-suppressive Behandlung reduziert oder modifiziert werden. Darüber hinaus kann eine Immunchemotherapie unter Einschluss von Rituximab erfolgversprechend sein.

Nachsorge

*MRT und klinische
Kontrollen*

Im ersten Jahr sollten bildgebende (MRT) und klinische Kontrollen alle drei Monate, im zweiten Jahr alle vier Monate und ab dem dritten Jahr alle sechs Monate erfolgen. Zusätzliche Kontrollen mit kranialer und/oder spinaler MRT, CT-Thorax/Abdomen, Liquorpunktion oder augenärztlicher Untersuchung erfolgen bei klinischem Verdacht selbstverständlich auch zu jedem anderen Zeitpunkt. Zumindest bei Patienten, die innerhalb klinischer Studien behandelt worden sind, sollten auch regelmäßige neuropsychologische Untersuchungen durchgeführt werden.

Therapiestudien

International Extranodal Lymphoma Study Group, Studie IELSG OptiMATE

Studienleiter: G. Illerhaus, Klinikum Stuttgart

In dieser multizentrischen randomisierten Phase-III-Studie für Patienten ≤ 65 Jahre (in gutem Allgemeinzustand bis 70 Jahre) mit der Erstdiagnose eines PZNSL soll eine deeskalierte Induktionstherapie-Strategie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation im Vergleich zum Standard-MATRix-Protokoll in Bezug auf das ereignisfreie Überleben (EFS) verglichen werden.

OptiMATE-Protokoll

Arm A: 4 Zyklen MATRix

Rituximab 375 mg/m² (Tag 0, 5)

MTX 3,5 g/m² (Tag 1)

AraC 2 x 2 g/m² (Tag 2–3)

Thiotepa 30 mg/m² (Tag 4)

Wiederholung an Tag 21

Arm B: De-Eskalierte Induktion (1 x R-HD MTX, 2 Zyklen MATRix)

R-HD MTX:

Rituximab 375 mg/m² (Tag 0, 5)

MTX 3,5 g/m² (Tag 1)

2 Zyklen MATRix

Rituximab 375 mg/m² (Tag 0, 5)

MTX 3,5 g/m² (Tag 1)

AraC 2 x 2 g/m² (Tag 2–3)

Thiotepa 30 mg/m² (Tag 4)

Wiederholung an Tag 21

Konsolidierung

APBSCT

BCNU 400 mg/m² i. v. (Tag -6)

Thiotepa 2 x 5 mg/kg i. v. (Tag -5)

Thiotepa 2 x 5 mg/kg i. v. (Tag -4)

APBSCT (Tag 0)

PRIMAIN-Protokoll

Vorphase (Tag -6)

Rituximab 375 mg/m²

3 Zyklen: R-MP

Rituximab 375 mg/m² (Tag 1, 15, 29)

MTX 3 g/m² (Tag 2, 16, 30)

Procarbazin 60 mg/m² p. o. (Tag 2–11)

Wiederholung an Tag 43

6 Zyklen Erhaltungstherapie

Procarbazin 100 mg abs. p. o./Tag (Tag 1–5, WDH Tag 29)

Start 43 Tage nach Tag 1 des letzten Zyklus R-MP

IELSG32-Protokoll

Zyklus 1–4: MATRix

Rituximab 375 mg/m² (Tag -5)

Rituximab 375 mg/m² (Tag 0)

MTX 3,5 g/m² i. v. (Tag 1)

AraC 2 x 2 g/m² i. v. (Tag 2–3)

Thiotepa 30 mg/m² (Tag 4)

4 Zyklen alle 3 Wochen

Konsolidierung

BCNU 400 mg/m² i. v. (Tag -6)

Thiotepa 2 x 5 mg/kg i. v. (Tag -5)

Thiotepa 2 x 5 mg/kg i. v. (Tag -4)

APBSCT (Tag 0)

Freiburger ZNS-NHL-Protokoll

2 Zyklen R-M

Rituximab 375 mg/m² (Tag 0)

Methotrexat (8 g/m²) (Tag 1)

Rituximab 375 mg/m² (Tag 10)

Methotrexat (8 g/m²) (Tag 11)

Wiederholung an Tag 21

2 Zyklen R-AraC/TT

Rituximab 375 mg/m² (Tag 0)

AraC 3000 mg/m² i. v. (Tag 1–2)

Thiotepa 40 mg/m² (Tag 2)

Wiederholung an Tag 21

Konsolidierung APBST

Rituximab 375 mg/m² (Tag -7)

BCNU 400 mg/m² i. v. (Tag -6)

Thiotepa 2 x 5 mg/kg i. v. (Tag -5)

Thiotepa 2 x 5 mg/kg i. v. (Tag -4)

APBSCT (Tag 0)

MATRix/IELSG43-Protokoll

4 Zyklen MATRix

Rituximab 375 mg/m² (Tag 0, 5)

MTX 3,5 g/m² (Tag 1)

AraC 2 x 2 g/m² (Tag 2–3)

Thiotepa 30 mg/m² (Tag 4)

Wiederholung an Tag 21

Konsolidierung

Arm A: 2 Zyklen R-DeVIC

Rituximab 375 mg/m² (Tag 0)

Dexamethason 40 mg (Tag 1–3)

VP-16 (Etoposid) 100 mg/m² (Tag 1–3)

Ifosfamid 1500 mg/m² (Tag 1–3)

Carboplatin 300 mg/m² (Tag 1)

Wiederholung an Tag 21

Arm B: APBSCT

BCNU 400 mg/m² i. v. (Tag -6)

Thiotepa 2 x 5 mg/kg i. v. (Tag -5)

Thiotepa 2 x 5 mg/kg i. v. (Tag -4)

APBSCT (Tag 0)

Erklärung zu Interessenkonflikten

M. Dreyling erhielt Forschungsunterstützung von Abbvie, Bayer, BMS/Celgene, Gilead/Kite, Janssen, Roche und war Beiratsmitglied von Abbvie, Bayer, BMS/Celgene, Gilead/Kite, Janssen, Roche und erhielt Honorare oder Kostenerstattungen von Abbvie, Bayer, BMS/Celgene, Gilead/Kite, Janssen, Roche. L. v. Baumgarten und F. Schneller geben keine Interessenkonflikte an.

Was ist neu?

Was sollte beachtet werden?

- 1.** Klinische und bildgebende Befunde können unspezifisch sein – das PZNSL sollte daher bei differenzialdiagnostischen Überlegungen stets berücksichtigt werden. Vor einer histopathologischen Diagnosesicherung sollte bei entsprechendem Verdacht auf Steroide verzichtet werden, um die diagnostische Sensitivität der Biopsie nicht zu beeinträchtigen.
- 2.** Die Strahlentherapie sollte in der Primärtherapie vermieden und aufgrund der neurotoxischen Nebenwirkungen für Patienten mit Rezidiv oder mit Kontraindikation für eine Chemotherapie vorbehalten bleiben.
- 3.** Therapie der Wahl ist die HD-MTX-basierte Polychemotherapie; die im deutschsprachigen Raum gängigen Therapieprotokolle für die unterschiedlichen Altersgruppen sind im Manuskript zusammengefasst.
- 4.** Bisher gibt es keine etablierte Standardtherapie des PZNSL, daher sollten Patienten, wann immer sinnvoll möglich, in prospektive Therapiestudien eingeschlossen werden.
- 5.** Im Rezidiv richtet sich die Therapie nach dem klinischen Zustand des Patienten, nach den vorausgegangenen Therapien und der Länge des rezidivfreien Intervalls.
- 6.** Zielgerichtete Substanzen sowie die zelluläre Immuntherapie mit CAR-T-Zellen besitzen möglicherweise Potenzial in der Behandlung des PZNSL, ihr Stellenwert muss jedoch im Rahmen von Studien definiert werden.

Literatur

- Abramson JS, McGree B, Noyes S et al (2017) Anti-cd19 car t cells in cns diffuse large-b-cell lymphoma. *N Engl J Med* 377: 783–84
- Bergner N, Monsef I, Illerhaus G et al (2012) Role of chemotherapy additional to high-dose methotrexate for primary central nervous system lymphoma (pcnsl). *Cochrane Database Syst Rev* 11: CD009355
- Bruck W, Brunn A, Klapper W et al (2013) Differential diagnosis of lymphoid infiltrates in the central nervous system: Experience of the network lymphomas and lymphomatoid lesions in the nervous system. *Der Pathologe* 34: 186–97
- Brunn A, Nagel I, Montesinos-Rongen M et al (2013) Frequent triple-hit expression of myc, bcl2, and bcl6 in primary lymphoma of the central nervous system and absence of a favorable myc(low)bcl2 (low) subgroup may underlie the inferior prognosis as compared to systemic diffuse large b cell lymphomas. *Acta Neuropathol* 126: 603–05
- Buhring U, Herrlinger U, Krings et al (2001) Mri features of primary central nervous system lymphomas at presentation. *Neurology* 57: 393–96
- Chamberlain MC (2014) Salvage therapy with bendamustine for methotrexate refractory recurrent primary cns lymphoma: A retrospective case series. *J Neurooncol* 118: 155–62
- Cobert J, Hochberg E, Woldenberg N et al (2010) Monotherapy with methotrexate for primary central nervous lymphoma has single agent activity in the absence of radiotherapy: A single institution cohort. *J Neurooncol* 98: 385–93
- Correa DD, Shi W, Abrey LE et al (2012) Cognitive functions in primary cns lymphoma after single or combined modality regimens. *Neuro Oncol* 14: 101–08
- DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC et al (2002) Radiation Therapy Oncology Group S. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation therapy oncology group study 93–10. *J Clin Oncol* 20: 4643–48
- Decker M, Brunn A, Montesinos-Rongen M et al (2014) Primary lymphoma of the central nervous system – a diagnostic challenge. *Hematological Oncology* 32: 57–67
- Doolittle ND, Korfel A, Lubow MA et al (2013) Long-term cognitive function, neuroimaging, and quality of life in primary cns lymphoma. *Neurology* 81: 84–92
- Dunleavy K, Roschewski M, Bhaumik S et al (2015) Phase i/ii study of teddi-r with ibrutinib in untreated and relapsed/refractory primary cns lymphoma. *Hematological Oncology* 33: 1–20
- Ferreri AJ, Blay JY, Reni M et al (2003) Prognostic scoring system for primary cns lymphomas: The international extranodal lymphoma study group experience. *J Clin Oncol* 21: 266–72
- Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E et al (2016) Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (matrix regimen) in patients with primary cns lymphoma: Results of the first randomisation of the international extranodal lymphoma study group-32 (ielsg32) phase 2 trial. *Lancet Haematol* 3: e217–27
- Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M et al (2009) High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary cns lymphoma: A randomised phase 2 trial. *Lancet* 374: 1512–20
- Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E et al (2017) Whole-brain radiotherapy or autologous stem-cell transplantation as consolidation strategies after high-dose methotrexate-based chemoimmunotherapy in patients with primary cns lymphoma: Results of the second randomisation of the international extranodal lymphoma study group-32 phase 2 trial. *Lancet Haematol* 4: e510–e523
- Fischer L, Martus P, Weller M et al (2008) Meningeal dissemination in primary cns lymphoma: Prospective evaluation of 282 patients. *Neurology* 71: 1102–08
- Fischer L, Thiel E, Klasen HA et al (2006) Prospective trial on topotecan salvage therapy in primary cns lymphoma. *Ann Oncol* 17: 1141–45
- Frigault MJ, Dietrich J, Gallagher KME et al (2022) Safety and Efficacy of Tisagenlecleucel in Primary CNS Lymphoma: A phase I/II clinical trial. *Blood* 139 (15): 2306–15
- Fritsch K, Kasenda B, Schorb E et al (2017) High-dose methotrexate-based immuno-chemotherapy for elderly primary cns lymphoma patients (primain study). *Leukemia* 31: 846–52
- Ghesquieres H, Chevrier M, Laadhari M et al (2019) Lenalidomide in combination with intravenous rituximab (REVRI) in relapsed/refractory primary CNS lymphoma or primary intraocular lymphoma: a multicenter prospective ‘proof of concept’ phase II study of the French Oculo-Cerebral lymphoma (LOC) Network and the Lymphoma Study Association (LYSA)dagger. *Annals of Oncology* 30: 621–28
- Glass J, Won M, Schultz CJ et al (2016) Phase I and II study of induction chemotherapy with methotrexate, rituximab, and temozolomide, followed by whole-brain radiotherapy and postirradiation temozolomide for primary cns lymphoma: Nrg oncology rtog 0227. *J Clin Oncol* 34: 1620–25
- Grommes C, DeAngelis LM (2017) Primary cns lymphoma. *J Clin Oncol* 35: 2410–18
- Herrlinger U, Brugger W, Bamberg M et al (2000) Pcv salvage chemotherapy for recurrent primary cns lymphoma. *Neurology* 54: 1707–08
- Grommes C, Pastore A, Palaskas N et al (2017) Ibrutinib Unmasks Critical Role of Bruton Tyrosine Kinase in Primary CNS Lymphoma. *Cancer Discov* 7: 1018–29
- Herrlinger U, Schabet M, Bitzer M et al (1999) Primary central nervous system lymphoma: From clinical presentation to diagnosis. *J Neurooncol* 43: 219–26
- Herrlinger U, Schafer N, Fimmers R et al (2017) Early whole brain radiotherapy in primary cns lymphoma: Negative impact on quality of life in the randomized g-pcnsl-sg1 trial. *J Cancer Res Clin Oncol* 143(9): 1815–21
- Hoang-Xuan K, Bessell E, Bromberg J et al (2015) Diagnosis and treatment of primary cns lymphoma in immunocompetent patients: Guidelines from the european association for neuro-oncology. *Lancet Oncol* 16: e322–32
- Hoang-Xuan K, Taillandier L, Chinot O et al (2003) Chemotherapy alone as initial treatment for primary cns lymphoma in patients older than 60 years: A multicenter phase II study

- (26952) of the european organization for research and treatment of cancer brain tumor group. *J Clin Oncol* 21: 2726–31
- Illerhaus G, Kasenda B, Ihorst G et al (2016) High-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem cell transplantation for newly diagnosed primary CNS lymphoma: A prospective, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 3: e388–97
- Illerhaus G, Marks R, Ihorst G et al (2006) High-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation and hyperfractionated radiotherapy as first-line treatment of primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 24: 3865–70
- Illerhaus G, Marks R, Muller F et al (2009) High-dose methotrexate combined with procarbazine and ccnu for primary CNS lymphoma in the elderly: Results of a prospective pilot and phase II study. *Ann Oncol* 20: 319–25
- Jacomet C, Girard PM, Lebrette MG et al (1997) Intravenous methotrexate for primary central nervous system non-hodgkin's lymphoma in aids. *Aids* 11: 1725–30
- Illerhaus G, Ferreri A, Binder M et al (2022) Improved Outcome after High-dose Chemoimmunotherapy and Autologous Stem Cell Transplant compared with Conventional Chemoimmunotherapy for Consolidation in Newly Diagnosed Primary CNS lymphoma – Results of the randomized phase III trial (MATRix/IELSG43). *Blood* 140 (suppl 2): LBA-3
- Jahnke K, Korfel A, Martus P et al (2005) High-dose methotrexate toxicity in elderly patients with primary central nervous system lymphoma. *Ann Oncol* 16: 445–49
- Juergens A, Pels H, Rogowski S et al (2010) Long-term survival with favorable cognitive outcome after chemotherapy in primary central nervous system lymphoma. *Ann Neurol* 67: 182–89
- Kasenda B, Ferreri AJ, Marturano E et al (2015) First-line treatment and outcome of elderly patients with primary central nervous system lymphoma (pcnsl) – a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Ann Oncol* 26(7): 1305–13
- Kasenda B, Loeffler J, Illerhaus G et al (2016) The role of whole brain radiation in primary CNS lymphoma. *Blood* 128: 32–36
- Korfel A, Elter T, Thiel E et al (2013) Phase II study of central nervous system (cns)-directed chemotherapy including high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation for CNS relapse of aggressive lymphomas. *Haematologica* 98: 364–70
- Korfel A, Martus P, Nowrousian MR et al (2005) Response to chemotherapy and treating institution predict survival in primary central nervous system lymphoma. *Br J Haematol* 128: 177–83
- Korfel A, Schlegel U, Herrlinger U et al (2016) Phase II trial of temsirolimus for relapsed/refractory primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 34: 1757–63
- Korfel A, Weller M, Martus P et al (2012) Prognostic impact of meningeal dissemination in primary CNS lymphoma (pcnsl): Experience from the g-pcnsl-sg1 trial. *Ann Oncol* 23: 2374–80
- Kreher S, Strehlow F, Martus P et al (2015) Prognostic impact of intraocular involvement in primary CNS lymphoma: Experience from the g-pcnsl-sg1 trial. *Ann Hematol* 94: 409–14
- Kuker W, Nagele T, Korfel A et al (2005) Primary central nervous system lymphomas (pcnsl): Mri features at presentation in 100 patients. *J Neurooncol* 72: 169–77
- Kurzweil D, Glas M, Roth P et al (2002) Primary CNS lymphoma in the elderly: Temozolomide therapy and mgmt status. *J Neurooncol* 97: 389–92
- Lai R, Rosenblum MK, DeAngelis LM (2002) Primary CNS lymphoma: A whole-brain disease? *Neurology* 59: 1557–62
- Lionakis MS, Dunleavy K, Roschewski M et al (2017) Inhibition of B Cell Receptor Signaling by Ibrutinib in Primary CNS Lymphoma. *Cancer Cell* 31(6): 833–843 e835
- Makino K, Nakamura H, Hide T et al (2012) Salvage treatment with temozolomide in refractory or relapsed primary central nervous system lymphoma and assessment of the mgmt status. *J Neurooncol* 106: 155–60
- Mappa S, Marturano E, Licata G et al (2013) Salvage chemoimmunotherapy with rituximab, ifosfamide and etoposide (r-ie regimen) in patients with primary CNS lymphoma relapsed or refractory to high-dose methotrexate-based chemotherapy. *Hematol Oncol* 31: 143–50
- Mathew BS, Carson KA, Grossman SA (2006) Initial response to glucocorticoids. *Cancer* 106: 383–87
- Montesinos-Rongen M, Godlewska E, Brunn A et al (2011) Activating I265p mutations of the myd88 gene are common in primary central nervous system lymphoma. *Acta Neuropathol* 122: 791–92
- Montesinos-Rongen M, Schafer E, Siebert R et al (2012) Genes regulating the B cell receptor pathway are recurrently mutated in primary central nervous system lymphoma. *Acta Neuropathol* 124: 905–06
- Montesinos-Rongen M, Schmitz R, Brunn A et al (2010) Mutations of card11 but not tnfaip3 may activate the nf-kappaB pathway in primary CNS lymphoma. *Acta Neuropathol* 120: 529–35
- Morris PG, Correa DD, Yahalom J et al (2013) Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: Final results and long-term outcome. *J Clin Oncol* 31: 3971–79
- Nagai H, Odawara T, Ajisawa K et al (2010) Whole brain radiation alone produces favourable outcomes for AIDS-related primary central nervous system lymphoma in the HAART era. *Eur J Haematol* 84: 499–505
- Narita Y, Nagane M, Mishima K et al (2021) Phase I/II study of tirabrutinib, a second-generation Bruton's tyrosine kinase inhibitor, in relapsed/refractory primary central nervous system lymphoma. *Neuro Oncol* 23: 122–33.
- Nayak L, Abrey LE, Drappatz J et al (2013) Multicenter phase II study of rituximab and temozolomide in recurrent primary central nervous system lymphoma. *Leuk Lymphoma* 54: 58–61
- Nayak L, Iwamoto FM, LaCasce A et al (2017) Pd-1 blockade with nivolumab in relapsed/refractory primary central nervous system and testicular lymphoma. *Blood* 129: 3071–73
- Nelson DF (1999) Radiotherapy in the treatment of primary central nervous system lymphoma (pcnsl). *J Neurooncol* 43: 241–47
- Nguyen PL, Chakravarti A, Finkelstein DM et al (2005) Results of whole-brain radiation as salvage of methotrexate failure for immunocompetent patients with primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 23: 1507–13
- Omuro A, Correa DD, DeAngelis LM et al (2015) R-mpv followed by high-dose chemotherapy with tbc and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood* 125: 1403–10

- Omuro AM, Ben-Porat LS, Panageas KS et al (2005) Delayed neurotoxicity in primary central nervous system lymphoma. *Arch Neurol* 62: 1595–1600
- Omuro AM, Taillandier L, Chinot O et al (2007) Temozolomide and methotrexate for primary central nervous system lymphoma in the elderly. *J Neurooncol* 85: 207–11
- O'Neill BP, Decker PA, Tieu C et al (2013) The changing incidence of primary central nervous system lymphoma is driven primarily by the changing incidence in young and middle-aged men and differs from time trends in systemic diffuse large b-cell non-hodgkin's lymphoma. *Am J Hematol* 88: 997–1000
- Pels H, Juergens A, Glasmacher A et al (2009) Early relapses in primary CNS lymphoma after response to polychemotherapy without intraventricular treatment: Results of a phase II study. *J Neurooncol* 91: 299–305
- Pels H, Schmidt-Wolf IG, Glasmacher A et al (2003) Primary central nervous system lymphoma: Results of a pilot and phase II study of systemic and intraventricular chemotherapy with deferred radiotherapy. *J Clin Oncol* 21: 4489–4495
- Pentsova E, Deangelis LM, Omuro A (2014) Methotrexate rechallenge for recurrent primary central nervous system lymphoma. *J Neurooncol* 117: 161–65
- Pirotte B, Levivier M, Goldman S et al (1997) Glucocorticoid-induced long-term remission in primary cerebral lymphoma: Case report and review of the literature. *J Neurooncol* 32: 63–69
- Plotkin SR, Betensky RA, Hochberg FH et al (2004) Treatment of relapsed central nervous system lymphoma with high-dose methotrexate. *Clin Cancer Res* 10: 5643–46
- Poortmans PM, Kluin-Nelemans HC, Haaxma-Reiche H et al (2003) High-dose methotrexate-based chemotherapy followed by consolidating radiotherapy in non-aids-related primary central nervous system lymphoma: European organization for research and treatment of cancer lymphoma group phase II trial 20962. *J Clin Oncol* 21: 4483–88
- Roth P, Hoang-Xuan K (2014) Challenges in the treatment of elderly patients with primary central nervous system lymphoma. *Curr Opin Neurol* 27: 697–701
- Royer-Perron L, Hoang-Xuan K, Alentorn A (2017) Primary central nervous system lymphoma: Time for diagnostic biomarkers and biotherapies? *Curr Opin Neurol* 30: 669–76
- Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL et al (2013a) Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: Calgb 50202 (alliance 50202). *J Clin Oncol* 31: 3061–68
- Rubenstein JL, Li J, Chen L et al (2013b) Multicenter phase I trial of intraventricular immunochemotherapy in recurrent CNS lymphoma. *Blood* 121: 745–51
- Rubenstein JL, Wang X, Chen N et al (2015) Lenalidomide is highly active in recurrent CNS lymphomas: Phase I investigation of lenalidomide plus rituximab and outcomes of lenalidomide as maintenance monotherapy. *Hematological Oncology* 33: 1–20
- Rubenstein JL, Geng H, Fraser EJ et al (2018) Phase 1 investigation of lenalidomide/rituximab plus outcomes of lenalidomide maintenance in relapsed CNS lymphoma. *Blood Adv* 2: 1595–1607
- Schorb E, Finke J, Ferreri AJ et al (2016) High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant compared with conventional chemotherapy for consolidation in newly diagnosed primary CNS lymphoma – a randomized phase III trial (matrix). *BMC Cancer* 16: 282
- Schorb E, Finke J, Ithorst G et al (2019a) Age-adjusted high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant in elderly and fit primary CNS lymphoma patients. *BMC Cancer* 19: 287
- Schorb E, Illerhaus G, Finke J (2019b) Current treatment standards in pcnsl. *Dtsch Med Wochenschr* 144: 161–64
- Schorb E, Kasenda B, Atta J et al (2013) Prognosis of patients with primary central nervous system lymphoma after high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. *Haematologica* 98: 765–70
- Skiest DJ, Crosby C (2003) Survival is prolonged by highly active antiretroviral therapy in AIDS patients with primary central nervous system lymphoma. *Aids* 17: 1787–93
- Soussain C, Choquet S, Fourme E et al (2012) Intensive chemotherapy with thiotepa, busulfan and cyclophosphamide and hematopoietic stem cell rescue in relapsed or refractory primary central nervous system lymphoma and intraocular lymphoma: A retrospective study of 79 cases. *Haematologica* 97: 1751–56
- Soussain C, Choquet S, Blonski M et al (2019) Ibrutinib monotherapy for relapse or refractory primary CNS lymphoma and primary vitreoretinal lymphoma: Final analysis of the phase II 'proof-of-concept' iLOC study by the Lymphoma study association (LYSA) and the French oculo-cerebral lymphoma (LOC) network. *Eur J Cancer* 117: 121–30
- Thiel E, Korfel A, Martus P et al (2010) High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (g-pcnsl-sg-1): A phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 11: 1036–47
- Tun HW, Johnston PB, DeAngelis LM et al (2018) Phase 1 study of pomalidomide and dexamethasone for relapsed/refractory primary CNS or vitreoretinal lymphoma. *Blood* 132: 2240–48
- Villano JL, Koshy M, Shaikh H et al (2011) Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma. *Br J Cancer* 105: 1414–18
- von Baumgarten L, Illerhaus G, Korfel A et al (2018) The diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma. *Dtsch Arztebl Int* 115: 419–26
- Weller M, Martus P, Roth P et al, German PSG (2012) Surgery for primary CNS lymphoma? Challenging a paradigm. *Neurooncol* 14: 1481–84
- Wendler J, Fox CP, Valk E et al (2022) Optimizing MATRix as remission induction in PCNSL: de-escalated induction treatment in newly diagnosed primary CNS lymphoma. *BMC Cancer* 22: 971–78
- Wieters I, Atta J, Kann G et al (2014) Autologous stem cell transplantation in HIV-related lymphoma in the rituximab era – a feasibility study in a monocentric cohort. *J Int AIDS Soc* 17: 19648
- Wolf T, Kiderlen T, Atta J et al (2014) Successful treatment of AIDS-associated, primary CNS lymphoma with rituximab- and methotrexate-based chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Infection* 42: 445–47
- Zhang JP, Lee EQ, Nayak L et al (2013) Retrospective study of pemetrexed as salvage therapy for central nervous system lymphoma. *J Neurooncol* 115: 71–77
- Zhu JJ, Gerstner ER, Engler DA et al (2009) High-dose methotrexate for elderly patients with primary CNS lymphoma. *Neurooncol* 11: 211–15

Kutane Lymphome

S. Theurich, W. Stolz, L. Heinzerling, M. J. Flaig

Schlagwörter

• kutane Lymphome • kutane B-Zell-Lymphome • kutane T-Zell-Lymphome • Mycosis fungoides • Sézary Syndrom • Erythrodermie • Skin Directed Therapy (SDT) • PUVA • Immuntherapie • WHO- Klassifikation • EORTC-/ISCL-Klassifikation • Interdisziplinäre Zusammenarbeit

Einleitung

Nach malignen Lymphomen des Gastrointestinaltraktes stellen kutane Non-Hodgkin-Lymphome die zweithäufigste *extranodale* Lymphomentität dar. Dennoch sind sie mit einer Inzidenz von ca. 8 Fällen pro 100 000 Einwohner/Jahr für kutane T-Zell-Lymphome (CTCL) und ca. 3 pro 100 000 Einwohner/Jahr für kutane B-Zell-Lymphome (CBCL) sehr selten. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei ca. 60 Jahren, Männer scheinen etwas häufiger betroffen zu sein als Frauen. Primär kutane Lymphome sind definiert als kutane lymphoproliferative Neoplasien ohne Nachweis einer nodalen bzw. extrakutanen Manifestation zum Zeitpunkt der Diagnose, wohingegen sekundäre kutane Lymphome die kutane Manifestation von primär nodalen Non-Hodgkin-Lymphomen oder lymphatischen Leukämien repräsentieren.

Klassifiziert werden kutane Lymphome nach der WHO-Klassifikation in der aktualisierten Fassung von 2018 auf Basis einer klinisch-pathologischen Korrelation inklusive immunhistologischer und molekularbiologischer Parameter. Die WHO-Klassifikation hämatologischer Neoplasien von 2018 führt als neue provisorische Entitäten bei den CTCL das primär kutane, akrale CD8⁺ T-Zell-Lymphom und in der Gruppe der CBCL das EBV⁺ mukokutane Ulkus auf (Tabelle 1). Im Gegensatz zu den nodalen Lymphomen, die mehrheitlich von B-Zellen ausgehen, sind kutane Lymphome in ca. 70% der Fälle T-zellulären Ursprungs, welche sich jedoch sowohl klinisch als auch histologisch als eine äußerst heterogene Gruppe präsentieren und dies nicht selten die Diagnosestellung erschweren und verzögern kann. Innerhalb der Gruppe der CTCL stellen die Mycosis fungoides und das Sézary-Syndrom die häufigsten Subentitäten dar (ca. 65%). Trotz ähnlich lautender Entitätsbezeichnungen unterscheiden sich kutane von extra-kutanen Lymphomen sowohl hinsichtlich ihrer Prognose als auch in ihren klinischen, histopathologischen und molekularen Eigenschaften sowie den Therapien. Daher hat die klinische Präsentation für die abschließende Einordnung und Diagnose kutaner Lymphome einen hohen Stellenwert und stellt eine Besonderheit dieser Klassifikation dar. Die Ätiologie kutaner Lymphome ist trotz molekularbiologischer Fortschritte weiterhin nicht geklärt. Es werden verschiedene Triggerfaktoren wie chronische virale oder bakterielle Infektionen, aber auch eine persistierende Entzündung wie bei chronischer Dermatitis oder exogene Noxen bei gestörter Hautbarriere angenommen.

WHO-Klassifikation
2018

Häufigste CTCL Entitäten:
Mycosis fungoides
und Sézary-Syndrom

Insgesamt kann eine chronische Entzündung und die damit einhergehende persistierende Lymphozytenstimulation das Risiko erhöhen, somatische Mutationen zu akquirieren, die letztlich zu einer klonalen Proliferation führen können. Zur klinischen Stadieneinteilung liegt eine TNMB-Klassifikation vor, welche von der *International Society for Cutaneous Lymphomas* (ISCL) für kutane Lymphome formuliert wurden und streng genommen nur für die Mycosis fungoides und das Sézary-Syndrom gilt (Tabelle 2). Alle anderen kutanen Lymphomentitäten (Tabelle 3) werden in Ermangelung eigener Stagingssysteme in Analogie zur ISCL-TNMB-Klassifikation eingeordnet. Eine Besonderheit der ISCL-TNMB-Klassifikation ist, dass neben dem

Tabelle 1 World-Health-Organization-Klassifikation der kutanen Lymphome (2018)

Kutane T- und NK-Zell-Lymphome

- Mycosis fungoides (MF)
- Mycosis fungoides Varianten:
- folliculotrope MF
- pagetoide Retikulose
- Granulomatous slack skin
- Sézary-Syndrom (SS)
- adulte T-Zell-Leukämie/Lymphom (HTLV+)
- primär kutane CD30+ lymphoproliferative Erkrankungen:
- primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom (PCALCL)
- lymphomatoide Papulose (LyP)
- subkutanes pannikulitisartiges T-Zell-Lymphom (SPTCL)
- kutanes adulte(s) T-Zell-Leukämie/Lymphom
- kutane Manifestationen chronisch aktiver EBV-Infektion:
 - Hydroa-vacciniformeartige lymphoproliferative Erkrankung
- extranodales NK/T-Zell-Lymphom, nasaler Typ
- primär kutanes peripheres T-Zell-Lymphom, nicht weiter spezifiziert (NOS)

Provisorische Entitäten

primäre kutane periphere T-Zell-Lymphome, seltene Subtypen:

- primär kutanes Gamma/Delta-T-Zell-Lymphom
- primär kutanes CD8⁺ aggressives epidermotropes zytotoxisches T-Zell-Lymphom
- primär kutane CD4⁺ klein-mittelgroßzellige T-Zell-lymphoproliferative Erkrankung
- primär kutanes akrales CD8⁺ T-Zell-Lymphom

Kutane B-Zell-Lymphome

- primär kutanes Follikelzentrumslymphom (PCFCL)
- primär kutanes Marginalzonenlymphom (PCMZL)
- primär kutanes diffusgroßzelliges B-Zell-Lymphom, leg type (PCBLT)
- EBV+ mukokutaner Ulkus
- EBV+ diffusgroßzelliges B-Zell-Lymphom, nicht weiter spezifiziert
- primär kutanes intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom

Hämatologische Vorläuferneoplasien

blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie (BPDCN)

aktualisierte S2k-Leitlinie 2021

Hautbefall (T), Lymphknotenbefall (N) und Befall viszeraler Organe (M) auch der Nachweis zirkulierender Lymphomzellen im Blut (B) berücksichtigt wird, da er prognostisch relevant ist (Tabelle 4).

Für die beiden häufigsten CTCL-Formen, Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom, liegen Diagnose- und Therapieempfehlungen in Form von klinischen Leitlinien vor (*Deutsche Leitlinie Kutane Lymphome* der ADO (aktuelle Version von 2021), *EORTC Consensus Recommendations for the Treatment of Mycosis fungoides/Sézary Syndrome*, *Joint British Association of Dermatologists and UK Cutaneous Lymphoma Group Guidelines for the Management of Primary Cutaneous T-Cell Lymphomas*), die in den frühen Stadien klare Empfehlungen für hautgerichtete Therapien aussprechen. Für seltenere kutane Lymphomentitäten, aber auch für die fortgeschrittenen Stadien der Mycosis fungoides und nach Versagen der Erstlinientherapie werden die Behandlungsoptionen breiter und umfassen auch systemische Immuntherapien. Nicht zuletzt aufgrund der diagnostischen und teils auch therapeutischen Herausforderungen sollen Patienten mit kutanem Lymphom an einem Zentrum vorgestellt und dort gegebenenfalls im Rahmen von interdisziplinären Tumorkonferenzen diskutiert werden.

TNMB-Klassifikation

Tabelle 2 ISCL/EORTC-Revision der TNMB-Klassifikation und Stadieneinteilung der Mycosis fungoides und des Sézary-Syndroms (nach Olsen et al. 2007)

T: Haut	
T1	Makulae, Papulae und Plaques ≤ 10 % der Hautoberfläche a) Makulae b) Plaques ± Makulae
T2	Makulae, Papulae und Plaques ≥ 10 % der Hautoberfläche a) Makulae b) Plaques ± Makulae
T3	ein oder mehrere Tumoren (≥ 1 cm)
T4	Erythrodermie (≥ 80 % der Körperoberfläche)
N: Lymphknoten	
N0	keine Lymphknoten palpabel
N1	palpable Lymphknoten; histologisch kein Anhalt für CTCL (NCI LN0–2) a) Klon negativ b) Klon positiv
N2	palpable Lymphknoten; histologisch geringe Infiltrate eines T-Zell-Lymphoms (NCI LN3) a) Klon negativ b) Klon positiv
N3	palpable Lymphknoten; histologisch ausgedehnte Infiltrate eines T-Zell-Lymphoms (NCI LN4), Klon positiv oder negativ
Nx	klinisch abnormale Lymphknoten, keine histologische Bestätigung

Tabelle 2 ISCL/EORTC-Revision der TNMB-Klassifikation und Stadieneinteilung der Mycosis fungoides und des Sézary-Syndroms (nach Olsen et al. 2007) (Forts.)

Kategorie	Definition
B: Peripheres Blut	
B0	keine atypischen Lymphozyten im peripheren Blut ($\leq 5\%$) a) Klon negativ b) Klon positiv
B1	atypische Lymphozyten im peripheren Blut ($> 5\%$) a) Klon negativ b) Klon positiv
B2	hohe Tumorlast ($\geq 1000/\mu\text{l}$ Sézary-Zellen mit klonaler T-Zell-Rezeptor-Genumlagerung)
M: Viszerale Organe	
M0	keine Beteiligung viszeraler Organe
M1	histologisch gesicherte viszerale Beteiligung mit Organspezifizierung

Kutane T-Zell-Lymphome

Mycosis fungoides

Die Mycosis fungoides (MF) stellt mit etwa 65% aller kutanen T-Zell-Lymphome die häufigste Variante der kutanen Lymphome dar und tritt meist im mittleren Alter zwischen 55–60 Jahren auf. Sie beginnt oftmals mit uncharakteristischen Hautveränderungen. Im Median vergehen etwa 6 Jahre zwischen Auftreten erster Hautsymptome bis zur Diagnosestellung. Im Frühstadium finden sich vor allem erythematöse Maculae mit Schuppung, welche sich im Verlauf von Monaten bis Jahren in Plaques wandeln können. Allerdings ist diese Reihenfolge nicht zwingend, so treten mitunter primär Plaques oder sogar Tumoren auf. Besteht die MF länger, finden sich die beschriebenen Effloreszenzen mitunter auch gleichzeitig. In seltenen Fällen entwickelt sich eine Erythrodermie. Begleitet wird insbesondere die Erythrodermie fast immer von einem ausgeprägten, teils quälenden Juckreiz. Selten wird eine B-Symptomatik berichtet. Als Ursprungszelle werden „resident-memory T-Cells“ angenommen, welche durch oben bereits beschriebene Mechanismen entarten und klonal expandieren.

Aufgrund verwirrender Terminologie und unscharfer Krankheitsdefinitionen ist die nosologische Beziehung der verschiedenen Formen der sogenannten Parapsoriasis zur Mycosis fungoides nicht eindeutig geklärt. Der großherdige, poikilodermatische Typ wird als Variante eines frühen Stadiums der Mycosis fungoides angesehen und ist klinisch entsprechend zu behandeln, während die kleinherdige digitiforme Variante (Parapsoriasis en petit plaques, Morbus Brocq) als gutartige oberflächliche Dermatitis gilt. Neben der klassischen MF werden weitere Varianten in der WHO-/EORTC-Klassifikation aufgeführt (Tabelle 1). Eine relativ neue Variante ist die granulomatöse MF, welche mit einer etwas schlechteren 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 60% einhergeht.

Table 3 ISCL/EORTC-Vorschlag zur TNM-Klassifikation anderer kutaner Lymphome als Mycosis fungoides und Sézary Syndrom (nach Kim et al. 2007)

Kategorie	Definition
T: Haut	
T1	solitäre Hautbeteiligung a) solitäre Läsion < 5 cm Durchmesser b) solitäre Läsion > 5 cm Durchmesser
T2	regionäre Hautbeteiligung multipler Hautläsionen begrenzt auf eine Körperregion oder zwei zusammenhängende Körperregionen a) Befall begrenzt auf < 15 cm Durchmesser b) Befall zwischen 15–30 cm Durchmesser c) Befall > 30 cm Durchmesser
T3	generalisierte Hautbeteiligung a) multiple Hautläsionen verteilt auf zwei nicht zusammenhängende Körperregionen b) multiple Hautläsionen > 3 Körperregionen
N: Lymphknoten	
N0	keine klinische und pathologische LK-Beteiligung
N1	Beteiligung einer peripheren LK-Region, die zum Abflussgebiet der laufenden und/oder früheren Hautbeteiligung zählt
N2	Beteiligung von zwei oder mehr peripheren LK-Regionen oder Beteiligung anderer LK-Regionen, die nicht im Abflussgebiet der Hautbeteiligung liegen
N3	Beteiligung zentraler Lymphknoten
M: Viszerale Organe	
M0	keine Evidenz für extrakutane Beteiligung
M1	extrakutane Organbeteiligung, außer Lymphknoten

Table 4 Erstmalige Staginguntersuchungen bei kutanen Lymphomen (adaptiert nach Dippel et al. 2021) (Forts.)

Lymphomentität	Apparative Diagnostik
Kutane T-Zell- und NK-Zell-Lymphome	
Mycosis fungoides (MF)	Röntgen Thorax, Abdomen- und Lymphknotensonografie
MF Varianten und Subtypen: • folliculotrope Mycosis fungoides • pagetoide Retikulose • Granulomatous slack skin	Röntgen Thorax, Abdomen- und Lymphknotensonografie

Tabelle 4 Erstmalige Staginguntersuchungen bei kutanen Lymphomen (adaptiert nach Dippel et al. 2021) (Forts.)

MF ab Stadium IIB	Ganzkörper-CT, Lymphknoten-sonografie, ggf. PET/CT
Sézary-Syndrom	Ganzkörper-CT, Lymphknoten-sonografie, ggf. PET/CT
adulte(s) T-Zell-Leukämie/Lymphom	Ganzkörper-CT, MRT Schädel, Lymphknoten-sonografie, ggf. PET/CT
primär kutane CD30 ⁺ lymphoproliferative Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> • primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom • lymphomatoide Papulose 	Ganzkörper-CT, Lymphknoten-sonografie Röntgen Thorax, Lymphknoten-sonografie
subkutanes pannikulitisartiges T-Zell-Lymphom	Ganzkörper-CT, Lymphknoten-sonografie, ggf. PET/CT
extranodales NK/T-Zell-Lymphom, nasaler Typ	Ganzkörper-CT, MRT Schädel, Lymphknoten-sonografie, ggf. PET/CT
Primär kutanes peripheres T-Zell-Lymphom nicht spezifiziert: <ul style="list-style-type: none"> • primär kutanes CD8⁺ aggressives epidermotropes zytotoxisches T-Zell-Lymphom • kutanes Gamma/Delta-T-Zell-Lymphom • primär kutane CD4⁺ klein- bis mittelgroßzellige T-Zell-Lymphoproliferation • primär kutanes akrales CD8⁺ T-Zell-Lymphom 	Ganzkörper-CT, MRT Schädel, Lymphknoten-sonografie, ggf. PET/CT Röntgen Thorax, Abdomen- und Lymphknoten-sonografie (bei klinischer Unklarheit kann ein Staging mittels Schnittbildgebung durchgeführt werden)
Kutane B-Zell-Lymphome	
primär kutanes Follikelzentrumslymphom (PCFCL)	Ganzkörper-CT, Lymphknoten-sonografie, ggf. PET/CT
primär kutanes Marginalzonen-B-Zell-Lymphom (PCMZL)	Ganzkörper-CT, Lymphknoten-sonografie, ggf. PET/CT
primär kutanes diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom – leg-type (PCBLT)	Ganzkörper-CT, Lymphknoten-sonografie, ggf. MRT der betroffenen Extremität, ggf. PET/CT
primär kutanes diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, andere Typen	Ganzkörper-CT, Lymphknoten-sonografie, ggf. PET/CT
primär kutanes intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom	Ganzkörper-CT, Lymphknoten-sonografie, MRT Schädel, ggf. PET/CT

Stadium und Prognose

TNMB-Kriterien

prognostisch ungünstige Risikofaktoren

Grundlage für die Behandlung und die Prognose der MF ist das Stadium gemäß TNMB-Kriterien (Tabelle 2 und 5). In frühen Stadien (bis IIA) ist die Prognose für Patienten mit einer Mycosis fungoides sehr gut und entspricht der normalen Lebenserwartung, allerdings sinkt diese deutlich, sobald fortgeschrittenere Stadien (\geq IIB) vorliegen. Zudem gibt es weitere prognostisch ungünstige und unabhängige Risikofaktoren: Alter über 60 Jahre, großzellige Transformation der malignen Lymphozyten und eine erhöhte Laktatdehydrogenase. Die an einem Kollektiv von 489 Patienten mit MF bei medianem Follow-up von 4 Jahren ermittelten 10-Jahres-Überlebensraten betragen für T1 83,1 %, für T2 55,2 %, für T3 28,9 % und für T4 29,7 %. 18,8 % der Patienten verstarben an Mycosis fungoides. Die hier ermittelten Überlebensraten von Patienten mit einer initialen Mycosis fungoides im Stadium IA unterscheiden sich nicht von denjenigen einer entsprechenden, gesunden Vergleichspopulation. Die mediane Überlebenszeit für T2 wird in einer Kohorte von 176 Patienten mit etwa 12 Jahren angegeben, das relative Risiko, an der Erkrankung zu versterben, mit 2,3. Das Risiko einer Progression innerhalb von 10 Jahren beträgt im Stadium IA 10 %, im Stadium IB 39 %, bei Auftreten von Tumoren (IIB) 60 % und im Stadium III (Erythrodermie) 70 %.

Diagnostik

Aufgrund der zu Beginn häufig unspezifischen Hautveränderungen vergehen zwischen Erstmanifestation der Erkrankung und Diagnosestellung häufig Jahre. Da die korrekte klinische Einschätzung profunde klinische und histologische Erfahrung mit dem Krankheitsbild erfordert und insbesondere auch die Diagnose häufig schwierig oder nicht immer eindeutig zu stellen ist, sollte die Primärdiagnostik in Zusammenarbeit mit einem spezialisierten Zentrum mit spezieller klinischer und dermatopathologischer Expertise erfolgen. Das Plaque- und Tumorstadium wird klinisch und histologisch in der Regel zuverlässig erkannt (siehe Kapitel „Pathologisch-anatomische Grundlagen maligner Lymphome“).

Bei der Erstuntersuchung sollte auf Folgendes geachtet werden:

- Anamnese bezüglich des ersten Symptom-Auftretens und des zeitlichen Verlaufs, Bestandsdauer der Hautveränderungen, Art und Ausdehnung, Verteilungsmuster, B-Symptomatik
- exakte körperliche Untersuchung mit genauer Dokumentation des Hautbefundes, Erhebung des Lymphknotenstatus
- Hautbiopsie mit Entnahme einer ausreichend großen Gewebespindele. Eine Stanzbiopsie liefert für die notwendige Immunphänotypisierung und die molekularpathologische Klonalitätsuntersuchungen nicht genug Material. Nicht selten sind mehrere konsekutive Biopsien zur Diagnosestellung erforderlich.
- Der molekulare Klonalitätsnachweis (TCR- γ , PCR, BIOMED) in Hautinfiltraten erreicht, je nach zugrunde liegender Methodik, eine Detektionsrate \geq 90 % und unterstützt bei passender Klinik und Immunhistologie die Diagnose einer Mycosis fungoides. Zu beachten ist allerdings, dass auch in benignen entzündlichen Dermatosen oligo- oder gar monoklonale T-Zell-Populationen nachweisbar sein können (siehe auch Kapitel „Genetische Diagnostik von malignen Lymphomen“).
- Staginguntersuchungen (im Stadium IA nicht zwingend geboten) umfassen Abdomen- und Lymphknotenultraschall, Röntgen Thorax in zwei Ebenen und

Hautbiopsie

Klonalitätsnachweis

Staging- untersuchungen

Tabelle 5 Klinische Stadieneinteilung für Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom

ISCL/EORTC 2007				
Stadium	T	N	M	B
IA	1	0	0	0, 1
IB	2	0	0	0, 1
IIA	1–2	1–2	0	0, 1
IIB	3	0–2	0	0, 1
IIIA	4	0–2	0	0
IIIB	4	0–2	0	1
IVA ₁	1–4	0–2	0	2
IVA ₂	1–4	3	0	0–2
IVB	1–4	0–3	1	0–2

gegebenenfalls ein Computertomogramm der wesentlichen Lymphknotenstationen zervikal, thorakal, abdominal und inguinal (siehe Tabelle 4).

- im fortgeschrittenen Stadium und bei Erythrodermie Untersuchung des peripheren Blutes auf große Sézary-Zellen ($> 14 \mu\text{m}$), TCR-Gen-Analyse, FACS-Nachweis von T-Zell-Populationen mit aberrierendem Immunphänotyp
- Wiederholung der Staginguntersuchung bei Verdacht auf Progression

Therapie

Die Therapie der Mycosis fungoides erfolgt stadiengerecht. Eine frühzeitig aggressive Therapie (Chemotherapie und Ganzkörperbestrahlung mit schnellen Elektronen) konnte keinen Überlebensvorteil gegenüber einer stadiengerechten Lokaltherapie in einer der wenigen prospektiv randomisierten Studien zur Therapie der MF zeigen. Daraus wurde als grundsätzliche Vorgehensweise eine zurückhaltende, nicht aggressive, zunächst nur auf die Haut gerichtete Behandlung (Skin Directed Therapy, SDT) als Therapie der ersten Wahl hergeleitet. Systemische Therapien werden erst in fortgeschrittenen Stadien und nach Ausschöpfen der Erstlinientherapie empfohlen (Tabelle 6). Im Stadium IA wird von der EORTC-Studiengruppe auch eine abwartende Haltung als legitime Managementoption angegeben.

Die folgend aufgeführten Therapieempfehlungen gelten für kutane T-Zell-Lymphome.

Skin Directed Therapy (SDT)

- Topische Glukokortikosteroide erreichen Remissionen und sind daher geeignet zur Behandlung einzelner, umschriebener Hautveränderungen.
- Bexaroten-Gel: FDA-Zulassung zur Behandlung der Stadien IA–IIA der CTCL bei Patienten, die resistent gegen andere topische Therapien sind.
- Chlormethin-Gel: Alle Stadien der MF. In den frühen Stadien (IA–IIA) als topische Monotherapie. In Stadium IIB und III in Kombination. Praktisches Vorgehen: Einmal tägl. dünn auf betr. Stellen auftragen (cave: Lokalreaktionen mög-

Skin Directed Therapy

SDT

Tabelle 6 Empfohlene Therapie, entsprechend der S2K-Leitlinie „kutane Lymphome“

Stadien	First Line	Second Line
IA	<ul style="list-style-type: none"> • Top. Steroide Klasse III–IV • PUVA • UVB 311 nm • Chlormethinhydrochlorid 0,02 % Gel 	Bexaroten-Gel topisches BCNU/Carmustin (off-label use) topische Immuntherapien (z. B. Imiquimod, Resiquimod; off-label use)
uniläsionale MF, pagetoide Retikulose	RT: 5 x 2 Gy, ad 30–40 Gy oder low dose 2 x 4 Gy)	PUVA lokal IFN intraläsional Steroide Klasse III–IV
IB–IIA	PUVA UVB 311 nm	vgl. St. IA <ul style="list-style-type: none"> • PUVA + IFN-α • PUVA + Bexaroten • Bexaroten • Acitretin • niedrig dosiertes MTX • lokale RT • Ganzhaut-Elektronenbestrahlung (low dose: 12 Gy) • Mogamulizumab • Brentuximab vedotin
IIB	PUVA, ggf. kombiniert mit IFN- α , oralem Bexaroten und RT für Tumoren	niedrig dosiertes MTX lokale RT für Tumoren Gemcitabin Doxorubicin (pegyliert) niedrig dosierte Ganzhaut-Elektronenbestrahlung (8–12 Gy) Brentuximab vedotin Pralatrexat Mogamulizumab ggf. allogene Stammzell-transplantation
III*	PUVA/UVB 311 nm, ggf. kombiniert mit IFN- α , Bexaroten Photopherese, ggf. kombiniert mit IFN- α , MTX, Bexaroten oder PUVA	vgl. St. IIB Mogamulizumab Brentuximab vedotin Alemtuzumab
IVA	PUVA/UVB 311 nm, ggf. kombiniert mit IFN- α , Bexaroten Photopherese, ggf. kombiniert mit IFN- α , MTX, Bexaroten oder PUVA	vgl. St. IIB Mogamulizumab Brentuximab vedotin Alemtuzumab
IVB	PUVA + IFN α oder Bexaroten RT für Tumoren	vgl. St. IIB CHOP oder CHOP-like Polychemotherapie Alemtuzumab Mogamulizumab Brentuximab vedotin Cladribin, Fludarabin, Cyclophosphamid

* erythrodermische MF; RT: Röntgenweichstrahlen oder schnelle Elektronen; MTX: Methotrexat

lich). Bei schweren Hautreaktionen zunächst pausieren. Anschließend Wiederbeginn dosisreduziert nach Besserung der Lokalreaktion: Zunächst jeden 3. Tag für 1 Woche, dann jeden 2. Tag für 1 Woche, dann wieder tägliche Gaben.

- Phototherapie, Psoralen + UVA 320–400 nm (PUVA): Basistherapie für die Stadien IA, IB und IIA mit Ansprechraten von 79–88 % im Stadium IA und 52–59 % im Stadium IB. Geringe Wirkung im Tumorstadium. Auch unter PUVA Wiederauftreten der Erkrankung möglich, deshalb wird eine Erhaltungstherapie nicht empfohlen. Als maximale kumulative UVA-Dosis werden 1200 J/cm² und etwa 200 Sitzungen angegeben, die nicht überschritten werden sollten. Das Risiko für nicht melanozytäre Karzinome ist durch PUVA erhöht. Ob PUVA die Gesamtüberlebenszeit verlängern kann, ist unklar.
- Kombinationstherapie PUVA und Interferon- α bzw. Retinoide: PUVA kann mit Interferon- α (IFN- α) kombiniert werden. Die Ansprechraten sind für PUVA allein und PUVA + Interferon- α ähnlich, die kumulative UVA-Dosis jedoch niedriger und die Remissionsdauer erhöht. PUVA in Kombination mit Retinoiden war mit 38 % kompletter Remissionsrate deutlich weniger wirksam als PUVA + IFN- α mit einer kompletten Remissionsrate von 80 %.
- UVB (als Schmalspektrum-UVB 311 nm): geeignet für Stadium IA und IB mit oberflächlichen Infiltraten, da UVB nur eine geringe Eindringtiefe besitzt. Dann ist jedoch die Wirksamkeit ebenso gut wie unter PUVA bei geringerer Karzinogenität. Bei umschriebenen Herden ist auch eine UVB-308-nm-Bestrahlung durch Excimer-Laser möglich.
- Ganzhaut-Elektronenbestrahlung: In den deutschen Leitlinien als Zweitlinientherapie bei Stadium IIB, III und IVA empfohlen.
- Radiotherapie: Die MF ist sehr strahlensensibel und in neueren Untersuchungen hat sich gezeigt, dass auch eine Low-dose-Behandlung zu guten Ergebnissen führt. Vorteile sind hierbei weniger Nebenwirkungen und eine konsekutive Bestrahlung bei Rezidiven. Folgende Dosen werden empfohlen: Uniläsionale MF: 20–24 Gy; Ganzkörperbehandlung: 10–12 Gy; lokale Kontrolle: 8–12 Gy Gesamtdosis, Einzelfraktion 3–5 Gy. *Neelis et al.* konnten mit einer Dosis von 2 x 4 Gy eine Complete Response (CR) bei 92 % der Patienten erreichen.

PUVA

Extrakorporale Photopherese

Bei der extrakorporalen Photopherese (ECP) handelt es sich um eine leukaphere-sebasierte Therapie, deren genauer Wirkmechanismus letztlich nicht geklärt ist. Früher wurde vor allem die Induktion der Apoptose maligner T-Zellen als Wirkprinzip vermutet, mittlerweile geht man eher von einer Immunmodulation aus. Diese findet durch Generierung von dendritischen Zellen aus Blutmonozyten, Modifikation des Zytokinprofils und Stimulation insbesondere von regulatorischen T-Zellen statt. Die ECP ist zur Behandlung von CTCL zugelassen und wird als Consensus Recommendation der EORTC zur Behandlung von MF und Sézary-Syndrom als Erstlinientherapie bei generalisierter erythrodermer MF (Stadium III) und bei Sézary-Syndrom empfohlen. Bei der Indikationsstellung sollten die inzwischen präziser definierten diagnostischen Kriterien für erythroderme MF und Sézary-Syndrom berücksichtigt werden. Gleichlautende Empfehlungen geben die Leitlinien der *British Association of Dermatologists and UK Cutaneous Lymphoma Group*. Detaillierte Vorgaben zur Indikationsstellung und zum Work-up bei ECP enthält ein Konsensuspapier der *British Photopheresis Expert Group*.

ECP

Vergleichende randomisierte Studien zur Wirksamkeit der ECP und anderer Standardtherapien fehlen. Die in klinischen Studien genannten Ansprechraten variieren über einen weiten Bereich zwischen 10% und 83%; komplette Remissionen werden mit 14–26% angegeben. Manche Studien stellen infrage, ob ECP als Monotherapie zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit führt. Die Wirksamkeit einer ECP kann durch Kombination mit einer adjuvanten Therapie, besonders mit IFN- α , PUVA oder Bexaroten, gegenüber einer Monotherapie verbessert werden.

Therapieschema

Neuere Empfehlungen schlagen folgendes Therapieschema für die extrakorporale Photopherese vor: Die ECP wird in den ersten 3 Behandlungsmonaten an zwei aufeinanderfolgenden Tagen in zweiwöchigen Intervallen durchgeführt. Im Anschluss sollte das Behandlungsintervall auf 3–4 Wochen erweitert werden. Nach 6 bzw. 12 Monaten kann ein Ansprechen beurteilt und bei Erfolg in 4–8-wöchigen Abständen fortgeführt werden. Bei Non-Respondern erzielen auch weitere Therapiezyklen erfahrungsgemäß keine bessere Wirkung.

Systemische Therapie

Interferon alpha (IFN- α)

- Biological-Response-Modifiers: Interferone sind wichtige Mediatoren der menschlichen Immunantwort. IFN- α aktiviert CD8⁺ T-Zellen und NK-Zellen und unterdrückt Th2-Zellen und deren Zytokinproduktion. Bei CTCL herrscht eine Imbalance zugunsten der Th2-Zellen vor, sodass die therapeutische Anwendung von IFN- α zu einer Wiederherstellung des CD4/CD8-Gleichgewichts beiträgt. Die IFN- α -Monotherapie erreicht Ansprechraten zwischen 45% und 74% mit kompletten Remissionen zwischen 10% und 27%; frühe Stadien (IB bis IIA) sprechen mit 88% besser an als fortgeschrittene Stadien (III und IV) mit 63%. Empfohlen wird eine Dosis von 3 Mio Units subkutan 3 x wöchentlich, welche auf 6 Mio Units 3 x pro Woche gesteigert werden kann. Klassische Nebenwirkungen sind grippeähnliche Symptome. Seltener treten psychiatrische Symptome (depressive Verstimmung), kardiale oder endokrine (insbes. Thyreoiditis) Nebenwirkungen auf, die jedoch allesamt überwacht werden müssen. Das therapeutische Ansprechen kann durch Kombinationen mit PUVA oder UVB 311 nm, paralleler ECP oder andere Systemtherapeutika auf bis zu 84% gesteigert werden. INF- α ist in der herkömmlichen Form nicht mehr verfügbar. Stattdessen kann die pegylierte Form (Pegasys) verwendet werden, ist aber formal für die Indikation CTCL nicht zugelassen, jedoch hinsichtlich der Substanz alternativlos.

Retinoide

- Retinoide: Retinoid-X-Rezeptoren sind eine Gruppe von nukleären Retinoidrezeptoren, die sich strukturell und funktionell von den übrigen Retinoidrezeptoren unterscheiden. Bexaroten (Targretin[®]) bindet selektiv an den Retinoid-X-Rezeptor, induziert Apoptose und inhibiert die Zellproliferation und -differenzierung. Die Ansprechraten der MF auf Bexaroten liegen zwischen 20% und 67% bei einer Dosierung von 300 mg/m² Körperoberfläche pro Tag. Es sollte aufgrund der unten aufgeführten Nebenwirkungen jedoch einschleichend verabreicht werden. Wesentliche unerwünschte Wirkungen sind Hyperlipidämie und hypothalamische Hypothyreose, aber auch Kopfschmerzen, Juckreiz oder Schwächegefühl. Bexaroten besitzt die EMA-Zulassung für die Behandlung fortgeschrittener CTCL. Alitretinoin (Toctino[®]) ist ein weiteres therapeutisches Retinoid, welches als pan-agonistisch auf intrazelluläre Retinoidrezeptoren wirkt und dadurch Einfluss auf Zelldifferenzierung und -proliferation nimmt. In

kleinen retrospektiven Fallserien konnte ein Ansprechen bei 40% der Patienten beobachtet werden. Als Startdosis wird die für das chronische Handekzem zugelassene Dosierung von 30 mg Alitretinoin eingesetzt. Im Gegensatz zu Bexaroten ist Alitretinoin für die Therapie des CTCL nicht zugelassen.

- Alemtuzumab (Campath[®], anti-CD52): Humanisierter monoklonaler Antikörper gegen CD52, ein Oberflächenglykoprotein auf normalen und malignen T- und B-Lymphozyten. Nachweisbares, sehr gutes (bis zu 85%-iges), aber nur kurz dauerndes Ansprechen bei CTCL. Zurzeit keine Standardtherapie und im Off-Label-Use. Unerwünschte Wirkungen sind schwere opportunistische Infektionen und Kardiotoxizität, welche eine engmaschige Kontrolle wie auch eine antivirale und antibakterielle Komedikation erfordern.
- Histondeacetylase-Inhibitoren: Vorinostat und Romidepsin (nur in den USA zugelassen)
- Brentuximab Vedotin (Adcetris[®]): Brentuximab Vedotin ist ein monoklonaler Antikörper gegen das CD30-Antigen, welcher an das Zytostatikum Monomethylauristatin E gebunden und seit 2017 für CD30⁺ CTCL zugelassen ist. Durch Bindung des Antikörpers an CD30⁺ Tumorzellen wird der Wirkstoff in die Zielzelle aufgenommen, dort gespalten und das Zytostatikum freigesetzt. Monomethylauristatin E bewirkt durch Zerstörung der mitotischen Spindel die Apoptose der Zielzellen. Die häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkung ist eine periphere sensorische Polyneuropathie, welche dosisabhängig bei bis zu 67% der behandelten Patienten auftritt und nach abgeschlossenem Behandlungszyklus rückläufig sein kann. Auch wenn die Zulassung aktuell nur für CD30⁺ Lymphome besteht, mehren sich die Fallberichte zum Ansprechen auch bei CD30⁻ (kutanen) Lymphomen.
- Mogamulizumab (Poteligeo[®]) ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der gegen den Chemokinrezeptor-4 (CCR4) gerichtet ist und 2018 zur Therapie kutaner T-Zell-Lymphome ab dem Stadium IB und nach einer vorherigen systemischen Therapie zugelassen wurde. Die Zulassungsstudie MAVORIC stellte eine besonders hohe Wirksamkeit von Mogamulizumab auf maligne Zellpopulationen im Blut fest. Daher zeigten MF-Patienten mit Blutbeteiligung und Sézary-Syndrom(SS)-Patienten in dieser Studie das beste und früheste Ansprechen. Haut- und Lymphknotenbeteiligung spricht gut, aber zeitverzögert an, weshalb hier das Ansprechen klinisch erst nach frühestens 3 Monaten beurteilt werden sollte. Bei Patienten mit starker Hautbeteiligung wird eine Kombination von Mogamulizumab mit topischen Therapiemodalitäten empfohlen, welche im Rahmen der MOGAT-Studie, in der Mogamulizumab kombiniert mit Ganzhautelektronenbestrahlung bei CTCL-Patienten (Studienidentifikationsnummer: NCT04128072) überprüft wird. Eine Besonderheit stellt der mogamulizumabinduzierte Rash dar, der klinisch als CTCL-Rezidiv imponieren kann und daher histologisch von einer CTCL-Manifestation abgegrenzt werden sollte.
- Chemotherapie: Zahlreiche Substanzen und Protokolle sind gebräuchlich. Die neoplastischen T-Zellen bei CTCL sind relativ chemoresistent und die Erfolge einer Chemotherapie daher meist nur kurzzeitig. Eine Chemotherapie wird nicht empfohlen für die Stadien IA bis IIA. Im Stadium IIB bis IVA sind als Einzelsubstanzen möglich:
 - Chlorambucil 6–8 Zyklen mit 0,15–0,2 mg täglich für 2–4 Wochen
 - Methotrexat 10–25 mg einmal wöchentlich
 - Etoposid 4–6 Zyklen mit 120–240 mg/m² täglich für 5 Tage

Brentuximab Vedotin

Mogamulizumab

Chemotherapie

- Die Wirksamkeit dieser Chemotherapeutika liegt bei 30% kompletten Remissionen und einer Remissionsdauer von 3–22 Monaten.
- Die i. v. Chemotherapie wird durchgeführt mit Purinanaloga wie Fludarabin (4 Zyklen mit 40 mg/m² täglich für 5 Tage), liposomalem Doxorubicin (4–6 Zyklen mit 20–40 mg/m² alle 21 Tage), mit Pyrimidin-Nukleosidanaloga wie Gemcitabin (3 Zyklen mit je 1200 mg/m² an Tag 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Zyklus).
- Als Kombinationschemotherapie wird am häufigsten das CHOP-Schema verwendet. Hiermit sind im Stadium IIB bis IVB bei 38% komplette Remissionen mit einer Remissionsdauer von 4–41 Monaten zu erreichen. Für eine evidenzbasierte Behandlung insbesondere der fortgeschrittenen MF im Stadium IVA und IVB fehlen entsprechende Studien. Deshalb wird empfohlen, Patienten in diesen Stadien im Rahmen bestehender klinischer Studien zu behandeln. Einen systematischen Überblick über Immunpathogenese, therapeutische Studien sowie Empfehlungen zur Therapie gibt auch eine Übersicht des USCLC (*United States Cutaneous Lymphoma Consortium*). Hierin werden sämtliche wesentlichen topischen (skin targeted) und systemischen Therapiemodalitäten, v. a. auch klinisch-experimentelle Studien, ausführlich diskutiert und bewertet.

Immuncheckpoint-Inhibitoren

- Immuncheckpoint-Inhibitoren: PD-1- und PD-L1-Inhibitoren werden in Studien bei der Behandlung von kutanen Lymphomen getestet. Aktuell liegen Daten aus Phase-I- und -II-Studien vor, welche auf einen positiven Effekt mit bis zu 38%igen Ansprechraten hinweisen. Auf der anderen Seite vermittelt PD-1 einen tumorsuppressiven Effekt auf maligne T-Zellen, weshalb in präklinischen Studien, aber auch in vereinzelt Fallberichten von einer Hyperprogression bei alleiniger PD-1-Inhibition berichtet wurde. Daher ist der Stellenwert dieser Therapieform beim CTCL derzeit noch nicht abschließend geklärt.

allogene Blutstammzelltransplantation

- Bei Patienten mit fortgeschrittenem klinischem Stadium und/oder primär aggressivem klinischen Verlauf stellt eine allogene Blutstammzelltransplantation eine mögliche Therapieoption dar. In mehreren größeren retrospektiven Kohortenstudien konnte ein Überlebensvorteil für Patienten mit fortgeschrittenem kutanem T-Zell-Lymphom gezeigt werden. Die Ergebnisse einer ersten prospektiven Studie werden erwartet. Voraussetzungen für diese Therapieform sind neben der Spenderverfügbarkeit die klinische Eignung des Patienten und Expertise des Zentrums. Daher sollte Patienten mit fortgeschrittenem und aggressiv verlaufenden CTCL in einem interdisziplinären Tumorboard an einem geeigneten Zentrum vorgestellt und diskutiert werden. Da es derzeit keine Standardprotokolle für die Konditionierung und Posttransplantationsregime gibt, ist ein individualisiertes Vorgehen aktuelle Praxis. Allerdings wird zur Minimierung therapieassoziierter Toxizität eine dosisreduzierte Konditionierungstherapie (RIC) im Rahmen der Transplantation empfohlen. Da in der frühen Posttransplantationsphase das Risiko eines CTCL-Rezidivs deutlich erhöht ist, ist ein Wiederbeginn CTCL-wirksamer und immunmodulierender Therapien (ECP, PUVA, Retinoide IMiDs, monoklonale Antikörper) sowie prophylaktische Donorlymphozytengaben in Abhängigkeit des klinischen Verlaufs (insbes. Graft-versus-Host-Disease) zu erwägen. Langzeitremissionen sind in 40–60% der Fälle erreichbar.

Sonderformen der MF

Follikulotrope MF (FMF)

Sie ist charakterisiert durch Infiltration atypischer T-Zellen in das Haarfollikel-epithel und manifestiert sich nicht nur in der Kopf-Hals-Region. Durch die Tiefe des Infiltrats liegt nicht selten bereits bei Erstdiagnose ein T3-Stadium (entspr. einem klinischen Stadium IIB) vor. Histologisch zeigt sich manchmal eine muzinöse Degeneration (follikuläre Muzinose). Therapeutisch bedeutsam ist die tiefere Lage der neoplastischen T-Zellen, die ein schlechteres Ansprechen auf eine oberflächliche topische Steroidtherapie bedingt, sodass hier als Therapie die PUVA – insbesondere bei dicken Plaques – empfohlen ist. Hinsichtlich der Prognose scheinen Patienten mit FMF-Manifestationen hauptsächlich am Kopf-Hals-Bereich einen ungünstigeren Verlauf zu haben, wohingegen stammbetonte FMF eher milder zu verlaufen scheinen. Therapeutisch steht das Spektrum der o. g. Medikamente zur Verfügung.

Kopf-Hals-Region

Granulomatous slack skin

Sehr seltene Sonderform, die klinisch durch Cutis laxa und wammenartige Hautfalten, vor allem inguinal und axillär gekennzeichnet ist. Histologisch finden sich atypische T-Lymphozyten und ein granulomatöses Infiltrat aus Makrophagen mit mehrkernigen Riesenzellen. Die Erkrankung verläuft protrahiert indolent, therapeutisch wird Radiotherapie oder die chirurgische Entfernung empfohlen, es liegen jedoch nur wenige Berichte hierzu vor.

Cutis laxa

Pagetoide Retikulose

Umschriebene plaqueförmige intraepidermale Proliferation atypischer T-Zellen niedriger Malignität, die klinisch psoriasiform imponiert. Es handelt sich um eine Variante der MF mit ausgeprägtem Epidermotropismus. Erstbeschreibung als lokalisierte Form Woringer-Kolopp; eine davon unterschiedene disseminierte Variante muss klinisch-histopathologisch vom aggressiven epidermotropen, meist CD8⁺ T-Zell-Lymphom oder gamma/delta-positiven T-Zell-Lymphom, bzw. von einer CD8⁺ MF differenziert werden. Lokale Radiotherapie oder Exzision werden empfohlen.

Epidermotropismus

Granulomatöse MF

Diese Variante wird in der aktuellen WHO-Klassifikation weiterhin noch nicht aufgeführt. Klinisch finden sich hyperpigmentierte Patches und Plaques, histologisch epitheloidzellige/sarkoidale Granulome oder granulomaanularartige Infiltrate. Die Abgrenzung zu den Differenzialdiagnosen Sarkoidose und Granuloma anulare, ist aufgrund der in 90% der Fälle vorhandenen T-Zell-Klonalität möglich. Die Granulomatous-slack-skin-Variante kann anhand der unterschiedlichen Klinik differenziert werden. Bei 20–50% der Patienten treten Zweitlymphome (Hodgkin-Lymphome) auf, die Prognose ist mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 60% etwas schlechter als die der klassischen MF.

hyperpigmentierte Patches und Plaques

Erythrodermie
Juckreiz

Sézary-Syndrom

Klinisch ist das Sézary-Syndrom gekennzeichnet durch Rötung, Infiltration, oft begleitet von ödematöser Schwellung und Schuppung, meist des gesamten Integuments (Erythrodermie), mit häufig vorliegenden palmoplantaren Keratosen und ausgeprägtem Juckreiz. Im peripheren Blut lassen sich neoplastische T-Zellen (sog. Sézary-Zellen) nachweisen. Weiterhin kann eine generalisierte Lymphadenopathie bestehen. Ursächlich ist eine Neoplasie der zentralen T-Memory-Zellen, während die MF eine Neoplasie der residenten Haut-Effektor-Memory-T-Zellen ist, was auch die unterschiedliche Klinik und Prognose erklärt.

Zur Diagnose ist eine Hautbiopsie für Histologie und Immunphänotypisierung sowie zur TCR-Gen-Analyse erforderlich. Ferner dienlich sind eine biopsische Untersuchung der peripheren Lymphknoten in Ergänzung zur gewebegebundenen Diagnostik sowie der Nachweis neoplastischer T-Zellen im peripheren Blut. Der von der *International Society for Cutaneous Lymphomas* vorgeschlagene Untersuchungsgang wird inzwischen auch von der EORTC-Konsensusempfehlung zur Diagnostik propagiert. Für die Diagnose eines Sézary-Syndroms sind folgende Befunde notwendig:

- absolute Anzahl der Sézary-Zellen im Blut $> 1000/\text{mm}^3$, ermittelt am Blutausstrich oder im „Buffy-Coat“ mittels Elektronenmikroskopie
- Verhältnis CD4-/CD8-positiver Zellen > 10 bei durchflusszytometrisch erhöhter CD3- oder CD4-Zellzahl
- Anteil CD4-/CD7-Zellen $> 40\%$
- aberrierende Expression von Pan-T-Zell-Markern (CD2, CD3, CD4, CD5), fehlende Expression von CD7 und/oder CD26. $\text{CD4}^+/\text{CD7}^- > 40\%$
- erhöhte Lymphozytenzahl mit Nachweis eines T-Zell-Klons durch Southern Blot oder PCR
- chromosomal abnormer T-Zell-Klon

Diese hämatologischen Befunde sind unterschiedlich häufig und kommen vereinzelt auch bei reaktiven Erythrodermien vor. Eine gemeinsame Bewertung von klinischen, dermatopathologischen und hämatologischen Befunden ist deshalb unverzichtbar.

Erstlinientherapie
PUVA oder extrakorporale Photopherese + Interferon- α

Gemäß der aktuellen S2k-Leitlinie wird in der Erstlinie beim Sézary-Syndrom PUVA + IFN- α oder extrakorporale Photopherese (ECP) +/- IFN- α sowie Retinoide empfohlen. (Anmerkung: Für die vielfach postulierte Überlegenheit der ECP gibt es keine Evidenz aus kontrollierten, randomisierten Studien. Ebenso fehlen Daten, die einen Effekt der ECP auf die Gesamtüberlebenszeit belegen.)

Rezidivtherapie

Bei fehlendem Ansprechen oder Rezidiv steht seit Kurzem für die Zweitlinientherapie der monoklonale Anti-CCR4-Antikörper Mogamulizumab zur Verfügung. Zu beachten ist hier das zeitlich diskordante und kompartmentspezifische Ansprechen (Haut vs. Blut). Weitere Salvage-Therapieoptionen bestehen gemäß der aktuellen Leitlinie in der Gabe von Monochemotherapien oder einer niedrig dosierten Gabe des monoklonalen Anti-CD52-Antikörpers, Alemtuzumab (Erstgabe 3 mg s. c.; anschließend 10 mg s. c. 2–3 x/Woche bis zum hämatologischen Ansprechen). Zu beachten ist ein auch bei low-dose Alemtuzumab erhöhtes Risiko für opportunistische Infektionen, weshalb hier neben dem serologischen Ausschluss einer HIV-, HBV- und HCV-Infektion konsequent auf die Einnahme antiinfektiver, medikamentöse Prophylaxen (Cotrim und Aciclovir) sowie eine präemptive Therapie bei CMV-Reaktivierung zu achten ist. Der Hersteller hat seit 2012 die Zulassung

von Alemtuzumab auf die Indikation Multiple Sklerose beschränkt, aber eine Bezugsmöglichkeit über ein Clinical Access Program (www.clinigengroup.com/) eingerichtet, das über eine internationale Apotheke angefragt werden kann. Klinisch geeignete Patienten mit refraktärem oder progredientem Sézary-Syndrom unter der Standardtherapie sollten (z. B. ab der Zweitlinientherapie) interdisziplinär zur Evaluation einer allogenen Blutstammzelltransplantation in einem geeigneten Tumorboard vorgestellt werden.

Antipruritische Behandlung

Bei allen Formen des kutanen T-Zell-Lymphoms kann ein ausgeprägter, bisweilen quälender Juckreiz vorliegen, der ein erhebliches Problem darstellt und die Lebensqualität drastisch vermindert. Die Missempfindungen bspw. beim Sézary-Syndrom werden mit Beschwerden bei diabetischer Neuropathie, postherpetischer Neuralgie oder neuropathischen Karzinomschmerzen verglichen. Es ist daher essenziell, diese Symptome zu erfassen und zu behandeln. Regelmäßige Hautpflege mit z. B. Unguentum emulsificans oder anderen nicht irritierenden oder sensibilisierenden, möglichst duftstofffreien pflegenden Externa und die überlegte Gabe von Antihistaminika, ggf. abends auch mit sedierender Wirkung, werden empfohlen. Gabapentin in Dosierungen von 900–3600 mg pro Tag aufgeteilt auf 2–3 Dosen kann versucht werden, ebenso wie das tetrazyklische Antidepressivum Mirtazapin. Für topisches Naloxon wird bei MF eine positive antipruritische Wirkung berichtet. Orale Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten, die als Antiemetikum bei Chemotherapie eingesetzt werden, zeigten bei einigen Patienten mit Sézary-Syndrom eine deutliche antipruritische Wirkung.

Primär kutane CD30⁺ lymphoproliferative Erkrankungen

Primär kutane CD30⁺ lymphoproliferative Erkrankungen machen etwa 30% der kutanen T-Zell-Lymphome aus und sind nach der Mycosis fungoides die häufigsten kutanen T-Zell-Lymphome. Das Spektrum dieser Erkrankungen umfasst die lymphomatoide Papulose, das primär kutane anaplastische großzellige T-Zell-Lymphom und die sog. CD30⁺-Borderline-Erkrankung. Im Gegensatz zu systemischen CD30⁺-Lymphomen haben sie meist einen indolenten Verlauf und gehen mit einer guten Prognose einher.

Lymphomatoide Papulose

Die lymphomatoide Papulose ist durch eine monoklonale Proliferation von meist CD4⁺-T-Zellen mit chronischem, oft jahrzehntelangem Verlauf charakterisiert. Zunächst finden sich erythematöse Papeln oder Plaques, die häufig ulzerieren und nach einigen Wochen atrophisierend abheilen. Histologisch finden sich ausgeprägt atypische Lymphozyten mit einem breiten morphologischen Spektrum. Nach vorherrschendem Zelltyp und Infiltrataufbau werden die Typen A, B und C unterschieden, wobei auch Überlappungen vorkommen können. Neu beschriebene Varianten sind Typ D und Typ E. Typ D ist eine CD8⁺ epidermotrope Variante, während Typ E eine angioinvasive Form darstellt. Bei etwa 10–20% der Patienten tritt eine Assoziation mit anderen Lymphomen wie bspw. Mycosis fungoides, CD30⁺ großzelliges anaplastisches Lymphom oder Morbus Hodgkin auf.

PUVA und niedrig dosiertes MTX

Ohne Kenntnis des klinischen Bildes besteht Verwechslungsgefahr mit höher malignen T-Zell-Lymphomen, insbesondere dem CD30⁺ anaplastischen Lymphom, oder tumorösen Infiltraten bei Mycosis fungoides. Eine kurative Behandlung steht nicht zur Verfügung. Angesichts der hohen Rezidivneigung sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis jeder Therapie genau abgewogen werden. Remissionen sind durch Bade-PUVA und niedrig dosiertes MTX zu erzielen. Bei solitären Läsionen ist auch die Radiotherapie eine Möglichkeit.

Primär kutanes anaplastisches großzelliges T-Zell-Lymphom

Das klinische Bild ist diagnostisch mit solitären, rötlich-braunen Knoten oder Papeln an einer umschriebenen Körperregion nicht wegweisend, sodass die Diagnose durch histologische Sicherung erfolgt. Diese gleicht weitgehend den nodalen Lymphomen dieses Typs, wobei auch pleomorphe und immunoblastische Morphologien der Tumorzellen vorkommen und unter dem Begriff primäres ALCL zusammengefasst werden. Wesentlich ist die Expression des CD30-Antigens auf mehr als 75 % der kohärent wachsenden neoplastischen Zellen. Die jeweilige Zytomorphologie zeigt keine eindeutige Korrelation zu klinischem Erscheinungsbild, Krankheitsverlauf und Prognose. Die Prognose ist im Gegensatz zum nodalen Typ dieses Lymphoms mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von > 90 % gut. Regionaler Lymphknotenbefall kommt vor, ist aber nicht mit einer ungünstigeren Prognose verbunden. Borderline-Fälle zeigen die Histologie des primär kutanen großzelligen anaplastischen Lymphoms mit der Klinik der lymphomatoiden Papulose oder die Histologie der lymphomatoiden Papulose mit der Klinik des großzelligen anaplastischen Lymphoms. Klinik und Histologie müssen also bei der Diagnosestellung und insbesondere bei der Wahl der Therapie berücksichtigt werden.

Anti-CD30-Antikörper Brentuximab vedotin

Für den umschriebenen Befall sind therapeutisch lokale Maßnahmen wie Exzision und Bestrahlung ausreichend, bei ausgedehntem Befall erfolgt eine systemische Therapie (nach hämato-onkologischen Prinzipien). Für Letztere steht mittlerweile eine zielgerichtete Therapie mit dem Anti-CD30-Antikörper Brentuximab vedotin (Adcetris®) zur Verfügung (s. o.).

Subkutanes pannikulitisartiges T-Zell-Lymphom (SPTL)

Eine seltene und klinisch schwierig einzuschätzende Entität stellt das subkutane pannikulitisartige T-Zell-Lymphom dar, welches sich eher durch uncharakteristische subkutane Knoten und Plaques, vor allem an der unteren Extremität, äußert. Sowohl klinisch als auch histologisch ist die Unterscheidung von einer Pannikulitis bei systemischem Lupus erythematosus problematisch. SPTL gehören zu den ursprünglich als eigene Entität angesehenen zytotoxischen T-Zell-Lymphomen. In der WHO-/EORTC-Klassifikation bleibt die Bezeichnung SPTL auf Neoplasien beschränkt, deren neoplastische T-Zellen den Alpha/Beta-T-Zell-Rezeptor-Phänotyp aufweisen, meist CD8⁺ sind und das subkutane Fettgewebe infiltrieren. γ/δ -TCR⁺, CD4⁻, CD8⁻, oft CD56⁺ zytotoxische T-Zell-Lymphome werden dagegen als Gamma/Delta-Lymphome klassifiziert.

Die Erkrankung ist eher mit einer guten Prognose assoziiert. Als Erstlinientherapie kommen hoch dosierte systemische Glukokortikosteroide zum Einsatz.

Primär kutanes akrales CD8⁺ T-Zell-Lymphom (provisorisch)

Hierbei handelt es sich um eine sehr seltene Entität, welche sich durch solitäre Infiltrate vor allem im Gesichtsbereich und an den Akren äußert. Die Diagnose wird histologisch gestellt. Bei insgesamt guter Prognose besteht die Therapie der Wahl in lokaler Exzision oder lokaler Radiatio.

Gesichtsbereich und Akren

Primär kutanes CD8⁺ aggressives epidermotropes zytotoxisches T-Zell-Lymphom (provisorisch)

Eine ebenfalls sehr seltene Unterform der kutanen T-Zell-Lymphome ist das primär kutane CD8⁺ aggressive, epidermotrope, zytotoxische T-Zell-Lymphom. Klinisch finden sich hyperkeratotische Papeln, Plaques oder Tumoren mit Neigung zur Ulzeration. Histologisch lassen sich CD8⁺ zytotoxische T-Zellen mit stark ausgeprägtem Epidermotropismus nachweisen. Im Gegensatz zu den übrigen kutanen T-Zell-Lymphomen kommt es rasch zu einer Progression mit Ausbreitung in Lunge, Hoden, Gehirn, Mundhöhle und Lymphknoten. Aufgrund der schlechten Prognose werden die Patienten bereits früh mittels Polychemotherapie behandelt. Die Erkrankung geht mit einer hohen Letalität einher. Daher sollten klinisch geeignete Patienten frühzeitig zur Evaluation einer allogenen Blutstammzelltransplantation in einem geeigneten interdisziplinären Tumorboard vorgestellt werden.

systemische Ausbreitung und Organinfiltration

Extranodales NK/T-Zell-Lymphom, nasaler Typ

Dieser Lymphomtyp war in der bisherigen EORTC-Klassifikation kutaner Lymphome nicht berücksichtigt. Nach Nasenhöhle und Nasopharynx stellt die Haut den Hauptmanifestationsort für dieses insgesamt seltene, meist EBV-assoziierte Lymphom dar. Primärer Hautbefall scheint prognostisch günstiger bei insgesamt aggressivem Verlauf mit einer medianen Überlebenszeit von etwa 5 Monaten. Die neoplastischen Zellen sind CD2⁺, CD56⁺, positiv für zytotoxische Proteine (TIA-1, Perforin, Granzyme B). Behandlung durch Chemotherapie mit wenig überzeugenden Ergebnissen.

Seltene Formen

Unter dem Überbegriff „primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, unspecified“ wird eine heterogene Gruppe seltener T-Zell-Lymphome zusammengefasst, die nicht den Kriterien der genauer definierten Entitäten genügen. Einzelne hierunter subsumierte Lymphomformen sind als provisorische Subtypen klassifiziert, bis weitere Daten ihren Status als eigene Entität präziser zu klären vermögen. Hierzu gehören kutanes Gamma/Delta-T-Zell-Lymphom, primär kutanes CD4⁺ und das klein- bis mittelgroßzellige pleomorphe T-Zell-Lymphom.

Kutane B-Zell-Lymphome

*solitärer, regionaler
oder disseminierter
Hautbefall*

Primär kutane B-Zell-Lymphome (CBCL) machen etwa 20–25% der primär kutanen Lymphome aus. Die Inzidenz beträgt etwa 0,7 und steigt bei Patienten über 80 Jahre auf 1,08 pro 100 000 an. Sie sind in ihrem klinischen Erscheinungsbild untereinander oft sehr ähnlich, sodass die Diagnose und Klassifikation auf Histologie, Immunphänotyp und molekulargenetischen Befunden beruhen. Ein spezielles Staging-System wie für kutane T-Zell-Lymphome gibt es für kutane B-Zell-Lymphome nicht. Unterschieden wird je nach Lymphomtyp ein solitärer, regionaler oder disseminierter Hautbefall, der bei bestimmten Lymphomtypen auch die Wahl der Therapie bestimmt.

In der WHO-/EORTC-Klassifikation werden drei wesentliche CBCL unterschieden:

- primär kutanes Marginalzonen-B-Zell-Lymphom (MALT-Typ),
- primär kutanes Keimzentrumslymphom,
- kutanes diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Bein-Typ),

wobei die beiden ersten als indolent und das großzellige B-Zell-Lymphom vom Bein-Typ („leg-type“) als intermediär aggressiv gelten.

Primär kutanes Marginalzonen-B-Zell-Lymphom (PCMZL)

*rötlich-violette Papeln,
Plaques oder Knoten*

Klinisch typisch sind rötlich-violette Papeln, Plaques oder Knoten vor allem an Stamm und Extremitäten. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 55 Jahren. In größeren Serien traten bei 58% solitäre, bei 25% regionale und bei 17% disseminierte Läsionen auf. PCMZL werden als Pendant der extranodalen Marginalzonen-B-Zell-Lymphome des mukosaassoziierten lymphatischen Gewebes (MALT) aufgefasst. Histologisch finden sich kutane Infiltrate bestehend aus kleinen B-Zellen, Marginalzonen-B-Zellen (zentrozytenähnlichen Zellen), lymphoplasmozytoiden Zellen und Plasmazellen, gelegentlich auch mit zentroblast- oder immunoblastartigen Zellen. Die neoplastischen Zellen sind BCL-2⁺ und CD10⁻, BCL-6.

Einheitliche Therapieempfehlungen fehlen. Einzelne Läsionen können bestrahlt oder exzidiert werden; bei disseminiertem Befall kann die intraläsionale oder systemische Gabe von Anti-CD20-Antikörpern (Rituximab) erfolgen. Insgesamt haben die Patienten eine hervorragende Prognose mit 95% 5-Jahres-Überlebensrate, bei jedoch relativ häufigen Rezidiven.

Primär kutanes Keimzentrumslymphom (PCFCL)

*solitäre oder gruppierte
Plaques*

Auch bei diesem Typ finden sich charakteristische solitäre oder gruppierte Plaques oder Tumoren, jedoch überwiegend an Kapillitium und Stirn oder am Stamm. Bevor sich größere Tumore entwickeln, können kleinere Papeln und figurierte infiltrierte Erytheme oft für Monate bis Jahre vorangehen und in der Umgebung der Knoten auch weiter bestehen. Meist treten solitäre Knoten oder Plaques auf, jedoch liegt bei 9–12% ein disseminierter Hautbefund vor. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 59 Jahren. PCFCL bilden knotige oder diffus wachsende Infiltrate aus kleinen oder größeren Zentrozyten sowie einzelnen Zentroblasten mit follikulärem, follikulär-diffusem oder diffusem Wachstumsmuster. Das histologische Bild schwankt abhängig von der Bestandsdauer und der Lokalisation des

Infiltrates. Die neoplastischen Keimzentrumzellen sind BCL-2⁻, MUM1⁻ und BCL-6⁺. Diagnostische Schwierigkeiten bestehen bei diffusem Wachstum großer Zentroblasten, das dem bei primär kutanen diffusen großzelligen B-Zell-Lymphomen ähnelt.

Therapeutisch wird bei umschriebenem oder lokalisiertem Befall eine Bestrahlung oder Exzision empfohlen. Chemotherapie wird nur bei ausgedehntem Befall oder extrakutaner Manifestation für indiziert erachtet. Liegt eine Assoziation zu einer Borrelien-Infektion vor, sollte eine primäre antibiotische Therapie mit Doxycyclin durchgeführt werden. Auch hier ist die Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von mehr als 95% günstig.

Primär kutanes diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom vom Bein-Typ (PCLBCL) („leg-type“)

Klinisch zeigen sich rasch wachsende erythematös-livide Knoten mit tief reichenden Infiltraten, die häufig an den Beinen auftreten. Es gibt jedoch auch Fälle mit disseminiertem Befall oder Auftreten an anderen Lokalisationen. Das PCLBCL, in der EORTC-Klassifikation ursprünglich als großzelliges B-Zell-Lymphom des Beines geführt, in der WHO-/EORTC-Klassifikation zum primär kutanen, großzelligen B-Zell-Lymphom vom Bein-Typ verfeinert, gehört zu den diffus wachsenden großzelligen B-Zell-Lymphomen und besteht aus Infiltraten destruierend wachsender Immunoblasten und mitunter auch Zentroblasten. Die neoplastischen Zellen sind BCL-2⁺, MUM1⁺ und CD10⁻. Auch diverse chromosomale Alterationen zeigen Unterschiede zum primär kutanen Keimzentrumlymphom.

häufig an den Beinen

Für Patienten mit PCLBCL wird eine Kombination aus CD20-Antikörpern und systemischer Chemotherapie auf Anthrazyklinbasis wie bei diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom empfohlen. Die Prognose bei solitärem Befall liegt bei einer 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 60%, bei jedoch extrakutaner Manifestation sinkt sie auf 42–55%.

Primär kutane diffuse großzellige Lymphome, andere

Hierunter werden großzellige B-Zell-Lymphome zusammengefasst, die nicht in die Gruppe der PCFCL und PCLBCL gehören. Meist handelt es sich hierbei um Hautmanifestationen nodaler B-Zell-Lymphome.

Spezialsprechstunden für Patienten mit kutanen Lymphomen

LMU Klinikum, Universität München
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie
Hauttumorzentrum (Leitung: Prof. Dr. med. L. Heinzerling)
Frauenlobstr. 9–11
80337 München

Sprechstunde kutane Lymphome
Leitung: Prof. Dr. med. M.J. Flaig
Donnerstags 14:00 Uhr
Anmeldung, Tel.: 089/4400–56107 oder -56111

Prof. Dr. Wilhelm Stolz
Dermatologische Klinik II der München Klinik
Thalkirchnerstr. 48
80337 München
Lymphomsprechstunde, mittwochs 9 Uhr
Anmeldung, Tel.: 089/5147–6880

Prof. Dr. Sebastian Theurich
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Interdisziplinäre Tagesklinik Innenstadt
Ziemssenstr. 1
80336 München
Sekretariat, Anmeldung Tel: 089/4400-34851 oder -34840

Erklärung zu Interessenkonflikten

S. Theurich hat in den vergangenen 3 Jahren Honorare oder Kostenerstattungen von Bristol-Meyer-Squib, Celgene, Janssen-Cilag, Kyowa Kirin und Takeda erhalten. M. J. Flaig und L. Heinzerling haben in den vergangenen 3 Jahren Honorare oder Kostenerstattungen von Kyowa Kirin erhalten. M. Stolz gibt keine Interessenkonflikte an.

Literatur

- Alpdogan O, Kartan S, Johnson W et al (2019) Systemic therapy of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Chin Clin Oncol* 8(1): 10
- Budgin JB, Richardson SK et al (2005) Biological effects of bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 141: 315–21
- Campbell JJ, Clark RA, Watanabe R et al (2010) Sézary Syndrome and mycosis fungoides arise from distinct T-cell subsets: a biological rationale for their distinct clinical behaviors. *Blood* 116: 767–71
- Cho A, Jantschitsch C, Knobler R (2018) Extracorporeal Photopheresis – an overview. *Front Med (Lausanne)* 5: 236
- Corbin ZA, Nguyen-Lin A, Li S (2017) Characterization of the peripheral neuropathy associated with brentuximab vedotin treatment of mycosis fungoides and Sézary syndrome. *J Neurooncol* 132(3): 439–46
- Dippel E, Assaf C, Becker JC et al (2021) S2k-Leitlinie Kutane LympHOME, Update 2021
- Dippel E, Assaf C, Becker JC et al (2018) S2k-Leitlinie – Kutane LympHOME Update 2016 – Teil 2: Therapie und Nachsorge (ICD10 C82–C86). *J Dtsch Dermatol Ges* 16(1): 112–23
- Dippel E, Assaf C, Becker JC et al (2017) S2k-Leitlinie – Kutane LympHOME Update 2016 – Teil 1: Klassifikation und Diagnostik (ICD10 C82–C86). *J Dtsch Dermatol Ges* 15(12): 1266–73
- Elder DE, Massi D, Scolyer RA et al (Hrsg.) (2018) WHO classification of skin tumours. International Agency for Research on Cancer ID: gnd/1001130–4. 4th edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer (World Health Organization classification of tumours)
- Flaig MJ, Cerroni L, Schuhmann K et al (2001) Follicular mycosis fungoides. A histopathologic analysis of nine cases. *J Cutan Pathol* 28: 525–30
- Fountain E, Mistry H (2018) Response to pembrolizumab and lenalidomide in advanced refractory mycosis fungoides. *Leuk Lymphoma* 10: 1–4
- Ghodsiz SZ, Hallaji Z, Balighi K et al (2005) Narrow-band UVB in the treatment of early stage mycosis fungoides: report of 16 patients. *Clin Exp Dermatol* 30: 376–8
- Kapsler C, Herzinger T, Ruzicka T et al (2015) Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with oral aitreinoin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 29(4): 783–8
- Kempf W, Mitteldorf C (2015) Kutane LympHOME, Neue Entitäten und seltene Varianten. *Pathologie* 36: 62–9
- Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L et al (2018) Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma 9 (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19(9): 1192–204
- Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N et al (2007) TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 110(2): 479–84
- Klemke CD (2014) Cutaneous lymphomas. *J Dtsch Dermatol Ges* 12: 7–28
- Kodama K, Massone C, Chott A et al (2005) Primary cutaneous large B-cell lymphomas: clinicopathologic features, classification, and prognostic factors in a large series of patients. *Blood* 106: 2491–7
- Neelis KJ, Schimmel EC et al (2009) Low dose palliative radiotherapy for cutaneous B- and T-cell lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74: 154–8
- Olsen EA, Rook AH, Zic J et al (2010) Sézary syndrome: immunopathogenesis, literature review of therapeutic options, and recommendations for therapy by the United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC). *J Am Acad Dermatol* 64: 352–404
- Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N et al (2007) Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 110(6): 1713–22
- Perceau G, Diris N, Estines O et al (2006) Late lethal hepatitis B virus reactivation after rituximab treatment of low-grade cutaneous B-cell lymphoma. *Brit J Dermatol* 155: 1053–6
- Russel Jones R (2005) Diagnosing erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. Editorial. *Brit J Dermatol* 153: 1–5
- Santucci M, Pimpinelli N (2004) Primary cutaneous B-cell lymphomas. Current concepts. I. *Haematologica* 89: 1360–1371
- Scarlsbrick JJ, Prince H, Vermeer MH et al (2015) Cutaneous Lymphoma International Consortium Study of Outcome in Advanced Stages of Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Effect of Specific Prognostic Markers on Survival and Development of a Prognostic Model. *J Clin Oncol* 33(32): 3766–73
- Scarlsbrick JJ, Taylor P, Holtick U et al (2008) U. K. consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host disease. *Brit J Dermatol* 158: 659–78
- Specht L, Dabaja B, Illidge T et al (2015) Modern radiation therapy for primary cutaneous lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 92(1): 32–9
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al (2016) The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 127(20): 2375–90
- Trautinger F, Knobler J, Willemze R et al (2006) EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Eur J Cancer* 42: 1014–30
- Vaughan J, Harrington AM, Hari PN et al (2012) Immunophenotypic stability of Sézary cells by flow cytometry: usefulness of flow cytometry in assessing response to and guiding alemtuzumab therapy. *Am J Clin Pathol* 137: 403–11
- Wartewig T, Kurgys Z, Keppler S et al (2017) PD-1 is a haploinsufficient suppressor of T cell lymphomagenesis. *Nature* 552(7683): 121–5
- Welborn M, Duvic M (2019) Antibody-based therapies for cutaneous T-Cell Lymphoma. *Am J Clin Dermatol* 20(1): 115–22
- Whittaker SJ, Marsden JR, Spittle M et al (2003) Joint British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lympho-

ma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas. *Brit J Dermatol* 149: 1095–107

Willemze R, Jaffe ES, Burg G et al (2005) WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 105: 3768–85

Zackheim HS, Amin S, Kashani-Sabet M et al (1999) Prognosis in cutaneous T-cell lymphoma by skin stage: long-term survival in 489 patients. *J Am Acad Dermatol* 40: 418–25

Zinzani PL, Quaglino P, Pimpinelli N et al (2006) Prognostic factors in primary cutaneous B-cell lymphoma: The Italian Study Group for Cutaneous Lymphomas. *J Clin Oncol* 24(9): 1376–82

Seltene Lymphome

L. Adolph, M. Hentrich, M. Rudelius, O. Weigert

Schlagwörter

Intravaskuläre großzellige B-Zell-Lymphome • folliculäres Lymphom vom duodenalen Typ • Morbus Castleman

In der aktuellen WHO-Klassifikation (WHO-HAEM5, Alaggio et al. 2022) werden neben häufigen lymphoiden Neoplasien auch zahlreiche seltene Lymphome als eigenständige Entität aufgeführt. Auch in der Internationalen Konsensus-Klassifikation (ICC) reifzelliger lymphoider Neoplasien sind seltene Lymphome als eigenständige Entitäten erfasst (Campo et al. 2022). Dabei reicht das Spektrum der klinischen Präsentation dieser seltenen Lymphome von extrem indolenten bis hin zu sehr aggressiven Verläufen. Aufgrund geringer Fallzahlen und dadurch fehlender Erfahrung bleiben Diagnostik und Therapie seltener Lymphome weiterhin eine klinische Herausforderung. Informationen sowohl zur Pathobiologie als auch zur Therapie und Diagnostik basieren häufig nur auf wenigen Fallbeispielen und -serien. Prospektive, randomisierte und kontrollierte Studien fehlen meist.

Drei wichtige Grundprinzipien sollten bei der Diagnostik und Therapie seltener Lymphome besonders beachtet werden.

wichtige Grundprinzipien

(1) **Repräsentative Histologie:** Aufgrund der oft schwierigen Diagnosestellung kommt einer repräsentativen Gewebebiopsie eine besonders wichtige Bedeutung zu. Falls klinisch möglich sollte eine Lymphknotenexstirpation angestrebt werden, da Stanz- oder Feinnadelbiopsien in der Regel für die Diagnosesicherung nicht ausreichend sind. Ggf. müssen Biopsien wiederholt werden oder weitere Manifestationen untersucht werden. Zudem empfiehlt sich in der Regel eine Zweit- oder Referenzbegutachtung durch erfahrene Hämatopathologen.

(2) **Therapie:** Da aufgrund der geringen Fallzahlen selten etablierte, auf prospektiven klinischen Studien basierende Therapiestandards existieren, ist eine Therapieentscheidung oft schwierig. Die Patienten sollten daher möglichst in Zentren vorgestellt werden, die viel Erfahrung bei der Behandlung lymphoider Neoplasien haben und Zugang zu interdisziplinären Tumorboards. Zweitmeinungen sollten großzügig eingeholt werden.

(3) **Translationale Forschung:** Die individuelle Biologie seltener Lymphome ist weiterhin wenig verstanden. Umgekehrt kann man *von* und *über* diese seltenen Lymphome noch viel lernen. Daher sollten Patient:innen ermutigt werden, an Studien und Registern teilzunehmen sowie Biomaterial translationaler Forschungsaktivität zur Verfügung zu stellen. Informationen sind z. B. über die German Lymphoma Alliance erhältlich (s. u. und <https://www.german-lymphoma-alliance.de>). Nur so kann auch bei geringen Fallzahlen ein Beitrag dazu geleistet werden, das Wissen um die Erkrankung schrittweise zu verbessern und eine zielgerichtete, individualisierte Therapie zu ermöglichen.

In folgendem Kapitel werden drei ausgewählte Beispiele seltener Lymphomentitäten vorgestellt, die einen möglichst breiten Einblick in die heterogene Gruppe der seltenen Lymphome vermitteln: i) das intravaskuläre großzellige B-Zell-Lym-

phom als Beispiel für ein extrem aggressives Lymphom, ii) das folliculäre Lymphom vom duodenalen Typ als Beispiel für ein extrem indolentes Lymphom sowie iii) der Morbus Castleman als Beispiel für eine klinisch extrem heterogene lymphoproliferative Erkrankung.

Intravaskuläre großzellige B-Zell-Lymphome (intravascular large B cell lymphoma, IVLBCL)

Ein Beispiel für ein extrem aggressives B-Zell-Lymphom

Intravaskuläre großzellige B-Zell-Lymphome (IVLBCL) werden als eigenständige Entität in der aktuellen WHO-Klassifikation sowie der ICC aufgeführt (Alaggio et al. 2022; Campo et al. 2022). Morphologisch sind IVLBCL charakterisiert durch große neoplastische B-Zellen, die sich ausschließlich innerhalb des Lumens mittelgroßer und kleiner Gefäße insbesondere in Kapillaren ausbreiten. Dabei kann grundsätzlich jedes Organ betroffen sein.

Das IVLBCL ist ein sehr seltenes Lymphom mit einer Inzidenz von $< 1/100\,000$ (Chihara et al. 2011; Rajyaguru et al. 2017). Klassischerweise erkranken ältere Erwachsene mit einem medianen Alter von 70 Jahren ohne Hinweis auf eine Geschlechtsprädominanz.

Da jedes Organ betroffen sein kann, stellen sich betroffene Patienten mit sehr heterogenen und zum Teil wenig spezifischen Symptomen vor. Bis vor einigen Jahren wurde die Diagnose meist erst post mortem gestellt. Aufgrund verbesserter Diagnoseverfahren und einem erhöhten klinischen Bewusstsein zeigen neuere Untersuchungen, dass mittlerweile ca. 80% der bekannten Fälle ante mortem diagnostiziert werden (Brunet et al. 2017).

*sehr heterogene
Symptome*

Pathogenese

Trotz geringer Fallzahlen und Studien konnten erste Mechanismen identifiziert werden, die zum typischen Wachstumsverhalten der malignen B-Zellen beim IVLBCL beitragen. Es handelt sich um Veränderungen, die zu einer gesteigerten Proliferation der Lymphomzellen im Gefäßlumen führen, eine starke Adhäsion an das Gefäßendothel vermitteln (i. d. R. sind diese Patienten nicht leukämisch), gleichzeitig jedoch eine Migration durch die Gefäßwand verhindern. So fehlen auf malignen B-Zellen beispielsweise Adhäsionsrezeptoren wie CD29 und CD54, die entscheidend an der Zellextravasation beteiligt sind (Ponzoni et al. 2000). Zudem werden einige Chemokinrezeptoren (CXCR5, CCR6, CCR7) und Matrixmetalloproteinasen gar nicht oder nur vermindert exprimiert, die normalerweise an einer Migration durch die Gefäßwände beteiligt sind (Kinoshita et al. 2008; Kasuya et al. 2012; Shimada et al. 2016). Durch Hochdurchsatz-Sequenzierungen wurden zudem rekurrente genetische Aberrationen identifiziert. So konnte bei etwa der Hälfte respektive zwei Drittel der Patienten mit IVLBCL eine *MYD88 L265P* oder *CD79B Y196* Hotspot-Mutation nachgewiesen werden (Schradler et al. 2018). Außerdem wurden chromosomale Rearrangements von *CD274* und *PDCD1LG2* beschrieben, die mit einer Überexpression von PD-L1 und PD-L2 assoziiert sind und hierdurch eine Immunevasion bedingen (Shimada et al. 2021).

*molekulare
Mechanismen*

Subtypen:

Klinisch können drei Subtypen unterschieden werden:

drei Subtypen

1. Klassischer Subtyp

Der klassische Subtyp stellt die größte Subgruppe des IVLBCL dar. Der Großteil der Patienten präsentiert sich mit heterogenen Symptomen, da ein Befall jedes Organs möglich ist. Die häufigsten Symptome sind Fieber unklarer Genese (50–70%), Schmerzen, lokale organspezifische Symptome, B-Symptomatik oder Multiorganversagen. Oft haben die Patienten bereits bei Diagnosestellung einen eingeschränkten Allgemeinzustand (ECOG-Performance Status ≥ 1) mit rascher Verschlechterung aufgrund des aggressiven Verlaufs der Erkrankung (Ponzoni et al. 2018).

Das am häufigsten betroffene Organ ist die Haut (30–40%). Häufig sind zudem zentralnervöse Symptome (35%), die sich ebenfalls sehr mannigfaltig präsentieren können (Geer et al. 2019). Beschrieben sind unter anderem sensorische oder motorische Defizite, Parästhesien, Aphasie, Dysarthrie, Hemiparesen, Schwindel, Visusverlust oder Krampfereignisse. Weitere mögliche organspezifische Symptome sind eine renale oder adrenale Insuffizienz sowie pulmonale Hypertonie oder Hypoxämie (Ponzoni et al. 2018).

2. Kutaner Subtyp

Dieser Subtyp ist nach dem klassischen Subtyp der häufigste und wird bei ca. 25% der Patienten mit IVLBCL diagnostiziert. Bei diesem Subtyp ist definitionsgemäß ausschließlich die Haut betroffen. Klinisch können sich diese Hautmanifestationen mannigfaltig präsentieren (peau d'orange-artige Veränderungen, palpable livid-rötliche Verfärbungen, einzelne oder geclusterte Plaques, ulzerierende Noduli und Tumore). Typischerweise sind diese Hautmanifestationen im Bereich der Mammae, submammär, am unteren Abdomen sowie an den Extremitäten lokalisiert. Der kutane Subtyp ist meist mit einer günstigeren Prognose und einem weniger aggressiven Verlauf assoziiert. Er wird fast ausschließlich bei Frauen und häufiger in westlichen Ländern diagnostiziert (Ponzoni et al. 2018; Liu et al. 2020).

3. Hämophagozytischer Subtyp

Patienten mit diesem Subtyp zeigen typische klinische Zeichen eines Hämophagozytose-Syndroms wie Fieber, Hepatosplenomegalie, Thrombozytopenie sowie eine rasche klinische Verschlechterung. Es zeigt sich typischerweise ein Knochenmarkbefall. Im Knochenmark und peripheren Blut werden regelhaft pathognomonische, nicht neoplastische hämophagozytische Histiocyten nachgewiesen. Der hämophagozytische Subtyp wird hauptsächlich in asiatischen Ländern diagnostiziert (Ferreri et al. 2007; Liu et al. 2020).

Diagnostik

Das Fehlen pathognomischer Symptome sowie das seltene Auftreten des IVLBCL erschwert die Diagnosestellung. Insbesondere bei der Kombination von Fieber unklarer Genese, neurologischen Symptomen und Hautauffälligkeiten sollte auch an ein IVLBCL gedacht werden. Die Diagnose wird durch die histopathologische Untersuchung einer geeigneten Biopsie gestellt. Diese Histologie kann prinzipiell aus jedem betroffenen Organ gewonnen werden und sollte durch die Klinik des

Diagnose nur durch Biopsie

*Hautbiopsie**cMRT und Liquor-
diagnostik*

Patienten gesteuert werden. Bei schwieriger histopathologischer Diagnostik oder wenig aussagekräftiger Histologie können zufällige Hautbiopsien zur Diagnosesicherung eingesetzt werden, da hier auch ohne klinisch sichtbare Hautmanifestationen häufig ein Befall durch das IVLBCL nachweisbar ist.

Analog zu anderen lymphatischen Erkrankungen sollte ein Staging mittels Laborchemie (insbesondere als Surrogatmarker für eine Knochenmarksinfiltration und Organbeteiligung), Schnittbildgebung sowie Knochenmarkzytologie und -histologie erfolgen. Aufgrund der häufigen Beteiligung des ZNS sollte das initiale Staging ebenfalls eine Bildgebung des Kopfes mittels cMRT umfassen. Bei vermuteter ZNS-Beteiligung oder auffälligen cMRT-Befunden sollte zudem eine Liquorpunktion erfolgen. Eine ergänzende Bildgebung und weitere Diagnostik richten sich nach dem vermuteten Befall weiterer Organe. Der Stellenwert der FDG-PET wird kontrovers diskutiert. Es konnte gezeigt werden, dass die Sensitivität der FDG-PET häufig nicht ausreichend ist, um alle Manifestationen eines IVLBCL nachzuweisen. In einer Studie konnten besonders Manifestationen mit einer hohen Tumorlast als stoffwechselaktive Befunde nachgewiesen werden, während Manifestationen mit einem geringen Anteil an Tumorzellen im Verhältnis zum Volumen keine gesteigerte Stoffwechselaktivität zeigten (Shimada et al. 2008a).

Die gängigen Klassifikationssysteme zur Stadieneinteilung lymphoider Neoplasien (Ann-Arbor-Klassifikation) eignen sich nur begrenzt zur Klassifikation des IVLBCL (Ponzoni et al. 2018).

Histologie

Neoplastische Zellen sind trotz ihres intraluminalen Wachstums nur sehr selten im peripheren Blut oder im Liquor nachweisbar und erfordern in der Regel eine Biopsie der betroffenen Organe (Ponzoni et al. 2018). Histopathologisch zeigen sich große lymphoide Zellen mit großem Nukleus und lockerem Chromatin, eine zugunsten des Kerns verschobene Kern-Plasma-Relation sowie ein oder mehrere prominente Nukleoli innerhalb des Gefäßlumens. Häufig sind zahlreiche Mitosen sowie ein hoher Proliferationsindex nachweisbar (Abbildung 1). Es wurden verschiedene Wachstumsmuster beschrieben i) „discohesive“ frei-flottierendes Wachstumsmuster innerhalb des Gefäßlumens; ii) „cohesive“ Wachstumsmuster, bei dem die Zellen das Gefäßlumen nahezu vollständig ausfüllen; iii) „marginating“ Wachstumsmuster mit Adhäsion der neoplastischen Zellen am Gefäßlumen und typischerweise Aussparung des Lumens (Ponzoni et al. 2018; Alaggio et al. 2022).

Die Zellen exprimieren Pan-B-Zellmarker (CD20, CD79a, Pax-5). Sonst zeigt sich meist ein heterogener Immunphänotyp. Meist exprimieren die Zellen IRF4/MUM1 (75–80%) und zeigen entsprechend der Hans-Klassifikation einen non-GCB-Phänotyp. Bei einer Subgruppe konnte jedoch auch eine Koexpression von CD10 und BCL-6 nachgewiesen werden (Murase et al. 2007).

Therapie

Aufgrund geringer Fallzahlen gibt es keine prospektiven, randomisierten klinischen Studien für Patienten mit IVLBCL. Es gibt keinen Therapiestandard. Die Therapieempfehlungen beruhen auf wenigen Fallbeispielen oder -serien.

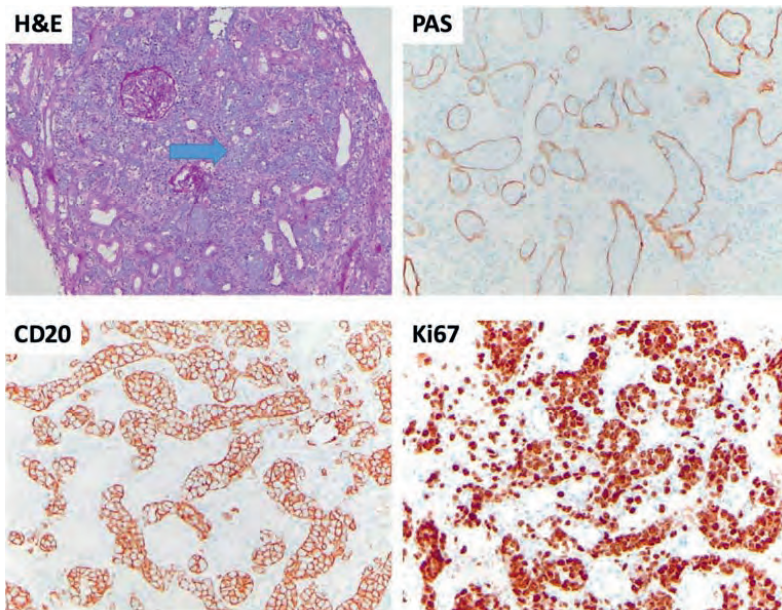


Abbildung 1 Histopathologische Charakteristika des IVLBCL. Hämatoxylin- und Eosin-Färbung (H&E) einer repräsentativen Nierenstanzbiopsie sowie immunohistochemische Färbungen für PAS, CD20 und Ki67 (© Prof. M. Rudelius, LMU)

Tabelle 1 Diagnosekriterien IVLBCL nach WHO-Klassifikation (WHO-5HAEM, Alaggio et al. 2022)

Obligat

- große lymphoide Zellen mit zentroblastischer, immunoblastischer oder anaplastischer (selten) Morphologie
- ausschließlich intravaskulär, speziell in Kapillaren (eine minimale extravaskuläre Komponente ist akzeptabel)
- positiv für Pan-B-Zellmarker

Optional

- KSHV/HHV-8 negativ (LANA Immunohistochemie)
 - EBV negativ (EBER in situ Hybridisation)
-

Diagnosekriterien

Konsens ist, dass die Erkrankung mit Ausnahme der kutanen Variante als aggressive Erkrankung angesehen wird. Daher werden Therapieschemata zur Behandlung anderer aggressiver lymphoider Neoplasien insbesondere des DLBCL verwendet (bevorzugt anthrazyklinbasierte Immunochemotherapien). Durch Einführung einer Kombinationstherapie mit Rituximab konnten die Ansprechraten dramatisch verbessert werden. Es wird vermutet, dass dies besonders an der hohen Bioverfügbarkeit von Rituximab im Blut sowie erhöhten Konzentrationen von Komplementfaktoren in den Gefäßlumen liegt (Ponzoni et al. 2018). In Fallserien wurden allerdings schwere organspezifische Nebenwirkungen von Rituximab wie pulmonales Versagen oder schwere infusionsassoziierte Nebenwirkungen im Sin-

Rituximab

Tumorlyse-Syndrom

ne eines Tumorlyse-Syndroms beschrieben. Daher sollte bei Erstgabe insbesondere bei Vorliegen einer hohen Tumorlast, ausgeprägtem Organbefall oder respiratorischen Symptomen diskutiert werden, die Rituximab-Gabe 3–4 Tage nach der Infusion der Chemotherapie zu applizieren (Shimada et al. 2008b). Ebenfalls möglich ist das sogenannte „Split Dosing“, also das Aufteilen der Rituximabdosis auf zwei Einzeldosen an zwei Tagen analog der Empfehlung zur Applikation von Rituximab bei Patienten mit CLL und hoher Zellzahl. Trotz einem weniger aggressiven klinischen Verlauf sollten auch Patienten mit kutanem Subtyp analog aggressiver Lymphome behandelt werden. Bei älteren, unfitten Patienten kann jedoch eine alleinige Radiotherapie diskutiert werden.

ZNS-Manifestation

Bei Patienten mit initialer neurologischer Symptomatik sollte diese intensiv mittels cMRT und wiederholten Liquorpunktionen abgeklärt werden. Bei Nachweis einer ZNS-Manifestation sollte trotz eines luminalen Befalls eine Behandlung mit ZNS-gängigen Substanzen wie beispielsweise hoch dosiertem Methotrexat diskutiert werden. Eine ZNS-Prophylaxe kann ebenfalls bei geeigneten Patienten ohne initiale ZNS-Symptomatik individuell diskutiert werden, da das ZNS die häufigste Rezidivlokalisierung darstellt bei Patienten, die initial mit R-CHOP behandelt wurden (Ferreri et al. 2008).

Der Einsatz einer Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation wird kontrovers diskutiert. Eine retrospektive Studie konnte einen klinischen Vorteil der autologen Stammzelltransplantation zeigen. Allerdings qualifizierte nur ein sehr kleiner Teil der meist älteren Patienten für eine autologe Stammzelltransplantation (Meissner et al. 2017).

Insbesondere in Zeiten zielgerichteter Therapien und Immuntherapien ist eine weitere Untersuchung der Pathobiologie sowie der Wirksamkeit dieser neuen Therapien beim IVLBCL entscheidend.

Prognose

Patienten mit IVLBCL haben weiterhin eine schlechte Prognose. Diese ist meistens durch eine sehr späte Diagnosestellung und den aggressiven Verlauf der Erkrankung begründet. Insbesondere Patienten mit einer hämophagozytischen Variante haben ein medianes Überleben von nur 2–8 Monaten (Ferreri et al. 2004). Unter Chemoimmuntherapie beträgt die 3-Jahres-Überlebensrate 60–81 % für den klassischen Subtyp (Shimada et al. 2008b; Ferreri et al. 2008). Im klinischen Alltag sprechen die Patienten initial meist gut auf die Systemtherapie an, rezidivieren jedoch häufig und früh nach Induktionstherapie.

Das folliculäre Lymphom vom duodenalen Typ (duodenal-type follicular lymphoma, DTFL)

Ein Beispiel für ein extrem indolentes B-Zell-Lymphom

Das folliculäre Lymphom von duodenalem Typ (duodenal-type follicular lymphoma, DTFL; vormals primär intestinales folliculäres Lymphom) ist eine seltene und atypische Variante des folliculären Lymphoms (Alaggio et al. 2022). Definitionsgemäß beschränkt sich die Erkrankung auf den Intestinaltrakt ohne Beteiligung der Lymphknoten. Häufig ist der absteigende Teil des Duodenums betroffen, grund-

keine Lymphknotenbeteiligung

sätzlich kann aber der gesamte Gastrointestinaltrakt betroffen sein. Die Erkrankung kann uni- oder multifokal auftreten, mit granulären Läsionen und kleinen Polypen (Yoshino et al. 2000). Das mediane Alter bei Diagnosestellung liegt zwischen 52–65 Jahren (Takata et al. 2011).

Pathogenese

Analog zum follikulären Lymphom (FL) wird auch beim DTFL die t(14;18)(q32;q21) (*IGH/BCL-2*)-Translokation als initiales Ereignis der Lymphomentstehung angesehen. Die charakteristische Translokation führt zu einer Überexpression des anti-apoptotischen BCL-2. Trotz des unterschiedlichen klinischen Verlaufs ähnelt das Mutationsprofil von DTFL – mit Ausnahme von weniger (biallelischen) *KMT2D* Mutationen – erstaunlich dem des klassischen FL, mit nahezu identischen Mutationsfrequenzen von *CREBBP*, *EZH2* und *TNFRSF14* (Hellmuth et al. 2018). DTFL weisen ähnlich den in-situ follikulären Neoplasien jedoch insgesamt eine geringe genetische Komplexität auf (Mamessier et al. 2014). Ebenso unterscheidet sich die Genexpression erheblich von der eines systemisch/nodalen FL (Hellmuth et al. 2018; Takata et al. 2014). Als potenzieller Mechanismus für die Entstehung eines DTFL werden eine chronische Inflammation und Antigenstimulation diskutiert (Sato et al. 2008).

BCL-2-Translokation

Diagnostik und Histologie

Die Diagnose wird meist zufällig im Rahmen einer Endoskopie gestellt. In der histopathologischen Routinediagnostik ist das DTFL anhand von Morphologie und Immunphänotyp kaum vom klassischen FL zu unterscheiden. Es finden sich mittelgroße Zentrozyten, die ein follikuläres Wachstum zeigen (praktisch immer Grad 1 oder 2). Die neoplastischen Zellen sind meist positiv für CD10, BCL-6 und BCL-2 (Alaggio et al. 2022). Die lymphoiden Infiltrate beschränken sich meist auf die Mukosa, nur selten zeigen sich submuköse Ausläufer. Im Gegensatz zum histologischen Bild des follikulären Lymphoms zeigt sich in den neoplastischen Follikeln des DTFL meist eine zerstörte Struktur des Netzwerks follikulär dendritischer Zellen (FDC) (Takata et al. 2009). Klinisch und molekular bestehen Ähnlichkeiten zur in-situ follikulären Neoplasie und zum MALT-Lymphom (Hellmuth et al. 2018). Zur Diagnose eines DTFL sollte v. a. bei untypischer Morphologie (Infiltration der Submukosa, blastoide Tumorzellen) eine Lymphknotenbeteiligung und eine sekundäre Infiltration des Gastrointestinaltrakts durch ein typisches FL ausgeschlossen werden. PET/CT Untersuchungen sind häufig negativ (Harada et al. 2016). Der FLIPI hat keinen klinischen Stellenwert (Schmatz et al. 2011).

Infiltrate meist auf Mukosa beschränkt

Therapie und Prognose

Das DTFL zeigt einen ausgesprochen indolenten klinischen Verlauf, insbesondere bei duodenaler Lokalisation. Es liegen keine prospektiven Studien zur Therapie vor. In der bislang größten retrospektiven Analyse (n = 63) wurden Spontanremissionen in bis zu 30% der Fälle beobachtet (Schmatz et al. 2011), sodass den meisten Patienten eine Watch-and-wait-Strategie empfohlen werden kann. Gastrointestinale Beschwerden sind häufig unspezifisch, und eine Abgrenzung zu anderen

sehr indolenter klinischer Verlauf

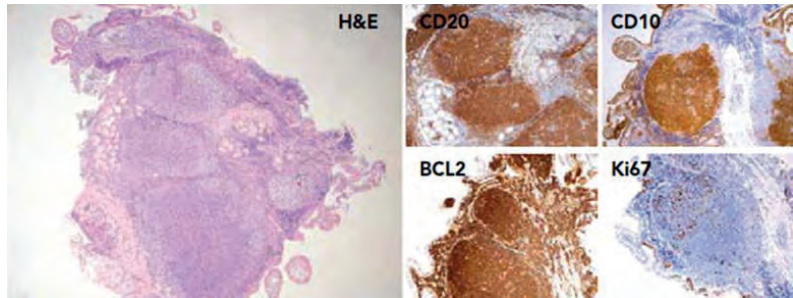


Abbildung 2 Histopathologische Charakteristika des DTFL. Hämatoxylin- und Eosin-Färbung (H&E) einer repräsentativen duodenalen Biopsie sowie immunhistochemische Färbungen für BCL-2, CD20, CD10 und Ki67 (Hellmuth et al. 2018).

Therapie nur bei lymphomassoziierten Beschwerden

Ursachen ist im klinischen Alltag oft schwierig. Bei lymphomassoziierten Symptomen kann eine lokale oder systemische Therapie durchgeführt werden. Mögliche Optionen sind die lokale Strahlentherapie (mit oder ohne begleitende CD20-Antikörpertherapie) und eine CD20-Antikörpertherapie (mit oder ohne begleitende Chemotherapie). Im Falle einer Strahlentherapie sollte zur Reduktion der Kurz- und Langzeit-Toxizität nicht das gesamte Abdomen bestrahlt werden (Harada et al. 2016). Bislang hat keine Therapiestrategie einen eindeutigen Vorteil gezeigt. Die Ansprechraten und Therapieergebnisse sind jeweils exzellent. So wurden in zwei großen Patientenkohorten kein krankheitsassoziiertes Todesfall bei einem Follow-up von 10 Jahren und 77 Monaten festgestellt (Hellmuth et al. 2018; Schmatz et al. 2011). Daten zur Erhaltungstherapie liegen nicht vor. Vereinzelt kommt es im Verlauf zu einem Progress oder Rezidiv der Erkrankung, in Ausnahmefällen auch zu Lymphknotenbefall und systemischen Manifestationen (Shia et al. 2002; Damaj 2003; Mori et al. 2010; Schmatz et al. 2011; Harada et al. 2016; Hellmuth et al. 2018). Bei Hinweis auf Lymphknotenbeteiligung oder systemischen Befall soll die Behandlung entsprechend der Therapie-Empfehlungen zum klassischen FL erfolgen.

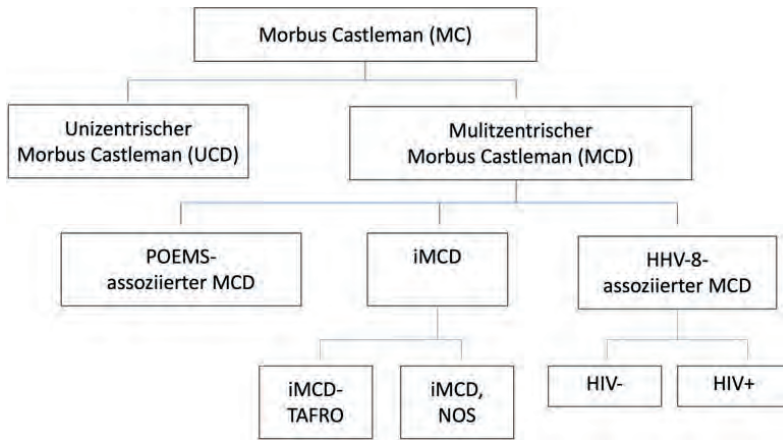
Morbus Castleman

Ein Beispiel für eine extrem heterogene lymphoproliferative Erkrankung

unizentrische oder multizentrische Erkrankung

Der Morbus Castleman umfasst eine seltene Gruppe lymphoproliferativer Erkrankungen, die durch charakteristische histopathologische Veränderungen der Lymphknoten gekennzeichnet sind. Unterschieden werden der unizentrische Morbus Castleman (UCD) mit lokalisiertem Lymphknotenbefall und meist günstiger Prognose und der multizentrische Morbus Castleman (MCD), bei dem mindestens zwei Lymphknotenregionen betroffen sind. Der MCD wird unterteilt in einen idiopathischen MCD (iMCD), der 33%–58% aller Fälle ausmacht, einen HHV-8-assoziierten MCD (meist, aber nicht nur bei HIV) und einen POEMS-assoziierten MCD (Abbildung 3).

Die Inzidenz des UCD wird auf ca. 16 Fälle pro 1 Mio. Personenjahre geschätzt (Simpson 2018), während der HHV-8-assoziierte MCD bei Personen mit HIV einer



Typen des Morbus Castleman

Abbildung 3 Typen des Morbus Castleman

Studie aus Großbritannien zufolge deutlich häufiger auftritt (4,3 Fälle pro 10000 Personenjahre) (Powles et al. 2009). Die geschätzte Inzidenz und Prävalenz des iMCD beträgt einer US-Amerikanischen Studie zufolge 3,4 und 6,9 Fälle pro 1 Mio Einwohner (Mukherjee et al. 2022). Es gibt keinen klaren Altersgipfel, der UCD tritt jedoch überwiegend im 4. Lebensjahrzehnt auf, während das mediane Alter von Patienten mit iMCD bei ca. 50 Jahren liegt.

Pathogenese

Die Pathogenese des UCD ist weitgehend ungeklärt, es gibt jedoch Hinweise auf eine klonale Expansion dysfunktionaler folliculärer dendritischer Zellen (FDC) (Chang et al. 2014; Dispenzieri & Fajgenbaum 2020). Kennzeichen des MCD ist eine Überproduktion von Interleukin-6 (IL-6), das beim HHV-8-assoziierten MCD vom Virus selbst induziert wird (Lurain et al. 2018). Beim iMCD werden als Ursache für die überschießende IL-6-Produktion drei Hypothesen diskutiert (Fajgenbaum 2018): Eine bisher nicht definierte Zielzelle wird durch inflammatorische Zellen oder Autoantikörper zur Produktion von IL-6 stimuliert (Autoimmunhypothese), die ektopische Produktion von IL-6 wird durch maligne Zellen induziert (paraneoplastische Hypothese) oder bisher nicht identifizierte Viren/infektiöse Erreger produzieren IL-6 (Pathogen-Hypothese). Molekulare Untersuchungen bei MCD ergaben zudem u. a. eine Hochregulation von IL-2 sowie Markern der Plasmazell-Differenzierung, der Angiogenese (VEGF) und Genen des mTORC1-pathways (Wing et al. 2022). Eine genetische Disposition für den Morbus Castleman ist nicht bekannt.

Stellenwert von Interleukin-6 (IL-6)

Symptomatik und Diagnose

Während der UCD oft ohne systemische Symptome einhergeht und sich vor allem durch lymphadenopathieassoziierte Beschwerden bemerkbar macht, reicht das klinische Spektrum des MCD von sehr milden Verläufen mit Fatigue und leichtem Krankheitsgefühl bis hin zu schwersten klinischen Verläufen mit Zytokin-Sturm,

ausgeprägter B-Symptomatik, sehr hohem Fieber, Hypalbuminämie mit Ödemen bis hin zum Multiorganversagen mit letalen Verläufen.

POEMS-Syndrom Beim POEMS-assoziierten MCD liegen Kriterien des POEMS-Syndroms vor (Dispenzieri & Fajgenbaum 2020): **P**olyneuropathie, **O**rganomegalie, **E**ndokrinopathie, **M**onoklonale Plasmazellerkrankung, Hautveränderungen (**S**kin changes). Die Diagnose eines POEMS-MCD erfordert eine Polyneuropathie und monoklonale Gammopathie sowie zumindest eines der folgenden Kriterien: sklerosierende Knochenläsionen, hohe VEGF-Spiegel oder pathologische Lymphknotenveränderungen, die mit einem Morbus Castleman vereinbar sind. Patienten mit sklerosierenden Knochenläsionen weisen eine deutlich schlechtere Prognose auf.

TAFRO-Syndrom Als „TAFRO“-Syndrom wird eine Sonderform des iMCD bezeichnet, die durch **T**hrombozytopenie (< 100 000/μl), **A**szites, **F**ieber, **r**etikuläre Fibrose im Knochenmark und **O**rganomegalie gekennzeichnet ist (3/5 Kriterien müssen vorliegen) und oft fulminant verläuft (Iwaki et al. 2016).

drei pathologische Unterformen Grundlage jeder Diagnostik ist die Exzision von Lymphknotengewebe mit histopathologischer Aufarbeitung. Pathologisch werden drei Formen des Morbus Castleman unterschieden: der hypervaskuläre Typ (häufiger beim UCD), der Plasmazell-Typ (häufiger beim HHV-8-assoziierten MCD) und der Mischtyp (insbesondere beim iMCD) (Dispenzieri & Fajgenbaum 2020). Sehr wichtig ist eine enge Kooperation zwischen Klinik und Pathologie, da sich der pathologische Blick oft

Tabelle 2 Diagnostische Kriterien des MCD

Hauptkriterien (beide Kriterien müssen erfüllt sein) (Fajgenbaum et al. 2017)

1. histopathologische Merkmale einer Lymphknoten-Exzisionsbiopsie vereinbar mit iMCD
 - regressierte/atrophische/atretische Keimzentren, oft mit erweiterten Mantelzonen, die aus
 - konzentrischen Lymphozytenringen mit „zwiebelschalartigem“ Aussehen bestehen
 - Prominenz follikulär dentritischer Zellen
 - Vaskularität, oft mit prominentem Endothel im Interfollikularraum und in die Keimzentren eindringenden Gefäßen mit einem „Lollipop“-Aussehen
 - polytypische Plasmozytose im Interfollikularraum
 - hyperplastische Keimzentren

-
2. vergrößerte Lymphknoten (≥ 1 cm Kurzachsendurchmesser in ≥ 2 Lymphknotenregionen)
-

Nebenkriterien (mind. 2 von 11 Kriterien und mind. 1 Labor-Kriterium müssen erfüllt sein)

Klinische Kriterien

- konstitutionelle Symptome: Nachtschweiß, Fieber, Gewichtsverlust, Fatigue
- Splenomegalie und/oder Hepatomegalie
- Flüssigkeitsansammlung: Ödeme, Anasarka, Aszites oder Pleuraerguss
- Hautveränderungen wie z. B. eruptive Kirschhämangiome oder violette Papeln
- lymphozytäre interstitielle Pneumonitis

Labor-Kriterien

- erhöhtes C-reaktives Protein (> 10 mg/l)
 - Anämie (Hb < 12,5 g/dl für Männer bzw. < 11,5 g/dl für Frauen)
 - Thrombozytopenie (< 150 000/μl), Thrombozytose (> 400 000/μl)
 - Hypoalbuminämie (Albumin < 3,5 g/dl)
 - Niereninsuffizienz (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) oder Proteinurie (150 mg/24 h oder 10 mg/100ml)
 - polyklonale Hypergammaglobulinämie (IgG > 1700 mg/dl)
-

erst mit Informationen zur klinischen Symptomatik auf einen Morbus Castleman fokussiert.

Die Diagnose des iMCD erfolgt anhand diagnostischer Kriterien, die in Tabelle 2 dargestellt sind (Fajgenbaum et al. 2017). Differenzialdiagnostisch müssen andere Infektionen (HIV, EBV, reaktive Lymphadenitiden, granulomatöse Erkrankungen), Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis (systemischer Lupus erythematoses, rheumatoide Arthritis, Morbis Still, etc.) und andere maligne Lymphome ausgeschlossen werden.

diagnostische Kriterien

Zur Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung werden die folgenden fünf Kriterien herangezogen (van Rhee et al. 2018):

Schweregrad der Erkrankung

- ECOG ≥ 2
- eingeschränkte Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m² oder Kreatinin $> 3,0$ mg/dl)
- Anasarka und/oder Aszites und/oder Pleura- oder Perikarderguss
- Hämoglobin $\leq 8,0$ g/dl
- Lungenbeteiligung/interstitielle Pneumonie mit Dyspnoe

Liegen zwei der fünf Kriterien vor, handelt es sich um einen schweren Verlauf.

Therapie

Die Therapie des Morbus Castleman richtet sich nach dem zugrunde liegenden Subtyp und dem Schweregrad der Erkrankung und sollte sich an internationalen Konsensus-Empfehlungen orientieren (van Rhee et al. 2018). Algorithmen für die Primärtherapie des UCD und des MCD finden sich in den Abbildungen 4 und 5. Unizentrischer Morbus Castleman (UCD)

Therapie der Wahl ist die vollständige chirurgische Resektion, wodurch dauerhafte Remissionen in ca. 90% der Fälle erreicht werden können. Ist eine operative Resektion nicht möglich, kann bei geringer Krankheitslast zunächst abgewartet wer-

UCD: vollständige Resektion

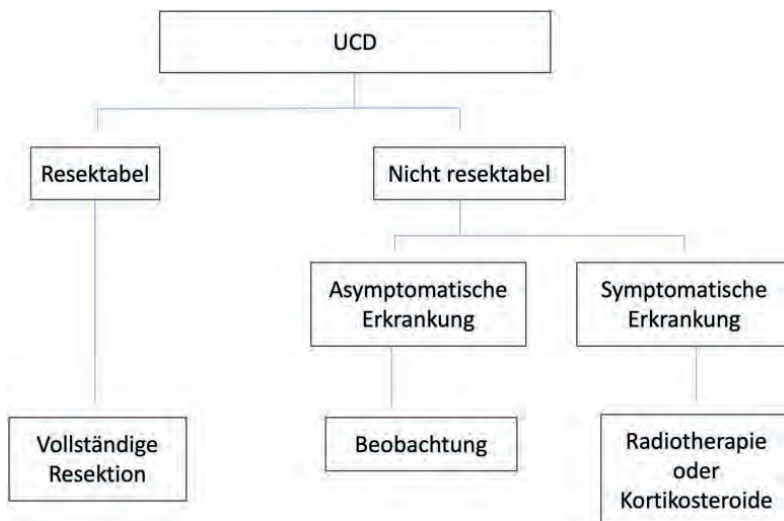


Abbildung 4 Therapiealgorithmus des Unizentrischen Morbus Castleman (UCD)

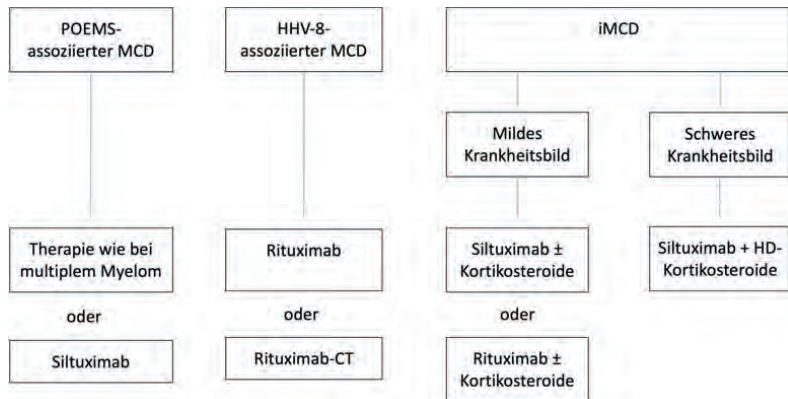


Abbildung 5 Therapiealgorithmus des Multizentrischen Morbus Castleman (MCD)

den. Alternativ wäre eine Radiotherapie oder in Einzelfällen auch eine Systemtherapie mit Rituximab und Steroiden eine Option (Boutboul et al. 2019). Liegen systemische Symptome mit Inflamationszeichen vor, kann auch der gegen IL-6 gerichtete monoklonale Antikörper Siltuximab eingesetzt werden (van Rhee et al. 2020b).

HHV-8-assoziierter MCD

Standardtherapie ist die Gabe von Rituximab, das bei schweren Verläufen auch mit Etoposid oder CHOP kombiniert werden und zu langanhaltenden Remissionen führen kann (Bower 2010; Hoffmann et al. 2011). Näheres hierzu findet sich im Kapitel HIV-assozierte Lymphome.

POEMS-assoziierter MCD

Eingesetzt werden Substanzen und Schemata, die bei der Therapie des multiplen Myeloms etabliert sind (Dispenziari & Fajgenbaum 2020).

Idiopathischer MCD

Siltuximab, ein monoklonaler IL-6 Antikörper, ist für die Therapie von erwachsenen Patienten mit multizentrischer Castleman Krankheit, die HIV-negativ und HHV-8 negativ sind (d. h. iMCD), zugelassen. Bei schweren Verläufen sollte Siltuximab mit hoch dosierten Steroiden kombiniert werden (Hoffmann et al. 2022). Die Verabreichung erfolgt in 3-wöchigen Intervallen. In der Zulassungsstudie wurde hierdurch ein über mindestens 18 Wochen anhaltendes Ansprechen (primärer Endpunkt) bei 34% der Patienten erreicht im Vergleich zu 0% in der Placebogruppe (van Rhee et al. 2014). Im Falle eines Ansprechens – eine Symptombesserung stellt sich meist nach 3–4 Zyklen ein – sollte die Therapie bis zur Unverträglichkeit oder zum Progress fortgeführt werden. Die Verträglichkeit ist auch in der Langzeitanwendung in der Regel gut (van Rhee et al. 2020a, b). Gegebenenfalls kann bei anhaltendem Ansprechen eine Verlängerung der Therapieintervalle auf sechs Wochen oder in Einzelfällen auch ein Auslassversuch erwogen werden. Es gibt hierzu in der Literatur jedoch keine aussagekräftigen Untersuchungen.

Tocilizumab ist für die Therapie des iMCD nur in Japan zugelassen. Bei sehr milden Verläufen kann auf Basis einer Einzelfallentscheidung auch Rituximab in Kombination mit Steroiden eingesetzt werden (van Rhee et al. 2018).

Eine Standardtherapie des iMCD-TAFRO ist nicht definiert, zum Einsatz kommen Rituximab-basierte Immunochemotherapien oder Siltuximab in Kombination mit Steroiden.

Rituximab

Siltuximab

Zur Beurteilung des Therapieansprechens werden neben der Symptombesserung Laborparameter wie CrP, Hb, Kreatinin oder Albumin herangezogen. Die Rückbildung der Lymphadenopathie benötigt meist viele Monate. Das „Castleman Disease Collaborative Network“ (CDCN) hat Response-Kriterien definiert (CR, PR, PD, SD), in die Labor-Parameter, die Größe der Lymphknoten und klinische Symptome eingehen (van Rhee et al. 2018).

Beurteilung des Therapieansprechens

Rezidiv

Bei therapierefraktären Verläufen (bis zu 50% der Fälle) oder im Rezidiv sollte Rituximab eingesetzt werden, gegebenenfalls in Kombination mit immunmodulatorischen Substanzen wie Lenalidomid (van Rhee et al. 2018). Zeigt sich auch hierunter keine Besserung, werden je nach Schwere des Krankheitsbildes Immunchemotherapien wie R-CHOP oder andere Regime verabreicht.

Rezidivtherapie

Wegen der Seltenheit der Erkrankung ist es sinnvoll, Patienten mit Morbus Castleman in das internationale ACCELERATE-Register einzuschließen (Pierson et al. 2020).

ACCELERATE-Register

Besondere Hinweise

Seltene Lymphome sind meist extreme Beispiele des heterogenen, klinischen Spektrums lymphatischer Neoplasien. Daher kann ein verbessertes Verständnis der Pathobiologie dieser seltenen Entitäten viel zum Verständnis allgemeiner Mechanismen lymphatischer Neoplasien beitragen. Insbesondere durch die Entwicklung zielgerichteter Therapien und Immuntherapien ist ein besseres Verständnis der intrinsischen Mechanismen sowie der Interaktion mit Zellen des begleitenden Tumor-Microenvironment zudem entscheidend, um die Therapie und Prognose dieser Entitäten weiter zu verbessern.

Daher sollte der Einschluss von Patienten mit seltenen Lymphomen in Register sowie translationale Begleitprogramme klinischer Studien frühzeitig angestrebt werden.

Insbesondere bei seltenen Lymphomentitäten mit geringen Fallzahlen sind für die o. g. Zwecke große Kooperationen unerlässlich. In Deutschland bündelt die German Lymphoma Alliance (GLA) als gemeinnütziger Verein die vorhandene Expertise in Lymphomforschung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge im Bereich der Non-Hodgkin-Lymphome (<https://www.german-lymphoma-alliance.de>).

Literatur

- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al (2022) The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36: 1720–48
- Boutboul D, Fadlallah J, Chawki S et al (2019) Treatment and outcome of unicentric Castlemans disease: a retrospective analysis of 71 cases. *Br J Haematol* 186: 269–73
- Bower M (2010) How I treat HIV-associated multicentric Castlemans disease. *Blood* 116: 4415–21
- Brunet V, Marouan S, Routy JP et al (2017) Retrospective study of intravascular large B-cell lymphoma cases diagnosed in Quebec: A retrospective study of 29 case reports. *Medicine (Baltimore)* 96(5):e5985. Erratum in: *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(20): e7018
- Campo E, Jaffe ES, Cook JR et al (2022) The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood* 15; 140(11): 1229–53
- Chang KC, Wang YC, Hung LY et al (2013) Monoclonality and cytogenetic abnormalities in hyaline vascular Castlemans disease. *Mod Pathol* 27: 823–31
- Chihara T, Wada N, Ikeda J et al (2011) Frequency of intravascular large B-cell lymphoma in Japan: study of the Osaka Lymphoma Study Group. *J Hematol Oncol* 4: 14
- Damaj G (2003) Primary follicular lymphoma of the gastrointestinal tract: a study of 25 cases and a literature review. *Annals of Oncology* 14: 623–29
- Dispenzieri A, Fajgenbaum DC (2020) Overview of Castlemans disease. *Blood* 135: 1353–64
- Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A et al (2017) International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castlemans disease. *Blood* 129: 1646–57
- Fajgenbaum DC (2018) Novel insights and therapeutic approaches in idiopathic multicentric Castlemans disease. *Blood* 132: 2323–30
- Ferreri AJ, Campo E, Seymour JF et al (2004) Intravascular lymphoma: clinical presentation, natural history, management and prognostic factors in a series of 38 cases, with special emphasis on the ‘cutaneous variant’. *Br J Haematol* 127(2): 173–83
- Ferreri AJ, Dognini GP, Bairey O et al (2008) The addition of rituximab to anthracycline-based chemotherapy significantly improves outcome in ‘Western’ patients with intravascular large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 143(2): 253–7
- Ferreri AJ, Dognini GP, Campo E et al (2007) Variations in clinical presentation, frequency of hemophagocytosis and clinical behavior of intravascular lymphoma diagnosed in different geographical regions. *Haematologica* 92(4): 486–92
- Geer M, Roberts E, Shango M et al (2019) Multicentre retrospective study of intravascular large B-cell lymphoma treated at academic institutions within the United States. *Br J Haematol* 186(2): 255–62
- Harada A, Oguchi M, Terui Y et al (2016) Radiation therapy for localized duodenal low-grade follicular lymphoma. *J Radiat Res* 57: 412–17
- Hellmuth JC, Louissaint A, Szczepanowski M et al (2018) Duodenal type and nodal follicular lymphoma differ by their immune microenvironment rather than their mutation profiles. *Blood* 132(16): 1695–1702
- Hoffmann C, Henrich M, Tiemann M et al (2022) Recent advances in Castlemans disease. *Oncol Res Treat* 45: 693–704
- Hoffmann C, Schmid H, Müller M et al (2011) Improved outcome with rituximab in patients with HIV-associated multicentric Castlemans disease. *Blood* 118: 3499–3505
- Iwaki N, Fajgenbaum DC, Nabel CS et al (2016) Clinicopathologic analysis of TAFRO syndrome demonstrates a distinct subtype of HHV-8-negative multicentric Castlemans disease. *Am J Hematol* 91: 220–26
- Kasuya A, Fujiyama T, Shirahama S et al (2012) Decreased expression of homeostatic chemokine receptors in intravascular large B-cell lymphoma. *Eur J Dermatol* 22(2): 272–3
- Kinoshita M, Izumoto S, Hashimoto N et al (2008) Immunohistochemical analysis of adhesion molecules and matrix metalloproteinases in malignant CNS lymphomas: a study comparing primary CNS malignant and CNS intravascular lymphomas. *Brain Tumor Pathol* 25(2): 73–8
- Liu Z, Zhang Y, Zhu Y et al (2020) Prognosis of Intravascular Large B Cell Lymphoma (IVLBCL): Analysis of 182 Patients from Global Case Series. *Cancer Manag Res* 12: 10531–40
- Lurain K, Yarchoan R, Uldrick TS (2018) Treatment of Kaposi sarcoma herpesvirus-associated multicentric Castlemans disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 32(1): 75–88
- Mamessier E, Song JY, Eberle FC et al (2014) Early lesions of follicular lymphoma: a genetic perspective. *Haematologica* 99(3): 481–8
- Meissner J, Finel H, Dietrich S et al (2017) Autologous hematopoietic stem cell transplantation for intravascular large B-cell lymphoma: the European Society for Blood and Marrow Transplantation experience. *Bone Marrow Transplant* 52(4): 650–52
- Mori M, Kobayashi Y, Maeshima AM et al (2010) The indolent course and high incidence of t(14;18) in primary duodenal follicular lymphoma. *Ann Oncol* 21: 1500–05
- Mukherjee S, Martin R, Sande B et al (2022) Epidemiology and treatment patterns of idiopathic multicentric Castlemans disease in the era of IL-6 directed therapy. *Blood Adv* 6(2): 359–67
- Murase T, Yamaguchi M, Suzuki R et al (2007) Intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL): a clinicopathologic study of 96 cases with special reference to the immunophenotypic heterogeneity of CD5. *Blood* 109(2): 478–85
- Pierson SK, Khor JS, Ziglar J et al (2020) ACCELERATE: A patient-powered natural history study design enabling clinical and therapeutic discoveries in a rare disorder. *Cell Rep Med* 1(9): 100158
- Ponzoni M, Arrighi G, Gould VE et al (2000) Lack of CD 29 (beta 1 integrin) and CD 54 (ICAM-1) adhesion molecules in intravascular lymphomatosis. *Hum Pathol* 31(2): 220–6
- Ponzoni M, Campo E, Nakamura S (2018) Intravascular large B-cell lymphoma: a chameleon with multiple faces and many masks. *Blood* 132(15): 1561–67

- Powles T, Stebbing J, Bazeos A et al (2009) The role of immune suppression and HHV-8 in the increasing incidence of HIV-associated multicentric Castlemans disease. *Ann Oncol* 20: 775–9
- Rajyaguru DJ, Bhaskar C, Borgert AJ et al (2017) Intravascular large B-cell lymphoma in the United States (US): a population-based study using Surveillance, Epidemiology, and End Results program and National Cancer Database. *Leuk Lymphoma* 58(9): 1–9
- Sato Y, Ichimura K, Tanaka T et al (2008) Duodenal follicular lymphomas share common characteristics with mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *J Clin Pathol*. 2008 61(3): 377–81
- Schmatz AI, Streubel B, Kretschmer-Chott E et al (2011) Primary follicular lymphoma of the duodenum is a distinct mucosal/submucosal variant of follicular lymphoma: a retrospective study of 63 cases. *J Clin Oncol* 29: 1445–51
- Schrader AMR, Jansen PM, Willemze R et al (2018) High prevalence of MYD88 and CD79B mutations in intravascular large B-cell lymphoma. *Blood* 131(18): 2086–89
- Shia J, Teruya-Feldstein J, Pan D et al (2002) Primary follicular lymphoma of the gastrointestinal tract: a clinical and pathologic study of 26 cases. *Am J Surg Pathol* 26: 216–24
- Shimada K, Kosugi H, Shimada S et al (2008a) Evaluation of organ involvement in intravascular large B-cell lymphoma by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Int J Hematol* 88(2): 149–153
- Shimada K, Matsue K, Yamamoto K et al (2008b) Retrospective analysis of intravascular large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy as reported by the IVL study group in Japan. *J Clin Oncol* 26(19): 3189–95
- Shimada K, Shimada S, Sugimoto K et al (2016) Development and analysis of patient-derived xenograft mouse models in intravascular large B-cell lymphoma. *Leukemia* 30(7): 1568–79
- Shimada K, Yamaguchi M, Atsuta Y et al (2020) Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone combined with high-dose methotrexate plus intrathecal chemotherapy for newly diagnosed intravascular large B-cell lymphoma (PRIMEUR-IVL): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 21(4): 593–602
- Shimada K, Yoshida K, Suzuki Y et al (2021) Frequent genetic alterations in immune checkpoint-related genes in intravascular large B-cell lymphoma. *Blood* 137(11): 1491–1502
- Simpson D (2018) Epidemiology of Castlemans Disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 32: 1–10
- Takata K, Okada H, Ohmiya N et al (2011) Primary gastrointestinal follicular lymphoma involving the duodenal second portion is a distinct entity: a multicenter, retrospective analysis in Japan. *Cancer Sci* 102(8): 1532–36
- Takata K, Tanino M, Ennishi D et al (2014) Duodenal follicular lymphoma: comprehensive gene expression analysis with insights into pathogenesis. *Cancer Sci* 105(5): 608–15
- van Rhee F, Casper C, Voorhees PM et al (2020a) Long-term safety of siltuximab in patients with idiopathic multicentric Castlemans disease: a prespecified, open-label, extension analysis of two trials. *Lancet Haematol* 7: e209–e17
- van Rhee F, Oksenhendler E, Srkalovic G et al (2020b) International evidence-based consensus diagnostic and treatment guidelines for unicentric Castlemans disease. *Blood Adv* 4: 6039–50
- van Rhee F, Voorhees P, Dispenzieri A et al (2018) International, evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castlemans disease. *Blood* 132: 2115–24
- van Rhee F, Wong RS, Munshi N et al (2014) Siltuximab for multicentric Castlemans disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 15: 966–74
- Wing A, Xu J, meg W et al (2022) Transcriptome and unique cytokine microenvironment of Castlemans disease. *Modern Pathol* 35: 451–61
- Yoshino T, Miyake K, Ichimura K et al (2000) Increased incidence of follicular lymphoma in the duodenum. *Am J Surg Pathol* 24: 688–693

Immuntherapie maligner Lymphome

V. Bücklein, V. Blumenberg, S. Heidegger, A. Krackhardt,
K. Rejeski, C. Schmidt, M. Subklewe

Schlagwörter

CAR-T-Zell-Therapie • T-Zell-rekrutierende Antikörper • Checkpoint-Inhibitoren • B-Zell-Lymphome • Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) • immune effector cell associated neurotoxicity syndrome (ICANS)

Immuntherapeutische Behandlungsstrategien werden seit Dekaden erfolgreich in der Behandlung von Patienten mit Lymphomen eingesetzt. Neben der allogenen Stammzelltransplantation haben bis vor wenigen Jahren v.a. monoklonale Antikörper wie Rituximab entscheidend zur Verbesserung der Prognose von Patienten mit malignen Lymphomen beigetragen. Mit Immuncheckpoint-Inhibitoren, bispezifischen Antikörperkonstrukten wie Mosunetuzumab und CAR-*(chimeric antigen receptor)*-T-Zellen hat sich das Spektrum immuntherapeutischer Behandlungsoptionen bei Lymphomen in den letzten Jahren nochmals deutlich erweitert. Im Folgenden werden die Wirkmechanismen und zulassungsrelevante Daten dieser relativ neuen, T-Zell-basierten Therapieplattformen diskutiert.

Immuncheckpoint-Inhibitoren

physiologische Funktion der Immuncheckpoint-Moleküle: Verhinderung von überschießenden (Auto-)Immunantworten

Immuncheckpoint-Moleküle wie PD-1 (*programmed cell death protein 1*) und CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4*) spielen eine entscheidende Rolle in der Regulation von T-Zell-Immunantworten. Ihre physiologische Funktion besteht in der Verhinderung von überschießenden (Auto-)Immunantworten. Mit Aktivierung einer T-Zell-Immunantwort wird die Expression dieser Moleküle auf der T-Zell-Oberfläche hochreguliert, und nach Bindung der entsprechenden Liganden (u. a. PD-L1 für PD-1, CD80/CD86 für CTLA-4), die z. B. auf antigenpräsentierenden Zellen exprimiert werden, kommt es zur Inhibition der T-Zell-Funktion. Maligne entartete Zellen können die Expression der entsprechenden Liganden jedoch dafür nutzen, um sich vor T-Zell-vermittelten Immunantworten gegen die Tumorzellen zu schützen. Immuncheckpoint-Inhibitoren wie Pembrolizumab oder Nivolumab (Anti-PD-1) stören die Interaktion von Rezeptor und Ligand, sodass die PD-1-vermittelte T-Zell-Inhibition aufgehoben wird und präexistierende T-Zell-Immunantworten reaktiviert werden (vgl. Abbildung 1).

Immuncheckpoint-Inhibitoren reaktivieren präexistierende T-Zell-Antworten

Immuncheckpoint-Inhibitoren sind hochwirksam bei einer Vielzahl von Krebserkrankungen und haben die Therapie bisher nur insuffizient zu behandelnder Malignome wie dem Malignen Melanom oder nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen als Monotherapie oder Kombinationstherapiepartner revolutioniert.

Für die Behandlung maligner Lymphome haben sie allerdings nur in wenigen Entitäten einen Stellenwert. Pembrolizumab und Nivolumab sind zugelassen für die Therapie des rezidierten/refraktären Hodgkin-Lymphoms nach Versagen einer

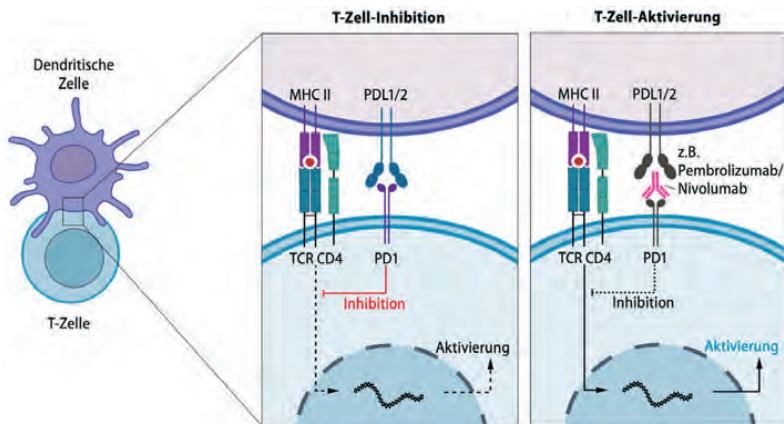


Abbildung 1 Wirkmechanismus von Checkpoint-Inhibitoren

autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht infrage kommt (Pembrolizumab) bzw. nach Brentuximab-Vedotin-Versagen (Nivolumab). Grundlage für diese Zulassungen sind Studien an mehreren Hundert Patienten mit und ohne autologer PBSCT in der Vorgeschichte sowie mit und ohne Vortherapie mit Brentuximab-Vedotin. Für alle Patienten-Subgruppen zeigen Checkpoint-Inhibitoren bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom eine sehr gute Wirksamkeit mit teils sehr langanhaltenden Remissionen, mit Gesamtansprechraten von ca. 70% (Armand et al 2018; Chen et al 2017). Zu Einzelheiten wird auf das Kapitel zum Hodgkin-Lymphom verwiesen.

Darüber hinaus existiert eine Zulassung für Pembrolizumab für Patienten mit primär mediastinalem B-Zell-Lymphom durch die FDA in den USA, auf Basis von klinischen Studien mit insgesamt 74 Patienten (Armand et al 2019). In Europa besteht diese Zulassung derzeit jedoch nicht.

Anwendungsschwerpunkt der Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Lymphomen: Hodgkin-Lymphom

Bispezifische T-Zell-rekrutierende Antikörper

Blinatumomab als Prototyp des T-Zell-rekrutierenden, CD3xCD19-BiTE[®] (bispecific T-cell engager) ist bereits seit 2015 in der EU für die Therapie der rezidierten/refraktären (r/r) B-Vorläufer-ALL zugelassen. Aktuell kommen nun ähnliche Antikörperkonstrukte zur Behandlung von reifzelligem B-Zell-Lymphomen zur Zulassung: Mosunetuzumab ist bereits zur Therapie des r/r follikulären Lymphoms zugelassen, während die Zulassung von Glofitamab für r/r DLBCLs in naher Zukunft erwartet wird. Beide Antikörperkonstrukte unterscheiden sich in ihrem Targetantigen von Blinatumomab, da sie gegen CD20 gerichtet sind, und haben aufgrund ihrer größeren Molekülgröße (mit inaktiviertem Fc-Teil) eine deutlich längere Halbwertszeit als Blinatumomab. Deshalb können sie als Kurzinfusion verabreicht werden und müssen nicht wie Blinatumomab als 24-h-Dauerinfusion über mehrere Wochen infundiert werden.

Der Wirkmechanismus ist aber für alle drei Antikörperkonstrukte gleich: Ein Arm des Antikörpers bindet das Targetantigen, während durch den CD3-bindenden Anteil des Moleküls T-Zellen zu Targetantigen-exprimierenden Zellen rekrutiert

Wirkmechanismus von bispezifischen Antikörpern: der Antikörperbedingte direkte Kontakt zwischen T-Zelle und Zielzelle aktiviert die T-Zell-Funktion

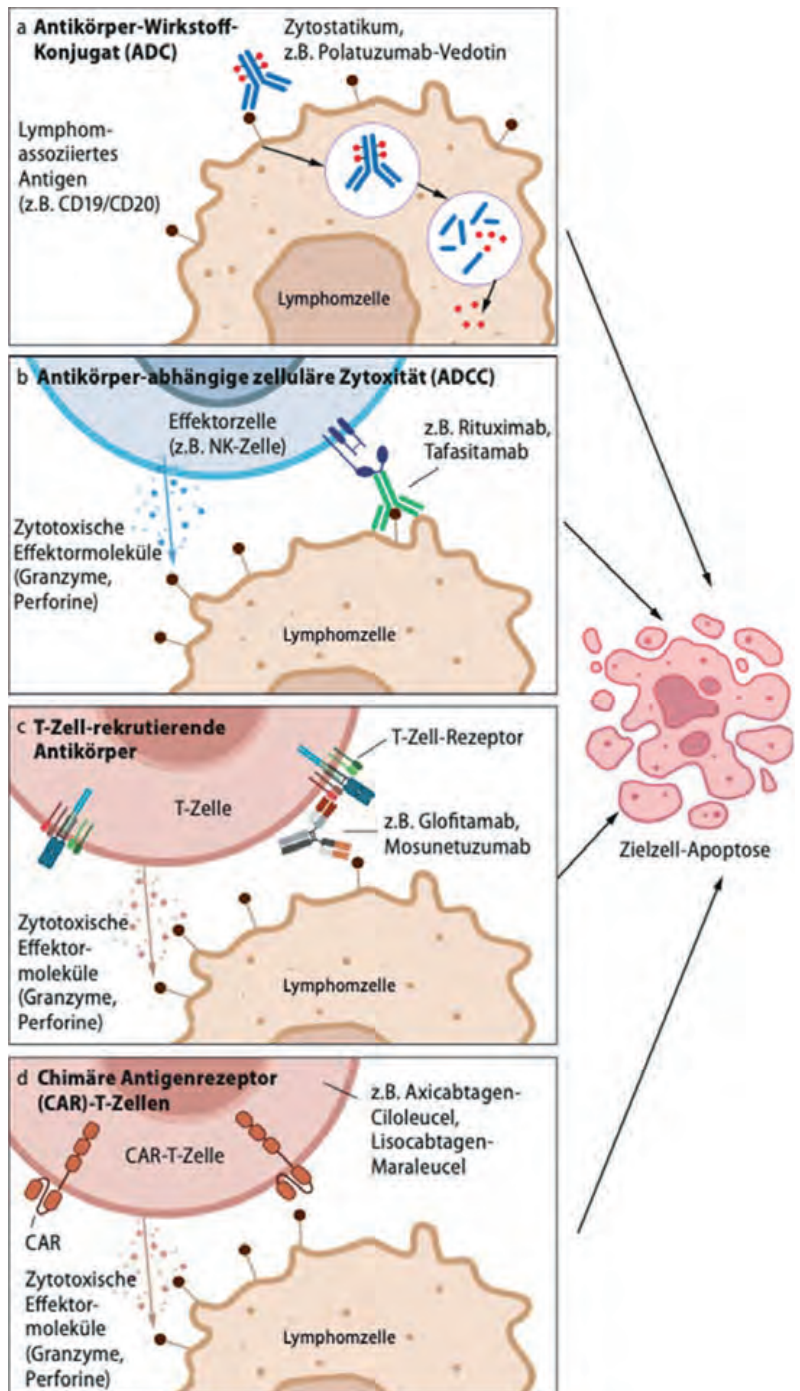


Abbildung 2 Wirkmechanismen unterschiedlicher immuntherapeutischer Behandlungs- Plattformen

werden. Durch die Antikörper-vermittelte Interaktion der beiden Zelltypen werden die T-Zellen aktiviert und leiten die Lyse der Zielzelle ein (vgl. Abbildung 2).

Klinische Daten und Zulassung von bispezifischen T-Zell-rekrutierenden Antikörpern

Basis für die bereits erfolgte Zulassung von Mosunetuzumab bzw. für die erwartete Zulassung von Glofitamab sind einarmige, nicht-randomisierte klinische Studien. Die hier dokumentierten Ansprechraten von bis zu 71 % (für Glofitamab bei r/r DLBCL) und 80 % (für Mosunetuzumab bei r/r FL), verbunden mit teils langanhaltenden, tiefen Remissionen in Patientenkollektiven, für die bisher nur eingeschränkt Therapiealternativen zu Verfügung standen, waren für die Zulassung ausreichend. Retrospektive Vergleiche zu historischen Patientenkohorten suggerieren hier eine Verbesserung von Ansprechen und Remissionsdauer. Der Stellenwert der einzelnen Therapieplattformen, insbesondere auch in Situationen, für die nun mehrere immuntherapeutische Optionen zur Verfügung stehen (z. B. r/r FL), werden aber zukünftige klinische Studien klären müssen. Details zu den Therapieergebnissen von bispezifischen T-Zell-rekrutierenden Antikörpern **in der Behandlung des DLBCL** enthält Tabelle 1.

Darüber hinaus existieren Daten z. B. zu Mosunetuzumab auch bei indolenten Lymphomen, die überwiegend deutlich bessere Ansprechraten zeigen als beim DLBCL: So betrug die ORR bei Patienten mit indolentem Lymphom unter Mosunetuzumab-Therapie 66%, bei einer medianen Remissionsdauer von 21 Monaten nach Erreichen einer CR (Budde et al. 2022). Die genannten Daten waren die Basis

Mosunetuzumab ist zugelassen bei therapierefraktärem folliculären Lymphom

Tabelle 1 Ergebnisse klinischer Studien zur Wirksamkeit von T-Zell-rekrutierenden Antikörpern bei rezidivierten/refraktären aggressiven Lymphomen

	Mosunetuzumab	Glofitamab	Epcoritamab	Odronextamab
Medianes Follow-up	nicht berichtet	8,3 Monate	13,5 Monate	2,9 Monate
Ansprechrates (ORR) in %	35	67	71	ohne vorherige CAR-T-Behandlung: ORR 55% Post-CAR-T: ORR 33%
CR-Rate in %	19	33	64	ohne vorherige CAR-T: CR 55% Post-CAR-T: CR 21%
Mediane Remissionsdauer (Mo)	mediane Zeit von 1. CR: 8,8	zu kurzes Follow-up	5,5	ohne vorherige CAR-T: 10,3 Post-CAR-T: 2,8 (bei kurzem f/u)
Medianes PFS (Mo)	zu kurzes Follow-up	zu kurzes Follow-up	2,9	zu kurzes Follow-up
Medianes OS (Mo)	zu kurzes Follow-up	zu kurzes Follow-up	zu kurzes Follow-up	zu kurzes Follow-up

CR: complete remission, f/u: follow-up, Mo: Monate, OS: overall survival, PFS: Progression-free survival

für die Zulassung von Mosunetuzumab in der EU für Patienten mit rezidiviertem bzw. refraktären follikulären Lymphom nach Versagen von mindestens zwei Vortherapien.

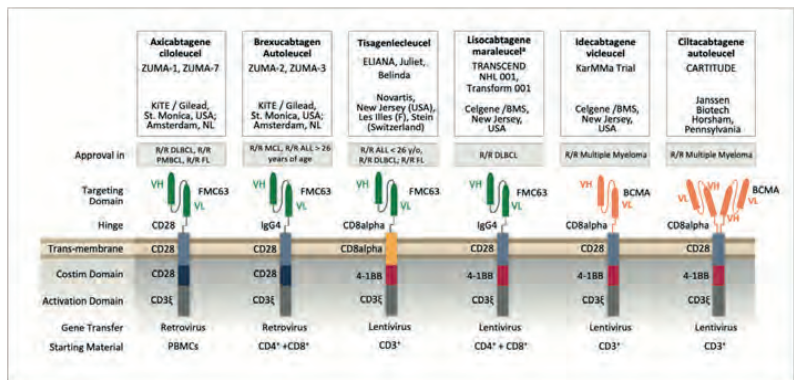
CAR-T-Zellen

nach Bindung des Zielantigens z. B. auf der Lymphomzelle aktiviert der CAR die T-Zelle

Eine innovative Strategie, T-Zellen für die Behandlung von B-lymphatischen Neoplasien zu rekrutieren, ist die gentechnische Modifikation von T-Zellen *ex vivo*, gefolgt von der Retransfusion dieser modifizierten T-Zellen. Durch retro- oder lentivirale Transduktionsverfahren wird auf den T-Zellen des Patienten ein chimärer Antigenrezeptor (*chimeric antigen receptor*, CAR) exprimiert (Gong et al. 1999).

CAR-T-Zellen sind somit gentechnisch hergestellte Hybride aus Antikörpern und T-Zellen. Der CAR besteht aus einer antikörperähnlichen extrazellulären Domäne, einer Transmembrandomäne und einer intrazellulären Signaldomäne. Den extrazellulären Anteil des CARs bildet ein Antikörperperidervat aus schwerer und leichter Kette (*single chain variable fragment*, scFv). Das scFv ist gegen das Tumorzellantigen gerichtet und erkennt diese Antigene – im Gegensatz zum T-Zell-Rezeptor – unabhängig von der Präsentation über MHC-Proteine (*Major Histocompatibility Complex*). Die Transmembrandomäne, die den extra- und intrazellulären Teil des CARs verbindet, ist typischerweise von CD8- oder IgG4-Molekülen abgeleitet. Der intrazelluläre Anteil des CARs setzt sich aus einer kostimulatorischen Domäne und der CD3ζ-Kette zusammen (Abbildung 3). Nach Bindung des Tumorzellantigens an die antigenbindende Domäne des CARs bewirkt die Signalweiterleitung an die intrazellulären kostimulatorischen Domänen die Aktivierung der CAR-T-Zelle und initiiert eine immunologische Kaskade, an deren Ende die Zerstörung der antigen-tragenden Tumorzelle steht (June et al. 2018).

CAR-T-Zellen, die für die Therapie von B-lymphatischen Erkrankungen mit Ausnahme des Multiplen Myeloms zugelassen sind, sind gegen CD19 gerichtet. Dies hat mehrere Gründe: Erstens wird CD19 in der Mehrheit der B-Zell-Leukämien und -Lymphome exprimiert. Zweitens ist die Expressionsintensität von CD19 meist höher als die von anderen potenziellen Targetantigenen wie CD20 oder CD22 (Seeg-



Abkürzungen: r/r = rezidiviert/refraktär

Abbildung 3 Aufbau unterschiedlicher CAR-Konstrukte (adaptiert nach van der Stegen et al. 2014)

miller et al. 2018). Drittens ist die Expression von CD19 in gesundem Gewebe restringiert auf die B-Zell-Reihe. Infolge der CAR-T-Zell-Therapie kommt es bei den Patienten daher regelhaft zu einer B-Zell-Aplasie und einem konsekutiven Antikörpermangel, der aber bei entsprechend vorliegender Therapieindikation (z. B. gehäuft auftretende Infekte) durch eine monatliche Substitutionstherapie mit intravenösem Immunglobulin behandelt werden kann (siehe auch Empfehlungen für die Immunglobulinsubstitution bei CLL-Patienten). CAR-T-Zellen, die in der Therapie des Multiplen Myeloms zum Einsatz kommen, sind gegen BCMA (*B-cell maturation antigen*) gerichtet. Zu Details der BCMA-CAR-T-Zellen wird jedoch auf das entsprechende Manual verwiesen.

Produktion von CAR-T-Zellen

Die Herstellung von CAR-T-Zellen ist logistisch komplex und beginnt mit der Sammlung nicht G-CSF-stimulierter Leukozyten durch eine Leukapherese (Abbildung 4). Vor der Leukapherese müssen Therapien mit Zytostatika, Antikörpern, small molecules und Steroiden gestoppt werden, um die Viabilität der T-Zellen nicht zu gefährden. Im Allgemeinen müssen Chemotherapeutika ca. 2 Wochen vor Leukapherese und Antikörper 2–3 Wochen vor Leukapherese abgesetzt werden. Steroide dürfen bis maximal 72 Stunden vor Leukapherese appliziert werden. Auch eine ggf. indizierte intrathekale Therapie sollte in einem zeitlichen Abstand erfolgen (üblicherweise sieben Tage). Weitere Details u. a. zu empfohlenen thera-

die Herstellung von CAR-T-Zellen dauert bei zugelassenen Produkten mehrere Wochen

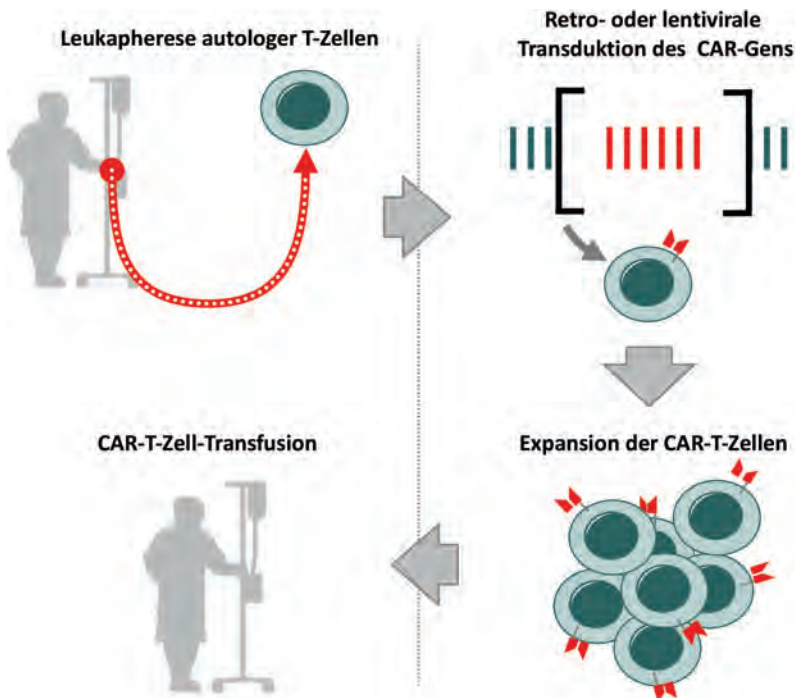


Abbildung 4 Ablauf der Herstellung von CAR-T-Zellen

piefreien Intervallen vor der Apherese sind z.B. der myTcell®-Smartphone-App (oder auch www.mytcell.de) zu entnehmen.

Die gesammelten T-Zellen werden mit retro- oder lentiviralen Vektoren gentechnisch verändert. Lentivirale Vektoren bieten ein sichereres Genomintegrationsprofil als gammaretrovirale Vektoren (Vannucci et al. 2013) und wurden daher häufig in klinischen Studien mit CAR-T-Zellen verwendet. Es ist zu beachten, dass Patienten nach CAR-T-Zell-Therapie mit einem retroviral transduzierten Konstrukt einen falsch-positiven Nachweis im HIV-Test haben können.

Die gentechnisch modifizierten CAR-exprimierenden Zellen werden dann im Anschluss *in vitro* vermehrt und aktiviert. Hierfür werden z.B. Anti-CD3/Anti-CD28-Beads (Levine et al. 1997) verwendet. Um therapeutische Dosen von CAR-T-Zellen zu generieren, stehen mehrere Plattformen zur Verfügung, die eine schnelle Zell-expansion garantieren und dabei das Kontaminationsrisiko minimieren (Wang et al. 2014; Levine et al. 2017).

Nach der Leukapherese und Herstellung des patientenspezifischen CAR-T-Zell-Produkts werden die gefrorenen Zellen schließlich zum Behandlungszentrum geliefert und am Tag der Retransfusion unter Temperaturüberwachung aufgetaut. Der Prozess der Produktion dauert mit entsprechenden Lieferwegen und Qualitätskontrollen ca. 25–35 Tage.

in den Tagen vor der CAR-T-Zell-Gabe wird eine kurzzeitige lymphodepletierende Chemotherapie gegeben

Vor Transfusion der CAR-T-Zellen erfolgt eine zytostatische Konditionierungstherapie (meist eine Kombination von Fludarabin und Cyclophosphamid über drei bis vier Tage). Diese Therapie soll durch ihre lymphodepletierende Wirkung das residente Immunzellinfiltrat modulieren, z.B. durch Depletion regulatorischer T-Zellen, die die Expansion, Persistenz und Wirksamkeit der CAR-T-Zellen negativ beeinflussen könnten. Die Dosierungen von Fludarabin und Cyclophosphamid variieren minimal zwischen den verschiedenen CAR-T-Produkten und Entitäten. Die Lymphodepletion kann üblicherweise maximal bis zu zwei Wochen vor der CAR-T-Zell-Transfusion appliziert werden. Um eine immunsuppressive Wirkung auf die CAR-T-Zellen auszuschließen, sollte allerdings eine Pause von mindestens 48h zwischen letzter Chemotherapie und der CAR-T-Zell-Transfusion eingehalten werden.

Klinische Daten und Zulassung von CAR-T-Zellen

Aktuell sind vier unterschiedliche CAR-T-Zell-Konstrukte für B-Zell-Lymphome in verschiedenen Erkrankungsstadien durch die EMA zugelassen. Die Zulassungen, sowie die wichtigsten Angaben zur Wirksamkeit, sind in Tabelle 2 enthalten.

Die CAR-T-Zell-Produkte unterscheiden sich in der Wahl des viralen Vektors für die Transduktion sowie der kostimulatorischen Domäne (siehe Abb. 3): Zur Herstellung von Axicabtagen ciloleucel und Brexucabtagen autoleucel wird ein retroviraler Vektor sowie die intrazelluläre kostimulatorische Domäne CD28 verwendet, während für Tisagenlecleucel ein lentiviraler Vektor und die intrazelluläre kostimulatorische Domäne 4–1BB zur Anwendung kommt (Abbildung 3). Für die lentivirale Transduktion von Lisocabtagen maraleucel werden CD4+ CAR-T-Zellen und CD8+ CAR-T-Zellen getrennt mit einer 4–1BB kostimulatorischen Domäne transduziert, expandiert und injiziert. Diese Unterschiede haben z.B. Auswirkungen auf die Expansion der CAR-T-Zellen *in vivo* sowie das Toxizitätsprofil.

CAR-T-Zellen kommen inzwischen in verschiedenen B-Zell-Lymphom-Subentitäten (diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom, follikuläres Lymphom, Mantelzelllym-

Zulassungen für CAR-T-Zellen bestehen derzeit bei DLBCL, FL, MCL, B-ALL und Multiplem Myelom

Tabelle 2 Ergebnisse klinischer Studien zur Wirksamkeit von CAR-T-Zellen bei aggressiven B-Zell-Lymphomen

	Axi-cel		Tisa-cel	Liso-cel	
Studie	ZUMA-1	ZUMA-7	JULIET	TRANSCEND	TRANSFORM
Therapielinie	3+	2	3+	3+	2
Ansprechrate (ORR)	83 %	83 %	54 %	73 %	86 %
CR-Rate	58 %	65 %	40 %	53 %	66 %
Medianes PFS	5,9 Mo	14,7 Mo	2,9 Mo	6,8 Mo	14,8 Mo
Medianes OS	25,8 Mo	NR	11,1 Mo	27,3 Mo	NR
Grad \geq 3 CRS	11 %	6 %	23 %	2 %	1 %
Grad \geq 3 ICANS	32 %	21 %	12 %	10 %	4 %

phom) und bei B-Vorläufer-ALLs zum Einsatz. Zusätzlich ist für das DLBCL in der Zweitlinie Axicabtagene ciloleucel für Patienten zugelassen, deren Lymphom innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist. Für Lisocabtagen-Maraleucel wird eine Zulassung in vergleichbarer Indikation in naher Zukunft erwartet.

Grundlage der (erwarteten) Zulassung der beiden letztgenannten Zellprodukte sind randomisierte Phase-III-Studien, die die Überlegenheit der CD19-CAR-T-Zell-Therapie im Vergleich zur Salvage-Chemotherapie mit anschließender autologer PBSCT hinsichtlich des progressions- bzw. ereignisfreien Überlebens zeigen. Ein Vorteil im Gesamtüberleben war für die CAR-T-Zell-Therapie (noch) nicht nachweisbar (Locke et al 2022; Kamdar et al 2022).

Für DLBCL-Patienten, die CAR-T-Zellen in der Drittlinie erhalten, liegen keine randomisierten Studienvergleiche vor. Die beobachteten Ansprechraten übersteigen aber die zuvor für die Standardchemotherapien erfassten Ansprechraten für Patienten mit r/r DLBCL nach Hochdosischemotherapie oder ohne Eignung zur Hochdosischemotherapie. Zudem resultierte im Vergleich zu historischen Kontrollkohorten eine Therapie mit CAR-T-Zellen in einer deutlichen Besserung der Outcomes. So zeigten sich in einer vergleichenden Analyse der ZUMA-1 und SCHOLAR-1-Patientenkohorten signifikant höhere Ansprechraten und ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben unter CAR-T-Zell-Therapie (Neelapu et al. 2021).

Unerwünschte Wirkungen von CAR-T-Zellen und bispezifischen T-Zell-rekrutierenden Antikörpern

Die therapeutische „Endstrecke“ von CAR-T-Zellen und bispezifischen T-Zell-rekrutierenden Antikörpern ist weitgehend vergleichbar: Es kommt zu einer T-Zell-Aktivierung und -Expansion. Diese T-Zell-Aktivierung ist der Grund für spezifische, häufige Nebenwirkungen dieser Therapieformen. Die Inzidenz und der Schweregrad dieser Nebenwirkungen variiert aber je nach verwendetem Zellprodukt bzw. Antikörperkonstrukt und in Abhängigkeit vom Zielantigen.

Das Spektrum der Toxizitäten ist für die behandelnden Ärzten neu und unterscheidet sich von denen, die bei herkömmlichen Chemotherapien und anderen gezielten Therapien wie monoklonalen Antikörpern und niedermolekularen Signaltransduktions-Inhibitoren (small molecules) beobachtet werden. Die in den ersten Tagen nach einer CAR-T-Zell-Therapie am häufigsten beobachteten Toxizitäten sind das Zytokin-Freisetzungssyndrom (cytokine release syndrome, CRS) und das Immun-Effektorzell-assoziierte Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) (Bonifant et al. 2016; Lee et al. 2019). Die Versorgung von Patienten mit immunzellvermittelten Toxizitäten nach CAR-T-Zell-Therapie oder Behandlung mit bispezifischen Antikörpern erfordert deshalb eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit. Das Team umfasst neben Hämatologen, Intensivmedizinern und Transfusionsmedizinern vor allem auch speziell geschulte Neurologen und Neuroradiologen.

Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)

CRS, auch als „Zytokinsturm“ bekannt, beschreibt ein Spektrum von Symptomen, die sich weder klinisch noch laborchemisch sicher von den Symptomen einer septischen Komplikation unterscheiden lassen und die auf Zytokinerhöhungen infolge der Aktivierung einer großen Anzahl von Lymphozyten – und sekundär auch anderer Immunzellen – zurückzuführen sind. Interleukin 6 (IL-6), ein pleiotropes Zytokin mit entzündungsfördernden und -hemmenden Eigenschaften, wurde als zentraler Mediator der Toxizität bei CRS identifiziert (Lee et al. 2014). Inzidenz und Schweregrad des CRS scheinen bei Patienten mit größerer Krankheitslast vor Beginn der Behandlung höher zu sein (Shimabukuro-Vornhagen et al. 2018). Dies ist wahrscheinlich auf eine ausgeprägtere T-Zell-Aktivierung z. B. durch die größeren Mengen an Targetantigenen zurückzuführen.

zentraler Mediator des CRS nach CAR-T-Zell-Therapie ist IL-6

CRS wird von konstitutionellen Symptomen wie hohem Fieber, Unwohlsein, Müdigkeit, Myalgien und Übelkeit begleitet, die durch einen Anstieg verschiedener Entzündungsmediatoren ausgelöst werden (initial TNF- α , gefolgt von z. B. IFN- γ , IL-1 β , IL-2 und IL-6) (Abbildung 5). Darüber hinaus kann jedes Organsystem im Rahmen des CRS mit betroffen sein, einschließlich des Herz-Kreislauf-Systems, der Atmung, der Niere, der Leber, des blutbildenden Systems und des Nervensystems (Lee et al. 2019; Shimabukuro-Vornhagen et al. 2018; Neelapu et al. 2017c). In seltenen Fällen kann ein CRS in eine fulminante hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH, auch Makrophagen-Aktivierungssyndrom, MAS) übergehen. Die Diagnose eines CRS ist eine rein klinische Diagnose. Der Schweregrad des CRS wird dann anhand der Beeinträchtigung der kardiopulmonalen Funktion definiert. Von hoher Priorität in meistens neutropenen Patienten ist die bereits genannte differenzialdiagnostische Relevanz begleitender Infektionen. Daher umfasst das Management von CRS immer auch eine Infektfokusuche und zumeist auch das Einleiten einer empirischen antiinfektiven Therapie.

Die Identifikation prädiktiver Biomarker für schwere Toxizitäten ist aktuell Gegenstand translationaler Forschung. Die prognostische Wertigkeit verschiedener Biomarker (z. B. hohe Serumspiegel von IL-6, löslichem gp130, IFN γ , IL-15, IL-8 und/oder IL-10) scheinen in Abhängigkeit von der Art des verwendeten CAR-T-Zell-Produkts zu variieren (Turtle et al. 2016; Teachey et al. 2016).

Ein CRS entwickelt sich typischerweise innerhalb der ersten Woche nach der CAR-T-Zell-Infusion bzw. kurzfristig nach Infusion des bispezifischen Antikörpers (üblicherweise innerhalb von einigen Stunden nach Infusionsbeginn). Die Symptomatik erreicht meist ihren Höhepunkt zu einem Zeitpunkt, der mit der maximalen *in*

vivo CAR-T-Zell-Expansion korreliert (Lee et al. 2019). CRS sollte gemäß dem Grad seiner Toxizität konsequent behandelt werden. Für die ersten 2 Wochen nach CAR-T-Transfusion werden die Patienten üblicherweise stationär überwacht, für Patienten nach Therapie mit bispezifischen Antikörpern sind Überwachungsperioden von einigen Stunden nach den Erstgaben bzw. im Rahmen der Dosissteigerung häufig ausreichend.

Tocilizumab, ein Antikörper, der den IL-6-Rezeptor bindet und blockiert, ist das Medikament der Wahl zur Behandlung eines andauernden oder höhergradigen CRS. In Europa ist das Medikament zur Behandlung des CAR-T-Zell-induzierten CRS zugelassen. Die Gabe bewirkt bei der deutlichen Mehrheit der Patienten eine zügige Regredienz der CRS-assoziierten Symptome. Dabei scheint Tocilizumab die Wirksamkeit der CAR-T-Zell-Therapie in Bezug auf die Ansprechraten oder die Dauer der Remission nicht negativ zu beeinflussen (Neelapu et al. 2017c; Maude et al. 2014; Davila et al. 2014). Auch eine CRS infolge der Verabreichung von bispezifischen Antikörpern kann üblicherweise durch die Gabe von Tocilizumab beherrscht werden. Bei Versagen der Therapie mit Tocilizumab werden Kortikosteroide eingesetzt (Lee et al. 2019).

Tocilizumab ist hoch wirksam in der Behandlung von Patienten mit CRS

Immune effector cell associated neurotoxicity syndrome (ICANS)

Neurotoxizität ist die zweithäufigste schwerwiegende Nebenwirkung im kurzfristigen Verlauf nach Transfusion von CAR-T-Zellen, die – deutlich seltener – auch im Anschluss an die Gabe von bispezifischen Antikörpern auftreten kann. Betroffene Patienten entwickeln eine Enzephalopathie mit vielfältigen potenziellen Symptomen. Relativ häufig sind Verwirrtheit, Delir und Aphasien sowie eine Veränderung des Schriftbildes. Sehr selten kann aber auch – in höhergradigen Fällen – ein schnell progredientes und dann häufig letales Hirnödem auftreten. ICANS tritt üblicherweise im Anschluss an ein CRS auf, ggf. mit zwischenzeitlich symptomfreiem Intervall. Es sind jedoch auch Verläufe mit gleichzeitigem CRS oder ohne vorhergehendes CRS beschrieben. Nur eine Minderheit der Patienten, die ein CRS entwickeln, entwickeln in der Folge auch ein ICANS. In den meisten Fällen ist das Krankheitsbild vollständig reversibel. Die zugrunde liegende Pathophysiologie dieser neurologischen Nebenwirkungen ist noch nicht vollständig geklärt. Angenommen wird eine intrazerebrale Zytokin-Freisetzung, möglicherweise infolge minimaler CD19-Expression auf muralen, intrazerebralen Perizyten und daraus resultierende Exzitotoxizität (Abbildung 6). Die Häufigkeit ist abhängig vom verwendeten CAR-Konstrukt (mit deutlich häufigerem Auftreten bei Anwendung von CAR-T-Zellen mit CD28-Kostimulation) und dem Targetantigen (v.a. nach Gabe von CD19-gerichteten CAR-T-Zellen, deutlich seltener unter BCMA- oder CD20-Targeting). ICANS nach Gabe von bispezifischen Antikörpern kann ebenfalls auftreten, seine Inzidenz ist hier jedoch deutlich geringer. Zum routinemäßig empfohlenen Screening der Patienten wurde der ICE-Score (immune effector cell encephalopathy score) entwickelt, der Symptome wie Aphasie, Paraphrasie, Dyskalkulie und Dysgraphie detektieren kann (Lee et al. 2019).

ICANS ist eine toxische Enzephalopathie mit vielfältigen potenziellen Symptomen

Ebenso wie für das CRS existiert auch für ICANS kein beweisender diagnostischer Test, sodass die Diagnose eines ICANS eine rein klinische Diagnose nach dem Ausschluss wichtiger Differenzialdiagnosen wie Blutungen, Krampfanfällen, Meningitis oder Meningeosis ist.

Eine Anti-IL-6-Therapie (üblicherweise mit Tocilizumab) kann ein ICANS bei Assoziation mit einem CRS beenden, ist jedoch bei Auftreten einer CRS-unabhängigen

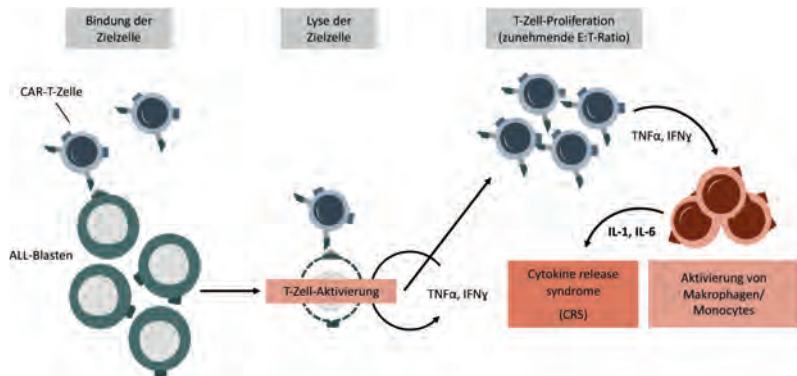


Abbildung 5 Pathophysiologie des Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS)

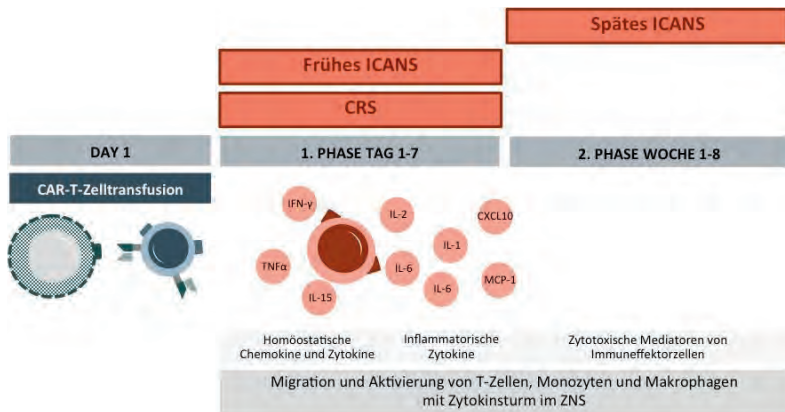


Abbildung 6 Pathophysiologie des immune effector cell associated neurotoxicity syndrome (ICANS)

Heute ist schlechtes Wetter
 Heute ist schlechtes Wetter
 Heute Hand Heute

Abbildung 7 Beispiel einer Veränderung des Schriftbildes unter ICANS

Basis der ICANS-Therapie ist die Anwendung von Kortikosteroiden

Neurotoxizität im Allgemeinen nicht wirksam. Hier stellen Kortikosteroide die aktuell wirksamste Therapie dar (Lee et al. 2019; Lee et al. 2015; Hunter et al. 2019). Der Schweregrad des ICANS kann stark fluktuieren, sodass eine engmaschige Überwachung des Patienten erforderlich ist (Lee et al. 2019). Ähnlich wie beim CRS

orientiert sich die Form der Therapie des ICANS am Schweregrad der neurologischen Veränderungen. Die Schweregradeinteilung erfolgt unter Berücksichtigung von Veränderungen des Bewusstseins und der Vigilanz sowie des ICE-Scores (Dysgraphie – siehe Abbildung 7).

CAR-T-Zell-Therapie-assoziierte Zytopenien und Infektionen

Eine anfangs unterschätzte, im längerfristigen Verlauf nach der CAR-T-Zell-Therapie aber hochrelevante Nebenwirkung sind a. e. immunvermittelt auftretende Zytopenien. Diese lassen sich nicht alleinig durch die vor der CAR-T-Zell-Transfusion durchgeführte Chemotherapie erklären. Die Zytopenien zeigen häufig einen biphasischen Verlauf: Ein kurzfristiger Anstieg insbesondere der Leukozyten- und Granulozytenzahlen nach G-CSF-Stimulation in der zweiten bis dritten Woche nach Transfusion ist gefolgt von einem erneuten, teils tiefen Abfall der Zellzahlen. Diese Zytopenien können langanhaltend sein und steigern das Risiko von bakteriellen, viralen und auch fungalen Infektionen spät im Verlauf nach Transfusion. Der CAR-HEMATOTOX-Score erlaubt die Abschätzung des Risikos schwerwiegender Zytopenien nach CAR-T-Zell-Therapie. Er integriert Informationen zur Hämatopoese (Thrombozyten- Neutrophilen- und Hb-Werte) und Informationen zur inflammatorischen Aktivität (CRP und Ferritin) vor Start der lymphodepletierenden Chemotherapie in einem einfach zu errechnenden Punktwert. Hohe Werte sind nicht nur mit einem hohen Risiko an Zytopenien, sondern auch mit signifikant häufigeren Infektionskomplikationen assoziiert. In Zukunft könnte sich der Score als Tool zur patientenindividuellen Steuerung z. B. von antimikrobiellen Prophylaxen etablieren.

Zielgerichtete therapeutische Maßnahmen zur den a. e. immunvermittelten Zytopenien sind bislang nicht etabliert. G-CSF wird routinemäßige bei Neutropenien eingesetzt, auch bereits früh nach CAR-T-Transfusion (ab ca. Tag 7 nach Transfusion), besonders schwergradige Verläufe können aber auch G-CSF-refraktär verlaufen. Immunsuppressive Maßnahmen z. B. mit Steroiden zeigen üblicherweise keinen Effekt. Ggf. kommen TPO-Agonisten als Therapie infrage, hierzu existieren bisher aber noch unzureichende belastbare Daten. In seltenen, höhergradigen Fällen können Zytopenien, soweit verfügbar, durch Verabreichung eines autologen Stammzellboosts therapiert werden. Das Management der meist ausführlich vortherapierten Patienten mit Post-CAR-T-Zytopenien erfordert eine engmaschige Abstimmung von Hausarzt und Behandlungszentrum (Rejeski et al. 2021; Rejeski et al. 2022a; Rejeski et al. 2022b).

Zytopenien sind die häufigsten höhergradigen Nebenwirkungen nach CAR-T-Zell-Therapie und können über Wochen bis Monate nach Therapie bestehen

Basis der Therapie ist die Anwendung von G-CSF

Neue Zulassungen und Zielantigene der CAR-T-Zell-Therapie

Neben Anti-CD19-CAR-T-Zellen existieren in Europa auch Zulassungen für CAR-T-Zellen gegen das B-Zell-Reifungsantigen (*B cell maturation antigen*, BCMA) zur Behandlung von Patienten mit r/r multiplem Myelom (siehe auch Abbildung 3). Das Nebenwirkungsspektrum dieser Therapien weicht von dem der CD19-gerichteten CAR-T-Zellen ab. Insbesondere treten frühe Neurotoxizitäten deutlich seltener auf. Allerdings sind Fälle von schweren späten Neurotoxizitäten mit M. Parkinson-ähnlichem klinischen Bild nach Therapie mit Ciltacabtagen-Autoleuvel beschrieben, die besondere Aufmerksamkeit auch Monate nach der eigentlichen Therapie erfordern (Van Oekelen et al. 2021).

Fazit

CAR-T-Zellen haben sich in den letzten Jahren als eine wirksame und insgesamt gut verträgliche Therapiealternative in der Behandlung von Patienten mit rezidierten oder refraktären Lymphomen etabliert, die Aussicht auf Kuration für Patienten in bisher palliativer Therapiesituation bietet. Mit ihrem frühzeitigeren Einsatz, teils bereits als Zweitlinientherapie, verbindet sich die Hoffnung, mehr Patienten zu heilen. Bispezifische T-Zell-rekrutierende Antikörper z.B. gegen CD20 sind seit Kurzem für Patienten mit rezidiertem follikulärem Lymphom zugelassen und erweitern das immuntherapeutische Armamentarium. Die optimale Abfolge dieser unterschiedlichen Therapieplattformen muss aber in weiteren klinischen Studien definiert werden.

Bei einem erheblichen Anteil der Patienten kommt es dennoch zu Rezidiven, sodass die Optimierung der Therapien, z.B. durch Kombinationsansätze, auf lange Zeit ein Schwerpunkt der wissenschaftlichen Anstrengungen bei Patienten mit Lymphomen bleiben wird.

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

Was ist neu? Was sollte beachtet werden?

1. In den letzten Jahren sind neue Zulassungen von T-Zell-rekrutierenden Immuntherapien erfolgt, und für bereits zugelassene Zelltherapeutika sind die Anwendungsgebiete erweitert worden.
2. Zur Behandlung von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom nach Versagen der Zweitlinientherapie stehen inzwischen die drei Anti-CD19-CAR-T-Zell-Präparate Axicabtagen-Ciloleucel (Axi-cel), Lisocabtagen-Maraleucel (Liso-cel) und Tisagenlecleucel zur Verfügung.
3. Während Axi-cel bereits für die Therapie von Patienten mit frühem Rezidiv bzw. refraktärem DLBCL nach Erstlinientherapie zugelassen ist, wird eine entsprechende Zulassung in Europa für Liso-cel zeitnah erwartet.
4. Mit Mosunetuzumab ist inzwischen ein bispezifischer T-Zell-rekrutierender Antikörper zur Behandlung von Patienten mit folliculärem Lymphom nach Versagen von mind. zwei Therapielinien zugelassen.
5. Sowohl CAR-T-Zellen als auch bispezifische T-Zell-rekrutierende Antikörper können mit einer Reihe spezifischer, selten auch bedrohlicher Nebenwirkungen einhergehen. Hierzu zählt das Cytokine-release-Syndrom (CRS), ein mit Fieber assoziiertes Krankheitsbild, das in seiner Erscheinung einer septischen Komplikation ähnelt und neben Allgemeinsymptomen wie Fieber, Hypotonie und Hypoxie auch Organtoxizitäten z. B. an Niere und Leber hervorrufen kann. Therapeutisch kommt Tocilizumab zum Einsatz, ein Antikörper gegen den Interleukin-6-Rezeptor.
6. Eine weitere spezifische Nebenwirkung einer CAR-T-Zell-Behandlung ist eine Neurotoxizität (ICANS – immune effector cell associated neurotoxicity syndrome), die sich ebenfalls vielgestaltig äußern kann, z. B. durch Aphasie, Tremor, Dysgraphie, Verwirrtheit und Somnolenz, in schweren Verlaufsformen aber auch zu Vigilanzminderungen und zu einem schnell progredienten Hirnödem führen kann. Therapeutisch kommen überwiegend Steroide zur Anwendung.
7. In Folge der CAR-T-Zell-Therapie können a. e. immunvermittelte, teils auch spät im Verlauf auftretende und langanhaltende Zytopenien auftreten, die mit einem erhöhten Risiko von Infekt komplikationen assoziiert sind. Von großer Bedeutung ist deshalb die enge Zusammenarbeit im patientenbetreuenden Team.
8. Sowohl CRS als auch ICANS erfordern eine unmittelbare und gezielte Intervention, um höhergradige Verläufe zu verhindern. Hierfür wird ein speziell ausgebildetes Team an Hämatologen, Neurologen und Intensivmedizinern benötigt.

myTcell® ist als Smartphone-App oder in einer Desktop-Version (www.mytcell.de) verfügbar und wurde von der LMU als Medizinprodukt entwickelt. Durch u. a. interaktive Tools leitet sie behandelnde Ärzte im klinischen Alltag intuitiv und kompakt durch die immer umfassender werdenden Indikationen, die Logistik und das Nebenwirkungsmanagement von CAR-T-Zellen und bispezifischen Antikörpern, basierend auf der verfügbaren Literatur.

Literatur

- Armand P, Engert A, Younes A et al (2018) Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. *J Clin Oncol* 36: 1428–39
- Armand P, Rodig S, Melnichenko V et al (2019) Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 37: 3291–99
- Bonifant CL, Jackson HJ, Brentjens RJ et al (2016) Toxicity and management in CAR T-cell therapy. *Mol Ther Oncolytics* 3: 16011
- Brentjens RJ, Curran KJ (2012) Novel cellular therapies for leukemia: CAR-modified T cells targeted to the CD19 antigen. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012: 143–51
- Brocker T, Karjalainen K (1995) Signals through T cell receptor-zeta chain alone are insufficient to prime resting T lymphocytes. *J Exp Medicine* 181: 1653–59
- Brown CE, Alizadeh D, Starr R et al (2016) Regression of Glioblastoma after Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *New Engl J Medicine* 375: 2561–69
- Brudno JN, Maric I, Hartman SD et al (2018) T Cells Genetically Modified to Express an Anti-B-Cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor Cause Remissions of Poor-Prognosis Relapsed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 36: JCO.2018.77.808
- Budde LE, Assouline S, Sehn SH et al (2022) Single-Agent Mosunetuzumab Shows Durable Complete Responses in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Lymphomas: Phase I Dose-Escalation Study. *J Clin Oncol* 40: 481–91
- Chen R, Zinzani PL, Fanale MA et al (2017) Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 35: 2125–32
- Davila ML, Riviere I, Wang X et al (2014) Efficacy and Toxicity Management of 19–28z CAR T Cell Therapy in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Sci Transl Med* 6(224): 224ra25
- Gong MC, Latouche J-B, Krause A et al (1999) Cancer Patient T Cells Genetically Targeted to Prostate-Specific Membrane Antigen Specifically Lyse Prostate Cancer Cells and Release Cytokines in Response to Prostate-Specific Membrane Antigen. *Neoplasia* 1: 123–27
- Hombach A, Hombach A, Abken H (2010) Adoptive immunotherapy with genetically engineered T cells: modification of the IgG1 Fc 'spacer' domain in the extracellular moiety of chimeric antigen receptors avoids 'off-target' activation and unintended initiation of an innate immune response. *Gene Ther* 17: 1206
- Hudecek M, Sommermeyer D, Kosasih PL et al (2015) The Non-signaling Extracellular Spacer Domain of Chimeric Antigen Receptors Is Decisive for In Vivo Antitumor Activity. *Cancer Immunol Res* 3: 125–35
- Hunter BD, Jacobson CA (2019) CAR T-Cell Associated Neurotoxicity: Mechanisms, Clinicopathologic Correlates, and Future Directions. *Jnci J National Cancer Inst* 111: 646–54
- June CH, Sadelain M (2018) Chimeric Antigen Receptor Therapy. *New Engl J Med* 379: 64–73
- Kamdar M, Solomon SR, Arnason J (2022) Lisocabtagene marelucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 399: 2294–2308.
- Kochenderfer JN, Somerville R, Lu T et al (2017) Lymphoma Remissions Caused by Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cells Are Associated With High Serum Interleukin-15 Levels. *J Clin Oncol* 35: JCO.2016.71.302
- Krause A, Guo H-F, Latouche J-B et al (1998) Antigen-dependent CD28 Signaling Selectively Enhances Survival and Proliferation in Genetically Modified Activated Human Primary T Lymphocytes. *J Exp Medicine* 188: 619–26
- Lee DW, Gardner R, Porter DL et al (2014) Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 124: 188–95
- Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M et al (2015) T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 385: 517–28
- Lee DW, Santomasso BD, Locke FL et al (2019) ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurological Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 25 (4): 625–38
- Lesch S, Blumenberg V, Stoiber S et al (2019) Arming T cells with C-X-C-motif receptor 6 enables adoptive T cell therapy of pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 110: 25–26
- Levine B, Bernstein W, Connors M et al (1997) Effects of CD28 costimulation on long-term proliferation of CD4+ T cells in the absence of exogenous feeder cells. *J Immunol Baltim Md* 159: 5921–30
- Levine BL, Miskin J, Wonnacott K et al (2017) Global Manufacturing of CAR T Cell Therapy. *Mol Ther – Methods Clin Dev* 4: 92–101
- Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA et al (2022) Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 386: 640–54
- Maude SL, Frey N, Shaw PA et al (2014) Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia. *New Engl J Medicine* 371: 1507–17
- Neelapu S, Locke F, Bartlett N et al (2021) Comparison of 2-year outcomes with CAR T cells (ZUMA-1) vs salvage chemotherapy in refractory large B-cell lymphoma. *Blood Adv* (20): 4149–55
- Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL et al (2017b) Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *New Engl J Medicine* 377: 2531–44
- Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P et al (2017c) Chimeric antigen receptor T-cell therapy – assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol* 15: 47
- Porter DL, Levine BL, Kalos M et al (2011) Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells in Chronic Lymphoid Leukemia. *New Engl J Medicine* 365: 725–33
- Raje N, Berdeja J, Lin Y et al (2018) Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *New Engl J Med* 380: 1726–37
- Rejeski K, Perez A, Sesques P et al (2021) CAR-HEMATOTOX: a model for CAR T-cell-related hematologic toxicity in

- relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood* 138: 2499–2513
- Rejeski K, Perez A, Iacoboni G et al (2022a) The CAR-HEMATOTOX risk-stratifies patients for severe infections and disease progression after CD19 CAR-T in R/R LBCL. *J Immunother Cancer* 10: e004475.
- Rejeski K, Burchert A, Iacoboni G et al (2022b): Safety and feasibility of stem cell boost as a salvage therapy for severe hematotoxicity after CD19 CAR T-cell therapy. *Blood Adv* 6: 4719–25
- Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS et al (2019) Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *New Engl J Med* 380: NEJMoa1804980
- Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA et al (2017) Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. *New Engl J Medicine* 377: 2545–54
- Seegmiller AC, Hsi ED, Craig FE (2019) The current role of clinical flow cytometry in the evaluation of mature B-cell neoplasms. *Cytometry Part B (Clinical Cytometry)* 96B: 20–29
- Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M et al (2018) Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer* 6: 56
- Teachey DT, Bishop MR, Maloney DG et al (2018) Toxicity management after chimeric antigen receptor T cell therapy: one size does not fit „ALL“. *Nat Rev Clin Oncol* 15: 218
- Teachey DT, Lacey SF, Shaw PA et al (2016) Identification of Predictive Biomarkers for Cytokine Release Syndrome after Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Discov* 6: 664–79
- Turtle CJ, Hanafi L-A, Berger C et al (2016) CD19 CAR-T cells of defined CD4+:CD8+ composition in adult B cell ALL patients. *J Clin Invest* 126: 2123–38
- van der Stegen SJ, Hamieh M, Sadelain M (2015) The pharmacology of second-generation chimeric antigen receptors. *Nat Rev Drug Discov* 14: 499–509
- van Oekelen O, Aleman A, Uphadhyaya B et al (2021) Neurocognitive and hypokinetic movement disorder with features of parkinsonism after BCMA-targeting CAR-T cell therapy. *Nat Med* 27(12): 2099–2103
- Vannucci L, Lai M, Chiuppesi F et al (2013) Viral vectors: a look back and ahead on gene transfer technology. *New Microbiol* 36: 1–22
- Wang L-CS, Lo A, Scholler J et al (2014) Targeting Fibroblast Activation Protein in Tumor Stroma with Chimeric Antigen Receptor T Cells Can Inhibit Tumor Growth and Augment Host Immunity without Severe Toxicity. *Cancer Immunol Res* 2: 154–66

Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation

A. Fraccaroli, A. Hausmann, M. Verbeek, C. Schmid, J. Tischer

Schlagwörter

• Graft-versus-Leukemia(GvL)-Effekt • transplantationsassoziierte Mortalität • Hoch-Risiko-CLL • EBMT-Risk-Score • HLA-haploidentische Transplantation

Seit über 50 Jahren stellt die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (allo-SZT) für viele Patienten mit maligner, aber auch nicht-maligner hämatologischer Grunderkrankung die einzige Chance auf Heilung dar. Dies gilt insbesondere für Patienten, die genetisch bedingt ein hohes Rezidivrisiko haben oder sich refraktär auf eine konventionelle Therapie zeigen. Im Gegensatz zur autologen SZT beruht die kurative Wirkung der allo-SZT neben der antineoplastischen Wirkung der Konditionierungstherapie auch auf der immuntherapeutischen Wirkung des applizierten allogenen Blutstammzelltransplantats („Grafts“); die transplantierten „fremden“ Blutstammzellen mediierten hierbei einen immuntherapeutischen Effekt gegen die malignen Zellen des Empfängers, den sogenannten Graft-versus-Leukemia(GvL)-Effekt. Hierdurch konnten bereits seit Ende der 1990er-Jahre eine deutliche Verbesserung im progressionsfreien Überleben im Vergleich zur autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) bei Lymphomen gezeigt werden. Diesem Erfolg standen jedoch über eine lange Zeit eine inakzeptabel hohe behandlungsassoziierte Morbidität und Mortalität gegenüber.

Die Verbesserung der supportiven Maßnahmen sowie der Verzicht auf hochtoxische und insbesondere myeloablative Konditionierungsregime haben diese Behandlung im Laufe der Jahre deutlich verträglicher gemacht. So nimmt die allo-SZT auch weiterhin einen definierten Stellenwert im Behandlungsalgorithmus maligner NHL (beispielsweise DLBCL, MCL, PTCL), vor allem in der Salvagesituation, ein.

Mit dem Aufkommen neuer zielgerichteter Therapien und Immuntherapien kam es zu einer substanziellen Veränderung in den Therapiestandards vor allem bei B-Zell-Lymphomen und einem grundsätzlichen Hinterfragen der Rolle der allo-SZT. Das nachfolgende Kapitel beleuchtet neben generellen Aspekten der allo-SZT bei Lymphomerkrankungen, auch deren derzeitigen Stellenwert und Perspektiven in der sich rasch entwickelnden Behandlungslandschaft der Immuntherapie.

Mit der Entdeckung und Nutzung der immunologischen Reaktion der Spenderzellen gegen die Empfänger- bzw. Lymphomzellen (Graft-versus-Leukemia/Lymphoma-Effect, GvL (Kolb et al. 1997)) wird durch die allo-SZT eine effektive immuntherapeutische Behandlung ermöglicht. Die heute gängige Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung (reduced intensity conditioning, RIC-SZT) bietet eine deutlich geringere behandlungsassoziierte Mortalität im Vergleich zu klassischen myeloablativen Hochdosisregimen. Dieser Vorteil drückt sich jedoch nicht immer in einem verbesserten Gesamtüberleben aus.

*Graft-versus-Leukemia/
Lymphoma-Effect*

Neben der Art des Lymphoms ist insbesondere das Ansprechen der Erkrankung vor allo-SZT sowohl für das rezidivfreie Überleben (RFS) als auch für die nicht-rezidivabhängige Mortalität (NRM) entscheidend. Myeloablative Konditionierungsregime werden inzwischen selten eingesetzt und werden heute in erster Linie bei jüngeren, fitten Patienten mit refraktärer Erkrankung in Betracht gezogen. Ebenso korrelieren die Vortherapien mit der zu erwartenden NRM; so stellt die wiederholte auto-SZT vor RIC-SZT bei >55-Jährigen einen unabhängigen Risikofaktor für eine erhöhte NRM dar (Corradini et al. 2005).

Die allo-SZT kann auch heute weiterhin und insbesondere für ausgewählte Patientengruppen eine realistische Chance auf langfristige Krankheitsfreiheit oder sogar Heilung bieten. Die Möglichkeit einer allo-SZT sollte möglichst frühzeitig in die Therapieplanung einbezogen werden.

Durch die Immuntherapie mit chimären Antigen-Rezeptor-T-Zellen (CAR-T-Zellen) besteht eine weitere kurative Option für ausgesuchte Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung, weswegen eine Therapieplanung an einem mit Zelltherapie erfahrenen Zentrum unbedingt notwendig ist.

Spenderwahl

Als Blutstammzellspender können HLA-identische oder HLA-haploidentische Familienspender, aber auch HLA-kompatible Fremdspender fungieren.

Unter Einbeziehung von ethnischen, ethischen und logistischen Gründen ist in der Kernfamilie die Wahrscheinlichkeit am größten, einen HLA-identischen Spender zu finden; sie beträgt 25 % innerhalb der Geschwister, da die HLA-Gene gekoppelt (Chromosom 6p) vererbt werden. Bei immer kleiner werdenden Familien wird in der Mehrzahl der Fälle heute jedoch ein Fremdspender benötigt. Je besser hier Spender und Empfänger in den HLA-Merkmalen übereinstimmen, umso unwahrscheinlicher ist eine Spender-Empfänger-Unverträglichkeit (Abstoßung bzw. Graft-versus-Host-Disease, GvHD).

Der hochauflösenden Typisierung der HLA-Merkmale mittels PCR kommt somit eine große Bedeutung zu. Sie ist seit Jahren Standard bei der Spendersuche und wird zunehmend verfeinert. Untersucht werden in der Regel die wesentlichen HLA-Merkmale der Klasse I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) und Klasse II (HLA-DRB1, HLA-DQB1, ggf. auch HLA-DPB1). Dank weltweit über 14 Millionen registrierter Spender kann heute fast immer ein HLA-gematchter und in ca. 50 % der Fälle sogar ein zu 100 % HLA-kompatibler fremder bzw. unverwandter Blutstammzellspender gefunden werden. Aufgrund dieser verfeinerten HLA-Typisierungsmethoden kann eine verbesserte Auswahl eines Blutstammzellspenders erfolgen und somit können heute deutlich höhere Ansprüche an die „Qualität“ bei der Auswahl eines geeigneten Blutstammzellspenders gestellt werden.

Eine Alternative ist die HLA-haploidentische Transplantation. Hierbei stammen Patient und Spender aus einer Familie und weisen nur jeweils einen identischen HLA-Haplotyp auf. Diese Spender-/Empfängerkonstellation kann aufgrund der HLA-Disparität möglicherweise das größte Potenzial für eine maximale immunologische Antwort gegen die Grunderkrankung (GvL-Effekt) bieten. Aufgrund der Genetik bei der Vererbung der HLA-Haplotypen kommen als Blutstammzellspender immer Eltern und Kinder sowie 50 % der Geschwister, aber auch – seltener – Onkel, Tanten sowie Cousins und Cousinen des Patienten infrage. Allerdings muss das Risiko dieser Therapiemöglichkeit in der Vergangenheit über einen langen

*HLA-haploidentische
Transplantation*

Zeitraum hinweg als erhöht angesehen werden, da das Auftreten einer Transplantatabstoßung bzw. schwerste Ausprägungen „Graft-versus-host-Erkrankung“ (GvHD) häufiger zu beobachten war als bei einer HLA-identischen Transplantation. Inzwischen stellt sich die Situation in der HLA-haploidentischen Transplantation jedoch durch die Möglichkeit, ein neueres Transplantationsverfahren anzuwenden, zunehmend günstiger dar. Durch die Gabe von hoch dosiertem Cyclophosphamid nach der Transplantation (PTCy), die mit einem nicht manipulierten Stammzellpräparat (ohne T-Zell-Depletion) durchgeführt wird, konnte eine bemerkenswert niedrige NRM erzielt werden (Luznik et al. 2008). Bei gleichzeitig guter Wirksamkeit auch nach RIC-SZT in der Lymphombehandlung stellt dieser Ansatz inzwischen eine vielversprechende Alternative dar; die Behandlungsergebnisse gleichen denen einer HLA-identischen Geschwistertransplantation und auch Fremdspendertransplantation (Raiola et al. 2014; Bashay et al. 2010; Kasamon et al. 2010; Burroughs et al. 2008; Kanakry et al. 2013; Dreger et al. 2019; Dietrich et al. 2016; Kanate et al. 2016). Vielversprechende Ergebnisse ergaben sich insbesondere auch im Rahmen eines sequenziellen Therapiekonzepts bei Patienten mit aggressiven und chemotherapierefraktären Lymphomerkkrankungen (Zoellner et al. 2015).

Stammzellquelle

periphere Blutstammzellen

Als Stammzellquelle stehen periphere Blutstammzellen (PBSZ), Knochenmark (KM) und grundsätzlich auch Blutstammzellen aus Nabelschnurblut zur Verfügung. Aktuell werden heute vor allem PBSZ eingesetzt (ca. 80%). Diese werden durch Stimulation mit Wachstumsfaktoren (G-CSF) aus dem KM mobilisiert und in das Blut ausgeschwemmt. Somit können die Blutstammzellen aus der Peripherie, wie bei einer Thrombozytenspende, „abgesammelt“ (apherisiert) werden. Für die benötigte Anzahl von $> 4 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen/kg KG reicht in der Regel eine einmalige Apherese aus. Eine relevante Gefährdung eines gesunden Blutstammzellspenders besteht nach allgemeiner Auffassung nicht. Der aus der autologen Apherese bekannte CXCR4-Inhibitor Plerixafor spielt auch weiterhin im allogenen Setting keine Rolle. Die Entnahme von KM, welche in Vollnarkose durch multiple Punktionen des Beckenkamms erfolgt, wird u. a. aufgrund der als höher empfundenen Spenderbelastung (Entnahme von ca. 1000–1500 ml Knochenmarkblut) seltener durchgeführt. Zwischen beiden Stammzellquellen gibt es Unterschiede in der Zusammensetzung des Transplantats: So enthalten PBSZ mehr Lymphozyten wie T-Zellen und NK-Zellen, die einer Abstoßungsreaktion vorbeugen und eine Reaktion gegen maligne Zellen (GvL) ermöglichen sollen. Nachteilig ist eine geringgradig höhere Inzidenz von Spätkomplikationen, insbesondere der chronischen Graft-versus-Host-Disease (cGvHD) (Schmitz et al. 2006).

Als alternative Stammzellquelle steht seit wenigen Jahren das Blut der Nabelschnur bzw. Plazenta zur Verfügung. Obwohl hieraus hochpotente hämatopoetische Stammzellen gewonnen werden können, müssen beim Erwachsenen aufgrund der geringen Anzahl der zu gewinnenden Blutstammzellen in der Regel zwei Spenderpräparate gegeben werden. Aufgrund einer besseren Toleranzentwicklung können mehr differente HLA-Merkmale zwischen Patient und Spender akzeptiert werden. Nachteilig sind die längere Anwachsphase, eine deutlich verzögerte Immunrekonstitution und die fehlende Möglichkeit einer späteren Spenderlymphozytengabe. Aktuell spielt die Transplantation von Blutstammzellen aus

Nabelschnurblut insbesondere bei erwachsenen Patienten mit Lymphomerkran-
kungen keine Rolle.

Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen der allo-SZT lassen sich in frühe und späte Komplikationen unterteilen. Im Rahmen der Konditionierung kommt es zu den typischen mit Chemotherapie bzw. Strahlentherapie assoziierten Toxizitäten, in der Folge treten jedoch infektiologische und transplantationspezifische Probleme wie die Graft-versus-Host-Reaktion (GvHD) in den Vordergrund. Nach erfolgter Immunrestitution verbleibt, auch ohne immunsuppressive Medikation, für die ersten 1–2 Jahre eine relevante Immunschwäche. Dies betrifft vor allem das adaptive Immunsystem, wodurch u. a. eine Infektprophylaxe sowie eine angepasste Impfstrategie und eine Krebsvorsorge erforderlich werden. Insbesondere im Falle einer moderaten oder schweren chronischen GvHD-Reaktion (cGvHD) stellen Infektionen und Organfunktionsstörungen ein ernstes Problem dar. Gleichzeitig ist die cGvHD aber auch mit einem reduzierten Rezidivrisiko assoziiert (Urbano-Ispizua et al. 2015). Die adoptive Gabe von Spenderlymphozyten kann zwar zur Rezidivbehandlung bzw. -prophylaxe eingesetzt werden, erhöht aber gleichzeitig auch das Risiko einer GvHD.

*frühe und späte
Komplikationen*

Eine mögliche schwerwiegende Komplikation ist die Entwicklung eines Posttransplantationslymphoms (PTLD). Der Einsatz von neueren Transplantationsstrategien, die erlauben, insbesondere eine HLA-haploidentische Stammzelltransplantation ohne massive Immunsuppression bzw. in vivo oder in vitro T-Zell-Depletionsverfahren durchzuführen (s. o.), hat die PTLD-Inzidenz inzwischen deutlich gesenkt (Kanakry et al. 2013). Die Therapie besteht primär im Absetzen der Immunsuppression, einer antiviralen Therapie, einer Behandlung mit Anti-B-Zell-Antikörpern und/oder einer adoptiven Immuntherapie mit (EBV-spezifischen) Spender-T-Zellen (Moosmann et al. 2010; Weinstock et al. 2006) bzw. virus-spezifischen T-Zellen eines „Third-Party“-Spenders.

*spezielle
Komplikationen*

Die Entstehung von therapieassoziierten hämatologischen Neoplasien (u. a. t-MDS/t-AML) sowie soliden Tumoren wird als Folge der Therapie sowohl nach autologer Transplantation als auch nach allo-SZT beobachtet. Viele der Patienten leben heute nach der allo-SZT lange und mit einer guten Lebensqualität und sind somit einem relevanten Risiko für Zweitmalignome ausgesetzt. Nach Hochdosis-Radiochemotherapie und anschließender auto-SCT bei Lymphompatienten beträgt dieses Risiko nach 10 Jahren 12,9% und liegt damit für eine AML um den Faktor 13,2 und für solide Tumoren um den Faktor 2,3 über dem der Normalbevölkerung (Seshadri et al. 2009).

In einer Untersuchung an 1038 Patienten, die aufgrund maligner Erkrankungen, schwerer aplastischer Anämie oder angeborener Defekte des Immunsystems bzw. des hämatopoetischen Systems allogenen transplantiert wurden, zeigte sich bei einer medianen Beobachtungszeit von 10,7 Jahren, dass die Inzidenz für Zweitmalignome (außer t-AML/MDS) bei 3,5% nach 10 Jahren bzw. 12,8% nach 15 Jahren lag. Das Risiko, an einem Malignom zu erkranken, war 3,8-mal höher als bei einer Kontrollgruppe gleichen Alters. In dieser und anderer Analysen zeigten sich die chronische oder akute GvHD, differente HLA-Merkmale, aber auch vorausgegangene Behandlungen als wichtige Risikofaktoren (Baker et al. 2003).

Die Inzidenz von Zweitmalignomen scheint nach auto- wie allo-SZT vergleichbar zu sein. Berücksichtigt werden muss weiterhin die abnehmende Intensität moder-

ner Konditionierungsregime vor allo-SZT, jedoch nicht vor auto-SZT. Eine aktuellere Studie mit 4318 Patienten nach busulfan-/cyclophosphamidbasierter Konditionierung zeigte z. B. nach 6 Jahren eine nur 1,4-fach erhöhte Rate an soliden Tumoren (Majhail et al. 2011). Ob dosisreduzierte RIC-Regime eine geringere Zweitmalignanzinzidenz zur Folge haben, muss die Langzeitbeobachtung zeigen.

Hochdosis-(Radio-)Chemotherapien schädigen die Gametogenese sowie die Produktion von Sexualhormonen. Dies führt zu Unfruchtbarkeit und gonadaler/sexueller Dysfunktion, was die Lebensqualität der Betroffenen stark beeinträchtigen kann. Die genaue Prävalenz von Hypogonadismus nach Stammzelltransplantation ist nicht bekannt, muss jedoch trotz vermindertem Einsatz von besonders gonadotoxischen bestrahlungs- oder alkylanzienbasierten Regimen als hoch vermutet werden (Urbano-Ispizua et al. 2015). Da der allo-SZT meist bereits intensive Chemotherapien vorangegangen sind, sollte eine entsprechende Behandlung mit GnRH-Analoga bzw. eine Kryokonservierung von Spermien bzw. Gewinnung von Eizellen zum Zeitpunkt der Konditionierung bereits erfolgt sein.

Indikationsstellung nach Lymphomentitäten

Follikuläre Lymphome

Das follikuläre Lymphom (FL) stellt zwar die Lymphomentität mit der größten GvL-Sensitivität dar und beinhaltet dadurch auch die Möglichkeit einer Rezidivbehandlung mit Spenderlymphozyten (Andrews 2018), zeigt aber trotz einer publizierten 5-Jahres-Rezidivwahrscheinlichkeit von < 20 %, europaweit zunehmend sinkende Zahlen der allo-SZTs. Das FL ist unter den Lymphomerkkrankungen aktuell die am seltensten allogenen transplantierte Entität.

Eine generelle Aussage zum Stellenwert der allo-SZT beim indolenten Lymphom ist aufgrund der veröffentlichten meist retrospektiven Studien erschwert, unterscheiden sich doch häufig Einschlusskriterien und Krankheitsklassifikationen (ca. 80 % follikuläre Lymphome, 20 % transformierte oder andere Formen). Häufig umfassten die Studien verschiedene Konditionierungsregime und -intensitäten. Eingeschlossene Patienten hatten oft rezidierte und refraktäre Erkrankungen oder konnten aufgrund einer Knochenmarkinfiltration keine auto-SZT erhalten. Generell finden sich in diesen Analysen somit Patienten mit überdurchschnittlich fortgeschrittenen, vorbehandelten und aggressiven Erkrankungen. Auch ist die behandlungsassoziierte Morbidität und Mortalität nach allo-SZT im Vergleich zu alternativen Therapiestrategien erhöht.

Erste erfolgreiche Serien der allo-SZT bei rezidierten/chemotherapierefraktären follikulären Lymphomen wurden ab Mitte der 1990er-Jahre publiziert (van Besien et al. 1995; van Besien et al. 1998; Cosset et al. 1995). Es konnte gezeigt werden, dass die allo-SZT nach myeloablativer Konditionierung (MAC) ein hohes Heilungspotenzial bietet mit Rückfallraten unter 20 %. Demgegenüber stand eine hohe behandlungsassoziierte Mortalität von bis zu 40 %, die zur Selektion jüngerer (< 50 Jahre) und fitterer (Karnofsky-Index > 90 %) Patienten führte (van Besien et al. 2003).

In den letzten zwei Jahrzehnten führten das höhere Alter der Patienten, die sich zur Evaluation einer allo-SZT vorstellten, sowie ihre Komorbiditäten zur Entwicklung und zunehmenden Verwendung von dosisreduzierten Protokollen (RIC). Machte ihr Anteil im Gegensatz zur myeloablativen Konditionierung (MAC) 1997 nur knapp 10 % der SZT aus, waren es 2002 schon etwa 80 %. Die Ergebnisse einer

Reihe klinischer Studien mit der RIC-SZT zeigten erwartungsgemäß niedrige Raten für die behandlungsassoziierte Mortalität und hohe Raten für das Gesamt- und ereignisfreie Überleben (Khouri et al. 2001; Faulkner et al. 2004; Morris et al. 2004; Kusumi et al. 2005; Khouri et al. 2012). Im Gegensatz dazu gibt es aber auch Studien, die ein erhöhtes Risiko für die behandlungsassoziierte Mortalität nach RIC-SZT im Gegensatz zur MAC-SZT nahelegten, aufgrund höherer Raten von akuter und chronischer GvHD und infektiösen Komplikationen (Vigouroux et al. 2007; Rezvani et al. 2008), aber auch – interessanterweise – durch Rezidive (Hari et al. 2008). Höhere Rezidivfreiheit bei dosisreduzierter Konditionierung war mit dem Auftreten einer cGvHD assoziiert (Schmitz et al. 2007).

Eine retrospektive Analyse der Daten des Deutschen Stammzellregisters ging nochmals der Frage nach, welche Patienten mit follikulärem Lymphom von einer allo-SZT profitieren: 146 Patienten aus den Jahren 1998–2008 wurden analysiert, die durch eine referenzpathologische Untersuchung eindeutig als follikuläre Lymphome klassifiziert worden waren. Alle Patienten waren bereits intensiv vorbehandelt, 33 von ihnen chemotherapierefraktär. Das Gesamtüberleben nach 1, 2 und 5 Jahren betrug 68 %, 60 % und 52 %. Die behandlungsassoziierte Mortalität an Tag 100 belief sich auf 16 %. Auch 40 % der chemotherapierefraktären Patienten zum Zeitpunkt der allo-SCT waren Langzeitüberlebende.

Eine große Registeranalyse zur Wirksamkeit der allo-SZT bei FL-Rezidiv nach autologer SZT zeigte deutlich verlängerte Remissionszeiten nach allo-SZT im Vergleich zur vorausgegangenen auto-SZT.

Hierbei wurden 183 Patienten bei einem medianen Follow-up von 59 Monaten ausgewertet. Nach auto-SZT betrug die mediane Remissionsdauer 14 Monate, nach RIC-allo-SCT 43 Monate. Das 5-Jahres-PFS und -OS nach RIC-allo-SZT lag bei 48 % und 51 % (Robinson et al. 2016).

Aktuell konnte gezeigt werden, dass bei einer Remissionsdauer nach Standard-Immunochemotherapie von unter 24 Monaten oder bei primärer Refraktärität von einer ungünstigen Prognose auszugehen ist (progression of disease within 24 months; POD24) (Casulo et al. 2015).

Die Entscheidung zur allo-SZT sollte individuell und abhängig vom klinischen Verlauf gestellt werden (Sureda et al. 2015; Kahl 2017). Im Gegensatz zum DLBCL und dem MCL gibt es zum aktuellen Zeitpunkt keine Zulassung für ein CAR-T-Zell-Produkt in dieser Indikation. Dennoch zeigen Anti-CD20-gerichtete Therapien inklusive der Anti-CD20-gerichteten Erhaltungstherapien sowie die Weiterentwicklung von Salvage-Therapien inklusive Lenalidomid und weitere zielgerichtete Therapiestrategien auch bei fortgeschrittener Erkrankung eine gute Wirksamkeit. Aufgrund der derzeitigen Datenlage empfehlen wir die frühzeitige Vorstellung der Patienten zur Evaluation einer allo-SZT bei Rezidiv nach auto-SZT. Dies gilt insbesondere bei einer kurzen Remissionsdauer von unter 12 Monaten oder bei Patienten mit einer Remissionsdauer nach Standard-Immunochemotherapie von unter 24 Monaten, wenn keine Stammzellmobilisierung möglich ist (Hamadani et al. 2017; Montoto et al. 2007; Montoto et al. 2013; Sureda et al. 2015; Kahl 2017) und somit also eine zunehmende Erschöpfung der hämatopoetischen Reserve vorliegt oder bereits eine therapieassoziierte myeloische Neoplasie zu diagnostizieren ist. Auch bei Patienten mit aggressivem Verlauf, also chemoimmuntherapierefraktärer Erkrankung, sowie bei Patienten, bei welchen keine anhaltende Remission durch eine auto-SZT zu erwarten ist, kann eine allo-SZT evaluiert werden, wobei eine Konditionierung mit Ganzkörperbestrahlung in Erwägung gezogen werden sollte (Heinzlmann et al. 2016).

*individuelle
Indikationsstellung*

Mantelzellymphome

Behandlungsansätze

Trotz der erheblichen Fortschritte in der Entwicklung von neuen, insbesondere molekular zielgerichteten Therapieoptionen bietet die allo-SZT auch weiterhin einen kurativen Behandlungsansatz des Mantelzellymphoms. Seit 1990 wird immer wieder über die Effektivität der allogenen SCT berichtet, nicht zuletzt wie immer beruhend auf dem Graft-versus-Lymphoma-Effekt (GvL), wobei die Datenlage sich auf kleine Fallzahlen und wenige prospektive Studien stützt (Cook et al. 2010; Marks et al. 2002). Trotz der häufig intensiven Vortherapien inklusive auto-SZT und relevanter Begleiterkrankungen konnte mit RIC-Protokollen von verschiedenen Transplantationsgruppen eine effektive Remissionsinduktion bei akzeptabler NRM gezeigt werden (Cook et al. 2010; Le Gouill et al. 2012; Fenske et al. 2014; Dietrich et al. 2014). Eine multizentrische retrospektive Analyse der EBMT (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*) zeigte für 80 Patienten mit Rezidiv nach auto-SZT ein 2-Jahres-Gesamtüberleben (OS) von 48% nach allo-SZT (71% RIC) bei einer TRM von 30%. Die Subgruppe der Patienten mit chemotherapiesensitivem Rezidiv > 1 Jahr nach auto-SCT erreichte ein 2- und 5-Jahres-OS von 60% (95%-KI 35%–85%) (Dietrich et al. 2014).

Auch eine Langzeitanalyse konnte die Effektivität der allo-SZT zeigen. So wurde bei 70 Patienten nach nicht myeloablativer allo-SZT und einer medianen Nachbeobachtungszeit von 7,1 Jahren ein 5-Jahres-Überleben von 55% und ein progressionsfreies 5-Jahres-Überleben von 46% berichtet. Die NRM betrug 28% (Vaughn et al. 2015).

Für Patienten mit chemotherapierefraktärer Erkrankung sind wenige Daten verfügbar. *Hamadani* et al. (Hamadani et al. 2013) zeigten für 128 Patienten mit chemotherapierefraktärer Erkrankung und im Median 4 Vortherapien nach unterschiedlichen RIC-Regimen ein 3-Jahres-PFS und -OS von 25% bzw. 30% bei einer TRM von 43%.

medizinisch fitte Patienten

Entsprechend sollten grundsätzlich jüngere, „medizinisch fitte“ Patienten, insbesondere bei Rezidiv nach auto-SCT und ggf. auch nach Versagen einer molekular zielgerichteten Therapie, nach den aktuellen, internationalen Empfehlungen zur Evaluation einer allo-SZT in einem Transplantationszentrum vorgestellt werden (Dreyling et al. 2017). Einschränkend ist zu bemerken, dass es allerdings zum jetzigen Zeitpunkt keine suffiziente Strategie zur Identifizierung von Patienten mit Hochrisikokonstellation gibt, die primär in Remission eine allo-SZT als Konsolidierungstherapie erhalten sollten (Robinson et al. 2015; Dreyling et al. 2014). Auch bei primär chemotherapierefraktärer Erkrankung ist eine allo-SZT zu erwägen. Einen vielversprechenden Ansatz stellt dabei die HLA-haploidentische SZT unter Einsatz von hoch dosiertem Posttransplantations-Cyclophosphamid dar. Im Rahmen eines sequenziellen Therapiekonzepts waren damit bei Patienten mit aggressiver Verlaufsform bemerkenswerte Ergebnisse mit guter Krankheitskontrolle und niedriger TRM zu verzeichnen (Zoellner et al. 2015). Dieses Konzept wird aktuell im Rahmen der Charly-Studie, einer prospektiven multizentrischen Phase-II-Studie, geprüft (EudraCT 2015–003920–30).

sequenzielles Therapiekonzept

Mit der Einführung von Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren (BTKi) als „standard of care“ Salvage-Therapie sowie der Zulassung von Brexucabtagene autoleucler für das rezidierte/refraktäre MCL muss der Stellenwert der allo-SZT im therapeutischen Algorithmus re-evaluiert werden. In einem aktuellen Konsensus-Projekt wird die allo-SZT nur noch für jene Patienten empfohlen, welche ein Therapieversagen auf CAR-T-Zellen aufweisen oder für Letztere nicht verfügbar sind. Demnach

Stellenwert der allo-SZT

rutscht die allo-SZT als solche in die Viertlinientherapie nach Versagen auf Induktionstherapie, BTKi und CAR-T-Zellen. Bei Nicht-Verfügbarkeit von CAR-T-Zellen sollte die allo-SZT weiterhin als Konsolidierungstherapie nach Ansprechen auf BTKi bei Hochrisikopatienten sowie auch bei nicht Erreichen einer kompletten Remission nach Standardinduktionstherapie und BTKi erfolgen (Visco C, BJH 2019). Mit dem Aufkommen neuer therapeutischer Agentien wie Venetoclax- und Phosphatidylinositol-3-Kinase-delta(PI3K)-Inhibitoren ist anzunehmen, dass sich der Stellenwert der allo-SZT auch bei dieser Lymphomentität in nächster Zukunft erneut verändern wird.

Aggressive B-Zell-Lymphome

Trotz erheblicher Fortschritte im molekularen Verständnis der diffus großzelligen B-Zell-Lymphome (DLBCL) stellt die Rezidivtherapie dieser Lymphomentität, insbesondere bei Rezidiv nach auto-SZT, eine therapeutische Herausforderung dar. Die kurative Wirksamkeit der allo-SZT basiert auch beim aggressiven B-Zell-Lymphom, vor allem auf den über Immuneffektorzellen vermittelten GvL-Effekt. Indizien hierfür ergeben sich durch die Tatsachen, dass (1) eine Modifikation der Immunsuppression ein Rezidiv nach allo-SZT umgehen kann und (2) durch eine nicht-myeloablative Konditionierungstherapie vor allo-SZT ein Langzeitüberleben bei Patienten mit Rezidiv nach auto-SZT erreicht werden kann. Bei progressionsfreien Langzeitüberlebensraten von 30–40% oder weniger, wenn mittels einer „intention-to-treat“ Analyse berechnet, scheint v.a. das DLBCL im Vergleich zu anderen Lymphomentitäten weniger GvL-sensitiv zu sein (Urbano-Ispizua et al. 2015; Dreger et al. 2020; Selberg et al. 2021).

Überlebenszeitanalysen der wichtigsten Studien zur allo-SZT beim DLBCL schwanken erheblich und reichen von einem OS von 28–80% bis zu einem PFS von 12–80%. Auch was Toxizität (NRM 9–55%) und GvHD-Inzidenzen (17–64%) angeht, zeigen sich große Unterschiede. Die Variabilität in den Ergebnissen erklärt sich vor allem dadurch, dass diese Studien fast ausschließlich retrospektiv sind und dadurch einem gewissen Selektionsbias unterliegen, wobei gleichzeitig verschiedene Spendertypen und Transplantationsplattformen eingesetzt wurden. Hinzu kommt, dass in diesen Studien zum Teil der Bericht auch entitätenübergreifend erfolgte und der Einschluss von Patienten mit einem unterschiedlichen Remissionsstatus zum Zeitpunkt der Transplantation möglich war, wobei in den letzten Jahren der Remissionsstatus zum Zeitpunkt der allo-SZT als wichtigster prognostischer Faktor herausgearbeitet werden konnte.

Zu den wichtigsten Studien, welche eine allo-SZT beim aggressiven B-Zell-Lymphom rechtfertigen, gehören die nachfolgenden:

Die DSHNHL (*Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome*) konnte 2014 mit den Ergebnissen der DSHNHL-R3-Studie den Stellenwert der allo-SZT bei Patienten mit refraktärer Erkrankung, Frührezidiv (< 12 Monate) oder Rezidiv nach auto-SZT unterstreichen. In diese prospektive randomisierte Phase-II-Studie wurden 84 Patienten, davon 61 mit aggressivem B-Zell-Lymphom, eingeschlossen. Das Gesamtüberleben nach 1 Jahr und 3 Jahren betrug 52% bzw. 42% bei einer 1-Jahres-NRM von 35% (Glass et al. 2014).

Eine retrospektive Auswertung der Langzeitergebnisse nach allo-SCT von 1438 Patienten nach nicht-myeloablative-/RIC-Konditionierung konnte aktuell eine Gleichwertigkeit des HLA-haploidentischen Spenderkonzepts, unter Verwendung

von hoch dosiertem Posttransplantations-Cyclophosphamid (PTCy), im Vergleich zu HLA-identischen Geschwisterspendern (MSD) und HLA-gematchten Fremdspendern (MUD) zeigen. Das 3-Jahres-OS, -PFS sowie die NRM nach haplo-SZT mit PTCy lag bei 46%, 38% und 22%, wobei sich kein signifikanter Unterschied in einer multivariaten Analyse zu den MSD-/MUD-Spendern zeigen ließ. Interessanterweise zeigte sich nach 2 Jahren eine niedrigere kumulative Inzidenz von chronischer GvHD bei den haploidentisch transplantierten Patienten (18%) im Vergleich zu den Patienten, die mit einem MSD (48%) und MUD (27% bei T-Zell-Depletion bzw. 57% ohne T-Zell-Depletion) transplantiert worden waren (Dreger et al. 2019). Somit konnte hier durch den Einsatz der HLA-haploidentischen Transplantation mit PTCy die deutliche Verringerung einer schwerwiegenden Langzeitkomplikation, die wesentlich zur Morbidität und Mortalität der Patienten nach allo-SZT beiträgt, erreicht werden, ohne dass das Überleben bzw. die Rezidivrate negativ beeinflusst wurde.

Einsatz der allo-SZT

Die publizierten Ergebnisse zur allo-SZT rechtfertigen insgesamt den Einsatz der allo-SZT bei einem Rezidiv nach auto-SCT (nach chemotherapiesensitiver Erkrankung) sowie bei ausgewählten Patienten mit primär refraktärer Erkrankung oder frühzeitig (< 1 Jahr) rezidivierter Erkrankung.

Es besteht seit 2018 bei rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom die Zulassung für aktuell zwei CAR-T-Zell-Präparate, welche den Einsatz der allo-SZT bei dieser Lymphomentität weitestgehend ersetzt haben (Dreger et al. 2020) und aktuell head-to-head mit der auto-SZT in der Zweitlinientherapie eingesetzt werden. Ein preliminärer Vergleich zwischen allo-SZT und CAR-T-Zell-Therapie zeigte ein tendenziell besseres OS für die mit den CAR-T-Zellen behandelten Patienten, vor allem aufgrund einer niedrigeren NRM (Dreger et al. 2020). Einschränkend sollte aber erwähnt werden, dass vor allem die signifikant unterschiedliche Nachbeobachtungszeit und der Einschluss von DBLCL-Patienten, welche unter Bedingungen einer möglicherweise merkbar schlechteren supportiven Therapie eingeschlossen wurden, die Analyse möglicherweise beeinflussen.

Die Indikationsstellung zur allo-SZT sollte in der CAR-T-Zell-Ära beim DLBCL erst dann gestellt werden, wenn diese versagt haben oder technisch nicht durchführbar sind.

Reife T-Zell-Lymphome

Unter den aggressiven Lymphomen stellen die reifen T-Zell-Lymphome (etwa 10–15%) eine besondere Herausforderung dar. Mit etwa 60% sind das periphere T-Zell-Lymphom not otherwise specified (PTCL NOS), das angioimmunoblastische T-Zell-Lymphom (AITL) und das ALK-negative anaplastische großzellige Lymphom (ALK-negatives ALCL) die häufigsten Subtypen (Swerdlow et al. 2008). Obwohl diese Entitäten im Einzelnen sehr unterschiedlich in ihrer Pathologie und Klinik erscheinen können, werden sie in der Regel ähnlich behandelt (Moskowitz et al. 2014).

Im Gegensatz zu den B-Zell-Lymphomen gab es, mit Ausnahme des anaplastischen großzelligen T-Zell-Lymphoms, in der letzten Dekade keine wesentlichen therapeutischen Innovationen in der Behandlung dieser Subentität.

Einige, meist retrospektive Studien konnten in den letzten Jahren die Effektivität der allo-SZT bei diesen Subtypen insbesondere bei primär refraktären Verläufen oder rezidivierter Erkrankung darstellen und sichern.

Bereits 2008 veröffentlichten *Le Gouill et al.* die Ergebnisse von 77 Patienten mit reifen T-NHLs unterschiedlicher Histologien, die in 20 verschiedenen französischen Zentren behandelt worden waren. Zum Zeitpunkt der allo-SZT hatten 31 Patienten eine komplette und 23 eine partielle Remission erreicht, 23 Patienten litten unter einer refraktären Erkrankung. Für das Gesamtkollektiv betrug das 5-Jahres-OS nach allo-SZT 57% (*Le Gouill et al.* 2008). Zudem berichteten *Czajczynska et al.* 2013 von 24 Patienten ($n = 9$ PTCL, 5 AITL, 3 ALK-negative ALCL, 1 ALK-positives ALCL, andere, $n = 7$), die mit einem cladribinhaltigen Salvage-Regime behandelt worden waren und in der Folge eine allo-SZT erhielten. 21 der 24 Patienten litten zum Zeitpunkt des Salvage-Regimes unter einer progredienten Erkrankung oder einem Rezidiv. Das 3-Jahres-OS lag bei 42%, mit einem stabilen Plateau nach 24 Monaten als Hinweis auf ein länger andauerndes krankheitsfreies Überleben (*Czajczynska et al.* 2013).

Aufgrund des guten Ansprechens von refraktären und rezidivierten Patienten mit T-Zell-Lymphomen mit akzeptabler TRM wurde der Stellenwert einer frühzeitigen allo-SZT bei jüngeren Patienten untersucht. *Corradini et al.* berichteten 2014 über die Ergebnisse einer Phase-II-Studie, in die 61 „medizinisch fitte“ und weniger als 60 Jahre alte Patienten bei Erstdiagnose eines peripheren T-Zell-Lymphoms eingeschlossen wurden (*Corradini et al.* 2014). Die Hauptanzahl der Patienten litt unter einem PTCL ($n = 33$ PTCL NOS, 12 ALK-negative ALCL, 14 AITL und 2 EATL). Diese Patienten erhielten 2 Zyklen CHOP (Cyclophosphamid, Adriamycin, Vincristin, Prednison)-21 plus Alemtuzumab (30 mg) gefolgt von 2 Zyklen Hochdosischemotherapie. In der Folge erhielten die Patienten in Remission je nach Verfügbarkeit eines Spenders eine allo-SZT oder eine auto-SCT. 18 von 61 Patienten wurden aufgrund einer unter der Therapie progredienten Erkrankung nicht transplantiert, 5 weitere Patienten verstarben an therapieassoziiertem Toxizität. 23 Patienten erhielten eine allo-SCT, 14 eine auto-SZT. Nach einem medianen Follow-up von 40 Monaten wurden ein PFS von 44% und ein OS von 49% erreicht. Insgesamt wurden letztlich nur 27 von 61 Patienten allogent transplantiert, sodass formal kein Vergleich zwischen der allo-SZT und der auto-SZT möglich war.

Frühzeitig beendet wurde die Rekrutierung der prospektiven AATT-STUDIE der DSHNHL (DSHNHL 2006–1A), in der nach Erstlinientherapie mit 4 x CHOEP-14 gefolgt von DHAP randomisiert entweder eine auto-SZT oder eine allo-SZT durchgeführt wurde. Als Gründe hierfür wurden die Unmöglichkeit angegeben, den primären Endpunkt (Verbesserung des ereignisfreien Überlebens durch die frühzeitige allo-SZT) zu erreichen, und die hohe Rate an relevanten und auch tödlichen Nebenwirkungen, die im Rahmen der Studie aufgetreten waren (*Schmitz et al.* 2014). Insgesamt ist somit ein prospektiver Vergleich der auto-SCT versus allo-SZT bisher nicht gelungen.

In einer retrospektiven Auswertung von 84 Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung (darunter 22 Patienten mit progredienter Erkrankung unter der letzten Salvage-Therapie, 19 Patienten mit einer auto-SCT als Vortherapie) konnten bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 15,5 Monaten ein geschätztes 3-Jahres-Überleben von 38% und ein DFS von 37% gezeigt werden (*Wulf et al.* 2019). Als Konditionierungsregime wurden Fludarabin, Busulfan und Cyclophosphamid verwendet, wobei die geschätzte kumulative NRM-Rate bei 36% nach 1 Jahr und 49% nach 5 Jahren angegeben wurde (*Wulf et al.* 2019).

Ermutigende Ergebnisse konnten für Patienten mit peripheren T-Zell-Lymphomen insbesondere auch nach HLA-haploidentischer Transplantation unter Einsatz von hoch dosiertem Posttransplantations-Cyclophosphamid (PTCy) gezeigt werden,

*auto-SZT versus
allo-SZT*

*HLA-haploidentische
Transplantation unter
Einsatz von PTCy*

wobei 50% dieser Patienten an einer chemotherapierefraktären Erkrankung litten. Bei niedriger 1-Jahres-TRM (10%) wurde ein 2-Jahres-PFS von 40% erzielt (Kanakry et al. 2013). Auch wir konnten unter Einsatz dieser neueren HLA-haploidentischen Transplantationsform im Rahmen eines sequenziellen Therapiekonzepts insbesondere auch bei Patienten mit aggressiven Verlaufsformen, die unter einer chemotherapierefraktären Erkrankung litten und vor der allo-SZT keine Remission erreicht hatten, beachtenswerte Therapieergebnisse bei niedriger TRM erzielen (Zöllner et al. 2015). Die HLA-haploidentische Transplantation unter Einsatz von PTCY zur GvHD-Prophylaxe stellt inzwischen weltweit eine gut verträgliche und effektive Alternative dar.

Zusammenfassend sollten grundsätzlich jüngere, „medizinisch fitte“ Patienten, insbesondere bei Rezidiv nach autologer SZT, aber auch bei chemotherapierefraktärer Erkrankung, zur Evaluation einer allo-SZT in einem Transplantationszentrum vorgestellt werden (Kharfan-Dabaja et al. 2017; d'Amore et al. 2015).

Morbus Hodgkin

Die meisten Patienten mit Morbus Hodgkin erreichen selbst in fortgeschrittenen Stadien durch eine Standardchemotherapie sehr hohe Remissionsraten. Bei rezidierten Patienten kann die auto-SZT – gegebenenfalls zusammen mit einer Erhaltungstherapie mit Brentuximab-Vedotin – in über der Hälfte der Patienten zum Langzeitüberleben führen. Somit stellt die allogene SZT beim M. Hodgkin weiterhin keine Standardtherapie in der Rezidivsituation dar.

Bei jungen Patienten, die ein Rezidiv – insbesondere ein sehr frühes Rezidiv – nach auto-SZT erleiden oder refraktär sind auf vorherige Standard-Chemotherapien, kann diese jedoch – bevorzugt innerhalb von Studienkonzepten – in Erwägung gezogen werden.

Durch antikörperbasierte Therapien wie Brentuximab-Vedotin konnten alternativ zwar auch bei refraktären und mehrfach rezidierten Patienten sehr gute Gesamtansprechraten von 75% gezeigt werden (Gopal et al. 2015). Da jedoch die mittleren progressionsfreien Überlebenszeiten bei 9,3 Monaten liegen, scheint Brentuximab-Vedotin in der Rezidivsituation nur in wenigen Fällen langanhaltende Remissionen erzielen zu können und ist daher in erster Linie als überbrückende Therapie anzusehen, mit der Empfehlung zur nachfolgenden konsolidierenden allo-SZT.

Mittels der PD-1-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab konnten in der Rezidivtherapie nach Therapie mit Brentuximab-Vedotin ebenso sehr gute Ansprechraten von 60–75%, darunter komplette Remissionsraten bis zu 23%, gezeigt werden (Younes et al. 2016; Chen et al. 2017; Ansell et al. 2014). Diese scheinen der aktuellen Datenlage nach länger anhaltend zu sein, sodass für bestimmte Patienten – besonders im Falle des frühen Erreichens einer kompletten Remission – dauerhafte Remissionen möglich erscheinen. Bisher wurde keine maximale Therapiedauer festgelegt, Therapiezeiträume von bis zu 3 Jahren sind beschrieben worden. Unter welchen Bedingungen eine PD-1-Therapie sicher abgesetzt werden kann, wird derzeit geprüft, ebenso müssen weitere zukünftige Studien den Stellenwert der PD-1-Inhibition bei rezidierten Patienten nach auto-SZT alternativ zur allo-SZT zeigen. Es gibt zunehmende Evidenz dafür, dass Checkpoint-Inhibitoren vor allo-SZT mit einer erhöhten Morbidität insbesondere hinsichtlich höhergradiger akuter GvHD (Grad III–IV) verbunden sind. Die Inzidenzen der chro-

nischen GvHD und NRM unterscheiden sich hierbei wohl nicht zu nicht mit PD1-Inhibitoren vorbehandelten Patienten (Merryman 2017). Eine neuere retrospektive Studie an 209 HL-Patienten nach allo-SZT konnte zeigen, dass ein ausreichender Abstand zwischen PD1-Inhibitor-Applikation und allo-SZT sowie der Einsatz von PTCY einen günstigen Einfluss auf das Outcome hat und das Auftreten einer akuten GvHD reduzieren kann (Merryman 2021).

Im Falle der allo-SZT kommt in der Regel die dosisreduzierte Konditionierung (RIC) zum Einsatz, aufgrund derer bei deutlicher Reduktion von Toxizität und transplantationsassoziiierter Mortalität die Zahl an allogenen Stammzelltransplantationen auch bei intensiv vorbehandelten Patienten in den vergangenen Jahren deutlich gestiegen ist.

*dosisreduzierte
Konditionierung*

Rationale für die dosisreduzierte allo-SZT sind hierbei u. a. die Ergebnisse von 168 refraktären/rezidierten Patienten, die zwischen 1997 und 2001 transplantiert worden sind. In dieser Analyse hatte sich eine geringere NRM für die Patienten mit dosisreduzierter im Vergleich zu einer myeloablativen Konditionierung ergeben (Sureda et al. 2008; Robinson et al. 2009). Bei 91 pädiatrischen Patienten konnte hingegen kein Unterschied bezogen auf die NRM, jedoch ein um den Faktor 4,4 erhöhtes Risiko für Spätrezidive (Rezidive > 9 Monate nach allo-SZT) nach RIC gezeigt werden (Claviez et al. 2009).

Die größte retrospektive Studie zu dieser Fragestellung wurde von der EBMT durchgeführt. Anhand von 285 Patienten nach RIC-SZT konnten die Chemosensitivität der Erkrankung, ein Alter > 45 Jahre, die körperliche Verfassung und eine Transplantation vor 2002 als Risikofaktoren für eine höhere NRM identifiziert werden. Bei Abwesenheit dieser Faktoren betrug die NRM nach 3 Jahren lediglich 12,5%, bei Vorliegen von zwei dieser Faktoren dagegen bis zu 46%. Das progressionsfreie Überleben lag in Abhängigkeit von den Risikofaktoren zwischen 8% und 42%, das Gesamtüberleben nach 3 Jahren bei 25–56%. Es zeigte sich ein Ansprechen auf Gabe von Spenderlymphozyten (DLI) in 32% sowie eine niedrigere Rezidivrate bei Vorliegen einer cGvHD als Hinweise auf einen GvL-Effekt (Robinson et al. 2009).

Vergleichbare Daten zeigte die HD-R-allo-Studie der *Lymphoma Working Party* der EBMT. In dieser prospektiven Studie wurden 78 Patienten nach einem RIC-Protokoll allogene transplantiert. Hierbei standen einer moderaten NRM von 19% Rezidivraten von bis zu 59% nach 3 Jahren gegenüber. Mit 36% war die Rezidivrate bei Patienten mit cGvHD deutlich niedriger und nach alleiniger DLI zeigte sich bei 40% der behandelten Patienten ein Ansprechen – beides deutliche Hinweise auf einen GvL-Effekt. Das 1-Jahres-OS konnte auf 71% gesteigert werden, bei Vorliegen einer chemosensitiven Erkrankung sogar auf 80%. Das Gesamtüberleben nach 3 Jahren betrug dennoch nur 43% (Claviez et al. 2009).

Vielversprechende Daten wurden in den letzten Jahren für HLA-haploidentische Knochenmarktransplantationen mit der Gabe von Posttransplantations-Cyclophosphamid als Immunsuppression publiziert (Luznik et al. 2008). Diese retrospektive Analyse zeigte bei allerdings vergleichsweise kleinen Patientenzahlen (n = 94) eine sehr niedrige transplantationsassoziierte Mortalität von 4% sowie ein 4-Jahres-DFS von über 60%. Somit stellt die haploidentische Transplantation sicher eine gute Alternative gerade für die Patienten dar, für die kein HLA-identischer Spender verfügbar ist, bzw. für solche, die an einer aggressiven Erkrankung leiden, sodass die Zeitspanne bis zur Identifikation eines HLA-kompatiblen Fremdspenders nicht überbrückt werden kann. Zukünftig müssen weitere Studien evaluieren, ob diese neue Transplantationsform über die HLA-Disparität bei HLA-

haploidentischer Transplantation durch Ausnutzung des GvL-Effektes (und bei Einsatz von Posttransplantations-Cyclophosphamid) der HLA-identischen Transplantation sogar überlegen sein könnte. Hierzu erfolgten jeweils große retrospektive CIBMTR- und EBMT-Analysen, welche die HLA-haploidentische Transplantation mit der HLA-gematchten Transplantation verglichen. In der EBMT-Analyse konnte gezeigt werden, dass die Rezidivinzidenz verglichen zu Geschwistertransplantation bei Verwendung einer HLA-haploidentischen Spenders Transplantation ist und gleichzusetzen ist mit der von HLA-gematchten Fremdspendertransplantationen (Martinez et al. 2017). Auch in der CIBMTR-Analyse bestätigte sich die niedrigere Rezidivinzidenz, ohne allerdings einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben zu haben (Ahmed et al. 2019). Aufgrund des retrospektiven Charakters der Analysen sind diese sicherlich kritisch zu sehen und sollten perspektivisch prospektiv reevaluiert werden.

Zusammenfassend qualifizieren zum aktuellen Zeitpunkt nur junge Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin-Lymphom nach auto-SZT für eine allo-SZT. Die Rezidivrate verbleibt hier vergleichsweise hoch, allerdings ist der klinisch nutzbare GvL-Effekt ermutigend. Eine risikoadaptierte Konditionierung bzw. der Einsatz von DLI sind Optionen, um eine Verbesserung der Gesamtprognose zu erreichen. HLA-haploidentische Knochenmarktransplantationen stellen eine vielversprechende Option dar, allerdings ist der genaue Stellenwert dieser Therapieform noch in prospektiven Studien zu evaluieren.

Eine überbrückende Therapie mit beispielweise Brentuximab-Vedotin im Vorfeld kann die Ausgangssituation für zuvor refraktäre Patienten deutlich verbessern, der Stellenwert der vielversprechenden PD-1-Inhibition alternativ zur allo-SZT muss in zukünftigen Studien geprüft werden.

GvL-Effekt

Chronische lymphatische Leukämie

Die autologe Stammzelltransplantation nach Hochdosistherapie spielt in der Behandlung der CLL keine Rolle mehr. Auch die allo-SZT ist angesichts der zahlreichen neueren und gut verträglichen Therapieoptionen der CLL eine selten gewählte Therapieoption geworden, die jüngeren Patienten ohne höhergradige Begleiterkrankungen in speziellen Risikosituationen vorbehalten bleibt. Unbestritten bleibt die allo-SZT für diese Patienten die Therapie mit dem höchsten kurativen Potenzial (van Gelder et al. 2017).

Der therapeutische Effekt der allo-SZT beruht im Wesentlichen auf dem hauptsächlich durch allogene T-Lymphozyten medierte Graft-versus-Leukemia(GvL)-Effekt, der belegt wird durch eine erhöhte Rezidivrate bei Einsatz von T-Zell-depletierten Transplantaten (Gribben et al. 2005), eine geringere Rezidivrate bei chronischer Graft-versus-Host-Disease (cGvHD) (Bottcher et al. 2011) und das Erreichen einer Negativität für eine minimale Resterkrankung (minimal residual disease, MRD) nach allo-SZT unter chronischer GvHD, bei Absetzen der Immunsuppression oder Transfusion von Spenderlymphozyten (Schetelig et al. 2003; Farina et al. 2009). Anhaltende MRD-Negativität kann in ca. 50 % der allogenen transplantierten CLL-Patienten erreicht werden und gilt als Surrogatmarker für die Ausheilung der Erkrankung. In einer aktuellen großen Registeranalyse werden 10 Jahre nach allo-SZT ein eventfreies Überleben von 28 % (95 %-KI: 25–31 %), ein Gesamtüberleben von 35 % (95 %-KI: 32–28 %) und eine transplantationsassoziierten Mortalität (TRM) von 40 % (95 %-KI: 37–42 %) berichtet (van Gelder et al. 2017).

in speziellen Risikosituationen

Indikation zur allo-SZT

Unabhängig von der gewählten Primärtherapie haben Patienten mit einem Richter-Syndrom sowie Patienten mit einer therapieassoziierten myeloischen Neoplasie (meist ein MDS) eine Indikation zur allo-SZT. Darüber hinaus sollte die Indikation zur allo-SZT bei Patienten mit Hoch-Risiko-CLL, definiert u. a. durch eine TP53-Mutation oder unmutierten IgVH-Status, oder Patienten mit einer Remissionsdauer < 2 Jahre diskutiert werden, wenn sie auf mindestens eine Therapie mit einem *Pathway*-Inhibitor (PI) nicht oder nicht mehr angesprochen haben (Dreger et al. 2014). Dabei sind folgende Aspekte zu berücksichtigen (Schetelig et al. 2019):

- Abschätzung des individuellen Risikos einer TRM mittels Risikoscores wie dem HCT-Comorbidity-Index (HCT-CI), dem PAM-Score oder dem EBMT-Risk-Score (Letzterer berücksichtigt auch den zur Verfügung stehenden Spender)
- Abschätzung des Risikos langfristiger Nebenwirkungen einer alternativen konventionellen Therapie, die einer späteren allo-SZT entgegenstehen könnten
- Abschätzung des Risikos für eine Richter-Transformation
- Die Ergebnisse einer allo-SZT sind im Stadium der refraktären Erkrankung deutlich schlechter als bei kontrollierter Erkrankung. Bei potenziellen Transplantationskandidaten sollte daher vor Konditionierungsbeginn eine gute Krankheitskontrolle erreicht werden. Demzufolge ist bei Patienten mit Rezidiv oder Progress unter einer PI-Therapie vor Entscheidung gegen eine allo-SZT das Risiko zu berücksichtigen, bei einem späteren Progress keine effektive Salvage-Therapie zur Induktion einer guten Krankheitskontrolle vor einer allo-SZT zur Verfügung zu haben. Umgekehrt sollte entsprechenden Risikopatienten, die durch eine Salvage-Therapie zumindest eine partielle Remission erreicht haben, die allo-SZT im Stadium der kontrollierten Erkrankung angeboten werden.
- Bezüglich des zur Remissionsinduktion vor allo-SZT zu wählenden Therapieregimes gibt es – bei Fehlen von kontrollierten Studien – keine Hinweise auf spezifische Vor- oder Nachteile für die spätere Transplantation. Daher sollte, basierend auf der individuellen Krankheitsgeschichte, das Regime mit der größten Aussicht auf Induktion einer Remission gewählt werden.

Hochrisiko-CLL

Krankheitskontrolle vor Konditionierungsbeginn

Konditionierung vor allo-SZT

Prinzipiell ist keine Standardkonditionierung definiert. Nachdem die allogene Immunreaktion (Graft-versus-Leukemia-Effect, GvL) das entscheidende therapeutische Prinzip für das Erreichen von MRD-Negativität und Langzeitremission einer CLL darstellt, erscheint eine toxische Standardkonditionierung nur in seltenen Fällen von aktiver, hoch proliferativer Erkrankung sinnvoll. Die besten Langzeitergebnisse wurden demzufolge nach reduzierter Konditionierung (RIC) berichtet (Sorró et al. 2008; Kramer et al. 2017). Unter diesen Protokollen beträgt die transplantationsassoziierte Frühmortalität < 5 % (Dreger et al. 2014).

Dosis-reduzierte Konditionierung (RIC)

Therapie nach allo-SZT

Auch bei der CLL wird die allo-SZT nicht mehr als alleinige kurative Therapie, sondern als Plattform für Erhaltungstherapie oder frühinterventionelle Strategien gesehen. Ein engmaschiges MRD-Monitoring, basierend auf Durchflusszytometrie oder Molekulargenetik, aber auch auf sensitiver Bestimmung des Spender-Chimärismus, ermöglicht die exakte Beurteilung der Remissionstiefe und damit

die Therapiesteuerung. Die Sensitivität der CLL auf frühe, GvL-basierte Interventionen wird, wie oben beschrieben, durch das Ansprechen auf Reduktion der Immunsuppression und Transfusion von Spenderlymphozyten belegt. Auf der Grundlage der bisher verfügbaren Daten ist darüber hinaus davon auszugehen, dass alle modernen Therapien, insbesondere auch die PI, nach einer allo-SZT sicher und effektiv eingesetzt werden können.

Zusammenfassung

Obwohl in jüngster Zeit wesentliche therapeutische Innovationen insbesondere für aggressive B-Zell-Lymphome in die klinische Phase eingetreten sind, bleibt die allo-SZT als Urform der Immuntherapie eine effektive, kurative Therapieoption für jene Lymphompatienten, welche auf eine klassische Chemotherapie nicht ansprechen. Die verbesserte Verträglichkeit der Konditionierungsregime sowie die Erweiterung des Spenderpools durch HLA-haploidentische Familienspender mit ihrer hohen Verfügbarkeit sowie auch der grundsätzlichen Möglichkeit, mittels PTCy eine komplikationsarme HLA-haploidentische Blutstammzelltransplantation realisieren zu können, hohe Spen, trägt im Wesentlichen dazu bei, dass die allo-SZT auch weiterhin in aktuellen Therapiekonzepten bei malignen Lymphomen eine wichtige Rolle zum Erreichen eines langfristigen Überlebens einnimmt. Die Weiterentwicklung von Post-Transplantationsstrategien inklusive des Einsatzes von zielgerichteten Therapien unterstützt diese Entwicklung.

Tabelle 1 Indikationen zur allogenen Stammzelltransplantation (allo-SZT)

Entität	Indikation
reifes T-NHL	refraktäre Erkrankung mehrfaches Rezidiv Rezidiv nach autologer Transplantation
FL	Rezidiv nach auto-SZT mit kurzer Remissionsdauer unter 12 Monaten trotz Indikation keine auto-SZT möglich (eingeschränkte Stammzellreserve) refraktäre Erkrankung
MCL	Viertlinientherapie nach Induktionsversagen, BTKi, und CAR-T-Zell-Therapie refraktäre Erkrankung, wenn CAR-T-Zellen nicht möglich Rezidiv nach auto-SZT, wenn CAR-T-Zell-Therapie nicht möglich Rezidiv nach zielgerichteter Therapie, wenn CAR-T-Zell-Therapie nicht möglich Rezidiv nach CAR-T-Zell-Therapie
aggressives B-NHL	Viertlinientherapie nach Induktionsversagen Rezidiv nach CAR-T-Zell-Therapie Rezidiv nach auto-SZT bei nicht möglicher CAR-T-Zell-Therapie refraktäre Erkrankung nach CAR-T-Zell-Therapie
HD	Rezidiv oder refraktär nach auto-SZT
CLL	Richter-Syndrom Rezidiv Hoch-Risiko-CLL (u. a. TP53-Mutation, unmutierter IgVH-Status, Remissionsdauer < 2 Jahre)
PTCL	Rezidiv oder refraktäre Erkrankung

Eine allo-SZT kann generell bei unzureichendem Ansprechen auf Immuno-/Chemotherapie, frühem Rezidiv, Rezidiv nach autologer SZT oder fehlender Möglichkeit einer auto-SZT oder CAR-T-Zell-Therapie erwogen werden. Die Indikationsstellung wird maßgeblich durch die vorliegende Lymphomentität, das Ansprechen auf bisherige Therapien und die Komorbiditäten des Patienten bestimmt. Aufgrund der stetig zunehmenden Therapieoptionen wird eine frühzeitige Vorstellung der Patienten in einem erfahrenen Transplantationszentrum angeraten. Zu Bedenken gilt dabei, dass das beste Zeitfenster für eine allo-SZT dasjenige ist, wenn die Patienten noch wenig gezeichnet sind durch multiple Vortherapien und die Lymphomkrankung nicht refraktär ist, sondern im besten Fall eine Form von Remission (PR oder CR) erreicht hat.

Transplantationszentren und Ansprechpartner für die allogene Blutstammzelltransplantation

LMU-Klinikum der Universität
München-Großhadern
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Marchioninistraße 15
81377 München
Tel. 089 4400-74241
Fax 089 4400-74242
PD Dr. med. J. Tischer,
Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. M. von Bergwelt-Baildon

Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München
Medizinische Klinik III
Ismaninger Straße 22
81675 München
Tel. 089 4140-4111
Fax 089 4140-4879
Dr. med. M. Verbeek
Prof. Dr. Florian Bassermann

Städtisches Klinikum München
Klinikum Schwabing
Klinik für Hämatologie, Onkologie, Immunologie, Palliativmedizin, Infektiologie
und Tropenmedizin
Kölner Platz 1
80804 München
Tel. 089 3068-3371
Fax 089 3068-3827
Dr. med. A. Hausmann
Prof. Dr. med. C.-M. Wendtner
Prof. Dr. Christian Straka

Klinikum Augsburg
II. Medizinische Klinik
Stenglinstr. 2
86156 Augsburg
Tel. 0821 400-2410
Fax 0821 400-4812
Prof. Dr. med. Christoph Schmid
Prof. Dr. med. Martin Trepel

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

Was ist neu?

Durch die Einführung neuer, zielgerichteter Therapien sowie die Weiterentwicklung und Zulassung von CAR-T-Zell-Therapien bei DLBCL und MCL kam es zum Paradigmenwechsel in der Behandlung dieser Lymphomentitäten. Die „European Bone Marrow Transplantation Society“ (EBMT) veränderte in ihren Richtlinien den Stellenwert der allo-SZT bei DLBCL und MCL von „Standard of care“ in „Option erwägen“. Die aktuelle Standardtherapie stellen bei diesen zwei Lymphomentitäten die CAR-T-Zellen dar (Snowden et al. 2022). Erst im Rezidiv oder bei Unmöglichkeit einer CAR-T-Zell-Therapie sollte die allo-SZT weiterhin erwogen bzw. angeboten werden. Für alle anderen Lymphomentitäten bleibt der Stellenwert der allo-SZT als kurative Behandlungsoption bei refraktärer Erkrankung oder Rezidiv nach auto-SZT weiterhin bestehen.

Was sollte beachtet werden?

1. Die allogene SZT kann auch heute und insbesondere für ausgewählte Lymphompatienten weiterhin eine realistische Chance auf langfristige Krankheitsfreiheit oder sogar Heilung bieten.
2. Eine allogene SZT kann generell bei unzureichendem Ansprechen auf Immuno-/Chemotherapie, frühem Rezidiv, Rezidiv nach autologer SZT oder fehlender Möglichkeit einer autologen SZT erwogen werden.
3. Die Indikationsstellung wird maßgeblich durch die vorliegende Lymphomentität, das Ansprechen der Lymphomerkkrankung auf bisherige Therapien sowie die „medizinische Fitness“ bzw. die Komorbiditäten der Patienten bestimmt.
4. Die Möglichkeit einer allogenen SZT sollte möglichst frühzeitig in die Therapieplanung mit einbezogen werden.
5. Durch die stetig zunehmenden Therapieoptionen mit zielgerichteten Therapien und durch die Möglichkeit einer Immuntherapie mit chimären Antigen-Rezeptor-T-Zellen (CAR-T-Zellen) ist eine Therapieplanung an einem mit Zelltherapie erfahrenen Behandlungszentrum dringend zu empfehlen.

Literatur

- Ahmed S et al (2019) Lower Graft-versus Host Disease and Relapse Risk in Post-Transplant Cyclophosphamide-based haploidentical versus matched sibling Donor Reduced-Intensity Conditioning Transplant for Hodgkin Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transpl* 25: 1859–68
- Andrews C (1987) Health centres for women. *N Z Nurs J* 80(8): 14–5
- Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I et al (2014) PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 372(4): 311–9
- Baker KS et al (2003) New malignancies after blood or marrow stem-cell transplantation in children and adults: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 21: 1352–8
- Bashy A et al (2010) T-cell-replete HLA-haploidentical hematopoietic transplantation for hematologic malignancies using post-transplantation cyclophosphamide results in outcomes equivalent to those of contemporaneous HLA-matched related and unrelated donor transplantation. *J Clin Oncol* 31(10): 1310–6
- Bottcher S, Ritgen M, Dreger P (2011) Allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: lessons to be learned from minimal residual disease studies. *Blood Rev* 25: 91–6
- Brown JR et al (2013) Long-term follow-up of reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: prognostic model to predict outcome. *Leukemia* 27: 362–9
- Burroughs LM et al (2008) Comparison of outcomes of HLA-matched related, unrelated, or HLA-haploidentical related hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 14: 1279–87
- Casulo C et al (2015) Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol* 33(23): 2516–22
- Chen R, Zinzani PL, Fanale MA et al (2017) Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 35(19): 2125–32
- Claviez A et al (2009) Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with recurrent and refractory Hodgkin lymphoma: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 114: 2060–7
- Cook G et al (2010) Outcome following Reduced-Intensity Allogeneic Stem Cell Transplantation (RIC AlloSCT) for relapsed and refractory mantle cell lymphoma (MCL): a study of the British Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 16(10): 1419–27
- Corradini P et al (2005) Effect of age and previous autologous transplantation on nonrelapse mortality and survival in patients treated with reduced-intensity conditioning and allografting for advanced hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 23: 6690–8
- Corradini P et al (2014) Intensified chemo-immunotherapy with or without stem cell transplantation in newly diagnosed patients with peripheral T-cell lymphoma. *Leukemia* 28(9): 1885–91
- Cosset JM et al (1995) Radiobiological and Clinical Bases for Total Body Irradiation in the Leukemias and Lymphomas. *Semin Radiat Oncol* 5: 301–15
- Czajczynska A et al (2013) Allogeneic stem cell transplantation with BEAM and alemtuzumab conditioning immediately after remission induction has curative potential in advanced T-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 19: 1632–7
- d'Amore F et al (2015) Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 26 (suppl 5): v108–v115
- Dietrich S et al (2014) Outcome and prognostic factors in patients with mantle-cell lymphoma relapsing after autologous stem-cell transplantation: a retrospective study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Ann Oncol* 25(5): 1053–8
- Dietrich S et al (2016) Post-transplant cyclophosphamide-based haplo-identical transplantation as alternative to matched sibling or unrelated donor transplantation for non-Hodgkin lymphoma: a registry study by the European society for blood and marrow transplantation. *Leukemia* 30(10): 2086–9
- Dreger P et al (2007) Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia* 21: 12–7
- Dreger P et al (2013) TP53, SF3B1, and NOTCH1 mutations and outcome of allotransplantation for chronic lymphocytic leukemia: six-year follow-up of the GCLLSG CLL3X trial. *Blood* 121(16): 3284–8
- Dreger P et al (2019) PTCy-based haploidentical vs matched related or unrelated donor reduced-intensity conditioning transplant for DLBCL. *Blood Adv* 3(3): 360–9
- Dreger P, Schetelig J, Andersen N et al (2014) Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? *Blood* 124: 3841–9
- Dreger P et al (2020) Cellular Immunotherapy for Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma in the Chimeric Antigen Receptor-Engineered T Cell Era: Still a Role for Allogeneic Transplantation? *Biol Blood Marrow Transplant* 26(4): e77–e85
- Dreyling M, Campo E, Hermine O et al (2017) Newly Diagnosed and Relapsed Mantle Cell Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 28 (suppl 4): iv62–iv71
- Dreyling M, Ferrero S, Hermine O (2014) How to manage mantle cell lymphoma. *Leukemia* 28(11): 2117–30
- Dubovsky JA et al (2013) Ibrutinib is an irreversible molecular inhibitor of ITK driving a Th1-selective pressure in T lymphocytes. *Blood* 122: 2539–49
- Farina L et al (2009) Qualitative and quantitative polymerase chain reaction monitoring of minimal residual disease in relapsed chronic lymphocytic leukemia: early assessment can predict long-term outcome after reduced intensity allogeneic transplantation. *Haematologica* 94: 654–62
- Faulkner RD et al (2004) BEAM-alemtuzumab reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for lymphoproliferative diseases: GVHD, toxicity, and survival in 65 patients. *Blood* 103: 428–34

- Fenske TS et al (2014) Autologous or reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for chemotherapy-sensitive mantle-cell lymphoma: analysis of transplantation timing and modality. *J Clin Oncol* 32(4): 273–81
- Freedman A (2014) Follicular lymphoma: 2014 update on diagnosis and management. *Am J Hematol* 89(4): 429–36
- Gisselbrecht C et al (2010) Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 28: 4184–90
- Glass B et al (2014) Rituximab after lymphoma-directed conditioning and allogeneic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (DSHNHL R3): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 15(7): 757–66
- Gopal AK et al (2015) Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 125(8): 1236–43
- Gratwohl A et al (2009) Risk score for outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis. *Cancer* 115: 4715–26
- Gribben JG et al (2005) Autologous and allogeneic stem cell transplantations for poor-risk chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 106: 4389–96
- Gribben JG, Riches JC (2013) Immunotherapeutic strategies including transplantation: eradication of disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013: 151–7
- Hamadani M et al (2013) Allogeneic hematopoietic cell transplantation for chemotherapy-unresponsive mantle cell lymphoma: a cohort analysis from the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant* 19: 625–31
- Hamadani M, Horowitz MM (2017) Allogeneic Transplantation for Follicular Lymphoma: Does One Size Fit All? *J Oncol Pract* 13(12): 798–806
- Hari P et al (2008) Allogeneic transplants in follicular lymphoma: higher risk of disease progression after reduced-intensity compared to myeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 14: 236–45
- Heinzelmann F et al (2013) Allogeneic haematopoietic cell transplantation offers a substantial chance of cure for patients with non-transformed follicular lymphoma even when presenting with chemotherapy-resistant disease at time of transplant. *Onkologie* 36: 119
- Heinzelmann F et al (2016) Allogeneic hematopoietic cell transplantation as curative therapy for non-transformed follicular lymphomas. *Bone Marrow Transplant* 51(5): 654–62
- Herth I et al (2014) The impact of allogeneic stem cell transplantation on the natural course of poor-risk chronic lymphocytic leukemia as defined by the EBMT consensus criteria: a retrospective donor versus no donor comparison. *Ann Oncol* 25(1): 200–6
- Kahl BS (2017) Follicular lymphoma: are we ready for a risk-adapted approach? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017(1): 358–64
- Kanakry JA et al (2013) Outcomes of related donor HLA-identical or HLA-haploidentical allogeneic blood or marrow transplantation for peripheral T cell lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 19: 602–6
- Kanate AS, Mussetti A, Kharfan-Dabaja MA et al (2016) Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors vs HLA-matched unrelated donors. *Blood* 127(7): 938–47
- Kasamon YL et al (2010) Nonmyeloablative HLA-haploidentical bone marrow transplantation with high-dose posttransplantation cyclophosphamide: effect of HLA disparity on outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 16: 482–9
- Kharfan-Dabaja MA et al (2012) Comparing efficacy of reduced-toxicity allogeneic hematopoietic cell transplantation with conventional chemo-(immuno) therapy in patients with relapsed or refractory CLL: a Markov decision analysis. *Bone Marrow Transplant* 47: 1164–70
- Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Ayala E et al (2017) Clinical Practice Recommendations on Indication and Timing of Hematopoietic Cell Transplantation in Mature T Cell and NK/T Cell Lymphomas: An International Collaborative Effort on Behalf of the Guidelines Committee of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 23(11): 1826–38
- Khoury IF et al (2001) Nonablative allogeneic hematopoietic transplantation as adoptive immunotherapy for indolent lymphoma: low incidence of toxicity, acute graft-versus-host disease, and treatment-related mortality. *Blood* 98: 3595–9
- Khoury IF et al (2012) Nonmyeloablative allogeneic transplantation with or without 90yttrium ibritumomab tiuxetan is potentially curative for relapsed follicular lymphoma: 12-year results. *Blood* 119: 6373–8
- Kolb HJ, Holler E (1997) Adoptive immunotherapy with donor lymphocyte transfusions. *Curr Opin Oncol* 9: 139–45
- Kramer I, Stilgenbauer S, Dietrich S et al (2017) Allogeneic hematopoietic cell transplantation for high-risk CLL: 10-year follow-up of the GCLLSG CLL3X trial. *Blood* 130: 1477–80
- Kusumi E et al (2005) Reduced-intensity hematopoietic stem-cell transplantation for malignant lymphoma: a retrospective survey of 112 adult patients in Japan. *Bone Marrow Transplant* 36: 205–13
- Le Gouill S et al (2008) Graft-versus-lymphoma effect for aggressive T-cell lymphomas in adults: a study by the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire. *J Clin Oncol* 26: 2264–71
- Le Gouill S et al (2012) Reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a multicenter experience. *Ann Oncol* 23: 2695–703
- Luznik L et al (2008) HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 14: 641–50
- Majhail NS et al (2011) Secondary solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation using busulfan-cyclophosphamide conditioning. *Blood* 117(1): 316–22
- Marks DI et al (2002) The toxicity and efficacy of donor lymphocyte infusions given after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 100: 3108–14
- Martinez C et al (2017) Post-transplantation Cyclophosphamide-based haploidentical transplantation as alternative to matched sibling or unrelated donor transplantation for Hodgkin lymphoma. A registry study of the lymphoma working party of the European society of blood and marr. *J Clin Oncol* 35: 3425–32

- Merryman RW (2017) Safety and efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplant after PD1 blockade in relapsed/refractory lymphoma. *Blood* 129: 2471–8
- Merryman RW (2021) Allogeneic transplantation after PD1 blockade for classical Hodgkin Lymphoma. *Leukemia* 35: 2672–82
- Michallet M et al (2010) The impact of HLA matching on long-term transplant outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for CLL: a retrospective study from the EBMT registry. *Leukemia* 24: 1725–31
- Montoto S et al (2007) Long-term follow-up of high-dose treatment with autologous haematopoietic progenitor cell support in 693 patients with follicular lymphoma: an EBMT registry study. *Leukemia* 21(11): 2324–31
- Montoto S et al (2013) Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Haematologica* 98: 1014–21
- Moosmann A et al (2010) Effective and long-term control of EBV PTLD after transfer of peptide-selected T cells. *Blood* 115: 2960–70
- Morris E et al (2004) Outcomes after alemtuzumab-containing reduced-intensity allogeneic transplantation regimen for relapsed and refractory non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 104: 3865–71
- Moskowitz AJ, Lunning MA, Horwitz SM (2014) How I treat the peripheral T-cell lymphomas. *Blood* 123(17): 2636–44
- Pidala J, Anasetti C, Jim H (2009) Quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 114: 7–19
- Raiola AM et al (2014) Unmanipulated haploidentical transplants compared with other alternative donors and matched sibling grafts. *Biol Blood Marrow Transplant* 20(10): 1573–9
- Rezvani AR et al (2008) Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in relapsed, refractory, and transformed indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 26: 211–7
- Robinson S et al (2015) The EBMT/EMCL consensus project on the role of autologous and allogeneic stem cell transplantation in mantle cell lymphoma. *Leukemia* 29(2): 464–73
- Robinson SP et al (2009) Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome. *Haematologica* 94: 230–8
- Robinson SP et al (2016) Reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsing after an autologous transplant achieves durable long term disease control. An analysis from the Lymphoma Working Party Of the EBMT. *Ann Oncol pii: mdw124* (Epub ahead of print)
- Schetelig J et al (2003) Evidence of a graft-versus-leukemia effect in chronic lymphocytic leukemia after reduced-intensity conditioning and allogeneic stem-cell transplantation: the Cooperative German Transplant Study Group. *J Clin Oncol* 21: 2747–53
- Schetelig J, Dreger P (2019) Chronic lymphocytic leukemia. In: Carreras E et al (eds) *The EBMT Handbook*. Springer, 627–31
- Schmitz N et al (2006) Long-term outcome of patients given transplants of mobilized blood or bone marrow: A report from the International Bone Marrow Transplant Registry and the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 108: 4288–90
- Schmitz N et al (2007) Allogeneic transplantation in lymphoma: current status. *Haematologica* 92: 1533–48
- Schmitz N, Nickelsen M, Loeffler M (2014) Wichtige Information zur AATT-Studie (DSHNHL 2006–1A) 20.05.2015; Available from: www.dshnhl.org/dshnhl/aatt-studie/
- Selberg L et al (2021) The impact of allogeneic hematopoietic cell transplantation on the mortality of poor-risk non-Hodgkin lymphoma: an intent-to-transplant analysis. *Bone Marrow Transplant* 56(1): 30–7
- Seshadri T et al (2009) Incidence and risk factors for second cancers after autologous hematopoietic cell transplantation for aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 50: 380–6
- Sirvent A et al (2010) Low nonrelapse mortality and prolonged long-term survival after reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma: report of the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire. *Biol Blood Marrow Transplant* 16: 78–85
- Snowden JA et al (2022) Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant* 57(8): 1217–39
- Sorrer ML, Storer BE, Sandmaier BM et al (2008) Five-year follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic-leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol* 26: 4912–20
- Sureda A et al (2008) Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 26: 455–62
- Sureda A et al (2015) Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant* 50(8): 1037–56
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al (2008) *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, Fourth Edition. IARC, Lyon, France
- Urbano-Ispizua A et al (2015) The impact of graft versus host disease on relapse rate in patients with lymphoma depends on the histological sub-type and the intensity of the conditioning regimen. *Biol Blood Marrow Transplant May 15* [Epub ahead of print]; doi: 10.1016/j.bbmt.2015.05.010
- van Besien K et al (1998) Allogeneic bone marrow transplantation for low-grade lymphoma. *Blood* 92: 1832–6
- van Besien K et al (2003) Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma. *Blood* 102: 3521–9
- van Besien KW et al (1995) Allogeneic bone marrow transplantation for refractory and recurrent low-grade lymphoma: the case for aggressive management. *J Clin Oncol* 13: 1096–102
- van Gelder M, de Wreede LC, Bornhauser M et al (2017) Long-term survival of patients with CLL after allogeneic transplantation: a report from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 52: 372–80
- Vaughn J et al (2015) Long-term sustained disease control in patients with mantle cell lymphoma with or without active disease after treatment with allogeneic hematopoietic cell

- transplantation after nonmyeloablative conditioning. *Cancer* 121(20): 3709–16
- Vigouroux S et al (2007) Long-term outcomes after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for low-grade lymphoma: a survey by the French Society of Bone Marrow Graft Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). *Haematologica* 92: 627–34
- Visco C et al (2019) Time to progression of mantle cell lymphoma after high-dose cytarabine-based regimens defines patients risk for death. *Br J Haematol* 185(5): 940–4
- Weinstock DM et al (2006) Preemptive diagnosis and treatment of Epstein-Barr virus-associated post transplant lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplant: an approach in development. *Bone Marrow Transplant* 37: 539–46
- Wulf G, Hasenkamp J, Jung W et al (2019) Allogeneic stem cell transplantation for patients with relapsed or refractory T-cell lymphoma: efficacy of lymphoma-directed conditioning against advanced disease. *Bone Marrow Transplant* 54(6): 877–84
- Younes A, Santoro A, Shipp M et al (2016) Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17(9): 1283–94
- Zoellner AK et al (2015) Sequential therapy combining clofarabine and T-cell-replete HLA-haploidentical haematopoietic SCT is feasible and shows efficacy in the treatment of refractory or relapsed aggressive lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 50(5): 679–84

Nachsorge, Lebensqualität und Rehabilitation bei malignen Lymphomen

I. Bumedner, H. Dietzfelbinger, P. Heußner, F. Mumm,
F.S. Oduncu

Schlagwörter

- Patient-Reported-Outcomes (PRO) • S3-Leitlinie Psychoonkologie
- Screening auf psychosoziale Belastungen • NCCN-Distress-Thermometer
- Depressionen, Angst- oder Anpassungsstörungen • Fatigue
- Cancer Survivor • onkologische Rehabilitation • Impfungen

Medizinische Nachsorge

Es besteht ein lebhafter wissenschaftlicher Diskurs zur optimalen Nachsorge bzw. dem Einfluss von Nachsorgeuntersuchungen auf die Prognose. Die Prognose wird im Wesentlichen durch die Art des Lymphoms und das Erreichen einer Remission bestimmt. So ist das Ziel der Nachsorge bei Patienten mit kurativ therapierbaren Lymphomen die Früherkennung von Rezidiven mit der möglichst schnell folgenden Therapie.

Nachsorge

Die Nachsorge wird sich bei zumeist im Rahmen von Studien behandelten Patienten, insbesondere Patienten mit Morbus Hodgkin, hochmalignen Lymphomen und Patienten nach Hochdosistherapie, an den Empfehlungen der laufenden Studien orientieren. Für Patienten, die nicht im Rahmen klinischer Studien behandelt werden, können die ESMO-Leitlinien verwendet werden, die in Tabelle 1 und Tabelle 2 zusammengefasst sind. Insbesondere radiologische Untersuchungen sollten entsprechend den sich daraus ergebenden eventuellen therapeutischen Konsequenzen eingesetzt werden.

Die *Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin* empfiehlt in der *Choosing Wisely Initiative 2015*, Kontroll-CT-Untersuchungen bei Patienten mit hochmalignen Lymphomen nach Ablauf von 2 Jahren nach Ende der Therapie nur bei Rezidivverdacht durchzuführen, da die meisten Rezidive vorher eintreten.

Patienten mit niedrigmalignen Lymphomen oder Rezidivpatienten sollten wie alle chronisch kranken Patienten individuell, dem Krankheitsverlauf sowie den verbleibenden Therapieoptionen angepasst, versorgt werden.

Therapiekomplikationen

Weitere wesentliche Aspekte sind das Erkennen von Komplikationen der Therapie wie Infekte, Strahlenfolgen oder auch Langzeitfolgen wie Zweitmalignomen bzw. Transformationen in höher maligne Formen. Die Hilfe bei physischen, psychischen und sozialen Problemen einschließlich der Rehabilitation oder Berentung ist eine Kernaufgabe des ärztlichen Handelns. Die Verlaufsbeobachtung des Patienten und der Informationsaustausch zwischen Hausarzt, Facharzt für Hämatologie und ggf. Zentren für Hämatologische Neoplasien werden durch das Führen eines Nachsorgekalenders deutlich erleichtert.

Tabelle 1 Nachsorgeuntersuchungen bei hochmalignen Lymphomen/Hodgkin-Lymphomen nach den ESMO-Guidelines (Tilly et al. 2010; Eichenauer et al. 2011) und der S3-Leitlinie Hodgkin-Lymphom (Leitlinienprogramm Onkologie 2022, AWMF-Registernummer 018/029)

Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome			
Jahre nach Primärtherapie	1. Jahr	2.–3. Jahr	danach
1. Anamnese	alle 3 Monate	alle 6 Monate	alle 12 Monate (Transformation/Zweitmalignome)
2. körperl. Untersuchung	alle 3 Monate	alle 6 Monate	alle 12 Monate (Transformation/Zweitmalignome)
3. Labor (inkl. LDH)	alle 3 Monate	jährlich	nach klin. Notwendigkeit bei verdächtigen Symptomen
4. minimale angemessene radiologische CT-Untersuchung	alle 6 Monate	nach 24 Monaten	
Hodgkin-Lymphome			
Jahre nach Primärtherapie	6 Monate	bis zum 4. Jahr	danach
1. Anamnese	alle 3 Monate	alle 6 Monate	alle 12 Monate (Transformation/Zweitmalignome)
2. körperl. Untersuchung	alle 3 Monate	alle 6 Monate	alle 12 Monate (Transformation/Zweitmalignome)
3. Labor (inkl. LDH)	alle 3 Monate	jährlich	nach klin. Notwendigkeit bei verdächtigen Symptomen
4. CT-Untersuchung	zur Bestätigung einer CR, weitere CT-Untersuchungen nur zur Evaluation residueller Erkrankung		
5. Schilddrüsenfunktion nach Bestrahlung des Halses	Jahr 1, 2 und 5		
6. Bestimmung der Testosteron-/Östrogenwerte bei jüngeren Patienten nach intensiver Chemotherapie	Jahr 1, 2 und 5		
7. Erfragen pulmonaler Toxizität	Durchführung einer Lungenfunktion 12 Monate nach Therapierende		
8. Erfragen von Symptomen einer KHK, Herzinsuffizienz oder Herzklappenfunktionsstörung	bei Risikofaktoren ab 10 Jahre nach Therapie alle 5 Jahre UKG, EKG und Screening für KHK, Bestimmung des Lipidprofils alle 3 Jahre nach Mediastinalbestrahlung		

Tabelle 1 Fortsetzung

9. Krebsvorsorgeuntersuchung allgemein, besonders: klinische Untersuchung der Brust bzw. Mammasonografie/Mammografie/MRT der Mamma	Frauen im Alter < 30 Jahre ab 8 Jahre nach Bestrahlung Axillen, Thorax oder Mantelfeld (Basisuntersuchung klinisch und einmal sonografisch/radiologisch; danach klinisch und sonografisch alle 6 Monate, MRT der Mamma alle 12 Monate)
Routinenachsorge mittels PET/CT wird nicht empfohlen! Hochrisikopatienten mit kurativen Optionen können häufigere Kontrollen benötigen.	

Tabelle 2 Nachsorgeuntersuchungen nach den ESMO-Guidelines (Dreyling et al. 2011) Follikuläre Lymphome

Jahre nach Primärtherapie	1. und 2. Jahr	3.-5. Jahr	danach
1. Anamnese	alle 3 Monate	alle 4–6 Monate	alle 6 Monate (Transformation/Zweitmalignome)
2. körperl. Untersuchung	alle 3 Monate	alle 4–6 Monate	alle 6 Monate (Transformation/Zweitmalignome)
3. Labor	alle 6 Monate	nach klin. Notwendigkeit bei verdächtigen Symptomen	
4. minimale angemessene radiologische/sonografische Untersuchung	alle 6 Monate	jährlich	jährlich
5. Schilddrüsenfunktion nach Bestrahlung des Halses	Jahr 1, 2 und 5		

Anamnese

B-Symptome (unbeabsichtigter Gewichtsverlust >10% des Körpergewichts in den letzten 6 Monaten, Nachtschweiß, Leistungsschwäche), Infektionen, lymphombedingte Beschwerden, andere Erkrankungen/Operationen, momentane Medikamenteneinnahme und psychosoziale Belastungen

Körperliche Untersuchung

Gewichtskontrolle, RR- und Pulskontrolle, Inspektion und Palpation zervikaler, nuchaler, supra- und infraklavikulärer, axillärer und inguinaler Lymphknotenstationen, Inspektion des Rachenraumes, Beurteilung von Milz- und Lebergröße, Auskultation und Perkussion der Lunge, Auskultation des Herzens, Untersuchung der Wirbelsäule auf Klopf- und Druckschmerz, grobneurologische Untersuchung

Laborparameter und technische Untersuchungen

Sinnvolle lymphomrelevante Laborparameter sind Blutbild mit Differenzialblutbild, Retentionsparameter, Leberfunktionstests und LDH; nach Beendigung der Chemotherapie zusätzlich BKS, Serumelektrophorese, quantitative Immunglobuline, β_2 -Mikroglobulin und Serumthymidinkinase.

Bildgebende Verfahren sollten mit den der Therapiesituation angepassten Techniken unternommen werden. Sonografische Verfahren, eventuell auch abwechselnd mit radiologischen, insbesondere CT-Untersuchungen, sind hier angezeigt (siehe Tabelle 1 und Tabelle 2). Positronenemissionstomografien (PET) bzw. PET/CT-Untersuchungen sind in der Routinenachsorge nicht indiziert, da bei hoch malignen Lymphomen gehäuft falsch-positive, bei niedrig malignen Lymphomen falsch-negative Befunde auftreten (Cheson 2011; El-Galaly et al. 2011). Die Prognose der Patienten verbesserte sich durch den Routineeinsatz von PET-Untersuchungen nicht (Goldschmidt et al. 2011). PET-Untersuchungen sollten deshalb gezielt bei Rezidivverdacht bzw. bei Diagnose und in Studien zur Früh-evaluation der Therapie eingesetzt werden.

radiologische
Untersuchungen

Langzeitprobleme

Infektionen sind häufige Probleme und wichtige Todesursachen nach Chemotherapien und Antikörpertherapien. Besonders virale Infektionen sind zu beachten. Es kann vor allem in den ersten 2 Jahren zu Reaktivierungen von Varizella-Zoster- und Zytomegalievirus-Infektionen kommen. Die Therapie erfolgt mit Aciclovir bzw. Valaciclovir bzw. Ganciclovir oder Foscarnet. Rezidivierende Infekte der oberen Atemwege können die prolongierte Gabe von Antibiotika, eventuell auch von Immunglobulinen nötig machen. Nach Hochdosistherapie bzw. Fludarabin-Behandlung sollten *Pneumocystis-carinii*-Infektionen in den ersten 6 Monaten bzw. bis zur Beendigung der Immunsuppression mit Cotrimoxazol forte (täglich oder 2 x pro Woche), Dapson (100 mg täglich) oder mit Pentamidin-Inhalationen (in 4-wöchigen Abständen) prophylaktisch behandelt werden.

Infektionen

Reaktivierungen einer Hepatitis B sind insbesondere nach Antikörpertherapien möglich und sollten bei Anstieg der Transaminasen bedacht und ggf. frühzeitig mit Tenofovir oder Entecavir behandelt werden.

Impfungen mit inaktivierten Impfstoffen sind in der Regel nach 6–12 Monaten sinnvoll, da vorher keine adäquate Immunantwort erwartet werden kann (Tomblin et al. 2009). Impfungen sind gegen Influenza, Pneumokokken, *Haemophilus influenzae* Typ B, Diphtherie, Tetanus, Hepatitis B und Polio möglich. Eine Impfung mit Lebendimpfstoffen gegen Masern, Mumps und Röteln ist nach 24 Monaten möglich.

Impfungen

Generell können eine jährliche Influenza-Impfung und eine Immunisierung gegen Pneumokokken mit Prevenar® und Pneumovax® als Booster 8 Wochen später empfohlen werden. Eine weitere Boosterung sollte erst nach 6 Monaten erfolgen. Eine Auffrischung nach 5 Jahren sollte im Einzelfall erwogen werden.

Eine Impfung gegen Herpes zoster wird empfohlen (Rieger et al. 2019), ebenso die Corona-Impfung. Genauere Informationen zur Schutzimpfung, zur medikamentösen Prophylaxe und zur Therapie finden sich in der DGHO-Empfehlung „Coronavirus-Infektion (COVID-19) bei Patient*innen mit Blut- und Krebserkrankungen“ (von Lilienfeld-Toal et al. 2022).

- endokrine Störungen* Endokrine Störungen, am häufigsten ein Hypothyreoidismus durch vorangegangene Strahlentherapie, sind in der Nachsorge zu erfassen und eine entsprechende Substitutionsbehandlung mit L-Thyroxin einzuleiten.
- hormonelle Störungen* Hormonelle Störungen der Reproduktionsorgane sind nach hoch dosierter Gabe von vor allem Cyclophosphamid und Radiotherapie zu erwarten. Die Fertilität von Männern und Frauen ist meist eingeschränkt, kann sich jedoch wieder einstellen. Eine Hormonersatztherapie kann hier indiziert sein. Auf eine sich entwickelnde Osteoporose sollte geachtet werden.
- Sekundärmalignome* Sekundärmalignome treten nach Stammzelltransplantationen bei zwischen 3,5 % der Patienten nach 10 Jahren und 12,8 % der Patienten nach 15 Jahren auf (Engert et al. 2003). Für Hodgkin-Patienten wird ein relatives Risiko von 2,22 (95 %-KI: 2,10–2,34) für die Entwicklung eines Zweitmalignoms angegeben (Ng et al. 2008). Hier sind innerhalb der ersten 5 Jahre das Auftreten sekundärer Leukämien, nach 5–10 Jahren Lungenkrebs, Brustkrebs, maligne Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und HNO-Tumoren zu nennen. Das Sekundärmalignomrisiko bleibt für Jahrzehnte erhöht; es steigt mit der Intensität der Behandlung. Die Malignome treten mit Ausnahme der Lymphome gehäuft in der Nähe des ehemaligen Bestrahlungsgebietes auf.
- Fatigue* Fatigue in der Onkologie ist definiert als „anhaltende und subjektive Empfindung von Erschöpfung in Zusammenhang mit der Krebserkrankung und/oder deren Behandlung, die das übliche Funktionsniveau im Alltag beeinträchtigt“ (Watson et al. 2004). Im Gegensatz zur normalen Erschöpfung, die im Alltag durch Ruhe, ausreichende Ernährung und Schlaf ausgeglichen wird, persistiert die krebsbezogene Fatigue; sie ist von größerer Ausprägung und verbessert sich nicht durch Ruhe und einen adäquaten Nachtschlaf. Fatigue kann sich früh, aber auch Jahre nach Beendigung der Therapie und eventuellen Heilung als Spät-Fatigue manifestieren und die Rehabilitation der Patienten stark erschweren. So stellt Fatigue für die häufig noch jungen Langzeitüberlebenden eines Hodgkin-Lymphoms ein relevantes Problem dar (Kreissl et al. 2016; Behringer et al. 2016). In einer Studie der GHSg konnte gezeigt werden, dass persistierende Fatigue neben der hohen psychosozialen Belastung der Betroffenen zu einer dauerhaften Beeinträchtigung der beruflichen und sozialen Reintegration führt und häufig infolgedessen zu finanziellen Problemen. 20–24 % der Cancer Survivor berichteten mittels der Fatigue-Skala des EORTC QLQ C-30 von einer schweren Fatigue, prätherapeutisch 37 %. 5 Jahre nach der Behandlung befanden sich 51 % der Frauen und 63 % der Männer mit Fatigue in einem Beschäftigungsverhältnis im Vergleich zu 78 % bzw. 90 % der Überlebenden ohne Fatigue (Behringer et al. 2016).
- Anämie* Als mögliche Faktoren sind bekannt: Anämie, onkologische Behandlungsverfahren (vordringlich Chemotherapie und Radiotherapie), Kachexie, Tumorlast und Tumorausbreitung sowie zytokinbedingte Effekte (Watson et al. 2004; Flechtner et al. 2003). Andere internistische Erkrankungen, wie eine Schilddrüsenunterfunktion oder ein steroidinduzierter Diabetes mellitus, aber auch Medikamentennebenwirkungen müssen ausgeschlossen werden. Fatigue kann unter anderem auch Ausdruck einer Anämie sein. Ein onkologischer Ansatzpunkt, anämiebedingte Fatigue zu vermindern, ist deshalb die Gabe von Erythropoetin oder seinen Abkömmlingen. Der dadurch hervorgerufene Anstieg des Hämoglobingehaltes im Blut steigert die Leistungsfähigkeit der Patienten (Jones et al. 2004). Die Guidelines der EORTC beinhalten die Gabe von Erythropoetin bei Hämoglobinwerten zwischen 9 g/dl und 11 g/dl bei bestehender Anämiesymptomatik. Eine Gabe von Erythropoetin über Zielwerte von 12–13 g/dl hinaus wird nicht empfohlen, da kein

weiterer positiver Einfluss belegt ist (Bokemeyer et al. 2007). Eine vorteilhafte Auswirkung der Gabe von Erythropoetin auf die lokale Tumorkontrolle, das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben ist nicht ausreichend belegt. Nicht selten kommt es im Rahmen der Lymphomtherapie zu einer Eisenverwertungsstörung mit funktionellem Eisenmangel, gekennzeichnet durch eine Anämie mit erhöhten Ferritinwerten, aber erniedrigter Transferrinsättigung. Bei einer Transferrinsättigung <20% und Ferritin <800 ng/ml lässt sich die Wirkung von Erythropoetin durch die Gabe von Eisen i. v. (z. B. Ferinject® 500 mg) deutlich verbessern (Gafer-Gvili et al. 2013). Für eine multifaktorielle Genese der Fatigue (Abbildung 3) spricht, dass Patienten ohne oder mit nur sehr mild ausgeprägter Anämie (Hb > 11 g/dl) in einer Untersuchung von Holzner et al. signifikant höhere Fatigue-Werte aufwiesen als gesunde Kontrollpersonen (Holzner et al. 2002). Während der Chemotherapie nimmt die Fatigue zu und zeigt moderate Korrelationen zum Hb-Wert. Der Hb-Wert allein erklärt jedoch das Ausmaß der Fatigue nicht. Fatigue wird auch durch andere Krankheitssymptome, insbesondere Schmerzen, Dyspnoe und Schlafstörungen, beeinflusst.

Trotz Beseitigung einer Anämie leiden viele Krebspatienten an erheblichen Einschränkungen des alltäglichen Lebens durch die Fatigue, die einer physiotherapeutischen und psychotherapeutischen Intervention gut zugänglich ist (Watson et al. 2004; Frick et al. 2006). Physiotherapeutische Trainingsprogramme im aeroben Bereich mit kurzen Einheiten (3–5 x pro Woche) haben Wirksamkeit gezeigt (Oldervoll et al. 2004; Dimeo et al. 2004). Eine detaillierte Dokumentation der Aktivitäten in Tagebuchform ist sehr effektiv.

Neben den nichtpharmakologischen Interventionen gibt es mittlerweile eine Reihe von Ansatzpunkten zur medikamentösen Behandlung der Fatigue. Die vorliegenden Daten zur Therapie von Fatigue mit den klassischen trizyklischen Antidepressiva konnten bislang keine eindeutige Wirksamkeit belegen, das Gleiche gilt

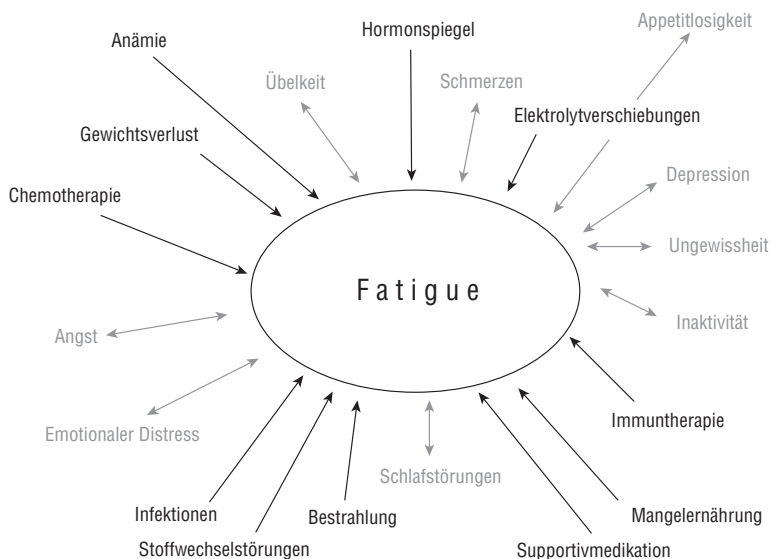


Abbildung 1 Fatigue: multiple Faktoren, die zum Teil eine Wechselwirkung zwischen Ursache und Wirkung beschreiben (Heußner et al. 2005)

für Untersuchungen mit SSRI (Morrow et al. 2003). Eine gute Übersicht findet sich im Dt. Ärzteblatt von Horneber et al. (Horneber et al. 2014).

Lebensqualität

„Lebensqualität“ (LQ) ist ein häufig verwendeter und unscharf gefasster Begriff. Als frühe Quelle im deutschen Sprachraum gilt die Regierungserklärung *Willy Brandts* 1973: „Mehr Produktion bedeutet aber noch nicht automatisch mehr Freiheit für den Einzelnen. Lebensqualität ist mehr als Lebensstandard.“

HRQoL

LQ in der Medizin („Health-Related Quality of Life“, HRQoL) wird klarer definiert: „Es handelt sich hier um die vom Patienten selbst erlebte Befindlichkeit und Funktionsfähigkeit, die Fähigkeit, Rollen im täglichen Leben zu übernehmen und die Alltagsaktivitäten zur Zufriedenheit auszuführen. Zusammenfassend definiert, bezeichnet Lebensqualität das Gesamte der körperlichen, psychischen, sozialen und funktionalen Aspekte von menschlichem Erleben und Verhalten, wie sie von der Person selbst geäußert werden.“ (Bullinger 1997).

In den letzten Dekaden konnten bedeutende Fortschritte durch die Einführung zielgerichteter Therapien hinsichtlich Lebenszeit sowie auch Lebensqualität erreicht werden. Der quantitativen Bewertung durch die „harten“ Kriterien der Überlebenszeit bzw. Zeit bis zur Progression der Erkrankung wurde in den letzten beiden Jahrzehnten die qualitative Bewertung durch den Patienten additiv zur Seite gestellt, um so eine Analyse des Nutzens zu ermöglichen. In Abgrenzung zu den „disease-related-outcomes“ wird die HRQoL als „patient-reported-outcome“ betrachtet.

Patient Reported Outcome Measures (PROMs)

Patient-Reported-Outcomes (PRO) werden vor allem eingesetzt, um Therapievergleiche zu ermöglichen und Hilfestellungen in Entscheidungssituationen zu leisten, in denen medizinisch gleichwertige Therapien zur Verfügung stehen. Im EORTC QLQ (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire) (Aaronson et al. 1993), der nach wie vor sehr häufig in Studien eingesetzt wird, spiegelt sich die viele Dimensionen umfassende Definition der HRQoL wider. Das bewährte Instrument setzt sich aus einem Kernfragebogen und entsprechenden krankheits- oder auch behandlungsbezogenen Module zusammen e. g. Fatigue QLQ-FA12 sowie in Entwicklung die lymphomspezifischen Module QLQ-NHL-HG29, QLQ-NHL27, QLQ-NHL-LG20. Als weiteres Instrument steht der FACT-Lym (Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma) von *Cella* et al. zur Verfügung.

Durch den Einsatz von Patient-Reported-Outcome-Measures (PROMs) in Studien und zunehmend auch in der klinischen Routine werden wichtige Erkenntnisse hinsichtlich des patientenrelevanten Zielkriteriums HRQoL unter diesen vielversprechenden Therapieansätzen e. g. CAR-T-Zell-Therapie gewonnen. Dieses ist Gegenstand aktueller Forschung, sodass Langzeitdaten noch ausstehen (Hess et al. 2017; von Tresckow et al. 2019; Chakraborty et al. 2019).

Von *Hensel* et al. liegen sehr interessante Daten zum Effekt von Rehabilitationsmaßnahmen und dem Wiedereintritt ins Erwerbsleben deutscher Transplantationspatienten vor. Die Arbeitsgruppe wies bei 304 Patienten (Altersdurchschnitt 47 Jahre) mit überwiegend multiplen Myelomen (37%), Non-Hodgkin-Lymphomen (28%) oder Mamma-Ca und anderen soliden Tumoren (26%) eine im ersten Jahr nach autologer Transplantation signifikant reduzierte globale Lebensqualität nach (Hensel et al. 2002). Mit dem zeitlichen Abstand zur Transplantation

nahm die Lebensqualität zu und erreichte nach 4 Jahren Normalwerte. 55% der vor Transplantation Erwerbstätigen konnten wieder erwerbstätig sein. Stationäre Rehabilitationsmaßnahmen steigerten diesen Anteil nicht.

Studienergebnisse aus den Niederlanden belegen eine auch bei Langzeitüberlebenden von Non-Hodgkin- und Hodgkin-Lymphomen nach bis zu 15 Jahren eine niedrigere Lebensqualität als in der Normalbevölkerung. Problematische Aspekte sind die allgemeine Gesundheit und der niedrigere Aktivitätsgrad. Die soziale Situation und die allgemeine Gesundheit werden von Patienten mehr als 10 Jahre nach der Diagnosestellung als besser betrachtet als von Patienten, bei denen die Diagnose 5–9 Jahre zurückliegt. Problematische Bereiche sind die berufliche Situation, die Verweigerung eines Kranken- und Lebensversicherungsschutzes sowie langfristiger Kredite (Mols et al. 2007). Ehemalige Hodgkin-Patienten haben weniger berufliche Probleme als Non-Hodgkin-Patienten, was wohl auf das geringere Durchschnittsalter der Hodgkin-Patienten zurückzuführen ist (Mols et al. 2006). Diesen beruflichen und finanziellen Problemen, die auch langfristig bestehen bleiben, sollte in der Rehabilitation Aufmerksamkeit geschenkt werden (siehe Abschnitt zur sozialmedizinischen Rehabilitation).

Psychische Komorbiditäten wie Depressionen, Angst- oder Anpassungsstörungen sowie Suchterkrankungen stellen zusätzliche Risikofaktoren für Frühberentungen dar (Singer et al. 2014). Eine frühzeitige Erkennung und gezielte Bearbeitung noch während der Therapie und in der Rehabilitation könnten eine Frühberentung vermeiden helfen.

Psychosoziale Unterstützung

Lymphompatienten weisen ein deutlich höheres Risiko für Depression, Angst, Einschränkungen in der Lebensqualität und Fatigue auf als die Normalpopulation (Oerlemans et al. 2014; Gascón et al. 2018).

Aus der Literatur ist eine Inzidenz von 25–50% psychischen Begleiterkrankungen bei onkologischen Patienten bekannt. Hier sind Depressionen, Angststörungen und Anpassungsstörungen, akute Belastungsreaktionen sowie posttraumatische Belastungsstörungen zu nennen (Arraras et al. 2002; Santos et al. 2006; Keller et al. 2004).

Durch den sehr variablen Verlauf der Lymphome können sich für den Patienten langfristige psychoemotionale Herausforderungen wie u. a. Progredienzangst, Fatigue ergeben.

Angststörungen sind bei Tumorpatienten in bis zu 47% der Fälle festzustellen (Schwarz et al. 2000), davon bleibt nahezu die Hälfte unbehandelt. In der Phase der Rehabilitation, wenn die Turbulenzen der Therapie beendet sind, brechen diese Störungen massiv durch. Die Angst vor einem Rezidiv oder einer Progression (Herschbach et al. 2005) addiert sich und verschärft die Belastung. An dieser Stelle kann es indiziert sein, die psychoonkologischen Maßnahmen in eine psychotherapeutische Therapie zu überführen.

Für den klinischen Alltag wird in der S3-Leitlinie Psychoonkologie des Leitlinienprogramms Onkologie krankheitsübergreifend (Leitlinienprogramm Onkologie) ein Screening auf psychosoziale Belastungen, z. B. das von *Jimmie Holland* entwickelte NCCN Distress-Thermometer, empfohlen (Holland 1997). Dieses in Abbildung 2 und Abbildung 3 dargestellte Instrument enthält eine vertikale visuelle Analogskala, die von 0 (keine Belastung) bis 10 (extreme Belastung) reicht. Werte

psychosozialer Distress

Screening auf psychosoziale Belastungen: NCCN Distress-Thermometer

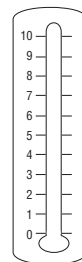
psychosoziale
Begleitung

über 5 geben eine moderate Belastung an und sollten die Aufmerksamkeit des Onkologen auf die angegebenen Problemfelder richten, in denen die Belastung liegt. Ergänzend ist empfohlen, auch den Wunsch nach psychologischer Unterstützung zu erfragen (Stengel et al. 2021). Bei positivem Screening oder Patientenwunsch soll ein weiterführendes diagnostisches Gespräch folgen und gegebenenfalls gezielte Zuweisungen, z.B. an Sozialberatung, Psychoonkologie oder spirituelle Beratung, ermöglicht werden (Mehnert et al. 2006; Heußner et al. 2005). Die Psychoonkologie ist integraler Bestandteil der Behandlung von Patienten mit malignen Lymphomen. Aus diesem Grunde soll leitlinienkonform jedem Patienten die Möglichkeit psychoonkologischer Mitbetreuung orts- und zeitnah angeboten werden (S3-LL Psychoonkologie, Leitlinienprogramm Onkologie 2014, akt. Konsultationsfassung).

Anleitung:

ERSTENS: Bitte kreisen Sie die Zahl ein (0–10), die am besten beschreibt, wie belastet Sie sich in der letzten Woche einschließlich heute gefühlt haben.

Extrem belastet



Gar nicht belastet

ZWEITENS: Bitte geben Sie an, ob Sie in einem der nachfolgenden Bereiche in der letzten Woche einschließlich heute Probleme hatten. Kreuzen Sie für jeden Bereich JA oder NEIN an.

JA	NEIN		JA	NEIN	
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Praktische Probleme	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Körperliche Probleme
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Wohnsituation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Schmerzen
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Versicherung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Übelkeit
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Arbeit/Schule	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Erschöpfung
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Beförderung (Transport)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Schlaf
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Kinderbetreuung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Bewegung/Mobilität
		Familiäre Probleme	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Waschen, Ankleiden
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Im Umgang mit dem Partner	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Äußeres Erscheinungsbild
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Im Umgang mit den Kindern	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Atmung
		Emotionale Probleme	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Entzündungen im Mundbereich
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Sorgen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Essen/Ernährung
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Ängste	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Verdauungsstörungen
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Traurigkeit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Verstopfung
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Depression	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Durchfall
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Nervosität	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Veränderungen beim Wasser lassen
		Spirituelle/religiöse Belange	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Fieber
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	In Bezug auf Gott	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Trockene/juckende Haut
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Verlust des Glaubens	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Trockene/verstopfte Nase
			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Kribbeln in Händen/Füßen
			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Angeschwollen/aufgedunsen fühlen
			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Sexuelle Probleme

Sonstige Probleme: _____

NCCN 1.2005 Distress Management Guideline. © National Comprehensive Cancer Network. Alle Rechte vorbehalten. Jede Art der Vervielfältigung der hier dargestellten Empfehlungen und Grafiken bedarf ungeachtet des Verwendungszwecks der schriftlichen Genehmigung des NCCN (www.nccn.org).

Deutsche Version: Mehnert, Müller, Lehmann, Koch (2005) Institut und Poliklinik für Medizinische Psychologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Abbildung 2 Deutsche Version des Distress-Thermometers mit Problemliste (Mehnert et al. 2006)

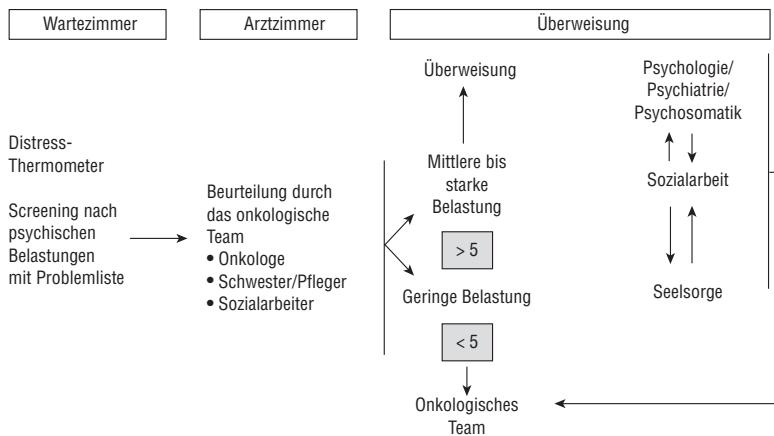


Abbildung 3 Anwendung des Distress-Thermometers und gezielte Zuweisungen (Holland 1997)

Klare Indikationen für eine psychoonkologische Begleitung sind das Vorhandensein von Depressionen oder Angststörungen, psychosozialer Distress, Krisensituationen, erschwerte Krankheitsverarbeitung, die oft als „Nicht-Compliance“ auffällt, oder der Wunsch des Patienten nach psychotherapeutischer Begleitung.

Gerade bei anfänglich eher abwehrenden Patienten sollte das Angebot zu einem späteren Zeitpunkt wiederholt werden. Als besonders wichtig erscheint es, Patienten mit wenig sozialer Unterstützung oder schwierigen Familienverhältnissen zu erreichen.

Wesentliche Unterstützung erfahren die Patienten im Verlauf der Erkrankung vonseiten der Angehörigen (Frick et al. 2005). Diese unterstützende Funktion wird im Allgemeinen unterschätzt. Bei schwierigen und entscheidenden ärztlichen Gesprächen, z. B. der Mitteilung einer Rezidivdiagnose, ist die Anwesenheit einer Bezugsperson des Patienten oft sehr hilfreich. Ein Gesprächsangebot im Beisein von Angehörigen sollte dem Patienten daher unbedingt gemacht werden, zumal der Patient selbst nur einen geringen Teil der Information wahrnehmen kann.

Methoden, Inhalte und Ziele psychoonkologischer wie psychotherapeutischer Interventionen müssen sich an den Bedürfnissen der Patienten orientieren. Hier kann es sinnvoll sein, auch auf regressive Wünsche des Patienten einzugehen. Folgende Basismethoden gelten als etabliert:

- Beratung und Unterstützung bei Entscheidungsfindungen
- Angehörigenberatung
- Krisenintervention
- Entspannungs- und Imaginationsverfahren (PMR, Atemtherapie, Biofeedback)
- körperorientierte Verfahren (Bewegungstherapie, Tanztherapie)
- kreative Verfahren (Kunst- und Gestaltungstherapie, Musiktherapie)
- Gesprächstherapie
- Psychotherapie (tiefenpsychologisch fundiert oder Verhaltenstherapie)

Diese supportiv-psychotherapeutischen Angebote orientieren sich an vielfältigen Zielsetzungen wie Selbstwertstabilisierung, Umgang mit Ängsten und Besserung depressiver Symptome, Identifikation somatoformer Symptome, realitätsorien-

*Wiederentdeckung
eigener Ressourcen und
Perspektiven*

tierte Krankheitsverarbeitung und Wiederentdeckung eigener Ressourcen und Perspektiven.

Einen verständlichen und nützlichen Ein- und Überblick geben hier u. a. das „Manual Psychoonkologie“ des Tumorzentrums (Heußner et al. 2009, akt. in Überarbeitung) bzw. das Buch „Psychoonkologie“ (herausgegeben von Dorfmueller und Dietzfelbinger) (Dorfmueller et al. 2013).

Rehabilitation

Patienten fragen häufig ihren behandelnden Arzt um Rat zur Rehabilitation. Fragen nach dem Sinn einer Rehabilitationsmaßnahme müssen unter Einbeziehung des Umfelds des Patienten beantwortet werden. Eine spezifische Maßnahme zur Beschleunigung des Erholungsprozesses gibt es nicht. Viele Patienten empfinden die Vorstellung eines erneuten stationären Aufenthalts, entfernt von ihrer Familie, nach dem langen Krankenhausaufenthalt als erneute Belastung. Bei verzögerter Erholung kann jedoch eine Anschlussheilbehandlung in einer Rehabilitationseinrichtung als willkommene Abwechslung und Befreiung vom Krankenhausalltag sowie vom familiären Umfeld wahrgenommen werden. Der aus medizinischer Sicht geeignetste Zeitpunkt einer Rehabilitationsmaßnahme ist oft erst Monate nach der Therapie. Gerade deshalb sollte mit dem in Rehabilitationseinrichtungen selbstverständlichen Angebot psychologischer Unterstützung nicht gewartet werden.

*Wiedereintritt ins
Berufsleben*

Ein wichtiges Thema in der Nachsorge oder bei chronischen Krankheitsverläufen sind Fragen der Arbeits- und Berufsfähigkeit, auch der vorzeitigen Berentung. Im Gegensatz zu Daten aus den USA nimmt in Deutschland nur ein Drittel bis die Hälfte der Patienten ihre berufliche Tätigkeit wieder teilweise oder in vollem Umfang auf (Hensel et al. 2002). Vor allem selbstständig tätige und jüngere Patienten planen eine Rückkehr ins Erwerbsleben. Dieser Punkt kann einen wesentlichen Fokus in der psychosozialen Beratung darstellen. Die gesetzlichen Krankenkassen übernehmen die Krankengeldzahlungen bis zu maximal 18 Monate nach der ersten Krankmeldung im Kontext der gleichen Erkrankung. Während dieses Zeitraumes ist auch eine stufenweise Wiederaufnahme der Arbeit möglich. Einkommensverluste durch Teilzeitarbeit während der stufenweisen Wiedereingliederung werden bis zur Höhe des Krankengeldes von der Krankenkasse ausgeglichen. Sollte nach 18 Monaten weiterhin Arbeitsunfähigkeit bestehen, muss gegebenenfalls eine Erwerbsunfähigkeitsrente beantragt werden. Diese wird in der Regel auf 2 Jahre befristet, dann erneut geprüft und kann auf Wunsch des Patienten auch früher beendet werden. Näheres dazu findet sich in den Publikationen der Deutschen Krebshilfe (Wegweiser zu Sozialleistungen 2020).

Neben den Sozialdiensten der Kliniken sind im Raum München das Patientenhaus des CCC München, die Beratungsstellen des TZM, des Bayerischen Roten Kreuzes, der Bayerischen Krebsgesellschaft, lebensmut e. V. und des VdK besonders hilfreich. Gerade in der Nachsorgephase neigen Patienten zur eigenen Informationsüberflutung auf der Suche nach die Genesung unterstützenden Maßnahmen. Oft ist die professionelle Beratung ein wesentlicher Schutz vor einem Irrlauf innerhalb des Informationsdschungels (Vollmer et al. 2002). Ein weiterer Schwerpunkt derartiger psychosozialer Beratungen und Begleitungen ist das Angebot pflegerischer, sozialer und finanzieller Unterstützungsmöglichkeiten bei Pflegebedürftigkeit.

Rehabilitation

„Aufgabe der Rehabilitation des onkologischen Patienten ist die Wiedererlangung eines körperlichen, seelischen und sozialen Wohlbefindens, wodurch es dem Kranken ermöglicht wird, eine notwendigerweise verbliebene Behinderung zu akzeptieren und sein Leben eigengestalterisch zu führen“ (Aulbert 1993). Diese Aussage ist, prägnant zusammengefasst, die Grundlage einer umfassenden Nachbehandlung von Patienten mit Tumorerkrankungen. Die Minderung der negativen Folgen der Erkrankungen sowie auch der durchgeführten Therapien steht daher im Mittelpunkt aller nachbehandelnden Bemühungen. Diese Zielsetzung und der gesetzliche Anspruch darauf ist in den Sozialgesetzbüchern der Bundesrepublik Deutschland (SGB I, V und IX) vorgeschrieben. In den letzten Jahren steigerte sich die Zahl der onkologischen Reha-Maßnahmen von 9% (1991) auf 19% (2007). Gleichzeitig erfolgte eine Bestandsaufnahme und gezielte Leitlinienentwicklung in der Rehabilitationsmedizin (Hibbler et al. 2008; Koch et al. 2007). Die Frage, inwieweit eine stationäre Rehabilitationsmaßnahme einen spezifischen Vorteil gegenüber dem gezielten Einsatz ambulanter Therapie- und Beratungsmöglichkeiten hat, ist offen und von Fall zu Fall zu entscheiden.

onkologische Reha-
Maßnahmen

Eine Anschlussheilbehandlung nach Beendigung der Tumortherapie oder auch eine später einsetzende stationäre Rehabilitationsmaßnahme kann jedoch die medizinischen, psychologischen und sozialmedizinischen Aspekte der Rehabilitation verbinden. Eine Bearbeitung der verschiedenen Themenkomplexe ist dort konzentriert möglich. Im Fall einer Anschlussheilbehandlung (AHB) sollte zur raschen Terminabsprache eine telefonische Kontaktaufnahme mit der AHB-Klinik erfolgen. Die Beantragung muss noch *während* des akutstationären Aufenthaltes erfolgen und die Aufnahme muss zeitnah nach der Entlassung aus der Akutklinik stattfinden. Oft ist auch die Übernahme der Patienten sinnvoll, wenn noch onkologischer Pflegebedarf besteht.

Neuerdings bieten verschiedene onkologische Rehabilitationseinrichtungen Eltern-Kind-Programme an, entweder um eine erneute Trennung zu vermeiden oder auch um spezifisch familiensystemisch orientierte therapeutische Angebote wirksam werden zu lassen. Ebenso bieten einige Kliniken spezielle Angebote für die Zielgruppe der AYA (Adolescents and Young Adults with Cancer).

Rehabilitative Therapie

Der behandelnde Arzt in der Rehabilitation versteht sich als Begleiter und Berater, der Therapieangebote indiziert und im Hinblick auf die anvisierten Therapieziele koordiniert. Er führt die Aktivitäten von weiteren Fachärzten, Pflegekräften, Physiotherapeuten, Krankengymnasten, Psychologen, Diätfachkräften, Kreativ- und Ergotherapeuten und noch anderer Berufsgruppen zu einem Gesamtbehandlungsplan zusammen. Dieser muss individuell auf den Einzelpatienten und seine Beeinträchtigungen zugeschnitten werden.

Medizinische Rehabilitation

- Behandlung von tumor- und therapiebedingten Beschwerden, wie sie nach Bestrahlungen und eingreifenden Chemotherapien und dadurch bedingter, oft langzeitiger Bewegungsarmut mit nachfolgendem Trainingsmangel auftreten

tumor- und therapiebedingte
Beschwerden

(Krankengymnastik, balneophysikalische Therapie, entstauende Maßnahmen). Zu beachten sind auch Spätfolgen von Therapien wie Polyneuropathie, Lungenfibrose, Leber- und Nierenfunktionsbeeinträchtigungen, die eine systematische Therapie erforderlich machen.

- Trainingsprogramme verbessern die Funktionsstörungen: Atemgymnastik, entstauende Gymnastik, Schwindeltraining, allgemeine Gymnastik u. v. m.
- Kreative Kräfte können gefördert werden. Neurophysiologisches Training bei Konzentrationsschwäche und mangelnder Koordination sowie Geschicklichkeitstraining bei neurologischen Schäden können indiziert sein.
- Allgemeine medizinische Information zur Krebserkrankung und deren Behandlungsmöglichkeiten sowie über Möglichkeiten, sich am Gesundheitsprozess aktiv zu beteiligen, werden angeboten.

Psychische Betreuung und Hilfe bei der Krankheitsverarbeitung

Krankheitsverarbeitung

Die Zeit der Rehabilitation ist für viele Betroffene auch eine wertvolle Phase der Reflexion dessen, was sich in den letzten Wochen oder Monaten alles verändert hat und bewältigt werden muss oder noch so sehr verdrängt wurde, dass es jetzt möglicherweise Raum finden kann. Die ärztliche und psychologische Betreuung muss sich somit an der patientenindividuell aktuell möglichen Krankheitsverarbeitung und ganz besonders an den häufig geäußerten Belastungsfaktoren orientieren:

- Progredienzangst
- Umgang mit Schmerzen
- Umgang mit Hilfs- und Pflegebedürftigkeit
- Umgang mit Autonomieverlust
- Fatigue
- familiäre Probleme und Partnerschaftskonflikte
- Angst vor Arbeitsunfähigkeit, Arbeitsplatzverlust und sozialem Abstieg
- verminderte Selbstwertgefühle

Hier sind neben psychologischen Einzelinterventionen Gesprächsgruppen, die anschließend eventuell im Rahmen von Selbsthilfegruppen weitergeführt werden können, wertvolle Hilfestellungen, die zur seelischen Stabilisierung beitragen können. Dem Prozess der Krankheitsverarbeitung und des Aneinander-Lernens ist hierbei besondere Bedeutung zuzumessen. Konstruktive Krankheitsverarbeitungsstrategien sind zu erarbeiten und dysfunktionalen Trends soll entgegengewirkt werden.

Sozialmedizinische Beratung und berufliche Rehabilitation

Hierfür gelten die gleichen gesetzlichen Bestimmungen der Rentenversicherung wie bei der Begutachtung von Patienten mit anderen Erkrankungen. Häufigste Beratungsinhalte sind deshalb:

- praktische Hilfe im Umgang mit Behörden
- Beratung zum Schwerbehindertenrecht
- Fragen zur Sozialversicherung
- Fragen zu Pflege- und Haushaltshilfe
- Probleme am Arbeitsplatz

Eine wichtige Rolle in der Rehabilitation spielen Fragen der Arbeits- und Berufsfähigkeit, auch der vorzeitigen Berentung. Stellt sich die Frage einer Berufs- oder Erwerbsunfähigkeit, sind Beurteilungen im Sinne eines positiven und negativen Leistungsbildes dringend erforderlich. Die genaue Beschreibung körperlicher Behinderungen ist für die verbleibende Leistung von wesentlicher Bedeutung. Näheres dazu findet sich in den Publikationen der Deutschen Krebshilfe (Wegweiser zu Sozialleistungen 2020).

*Arbeits- und
Berufsfähigkeit*

Die berufliche Rehabilitation umfasst eventuell notwendige Umschulungen oder stufenweise Wiedereingliederungen, um eine Wiederaufnahme der Tätigkeit am Arbeitsplatz zu ermöglichen. Es ist deshalb wichtig, mit den Sozialarbeitern der Rentenversicherung, dem Betriebsrat und/oder dem Arbeitsmediziner und eventuell auch dem Arbeitgeber Kontakt aufzunehmen.

*berufliche
Rehabilitation*

Die infrage kommenden Rehabilitationseinrichtungen sind in den speziellen Katalogen der Rentenversicherungsträger sowie der gesetzlichen Krankenkassen enthalten.

Zusätzliche weiterführende Informationen & Kontaktadressen:

Suche nach Krebsberatungsstellen & Psychoonkologen in Praxen, Selbsthilfegruppen

- *Projektgruppe Psychoonkologie TZM und Netzwerk psychosoziale Onkologie München (N-PSOM) N-PSOM*
- *BKG | Bayerische Krebsgesellschaft e. V. (bayerische-krebsgesellschaft.de)*
- *Start | Patientenhaus am CCC München (ccc-muenchen.de)*
- *Netzwerk Psychoonkologie 5-Seen-Land/Oberland: Psychoonkologie 5Seen Oberland (psychoonko-5seen-oberland.de)*
- *Adressen und Links zum Thema Krebs (krebsinformationsdienst.de)*
- *Etwas Bewegen – Haus der Krebs-Selbsthilfe Bundesverband e. V. (haus-derkrebsselfhilfe.de)*
- *junge-erwachsene-mit-krebs.de/*

Informationen für Betroffene (Patienten und Angehörige)

- *Startseite: Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe (leukaemie-hilfe.de)*
- *Krebsinformationsdienst, DKFZ: Informationen zu Krebs*
- *Ihre persönliche Beratung – das INFONETZ KREBS (krebshilfe.de)*
- *Basis-Informationen Krebs | DKG (krebsgesellschaft.de)*
- *Empfehlungen für Heranwachsende und junge Erwachsene mit Krebs — AYApedia (onkopedia.com)*
- *Aktiv Leben mit Krebs (aktivmitkrebs.de)*

Erklärung zu Interessenkonflikten

I. Bumereder, H. Dietzfelbinger, P. Heußner, F. Mumm und F. S. Oduncu geben keine Interessenkonflikte an.

Was ist neu? Was sollte beachtet werden?

1. In der Nachsorge von Patienten mit hochmalignen Lymphomen sollten CT-Untersuchungen nach 2 Jahren nur bei Rezidivverdacht eingesetzt werden.
2. In der Nachsorge von Patienten mit Hodgkin-Lymphomen sollten CT-Untersuchungen nur zur Bestätigung einer kompletten Remission bzw. zur Evaluation einer residuellen Erkrankung eingesetzt werden. Danach sollten radiologische Untersuchungen nur bei entsprechender Symptomatik eingesetzt werden.
3. Besonderes Augenmerk sollte auf das Erkennen von Sekundärmalignomen gelegt werden. Innerhalb der ersten 5 Jahre treten sekundäre Leukämien, danach Lungen-, Brust, HNO-Tumoren und GI-Tumoren auf – oft in klinischer Nähe zum Bestrahlungsgebiet.
4. Bei Patienten nach Mediastinalbestrahlung sollte sorgfältig auf KHK, Herzinsuffizienz oder Herzklappenfunktionsstörungen ab 10 Jahre nach Therapie geachtet werden (alle 5 Jahre UKG, EKG, Screening KHK und Lipidprofil).
5. Bei Frauen nach Bestrahlung von Axillen/Thorax oder Mantelfeld im Alter unter 30 Jahren sollte ab 8 Jahre nach Ende der Therapie eine klinische und sonografische Untersuchung der Mammae alle 6 Monate und MRT der Mammae alle 12 Monate erfolgen.
6. Infektionen wie Reaktivierungen von Hepatitis B, Zytomegalieinfektionen oder Pneumonien sollten frühzeitig erkannt und behandelt werden.
7. Auffrischungen der Standardimpfungen und Impfungen gegen Pneumokokken, Herpes Zoster und Influenza sind nach Abschluss der Behandlung angeraten.
8. Die Lebensqualität kann oft auch noch Jahre nach Ende der Behandlung eingeschränkt sein.
9. In der Praxis leicht anzuwendende Erfassung der psychosozialen Belastung der Patienten durch das NCCN-Distress-Thermometer ermöglicht eine bedarfsorientierte Versorgung.
10. Die psychoonkologische Unterstützung ist in einer S3-Leitlinie zusammengefasst und umfasst Krisenintervention, Angehörigenberatung, Unterstützung von Kindern krebserkrankter Eltern, Beratung bei Entscheidungsfindungen, Entspannungs- und Imaginationsverfahren, körperorientierte Verfahren, kreative Verfahren, Gesprächs- und Psychotherapie.
11. Fatigue ist ein multifaktorielles Problem und kann die Rehabilitation deutlich erschweren. Psychoedukation und Ausdauertraining sind hilfreich.
12. Zur Anämiebehandlung ist die Aufsättigung der Eisenspeicher bei erniedrigter Transferrinsättigung als erster Schritt notwendig.
13. Die onkologische Rehabilitation ermöglicht eine Vielzahl an Therapie- und Hilfestellungsmöglichkeiten. Frühzeitige Beratung zur Wiedereingliederung in das Berufsleben bzw. Beratung ist im Rahmen einer onkologischen Rehabilitation gut möglich.
14. Spezielle Angebote für Jugendliche und junge Erwachsene stehen in der Rehabilitation zur Verfügung.

Literatur

- Aaronson NK et al (1993) The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 85(5): 365–76
- Arraras JL, Wright SJ et al (2002) Coping style, locus of control, psychological distress and pain-related behaviours in cancer and other diseases. *Psychol Health Med* 7: 181–7
- Aulbert E (1993) *Bewältigungshilfen für den Krebskranken*. Thieme, Stuttgart
- Behringer K, Goergen H, Mueller H et al (2016) Cancer-related fatigue in patients with and survivors of Hodgkin Lymphoma: The impact on treatment outcome and social reintegration. *J Clin Oncol* 34: 4329–37
- Bokemeyer C, Aapro MS et al (2007) EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer* 43: 258–70
- Bullinger M (1997) Entwicklung und Anwendung von Instrumenten zur Erfassung der Lebensqualität. In: Bullinger M (ed) *Lebensqualitätsforschung. Bedeutung – Anforderung – Akzeptanz*. Stuttgart, Schattauer: 1–6
- Cella D et al (2005). Development of a measure of health-related quality of life for non-hodgkin's lymphoma clinical research: the functional assessment of cancer therapy – lymphoma (FACT-Lym). *Blood* 106(11): 750
- Chakraborty R, Sidana S et al (2019) Patient-Reported Outcomes with Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy: Challenges and Opportunities. *Biol Blood Marrow Transplant* 25(5): e155–e162
- Cheson BD (2011) Role of functional imaging in the management of lymphoma. *J Clin Oncol* 29(14): 1844–54
- Dimeo FC, Thomas F et al (2004) Effect of aerobic exercise and relaxation training on fatigue and physical performance of cancer patients after surgery. A randomised controlled trial. *Support Care Cancer* 12: 774–9
- Dorfmueller M, Dietzfelbinger H (eds) (2013) *Psychoonkologie. Diagnostik – Methoden – Therapieverfahren*. Elsevier, Urban & Fischer, München, Jena
- Dreyling M, Ghielmini M et al, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group (2011) Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 22 (suppl 6): vi59–vi63
- Eichenauer DA, Engert A, Dreyling M, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group (2011) Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 22 (suppl 6): vi55–vi58
- El-Galaly T, Prakash V et al (2011) Efficacy of routine surveillance with positron emission tomography/computed tomography in aggressive non-Hodgkin lymphoma in complete remission: status in a single center. *Leukemia Lymphoma* 52(4): 597–603
- Engert A, Schiller P et al (2003) Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavourable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 21: 3601–8
- Flechtner H, Bottomley A (2003) Fatigue and quality of life: lessons from the real world. *Oncologist* 8 (suppl 1): 5–9
- Frick E, Motzke C et al (2005) Is perceived social support a predictor of survival for patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation? *Psychooncology* 14: 759–70
- Frick E, Tyroller M et al (2006) When is the best time for psychotherapeutic intervention following autologous peripheral blood stem cell transplantation? *Rev Francophone Psycho-Oncol* 5: 68–77
- Gafer-Gvili A, Rozen-Zvi B, Vidal L et al (2013) Intravenous iron supplementation for the treatment of chemotherapy-induced anaemia – systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Acta Oncol* 52: 18–29
- Gascón P et al (2018) Fatigue- and health-related quality-of-life in anemic patients with lymphoma or multiple myeloma. *Support Care Cancer* 26: 1253–64
- Goldschmidt N, Or O et al (2011) The role of routine imaging procedures in the detection of relapse of patients with Hodgkin lymphoma and aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Ann Hematol* 90(2): 165–71
- Hensel M, Egerer G et al (2002) Quality of life and rehabilitation in social and professional life after autologous stem cell transplantation. *Ann Oncol* 13: 209–17
- Herschbach P, Berg P et al (2005) Fear of progression in chronic diseases: psychometric properties of the Fear of Progression Questionnaire. *J Psychosom Res* 58: 505–11
- Hess G, Rule S et al (2017) Health-related quality of life data from a phase 3, international, randomized, open-label, multicenter study in patients with previously treated mantle cell lymphoma treated with ibrutinib versus temsirolimus. *Leuk Lymphoma* 58(12): 2824–32
- Heußner P, Bessler M et al (2009) *Manual Psychoonkologie*. Tumorzentrum München, Zuckschwerdt, München
- Heußner P, Riedner C (2005) Psycho-sozialer Distress als Begleitsymptom der Krebserkrankung. *Dtsch Med Wochenschr* 130: 2155–7
- Hibbler B (2008) *Medizinische Rehabilitation – Aufwärtstrend setzt sich fort*. *Dtsch Arztebl* 106: 1484
- Hjermstad M, Holte H et al (1999a) Do patients who are treated with stem cell transplantation have a health-related quality of life comparable to the general population after 1 year? *Bone Marrow Transplant* 24: 911–8
- Hjermstad MJ, Evensen S et al (1999b) Health-related quality of life 1 year after allogeneic or autologous stem-cell transplantation: a prospective study. *J Clin Oncol* 17: 706–18
- Holland CJ (1997) Preliminary guidelines for the treatment of distress. *Oncology* 11: 109–14
- Holzner B, Kemmler G et al (2002) The impact of hemoglobin levels on fatigue and quality of life in cancer patients. *Ann Oncol* 13: 965–73
- Horneber M, Fischer I, Dimeo F et al (2014) Tumor-assoziierte Fatigue. *Epidemiologie, Pathogenese, Diagnostik und Therapie*. Update. *Dtsch Arztebl* 111(1): 1–16
- Jones M, Schenkel B et al (2004) Epoetin alfa improves quality of life in patients with cancer: results of metaanalysis. *Cancer* 101: 1720–32

- Keller M, Sommerfeldt S et al (2004) Recognition of distress and psychiatric morbidity in cancer patients: a multi-method approach. *Ann Oncol* 15: 1243–9
- Koch U, Lehmann C, Morfeld M (2007) Bestandsaufnahme und Zukunft der Rehabilitationsforschung in Deutschland. *Rehabilitation* 46: 127–44
- Kreissl S, Müller H, Görgen H et al (2016) Cancer-related fatigue in patients with and survivors of Hodgkin's lymphoma: a longitudinal study of the German Hodgkin Study Group. *Lancet Oncology* 17(10): 1453–62
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2019) S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten. Version 2.1, AWMF-Registernummer 018/029
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2014) Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten. Langversion 1.1, AWMF-Registernummer 032/051OL12
- Leitlinienprogramm Onkologie. Online: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/home/>, letzter Zugriff: 13.12.2022
- Mehnert A, Müller D et al (2006) Die deutsche Version des NCCN Distress-Thermometers – Empirische Prüfung eines Screening-Instrumentes zur Erfassung psychosozialer Belastung bei Krebspatienten. *Z Psychiatrie Psychologie Psychotherapie* 54(3): 213–23
- Mols F, Aaronson NK et al (2007) Quality of life among long-term non-Hodgkin lymphoma survivors: a population-based study. *Cancer* 109: 1659–67
- Mols F, Vingerhoets AJ et al (2006) Better quality of life among 10–15 year survivors of Hodgkin's lymphoma compared to 5–9 year survivors: a population-based study. *Eur J Cancer* 42: 2794–801
- Morrow GR, Hickok JT et al (2003) Differential effects of paroxetine on fatigue and depression: a randomized, double-blind trial from the University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program. *J Clin Oncol* 21: 4635–41
- Ng AK, Travis LB (2008) Subsequent malignant neoplasms in cancer survivors. *Cancer J* 14: 429–34
- Oerlemans S, Mols F, Nijziel M et al (2014) The course of anxiety and depression for patients with Hodgkin's lymphoma or diffuse large B cell lymphoma: a longitudinal study of the PROFILES registry. *J Cancer Surviv* 8: 555–64
- Oldervoll LM, Kaasa S et al (2004) Physical exercise results in the improved subjective well-being of a few or is effective rehabilitation for all cancer patients? *Eur J Cancer* 40: 951–62
- Questionnaires – EORTC – Quality of Life. Online: <https://qol.eortc.org/questionnaires/>, letzter Zugriff: 13.12.2022
- Rieger C, Liss B et al für die Arbeitsgemeinschaft Infektionen (AGIHO) der DGHO (2019) Impfungen bei Tumorpatienten. *Onkopedia*
- Santos FR, Kozasa EH et al (2006) Psychosocial adaptation and quality of life among Brazilian patients with different hematological malignancies. *J Psychosom Res* 60: 505–11
- Schwarz R, Krauß O (2000) Palliativmedizin – psychologische Therapie. *Internist (Berl)* 41: 612–8
- Singer S, Meyer A et al (2014) Early retirement in cancer patients with or without comorbid mental health conditions: a prospective cohort study. *Cancer* 120: 2199–206
- Stengel A et al (2021) Best Practice: psychoonkologisches Screening an Comprehensive Cancer Centers. *Forum* 36: 278–83
- Tilly H, Dreyling M, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group (2010) Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 21 (suppl 5): v172–v174
- Tomblyn M, Chiller T et al (2009) Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. *Bone Marrow Transplant* 44: 453–558
- Vollmer TC, Hiddemann W (2002) Consulting the „vitamine C“ of an effective psychooncology. Development of an internal communication concept in a university hospital. *J Cancer Res Clin Oncol* 128 (suppl): 164
- von Lilienfeld-Toal et al (2022) Coronavirus-Infektion (COVID-19) bei Patient*innen mit Blut- und Krebserkrankungen. *Onkopedia*; Online: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/coronavirus-infektion-covid-19-bei-patient-innen-mit-blut-und-krebserkrankungen/@@guideline/html/index.html>, letzter Zugriff: 13.12.2022
- von Tresckow B, Fanale M et al (2019) Patient-reported outcomes in KEYNOTE-087, a phase 2 study of pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 23: 1–7
- Watson T, Mock V (2004) Exercise as an intervention for cancer-related fatigue. *Phys Ther* 84: 736–43

Abkürzungsverzeichnis

A

A	Alemtuzumab
aalPI	altersadaptierter IPI
ABC	aktivierte B-Zelle (activated B-cell)
ABL	Abelson leukemia oncogen homologue (Tyrosinkinase)
ABVD	Doxorubicin (Adriamycin)–Bleomycin–Vinblastin–Dacarbazin
ACVBP	Doxorubicin (Adriamycin)–Cyclophosphamid–Vindesin–Bleomycin–Prednison
ADCC	Antikörper-vermittelte zelluläre Toxizität (antibody-dependent cellular cytotoxicity)
AHB	Anschlussheilbehandlung
AIDS	erworbenes Immundefizienzsyndrom (acquired immunodeficiency syndrome)
AIHA	autoimmunhämolytische Anämie
AILD	angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia
AK	Antikörper
AITL	angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom
ALCL	großzellig-anaplastisches Lymphom (anaplastic large cell lymphoma)
ALK	anaplastic lymphoma kinase-Gen
ALL	akute lymphatische/lymphoblastische Leukämie
allo-SCT	allogene Stammzelltransplantation
AML	akute myeloische Leukämie
AP	alkalische Phosphatase
APAAP	alkalische Phosphatase – Anti-Alkalische Phosphatase
AraC	Arabinosid C, Cytarabin
ASCT	autologe Stammzelltransplantation
ASHAP	Adriamycin–Methylprednisolon–hoch dosiertes Cytarabin (AraC)–Cisplatin
ATL/L	adulte(s) T-Zell-Leukämie/Lymphom
ATM	ataxia teleangiectasia-mutated (Kinase)
AUC	Fläche unter der Kurve (area under the curve)

B

B	Bortezomib
BALT	Bronchus-assoziiertes lymphatisches Gewebe (bronchus-associated lymphoid tissue)
BB	Blutbild
BCL	B-cell lymphoma-Gen
BCNU	Bis-chloroethyl-nitrosourea (Carmustin)
BCR	B-Zell-Rezeptor
BEACOPP	Bleomycin–Etoposid–Adriablastin–Cyclophosphamid–Vincristin–Procarbazin–Prednison
BEAM	Carmustin (BCNU)–Etoposid–Cytarabin (AraC)–Melfhalan
BFM	Berlin–Frankfurt–Münster
BL	Burkitt-Lymphom
BR	Bendamustin–Rituximab

BRAF	v-rat murine sarcoma viral oncogene homolog B1-Gen
BRCA2	breast cancer-2-Gen
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BTK	Bruton-Tyrosinkinase

C

c	zytoplasmatisch
C	Cyclophosphamid
Ca	Karzinom
CALG	Cancer and Leukemia Group B
CAR	chimeric antigen receptor
cART	combined Anti-Retroviral Therapy
cb-cc	zentroblastisch-zentrozytisch
CBCL	kutanes B-Zell-Lymphom (cutaneous B-cell lymphoma)
CCND1	Cyclin-D1-Gen
CCNU	Chlorethyl-cyclohexyl-nitrosourea (Lomustin)
CCT	kraniale Computertomografie
CD	cluster of differentiation (zur Differenzierung verwendete Zelloberflächenmarker)
2-CdA	2-Chlor-2'-desoxyadenosin (Cladribin)
CDRIII	complementary determining region III
cGvHD	chronische Graft-versus-Host-Disease
cHL	klassisches Hodgkin-Lymphom
CHOEP	Cyclophosphamid–Doxorubicin–Vincristin–Etoposid–Prednison
CHOP	Cyclophosphamid–Doxorubicin–Vincristin–Prednison
CIBMTR	Center for International Blood & Marrow Transplant Research
CLB	Chlorambucil
CLL	chronische lymphatische/lymphozytische Leukämie
cMRT	kraniale Magnetresonanztomografie
CMV	Cytomegalie-Virus
CODOX-M	Cyclophosphamid–Vincristin–Doxorubicin–Methotrexat/Leucovorin
COP	Cyclophosphamid–Vincristin–Prednison
COPP	Cyclophosphamid–Vincristin–Prednison–Procarbazin
C. p.	Chlamydomytila psittaci
CR	komplette Remission
CRu	unbestätigte komplette Remission
CT	Computertomografie
CTC	Common Toxicity Criteria
CTCL	kutanes T-Zell-Lymphom (cutaneous T-cell lymphoma)
CVAD	Cyclophosphamid–Doxorubicin–Vincristin–Dexamethason
CVP	Cyclophosphamid–Vincristin–Prednison
CXCR4	CXC-Chemokin-Rezeptor 4
cy	cytoplasmic (zytoplasmatisch)

D

d	Tag
DCF	Deoxycoformycin
DCLLSG	Deutsche CLL Studiengruppe
DD	Differenzialdiagnose
Del	Deletion

DHAP	Dexamethason–Cytarabin–Cisplatin
DLBCL	diffuse large B cell lymphoma (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom)
DLI	Donorlymphozyten-Infusion
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSHNHL	Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome
DSGL	Deutsche Studiengruppe Gastrointestinale Lymphome/German Study Group Gastrointestinal Lymphoma

E

E	extranodal
EATL	Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom
EBER	EBV-encoded RNA
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
cECP	extrakorporale Photopherese
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EF	extended field (Radiotherapie)
EFS	ereignisfreies Überleben (event-free survival)
EKG	Elektrokardiogramm
ELN	European LeukemiaNet
EMEA	European Medicines Agency/Europäische Arzneimittelagentur
eMZL	extranodales MZL
EORTC	European Organisation of Research on Treatment of Cancer
EPOCH	Etoposid–Prednison–Vincristin–Cyclophosphamid–Doxorubicin (Hydroxydaunorubicin)
ESHAP	Etoposid–Methylprednisolon–hoch dosiertes Cytarabin (AraC)–Cisplatin
esk	eskaliert
ESMO	European Society for Medical Oncology

F

F	Fludarabin
FAB	French-American-British Co-operative Group
FACS	fluorescence-activated cell sorting
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy
FC	Fludarabin–Cyclophosphamid
FCM	Fludarabin–Cyclophosphamid–Mitoxantron
FCR	Fludarabin–Cyclophosphamid–Rituximab
FDA	Food and Drug Administration
FDC	follikulär-dendritische Zellen
ft3, ft4	freies Trijodthyronin/Thyroxin
FDG	Fluor-Deoxyglukose
FDG-PET	FDG-Positronenemissionstomografie
FFTF	ohne Therapieversagen (freedom from treatment failure)
FISH	Fluoreszenz-In-situ-Hybridisierung
FL	follikuläres Lymphom
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index (Internationaler Prognostischer Index für follikuläre Lymphome)
FLL	follicular-like lymphoma

FLT Fluorthymidin
 FOXP3 forkhead box P3-Gen
 FSH Follikel-stimulierendes Hormon

G

G-CSF Granulocyte colony stimulating factor
 GA101 glykosylierter Antikörper 101
 GCB B-Keimzentrumszelle (germinal centre B-cell)
 GELA Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte
 GELF Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires
 GELTAMO Grupo Español de Linfomas y Trasplantes de Médula Ósea
 GemOx Gemcitabin-Oxaliplatin
 GHSG German Hodgkin Study Group (Deutsche Hodgkin Studiengruppe)
 GI gastrointestinal
 GLSG German Low Grade Lymphoma Study Group/Deutsche Studiengruppe für niedrigmaligne Lymphome
 GMALL German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia
 GOELAMS Groupe Ouest-Est d'étude des Leucémies Aiguës et autres Maladies du Sang
 GOT Glutamat-Oxalacetat-Transferase
 GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
 GPT Glutamat-Pyruvat-Transferase
 GvH(D) graft versus host (disease)
 GvL graft versus lymphoma

H

H. p. Helicobacter pylori
 HAART hochaktive antiretrovirale Therapie
 Hb Hämoglobin
 HCL Haarzell-Leukämie
 HCLv Haarzell-Leukämie-Variante
 HCV Hepatitis-C-Virus
 HD Hochdosis
 HDAC Histondeacetylase
 HDCT Hochdosischemotherapie
 HDS sequenzielle Hochdosistherapie (high dose sequential)
 HE Hämatoxylin-Eosin
 HHV humanes Herpes-Virus
 HIV Human Immunodeficiency Virus
 HL Hodgkin-Lymphom
 HLA human leukocyte antigen (menschliche Leukozytenantigene)
 HOX11 Homöobox-11-Gen
 HOVON Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland
 HPF high power field (mikroskop. Gesichtsfeld)
 HR Hochrisiko (high risk)
 HRQoL gesundheitliche Lebensqualität (health-related quality of life)
 HRS-Zellen Hodgkin-Reed-Sternberg-Zellen
 HSV Herpes-simplex-Virus
 HTLV humanes T-Zell-lymphotropes Virus

I

i.v.	intravenös
ICD	International Classification of Diseases
ICE	Ifosfamid–Carboplatin–Etoposid
IELSG	International Extranodal Lymphoma Study Group
IEV	Ifosfamid–Epirubicin–Etoposid
IF	involved field (Radiotherapie)
IFN	Interferon
Ig	Immunglobulin
IG	Immunglobulin-Gen
IgVH	Ig variable heavy chain (variables Gen des Ig-Schwerketten-Lokus)
IHP	International Harmonization Project
IL	Interleukin
IN	involved node (Radiotherapie)
IPI	Internationaler Prognoseindex
IPSID	immunproliferative Dünndarmerkrankung (immunoproliferative small intestine disease)
IPSS	International Prognostic Scoring System
IR	intermediäres Risiko
ITK	IL2-inducible T-cell kinase-Gen
ITP	idiopathische Thrombozytopenie
IWC	International Workshop Criteria
IWCLL	International Workshop on CLL

J

JAK2	Januskinase 2
JÜR	Jahres-Überlebensrate

K

KI	Konfidenzintervall
KG	Körpergewicht
KM	Knochenmark
KMP	Knochenmarkpunktion
KMT	Knochenmarktransplantation

L

L&H-Zelle	lymphozytär-histiozytäre Zelle
L3-Morpho	
-logie	Morphologie der ALL vom B-Zell-Typ
LBL	lymphoblastisches Lymphom
LCK	lymphocyte-specific protein tyrosine kinase-Gen
LDH	Laktatdehydrogenase
LGL	large granular lymphocyte (große granulierte Lymphozyten)
LH	luteinisierendes Hormon
LK	Lymphknoten
LMP	latentes Membranprotein
LP	Liquorpunktion
LPL	lymphoplasmozytisches Lymphom
LQ	Lebensqualität
LR	Niedrigrisiko (low risk)

LWK Lendenwirbelkörper

M

M. Morbus
 MA Methotrexat–Cytarabin (AraC)
 MAK monoklonale Antikörper
 MALT Schleimhaut-assoziiertes lymphatisches Gewebe (mucosa-associated lymphoid tissue; auch MALT-Gen)
 MBL monoklonale B-Zell-Lymphozytose
 MCL Mantelzell-Lymphom
 MCP Mitoxantron–Chlorambucil–Prednison
 MDS myelodysplastische Syndrome
 MGUS monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
 MF Mycosis fungoides
 MIB-1 mindbomb homolog-1-Gen
 MInT Mabthera International Trial
 MIPI Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index
 MLL mixed lineage leukemia-Gen
 MM multiples Myelom
 Mo. Monat(e)
 MOPP Mustargenhydrochlorid–Vincristin–Prednison–Procarbazin
 MPO Myeloperoxidase
 MR molekulare Remission
 MRD minimale Resterkrankung (minimal residual disease)
 MRT Magnetresonanztomografie
 mRNA Messenger-RNA
 mTOR mammalian target of rapamycin (Enzym)
 MTX Methotrexat
 MUM1 melanoma-associated antigen mutated-1-Gen
 MW Morbus Waldenström
 MYC myelocytomatosis viral oncogene homolog-Gen
 MZL Marginalzonen-Lymphom

N

N-PSOM Netzwerk psychosoziale Onkologie München
 n.a. nicht angegeben
 NCI National Cancer Institute
 NCRI National Cancer Research Institute
 NF- κ B nuclear factor (Kernfaktor) κ B
 NK-Zellen natürliche Killerzellen
 NHL Non-Hodgkin-Lymphom
 NK-L NK-Zell-Leukämie
 NIH National Institutes of Health
 NLPHL nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma (noduläres lymphozytenreiches HL)
 nMZL nodales Marginalzonen-Lymphom
 NOA Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft
 NOS not otherwise specified (anderweitig nicht klassifiziert)
 NPM Nukleophosmin

NPV	negativ prädiktiver Wert (negative predictive value)
NRM	nicht rezidivbedingte Mortalität
O	
Oct	Oktamer-bindender Transkriptionsfaktor
OR	Gesamtremissionen (overall remission)
ORR	Gesamtansprechrate (overall response rate)
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
OSHO	Ostdeutsche Studiengruppe für Hämatologie und Onkologie
P	
p	kurzer Arm des Chromosoms
p.o.	per os
PAS	periodic acid-Schiff's reagent (Perjodsäure-Schiff-Reagens)
Pax	paired box-Protein
PBSCT	periphere Blutstammzelltransplantation
PC	Personal Computer
PCFCL	primär kutanes Keimzentrums-Lymphom (primary cutaneous follicle centre lymphoma)
PCLBCL	primär kutanes diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (primary cutaneous large B-cell lymphoma)
PCMZL	primär kutanes Marginalzonen-Lymphom
PCP	Pneumocystis-carinii-Pneumonie
PCR	Polymerasekettenreaktion (polymerase chain reaction)
PCV	Procarbazin-CCNU-Vincristin
PD	Tumorprogression (progressive disease)
PEL	primäre Ergusslymphome (primary effusion lymphoma)
PET	Positronenemissionstomografie
PFS	progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
PIT	Prognoseindex für PTCL NOS
PLL	Prolymphozyten-Leukämie
PMBL	primär mediastinales B-Zell-Lymphom
PML	progressive multifokale Leukenzephalopathie
PMR	progressive Muskelrelaxation
POX	Peroxidase
pp65	Phosphoprotein 65 (des Zytomegalie-Virus)
PPV	positiv prädiktiver Wert (positive predictive value)
PRAD1	parathyroid adenoma-1-Gen
PRO	patient-reported outcomes
PTCL	periphere T-Zell-Lymphome
PTLD	Posttransplantationslymphom (post-transplant lymphoproliferative disorder)
PTT	partielle Thromboplastinzeit
PTCL	periphere T-Zell-Lymphome
PUVA	Psoralen und ultraviolette A-Strahlentherapie
PR	partielle Remission
PU	Purin-reiches Nukleinsäure-bindendes Protein
PZNSL	primäres ZNS-Lymphom

Q

- q langer Arm des Chromosoms
 QLQ Fragebogen zur Lebensqualität (quality of life questionnaire)

R

- R Rituximab
 RD Ansprechdauer (response duration)
 REAL-Klassifikation Revised European and American Lymphoma-Klassifikation
 RF Risikofaktor
 RIC dosisreduzierte Konditionierung (reduced intensity conditioning)
 RIT Radioimmuntherapie
 RKI Robert Koch-Institut
 RNA Ribonukleinsäure
 RR Blutdruck nach Riva-Rocci
 RT Radiotherapie
 RT-PCR Reverse-Transkriptase-PCR

S

- s surface (Oberflächen-)
 s.c. subkutan
 SALT Haut-assoziiertes lymphatisches Gewebe (skin-associated lymphoid tissue)
 SD stabiler Krankheitsverlauf (stable disease)
 SDT Hauttherapie (skin-directed therapy)
 SEER Surveillance, Epidemiology and End Results
 SGB Sozialgesetzbuch
 SLL kleinzellig-lymphozytisches Lymphom (small lymphocytic lymphoma)
 sMZL splenisches Marginalzonen-Lymphom
 SOX11 sex-determining region Y-box 11-Gen
 SPTL subkutanes Pannikulitis-artiges T-Zell-Lymphom
 SS Sézary-Syndrom
 SSC Seitwärtsstreulicht (side scatter)
 SSCP single strand conformation polymorphism (Einzelstrangkonformations-Polymorphismus)
 SSRI selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (selective serotonin reuptake inhibitor)
 StiL Study Group Indolent Lymphomas
 SUV standardisierter Speicherwert (standardized uptake value)
 SWOG South West Oncology Group
 SYK spleen tyrosine kinase-Gen
 SCT Stammzelltransplantation

T

- t Translokation
 t-AML Therapie-assoziierte AML
 TAL1 T-cell acute leukemia-1-Gen
 TBG Thyroxin-bindendes Globulin

TBI	total body irradiation
TCL1	T-cell leukemia/lymphoma-1-Gen
TCR	T-Zell-Rezeptor
TdT	terminale Desoxynucleotidyl-Transferase
TEL	translocation ETS leukemia-Gen
Tg	Thyreoglobulin
TGF	transformierender Wachstumsfaktor (transforming growth factor)
TGGE	Temperaturgradienten-Gelelektrophorese
Th	Thiotepa
TLI	total-lymphatische Bestrahlung (total lymphoid irradiation)
TNF	Tumornekrosefaktor
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen
TP53	tumor protein 53-Gen
TPO	Thyreoperoxidase
TRAK	Thyreotropin-Rezeptor-Antikörper
TRAP	Tartrat-resistente saure Phosphatase
TRM	Tumormortalität (tumor-related mortality)
TRM	Transplantationsmortalität (transplant-related mortality)
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
TTF	Zeitdauer bis zum Therapieversagen (time to treatment failure)
TZM	Tumorzentrum München

U

UNL	oberer Normgrenzwert (upper normal limit)
USCLC	United States Cutaneous Lymphoma Consortium
UV	ultraviolett

V

VDJ	variable Sequenz + Diversitätssegment + Joining (Verbindungs)-Sequenz
VdK	Sozialverband VdK Deutschland (ehem. Verband der Kriegsbeschädigten)

W

w	Woche/week
W&W	watch and wait
WH	Wiederholung
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
WMCTG	Waldenstrom's Macroglobulinemia Clinical Trials Group

Z

ZAP	zeta-chain associated protein kinase-Gen
ZNS	Zentralnervensystem

Sachregister

A

Aberrierende Expression von Pan-T-Zell-Markern 346
Aciclovir 411
Adolescents and Young Adults with Cancer 419
Aggressive B-Zell-Lymphome 18
akute Belastungsreaktion 415
ALCL, primär kutane 348
Alitretinoin 342
Allogene Stammzelltransplantation 340
Alpha/Beta-T-Zell-Rezeptor-Phänotyp 348
Altersverteilung 5
Anämie 412
Anaplastische Lymphomkinase, ALK 276
Angststörung 415
Anpassungsstörung 415
Anti-CD20-Antikörper 350
Anti-CD52 343
Antihistaminika 347
Antiprurische Behandlung 347
Arbeitsunfähigkeit 418

B

BCL-2-Onkogen 184
BCNU/Carmustin 340
Beckenkammbiopsie 27
Berentung 418
berufliche Rehabilitation 420
Bexaroten 340
Bing-Neel-Syndrom 206
Biological Response Modifiers 342
Borderline-Erkrankung 347
Bortezomib 177
Brentuximab Vedotin 124
Burkitt-Lymphome 302, 303, 304
– laufende Studien 295
– Rezidivtherapie 306
B-Zell-Lymphome
– kutane 332

C

CD26 346
CD30 347
CD30-Antigen 343
CD30-Antikörper 348
CD56⁺ 349
Chemokinrezeptor-4, CCR-4 343
Chemotherapie
– HIV-assoziierte Lymphome 300
– Mykosis fungoides 344
Chlorambucil 343
CHOP-Schema 344
Chronische lymphatische Leukämie 135
– Diagnostik 140
– Oberflächenmarker 141
– Prognosefaktoren 139
– Remissionskriterien 144
– Stadieneinteilung 138
– Therapiestrategie 143
Cladribin 340
Cutis laxa 345
Cyclophosphamid 340
Cytarabin 169

D

Depression 415
Diffuses-großzelliges B-Zell-Lymphom, DLBCL
– Richter-Syndrom bei CLL 157
diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom, DLBCL
– primär kutanes 351
Distress-Thermometer 415
Doxorubicin 344
Doxycyclin 351
Durchflusszytometrie 53

E

EBV-assoziiertes Lymphom 349
 ECP 341
 EORTC-Leitlinien 412
 Epidemiologie 1
 – Hodgkinlymphom 1
 – Non-Hodgkin-Lymphome 9
 – Tumorregister München 1
 Epidermotropismus 345
 Epstein-Barr-Virus 298
 Erkrankungsalter 3
 Erkrankungsrisiko 5
 Erwerbsunfähigkeitsrente 418
 Erythrodermie 335
 ESMO-Leitlinien 408
 Etoposid 343
 Extrakorporale Photopherese 341

F

Fatigue
 – Behandlung 413
 Ferritin 413
 FLIPI 185
 Fludarabin 340, 344, 411
 Follikuläre Lymphome, FL 183
 – aktuelle Studien 201
 – Diagnostik 186
 – Immunphänotypisierung 183
 – Molekulargenetik 184
 – Radioimmuntherapie, RIT 192
 – Stammzelltransplantation 390
 – Therapie 187
 – Translokation 184

G

Gabapentin 347
 Ganciclovir 411
 Gemcitabin 344
 Graft-versus-Lymphoma 386
 Granulomatous slack Skin 345
 GvHD 389

H

Histondeacetylase-Inhibitoren 343
 HIV 298
 Hoch-Risiko-CLL 399
 Hodgkin-Lymphom 108
 – aktuelle GHSG-Studien 115
 – Behandlungskonzepte 114
 – bei AIDS 305
 – Diagnostik 110
 – Hodgkin-Reed-Sternberg-Zellen 108
 – Krankheitsstadien 112
 – paraneoplastische Syndrome 114
 – Pel-Ebstein-Fieber 110
 – Salvage-Chemotherapie 122
 – Subtypen 109
 Hyperlipidämie 342
 Hyperviskosität 208
 Hypothyreose 342

I

Ibrutinib 144
 Idelalisib 144, 194
 IgM-Paraprotein 205
 Immiquimod 340
 Immun-Checkpoint-Inhibitoren 344
 Immunhistochemie 28
 Immunphänotypisierung 55
 Immunsuppression 298
 Indikation zur allo-SCT 399
 Indolente Lymphome der B-Zell-Reihe 18
 Infektionen 411
 International Prognostic Index 163
 Inzidenz 2
 ISCL/EORTC 334, 335

J

JAK/STAT-Signalweg 109
 Juckreiz 335

K

Kardiotoxizität 343
 Karzinogenität 341
 Ki67-Färbeindex 164
 Kiel-Klassifikation 20
 Konditionierung
 – reduzierte, RIC 399
 Krankengeld 418
 Krankheitskontrolle vor allo-SCT 399
 Kryoglobulinämie 208
 Kutane Lymphome 332
 – Chemotherapie 343
 – Radiotherapie 340
 – Sprechstunden 352

L

Laktatdehydrogenase 338
 Langzeitprobleme 411, 419
 Lebensqualität 414
 – Messung 414
 Lenalidomid 177, 193
 Low-dose-Behandlung 341
 Lupus erythematosus 348
 Lymphatoide Papulose 347
 Lymphomdiagnostik 27

M

Mantelzelllymphome
 – Stammzelltransplantation 392
 – Translokation 163
 Marginalzonenlymphome, MZL
 – primär kutane 350
 Medizinische Rehabilitation 419
 Metastasierung 349
 Methotrexat 343
 MIPI 163
 Mirtazapin 347
 Mogamulizumab 340, 343
 Molekulargenetik 28
 Morbus Hodgkin 108

– Stammzelltransplantation 396
 Morel-Prognoseindex 209
 Mortalität 2
 mTOR-Inhibitoren 126
 M. Waldenström 205
 – Diagnosekriterien 207
 – Remissionskriterien 210
 Mycosis fungoides 332, 335
 – Diagnostik 338
 – follikulotrope 345
 – Therapie 339, 340

N

Nabelschnurblut 388
 Nachsorge 408
 – ESMO-Leitlinien 408
 – follikuläre Lymphome 410
 – hoch maligne Lymphome 409
 Nachsorgeuntersuchungen 410
 Naloxon 347
 Nasenhöhle 349
 Nasopharynx 349
 Neoplasie blastärer plasmazytoider dendritischer Zellen 333
 Neuerkrankungen 3
 Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten 347
 Nivolumab 125
 N-PSOM 421

O

Off-label use 340
 Osteoporose 412

P

Pagetoide Retikulose 345
 Palmoplantare Keratosen 346

Parapsoriasis en petit plaques 335
 Patient-reported outcomes 414
 PD-1 344
 PD-L1 344
 Pembrolizumab 125
 PET/CT
 – Knochenmarkinfiltration 91
 – Nachsorge 94
 – Staging 91
 – Therapiemonitoring 92
 Plasmoblastisches Lymphom 299
 Pneumocystis carinii 411
 Pneumokokken 411
 Polyneuropathie 208, 343
 Positronenemissionstomografie, PET 88
 – folliculäre Lymphome 187
 – M. Waldenström 208
 Posttransplantationslymphome 307
 – Therapie 308
 posttraumatische Belastungsstörung 415
 Primäre Ergusslymphome 299
 Primär kutane CD30+ lymphoproliferative Erkrankungen 347
 Psoralen 341
 Psychoonkologie 416
 Psychosoziale Unterstützung 415, 420
 Psychotherapie 417
 Purinanaloga 344

R

Rehabilitation 419
 Residente Haut-Effektor-Memory-T-Zellen 346
 Resident-memory-T-Cells 335
 Resiquimod 340
 Retinoide 341
 Retinoid-X-Rezeptoren 342
 Richter-Syndrom 399
 Rituximab 144, 350
 Röntgenweichstrahltherapie 340

S

Schmalspektrum-UVB 311unm 341
 Schnelle Elektronen 340
 SEER 2
 Sekundärmalignome 206, 389, 412
 Sézary-Syndrom 346
 – Histologie 346
 – Immunphänotypisierung 346
 – Lymphadenopathie 346
 Sézary-Zellen 346
 Skin Directed Therapy, SDT 339
 Sozialmedizinische Beratung 420
 Staginguntersuchungen bei kutanen Lymphomen 336
 Stammzellgewinnung 388
 Stammzellspender 387
 Stammzelltransplantation 344
 – aggressive Lymphome 393
 – autologe 193
 – dosisreduzierte 397
 – folliculäre Lymphome 193, 390
 – Indikationen 400
 – T-Zell-Lymphome 394
 Sterbealter 3
 Strahlentherapie
 – folliculäre Lymphome 187
 – Mantelzelllymphome 167
 Stufenweise Wiedereingliederung 418
 Subkutanes pannikulitisartiges T-Zell-Lymphom 348

T

T/NK-Zell-Lymphom, nasales, Radiochemotherapie 280
 Topische Glukokortikosteroide 339
 Topische Immuntherapien 340
 Transferrinsättigung 413
 Transformation 206, 338
 Transfusion von Spenderlymphozyten 400
 Translokation, Mantelzelllymphome 163
 Transplantationszentren 402
 Tumorregister München (TRM) 1
 T-Zell-Lymphome
 – Enteropathie-assoziiert 275
 – Epstein-Barr-Virus-assoziiert 275

- HTLV-1-assoziiert 275
- kutane 332
- peripheres T-Zell-Lymphom, PTCL 273
- Stammzelltransplantation 394

U

- Überlebensraten 7
- Überlebenszeitanalysen 5
- UVB 311nm 340

V

- Varizella Zoster 411
- Verhältnis CD4-/CD8- 346

W

- Waldenström 205
- WHO-/EORTC-Klassifikation 335
- WHO-Klassifikation 12, 20
 - HIV-assoziierte NHL 299
 - Posttransplantationslymphome 307
- WHO-Klassifikation der kutanen Lymphome 333
- Woringer-Kolopp 345

Z

- ZAP-70-Expression 140
- Zentrale T-Memory-Zellen 346
- ZNS-Lymphome 314
 - bei AIDS 304
 - Epstein-Barr-Virus 298
- Zytomegalievirus 411
- Zytomorphologie 27
- Zytotoxische Proteine 349

Autoren und Mitglieder der Projektgruppe

Dr. med. F. Abedinpour
Hämato-Onkologische Schwerpunktpraxis
Schönfeldstraße 13, 80539 München

Dr. L. Adolph
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. St. Alig
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. F. Bassermann
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. med. C. Belka
Klinik u. Poliklinik f. Strahlentherapie u. Radioonko-
logie
Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. M. Beykirch
Hausarztpraxis am Isartor
Zweibrückenstraße 2, 80331 München

Dr. V. Blumenberg
Medizinische Klinik III
Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

PD Dr. med. C. Bogner
Medizinische Klinik 3; Hämatologie/Onkologie
Klinikum Landshut
Robert-Koch-Straße 1, 84034 Landshut

PD Dr. med. P. Bojko
Rotkreuzklinikum München
Nymphenburger Straße 163, 80634 München

Dr. med. V. Bücklein
Medizinische Klinik III
Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

PD Dr. med. I. Bumerer
Praxis und Tagesklinik für Hämatologie und
internistische Onkologie
Sieghartstraße 25, 85560 Ebersberg

Dr. med. M. Ceelen
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. C. Christ
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Univ.-Prof. Dr. med. S. E. Combs
Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und
Strahlentherapie
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. med. C. Cyran
Klinik und Poliklinik für Radiologie
Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. H. Dietzfelbinger
Hämatologische-Onkologische Schwerpunktpraxis
Medizinische Klinik Dr. R. Schindlbeck
Seestraße 43, 82211 Herrsching

Prof. Dr. med. M. Dreyling
Medizinische Klinik III
Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. A. Dürr
Hämato-onkolog. Schwerpunktpraxis
Spitalplatz C 155, 86633 Neuburg a.d. Donau

R. Eckel
Tumorregister München (IBE)
Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. J. Engel (+)
Tumorregister München (IBE)
Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. L. Engels
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und
Allergologie
Klinikum der LMU München – Campus Innenstadt
Frauenlobstraße 9–11, 80337 München

Dr. med. N. Fischer
Oßwaldstraße 1 a, 82319 Starnberg

PD Dr. med. M. J. Flaig
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und
Allergologie
der LMU München
Frauenlobstraße 11, 80337 München

Dr. med. S. Forkl
Medizinische Klinik III
Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. R. Forstpointner
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. A. Fraccaroli
Medizinische Klinik III
Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. E. Gaitzsch
Medizinische Klinik III
Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. G. Gehbauer
Krumenauer Straße 42, 85049 Ingolstadt

Dr. med. G. Geuther
Nordbadpraxis
Schleißheimer Straße 130, 80797 München

Prof. Dr. med. K. Götze
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. med. S. Häbe
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. C. Haferlach
MLL Münchner Leukämielabor GmbH
Max-Lebsche-Platz 31, 81377 München

Prof. Dr. Dr. T. Haferlach
MLL Münchner Leukämielabor GmbH
Max-Lebsche-Platz 31, 81377 München

Dr. rer. biol. hum. K. Halfter
Tumorregister München (IBE)
Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. A. Hausmann
Klinik für Hämatologie, Onkologie, Immunologie,
Palliativmedizin, Infektiologie und Tropenmedizin
München Klinik Schwabing
Kölner Platz 1, 80804 München

PD Dr. med. S. Heidegger
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. med. M. Heimer
Klinik und Poliklinik für Radiologie
Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. L. Heinzerling
Klinik für Dermatologie und Allergologie
Klinikum der LMU München – Campus Innenstadt
Thalkirchner Straße 48, 80337 München

Dr. med. J. C. Hellmuth
Medizinische Klinik III
Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. M. Hentrich
Innere Medizin III – Hämatologie und Onkologie
Rotkreuzklinikum München
Nymphenburger Straße 163, 80634 München

Dr. med. P. Herhaus
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. med. T. Herold
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. P. Heußner
Onkologisches Zentrum Oberland
Klinikum Garmisch-Partenkirchen
Prof.-Küntscher-Straße 8, 82418 Murnau

Prof. Dr. med. W. Hiddemann
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. E. Hiller
Hämatologisch-Onkologische Gemeinschaftspraxis
und Tagesklinik
Winthirstraße 7, 80639 München

Dr. med. M. Hoehstetter
Klinik für Hämatologie, Onkologie, Immunologie,
Palliativmedizin, Infektiologie und Tropenmedizin
München Klinik Schwabing
Kölner Platz 1, 80804 München

Prof. Dr. med. H. Höfler
Institut für Allgemeine Pathologie und Patho-
logische Anatomie
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. med. A. Höllein
Innere Medizin III – Hämatologie und Onkologie
Rotkreuzklinikum München
Nymphenburger Straße 163, 80634 München

Prof. Dr. med. D. Hölzel
Tumorregister/IBE
Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. H.-P. Horny
Institut für Pathologie, LMU
Europäisches Referenzzentrum für Mastozytose
(ECNM)
Thalkirchnerstraße 36, 80337 München

Prof. Dr. rer. biol. hum. E. Hoster
Hämatologie und Onkologie
Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. M. Hubmann
Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie und
Onkologie
Seestraße 43, 82211 Herrsching

Prof. Dr. med. S. Ihrler
Labor für Dermatohistologie und Oralpathologie
Bayerstraße 69, 80335 München

Prof. Dr. med. L. Illert
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. med. P. Jost
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. med. C. Jung
Schierghoferstraße 1, 2.OG, 83278 Traunstein

Dr. med. J. Jung
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. med. B. Kempf
Klinikum Landshut GmbH
Robert-Koch-Straße 1, 84034 Landshut

Dr. med. K. Kilian
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und
Allergologie
Klinikum der LMU München – Campus Innenstadt
Frauenlobstraße 9–11, 80337 München

Prof. Dr. med. T. Kirchner
Pathologisches Institut der LMU
Thalkirchner Straße 36, 80337 München

Dr. med. P. Klapthor
Gemeinschaftspraxis Hämatologie-Onkologie
Bäckerstraße 4, 81241 München

Prof. Dr. A. Krackhardt
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

PD Dr. med. M. Kremer
Institut für Allgemeine Pathologie und
Pathologische Anatomie
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. med. U. Kronawitter
Schierghoferstraße 1, 2.OG, 83278 Traunstein

Dr. med. Sabine Kuhn
Operative Leitung Durchflusszytometrie
III. Med. Klinik Hämatologisches Labor
Ismaninger Straße 22
81675 München

Dr. med. H. Lambertz
Zentrum für Innere Medizin
Klinikum Garmisch-Partenkirchen
Auenstraße 6, 82467 Garmisch-Partenkirchen

Dr. med. N. Lang
Hämatologie und Onkologie München MVZ GmbH
Winthirstraße 7, 80639 München

Dr. med. M. Li
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und
Radioonkologie
Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. T. Lorenz
Schwerpunktpraxis für Hämatologie und Onkologie
Candidplatz 13, 81534 München

Dr. med. G. Mahl
Lenbachstraße 15, 86529 Schrobenhausen

Prof. Dr. med. P. Maubach
Nußbaumstraße 12, 80336 München

Dr. F. Mumm
Interdisziplinäres Zentrum für
Psycho-Onkologie (IZPO)
Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. M. Nathrath
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
München Klinik Schwabing
Kölner Platz 1, 80804 München

Prof. Dr. med. F. S. Oduncu
Klinik für Onkologie, Hämatologie
und Palliativmedizin
Helios Klinikum München West
Steinerweg 5, 81241 München-Pasing

Prof. Dr. med. H. Ostermann
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

PD Dr. med. J. C. Peeken
Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und
Strahlentherapie
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. med. C. Peschel
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. med. D. Rahammer
Palliativstation St. Johannes von Gott
Krankenhaus Barmherzige Brüder
Romanstraße 93, 80639 München

PD Dr. med. A. Rank
II. Medizinische Klinik
Klinikum Augsburg
Stenglinstraße 2, 86156 Augsburg

Dr. med. J. Rauch
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und
Radioonkologie
Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. R. Reibke
Innere Medizin I / Hämatologie-Onkologie –
Palliativmedizin
Klinikum Bad Trissl
Bad-Trissl-Straße 73, 83080 Oberaudorf

Prof. Dr. med. M. Reincke
Medizinische Klinik IV, Direktor
Klinikum der LMU München – Campus Innenstadt
Ziemssenstraße 1, 80336 München

Dr. med. M. F. Reinhard
Grillparzerstraße 43, 81675 München

Dr. med. K. Rejeski
Genzentrum der LMU
Feodor-Lynen-Straße 25, 81377 München

Dr. med. B. Rieder
Onkozentrums Landshut am Kaserneneck
Ritter-von-Schoch-Straße 21, 84036 Landshut

Prof. Dr. med. C. Rieger
Schwerpunktpraxis Hämatologie-Onkologie
Germering
Landsberger Straße 27, 82110 Germering

Dr. med. T. Röhnisch
IOZ München
Nussbaumstraße 12, 80336 München

Univ. Prof. Dr. med. M. Rudelius
Pathologisches Institut
Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

PD Dr. med. M. Sandherr
Hämatologie und Onkologie
MVZ Schwerpunktpraxis
Röntgenstraße 4, 82362 Weilheim

Dr. med. P. Sandor
Hämatologie und Internistische Onkologie
Anzinger Straße 1, 81671 München

Prof. Dr. med. K. Scheidhauer
Nuklearmedizinische Klinik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. med. B. Scheidt
Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativ-
medizin, Klinikum Harlaching
Städtisches Klinikum München GmbH
Sanatoriumsplatz 2, 81545 München

Dr. med. G. Scheubeck
Medizinische Klinik III
Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. X. Schiel
Schwerpunktpraxis für Hämatologie und Onkologie
MVZ Penzberg
Am Schlossbichl 7, 82377 Penzberg

PD Dr. med. M. Schlaak
Stellv. Leitung Hauttumorzentrum (HTCC)
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1, 10117 Berlin

Dr. med. A. Schlesinger-Raab
Tumorregister München (IBE)
Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. C. Schmid
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Klinikum Augsburg
Stenglinstraße 2, 86156 Augsburg

Prof. Dr. med. I. Schmid
Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von
Haunerschen Kinderspital
Klinikum der LMU München – Campus Innenstadt
Lindwurmstraße 4, 80337 München

Prof. Dr. med. R. Schmidmaier
Medizinische Klinik IV
Klinikum der LMU München – Campus Innenstadt
Ziemssenstraße 1, 80336 München

Dr. med. B. Schmidt
Hämatologische Gemeinschaftspraxis
Bäckerstraße 4, 81241 München

Dr. med. C. Schmidt
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. F. Schneller
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. med. C. Schönknecht
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radio-
logische Onkologie
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. med. G. Schubert-Fritschle
Tumorregister München (IBE)
Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. T. Seiler
Zentrum für Innere Medizin
Klinikum Garmisch-Partenkirchen GmbH
Auenstraße 6, 82467 Garmisch-Partenkirchen

Dr. med. U. Sandler
Onkologische Tagesklinik
Pettenkoflerstraße 4, 80336 München

Prof. Dr. med. W. Siegert
Hindenburgstraße 32, 82343 Pöcking

Dr. med. E. Silkenstedt
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

PD Dr. J. Slotta-Huspenina
 Institut für Allgemeine Pathologie und
 Pathologische Anatomie der TUM
 Trogerstraße 18, 81675 München

Dr. med. M. Starck
 Klinik für Hämatologie, Onkologie u. Palliativmedizin
 München Klinik Schwabing
 Kölner Platz 1, 80804 München

PD Dr. med. O. Stoetzer
 Hämato-onkologische Gemeinschaftspraxis und
 Tagesklinik
 Franz-Schrank-Straße 2, 80639 München

Prof. Dr. W. Stolz
 Fachklinik für Dermatologie & Allergologie –
 Klinik Thalkirchner Straße
 Thalkirchner Straße 48, 80337 München

Prof. Dr. med. C. Straka
 Klinik für Hämatologie und Onkologie
 München Klinik Schwabing
 Kölner Platz 1, 80804 München

Prof. Dr. med. M. Subklewe
 Medizinische Klinik und Poliklinik III
 Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
 Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. S. Theurich
 Medizinische Klinik und Poliklinik III
 Klinikum der LMU München – Campus Innenstadt
 Ziemssenstraße 1, 80336 München

Prof. Dr. med. R. Tiling
 Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
 Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
 Marchioninistraße 15, 81377 München

PD Dr. med. J. Tischer
 Medizinische Klinik und Poliklinik III
 Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
 Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. M. Unterhalt
 Medizinische Klinik und Poliklinik III
 Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
 Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. Dr. T. Zoltan Vag
 Conradia Radiologie München
 MVZ Radiologisch-nuklearmedizinisches
 Diagnostikzentrum
 Augustenstraße 115, 80798 München

Dr. med. U. Vehling-Kaiser
 Achdorfer Weg 5, 84036 Landshut

Dr. med. M. Verbeek
 Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III
 Klinikum rechts der Isar der TUM
 Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. med. S. Völkl
 Dachauer Straße 146, 80637 München

Prof. Dr. med. L. von Baumgarten
 Neurologische Klinik
 Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
 Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. Dr. M. von Bergwelt
 Medizinische Klinik und Poliklinik III
 Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
 Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. C. von Schilling
 Klinikum Freising
 Alois-Steinecker-Straße 18, 85354 Freising

Dr. med. L. Wagner
 Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II
 Klinikum rechts der Isar der TUM
 Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. med. C. Waterhouse
 Praxis Dr. Vehling-Kaiser
 Achdorfer Weg 5, 84036 Landshut

Prof. Dr. med. O. Weigert
 Medizinische Klinik und Poliklinik III
 Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
 Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. T. Weiglein
 Medizinische Klinik und Poliklinik III
 Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
 Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. C.-M. Wendtner
 I. Medizinische Klinik
 München Klinik Schwabing
 Kölner Platz 1, 80804 München

Dr. med. T. Will
 Hämatologie / Internistische Onkologie
 Kreisklinik Altötting
 Vinzenz-von-Paul-Straße 10, 84503 Altötting

AUTOREN UND MITGLIEDER DER PROJEKTGRUPPE

Dr. med. B. Wöller
Strahlentherapie u. Radiologische Onkologie
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. med. F. Zettl
Innere Medizin
Kliniken Südostbayern – Klinikum Traunstein
Cuno-Niggel-Straße 3, 83278 Traunstein

Krebsberatungsstellen – Adressen im Großraum München

Beratungsstellen des Tumorzentrums München

1. Beratungsstelle für Ernährung und Krebs am Tumorzentrum München

in Kooperation mit der Bayerischen Krebsgesellschaft e.V.

und dem Comprehensive Cancer Center München (CCCM)

Eva Kerschbaum, M.Sc. Ernährungswissenschaft, Ernährungsberaterin/DGE

Sarah Löhnchen, M.Sc. Ernährungswissenschaft

Pettenkoferstraße 8a, 3. Etage, Zimmer 3.06

80336 München

Tel.: 089/4400-53344

Fax: 089/4400-54787

E-Mail: ernaehrung-tzm@med.uni-muenchen.de

Homepage: <https://www.tumorzentrum-muenchen.de/ernaehrung.html>

Auf der Homepage des Tumorzentrums München finden Sie zudem eine individuelle Suche nach Beratungsangeboten zum Thema „Ernährung bei Krebs“ in Ihrer Nähe:

<http://www.ernaehrung-krebs-tzm.de/berater-suche.html>

2. Homepage der AG-Ernährung

Hier finden Krebspatienten Antworten auf häufig gestellte Fragen rund um das Thema Krebsprävention, Gewichtsverlust, Mangelernährung, aber auch Übergewicht im Zusammenhang mit Krebserkrankungen. Zusammengefasst von Ernährungsfachkräften in und um München.

<http://www.ernaehrung-krebs-tzm.de/>

3. Der Blog des Tumorzentrums „Gemeinsam stark“ – für alle, die sich tiefer über die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse zum Thema „Lebensstil und Krebs“ informieren wollen. Inklusive vieler Rezepte für eine gesunde, krankheitsgerechte Küche, von Sternenköchen exklusiv für das Tumorzentrum kreiert.

<http://news.tumorzentrum-muenchen.de/>

4. Krebsberatungsstelle am Tumorzentrum München

in Kooperation mit der Bayerischen Krebsgesellschaft e.V.

und dem Comprehensive Cancer Center München (CCCM)

Hier können Sie als Patient oder Angehöriger psychosoziale/psycho-onkologische Beratung sowie Informationen und Hilfestellungen bei sozialrechtlichen Fragen erhalten.

Dr. med. Carola Riedner, Ärztin und Psycho-Onkologin und

Angelika Amann, Dipl. Sozialpädagogin (FH), Psychoonkologin (DKG) i.A.

Pettenkoferstraße 8a, 3. Etage, Zimmer 3.07

80336 München

Tel.: 089/4400-53351

Fax: 089/4400-53354

E-Mail: krebsberatung-tzm@med.uni-muenchen.de

Homepage: <http://www.tumorzentrum-muenchen.de/beratung.html>

Auf der Homepage des Tumorzentrums München finden Sie zudem eine individuelle Suche nach psycho-sozialer/psycho-onkologischer Beratungsangebote im Raum München/Oberbayern:
<http://www.tumorzentrum-betreuung.de>

5. Beratungsstelle für Komplementärmedizin und Naturheilkunde am Tumorzentrum München

in Kooperation mit der Bayerischen Krebsgesellschaft e.V.
und dem Comprehensive Cancer Center München (CCCM)
Informationen über sinnvolle naturheilkundliche Begleittherapien bei Tumorerkrankungen.
Die Beratungsstelle unterstützt Sie dabei, Krankheitssymptome und Therapienebenwirkungen zu lindern sowie das Wiedererkrankungsrisiko zu senken.
Wolfgang Doerfler, Facharzt für Neurologie, Arzt für Naturheilverfahren
Pettenkoferstraße 8a, 3. Etage, Zimmer 3.06
80336 München
Tel.: 089/4400-57417
Fax: 089/4400-54787
E-Mail: komplementaermedizin-tzm@med.uni-muenchen.de
Homepage: <http://www.tumorzentrum-muenchen.de/komplementaermedizin.html>

6. AG „Komplementärmedizin“

Auf der Homepage der AG Komplementärmedizin finden Sie unter anderem Vorträge zum Thema Komplementärmedizin in der Behandlung von Krebspatienten:
<http://www.tumorzentrum-muenchen.de/aerzte/arbeitsgruppen/komplementaermedizin.html>

Komplementärmedizinische Beratungsstellen des CCCM

1. Komplementärmedizinische Sprechstunde an der Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

Leitung: Prof. Dr. med. S. Combs
Ismaninger Straße 22
81675 München
Tel.: 089/4140-4501
Fax: 089/4140-4882
E-Mail: privatambulanz.radonc@mri.tum.de
Homepage: <http://www.radonc.med.tum.de/kompmedSprechstunde>

2. Zentrum für Integrative Gynäkologie und Geburtshilfe (ZIGG) Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

Leitung: Dr. med. D. Paepke
Ismaninger Straße 22
81675 München
Tel.: 089/4140-9408
Fax: 089/4140-4912
E-Mail: zigg@mri.tum.de
Homepage: <http://www.frauenklinik.med.tum.de/inhalt/naturheilverfahren-und-komplementaermedizin>

Beratungsstelle zum Thema „Bewegung und Krebs“ des Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München

Standort Nordwest (O2 Tower München)

Georg-Brauchle-Ring 56 (Campus C), 3. Stock
80992 München
Tel. 089 / 289 - 24441
E-Mail: sportmed@mri.tum.de

Standort Zentrum (Klinikum rechts der Isar) Präventionszentrum

Ismaninger Straße 22, Bau 523, 1. Stock
81675 München
Tel.: 089/4140-6774
E-Mail: sportmed@mri.tum.de

Standort Südwest Zentrum für Kardiologie (am Klinikum Starnberg)

Oßwaldstraße 1, EG
82319 Starnberg
Tel. 089 / 4140 - 6775
E-Mail: sportmed@mri.tum.de

Homepage: <http://www.tumorzentrum-muenchen.de/patienten/bewegung/bewegung-und-krebs.html>

Psychoonkologische Beratungsstellen des CCCM

1. Psychoonkologische Beratung im CCCM:

Interdisziplinäres Zentrum für Psycho-Onkologie (IZPO)

Medizinische Klinik und Poliklinik III/

Comprehensive Cancer Center München (CCCM)

Leitung: Dr. med. Friederike Mumm

Marchioninistraße 15

81377 München

Tel.: 089/4400-74917

E-Mail: psycho-onkologie@med.uni-muenchen.de

Homepage: http://www.klinikum.uni-muenchen.de/CCCLMU-Krebszentrum-Muenchen/de/patienten/psycho_onkologie/index.html

2. Funktionsbereich Psychosoziale Onkologie

Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie

Klinikum rechts der Isar der TU München

Leitung: PD Dr. rer. nat. Andreas Dinkel

Langerstraße 3

81675 München

Tel.: 089/4140-7490

E-Mail: A.Dinkel@tum.de

Homepage: <https://www.psychosomatik.mri.tum.de/patientenversorgung/erwachsene/psychoonkologie-funktionsbereich-psycho-soziale-onkologie>

Leitung Psychoonkologische Ambulanz: Dr. med. Doris Pouget-Schors

Tel.: 089/4140-7421

E-Mail: d.pouget-schors@tum.de

Beratungsstellen zum Thema „Ernährung bei Krebs“

- 1. Ernährungsberatung für onkologische Patienten**
**Krebszentrum München am Comprehensive Cancer Center (CCC München^{LMU}),
Klinikum der Universität München**
in Kooperation mit dem interdisziplinären Zentrum für Diätetik und Ernährungsmedizin (IZDE)
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15
81377 München
Tel.: 01525 4847892
E-Mail: Nicole.Erickson@med.uni-muenchen.de
Tel.: 089/4400 75246
Homepage: www.klinikum.uni-muenchen.de/CCCLMU-Krebszentrum-Muenchen
- 2. Ernährungsteam Klinikum rechts der Isar der TU München**
Prof. Dr. Marc Martignoni und Dr. Alexander v. Werder
Andrea Jaworek, M.Sc. Klinische Ernährungsmedizin, Diätassistentin
Ismaninger Straße 22
81675 München
Tel.: 089/4140-5021
E-Mail: Ernaehrungsteam@mri.tum.de
Homepage: <https://www.mri.tum.de/ernaehrungsteam>
- 3. Else Kröner-Fresenius-Zentrum für Ernährungsmedizin (EKFZ)**
Leitung: Herr Prof. Dr. med. H. Hauner
Gregor-Mendel-Straße 2
85354 Freising-Weihenstephan
Tel.: 08161/71-2001
E-Mail: ekfz@tum.de
Homepage: <https://www.ekfz.tum.de>