

# Maligne Lymphome: Diagnostik und Therapie

Christoph Renner<sup>a</sup>, Marianne Tinguely<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Onkzentrum Hirslanden & Zürich, Zürich; <sup>b</sup> Kempf und Pfaltz, Histologische Diagnostik, Zürich

## Quintessenz

- Maligne Lymphome sind klonale Tumoren reifer bzw. unreifer B-, T-/NK-Zellen verschiedener Differenzierungsstadien. Ihr Wachstumsmuster kann follikulär oder diffus sein und von langsam (indolent) bis rasch fortschreitend (aggressiv) variieren.
- In Abhängigkeit des Wachstumsverhaltens maligner Lymphome werden unterschiedliche Therapieformen gewählt, die das ganze Spektrum von reinem Zuwarten über Monotherapien mit Medikamenten geringer Intensität bis hin zum Einsatz sehr intensiver Kombinationstherapien umfassen können.
- Hauptpfeiler in der medikamentösen Behandlung von B-Zell-Lymphomen sind derzeit Immun-Chemotherapien aus CD20-spezifischen Antikörpern und etablierten Chemotherapeutika.
- Zukünftige Therapeutika werden zunehmend molekular basiert sein und daher zielgerichtet auf den zugrundeliegenden genetischen Defekt fokussieren.

## Einleitung

Der Begriff Maligne Lymphome umfasst eine heterogene Gruppe bösartiger Erkrankungen des lymphatischen Systems. Die derzeit gültige WHO-2008-Klassifikation [1] beinhaltet 78 Entitäten (plus 10 provisorische Entitäten), die zum Teil eine völlig unterschiedliche Biologie haben. Die Klassifikation beruht auf dem Konzept, dass Lymphome Tumore maligne entarteter, physiologisch vorkommender Zellen des lymphatischen Immunsystems widerspiegeln (Tab. 1 ). Für die Einteilung werden tumoreigene Eigenschaften wie Morphologie, Protein-expressionsmuster und molekulare Aberrationen ebenso berücksichtigt wie klinische Befunde. Das Wachstumsverhalten oder das Aggressivitätspotential eines Lymphoms wird stark durch molekulare Aberrationen beeinflusst und kann innerhalb einer Entität und im Krankheitsverlauf sehr variabel sein [1].

Die jährliche Inzidenz maligner Lymphome schwankt in Abhängigkeit der Entität zum Teil sehr stark und beträgt insgesamt 19,7 Fälle pro 100 000 Personen (<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html>) mit einer jährlichen Zunahme von 0,5 Prozent. Im Gegensatz dazu nimmt die Sterblichkeit seit der Jahrtausendwende um ca. 2,7% pro Jahr ab und ergibt ein durchschnittliches Fünfjahresüberleben von knapp 70%. Bezogen auf die Schweiz ist mit ca. 1740 Neuerkrankungen (inkl. 240 Fällen an Hodgkin-Lymphomen) pro Jahr zu rechnen ([www.who.int](http://www.who.int)).

nicer.org). Maligne Lymphome machen damit 4,6% aller Krebsneuerkrankungen mit einer Mortalität von 3,4% pro Jahr aus.

Die Lymphom-Pathogenese ist fast immer unklar. Häufig werden Umwelteinflüsse, zum Teil aber auch genetische Faktoren als Hauptverursacher genannt. So sind zum Beispiel bestimmte Viren in der Entstehung einzelner Entitäten (z.B. das Epstein-Barr-Virus, EBV, beim endemischen Burkitt-Lymphom) kausal involviert [2]. Eine Zunahme vor allem von EBV-induzierten Lymphomerkkrankungen kann durch das vermehrte Auftreten erworbener Immundefekte wie AIDS oder den Einsatz immunmodulierender Therapien nach Organtransplantationen bzw. bei Autoimmunerkrankungen erklärt werden. Die WHO-Klassifikation unterscheidet aktuell drei Hauptgruppen:

- Vorläufer- bzw. unreifzellige Lymphome;
- reifzellige Lymphome;
- Hodgkin-Lymphome.

Die vorliegende Arbeit ist primär auf die häufigsten Erkrankungsgruppen, die sogenannten reifzelligen Lymphome und das Hodgkin-Lymphom, fokussiert.

## Diagnostik maligner Lymphome

Die hämatopathologische Diagnostik bezweckt eine genaue Zuteilung zu den einzelnen Entitäten, beinhaltet aber auch prädiktive und prognostische Aussagen. Um dies zu erreichen, werden neben der histomorphologischen Analyse immunhistochemische Parameter, welche unter anderem die Expression von Oberflächenantigenen erfassen, und molekulare Marker berücksichtigt (Abb. 1 ). Die molekularen Marker sind bei diffus grosszelligen Lymphomen in der individualisierten Stratifizierung nach ihrem biologischen Verhalten zur

### Abkürzungen der Chemotherapien

CHOP: Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin), Vincristin (Oncovin<sup>®</sup>), Predniso(lo)n

R-CHOP: Rituximab plus Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin), Vincristin (Oncovin<sup>®</sup>), Predniso(lo)n

R-DA-EPOCH: Rituximab plus dosisadaptiert (dose-adjusted) Etoposid, Predniso(lo)n, Vincristin (Oncovin<sup>®</sup>), Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin)



Christoph Renner

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

**Tabelle 1**

WHO-Klassifikation lymphatischer Neoplasien [1].

**Lymphatische Vorläufer-Neoplasien**

B-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie, nicht weiter spezifiziert  
 B-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie mit rekurrenter genetischer Aberration  
 T-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie

**Reifzellige B-Zell-Lymphome**

Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (SLL)/CLL  
 B-Zell-Prolymphozytenleukämie  
 Splenisches Marginalzonen-B-Zell-Lymphom  
 Haarzelleukämie  
 Splenisches Lymphom/Leukämie, nicht weiter spezifiziert  
 Lymphoplasmazytisches Lymphom (Morbus Waldenström)  
 Schwerekettenkrankung  
 Plasmazellerkrankungen  
 Extranodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom vom MALT-Typ  
 Marginalzonen-B-Zell-Lymphom der Milz  
 Nodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom  
 Follikuläres Lymphom  
 Mantelzelllymphom  
 Diffus grosszelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), nicht weiter spezifiziert  
 (Subtypen und Varianten siehe Tab. 2)  
 Burkitt-Lymphom  
 B-Zell-Lymphom, nicht klassifizierbar, Eigenschaften des DLBCL und Burkitt-Lymphoms  
 B-Zell-Lymphom, nicht klassifizierbar, Eigenschaften des DLBCL und Hodgkin-Lymphoms

**Reifzellige T- und NK-Zell-Lymphome**

T-Zell-Prolymphozytenleukämie  
 T-Zell-lymphozytische Leukämie mit grossen Granula  
 Chronische lymphoproliferative NK-Zell-Erkrankung  
 Aggressive NK-Zell-Leukämie  
 EBV-positive Lymphoproliferation der Kindheit  
 Extranodales T/NK-Zell-Lymphom, nasaler Typ  
 Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom  
 Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom  
 Subkutanes Panniculitis-like T-Zell-Lymphom  
 Mycosis fungoides/Sézary-Syndrom  
 Primär kutane CD30-positive T-Zell-Lymphoproliferation  
 Primär kutanes  $\gamma/\delta$ -T-Zell-Lymphom  
 Peripheres T-Zell-Lymphom, anderweitig nicht klassifizierbar  
 Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom  
 Anaplastisch grosszelliges Lymphom, ALK-positiv  
 Anaplastisch grosszelliges Lymphom, ALK-negativ

Routine geworden. Die Verfügbarkeit unterschiedlichster Untersuchungsmethoden an Zellen und Gewebe erlaubt bei vielen Fragestellungen eine «minimalinvasive» Diagnostik. Dabei werden Zellsaspirate und Gewebe unter Einsatz bildgebender Verfahren in Form von Stanzbiopsien oder Feinnadelpunktaten gewonnen. Ausnahmen bilden Lymphome, bei denen die Gesamtarchitektur eine besondere Rolle spielt, wie zum Beispiel beim follikulären Lymphom. Hier kann eine Lymphknotenexstirpation nach wie vor notwendig sein [3].

**Reifzellige Lymphome**

Reifzellige Lymphome umfassen eine sehr heterogene Gruppe, die durch die Expression von B- oder T-/NK-Zellmarkern zunächst in zwei Kategorien unterteilt werden. In den westlichen Ländern dominieren B-Zell-(90%) gegenüber T-/NK-Zell-Lymphomen (10%). Innerhalb dieser beiden Kategorien kann nochmals anhand des Differenzierungsgrades bzw. Proliferationsverhaltens eine weitere Einteilung in eher indolent oder aber ag-

gressiv verlaufende Erkrankungen vorgenommen werden.

**Hodgkin-Lymphome**

Das Hodgkin-Lymphom stellt auch nach der neuen WHO-Klassifikation weiterhin eine eigenständige Gruppe dar und beinhaltet das klassische Hodgkin-Lymphom (CHL), mit den Unterformen der nodulären Sklerose (70%), gemischtzelligen (25%), lymphozytenreichen (5%) und lymphozytenarmen Form (<1%) [4]. Davon unterschieden wird das noduläre lymphozytenprädominante Hodgkin-Lymphom (NLPHL), welches einen erhaltenen B-Zell-Phänotyp mit Expression von CD20 aufweist. Das CHL umfasst 95% aller Hodgkin-Lymphome und tritt zweizeitig, das heisst von der zweiten bis dritten und nach der fünften Lebensdekade gehäuft auf. Das NLPHL macht 5% aller Hodgkin-Lymphome aus und betrifft vornehmlich Männer, meist zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr.

Für die Diagnostik und Therapie sind die starke Expression des CD30-Antigens (beim CHL) durch Hodgkin-Reed-Sternberg-(HRS-)Zellen bzw. des CD20-Antigens (beim NLPHL) von Bedeutung. Der Nachweis dieser Oberflächenproteine ist nicht nur diagnostisch, sondern auch prädiktiv, indem sie Angriffspunkte für effektive, zielgerichtete Therapien in Form von Antikörperkonstrukten repräsentieren.

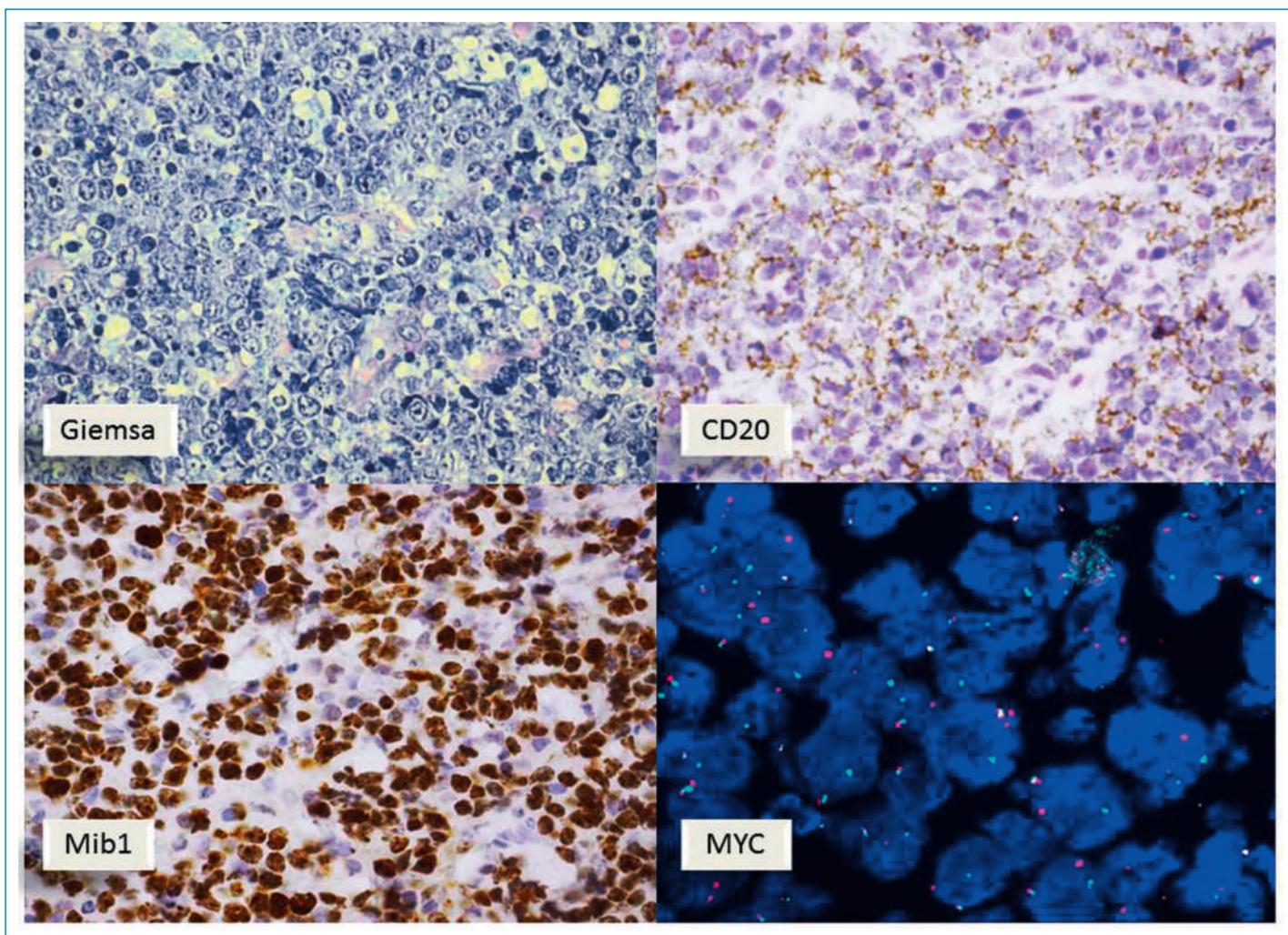
**Patientenzuteilung**

Die Stadieneinteilung erfolgt gemäss der Ann-Arbor-Klassifikation, modifiziert nach Cotswold [5]. Dabei ist die klinische Untersuchung weiterhin ein wichtiger Baustein und wird durch bildgebende Verfahren, zumeist eine Computertomographie (CT), ergänzt. Bei einzelnen Lymphomentitäten mit einer hohen metabolischen Aktivität wird zunehmend die Positronen-Emissionstomographie (PET) in Kombination mit einer CT-Untersuchung (sog. PET-CT) eingesetzt, da es eine direkte Verknüpfung von Morphologie (CT) mit Wachstumsverhalten (PET) erlaubt. Neben einer exakteren Erfassung des initialen Tumorstadiums und des Therapieansprechens wird das PET-CT zunehmend auch als Stratifikator in klinischen Studien zur Anpassung der Therapieintensität bzw. -modalität getestet. So wird z.B. die Wirkung einer konsolidierenden Radiotherapie PET-positiver Restbefunde nach Beendigung der Chemotherapie prospektiv geprüft.

Die Kombination aus klinischen Symptomen, Laborparametern und des vorliegenden Krankheitsstadiums erlaubt eine Patientenzuteilung zu prognostisch relevanten Risikogruppen (sog. prognostische Indices, IP), und derzeit laufende Therapieoptimierungsstudien versuchen, risikoadaptierte Therapieregime zu entwickeln [6].

**Therapie reifzelliger indolenter B-Zell-Lymphome**

Die Gruppe der gering proliferierenden (indolenten), CD20-exprimierenden B-Zell-Lymphome umfasst eine grosse Anzahl verschiedener Lymphomentitäten, die sich unter anderem in ihrem Manifestationsmuster



**Abbildung 1**

DLBCL mit hoher Proliferationsfraktion (Mib1) von >90% und einer komplexen Aberration im MYC-Gen mit Nachweis einer Translokation (ein grünes Signal separiert vom roten und ein normales Chromosom mit einem fusionierten, gelben Signal) und Zugewinn vom 5' Ende des Genabschnittes auf 8q24.

unterscheiden. Differenzierte Lymphome wachsen zu meist langsam und erlauben häufig ein medianes Überleben von >15 Jahren. Sie sprechen typischerweise initial gut auf Chemotherapie an, sind in der Regel aber langfristig nicht heilbar. Daher sollten sie symptomorientiert unter Berücksichtigung der Lebensqualität des in der Regel älteren Patienten behandelt werden. Der Einsatz CD20-spezifischer monoklonaler Antikörper, Monotherapien oder Kombinationen von Chemotherapeutika mit geringer Toxizität oder auch der Einsatz neuerer Substanzen wie Tyrosin-Kinase-Inhibitoren (TKI) erlauben häufig eine Krankheitskontrolle für Monate bis Jahre. Selten kommt es zu einem Wechsel in ein aggressiveres Wachstumsverhalten mit Notwendigkeit intensiverer Therapieverfahren (bis hin zur autologen bzw. allogenen Stammzelltransplantation). Das folliculäre Lymphom (FL) ist bezogen auf die Inzidenz der häufigste Vertreter dieser Lymphomgruppe (25 bis 30% aller Fälle) mit einem mittleren Erkrankungsalter von ca. 60 Jahren [3]. Es umfasst eine heterogene Gruppe von B-Zell-Lymphomen [7]. Wir beziehen

uns im Folgenden auf den sogenannten klassischen nodulären Typ. Für die Diagnosestellung zielführend ist ein charakteristischer Immunphänotyp und eine in praktisch allen Fällen vorkommende Chromosomentranslokation  $t(14;18)(q32;q21)$  mit konsekutiver Aktivierung des BCL2-(b-cell lymphoma-2)-Gens. Aufgrund des histomorphologisch nachgewiesenen Zentroblastenanteils erfolgt eine Einteilung in 3 Grade, wobei das FL Grad 3 aufgrund des Proliferationsmusters noch in Grad 3A und 3B unterteilt wird. FL Grad 3B sind von ihrem biologischen und klinischen Verhalten den aggressiv wachsenden reifzelligen B-Zell-Lymphomen sehr ähnlich und werden daher in Analogie zu diesen behandelt. Für die FL Grad 1 bis 3A gilt bisher, dass eine entsprechende klinische Symptomatik oder ein fortgeschrittenes Stadium (in der Regel Stadium III oder IV) vorliegen muss, um eine Behandlungsindikation darzustellen. Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass nicht immer sofort nach Diagnosestellung eine lymphomspezifische Therapie initiiert werden muss, sondern auch eine sogenannte «watch and wait»-Strategie verfolgt werden kann. Ist

eine Therapieindikation gegeben, so werden zumeist Kombinationen aus dem bereits genannten CD20-spezifischen Antikörper (z.B. Rituximab) und Chemotherapeutika für 4 bis 6 Zyklen in drei- bis vierwöchigen Abständen eingesetzt. Bei den Chemotherapieregime wird häufig das sog. CHOP-Regime oder neuerdings auch Bendamustin eingesetzt. R-Bendamustin wurde gegenüber R-CHOP in mehreren Studien prospektiv verglichen und weist bezogen auf das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) bei therapeutischer Äquivalenz bzw. sogar leichter Überlegenheit ein günstigeres Nebenwirkungsprofil auf [8]. Da Heilungen trotz Chemotherapieeinsatz unwahrscheinlich sind, wurde bei den reifzelligen indolenten Lymphomen bereits frühzeitig die mögliche Bedeutung von Erhaltungstherapien zur Verlängerung des Therapieansprechens getestet. Diese beruhen zumeist auf dem Einsatz von Rituximab in zweimonatigen Abständen über einen Zeitraum von zwei Jahren und konnten bezogen auf das PFS eine signifikante Verzögerung der Krankheitsprogression (Zweijahres-PFS von 82 zu 66% in der Kontrollgruppe,  $p < 0,0001$ ) erzielen [9]. Allerdings ist das Sechsjahres-Gesamtüberleben mit 87,4 zu 88,7% nicht unterschiedlich und belegt eine für indolente Lymphome typische Beobachtung, dass durch den in der Regel langsamen Krankheitsverlauf und die Verfügbarkeit verschiedener aktiver sequentieller Therapien ein Vorteil im Gesamtüberleben (overall survival, OS) einer einzelnen Substanz oder auch Therapiemodalität kaum gezeigt werden kann. Damit gewinnen neben der Wirksamkeit – demonstriert durch ein hohes Ansprechen bzw. langes PFS – insbesondere auch die Lebensqualität und Nebenwirkungsrate der einzelnen Therapien zunehmend an Bedeutung. Der Begriff «Chemotherapie-freie Regime» beschreibt daher Ansätze, die ohne Zytostatika auskommen und vornehmlich Immunthera-

peutika wie monoklonale Antikörper (z.B. Rituximab, Ofatumumab, Obinutuzumab), neuere immunmodulatorische Substanzen (z.B. Lenalidomid), Proteasom-Inhibitoren (z.B. Bortezomib) oder auch TKI (z.B. Ibrutinib, Idelalisib) als Mono- oder Kombinationstherapie einsetzen. Durch die hohe Wirksamkeit und gute Verträglichkeit bei fortgeschrittener bzw. rezidivierter Erkrankung sind bereits laufende Studien in der Erstlinienbehandlung im Vergleich zu Chemotherapie-basierten Regime von hohem Interesse, und es ist zu hoffen, dass bei positivem Studienausgang möglichst bald Zulassungen erteilt werden können.

Diese am Beispiel des FL dargelegten Therapieprinzipien gelten für die meisten indolent wachsenden B-Zell-Lymphome.

### Therapie reifzelliger aggressiver B-Zell-Lymphome

Grosszellige Lymphome wachsen zumeist aggressiver und führen unbehandelt in wenigen Monaten zum Tod. Sie sprechen in der Regel jedoch rasch auf intensive Chemotherapieverfahren an und sollten daher mit kurativer Intention behandelt werden. Hauptvertreter ist das diffus grosszellige Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) (Tab. 2) mit seinen Subtypen/Varianten/provisorischen Kategorien, die gemeinsam einen Anteil von 25 bis 30% aller Lymphomerkrankungen im Erwachsenenalter ausmachen. Auch wenn der Altersmedian bei über 65 Jahren liegt, so können auch Jugendliche – insbesondere bei Vorliegen einer Immunschwäche – erkranken. Im Vergleich zu den reifzellig indolenten Lymphomen ist der Anteil extranodaler Befälle (ca. 40%) und insbesondere der initiale Knochenmarkbefall (10 bis 25%) seltener.

Die Behandlung des DLBCL kann aufgrund fehlender therapeutischer Konsequenzen bisher nur begrenzt die verschiedenen DLBCL-Subtypen bzw. Varianten berücksichtigen und basiert fast ausschliesslich auf R-CHOP oder R-CHOP-ähnlichen Regime, die für 6 bis 8 Zyklen in 14- bis 21-tägigen Abständen appliziert werden [10]. Im Gegensatz zu den indolent wachsenden Lymphomen muss aber eine hohe Therapieintensität mit dem Ziel einer Kuration eingesetzt werden. Daher sollten jüngere Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung (sog. hoher Risikoindex mit ungünstiger Prognose) dosisintensivere R-CHOP-Varianten (z.B. R-CHOP plus Etoposid) erhalten, da dadurch das Fünfjahres-OS von ca. 50 auf 80% verbessert wird.

Ein besonderes Beispiel stellt die seltene Form des sogenannten primär mediastinalen aggressiven B-Zell-Lymphoms dar (PMBL). Konnten mit R-CHOP-Chemotherapie und nachfolgender Strahlentherapie bisher ca. 80% aller Patienten geheilt werden, so liegt die Heilungsrate unter Verwendung einer intensivierten R-CHOP-Variante (sog. R-DA-EPOCH) bei fast 100% ohne anschliessende Konsolidierung mittels Strahlentherapie [11].

Der Stellenwert einer konsolidierenden Strahlentherapie wird derzeit in mehreren Studien prospektiv geprüft und wird sich in der Erstlinientherapie wahrscheinlich sowohl auf Extranodalbefälle (insbesondere des Skeletts)

**Tabelle 2**

WHO-Klassifikation des diffus grosszelligen Lymphoms (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) mit Subtypen und Varianten [1].

#### DLBCL-Subtypen

T-Zell/Histiozyten-reiches DLBCL  
EBV + DLBCL des älteren Patienten  
DLBCL assoziiert mit chronischer Inflammation  
Primäres ZNS-DLBCL

#### DLBCL-Varianten

Lymphomatoide Granulomatose  
Primär mediastinales (thymisches) DLBCL  
Intravaskuläres DLBCL  
Primär kutanes DLBCL, Bein-Typ (leg type)  
Plasmablastisches Lymphom  
Primäres Erguss-Lymphom  
ALK-positives DLBCL  
Grosszelliges B-Zell-Lymphom bei HHV8-assoziiierter multizentrischer Castlemann-Erkrankung

#### Provisorische Kategorie

B-Zell-Lymphome unklassifizierbar mit Zeichen intermediär zwischen Burkitt und DLBCL  
Sogenannte «double-hit»- und «triple-hit»-Lymphome mit BCL2-, BCL6- und MYC-Aberrationen.  
B-Zell-Lymphome unklassifizierbar mit Zeichen intermediär zwischen Hodgkin-Lymphom und DLBCL.

als auch auf grosse nodale Lymphommanifestationen (sog. bulks) beschränken. Erhaltungstherapien haben bisher keinen Stellenwert in der Erstlinientherapie des DLBCL, sind aber Gegenstand laufender Studien. Kommt es trotz hoher Dosisintensität in der Erstlinientherapie bei jüngeren Patienten zu einem Rückfall, so finden Hochdosistherapien mit vornehmlich autologer Stammzelltransplantation bei Chemotherapie-sensitiver Erkrankung Verwendung [12].

## Therapie des Hodgkin-Lymphoms

Mehr als 85% aller CHL-Patienten können heutzutage durch den Einsatz moderner Therapieverfahren geheilt werden [13]. Aufgrund der Stadieneinteilung und weiterer Risikofaktoren wie grosser Mediastinaltumor (mehr als ein Drittel des Thoraxdurchmessers), Tumorwachstum ausserhalb von Lymphknoten, hohe Blutsenkungsgeschwindigkeit, Befall von mehr als drei Lymphknotenarealen erfolgt in der Regel eine Zuteilung in drei prognostisch distinkte Kategorien. Patienten mit günstigem bzw. mittlerem Risikoprofil erhalten eine kombinierte Radio-Chemotherapie, Patienten mit hohem Risikoprofil zunächst eine intensive Chemotherapie, gegebenenfalls gefolgt von einer Bestrahlung metabolisch aktiver (gemäss PET-CT) morphologisch vergrösserter Restmanifestationen [14]. Die bereits erwähnte starke Expression des CD30-Antigens auf Hodgkin-Reed-Sternberg-Zellen erlaubt den Einsatz CD30-spezifischer Immuntoxine mit exzellenten Ansprechraten und einer im Vergleich zur Chemotherapie geringeren Toxizität [15].

## Neue Medikamente und Entwicklungen

Ein besseres Verständnis der molekularen Pathogenese und eine rasche Identifizierung dieser Veränderungen in den Lymphomzellen betroffener Patienten wird in den nächsten Jahren die Lymphomdiagnostik und hoffentlich dann im weiteren Verlauf auch die Therapie verändern. Die derzeitige WHO-Lymphomklassifikation beruht noch immer sehr stark auf deskriptiven, histopathologischen Merkmalen, ohne dass dem Kliniker Entität-spezifische Therapeutika zur Verfügung stehen. Die zunehmende Verfügbarkeit kompletter Genomsequenzierungen (sog. Next-Generation-Sequencing) hat jedoch bereits erste Fortschritte gebracht und zum Bei-

spiel die Bedeutung des B-Zell-Rezeptor-Signalweges – insbesondere die häufig in diesem Signalweg mutierten Kinasen (z.B. Bruton-Tyrosinkinase, BTK, oder auch Phosphoinositid-3-Kinase, PI3K) – bei vielen Lymphomentitäten hervorgehoben [16]. Stehen wie im Fall einer BTK-Mutation spezifische Inhibitoren zur Verfügung, so können diese zielgerichtet eingesetzt werden. Dabei werden zunehmend prädiktive Mutationen den therapeutischen Einsatz einzelner Medikamente mitbestimmen.

Ein weiterer wichtiger Entwicklungsschritt wird die Etablierung der bereits genannten Chemotherapie-freien Behandlungsregime bei indolenten Lymphomen bzw. der gezieltere Chemotherapieeinsatz bei aggressiven Lymphomen sein. Damit steigt aber auch die Bedeutung Therapie-bedingter Toxizitäten an, und Risiken wie Sekundärneoplasien, Infertilität bei jüngeren Patienten oder auch Organschädigungen (hauptsächlich Kardio- oder Nephrotoxizität) gewinnen an Bedeutung. Volkswirtschaftlich bedeutsam sind die rasch steigenden Behandlungskosten. Therapeutischer Fortschritt durch den Einsatz neuer Medikamente und zum Teil durch Kombination dieser neuen Medikamente geht mit hohen Kosten einher und kann die Summe von 100 000 CHF pro Jahr und Patient überschreiten. Damit gestaltet sich die Behandlung deutlich kostenintensiver, so dass von gesundheitspolitischer und -ökonomischer Seite zunehmend die Frage nach Kosten-Nutzen-Analysen gestellt wird. Dieser ökonomische Blickwinkel muss aber immer dem therapeutischen Nutzen des individuellen Patienten gegenübergestellt werden. Auch wenn die Therapiestrategien aufgrund der Vielzahl an verfügbaren Medikamenten und Lymphomentitäten immer komplexer werden, so können doch die meisten Patienten von einer besseren Medikamentenverträglichkeit und einem breitgefächerten Zugang zu spezialisierten Behandlungen profitieren. Zudem sind Patientenorganisationen entstanden, die helfen, relevante Informationen zum Umgang mit der Erkrankung zu vermitteln ([www.lymphome.ch](http://www.lymphome.ch)).

---

### Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Christoph Renner  
Onkozentrum Hirslanden & Zürich  
CH-8032 Zürich  
[crenner\[at\]onkozentrum.ch](mailto:crenner[at]onkozentrum.ch)

---

### Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).