

PATIENTENINFORMATION NON-HODGKIN-LYMPHOME

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir begrüßen Sie auf der Homepage „Non-Hodgkin-Lymphome“ unserer Klinik, die sich mit den verschiedenen Formen des Lymphdrüsenkrebses befasst.

Diese Informationsseiten sollen Ihnen einen umfassenden Einblick in die Diagnose, die Erkrankungsformen selbst und insbesondere zu den heute vorhandenen Therapieformen ermöglichen. Ganz besonders möchten wir Ihnen dabei neuartige Behandlungsformen und die in diesem Zusammenhang an unserer Klinik durchgeführten Studien vorstellen.

Die Diagnose „Lymphdrüsenkrebs“ stellt sicher eine erhebliche Herausforderung und Belastung für Sie als Patientin/Patient dar. Wir hoffen, dass Ihnen diese Informationen helfen, Ihre Erkrankung besser zu verstehen und dabei zu entdecken, dass die moderne Medizin erhebliche Fortschritte für die Behandlung vieler Formen des NHL gemacht hat. Durch neueste therapeutische Ansätze (wie z.B. Immuntherapie und neuentwickelte Chemotherapeutika) haben sich neue Behandlungsmöglichkeiten ergeben, die oft wesentlich wirkungsvoller wie auch verträglicher sind als die Therapieformen der letzten Jahrzehnte.

Bitte beachten Sie beim Lesen dieser Seiten, dass aufgrund der Komplexität einzelner Erkrankungen und einiger Behandlungsformen die Darstellung nur einen Teil aller zur Verfügung stehender Informationen repräsentieren kann. Deshalb kann das Studium dieser Seiten auch niemals das persönliche Gespräch mit Ihrem behandelnden Arzt ersetzen. Genauso fahrlässig wäre es, ohne genaueste Kenntnis Ihres Erkrankungsstandes wie auch des insgesamt zur Verfügung stehenden medizinischen Wissens aus den nachstehenden Informationen therapeutische Entscheidungen oder andere Beurteilungen für Sie abzuleiten. Dies sollte der direkten ärztlichen Beratung durch unsere Klinik bzw. einer anderen Klinik Ihres Vertrauens vorbehalten sein. Sofern Sie nach Lesen dieser Seiten eine Behandlung an unserer Klinik erwägen, sollte sich Ihr Hausarzt oder Ihre derzeit behandelnden Ärzte sich mit uns direkt in Verbindung setzen.

In dem nun folgenden Einleitungsteil finden Sie zunächst allgemeine Informationen zu den Non-Hodgkin-Lymphomen. Danach werden die einzelnen Unterformen – die sich z.T. erheblich in Ihrem biologischen Verhalten wie auch den möglichen Therapieformen unterscheiden – erläutert. Danach finden Sie Hinweise zum therapeutischen Vorgehen und neuen Therapieformen.

Mit freundlichen Grüßen,

Dr. E. Leo
Taskforce „Niedrigmaligne Non-Hodgkin-Lymphome“

PATIENTENINFORMATION NON-HODGKIN-LYMPHOME

1. Das lymphatische System
2. Bösartige Erkrankungen des lymphatischen Systems
 - 2.1. Häufigkeit
 - 2.2. Ursachen und Risikofaktoren
3. Symptome
4. Diagnostik
5. Klassifikation
6. Stadieneinteilung
7. Die Behandlung Niedrigmaligner Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)
 - 7.1. Standardtherapien für die Behandlung niedrigmaligner NHL
 - 7.2. Hochdosischemotherapie mit autologer Transplantation
 - 7.3. Immuntherapie – der neueste Therapieansatz
 - 7.4. Allogene Transplantation – Eine weitere Option?
 - 7.5. Alternative Therapiemöglichkeiten
 - 7.6. Die Therapie bei einem Rückfall
8. Die Behandlung hochmaligner NHL
9. Die Prognose der Lymphomkrankung
10. Nebenwirkungen der Therapie
 - a. Mögliche Nebenwirkungen der Chemotherapie
 - b. Mögliche Nebenwirkungen der Strahlentherapie
 - c. Mögliche bösartige Erkrankungen nach Lymphomtherapie (Sekundärneoplasien)
11. Nachsorgeuntersuchungen
12. Ein wichtiger Hinweis zum Schluss

1. Das lymphatische System

Das lymphatische System besteht aus Lymphknoten, Lymphgefäßen, lymphatischen Organen, Lymphe und Lymphozyten, die über den ganzen Körper verteilt sind und übernimmt wichtige Aufgaben der Immunabwehr. Zu den lymphatischen Organen, welche eine Untergruppe der weissen Blutkörperchen (die Lymphozyten) beherbergen, gehören:

- **Lymphknoten**
- **Milz**
- **Thymusdrüse**
- **Mandeln (Gaumenmandeln, Rachenmandeln, Zungenbälge, „lymphatischer Rachenring“)**
- **Lymphknötchenansammlungen im Darm, z.B. im Wurmfortsatz**
- **Lymphatisches Gewebe in den Bronchien**
- **Lymphozytenansammlungen in den Schleimhäuten**

Poliklinik für
Hämatologie und
Onkologie

Med. Klinik V der
Universität Heidelberg
Hospitalstr.3

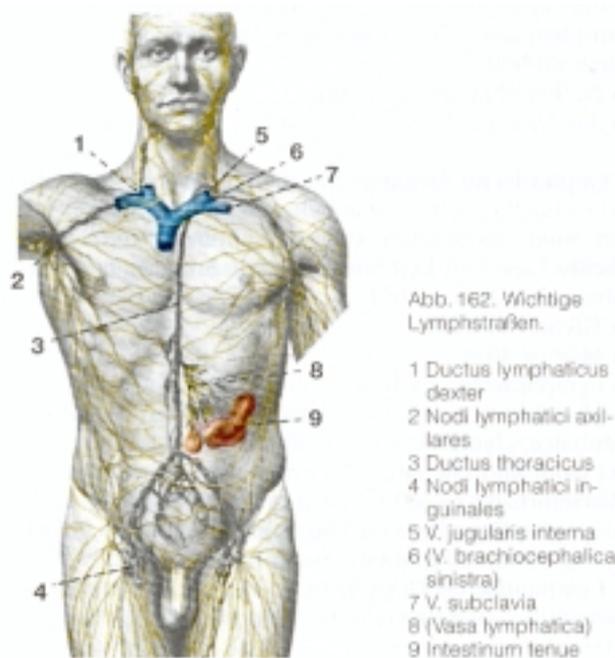
69115 Heidelberg

Tel: 06221/56-
8011

Fax: 06221/56-
5722

Das Lymphgefäßsystem bildet dabei ein eigenes Transportsystem neben dem Blutkreislauf. Es steht in engem Zusammenhang mit dem Immunsystem und dem blutbildendem System im Knochenmark. Im Gegensatz zum Blutkreislauf handelt es sich jedoch nicht um einen eigenen Kreislauf: Das System beginnt in Form blind endender Lymphkapillaren, die sich zu Lymphgefäßen vereinigen. Die Lymphgefäße sind dünnwandig und enthalten zahlreiche Klappen. Eine größere Anzahl von Lymphgefäßen mündet jeweils in einen Lymphknoten, aus welchem ein einziges großes Lymphgefäß hervorgeht. Die Lymphknoten dienen dabei als Filter für die sie durchströmenden Lymphe. Die großen Lymphgefäße sammeln sich schließlich zu Lymphstämmen. Der größte Lymphstamm ist der sog. Ductus thoracicus, welcher an der Lymphzisterne beginnt und am Hals in den hinteren Venen-Winkel mündet.

Die Lymphbahnen dienen dem Transport von Lymphe. Diese bildet sich aus der Gewebeflüssigkeit. Weil die Wände der Haargefäße (Kapillaren) wie ein Ultrafilter wirken, enthält die Lymphe erheblich weniger Eiweiß als die Blutflüssigkeit. Im übrigen entspricht ihre Zusammensetzung ungefähr derjenigen der Blutflüssigkeit. Während der Verdauung erscheint die Lymphe in den Lymphgefäßen der Darmzotten durch den großen Gehalt an Fettkügelchen milchig getrübt. In einem Tag werden in unserem Körper 2-3 l Lymphe gebildet.



Aus den lymphatischen Organen wandern ständig Lymphozyten in die Lymphflüssigkeit ein.

Die Zellen des lymphatischen Systems sind die Lymphozyten, eine Gruppe von weissen Blutkörperchen mit zentralen Aufgaben in der Immunabwehr. Sie können über Blut und Lymphbahnen den ganzen Körper durchwandern und tauschen untereinander und mit anderen Zellen Informationen aus. Nach ihrer Entwicklung und ihren

Hauptaufgaben unterscheidet man zwei Hauptklassen von Lymphozyten:

- ***B-Lymphozyten***
- ***T-Lymphozyten***

Die Ursprungszellen (Stammzellen) aller Lymphozyten entstehen im Knochenmark. Während die B-Lymphozyten dort zu funktionsfähigen Abwehrzellen heranreifen, erfolgt bei T-Lymphozyten die Ausreifung im Thymus. B- und T-Lymphozyten wirken in ihren Abwehraufgaben zusammen und kommunizieren über Zellohormone, die Lymphokine.

Mit diesen Signalsubstanzen können sich die Zellen verständigen und gegenseitig aktivieren.

Ein Teil der B-Lymphozyten kann sich in Plasmazellen umwandeln und Antikörper bilden. Antikörper richten sich sehr spezifisch jeweils gegen einen bestimmten körperfremden Stoff zwar und ausschließlich gegen diesen. Auf der Bildung von Antikörpern beruht die sogenannte „humorale Immunität“.

Nach dem ersten Kontakt mit einem Krankheitserreger beginnen die Plasmazellen Antikörper zu bilden. Es dauert etwa 10 Tage bis der Körper damit „aufgerüstet“ ist. Nach dem Überstehen der Krankheit behalten einige Lymphozyten als „Gedächtniszellen“ die Fähigkeit zur schnellen Produktion des spezifischen Antikörpers. Bei einem neuerlichen Kontakt mit dem Krankheitserreger wird dieser sofort durch die Antikörper unschädlich gemacht. Es kommt gar nicht mehr zum Ausbruch der Krankheit. Nach überstandener Erkrankung hält die die Fähigkeit zur Produktion dieses spezifischen Antikörpers zeitlebens an. Manche T-Lymphozyten können direkt gegen körperfremde Zellen wie Bakterien und Pilze aktiv werden und auch Tumorzellen abtöten.

Bestimmte Gruppen von T-Zellen, die T-Helfer- und T-Suppressorzellen aktiveiren bzw. hemmen die Aktivität anderer Lymphozyten.

Zusammenfassend kann man festhalten: Das lymphatische System ist ein äußerst komplex vernetztes Netzwerk, bestehend aus Zellen, Gewebe und Regulationsmechanismen deren Aufgabe die Organisation und Durchführung der körpereigenen Abwehr ist. Sie bilden das Rückgrat des Immunsystems.

2. Bösartige Erkrankungen des lymphatischen Systems

Wie bei anderen Krebsarten auch, kann es auch zu Veränderungen im Erbgut der Zellen des lymphatischen Systems kommen und somit zur Entartung und Krebserkrankung. Diese im Volksmund „Lymphdrüsenkrebs“ genannte Erkrankungen werden fachsprachlich als „maligne Lymphome“ bezeichnet. Man teilt die malignen Lymphome je nach feingeweblichem Erscheinungsbild und Krankheitsverlauf in zwei große Gruppen ein:

- *HODGKIN-LYMPHOME (MORBUS HODGKIN)*
- *NON-HODGKIN-LYMPHOME*

Das mikroskopische Kennzeichen des Hodgkin-Lymphoms sind die Sternberg-Reed-Riesenzellen, die bei Non-Hodgkin-Lymphomen nicht vorkommen. Diese mehrkernigen Zellen entstehen durch Zusammenschluß mehrerer einkerniger „Hodgkin-Zellen“, die entarteten B-Lymphozyten entsprechen. Weitere Informationen zum M. Hodgkin entnehmen sie bitte der betreffenden Informationsseite auf unserer Homepage, alle weiteren Informationen hier beziehen sich ausschliesslich auf Non-Hodkin-Lymphome.

Non-Hodgkin-Lymphome gehen zu 90% von B-Lymphozyten und nur zu 10% von T-Lymphozyten aus.

2.1. Häufigkeit maligner Lymphome

Jährlich erkranken in Deutschland 3-5 Menschen/100.000 Einwohner an Non-Hodgkin-Lymphomen. Die malignen Lymphome stellen dabei insgesamt 5% aller Tumorerkrankungen dar. Sie treten daher im Vergleich zu den sog. „soliden Tumoren“ wie z.B. Brust-, Darm-, Lungen-, Prostata-, Gebärmutter- und Eierstock-„krebs“ eher etwas seltener auf, dennoch hat in den letzten Jahrzehnten die Häufigkeit der malignen Lymphome deutlich zugenommen. Die NHL haben einen Häufigkeitsgipfel im höheren Lebensalter, jedoch können sie in jedem Lebensalter auftreten.

2.2. Ursachen und Risikofaktoren für maligne Lymphome

Über die genauen Ursachen die zur Entstehung eines malignen NHL führen, ist trotz massiven Forschungsbemühungen nur sehr wenig bekannt. Epidemiologische Untersuchungen haben einzelne Risikofaktoren identifizieren können, jedoch ist in nahezu allen Erkrankungsfällen keiner dieser Risikofaktoren direkt für die Erkrankung verantwortlich zu machen. Leider bleibt daher die Ursachenforschung noch weit hinter der therapeutischen Entwicklung zurück. Einige bekannte Faktoren, die das Risiko an einem NHL zu erkranken, erhöhen, sind im Folgenden aufgelistet.

- **ALTER**

Mit zunehmendem Lebensalter steigt das Risiko an malignen Tumoren und somit auch an NHL zu erkranken.

- **RAUCHEN**

Erhöht erwiesenermassen das Erkrankungsrisiko

- **STRAHLUNG**

Deutlich erhöhte Strahlenexposition (z.B. Hiroshima-Opfer) erhöht erwiesenermassen das Erkrankungsrisiko

- **VIREN**

Bei einigen seltenen Lymphomformen sind Viren an der Entstehung beteiligt: Das Epstein-Barr-Virus ist der Erreger des Pfeiffer'schen Drüsenfiebers und findet sich regelmäßig bei dem vorwiegend in

Afrika auftretenden Burkitt-Lymphom. HTLV-1-Viren (humanes T-Zell-Leukämie-Virus) werden bei T-Zell-Lymphomen in SüdJapan gefunden. KSHV (Kaposi-Sarkom-Herpes-Virus) spielt bei der Entstehung von Kaposi-Sarkomen und verschiedenen seltenen NHL-Formen eine Rolle.

▪ BAKTERIEN

Eine langjährige Infektion der Magenschleimhaut mit *Helicobacter pylori* kann die Entstehung Non-Hodgkin-Lymphomen des Magens (MALT-Lymphome) verursachen. Eine alleinige antibiotische Therapie dieser Infektion kann in Frühstadien der Erkrankung zur Ausheilung führen.

▪ CHEMIKALIEN

Häufiger Kontakt/Umgang mit Unkrautvernichtungsmitteln (2,4-Phenoxyverbindungen), Insektiziden auf der Basis organischer Phosphorsäureester, Pilzvernichtungsmitteln und einigen organischen Lösungsmitteln (Benzol, Styrol, Trichlor-ethylen) ist mit einem erhöhten Risiko für NHL verbunden.

▪ IMMUNSYSTEMSTÖRUNGEN

Auch Patienten mit Immunsystemstörungen erkranken gehäuft an NHL. So haben z.B. an AIDS erkrankte Patienten eine bis zu 1.000-fach erhöhte Inzidenz für NHL.

3. Symptome

Das häufigste Symptom ist zunächst eine schmerzlose *Lymphknoten-Schwellung*. Sie kann am Hals, am Nacken, unter der Achsel, in der Leiste oder an mehreren dieser Stellen gleichzeitig auftreten. Auch ein Beginn der Erkrankung in Lymphknotenregionen, die von außen nicht sichtbar oder tastbar sind, z.B. im Bauchraum, ist möglich. Ebenso kann es zum Befall von lymphatischen Organen wie z.B. Rachen oder Magen-Darm-Trakt, Milz und Leber und somit zu deren Vergrößerung kommen.

Weitere Symptome sind:

- *Unklares Fieber*
- *Nachtschweiß*
- *Gewichtsverlust*
- *Infektneigung*
- *Erschöpfung, anhaltender Leistungsabfall und Appetitlosigkeit*
- *Ungeklärter Juckreiz*
- *Hautrötungen und flache „plaqueartige“ oder tumorartige Hautveränderungen*
- *Blutarmut (Anämie) und Neigung zu punktförmigen Blutungen (Petechien) sowie Infektneigung bei Knochenmarkbefall*

Das Ausmaß der möglichen Symptome ist bei allen Formen von malignen Lymphomen ähnlich. Diese Beschwerden können sich schleichend oder sehr schnell entwickeln. Die hier aufgeführten Symptome sind uncharakteristisch und können auch von nicht-

bösartigen Erkrankungen wie z.B. chronischen Infektionskrankheiten oder bei rheumatischen Erkrankungen verursacht werden. Aus diesem Grund ist es erforderlich einen Arzt aufzusuchen, so daß frühzeitig eine Diagnose gestellt, harmlose Erkrankungen ausgeschlossen werden können und so rasch mit der Behandlung begonnen werden kann.

4. Diagnostik

Bei Verdacht auf ein NHL wird der Arzt den Patienten befragen über

- *Krankengeschichte* und
- *Beschwerden wie Nachtschweiß, unklares Fieber, Gewichtsverlust sowie Schnelligkeit der Lymphknotenvergrößerung* und
- *körperlich untersuchen*

Bei der körperlichen Untersuchung wird besonders auf Lymphknotenvergrößerungen am Hals, Nacken, unter den Achseln und in den Leisten, sowie auf die lymphatischen Organe geachtet.

Anschließend erfolgt eine Reihe von Laboruntersuchungen, die eine(n)

- *Blutzellausstrich*
- *Bestimmung von Bluteiweiß-Konzentrationen*
- *Bestimmung von Antikörper (Immunglobulin)-Konzentrationen*
- *Blutsenkung* und
- *Virusserologie* umfassen.

Die gewonnenen Gewebeproben werden zunächst konventionell-histologisch und dann auch immunzytologisch und immunhistologisch untersucht. Hierzu wird mit Hilfe von Antikörpern, die spezifisch bestimmte Eiweiße auf der Oberfläche von Lymphom-Zellen erkennen, genau bestimmt, um welchen Zelltyp es sich genau handelt. Durch zusätzliche zytogenetische Untersuchungen der Chromosomen ist die Suche nach für einzelne Lymphomsubtypen typischen Erbgutveränderungen in Lymphomzellen möglich.

Um das Ausbreitungsmaß der Erkrankung erfassen zu können sind folgende Untersuchungen notwendig:

- *Ultraschall des Bauches*
- *Röntgen-Bild des Brustkorbes*
- *Computertomographie des Brustkorbes und des Bauchraumes*
- *Knochenmarkpunktion und- stanze aus dem Beckenkammknochen zur Untersuchung des Knochenmarkes*
- *Ggf. auch Skelettszintigraphie zur Untersuchung des Skelettes auf Tumorbefall (Anreicherung von radioaktiven Substanzen im stoffwechselaktiven Knochengewebe)*
- *Ggf. Lumbalpunktion (Probeentnahme des Nervenwassers, das das Rückenmark umgibt) und Kernspintomographie des Schädels*
- *Entnahme einer Gewebeprobe einer krankhaft vergrößerten Lymphknotens. Wenn möglich wird dazu ein oberflächlich gelegener, vergrößerter Lymphknoten entnommen und feingeweblich untersucht (Histologie).*

Sind keine oberflächlich vergrößerten Lymphknoten sondern innere Organe oder Lymphknoten im Bauchraum vergrößert, so wird man in manchen Fällen eine

- *Spiegelung von Bauchhöhle oder Mediastinum mit einem Endoskop notwendig (Laparoskopie, Mediastinoskopie).*

Hierbei werden Gewebeproben und/oder Lymphknoten entnommen. In einigen Fällen ist eine Bauchoperation erforderlich, um eine Gewebeprobe zu erhalten.

5. Klassifikation

Auf dem Boden von morphologischen und immunhistochemischen Kriterien ordnet man die Subtypen der malignen NHL entweder unter die Gruppe der

- *niedrigmalignen NHL* oder der
- *hochmalignen NHL* ein.

Die bekannteste internationale Klassifikation ist die R.E.A.L.-Klassifikation (Revised European American Lymphoma), die 1994 entstand und nicht nur morphologische, sondern auch genetische und immunologische Kriterien berücksichtigt. Sie unterscheidet die Lymphome je nach ihrem Ursprung aus der B- oder T-Zellreihe.

5.1. NHL der B-Zellreihe, R.E.A.L.-Klassifikation

- Vorläufer-B-Zell-Neoplasien:
Akute B-lymphoblastische Leukämie/
Lymphoblastisches Lymphom vom B-Typ
- Periphere B-Zell-Neoplasien:
Chronische lymphatische Leukämie vom B-Typ/Promyelozyten-
Leukämie/kleinzelliges lymphozytisches B-Zell-Lymphom
Lymphoplasmozytoides B-Zell-Lymphom/Immunozytom
Mantellzell-Lymphom
Follikuläres Lymphom
Marginalzonen-Lymphom
Haarzellen-Leukämie
Plasmozytom/Multiples Myelom
(Diffuses) Grosszelliges-B-Zell-Lymphom,
Burkitt-Lymphom

5.2. NHL der T-Zellreihe, R.E.A.L.-Klassifikation

- Vorläufer-T-Zell-Neoplasien:
 - Akute T-lymphoblastische Leukämie vom T-Typ/
Lymphoblastisches Lymphom vom T-Typ
- Periphere T-Zell- und NK-Zell Neoplasien:
 - Chronische lymphatische Leukämie vom T-Typ/
T-Promyelozytenleukämie
 - Chronische lymphatische Leukämie vom Typ der
Azurgranulierten Lymphozyten
 - Mycosis fungoides/Sezary-Syndrom
 - Periphere T-Zell-Lymphome (nicht weiter spezifiziert)
 - Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom (AILD)
 - Angiozentrisches Lymphom
 - Intestinales T-Zell-Lymphom
 - Adultes T-Zell-Lymphom/Leukämie (ATL/L)
 - Grosszellig-anaplastisches Lymphom (ALCL)

6. Stadieneinteilung

Bei Diagnosestellung wird das Erkrankungsstadium ermittelt, das für eine optimal angepasste Therapie notwendig ist. Man unterscheidet insgesamt vier Krankheitsstadien nach der sogenannten „Ann-Arbor-Klassifikation“.

Stadium I	Befall einer einzigen Lymphknoten-Region
Stadium II	Befall von 2 oder mehr LK-Regionen auf derselben Seite des Zwerchfells
Stadium III	Befall von LK-Regionen beidseits des Zwerchfells
Stadium IV	Diffuser Befall extralymphatischer Organe (wie z.B. Knochenmark, Lunge, Leber, Nieren, usw.)

Diese 4 Stadien werden zusätzlich unterteilt in

A	Fehlen von Allgemeinsymptomen
B	Auftreten von Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust
E	Lokalisierte Befall extralymphatischer Organe

Beispiel: Stadium I EA

Stadium I bedeutet, dass nur 1 Körperregion befallen ist
Der Zusatz E besagt, dass sich dieser Herd außerhalb eines Lymphknotens (extranodal) in einem einzigen Organ befindet.
Der Zusatz A bedeutet, dass keine B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) vorliegt.

7. Die Behandlung der Non-Hodgkin-Lymphome

Die Behandlung der malignen Lymphome richtet sich nach

- dem feingeweblichen Typ des Lymphomes (Histologie) und
- dem Erkrankungsstadium.

Grundsätzlich stehen folgende Therapiemöglichkeiten zur Verfügung, zumeist in Kombination:

- Strahlentherapie
- Chemotherapie
- Neue Immuntherapien

Die Chemotherapie mit zellwachstumshemmenden Medikamenten (Zytostatika) wirkt auf den ganzen Organismus, während die Strahlentherapie je nach Einstellung der Bestrahlungsfelder verschieden große Körperregionen erreicht.

7.1. Die Behandlung niedrigmaligner NHL in Abhängigkeit vom Erkrankungsstadium

Für die Behandlung der niedrigmalignen NHL gilt im wesentlichen ein dem Ausdehnungsstadium folgendes Vorgehen:

Stadium I: Strahlentherapie

Stadium II: Strahlentherapie

Stadium III: Polychemotherapie

Stadium IV: Polychemotherapie

Im Stadium III und IV wird bei initial grossen Lymphommassen (sogenannter „bulky disease“) bei einzelnen Erkrankungsentitäten eine Nachbestrahlung dieser Region notwendig, um einen Rückfall zu vermeiden bzw. möglichst lange hinauszuschieben.

Wie sieht ein Behandlungszyklus einer Standardtherapie ungefähr aus?
Die meisten Therapien sind i.d. Regel ambulant durchführbar. Nach vollständiger Diagnostik und nach Prüfung der wichtigsten Organfunktionen (Vorraussetzung zur sicheren Therapiedurchführung) erfolgt am Behandlungstag die Infusion verschiedener Chemotherapeutika. Nachmittags kann der Patient zumeist wieder nach Hause. Ggf. dauert die Infusionstherapie mehrere Tage. Zumeist sind mehrere Medikamente begleitend einzunehmen (z.B. Antibiotikaphylaxen zum Schutz gegen Infektionen während des Abfalls der

weissen Blutkörperchen nach Therapie, Medikamente um mögliches Unwohlsein zu unterdrücken u.a.). Der Behandlungszyklus wird zumeist in ca. 3-4 wöchigen Abständen wiederholt, dies geschieht je nach Therapie bis zu sechs Mal. Für einzelne Therapien ist eine stationäre Behandlung unumgänglich, da z.B. der Abfall der Blutwerte Transfusionen von roten Blutkörperchen oder Blutplättchen (Thrombozyten, Schutz gegen Blutungen) erforderlich macht.

7.2. Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation - Ein weiteres, erprobtes Behandlungsverfahren

Für einzelne Erkrankungen und Behandlungssituationen hat sich zudem gezeigt, dass eine zusätzlich Hochdosis-Chemotherapie (gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation) eine Verbesserung der Remissionsdauer/des Therapieerfolges erbringen kann. Dies muss jedoch im Einzelfall genau geprüft werden. Warum erfolgt eine Stammzelltransplantation? Durch die Hochdosis-Therapie wird nicht nur das Tumorgewebe, sondern auch die gesunden blutbildenden Zellen geschädigt (die sog. Blutstammzellen). Deshalb erfolgt vor Hochdosis-Chemotherapie die Sammlung („Leukapherese“) und Tiefgefrierung der Blutstammzellen des Patienten, um sie nach Chemotherapie zurückzugeben. Die zurückgegebenen Stammzellen siedeln sich in den Knochenmarksräumen erneut an, von wo aus die Blutbildung wieder in Gang gebracht wird. Die Blutstammzellen zirkulieren normalerweise in nur sehr geringer Anzahl (ca. 0,01%) im peripheren Blut. Die Mobilisierung dieser Stammzellen aus dem Knochenmark geschieht deshalb zur Leukapherese mit Hilfe von Wachstumsfaktoren und durch die Chemotherapie. Man weiß, dass es in der Erholungsphase des zuvor durch Chemotherapie geschädigten Knochenmarkes zu einer vermehrten Ausschwemmung von Stammzellen aus dem Knochenmark in den Blutstrom kommt. Dies wird durch die Gabe von Wachstumsfaktoren unterstützt. Die Mobilisierung dieser Blutstammzellen in die Peripherie macht man sich bei der Sammlung (Leukapherese) dieser zunutze. Hierfür wird dem Patienten ein grosslumiger Halsvenenkatheter (Sheldon-Katheter) gelegt und über diesen die peripheren Blutstammzellen gesammelt.

7.3. Immuntherapie - Neueste Therapieform mit vielversprechenden ersten Ergebnissen

Völlig neue Behandlungsmöglichkeiten ergeben sich durch den raschen medizinischen Fortschritt der letzten Jahre. Eine sehr erfreuliche Entwicklung ist der mittlerweile möglich gewordene klinische Einsatz von Antikörpern. Hierbei handelt es sich - stark vereinfacht ausgedrückt - um Eiweisse, die gezielt Lymphomzellen attackieren und zerstören können. Einer dieser zwischenzeitlich zur Verfügung stehenden Antikörper ist der gegen das CD20 Antigen gerichtete Anti-CD20-Antikörper (Rituximab®). Erste Erfahrungen in der Behandlung

in Kombination mit Chemotherapeutika sind sehr ermutigend. Wir freuen uns sehr, diesen Antikörper im Rahmen von Studien an unserer Klinik bereits in der Behandlung einsetzen zu können (siehe hierzu klinische Studien, z.B. zum *follikulären Lymphom*).

7.4. Allogene Transplantation - Eine weitere Therapiechance?

Bei einer allogenen Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation werden den Patienten Stammzellen von einem gesunden Familien- oder Fremdspender übertragen. Es existieren recht positive Erfahrungen mit dieser Therapieform bei anderen hämatologischen Neoplasien wie CML, AML, ALL, jedoch sind diese nicht ausreichend, um – im Gegensatz zu den positiven Erfahrungen bei Leukämiepatienten – ein abschließendes Urteil über diese Therapiemöglichkeit bei NHL zu fällen.

Nach bisherigem Wissensstand kommt diese Therapie vorwiegend für junge Patienten mit einem Rezidiv eines hochmalignen NHL in Frage. Bei niedrigmalignen NHL ist eine allogene Transplantation bislang als rein experimentell anzusehen. Es gibt keine beweisenden Daten für einen Nutzen für den Patienten, jedoch liegen für Einzelfälle Heilungsberichte vor. Daher wird diese Therapieform in Zukunft auch bei niedrigmalignen NHL in sorgfältig ausgewählten Einzelfällen oder klinischen Studien erprobt werden.



Bild 1: Röntgen-Thorax eines 36-jährigen Patienten mit mediastinalem Non-Hodgkin-Lymphom vor Chemotherapiebeginn.



Bild 2: Röntgen-Thorax des 36-jährigen Patienten mit mediastinalem NHL nach Chemotherapie. Die Lymphome um die Herzsilhouette herum sind komplett zurückgegangen. Es sind keine krankhaft vergrößerten Lymphknoten mehr nachweisbar.

7.5. Alternative Behandlungsmöglichkeiten?

Viele Patienten suchen nach „alternativen“ Behandlungsmöglichkeiten, die ausserhalb der Schulmedizin liegen. Dies ist nur zu verständlich. Jedoch dürfen Sie von klinischer Seite aus nicht erwarten, dass wir eine Therapie mit Stoffen, deren Wirkung nicht in klinischen Studien belegt wurde (= nicht gesicherter therapeutischer Effekt), selbst veranlassen werden oder Ihnen gar empfehlen würden. Wir sind aufgrund des ärztlichen Berufsethos dazu verpflichtet, nur solche Therapeutika einzusetzen, deren Effekte und Nebenwirkungen hinreichend bekannt und gesichert sind (sog. „evidence-based medicine“). Gäbe es weitere Substanzen, die gesichert ihre Erkrankung heilen helfen könnten – wir würden sie sofort klinisch einsetzen. Selbstverständlich bleibt es Ihnen überlassen, über die Art der Behandlung Ihrer Erkrankung zu entscheiden. Wir bitten sie jedoch in jedem Falle, uns ggf. zusätzlich eingenommene Therapeutika mitzuteilen, damit wir evtl. Interaktionen abschätzen können. Weiter kann angemerkt werden – was zudem viele Patienten in diesem Zusammenhang oft verwundert – dass die Schulmedizin ihre Therapeutika zumeist auf pflanzlichen Wirkstoffen und davon abgeleiteten Substanzen aufbaut und Immuntherapie (wie z.B. der Anti-CD20-Antikörper und Zytokine) ein integrierter Bestandteil der klinischen Behandlungsmöglichkeiten ist.

7.6. Behandlung bei einem Rückfall des NHL

Wird durch die Primärtherapie nicht der gewünschte Erfolg erreicht oder kommt es im weiteren Verlauf zu einem Rückfall (Rezidiv) der Erkrankung, erfolgt zumeist die Umstellung auf andere Chemotherapeutika. Da viele verschiedene Substanzen zur Verfügung stehen, können mehrere Kombinationstherapien – auch bei wiederholtem Rückfall - eingesetzt werden.

8. Behandlung der hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphome

Informationen hierzu erhalten Sie unter dem Punkt:

HOCHMALIGNE NON-HODGKIN-LYMPHOME

9. Die Prognose der Lymphomerkrankung: Gibt es Heilung? Welche Lebenserwartung habe ich?

Im Erkrankungsfalle stehen oft zunächst Ohnmacht und grosse Sorge im Vordergrund des Patientenerlebens. Neben den Krankheitssymptomen selbst steht dabei die Frage nach der Prognose der eigenen Erkrankung im Vordergrund: Kann meine Erkrankung erfolgreich behandelt werden? Ist meine Erkrankung überhaupt heilbar? Und - wenn nein - wie wird mein Leben *mit* der Erkrankung aussehen? Welche Lebenserwartung habe ich? Muss ich mit einem Rückfall rechnen?

Die Beantwortung dieser Fragen ist nicht einfach und in generalisierender Weise kaum möglich. Jeweils anhand von Erkrankungsstadium, Gewebetyp des Lymphoms, therapeutischen Erfahrungen und Möglichkeiten speziell bei diesem Subtyp, Begleiterkrankungen des Patienten etc. ergeben sich individuelle Faktoren, die alle einen Einfluss auf Therapie und Prognose haben.

Generell lässt sich sagen, dass Niedrigmaligne NHL eher einen langsamen Krankheitsverlauf haben und im Ausbreitungs-Stadium I und II oftmals durch Strahlentherapie heilbar sind. Im Stadium III und IV dagegen ist eine Heilung auf Dauer nicht möglich, sie lassen sich jedoch oftmals wiederholt gut durch Therapien zurückdrängen und ein Leben mit der Erkrankung ist in der grossen Mehrzahl der Fälle über viele Jahre hinweg ausserhalb des Krankenhauses bei körperlichem Wohlbefinden möglich. Hochmaligne NHL haben dagegen eine sehr rasche Wachstumsdynamik und sind prinzipiell daher zwar aggressiver im klinischen Verhalten, aber auch in fortgeschrittenen Stadien (III/IV) in einem nicht geringen Prozentsatz noch heilbar. Heilung – und das ist wichtig zu verstehen – bedeutet hier: Nach Behandlung des Lymphomes tritt kein Rückfall mehr ein.

Mehr Informationen zum Thema „Leben mit der Diagnose Lymphom“ erhalten sie beim Deutschen Krebsinformationsdienst (www.kid.de) und bei Selbsthilfegruppen, die mittlerweile alle im Internet zu finden sind.

10. Unerwünschte Folgen der Therapie

a. Mögliche Nebenwirkungen der Chemotherapie

Eine Chemotherapie wirkt nicht nur auf Tumorzellen, sondern auch auf gesunde Zellen. Dadurch kommt es zu einer Reihe von Nebenwirkungen, die man zu Beginn einer Behandlung kenne sollte. Wichtig ist gerade aber zu wissen, dass die früher am häufigsten genannten unerfreulichen Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen durch neuentwickelte Medikamente der letzten Jahre so gut wie kaum mehr auftreten.

Im folgenden sind die wichtigsten Nebenwirkungen der bei Ihnen vorgesehenen Therapie genannt:

Knochenmark:

Durch die Chemotherapie können die Zahl der roten und weissen Blutkörperchen (Erythrozyten und Leukozyten) und der Blutplättchen (Thrombozyten) unter eine kritische Grenze sinken, die bei den Leukozyten bei 1,0/nl (Infektionsgefahr), bei den Thrombozyten bei 20/nl (Blutungsgefahr) und beim Hb-Wert bei 8,0 g/dl (Sauerstoffmangel) liegt. In dieser Zeit sind daher häufige Blutbildkontrollen notwendig. Es kann ein erhöhtes Infekt- und Blutungsrisiko, sowie eine verstärkte Müdigkeit und Abgeschlagenheit entstehen. Bei entsprechendem Mangel müssen Blutprodukte

(Erythrozyten und Thrombozyten) substituiert werden. Die Gabe von Blutprodukten kann in sehr seltenen Fällen zu allergischen Reaktionen (Fieber, Schüttelfrost, Atemnot und Kreislaufschwäche) führen und trotz sorgfältiger Untersuchung der Blutprodukte auf Infektionserreger besteht weiterhin ein zwar minimales, jedoch vorhandenes Restrisiko, Infektionen wie z.B. Leberentzündungen (Hepatitis, Infektionsrisiko: 1:40.000 bis 1: 200.000/Transfusion) oder AIDS (Infektionsrisiko: 1:2-3.000.000/Transfusion) zu erwerben.

Verdauungstrakt:

Übelkeit und Erbrechen lassen sich heutzutage in der Regel gut durch Medikamente unterdrücken. Es kann oft zu einer allgemeinen Appetitminderung kommen.

Schleimhäute:

Die Chemotherapie schädigt alle schnellwachsenden Körperzellen, daher werden auch die Mundschleimhäute oftmals gereizt und entzündet sich. Dabei kann es sogar zu einem Pilz- oder Virusbefall kommen, der eine Antibiotikatherapie notwendig macht. Deshalb ist Mundhygiene und ggf. das prophylaktische Spülen mit Anti-Pilz-Lösungen empfehlenswert. Details hierzu wird Ihnen unser onkologisch speziell geschultes Pflegepersonal mitteilen.

Haare:

Chemotherapie führt oft zu Haarausfall, insbesondere der Kopfhare, aber auch der Barthaare, Augenbrauen, Lider und der Schamhaare. Der Ausfall ist zumeist reversibel, d.h. nach Therapieabschluß wachsen die Haare wieder vollständig nach.

Falls erforderlich, verordnen wir Ihnen für die Zwischenzeit eine Perücke. Falls dies ihr Wunsch ist, sollten sie dies zu Anfang der Therapie mitteilen, da die Perücke idealerweise nach ihrem gesunden Haar gestaltet wird, so dass ein Unterschied vor, während und nach Chemotherapie kaum sichtbar ist.

Keimdrüsen:

Die verwendeten Zytostatika können bei Männern zu einer vorübergehenden Einschränkung der Zeugungsfähigkeit führen. Diese ist durch eine Störung der Samenbildung verursacht. Eine Impotenz tritt seltenst auf, aber das sexuelle Verlangen (Libido) kann vermindert sein. Auf Wunsch kann Sperma konserviert werden, so dass eine Zeugungsfähigkeit auf jeden Fall erhalten bleibt. Bei Frauen werden die Periodenblutungen ihre Regelmäßigkeit verlieren oder vorübergehend verschwinden. V.a. bei Frauen über 40 Jahren können die Wechseljahre verfrüht beginnen. Die ausgelösten Beschwerden können durch Hormongaben unterbunden oder zumindest gelindert werden.

Während der Therapie muß auf eine strikte Schwangerschaftsverhütung geachtet werden, da die Zytostatika Schäden am Erbgut bzw. an dem ungeborenen Kind bewirken können.

Andere Organe:

Weitere Nebenwirkungen können auch am Nervensystem (insbesondere Polyneuropathien, einhergehend mit Taubheitsgefühlen o.ä. bis hin zur Lähmung einzelner Nerven), dem Herzmuskel und -reizleitungssystem (Herzrhythmusstörungen, Herzmuskelschwäche), der Lunge (Lungenverhärtung mit Luftnot bei Belastung), den Nieren (Nierenversagen) und der Leber hervorgerufen werden. Sie treten oft mit grosser zeitlicher Verzögerung zur Therapie selbst auf. Trotz aller medizinischen Fortschritte sind einzelne dieser Nebenwirkungen nicht vorhersehbar/-sagbar. Fragen hierzu, v.a. bei bereits bestehenden Vorerkrankungen der entsprechenden Organe, die solche Nebenwirkungen begünstigen, sollten Sie beim Aufklärungsgespräch Ihrem Arzt stellen

b. Mögliche Nebenwirkungen einer Strahlentherapie

Die Haut wird durch die Strahlung gereizt. Um sie nicht mehr als notwendig zu belasten, sollte das Bestrahlungsfeld während und auch noch in den Wochen nach der Bestrahlung nur wenig und dann sehr vorsichtig gewaschen werden. Während und nach der Strahlentherapie kann es je nach Strahlenfeld und Strahlenart zu entzündlichen Reaktionen an den benachbarten Organen wie z.B. Brustfell, Lunge, Bronchien, Herz und Darm kommen.

Dank besonderer Schutzvorrichtungen und der Möglichkeit einer besseren Strahlenplanung sind die Nebenwirkungen heute jedoch wesentlich seltener und milder als früher ausgeprägt.

Heiserkeit, manchmal auch Schluckbeschwerden und Sodbrennen können auftreten. In seltenen Fällen kann es zu Schleimhautentzündungen und Pilzbefall in der Mundhöhle und/oder in der Luftröhre kommen. Häufig kommt es zu unspezifischen Befindlichkeitsstörungen wie Müdigkeit, Unlust und Kopfschmerzen („Strahlenkater“). Dieser wird durch strahlenbedingte Abbauprodukte der Haut und evtl. Gewebereste des Tumors verursacht. Ebenso kann die Bildung der roten und weißen Blutkörperchen sowie der Blutplättchen zeitweise unterdrückt werden. Die körperliche Belastbarkeit wird dann geringer und die Infektanfälligkeit nimmt zu.

c. Sekundäre bösartige Erkrankungen nach der Lymphomtherapie

Chemo- und Strahlentherapie wirken nicht nur auf Tumorzellen, sondern auch auf normale Zellen erbgutschädigend, so dass es nach der Therapie zu bösartigen Zweiterkrankungen kommen kann. Am häufigsten handelt es sich hierbei um eine akute myeloische Leukämie. Neben Leukämien können auch solide Tumoren wie Lungenkrebs (besonders bei Rauchern), Magenkrebs sowie Knochen- und Weichteilsarkome ausgelöst werden. Akute Leukämie (AML) und das Myelodysplastische Syndrom (MDS) treten mit einer Latenz von 2-15 Jahren, solide Tumoren mit einer Latenz von 8-15 Jahren auf. Die Häufigkeit des Auftretens dieser bösartigen Zweiterkrankungen ist

abhängig von der verabreichten Chemotherapie sehr variabel, liegt jedoch zumeist nur bei ca. 2-3%.

11. Nachsorgeuntersuchungen

Nach Therapieende sind regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen erforderlich um Nebenwirkungen oder Folgen der Behandlung und auch ein erneutes Auftreten oder Fortschreiten der Lymphomerkrankung sowie Zweitmalignome frühzeitig zu erkennen.

Nach der Therapie wird in der Regel ein Nachsorgetermin in ca. 4 Wochen vereinbart, dann im 1. Jahr zumeist in vierteljährlichen Abständen, später zumeist in halbjährlichen und schliesslich in jährlichen Abständen.

Im Anschluß an die Therapie ist eine Anschlußheilbehandlung möglich. Wenn diese binnen 14 Tagen nach Entlassung aus dem Krankenhaus oder nach Abschluß der ambulanten Strahlentherapie angetreten wird, sind keinerlei Zuzahlungen notwendig.

Für weitere Informationen bzgl. Voraussetzungen, Bewilligung und Zuzahlung zu Reha-Maßnahmen kann unser Sozialdienst befragt werden.

12. Wichtiger Hinweis zum Schluss

Erneut möchten wir darauf hinweisen, dass aufgrund der Komplexität einzelner Erkrankungen und einiger Behandlungsformen die Darstellung nur einen Teil aller zur Verfügung stehender Informationen repräsentieren kann. Deshalb kann das Studium dieser Internetseiten auch niemals das persönliche Gespräch mit Ihrem behandelnden Arzt ersetzen. Genauso fahrlässig wäre es, ohne genaueste Kenntnis Ihres Erkrankungsstandes wie auch des insgesamt zur Verfügung stehenden medizinischen Wissens aus den nachstehenden Informationen therapeutische Entscheidungen oder andere Beurteilungen für Sie abzuleiten. Dies sollte der direkten ärztlichen Beratung durch unsere Klinik bzw. einer anderen Klinik Ihres Vertrauens vorbehalten sein. Sofern Sie nach Lesen dieser Seiten eine Behandlung an unserer Klinik erwägen, können sich Ihr Hausarzt oder Ihre derzeit behandelnden Ärzte mit uns direkt zur Vereinbarung eines Beratungstermines in Verbindung setzen.