

## KLASSIFIKATION

Die aktuelle WHO-Klassifikation von 2001 bzw. 2008 (noch nicht vollständig publiziert) ist eine Weiterentwicklung der REAL-Klassifikation (1994) und der Kiel-Klassifikation (Update 1992). Eine kurze vollständige Darstellung, auch zur Therapie, findet sich z.B. unter [www.tumorzentrum-muenchen.de](http://www.tumorzentrum-muenchen.de) (Manuale) oder [www.dgho.de](http://www.dgho.de) oder [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov). Klinische Einteilung der malignen Lymphome in Anlehnung an die WHO-Klassifikation (modifiziert nach Hiddemann, in Klammern zusätzlich gebräuchliche Bezeichnungen der Kiel-Klassifikation; sehr seltene Entitäten sind nicht aufgeführt):

**1a) Indolente Lymphome vom B-Zell-Typ:** Chronische lymphatische Leukämie; Lymphoplasmazytisches Lymphom (Immunozytom oder M. Waldenström); Haarzell-Leukämie; Marginalzonen-Lymphome: extranodal = MALT-Lymphom, nodal (monozytoid), splenisch; Follikuläre Keimzentrumslymphome: Grad I, II und IIIa (zentroblastisch-zentrozytisch).

**1b) Indolente Lymphome vom T-Zell-Typ:** Mycosis fungoides/Sezary-Syndrom.

**2a) Aggressive Lymphome vom B-Zell-Typ:** Plasmazellmyelom oder Plasmazytom; Mantelzell-Lymphom (zentrozytisch); Follikuläres Keimzentrumslymphom Grad III b (follikulär zentroblastisch); Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (zentroblastisch, immunoblastisch, großzellig- anaplastisch); Mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom.

**2b) Aggressive Lymphome vom T-Zell-Typ:** Unspezifizierte periphere T-Zell-Lymphome; Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom (AILD, LgX); Anaplastisches großzelliges Lymphom u.a.

**3a) Sehr aggressive Lymphome vom B-Zell-Typ:** B-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie; Burkitt-Lymphom.

**3b) Sehr aggressive Lymphome vom T-Zell-Typ:** T-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie.

**4) Hodgkin-Lymphome (HL):** a) Lymphozyten-prädominantes HL (LPHD oder Paraganulom) b) Klassisches HL: Nodulär sklerosierender Typ, Mischtyp, Lymphozytenreicher Typ, Lymphozytenarmer Typ.

## DIAGNOSTIK

**I. Differentialdiagnosen:** Lymphome infolge von Infektionen (Virusinfektionen wie EBV-, CMV-, HIV-Infektion, Toxoplasmose, bakterielle Lymphadenitis, Tbc ...), Kollagenosen, Sarkoidose, Metastasen solider Tumoren ...

### II. Allgemeine obligate Diagnostik

1. Anamnese (Beschwerdebeginn, B-Symptome, Juckreiz, Alkoholschmerz, weitere Begleiterkrankungen, insbesondere Tumor-erkrankungen, Performance-Status: Karnofsky/ WHO)

2. Klinische Untersuchung (Lymphomanifestationen, Leber-Milzgröße, Rachenring, Tonsillen etc.

3. Laboruntersuchungen: BSG, Diff-BB, LDH, Gesamteiweiß, Elektrophorese, AP, GPT, GGT, Bilirubin, Immunglobuline quant. und Immunfixationselektrophorese,  $\beta$ 2-Mikroglobulin, Kreatinin, HIV- und Hepatitis-Serologie, BZ, Quick, PTT, Immunphänotypisierung (FACS) bei leukämischem Verlauf (aus peripherem Blut).

4. Histologie eines Lymphknotens, u. U. primäre Einsendung an eine

Referenzpathologie (Kiel, Lübeck, Würzburg, Frankfurt, Berlin, Ulm).

5. Apparative Untersuchungen: Röntgenthorax in 2 Ebenen, Sono-Abdomen/ Hals, CT Hals/ Thorax/ Abdomen/ Becken.

Fakultativ Knochenszintigraphie, evtl. Skelett-Röntgen bei Verdacht, Gastro- und Coloskopie.

6. Knochenmark-Biopsie (Zylinder mind. 1,5 cm) und –Zytologie (u. evtl. FACS)

7. Toxizitätsuntersuchungen vor Therapiestart: EKG, Echo, Lufu, (DLCO), FT3, FT4, TSH, Gonadenfunktion mit Erhebung der Zyklusanamnese bei Frauen sowie LH, FSH, Testosteron, Spermogramm bei Männern, ggf. Kryokonservierung.

8. PET: Nur bei fraglichen Befunden in der Bildgebung und klinischen Konsequenzen (falls positiv im PET, histologische Abklärung erforderlich).

### III. Spezielle Diagnostik bei einzelnen Lymphomentitäten

Bei **aggressiven** (hochmalignen) Lymphomen → rasche Diagnostik: Obligate Lumbalpunktion bei Befall von hochsitzenden cervicalen LK, Gesichtsschädel, Knochenmark oder Testis, Burkitt-Lymphom, lymphoblastischem Lymphom. Gastroskopie bei Tonsillenbefall.

Bei **indolenten** (niedrigmalignen) NHL: HNO-ärztliche Untersuchung, Leberbiopsie bei geplanter kurativer Radiatio.

Bei **Hodgkin-Lymphom**: Leberbiopsie, wenn aufgrund von Laborbefunden (Erhöhung der AP) / Bildgebung der Verdacht auf einen diffusen Befall besteht und ein Leberbefall die Therapiestrategie ändern würde. Extranodal-Befall möglichst histologisch sichern.

Bei **CLL** FACS-Analyse und FISH (17p-Deletion?) aus dem Blut.

Bei **MALT-Lymphom**: Komplett-Endoskopie mit Helicobacter-Diagnostik, Endosonographie, HNO-ärztliche Untersuchung, Röntgen Dünndarm Sellink-Untersuchung.

Bei **Plasmazytom** Zytogenetik/FISH aus dem Knochenmark.

### IV. Festlegung des Krankheitsstadiums (nach Konferenz von Ann Arbor):

Stadium I: Befall einer einzigen Lymphknotenregion oder eines extranodal lokalisierten Herdes (IE).

Stadium II: Befall von zwei oder mehr LK-Regionen oder Vorliegen lokalisierter extranodaler Herde und Befall einer oder mehrerer LK-Regionen auf einer Seite des Zwerchfells (IIE).

Stadium III: Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells.

Stadium IV: Disseminierter Befall eines o. mehrerer extralymphatischer Organe.

**V. Zwischenuntersuchungen während Chemotherapie:** alle 2-3 Kurse zur Überprüfung des Tumoransprechens.

## THERAPIE

### Chronische lymphatische Leukämie:

**Stadieneinteilung nach Binet:** Stadium A: Hb > 10 g/dl,

Thrombozyten > 100.000/ $\mu$ l, < 3 beteiligte Regionen.

Stadium B: Hb > 10 g/dl, Thrombozyten > 100.000/ $\mu$ l, > 3 beteiligte

Regionen. Stadium C: Hb < 10 g/dl, Thrombozyten < 100.000/ $\mu$ l, unabhängig von Anzahl beteiligter Regionen.

**Therapie:** Im Stadium A: keine Therapie („watch and wait“).

Stadium B: bei krankheitsassoziiert Symptomatik (B-Symptome, Autoimmunphänomene, große symptomatische Lymphome, symptomatische Organomegalie) u./o. Lymphozytenverdopplungszeit < 12 Monate u./o. mit Risikofaktoren (Erhöhung von  $\beta$ 2-Mikroglobulin oder Thymidinkinase oder nicht noduläre Knochenmark-infiltration) und Stadium C: (außerhalb von Studien) Chlorambucil, bei Rezidiv/Versagen: Fludarabin +/- Cyclophosphamid. Für junge fitte Pat. bis 60 J. besseres Progressions-freies Überleben durch FCR (Fludarabin/Cyclophosphamid + Rituximab) im Vergleich zu FC.

**Neue Therapieansätze:** Studien der DCLLSG (Prof. Hallek, Köln): [www.dclls.de](http://www.dclls.de) (Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab versus Bendamustin + Rituximab. Alemtuzumab, evtl. mit allogener Stammzelltransplantation für ausgewählte jüngere Patienten < 60 Jahre bei 17p-Deletion u/o. Fludarabin-refraktärer Erkrankung.)

**Supportive Therapie:** Erythrozyten-Transfusion, konsequente antibakterielle Therapie bei Infektionen, Immunglobulin-Substitution bei klinisch manifestem Antikörper-Mangel.

**Bei autoimmun-hämolytischer Anämie (AIHA):** Prednison 1-3 mg/kg KG, langsame stufenweise Dosisreduktion nach zwei Wochen.

**Immunozytom:** Stadieneinteilung nach Ann Arbor. Therapie mit Chlorambucil. (Bei jüngeren Patienten bis 65 Jahre intensivere Therapie wie z. B. bei follikulären Lymphomen).

**Haarzell-Leukämie:** Klinisch charakterisiert durch Splenomegalie und Panzytopenie sowie bakterielle Infekte. Prognose ist variabel. Bei fehlender oder geringer Symptomatik keine Therapie („watch and wait“).

Bei Progression (Hb < 10 g/dl, Thrombozyten < 50.000/ $\mu$ l u. Neutrophile < 1.000/ $\mu$ l) in Einzelfällen Splenektomie, ansonsten:

1. Cladribin (90 % anhaltende Remissionen nach 1 Kurs) oder

2. Pentostatin. Cave: therapieinduzierte CD4- und CD8-Lymphopenien.

3. Interferon-alpha2 3 x 3 Mio E. s.c./Wo über 12 Monate. (auch niedrigere Dosen zwischen 0,5 u. 1 Mio. E tgl. können ausreichend sein). Rezidive nach Interferonpause können wieder mit Interferon behandelt werden.

Evtl. Therapie mit Rituximab nach Ausschöpfen der üblichen Behandlungsmöglichkeiten. Bei ausgeprägter Myelofibrose evtl. Thalidomid.

**Prolymphozytenleukämie (PLL):** Prognose ist insgesamt schlecht, CLL- übliche Therapieansätze kaum wirksam. Im Einzelfall Fludarabin oder Pentostatin (35 – 50% Ansprechen) oder CHOP, Milzbestrahlung u. bei exzessiv hohen Leukozytenwerten: Leukozytapherese. Aktuelle Therapiestudien: z.Z. nicht aktiv, in der Studienzentrale Köln erfragen (Protokoll mit Alemtuzumab bei T-PLL?)

### Follikuläre (Keimzentrums-)Lymphome Grad I und II:

(Grad III b- Lymphome wie aggressive NHL behandeln).

**1) Stadien I - II** (Ann-Arbor): grundsätzlich potentiell **kurative Strahlentherapie** erwägen (Studie Prof. Stuschke / Dr. Engelhardt, Essen, Tel.: 0201-723-2321).

**2) Kurativ** intendierte Therapieprotokolle für **fortgeschrittene Stadien** (III / IV mit Symptomen o. Lymphomen >5 cm, z.B. Deutsche Studiengruppe für niedrig maligne Lymphome, Prof.

Hiddemann, Tel.: 089-6995-83-0); **First-line Therapie:** 4-8 Kurse R-CHOP (Rituximab (CD-20-Antikörper), Cyclophosphamid, Adriamycin, Vincristin jeweils Tag 1, Prednisolon Tag 1-5, alle 21 Tage = R-CHOP21) bis zur bestmöglichen Remission. Das Potential einer konsolidierenden Hochdosistherapie mit autologer Stammzell-Transplantation mit anschließender Erhaltungstherapie mit Rituximab versus alleiniger Erhaltungstherapie mit Rituximab wird im Rahmen der o.g. Studie in der initialen Therapie geprüft. Nicht therapiebedürftige Patienten werden erst bei Progress behandelt.

**3) Nicht kurativ** intendierte Therapieprotokolle zur Erreichung einer bestmöglichen Remission (siehe auch o.g. Studiengruppe) bei schweren Begleiterkrankungen oder älteren Patienten (**> 65 Jahre**): 6-8 Kurse R-CHOP21 (oder R-MCP oder R-FCM), danach Erhaltungstherapie mit Rituximab (nur in Studie). Falls Studienteilnahme nicht möglich, 6 - 8 Kurse R-C(H)OP bis zur besten Remission, danach evtl. alpha-Interferon (Zieldosis 3 x 4,5-5 Mega / Woche) unter Berücksichtigung individueller Kontraindikationen und nach Konsultation eines Hämatologen / intern. Onkologen. (Alternativen: Protokolle wie "COP" und "Knosp" oder Bendamustin, kombiniert mit Rituximab.)

**4) Rezidivtherapie:** Individuell maßgeschneiderte Therapien, die Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (evtl. + Mitoxantrone), ggf. auch andere Substanzen (z.B. Bendamustin) enthalten, möglichst auch im Rahmen der Studien der deutschen Studiengruppe. (Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab ist Standard.) Erwägung einer Hochdosischemotherapie mit Stammzelltransplantation bei geeigneten Patienten bis 65 Jahren. Mögliche Option auch Radioimmuntherapie mit Zevalin. In jedem Fall Rücksprache mit einem Hämatologen.

**Aggressive Lymphome** (außer Plasmazytom und Mantelzell-Lymphom, nach Kiel-Klassifikation „hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome“): Therapie abhängig vom IPI (Internationaler Prognostischer Index): 5 Risikofaktoren, die das Überleben negativ beeinflussen: Alter über 60 Jahre, Stadium III/IV, > 1 extranodale Manifestation, erhöhte LDH, schlechterer Allgemeinzustand (WHO >1). Für Patienten < 60 Jahre 3 Risikofaktoren: Stadium III/IV, erhöhte LDH, WHO >1. Je nach Anzahl der Risikofaktoren liegt das Fünfjahresüberleben zwischen 26 und 83 %. Die Prognose der T-Zell-Lymphome ist insgesamt etwas ungünstiger im Vergleich zu B-Zell-Lymphomen.

**1) Primärtherapie:** Rasche Überweisung zum Hämatologen – Onkologen in Klinik oder Praxis. Nach aktuellen Daten der Deutschen Studiengruppe für hochmaligne NHL für Patienten **> 60 (bis 80) Jahre in allen Stadien** Chemotherapie mit R-CHOP14 (mit Rituximab) alle 14 Tage (mit G-CSF) 6 Kurse mit 8 Gaben von Rituximab, am besten im Rahmen der aktuellen Therapieoptimierungs-Studie (Infektprophylaxe mit Levofloxacin, Cotrimoxazol und Aciclovir). Für ältere Patienten in schlechtem AZ oder mit Kontraindikationen gegen intensivere Chemotherapie: R-CHOP21 alle 3 Wochen, evtl. mit 75% Dosis, oder palliative Therapie mit R-COP oder R-Bendamustin. Im Stadium I evtl. nur 3 Kurse R-CHOP mit Nachbestrahlung (40 Gy).

Patienten **< 60 Jahre:** Bei maximal einem Risikofaktor (IPI 0-1) 6 Kurse R-CHOP, am besten im Rahmen der aktuellen Studien. (Bei IPI 0 ohne Bulk > 7,5 cm randomisiert 4 versus 6 mal R-CHOP). Bei mindestens 2 Risikofaktoren (IPI 2-3) kurative Chance < 40%, daher aggressivere Therapie innerhalb von Studien, z.Z. randomisiert sequentielle Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (Mega-CHOEP) versus 8 mal R-CHOEP alle 14 Tage, jeweils Nachbestrahlung bei initial großem Tumor (Bulk > 7,5 cm) oder extranodalem Befall.

**Burkitt-Lymphome und lymphoblastische Lymphome** müssen primär intensiver behandelt werden: möglichst im aktuellen Protokoll der ALL-Studiengruppe (GMALL-Studien, u.a. mit prophylaktischer intrathekaler Chemotherapie).

**2) Rezidivtherapie:** Patienten **bis 65 (-70) Jahre** : wegen der schlechten Prognose nach konventioneller Chemotherapie möglichst Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation nach Remissions-induzierender Chemotherapie, z.B. ICE oder DHAP (+ Rituximab). Frühzeitige Kontaktaufnahme mit Stammzell-Transplantations-Zentrum, für Region Weser-Ems: Klinikum Oldenburg (Dr. Metzner/ Prof. Casper/ Prof. Köhne). Bei meningealem Rezidiv möglichst Therapie im Rahmen einer Hochdosistherapie-Studie.

**Ältere Patienten:** Evtl. IMVP oder palliative Therapie mit COP o. Bendamustin / Prednisolon (+ Rituximab), evtl. mit Bestrahlung. Der Stellenwert der Radioimmuntherapie mit Zevalin wird in einer Studie überprüft.

**Mantelzell-Lymphome:** Häufig relativ schlechte Prognose, mittl. Überleben ca. 3 Jahre. Therapieprinzipien wie bei follikulären Lymphomen. Im Stadium I und II Bestrahlung, im Stadium III und IV Chemotherapie (wegen der schlechteren Prognose schon bei Diagnosestellung). Ermutigende Ergebnisse nach Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation, daher Patienten bis 65 Jahre möglichst im Rahmen einer Hochdosistherapie-Studie behandeln (kombiniert mit Rituximab). Über 65 Jahre Therapie mit COP oder CHOP o. Bendamustin, kombiniert mit Rituximab, evtl. nur Chlorambucil/ Prednisolon.

**Gastrointestinale Lymphome:** histologisch am häufigsten Marginalzonen-B-Zell-Lymphom vom MALT-Typ (niedrigmaligne); großzelliges B-Zell-Lymphom (hochmaligne); großzelliges B-Zell-Lymphom mit niedrigmalignen Anteilen vom MALT-Typ. Lokalisation der GI-Lymphome zu 75% im Magen. Die folgenden Empfehlungen beziehen sich auf den Magen.

**Diagnostik:** Gastro-Intestino-Coloskopie mit Endosonographie des Magens. Endoskopisches Bild nicht typisch, es kann wie Erosionen oder Ulcera imponieren, bei aggressiven Lymphomen ähnelt es mit wulstigen Randsäumen oder Tumorbildungen Carcinomen, intramurales Wachstum kann dem endoskopischen Bild entgehen. Multiple Biopsien aus unterschiedlichen Bereichen einer Läsion, Stufenentnahmen aus unauffälliger Schleimhaut, ggfs. größere Biopsiezangen verwenden. Nachweis von Helicobacter pylori (Hp) aus Biopsien von intakten Epithelien, ergänzt durch Urease-Schnell-

test (CLO-Test, HUT-Test). Bei 92% der MALT-Lymphome Nachweis von Hp in der Magenschleimhaut. Weitere Diagnostik s.o. Häufig verwendet wird die modifizierte Ann-Arbor-Stadieneinteilung nach Musshoff.

**Therapie:** MALT-Lymphome sprechen grundsätzlich gut auf Strahlen- oder Chemotherapie an, so dass die Operation nur in Ausnahmefällen (z.B. bei Perforation oder akuter Blutung) Therapie der ersten Wahl sein sollte (kein Überlebensvorteil durch Op.).

**1) Im Stadium IE von Hp-positiven niedrigmalignen** Marginalzonen-Lymphomen vom MALT-Typ Hp-Eradizierung mit sog. Triple-Therapie (noch kein Standard, vorwiegend in Studien). Sollte sich bei gastrokopischen Kontrollen nach 4 und 12 Wochen keine Lymphom-Regredienz zeigen, ggf. erneuter Eradikationsversuch, bei Rezidiv, Progress oder erfolgloser Hp-Eradikation (Therapieversagen) alternative Therapie angezeigt. **Übriges Stadium I und II:** Bestrahlung in kurativer Intention, ggfs. Op. **Stadium III und IV:** palliative Therapie wie bei anderen indolenten NHL.

**2) Hochmaligne GI-Lymphome:** Stadium I-IV Chemotherapie in kurativer Intention (6 x R-CHOP14), danach Bestrahlung. Im Stadium I und II wird in der Münsteraner DSGL-Studie eine Therapie mit 4 x R-CHOP 14 plus 4 x Rituximab 14 plus involved-field-Bestrahlung mit einer Therapie mit 4 x R-CHOP 14 plus involved-field-Bestrahlung verglichen. Lymphoblastische und Burkitt-Lymphome werden intensiver behandelt (s.o.). Bei Hp-Nachweis ist eine Keim-Eradikation durchzuführen.

**3) Nach Rezidiv** bei Pat. bis 65 Jahre evtl. Hochdosistherapie. Viele Aspekte zur Biologie und Therapie dieser NHL sind unklar, so dass eine Studienteilnahme empfehlenswert ist (Ansprechpartner: Dr. Koch, Uniklinik Münster).

## REGIONALES TUMORZENTRUM WESER-EMS E.V.

### MALIGNE LYMPHOME

#### Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie – Teil 1

Projektgruppe Maligne Lymphome  
Oldenburg 2009