

A 1 Akute Leukämien

C. Baldus, S. Balabanov

Vorbemerkungen

Inzidenz: Altersabhängig, erster Häufigkeitsgipfel im Kindesalter überwiegend ALL, zweiter Häufigkeitsgipfel im Alter überwiegend AML. Insgesamt: AML 4,2/100 000 und ALL 1,7/100 000.

Ätiologie/Risikofaktoren: Genetisch (z.B. Trisomie 21, Zwillinge, familiäre Prädisposition), Strahlenexposition, chemische Substanzen (Benzol, Zytostatika u. a.), Viren. Sekundärleukämien (meist AML) nach RTx u/o CTx.

Klassifikation: Einteilung in ALL und AML nach morphologischen, zytochemischen, immunzytologischen, zytogenetischen und molekulargenetischen Kriterien (⇌ Klassifikationstabellen im Abschnitt „ALL“ bzw. „AML“). Nur sehr selten lässt sich eine akute Leukämie mit diesen Methoden nicht sicher zuordnen (akute undifferenzierte Leukämie); Sonderform BPDCN ⇌ unten.

Klinik: Keine Frühsymptome; evtl. vorangehendes MDS bei AML. Bei Anämie, Blutungsneigung, Infektionen oder Skelettschmerzen meist bereits Vollbild. Häufig anamnestisch kurze Zeit zurückliegender Leistungsknick.

Therapie: Die Tx einer akuten Leukämie sollte nur in Kliniken erfolgen, die sich einer Studiengruppe angeschlossen haben.

Akute lymphatische Leukämie (ALL)

Klassifikation

Die FAB-Klassifikation ist für die Einteilung nicht mehr relevant.

Immunologische Klassifikation nach EGIL

B-Linien-ALL/B-Zell-Antigene					T-Linien-ALL/T-Zell-Antigene				
	pro-B	com-mon	prä-B	reife		pro-T	prä-T	kortikale (thym.)	reife
CD19	+	+	+	+	cyCD3	+	+	±	–
cyCD22	+	+	+	+	CD7	+	+	+	+
CD79α	+	+	+	+	CD2	–	+	+	+
cylgM	–	–	+	–	CD1a	–	–	+	–
mIgM	–	–	–	+	mCD3	–	–	±	+
Vorläuferzell-Antigene									
TdT	+	+	+	–		+	+	+	±
HLA-DR	+	+	+	+		±	–	–	–
CD10	–	+	±	±		±	±	±	–

WHO-Klassifikation 2016

B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom, nicht näher bezeichnet (n. n. b.)

B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit wiederkehrenden genetischen Anomalien

- B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit t(9;22)(q34.1;q11.2); *BCR-ABL1*
- B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit t(v;11q23.3); *KMT2A* rearrangiert
- B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit t(12;21)(p13.2;q22.2); *ETV6-RUNX1*

– B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit Hyperdiploidie

– B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit Hypodiploidie

– B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit t(5;14)(q31.1;q32.3); *IL3-IGH*

– B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit t(1;19)(q23;p13.3); *TCF3-PBX1*

– provisorische Entität: B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom, BCR-ABL1-lik

– provisorische Entität: B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit iAMP21

T-lymphoblastische Leukämie/Lymphom

– provisorische Entität: Early T-cell precursor lymphoblastic leukemia (ETP-ALL)

Provisorische Entität: Natural killer (NK) cell lymphoblastic leukemia/lymphoma

Risikogruppen (nach GMALL)

I. Standardrisiko (SR): *B-Vorläufer-ALL*

- CR an Tag 22 (nach Induktion I) *und*
- Leukozyten < 30 000/μl *und*
- keine pro-B-ALL bzw. t(v;11q23), KMT2A rearrangiert
- keine t(9;22)/BCR-ABL-positive ALL

Thymische T-ALL

II. Hochrisiko (HR): *B-Vorläufer-ALL*

- CR erst an Tag 44 (nach Induktion II) *oder*
- Leukozyten > 30 000/μl *oder*
- pro-B-ALL bzw. t(v;11q23), KMT2A-AF4 rearrangiert
- keine t(9;22)/BCR-ABL-positive ALL (s. u.)

Early-T- oder Mature-T-ALL

III. Höchstrisiko (VHR): t(9;22)/BCR-ABL-positive ALL

Klinik

Befallsmuster: KM, LK, Milz/Leber, Tonsillen, Testes, ZNS; Sonderformen: tumorförmig im Mediastinal- (Thymus) oder Abdominalraum; selten Haut, Auge.

Diagnostik: Zellmorphologie (KM, Blut), Zytochemie, Immunzytologie zur Subtypisierung, selten Histologie. Aus therapeutischen und prognostischen Gründen ist eine *molekulare Klassifikation* zwingend erforderlich:

Molekulargenetik und Zytogenetik zur Abklärung einer Hochrisikokonstellation (t(9;22), t(v;11q23); KMT2A rearrangiert). Untersuchung der individuellen TCR/IgH-Rearrangements als Initialbefund und im Verlauf zur Beurteilung der *minimalen Resterkrankung* (MRD).

Die genaue und umfassende Definition der molekularen ALL-Subgruppen (aktuell sind mehr als 20 verschiedene molekulare Subgruppen bekannt; siehe auch WHO-Klassifikation), ist durch den Einsatz der Transkriptom-Sequenzierung (RNA-Seq) möglich. Im

Rahmen der GMALL wird die RNA-Seq zur Definition der molekularen Subgruppe und Identifikation von therapeutischen Zielstrukturen durchgeführt.

Zytologische *Liquoruntersuchung* obligat! *Cave:* Bei hohen peripheren Blastenzahlen oder Blutungsgefahr keine Liquorpunktion bei Diagnosestellung. Frühe HLA-Typisierung des Empfängers und möglicher Spender aus der Familie. CT-Thorax bei T-ALL.

Differenzialdiagnose: AML, leukämische NHL, Mononukleose, akute infektiöse Lymphozytose, Lymphozytose bei Infektion, CML im Blastenschub.

► Therapie

Therapiegrundsätze

Festgelegte Tx-Elemente im Rahmen von Studien: Induktion, Reinduktion, Konsolidierung und Erhaltung sowie ZNS-Prophylaxe (und -Tx). Risikoadaptierte Tx nach klinischen, hämatologischen und zyto- bzw. molekulargenetischen Kriterien und MRD. RTx für bestimmte Organbereiche, z. B. ZNS.

Allogene SZT mit Familien- oder Fremdspender in 1. Remission bei Pat. mit Hoch- und Höchstisiko und nach MRD (s. u.) und bei allen Pat. in 2. Remission oder mit refraktärer ALL. Frühe Kontaktaufnahme mit einem Transplantationszentrum (☞ Kap. C10)!

Die Tx-Grundsätze gelten für Pat. im Alter von 15–55 J. Bei Pat. > 55 J. nach biologischem Alter und klinischem Zustand beurteilen, ob eine Tx nach dem Standardprotokoll oder nach dem ALL-Protokoll für ältere Pat. vertretbar ist (Studien → kompetenznetz-leukaemie.de).

Einsatz von Rituximab bei B-Vorläufer-ALL mit CD20-Expression. Einsatz von Imatinib bei Ph+ ALL. Einsatz von neuen TKI (Dasatinib, Nilotinib, Ponatinib) in Studien. Ph+ Pat. erhalten ab Tag 6 der Induktion Phase I *Imatinib* 600 mg/Tag; wegen hoher Hämato-Tox kein Anthrazyklin in der Induktion Phase I; aktuelle Studien erfragen (☞ Studien).

Die Prinzipien der **Supportiv-Tx** sind weitgehend identisch mit denen der AML, wegen erhöhter Neuro-Tox. jedoch kein Einsatz von Azolen zur Pilzprophylaxe; auf zusätzliche Prophylaxe der Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie (PjP) mit Cotrimoxazol achten.

Prophylaktische **Schädel-RTx** (24 Gy auf Neurokranium bis C2) parallel zur CTx in Phase II bei Pat. mit Ph- ALL in CR nach Phase I, alle anderen Pat. erhalten die Schädel-RTx nach Abschluss von Phase II.

Die **reifzellige B-ALL** wird in der neuen WHO-Klassifikation den Burkitt-Leukämien/Lymphomen zugeordnet und mit einer dosisdichten Rituximab-haltigen CTx behandelt.

Risikostratifizierung nach MRD:

- Molekulare CR = **negativer MRD-Status** nach Konsolidation I, mit einer Mindestsensitivität von 10^{-4} (d. h. < 1 Leukämiezelle auf 10 000 KM-Zellen) in Referenzlaboren → Fortführung der Tx (Induktion, Reinduktion, Konsolidierung) inkl. konventioneller Erhaltung mit 6-MP/MTX bis zu einer Gesamttherapiedauer von 2,5 J.
- Molekulares Tx-Versagen = **positiver MRD-Status** ($> 10^{-4}$) nach Konsolidation I → Indikation zur allogenen SZT, zuvor MRD-Reduktion anstreben.

Tx bei initialem ZNS-Befall: Sofortige intrathekale CTx entsprechend der Dreifachprophylaxe 2–3 x wö., bis keine Blasten mehr im Liquor nachgewiesen werden können. Danach 3–5 weitere i.th. Gaben. Bei Nichtsanierung Rücksprache mit der Studienzentrale bezüglich früherer Schädel-RTx, sonst RTx während Phase II der Induktion mit 24 Gy (Neurokranium bis C2).

Chemotherapie

Induktion, Reinduktion, Konsolidierung, Erhaltung sowie ZNS-Prophylaxe nach GMALL-Therapieempfehlungen, aktuelle Studien erfragen (☞ Studien).

Indikation zur allogenen Transplantation (⇨ Kap. C10)

Refraktäre/rezidierte ALL nach Konsolidierung I sowie MRD-positive ALL im Sinne eines molekularen Rezidivs. Hoch- und Höchststrisiko-Pat. mit Familien- oder Fremdspender werden in 1. CR nach Konsolidierung I allogent transplantiert.

Vor Transplantation ist MRD-Negativität anzustreben. Wenn bis Wo. 14 kein KM-Spender gefunden wurde, wird die Konsolidierung mit subgruppenspezifischen Tx-Zyklen durchgeführt (B-Vorläufer: Blinatumomab; T-ALL: CLAE-G-Schema, Nelarabin; Rücksprache ⇨ Studien). Für Pat. ohne Spender individuelle Absprache mit der Studienzentrale.

Immuntherapie

Blinatumomab ist für die Behandlung der r/r B-Vorläufer-ALL und bei nachweisbarer MRD zugelassen. **Inotuzumab-Ozogamicin** ist für die Behandlung der rezidierten oder refraktären CD22-positiven B-Vorläufer-ALL zugelassen.

CAR-T-Zell-Therapie

Tisagenlecleucel ist zugelassen für die Behandlung von pädiatrischen Pat./jungen Erwachsenen bis zu 25 J. mit B-Vorläufer-ALL (CD19-positiv), die entweder refraktär sind oder bei denen ein Rezidiv nach SZT oder ein zweites bzw. späteres Rezidiv eingetreten ist. Die Behandlung erfolgt an ausgewählten Zentren.

Palliative Therapie (Ph– ALL des Erwachsenen außerhalb von Studien)

Für Pat. mit KI gegen eine den aktuellen Studien entsprechende Tx; Studien für „frail“ Pat. sind in Planung (Anfrage ⇨ Studien).

1	Palliatives Schema (alternativ CHOP; ⇨ Kap. A2, Schema 1)			
	Vincristin ^a	2 mg (abs.)	i. v.	d 1, 8, 15, 22
	Daunorubicin	45 mg/m ²	i. v.	d 1, 8, 15, 22
	Prednisolon ^b	60 mg/m ²	p. o.	d 1–28
2	Minimale Therapie			
	Vincristin ^a	2 mg (abs.)	i. v.	1 x w.
	Prednisolon ^b	60 mg/m ²	p. o.	tgl.
	Tx-Dauer maximal 4–6 w.			

a Maximaldosis 2 mg (oder altersentsprechende Höchstdosis); b danach ausschleichen

ZNS-Prophylaxe und ZNS-Tx sowie Erhaltungs-Tx erfolgen in Anlehnung an das ALL-Studienprotokoll.

Nachsorge

Im Rahmen der Studien.

Prognose

Unterschiedlich nach Risikogruppen. CR nach Induktions-Tx bei ca. 85 % der Erwachsenen, anhaltende Remission nach 5 J. bei etwa 40 % der CR in den GMALL-Studien. Von allen nach Protokoll behandelten Pat. leben nach 4 J. etwa 50 %.

Ungünstige Prognosefaktoren: verzögertes Tx-Ansprechen entsprechend MRD-Verlauf, höheres Lebensalter, hohe initiale Leukozytenzahl, bestimmte immunologische Subtypen und zytogenetische Muster. Der wichtigste Prognosefaktor bleibt die MRD.

Diagnostik-Referenzlabore:

Immunphänotypisierung: PD Dr. S. Schwartz, Tel. (030) 84 45-26 46, Fax -45 58, stefan.schwartz@charite.de.

Molekulargenetische Diagnostik: PD Dr. T. Burmeister, Tel. (030) 84 45-31 69, Fax -41 47; thomas.burmeister@charite.de.

MRD-Diagnostik und RNAseq: Prof. Dr. M. Brüggemann, Tel. (04 31) 16 97-12 68, Fax - 12 64; lab@med2.uni-kiel.de.

Akute myeloische Leukämie (AML)

Klassifikation

WHO-Klassifikation, aktualisiert 2016

Akute myeloische Leukämie mit wiederkehrenden genetischen Anomalien

- AML mit t(8;21)(q22;q22.1); *RUNX1-RUNX1T1*
- AML mit inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*
- akute Promyelozytenleukämie mit t(15;17)(q22;q12); *PML-RARA*
- AML mit t(9;11)(p21.3;q23.3); *MLLT3-KMT2A*
- AML mit t(6;9)(p23;q34.1); *DEK-NUP214*
- AML mit inv(3)(q21.3q26.2) oder t(3;3)(q21.3;q26.2); *GATA2, MECOM*
- AML (megakaryoblastisch) mit t(1;22)(p13.3;q13.3); *RBM15-MKL1*
- provisorische Entität: AML mit *BCR-ABL1*

– AML mit mutiertem *NPM1*

– AML mit biallelischer Mutation von *CEBPA*

– provisorische Entität: AML mit mutiertem *RUNX1*

AML mit Myelodysplasie-verwandten Veränderungen
(Myelodysplasia Related Changes MRC)

Therapie-assoziierte myeloische Neoplasien (tAML)

AML, nicht anderweitig klassifiziert (NOS)

- AML mit minimaler Differenzierung
- AML ohne Ausreifung
- AML mit Ausreifung
- akute myelomonozytäre Leukämie
- akute monoblastäre/monozytäre Leukämie
- reine Erythroleukämie
- Erythroleukämie, erythroid/myeloisch
- akute megakaryoblastäre Leukämie
- akute Basophilenleukämie
- akute Panmyelose mit Myelofibrose (Syn.: akute Myelofibrose, akute Myelofibrose)

Myeloisches Sarkom

Myeloische Proliferationen bei Down-Syndrom

- myeloische Leukämie bei Down-Syndrom
- transient anormale Myelopoese (Syn.: transiente myeloproliferative Erkrankung)

Akute Leukämien unklarer Linienzugehörigkeit

- akute undifferenzierte Leukämie
- akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp mit t(9;22)(q34.1;q11.2); *BCR-ABL1*
- akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp mit t(v;11q23.3); *MLL/KMT2A* rearrangiert
- akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp, B/myeloisch, NOS
- akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp, T/myeloisch, NOS

Risikozuordnung für die Prognose

Klassifizierung des European LeukemiaNet (ELN 2017) nach zyto- und molekulargenetischen Daten:

ELN-Risikogruppe	Aberrationen
Günstig	<ul style="list-style-type: none"> – t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> – inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> – mutiertes <i>NPM1</i> ohne <i>FLT3</i>-ITD (normaler Karyotyp) oder mit <i>FLT3</i>-ITD-niedrig^a – biallelisch mutiertes <i>CEBPA</i> (normaler Karyotyp)
Intermediär	<ul style="list-style-type: none"> – mutiertes <i>NPM1</i> mit <i>FLT3</i>-ITD-hoch^a (normaler Karyotyp) – Wildtyp-<i>NPM1</i> ohne <i>FLT3</i>-ITD (normaler Karyotyp) oder mit <i>FLT3</i>-ITD-niedrig^a (ohne ungünstige genetische Aberrationen) – t(9;11)(p22;q23); <i>MLL3-KMT2A</i>^b – zytogenetische Aberrationen, die nicht als günstig oder ungünstig eingestuft wurden
Ungünstig	<ul style="list-style-type: none"> – t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i> – t(v;11)(v;q23); <i>KMT2A</i>-Genumlagerung – t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> – inv(3)(q21q26.2) oder t(3;3)(q21;q26.2); <i>GATA2, MECOM (EV1)</i> – -5 oder del(5q); -7; -17/abnl(17p) – komplexer Karyotyp (≥ 3 Aberrationen^c) – monosomaler Karyotyp (eine Monosomie, assoziiert mit mindestens einer weiteren Monosomie oder einer anderen strukturellen, chromosomalen Aberration (außer CBF-AML)) – Wildtyp-<i>NPM1</i> mit <i>FLT3</i>-ITD-hoch^a – mutiertes <i>RUNX1</i>^d – mutiertes <i>ASXL1</i>^d – mutiertes <i>TP53</i>

a FLT3-ITD-niedrig = Mutante/Wildtyp-Allel-Quotient < 0,5; FLT3-ITD-hoch = Mutante/Wildtyp-Allel-Quotient ≥ 0,5.

b in Anwesenheit seltenerer, als ungünstig eingestufte Aberrationen „sticht“ die t(9;11), d. h. sie gibt den Ausschlag für eine Einstufung in die intermediäre Risikogruppe

c nur zutreffend, wenn keine der WHO-definierten AML-typischen Aberrationen vorliegt (d. h. t(8;21), inv(16) oder t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23.3), t(6;9), inv(3) or t(3;3); AML mit BCR-ABL1)

d nur als ungünstig einzustufen, wenn keine günstigen Aberrationen vorliegen – diese geben bei Vorhandensein den Ausschlag für eine Einstufung in die *günstige* Risikogruppe

Klinik

Befallsmuster: generell KM; seltener und nach Subtypen unterschiedlich Milz, LK, Haut, Gingiva, Meningen und sonstige Gewebe. Koagulopathie (plasmatisch) mit Blutungsneigung bei APL (hier selten initial thrombembolische Ereignisse), auch bei AMoL.

Diagnostik: Zytologie, ggf. Histologie, Zytochemie, Zytogenetik, Molekulargenetik. Charakterisierung der Blasten im KM/PB (NPM1, FLT3, RUNX1, IDH1/2, TP53, ASXL1), Immunphänotypisierung, Familienanamnese erheben (*cave* myeloische Neoplasien mit Prädisposition in der Keimbahn). MRD-Verlaufsuntersuchungen (molekulargenetisch/FACS).

Differenzialdiagnose: ALL, Agranulozytose, aplastische Anämie, MDS, CML im Blastenschub.

► Therapie

Therapiegrundsätze

- Einteilung der Pat. nach Risikofaktoren in Risikogruppen mit entsprechend angepasster Tx nach Molekulargenetik und Zytogenetik
- Tx in Studien durchführen und Pat. in Leukämieregistern führen
- Evaluation von molekularen Zielstrukturen für den Einsatz von zielgerichteten Tx
- Intensive CTx, bestehend aus Induktion/Doppelinduktion, Konsolidierung/intensivierter Konsolidierungs- oder Erhaltungs-Tx im Rahmen eines Studienprotokolls; ggf. in Kombination mit zielgerichteter Tx
- MRD Verlaufskontrollen
- SZT: periphere Blut-SZ, KM: ~~☞~~ Kap. C10: SZT
- Rezidiv-Tx: siehe Studienprotokolle. Alternativ bei schlechtem AZ, Alter etc. → NW-ärmere, blastenreduzierende Schemata u/o supportive Tx

Zur Beachtung: Die folgenden Ausführungen und Protokollauszüge dienen nur der schnellen Orientierung, sie ersetzen kein Studienprotokoll! Kontaktadressen s. u.

Vorgehen bei ZNS-Befall (keine Leitlinien, nur empirische Empfehlungen)

Liquorpunktion grundsätzlich *nur* bei klinischem Verdacht. Keine Prophylaxe.

Risiko eines ZNS-Befalls/-Rezidivs bis 1 %; hohes Risiko bei 11q23-Aberrationen, Leukämie mit gemischtem Phänotyp oder > 100 000 Leukozyten/µl bei Diagnose → bei Vorliegen eines oder mehrerer dieser Befunde Untersuchung auf meningealen Befall, insb. bei neurologischen Symptomen.

- **Hirnnervenlähmung:** HD-Cytarabin (ZNS-gängig!)
- **myeloisches Sarkom:** ZNS- oder kraniospinale RTx, anschließend 2 x HD-Cytarabin
- **meningealer Befall: intrathekale Tx:**
 - a) Cytarabin 50 mg abs. o. MTX 12 mg abs. 2 x/Wo., bis Liquor frei von Blasten, dann 1 x/Wo. für 4–6 Wo.
 - b) Liposomales Cytarabin 50 mg abs. Tag 1, q15.d (max. 6 Zyklen) (+ Dexamethason 2 x 4 mg p.o. Tag 1–5), jeweils parallel zur systemischen Tx

Bei HD-Cytarabin-Tx: Liquorkontrolle nach Tx und erst dann ggf. i.th. Tx.

► Primärtherapie

Risikoadaptation: Niedrig-, Intermediär- und Hochrisiko gemäß ELN 2017 (s.o.).

Induktion für fitte Patienten

DA 2 x (~~☞~~ Schema 3).

KM-Aspiration zur Diagnostik einer adäquaten Blastenreduktion an Tag 15, zweiter identischer Induktionskurs grundsätzlich Tag 22; früherer Beginn des 2. Kurses bei Blasten > 10 % und fehlender medizinischer KI (Einordnung dieser Pat. dann als Hochrisiko-Pat., s. u.); verzögerter Beginn bei unkontrolliertem Infekt oder sonstigen Komplikationen. Bei sehr gutem Ansprechen nach der Induktion 1 (< 5 % Blasten Tag 15) kann auf eine 2. Induktion verzichtet werden.

Bei unzureichender Blastenclearance an Tag 15 sollte der 2. Induktionsblock vorzugsweise mit hochdosiertem Cytarabin (~~☞~~ Schema 4, 5b) durchgeführt werden.

3	DA-Schema			
	Daunorubicin	60 mg/m ²	Inf. (2 h)	d 3–5
	Cytarabin	100 mg/m ²	Inf. (24 h)	d 1–7
4	HAM-Cytarabin			
	Mitoxantron	10 mg/m ²	Inf. (1 h)	d 3–5
	Cytarabin ^{a,b}	3000 mg/m ²	Inf. (3 h), alle 12 h	d 1–3

5a	ID-Cytarabin (2–4 Kurse)				
	Cytarabin ^a	1000–1500	mg/m ²	Inf. (3 h), alle 12 h	d 1, 3, 5
5b	HD-Cytarabin (2–4 Kurse)				
	Cytarabin ^a	3000	mg/m ²	Inf. (3 h), alle 12 h	d 1, 3, 5

a Konjunktivitis-Prophylaxe: NaCl- und kortikoidhaltige Augentropfen im Wechsel

b bei Pat. > 60 J. Reduktion der Cytarabin-Dosis auf 1000 mg/m²

6	ID-Cytarabin altersangepasst (2–3 Zyklen) für > 60-Jährige				
	Cytarabin ^a	500–1000	mg/m ²	Inf. (3 h), alle 12 h	d 1, 3, 5

Entsprechend der zugrundeliegenden genetischen Veränderungen (bei ED zu erheben) sollte eine Tx-Stratifizierung erfolgen und der Einsatz von Midostaurin, Gemtuzumab Ozogamicin und CPX-351 für bestimmte Pat.-Gruppen zum Einsatz kommen.

AML günstig/intermediär: Gemtuzumab Ozogamicin (GO) ist in Kombination mit DA/7+3 in der ersten Induktions-Tx bei Pat. mit **CBF-AML** und NPM1-mutierter AML empfohlen. GO sollte laut Zulassung nur in der ersten, nicht einer möglichen zweiten Induktions-Tx verabreicht werden.

FLT3-mutierte AML: Der TKI **Midostaurin** ist für Erwachsene mit neu diagnostizierter AML und Nachweis einer FLT3-Mutation (ITD/TKD) in Kombination mit einer Standard-CTx mit Daunorubicin und Cytarabin i.R. der Induktion und einer HD-Cytarabin-Konsolidierung (⇨ Schema 5b) und anschließender Erhaltungs-Tx (als Mono-Tx) bei Pat. in kompletter Remission zugelassen. *Dosierung:* 50 mg 2 x tgl. p.o. d 8–21 in der Induktions- und Konsolidierungs-CTx, bei Erreichen einer CR weiter als Mono-Tx für 1 J.

AML-MRC: Eine Induktion und Konsolidierung mit liposomalem Daunorubicin/Cytarabin **CPX-351** (⇨ Schema 7) ist für die Subgruppe der Pat. mit neudiagnostizierter AML nach vorangegangener Tx (t-AML) oder auf dem Boden eines MDS (AML-MRC) zugelassen.

7	Lip.-Daunorubicin/Cytarabin (Komb.-Präparat CPX-351)				
	1. Induktion	44/100	mg/m ²	Inf. (90')	d 1, 3, 5
	2. Induktion	44/100	mg/m ²	Inf. (90')	d 1, 3
	Konsolidierung	29/65	mg/m ²	Inf. (90')	d 1, 3

Erstlinienbehandlung für unfitte Patienten

Pat., die für eine intensive Induktions-Tx nicht infrage kommen (Alter, Komorbiditäten), können mit Hypomethylierenden Substanzen (HMA) bei schlechtem AZ als Mono-Tx oder bei guten AZ in Komb. mit Venetoclax behandelt werden.

Cave: infektiöse Komplikationen; Zytopenien, engmaschige Kontrolle des Ansprechens durch KMP, Dosisreduktion; cave: Ko-Medikation; ggf. erster Zyklus stationär.

Venetoclax ist zugelassen in Kombination mit einer HMA zur 1st-line-Tx erwachsener Pat. mit AML, die nicht für eine intensive CTx geeignet sind.

8	„Low-dose“-Cytarabin-Schema (unwirksam bei ungünstiger Zytogenetik)				
	Cytarabin	20	mg	s.c., alle 12 h	d 1–10; q4–6w
9	Decitabin, alle 4 Wo. bis PD				
	Decitabin	20	mg/m ²	Inf. (1 h)	d 1–5
10	5-Azacytidin				
		75	mg/m ²	s.c.	d 1–7; q4w

11	Venetoclax* (+ HMA)	400 mg	p.o	d 1–28; q4w
12	Glasedgib + LD AraC	100 mg 20 mg	p.o s.c.	d 1–28; q4w d 1–10

* KMP nach erstem Zyklus.

Eindosierung im 1. Zyklus entsprechend Fachinfo: d1 100 mg, d2 200 mg, dann 400 mg

Glasedgib ist in Kombination mit niedrigdosiertem Cytarabin für AML-Pat. zugelassen, die nicht für die Standard-Induktions-Tx infrage kommen.

Postremissionstherapie

Die Wahl der Postremissions-Tx ist abhängig von Tx-Ansprechen (MRD-Monitoring), Spenderverfügbarkeit und Zustand des Pat. sowie vom Risikoprofil der Leukämie (nach ELN 2017):

- günstiges Profil: CTx-Konsolidierung: 2–4 x HD-AraC (⇔ Schema 5b) intermediäres Profil: CTx-Konsolidierung: 2–4 x ID-AraC (⇔ Schema 5a) oder Allo-SZT bei verfügbarem Familien- oder Fremdspender nach Induktions-Tx
- ungünstiges Profil: Allo-SZT bei verfügbarem Familien- oder Fremdspender nach 1–2 Zyklen Induktions-Tx.

Besondere Hochrisikokonstellation: Allogene Früh-SZT in der Aplasie nach 1. Zyklus DA, Konditionierung frühestens am Tag 21 oder, wenn nicht möglich, in der Aplasie nach 2. Zyklus DA, frühestens Tag 15. Bezüglich der schnellen Spenderbereitstellung bzw. Durchführung der SZT im Rahmen der multizentrischen Studien Kontakt mit der Studienzentrale. ⇔ Studien.

Konsolidierung mit altersangepasstem AraC (⇔ Schema 5–6) (bei günstigem zytogenetischem Risiko) mit engmaschigen MRD Monitoring. Die allogene SZT nach dosis-reduzierter Konditionierung sollte bei verfügbarem Spender für ältere Pat. in CR nach Induktion in Betracht gezogen werden.

▷ Neue Substanzen (Stand 07/21)

Ivosidenib (IDH-1-Inhibitor) ist von der FDA zugelassen zur Behandlung von Pat. mit neudiagnostizierter AML (Pat. ≥ 75 J. oder mit Komorbiditäten, die eine intensive Induktions-CTx unmöglich machen).

Enasidenib (IDH-2-Inhibitor) wurde von der FDA 2017 für die Mono-Tx von Pat. mit rezidivierter AML und einer Mutation im IDH-2-Gen zugelassen.

FLT3-Inhibitoren sind bei r/r *FLT3*-mut AML durch die FDA zugelassen: **Gilteritinib** (für *FLT3*-ITD/TKD-mut AML).

Die **orale Azacytidin-Formulierung CC-486 (Onureg®)** wurde als Erhaltungs-Tx für ältere Pat. (> 55 J.) mit intermediate/ungünstiger Zytogenetik nach Induktions-CTx, die nicht für eine allogene SZT in Frage kommen, in der QUAZAR-AML-001 Studie getestet. Das orale Azacytidin ist zugelassen als ErhaltungsTx nach Induktions-/KonsolidierungsTx.

13 5-Azacytidin (⇔ Kap. A9 MDS, Schema 2)

▷ Rezidivtherapie

Es gibt keine prospektiven, kontrollierten Studien zum Vergleich der Tx-Modalitäten bei AML-Rezidiv. Allgemeiner Konsens ist jedoch die Durchführung einer remissionsinduzierenden Reinduktions-Tx, die intermediär- oder hochdosiertes AraC einschließt. Für die Konsolidierung ist die allogene SZT die Tx der Wahl.

Intensive Therapieschemata bei refraktärer AML und im Rezidiv

14	FLAG-Ida			
	Fludarabin	30 mg/m ²	i. v.	d 2–6
	Cytarabin	1,5–2 g/m ²	Inf. (3 h) ^{a,b}	d 2–6
	Idarubicin	8–10 mg/m ²	i. v.	d 2–4
	Lenograstim	263 µg	1 Amp. s. c.	d 1–5
15	S-HAM-Schema			
	Cytarabin ^{b,c}	3 g/m ²	Inf. (3 h), alle 12 h	d 1, 2, 8, 9
	Mitoxantron	10 mg/m ²	Inf. (30')	d 3, 4, 10, 11
	G-CSF: Filgrastim 5 µg/kg <i>oder</i> Lenograstim 150 µg/m ² s. c.			ab d 14
16	MEC-Schema			
	Mitoxantron	8 mg/m ²	Inf. (30')	d 1–5
	Cytarabin	1000 mg/m ²	Inf. (6 h)	d 1–5
	Etoposid	100 mg/m ²	Inf. (1 h)	d 1–5

a ab 4 h nach Fludarabin

b Konjunktivitis-Prophylaxe: Augenwaschung und Kortikoidtropfen

c 3 g/m² erhalten Pat. < 60 J. mit refraktärer AML (Nonresponder und Rezidiv < 6 Mon.) oder bei zweitem/folgendem Rezidiv. 1 g/m² erhalten Pat. > 60 J. oder mit Erstrezidiv nach > 6 Mon.

Rezidivtherapie für Patienten mit KI gegen aggressivere Therapien

„Low-dose“-Cytarabin-Schema (unwirksam bei ungünstiger Zytogenetik), Wdh. alle 4–6 Wo. (⇨ Schema 8).

Gilteritinib, als Zweitgenerations-Typ-I-FLT3-Inhibitor zugelassen für die Mono-Tx der r/r AML mit FLT3-Mutation, auch nach einer allogenen SZT als Erhaltungs-Tx (⇨ Kap. D05).

Weitere Protokolle → dgho.de; nccn.org.

▷ Best Supportive Care

Hydroxurea zur Leukozytenkontrolle, Transfusionen, Infektbehandlung.

Prognose

Im Gesamtkollektiv der erwachsenen **AML**-Pat. erreichen ca. 70 % eine CR im Rahmen der Primär-Tx. Eine anhaltende CR > 5 J. und damit mögliche Heilung, tritt bei etwa 30 % ein. Nach allogener SZT (mit Familienspender) in erster CR ist die krankheitsfreie ÜRL 50 %. Der endgültige Stellenwert der autologen SZT steht noch nicht fest. Günstigere Prognose bei t(8;21) und inv(16).

Studien und weitere Informationen

www.kompetenznetz-leukaemie.de (Studiengruppen, alle Studien).

Akute Promyelozyten-Leukämie (APL)

(APL und APL-Variante mit t(15;17))

Therapiegrundsätze

Unverzögerlicher Beginn der Tx wegen möglicher letaler Komplikationen bei hoher kurativer Chance, auch bevor die genetische Diagnose vorliegt. Hämatologischer Notfall mit sofortigem Beginn der supportiven Tx (ATRA-Syndrom und Koagulopathie s. u.)

- niedriges Risiko: Leukozyten $\leq 10\,000/\mu\text{l}$ und Thrombozyten $> 40\,000/\mu\text{l}$
- mittleres Risiko: Leukozyten $\leq 10\,000/\mu\text{l}$ und Thrombozyten $\leq 40\,000/\mu\text{l}$
- hohes Risiko: Leukozyten $> 10\,000/\mu\text{l}$

Kriterien wie APL mit zusätzlichen chromosomalen Aberrationen, CD56-Expression, S-Isoform von *PML-RAR* sind prognostisch nicht ungünstig und verlangen bei der Induktions-Tx keine Modifikation.

Das vordringliche Ziel ist das Erreichen einer molekularen Remission, d. h. kein Nachweis von *PML-RAR α* in der RT-PCR, wobei dies für die PCR mit geringer Sensitivität (d. h. Nachweisgrenzen von 10^{-3} und 10^{-4}) gilt. Optimaler Zeitpunkt zur Beurteilung: 1 Mon. nach Ende der Konsolidierung, d. h. nach 3–4 Tx-Zyklen mit ATRA und CTx. Früher ist die Prognoseabschätzung mit dem *PML-RAR α* -Nachweis nicht sinnvoll.

▷ Therapie bei APL mit niedrigem/mittlerem Risiko

Einsatz der bei APL sehr wirksamen Substanz **Arsentrioxid** (As_2O_3 , ATO) in der Primär-Tx. Bei Pat. ohne Hochrisikoparameter ist die Kombination ATRA-ATO weniger toxisch als ATRA + CTx und deshalb Standard.

Induktionstherapie

17	ATO	0,15 mg/kg KG	Inf. (2h)	tgl. ^b
	ATRA ^a	22,5 mg/m ²	p. o., alle 12 h	tgl. ^b
Prophylaxe des APL-Syndroms bis Ende der Induktions-Tx:				
	Prednison	0,5 mg/kg KG	p. o.	kontinuierlich

a ATRA aufgerundet auf die nächste 10er-Stufe

b bis zur Vollremission im KM, maximal 60 d

Konsolidierungstherapie

18	ATO	0,15 mg/kg KG	Inf. (2h)	d 1–5 q1w.
für 4 Wo., dann 4 Wo. Pause, für insgesamt 4 Kurse				
	ATRA	22,5 mg/m ²	p. o., alle 12 h	tgl.
für 2 Wo., dann 2 Wo. Pause, für insgesamt 7 Kurse				

▷ Therapie bei Hochrisiko-APL

Therapie nach AIDA 2000 (GIMEMA)

Induktionstherapie

19	ATRA	22,5 mg/m ²	p. o., alle 12 h	bis zur CR, max. 60 Tage
	Idarubicin	12 mg/m ²	i. v.	d 1, 3, 5, 7
Prophylaxe des APL-Syndroms bis Ende der Induktions-Tx:				
	Prednison	0,5 mg/kg KG	p. o.	kontinuierlich

Konsolidierungstherapie

20	ATRA	22,5 mg/m ²	p. o., alle 12 h	d 1–15
	Idarubicin	5 mg/m ²	i. v.	d 1–4
	AraC	1000 mg/m ²	i. v. über 3 h	d 1–4

21	ATRA	22,5 mg/m ²	p.o., alle 12 h	d 1–15
	Mitoxantron	10 mg/m ²	i.v.	d 1–5
22	ATRA	22,5 mg/m ²	p.o., alle 12 h	d 1–15
	Idarubicin	12 mg/m ²	i.v.	d 1
	AraC	150 mg/m ²	i.v. über 3 h	d 1–4

Erhaltungstherapie

23	6-MP	50 mg/m ²	p.o.	d 1–91, dann 15 Tage Pause (qd107); 7 Zyklen
	MTX	15 mg/m ²	p.o.	1 x w parallel zu 6-MP; 7 Zyklen
	ATRA	22,5 mg/m ²	p.o., alle 12 h	d 92–106; qd198 (= jeweils tägl. in den MP/MTX-Pausen)
	Cotrimoxazol als Pneumocystis-jiroveci-Prophylaxe (3 Tbl./w)			

APL-Differenzierungssyndrom (früher ATRA-Syndrom)

Auftreten sowohl unter ATRA- als auch ATO-Tx möglich, mit oder ohne Leukozytose ($> 10\,000/\mu\text{l}$): Dyspnoe, unerklärtes Fieber, Gewichtszunahme, periphere Ödeme, unerklärter Blutdruckabfall, akutes Nierenversagen, Herzinsuffizienz, Lungeninfiltrate im Röntgen oder pleuro-perikardiale Ergüsse, Prophylaxe s. u.

Bei Verdacht sofortiger Beginn einer Tx mit Dexamethason $2 \times 10\text{ mg/d}$ p.o. oder i.v. für mind. 3 Tage, auch wenn die Symptome durch andere typische Komplikationen wie Infektionen oder Herzinsuffizienz hervorgerufen werden können. Zusätzlich kann noch eine Tx des Differenzierungssyndroms mit *Hydroxyurea* erwogen werden. Vorübergehende Unterbrechung der ATRA- oder ATO-Tx nur bei schwerem APL-Differenzierungssyndrom erforderlich. Dexamethason bis zum vollständigen Abklingen des Differenzierungssyndroms.

APL-Koagulopathie

Bis zu 10 % der Pat. können während der ersten Tage (auch vor Tx-Beginn) tödliche Blutungen erleiden, die in 30–60 % zu den Ursachen der Früh Todesfälle zählen. Am häufigsten sind intrazerebrale Blutungen, auch bei Thrombozytenwerten von $20\,000/\mu\text{l}$ möglich. Schwere Blutungen korrelieren nicht mit anormalen Gerinnungstests, sondern eher mit erhöhten Leukozytenzahlen. Auch Thrombosen und Embolien sind möglich.

Sofortige Gegenmaßnahmen: großzügige Substitution von Fresh frozen plasma (FFP), Fibrinogen oder beidem. *Ziel:* Fibrinogen $> 1,5\text{ g/l}$. Thrombozytentransfusionen regelmäßig und ggf. auch mehrfach täglich, um den Wert sicher über $30\,000\text{--}50\,000/\mu\text{l}$ zu stabilisieren.

Prognose

Mit der Kombination von ATRA/CTx sind mehrjährige CR (= mögliche Heilung) in 70–80 % erzielt worden. Die Tx mit ATRA/ATO – ohne CTx – verbessert die Prognose bei niedrigem und mittlerem Risiko.

Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie (BPDCN)

Die BPDCN ist eine seltene, aggressive hämatologische Neoplasie, die häufig mit kutanen Manifestationen, KM-Infiltration und einer Beteiligung der LK einhergeht. Seltener findet sich eine rein leukämische Manifestation. Die BPDCN geht von einer plasmazytoiden, dendritischen Vorläuferzelle aus und wird insbesondere anhand der Koexpression von CD123, CD4 und CD56 diagnostiziert. Die WHO-Klassifikation von 2017 führt die BPDCN als eigene Entität auf.

Es existiert keine standardisierte Tx. Derzeit werden sowohl CTx-Protokolle der AML/ALL o. aggr. Lymphome eingesetzt, gefolgt von einer autologen bzw. wenn möglich allogenen SZT.

Zielgerichtete Ansätze richten sich gegen die Überexpression des Interleukin-3-Rezeptors (CD123). Tagraxofusp, ein Fusionsprotein bestehend aus Diphtherietoxin, gekoppelt an IL3, ist für die Tx der BPDCN zugelassen (→ Kap. D5).

Leitlinien

onkopedia.com → Leitlinien → Hämatologische Neoplasien → ALL (07/20), AML (01/21), APL (08/20)

Studien

Siehe Deutsches Leukämie-Studienregister (kompetenznetz-leukaemie.de).

A 2 B- und T-Zell-Lymphome (NHL)

L. Trümper, M. Dreyling, C. Buske, H. Schmidberger

Klassifikation

Die WHO-Klassifikation ist internationaler Standard. Klinisch werden die zahlreichen Lymphom-Entitäten in 2 Hauptgruppen zusammengefasst: **aggressive Lymphome** mit hoher und **indolente Lymphome** mit niedriger Wachstumsrate. Die WHO-Klassifikation schließt weitere Faktoren (Immunologie und Genetik) ein. Aufgrund von Besonderheiten in Histologie, klinischem Verlauf und Tx, werden hier folgende Lymphome gesondert behandelt (Überschneidungen vorhanden):

- B- und T-lymphoblastische Leukämien/Lymphome (⇨ Kap. A1)
- CLL und Sonderformen (reife T-Zell- und NK-Zell-Neoplasien) (⇨ Kap. A3)
- Lymphome der Haut (⇨ Kap. A4)
- Lymphome des ZNS (⇨ Kap. A5)

Vereinfachte WHO-Klassifikation (2016) der B- und T-Zell-Lymphome

Reifzellige B-Zell-Lymphome

Chronische Lymphozyten-Leukämie (B-CLL)/kleinzellig-lymphozytisches Lymphom

Prolymphozyten-Leukämie (B-PLL)

Lymphoplasmazytisches Lymphom, Morbus Waldenström

Haarzellen-Leukämie

Nodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom

Splenisches Marginalzonen-Lymphom

Extranodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom des Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebes (MALT-Lymphom)

Follikuläres Lymphom Grad 1–3A

Follikuläres Lymphom Grad 3B

Primär kutanes follikuläres Lymphom

Mantelzell-Lymphom

Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)

– T-Zell-/histiozytenreiches großzelliges B-Zell-Lymphom

– primäres DLBCL des ZNS

– primär kutanes DLBCL des Beines

– EBV-positives DLBCL

Mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom

ALK-positives großzelliges B-Zell-Lymphom

Plasmoblastisches Lymphom

Intravaskuläres großzelliges Lymphom

Primäres Lymphom der serösen Körperhöhlen

Burkitt-Lymphom

Hochmalignes B-Zell-Lymphom mit MYC- und BCL2- u/o BCL6-Rearrangement

Reife/periphere T-Zell-Lymphome und neoplastische NK-Zell-Erkrankungen

T-Zell-Prolymphozyten-Leukämie (PLL)

T-Zell-Leukämie der granulierten großen Lymphozyten (LGL)

Aggressive NK-Zell-Leukämie

T-Zell-Leukämie/Lymphom des Erwachsenen

Vereinfachte WHO-Klassifikation (2016) der B- und T-Zell-Lymphome

Mycosis fungoides
Sézary-Syndrom
Primär kutane CD30-positive T-Zell-lymphoproliferative Erkrankungen
Extranodales NK/T-Zell-Lymphom vom nasalen Typ
T-Zell-Lymphom vom Enteropathie-Typ
Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom
Subkutanes Pannikulitis-artiges T-Zell-Lymphom
Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom
Peripheres T-Zell-Lymphom, NOS
Anaplastisches großzelliges Lymphom, ALK-positiv/negativ
Hodgkin-Lymphome (→ Kap. A6)
Posttransplant. lymphoproliferative Erkrankungen (PTLD)

NOS.: „not otherwise specified“, (nicht näher bezeichnet)

Stadieneinteilung

	Primär nodaler Befall	Primär extranodaler Befall (z. B. Magenlymphome)
I	Befall einer LK-Region	Lokalisierter Befall eines extralymphatischen Organs oder Gewebes (IE)
II ₁	Befall von 2 benachbarten LK-Regionen ober- oder unterhalb des Zwerchfells (II ₁) o. einer LK-Region mit lokalisertem Übergang auf ein benachbartes Organ (II ₁ E)	Lokalisierter Befall eines extralymphatischen Organs und regionärer LK oder mehrerer extralymphatischer Organe ober- oder unterhalb des Zwerchfells (II ₁ E)
II ₂	Befall von 2 nicht benachbarten oder mehr als 2 benachbarten LK-Regionen ober- oder unterhalb des Zwerchfells (II ₂) einschl. eines lokalisierten Befalls eines extralymphatischen Organs oder Gewebes (II ₂ E)	Lokalisierter Befall eines extralymphatischen Organs und LK-Befall, der über die regionären LK hinausgeht, oder mehrere lokalisierte Organbefälle (II ₂ E)
III	Befall von LK-Regionen ober- und unterhalb des Zwerchfells (III) einschließlich eines lokalisierten Befalls eines extralymphatischen Organs (IIIE) oder der Milz (IIIS)	Lokalisierter Befall eines extralymphatischen Organs und LK-Befall ober- und unterhalb des Zwerchfells oder zweier extralymphatischen Organe (IIIE, Milzbefall: IIISE)
IV	LK-Befall mit diffusem oder disseminiertem Befall extralymphatischer Organe	Diffuser oder disseminierter Organbefall mit oder ohne LK-Befall

Das Fehlen bzw. Vorliegen definierter Allgemeinsymptome wird durch den Zusatz A bzw. B gekennzeichnet (Ann-Arbor-Klassifikation): Ein **B-Stadium** besteht bei Vorliegen von mindestens einem der 3 Symptome:

- Verlust von > 10 % des Körpergewichts in den letzten 6 Monaten
- Fieber > 38 °C
- deutlicher Nachtschweiß (Wechsel der Nachtwäsche notwendig)

Klinik

Symptomatik: Leitsymptome eines NHL sind häufig tastbare LK (z. B. schmerzlose, über lange Zeit zunehmende LK-Schwellung bei indolenten Lymphomen), rasche Verschlechterung des AZ bei aggressiven Lymphomen wie dem Burkitt-Lymphom; die Symptome eines extranodalen Befalls sind je nach befallenen Organ vielfältig. Die Diagnose eines malignen Lymphoms kann dementsprechend bei einer Tonsillen-PE, Endoskopie, ZNS-Diagnostik, ungeklärtem Fieber, Gewichtsabnahme, Leistungsknick oder auch als Zufallsdiagnose bei einer Blutbilduntersuchung (CLL) gestellt werden.

Diagnostik: Die Diagnose wird durch LK-Exzision, seltener durch Organbiopsien (KM, Milz, Leber, GIT) gestellt. Die *LK-Exzision* gilt als Goldstandard für die weiteren immunhistologischen und zyto-/molekulargenetischen Untersuchungen, die Stanzbiopsie nur für LK, die einer offenen Biopsie nicht zugänglich sind. Feinnadelbiopsie o. Aspirationszytologie sind unzureichend, da sie keine exakte Lymphom-Subtypisierung erlauben.

Die *Anamnese* sollte unter besonderer Berücksichtigung allgemeiner Krankheitszeichen (B-Symptome (s. o.), Juckreiz, Wachstumsdynamik der Lymphome) erfolgen.

Körperliche Untersuchung: Palpation der LK in allen zugänglichen Regionen, ggf. HNO-ärztliche Untersuchung.

Labor: BSG, großes BB, Basislabor (LDH, Harnsäure), Immunglobuline im Serum, Serumelektrophorese, Immunfixation im Serum, β_2 -Mikroglobulin im Serum, Hepatitis- und HIV-Serologie.

Apparative Untersuchungen: Rö.-Thorax in 2 Ebenen, CT-Thorax und Abdomen, US-Hals und Abdomen; bei klin. Hinweisen: Skelettszintigrafie, MRT-Schädel (bei klin. Verdacht auf Liquorbefall). PET-CT Staging/Therapieabschluß für Hodgkin- u. aggressive NHL internationaler Standard (NB: G-BA Empfehlungen zur Kostenerstattung beachten). Interim PET als dynamischer Parameter nur in Studien.

Invasive Untersuchungen: KM-Zytologie/Histologie, Liquorzytologie obligat bei lymphoblastischem und Burkitt-Lymphom, bei DLBCL mit zusätzlichen Risikofaktoren (z. B. Nieren/Nebennierenbefall, Hodenlymphom, hoher IPI) oder klinischer Symptomatik. Bei klin. Verdacht auf gastrointestinalen Lymphombefall: Gastro-/Koloskopie.

► Therapie

Behandlungsgrundsätze: Tx individuell auf Histologie/genetische Risikofaktoren, Ausbreitung, Kurabilität, Alter sowie Begleiterkrankungen des Pat. abstimmen (Tumorboard). Behandlung in multizentrischen Studien empfohlen, um eine therapeutische Optimierung und Qualitätssicherung zu erzielen.

Aggressive B- und T-Zell-Lymphome

Vorbemerkung

Histologisch umfassen die aggressiven Lymphome nach der WHO-Klassifikation Prä- und Postkeimzentrums-Lymphome und Vorläuferzell-Lymphome; 85 % sind B-, 15 % T-Zell-Lymphome. Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) ist mit ca. 30 % die häufigste lymphatische Neoplasie mit einer jährlichen Inzidenz von 7 / 100 000; Männer sind häufiger betroffen als Frauen, das mediane Erkrankungsalter liegt bei 65 J. Andere großzellige B-Zell-Lymphome wie das primär mediastinale oder das intravaskuläre großzellige B-Zell-Lymphom, das plasmoblastische Lymphom und das follikuläre Lymphom Grad 3b werden wie das DLBCL diagnostiziert und therapiert.

Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)

Es wächst rasch, ist CTx- und RTx-sensibel und (deswegen) prinzipiell heilbar. Voraussetzung für eine Heilung ist das möglichst schnelle Erreichen einer CR durch eine

erfolgreiche Primär-Tx. Etwa 85 % der Pat. erreichen eine CR, von diesen wird mehr als die Hälfte geheilt. Rezidive > 2 J. nach Erreichen einer CR sind selten. Die Intensität der grundsätzlich kurativ ausgerichteten Tx richtet sich nach den Risikofaktoren des IPI (*Internationaler Prognose-Index*, s. u.). Weitere, im IPI nicht berücksichtigte Risikofaktoren: „bulky disease“ (> 7,5 cm), zyto- und molekulargenetische Merkmale des Lymphoms, z. B. Translokationsstatus (double/triple hit).

Über die Hälfte der Pat. ist älter als 60 J. Eine verminderte therapeutische Belastbarkeit kann vorliegen bei höherem Lebensalter, Begleiterkrankungen/reduziertem Allgemeinzustand (nicht tumorbedingt!), Non-Compliance. Bei geriatrischen NHL-Pat. wird die Erhebung des CIRS- und IADL-Scores¹⁾ empfohlen.

Klassifikation

Internationaler Prognose-Index (IPI) für aggressive Lymphome

Faktoren (jeweils 1 Punkt)	Risikogruppe = Summe aller Punkte
Alter > 60 J.	0/1 niedrig
Karnofsky-Index < 80 % bzw. WHO-AZ > 2	2 niedrig-intermediär
Stadium > II	3 hoch-intermediär
LDH erhöht	4 hoch
> 1 extranodale Manifestation	

Bei Pat. unter 60 J. („age-adjusted IPI“) sind nur LDH, AZ und Stadium prognostisch relevant. Bereits ein einzelner Faktor führt zur signifikanten Verschlechterung der Prognose. Im modifizierten IPI des National Comprehensive Cancer Center Network (NCCN-IPI) sind Alter und absoluter LDH-Wert differenzierter und stärker gewichtet.

► Therapie der DLBCL

▷ Primärtherapie

Bei Pat. > 60 J. u/o hoher Tumorlast sollte eine **Vorphase-Tx** vor Beginn der R-CHOP-CTx durchgeführt werden (z. B. Prednison 100 mg p.o. 5–7 Tage, optional: Vincristin 2 mg abs., Tag 1). Das Hinzufügen von mehreren neueren Substanzen zu R-CHOP ist in der Primär-Tx trotz deren Wirksamkeit im Rezidiv nicht ergebnisverbessernd.

Primäre ICTx! (Alleinige) RTx ist auch im Stadium I kontraindiziert.

Die Kombination von CTx mit Rituximab ist in der Primär-Tx der alleinigen CTx in allen Risiko- und Altersgruppen signifikant überlegen. Zeitintensiviertes R-CHOP-14 und R-CHOP-21 sind prognostisch gleichwertig, R-CHOP-14 ist kürzer.

Niedrigrisiko-Pat. (IPI 0, kein Bulk) < 60 J.: 4 Zyklen R-CHOP + 2 Gaben Rituximab; für Pat. > 60 J. Reduktion der Tx bislang nur in Studien!

Intermediärrisiko-Pat. IPI 1: Stadium I (mit Risikofaktor bulky disease) bis Stadium IV: CTx mit R-CHOP (≠ Schema 1/2); 14- oder 21-tägig: 6 Zyklen CTx + 6 x R.

Jüngere Pat. mit age-adjusted IPI 2/3: R-CHOEP-14 (≠ Schema 4). Keine Hinweise, dass DA-EPOCH oder B-ALL-Protokoll bei Double/Triple-Hit-Status bessere Ergebnisse zeigen. Keine Daten für R-CHOEP bei HIV-Pat.

Vitamin-D-Messung und -Gabe empfohlen, da bei niedrigerem Spiegel schlechtere Wirksamkeit von Rituximab. Vitamin-D-Substitution entsprechend den Empfehlungen mehrerer Fachgesellschaften, sobald Unterversorgung (10–30 ng/ml) oder Mangel (< 10 ng/ml) festgestellt wird.

Eine HD-Tx mit Auto-SZT ist in der Erstlinien-Tx bei Hochrisiko-Pat. nicht indiziert.

¹⁾ CIRS = Cumulative illness rating scale, IADL = Instrumental activities of daily living; Instrumente zur kumulativen Bewertung von Begleiterkrankungen bzw. Einstufung der Alltagsfunktionen bei geriatrischen Pat.

ZNS-Prophylaxe: Uneinheitliche Datenlage! Bei primärem Hodenbefall sowie hohem CNS-IPI Pat. → i. v. ZNS-Prophylaxe mit MTX 3,0 g/m² (HD-MTX-Inf.! ⇨ Kap. A5 u. Kap. D5.3). Eine erweiterte Diagnostik mit Liquor-FACS und Schädel-MRT wird bei jungen Hochrisiko-Pat. bisher nur in Studien durchgeführt. Wg. hoher Tox und unklarem Nutzen bei älteren Pat. nicht mehr empfohlen. **Bei ZNS-Befall:** Tx in Studien (Mehrphasenprotokoll, Hochdosis-Tx in Analogie zu primären ZNS-Lymphomen).

Strahlentherapie: Bei PET-positivem Rest-LK nach ICTx (≥ 2,0 cm) oder bei extranodalem Befall (z. B. primärer Knochenbefall o. kontralateraler Hodenbefall bei primärem Hodenlymphom) ist eine konsolidierende IS-RTx indiziert, GD 40 Gy (Ausnahme kontralateraler Hoden: 30 Gy). Bei PET-pos. größeren Rest-LK: Biopsie und alternativ ggf. Salvage-Tx (da als primäres Tx-Versagen zu werten!). Als Palliativmaßnahme kann die RTx auch in einem fortgeschrittenen Stadium sinnvoll sein.

1	R-CHOP-21, q3w			
	Rituximab ^a	375 mg/m ²	i. v.	d 0 oder 1
	Cyclophosphamid	750 mg/m ²	i. v.	d 1
	Doxorubicin	50 mg/m ²	i. v.	d 1
	Vincristin ^b	1,4 mg/m ²	i. v.	d 1
	Prednison	100 mg	p. o.	d 1 –5
2	R-CHOP-14, q2w			
	Dosierung wie R-CHOP-21, plus G-CSF oder PEG-Filgrastim			d 4–13 bzw. d 4
3	R-CHOEP-21, q3w			
	Dosierung wie R-CHOP-21 + Etoposid			100 mg/m ²
			Inf. (60')	d 1–3
4	R-CHOEP-14, q2w			
	Dosierung wie R-CHOEP-21, plus G-CSF oder PEG-Filgrastim			d 4–13 bzw. d 4

a Infusionsgeschwindigkeit und Vorsichtsmaßnahmen bei Erst- und Folgebabe beachten!

b max. Dosis 2 mg (bei Pat. > 70 J. 1 mg)

▷ Rezidivtherapie/2nd-line-Therapie (DLBCL)

Die Prognose der Pat., die im 1. J. nach Induktion progredient sind, ist schlecht. Spätere Rezidive können mit SZT geheilt werden. Standard bei Pat. < 70 J., die im Rezidiv nach > 12 Monaten auf eine CTx ansprechen, ist die autologe SZT (Auto-SZT). Als Salvage-Tx im 1. Rezidiv ist Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin-Rituximab sowie Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid zugelassen.

Die Applikation gentechnisch modifizierter autologer T-Zellen (sog. CAR-T-Zellen) ist im 2. Rezidiv zugelassen, derzeit durch die EMA mit Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel, in aktuellen Studien ist Axi-cell einer autologen SZT schon im 1. Frührezidiv (< 12 Monate) überlegen. Zulassung erwartet! Erstattung in Deutschland i. R. der G-BA-Qualitätssicherungskriterien, derzeit > 20 Zentren. Bei jüngeren Pat. mit Spender ist eine allogene SZT bei erneutem Rezidiv möglich und wirksam. Behandlung in Studien empfehlenswert.

Bei der Mehrzahl der Pat. sowie als Bridging bei SZT/CAR-T-Zell-Tx kommt eine Kombinations-Tx infrage (s. u.), am besten innerhalb einer Rezidiv-Studie; alternativ: (R-) Pixantron (⇨ Schema 8), R-Gemcitabin²⁾/Oxaliplatin² (⇨ Schema 14) R-Bendamustin (BR)² (⇨ Schema 10), Pola-Benda (s. o.), RTx + Rituximab². Auch bei Rituximab-Vorbe-

²⁾ Off-label use

handlung verbessert die Gabe von Rituximab die Ergebnisse im Rezidiv, deshalb werden die Rezidivschemata mit Rituximab kombiniert und mit G-CSF nach lokalen Standards ergänzt. Weitere Substanzen (bispezifische AK) nur in Studien.

5	DHAP-Schema*, q3w^a			
	Dexamethason	40 mg	i. v. (Bolus) oder p. o.	d 1–4
	Cytarabin	2000 mg/m ²	Inf. (3 h) alle 12 h	d 2
	Cisplatin	100 mg/m ²	kont. Inf. (24 h)	d 1
6	ICE-Schema*, q2w(–q3w)^a			
	Ifosfamid ^b	5000 mg/m ²	Inf. (24 h)	d 2
	Carboplatin ^c	AUC 5	Inf. (10–30')	d 2
	Etoposid	100 mg/m ²	Inf. (2 h)	d 1–3
7	GDP-Schema*, q3w^a			
	Dexamethason	40 mg	p. o.	d 1–4
	Gemcitabin	1000 mg/m ²	Inf. (30')	d 1, 8
	Cisplatin	75 mg/m ²	Inf. (30')	d 1
8	Pixantron-Schema*, q4w			
	Pixantron	50 mg/m ²	Inf. (≥ 60')	d 1, 8, 15

* für die Rezidivtherapie i. d. R. in Kombination mit Rituximab angewendet
a nach Erholung des Blutbilds, b unter Mesna-Schutz, c max. Dosis 800 mg

Nachsorge

Rezidive treten vorwiegend in den ersten 2 J. auf → Nachsorgeuntersuchungen alle 3 Monate sinnvoll (halbjährlich in J. 3–5). Spätrezidive nach Ablauf von 5 J. sind selten. Erhöhtes Zweitmalignom-Risiko nach > 10 J.

Nachsorgeprogramm: Anamnese (B-Symptomatik), klinischer Befund, BB, Basislabor (LDH!), US-Abdomen. Besonderer Beachtung bedürfen die Regionen des Primärbefalls (LK, KM etc.); Rezidive im Strahlenfeld sind selten. Bildgebende Untersuchungen (Rö., CT, PET/CT) nach J. 1 nicht routinemäßig und nur bei klinischem Verdacht (nach einmalig dokumentierter CR, optimal: PET-negative CR, wenn finanziert). Toxizitätsuntersuchungen (Echo, Lufu) bei klinischen Anhaltspunkten.

Burkitt-Lymphom (BL)

Nicht-endemisches BL in Europa selten, bei HIV+ häufiger. Befallen werden häufiger als bei DLBCL die abdominalen LK (Konglomerattumor). Kennzeichnend ist eine ausgeprägte LDH- und Harnsäure-Erhöhung. Eine operative Tumormassenreduktion ist prognostisch irrelevant, riskant und gefährdet eine zeitnahe und häufig erfolgreiche CTx. Der klinische Verlauf ist gekennzeichnet durch schnelle Proliferation, rasches Rezidiv und eine frühzeitige Dissemination mit ZNS-Beteiligung. Genetisch sind (solitäre) IgH-Myc-Translokation und ID3-Mutation pathognomonisch, die Abgrenzung zu hochmalignen Lymphomen mit Double/Triple-Hit nach WHO ist wichtig.

► Therapie

Pat. < 55 J. und in gutem AZ: nach B-ALL-Protokoll (⇔ Leitlinien und Studien); nur bei Kontraindikationen Behandlung wie bei aggressiven Lymphomen mit hohem Risiko-Score. Pat. > 55 J. u/o in schlechtem AZ (ECOG PS > 1) oder HIV-Pat.: mit R-CHOEP, EPOCH-R o. B-ALL-elderly (GMALL-Register, s. u.). Zur Vermeidung eines Tumorlyse-Syndroms (TLS) bei großer Tumorlast → Vorphase-Tx sowie Aufrechterhaltung einer ausreichenden Diurese und prophylaktische Gabe von Allopurinol oder Rasburicase. Erstes Zeichen eines beginnenden TLS ist eine Erhöhung des Serumphosphats (⇔ Kap. C2).

Bei initial großen abdominalen LK-Massen oder PET-positiven Restbefunden nach erfolgreicher CTx → IF-RTx des ehemaligen Bulks mit 36 Gy. Bei nachweisbaren Restlymphomen oder im Rezidiv nach Ausschöpfen der Möglichkeiten der CTx ist eine RTx in Ausnahmefällen möglich mit individueller Entscheidung über ZV und Dosis.

T-Zell-Lymphome

Ca. 10–15 % aller Lymphome sind T-Zell-Lymphome. *Periphere T-Zell-Lymphome* (reifzelliger Immunphänotyp) haben eine höhere Rate an primärer Progression und Rezidiven mit signifikant (ca. 20 %) schlechterem OS als aggressive B-NHL. Sie werden i. d. R. wie aggressive B-Zell-Lymphome, d. h. in Abhängigkeit vom IPI-Score mit Anthrazyklinhaltiger CTx behandelt. CHOEP ist in retrospektiven Analysen/Registern CHOP signifikant überlegen. Konsolidierende HD-Tx nach CHOEP-Induktion auf Basis von Phase-II-Studien bei Pat. < 60/65 J. empfohlen.

Das **ALCL** (anaplastisch-großzelliges Lymphom) ist durch die Expression von CD30 auf der Oberfläche charakterisiert. ALK-positive ALCL haben eine bessere Prognose als ALK-negative. Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP (CHOP ohne Vincristin) verbessert das PFS und OS signifikant.

Das **AILT** (angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom) ist eine systemische Erkrankung, die durch uncharakteristische, häufig primär nicht als lymphomtypisch erkannte Allgemeinsymptome gekennzeichnet ist und vor allem aufgrund der Immunsuppression, opportunistischer Infektionen und sekundärer EBV-positiver Lymphome einen progredienten Verlauf nimmt. Exantheme, Autoimmunphänomene und B-Symptome sind häufig. Tx mit Steroiden, Immunsuppressiva; darüber hinaus wie bei anderen peripheren T-Zell-NHL.

NK/T-Zell-Lymphome (in Europa selten, in Asien häufig; EBV-assoziiert) wachsen destruktiv (nasaler Typ: Mittelliniennekrose), Behandlung in Stadien I/II: aggressive CTx (z. B. DeVIC/GELOX) + RTx (50–60 Gy); Stadium IV und nichtnasaler Typ: Asparaginase-haltige CTx (z. B. GELOX/SMILE), ggf. HD-Konsolidierung.

Indolente (reife) B-Zell-Lymphome

Follikuläres Lymphom

Klassifikation

Follikuläre Lymphome werden nach dem Anteil der Zentroblasten unterteilt: Grad 1: 0–5 %, Grad 2: 6–15 %, Grad 3a: > 15 %, Grad 3b: lokal bis 100 %.

Grad 1, 2 und 3a stellen die häufigsten indolenten Lymphomtypen dar. Aufgrund der kurativen Möglichkeit der RTx in den limitierten Stadien erfolgen eingehende Staging-Untersuchungen. Das follikuläre Lymphom Grad 3b ist dagegen ein aggressives Lymphom und wird wie ein solches behandelt (s. o.).

Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)*

Faktoren (jeweils 1 Punkt)	Risikogruppen = Gesamtpunktzahl	5- und 10-J.-OS
Alter > 60 J.	niedrig = 0/1	91 bzw. 71 %
LDH > Norm	intermediär = 2	78 bzw. 51 %
Ann-Arbor-Stadium III–IV	hoch = 3–5	52 bzw. 36 %
Nodaler Befall von > 4 Stellen		
Hämoglobin < 12 g/dl		

* Der Risiko-Score gilt nur für Pat. mit follikulären Lymphomen bei Diagnosestellung.

► Therapie

Behandlungsgrundsätze

- **Stadien I und II** mit geringer Tumormasse: kurative RTx ± Rituximab; in Regionen mit eingeschränkter Tolerabilität alternativ AK-Tx (Rituximab, RiTx) oder „Watch-and-Wait“.
Bei hoher Tumorlast Tx wie in fortgeschrittenen Stadien, ggf. konsolidierende RTx.
- **Symptomatische Stadien III und IV:** Kombinierte ICTx (z. B. BR/BG, R-CHOP/G-CHOP) ± AK-Erhaltung erzielt langanhaltende Remissionen.
- **Asymptomatische Stadien III und IV** oder niedrige Tumorlast: „Watch-and-Wait“-Strategie.

Klare Indikationen für Tx-Beginn:

- ausgeprägte B-Symptome
- hämatopoetische Insuffizienz
- rasch progredientes LK-Wachstum
- Bulky disease (Tumormassen > 5 cm)
- Verdrängungsbeschwerden durch LK o. Hepatosplenomegalie
- Autoimmunphänomene (Autoimmunhämolyse, Immnthrombozytopenie), Hyperviskositätssyndrom o. progrediente Polyneuropathie (M. Waldenström)

► Primärtherapie

Strahlentherapie: Stadium I, II: Standard ist die IS-RTx (geändertes ZV, s. LL), die optimale Dosis ist nicht definiert, nach S3LL GD 24 – 30 Gy.

In Studien verbesserte eine zusätzliche Anti-CD20-AK-Gabe die Wirkung der lokalen RTx bei gleich guter Verträglichkeit. Eine „Low-dose“-RTx (2 x 2 Gy) ist nur palliativ, ermöglicht aber eine wiederholte RTx.

Chemotherapie: Bei Pat. mit fortgeschrittenen follikulären Lymphomen mit primärer Tx-Indikation (s. o.) wird Obinutuzumab oder Rituximab in Kombination mit einer konventionellen CTx = ICTx (⇨ Schemata 10, 11, 12) eingesetzt.

- R-CHOP/G-CHOP sollte bei V. a. Transformation (LDH-Erhöhung) vorgezogen werden.
- BR/BG erzielt bei indolenten Lymphomen vergleichbare Ansprechraten, führt aber zu keiner Alopezie, ist allerdings mit häufigeren Infektionen (*cave:* langanhaltende, erniedrigte CD4+ Helferzellen) assoziiert, ggf. Cotrimprophylaxe.
- G/R-CVP kann bei geringer Tumorlast oder multimorbiden Pat. erwogen werden (⇨ Kap. A3, Schema 12).

Eine AK-Erhaltungs-Tx alle 2 Mon. über 2 J. verbessert das PFS. Bei deutlichem Restbefund nach Induktion kann alternativ der radioaktiv markierte AK ⁹⁰Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan (RiTx) als Konsolidierung eingesetzt werden.

Die autologe SZT ist in der 1st-line-Tx nicht indiziert.

► Rezidivtherapie

Beim follikulären Lymphom nimmt mit zunehmender Dauer der Erkrankung die Wahrscheinlichkeit eines Übergangs in ein sekundär aggressives (hochmalignes) Lymphom zu (ca. 1 %–2 % jährlich). Rezidive sollten daher histologisch überprüft werden.

- **Bei Erstrezidiv** (> 24 Mon.): erneut CTx + Rituximab ± Rituximab-Erhaltung oder RiTx).
- **Bei Rituximab-refraktären Rezidiven** sollte eine Obinutuzumab-haltige Kombination bevorzugt werden.
- **Bei Frührezidiv jüngerer Pat.** (< 24 Mon.): Diskussion einer HD-Konsolidierung mit Auto-SZT, im fortgeschrittenen Rezidiv ist individuell eine Allo-SZT mit reduzierter Konditionierung möglich (z. B. nach Auto-SZT).

- **Bei Frührezidiv älterer Pat.** (< 24 Mon.): Diskussion Rituximab-Lenalidomid (gleiches Ansprechen wie bei Spätrezidiven)
- **Bei fortgeschrittenem Rezidiv (älterer Pat.):** Diskussion Rituximab-Lenalidomid, Rituximab-Mono-Tx oder Idelalisib (doppelt refraktäre Fälle).

▷ Neue Therapieoptionen und Studien

In Studien werden „targeted“ Ansätze (z.B. EZH2-Inhibitoren: Tazemetostat – FDA-Zulassung) und im Rezidiv immuntherapeutische Ansätze (bispezifische AK, CAR-T Zellen) geprüft.

Alle Pat. sollen möglichst in Studien behandelt werden:

- FORT PLUS: RTx (2 x 2 Gy) + OBinutuzumab vs. RTx (24 Gy) + Rituximab
- GDL-ISRT 20 Gy (Phase 2-Studie): dosis-reduzierte RTx von GI-Lymphomen
- Alternative C (Phase 2-Studie): Obinutuzumab + Copanlisib (off-label)

Leitlinien und Studien

S3-LL: leitlinienprogramm-onkologie.de → folliculäre Lymphome (V1.0, 06/20)
german-lymphoma-alliance.de, lymphome.de

M. Waldenström

Vorbemerkung

Lymphoplasmazytisches Lymphom, charakterisiert durch eine monoklonale IgM-Paraproteinämie und dadurch bedingte Symptomatik (Hyperviskositätssyndrom, Polyneuropathie u.a.). Hier kann eine Plasmapherese indiziert sein.

Klassifikation

Internationaler prognostischer Index (ISSWM) für M. Waldenström

Faktoren: β_2 -Mikroglobulin > 3 mg/l, Anämie (Hb < 11,5 g/dl), Thrombozytopenie (< 100 G/l), monoklonales IgM > 7,0 g/dl.

Risiko:	niedrig	intermediär	hoch
Alter < 65 J.	≤ 1 Faktor	2 Faktoren	> 2 Faktoren
Alter > 65 J.	–	≤ 2 Faktoren	> 2 Faktoren
5-Jahres-ÜL	87 %	68 %	36 %

► Therapie

▷ Primärtherapie

Pat. mit M. Waldenström profitieren von einer verkürzten BR-Tx (⇨ Schema 10; 4 Zyklen wegen eingeschränkter hämatopoetischer Reserve), alternativ ist Cyclophosphamid/Dexamethason/Rituximab (⇨ Schema 12) sehr gut verträglich. Ibrutinib ± Rituximab ist zugelassen für die 1st-line-Tx bei Pat., die keine ICTx vertragen.

Cave: Rituximab-Mono-Tx nicht bei hohem IgM-Spiegel wegen der Gefahr eines IgM-Flares (krisenhafter Anstieg des IgM)!

▷ Rezidivtherapie

- Nach längeren Remissionen (> 3 J.) kann die initiale Tx wiederholt werden.
- Bei Frührezidiven bzw. nicht mit einer CTx behandelbarem M. Waldenström ist Ibrutinib +/-Rituximab zu bevorzugen.
- in der rezidierten Erkrankung kann Bortezomib (off-label) oder bei jüngeren Pat. individuell eine Auto-SZT (speziell bei V.a. Transformation) diskutiert werden.

► Neue Therapieoptionen und Studien

In Studien werden kombinierte „targeted“ Ansätze (Bortezomib, Carfilzomib, Venetoclax, Ibrutinib) untersucht, die auf unterschiedliche Signalfade zielen.

Alle Pat. sollen möglichst in Studien behandelt werden (aktuelle Studien → german-lymphoma-alliance.de oder lymphome.de):

- CZAR: 1st line und Rezidiv: Ibrutinib vs. Carfilzomib/Ibrutinib (Phase III)

Konsiliarische Anfragen: Prof. C. Buske, christian.buske@uniklinik-ulm.de.

Marginalzonen-Lymphom

Ätiologie: Bei einigen Marginalzonen-Lymphomen (MZoL) besteht ein Zusammenhang zu infektiösen (z. B. *Helicobacter pylori*/Magen, Hepatitis C-Virus/Milz) oder immunologischen Erkrankungen (z. B. Sjögren-Syndrom/Speichel- und Tränendrüsen).

Klassifikation

MZoL werden in der WHO-Klassifikation in 3 Subtypen aufgeteilt:

- extranodale MZoL des Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebes (MALT)
- splenische MZoL
- nodale MZoL

► Allgemeine Therapie

Eine Operation ist bei MZoL nicht indiziert. Eine Ausnahme stellt das splenische MZoL dar. Auch bei einer geringgradigen Knochenmarksinfiltration < 20 % werden nach Resektion des Organs bei fehlender klinischer KI lang andauernde Remissionen beschrieben.

Extranodale MZoL (MALT-Lymphom)

Die Tx extranodaler MZoL erfolgt in Abhängigkeit von Lokalisation und Ätiologie in Analogie der Follikulären Lymphome. Generell ist in den Stadien I und II die RTx eine wichtige Option, wenn es das betroffene Gewebe zulässt oder nachdem eine antiinfektiöse Behandlung versagt hat.

Gastrisches Marginalzonenlymphom (MALT)

Bei *Helicobacter pylori*-positiven Magenlymphomen Stadium I sind nach einer antibiotischen Tx

Symptomatik: Die Beschwerden und das endoskopische Bild der Magenlymphome sind uncharakteristisch. Die Differenzialdiagnose zu Gastritis, Ulkus oder auch Karzinom wird durch die histologische Gewebeuntersuchung geklärt.

Diagnostik: *Gastroduodenoskopie:* Biopsien aus der Läsion und allen Magenabschnitten einschl. Duodenum (Nachweis von *Helicobacter* aus unauffälliger Schleimhaut!). *Endoskopischer Ultraschall:* Beurteilung der Eindringtiefe und perigastrischer LK (dem CT deutlich überlegen!). *Koloskopie:* Stufenbiopsien einschließlich terminalem Ileum („Mehrorganbefall“ in 6,5 % der Fälle).

Antibiotische Tx („Eradikation“): Bei Nachweis von *Helicobacter pylori* ist grundsätzlich eine Eradikation des Keims indiziert. Sie führt im Stadium I in 80 % der Fälle zu einer dauerhaften Remission des Lymphoms. Bei PD oder spätestens nach 1 J. ohne Normalisierung der Schleimhaut ist eine RTx indiziert.

Strahlentherapie: In den lokalisierten Stadien I und II RTx wie bei indolenten nodalen Lymphomen in kurativer Intention, 24 Gy IF-RTx. Bei aggressiven Lymphomen ist die RTx-Konsolidierung Teil der kurativen Tx wegen einer möglichen indolenten Komponente.

Strahlentherapie der indolenten Magenlymphome

Stadium I: HP-positive Fälle: Keimeradikation (Indikation s.o.)
sonst bzw. bei Versagen: RTx (Involved field)

Stadium II: RTx (Involved field)

In fortgeschrittenen Stadien erfolgt eine CTx analog der \Rightarrow Tx follikulärer Lymphome.

Chemotherapie der aggressiven Magenlymphome

Stadien I + II: 4–6 x R-CHOP (\Rightarrow Schema 1/2), mit RTx-Konsolidierung (IF, 24–30 Gy)

Stadien III + IV: 6 x R-CHOP-14 (\Rightarrow Schema 2)

Splenische Marginalzonenlymphome

Klinische Präsentation:

Splenomegalie, seltener Zytopenie mit Infektniegung.

Ca. 70 % der Fälle werden in den Stadien I oder II₁ diagnostiziert.

► Therapie

- Eine Behandlungsindikation besteht meistens bei symptomatischer Splenomegalie (> 20 cm) bzw. B-Symptomatik und deutlicher Panzytopenie.
- Bei einem splenischen MZoL mit pos. Hepatitis C-Serologie sollte zunächst eine antivirale Behandlung erfolgen.
- Das splenischen MZoL ist hochempfindlich auf Anti CD20-AK. Primär wird eine Rituximab-Mono-Tx (wö. x 4) und nur bei ungenügendem Ansprechen eine Kombination z. B. mit Bendamustin (4 Zyklen) empfohlen.

Nodales Marginalzonenlymphom

Die Behandlung erfolgt analog der \Rightarrow Tx Follikulärer Lymphome, allerdings besteht außerhalb von Studien keine Indikation zur Obinutuzumab-Gabe.

▷ Therapien in Studien

Pat. sollen möglichst in Studien behandelt werden

aktuelle Studien → German Lymphoma Alliance: german-lymphoma-alliance.de oder Kompetenznetz Maligne Lymphome: lymphome.de

- **COUP-1:** alle MZoL, 1st-line oder Rezidiv: Copanlisib + Rituximab (Pat., die refraktär oder nicht eligibel für eine Lokal-Tx sind)

Für alle Marginalzonen-Lymphome besteht ein konsiliarisch-interaktives Register:

www.uniklinik-ulm.de/innere-medicin-iii/studienzentrale-it/aktive-klinische-studien/marginalzonen-lymphom.html

Konsiliarische Anfragen: Prof. C. Buske, christian.buske@uniklinik-ulm.de.

Mantelzell-Lymphom

Klassifikation

Im Vergleich zu den anderen indolenten Lymphomen ungünstige Prognose. Mantelzell-Lymphome (MCL) sprechen nur unzureichend auf CTx an und sind i. d. R. rasch progredient mit einer mittleren Überlebensdauer von 3–7 J.

Mantle Cell International Prognostic Index (MIPI-c)

Als prognostischer Score bei Pat. mit MCL bewährt. Es gehen ein: Alter, ECOG-Status, LDH, Leukozyten, Ki67-Färbeindex > 30 %. Berechnung mit App oder online → european-mcl.net

► Therapie

▷ Primärtherapie

- **Jüngere Pat.:** HD-Cytarabin-Tx mit Auto-SZT und Rituximab-Erhaltung (3 J!) als Tx-Standard (besseres ÜL).
- **Ältere Pat.:** VR-CAP (R-CHP + Bortezomib, verbessertes ÜL!), alternativ BR oder R-CHOP mit Rituximab-Erhaltung.

▷ Rezidivtherapie

- Bei **Erstrezidiv** (> 24 Mon.): erneut CTx + Rituximab ± Rituximab-Erhaltung oder Ibrutinib (bei KI Rituximab/Lenalidomid).
- Bei **Frührezidiv** (< 24 Mon.) primär zur Diskussion Ibrutinib, bei Kontraindikationen Lenalidomid +/-Rituximab.
- In Abhängigkeit vom Risikoprofil individuelle Diskussion einer CAR-T-Zelltherapie (Zulassung: nach Versagen einer BTK-Inhibitor-Tx) oder bei jüngeren Pat. Allo-SZT mit reduzierter Konditionierung.


▷ Neue Therapieoptionen und Studien

In Studien werden „targeted“ Ansätze (Ibrutinib, Lenalidomid, Venetoclax) geprüft.

Alle Pat. sollen möglichst in Studien behandelt werden (aktuelle Studien: german-lymphoma-alliance.de oder lymphome.de)

- **MCL elderly III:** R-Ibrutinib/Venetoclax vs → BR (+Ibrutinib)
- **CARman:** CAR T-Zell-Tx (Hochrisikofälle)

▷ Therapieschemata der indolenten Lymphome

9 R-BAC 500-Schema, q4w, 4 Zyklen			
Rituximab	375 mg/m ²	Inf.	d 1
Bendamustin	70 mg/m ²	Inf. (30')	d 2, 3
Cytarabin	500 mg/m ²	Inf. (2 h)	d 2–4
10 BR/G-Schema, q4w, 4–6 Zyklen			
Bendamustin	90 mg/m ²	Inf. (30')	d 1, 2
Rituximab <i>oder</i>	375 mg/m ²	Inf.	d 0 oder 1
Obinutuzumab	1000 mg	Inf.	d 1 (Z1: 1, 8, 15)
11 R/G-CHOP21  Schema 1; 6 Zyklen			
12 R/G-CVP-Schema, q3w, 6–8 Zyklen			
Rituximab <i>oder</i>	375 mg/m ²	Inf.	d 0 oder 1
Obinutuzumab	1000 mg	Inf.	d 1 (Z1: 1, 8, 15)
Cyclophosphamid	750 mg/m ²	i. v.	d 1
Vincristin ^a	1,4 mg/m ²	i. v.	d 1
Prednison	100 mg	p. o.	d 1–5
13 DRC-Schema, q3w, 6 Zyklen			
Dexamethason	20 mg	i. v.	d 1
Rituximab	375 mg/m ²	Inf.	d 1
Cyclophosphamid	100 mg/m ²	p. o., 2 x tgl.	d 1–5
14 R-GemOx, q4w, 4 Zyklen			
Rituximab	375 mg/m ²	Inf.	d 0
Gemcitabin	1000 mg/m ²	Inf. (30')	d 1, 15
Oxaliplatin	70 mg/m ²	Inf. (120')	d 1, 15

15 R-HAD ± Bortezomib, q3w			
Rituximab	375 mg/m ²	Inf.	d 1
Dexamethason	40 mg	i. v. (Bolus)	d 1–4
AraC (< 65 J.)	2,0 g/m ²	Inf. (180°)	d 2, 3
(> 65 J.)	1,0 g/m ²	Inf. (180°)	d 2, 3
Bortezomib	1,5 mg/m ²	s. c. oder i. v. (Bolus)	d 1, 4
16 Ibrutinib für rezidierte/refraktäre MCL/M. Waldenström			
Ibrutinib	560/420 mg	p. o.	tgl. bis PD
17 Idelalisib	150 mg	p. o., 2 x tgl.	tgl. bis PD
18 Lenalidomid (+ Rituximab)	25 mg (20) mg	p. o. tgl.	d 1–21; q4w
19 Radioimmuntherapie mit ⁹⁰Yttrium-Ibritumomab			
Rituximab	250 mg/m ²	i. v.	d -7
Rituximab	250 mg/m ²	i. v.	d 0
⁹⁰ Y-Ibritumomab	15 MBq/kg KG ^b 11 MBq/kg KG ^c	Inf. (10°)	d 0
20 Rituximab-Mono			
Rituximab	375 mg/m ²	Inf.	d 1, 8, 15, 22
21 Rituximab/Obinutuzumab-Erhaltungs-Tx			
Rituximab <i>oder</i> Obinutuzumab	375 mg/m ² 1000 mg	i. v.	d 1
Primär-Tx: alle 2 Mon. x 12 (= 2 J.), im Rezidiv: alle 3 Mon. x 8 (= 2 J.)			
22 VR-CAP für MCL			
Bortezomib	1,3 mg/m ²	s. c.	d 1, 4 (8, 11)
Rituximab	375 mg/m ²	i. v.	d 0 oder 1
Cyclophosphamid	750 mg/m ²	i. v.	d 1
Doxorubicin	50 mg/m ²	i. v.	d 1
Prednison	100 mg	p. o.	d 1–5

a max. Dosis 2 mg (bei Pat. > 70 J. 1 mg)

b bei Thrombozyten > 150 000/μl

c bei Thrombozyten 100 000–150 000/μl

Nachsorge

Im klinischen Alltag erfolgt die Nachsorge i. d. R. alle 3 Mon. für die ersten beiden J., danach alle 6 Mon. für weitere 3 J., anschließend z. B. jährlich. Sie sollte sich auf folgende Ziele konzentrieren:

- Bei Rezidiv mit niedriger Tumorlast in der Regel Watch-and-Wait.
- Bei Rezidiv mit hoher Tumorlast bzw. drohenden Komplikationen (hämatopoetische Insuffizienz, Obstruktionen etc.) Indikation zur Salvage-Tx.
- Erkennung von Tx-bedingten Störungen (kardiale Pumpfunktion nach Anthrazyklinen (Echokardiografie), Schilddrüsenunterfunktion nach RTx).
- *Cave:* Transformation in ein aggressives Lymphom möglich.
- PET/CT in der routinemäßigen Nachsorge nicht indiziert.

Leitlinien und Studien

german-lymphoma-alliance.de; onkopedia.com

Burkitt-Lymphom: Hoelzer D et al; GMALL. Blood 2014; 124: 3870–3879

GMALL: kompetenznetz-leukaemie.de → Studien.

Aktuelle Studien des Kompetenznetz Maligne Lymphome: lymphome.de
clinicaltrials.gov (international-USA)

A 3 Indolente leukämische Lymphome

K. Zirlik, R. Claus

Vorbemerkung

Zu den indolenten (reifzelligen) leukämischen Lymphomen gehören die chronische lymphatische Leukämie (früher B-CLL), die T-Prolymphozytenleukämie (T-PLL, früher T-CLL), die B-PLL und die Haarzell-Leukämie. Selten können auch das lymphoplasmazytoide Immunozytom, Mantelzell-Lymphom, Marginalzonen-Lymphom, follikuläre Lymphom (⇨ Kap. A2) und das Multiple Myelom (⇨ Kap. A9) leukämisch verlaufen.

Chronische lymphatische Leukämie

Inzidenz: 5–7/100 000, damit häufigstes Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) und häufigste Leukämieform. Mittleres Diagnosealter 70–75 J., in ~ 10 % jedoch < 55 J. Wahrscheinlich geht in allen Fällen eine monoklonale B-Zell-Lymphozytose (MBL) voraus. Es gibt eine aleukämische CLL-Variante, das kleinzellig-lymphozytische Lymphom (SLL; ⇨ Kap. A2, Indolente (reife) B-Zell-Lymphome).

Ätiologie/Risikofaktoren: Die CLL tritt vermehrt bei Pat. mit angeborenen (z.B. Wiskott-Aldrich-Syndrom) oder erworbenen Immundefekten (z.B. HIV) auf. Es gibt familiäre Häufungen, prädisponierende genetische Aberrationen sind jedoch noch unklar. Benzol und organische Lösungsmittel sind berufliche Risikofaktoren.

Pathogenese: Sowohl die Biologie als auch der klinische Verlauf der CLL sind heterogen. Hauptfaktoren der Pathogenese sind:

- die zu Proliferation und Zellüberleben führende Aktivierung des B-Zellrezeptor-Signaltransduktionsweges,
- die Hemmung von Apoptose, vermittelt über BCL2,
- die Interaktion der CLL-Zellen mit ihrem Mikromilieu.

Diese wesentlichen pathogenetischen Mechanismen sind gleichzeitig Angriffspunkte moderner zielgerichteter Tx-Ansätze.

Klassifikation

Die Diagnose einer CLL wird gestellt, wenn im peripheren Blut > 5000 Lymphozyten/ μ l mit dem Phänotyp CD19+, CD20+, CD23+, CD5+ > 3 Monate nachweisbar sind.

Binet-Klassifikation (in Europa gebräuchlicher):

- **Binet A:** < 3 tastbare (!) LK-Regionen: Nur palpable LK zählen (d.h. Hals, Axilla, Leiste, Leber, Milz – nicht palpable LK, die sich nur in der Bildgebung darstellen, d.h. intraabdominal, mediastinal, werden nicht gezählt). Hb \geq 10 g/dl, Thrombozyten \geq 100 000/ μ l.
- **Binet B:** \geq 3 LK-Regionen befallen, Hb \geq 10 g/dl, Thrombozyten \geq 100 000/ μ l.
- **Binet C:** Hb < 10 g/dl, Thrombozyten < 100 000/ μ l, unabhängig von den betroffenen LK-Regionen.

Risikofaktoren: Anstieg der Lymphozyten um > 50 % in < 2 Mon. oder Lymphozytenverdopplungszeit < 6 Mon. (gilt ab Gesamtlymphozytenzahlen > 30 000/ μ l) u/o Beschwerden durch Lymphome > 10 cm, ausgeprägte Hepato-/Splenomegalie, schwere konstitutionelle Symptome (z.B. B-Symptome oder Fatigue, die die QoL deutlich einschränken), refraktäre Autoimmunzytopenien.

Rai-Klassifikation (in angloamerikanischen Ländern gebräuchlicher): Die Rai-Klassifikation basiert auf ähnlichen Kriterien (Lymphadenopathie, Hepato-/Splénomegalie, hämatopoetische Insuffizienz); es werden die Stadien 0–IV unterschieden.

Einschätzung des Progressionsrisikos mit CLL-IPI¹⁾

Im Unterschied zur Binet/Rai-Klassifikation berücksichtigt der CLL-IPI auch genetische und molekulargenetische Risikofaktoren:

Risikofaktor	Punkte	Risikogruppe	Punkte
del(17p13.1) oder <i>TP53</i> -mut	4	Niedriges Risiko, nicht behandeln	0–1
Serum- β_2 -Mikroglobulin > 3,5 mg/l	2	Intermediäres Risiko, in der Regel nicht behandeln (nur bei Symptomen)	2–3
Unmutierter <i>IGHV</i> -Status	2	Hohes Risiko, in der Regel behandeln (außer wenn asymptomatisch)	4–6
Stadium Binet B/C oder Rai I–IV	1	Sehr hohes Risiko, behandeln (am besten im Rahmen von Studien)	7–10
Alter > 65 J.	1		

Klinik

Leitsymptom: chronische Lymphozytose ± indolente Lymphadenopathie.

Symptomatik: Beschwerden durch Anämie, Thrombozytopenie, Hepatosplenomegalie, Infektnéigung, Leistungsabfall, B-Symptome (Gewichtsverlust > 10 % in 6 Mon., Temp. > 38 °C für > 2 Wo., Nachtschweiß).

Befallsmuster: Blut, KM, LK, Milz, Leber; selten Tonsillen, Haut, Meningen, Speicheldrüsen (Mikulicz-Syndrom).

Diagnostik: Zur Diagnose reichen Differenzialblutbild (> 5000/μl monoklonale B-Lymphozyten im peripheren Blut) und Immunphänotypisierung: CD19+, CD23+, CD5+, *slg*^{weak}, CD20^{weak}, CD22^{weak}, CD79^{weak}, FMC7–, Cyclin D1– (Abgrenzung zu Mantelzell-Lymphomen), Igκ- oder Igλ-Leichtkettenrestriktion. Nur bei unauffälligem peripherem Blut → LK-Histologie.

Weitere Untersuchungen: Lymphozytenverdupplungszeit, KM-Zytologie/Histologie nur bei unklaren Zytopenien oder zur Beurteilung der Remission, quantitative Bestimmung der Immunglobuline, β_2 -Mikroglobulin, LDH, Haptoglobin, Coombs-Test, Retikulozyten.

Obligate Untersuchungen vor Therapieeinleitung:

Molekular- und zytogenetische Bestimmungen:

- Karyotyp: normaler Karyotyp oder del(13q14) → gute Prognose; del(11q22.3), del(17p13.1), komplexer Karyotyp (≥ 3 chromosomale Aberrationen) → schlechte Prognose.
- *TP53*-Defizienz: del(17p13.1)/*TP53*-Mutation → schlechtes Ansprechen auf ICTx. Die Bestimmung weiterer genetischer Aberrationen ist bisher außerhalb von Studien ohne Bedeutung für die CLL-Behandlung, ermöglicht jedoch u.U. die Abgrenzung von anderen indolenten Lymphomen.
- Mutationsstatus der variablen Region des Immunglobulin-VH-Gens (*IGHV*). Mutierter *IGHV*-Locus (< 98 % Homologie zur Keimbahn) → gute Prognose u. längeres PFS nach ICTx; unmutierter *IGHV*-Locus (≥ 98 %) → schlechtere Prognose u. schnellerer Progress nach ICTx.

Serologisches Screening: Vor Tx immer Screening auf Hepatitis B, C, HIV, ggf. CMV (insbesondere bei Einsatz von Idelalisib).

¹⁾ International Prognostic Index

Abgrenzung der CLL zur monoklonalen B-Zell-Lymphozytose (MBL) (Häufigkeit 1–3 % in der gesunden Bevölkerung): Nachweis monoklonaler B-Lymphozyten $< 5000/\mu\text{l}$ im peripheren Blut mittels FACS (CLL-Type: $\text{CD19+}/\text{CD23+}/\text{CD5+}/\text{CD20}^{\text{weak}}/\text{slg}^{\text{weak}}$; atyp. CLL-Typ: $\text{CD19+}/\text{CD23+}/\text{CD5+}/\text{CD20+}/\text{slg+}$ oder $\text{CD19+}/\text{CD23-}/\text{CD5+}/\text{CD20}^{\text{low}}/\text{slg+}$; Non-CLL-Typ: $\text{CD19+}/\text{CD23+}/\text{CD5-}/\text{CD20+}/\text{Ig+}$). Keine Lymphadenopathie oder Organomegalie. MBL-Pat. mit hoher Zahl monoklonaler B-Lymphozyten ($500\text{--}5000/\mu\text{l}$) bedürfen regelmäßiger Kontrollen (alle 6–12 Mon.) → in 1–2 % Übergang in eine CLL. MBL-Pat. haben ein erhöhtes Risiko für Infektionen und Tumorerkrankungen → Kontrolle des Impfstatus, jährliche Grippeimpfung, Wahrnehmung der empfohlenen Krebsvorsorgeuntersuchungen.

Differenzialdiagnose: Andere leukämisch verlaufende Lymphome, Haarzell-Leukämie, reaktive Lymphozytose.

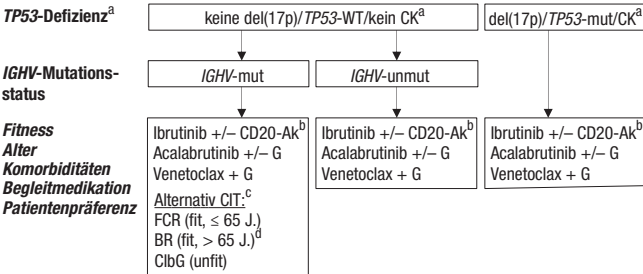
► Therapie

Die CLL ist durch ICTx und auch durch zielgerichtete Substanzen (s. u.) nicht heilbar. Die Allo-SZT stellt weiterhin die einzige kurative Tx-Option dar.

Therapieindikationen (analog der iwCLL-Kriterien):

- *Watch-and-Wait:* keine Beschwerden und Stadium Rai 0 oder Binet A/B ohne Risikofaktoren.
- *Tx erwägen:* Stadium Rai I/II oder Binet B mit Risikofaktoren → s. o.
- *Tx in der Regel indiziert:* Rai III/IV, Binet C.

Aufgeführt werden im Folgenden nur die aktuell am häufigsten eingesetzten Tx-Protokolle. Übersicht mit weiteren Protokollen und Referenzen beim NCCN → nccn.org



a komplexer Karyotyp (CK)

b Rituximab (R) oder Obinutuzumab (G)

c Altersgrenzen für CIT basieren auf den Einschlusskriterien der zugrundeliegenden Studien

d Bendamustin dosisreduziert ($70 \text{ mg}/\text{m}^2$) bei weniger fiten Patienten möglich

Abbildung 1 Erstlinientherapie der CLL.

► Zielgerichtete Substanzen

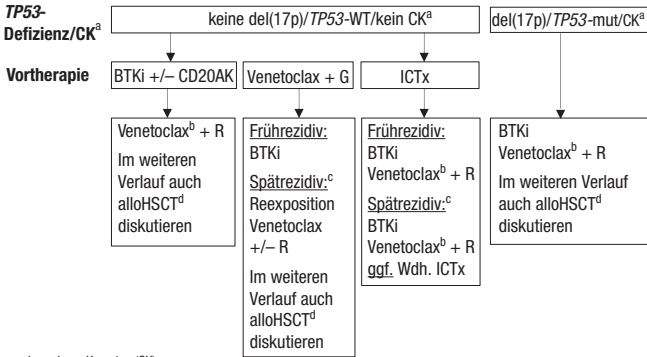
Die neuen zielgerichteten Substanzen (Bruton-Tyrosinkinaseinhibitoren [BTKi] Ibrutinib/Acalabrutinib und das BH3-Mimetikum Venetoclax, nachgeordnet die PIK3-Inhibitoren Idelalisib und Duvelisib) sowie die CD20-AK (Rituximab und Obinutuzumab) stellen aktuell das Rückgrat der CLL-Tx dar. Sowohl in der Erstlinie als auch im Rezidiv sind sie einer ICTx hinsichtlich Ansprechen und PFS signifikant überlegen. Insbesondere Pat. mit negativen prognostischen Faktoren wie *TP53*-Defizienz, komplexem Karyotyp und unmutiertem *IGHV*-Locus profitieren von den zielgerichteten Substanzen. Der BTK-Inhibitor der 2. Generation Acalabrutinib ist zugelassen in der Erstlinie als Mono-Tx / mit Obinutuzumab und nach Vorbehandlung als Mono-Tx; seit 06/2021 auch Duvelisib

(nach ≥ 2 vorausgegangenen Tx-Linien). Kombinationen der zielgerichteten Substanzen (z.B. BTK-Inhibitor plus Venetoclax) befinden sich aktuell in klinischer Testung (z.B. CAPTIVATE-Studie, CLL17-Studie u.a.).

1	Ibrutinib			
	Ibrutinib	420 mg	p. o.	tgl. (kontinuierlich)
	Klinisch häufige Kontraindikationen beachten (☞ Kap. D5)			
2	Ibrutinib + Rituximab (mod. n. ECOG-ACRIN E1912-/ALLIANCE A041202-Protokoll), q4w			
	Ibrutinib	420 mg	p. o.	tgl. (kontinuierlich)
	Rituximab	375 mg/m ²	Inf.	d 1 (1. Zyklus)
	dann:	500 mg/m ²	Inf.	d 1 (2.–6. Zyklus)
3	Ibrutinib + Obinutuzumab (iLLUMINATE-Protokoll), q4w			
	Ibrutinib	420 mg	p. o.	tgl. (kontinuierlich)
	Obinutuzumab	100 mg (abs.)	Inf. (4 Std.) ^b	d 1 (1. Zyklus) ^a
		900 mg (abs.)	Inf.	d 2
		1000 mg (abs.)	Inf.	d 8, 15
	dann:	1000 mg (abs.)	Inf.	d 1 (2.–6. Zyklus)
4	Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab (HELIOS-Protokoll), q4w			
	Ibrutinib	420 mg (abs.)	p. o.	tgl. (kontinuierlich)
	Bendamustin	70 mg/m ²	Inf.	d 2, 3 (1. Zyklus), d 1, 2 (2.–6. Zykl.)
	Rituximab	375 mg/m ²	Inf.	d 1 (1. Zyklus)
	dann:	500 mg/m ²	Inf.	d 1 (2.–6. Zyklus)
5	Acalabrutinib			
	Acalabrutinib	100 mg	p. o.	2 x tgl. (kontinuierlich)
6	Acalabrutinib + Obinutuzumab (ELEVATE TN-Protokoll), q4w			
	Acalabrutinib	100 mg	p. o.	2 x tgl. (kontinuierlich)
	Obinutuzumab	100 mg (abs.)	Inf. (4 Std.) ^b	d 1 (2. Zyklus)
		900 mg (abs.)	Inf.	d 2
		1000 mg (abs.)	Inf.	d 8, 15
	dann:	1000 mg (abs.)	Inf.	d 1 (3.–7. Zyklus)
7	Venetoclax			
	Venetoclax	20 → 400 ^c mg	p. o.	1 x tgl. (kontinuierlich)
8	Venetoclax + Rituximab (MURANO-Protokoll), q4w			
	Venetoclax	20 → 400 ^c mg	p. o.	1 x tgl., für 2 J.
	Rituximab	375 mg/m ²	Inf.	d 1 (1. Zyklus, ab d 36 gerechnet vom Start von Venetoclax) ^d
	dann:	500 mg/m ²	Inf.	d 1 (Zyklus 2–6)
9	Venetoclax + Obinutuzumab (CLL14-Protokoll der DCLLSG), q4w			
	Venetoclax	20 → 400 ^c mg	p. o.	1 x tgl., für 1 J. (ab d 22, gerechnet vom Start von Obinu- tuzumab)

Obinutuzumab	100 mg (abs.)	Inf. (4 Std.) ^b	d 1 (1. Zyklus)
	900 mg (abs.)	Inf.	d 2
	1000 mg (abs.)	Inf.	d 8, 15
dann:	1000 mg (abs.)	Inf.	d 1 (2.–6. Zyklus)
10 Idelalisib + Rituximab, q4w			
Idelalisib	150 mg (abs.)	p. o.	2 x tgl. (kontinuierlich)
Rituximab	375 mg/m ²	Inf.	d 1 (1. Zyklus)
	500 mg/m ²	Inf.	d 15 (1. Zyklus)
dann:	500 mg/m ²	Inf.	d 1, 15 (2. Zyklus)
dann:	500 mg/m ²	Inf.	d 1 (3.–6. Zyklus)
11 Duvelisib			
Duvelisib	25 mg (abs.)	p. o.	2 x tgl. (kontinuierlich)

- a ggf. 1. Zyklus nur Ibrutinib/Acalabrutinib zur Reduzierung von Infusions-bedingten Reaktionen von Obinutuzumab.
 b 1. Gabe Tag 1 über 4 h, für korrekte Infusionsdauer der Folgegaben s. Fachinfo.
 c Beginn mit 20 mg/tgl. und Dosiserhöhung in wö. Schritten, z. B. 20 → 50 → 100 → 200 → 400 mg.
 d Rituximab erst starten, wenn Venetoclax „Ramp-up“ beendet und die 400-mg-Dosis erreicht ist.



- a komplexer Karyotyp (CK)
 b Venetoclax als Erhaltungstherapie über 2 Jahre
 c definiert als Rezidiv >2–3 Jahre nach vorangegangener Therapie
 d allogene Blutstammzelltransplantation für fitte Patienten

Abbildung 2 Zweitlinientherapie der CLL.

▷ Immunochemotherapie (ICTx)

Der Einsatz der ICTx ist eine mögliche Alternative zu zielgerichteten Substanzen bei Pat. mit *TP53*-Wildtyp und mutiertem *IGHV*-Locus. Die Tx-Auswahl (s. Abbildung 1 und 2) erfolgt in Abhängigkeit von Alter, Fitness/Allgemeinzustand und Komorbiditätsprofil (Wirksamkeit vs. Verträglichkeit):

- **Fitte Pat. („go-go“):** keine oder nur geringfügige Begleiterkrankungen, normale Nierenfunktion (Krea-Clearance > 70 ml/min), CIRS-Score < 6
- **Weniger fitte Pat. („slow-go“):** klinisch relevante Begleiterkrankungen, eingeschränkte Nierenfunktion (Krea-Clearance < 70 ml/min), CIRS-Score ≥ 6

- **Gebrechliche Pat. („frail“):** zahlreiche oder schwere Begleiterkrankungen, starke Beeinträchtigungen und eingeschränkte Lebenserwartung

12	Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) (CLL8- und CLL10-Protokoll der DCLLSG), q4w			
	Fludarabin	25 mg/m ²	Inf. (30')	d 1–3
	Cyclophosphamid	250 mg/m ²	Inf. (30')	d 1–3
	Rituximab	375 mg/m ²	Inf.	d 0 (1. Zyklus)
	dann:	500 mg/m ²	Inf.	d 1 (2. u. alle Folgezyklen)
13a	Bendamustin + Rituximab (BR) 1 st -line (CLL2M- und CLL10-Protokoll der DCLLSG), q4w			
	Bendamustin	90 mg/m ²	Inf. (30–60')	d 1, 2
	Rituximab	375 mg/m ²	Inf.	d 0 (1. Zyklus)
	Dann:	500 mg/m ²	Inf.	d 1 (2. u. alle Folgezyklen)
13b	Bendamustin + Rituximab (BR) 2 nd -line, q4w			
	Bendamustin	70 mg/m ²	Inf. (30–60')	d 1, 2
	Rituximab	375 mg/m ²	Inf. ^a	d 0 (1. Zyklus)
	dann:	500 mg/m ²	Inf.	d 1 (2. u. alle Folgezyklen)
14	Chlorambucil + Obinutuzumab (ClbG) (CLL11- und CLL14-Protokoll der DCLLSG), q4w			
	Obinutuzumab	100 mg (abs.)	Inf. (4 Std.)	d 1 (1. Zyklus)
		900 mg (abs.)	Inf.	d 2
		1000 mg (abs.)	Inf.	d 8, 15
	dann:	1000 mg (abs.)	Inf.	d 1 (2.–6. Zyklus)
	Chlorambucil	0,5 mg/kg KG	p.o.	d 1, d 15 (max. 12 Zyklen)

► Besondere klinische Situationen

Bei **sehr schlechtem Allgemeinzustand** steht die supportive Tx an erster Stelle. Wenn der schlechte AZ wesentlich durch die CLL bedingt ist, ist auch der Einsatz antilymphoproliferativ wirksamer Medikamente wie Steroide, Chlorambucil, Bendamustin, Ibrutinib, Acalabrutinib, Venetoclax oder Anti-CD20-Antikörper sinnvoll.

Hochrisiko-Pat. (d.h. CLL-Pat. mit Nichtansprechen auf 1st-line-Tx, Frührezidiv < 24 Mon. nach ICTx, CLL mit TP53-Mutation, del(17p) oder komplexem Karyotyp und Resistenz gegen Bruton's-TKi, Venetoclax, PIK3-Inhibitoren) sollen zügig an ein spezialisiertes Zentrum zur Allo-SZT weitergeleitet werden.

Bei 4–9 % der Pat. entwickelt sich eine Coombs-positive **autoimmunhämolytische Anämie** (AIHA) oder **Autoimmunthrombopenie** (ITP) (DD: Hypersplenie-Syndrom oder hämatopoetische Insuffizienz). Tx: Prednison (initial 1 mg/kg KG). Bei Steroid-Versagen Rituximab ± Bendamustin oder Cyclophosphamid, ggf. Ciclosporin, bei weiterer Tx-Resistenz Splenektomie erwägen. Fludarabin soll Autoimmunhämolyse auslösen bzw. bestehende Immunhämolyse verstärken können. Es liegen nur wenige Daten für den Einsatz von zielgerichteten Substanzen bei AIHA und ITP vor.

Selten kommt eine **Pure red cell aplasia** (PRCA) bei CLL vor (Tx: Steroide, Ciclosporin).

Bei schweren oder rezidivierenden Infekten infolge sekundärem **Antikörpermangel-Syndrom**: Substitution von polyvalenten Immunglobulinen (Ziel-Nadir IgG: 4 g/l).

Erhöhtes Risiko **opportunistischer Infektionen** (Listerien, Pneumocystis jiroveci, Mykobakterien, Pilze, Herpes Zoster), insbesondere auch unter zielgerichteten Tx-Ansätzen, besondere Vorsicht beim Einsatz des PI3Kδ-Inhibitors Idelalisib; sehr selten progressive multifokale Leukenzephalopathie unter Purinanaloge (gleichzeitige Gabe von Kortikosteroiden möglichst vermeiden). Hepatitis-B-Monitoring bei Anti-HBc-pos. Pat. und Anti-CD20-Antikörper und zielgerichteten Substanzen. Alle Pat. unter Tx mit Purinanaloge (Fludarabin u.a.) sollen ausschließlich mit bestrahlten zellulären Blutkomponenten transfundiert werden (Leitlinie BÄK).

Bei wenigen Pat. (ca. 3 %) kann eine Transformation in ein aggressives Lymphom auftreten (**Richter-Syndrom**); dabei rasche Progredienz der LK- oder Organinfiltrationen, hohe LDH, häufig Fieber. Sicherung möglichst durch erneute LK-Histologie. Tx wie bei aggressiven Lymphomen inkl. SZT; Prognose schlecht (ÜLZ < 1 J.).

CLL-Pat. haben ein deutlich erhöhtes Risiko für **Zweitmalignome** (relatives Risiko 3fach erhöht, für Hauttumore sogar 8fach!).

► Therapie in Studien

Kombinationen der neuen Wirkstoffe, u.a. BTK-Inhibitoren + Venetoclax ± Anti-CD20-AK, werden aktuell in Studien geprüft. Hohe Raten an MRD-negativen Remissionen ermöglichen eine MRD-gesteuerte Behandlung, dies sollte jedoch nicht außerhalb von Studien erfolgen.

Zielgerichtete Substanzen neuerer Generationen (z.B. Zanubrutinib, PI3Kδ-Inhibitor Ubralisib) mit verbessertem Nebenwirkungsspektrum werden aktuell teils auch in direktem head-to-head-Vergleich (z.B. ALPINE-Studie: Zanubrutinib vs. Ibrutinib; ELEVATE R/R-Studie: Acalabrutinib vs. Ibrutinib) getestet.

Bispezifische AK und CAR-T-Zellen werden bei der CLL aktuell in Studien geprüft; erste Ergebnisse zeigen hohe Remissionsraten.

Nachsorge und Perspektive

Nachsorge mit klinischer Untersuchung, BB und evtl. zukünftig auch MRD. MRD-Negativität (Blut, KM) nach Tx korreliert mit deutlich verlängertem PFS und könnte in Zukunft vorrangiges Tx-Ziel werden für junge Pat. mit langer Lebenserwartung und Voraussetzung für Absetzstrategien bei den neuen zielgerichteten Substanzen.

Prognose

Die traditionellen Angaben zur mÜLZ (bisher Binet A ≈ 11–12 J., Binet B ≈ 8–9 J., Binet C ≈ 7 J.) bezogen sich auf die Behandlung mit (I)CTx und sind überholt. Die Prognose dürfte mit den neuen Wirkstoffen und Kombinationen deutlich besser sein.

Leitlinien und Studien

dgho-onkopedia.com → Leitlinien → Hämatologische Neoplasien → CLL (09/20)

nccn.org → NCCN CLL/SLL, Version 1.2022 – September 8, 2021.

dcllsg.de → CLL-Studiengruppe.

ericll.org → European Research Initiative on CLL (ERIC).

Haarzell-Leukämie (HCL/HZL)

Vorbemerkung

Bei der HCL liegt häufig eine **BRAF** p.V600E-Mutation vor, die zu einer konstitutionellen Aktivierung intrazellulärer Signalkaskaden führt.

Klinik

Symptomatik: Beschwerden durch Anämie und Splenomegalie, Abwehrschwäche mit vermehrten Infekten (bakterielle, auch opportunistische Infektionen) sowie Symptome einer „Autoimmunerkrankung“: Periarteriitis nodosa, Vaskulitis, Kryoglobulinämie.

Befallsmuster: KM (mit unterschiedlich ausgeprägter peripherer Ausschwemmung), Milz, Leber, LK (letztere häufig befallen, aber selten vergrößert!).

Diagnostik: BB (oft nur wenige Haarzellen, typisch: Monozytopenie), häufig Panzytopenie (DD: aplastische Anämie), bei Aspiration häufig Punctio sicca, deshalb immer Stanze zur KM-Histologie. Immunzytologie (slg+, CD11c+, CD25 (Interleukin-2-Rezeptor)+, CD103+, CD123+, CD5–; sehr selten T-Zell-Marker, Annexin-A1).

Untersuchung auf *BRAF*p.V600E-Mutation, insbesondere bei Tx-Resistenz oder frühem Rezidiv (BRAF-Inhibitoren haben im Rezidiv eine Ansprechrate von fast 100 %, sind allerdings noch „off-label“).

Differenzialdiagnose: *HCLv* (variant): meist leukämisch, selten leukopen, CD25–, CD123–, *BRAF*-wt, spricht nicht auf IFN α an. *SLVL* (splenic lymphoma with villous lymphocytes = Marginalzonen-B-Zell-Lymphom der Milz) u. andere **Lymphome** (u.a. M. Waldenström, CLL, PLL, M. Hodgkin), andere Erkrankungen mit Splenomegalie und Panzytopenie (Lebererkrankungen, Budd-Chiari-Syndrom, Pfortaderthrombose).

► Therapie

Behandlungsgrundsätze: Zurückhaltung bei fehlenden Symptomen, bei wenig beeinträchtigtem BB und bei indolentem Verlauf. Indikation zur frühen Tx bei Zeichen der Progression (Hb < 11 g/dl, Thrombozyten < 100 000/ μ l, Neutrophile < 1000/ μ l) sowie bei Symptomen, bei wiederholten Infekten oder anderen Komplikationen.

► Erstlinientherapie

Induktions-Tx mit Nukleosidanaloga Cladribin (2-CDA) oder Pentostatin am effektivsten. Auf erhöhtes Infektionsrisiko achten (vorübergehende KM-Suppression und Abfall der CD4+ und CD8+ T-Lymphozyten). HSV-Prophylaxe mit Aciclovir (3 x 200 mg/d) empfohlen. Wenn CD4+ < 200/ μ l → Pneumocystis-jiroveci-Prophylaxe mit Cotrimoxazol.

Kein Einsatz von Purinanaloga, insbesondere von 2-CDA, bei Pat. mit aktiver Infektion.

1. bei aktiver Infektion Sanierung des Infektes, ggf. Vorphase mit low-dose IFN α (0,5 Mio. E/d s.c.), ggf. mit G-CSF
2. wenn Infekt saniert, Cladribin (2-CDA) oder Pentostatin
3. bei nicht kontrollierbarem Infekt Tx mit IFN α (2–3 Mio. Einheiten 3–5 x/Wo.), niedrigdosiertem Pentostatin oder neuen Substanzen (z.B. Vemurafenib ± Rituximab)

Die Hinzunahme des Anti-CD20-Antikörpers Rituximab (off-label) zu Purinanaloga und insbesondere zu Vemurafenib ist hocheffektiv und wird aktuell in Studien untersucht.

► Therapie im Rezidiv

Kriterien für die Behandlungsindikation im Rezidiv entsprechen denen für die Erstlinien-Tx. Bei Spätrezidiven evtl. erneut nur Cladribin/Pentostatin. Bei Remissionsdauer < 24 Mon. ist ein Wechsel der Tx-Strategie empfohlen. Hinzunahme des Anti-CD20-Antikörpers Rituximab (off-label).

Bei Refraktärität oder mehrfachem Rezidiv Einsatz von Vemurafenib ± Rituximab (off-label). Hierunter wird schnelles Ansprechen beobachtet.

15a	Cladribin (Leustatin®)	0,09 mg/kg	Inf. (24h)	d 1–7
	<i>Oder</i>			
15b	Cladribin (Litak®)	0,14 mg/kg	s.c.	d 1–5
I. d. R. 1 Zyklus Cladribin s.c. oder i.v. – ob bei Resterkrankung nach dem 1. Zyklus ein 2. Zyklus sinnvoll ist, ist bisher nicht entschieden.				

16	Pentostatin	4 mg/m ²	Inf. (20–30')	q2w
Bis CR erreicht ist, danach noch 2 weitere Dosen empfohlen; optimale Behandlungsdauer bisher nicht festgelegt.				
17	IFN α	3 Mio.IE	s. c.	3–5 x/w
Langsamer Wirkungseintritt, Tx-Dauer 18–24 Mon., teilweise auch länger				
18	Vemurafenib (off-label)	240–960 mg	p. o.	2 x tgl.
Optimale Tx-Dauer unklar (Ansprechen i. d. R. nach 2–3 Mon.)				
19	Moxetumumab-Pasudotox	0,04 mg/kg	i. v.	d 1, 3, 5 q4w
Maximal 6 Zyklen bzw. bis PD oder inakzeptable Tox.				

Remissionskontrolle: KM-Biopsie frühestens 4–6 Mon. nach Ende der Tx.

Besondere Therapieoptionen/experimentelle Ansätze

Der BRAF-Inhibitor **Dabrafenib** scheint vergleichbar effektiv zu sein wie Vemurafenib. Erste Daten liegen vor für die Kombination von BRAF- und MEK-Inhibitoren (z. B. **Cobimetinib**), u. a. zur Verhinderung von BRAF-Inhibitor-Resistenz. Hemmung von B-Zellrezeptor-Signaltransduktion mit **Ibrutinib** hat in Studien gute Wirksamkeit gezeigt. Das Immunkonjugat **Moxetumumab Pasudotox** (Anti-CD22-Antikörper + Pseudomonas-Exotoxin) ist für r/r HCL nach ≥ 2 Vor-Tx zugelassen.

Prognose

Heilung bisher nicht gesichert, langfristige Remissionen möglich.

Leitlinien

Grever MR et al: Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. Blood 2017; 129: 553–560.

dgho-onkopedia.de → Leitlinien → Hämatologische Neoplasien → HZL (09/20)

nccn.org → NCCN Hairy Cell Leukemia, Version 1.2022 – September 8, 2021.

Studien

Studiengruppe indolente Lymphome (StiL). Studienleiter: Prof. Dr. M. Rummel, Univ.-Klinik Gießen, Med. Klinik IV – Hämatologie, Klinikstr. 36, 35392 Gießen, Tel. (06 41) 406-4 26 01, Fax -4 26 09; mathias.rummel@innere.med.uni-giessen.de, stil-info.de.

Seltene leukämische Lymphome

Prolymphozyten-Leukämie (B-PLL, T-PLL): Hohe Lymphozytenzahl, meist aggressiv und rasch progredient. Im PB $> 55\%$ Prolymphozyten (Immunzytologie bei B-PLL: HLA-DR/ FMC7+, CD20+ u. andere B-Antigene+; Abgrenzung zur B-CLL mit slg+, CD5– und CD22+; bei T-PLL: CD2+, CD5+, CD7+, CD52+, Expression anderer T-Zell-Differenzierungsantigene variabel). Bei B-PLL häufig del(17p)/TP53-mut; bei T-PLL häufig inv(14) oder t(14;14).

Kein gutes Ansprechen auf konventionelle ICTx → bei B-PLL: (R)-CHOP, Purin-Analoga; bei T-PLL Alemtuzumab²⁾, Pentostatin + Alemtuzumab²⁾, Fludarabin/Mitoxantron/Cyclophosphamid (FMC) + Alemtuzumab²⁾, Nelarabin (off-label); bei del(17p)/TP53-mut: Ibrutinib, Idelalisib in Studien. Bei jungen Pat. SZT erwägen. In Fallberichten bei T-PLL

²⁾ Off-label use – kann über Fa. Clinigen für individuelle Pat. im Rahmen eines Importes nach § 73 (3) AMG bestellt werden: customer.services@clinigengroup.com

und B-PLL: klinische Effektivität mit BCL-2-Inhibitor Venetoclax (bei B-PLL auch nach Progress unter BCR-Inhibitoren). Bei T-PLL mit *JAK3*-Mutation: Kombination aus Tofacitinib (Pan-JAK-Inhibitor) und Ruxolitinib (JAK1/2-Inhibitor), off-label.

T-Zell-„Large Granular Lymphocyte“-Leukämie (T-LGL): Lymphozytose bis 20 000/ μ l (Immunzytologie meist CD3+, TCR $\alpha\beta$ +, CD4–, CD8+, häufig CD57+, selten CD4+/CD8– oder CD4+/CD8+ oder TCR $\gamma\delta$ +). Häufig Hypergammaglobulinämie (selten Erniedrigung). I. d. R. symptomarm, mäßige Splenomegalie, Beschwerden durch Anämie, Zytopenie, z. T. auch rheumatoide Arthritis u. a. Autoimmunsymptome, selten Pure red cell anemia. Wenn keine Beschwerden, dann „Watch-and-Wait“. Tx bei Zytopenie: niedrig dosiert MTX (10 mg/m² 1 x wö.), Cyclophosphamid (100 mg/Tag), Ciclosporin (3 mg/kg/Tag), evtl. Wachstumsfaktoren (Epo, G-CSF), Purin-Analoga oder wie bei CLL.

Chronisch-lymphoproliferative Erkrankung der NK-Zellen (Chronic lymphoproliferative disease of NK cells, CLPD-NK) mit chronischer Erhöhung der NK-Zellen im peripheren Blut (Immunzytologie CD2+, CD3–, CD4–, CD8–, CD16+, CD56+, CD57–). Tx wie bei T-LGL.

Adulte T-Zell-Leukämie (ATL): HTLV-1-induziert, in Europa sehr selten. Im Blut reife Lymphozyten mit völlig irregulären, lobulierten, kleeblattförmigen Kernen (Immunzytologie CD2+, CD3+, meist CD4+, selten CD4–, CD5+, CD7–, CD8–, selten CD8+). *Akute Variante* (65 %) mit hohen Leukozytenzahlen, Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie, häufig Exanthem, Hyperkalzämie und Osteolysen. *Lymphom-Variante* (25 %) ohne erhöhte Lymphozytenzahlen im peripheren Blut. *Chronische Verlaufsvariante* (selten) mit chronisch erhöhten Lymphozytenzahlen, Hautveränderungen (Exfoliation). „*Smouldering*“-Variante (selten) mit nur wenigen zirkulierenden pathol. Lymphozyten, dafür Hautveränderungen und pulmonale Infiltrate. Standard-Tx: Kombination von Zidovudin (AZT) und Interferon, bei aggressiven Verläufen CHOP. In Studien Pralatrexat (Zulassung USA) und Arsentrioxid. Allogene SZT bei geeigneten Pat.

Leitlinien

nccn.org → T-Cell Lymphomas (1/21)

A 4 Lymphome der Haut

C.-D. Klemke, H. Schmidberger

Kutane T-Zell-Lymphome

Vorbemerkung

Die kutanen Lymphome sind eine klinisch heterogene Erkrankungsgruppe mit sehr unterschiedlichen Verläufen und Prognosen. Die Voraussetzung für eine Behandlung ist die exakte Zuordnung zu einer Entität und einem klinischen Stadium.

Inzidenz: Kutane Lymphome treten mit einer geschätzten Inzidenz von 1/100 000 auf, was einer Neuerkrankungszahl von ca. 800/Jahr in Deutschland entspricht.

DD: Zahlreiche entzündliche Dermatosen, Hautmanifestation extrakutaner Lymphome.

Klassifikation

Einteilung (nach WHO 2018)

Mycosis fungoides (MF) und Varianten (follikulotrope MF, pagetoide Retikuloze, Granulomatous slack skin)

Sézary-Syndrom

Adulte T-Zell-Leukämie/Lymphom*

Primär kutane CD30+ lymphoproliferative Erkrankungen (primär kutanes anaplastisch-großzelliges Lymphom, lymphomatoide Papulose)

Subkutanes Pannikulitis-artiges T-Zell-Lymphom

Extranodales NK/T-Zell-Lymphom, nasaler Typ*

Primär kutanes γ/δ -T-Zell-Lymphom

Primär kutanes peripheres T-Zell-Lymphom, nicht weiter spezifiziert (NOS)

Primär kutanes aggressives epidermotropes CD8+-T-Zell-Lymphom (provisorisch klassifiziert)

Primär kutanes akrales CD8+-T-Zell-Lymphom (provisorisch klassifiziert)

Primär kutane CD4+ klein-/mittelgroßzellige T-Zell lymphoproliferative Erkrankung (provisorisch klassifiziert)

* Entitäten, die sich als primär kutane Lymphome manifestieren können, oft jedoch bereits bei Primärdiagnose disseminiert sind.

Wegen der Seltenheit der CTCL werden nur zwei Formen besprochen: die Mycosis fungoides und das seltene, aber aggressive Sézary-Syndrom.

TNMB-Klassifikation der Mycosis fungoides und des Sézary-Syndroms nach ISCL/EORTC (2007)

T1 Makulae, Papeln und Plaques auf < 10 % der Hautoberfläche

T2 Makulae, Papeln und Plaques auf \geq 10 % der Hautoberfläche

T3 Ein oder mehrere kutane Tumoren (\geq 1 cm \varnothing)

T4 Erythrodermie (\geq 80 % der Körperoberfläche)

N0 Keine Lymphknoten palpabel

N1 Palpable LK, histologisch kein Anhalt für CTCL (NCI LN₀₋₂ oder Dutch Grade 1)
a) ohne, b) mit Nachweis eines T-Zell-Klons

TNMB-Klassifikation der Mycosis fungoides und des Sézary-Syndroms nach ISCL/EORTC (2007)

N2	Palpable LK, histologisch geringe Infiltrate eines T-Zell-Lymphoms (NCI LN ₃ oder Dutch Grade 2) a) ohne, b) mit Nachweis eines T-Zell-Klons
N3	Palpable LK, histologisch ausgedehnte Infiltrate eines T-Zell-Lymphoms (NCI LN ₄ oder Dutch Grade 3/4), ohne oder mit Nachweis eines T-Zell-Klons
Nx	Klinisch abnormale LK, keine histologische Bestätigung
M0	Keine Beteiligung viszeraler Organe
M1	Histologisch gesicherte viszerale Beteiligung mit Organspezifizierung
B0	< 250 CD4+CD7- oder CD4+CD26- T-Lymphozyten/ μ l*
B1	250 bis < 1000 CD4+CD7- oder CD4+CD26-T-Lymphozyten/ μ l*
B2	> 1000 CD4+CD7- oder CD4+CD26-T-Lymphozyten/ μ l mit Nachweis eines T-Zell-Klons*

* Scarisbrick et al, Eur J Cancer 2018

Stadieneinteilung Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom (nach ISCL/EORTC, 2007)

IA	T1	N0	M0	BO, 1	IB	T2	N0	M0	BO, 1
IIA	T1–2	N1, 2	M0	BO, 1	IIB	T3	N0–2	M0	BO, 1
IIIA	T4	N0–2	M0	B0	IIIB	T4	N0–2	M0	B1
IVA1	T1–4	N0–2	M0	B2	IVA2	T1–4	N3	M0	BO–2
IVB	T1–4	N0–3	M1	BO–2					

Anmerkung: Diese Stadieneinteilung gilt nur für Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom. Zur ISCL/EORTC-Einteilung aller anderen T-NHL der Haut siehe Kim YH et al. Blood 2007; 110: 479–484.

Mycosis fungoides

Klinik

Symptomatik: Verlauf protrahiert über Jahre. Klassischerweise zeigen sich klinisch Patches und Plaques. In seltenen Fällen treten Tumoren oder eine Erythrodermie auf.

Prämykotisches Stadium: Uncharakteristische Hautausschläge, meist mit hartnäckigem Pruritus; diese „ekzematoiden“ Hautveränderungen gehen teilweise unter dem Bild einer Parapsoriasis en plaque u. U. erst nach Jahren in ein *infiltratives Stadium* über. Die Mycosis fungoides kann jede entzündliche Dermatoze imitieren, daher sind bei unklaren entzündlichen Hautveränderungen immer wieder Verlaufsbiospien zu erwägen. *Extrakutane Dissemination* in fortgeschrittenen Stadien (IVA: LK, IVB: viszerale Beteiligung); das KM ist extrem selten betroffen.

Diagnostik: Anamnese (Dauer u. Art der Hautmanifestationen, B-Symptomatik), Inspektion des gesamten Hautorgans, ggf. Fotodokumentation; LK-Status, Leber- und Milz-Palpation; Labor: CRP, Differenzial-BB, Leberenzyme, Kreatinin, LDH, Elektrolyte; Durchflußzytometrie (siehe Tabelle TNMB-Klassifikation); US-LK, US-Abdomen, Röntgen-Thorax; ab TNMB-Stadium IIB Ganzkörper-CT oder ggf. PET-CT.

Hautbiopsie einschl. Immunhistologie (Nachweis von CD3+, 4+, 7–, 8–, 26–Lymphozyten), Klonalitätsnachweis (klonale Genumlagerung des T-Zell-Rezeptors nach BIOMED-2-Protokoll), zusätzlich Biopsien von vergrößerten LK und ggf. bei V.a. Organinfiltration, jeweils einschließlich Klonalitätsnachweis nach BIOMED-2-Protokoll. KM-Biopsie i. d. R. nicht indiziert.

Die Prognose hängt wesentlich vom Stadium ab. In den frühen Stadien ist die Lebenserwartung gar nicht bis wenig eingeschränkt. Die fortgeschrittenen Stadien haben eine schlechtere Prognose. Die Patienten sind insbesondere durch infektiöse Komplikationen (Sepsis!) gefährdet.

► Therapie

Die Tx der Mycosis fungoides erfolgt eher zurückhaltend und stadiengerecht. In frühen Stadien (IA –IIA) steht eine lokale, hautgerichtete Tx im Vordergrund. Die Photo-Tx kann ungefähr gleichwertig als UVB 311 nm oder PUVA durchgeführt werden, wobei bei ähnlichen Ansprechraten von 90 % die Remissionsdauer bei der (Bade-) PUVA-Tx signifikant länger ist. Einzelne Plaques können mit einer RTx bis 30 Gy bzw. einer palliativen Niedrigdosis-RTx mit 2 x 4 Gy gut kontrolliert werden. Bei dicken Plaques und der follikulären Mycosis fungoides sollte die systemische oder Bade-PUVA bevorzugt werden. In fortgeschrittenen Stadien werden hautgerichtete Tx in der ersten Linie mit systemischen Tx wie Interferon- α (aktuell in D nur noch als pegyliertes Interferon- α in der off-label Anwendung verfügbar) oder Bexaroten kombiniert. Bei einer CD30-Expression ist Brentuximab Vedotin zugelassen. Zur weiteren System-Tx in der 2nd-line ist Mogamulizumab zugelassen.

Therapieempfehlungen bei MF und MF-Sonderformen^a

(Deutsche S2k-Leitlinie, Update 2021)

Stadien	Empfohlene 1 st -line-Tx*	Empfohlene 2 nd -line-Tx*	Kommentar
IA	Lokale Steroide Klasse III–IV PUVA UVB 311 nm Chlormethinhydrochlorid 0,02% Gel ^c	– topisches BCNU/Car-mustin ^d – topische ITx (z.B. Imiquimod ^d , Resiquimod ^e) – Bexaroten-Gel ^e	c: als Lokaltherapie in allen Stadien kombinierbar d: Off-label-Anwendung e: in D nicht zugelassen
Uniläsionale MF, pagetoide Retikulo-se	Lokale RTx 30 bis 36 Gy oder 2 x 4 Gy	– Steroide Klasse III–IV – PUVA lokal	Diese Krankheitsbilder sind als besondere Präsentationsformen der MF im Stadium IA zu werten.
IB–IIA	PUVA UVB 311 nm	– vgl. Stadium IA – PUVA + IFN α – PUVA + Bexaroten – Bexaroten – Acitretin ^f – lokale RTx (12 Gy) – niedrigdosierte Ganzhaut-Elektronen-RTx (12 Gy) – Mogamulizumab ^g – Brentuximab Vedotin ^h	f: bei Kontraindikation als Alternative zu Bexaroten möglich g: bevorzugt bei MF mit Blutbefall und Sézary-Syndrom h: bei CD30 Expression