



Maligne Lymphome

Empfehlungen zu Diagnostik, Therapie und
Nachsorgeuntersuchungen in Tirol

Vorwort

Gerade auf dem Gebiet der lymphoproliferativen Erkrankungen wurden in den letzten Jahren beträchtliche Fortschritte in der Diagnostik und Therapie erzielt. Durch eine risikostratifizierte, d.h. den spezifischen Charakteristika des individuellen Patienten angepasste Behandlung ist bei dem überwiegenden Teil der Patienten mit Morbus Hodgkin die Heilung Standard geworden, dank beispielhaft gut geplanter und durchgeführter klinischer Studien. Auch bei den anderen Lymphomentitäten ist das diagnostische und therapeutische Angebot überaus bereichert worden und wir können heute immer mehr unserer Patienten und Patientinnen eine kurative Therapie anbieten oder valide Behandlungskonzepte zur Lebensverlängerung bei erhaltener Lebensqualität. Weitere Bestrebungen wie die Weiterentwicklung molekularer Diagnostik und zielgerichteter Therapien lassen eine noch mehr individualisierte, auf den einzelnen betroffenen Menschen und eine auf „sein“ Lymphom individuell abgestimmte Therapie in naher Zukunft erhoffen. Die vorliegende Leitlinie der TAKO versucht einen kompakten und prägnanten Überblick über den aktuellen Stand der Diagnostik und Therapie der häufigsten Lymphomentitäten zu vermitteln. Es ist nicht Absicht alle möglichen Behandlungen aufzuzeigen sondern die gängigen aktuellen Therapien für die tägliche Praxis. Durch die rasche Entwicklung ist jedoch eine kontinuierliche Weiterbildung unerlässlich.

Die Empfehlungen der TAKO für die Diagnostik und Therapie maligner Lymphome entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen. Die TAKO übernimmt für ihre Empfehlungen keine Gewähr.

Wir hoffen, dass diese Leitlinien für Ihre tägliche Arbeit von Nutzen sind und dieser Nutzen unseren Patientinnen und Patienten zugutekommt.

Eberhard Gunsilius
eberhard.gunsilius@i-med.ac.at
Leitung und Koordination

Obmann
1. Obmann-Stv.
2. Obmann-Stv.
Schriftführer
1. Schriftführer-Stv.
2. Schriftführer-Stv.
Kassier
Ärzttekammervertreter

TAKO Vorstand

| | |
|---|--|
| Univ.-Prof. DI Dr. Peter Lukas | Strahlentherapie-Radioonkologie, Innsbruck |
| Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Klaus Gattringer | Innere Medizin, Kufstein |
| Univ.-Prof. Dr. Günther Gastl | Hämatologie & Onkologie, Innsbruck |
| Prim. ao. Univ.-Prof. Dr. Ewald Wöll | Innere Medizin, Zams |
| ao. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Eisterer | Innere Medizin, Innsbruck |
| ao. Univ.-Prof. Dr. Reinhard Stauder | Hämatologie & Onkologie, Innsbruck |
| Univ.-Doz. Dr. Eberhard Gunsilius | Hämatologie & Onkologie, Innsbruck |
| Dr. Stefan Kastner | Ärzttekammer bzw. Chirurgie, Zams |

Mitwirkende in der Arbeitsgruppe Maligne Lymphome

Koordinator

| | |
|------------------------------------|---|
| Univ.-Doz. Dr. Eberhard Gunsilius | Hämatologie und Internistische Onkologie, Innsbruck |
| OA Dr. Robert Jäger | Strahlentherapie-Radioonkologie, Innsbruck |
| Ao Univ.-Prof. Dr. Michael Steurer | Hämatologie und Internistische Onkologie, Innsbruck |
| OA Dr. Wolfgang Willenbacher | Hämatologie und Internistische Onkologie, Innsbruck |
| OA Dr. August Zabernigg | Innere Medizin, Onkologie, Kufstein |

Satz, Gestaltung und Version

Dr. Eugen Preuß
Version 1.0
Copyright: pdl 2010

pdl, Innsbruck

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | Allgemeines, Inzidenz | 9 |
| 2 | Hochmaligne und intermediärmaligne B-Zelllymphome | 11 |
| 2.1 | Klinische Symptomatik und Differentialdiagnostik | |
| 2.2 | Diagnostik | 12 |
| 2.3 | Stadieneinteilung | 14 |
| 3 | Diffus grosszellige B-NHL (DLBCL) | 16 |
| 3.1 | Prognostische Faktoren | |
| 3.2 | Responsekriterien | 17 |
| 3.2.1 | Komplette Remission (CR) | |
| 3.2.2 | Partielle Remission (PR) | |
| 3.2.3 | No Change | |
| 3.2.4 | Progress | 18 |
| 3.2.5 | Rezidiv | |
| 3.3 | Therapie | |
| 3.3.1 | Therapie bei aalPI = 0, ohne Bulk | 19 |
| 3.3.2 | IPI = 1 und/oder Bulk | |
| 3.3.3 | aalPI > 1 | |
| 3.3.4 | Junge Patienten mit günstiger und weniger günstiger Prognose und fehlender CD20- Expression | 20 |
| 3.3.5 | Patienten > 60 Jahre | |
| 3.4 | Strahlentherapie | 21 |
| 3.5 | Supportive Therapie | |
| 3.6 | Rezidivtherapie | 22 |
| 4 | Follikuläre B-Zell-Lymphome | 23 |
| 4.1 | Grading | |
| 4.2 | Prognostische Faktoren | |
| 4.3 | Therapie | 24 |
| 4.3.1 | Erstlinientherapie | |
| 4.3.2 | Konsolidierungstherapie und Erhaltungstherapie | 25 |
| 4.3.3 | Rezidivtherapie | |
| 4.4 | Nachsorge | 26 |

| | | |
|----|----------|--|
| 28 | 5 | Morbus Hodgkin |
| | 5.1 | Therapie ausserhalb von Studien |
| | 5.1.1 | Limitierte Stadien |
| | 5.1.2 | Intermediäre Stadien |
| 29 | 5.1.3 | Fortgeschrittene Stadien |
| | 5.1.4 | Therapieschemata |
| 30 | 5.2 | Therapie beim älteren Patienten |
| | 5.3 | Therapie beim lymphozytenprädominanten Hodgkin-Lymphom (noduläres Paragranulom) |
| 31 | 5.4 | Rezidivtherapie |
| | 5.4 | Für die Drittlinientherapie existieren keine Standards |
| | 5.5 | Therapiekontrolle und Nachsorge |
| 33 | 6 | Multiples Myelom |
| | 6.1 | Klinik |
| 34 | 6.2 | Diagnostik |
| 35 | 6.2.1 | Diagnosesicherung und Abgrenzung zur MGUS |
| 36 | 6.3 | Stadieneinteilung beim multiplen Myelom |
| 37 | 6.4 | Risikostratifizierung |
| 38 | 6.5 | Beurteilung des Therapieansprechens |
| | 6.6 | Therapieindikation |
| 39 | 6.7 | Therapie |
| | 6.7.1 | Neue Substanzen |
| 41 | 6.7.2 | Leitlinien der ÖGHO zur Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms |
| | 6.7.3 | Ältere Patienten (nicht für Hochdosistherapie geeignet) |
| 42 | 6.7.4 | Erstlinientherapie bei älteren Patienten |
| 43 | 6.7.5 | Jüngere Patienten (potentiell transplantabel) |
| | 6.7.6 | Therapie bei jüngeren Patienten |
| 44 | 6.7.7 | Therapie bei Nierenversagen |
| | 6.7.8 | Therapie der Hyperkalzämie |
| 45 | 6.7.9 | Solitäres Plasmozytom |
| | 6.8 | Supportive Therapie |
| 46 | 6.9 | Kontrollen unter Behandlung und Follow-up |
| 47 | 6.10 | Rezidivtherapie |
| 48 | 6.10.1 | Leitlinien der ÖGHO zur Behandlung des rezidierten Multiplen Myeloms |
| 49 | 6.10.2 | Zweites und folgende Rezidive |
| 50 | 6.11 | Ausgewählte Therapieprotokolle |

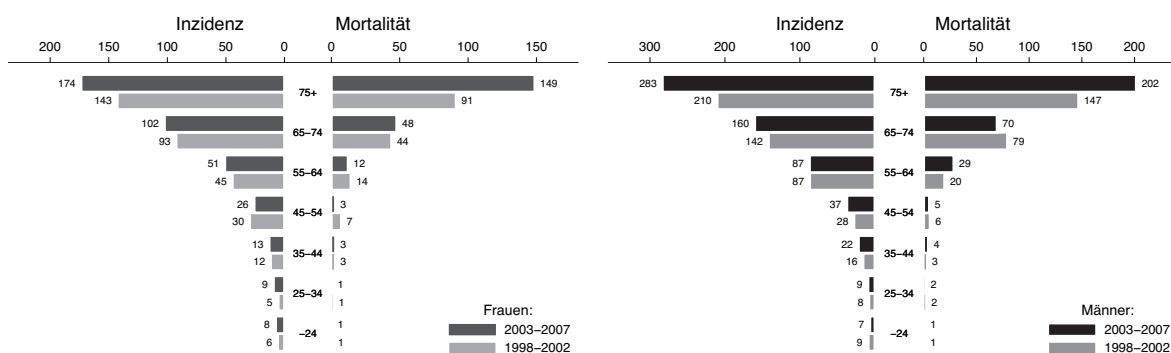
| | | |
|-----------|--|-----------|
| 7 | MGUS: Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz | 52 |
| 8 | Chronische lymphatische Leukämie (B-CLL) | 53 |
| 8.1 | Hintergrund | |
| 8.2 | Diagnose | |
| 8.3 | Stadieneinteilung und Prognoseabschätzung | 54 |
| 8.4 | Therapie | 55 |
| 8.4.1 | Allgemeine Therapieziele | |
| 8.4.2 | Erstlinientherapie | 56 |
| 8.4.3 | Therapie im Rezidiv und bei refraktärer Erkrankung | 59 |
| 8.5 | Supportivtherapie | 60 |
| 8.6 | Nachsorge, Verlaufskontrolle | |
| 9 | Morbus Waldenström (Waldenström'sche Makroglobulinämie) | 62 |
| 9.1 | Hintergrund | |
| 9.2 | Diagnostik | |
| 9.3 | Differentialdiagnose | 63 |
| 9.4 | Stadieneinteilung und Prognoseabschätzung | |
| 9.5 | Therapie | 64 |
| 9.5.1 | Erstlinientherapie | 65 |
| 9.5.2 | Therapie im Rezidiv und bei refraktärer Erkrankung | 67 |
| 9.6 | Nachsorge, Verlaufskontrolle | |
| 10 | Literatur | 68 |
| 11 | Anhang | 73 |

1 Allgemeines, Inzidenz

Maligne Lymphome stehen nach Karzinomen der Mamma, der Prostata, Kolorektalkarzinomen und Lungenmalignomen an fünfter Stelle der Inzidenz bösartiger Erkrankungen. Die malignen Lymphome stellen eine ausgesprochen heterogene Gruppe lymphatischer Neoplasien dar. Die malignen Zellen haben jeweils ein Korrelat in der normalen Lymphopoese. Zellen des lymphatischen Systems sind gegenüber mutagenen Ereignissen prädisponiert, da sie sich einerseits schnell teilen und andererseits durch die Umlagerungsprozesse der Immunglobulingene „genetische Schwachstellen“ besitzen. Die Ätiologie ist dennoch weitgehend ungeklärt. Menschen mit angeborenen oder erworbenen (z.B. immunsuppressive Therapien) Immundefunktionen oder Autoimmunopathien tragen ein erhöhtes Risiko an malignen Lymphomen zu erkranken.

Inzidenz

**Alterspezifische Rate Bösartige Neubildung in blutbildenden Organen in Tirol
2003–2007 versus 1998–2002**
(aus dem Bericht des Tumorregisters Tirol, Diagnosejahr 2007)



**Inzidenz- und Mortalitätsdaten Bösartige Neubildung in blutbildenden Organen
bei Frauen aufgliedert nach Untergruppen**

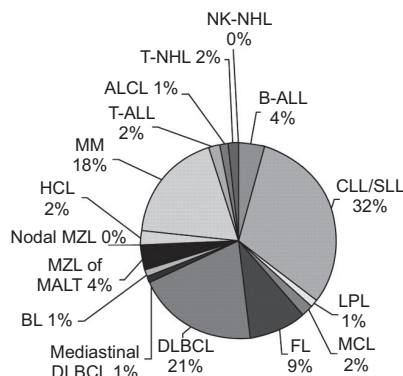
| Diagnosejahre 2005 - 2007 | | Mb. Hodgkin | NHL hoch-maligne | NHL niedrig-maligne | Myelome | ALL | CLL | AML | CML | MDS, CMPE | Andere |
|---------------------------|---------------------------|-------------|------------------|---------------------|---------|-------|-------|-------|-------|-----------|--------|
| Inzidenz | Anzahl | 9 | 21 | 25 | 13 | 218 | 16 | 3 | 22 | 4 | |
| | Rate (nicht altersstand.) | 2,4 | 6,0 | 6,9 | 3,5 | 0,7 | 4,9 | 4,6 | 0,9 | 6,3 | 1,1 |
| | Altersstand. Rate | 2,2 | 3,0 | 3,9 | 1,7 | 1,3 | 2,5 | 2,6 | 0,7 | 2,9 | 0,5 |
| | Risiko bis Alter 74 | 0,2 | 0,3 | 0,4 | 0,2 | 0,1 | 0,3 | 0,3 | 0,1 | 0,3 | 0,0 |
| | Histolog. gesichert (%) | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 83,3 |
| | DCO (%) | 3,8 | 0,0 | 0,0 | 5,3 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 4,5 | 0,0 |
| Verhältnis Mortal./Inzid. | | 22,2 | 4,8 | 4,0 | 76,9 | 50,0 | 38,9 | 81,3 | 66,7 | 50,0 | 525,0 |
| Mortalität | Anzahl | 2 | 1 | 1 | 10 | 1 | 7 | 13 | 2 | 11 | 21 |
| | Rate (nicht altersstand.) | 0,6 | 0,2 | 0,4 | 2,7 | 0,2 | 2,1 | 3,5 | 0,7 | 3,0 | 5,8 |
| | Altersstand. Rate | 0,2 | 0,1 | 0,1 | 0,8 | 0,1 | 0,7 | 1,8 | 0,2 | 1,0 | 2,2 |
| | Risiko bis Alter 74 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,1 | 0,0 | 0,1 | 0,2 | 0,0 | 0,1 | 0,2 |

Inzidenz- und Mortalitätsdaten *Bösartige Neubildung in blutbildenden Organen* bei Männern aufgliedert nach Untergruppen

| Diagnosejahre 2005 - 2007 | | Mb. Hodgkin | NHL hoch-maligne | NHL niedrig-maligne | Myelome | ALL | CLL | AML | CML | MDS, CMPE | Andere |
|---------------------------|---------------------------|-------------|------------------|---------------------|---------|-------|-------|-------|-------|-----------|--------|
| Inzidenz | Anzahl | 8 | 24 | 29 | 19 | 5 | 28 | 17 | 8 | 17 | 4 |
| | Rate (nicht altersstand.) | 2,2 | 6,9 | 8,4 | 5,6 | 1,5 | 8,3 | 5,0 | 2,3 | 5,1 | 1,2 |
| | Altersstand. Rate | 2,0 | 4,4 | 5,4 | 3,5 | 1,9 | 5,0 | 3,6 | 1,6 | 2,9 | 0,8 |
| | Risiko bis Alter 74 | 0,2 | 0,5 | 0,6 | 0,4 | 0,1 | 0,6 | 0,3 | 0,2 | 0,3 | 0,1 |
| | Histolog. Gesichert (%) | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 98,2 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 |
| | DCO (%) | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 1,8 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| | Verhältnis Mortal./Inzid. | 12,5 | 0,0 | 3,4 | 36,8 | 40,0 | 32,1 | 94,1 | 25,0 | 70,6 | 425,0 |
| Mortalität | Anzahl | 1 | 0 | 1 | 7 | 2 | 9 | 16 | 2 | 12 | 17 |
| | Rate (nicht altersstand.) | 0,4 | 0,1 | 0,3 | 2,2 | 0,6 | 2,6 | 4,7 | 0,6 | 3,4 | 5,0 |
| | Altersstand. Rate | 0,2 | 0,0 | 0,2 | 1,4 | 0,6 | 1,4 | 3,0 | 0,3 | 1,7 | 2,7 |
| | Risiko bis Alter 74 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,1 | 0,0 | 0,1 | 0,4 | 0,0 | 0,1 | 0,2 |

Verteilung der malignen Lymphome in Tirol 1991 bis 2000¹

Die Einteilung erfolgt nach der aktuellen WHO-Klassifikation (siehe Anhang).



ALL, pooled lymphoblastic lymphomas and acute lymphoblastic (pooled B and T cell) leukaemias; ALCL, anaplastic large cell lymphoma; BL, Burkitt lymphoma; CLL, chronic lymphocytic leukaemia; DLBCL, diffuse large B cell lymphoma; FL, follicular lymphoma; HCL, hairy cell leukaemia; LPL, lymphoplasmacytic lymphoma; MCL, mantle cell lymphoma; MALT, mucosa associated lymphoid tissue; MM, multiple myeloma; MZL, marginal zone lymphoma; NHL, non-Hodgkin lymphoma; NK, natural killer cell; SLL, small lymphocytic lymphoma; PTCL, peripheral T cell lymphoma

2 Hochmaligne und intermediärmaligne B-Zelllymphome

E. Gunsilius, R. Jäger, W. Willenbacher, A. Zabernigg

Die Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome ist sehr heterogen und beinhaltet sehr seltene, wie auch hochaggressive Subentitäten. Im Folgenden wird nur auf die diffus-grosszelligen B-Zell-Lymphome (DLBCL), die folliculären B-NHL, die B-CLL, den Morbus Waldenström und das Multiple Myelom eingegangen, die etwa 80 % aller NHL repräsentieren. Raritäten sollten immer mit einem Spezialisten besprochen werden.

Bei seltenen und/oder hochaggressiven Entitäten (insbesondere lymphoblastisch, Burkitt, T-NHL/NK-Zell, junger Patient mit Mantelzell-Lymphom) ist gewöhnlich eine weitaus aggressivere und komplexere Therapie erforderlich und bei jedem jüngeren Patienten, bzw. bei allen Patienten mit kurativer Therapieintention kann eine optimale Therapie nur in enger Zusammenarbeit mit bzw. am Hämatologisch/Onkologischen Zentrum mit der Möglichkeit zur autologen und allogenen SCT erfolgen.

Für die klinische Praxis hat sich die Einteilung in aggressive und indolente Lymphome bewährt.

Einteilung für die klinische Praxis

| Indolente Lymphome (z.B. folliculäre B-NHL) | Aggressive Lymphome (z.B. DLBCL) |
|--|--|
| Langsame Progression | Rasche Progression |
| Nodaler Befall | Oft extranodaler Befall |
| Radiotherapie kurativ in limitierten Stadien | Alleinige Radiotherapie nicht sinnvoll |
| Chemotherapie: palliativ | Chemotherapie: kurativ |

Bei indolenten NHL besteht nicht immer eine sofortige Therapieindikation, wogegen bei den aggressiven NHL umgehend eine detaillierte Diagnostik mit Einteilung des Stadiums und die Behandlung zu erfolgen hat.

2.1 Klinische Symptomatik und Differentialdiagnostik

Typische Symptome sind: Lymphadenopathie, Splenomegalie, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Schmerzen. Die Symptomatik entwickelt sich bei aggressiven Lymphomen oft schnell.

Leitsymptom ist die schmerzlose Lymphadenopathie. Jeder pathologisch vergrößerte Lymphknoten der mehr als drei Wochen besteht und für den keine sichere infektiöse Ursache gefunden werden kann, muss histologisch abgeklärt werden. Typischerweise sind Lymphknotenvergrößerungen infektiöser Art weich und dolent, maligne Lymphknotenschwellungen derb, nicht verschieblich und meist schmerzlos.

typische Symptome

Leitsymptom

typische Symptome/Befunde

| Typische Symptome/Befunde bei Patienten mit aggressivem Lymphom (modifiz. nach [2]) | |
|---|-----|
| Tastbare Lymphknoten | 61% |
| Schmerzen | 36% |
| Gewichtsabnahme | 16% |
| Unklares Fieber | 8% |
| Nachtschweiß | 19% |
| Erhöhte LDH | 53% |
| Extranodalbefall | 71% |
| Knochenmarkbefall | 16% |

Diagnosesicherung

Die Diagnosesicherung erfolgt durch die histologische Aufarbeitung eines Lymphknotens. Wann immer möglich ist die Lymphknotenextirpation einer Lymphknotenpunktion vorzuziehen. Unbedingt vorher Rücksprache mit dem Operateur um mutilierende Operationen (z.B. neck-dissection) zu vermeiden. Eine Lymphknotenentnahme aus der Leiste soll aufgrund der Komplikationsrate (z.B. Lymphfisteln) nur erfolgen wenn keine anderen gut zugänglichen Lymphknoten vorhanden sind.

Diagnostik

2.2 Diagnostik

- Anamnese, B-Symptome? (Fieber > 38°C, massiver Nachtschweiß, ungewollter Gewichtsverlust von mehr als 10 % in 6 Monaten)
- körperliche Untersuchung inkl. Lymphknotenstatus, Leber- und Milzgröße
- Blutbild, Differenzialblutbild, Retikulozyten
- BSG, Elektrophorese, Gesamteiweiß, Leberfunktionsparameter, Bilirubin, Nierenfunktionswerte, Harnsäure, Glucose, LDH, β 2-Mikroglobulin, Immunglobuline, Gerinnung, Coombs-Test, Blutgruppe.
- Hepatitiserologie (B+C), CMV, HIV
- Knochenmarkzytologie, Knochenmarkhistologie (nach Diagnosestellung durch Lymphknotenbiopsie!) inklusive Zytogenetik und ggf. Molekularzytologie (FISH-Analyse) und/oder molekularer Marker (z.B. c-myc)
- CT Hals/Thorax/Abdomen/Becken
- ergänzt durch komplette Abdomensonographie inkl. parailiakaler und Leistenlymphknoten
- bei hochcervikalem Befall, ausgedehntem Knochenbefall, erhöhter LDH oder testikulärem Befall: Liquorpunktion bzw. HNO-ärztliche Untersuchung

| Lymphomtyp | beteiligte Chromosomen |
|--------------------------------|---------------------------|
| Burkitt-Lymphom | t(8;14)(q24;q32) |
| Follikuläres Lymphom | t(14;18)(q32;q21) |
| Mantelzell-Lymphom | t(11;14)(q13;q32) |
| Diffus grosszelliges B-NHL | keine typische Aberration |
| Extranodales Marginalzonen-NHL | t(11;18)(q21;q21) |

typische
chromosomale
Veränderungen
bei Lymphomen

Weitere Untersuchungen je nach klinischer Symptomatik (Endoskopie, etc.)

- Die PET ist bei fraglichen Befunden in der bildgebenden Diagnostik und klinischen Konsequenzen indiziert. Bei Diagnosestellung PET-positive Areale signalisieren, wenn diese Areale nach Abschluss der Behandlung negativ sind, eine gute Prognose. Die Nachsorge mittels PET ist durch Studien nicht ausreichend gut belegt und damit wenig sinnvoll und wird nicht empfohlen. Lymphome sind Systemerkrankungen und es spielt klinisch kaum eine Rolle ob mittels PET ein Rezidiv wenige Wochen früher erkannt wird, insbesondere aufgrund der mehrmonatigen Nachsorgeintervalle. Die Wertigkeit des „früh“-PET nach wenigen Zyklen der Behandlung zur evtl. Therapiedeescalation bei negativem Befund ist derzeit nur im Rahmen von Studien zu vertreten. Umgekehrt darf auch ein positiver „früh-PET“ Befund außerhalb klinischer Studien nicht Anlass zu einer Therapieintensivierung sein.

Insgesamt wird die Durchführung eines PET-CT beim initialen Staging und nach Abschluss der Behandlung empfohlen. Entitäten mit hoher Lymphodynamik (hochmaligne NHL) bieten sich eher für eine PET Diagnostik an als indolente NHL, bei denen PET-Negativität keineswegs Lymphomfreiheit bedeuten muß (niedriger turn-over !)

- Echokardiogramm (vor anthrazyklinhaltiger Therapie), Kreatinin-Clearance, Audiogramm (vor platinhaltiger Therapie).

symptombezogene
Untersuchungen

„früh“-PET

Stadieneinteilung
nach Ann Arbor

2.3 Stadieneinteilung

Nach der Ann Arbor Klassifikation werden folgende Stadien unterschieden:

| Stadium | Befallsmuster |
|-------------|--|
| I | Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I/N) oder Vorliegen eines einzigen oder lokalisierten extranodalen Herdes (I/E) |
| II | Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N) oder Vorliegen lokalisierter extranodaler Herde (II/E) und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N/E) |
| III | Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III/N) oder Befall von lokalisierten extranodalen Herden und Lymphknotenbefall, so daß ein Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells vorliegt (III/E oder III/N/E) |
| III1 | subphrenische Lokalisation, beschränkt auf Milz, zöliakale und/oder portale Lymphknoten allein oder gemeinsam |
| III2 | subphrenische Lokalisation mit Beteiligung paraaortaler, mesenterialer, iliakaler und/oder inguinaler Lymphknoten allein oder gemeinsam |
| IV | Disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknoten |

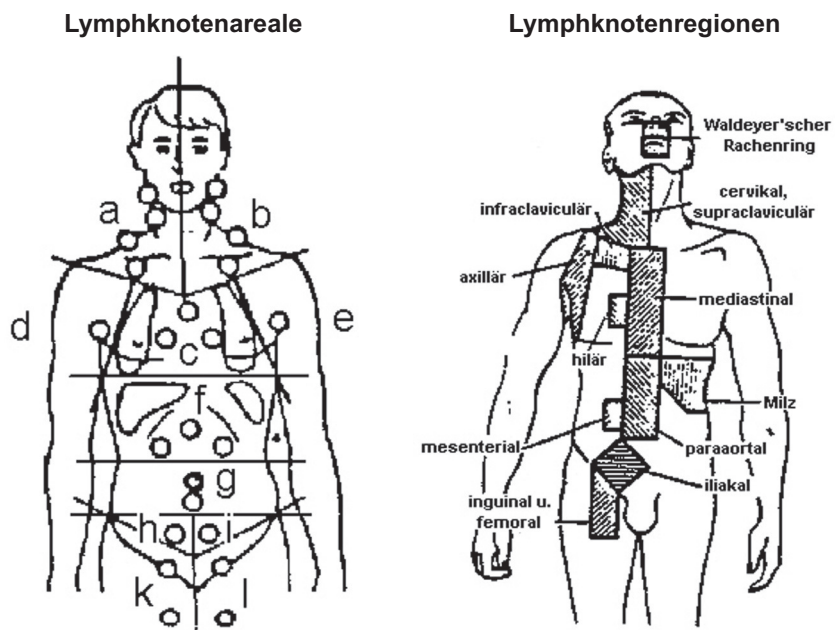
Stadium I Stadium II Stadium III Stadium IV

Lymphatisches Gewebe: Lymphknoten, Milz, Appendix, Thymus, Waldeyerscher Rachenring (HNO!)

Zusatz A: keine B-Symptome, **B:** B-Symptome vorhanden

Die Definition von Lymphknoten-AREALEN (Hodgkin-Studien) deckt sich nicht mit der Definition von Lymphknoten-REGIONEN nach Ann Arbor, sondern fasst z.T. mehrere Lymphknotenregionen zusammen.

CAVE



Areal: **a:** rechts cervikale + rechts infra-/supraclav./nuchale Lymphknoten **b:** links cervikale + links infra-/supraclav./nuchale Lymphknoten, **c:** rechts/links hiläre + mediastinale Lymphknoten **d:** rechts axilläre Lymphknoten **e:** links axilläre Lymphknoten **f:** obere abdominelle Lymphknoten (coeliakale Lymphknoten, Milzhilus, Leberhilus) **g:** untere abdominelle Lymphknoten (paraaortale und mesenteriale Lymphknoten) **h:** rechts iliakale Lymphknoten **i:** links iliakale Lymphknoten **k:** rechts inguinale + rechts femorale Lymphknoten **l:** links inguinale + links femorale Lymphknoten

Quelle: www.morbus-hodgkin.de/infoserv/hd0332.htm

3 Diffus grosszellige B-NHL (DLBCL)

E. Gunsilius, R. Jäger, W. Willenbacher, A. Zabernigg

Etwa ein Drittel der malignen Lymphome ist dieser Gruppe zuzuordnen. 80% der hochmalignen Lymphome sind DLBCL. Die Inzidenz der DLBCL ist in den letzten Jahren besonders stark angestiegen. Mehr als 90% der Patienten werden in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Das folliculäre B-NHL Grad IIIb, sowie sekundär hochmaligne, aus einem folliculären B-NHL hervorgegangene Lymphome, werden analog den DLBCL behandelt!

3.1 Prognostische Faktoren

Alter, fortgeschrittenes Stadium, Extranodalbefall und reduzierter Allgemeinzustand (ECOG PS \geq 2) sind prognostisch bedeutsam und erlauben die Zuordnung des Patienten zu definierten Risikogruppen (international prognostic index, IPI). Neuere Methoden zur Risikostratifizierung wie z.B. die komparative genomische Hybridisierung werden derzeit in prospektiven Studien validiert.

Internationaler prognostischer Index (IPI)

| |
|---------------------------------------|
| Alter > 60 Jahre |
| Stadium III und IV |
| > 1 extranodaler Befall |
| schlechter Allgemeinzustand (ECOG >2) |
| hohe LDH (> oberer Normalwert) |
| Es wird jeweils 1 Punkt vergeben |

Altersadaptierter IPI < 60 Jahre

Für Patienten unter 60 Jahren wird der altersadaptierte IPI (aaIPI) verwendet:

| |
|--------------------------------|
| Stadium III oder IV |
| ECOG > 2 |
| Hohe LDH (> oberer Normalwert) |

bulky disease

Im Rahmen von klinischen Studien hat sich auch die „bulky disease“ als prognostisch bedeutsam erwiesen. Bulky disease: \geq 7,5 cm Tumordurchmesser.

BEACHTEN:

Auch die Längenausdehnung im CT ermitteln, z.B. bei Mediastinaltumoren oder abdominellem bulk!

Therapieergebnisse in Abhängigkeit vom IPI³

| Risiko | IPI-Faktoren | 3J.-EFS | 3J.-PFS | 3J.-OS |
|---------------------|--------------|---------|---------|--------|
| Niedrig | 0,1 | 81% | 87% | 91% |
| Niedrig intermediär | 2 | 68.5% | 74.7% | 81% |
| Hoch intermediär | 3 | 53% | 59% | 65% |
| Hoch | 4,5 | 50% | 56% | 59% |

Abhängig von den o.g. prognostischen Faktoren lässt sich die folgende, **klinisch praktikable Einteilung** treffen, die auch therapeutische Konsequenzen hat.

| IPI-Score | Prognose | |
|-----------------------|-----------|----------------|
| IPI = 0, kein Bulk | Sehr gut | Ältere > 60 J. |
| IPI = 1 und/oder bulk | Günstig | |
| IPI > 1 | Ungünstig | |

klinisch praktikable
Einteilung

3.2 Responsekriterien

3.2.1 Komplette Remission (CR)

Als komplette Remission ist definiert die vollständige Rückbildung aller klinischen und radiologischen Krankheitszeichen. Ein prätherapeutisch vorhandener Knochenmarkbefall darf nicht mehr nachweisbar sein. Ein Nachweis residueller radiologischer Veränderungen ($\leq 1,5$ cm) ist grundsätzlich mit einer kompletten Remission vereinbar, wenn sich ansonsten keine anderen Anhaltspunkte für Lymphomaktivität ergeben = „CR mit residuellen Veränderungen“ (CRr). Hier ist eine PET-Untersuchung sinnvoll wenn bereits bei der Erstdiagnostik ein PET durchgeführt wurde.

komplette Remission

3.2.2 Partielle Remission (PR)

Rückbildung der Mehrzahl (>50%) der befallenen großen Lymphknoten und umschriebenen messbaren Organmanifestationen um mehr als 50% im größten Durchmesser gegenüber dem Ausgangsbefund. Keine B-Symptome.

partielle Remission

3.2.3 No Change

Kein Lymphom hat um mehr als 25% im größten Durchmesser zugenommen; die Erkrankungsrückbildung erfüllt nicht die Kriterien für eine PR.

no change

| | |
|--------------------------------|--|
| Progress | <p>3.2.4 Progress</p> <p>Ein Progress der Erkrankung liegt vor, wenn unter Therapie neue Läsionen auftreten, oder mindestens eine bekannte Läsion um mehr als 25% im größten Durchmesser unter Therapie oder innerhalb von 3 Monaten nach Therapieende zunimmt.</p> |
| Rezidiv | <p>3.2.5 Rezidiv</p> <p>Ein Rezidiv ist definiert als Auftreten neuer oder Wiedererscheinen initial sich präsentierender Tumorkläsionen nach CR > 3 Monate nach Therapieende. Bei kürzerem Intervall = Progress bzw. Refraktärität.</p> |
| Polychemotherapie | <p>3.3 Therapie</p> <p>Das Therapiekonzept ist grundsätzlich kurativ, risikoadaptiert und beinhaltet immer eine Polychemotherapie, in aller Regel CHOP in Kombination mit Rituximab und ggf. eine Strahlentherapie. Bei kardialer Vorschädigung, oder Anthrazyklinvorbelastung ist der Ersatz von Doxorubicin im R-CHOP durch ein liposomales Anthrazyklin zu erwägen. Bei Hodenbefall, Knochenbefall und/oder hochzervikalem Befall bzw. Vorliegen mehrerer Extranodalbefälle und LDH Erhöhung wird eine intrathekale zytostatische Prophylaxe empfohlen. Depocyte® (liposomales Cytosin-Arabinosid) kann intrathekal appliziert werden, wobei über zwei Wochen ein therapeutisch wirksamer Spiegel im Liquorraum aufrechterhalten wird. Das Präparat ist für die Therapie der Meningeosis lymphomatosa zugelassen, wird aber auch zunehmend zur Prophylaxe eingesetzt. Aufgrund der Depotform ist nur eine Injektion innerhalb von zwei Wochen nötig. Dies bedeutet für die Patienten einen deutlichen Zugewinn an Lebensqualität gegenüber den früher verwendeten MTX-haltigen Schemata. Eine Arachnoiditisprophylaxe mit Dexamethason ist obligat (2 x 4 mg Dexamethason für 5 Tage).</p> |
| ausreichende Hydrierung | <p>Wichtig, insbesondere bei hoher Tumorlast, ist eine ausreichende Hydrierung (> 2 l/die i.v.) bereits vor Therapiebeginn und die Gabe von Allopurinol um einem möglichen Tumorlysesyndrom vorzubeugen. Ggf. bei hoher Tumorlast Kontrolle von Serumelektrolyten, Harnsäure, LDH und Nierenretentionswerten mehrmals täglich. Die Gabe von Rasburicase wird bei Anzeichen einer hohen Tumorproliferation (z.B. sehr hohe LDH, ausgeprägte „bulky disease“, Knochenmarkbefall) empfohlen, wobei meistens eine Gabe ausreichend ist (Kontrolle der Serumharnsäure).</p> |

Therapie stratifiziert nach Risikoprofil und Alter

| IPI-Score | Prognose | Therapie außerhalb von Studien | |
|-----------------------|-----------|--------------------------------|---------------------------------|
| IPI = 0, kein Bulk | Sehr gut | 6 x R-CHOP-21 | Ältere > 60 J. 8 x R-CHOP-14 |
| IPI = 1 und/oder bulk | Günstig | 6 x R-CHOP-21 + 2R | |
| IPI > 1 | Ungünstig | 8 x R-CHOEP-14 | |

3.3.1 Therapie bei aalPI = 0, ohne Bulk

Patienten mit IPI=0 ohne Bulk zeichnen sich durch eine sehr gute Prognose aus (>90% OS nach 3 Jahren). Ob bei diesen Patienten eine Deeskalation der Therapie möglich ist, wird derzeit im Rahmen von Studien überprüft (z.B. 6 x R-CHOP-21 als Standardtherapie versus 4 x R-CHOP+2 x R, deutsche Studiengruppe). Eine Reduktion von Therapiezyklen ausserhalb von Studien wird nicht empfohlen.

Die TAKO empfiehlt 6 Zyklen R-CHOP alle 21 Tage

3.3.2 IPI = 1 und/oder Bulk

Aktueller Standard der deutschen Studiengruppe, dem sich auch die TAKO anschliesst, ist die Behandlung mit 6 Zyklen R-CHOP-21, wobei insgesamt 8 x Rituximab gegeben wird. Die Wertigkeit von 6 x R-CHOP-14 wird in einer laufenden Studie der DNHLSG geprüft. Im Rahmen dieser Studie wird auch der Stellenwert der Nachbestrahlung von „bulky-disease“ und von Extranodalbefällen überprüft.

In Tirol wird derzeit die Nachbestrahlung empfohlen.

3.3.3 IPI > 1

Für diese Patienten, die eine schlechte Prognose aufweisen, existiert kein einheitlicher Standard. Im Versuch einer Eskalation im Rahmen der MegaCHOEP-Studie der deutschen DSHNHL-Gruppe führte die primäre Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei jüngeren Hochrisikopatienten nicht zu einer Verbesserung des Behandlungserfolges gegenüber der „konventionellen“ Therapie mit R-CHOEP-14. Wann immer möglich sollte der Einschluss in laufende Studien erfolgen. Am ehesten 8 x R-CHOEP-14 (obligate G-CSF-Primärprophylaxe) wenn keine Studienteilnahme in Frage kommt. Insbesondere bei jüngeren Patienten die für eine intensiviertere Therapie qualifizieren, ist ab Diagnosestellung eine enge Zusammenarbeit mit dem Hämatologisch/Onkologischen Zentrum mit der Möglichkeit zur autologen/allogenen SCT indiziert.

aalPI = 0 ohne Bulk

IPI = 1 und/oder Bulk

IPI > 1

junge Patienten

3.3.4 Junge Patienten mit günstiger und weniger günstiger Prognose und fehlender CD20- Expression

Ein Teil der grosszellig anaplastischen und der immunoblastischen B-NHL exprimiert kein CD-20.

→ 6 x CHOEP-14

G-CSF-Prophylaxe obligat. Alternativ bei high-risk Fällen (sehr hoher Proliferationsindex) B-ALL Protokoll in Anlehnung an die Protokolle der deutschen ALL-Studiengruppe, wobei hier eine Therapieabstimmung mit einem Zentrum erfolgen muss.

Patienten > 60 Jahre

6.3.5 Patienten > 60 Jahre

Für ältere Patienten hat sich eine Vorphasetherapie bewährt. Dadurch werden sich insbesondere im 1. Zyklus manifestierende schwere Komplikationen und Toxizitäten weitgehend vermieden und es tritt eine oft erhebliche Besserung des Allgemeinzustandes ein. Die Rate an therapieassoziierten Todesfällen konnte in der deutschen „NHL-B2 Studie“ damit von 5% auf 2% gesenkt werden.

Vorphasetherapie

Vorphasetherapie

Vincristin 1 mg absolut i.v. Tag -7, Prednison 100 mg p.o. Tag -7 bis -1

Ebenfalls empfehlenswert bei dosisdichter Therapie ist eine Substitutionsbehandlung mit Hydrocortison 20 mg morgens und 10 mg nachmittags zwischen den Zyklen zur Behandlung einer bei Älteren oft ausgeprägten Fatigue. Eine Bisphosphonatprophylaxe (Steroide!) ist sinnvoll (alle 3 Monate).

Standardtherapie

Standardtherapie

Solide Daten liegen z.B. im deutschen Sprachraum für 8 x R-CHOP-14 vor, allerdings ist die 14-tägige Applikation toxisch und der Einsatz von leukozytenstimulierenden Faktoren ist obligat, ebenso wie Antibiotikaprophylaxe, antifungale Prophylaxe, antivirale Prophylaxe und eine engmaschige Kontrolle der Patienten (mindestens 1 x /Woche).

In aller Regel wird aufgrund von auftretenden Toxizitäten eine 21-tägige Applikation durchgeführt.

3.4 Strahlentherapie

Hochmaligne Lymphome sind strahlensensibel. Eine alleinige Strahlentherapie wird, auch in limitierten Stadien, nicht empfohlen. Zur Bestrahlung bei Bulk-Befall gibt es Evidenzen aus retrospektiven Untersuchungen (vor der Rituximab-Ära) die eine Nachbestrahlung sinnvoll erscheinen lassen. Laufende Studien prüfen dies prospektiv im Rahmen von Rituximab-haltigen Protokollen.

Auch Extranodalbefälle werden häufig nach Abschluss der systemischen Therapie nachbestrahlt, auch wenn dies nicht durch prospektive Studien abgesichert ist.

Empfehlung

Im Rahmen der TAKO empfehlen wir eine Radiotherapie von ehemaligem Bulk und Extranodalbefällen. PET-positive Restlymphome nach Ende der Behandlung sind eine Indikation zur „salvage-Therapie“. Es empfiehlt sich in diesen oftmals schwierigen Situationen die Rücksprache und Diskussion mit einem hämatologisch/onkologischen Zentrum (einschließlich Radioonkologen).

3.5 Supportive Therapie

Die Therapie ist toxisch und darf nur von erfahrenen Fachärzten für Hämatologie und Internistische Onkologie durchgeführt werden. Insbesondere febrile Neutropenien gefährden die Patienten und erfordern ein sorgsames und vorausplanendes Vorgehen.

Magenschutz (PPI), Allopurinol und eine entsprechende Hydrierung bereits vor und während der Therapie sind unbedingt erforderlich. Bei sehr grosser Tumormasse und insbesondere bei älteren Patienten Vorphasetherapie erwägen! (siehe oben). Mindestens wöchentliche klinische Kontrollen inkl. Blutbild, CRP, Nierenretentionsparameter.

Unterweisung der Patienten über das Verhalten bei neutropenischer Infektion (kein obligates Fieber bei Infektionen und Neutropenie!).

Bei Applikation der Therapie in 14-tägigen Intervallen ist eine prophylaktische Gabe von granulopoesestimulierenden Substanzen unverzichtbar.

Hepatitisreaktivierung unter Rituximab → bei positiver oder unklarer Hepatitisserologie vorher Spezialisten kontaktieren.

Empfehlung

**Therapie nur durch
erfahrene Fachärzte**

CAVE

„salvage“ Therapie

fehlende Alternative zur autologen Stammzelltransplantation

| | | |
|-------------------------|------------------------------|-------------------|
| Infektprophylaxe | Fluconazol | 200 mg tgl. |
| | Valacyclovir | 500 mg tgl. |
| | Trimethoprim/Sulfamethoxazol | 1 Tbl Mo, Mi, Fr. |

3.6 Rezidivtherapie

Durch eine intensive „salvage“-Therapie ist bei einem Teil der relabierten Patienten mit DLBCL eine Kuration möglich. Etablierte Konzepte sind eine platinbasierte Therapie (R-DHAP, R-ICE) gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation. Seit der PARMA-Studie war die Hochdosistherapie Standard bei jüngeren Patienten mit rezidiviertem aggressivem Lymphom. Die Ergebnisse der kürzlich präsentierten CORAL-Studie (R-ICE vs. R-DHAP + ASCT) sind allerdings eher ernüchternd. Nur etwa 20% der Patienten die schnell, d.h. innerhalb eines Jahres rezidivieren und eine Rituximab-haltige Erstlinientherapie erhalten hatten, profitierten von einer Hochdosistherapie. Unglücklicherweise waren im „Rituximab-Zeitalter“ ca. 80% der Rezidive in dieser Studie innerhalb des ersten Jahres nach first-line Therapie aufgetreten, was eine gewisse Selektion von „Hochrisikopatienten“ durch die Hinzunahme von Rituximab in der Erstlinientherapie suggeriert.

Mangels Alternativen wird die autologe Stammzelltransplantation im Rezidiv weiter empfohlen. Eine allogene Transplantation kann in Einzelfällen sinnvoll sein (Kontakt mit Zentrum aufnehmen).

Bei (alters und/oder komorbiditätsbedingter) Nichttransplantabilität kommen ebenfalls die o.g. Therapieschemata (R-ICE, R-DHAP) oder auch eine Wiederholung der Erstlinientherapie in Betracht, allerdings ohne nachfolgende Konsolidierung mittels Stammzelltransplantation. Auch die Strahlentherapie stellt in der Rezidivsituation bei bestehender lokaler Symptomatik eine mögliche, wenn auch palliative Therapieoption dar.

4 Follikuläre B-Zell-

Lymphome

E. Gunsilius, R. Jäger, W. Willenbacher, A. Zabernigg

Die füllikulären Lymphome (früher zentrozytisch-zentroblastische Lymphome) haben eine Inzidenz von ca. 6/100.000/Jahr mit einem Altersgipfel um 60 Jahre. In ca. 80% findet sich die genetische Translokation t(14;18) (q32;q21). Dadurch kommt es zu einer Überexpression des anti-apoptotischen bcl-2 Gens.

Der überwiegende Anteil der Patienten wird „zufällig“ im Rahmen einer Sonographie in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert.

Diagnostische Schritte siehe unter DLBCL.

4.1 Grading

Für das histopathologische Grading werden die Zentroblasten in zehn „high power fields“ (1 Okular mit einem 18 mm-Blickfeld in 1-facher Vergrößerung und einem 40-er Objektiv) ausgezählt. Beim Grad 1 überwiegen Zentrozyten und es sind maximal 5 Zentroblasten pro 10 HPF vorhanden. Beim Grad 2 bis zu 15 Zentroblasten pro 10 HPF. Bei mehr als 15 Zentroblasten pro 10 HPF handelt es sich um den Grad 3. Sind in einem füllikulären B-NHL Grad 3 neben mehr als 15 Zentroblasten per HPF auch 6 Zentrozyten vorhanden, so handelt es sich um den Grad 3A. Beim Grad 3B finden sich ausschließlich Zentroblasten.

4.2 Prognostische Faktoren

Mittels des FLIPI-Index lassen sich drei prognostisch unterschiedliche Gruppen definieren:

FLIPI-Index für füllikuläre B-NHL

> 4 befallene Lymphknotenregionen

LDH-Erhöhung

Alter > 60 Jahre

Stadium III oder IV

Hämoglobin <12 g/dl

Niedrigrisiko: 0-1 Faktoren, mittleres Risiko: 2 Faktoren; hohes Risiko: 3-5 Faktoren.

Der FLIPI-Index ist auch bei Behandlung mit Rituximab-haltigen Protokollen gültig und dient der Risikoabschätzung, nicht primär um daraus eine Therapieindikation abzuleiten.

Inzidenz

oft Zufallsdiagnose

„high power fields“

FLIPI-Index

4.3 Therapie

4.3.1 Erstlinientherapie

Das seltene follikuläre Lymphom Grad IIIb wird analog den diffus-grosszelligen Lymphomen behandelt.

In lokalisierten Stadien (ca. 15% der Patienten) ist eine alleinige Radiotherapie potentiell kurativ. Vor einer Radiotherapie ist eine PET-Untersuchung anzuraten. Bei einem substanziellen Teil der Patienten findet sich danach ein fortgeschrittenes Stadium, in dem eine alleinige Radiotherapie nicht sinnvoll ist (Achtung: Knochenmarkpunktionsstelle speichert im PET). Bei sehr grossen Lymphomen und limitiertem Stadium kann eine Chemotherapie vor der Radiotherapie erwogen werden.

In den häufiger vorliegenden fortgeschrittenen Stadien ist aufgrund der Inkurabilität der Erkrankung und der Möglichkeit von Spontanregressionen bei fehlender Symptomatik (B-Symptome, hämatopoetische Insuffizienz, Beschwerden durch Lymphome, Gefahr der Kompression wichtiger Organe) eine „watch and wait“ Strategie gerechtfertigt. Bisher konnte in Studien kein Überlebensvorteil durch einen frühen Therapiebeginn bei asymptomatischen Patienten gezeigt werden. Bei sehr jungen Patienten ist allerdings eine engmaschige Kontrolle (alle 3 Monate) notwendig und die Indikation zur Behandlung grosszügiger zu stellen.

Für Patienten, die im Rezidiv für eine autologe Stammzelltransplantation qualifizieren, sollte ein Therapieschema ohne stammzelltoxische Substanzen (cave: Fludarabin) verwendet werden, z.B. für jüngere Patienten R-CHOP. In einer randomisierten Studie der deutschen Studiengruppe (Studiengruppe indolente Lymphome, STIL) hat sich die Kombination von Bendamustin und Rituximab als nicht unterlegen gegenüber R-CHOP erwiesen, mit einem beträchtlich günstigeren Nebenwirkungsprofil (weniger schwere Hämatotoxizität, keine Alopezie, keine Kardio- oder Neurotoxizität). Auch eine Stammzellmobilisation nach Bendamustinbehandlung ist in den allermeisten Fällen möglich.

Die TAKO schlägt *R-CHOP und R-Bendamustin für die Erstbehandlung vor, mit einer gewissen Präferenz für R-Bendamustin bei älteren Patienten und Grad I und II follikulären NHL (IIIa waren in der Stil Studie exkludiert).*

Nach der Hälfte der geplanten Zyklen (in der Regel sind 6 Zyklen geplant) erfolgt eine Zwischenevaluation mittels Bildgebung, nach Ende der Chemoimmuntherapie das Abschlusstaging mit Bildgebung und ggf. (bei initialem KM-Befall) Knochenmarkuntersuchung und Evaluation aller extranodalen Manifestationen.

lokalisiertes Stadium

fortgeschrittenes Stadium

Patienten im Rezidiv

Zwischenevaluation

4.3.2 Konsolidierungstherapie und Erhaltungstherapie

Eine Konsolidierung mit dem Radioimmunkonjugat Zevalin® verlängert das progressionsfreie Überleben nach Chemotherapie. Ein Überlebensvorteil nach einer Kombination von Chemotherapie + Rituximab mit nachfolgender CR ist nicht belegt.

Eine Hochdosistherapie mit autologem Stammzellsupport verlängert das progressionsfreie Überleben, nicht jedoch das Gesamtüberleben und wird im Rahmen der Erstlinientherapie nicht empfohlen.

Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab alle 8 Wochen über zwei Jahre verlängert das progressionsfreie Überleben und wird derzeit allgemein empfohlen und aufgrund der besseren Studienlage präferiert gegenüber Zevalin. Eine Zulassung für die Erhaltungstherapie in der Erstlinie besteht allerdings noch nicht.

Interferon- α ist eine bei folliculären B-NHL wirksame Substanz. Die vorliegenden positiven Daten wurden vor der Rituximab-Ära erhoben, zudem ist das Nebenwirkungsspektrum nicht unerheblich. Damit ist eine Interferon-Erhaltungstherapie nicht Standard und nur in Ausnahmefällen zu erwägen. Eine Strahlentherapie ist bei signifikanten Restlymphomen sinnvoll und zu erwägen.

4.3.3 Rezidivtherapie

Empfohlen wird eine bioptische Sicherung zum Ausschluss einer Transformation in ein hochmalignes Lymphom.

Bei Rezidiven die innerhalb eines Jahres auftreten sollte auf ein nicht kreuz-resistentes Schema gewechselt werden. Bei Spätrezidiven kann die initiale Behandlung wiederholt werden (Achtung: Anthrazyklinvorbelastung!).

Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab (1 x alle 3 Monate über 2 Jahre) verlängert signifikant das progressionsfreie Überleben und ist in der Rezidivbehandlung zugelassen und wird empfohlen.

Eine Radioimmuntherapie mit Zevalin® ist eine Alternative für ältere Patienten, die aufgrund von Komorbiditäten nicht für eine Chemotherapie in Frage kommen. Die Strahlentherapie stellt in der Rezidivsituation bei bestehender lokaler Symptomatik eine wirkungsvolle Therapieoption dar.

Junge Patienten sollten in enger Zusammenarbeit mit dem Hämatologisch/Onkologischen Zentrum betreut werden um die Indikation zu einer potentiell kurativen allogenen Stammzelltransplantation zu überprüfen. Für diese Patientengruppe, insbesondere für Patienten mit einem frühen Rezidiv ist die autologe Stammzelltransplantation als Konsolidierung nach einer „salvage-Therapie“, z.B. mit R-DHAP eine sinnvolle Option und wird auch häufig durchgeführt. Allerdings ist die Wertigkeit dieser Behandlung nach einer Rituximab-Vorbehandlung nicht gesichert.

Hochdosistherapie

Interferon- α

bioptische Sicherung

kreuzresistente
Schemata

junge Patienten

Nachsorge

4.4 Nachsorge

Nach Beendigung der Therapie Abschluss-Staging und wenn CR Übernahme des Patienten ins Nachsorgeprogramm.

Alle 3 Monate in den ersten 2 Jahren klinische Kontrolle, Labor und Bildgebung. Bildgebung bei jüngeren Patienten abwechselnd mittels CT und Abdomensonographie/Thoraxröntgen, bei älteren Patienten mittels Abdomensonographie/Thoraxröntgen.

6-monatliche Kontrollen (Anamnese, klinische Untersuchung, Bildgebung) Jahr 2 bis Jahr 5, danach erfolgen jährliche Kontrollen.

PET/CT ist in der Nachsorge nicht Standard.

Die TAKO empfiehlt folgende Therapieprotokolle

R-CHOP alle 21 Tage

| | | | |
|--|--|------|---------|
| Doxorubicin | 50 mg/m ² | i.v. | Tag 1 |
| ggf. (s.o.) liposomales Anthrazyklin in gleicher Dosis | | | |
| Cyclophosphamid | 750 mg/m ² | i.v. | Tag 1 |
| Vincristin | 1,4 mg/m ² (max. 2 mg absolut) | i.v. | |
| Prednison | 100 mg | p.o. | Tag 1-5 |
| Rituximab | 375 mg/m ² | i.v. | Tag 1 |

R-CHOEP (alle 21 Tage)

| | | | |
|-----------------|-----------------------|------------------|---------|
| Doxorubicin | 50 mg/m ² | i.v. | Tag 1 |
| Cyclophosphamid | 750 mg/m ² | i.v. | Tag 1 |
| Vincristin | 1,4 mg (max. 2 mg) | i.v. | Tag 1 |
| Etoposid | 100 mg/m ² | i.v. 1h-Infusion | Tag 1-3 |
| Prednisolon | 100 mg | p.o. | Tag 1-5 |
| Rituximab | 375 mg/m ² | i.v. | Tag 1 |

CHOEP-14 alle 14 Tage

| | | | |
|-----------------|-----------------------|------------------|---------|
| Doxorubicin | 50 mg/m ² | i.v. | Tag 1 |
| Cyclophosphamid | 750 mg/m ² | i.v. | Tag 1 |
| Vincristin | 1,4 mg (max. 2 mg) | i.v. | Tag 1 |
| Etoposid | 100 mg/m ² | i.v. 1h-Infusion | Tag 1-3 |
| Prednisolon | 100 mg | p.o. | Tag 1-5 |

| | | | |
|--------------------|---|-------------------|-----------------------|
| Rituximab | 375 mg/m ² | i.v. | Tag 1 |
| Dexamethason | 40 mg | i.v. | Tag 1-4 |
| Cytosin-Arabinosid | 2000 mg/m ² (d.h. Gesamtdosis 4000 mg/m ²) | i.v.-Infusion | 2x alle 12 h Tag 2 |
| Cisplatin | 100 mg/m ² | i.v. 24h-Infusion | Tag 1 |

Cave: Cisplatintherapie nur mit ausreichender Hydrierung und antiemetischer Therapie. Audiogramm, Kreatininclearance vor jedem Zyklus (Soll: > 60 ml/min.).

| | | | |
|-------------|------------------------|-------------------|----------|
| Rituximab | 375 mg/m ² | i.v. | Tag 1 |
| Ifosfamid | 5000 mg/m ² | i.v. 24h Infusion | Tag 2 |
| Mesna | 5000 mg/m ² | i.v. 24h Infusion | Tag 2 |
| Carboplatin | AUC 5 | i.v. | Tag 2 |
| Etoposid | 100 mg/m ² | i.v. 1h Infusion | Tag 1-3 |
| G-CSF | 5 µg/kg KG | s.c. | ab Tag 6 |

| | | | |
|-------------|-----------------------|------|---------|
| Bendamustin | 90 mg/m ² | i.v. | Tag 1-2 |
| Rituximab | 375 mg/m ² | i.v. | Tag 1 |

Bendamustin 70 mg/m² bei extensiver Vortherapie

| | | | |
|-----------------|-----------------------|------|---------|
| Fludarabin | 25 mg/m ² | i.v. | Tag 3 |
| Cyclophosphamid | 250 mg/m ² | i.v. | Tag 1-3 |
| Rituximab | 375 mg/m ² | i.v. | Tag 1 |

Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz

R-DHAP alle 21 Tage

R-ICE alle 21 Tage

R-Bendamustin
alle 4 Wochen

R-FC alle 4 Wochen
Stammzelltoxisch!

5 Morbus Hodgkin

E. Gunsilius, R. Jäger, W. Willenbacher, A. Zabernigg

**Therapie ausserhalb
der Studienprotokolle
nicht empfohlen**

Die Behandlung von Patienten mit M. Hodgkin erfolgt in Tirol traditionsgemäss im Rahmen der Protokolle der deutschen Hodgkin-Studiengruppe (www.ghsg.org). Bisher wurden in diesen Protokollen ca. 15.000 Patienten randomisiert und die Therapieergebnisse sind durch diese kontrollierten prospektiv-randomisierten Studien dramatisch verbessert worden. Wesentliche Fragestellungen der aktuellen Protokolle sind die Toxizitätsminderung in frühen Stadien und die Verbesserung der Behandlungsergebnisse in fortgeschrittenen Stadien. Eine Therapie von Patienten ausserhalb dieser Studienprotokolle wird ausdrücklich *nicht* empfohlen. Bei triftigen Gründen, z.B. dringendem Patientenwunsch, soll die Therapie stadiengerecht gemäss dem aktuellen Standardarm der jeweiligen Studie erfolgen. Insbesondere das eskalierte BEACOPP-Schema ist sehr toxisch!

Die Diagnostik ausserhalb von Studien erfolgt analog den non-Hodgkin-Lymphomen. Für die Zuordnung zu definierten Risikogruppen werden wie bei der deutschen Studiengruppe das Stadium und die Risikofaktoren erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit, grosser Mediastinaltumor, ≥ 3 befallene Lymphknotenareale und Extranodalbefall herangezogen.

| Risikofaktoren | Stadium nach Ann-Arbor | | | |
|---------------------------------------|------------------------|-----|--------------------------|---------|
| | IA, IB,IIA | IIB | IIIA | IIIB,IV |
| Kein Risikofaktor | Limitierte Stadien | | Fortgeschrittene Stadien | |
| ≥ 3 befallene LNN-Areale | Intermediäre Stadien | | | |
| Hohe BSG ¹ | | | | |
| Grosser Mediastinaltumor ² | | | | |
| Extranodalbefall | | | | |

¹ in der ersten Stunde; ≥ 50 mm mit B-Symptomen, ≥ 30 mm ohne B-Symptome

² $\geq 1/3$ des maximalen Thoraxquerdurchmessers in der konventionellen Röntgenaufnahme des Thorax

limitierte Stadien

intermediäre Stadien

5.1 Therapie ausserhalb von Studien (Standardarme in den deutschen Hodgkinprotokollen)

5.1.1 Limitierte Stadien

2 x ABVD + 20 Gy Involved field Radiotherapie

5.1.2 Intermediäre Stadien

eine kürzliche Zwischenauswertung der HD14-Studie der GHSG zeigte eine Verbesserung der Tumorkontrolle (PFS nach 3 Jahren) von 90% auf

96% unter Verwendung von 2 Zyklen BEACOPP^{eskaliert} gefolgt von 2 Zyklen ABVD und 30Gy involved-field Strahlentherapie = Empfehlung der DHSG. Eine endgültige Auswertung insbesondere hinsichtlich Toxizitäten ist noch ausstehend.

5.1.3 Fortgeschrittene Stadien

8 x BEACOPP^{eskaliert} + 30Gy Rest-RT (bei PET-positiver PR nach 8 Zyklen). Toxisches Schema! Richtlinien zum Toxizitätsmanagement/Dosisreduktion der DHSG beachten!

5.1.4 Therapieschemata

| | | | |
|------------|-----------------------|------|----------|
| Adriamycin | 25 mg/m ² | i.v. | Tag 1+15 |
| Bleomycin | 10 mg/m ² | i.v. | Tag 1+15 |
| Vinblastin | 6 mg/m ² | i.v. | Tag 1+15 |
| Dacarbazin | 375 mg/m ² | i.v. | Tag 1+15 |

| | | | |
|-----------------|--------------------------------------|------|----------|
| Cyclophosphamid | 1250 mg/m ² | i.v. | Tag 1 |
| Etoposid | 200 mg/m ² | i.v. | Tag 1-3 |
| Adriamycin | 35 mg/m ² | i.v. | Tag 1 |
| Procarbazin | 100 mg/m ² | p.o. | Tag 1-7 |
| Vincristin | 1,4 mg/m ² (max. 2 mg) | i.v. | Tag 8 |
| Bleomycin | 10 mg/m ² | i.v. | Tag 8 |
| Prednison | 40 mg/m ² | p.o. | Tag 1-14 |

| | | | |
|--------------------|--------------------------------------|------|----------|
| Cyclophosphamid | 650 mg/m ² | i.v. | Tag 1 |
| Etoposid(phosphat) | 100 mg/m ² | i.v. | Tag 1-3 |
| Adriamycin | 25 mg/m ² | i.v. | Tag 1 |
| Procarbazin | 100 mg/m ² | p.o. | Tag 1-7 |
| Vincristin | 1,4 mg/m ² (max. 2 mg) | i.v. | Tag 8 |
| Bleomycin | 10 mg/m ² | i.v. | Tag 8 |
| Prednison | 40 mg/m ² | p.o. | Tag 1-14 |

Bei Patienten > 40 Jahren und fortgeschrittenem Stadium wird eine Vorphasetherapie mit 40 mg Dexamethason über 4 Tage empfohlen. Der erste BEACOPP-Zyklus soll stationär erfolgen. Bei BEACOPP eskaliert obligat G-CSF. Dosisreduktion bei Toxizitäten (siehe Hodgkin-Protokolle der DHLSG)

fortgeschrittene
Stadien

ABVD alle 29 Tage

BEACOPP^{eskaliert}
(alle 21 Tage)

BEACOPP ^{BASIS}
(alle 21 Tage)

Kryokonservierung

CAVE:

Voraussetzung zur Applikation des nächsten Zyklus: Granulozyten $> 1.500/\mu\text{l}$ und Thrombozyten $> 80.000/\mu\text{l}$ mit ansteigender Tendenz. G-CSF Support und antimikrobielle Prophylaxen obligat (Valacyclovir, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Fluconazol).

Während der Zyklen 2 x / Woche Blutbild, Differentialblutbild und CRP. Tägliche Temperaturmessung durch den Patienten selbst. Vor jedem Zyklus Anamnese, klinischer Status und Labor mit Blutbild, Differentialblutbild, Kreatinin, Leberwerte, CRP.

neutropenisches Fieber bei BEACOPP-Therapie

Eine Bleomycin-induzierte Pneumonitis oder Lungenfibrose ist nicht voraus sagbar und klinisch schwer zu diagnostizieren. Bei Verdacht \rightarrow HR-CT der Lunge + Lungenfunktionsprüfung.

Wichtig ist die Dosisreduktionsvorschriften bei Auftreten von Toxizitäten zu beachten.

Die Kryokonservierung von Sperma bzw. Eizellen sollte mit dem Patienten besprochen und angeboten werden (Prof. Wildt, MUI, <http://kinderwunschzentrum.at>).

5.2 Therapie beim älteren Patienten

Für Patienten über 60 Jahre ist BEACOPPeskaliert in aller Regel zu toxisch. Diese Patienten sollten mit ABVD behandelt werden (Stadien-adaptiert 2, 4 bzw. 6-8 Zyklen ABVD gefolgt von Strahlentherapie wie bei jüngeren Patienten). Bei sehr gutem WHO Status ist ggf. auch eine Behandlung mit BEACOPP Basis möglich.

5.3 Therapie beim lymphozytenprädominanten Hodgkin-Lymphom (noduläres Paragranulom)

Im Stadium IA sehr gute Prognose durch *alleinige Strahlentherapie mit 30Gy involved-field*. Patienten mit höherem Stadium werden analog den Studienprotokollen für klassische Hodgkin-Lymphome behandelt. Rechtzeitiger Kontakt zur Strahlentherapie. Rituximab ist beim nodulären Paragranulom eine sehr wirksame Substanz, dafür allerdings nicht zugelassen. Ein Einzelfällen kann eine Rituximab-haltige Therapie sinnvoll sein (Besprechung mit Zentrum).

5.4 Rezidivtherapie

Rezidive > 3 Monate nach Therapieende gelten als „refraktär“, Frührezidive treten innerhalb von 12 Monaten nach Therapieende auf.

Therapie der Wahl für Patienten mit Frührezidiv ist eine „salvage-Therapie“, in Tirol 2 Zyklen DHAP, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation. Dies führt zu einem klaren Überlebensvorteil gegenüber konventionellen Zweitlinientherapien.

Patienten unter 60 Jahre die initial in einem *frühen Stadium* therapiert wurden und ein Spätrezidiv erleiden erhalten eine intensivierete Zweitlinientherapie mit 8 x BEACOPPeskaliert ohne nachfolgende ASCT.

Für alte Patienten mit einem lokalisierten Spätrezidiv ist eine alleinige Strahlentherapie eine Option.

Sehr späte Rezidive können auch stadiengerecht analog einer Neuerkrankung therapiert werden.

5.4 Für die Drittlinientherapie existieren keine Standards

Junge Patienten können von einer erneuten ASCT oder einer allogenen Stammzelltransplantation profitieren.

Wirksame Substanzen in der palliativen Situation sind Gemcitabine, Vinblastin, Vinorelbine, Steroide. Potentielle Studienteilnahme erfragen.

Für Patienten mit Rezidiv eines nodulären Paragranuloms ist Rituximab eine sinnvolle Option.

Lokalisierte Rezidive sind strahlentherapeutisch gut kontrollierbar.

5.5 Therapiekontrolle und Nachsorge

Nach der Hälfte der Therapiezyklen erfolgt eine Reevaluation inkl. Bildgebung, ebenso nach Abschluss der Behandlung und danach alle 3 Monate bis Jahr 2, danach alle 6 Monate bis Jahr 5, danach jährlich. *PET bzw. PET/CT Untersuchungen zum „Zwischenstaging“ und zur Nachsorge werden ausserhalb von Studien nicht empfohlen.* Auch die Strahlenbelastung des PET (ca. 4 mSV) und der Ganzkörper-CT (ca. 20mSV) sollte hierbei, neben der nicht gesicherten prognostischen Wertigkeit, in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Patienten mit limitiertem Krankheitsstadium und einer sehr hohen Kurationsrate. Demgegenüber ist angesichts der sehr hohen Heilungsraten ein intensives Monitoring bzgl. Therapiefolgeschäden obligat. Dies soll intensivierete Mamma-Ca. Vorsorge bei mediastinaler Bestrahlung,

Frührezidiv

„salvage“ Therapie

Spätrezidiv

Reevaluation
nach der Hälfte der
Therapiezyklen

Beachtung von KHK und Herzinsuffizienz-Symptomen, eine regelmäßige Überprüfung der Schilddrüsenfunktion (insbesondere bei cervicalen Strahlenfeldern), Lungenfunktionsprüfungen (Bleomycinfibrosen), sowie die Vorsorge bzgl. Sekundärmalignomen und Myelodysplasien umfassen.

6 Multiples Myelom

E. Gunsilius, W. Willenbacher, A. Zabernigg

Das Multiple Myelom (MM) wird den malignen Lymphomen zugeordnet und ist durch eine monoklonale Plasmazellvermehrung im Knochenmark charakterisiert. Pathognomonisch ist die vermehrte Produktion kompletter und/oder inkompletter monoklonaler Immunglobuline, des sogenannten Paraproteins oder des „M-Gradienten“. Diese monoklonalen Proteine sind im Serum und z.T. im Harn nachweisbar. Die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS, siehe gesondertes Kapitel) gilt als obligate Präkanzerose. Am häufigsten ist das Myelom mit Paraproteinen vom IgG-Typ, gefolgt vom IgA-Typ. IgM-Myelome sind eine Rarität, während Paraproteine vom IgM-Typ jedoch regelhaft bei der Waldenströmschen Erkrankung auftreten. Nicht übersehen werden darf das Leichtkettenmyelom, das lediglich freie Leichtketten produziert (Bence-Jones Eiweiß), so dass kein Gradient in der konventionellen Serumelektrophorese erkennbar ist. Auch die üblichen „Harn-Stix“ erkennen keine Paraproteine! Durch die Einführung des „free-lite“ Tests lassen sich freie Leichtketten sehr sensitiv und zuverlässig sowohl im Serum, als auch im Harn erfassen. Eine seltene Form ist das asekretorische Myelom (< 2% aller Fälle).

Die Inzidenz des MM liegt in Europa bei ca. 4-5 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner/Jahr mit einer deutlichen Prädominanz des höheren Lebensalters. Bei Angehörigen der schwarzen Bevölkerung in den USA ist die Inzidenz aus unbekanntem Gründen doppelt so hoch. In Tirol werden ca. 30 - 40 Myelome pro Jahr neudiagnostiziert.

6.1 Klinik

Die klinische Symptomatik ist geprägt durch Endorganschäden, hervorgerufen durch die maligne Plasmazellpopulation oder das Paraprotein. Typische Symptome sind Knochenschmerzen (70% der Patienten) durch Osteolysen mit Wirbelkörperbrüchen oder anderen Frakturen (10%), Anämie (50%) durch Verdrängung der Blutbildung und renale Funktionsstörungen (5%), die durch das Paraprotein hervorgerufen werden. Der erhöhte Knochenabbau kann zur Hyperkalzämie führen. Durch einen sekundären Immunglobulinmangel kann es zu einer ausgeprägten Infektneigung kommen.

Hohe Paraproteinkonzentrationen, insbesondere vom IgA und (selten) vom IgM-Typ können zum Hyperviskositätssyndrom mit zerebralen Mikrozirkulationsstörungen, Blutungsneigung und kardialen Beschwerden, führen. Etwa ein Fünftel der Patienten ist bei Diagnosestellung beschwerdefrei.

Eine Überproduktion an Immunglobulin-Leichtketten kann zu einer Einschränkung der Nierenfunktion, im Extremfall zum akuten Nierenversagen führen. Freie Leichtketten werden glomerulär filtriert und im proximalen

Charakteristik

„M-Gradient“

Inzidenz

Endorganschäden

Hyperviskositäts-syndrom

Tamm-Horsfall Protein

AL-Amyloidose

Tubulus rückresorbiert (bis zu 30 g/Tag). Bei Überschreiten der Resorptionskapazität kommt es zu einem Ausfall der freien Leichtketten im Harn (begünstigt durch das in den Tubuli und Sammelröhrchen gebildete Tamm-Horsfall Protein → ANV („cast-Nephropathie“).

Die AL-Amyloidose durch Fehlfaltung von und Deposition von Leichtketten stellt eine ernste Komplikation im Verlauf der Erkrankung dar, kann allerdings bereits bei Diagnosestellung vorhanden sein. Die Neigung zur sekundären Amyloidose im Rahmen einer Plasmazell Dyskrasie ist von den biochemischen Spezifika des patienteneigenen Paraproteins, keinesfalls jedoch von seiner absoluten Höhe abhängig. Eine Amyloidose kann daher auch bereits bei „harmlos“ erscheinenden Gradienten auftreten. Häufige Komplikationen der AL-Amyloidose betreffen das Herz (Beginnend mit einer Relaxationsstörung, in weiterer Folge Störung der systolischen Funktion bis hin zur sekundären Cardiomyopathie), die Nieren, das Nervensystem und den Gastrointestinaltrakt. Vorstellung beim Spezialisten sinnvoll (Neurologie, Nephrologie, Kardiologie). Jüngere Patienten mit AL-Amyloidose sollten interdisziplinär betreut werden (z.B. Indikation zur Hochdosistherapie mit nachfolgender Herztransplantation).

6.2 Diagnostik

Anamnese & körperliche Untersuchung

Blutbild+Differentialblutbild, Retikulozyten, Serumelektrolyte inkl. Serumkalzium, Nierenfunktionsparameter, Leberfunktionsparameter, Albumin, quantitative Immunglobuline im Serum, Serumelektrophorese, Immunfixation im Serum und Harn, freie Leichtketten im Serum + Berechnung des Quotienten κ/λ , Beta-2-Mikroglobulin.

Beachte:

IgA-Gradient wandert oft in der Beta-Fraktion der Serumelektrophorese und ist dann nicht leicht zu erkennen.

Harn: Protein quantitativ im 24h Harn, Harnelktrophorese, Albumin, freie Leichtketten

Knochenmarkpunktion inkl. Zytologie und Histologie. *Obligat* daraus: Zytogenetik/FISH-Analysen. Genetische Aberrationen werden in den konventionellen Chromosomen-Analysen bei ca. 1/3 der Patienten gefunden, mit der FISH-Analyse in über 90% der Untersuchungen.

Eine Skelettszintigraphie ist beim MM *nicht* indiziert aufgrund falsch negativer Resultate da keine osteoblastischen Knochenläsionen vorliegen.

Aufgrund der besseren Darstellbarkeit, insbesondere im Bereich der Wirbelsäule wird ein CT des Achsenskeletts gemäss Myelomprotokoll (geringe Strahlendosis, erfordert kein KM) empfohlen.

Bei neurologischer Symptomatik Bildgebung mittels MRT zur Dokumentation von Weichteilformationen/Nervenirritationen, Spinalkompression etc. Ein Ganzkörper MRT ist in ausgewählten Fällen sinnvoll (junge Patienten, geplante allogene Transplantation). Die Wertigkeit der PET-Untersuchung wird in Studien geprüft und derzeit nicht routinemäßig empfohlen.

6.2.1 Diagnosesicherung und Abgrenzung zur MGUS

Die früher geltenden Kriterien nach Durie wurden weitestgehend ersetzt durch die Kriterien der International Myeloma Foundation, im Rahmen derer eine monoklonale Plasmazellpopulation, ein Paraprotein und die Endorganschädigung (CRAB-Kriterien) als Diagnosekriterien im Vordergrund stehen.

Kriterien zur Diagnosesicherung eines multiplen Myeloms

| | |
|--|--|
| Monoklonale Plasmazellen im Knochenmark > 10% und/oder ein bioptisch gesicherter Plasmazytomherd | |
| Nachweis eines monoklonalen Proteins im Serum und/oder Harn ¹ | |
| Myelomassoziierte Dysfunktionen „CRAB-Kriterien“ (mindestens eine) ² | |
| C | Kalziumerhöhung im Blut (Serum-Ca ²⁺ > 10,5 mg/l oder oberhalb des Referenzbereiches) |
| R | Niereninsuffizienz (Serumkreatinin > 2 mg/dl) |
| A | Anämie (Hb < 10 g/dl oder 2 g unterhalb des Referenzbereiches) |
| B | Osteolysen oder Osteoporose ³ |

¹ Falls kein monoklonales Protein nachweisbar ist (Asekretorisches Myelom) müssen ≥ 30% monoklonale Plasmazellen im Knochenmark vorhanden sein und/oder ein bioptisch gesicherter Plasmazytomherd

² Weitere Organdysfunktionen sind möglich, wenn gesichert ist, dass sie durch das Myelom hervorgerufen sind

³ Falls ein solitäres Plasmazytom vorliegt oder eine Osteoporose, müssen ≥ 30% monoklonale Plasmazellen im Knochenmark nachweisbar sein.

Abgrenzung zur monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)

Charakteristisch für die MGUS ist das Fehlen von Endorganschäden

Kriterien für die Diagnose einer MGUS

- Monoklonale Gammopathie (< 3 g/l) oder freie Leichtketten
- Knochenmarksplasmozytose < 10%
- keine Endorganschäden (z.B. Niere, Knochen, Anämie)

Risikostratifizierung MGUS und Verlaufskontrollen siehe Kapitel MGUS

Stadieneinteilung nach ISS

Smoldering Myelom

Kriterien des Multiplen Myeloms erfüllt, aber keine Endorganschäden.

Plasmazell-Leukämie

Mehr als 2 G/l Plasmazellen im peripheren Blut bzw. mehr als 20% Plasmazellen im Differentialblutbild. Ca. 2% der Patienten präsentieren sich initial mit einer Plasmazell-Leukämie. Aggressive Erkrankung mit schlechter Prognose.

6.3 Stadieneinteilung beim multiplen Myelom

Die heute gebräuchliche Stadieneinteilung gemäss ISS verwendet das Serumalbumin und das Beta-2-Mikroglobulin, ist damit sehr praktikabel und prognostisch bedeutsam. Die Einteilung nach Durie & Salmon wird ebenfalls noch verwendet, sollte aber zunehmend durch das ISS ersetzt werden.

| Stadium | Kriterien |
|---------|---|
| I | Serum β 2-Mikroglobulin < 3,5 mg/L und Serumalbumin \geq 35 g/L |
| II | Serum β 2-Mikroglobulin < 3,5 mg/L und Serumalbumin < 35 g/L ODER Serum β 2-Mikroglobulin 3,5 bis < 5,5 mg/L unabhängig vom Albumin |
| III | Serum β 2-Mikroglobulin \geq 5,5 mg/L |

Beachte:

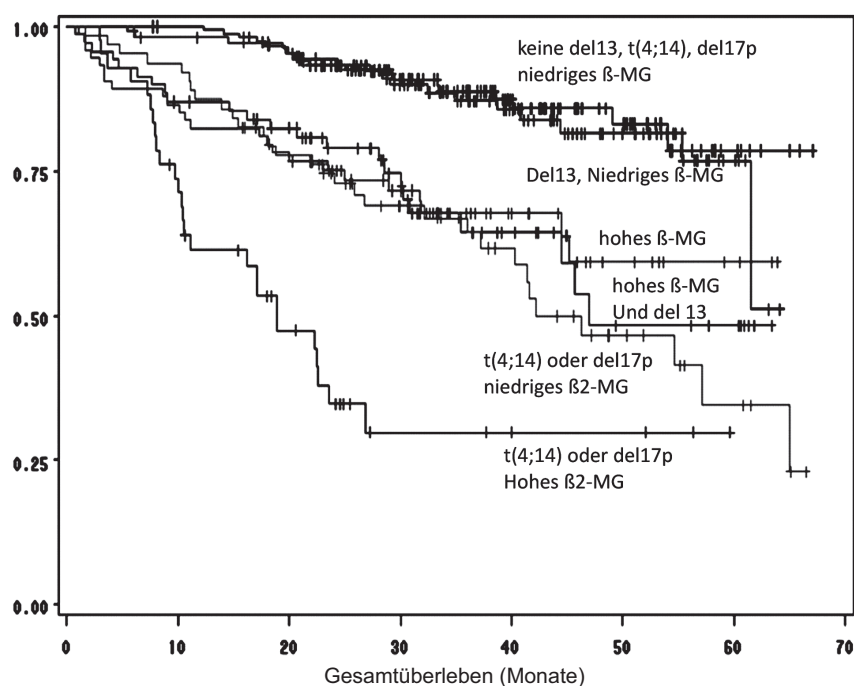
Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist das β 2-MG nicht aussagekräftig.

Stadieneinteilung nach Durie & Salmon

| | |
|--------------------|--|
| Stadium I | Hämoglobin > 10 g/dl Kalzium im Serum normal maximal eine Osteolyse IgG < 5 g/dl bzw. IgA < 3 g/dl im Urin ausgeschiedene Leichtketten < 4 g/dl/24h |
| Stadium II | Patienten, für die weder Stadium I noch III zutrifft |
| Stadium III | mindestens eines der folgenden Zeichen: Hämoglobin < 8,5 g/dl Hyperkalzämie mehrere Osteolysen IgG > 7 g/dl bzw. IgA > 5 g/dl im Urin ausgeschiedene Leichtketten > 12 g/dl/24h |

6.4 Risikostratifizierung

Abhängig von den wichtigen genetischen Aberrationen der Myelomzellen und dem Alter (d.h. die Qualifikation für eine evtl. Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation, ASCT) lassen sich 4 Gruppen unterscheiden. Wobei „Hochrisikozytogenetik“ bedeutet, dass diese Patienten von den bisherigen Behandlungsformen inkl. Hochdosis-Melphalan nur suboptimal profitieren (Abbildung). Beim Einsatz neuer Substanzen, insbesondere von Bortezomib und Lenalidomid relativiert sich diese Einteilung, da diese Substanzen auch bei Patienten mit ungünstiger Zytogenetik zum Teil hochwirksam sind.



| Prognostische Marker (ÖGHO-Leitlinien) | |
|--|---------------------------------|
| Hochrisiko | Standardrisiko |
| FISH: | alle anderen inkl. hyperdiploid |
| del 17p | t(11;14) |
| t(4;14) | t(6;14) |
| t(14;16) | |

4 Gruppen

Therapieergebnisse bei verschiedenen Risikokonstellationen (nach [4])

prognostische Marker (ÖGHO-Leitlinien)

6.5 Beurteilung des Therapieansprechens

Die Behandlung mit neuen Substanzen führt in der Regel zu einem schnellen Ansprechen. Die Bestimmung der Myelomverlaufparameter mittels Serumelektrophorese und free-lite-Test ist einfach, so dass in der Regel bereits nach dem ersten Behandlungszyklus ein Ansprechen dokumentiert werden kann.

International Myeloma Working Group uniform response criteria⁵

| | |
|-------------|--|
| PR | ≥ 50% Reduktion des Serum-M-Proteins und |
| | ≥ 90% Reduktion des 24-h-Urin-M-Proteins (oder < 100 mg/24 h) |
| VGPR | ≥ 90% Reduktion des Serum-M-Proteins und 24h-Urin-M-Proteins < 100 mg/24 h → in der Immunfixation weiterhin Nachweis eines M-Proteins |
| CR | Negative Immunfixation und Verschwinden aller Weichteilmanifestationen und ≤ 5% Plasmazellen im Knochenmark |
| sCR | CR plus normale FLC-Ratio und Abwesenheit klonaler Plasmazellen im Knochenmark |

PR: partielle Remission; VGPR: sehr gute partielle Remission; CR: komplette Remission; sCR: stringente komplette Remission

CRAB-Symptome

5.6 Therapieindikation

Die Indikation zur Therapie ergibt sich bei Vorliegen eines oder mehrerer sogenannter CRAB-Symptome:

- Hyperkalzämie (**C**), > 2,75 mmol/l oder > 0,25 mmol/l oberhalb des oberen Normwertes
- Myelombedingte Niereninsuffizienz (**R**), > 2,0 mg/dl (> 173 mmol/l)
- Anämie (**A**), Hb < 10,0 g/l oder > 2,0 g/l unterhalb des unteren Normwertes
- Knochenbeteiligung (**B**), Osteolysen oder Osteoporose mit Kompressionsfrakturen (vereinzelte kleine Osteolysen zwingen nicht regelhaft zur Therapie)

Andere Symptome wie z.B. ein Hyperviskositätssyndrom oder eine ausgeprägte Infektneigung zwingen ebenfalls zur Therapie. Bei frakturgefährdeten Osteolysen und/oder Schmerzen Beziehung eines Radioonkologen/Strahlentherapeuten! Das Myelom ist sehr strahlensensibel. Neurologische Symptomatik (Nervenirritation, radikuläre Symptomatik, Spinalkanalkompression, etc.) → Neurochirurgen hinzuziehen.

6.7 Therapie

Nicht notwendigerweise die Durchführung der Therapie, jedoch die Festlegung eines Gesamtkonzeptes für den einzelnen Patienten soll bei seltenen Erkrankungen wie dem Multiplen Myelom durch einen Facharzt für Hämatologie & Onkologie erfolgen.

Wann immer möglich sollten die Patienten im Rahmen von Studien behandelt werden. Nur dadurch erfolgt weiterer Erkenntnisgewinn und unsere Patienten haben Zugang zu neuen Substanzen.

Das Österreichische Myelomregister (www.myeloma.at) unter den Auspizien der Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie & Onkologie erfasst Myelompatienten die ausserhalb von Studien behandelt werden und soll "real-life-data" zur Therapie, Verlauf und Sicherheit der Behandlung sowie Daten zur Qualitätssicherung liefern. Die Teilnahme am Register wird sehr empfohlen.

Das Therapiekonzept ist palliativ, abgesehen von der allogenen Stammzelltransplantation für die nur wenige Patienten qualifizieren. Mit der Einführung neuer Substanzen wie Bortezomib, Thalidomid und Revlimid haben sich die therapeutischen Optionen für Patienten mit Multiplem Myelom deutlich verbessert. Mit Kombinationstherapien neuer Substanzen können Ansprechraten bis zu 100% erreicht werden, mit einem hohen Anteil an „very good partial remissions“ (VGPR, ca. 60-70%), bis zu 90% partiellen Remissionen und ca. 30% kompletten Remissionen⁶⁻⁸. Das „alte“ VAD-Schema (Vincristin, Adriamycin, Dexamethason) ist als obsolet einzustufen. Durch die Einführung der neuen Substanzen ist es auch zu einem „shift“ im Nebenwirkungsprofil gekommen. Nichthämatologische Toxizitäten wie Neuropathie, Hautreaktionen oder gastrointestinale Nebenwirkungen sind in den Vordergrund getreten und müssen erkannt und entsprechende Massnahmen eingeleitet werden. Insbesondere die manifeste Neuropathie ist eine subjektiv sehr belastende und kaum therapierbare Komplikation. Rechtzeitige Dosisreduktion oder Wechsel der Therapie nach Absprache mit einem Zentrum ist hier entscheidend. Bei lokaler Symptomatik und/oder Osteolysen mit Stabilitätsgefährdung ist eine frühzeitige Strahlentherapie indiziert, die simultan zur systemischen Behandlung durchgeführt werden kann.

Ziel der Erstlinientherapie ist eine komplette Remission. Insbesondere bei älteren Patienten müssen gelegentlich diesbezüglich Kompromisse gemacht werden aufgrund auftretender Toxizitäten.

Behandlung im Rahmen von Studien empfehlenswert

palliatives Therapiekonzept

Ziel der Erstlinientherapie

6.7.1 Neue Substanzen

Thalidomid wird in einer Dosierung von 50 - 200 mg/die oral gegeben. Es besteht ein Thromboembolierisiko das durch die zusätzliche Gabe von Steroiden und/oder Chemotherapeutika bzw. patienteneigene Risikofaktoren weiter erhöht wird! In der Regel sollten LMWH (entsprechende Anamnese) bzw. bei Niedrigrisiko ASS prophylaktisch gegeben werden. Wesentliche Nebenwirkungen sind Müdigkeit (abendliche Einnahme!), Bradykardie und die periphere Neuropathie, die nur schwer reversibel ist. Deshalb Dosisreduktion bzw. Absetzen von Thalidomid bei Auftreten einer Neuropathie und besondere Vorsicht bei vorbestehender Neuropathie, z.B. im Rahmen eines Diabetes mellitus. Insbesondere Dosierungen > 100 mg tgl. werden selten längerfristig toleriert. Thalidomid ist teratogen. Es werden keine Dosisanpassungen für Dialysepatienten für notwendig erachtet.

Lenalidomid

Lenalidomid (Revlimid®) ebenfalls aus der Gruppe der immunmodulatorischen Substanzen (IMiD) zeichnet sich durch eine beträchtlich geringere Neurotoxizität im Vergleich zu Thalidomid aus, ist jedoch knochenmarktoxisch mit der Gefahr von neutropenischen Infektionen. Ein Zyklus besteht aus 21 Tagen Therapie und 7 Tagen Pause. In bestimmten Fällen kann auch eine niedrigdosierte Dauerbehandlung sinnvoll sein. Geringgradiges Thromboembolierisiko, die Gabe von niedrig dosiertem ASS wird sobald Steroide mit zum Einsatz kommen empfohlen. Teratogenes Potential. Revlimid ist potentiell stammzelltoxisch. Dies muss bei einer evtl. geplanten autologen Stammzelltransplantation beachtet werden (maximal 6 Zyklen, bei Älteren nur drei Zyklen, 4 Wochen vor Apherese beenden). Wöchentliche Blutbildkontrollen sind erforderlich. Einer randomisierten Studie zufolge sollte Lenalidomid mit Dexamethason in einer niedrigen Dosierung als bisher, d.h. 40 mg an Tag 1, 8, 15, und 22 eines jeden Zyklus gegeben werden, wodurch sich die Rate an Nebenwirkungen beträchtlich senken lässt⁹. Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz erforderlich:

- Mäßige Niereninsuffizienz ($30 \leq \text{CL}_{\text{Cr}} < 50$ ml/min) 10 mg einmal täglich
- Schwere Niereninsuffizienz ($\text{CL}_{\text{Cr}} < 30$ ml/min, keine Dialyse erforderlich) 15 mg jeden zweiten Tag
- Terminale Niereninsuffizienz ($\text{CL}_{\text{Cr}} < 30$ ml/min, Dialyse erforderlich) 5 mg einmal täglich. An Dialysetagen ist die Dosis nach der Dialyse zu applizieren.

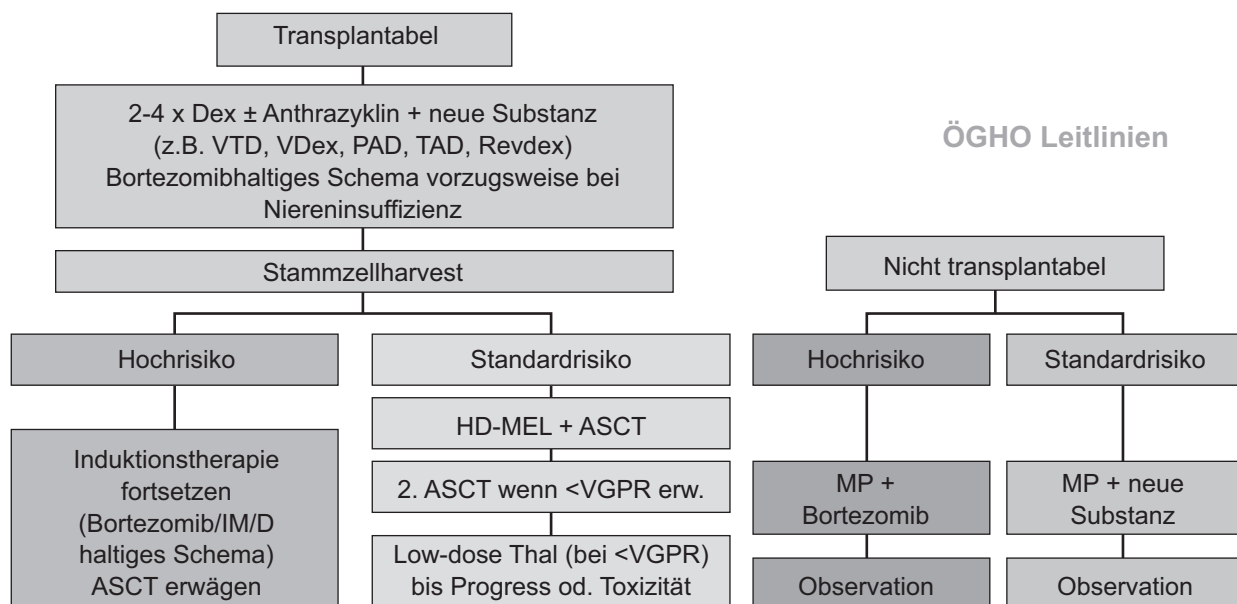
Bortezomib

Bortezomib (Velcade®) ist ein Proteasominhibitor der i.v. als Bolusinjektion verabreicht wird. Die übliche Dosierung ist 1,3 mg/m² an den Tagen 1,4,8,11 gefolgt von 10 Tagen Pause (= ein Zyklus). Valtrexprophylaxe bei Velcade obligat aufgrund der Gefahr einer Reaktivierung von Varizella Zoster. Keine

nennenswerte Schädigung bei Paravasation, Resorption therapeutischer Dosen aus dem Gewebe.

Grüner Tee ist kontraindiziert (Abschwächung der Wirkung durch das enthaltene Epigallocatechin). Hohe Dosen Vitamin-C scheinen ebenfalls einen negativen Effekt auf die Velcade-Wirkung zu haben. Hypotonien sind beschrieben, manche Patienten mit vorbestehender Hypertonie können ihre Medikation reduzieren.

6.7.2 Leitlinien der ÖGHO zur Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms, akzeptiert von der TAKO



DEX: Dexamethason, MP: Melphalan/Prednison, V: Velcade, VTD: Velcade/Thalidomid/Dexamethason, T: Thalidomid, Rev: Revlimid, PAD: Velcade/Adriamycin/Dexamethason, IMID: Thalidomid oder Revlimid, ASCT: autologe Stammzelltransplantation, HD-MEL: Hochdosis Melphalan.

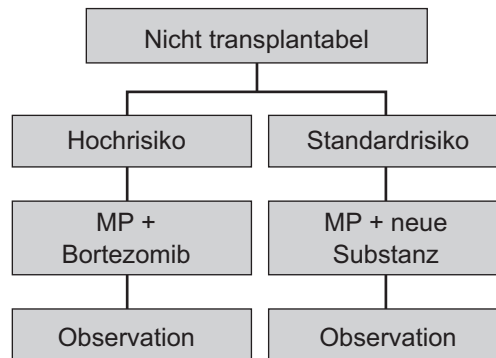
6.7.3 Ältere Patienten (nicht für Hochdosistherapie geeignet)

Für diese größte Patientengruppe konnte in der VISTA-Studie bei einem sehr repräsentativen Untersuchungskollektiv eindrücklich gezeigt werden, dass durch die Zugabe von Bortezomib zu Melphalan und Prednison die Rate kompletter Remissionen beträchtlich erhöht (von 4% auf 30%) und die therapiefreie Zeit substanziell und signifikant verlängert werden kann⁶. Die Kombination VMP ist für diese Patientengruppe zugelassen. Zyklusanzahl 6 - 12, je nach Ansprechen. Bei Patienten, die potentiell einer autologen Stammzelltransplantation zugeführt werden können ist ein Melphalan-haltiges Schema aufgrund der Stammzelltoxizität nicht geeignet. Eine Bortezomib-haltige Therapie wird für Patienten mit ungünstiger Zytogenetik empfohlen.

ÖGHO Leitlinien

ältere Patienten

6.7.4 Erstlinientherapie bei älteren Patienten



Abhängig vom Allgemeinzustand und patientenspezifischen Eigenschaften (vorbestehende Neuropathie, Thromboserisiko, Niereninsuffizienz, Entfernung vom Spital., etc.) kommen verschiedene Kombinationstherapien in Betracht:

Thalidomid und Lenalidomid bergen ein gewisses Thromboserisiko und sollten bei Patienten mit entsprechender Anamnese nur mit Vorsicht und einer entsprechenden Prophylaxe angewendet werden. Velcade kann auch bei Niereninsuffizienz ohne Dosisreduktion eingesetzt werden. Lenalidomid und Thalidomid sind oral verfügbar.

| | |
|-----------------------|------------------------------------|
| Thromboserisiko | Bortezomib - MP |
| Polyneuropathie | Lenalidomid - MP |
| Niereninsuffizienz | Bortezomib - MP |
| Entfernung vom Spital | Lenalidomid - MP / Thalidomid - MP |
| Schlechte Compliance | Bortezomib - MP |

Eine Velcade® Monotherapie oder die Kombination von Velcade mit Dexamethason (z.B. 20 mg p.o. jeweils am Tag der Velcadegabe und am darauffolgenden Tag) birgt weniger Risiken der Knochenmarkdepression durch den Wegfall von Melphalan.

Insbesondere bei alten Patienten oder bei Auftreten von Nebenwirkungen (Neuropathie) kann auf eine wöchentliche Gabe von Velcade umgestellt werden ohne dass nennenswerte Einbußen hinsichtlich Therapieeffekt in Kauf genommen werden müssen, bei besserer Verträglichkeit¹⁰. Dies impliziert natürlich eine entsprechend prolongierte Behandlungsdauer um eine annähernd gleiche kumulative Bortezomibdosis zu erreichen.

verschiedene
Kombinationstherapien

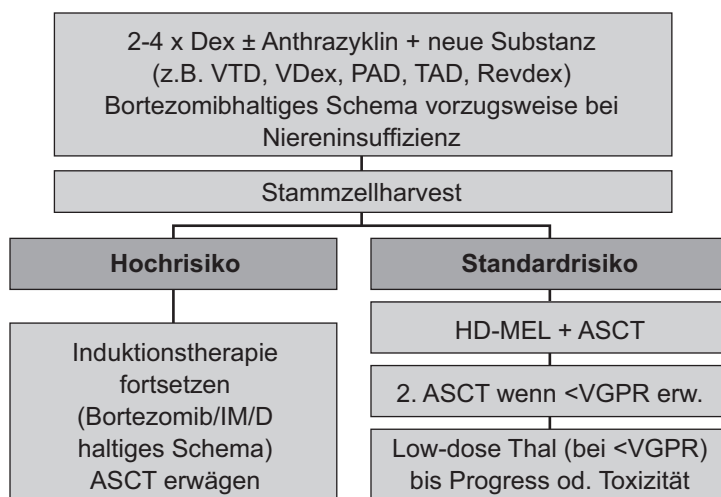
Kombinationspartner für
Melphalan/Prednison
bei älteren Patienten

6.7.5 Jüngere Patienten (potentiell transplantabel)

In aller Regel wird ein schnelles Ansprechen gewünscht, so dass eindeutig Kombinationstherapien der Vorzug gegeben wird, z.B. 3 Zyklen VTD (siehe Abbildung). Aufgrund des erhöhten thromboembolischen Risikos (maligne Erkrankung + Steroid + Thalidomid) wird eine prophylaktische Antikoagulation empfohlen (LMWH zumindest für die ersten Zyklen). Wichtig ist bei potentiell transplantablen Patienten die strikte Vermeidung stammzelltoxischer Substanzen (Melphalan!). Die Entscheidung über eine Transplantabilität ist nicht immer leicht, so dass sich eine Vorstellung am Zentrum zur Beurteilung empfiehlt.

Für Patienten bis zu einem (biologischen) Alter von ca. 65 Jahren ist die autologe Stammzelltransplantation nach Applikation von Hochdosis-Melphalan als Konsolidierung die gängige Therapie, wobei entsprechend dem zytogenetischen Risikoprofil diese Therapie auch „aufgeschoben werden kann (Abbildung). Bei \leq VGPR nach der ersten Hochdosistherapie kann eine zweite sinnvoll sein.

6.7.6 Therapie bei jüngeren Patienten



Bei Patienten mit einer del17p wurde über ein verkürztes Überleben unter einer Erhaltungstherapie mit Thalidomid berichtet, so dass diese Patienten keine Thalidomid-Erhaltung bekommen sollen.

Rezente konnte in randomisierten, jedoch noch nicht abschließend publizierten, Studien gezeigt werden, dass eine Erhaltungstherapie mit Revlimid nach einer autologen Stammzelltransplantation (Beginn Revlimid. ca. 3 Monate nach ASCT) das progressionsfreie Überleben signifikant verlängern kann. Patienten die nach einer Hochdosistherapie nicht in CR sind oder

Vorzug für
Kombinationstherapien

autologe
Stammzelltransplantation

Erhaltungstherapie

Dialyse mit
„high-cut-off“ Membran

Hyperkalzämie
zu erwarten

Rehydrierung

Patienten der Hochrisikogruppe kann diese Therapie angeboten werden. Für Patienten der Standardrisikogruppe in CR nach ASCT ist die Datenlage nicht ausreichend.

6.7.7 Therapie bei Nierenversagen

Kontakt mit Nephrologen herstellen betr. Dialyse mit „high-cut-off Membran“ (HCO-Membran) die eine effektive Elimination freier Leichtketten aus dem Blut, als Sofortmaßnahme, erlaubt. Harnalkalisierung, Behandlung einer evtl. bestehenden Hyperkalzämie (Bisphosphonat dosisreduziert!) und möglichst Verzicht auf Schleifendiuretika.

Sofortige Behandlung mit einem Bortezomib-haltigen Schema (keine Dosisreduktion von Bortezomib erforderlich). Applikation von Bortezomib nach der Dialyse. Bei KI gegen Bortezomib Nieren-dosisadaptiertes Lenalidomid Schema alternativ möglich.

6.7.8 Therapie der Hyperkalzämie

Bei etwa der Hälfte der Myelompatienten ist im Verlauf der Erkrankung eine Hyperkalzämie zu erwarten. Kalzium ist an Albumin gebunden so dass es bei deutlichen Veränderungen der Albuminkonzentration zu Fehlinterpretationen kommen kann.

$$\text{Korrigiertes Kalzium (mmol/l)} = \text{gemessenes Kalzium (mmol/l)} \text{ minus } [0.025 \times \text{Albumin (g/l)}] + 1$$

Symptome: Polyurie/Polydipsie, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Ileus, Somnolenz/Koma, Bradykardie, Niereninsuffizienz, u.a.

Die wichtigste therapeutische Massnahme ist die Rehydrierung (NaCl 0,9%). Bei einer leichten, asymptomatischen Hyperkalzämie ist häufig die Hydrierung und die Einleitung einer spezifischen Myelomtherapie ausreichend. In symptomatischen Fällen oder bei einer raschen Entwicklung der Hyperkalzämie: Hydrierung mit NaCl 0,9% (100 ml/h i.v.), Schleifendiuretika, Bisphosphonat i.v. (Ibandronat oder Zoledronat).

Insbesondere die Bisphosphonate sind bei myelominduzierter Hyperkalzämie durch die Hemmung der Osteoklastenaktivität sehr gut wirksam und unverzichtbarer Bestandteil der Therapie. Bei „parathormon-related peptide“ produzierenden Tumoren sind sie weit weniger wirksam (z.B. beim Mamma-Ca). Bisphosphonate können auch bei mässiger Niereninsuffizienz (Serumkreatinin < 4,5 mg/dl), die ja häufig bei der Hyperkalzämie besteht, gegeben werden. Eine Verlängerung der Infusionsdauer und eine adäquate Hydrierung wird empfohlen, die Herstellerangaben sind zu beachten. Alter-

nativ steht in Kürze Denosumab, ein RANK-Ligand Antagonist der bessere Nierenverträglichkeit zeigt, zur Verfügung.

6.7.9 Solitäres Plasmozytom

Eine gründliche Diagnostik ist hier unabdingbar, um ein doch bestehendes multiples Myelom auszuschliessen. Hier kann eine PET-Untersuchung hilfreich sein. Solitäre Plasmozytome werden mittels Strahlentherapie in kurativer Intention behandelt. Etwa die Hälfte der Patienten entwickelt trotzdem im Laufe des Lebens ein multiples Myelom.

6.8 Supportive Therapie

Nephroprotektion: Generell ist die Indikation für NSAR zur Analgesie sehr streng zu stellen. Kontrastmittelapplikationen sind wann immer möglich zu vermeiden. Falls vitale Indikation zur KM Gabe sehr gute Hydrierung und Acetylcystein-Gabe sinnvoll. Diese Einschränkungen gelten nicht für Patienten in Remission mit sehr niedrigem oder verschwundenem M-Gradienten.

Infektionsprophylaxe: Nach autologer Stammzelltransplantation ist eine antimikrobielle/antivirale Prophylaxe Standard. Für Patienten in der Induktionstherapie oder bei Rezidivbehandlung ist eine Prophylaxe insbesondere dann sinnvoll, wenn Steroide hochdosiert und/oder über längere Zeit gegeben werden und/oder Granulozytopenien auftreten oder zu erwarten sind. Valacyclovir 1 x 500 mg/d, Diflucan 200 mg/d, Trimethoprim/Sulfomethoxazol 1 Tbl je Mo, Mi, Fr. Bei rezidivierenden schweren Infektionen ist eine Substitution von Immunglobulinen sinnvoll.

Bisphosphonate sind bei Patienten mit Knochenbeteiligung indiziert und reduzieren signifikant die Anzahl skelettärer Ereignisse. Ibandronat oder Zoledronat i.v. alle 4 Wochen über 2 Jahre. Danach individueller Entscheid über die Fortsetzung der Therapie (Ende wenn in CR bzw. keine aktive Knochenerkrankung, ansonsten Verlängerung des Applikationsintervalls auf 3 Monate). Bei progredienter Erkrankung Wiederbeginn.

Die zusätzliche Gabe von Kalzium (600 mg/d) und Vitamin D3 (400 IU/d) ist sinnvoll, insbesondere bei Patienten, die nur wenig Sonnenlicht ausgesetzt sind.

Gefürchtet sind Kieferosteonekrosen unter Bisphosphonatbehandlung, insbesondere nach kieferchirurgischen Manipulationen. Vor Beginn der Bisphosphonatbehandlung zahnärztliche Untersuchung und Optimierung

Nephroprotektion

Infektionsprophylaxe

Bisphosphonate

der Mundhygiene. Mindestens jährliche zahnärztliche Kontrollen und keine Kieferoperationen oder Zahnextraktionen unter Bisphosphonatbehandlung. Durch diese Massnahmen kann das Risiko für Osteonekrosen drastisch reduziert werden. Vor geplanten Eingriffen muss das Bisphosphonat abgesetzt werden und wird erst nach vollständiger Wundheilung wieder begonnen. Anpassung der Dosis an die Nierenfunktion! Unter Ibandronat sind weniger Kieferosteonekrosen beschrieben als unter den anderen Bisphosphonaten. Ibandronat ist allerdings für das Myelom auch aufgrund der unzureichenden Datenlage nicht zugelassen. Neue Substanzen (z.B. Denosumab) stehen vor der Zulassung.

ESA

ESA: Erythropoesestimulierende Substanzen haben auch beim Myelom ihre Berechtigung. Wie bei allen das Knochenmark betreffenden Erkrankungen ist die Therapie der Grunderkrankung die beste Strategie zur Anämiebehandlung. Aktuelle Leitlinien beachten. Insbesondere unter Behandlung mit Kombinationstherapien hohes Risiko für thromboembolische Ereignisse!

Impfungen

Impfungen: Impfungen mit Totimpfstoffen (z.B. gegen Influenza) sind sinnvoll, allerdings muss eine geringere Erfolgsrate in Kauf genommen werden.

Schmerztherapie

Schmerztherapie: Analog dem WHO-Stufenschema. Auf nephrotoxische Medikamente (z.B. Diclofenac) verzichten. Patientenfreundlich und bei starken Schmerzen zu empfehlen sind Opiode in transdormaler Applikationsform. Ggf. Hinzuziehung eines Schmerztherapeuten und/oder Strahlentherapeuten.

Osteolysen

Osteolysen: Frakturgefährdete Osteolysen von Röhrenknochen müssen ggf. operativ stabilisiert werden. Eine Nachbestrahlung ist obligat. Bei Wirbelkörperbrüchen kann eine Ballonkyphoplastie (schnelles Nachlassen der Schmerzen) oder Vertebroplastie sinnvoll sein → Orthopäden kontaktieren. Bei schmerzhaften Osteolysen ist die Strahlentherapie eine sehr wirkungsvolle Option mit schneller Schmerzreduktion.

6.9 Kontrollen unter Behandlung und Follow-up

Unter laufender Erstlinientherapie mit Kombinationen klinische Kontrolle und Kontrolle von Blutbild und Nierenfunktionsparametern/Serumelektrolyte einmal wöchentlich. Unter Lenalidomid wöchentliche Kontrolle von Blutbild (ggf. in Kooperation mit Niedergelassenen). Aktives Nachfragen nach aufgetretenen Toxizitäten, insbesondere nach Neuropathien! Praxisrelevante

Fragen sollten Dysästhesien, Schmerzen und Feinmotorik (z.B. Pinzettengriff, Knopfschluß) erfassen.

Jeder, auch der anscheinend „harmlose“ Infekt muss sehr ernst genommen werden, die Verzögerung einer antibiotischen Behandlung eines Infekts kann tödlich enden. Infektionen (Pneumonien) sind die häufigste Todesursache beim Myelompatienten.

Bestimmung der Verlaufsparemeter nach jedem Therapiezyklus um primäre Resistenzen frühzeitig zu erkennen.

Nach Abschluss der Behandlung komplette Reevaluation inklusive aller vor der Therapie pathologischen Parameter (Knochenmark, ggf. Bildgebung) und Erfassung von Toxizitäten.

Für die Nachsorgeintervalle ist das Alter des Patienten, die Art der durchgeführten Behandlung und die „Kinetik“ der Erkrankung mit zu berücksichtigen. Im Allgemeinen erfolgen 3-monatliche Kontrollen bei Patienten in kompletter Remission.

Nach autologer Stammzelltransplantation erfolgt die unmittelbare Nachsorge am transplantierenden Zentrum. Patienten die im Rahmen von Studien behandelt werden erhalten die Nachsorgeuntersuchungen gemäss dem Studienprotokoll.

6.10 Rezidivtherapie

Obwohl durch den Einsatz neuer Substanzen zunehmend mehr Patienten in eine komplette oder sehr gute partielle Remission gebracht werden können, ist bei der ganz überwiegenden Mehrheit dieser Patienten mit einem neuerlichen Krankheitsrezidiv zu rechnen. Bemühungen, das Rezidiv zu verzögern bzw. zu verhindern, sind somit rational nachvollziehbar und bergen die Hoffnung, dass damit auch die Gesamtüberlebenszeit verlängert werden kann. Es ist noch nicht klar, ob eine Erstlinientherapie mit allen hochwirksamen Medikamenten in Kombination einen Vorteil gegenüber eines „sequencing“, d.h. der hintereinanderfolgenden Gabe der Einzelsubstanzen einen Überlebensvorteil bringt. Jeder Myelompatient sollte im Laufe seiner Erkrankung alle wirksamen Präparate erhalten.

Die Behandlung des Rezidivs richtet sich im Wesentlichen nach der Vorbehandlung, d.h. welche Substanzen für die Primärtherapie eingesetzt wurden und nach der Dauer der bestehenden Remission (bzw. des therapiefreien Intervalls). Bewiesen ist, dass auch nach Einsatz der „neuen“ Substanzen in der Erstlinientherapie eine Behandlung mit diesen im Rezidiv machbar und wirkungsvoll ist. So ist z.B. Lenalidomid bei Vorbehandlung mit Thalidomid wirksam. Die Frage des Zeitpunktes der Initiierung einer

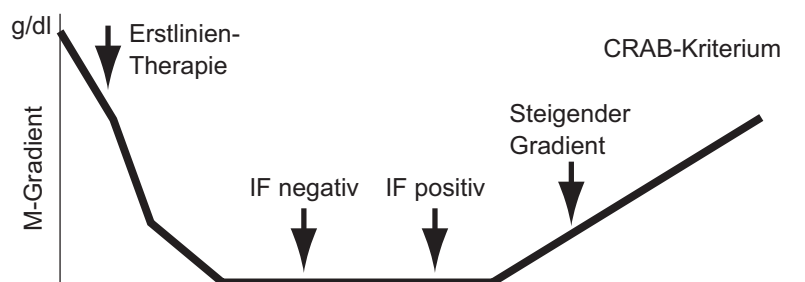
Achtung bei Infekten

Verlaufsparemeter

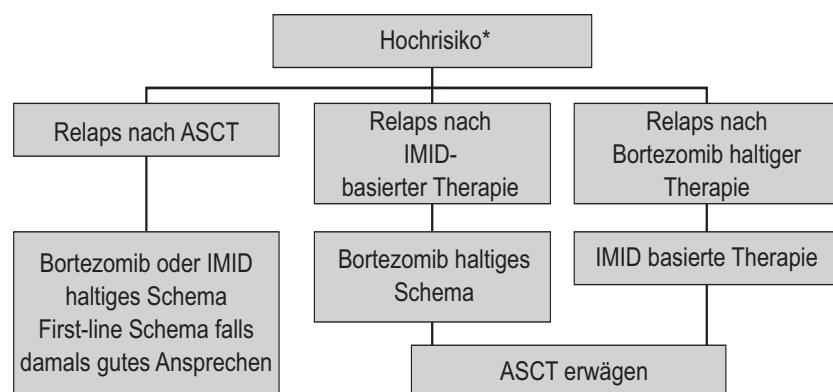
Nachsorgeintervalle

**bei der Mehrheit
mit Rezidiv zu rechnen**

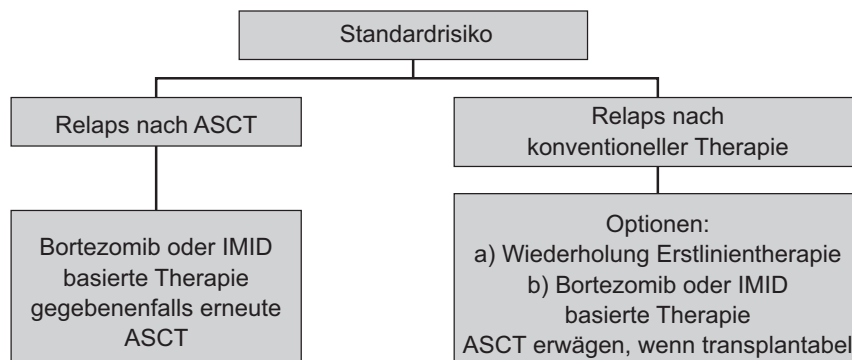
Rezidivbehandlung ist nicht einheitlich zu beantworten. Bei einem langen therapiefreien Intervall und nur langsam steigender Paraproteinkonzentration kann ein kontrollierendes Zuwarten gerechtfertigt sein und eine Behandlung bei bestehenden oder drohenden CRAB-Kriterien begonnen werden. Andererseits wird man bei kurzem therapiefreiem Intervall und einer (z.B. von der Erstdiagnose her bekannten) entsprechenden Dynamik auch schon früh im Rezidiv, d.h. bei mehrfachem Nachweis einer positiven Immunfixation eine Therapie ins Auge fassen, insbesondere wenn die (seltene) Option einer kurativen allogenen Stammzelltransplantation gegeben ist. Vor allem ältere Patienten bevorzugen ihnen bekannte Kombinationen in der Rezidivbehandlung.



6.10.1 Leitlinien der ÖGHO zur Behandlung des rezidierten Multiplen Myeloms



*Hochrisiko: frühes Rezidiv (innerhalb eines Jahres). del 17p, t(14;16), t(4;14)



Bei einem frühen Rückfall nach einer Bortezomib-basierten Erstlinientherapie empfiehlt sich auf eine IMID-haltige Behandlung umzustellen. Lenalidomid (Revlimid®) ist zur Behandlung des rezidierten Myeloms zugelassen. Der Vorteil liegt in der oralen Applikation. Die Substanz ist sehr teuer. Bei einem frühen Rezidiv nach IMID-basierter Therapie sollte auf ein Bortezomib-haltiges Schema umgestellt werden. In einer randomisierten Studie zur Rezidivtherapie war die Kombination von Bortezomib mit einem pegylierten liposomalen Doxorubicin signifikant einer Bortezomib-Monotherapie überlegen¹¹. Eine erneute Therapie mit Bortezomib („retreatment“) ist sinnvoll wenn die Dauer des vorhergehenden Ansprechens mindestens 6 Monate war. Neurotoxizität beachten.

6.10.2 Zweites und folgende Rezidive

Mit der Zahl der Rückfälle nehmen die hämatopoetischen Reserven des Patienten ab und die vorbestehenden Nebenwirkungen zu und die Wahl der adäquaten Therapie wird schwieriger. Bei einem langen therapiefreien Intervall bietet sich die Wiederholung des vorherigen Schemas an, bei einem kurzen Intervall sollte auf nicht kreuzresistente Substanzen umgestellt werden. Patienten mit einem Rezidiv nach Behandlung mit Bortezomib und Lenalidomid oder Thalidomid haben eine schlechte Prognose (OS ca. 6 Monate). Hier ist z.B. Bendamustin eine wirksame Therapieoption ohne die Nebenwirkung einer Neuropathie.

Therapiewahl abhängig von:

- Vorbehandlung, AZ
- Knochenmarkreserve
- Bestehender Neuropathie
- Niereninsuffizienz
- Dauer der vorhergehenden Remission

frühes Rezidiv

schwierige
Therapiewahl bei
nachfolgenden
Rezidiven

Implementierung bereits gegebener Einzelsubstanzen in Kombinationstherapie (2 - 3 Substanzen) prinzipiell o. k. Spezialisten kontaktieren!

Optionen:

CTX-Prednison, Melphalan-Dex, Thal-Dex, Velcade-Dex, Rev-dex
 VTD, Thal-Dex, CTX-Thal-Dex, Velcade-Rev-Dex, Velcade-Dox-Dex
 (Velcade pegyl. Dox +/- Dex)

Bedamustin, Vel-Thal-Adr-Dex, Vel-Mel-Thal-Dex, Vel-MPT

Polychemotherapie, z.B. DCEP, D-PACE

6.11 Ausgewählte Therapieprotokolle

MPV (VISTA)

| | | | |
|------------|-----------------------|--|---|
| Melphalan | 9 mg/m ² | | Tag 1-4 (Zyklus 1 - 9) |
| Prednison | 60 mg/m ² | | Tag 1-4 (Zyklus 1 - 9) |
| Bortezomib | 1,3 mg/m ² | | Tag 1,4,8,11,22,25,29,32 (nur Zyklus 1 - 4) |
| Bortezomib | 1,3 mg/m ² | | Tag 1,8,22,29 (Zyklus 5 - 9) |

Zosterprophylaxe !

VTD

| | | | |
|--------------|-----------------------|---------|-----------------------|
| Bortezomib | 1,3 mg/m ² | | Tag 1,4,8,11 |
| Dexamethason | 40 mg | | Tag 1,2,4,5,8,9,11,12 |
| Thalidomid | 100 mg | per os* | pro Tag* |

* Einnahme zur Nacht; dieser Zyklus sollte alle 21 Tage wiederholt werden.

Bei guter Verträglichkeit sollte Thalidomid auf 200 mg/d gesteigert werden.

Zosterprophylaxe, LMWH

Revlimid/Dexamethason (Mayo)

| | | | |
|--------------|-------|------|---------------|
| Revlimid | 25 mg | p.o. | Tag 1-21 |
| Dexamethason | 40 mg | p.o. | Tag 1,8,15,22 |

Wiederholung alle 28 Tage

Lenalidomiddosis nach Nierenfunktion anpassen, Thrombo-ASS

| | | | |
|--------------|-----------------------|------|-----------------------|
| Bortezomib | 1,3 mg/m ² | | Tag 1,4,8,11 |
| Dexamethason | 20 mg | p.o. | Tag 1,2,4,5,8,9,11,12 |

Zosterprophylaxe

Bei Toxizität oder älteren Patienten auch als Velcade weekly möglich

| | | | |
|------------|-----------------------|------------------|--------------|
| Bortezomib | 1,3 mg/m ² | | Tag 1,4,8,11 |
| Caelyx | 30 mg/m ² | über 1 h i.v. | Tag 4 |

| | | | |
|--------------|-----------------------|------|-----------------------|
| Bortezomib | 1,3 mg/m ² | | Tag 1,4,8,11 |
| Dexamethason | 40 mg | p.o. | Tag 1,2,4,5,8,9,11,12 |
| Lenalidomid | 15 mg | p.o. | Tag 1-14 |

Zosterprophylaxe!

Lenalidomidosis nach Nierenfunktion anpassen!

| | | | |
|-------------|------------------------------|---------------------|---------|
| Bendamustin | 70 - 100 mg/m ² * | i.v. | Tag 1+2 |
| Prednison | 60 mg/m ² | i.v. oder per os | Tag 1-4 |

* (cave Dosisreduktion je nach KM-Reserve!)

Wiederholung des Zyklus nach 4 Wochen

Velcade/Dexamethason

Velcade/Caelyx

VRD

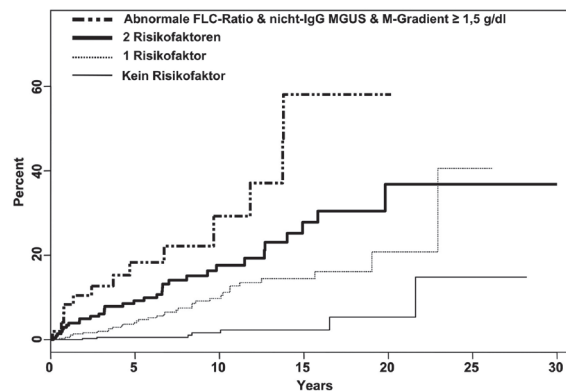
Bendamustin/Prednison

7 MGUS: Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz

E. Gunsilius

obligate Präkanzerose des multiplen Myeloms

Die MGUS ist eine obligate Präkanzerose des multiplen Myeloms. Dies bedeutet, dass alle Patienten mit einem multiplen Myelom ein MGUS durchlaufen haben. Umgekehrt entwickelt aber nur ein sehr kleiner Teil der Personen mit MGUS tatsächlich ein multiples Myelom! Die Prävalenz der MGUS liegt bei 3% der über 50-jährigen Bevölkerung. Das Progressionsrisiko kann abgeschätzt und das Management entsprechend angepasst werden. Risikofaktoren: M-Gradient > 1,5 g/dL, non-IgG MGUS, abnormale Ratio an freien Leichtketten im Serum.

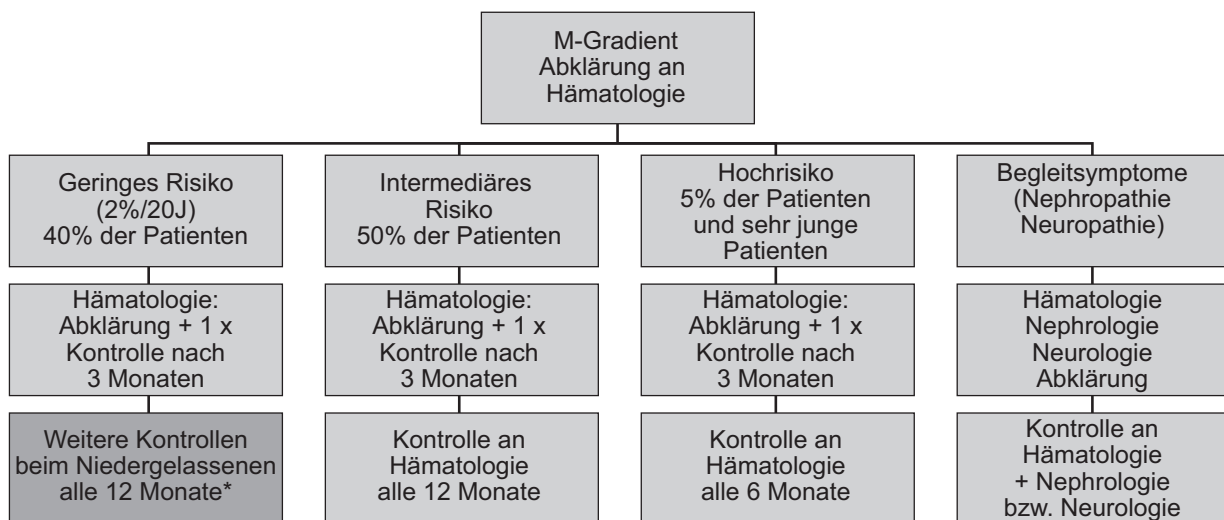


Progressionsrisiko

Progressionsrisiko nach 20 Jahren (siehe auch Abbildung oben)

- 3 Risikofaktoren (high-risk MGUS) 58 %
- 2 Risikofaktoren (high-intermediate risk MGUS) 37 %
- 1 Risikofaktor (low-intermediate risk MGUS) 21 %
- kein Risikofaktor (low-risk MGUS) 5 %

Management von Patienten mit MGUS



*Kontrolle von Blutbild, Elyte inkl. Ca⁺⁺, Krea, β2MG, Serumelektrophorese, freie Leichtketten im Serum
minimale FLC im Harn, aber nicht im Serum = „belanglos“

8 Chronische lymphatische Leukämie (B-CLL)

M. Steurer

8.1 Hintergrund

Die B-CLL ist gemäß der WHO-Klassifikation 2008 ein indolentes B-Zell Lymphom mit leukämischem Verlauf. Die früher als „T-CLL“ bezeichnete Entität wird nun als T-Prolymphozytenleukämie (T-PLL) bezeichnet.

Mit einer Inzidenz von ~ 4 - 5/100.000 Einwohnern ist die CLL die häufigste leukämische Erkrankung in Europa und USA. Das mediane Alter bei Erst-diagnose liegt bei > 70 Jahren. Männer erkranken häufiger als Frauen an CLL (M:F=2:1)¹.

Die Erkrankung ist durch eine im Laufe der Jahre meist langsam zunehmende Lymphozytose im peripheren Blut charakterisiert. Mit Fortschreiten der Erkrankung treten weiters eine Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie, sowie Zeichen der Knochenmarkinsuffizienz auf. In ca. 20% der Fälle ist die CLL mit dem Auftreten von Autoimmunphänomenen wie Autoimmunhämolyse (AIHA) oder Immuntrombopenie (ITP) vergesellschaftet². Wie bei allen lymphoproliferativen Erkrankungen kann bei fortgeschrittener bzw. rapid-progredienter Erkrankung B-Symptomatik oder eine vermehrte Infektneigung auftreten.

8.2 Diagnose

Folgende diagnostische Maßnahmen sind zur Diagnose einer CLL erforderlich:

- Anamnese: insbesondere bezüglich des Vorliegens von Leistungsschwäche, B-Symptomen oder Infektneigung; Familienanamnese.
- Klinische Untersuchung: Lymphknotenstatus, Leber- und Milzgröße, Anämie- bzw. Zeichen einer erhöhten Blutungsneigung vorhanden?
- Differentialblutbild mit Lymphozytose und Gumprecht'schen Kernschatten
- Durchflußzytometrie: klonale Lymphozytose > 5000/µl mit Koexpression von CD19, CD5 und CD23 mit zusätzlicher Leichtkettenrestriktion (κ oder λ). Weiters ist eine im Vergleich zu anderen B-Zell Lymphomen nur relativ schwache Expression von CD20 charakteristisch.
- LDH, Bilirubin, Haptoglobin, Retikulozyten, Coombs Test (bei V.a. AIHA), Serum-Elektrophorese, quantitative Bestimmung von IgG, IgA und IgM (bei Infektneigung)
- Eine Knochenmarkpunktion oder eine Lymphknotenbiopsie ist zur Diagnosestellung in der Regel nicht erforderlich, kann jedoch bei klinischem Verdacht auf Übergang in ein aggressives Lymphom (Richter Transformation) sinnvoll sein.

Inzidenz

Charakteristik

Diagnose- maßnahmen

Stadieneinteilung nach Binet und Rai

Differentialdiagnosen

- reaktive Lymphozytose (z.B. virale Infekte, Kollagenosen, etc.), monoklonale B-Zell Lymphozytose, andere leukämisch verlaufende Lymphome (z.B. Haarzelleukämie, follikuläres Lymphom, lymphoplasmozytoides Lymphom, Marginalzonenlymphom, Mantelzelllymphom, B-Prolymphozyten-Leukämie (B-PLL))

8.3 Stadieneinteilung und Prognoseabschätzung

Für die weltweit gebräuchlichsten Stadieneinteilungen nach Binet³ bzw. Rai⁴ werden lediglich eine körperliche Untersuchung der CLL-spezifischen Regionen (zervikale, axilläre, inguinale Lymphknotenstationen, Leber und Milz), sowie eine Blutbildanalyse benötigt. Die Ergebnisse der häufig durchgeführten apparativen Untersuchungen (Organomegalie in Sonografie, CT) sind für diese Stadieneinteilung per definitionem nicht relevant.

Tabelle 1: Stadieneinteilung nach Binet³ bzw. Rai⁴

| Stadium | Definition | Medianes Überleben |
|----------------|---|--------------------|
| Binet A | Hb \geq 10 g/dl, Thrombos \geq 100 G/l, < 3 vergrößerte Regionen (LK, Leber oder Milz) | >10 Jahre |
| Binet B | Hb \geq 10,0 g/dl, Thrombos \geq 100 G/l, \geq 3 vergrößerte Regionen (LK, Leber oder Milz) | 5 Jahre |
| Binet C | Hb < 10,0 g/dl, Thrombos < 100 G/l | 2-3 Jahre |
| Rai 0 | Nur Lymphozytose | 150 Monate |
| Rai 1 | Lymphozytose + Lymphadenopathie | 101 Monate |
| Rai 2 | Lymphozytose + Lymphadenopathie + Hepato-/Splénomegalie | 71 Monate |
| Rai 3 | Lymphozytose + Lymphadenopathie + Hepato-/Splénomegalie + Hb < 11 g/dl | 19 Monate |
| Rai 4 | Lymphozytose + Lymphadenopathie + Hepato-/Splénomegalie + Thrombos < 100 G/l | 19 Monate |

Hb = Hämoglobin; LK = Lymphknoten

biologische Prognosefaktoren

Die kürzlich identifizierten biologischen Prognosefaktoren wie Thymidin-kinase, β_2 -Mikroglobulin, Mutationsstatus der variablen Segmente der Immunglobulinschwerketten-Gene (IGHV)^{5,6}, genomische Aberrationen⁷, Genmutationen (z.B. p53)⁸, Oberflächenexpression von CD38⁵ oder ZAP70⁹ bedürfen weiterhin der prospektiven Validierung und können derzeit nicht Grundlage

klinischer Entscheidungen außerhalb klinischer Studien sein. Daher ist nach den aktuellen NCI Richtlinien¹⁰ ihre routinemäßige Bestimmung außerhalb wissenschaftlicher Untersuchungen auch nicht sinnvoll. Eine Ausnahme stellt die Interphase-FISH Untersuchung vor geplanter Therapieeinleitung dar, da der Nachweis einer 17p13 Deletion (in $\geq 30\%$ der Zellen) mit einem schlechteren Ansprechen und einem kürzeren Gesamtüberleben nach konventioneller Chemotherapie (Alkylantien, Purinanaloga, Bendamustin – auch in Kombination mit Rituximab) assoziiert ist¹⁰. Daher sollten Patienten mit einer *de*(17p13) alternativen Therapieansätzen (Alemtuzumab, allogene Stammzelltransplantation), wenn möglich im Rahmen von klinischen Studien, durchgeführt werden¹¹.

8.4 Therapie

Die CLL ist durch konventionelle Chemotherapien (+/- monoklonale Antikörper) nicht heilbar. Derzeit besteht die einzige kurative Option in der allogenen Stammzelltransplantation, die jedoch nur für einige wenige Patienten in Frage kommt. Eine Therapieindikation besteht lediglich bei symptomatischer Erkrankung, d.h. üblicherweise in den Stadien Rai 3 und 4, bzw. Binet C¹⁰. In früheren Stadien kann eine Therapie jedoch sinnvoll und indiziert sein, wenn zusätzliche Kriterien vorliegen, wie z.B.

- konstitutionelle Symptome wie krankheitsbedingte Gewichtsabnahme $> 10\%$ in 6 Monaten, Fatigue, Fieber unklarer Genese > 2 Wochen oder Nachtschweißneigung
- massive (symptomatische) Splenomegalie oder Lymphadenopathie, Lymphozyten-Verdoppelungszeit < 6 Monaten oder $> 50\%$ Anstieg in zwei Monaten nach Ausschluss anderer Ursachen für eine Lymphozytose (z.B. Infekt)
- Autoimmunzytopenien (AIHA, ITP) sollten in erster Linie konventionell immunsuppressiv (z.B. Kortikosteroide +/- Immunglobuline) behandelt werden und stellen erst nach Versagen dieser Therapeutika eine Indikation zur CLL-spezifischen Therapie dar.

Bei isolierter lokaler Symptomatik kann die Strahlentherapie eine wertvolle Therapieoption sein.

8.4.1 Allgemeine Therapieziele

Das Ziel einer CLL-Therapie sollte zumindest eine Normalisierung der CLL-assoziierten Zytopenie bzw. eine anhaltende Remission der krankheitsspezifischen Beschwerden sein. Wenngleich post hoc Analysen rezenter

Interphase-FISH Untersuchung

CLL nicht heilbar

Therapieziele

Therapieauswahl
unter
Berücksichtigung
individueller
Risikofaktoren

klinischer Studien nahelegen, dass das Erreichen einer kompletten Remission prognostisch günstig ist, so gibt es derzeit keine prospektiven Daten, die das Erreichen einer solchen als unbedingtes therapeutisches Ziel rechtfertigen würden.

8.4.2 Erstlinientherapie

Die Therapiewahl sollte bei der CLL eine Entscheidung unter Berücksichtigung individueller Risikofaktoren wie Alter, Komorbidität und Performance-Status, Vorliegen einer AIHA, sowie Nachweis bzw. Ausschluss einer del(17p13) sein. Bei der Bewertung der meisten Studien zur CLL-Therapie sollte berücksichtigt werden, dass das mediane Alter der eingeschlossenen Patienten zumeist wesentlich unter dem medianen Alter bei Erstdiagnose der Erkrankung liegt und damit das in der Literatur widergegebene Risikoprofil nicht ohne weiteres auf den in der klinischen Praxis meist wesentlich älteren Patienten mit entsprechender Komorbidität übertragen werden kann.

Analog zu den Studienergebnissen bei anderen B-Zell Lymphomen, ist die Überlegenheit einer Rituximab-hältigen Therapie gut belegt¹², formal jedoch nur bei jüngeren/fitten Patienten. Somit bleibt derzeit die explizite Empfehlung einer Kombinationstherapie mit Rituximab auf diese Patientengruppe beschränkt. Phase II Studien weisen jedoch auch auf einen relevanten klinischen Benefit durch Kombination von Rituximab mit Bendamustin¹³ bzw. Chlorambucil¹⁴ hin. Randomisierte Studien bei älteren/komorbiden Patienten sind bereits im Gange.

Weiters sollte bei Anwendung einer modernen Induktionstherapie wie FCR (Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab) besonderes Augenmerk auf die Tumorlyseprophylaxe gelegt werden. Ebenso ist zur Verhinderung eines Zytokinrelease-Syndroms bei Gabe eines Rituximab-hältigen Protokolls auf eine suffiziente Prämedikation mit H1+2 Blockade + Paracetamol +/- Steroid (insbesondere bei hoher Tumorlast) zu achten.

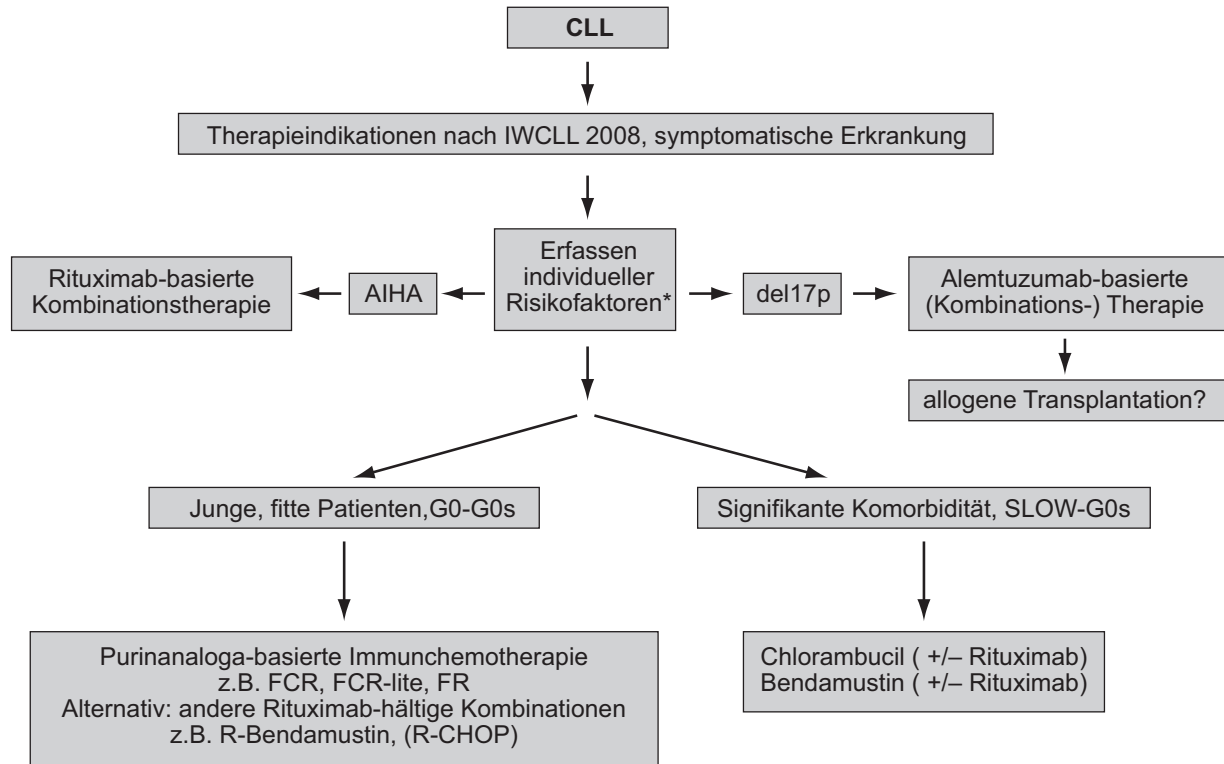
Die einzelnen im Algorithmus zur Entscheidung über die Erstlinientherapie bei CLL genannten Protokolle sind wie folgt:

| | | | | |
|-----------------|--------------|-----------------------|------|---------|
| Fludarabin | | 25 mg/m ² | i.v. | Tag 1-3 |
| Cyclophosphamid | | 250 mg/m ² | i.v. | Tag 1-3 |
| Rituximab | Zyklus 1 | 375 mg/m ² | i.v. | Tag 0 |
| | Zyklus 2 - 6 | 500 mg/m ² | i.v. | Tag 2 |

Wiederholung Tag 29 , insgesamt 6 Zyklen

Fludarabin,
Cyclophosphamid plus
Rituximab (FCR)¹²

Abbildung 1: Algorithmus zur Entscheidung über die Erstlinientherapie bei CLL



* Risikofaktoren: Alter, Komorbiditäten + Performance-Status (Go-Go vs Slow-Go), Vorliegen einer AIHA, Nachweis einer del(17p).

| | | | | |
|-----------------|--------------|-----------------------|------|----------|
| Fludarabin | | 20 mg/m ² | i.v. | Tag 1-3 |
| Cyclophosphamid | | 150 mg/m ² | i.v. | Tag 1-3 |
| Rituximab | Zyklus 1 | 375 mg/m ² | i.v. | Tag 1 |
| | | 500 mg/m ² | i.v. | Tag 14 |
| | Zyklus 2 - 6 | 500 mg/m ² | i.v. | Tag 1+14 |

Wiederholung Tag 29, 6 Zyklen

| | | | | |
|------------|--------------|-----------------------|------|----------|
| Fludarabin | | 25 mg/m ² | i.v. | Tag 1-5 |
| Rituximab | Zyklus 1 | 375 mg/m ² | i.v. | Tag 0 |
| | Zyklus 2 - 6 | 500 mg/m ² | i.v. | Tag 1+14 |

Wiederholung Tag 29, insgesamt 6 Zyklen

FCR-lite¹⁵

FR¹⁶

R-Bendamustin¹⁷

Die Kombination von Bendamustin mit Rituximab (R-Bendamustin) kann eine Alternative zu FCR darstellen, insbesondere bei Vorliegen einer unkontrollierten AIHA oder eingeschränkter Nierenfunktion. Allerdings liegen bislang für diese Kombination nur Daten aus nicht-randomisierten Phase II Studien vor (ein randomisierter Vergleich zu FCR wird derzeit von der deutschen CLL-Studiengruppe durchgeführt).

| | | | | |
|-------------|--------------|-------------------------|------|----------|
| Bendamustin | | 100 mg/m ² * | i.v. | Tag 1-2 |
| Rituximab | Zyklus 1 | 375 mg/m ² | i.v. | Tag 0 |
| | Zyklus 2 - 6 | 500 mg/m ² | i.v. | Tag 1+14 |

* 70 mg/m² bei intensiver Vorbehandlung
Wiederholung Tag 29 , insgesamt 6 Zyklen

In Situationen, in denen eine Purinanalogs-basierte Therapie nicht möglich ist (z.B. unkontrollierte AIHA), kann fallweise auch der Einsatz von R-CHOP erwogen werden, wobei es keine suffiziente Datenlage für diese Kombinationstherapie bei der CLL gibt.

R-CHOP

| | | | |
|-----------------|-------------------------|------|---------|
| Doxorubicin | 50 mg/m ² | i.v. | Tag 1 |
| Cyclophosphamid | 750 mg/m ² | i.v. | Tag 1 |
| Vincristin | 1,3 mg/m ² * | i.v. | |
| Prednison | 100 mg | p.o. | Tag 1-5 |
| Rituximab | 375 mg/m ² | i.v. | Tag 1 |

* max. 2 mg absolut
Wiederholung Tag 22, insgesamt max. 6 Zyklen

bei stark eingeschränkter Nierenfunktion

Für Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion und/oder erhöhter Komorbidität stehen derzeit mindestens zwei Optionen zur Verfügung, Chlorambucil¹⁸ bzw. Bendamustin¹⁹:

- Chlorambucil 0,4 mg/kg Körpergewicht Tag 1 p.o., Wiederholung Tag 15, Dosissteigerung um 0,1 mg/kg bis auf max. 0,8 mg/kg oder Zeichen der Toxizität, max. 12 Monate Therapiedauer. Alternativ ist der Therapiestart auch mit höherer Dosierung von Chlorambucil möglich.
- Bendamustin 100 mg/m² Tag 1 - 2 i.v., Wiederholung Tag 29, 6 Zyklen. Bei intensiver Vorbehandlung Dosisreduktion auf 70 mg/m²

In einer randomisierten Phase III Studie war Bendamustin gegenüber Chlorambucil hinsichtlich Ansprechen, Qualität und Andauern der Response überlegen, allerdings bei einem jüngeren Patientenkollektiv mit gutem Performancestatus¹⁹. Da in den Subgruppenanalysen bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit von Bendamustin kein Unterschied bzgl. Alter detektierbar war, sollte daher die Monotherapie mit Chlorambucil dem durch Begleiterkrankungen stark beeinträchtigten Patienten vorbehalten bleiben.

Eine Monotherapie mit Fludarabin in Standarddosierung (25 mg/m², Tag 1 - 5, Wdh. Tag 29) wird aufgrund seiner erhöhten Toxizität bei gleichzeitig nicht verbesserten Überlebensparametern im Vergleich zu einer Chlorambucil-Therapie bei komorbiden Patienten nicht empfohlen¹⁸.

Bei Patienten ohne relevante Komorbidität mit therapiepflichtiger CLL mit del(17p13) sollten aufgrund der schlechten Prognose unter konventioneller Behandlung alternative Therapieansätze (z.B. Alemtuzumab-basierte Protokolle, konsolidierende allogene Blutstammzelltransplantation), wenn möglich im Rahmen klinischer Studien, angestrebt werden¹⁰.

Eine Hochdosistherapie mit autologer Transplantation kann außerhalb von Studien nicht empfohlen werden.

Aufgrund der insuffizienten Datenlage sollten Erhaltungskonzepte (z.B. mit Rituximab) außerhalb einer klinischen Studie ebenfalls nicht angewendet werden. Entsprechende Studien sind diesbezüglich jedoch im Gange (z.B. AGMT-CLL8 Studie, „Mabtenance“).

8.4.3 Therapie im Rezidiv und bei refraktärer Erkrankung

Die Auswahl der Rezidivtherapie sollte nach denselben Kriterien wie bei der Erstlinientherapie erfolgen (s.o.)¹⁰.

Trotz eingeschränkter Datenlage erscheint es grundsätzlich gerechtfertigt, bei gutem Ansprechen mit längerer Remissionsdauer (> 1 Jahr) nach der Primärtherapie dasselbe Regime erneut anzuwenden. Bei unbefriedigender Wirksamkeit der Primärtherapie ist dagegen die Therapieintensität zu erhöhen; z.B. durch Kombination mit Rituximab (FR oder FCR nach Fludarabin-Monotherapie etc.)²⁰. Neben intensiven Fludarabin-haltigen Kombinationstherapien (wie z.B. FCM, FCR) oder R-Bendamustin, steht auch der anti-CD52 Antikörper Alemtuzumab für die Rezidivtherapie zur Verfügung. Die vorrangige Indikation von Alemtuzumab ist die Chemotherapie-refraktäre CLL (z.B. insuffiziente Response oder Remission < 6 Monate nach Fludarabin-

**Weiterführung
desselben Regimes**

Infektprophylaxe

Verlaufskontrolle auch von asymptomatischen Patienten

bzw. Bendamustin-hältigem Protokoll). Beim Einsatz dieses Antikörpers muss jedoch aufgrund der zu erwartenden tiefen und langdauernden Immunsuppression eine antiinfektive Prophylaxe mit Trimethoprim/Cotrimoxazol plus Valacyclovir erfolgen, sowie bei CMV-Seropositivität ein engmaschiges CMV-Monitoring (PCR bzw. pp65 1x/Woche) durchgeführt werden²¹.

Desweiteren ist seit kurzem für Fludarabin- und Alemtuzumab-resistente Patienten (definiert als insuffiziente Response oder Remission < 6 Monate) der neue monoklonale anti-CD20 Antikörper Ofatumumab zugelassen²².

Eine ganze Reihe vielversprechender Substanzen (u.a. Lenalidomid, Flavopiridol, GA101, ABT263, Temsirolimus) werden derzeit bezüglich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit bei der CLL getestet, sollten jedoch außerhalb einer klinischen Studie nicht angewendet werden.

8.5 Supportivtherapie

CLL Patienten weisen v.a. bei fortgeschrittener Erkrankung eine erhöhte Infektneigung auf, z.B. chronisch-rezidivierende Infekte der oberen Luftwege. In diesem Fall kann eine regelmäßige Immunglobulinsubstitution (z.B. 10 g alle 4 Wochen) indiziert sein²³. Altersentsprechende Impfungen (z.B. gegen Influenza und/oder Pneumokokken) werden ebenfalls empfohlen²⁴, obwohl die Bildung spezifischer Antikörper vermindert sein kann. Reiseimpfungen sollten nur nach Rücksprache mit dem betreuenden Facharzt erfolgen, da Lebendimpfstoffe den Patienten gefährden könnten.

8.6 Nachsorge, Verlaufskontrolle

Die routinemäßige Nachsorge nach abgeschlossener Therapie sollte wie auch die Verlaufskontrolle asymptomatischer Patienten in 3 - 6 monatigen Intervallen erfolgen und eine Blutbilduntersuchung, sowie eine klinische Untersuchung von Lymphknotenstationen, Leber und Milz umfassen. Dabei sollte auch auf das Auftreten von Autoimmunzytopenien und Infektionen geachtet werden. Routinemäßige Bildgebung (CT, Ultraschall etc.) ist in der Regel nicht erforderlich¹⁰. Der Stellenwert einer Quantifizierung der minimalen Resterkrankung (MRD) nach abgeschlossener Therapie ist Gegenstand aktueller Studien und hat derzeit keine Relevanz für die Praxis.

Bei rasch progredienter Lymphadenopathie, B-Symptomen und/oder LDH-Erhöpfung, muss neben einem Rezidiv der CLL auch eine Transformation in ein hochmalignes Lymphom (Richter Transformation) in Betracht gezogen und eine entsprechende Histologiegewinnung angestrebt werden.

Richter Transformation

9 Morbus Waldenström

(Waldenström'sche Makroglobulinämie)

M. Steurer

Charakteristik

9.1 Hintergrund

Der Morbus Waldenström (Waldenström'sche Makroglobulinämie, WM) wird gemäß der WHO-Klassifikation von 2008 den indolenten Lymphomen zugerechnet und histopathologisch durch eine Knochenmarksinfiltration durch lymphoplasmazytische Lymphomzellen (LPL) plus zusätzlichem Vorliegen einer monoklonalen IgM Gammopathie unabhängig von deren Serumkonzentration definiert. Es handelt sich um eine seltene Erkrankung mit ca. 3 Neuerkrankungen pro 1 Million Einwohner. Das mediane Alter bei Erstdiagnose liegt bei 64 Jahren, ca. 60% der Erkrankten sind männlich¹. Die klinische Symptomatik wird im Wesentlichen durch die zunehmende hämatopoetische Insuffizienz und/oder ein Hyperviskositätssyndrom (v.a. bei IgM-Konzentrationen ≥ 4 g/dl) verursacht. Die häufigsten Symptome sind B-Symptome (ca. 25%), Schleimhautblutungen (ca. 25%) und Hyperviskositätssymptome (generalisierte Mikrozirkulationsstörung mit vielfältigen Beschwerden wie Kopfschmerzen, Visusbeeinträchtigung, Ataxie, Schwindel, Bewusstseinsstörungen etc. in ca. 30% der Fälle)². Das komplexe Bild klinischer Manifestationen umfasst aber auch Neuropathien (ca. 20%), sowie Kryoglobulinämie-assoziierte Beschwerden (ca. 10% der Fälle; Raynaudphänomene, Akrozyanose bzw. akrale Nekrosen). Ein Viertel der Patienten ist jedoch asymptomatisch bzw. weist eine klinisch stumme Lymphadenopathie und/oder Splenomegalie auf. Sehr selten sind organspezifische Komplikationen wie Niereninsuffizienz oder nephrotisches Syndrom (infiltrationsbedingt oder induziert durch IgM- bzw. AL-Amyloidablagerungen)³, Hautläsionen oder gastrointestinale Beschwerden.

Inzidenz

häufigste Symptome

9.2 Diagnostik

Folgende diagnostische Maßnahmen sind zur Diagnose eines WM erforderlich:

Diagnosemaßnahmen

- Anamnese: insbesondere bezüglich des Vorliegens von Leistungsschwäche, B-Symptomatik, Hyperviskositätssymptomen, Raynaudphänomenen oder Neigung zu Schleimhautblutungen oder Infekten.
- Klinische Untersuchung: Lymphknotenstatus, Leber- und Milzgröße, Anämie- bzw. Zeichen einer erhöhten Blutungsneigung vorhanden? Hinweis für akrale Zirkulationsstörungen? Evtl. Augenhintergrundspiegelung (bei Sehstörungen).
- Differentialblutbild (typischerweise Geldrollenbildung der Erythrozyten)
- Gerinnungsstatus (PT, aPTT, TZ; bei Blutungsneigung evtl. Faktor X Aktivität)

- Serumelektrophorese mit Immunfixation, IgM quantitativ, freie Leichtketten
- Knochenmarkspunktion inkl. Zytologie, Histologie und Durchflußzytometrie. Der typische Immunphänotyp der LPL-Zellen ist CD5⁺, CD10⁻, CD19⁺, CD20⁺, CD22⁺, CD23⁻, CD25⁺, CD103⁻, CD138⁻, sIgM⁺. Allerdings sind beträchtliche Variationen des Immunphänotyps möglich.
- Weitere labordiagnostische Parameter zur Abschätzung einer etwaigen Organbeteiligung bzw. der Krankheitsaktivität sind Leberwerte, Nierenfunktionsparameter, LDH, Bilirubin, sowie die Bestimmung von Kryoglobulinen bzw. Kälteagglutininen.
- Bei Vorliegen von Hyperviskositätssymptomen sollte jedenfalls eine Fundoskopie erfolgen.
- Bei entsprechender klinischer Symptomatik bzw. vor Beginn einer spezifischen Therapie allfällige Untersuchungen zur Beurteilung potentiell betroffener Organsysteme (EKG, Herzecho, CT/Ultraschall)

9.3 Differentialdiagnose

- MGUS vom IgM Typ (IgM < 3g/dl, keine Hinweis für Knochenmarksinsuffizienz oder sonstige Organbeteiligung, LPL-Zellen im Knochenmark < 10%)
- Andere indolente Lymphome bzw. CLL, Mantelzelllymphom
- IgM Myelom (typischerweise Osteolysen, Fehlen von Lymphadenopathie, keine Hyperviskositätssymptomatik, CD56-Expression auf neoplastischen Zellen, evtl. Nachweis einer t(11;14))
- (Primäre) AL-Amyloidose mit IgM Gammopathie

9.4 Stadieneinteilung und Prognoseabschätzung

Das Stadium beim WM entspricht aufgrund des für die Diagnose obligaten KM-Befalls per definitionem einem Stadium IV nach Ann Arbor.

Für die Prognose entscheidend ist das Alter, das Ausmaß der Zytopenien, sowie die Serumkonzentrationen von β 2-Mikroglobulin und IgM. Diese Parameter wurden im sogenannten „International scoring system for Waldenström's macroglobulinemia“ (ISSWM) zusammengefasst⁴. Dieser prognostische Index erlaubt die Diskriminierung von drei Risikogruppen (Tabelle 1).

**Stadium IV
nach Ann Arbor**

**Tabelle 1:
Internationaler
Prognostischer Index
(ISSWM)**

| Risikogruppe | Niedrig | Intermediär | Hoch |
|-------------------------------------|---------|-------------|------|
| Alter (Jahre) | < 65 | > 65 | Alle |
| Zusätzliche Risikofaktoren: | | | |
| • Hämoglobin < 11,5 g/dl | 0 - 1 | 0 - 2 | > 2 |
| • Thrombozyten < 100 G/l | | | |
| • β_2 -Mikroglobulin > 3 mg/l | | | |
| • IgM > 7,0 g/dl | | | |
| • Medianes Überleben (Monate) | 142 | 99 | 43 |

Zusätzliche Risikofaktoren: jeder der 4 Parameter zählt als 1 Risikopunkt. Bei Vorliegen von > 2 zusätzlichen Risikofaktoren, ist der Patient unabhängig von seinem Alter der Hochrisikogruppe zuzuordnen.

9.5 Therapie

„smoldering WM“

Patienten, bei denen nach o.g. Diagnosekriterien ein asymptomatischer WM vorliegt (sog. „smoldering WM“), haben nur ein relativ geringes Risiko, im Laufe der Erkrankung spezifische Symptome zu entwickeln⁵. Daher sollte, analog zur Vorgehensweise bei anderen indolenten Lymphomen, der WM nur bei krankheitsassoziierten Symptomen (B-Symptome, hämatopoetische Insuffizienz, Hyperviskositätssyndrom, IgM assoziierte Neuropathien bzw. andere Organdysfunktionen) behandelt werden.

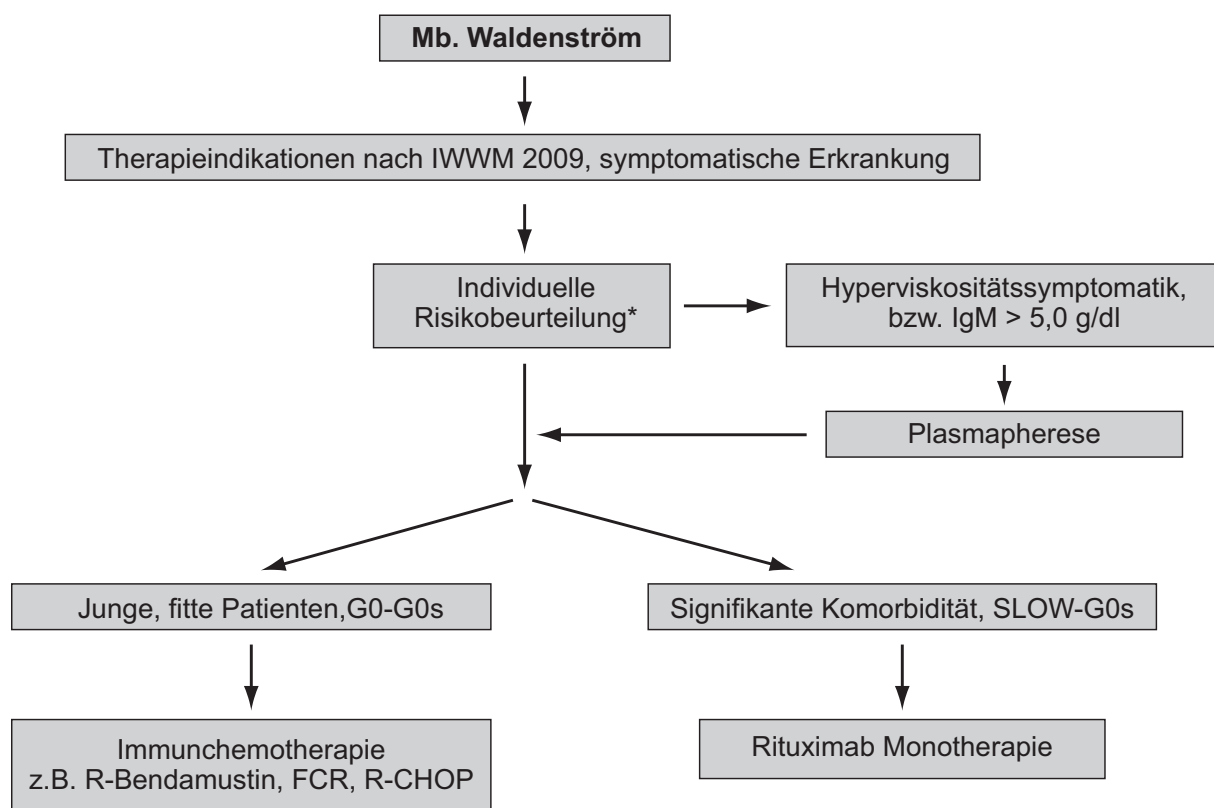
Grundsätzlich ist zu berücksichtigen, dass es derzeit für den WM kaum randomisierte Studien und keine etablierte Standardtherapie, bzw. auch keine spezifisch für die Anwendung beim WM zugelassenen Medikamente gibt⁶. Idealerweise sollte daher die Therapie im Rahmen einer klinischen Studie durchgeführt werden. Weiters ist zu beachten, dass es außer einer allogenen Stammzelltransplantation, keine kurative Therapieoption gibt und das Therapieziel realistischerweise in einer möglichst lang anhaltenden Symptomfreiheit besteht.

Die Therapie des M. Waldenström richtet sich nach dem Allgemeinzustand bzw. nach eventuell vorhandenen Komorbiditäten des Patienten.

9.5.1 Erstlinientherapie

Ein Therapie-Algorithmus für die Erstlinientherapie ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Algorithmus zur Entscheidung über die Erstlinientherapie des WM in Anlehnung an aktuelle Empfehlungen des International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia (IWWM)⁶



* Risikofaktoren: Alter, Komorbiditäten + Performance-Status (GoGo vs Slow-Go), Vorliegen von Hyperviskositätssymptomatik bzw. IgM-Serumkonzentration > 5 g/dl.

Bei Vorliegen einer symptomatischen Hyperviskosität ist eine Plasmapherese zur raschen Senkung der Viskosität erforderlich. Allerdings muß anschließend eine systemische Therapie erfolgen. Da es bei Anwendung einer Rituximab-hältigen Therapie zu einem vorübergehenden IgM-Anstieg (Flare-Phänomen) mit der Gefahr einer kritischen Hyperviskosität kommen kann, sollte zuvor bei hohen IgM-Serumkonzentrationen > 5,0 g/dl) ebenfalls eine Plasmapherese durchgeführt werden.

Standard für die Induktionstherapie bei jüngeren, körperlich fiten Patienten mit WM (GoGos) ist die Kombinationstherapie mit Rituximab und einer

symptomatische Hyperviskosität

jüngere, fitte Patienten

Chemotherapie⁶. Mögliche Immunchemotherapieprotokolle sind R-Bendamustin, R-FC, und R-CHOP.

R-Bendamustin

| | | | |
|-------------|-----------------------|------|----------------|
| Rituximab | 375 mg/m ² | i.v. | Tag 0 (oder 1) |
| Bendamustin | 90 mg/m ² | i.v. | Tag 1-2 |

Wiederholung Tag 29, 4 - 6 Zyklen

R-FC

| | | | |
|-----------------|-----------------------|------|----------------|
| Rituximab | 375 mg/m ² | i.v. | Tag 0 (oder 1) |
| Fludarabin | 25 mg/m ² | i.v. | Tag 2-3 |
| Cyclophosphamid | 200 mg/m ² | p.o. | Tag 2-4 |

Wiederholung Tag 29, 4 - 6 Zyklen

R-CHOP

| | | | |
|-----------------|-------------------------|------|----------------|
| Rituximab | 375 mg/m ² | i.v. | Tag 0 (oder 1) |
| Cyclophosphamid | 750 mg/m ² | i.v. | Tag 1 |
| Doxorubicin | 50 mg/m ² | i.v. | Tag 1 |
| Vincristin | 1,4 mg/m ² * | i.v. | Tag 1 |
| Prednison | 100 mg | p.o. | Tag 1-5 |

* max. 2 mg absolut

Wiederholung ab Tag 22 (6 Zyklen)

Der Stellenwert einer myeloablativen Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation in erster Remission ist derzeit nicht gesichert.

ältere komorbide Patienten

Bei älteren komorbiden Patienten ist eine Rituximab-Monotherapie eine gute Alternative⁶, allerdings ist die Ansprechrate (20 - 50%) geringer und das mediane krankheitsfreie Intervall deutlich kürzer als nach einer kombinierten Immun-Chemotherapie. Speziell ist zu beachten, dass das Ansprechen nach Rituximab verzögert erfolgt (mediane Zeit bis zum Ansprechen > 4 Monate!).

Im Gegensatz zu anderen indolenten Lymphomen ist der Stellenwert einer Rituximab-Erhaltungstherapie beim WM nicht gesichert.

9.5.2 Therapie im Rezidiv und bei refraktärer Erkrankung

Die Datenlage zur Therapie im Rezidiv bzw. bei refraktärer Erkrankung ist äußerst spärlich, sodaß hier nur kurze Therapieempfehlungen wiedergegeben werden können.

Bei längerer Remissionsdauer (> 12 Monate) kann ein erneuter Versuch mit dem im Rahmen der Erstlinientherapie angewendeten Protokoll erfolgen. Bei kürzerer Remissionsdauer sollte eine im Vergleich zur Initialtherapie nicht kreuzresistente Rituximab-hältige Immunchemotherapie angewendet werden.

Eine Fludarabin-haltige Therapie erzielt im Vergleich zu Chlorambucil ein längeres progressionsfreies Überleben, jedoch ohne Benefit im Gesamtüberleben⁷.

Eine Reihe von Phase II-Studien haben neue, zielgerichtete Ansätze beim rezidivierten WM getestet (Bortezomib⁸, Thalidomid⁹, Everolimus¹⁰), diese Therapieformen haben jedoch nachwievor experimentellen Charakter.

Bei jüngeren Patienten kann individuell eine myeloablative Hochdosistherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation¹¹, bei Patienten mit sehr aggressiv verlaufender Erkrankung gar eine allogene Transplantation diskutiert werden¹².

Bei Patienten mit symptomatischer Splenomegalie kann die Durchführung einer Splenektomie erwogen werden¹³.

9.6 Nachsorge, Verlaufskontrolle

Die routinemäßige Nachsorge nach abgeschlossener Therapie sollte wie auch die Verlaufskontrolle asymptomatischer Patienten in 3 - 6 monatigen Intervallen erfolgen und eine Blutbilduntersuchung, eine Serumelektrophorese +/- IgM quantitativ, sowie eine klinische Untersuchung von Lymphknotenstationen, Leber und Milz umfassen. Dabei sollte besonderes Augenmerk auf die Erfassung evtl. Hyperviskositätssymptome gelegt werden. Routinemäßige Bildgebung (CT, Ultraschall etc.) ist nicht erforderlich.

Wie bei anderen indolenten Lymphomen muss bei rasch progredienter Lymphadenopathie, B-Symptomen und/oder LDH-Erhöhung, neben einem Rezidiv des WM auch eine Transformation in ein hochmalignes Lymphom in Betracht gezogen und evtl. eine entsprechende Histologiegewinnung angestrebt werden.

bei längerer
Remissionsdauer

rezidivierender WM

jüngerer Patient

symptomatische
Splenomegalie

Verlaufskontrolle auch
von asymptomatischen
Patienten

Erfassung von
Hyperviskositäts-
symptomen

10 Literatur

Kapitel 6

Kapitel 2 - 6

- 1 Mitterlechner T, Fiegl M, Muhlbock H et al. Epidemiology of non-Hodgkin lymphomas in Tyrol/Austria from 1991 to 2000. *J Clin Pathol.* 2006;59:48-55.
- 2 Huber H, Hiddemann W. *Die Onkologie*, Springer-Verlag GmbH, 2.Aufl. 2010, 1733. 2010.
- 3 Pfreundschuh M. How I treat elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2010.
- 4 Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. *Blood.* 2007;109:3489-3495.
- 5 Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia.* 2006;20:1467-1473.
- 6 San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2008;359:906-917.
- 7 Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW et al. Bortezomib or High-Dose Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2005;352:2487-2498.
- 8 Richardson P, Lonial S, Jakubowiak A et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Encouraging Efficacy in High Risk Groups with Updated Results of a Phase I/II Study. *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2008;112:92.
- 9 Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:29-37.
- 10 Bringhen S, Larocca A, Rossi D et al. Efficacy and safety of once weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood.* 2010.
- 11 Orłowski RZ, Nagler A, Sonneveld P et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol.* 2007;25:3892-3901.

Kapitel 8

Kapitel 8

- 1 Dores GM, Anderson WF, Curtis RE et al. Chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma: overview of the descriptive epidemiology. *Br.J.Haematol.* 2007;139:809-819.
- 2 Hamblin TJ. Autoimmune complications of chronic lymphocytic leukemia. *Semin.Oncol.* 2006;33:230-239.

- 3 Binet JL, Auquier A, Dighiero G et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981;48:198-206.
- 4 Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975;46:219-234.
- 5 Damle RN, Wasil T, Fais F et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999;94:1840-1847.
- 6 Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999;94:1848-1854.
- 7 Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N.Engl.J.Med.* 2000;343:1910-1916.
- 8 Zenz T, Mertens D, Kuppers R, Dohner H, Stilgenbauer S. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Nat.Rev.Cancer* 2010;10:37-50.
- 9 Wiestner A, Rosenwald A, Barry TS et al. ZAP-70 expression identifies a chronic lymphocytic leukemia subtype with unmutated immunoglobulin genes, inferior clinical outcome, and distinct gene expression profile. *Blood* 2003;101:4944-4951.
- 10 Hallek M, Cheson BD, Catovsky D et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;111:5446-5456.
- 11 Dreger P, Dohner H, Ritgen M et al. Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the German CLL Study Group CLL3X trial. *Blood* 2010;116:2438-2447.
- 12 Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:1164-1174.
- 13 Fischer K, Cramer P, Stilgenbauer S et al. Bendamustine Combined with Rituximab (BR) in First-Line Therapy of Advanced CLL: A Multicenter Phase II Trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *ASH Annual Meeting Abstracts* 2009;114:205.
- 14 Hillmen P, Gribben JG, Follows GA et al. An Open-Label Phase II Study to Investigate the Safety and Efficacy of Rituximab Plus Chlorambucil in Previously Untreated Patients with CD20-Positive B-Cell Chronic

- Lymphocytic Leukaemia (CLL). ASH Annual Meeting Abstracts 2009; 114:3428.
- 15 Foon KA, Boyiadzis M, Land SR et al. Chemoimmunotherapy with low-dose fludarabine and cyclophosphamide and high dose rituximab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J.Clin. Oncol.* 2009;27:498-503.
 - 16 Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA et al. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). *Blood* 2003;101:6-14.
 - 17 Fischer K, Cramer P, Stilgenbauer S et al. Bendamustine Combined with Rituximab (BR) in First-Line Therapy of Advanced CLL: A Multicenter Phase II Trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). ASH Annual Meeting Abstracts 2009;114:205.
 - 18 Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2009;114:3382-3391.
 - 19 Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J.Clin.Oncol.* 2009;27:4378-4384.
 - 20 Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J.Clin.Oncol.* 2010;28:1756-1765.
 - 21 Osterborg A, Foa R, Bezares RF et al. Management guidelines for the use of alemtuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2009;23:1980-1988.
 - 22 Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J.Clin.Oncol.* 2010;28:1749-1755.
 - 23 Molica S, Musto P, Chiurazzi F et al. Prophylaxis against infections with low-dose intravenous immunoglobulins (IVIg) in chronic lymphocytic leukemia. Results of a crossover study. *Haematologica* 1996;81:121-126.
 - 24 Morrison VA. Infectious complications of chronic lymphocytic leukaemia: pathogenesis, spectrum of infection, preventive approaches. *Best.Pract. Res.Clin.Haematol.* 2010;23:145-153.

Kapitel 9

- 1 Fonseca R, Hayman S. Waldenstrom macroglobulinaemia. *Br.J.Haematol.* 2007;138:700-720.
- 2 Garcia-Sanz R, Montoto S, Torquebrada A et al. Waldenstrom macroglobulinaemia: presenting features and outcome in a series with 217 cases. *Br.J.Haematol.* 2001;115:575-582.
- 3 Veltman GA, van VS, Kluin-Nelemans JC, Bruijn JA, van Es LA. Renal disease in Waldenstrom's macroglobulinaemia. *Nephrol.Dial.Transplant.* 1997;12:1256-1259.
- 4 Morel P, Duhamel A, Gobbi P et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2009;113:4163-4170.
- 5 Baldini L, Goldaniga M, Guffanti A et al. Immunoglobulin M monoclonal gammopathies of undetermined significance and indolent Waldenstrom's macroglobulinemia recognize the same determinants of evolution into symptomatic lymphoid disorders: proposal for a common prognostic scoring system. *J.Clin.Oncol.* 2005;23:4662-4668.
- 6 Dimopoulos MA, Gertz MA, Kastiris E et al. Update on treatment recommendations from the Fourth International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *J.Clin.Oncol.* 2009;27:120-126.
- 7 Leblond V, Levy V, Maloisel F et al. Multicenter, randomized comparative trial of fludarabine and the combination of cyclophosphamide-doxorubicin-prednisone in 92 patients with Waldenstrom macroglobulinemia in first relapse or with primary refractory disease. *Blood* 2001;98:2640-2644.
- 8 Ghobrial IM, Hong F, Padmanabhan S et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in relapsed or relapsed and refractory Waldenstrom macroglobulinemia. *J.Clin.Oncol.* 2010;28:1422-1428.
- 9 Treon SP, Soumerai JD, Branagan AR et al. Thalidomide and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2008;112:4452-4457.
10. Ghobrial IM, Gertz M, Laplant B et al. Phase II trial of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus in relapsed or refractory Waldenstrom macroglobulinemia. *J.Clin.Oncol.* 2010;28:1408-1414.
- 11 Kyriakou C, Canals C, Sibon D et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in Waldenstrom macroglobulinemia: the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J.Clin.Oncol.* 2010;28:2227-2232.
- 12 Anagnostopoulos A, Hari PN, Perez WS et al. Autologous or allogeneic stem cell transplantation in patients with Waldenstrom's macroglobulinemia. *Biol.Blood Marrow Transplant.* 2006;12:845-854.

Kapitel 9

- 13 Humphrey JS, Conley CL. Durable complete remission of macroglobulinemia after splenectomy: a report of two cases and review of the literature. *Am.J.Hematol.* 1995;48:262-266.

10 Anhang

WHO-Klassifikation

| |
|---|
| chron. lymphatische Leukämie (B-CLL)/kleinzellig lymphozytisches Lymphom |
| prolymphozytische Leukämie (B-PLL) |
| lymphoplasmozytisches Lymphom, Waldenström-Makroglobulinämie |
| splenisches Marginalzonen-Lymphom <ul style="list-style-type: none"> - splenisches diffuses kleinzelliges B-Zell-Lymphom der roten Pulpa - Haarzellenleukämie |
| Plasmazellmyelom (Plasmozytom) |
| monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) |
| solitäres Plasmozytom des Knochens |
| extraossäres Plasmozytom |
| primäre Amyloidose |
| Schwerkettenkrankheit mit ihren Unterformen |
| extranodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom des Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebes (MALT-Lymphom) |
| nodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom |
| folikuläres Lymphom Grad 1 |
| folikuläres Lymphom Grad 2 |
| folikuläres Lymphom Grad 3a / Grad 3b |
| primäres kutanes follikuläres Lymphom |
| Mantelzell-Lymphom |
| diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), NOS: <ul style="list-style-type: none"> - T-Zell-/histiozytenreiches großzelliges B-Zell-Lymphom - primäres DLBCL des ZNS - primär kutanes DLBCL des Beines - EBV positives DLBCL des Älteren |
| diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom assoziiert mit chronischer Entzündung |
| ALK-positives großzelliges B-Zell-Lymphom |
| plasmoblastisches Lymphom |
| großzelliges B-Zell-Lymphom bei HHV8-assoziiierter multizentr. Castleman-Erkrankung |
| intravaskuläres großzelliges Lymphom |
| primäres Lymphom der serösen Körperhöhlen |
| mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (des Thymus) |
| Burkitt-Lymphom |
| B-Zell-Lymphom, unklassifizierbar, mit Eigenschaften von diffus großzelligem B-Zell-Lymphomen und Burkitt-Lymphom |
| B-Zell-Lymphom, unklassifizierbar, mit Eigenschaften von diffus großzelligem B-Zell-Lymphomen und klassischem Hodgkin-Lymphom |
| lymphomatoide Granulomatose |

Reifzellige B-Zell Lymphome

Precursor B-Zell-Lymphome/Leukämien

| |
|---|
| B-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie, NOS |
| B-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie mit rekurrenten genetischen Aberrationen |
| B-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie mit t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1 |
| B-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie mit t(v; 11q23); MLL rearrangiert |
| B-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie mit t(12;21)(p13;q22); TEL-AML1 (ETV6-RUNX1) |
| B-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie mit Hyperdiploidie |
| B-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie mit Hypodiploidie (hypodiploide ALL) |
| B-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie mit t(5;14)(q31;q32); IL3-IGH |
| B-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie mit t(1;19)(q23;p13.3); E2A-PBX1 (TCF3-PBX1) |

Precursor T-Zell-Lymphome/Leukämien

| |
|--|
| Precursor-T-lymphoblastisches Lymphom |
| Precursor-T-Zell lymphoblastische Leukämie |

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

| |
|---|
| T-Zell-Prolymphozyten-Leukämie (PLL) |
| T-Zell-Leukämie der granulierten großen Lymphozyten (LGL) |
| chronische lymphoproliferative Erkrankung der NK-Zellen |
| aggressive NK-Zell-Leukämie |
| T-Zell-Leukämie/Lymphom des Erwachsenen (HTLV1-positiv) |
| lymphoproliferative Erkrankungen der Kindheit |
| - systemische EBV-positive T-Zell-lymphoproliferative Erkrankung der Kindheit |
| - Hydra vakziniform-ähnliches Lymphom |
| Mycosis fungoides |
| Sézary-Syndrom |
| primär kutane CD30-positive T-Zell lymphoproliferative Erkrankungen |
| primär kutane periphere T-Zell-Lymphome, seltene Subtypen |
| - primär kutanes gamma-delta-T-Zell-Lymphom |
| - primär kutanes CD8-positives zytotoxisches T-Zell-Lymphom |
| - primär kutanes CD4-positives klein/medium T-Zell-Lymphom |
| extranodales NK/T-Zell-Lymphom vom nasalen Typ |
| T-Zell-Lymphom vom Enteropathietyp |
| hepatosplenisches T-Zell-Lymphom |
| subkutanes Pannikulitis-artiges TCL |
| angioimmunoblastisches TCL |
| peripheres T-Zell-Lymphom, NOS |
| anaplastisches großzelliges Lymphom, ALK-positiv/negativ |

| |
|---|
| prädominant nodulär-lymphozytisches Hodgkin-Lymphom |
| klassisches Hodgkin-Lymphom |
| - nodulär-sklerotisch |
| - lymphozytenreich |
| - gemischte Zellularität |
| - lymphozytendepletiert |

| |
|--|
| histiozytisches Sarkom |
| Langerhans-Zell-Histiozytose |
| Langerhans-Zell-Sarkom |
| interdigitating dendritisches Sarkom |
| folikuläres dendritisches Sarkom |
| fibroblastischer retikulärer Zelltumor |
| indeterminanter dendritischer Zelltumor |
| dissiminiertes juveniles Xanthogranuloma |

| |
|--|
| frühe Läsionen |
| - plasmozytische Hyperplasie |
| - infektiöse mononukleoseähnliche PTLD |
| polymorphe PTLD |
| monomorphe PTLD (B- und NK-Zelltyp) |
| klassisches Hodgkin-Lymphom Typ PTLD |
| andere iatrogen induzierte Immundefizienz-assoziierte lymphoproliferative Erkrankungen |

Hodgkin-Lymphome

Histiozytische und dendritische Neoplasien

Posttransplant. lymphoproliferative Erkrankungen (PTLD)

