

# Die malignen Lymphome

## (3. Teil)

A. Lohri<sup>a</sup>, L. Jost<sup>b</sup>, Ch. Landmann<sup>c</sup>, J. Passweg<sup>d</sup>, R. Herrmann<sup>e</sup>

### Einleitung

Nachdem im ersten Teil der Artikelserie (vgl. Swiss Medical Forum Nr. 35) die Epidemiologie, Pathogenese und Diagnostik zur Sprache kamen und im zweiten Teil die verschiedenen Lymphomentitäten besprochen wurden, konzentriert sich der dritte Teil auf praktische Aspekte der Lymphomtherapie.

Grundsätzlich ist zu beachten, dass die Mehrzahl der Lymphombetroffenen im Verlaufe ihrer Erkrankung mit zahlreichen Therapieoptionen konfrontiert werden, die entweder kombiniert oder sequenziell zur Anwendung kommen. Eigentliche notfallmässige Interventionen sind nur selten notwendig, zum Beispiel bei Burkitt-Lymphomen oder anderen aggressiv verlaufenden Entitäten mit Kompressionen von vaskulären, neuralen, gastrointestinalen oder urologischen Strukturen. In dieser Phase müssen häufig Steroide und kleine Dosen von Vincristin eingesetzt werden, auch wenn man dadurch in Kauf nehmen muss, dass die genaue Diagnostik erschwert oder sogar verunmöglicht wird. An eine Prophylaxe eines Tumorlyse-Syndroms mit entsprechender Hydrierung und neuerdings an die Möglichkeit des Einsatzes von Rasburicase sollte gedacht werden.

Beim Hodgkin-Lymphom und bei den grosszelligen Lymphomen sollte eine Therapie begonnen werden, sobald alle Staginguntersuchungen abgeschlossen sind. Auch wenn dies mit etwas vermehrtem Zeitaufwand verbunden ist oder den Therapiebeginn noch etwas verzögern mag, sollten die Patienten wenn immer möglich in klinische Studien eingeschlossen werden. Aktuell sind dies beim Hodgkin-Lymphom Studien der deutschen Hodgkin-Studiengruppe, bei grosszelligen Lymphomen die MINT- und die RIVOCER-Studie, welche den zusätzlichen Wert von Rituximab studieren oder die MISTRAL-Studie, welche das primäre, sequentielle Hochdosiskonzept testet.

Bei Patienten mit lymphozytären oder folliculären Lymphomen kann mit einer Therapie auch zugewartet werden, falls die klinischen Symptome dies erlauben. Diese Periode der klinischen Beobachtung («wait and watch») hat seit der 1984 publizierte Arbeit von Horning [1] immer noch seine Richtigkeit. In dieser Arbeit betrug die mittlere Zeitdauer bis zum Beginn einer Therapie drei Jahre. In dieser Zeit zeigten auch 19 von 83 Patienten einen spon-

tanen Tumorrückgang. Von den Patienten erfordert dies viel Verständnis, hat man ihnen doch gesagt, dass sie einen «böartigen Tumor des lymphatischen Systems» hätten und trotzdem wird nichts unternommen. Für ältere Patienten mag diese Phase einfacher sein. Die Hälfte unserer Patienten mit folliculären Lymphomen waren jedoch unter 50 Jahre alt und da braucht das «wait and watch» viel Geschick. Der Hinweis auf die oben erwähnten Spontanremissionen kann hilfreich sein. Ein Abdriften in die «Naturmedizin» wird in dieser Phase gelegentlich beobachtet. Systemische Symptome oder Probleme mit drohender Tumorobstruktion führen später häufig zum Therapiebeginn.

### Chemotherapie

#### Die Primärtherapie des Hodgkin-Lymphoms

Mit der Studie von Canellos [2] wurde das ABVD (Tab. 1) zum Goldstandard und sowohl MOPP (Mechlorethamin, Oncovin, Procarbazine, Prednison) wie MOPP/ABVD verloren ihre Bedeutung. MOPP/ABVD und ABVD waren in der Wirkung zwar gleichwertig, das MOPP/ABVD war jedoch toxischer. Die deutsche Hodgkin-Studiengruppe verglich das weniger toxische COPP/ABVD mit BEACOPP [3]. Vor allem das Dosis-eskalierte BEACOPP ist dem COPP/ABVD deutlich überlegen bezüglich Ansprechrate, progressionsfreiem Intervall und Gesamtüberleben. In Analogie wurde geschlossen, dass damit das BEACOPP auch dem ABVD überlegen sei. Diese Frage wird aber im Rahmen von randomisierten Studien aktuell erst getestet. Wegen der sechs Monate dauernden sehr intensiven Therapie ist die Belastung für die Patienten gross und das Ausmass der Spättoxizität ist noch nicht genau bekannt.

Neuerdings wurde von der Stanfordgruppe mit dem «Stanford V» (Tab. 1) ein ebenso intensives aber kürzeres Regime vorgestellt, das weitere Kontroversen verspricht.

#### Die Primärtherapie der folliculären Lymphome

Nach zum Teil mehrjähriger Beobachtungsphase kann bei protrahiertem klinischem Verlauf meist vorerst eine Behandlung mit einem Alkylans (Tab. 2) erfolgen. Die Therapiedauer ist sehr unterschiedlich. In der Literatur fehlen

<sup>a</sup> Medizinische Universitätsklinik, Onkologie, Kantonsspital Liestal

<sup>b</sup> Medizinische Universitätsklinik, Onkologie,

Kantonsspital Bruderholz  
<sup>c</sup> Institut für Radioonkologie, Universitätskliniken Basel

<sup>d</sup> Abteilung Hämatologie, Universitätskliniken Basel

<sup>e</sup> Abteilung Onkologie, Universitätskliniken Basel

Korrespondenz:

PD Dr. med. A. Lohri  
Medizinische Universitätsklinik  
Onkologie  
Kantonsspital  
CH-4410 Liestal

[andreas.lohri@ksli.ch](mailto:andreas.lohri@ksli.ch)

**Tabelle 1. Chemotherapieschemata bei der Primärtherapie des Hodgkin-Lymphoms.**

ABVD gilt als Goldstandard. BEACOPP und Stanford V werden zunehmend bei fortgeschrittenen Formen eingesetzt.

<b>ABVD</b>			
<i>Wirkstoff</i>	<i>Markenname</i>	<i>Dosis</i>	<i>Tag</i>
Doxorubicin-Hydrochlorid	Adriblastin, Doxorubicin	25 mg/m <sup>2</sup> i.v.	Tag 1 und 15
Bleomycin	Bleomycin	10 mg/m <sup>2</sup> i.v.	Tag 1 und 15
Vinblastin	Velbe	6 mg/m <sup>2</sup> i.v.	Tag 1 und 15
Dacarbazin i.v.	DTIC	375 mg/m <sup>2</sup>	Tag 1 und 15
Zyklusintervall	28 Tage		
Zahl der Zyklen	2–8, abhängig von Risiko		
Haupttoxizität	Zytopenie, Mukositis, Alopezie		
<b>BEACOPP: Basis-Schema</b>			
<i>Wirkstoff</i>	<i>Markenname</i>	<i>Dosis</i>	<i>Tag</i>
Cyclophosphamid	Endoxan	650 mg/m <sup>2</sup> i.v.	Tag 1
Doxorubicin-Hydrochlorid	Adriblastin, Doxorubicin	25 mg/m <sup>2</sup> i.v.	Tag 1
Etoposid	Etopophos	100 mg/m <sup>2</sup> i.v.	Tag 1–3
Procarbazin	Natulan	100 mg/m <sup>2</sup> p.o.	Tag 1–7
Bleomycin	Bleomycin	10 mg/m <sup>2</sup> i.v.	Tag 8
Vincristin	Oncovin, Vincristin	1.4 mg/m <sup>2</sup> i.v. (max. 2 mg)	Tag 8
Prednison	Prednison	40 mg/m <sup>2</sup>	Tag 1 bis 14
Zyklusintervall	21 Tage		
Zahl der Zyklen	4–8, abhängig von Risiko		
Haupttoxizität	Zytopenie, Mukositis, Alopezie		
<b>BEACOPP: gesteigertes Schema</b>			
<i>Wirkstoff</i>	<i>Markenname</i>	<i>Dosis</i>	<i>Tag</i>
Cyclophosphamid	Endoxan	1250 mg/m <sup>2</sup> i.v.	Tag 1
Doxorubicin-Hydrochlorid	Adriblastin, Doxorubicin	35 mg/m <sup>2</sup> i.v.	Tag 1
Etoposid	Etopophos	200 mg/m <sup>2</sup> i.v.	Tag 1–3
Procarbazin	Natulan	100 mg/m <sup>2</sup> p.o.	Tag 1–7
Bleomycin	Bleomycin	10 mg/m <sup>2</sup> i.v.	Tag 8
Vincristin	Oncovin, Vincristin	1.4 mg/m <sup>2</sup> i.v. (max. 2 mg)	Tag 8
Prednison	Prednison	40 mg/m <sup>2</sup>	Tag 1 bis 14
G-CSF	Granocyte, Neupogen	300/480 µg	ab Tag 8
Zyklusintervall	21 Tage		
Zahl der Zyklen	4–8, abhängig von Risiko		
Haupttoxizität	Zytopenie, Mukositis, Alopezie		
<b>Stanford V</b>			
<i>Wirkstoff</i>	<i>Markenname</i>	<i>Dosis</i>	<i>Wochen</i>
Stickstofflost	Mustargen	6 mg/m <sup>2</sup> i.v.	1, 5, 9
Vinblastin	Velbe	6 mg/m <sup>2</sup> i.v.	1, 3, 5, 7, 9, 11
Doxorubicin-Hydrochlorid	Adriblastin, Doxorubicin	25 mg/m <sup>2</sup> i.v.	1, 3, 5, 7, 9, 11
Etoposide	Vepesid	60 mg/m <sup>2</sup> po 2×/d Tag 1 und 2	3, 7, 11.
Bleomycin	Bleomycin	10 mg/m <sup>2</sup> i.v.	2, 4, 6, 8, 10, 12
Vincristin	Oncovin, Vincristin	1.4 mg/m <sup>2</sup> i.v. (max. 2 mg)	2, 4, 6, 8, 10, 12
Prednison	Prednison	40 mg/m <sup>2</sup> jeden 2.Tag, dann ausschleichen	1–10 (11 und 12 ausschleichen)
Haupttoxizität	Zytopenie, Mukositis, Alopezie		

genaue Daten. Nach drei bis sechs Monaten kann das Intervall meist verlängert oder die Therapie ausgesetzt werden. Eine gute Kommunikation zwischen Onkologen, Hausärzten und Patienten ist hier von grosser Bedeutung. Falls initial ein rasches therapeutisches Ansprechen gewünscht wird (Organobstruktion, ausgeprägte systemische Symptome), kommt meist auch COP (Endoxan, Oncovin, Prednison) oder CHOP (Tab. 3) zur Anwendung.

### Die Primärtherapie der grosszelligen B-Zell-Lymphome

Bis ins Jahr 2002 galt CHOP (Tab. 3) als Goldstandard zur Behandlung der grosszelligen Lymphome. Dies gilt übrigens auch für die seltenen grosszelligen T-Zell-Lymphome. Mit der Studie von Coiffier [4] wird dieses Dogma wahrscheinlich umgestossen und CHOP in Kombination mit dem monoklonalen Anti-CD-20-Antikörper Rituximab (R-CHOP) wird wohl neuer Standard werden. Rituximab kann am gleichen Tag wie CHOP verabreicht werden. Bis

### Tabelle 2. Chemotherapieschema bei der Primärtherapie des klinisch indolent verlaufenden follikulären Lymphoms.

Das gleiche Schema wird bei lymphozytären Lymphomen, der CLL oder indolent verlaufenden Mantelzell-Lymphomen verwendet. Das Chlorambucil kann auch ohne Prednison gegeben werden.

#### Chlorambucil/Prednison

Wirkstoff	Markenname	Dosis	Tag
Chlorambucil	Leukeran	10–15 mg/Tag po	Tag 1–5
Prednison	Prednison	30–50 mg/Tag po	Tag 1 bis 5, Dosis evtl. schon Tag 3 reduzieren
Zyklusintervall	14–28 Tage		
Zahl der Zyklen	Reevaluation 2–3 monatlich		
Haupttoxizität	Wenig Zytopenie, Steroidnebenwirkungen		

### Tabelle 3. CHOP.

CHOP gilt aktuell als Goldstandard bei der Chemotherapie der grosszelligen B-Zell-Lymphome.

Bei rezidierten follikulären oder lymphozytären Lymphomen wird ebenfalls häufig CHOP verwendet. Neue Erkenntnisse zeigen, dass die Wirksamkeit durch Zugabe von Rituximab (R-CHOP) verbessert werden kann.

#### CHOP

Wirkstoff	Markenname	Dosis	Tag
Cyclophosphamid	Endoxan	750 mg/m <sup>2</sup> i.v.	Tag 1
Doxorubicin-Hydrochlorid	Adriblastin, Doxorubicin	50 mg/m <sup>2</sup> i.v.	Tag 1
Vincristin	Oncovin, Vincristin	1.4 mg/m <sup>2</sup> i.v. (max. 2 mg)	Tag 1
Prednison	Prednison	100 mg p.o.	Tag 1 bis 5
Zyklusintervall	21 Tage		
Zahl der Zyklen	4–8, abhängig von Risiko		
Haupttoxizität	Zytopenie, Mukositis, Alopezie		

heute sollten Patienten bei der ersten Applikation wegen der möglichen Antikörpernebenwirkungen hospitalisiert werden. Die initiale konventionelle Hochdosistherapie mit autologer Stammzellreinfusion (HDC/PSC) hat sich auch bei aggressivem klinischem Verlauf nicht bewährt. Neue Konzepte mit sequentieller Hochdosistherapie werden im Rahmen von Studien getestet (MISTRAL-Studie).

### «Salvage-Therapie»: Therapieoptionen bei Versagen der Primärtherapie

Ob eine echte Rettung aus dem Sturm, wie dies der Ausdruck «Salvage-Therapie» insinuiert, möglich ist, hängt von der Lymphomentität und vorwiegend von der Frage ab, ob und wie lange ein Tumor auf die Primärtherapie angesprochen hat.

Bei Hodgkin-Lymphomen besteht in praktisch

jeder klinisch denkbar schwierigen Situation weiter eine kurative Chance. Die HDC/PSC wurde im Rahmen randomisierter Studien getestet [5] und sollte vor allem bei Frührezidiven wenn immer möglich versucht werden. Dauerhafte Remissionen können auch nach primärer Progression oder mehreren Rezidiven erreicht werden.

Bei follikulären oder lymphozytären Lymphomen ist das berühmte «Armamentarium» zur Rezidivtherapie heute verwirrend vielfältig. Im Gegensatz zum Hodgkin- oder den grosszelligen Lymphomen ist das Behandlungsziel nicht eine Heilung sondern eine optimale Palliation. Eine Heilung kann praktisch nur im Rahmen von innovativen Hochdosiskonzepten erwartet werden (siehe unten). Ältere Patienten mit einer längeren Remissionsdauer können nochmals mit Alkylantien, z.B. Chlorambucil oder dem COP-Regime behandelt werden. Bei kurzer Remissionsdauer sind Purinanaloge (Fludarabin, 2-Chlorodeoxyadenosin) oder das Rituximab vorzuziehen. Biologisch jüngere Pa-

**Tabelle 4. Beispiel für ein konventionelles «Salvage»-Chemotherapie-Schema.**

Das «Salvage»-Chemotherapie-Schema wird sowohl bei Hodgkin- wie auch grosszelligen B-Zell-Lymphomen mit und ohne HDC verwendet.

DHAP			
Wirkstoff	Markenname	Dosis	Tag
Cisplatin	Platinol	100 mg/m <sup>2</sup> i.v. als Dauerinfusion 24 h	Tag 1
Cytarabin	Cytosar	2000 mg/m <sup>2</sup> i.v. 12stündlich über 3 Stunden (total 2 Dosen)	Tag 2
Dexamethason	Decadron	40 mg i.v.	Tag 1–4
Zyklusintervall	21–28 Tage		
Zahl der Zyklen	2–3 vor HDC/PSZ 4–6, ohne HDC/PSZ		
Haupttoxizität	Zytopenie, Neurotoxizität, Alopezie		

tienten mit einer kürzeren Remissionsdauer können zusätzlich mit Anthrazyklinen, z.B. mit CHOP behandelt werden. Dies gilt auch für Patienten, bei denen es zu einer histologischen Transformationen in ein grosszelliges B-Zell-Lymphom gekommen ist. Bei jüngeren Patienten mit aggressiverer Erkrankung können aufwendigere Polychemotherapien wie z.B. DHAP (Tab. 4) verwendet werden. Zunehmend werden diese auch mit Rituximab kombiniert. Beträgt das Rezidiv-freie Intervall nach Primärtherapie jedoch weniger als ein Jahr, ist zusätzlich auch eine konsolidierende Hochdosistherapie mit autologem oder sogar allogenen Stammzellersatz (siehe unten) zu erwägen. Eine Strahlentherapie zur lokalen Palliation ist immer als Option möglich.

Ähnlich wie beim Hodgkin-Lymphom besteht bei den grosszelligen Lymphomen auch beim Rezidiv eine kurative Option. Zwar sind dauerhafte Remissionen bei den zahlreich publizierten konventionellen Salvageschemata seltener. Etwas besser sieht die Situation jedoch aus, wenn eine Hochdosistherapie mit autologem Stammzellersatz eingesetzt werden kann. In der Parma-Studie [6] zeigten Patienten nach HDC/PSZ gegenüber der DHAP-Therapie eine Verdoppelung von Ansprechrate und Überleben. Eine rechtzeitige Evaluation einer Hochdosistherapie an einem erfahrenen Zentrum ist heute dringend anzuraten.

## Radiotherapie

Die malignen Lymphome gehören zu den strahlenempfindlichsten Tumoren überhaupt. Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom der frühen Stadien I und II ohne Risikofaktoren sind mit alleiniger Strahlentherapie heilbar. Die Gesamtüberlebensrate dieser Patienten beträgt über 90% nach 5–10 Jahren. Die tumoriziden

Strahlendosen liegen bei 40–45 Gy und werden fraktioniert im Laufe von 4–5 Wochen mit Hochvolt-Photonen eines Linearbeschleunigers appliziert. Die Anwendung einer «extended-field»-Technik, bei der benachbarte, klinisch negative Lymphknotenregionen ebenfalls bestrahlt werden, ist Voraussetzung für eine Heilung.

In den fortgeschrittenen Stadien sowie in frühen Stadien mit Risikofaktoren wird die Bestrahlung nach Abschluss der Chemotherapie, im Sinne einer Konsolidierung der Remission, durchgeführt. Die dazu benötigten Strahlendosen sind tiefer, liegen bei 20–30 Gy und werden nur auf die primär befallenen Lymphknotenregionen im Sinne eines «involved field» appliziert.

Die akuten Nebenwirkungen einer Strahlentherapie beschränken sich auf passagere Mukosiden von Mundschleimhaut, Ösophagus und Darm, welche 1–2 Wochen nach Behandlungsabschluss folgenlos ausheilen. Spättoxizitäten können vorwiegend im kardiovaskulären System sowie an der Schilddrüse (Hypothyreose) auftreten. Akute und chronische Strahlenpneumonitiden (meistens mild, <5% mit schwereren Verläufen) sowie eine verfrühte koronare Herzkrankheit werden beobachtet. Die Induktion von Zweittumoren (Mammakarzinom, Bronchialkarzinom, Sarkome) bei geheilten Patienten Jahrzehnte nach Strahlentherapie stellt das Hauptproblem der Bestrahlung dar. Das Risiko ist besonders bei Therapien im Kindes- oder Jugendlichenalter erhöht [7].

Um eine Verbesserung der Behandlungsergebnisse und eine Verminderung der Spättoxizität durch Therapiereduktion zu erreichen, werden alle Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom heute nach den Protokollen der deutschen Hodgkin-Studiengruppe behandelt. Dort wird unter kontrollierten Bedingungen versucht, die Therapieintensität der Biologie des Krankheitsstadiums anzupassen, wenn möglich zu

minimieren und gleichzeitig die Spätfolgen der Therapie zu erfassen.

Im Unterschied zu den Hodgkin-Lymphomen ist die alleinige Strahlentherapie bei anderen Lymphomen nur selten kurativ. Bei den folliculären Lymphomen der Ann-Arbor-Stadien I und II kann die alleinige Strahlentherapie mit 30–40 Gy bei 25–50% der Patienten eine Heilung herbeiführen [8]. Da sich jedoch die meisten Patienten bei Diagnosestellung in einem fortgeschrittenen Stadium befinden, wird die Strahlentherapie erst als konsolidierende Massnahme nach Chemotherapie eingesetzt. Bei den aggressiven Lymphomen erlaubt die zusätzliche Strahlentherapie nicht nur eine Reduktion der Chemotherapie-Zyklen, sondern führt auch zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens [9]. Die Ganzkörperbestrahlung mit einer Gesamtdosis von 12 Gy verteilt auf 6 Fraktionen in 3 Tagen kann als zusätzliche zytoreduktive Therapie im Rahmen der Hochdosistherapie mit autologer peripherer Blutstammzelltransplantation eingesetzt werden.

Eine wichtige Rolle spielt die Strahlentherapie bei der Palliation von lymphombedingten Beschwerden, welche durch Rückenmarkskompression, Ureterobstruktion oder durch eine schmerzhaft Gewebsinfiltration verursacht werden.

## Immuntherapie

Während man annehmen kann, dass die Zytostatika vorwiegend zytotoxisch sind, ist dies bei den Steroiden, die ja praktisch zu jeder Lymphom-Chemotherapie gehören, viel weni-

ger klar. Zwar wirken die Steroide klinisch und laborchemisch klar lymphotoxisch, als Monotherapie führen sie meist nur zu einem kurzfristigen Ansprechen. Längerfristig gegeben sind Steroide bei ähnlichen Entitäten wirksam, die gelegentlich auch auf Interferon oder sogar Cyclosporin ansprechen (AILD, lymphozytäre Lymphome) und so kann man annehmen, dass hier ebenso ein immunsuppressiver Effekt wirksam ist. Aus der Palette der Zytokine ist vorwiegend das Interferon-2 $\alpha$  getestet worden, das bei folliculären Lymphomen eine gewisse Aktivität zeigt. Die Zugabe dieses Zytokins erhöht die Ansprechrate und das krankheitsfreie Überleben kann verbessert werden [9]. Da die Frage nach dem Überlebensvorteil jedoch noch nicht geklärt ist und da die Nebenwirkungen zum Teil erheblich sind, hat sich das Interferon bei der Standardtherapie der Lymphome jedoch nicht durchsetzen können. Das Interesse ist wohl auch etwas geschwunden, seit die Pharmakotechnologie mit der Herstellung zuerst chimärer und dann humanisierter monoklonaler Antikörper ganz neue Wege der Immuntherapie eröffnet hat. Da die lymphoiden Neoplasmen sehr spezifische, ausser bei reifen Lymphozyten im Körper nicht vorkommende Oberflächenantigene (Epitope) exprimieren, wurde diese Tumorgruppe für den Einsatz therapeutischer Antikörper besonders interessant. Der erste für die Tumorthherapie zugelassene chimäre Antikörper ist ein Anti-B-Zell-Antikörper, das Rituximab. Aktuell stehen mehrere Produkte kurz vor der Einführung (Tab. 5). Radiopharmazeutisch kann die Wirksamkeit dieser Antikörper noch weiter optimiert werden. Entsprechende Substanzen

**Tabelle 5. Monoklonale Antikörper, die therapeutisch bei Lymphomen verwendet werden oder kurz vor der Einführung stehen.**

Wirkstoff	Markenname	Antigen (Epitop) und Antikörper	Therapeutisch wirksam bei	Nebenwirkungen
Rituximab	Mabthera®, registriert und kassenzulässig seit 1998	CD 20: Transmembran-Antigen mit unklarer Funktion, praktisch exklusiv an reifen B-Lymphozyten und bei B-Zell-Lymphomen exprimiert. Rituximab ist ein chimärer AK.	Allgemein bei B-Zell-Lymphomen, bei folliculären palliativ, bei grosszelligen kurativ.	Fieber, Schüttelfrost, Anaphylaxie, speziell bei hohem Tumorload und Leukämie.
Iod <sup>131</sup> -Tositumomab	Bexxa®, in der Schweiz nicht registriert	CD 20 (Funktion s. oben). Tositumomab ist ein muriner AK.	Im Rahmen von Studien vorwiegend bei folliculären Lymphomen getestet.	Wie oben, zusätzlich vorwiegend Myelotoxizität.
Yttrium <sup>90</sup> -Ibritumomab	Zevalin®, Registrierung 2003 zu erwarten	CD 20 (Funktion s. oben). Ibritumomab ist ein muriner AK.	Im Rahmen von Studien vorwiegend bei folliculären Lymphomen getestet.	Wie oben, zusätzlich vorwiegend Myelotoxizität.
Epratuzumab	LymphoCide®, in Phase-II-Studien	CD 22: Oberflächenantigen von B-Lymphozyten. Epratuzumab ist ein humanisierter AK.	Im Rahmen von Studien vorwiegend bei folliculären Lymphomen getestet.	Ähnlich wie CD-20-Antikörper.
Alemtuzumab	MabCampath® registriert und kassenzulässig seit April 2002	CD 52: Oberflächenantigen von B- und T-Lymphozyten, Monozyten und Makrophagen. Alemtuzumab ist ein humanisierter AK.	Chronische lymphatische Leukämie, T-Zell-Lymphome.	Breiteres Nebenwirkungsspektrum mit Infektionen, Übelkeit/ Erbrechen, Hypotonie, Hautexantheme etc.

stehen aktuell in Phase-I-III-Studien. Das Yttrium<sup>90</sup>-Ibritumomab (Zevalin) ist das erste Radioimmuntherapeutikum, das 2002 in den USA für die Behandlung von Lymphomen registriert wurde.

Die weiter unten erwähnte allogene Blutstammzelltransplantation ist ebenfalls vorwiegend als Immuntherapie zu verstehen, da weniger der Chemotherapie-Effekt, sondern vielmehr der immunologische Graft vs Lymphoma-Effekt therapeutisch wirksam ist.

### Hochdosischemotherapie mit Reinfusion autologer peripherer Blutstammzellen (HDC/PSZ)

Die praktische Durchführung der HDC/PSZ verläuft in zwei Phasen.

In einer ersten Phase erfolgt eine zytoreduktive Chemotherapie und die Blutstammzellgewinnung. Diese Phase dauert ca. drei Monate. Aufgrund der potentiellen Infekt komplikationen ist die zyklische Gabe von Wachstumsfaktoren (G-CSF) notwendig. Die Blutstammzellgewinnung erfolgte bis Mitte der 90er Jahre aus dem Knochenmark. Die Patienten/Spender mussten dafür hospitalisiert werden und die Markflüssigkeit musste in Narkose mittels zahlreicher Beckenkamm punktionen aspiriert werden. Heute erfolgt die Gewinnung der Blutstammzellen mittels eines Zellseparators ambulant, üblicherweise nach dem 2. und 3. Zyklus aus dem peripheren Blut. Gelegentlich ist dafür eine zusätzliche Gabe von hochdosiertem Endoxan notwendig. Die Patienten sind pro Zyklus jeweils während zwei bis drei Tagen für die Chemotherapie hospitalisiert. Wenn im Verlauf dieser Induktion eine Progression auftritt, erhält der Patient keine HDC, da nur Patienten

von dieser Therapie profitieren, deren Erkrankung chemosensibel ist oder zumindest einen stabilen Verlauf zeigt.

In einer zweiten Phase erfolgt die eigentliche HDC/PSZ. Die Reinfusion der Blutstammzellen erfolgt etwa zwei Tage nach Ende der mehr-tägigen Hochdosis-Chemotherapie. Die meisten Patienten sind zwei bis drei Wochen hospitalisiert. Bei gutem Verlauf können die Patienten in der Aplasiephase auch ambulant betreut werden.

### Chemotherapie mit Infusion allogener Blutstammzellen

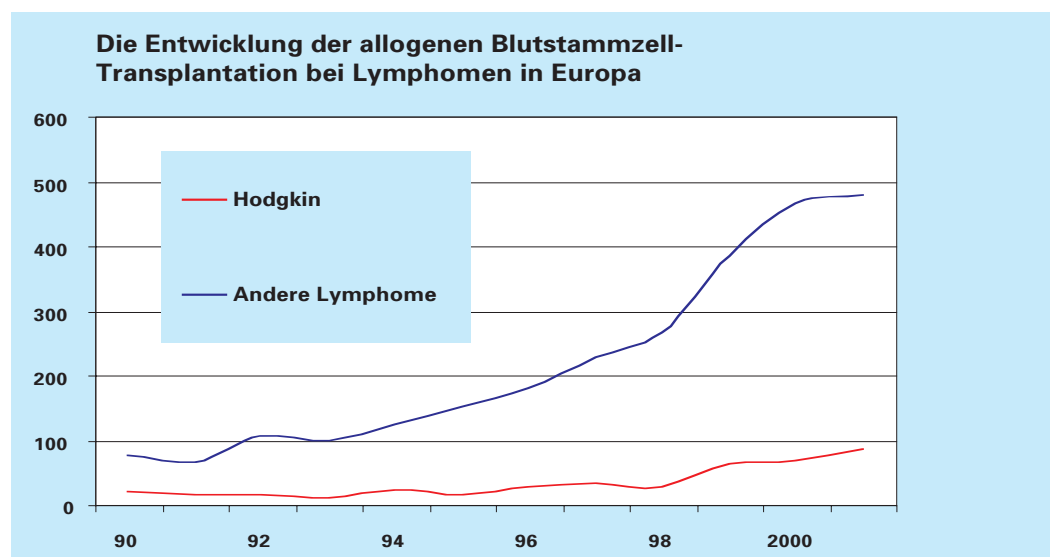
#### Die allogene Blutstammzell-Transplantation (allogene BSZT)

Das Prinzip der allogenen BSZT beruhte bis vor kurzem auf zwei Pfeilern. Einerseits sollte die Tumormasse mit einer hochdosierten Chemo-Radiotherapie möglichst reduziert werden, andererseits sollte das infundierte Transplantat auf immunologischem Wege die restlichen Tumorzellen vernichten (Graft-versus-Lymphoma(GvL)-Effekt). Mit dieser Strategie der konventionellen allogenen PSZ konnten die Patienten wegen der damit verbundenen Toxizität nur selten von diesem relativ schwachen GvL-Effekt profitieren. Mit einer 1-Jahres-Mortalität zwischen 20 und 50% war die allogene BSZT eine «Ultima Ratio».

Zweifel an der Notwendigkeit der hochdosierten Chemo-Radiotherapie und Erkenntnisse über die Bedeutung des GvL-Effekts in der Tumorelimination haben zur Entwicklung der Niedrig-Intensitäts-Transplantationen geführt [11]. Diese werden auch als «Minitransplantationen» bezeichnet. Im Vergleich zu den konventionellen Transplantationen ist die Kondi-

#### Abbildung 1.

Die Häufigkeit der allogenen BST bei Lymphomen hat in den späten neunziger Jahren und zeitgleich mit der Einführung der Niedrig-Intensitäts-Transplantationen deutlich zugenommen. Die Abbildung entstammt dem jährlichen Activity Survey der Europäischen Knochenmarktransplantationsgesellschaft, EBMT, und wurde von Prof. A. Gratwohl, Basel, zur Verfügung gestellt.



## Quintessenz

- Die Mehrzahl der malignen Lymphome wird kombiniert behandelt. Chemotherapie, Strahlentherapie und Immuntherapie werden in unterschiedlichsten Varianten verwendet.
- Die Verbesserungen der Therapieerfolge beim Hodgkin-Lymphom wurden durch eine Optimierung der konventionellen Chemotherapie (BEACOPP, Stanford V) und eine Anpassung der Strahlentherapie mit Verminderung der Sekundärtoxizität erreicht.
- Die Verwendung monoklonaler Antikörper hat beim follikulären Lymphom die Palette der Therapieoptionen erweitert und gemäss neuesten Studien bei den grosszelligen B-Zell-Lymphomen die kurativen Möglichkeiten verbessert.
- Radioimmuntherapeutika und die Ansätze der allogenen «Mini»-Transplantation sind vielversprechende Optionen der Zukunft.
- Für den Patienten stehen die integral menschlichen Aspekte sowie die psychosozialen Konsequenzen seiner Erkrankung auf seiner persönlichen Prioritätenliste viel weiter oben als die Feinabstimmung der mechanistisch-technischen Aspekte seiner Therapie.

tionierungstherapie wesentlich milder und hauptsächlich immunsuppressiv, mit dem Ziel, das Angehen des Transplantats zu ermöglichen. Die Zellen des Spenders sollen dann das Malignom eliminieren. Bei diesen Niedrig-Intensitäts-Transplantationen hofft man auf eine verminderte Toxizität, da mit viel geringeren Dosen von Zytostatika und Bestrahlung (2 Gray) gearbeitet wird. Auch soll die Graft-versus-host-Krankheit (GvHD) milder sein, da bei geringerer Gewebetoxizität der Konditionierungstherapie auch das Zytokinmilieu und die Antigenpräsentation günstig beeinflusst

werden. In einer der wenigen bei indolenten Lymphomen bisher publizierten Studien betrug das progressionsfreie Überleben nach 2 Jahren 84% [12]. Ob diese ermutigenden Daten auch in grösseren Serien reproduziert werden können, bleibt abzuwarten.

Die Niedrig-Intensitäts-Transplantationen haben zu einer Anhebung der Alterslimite und damit zu einer deutlichen Frequenzzunahme geführt (Abb. 1). Aktuell wird der Stellenwert der allogenen Stammzelltransplantation in der Lymphomtherapie im Rahmen internationaler kontrollierter Studien besser definiert.

## Ausblick

Sämtliche Aspekte des Wissens über Lymphome sind einem stetigen und raschen Wandel unterworfen. Eine regional optimal integrierte Lymphomkonferenz bietet gute Voraussetzungen zur raschen Disseminierung neuen Wissens und zur Koordination und Optimierung der notwendigen Behandlungen. Notwendig und seit Jahrzehnten zur Selbstverständlichkeit geworden sind Kontakte zu nationalen und internationalen Lymphomgruppen. Neuer sind partnerschaftliche Kontakte zu Patientenorganisationen (Selbsthilfegruppe für Lymphombetroffene der Regio Basel: Frau R. Pfau, Schützenweg 2, 4102 Binningen, E-Mail: r.pfau@gmx.ch), die neue Aspekte in die Betreuung Lymphom-Betroffener hineinbringen. Ausgeweitet hat sich das Informationsbedürfnis der Betroffenen und ihrer Angehörigen, das über Internetkontakte (Tab. 6) zum Teil abgessättigt, aber weiterhin vorwiegend im persönlichen Gespräch befriedigt werden kann.

**Tabelle 6. Internetadressen, die häufig Informationen sowohl für Ärzte wie für Patienten enthalten.**

Internet Adresse	Inhalt
<a href="http://www.lymphomainfo.net/lymphoma.html">http://www.lymphomainfo.net/lymphoma.html</a>	Breite englische Information des «Lymphoma Information Network» (USA)
<a href="http://www.lymphoma.org/">http://www.lymphoma.org/</a>	Breite englische Information der «Lymphoma Research Foundation» (USA)
<a href="http://www.lymphoma.ca/links.htm">http://www.lymphoma.ca/links.htm</a>	Breite englische Information der kanadischen «Lymphoma Foundation»
<a href="http://www.kompetenznetz-lymphome.de/">http://www.kompetenznetz-lymphome.de/</a>	Das «Kompetenznetzwerk Lymphome» bietet die beste deutschsprachige Information über Lymphome
<a href="http://www.morbus-hodgkin.de/">http://www.morbus-hodgkin.de/</a>	Selbsthilfegruppe M. Hodgkin
<a href="http://www.hodgkin.de/">http://www.hodgkin.de/</a>	Information Hodgkin-Lymphom
<a href="http://www.krebsinfo.de/ki/empfehlung/lymphome/homepage.html">http://www.krebsinfo.de/ki/empfehlung/lymphome/homepage.html</a>	Allgemeine Information über Lymphome
<a href="http://www.krebsliga.ch">http://www.krebsliga.ch</a>	Eine der wenigen Schweizer Adressen mit Informationen über Krebs und Lymphome

## Literatur

- 1 Horning SJ, Rosenberg SA. The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *N Engl J Med* 1984;311:1471-5.
- 2 Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, Nissen N, Cooper MR, Henderson ES, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 1992; 327:1478-84.
- 3 Diehl V, Franklin J, Hasenclever D, Tesch H, Pfreundschuh M, Lathan B, et al. BEACOPP: a new regimen for advanced Hodgkin's disease. German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Ann Oncol* 1998;9 Suppl 5:S67-71.
- 4 Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus Rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346: 235-42.
- 5 Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, Moir D, Hancock B, McMillan A, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet* 1993;341: 1051-4.
- 6 Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995;333:1540-5.
- 7 Van Leeuwen FE, Swerdlow AJ, Valagussa P, Tucker MA. Second cancers after treatment of Hodgkin's disease. In: Mauch, PE, Armitage JO, Diehl V, Hoppe RT, Weiss LM, eds. *Hodgkin's disease*. 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. p. 607-32.
- 8 Wilder RB, Jones D, Tucker SL, Fuller LM, Ha CS, McLaughlin P, et al. Long-term results with radiotherapy for stage I-II follicular lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51:1219-27.
- 9 Hiddemann W, Griesinger F, Unterhalt M. Interferon alfa for the treatment of follicular lymphomas. *Cancer J Sci Am* 1998;Suppl 2:S13-8.
- 10 McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, et al. Rituximab chimeric anti CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998;16:2825-33.
- 11 Hahn T, Wolff S, Czuczman M, Fisher RI, Lazarus HM, Vose J, et al. ASBMT expert panel report: the role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of diffuse large cell B-cell non Hodgkin's lymphoma: an evidence based review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001;7:308-31.
- 12 Khouri IF, Saliba RM, Giralt SA, Lee MS, Okoroji GJ, Hagemester FB, et al. Nonablative allogeneic hematopoietic transplantation as adoptive immunotherapy for indolent lymphoma: low incidence of toxicity, acute graft-versus-host disease, and treatment-related mortality. *Blood* 2001;98:3595-9.