

A 1 Akute Leukämien

C. Baldus, S. Balabanov

Vorbemerkungen

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

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

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

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

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

Akute lymphatische Leukämie (ALL)

Klassifikation

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

Immunologische Klassifikation nach EGIL

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

WHO-Klassifikation 2022**B-cell lymphoblastic leukaemias/lymphomas**

- B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma, NOS
- B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma high hyperdiploidy
- B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with iAMP21
- B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with BCR::ABL1 fusion
- B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with BCR::ABL1-like features
- B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with KMT2A rearrangement
- B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with ETV6::RUNX1 fusion
- B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with ETV6::RUNX1-like features
- B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with TCF3::PBX1 fusion
- B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with IGH::IL3 fusion
- B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with TCF3::HLF fusion
- B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with other defined genetic abnormalities

Precursor T-cell neoplasms T-lymphoblastic leukaemia/lymphoma

- T-lymphoblastic leukaemia/lymphoma, NOS
- Early T-precursor lymphoblastic leukaemia/lymphoma

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

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

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

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

Early-T- oder Mature-T-ALL**III. Höchstrisiko (VHR): t(9;22)/BCR-ABL-positive ALL****Klinik**

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

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

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

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

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

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

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

► Therapie

Therapiegrundsätze

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

Allogene SZT mit Familien- oder Fremdspender in 1. Remission bei Pat. mit Hoch- und Hochrisiko und nach MRD (s. u.) und bei allen Pat. in 2. Remission oder mit refraktärer ALL. Frühe Kontaktaufnahme mit einem Transplantationszentrum (⇨ Kap. D5)!

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

Einsatz von Rituximab bei B-Vorläufer-ALL mit CD20-Expression.

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

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

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

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

Risikostratifizierung nach MRD:

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

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

Chemotherapie

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

Indikation zur allogenen Transplantation (⇨ Kap. D5)

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

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

Immuntherapie

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

CAR-T-Zell-Therapie

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

Brexucabtagen-Autoleucel wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie.

Die Behandlung mit CAR-T-Zellen erfolgt an ausgewählten Zentren.

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

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

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

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

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

Nachsorge

Im Rahmen der Studien.

Prognose

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

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

Diagnostik-Referenzlabore:

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

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

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

Akute myeloische Leukämie (AML)

Definition nach WHO 2022

Nach neuer WHO-Klassifikation 2022 entfällt die Voraussetzung für den Nachweis von 20 % Blasten im Knochenmark bei AML genetisch definierenden Aberrationen (außer bei der AML mit BCR::ABL1 Fusion und der AML mit CEBPA Mutation).

Tx-induzierte myeloische Erkrankungen heißen jetzt „post cytotoxic therapy (MN-pCT)“; dies gilt auch nach der Exposition von PARP1-Inhibitoren. Myeloische Erkrankungen mit Keimbahnveränderungen werden zudem ausgewiesen.

Klassifikation nach WHO 2022

Acute myeloid leukaemia with defining genetic abnormalities

Acute promyelocytic leukaemia with PML::RARA fusion

Acute myeloid leukaemia with RUNX1::RUNX1T1 fusion

Acute myeloid leukaemia with CBFβ::MYH11 fusion

Acute myeloid leukaemia with DEK::NUP214 fusion

Acute myeloid leukaemia with RBM15::MRTFA fusion

Acute myeloid leukaemia with BCR::ABL1 fusion

Acute myeloid leukaemia with KMT2A rearrangement

Acute myeloid leukaemia with MECOM rearrangement

Acute myeloid leukaemia with NUP98 rearrangement

Acute myeloid leukaemia with NPM1 mutation

Acute myeloid leukaemia with CEBPA mutation

Acute myeloid leukaemia, myelodysplasia-related

Acute myeloid leukaemia with other defined genetic alterations

Acute myeloid leukaemia, defined by differentiation

Acute myeloid leukaemia with minimal differentiation

Acute myeloid leukaemia without maturation

Acute myeloid leukaemia with maturation

Acute basophilic leukaemia

Acute myelomonocytic leukaemia

Acute monocytic leukaemia

Acute erythroid leukaemia

Acute megakaryoblastic leukaemia

Risikozuordnung für die Prognose

Klassifizierung des European LeukemiaNet (ELN 2022) nach zyto- und molekulargenetischen Daten:

ELN-Risikogruppe	Aberrationen
Günstig	<ul style="list-style-type: none"> – t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1 – inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11 – Mutated NPM1,^a without FLT3-ITD – bZIP in-frame mutated CEBPA
Intermediär	<ul style="list-style-type: none"> – Mutated NPM1,^a with FLT3-ITD – Wild-type NPM1 with FLT3-ITD (without adverse-risk genetic lesions) – t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLL3::KMT2A – Cytogenetic and/or molecular abnormalities not classified as favorable or adverse
Ungünstig	<ul style="list-style-type: none"> – t(6;9)(p23.3;q34.1)/DEK::NUP214 – t(v;11q23.3)/KMT2A-rearranged – t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 – t(8;16)(p11.2;p13.3)/KAT6A::CREBBP – inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EV1) – t(3q26.2;v)/MECOM(EV1)-rearranged – -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p) – Complex karyotype, monosomal karyotype – Mutated ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, and/or ZRSR2^b – Mutated TP53^c

a AML with NPM1 mutation and adverse-risk cytogenetic abnormalities are categorized as adverse-risk

b For the time being, these markers should not be used as an adverse prognostic marker if they co-occur with favorable-risk AML subtypes.

c TP53 mutation at a variant allele fraction of at least 10 %, irrespective of the TP53 allelic status (mono- or biallelic mutation); TP53 mutations are significantly associated with AML with complex and monosomal karyotype.

Klinik

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

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

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

► Therapie

Therapiegrundsätze

- Einteilung der Pat. nach Risikofaktoren in Risikogruppen mit entsprechend angepasster Tx nach Molekulargenetik und Zytogenetik
- Tx in Studien durchführen und Pat. in Leukämierregistern führen
- Evaluation von molekularen Zielstrukturen für den Einsatz von zielgerichteten Tx

- Intensive CTx, bestehend aus Induktion/Doppelinduktion, Konsolidierung/intensivierter Konsolidierungs- oder Erhaltungs-Tx im Rahmen eines Studienprotokolls; ggf. in Kombination mit zielgerichteter Tx
- MRD Verlaufskontrollen
- SZT: periphere Blut-SZ, KM: \Rightarrow Kap. D5: SZT
- Rezidiv-Tx: siehe Studienprotokolle. Alternativ bei schlechtem AZ, Alter etc. \rightarrow NW-ärmere, Blasten-reduzierende Schemata u/o supportive Tx

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

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

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

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

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

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

▷ Primärtherapie

Risikoadaptation: Niedrig-, Intermediär- und Hochrisiko gemäß ELN 2022 (s.o.).

Induktion für fitte Patienten

DA 2 x (\Rightarrow Schema 3).

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

Bei unzureichender Blastenclearance an Tag 15 sollte der 2. Induktionsblock vorzugsweise mit hoch dosiertem Cytarabin (\Rightarrow Schema 4, 5b) durchgeführt werden.

3	DA-Schema			
	Daunorubicin	60 mg/m ²	Inf. (2 h)	d 3–5
	Cytarabin	100 mg/m ²	Inf. (24 h)	d 1–7
4	HAM-Cytarabin			
	Mitoxantron	10 mg/m ²	Inf. (1 h)	d 3–5
	Cytarabin ^{a,b}	3000 mg/m ²	Inf. (3 h), alle 12 h	d 1–3
5a	ID-Cytarabin (2–4 Kurse)			
	Cytarabin ^a	1000–1500 mg/m ²	Inf. (3 h), alle 12 h	d 1, 3, 5
5b	HD-Cytarabin (2–4 Kurse)			
	Cytarabin ^a	3000 mg/m ²	Inf. (3 h), alle 12 h	d 1, 3, 5

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

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

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

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

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

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

AML-MRC: Eine Induktion und Konsolidierung mit liposomalem Daunorubicin/Cytarabin **CPX-351** (⇨ Schema 7) ist für die Subgruppe der neudiagnostizierten AML nach vorangegangener Tx (t-AML) oder auf dem Boden eines MDS (AML-MRC) für Patienten > 60 Jahre nach Leitlinie empfohlen.

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

Erstlinienbehandlung für unfitte Patienten

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

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

Tx der ersten Wahl ist Venetoclax in Kombination mit einer HMA (Azacytidin oder Decitabin) zur 1st-line-Tx erwachsener Pat. mit AML, die nicht für eine intensive CTx geeignet sind.

8	„Low-dose“-Cytarabin-Schema (unwirksam bei ungünstiger Zytogenetik)
Cytarabin	20 mg s.c., alle 12h d 1–10; q4–6w
9	Decitabin , alle 4 Wo. bis PD
Decitabin	20 mg/m ² Inf. (1h) d 1–5
10	5-Azacytidin
	75 mg/m ² s.c. d 1–7; q4w
11	Venetoclax* (+ HMA)
	400 mg p.o. d 1–28; q4w
12	Glasedgib + LD AraC
	100 mg p.o. d 1–28; q4w
	20 mg s.c. d 1–10
13	Ivosidenib + 5-Azacytidin
	500 mg p.o. d 1–28; q4w
	75 mg/m ² s.c. d 1–7

* KMP nach erstem Zyklus.

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

Glasdegib ist in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin für AML-Pat. zugelassen, für die eine Standard-Induktions-Tx nicht infrage kommt.

Ivosidenib ist zugelassen in Kombination mit Azacytidin für die 1st-line-Tx von unfitten AML Pat. mit IDH1 (R132) mutierter AML. Zu beachten ist, dass unter der Tx mit Ivosidenib u. a. ein Differenzierungssyndrom auftreten kann.

Postremissionstherapie

Die Wahl der Postremissions-Tx ist abhängig von der 1st-line Tx, dem Tx-Ansprechen (MRD-Monitoring), Spenderverfügbarkeit und Zustand des Pat. sowie vom Risikoprofil der Leukämie (nach ELN 2022). Für fitte Patienten gilt:

- günstiges Profil: CTx-Konsolidierung: 2–4 x HD-AraC (⇨ Schema 5b)
- intermediäres Profil: CTx-Konsolidierung: 2–4 x ID-AraC (⇨ Schema 5a); Fortführung von Midostaurin in der Konsolidierung bei FLT3 pos. AML bzw. Allo-SZT
- Allo-SZT bei verfügbarem Familien- oder Fremdspender nach Induktions-Tx je nach Leukämierisiko, Patienteneignung/-Wunsch und Spenderverfügbarkeit
- ungünstiges Profil: Allo-SZT bei verfügbarem Familien- oder Fremdspender nach 1–2 Zyklen Induktions-Tx.

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

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

▷ **Neue Substanzen** (Stand 07/23)

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

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

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

14 5-Azacytidin (⇨ Kap. A9 MDS, Schema 2)

▷ **Rezidivtherapie**

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

Intensive Therapieschemata bei refraktärer AML und im Rezidiv

15	FLAG-Ida			
	Fludarabin	30 mg/m ²	i. v.	d 2–6
	Cytarabin	1,5–2 g/m ²	Inf. (3h) ^{a,b}	d 2–6
	Idarubicin	8–10 mg/m ²	i. v.	d 2–4
	Lenograstim	263 µg	1 Amp. s.c.	d 1–5

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

a ab 4 h nach Fludarabin

b Konjunktivitis-Prophylaxe: Augenwaschung und Kortikoidtropfen

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

Rezidivtherapie für Patienten mit KI gegen aggressivere Therapien

„Low-dose“-Cytarabin-Schema (unwirksam bei ungünstiger Zytogenetik), q4-6w. (⇨ Schema 8).

Gilteritinib, als Zweitgenerations-Typ-I-FLT3-Inhibitor zugelassen für die Mono-Tx der r/r AML mit FLT3-Mutation, auch nach einer allogenen SZT als Erhaltungs-Tx (⇨ Kap. D13).

Weitere Protokolle → dgho.de; nccn.org.

▷ Best Supportive Care

Hydroxurea zur Leukozytenkontrolle, Transfusionen, Infektbehandlung.

Prognose

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

Studien und weitere Informationen

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

Akute Promyelozyten-Leukämie (APL)

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

Therapiegrundsätze

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

- niedriges Risiko: Leukozyten ≤ 10 000/µl und Thrombozyten > 40 000/µl
- mittleres Risiko: Leukozyten ≤ 10 000/µl und Thrombozyten ≤ 40 000/µl
- hohes Risiko: Leukozyten > 10 000/µl

Kriterien wie APL mit zusätzlichen chromosomalen Aberrationen, CD56-Expression, FLT3-Längenmutationen, S-Isoform von *PML-RAR* sind prognostisch nicht ungünstig und verlangen bei der Induktions-Tx keine Modifikation.

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

▷ Therapie bei APL mit niedrigem/mittlerem Risiko

Einsatz der bei APL sehr wirksamen Substanz **Arsentrioxid** (As₂O₃, ATO) in der Primär-Tx. Bei Pat. ohne Hochrisikoparameter ist die Kombination ATRA-ATO weniger toxisch als ATRA + CTx und deshalb Standard (analog der APL0406-Studie).

Induktionstherapie

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

a ATRA aufgerundet auf die nächste 10er-Stufe

b bis zur Vollremission im KM, maximal 60 d

Konsolidierungstherapie

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

▷ Therapie bei Hochrisiko-APL

Therapie nach AIDA 2000 (GIMEMA)

Induktionstherapie

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

Konsolidierungstherapie

21	ATRA	22,5 mg/m ²	p. o., alle 12 h	d 1–15
	Idarubicin	5 mg/m ²	i. v.	d 1–4
	AraC	1000 mg/m ²	i. v. über 3 h	d 1–4
22	ATRA	22,5 mg/m ²	p. o., alle 12 h	d 1–15
	Mitoxantron	10 mg/m ²	i. v.	d 1–5
23	ATRA	22,5 mg/m ²	p. o., alle 12 h	d 1–15
	Idarubicin	12 mg/m ²	i. v.	d 1
	AraC	150 mg/m ²	i. v. über 3 h	d 1–4

Erhaltungstherapie

24	6-MP	50 mg/m ²	p. o.	d 1–91, dann 15 Tage Pause (qd107); 7 Zyklen
	MTX	15 mg/m ²	p. o.	1 x w parallel zu 6-MP; 7 Zyklen
	ATRA	22,5 mg/m ²	p. o., alle 12 h	d 92–106; qd198 (= jeweils tägl. in den MP/MTX-Pausen)
Cotrimoxazol als Pneumocystis-jiroveci-Prophylaxe (3 Tbl./w)				

APL-Differenzierungssyndrom (früher ATRA-Syndrom)

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

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

APL-Koagulopathie

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

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

Prognose

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

Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie (BPND)

Die BPND ist eine seltene, aggressive hämatologische Neoplasie, die häufig mit kutanen Manifestationen, KM-Infiltration und einer Beteiligung der LK einhergeht. Seltener findet sich eine rein leukämische Manifestation. Die BPND geht von einer plasmazytoiden, dendritischen Vorläuferzelle aus und wird insbesondere anhand der Koexpression von CD123, CD4 und CD56 diagnostiziert. Die WHO-Klassifikation von 2022 führt die BPND als eigene Entität auf.

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

Zielgerichtete Ansätze richten sich gegen die Überexpression des Interleukin-3-Rezeptors (CD123). Tagraxofusp, ein Fusionsprotein bestehend aus Diphtherietoxin, gekoppelt an IL3, ist für die Tx der BPDCN zugelassen (⇨ Kap. D13).

Leitlinien

onkopedia.com → Leitlinien → Hämatologische Neoplasien → ALL (05/22), AML (09/22), APL (11/22)

Studien

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

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

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

Klassifikation

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

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

Vereinfachte WHO/CAC-Klassifikation (2022) der B- und T-Zell-Lymphome

Reifzellige B-Zell-Lymphome

Leukämische Lymphome:

- Chronische Lymphozyten-Leukämie (B-CLL)/kleinzellig-lymphozytisches Lymphom
- Lymphoplasmazytisches Lymphom, Morbus Waldenström
- Haarzell-Leukämie

Marginalzonen-Lymphom:

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

Follikuläres Lymphom

- Follikuläres Lymphom Grad 1–3A (klassischer Typ)
- Follikuläres Lymphom Grad 3B (großzelliger Typ)

Mantelzell-Lymphom

- Leukämischer, nicht nodaler Typ
- Klassischer Typ
- Hochrisikofall (Blastoid, Ki-67 > 30 %, P53 -mutiert)

Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL NOS: ABC-, GCB-Typ)

- T-Zell-/histiozytenreiches großzelliges B-Zell-Lymphom
- primäres DLBCL der immunprivilegierten Regionen (ZNS; Testes)
- primär kutanes DLBCL des Beines
- Mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom
- Plasmoblastisches Lymphom
- Intravaskuläres großzelliges Lymphom
- Primäres Lymphom der serösen Körperhöhlen
- Double hit-Lymphom mit MYC- und BCL2-Rearrangement

Burkitt-Lymphom

Vereinfachte WHO/CAC-Klassifikation (2022) der B- und T-Zell-Lymphome**Reife/periphere T-Zell-Lymphome und neoplastische NK-Zell-Erkrankungen**

Leukämische Lymphome

- T-Zell-Prolymphozyten-Leukämie (PLL)
- T-Zell-Leukämie der granulierten großen Lymphozyten (LGL)
- Aggressive NK-Zell-Leukämie
- T-Zell-Leukämie/Lymphom des Erwachsenen

Kutane Lymphome

- Mycosis fungoides
- Sézary-Syndrom

Systemische Lymphome

- Peripheres T-Zell-Lymphom, NOS
- Follikuläres T-Helfer Lymphom (einschl. Angioimmunoblastisches Lymphom)
- Anaplastisches großzelliges Lymphom, ALK-positiv/negativ

Sondertypen

- Extranodales NK/T-Zell-Lymphom vom nasalen Typ
- T-Zell-Lymphom vom Enteropathie-Typ
- Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom

Hodgkin-Lymphome (⇨ Kap. A6)**Posttransplant. lymphoproliferative Erkrankungen (PTLD)**

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

Stadieneinteilung

	Primär nodaler Befall	Primär extranodaler Befall (z. B. Magenlymphome)
I	Befall einer LK-Region	Lokalisierter Befall eines extralymphatischen Organs oder Gewebes (IE)
II₁	Befall von 2 benachbarten LK-Regionen ober- oder unterhalb des Zwerchfells (II ₁) o. einer LK-Region mit lokalisiertem Übergang auf ein benachbartes Organ (II ₁ E)	Lokalisierter Befall eines extralymphatischen Organs und regionärer LK oder mehrerer extralymphatischer Organe ober- oder unterhalb des Zwerchfells (II ₁ E)
II₂	Befall von 2 nicht benachbarten oder mehr als 2 benachbarten LK-Regionen ober- oder unterhalb des Zwerchfells (II ₂) einschl. eines lokalisierten Befalls eines extralymphatischen Organs oder Gewebes (II ₂ E)	Lokalisierter Befall eines extralymphatischen Organs und LK-Befall, der über die regionären LK hinausgeht, oder mehrere lokalisierte Organbefälle (II ₂ E)
III	Befall von LK-Regionen ober- und unterhalb des Zwerchfells (III) einschließlich eines lokalisierten Befalls eines extralymphatischen Organs (III E) oder der Milz (IIIS)	Lokalisierter Befall eines extralymphatischen Organs und LK-Befall ober- und unterhalb des Zwerchfells oder zweier extralymphatischen Organe (III E, Milzbefall: IIISE)
IV	LK-Befall mit diffusem oder disseminiertem Befall extralymphatischer Organe	Diffuser oder disseminierter Organbefall mit oder ohne LK-Befall

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

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

Klinik

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

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

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

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

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

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

Invasive Untersuchungen: KM-Zytologie/Histologie, Liquorzytologie obligat bei lymphoblastischem und Burkitt-Lymphom, bei DLBCL mit zusätzlichen Risikofaktoren nach ZNS-IP1 (sowie Hodenlymphom) oder klinischer Symptomatik. Bei klin. Verdacht auf gastrointestinalen Lymphombefall: Gastro-/Koloskopie.

► Therapie

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

Aggressive B- und T-Zell-Lymphome

Vorbemerkung

Histologisch umfassen die aggressiven Lymphome nach der WHO-Klassifikation Prä- und Postkeimzentrums-Lymphome und Vorläuferzell-Lymphome; 85 % sind B-, 15 % T-Zell-Lymphome. Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) ist mit ca. 30 % die häufigste lymphatische Neoplasie mit einer jährlichen Inzidenz von 7/100 000; Männer sind häufiger betroffen als Frauen, das mediane Erkrankungsalter liegt bei 65 J. Ande-

re großzellige B-Zell-Lymphome wie das primär mediastinale oder das intravaskuläre großzellige B-Zell-Lymphom, das plasmoblastische Lymphom und das follikuläre Lymphom Grad 3b werden wie das DLBCL diagnostiziert und therapiert.

Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)

Es wächst rasch, ist CTx- und RTx-sensibel und (deswegen) prinzipiell heilbar. Voraussetzung für eine Heilung ist das möglichst schnelle Erreichen einer CR durch eine erfolgreiche Primär-Tx. Etwa 85 % der Pat. erreichen eine CR, von diesen wird mehr als die Hälfte geheilt. Rezidive > 2 J. nach Erreichen einer CR sind selten. Die Intensität der grundsätzlich kurativ ausgerichteten Tx richtet sich nach den Risikofaktoren des IPI (*Internationaler Prognose-Index*, s. u.). Weitere, im IPI nicht berücksichtigte Risikofaktoren: „bulky disease“ (> 7,5 cm), zyto- und molekulargenetische Merkmale des Lymphoms, z. B. Translokationsstatus (double hit).

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

Klassifikation

Internationaler Prognose-Index (IPI) für aggressive Lymphome

Faktoren (jeweils 1 Punkt)	Risikogruppe = Summe aller Punkte
Alter > 60 J.	0-1 niedrig
Karnofsky-Index < 80 % bzw. WHO-AZ > 2	2 intermediär
Stadium III-IV LDH erhöht	3-5 hoch
> 1 extranodale Manifestation	

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

► Therapie der DLBCL

▷ Primärtherapie

Bei Pat. > 60 J. u/o hoher Tumorlast u/o lymphombedingt reduziertem AZ kann eine **Vorphase-Tx** vor Beginn der R-CHOP-CTx durchgeführt werden (z. B. Prednison 100 mg p. o. 5–7 Tage, optional: Vincristin 2 mg abs., Tag 1). Bei IPI intermediäres/hohes Risiko führt ein modifiziertes Regime PolaR-CHP in allen Altersgruppen zu einem verbesserten PFS ohne Verbesserung des OS.

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

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

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

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

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

Jüngere Pat. mit age-adjusted IPI 2/3: R-CHOEP-14 (⇔ Schema 4) oder PolaR-CHP (keine Daten bei HIV-Pat). R-CHOEP und PolaR-CHP sind gleich wirksam, R-CHOEP ist toxischer.

Aktuelle Daten weisen auf einen Vorteil einer R-CHOP-Kombination mit Bortezomib im ABC-Typ hin (cave: off label)

Vitamin-D-Messung und -Gabe empfohlen, da bei niedrigerem Spiegel *in vitro* schlechtere Wirksamkeit von Rituximab.

Eine HD-Tx mit Auto-SZT ist in der 1st-line-Tx bei Hochrisiko-Pat. nicht indiziert.

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

Strahlentherapie: Bei PET-positivem Rest-LK nach ICTx (Deauville-Sore ≥ 3) ist eine IS-RTx bis 30 Gy indiziert, ebenso bei primärem Hodenbefall die konsolidierende IS-RTx des kontralateralen Hodens bis 30 Gy. Bei großen PET-pos. Rest-LK: Biopsie und Salvage-CTx erwägen, da dies als primäres Tx-Versagen zu werten ist!. Als Palliativmaßnahme kann die RTx auch in einem fortgeschrittenen Stadium sinnvoll sein.

1	R-CHOP-21, q3w			
	Rituximab ^a	375 mg/m ²	i. v.	d 0 oder 1
	Cyclophosphamid	750 mg/m ²	i. v.	d 1
	Doxorubicin	50 mg/m ²	i. v.	d 1
	Vincristin ^b	1,4 mg/m ²	i. v.	d 1
	Prednison	100 mg	p. o.	d 1–5
2	R-CHOP-14, q2w			
	Dosierung wie R-CHOP-21, plus G-CSF oder PEG-Filgrastim			d 4–13 bzw. d 4
3	R-CHOEP-14 q2w			
	Dosierung wie R-CHOP-14 + Etoposid	100 mg/m ²	Inf. (60')	d 1–3
4	R-Pola-CHP, q3w			
	R-CHP wie R-CHOP OHNE Vincristin sowie Polatumumab Vedotinb	1,8 mg/m ²	i. v.	d 1

a Infusionsgeschwindigkeit und Vorsichtsmaßnahmen bei Erst- und Folgebildung beachten!

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

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

Die Prognose der Pat., die im 1. J. nach/unter Induktion progredient sind, ist schlecht. CAR-T-Zellen können Langzeitremissionen erzielen, daher zeitnahe Überweisung an ein Zentrum. Die Applikation solcher gentechnisch modifizierter autologer T-Zellen (sog. CAR-T-Zellen) ist ebenfalls im 2. Rezidiv zugelassen (Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel). Erstattung in Deutschland i.R. der G-BA-Qualitätssicherungskriterien, derzeit > 30 Zentren. Bei jüngeren Pat. mit Spender ist eine allogene SZT erst bei erneutem Rezidiv möglich und wirksam.

Bei der Mehrzahl der Pat. sowie als Bridging bei SZT/CAR-T-Zell-Tx kommt eine Kombinations-Tx infrage (s. u.), z. B. RTx + Rituximab, R-Pola (s. o.), Pola-ICE. R-Bendamus-

tin (BR) (⇔ Schema 11) sollte vor T-Zell-Separation vermieden werden. Die bispezifischen AK Glofitamab und Epcoritamab sind ab der 3rd-line-Tx zugelassen.

Standard in späteren Rezidiven nach > 12 Mon. bei Pat. < 70 J., die im Rezidiv auf eine CTx ansprechen, ist nach wie vor die autologe SZT (Auto-SZT).

Auch bei Rituximab-Vorbehandlung verbessert die Gabe von Rituximab die Ergebnisse im Rezidiv. Als gezielte Salvage-Tx im 1. Rezidiv ist Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin-Rituximab sowie Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid zugelassen und ab dem 2. Rezidiv der toxin-konjugierte AK Loncastuximab.

5	DHAP-Schema* , q3w ^a			
	Dexamethason	40 mg	i. v. (Bolus) oder p. o.	d 1–4
	Cytarabin	2000 mg/m ²	Inf. (3 h) alle 12 h	d 2
	Cisplatin	100 mg/m ²	kont. Inf. (24 h)	d 1
6	ICE-Schema* , q2w(–q3w) ^a			
	Ifosfamid ^b	5000 mg/m ²	Inf. (24 h)	d 2
	Carboplatin ^c	AUC 5	Inf. (10–30')	d 2
	Etoposid	100 mg/m ²	Inf. (2 h)	d 1–3
7	Tafa-Len-Schema , q4w (12 Zyklen/bis Progress)			
	Tafasitamab	12 mg/kg KG	Inf. (30')	Zykl. 1: d 1, 4, 8, 13, 22 Zykl. 2 + 3: d 1, 8, 15, 22 ab Zykl. 4: d 1, 15
	Lenalidomid	25 mg (abs.)	p. o.	d 1–21 für max. 12 Zyklen
8	Pola-BR-Schema , q3w (bis zu 6 Zyklen)			
	Polatuzumab-Vedotin	1,8 mg/kg KG	Inf (30')	d 1
	Bendamustin	90 mg/m ²	Inf (30')	d 1, 2
	Rituximab	375 mg/m ²	Inf.	d 1
9	R-GemOx , q4w, 4 Zyklen			
	Rituximab	375 mg/m ²	Inf.	d 0
	Gemcitabin	1000 mg/m ²	Inf. (30')	d 1, 15
	Oxaliplatin	70 mg/m ²	Inf. (120')	d 1, 15

* für die Rezidivtherapie i. d. R. in Kombination mit Rituximab angewendet

a nach Erholung des Blutbilds, b unter Mesna-Schutz, c max. Dosis 800 mg

Nachsorge

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

Nachsorgeprogramm: Anamnese (B-Symptomatik), klinischer Befund, BB, Basislabor (LDH!), US-Abdomen. Besonderer Beachtung bedürfen die Regionen des Primärbefalls (LK, KM etc.); Rezidive im Strahlenfeld sind selten. Bildgebende Untersuchungen (Rö., CT, PET/CT) nach J. 2 nicht routinemäßig und nur bei klinischem Verdacht (nach einma-

lig dokumentierter CR, optimal: PET-negative CR, wenn finanziert). Toxizitätsuntersuchungen (Echo, Lufu) bei klinischen Anhaltspunkten.

Burkitt-Lymphom (BL)

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

► Therapie

Pat. < 55 J. und in gutem AZ: nach B-ALL-Protokoll (⇌ Leitlinien und Studien); nur bei Kontraindikationen Behandlung wie bei aggressiven Lymphomen mit hohem Risikore Score. Pat. > 55 J. u/o in schlechtem AZ (ECOG PS > 1) oder HIV-Pat.: mit R-CHOEP, EPOCH-R o. B-ALL-elderly (GMALL-Register, s. u.). Zur Vermeidung eines Tumorlyse-Syndroms (TLS) bei großer Tumorlast → Vorphase-Tx sowie Aufrechterhaltung einer ausreichenden Diurese und prophylaktische Gabe von Allopurinol oder Rasburicase. (⇌ Kap. C1).

Bei initial großen abdominalen LK-Massen oder PET-positiven Restbefunden nach erfolgreicher CTx → IF-RTx des ehemaligen Bulks mit 36 Gy.

T-Zell-Lymphome

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

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

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

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

Indolente (reife) B-Zell-Lymphome

Follikuläres Lymphom

Klassifikation

Follikuläre Lymphome werden nach dem Anteil der Zentroblasten unterteilt:

Grad 1, 2 und 3a (klassischer Typ) stellen die häufigsten indolenten Lymphomtypen dar. Das follikuläre Lymphom Grad 3b (großzelliger Typ) ist dagegen den aggressiven Lymphomen zuzuordnen (s. o.).

Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)*

Faktoren (jeweils 1 Punkt)	Risikogruppen = Gesamtpunktzahl
Alter > 60 J.	niedrig = 0/1
LDH > Norm	intermediär = 2
Ann-Arbor-Stadium III–IV	hoch = 3–5
Nodaler Befall von > 4 Stellen	
Hämoglobin < 12 g/dl	

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

► Therapie

Behandlungsgrundsätze

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

Klare Indikationen für Tx-Beginn:

- ausgeprägte B-Symptome
- hämatopoetische Insuffizienz
- rasch progredientes LK-Wachstum
- Bulky disease (Tumormassen > 5 cm) bzw. Verdrängungsbeschwerden

▷ Primärtherapie

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

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

Chemotherapie: Bei Pat. mit fortgeschrittenen follikulären Lymphomen mit primärer Tx-Indikation (s. o.) wird Rituximab in Kombination mit einer konventionellen CTx = ICTx (⇌ Schemata 10, 11, 12) eingesetzt. In Hochrisikofällen (FLIPI 2-5) erzielt Obinutuzumab ein längeres PFS. Bzgl. der CTx-Regime gilt:

- CHOP sollte bei V.a. Transformation (LDH-Erhöhung) vorgezogen werden.
- Bendamustin erzielt bei indolenten Lymphomen vergleichbare Ansprechraten, führt zu keiner Alopecie, ist allerdings mit häufigeren Infektionen (*cave:* lang anhaltend erniedrigte CD4+ Helferzellen) assoziiert, ggf. Cotrimprophylaxe nach (!) Abschluss der ICTx.

- CVP kann bei geringer Tumorlast oder multimorbiden Pat. erwogen werden (⇔ Schema 12).
- Eine AK-Erhaltungs-Tx alle 2 Mon. über 2 J. verbessert das PFS.
- Die autologe SZT ist in der 1st-line-Tx nicht indiziert.

▷ Rezidivtherapie

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

- **Bei Erstrezidiv** (> 24 Mon.): erneut CTx + Rituximab ± Rituximab-Erhaltung).
- **Bei Rituximab-refraktären Rezidiven** sollte eine Obinutuzumab-haltige Kombination bevorzugt werden.
- **Bei Frührezidiv jüngerer Pat.** (< 24 Mon.): Diskussion einer HD-Konsolidierung mit Auto-SZT, in späteren Tx-Linien ist individuell eine Allo-SZT mit reduzierter Konditionierung möglich (z. B. nach ICTx).
- **Bei Frührezidiv älterer Pat.** (< 24 Mon.): Diskussion Rituximab-Lenalidomid
- **Bei späterem Rezidiv älterer Pat.** (> 24 Mon.): Diskussion Rituximab-Lenalidomid, Zanubrutinib-Obinutuzumab, Rituximab-Mono-Tx oder Idelalisib (doppelt refraktäre Fälle). Bei klinisch aggressiverem Verlauf u/o wenn Langzeitremissionen angestrebt werden, sollte eine ITx (Bispez. AK: Mosunetuzumab ab 2. Rezidiv, CAR-T-Zellen: Tisa-cel ab 2. Rezidiv, Axi-cel ab 3. Rezidiv) diskutiert werden.

▷ Neue Therapieoptionen und Studien

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

Alle Pat. sollen möglichst in Studien behandelt werden:

1st-line-Tx:

Lokalisierte Stadien

- FORT PLUS: RTx (2 x 2 Gy) + Obinutuzumab vs. RTx (24 Gy) + Rituximab
- GDL-ISRT 20 Gy (Phase2-Studie): dosisreduzierte RTx von GI-Lymphomen

Fortgeschrittene Stadien

- MorningLyte: Mosunetuzumab/Lenalidomid vs. R/G-CHOP/Benda (in Planung)

Rezidiv

- EZH-302: Tazemetostat/Len/R vs Len/R

M. Waldenström

Vorbemerkung

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

Klassifikation

Internationaler prognostischer Index (ISSWM) für M. Waldenström

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

Risiko:	niedrig	intermediär	hoch
Alter < 65 J.	≤ 1 Faktor	2 Faktoren	> 2 Faktoren
Alter > 65 J.	–	≤ 2 Faktoren	> 2 Faktoren

► Therapie

▷ Primärtherapie

Pat. mit M. Waldenström profitieren von einer verkürzten BR-Tx (⇨ Schema 11; 4 Zyklen wegen eingeschränkter hämatopoetischer Reserve), alternativ ist Cyclophosphamid/Dexamethason/Rituximab (⇨ Schema 13) sehr gut verträglich. BTK-Inhibitoren (Ibrutinib, Zanubrutinib) sind zugelassen für die 1st-line-Tx bei Pat., die keine ICTx vertragen, Ibrutinib in Kombination mit Rituximab für alle therapiebedürftigen Pat.

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

▷ Rezidivtherapie

- Nach längeren Remissionen (> 3 J.) kann erneut eine ICTx diskutiert werden.
- Bei Frührezidiven sollte Zanubrutinib/Ibrutinib +/-Rituximab bevorzugt werden.
- In späteren Therapielinien kann Bortezomib (off-label) oder bei jüngeren Pat. individuell eine Auto-SZT (speziell bei V. a. Transformation) diskutiert werden.

▷ Neue Therapieoptionen und Studien

In Studien werden kombinierte „targeted“ Ansätze (Carfilzomib, Venetoclax, Pirtubrutinib) untersucht, die auf unterschiedliche Signalpfade zielen.

Alle Pat. sollen möglichst in Studien behandelt werden:

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

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

Marginalzonenlymphom

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

Klassifikation

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

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

► Allgemeine Therapie

Eine Operation ist bei MZoL in der Regel nicht indiziert.

Extranodale MZoL (MALT-Lymphom)

Die Tx extranodaler MZoL erfolgt in Abhängigkeit von Lokalisation und Ätiologie. Generell ist in den Stadien I und II die RTx eine wichtige Option, nachdem eine antiinfektiöse Behandlung versagt hat.

Gastrisches Marginalzonenlymphom (MALT)

Bei Helicobacter-pylori-positiven Magenlymphomen Stadium I sind nach einer antibiotischen Tx dauerhafte Remissionen zu erzielen. Bei einem splenischen MZoL mit positiver Hep.-C-Serologie sollte zunächst eine antivirale Behandlung versucht werden.

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

Diagnostik: *Gastroduodenoskopie:* Biopsien aus der Läsion und allen Magenabschnitten einschl. Duodenum (Nachweis von Helicobacter aus unauffälliger Schleimhaut!). *Endoskopischer Ultraschall:* Beurteilung der Eindringtiefe und perigastrischer LK (dem CT

deutlich überlegen!). *Koloskopie*: Stufenbiopsien einschließlich terminalem Ileum („Mehrorrganbefall“ in 6,5 % der Fälle).

Antibiotische Tx („Eradikation“): Bei Nachweis von *Helicobacter pylori* ist grundsätzlich eine Eradikation indiziert. Sie führt im Stadium I in 80 % der Fälle zu einer dauerhaften Remission des Lymphoms (auch bei HP-negativen Fällen kann zunächst eine Eradikationstherapie versucht werden). Bei PD oder spätestens nach 1 J. ohne Normalisierung der Schleimhaut ist eine RTx indiziert.

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

Strahlentherapie der indolenten Magenlymphome

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

Stadium II: RTx (Involved field)

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

Chemotherapie der aggressiven Magenlymphome

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

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

Splenische Marginalzonenlymphome

Klinische Präsentation:

Splenomegalie, seltener Zytopenie mit Infektneigung.

► Therapie

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

Nodales Marginalzonenlymphom

Die Behandlung erfolgt analog der ⇨ Tx follikulärer Lymphome, allerdings ist Obinutumab in Kombination mit einer CTx einer Behandlung mit Rituximab/CTx nicht überlegen. Eine R-Bendamustin-Tx sollte auf 4 Zyklen begrenzt werden (*cave* Infektionen).

▷ Therapien in Studien

Pat. sollen möglichst in Studien behandelt werden:

- POLE-1: alle MZoL, 1st-line oder Rezidiv: Pembrolizumab + Rituximab (Pat., die refraktär oder nicht eligibel für eine Lokal-Tx sind)
- EPOS-1: nodale und extranodale R/R MZL: Epcoritamab s. c.

Konsiliarisch-interaktives Register:

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

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

Mantelzelllymphom

Klassifikation

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

Mantle Cell International Prognostic Index (MIPI-c)

Als prognostischer Score bei Pat. mit MCL bewährt. Es gehen ein: Alter, ECOG-Status, LDH, Leukozyten, KI67-Färbeindex > 30 %. Berechnung mit App oder online → european-mcl.net. Obligat ist die p53-Mutationsanalyse.

► Therapie

▷ Primärtherapie

- **Jüngere Pat.:** R-CHOP+lbrutinib/R-DHAP (+/-Auto-SZT) und Rituximab/lbrutinib-Erhaltung als Tx-Standard (besseres PFS).
- **Ältere Pat.:** VR-CAP (R-CHP + Bortezomib, verbessertes ÜL!), alternativ BR (+/- lbrutinib; cave: off label) oder R-CHOP mit Rituximab-Erhaltung.

▷ Rezidivtherapie

- Bei **Erstrezidiv** (> 24 Mon.): erneut CTx + Rituximab ± Rituximab-Erhaltung oder lbrutinib (bei KI Rituximab/Lenalidomid).
- Bei **Frührezidiv** (< 24 Mon.) primär zur Diskussion lbrutinib, bei Kontraindikationen Lenalidomid +/-Rituximab.
- Bei lbrutinibversagen primär CAR-T-Zell-Tx (Zulassung: nach Versagen einer BTK-Inhibitor-Tx), Pirtobrutinib, Venetoclax (off label). In Einzelfällen Allo-SZT mit reduzierter Konditionierung.

▷ Neue Therapieoptionen und Studien

In Studien werden „targeted“ (BTK-Inhibitoren, Venetoclax) und immuntherapeutische Ansätze in der 1st-line-Tx geprüft.

Alle Pat. sollen möglichst in Studien behandelt werden:

- MCL elderly III: R-lbrutinib/Venetoclax vs BR + lbrutinib
- CARman (biol. Hochrisiko): lbrutinib/CAR T-Zell-Tx vs Immunchemo + lbrutinib

Register des MCL-Netzwerks: www.emcl-register.net/

Therapieschemata der indolenten Lymphome

10	R-BAC 500-Schema, q4w, 4 Zyklen			
	Rituximab	375 mg/m ²	Inf.	d 1
	Bendamustin	70 mg/m ²	Inf. (30')	d 2, 3
	Cytarabin	500 mg/m ²	Inf. (2 h)	d 2–4
11	BR/G-Schema, q4w, 4–6 Zyklen			
	Bendamustin	90 mg/m ²	Inf. (30')	d 1, 2
	Rituximab <i>oder</i>	375 mg/m ²	Inf.	d 0 oder 1
	Obinutuzumab	1000 mg	Inf.	d 1 (Z1: 1, 8, 15)
12	R/G-CHOP21 \Rightarrow Schema 1; 6 Zyklen			
13	R/G-CVP-Schema, q3w, 6–8 Zyklen			
	Rituximab <i>oder</i>	375 mg/m ²	Inf.	d 0 oder 1
	Obinutuzumab	1000 mg	Inf.	d 1 (Z1: 1, 8, 15)
	Cyclophosphamid	750 mg/m ²	i. v.	d 1

	Vincristin ^a	1,4 mg/m ²	i. v.	d 1
	Prednison	100 mg	p. o.	d 1–5
14	DRC-Schema, q3w, 6 Zyklen			
	Dexamethason	20 mg	i. v.	d 1
	Rituximab	375 mg/m ²	Inf.	d 1
	Cyclophosphamid	100 mg/m ²	p. o., 2 x tgl.	d 1–5
15	R-HAD ± Bortezomib, q3w			
	Rituximab	375 mg/m ²	Inf.	d 1
	Dexamethason	40 mg	i. v. (Bolus)	d 1–4
	AraC (< 65 J.)	2,0 g/m ²	Inf. (180°)	d 2, 3
	(> 65 J.)	1,0 g/m ²	Inf. (180°)	d 2, 3
	Bortezomib	1,5 mg/m ²	s. c. oder i. v. (Bolus)	d 1, 4
16	Ibrutinib für rezidierte/refraktäre MCL/M. Waldenström			
	Ibrutinib	560/420 mg	p. o.	tgl. bis PD
17	Idelalisib	150 mg	p. o., 2 x tgl.	tgl. bis PD
18	Lenalidomid (+ Rituximab)	25 mg (375) mg/m ²	p. o. tgl.	d 1–21; q4w
19	Rituximab-Mono			
	Rituximab	375 mg/m ²	Inf.	d 1, 8, 15, 22
20	Rituximab/Obinutuzumab-Erhaltungs-Tx			
	Rituximab <i>oder</i>	375 mg/m ²	i. v.	d 1
	Obinutuzumab	1000 mg		
	Primär-Tx: alle 2 Mon. x 12 (= 2 J.), im Rezidiv: alle 3 Mon. x 8 (= 2 J.)			
21	VR-CAP für MCL			
	Bortezomib	1,3 mg/m ²	s. c.	d 1, 4 (8, 11)
	Rituximab	375 mg/m ²	i. v.	d 0 oder 1
	Cyclophosphamid	750 mg/m ²	i. v.	d 1
	Doxorubicin	50 mg/m ²	i. v.	d 1
	Prednison	100 mg	p. o.	d 1–5

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

Nachsorge

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

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

Leitlinien und Studien

Leitlinien:

S3-LL: leitlinienprogramm-onkologie.de → follikuläres Lymphom (V1.0, 06/2020), diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (V 1.0, 11/2022)

Onkopedia-Leitlinien:

Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (7/2022), peripheres T-Zell-Lymphom (6/2021), Follikuläres Lymphom (4/2023), Waldenström (1/2022), nodales Marginalzonen_Lymphom (11/2021), extranodales Marginalzonen-Lymphom (10/2023), Mantelzell-Lymphome (6/2023)

Studien:

german-lymphoma-alliance.de, lymphome.de

Burkitt-Lymphom: GMALL: kompetenznetz-leukaemie.de → Studien clinicaltrials.gov (international-USA)

A 3 Indolente leukämische Lymphome

K. Zirlik, R. Claus

Vorbemerkung

Zu den indolenten (reifzelligen) leukämischen Lymphomen gehören die chronische lymphatische Leukämie (früher B-CLL), die T-Prolymphozytenleukämie (T-PLL, früher T-CLL) und die Haarzell-Leukämie. Selten können auch das lymphoplasmazytoide Immunozytom, Mantelzell-Lymphom, Marginalzonen-Lymphom, follikuläre Lymphom (⇨ Kap. A2) und das Multiple Myelom (⇨ Kap. A9) leukämisch verlaufen. Mit der 5. Ausgabe der WHO-Klassifikation für hämatolymphoide Tumore (WHO-HAEM5) werden ehemals als B-PLL klassifizierte Fälle nun den Entitäten (blastoides) Mantelzelllymphom, polymphozytärer Progress einer CLL oder splenische(s) B-Zell-Lymphom/-Leukämie mit prominenten Nucleoli (SBLPN) zugeordnet.

Chronische lymphatische Leukämie

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

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

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

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

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

Abgrenzung der CLL zur monoklonalen B-Zell-Lymphozytose (MBL) (Häufigkeit 1–3 % in der gesunden Bevölkerung): Nachweis monoklonaler B-Lymphozyten < 5000/μl im peripheren Blut mittels FACS ohne Symptome oder Merkmale, die auf eine reife B-Zell-Neoplasie hindeuten, keine Lymphadenopathie oder Organomegalie. Unterschieden werden nach WHO-HAEM5:

- Low-count MBL: klonale B-Zellen des CLL/SLL-Immunphänotyps unter < 500/μl
- MBL vom CLL/SLL-Typ: B-Zellzahl des monoklonalen CLL/SLL-Immunphänotyps ≥ 500/μl und Gesamt-B-Zellzahl < 5000/μl
- MBL vom Nicht-CLL/SLL-Typ: Jegliche monoklonale B-Zell-Expansion vom Nicht-CLL/SLL-Immunphänotyp < 5000/μl. Die Mehrzahl der Fälle weist Merkmale auf, die auf einen Marginalzonen-Ursprung (MZ) hindeuten.

MBL-Pat. mit hoher Zahl monoklonaler B-Lymphozyten (500–5000/μl) bedürfen regelmäßiger Kontrollen (alle 6–12 Mon.) → in 1–2 % pro Jahr Übergang in eine reife B-Zell-

Neoplasie, v. a. in eine CLL. MBL-Pat. weisen potenziell eine Beeinträchtigung des Immunsystems mit suboptimalem Ansprechen auf Impfungen und erhöhtem Risiko für Infektionen und Tumorerkrankungen auf → Kontrolle des Impfstatus, jährliche Grippeimpfung, Wahrnehmung der empfohlenen Krebsvorsorgeuntersuchungen.

Klassifikation

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

Binet-Klassifikation (in Europa gebräuchlicher):

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

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

Prognoseabschätzung

Zu den prognostisch relevanten patienten- und krankheitsspezifischen Faktoren gehören u. a. Patientenalter, Erkrankungsstadium, *IGHV*-Mutationsstatus, Zytogenetik (z. B. del(17p13.1), del(11q22.3), komplexer Karyotyp (CK)), molekulargenetische Aberrationen (z. B. *TP53*-Mutation, *NOTCH1*-Mutationen), Nachweistiefe der minimalen Resterkrankung (MRD), Serum- β_2 -Mikroglobulin-Spiegel. Der CLL-IP1¹⁾ kombiniert fünf Parameter zur Abschätzung der Prognose vor Einleitung einer Erstlinientherapie. Die prognostische Aussagekraft vieler Faktoren einschließlich des CLL-IP1 ist vor dem Hintergrund der neueren zielgerichteten Therapieoptionen teilweise unklar.

Klinik

Leitsymptom: chronische Lymphozytose \pm indolente Lymphadenopathie.

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

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

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

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

Obligate Untersuchungen vor Therapieeinleitung:

(Molekular-)Genetische Bestimmungen:

- Karyotyp (FISH und fakultativ Metaphasen-Zytogenetik): obligat nur del(17p13.1) → deutlich verkürztes PFS nach ICTx.
Darüber hinausgehend und in der klinischen Routine bisher ohne Konsequenz:

¹⁾ International Prognostic Index

normaler Karyotyp oder del(13q14) → gute Prognose; del(11q22.3), del(17p13.1), CK (≥ 3 chromosomale Aberrationen) → schlechte Prognose.

- *TP53*-Mutation: *TP53*-Mutation → schlechtes Ansprechen auf ICTx.
Die Bestimmung weiterer genetischer Aberrationen ist bisher außerhalb von Studien ohne Bedeutung für die CLL-Behandlung, ermöglicht jedoch u.U. die Abgrenzung von anderen indolenten Lymphomen.
- Mutationsstatus der variablen Region des Immunglobulin-VH-Gens (*IGHV*). Mutierter *IGHV*-Locus (< 98 % Homologie zur Keimbahn) → gute Prognose u. längeres PFS nach ICTx und anderen zeitlich begrenzten Therapien; unmutierter *IGHV*-Locus (≥ 98 %) → schlechtere Prognose u. schnellerer Progress.

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

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

► Therapie

Die CLL gilt auch mit den aktuell verfügbaren Therapieregimen (zielgerichtete Substanzen und ICTx) vermutlich weiterhin als nicht heilbar. Die Allo-SZT stellt somit die einzige kurative Tx-Option dar.

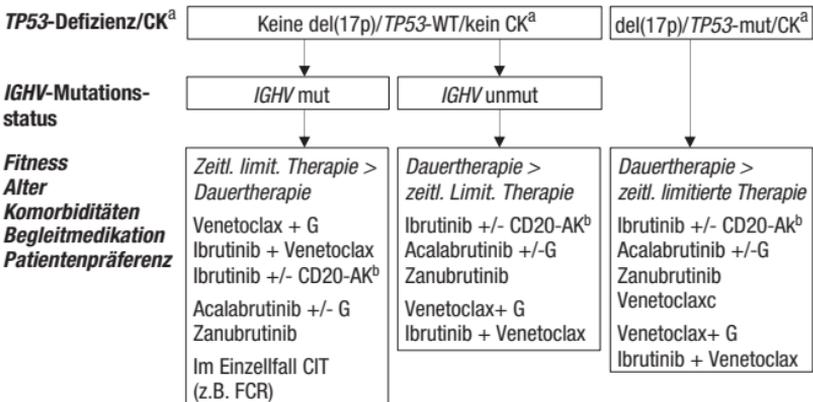
Therapieindikationen (analog der iwCLL-Kriterien):

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

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

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

▷ Erstlinientherapie



a komplexer Karyotyp (CK), ungünstige prognostische Bedeutung wissenschaftlich belegt, therapeutische Konsequenz in der Routineversorgung eher noch unklar

b Rituximab (R) oder Obinutuzumab (G)

c Venetoclax-Dauertherapie, wenn *TP53*-defizient und nicht BTKI-geeignet

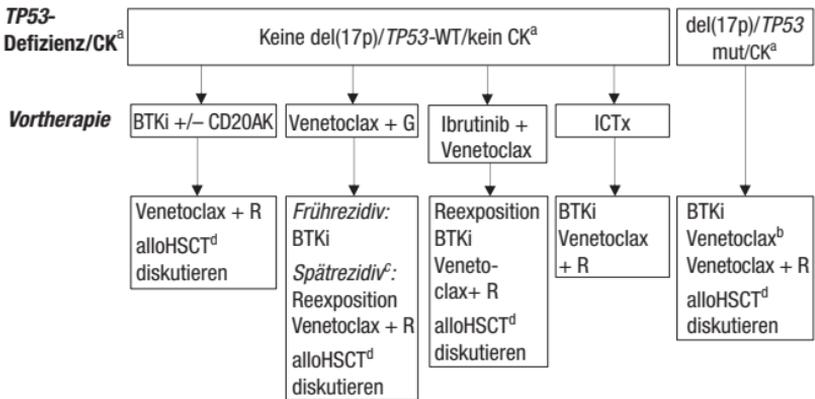
Abbildung 1 Erstlinientherapie der CLL.

Die zielgerichteten Substanzen (Bruton-Tyrosinkinaseinhibitoren [BTKi] Ibrutinib/Acalabrutinib/Zanubrutinib und das BH3-Mimetikum Venetoclax) sowie die CD20-AK (Rituximab und Obinutuzumab) stellen aktuell das Rückgrat der CLL-Tx sowohl für fitte als auch weniger fitte und gebrechliche Patienten dar. Sowohl in der Erstlinie als auch im Rezidiv sind sie einer ICTx hinsichtlich Ansprechen, PFS und vereinzelt auch OS signifikant überlegen.

Grundsätzlich können in der Erstlinie Dauer-Tx (BTKi-basiert) und zeitlich begrenzte Tx-Regime (Venetoclax-basiert oder Kombinationen Venetoclax u. BTKi) unterschieden werden. Die Wahl der Tx in der Erstlinie richtet sich nach patientenspezifischen und ggf. auch krankheitsspezifischen Faktoren (⇨ Abbildung 1). Komorbiditäten (siehe klinisch häufige Kontraindikationen, ⇨ Kap. D13), Komedikation und Medikamenteninteraktionen sowie Patientenwunsch stellen relevante Entscheidungskriterien dar. Erste Daten legen nahe, dass insbesondere Patienten mit negativen prognostischen Faktoren wie unmutiertem *IGHV*-Locus, *TP53*-Defizienz und möglicherweise auch komplexem Karyotyp deutlicher von Dauer-Tx profitieren, Daten aus direkten Vergleichen (z. B. CLL17-Studie) stehen aktuell noch aus. Mit der Kombination Ibrutinib+Venetoclax ist seit Kurzem eine zeitlich begrenzte orale Kombination in der Erstlinie verfügbar.

ICTx verliert als mögliche Alternative zu zielgerichteten Substanzen bei nahezu allen Pat. zunehmend an Bedeutung. Ausnahme sind ggf. jüngere fitte Patienten mit *TP53*-Wildtyp und mutiertem *IGHV*-Locus, bei denen nach Tx mit FC-R teilweise lang anhaltende Remissionen beobachtet werden.

▷ Rezidivtherapie



- a komplexer Karyotyp (CK), ungünstige prognostische Bedeutung wissenschaftlich belegt, therapeutische Konsequenz in der Routineversorgung eher noch unklar
 b Venetoclax-Dauertherapie, wenn *TP53*-defizient und nicht BTKi-geeignet oder nach BTKi-Versagen
 c definiert als Rezidiv >2-3 Jahre nach vorangegangener Therapie
 d allogene Blutstammzelltransplantation für fitte Patienten

Abbildung 2 Zweitlinientherapie der CLL.

Die Wahl der Zweitlinien-Tx richtet sich wesentlich nach dem verabreichten Erstlinienregime. Sowohl Sequenzen aus BTKi gefolgt von Venetoclax-haltiger Tx als auch umgekehrte Sequenzen sind möglich. Auch für Re-Treatment mit Venetoclax liegen positive Daten vor. PI3K-Inhibitoren (z. B. Idelalisib und Duvelisib) haben aufgrund von ungünstigen Nebenwirkungsprofilen und gehäuften Infektkomplifikationen sowie eher geringerer Effektivität eine geringere Bedeutung.

Zugelassene zielgerichtete Therapieoptionen

1	Ibrutinib			
	Ibrutinib	420 mg	p. o.	kontinuierlich
2	Ibrutinib + Rituximab (mod. n. ECOG-ACRIN E1912-/ALLIANCE A041202-Protokoll), q4w			
	Ibrutinib	420 mg	p. o.	kontinuierlich
	Rituximab	375 mg/m ²	Inf.	d 1 (1. Zyklus)
	<i>dann:</i>	500 mg/m ²	Inf.	d 1 (2.–6. Zyklus)
3	Ibrutinib + Obinutuzumab (iLLUMINATE-Protokoll), q4w			
	Ibrutinib	420 mg	p. o.	kontinuierlich
	Obinutuzumab	100 mg (abs.)	Inf. (4 Std.) ^b	d 1 (1. Zyklus) ^a
		900 mg (abs.)	Inf.	d 2
		1000 mg (abs.)	Inf.	d 8, 15
	<i>dann:</i>	1000 mg (abs.)	Inf.	d 1 (2.–6. Zyklus)
4	Acalabrutinib			
	Acalabrutinib	100 mg	p. o.	2 x tgl. (kontinuierlich)
5	Acalabrutinib + Obinutuzumab (ELEVATE TN-Protokoll), q4w			
	Acalabrutinib	100 mg	p. o.	2 x tgl. (kontinuierlich)
	Obinutuzumab	100 mg (abs.)	Inf. (4 Std.) ^b	d 1 (2. Zyklus)
		900 mg (abs.)	Inf.	d 2
		1000 mg (abs.)	Inf.	d 8, 15
	<i>dann:</i>	1000 mg (abs.)	Inf.	d 1 (3.–7. Zyklus)
6	Zanubrutinib			
	Zanubrutinib	160 mg	p. o.	2 x tgl. (kontinuierlich) ^c
7	Venetoclax			
	Venetoclax ^d	20 → 400 ^e mg	p. o.	kontinuierlich
8	Venetoclax + Obinutuzumab (CLL14-Protokoll der DCLLSG), q4w			
	Venetoclax	20 → 400 ^e mg	p. o.	1 x tgl., für 1 J. (ab d 22, gerechnet vom Start von Obinutuzumab)
	Obinutuzumab	100 mg (abs.)	Inf. (4 Std.) ^b	d 1 (1. Zyklus)
		900 mg (abs.)	Inf.	d 2
		1000 mg (abs.)	Inf.	d 8, 15
	<i>dann:</i>	1000 mg (abs.)	Inf.	d 1 (2.–6. Zyklus)
9	Ibrutinib + Venetoclax (CAPTIVATE/GLOW-Protokoll), q4w			
	Ibrutinib	420 mg	p. o.	1 x tgl. (1.–15. Zyklus)
	Venetoclax	20 → 400 ^e mg	p. o.	1 x tgl. (4.–15. Zyklus)

a ggf. 1. Zyklus nur Ibrutinib/Acalabrutinib zur Reduzierung von Infusions-bedingten Reaktionen von Obinutuzumab.

b 1. Gabe Tag 1 über 4 h, für korrekte Infusionsdauer der Folgegaben \neq Fachinfo.

c auch 320 mg 1 x tgl. möglich.

d Zulassung von Venetoclax als kontinuierliche Monotherapie in der Erstlinie nur bei Vorliegen von del(17p13.1)/TP53-Mutation

e Beginn mit 20 mg/tgl. und Dosiserhöhung in wö. Schritten, z. B. 20 → 50 → 100 → 200 → 400 mg.

Zugelassene zielgerichtete Therapieoptionen ausschließlich in der Rezidivsituation

10	Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab (HELIOS-Protokoll), q4w			
Ibrutinib	420 mg (abs.)	p. o.	kontinuierlich	
Bendamustin	70 mg/m ²	Inf.	d 2, 3 (1. Zyklus), d 1, 2 (2.–6. Zykl.)	
Rituximab	375 mg/m ²	Inf.	d 1 (1. Zyklus)	
dann:	500 mg/m ²	Inf.	d 1 (2.–6. Zyklus)	
11	Venetoclax + Rituximab (MURANO-Protokoll), q4w			
Venetoclax	20 → 400 ^a mg	p. o.	1 x tgl., für 2 J.	
Rituximab	375 mg/m ²	Inf.	d 1 (1. Zyklus, ab d 36 gerechnet vom Start von Venetoclax) ^b	
dann:	500 mg/m ²	Inf.	d 1 (Zyklus 2–6)	
12	Idelalisib + Rituximab, q4w			
Idelalisib ^c	150 mg (abs.)	p. o.	2 x tgl. (kontinuierlich)	
Rituximab	375 mg/m ²	Inf.	d 1 (1. Zyklus)	
	500 mg/m ²	Inf.	d 15 (1. Zyklus)	
dann:	500 mg/m ²	Inf.	d 1, 15 (2. Zyklus)	
dann:	500 mg/m ²	Inf.	d 1 (3.–6. Zyklus)	
13	Duvelisib			
Duvelisib ^d	25 mg (abs.)	p. o.	2 x tgl. (kontinuierlich)	

a Beginn mit 20 mg/tgl. und Dosiserhöhung in wö. Schritten, z.B. 20 → 50 → 100 → 200 → 400 mg.

b Rituximab erst starten, wenn Venetoclax „Ramp-up“ beendet und die 400-mg-Dosis erreicht ist.

c medikamentöse Prophylaxe gegen *Pneumocystis jirovecii* und regelmäßige Kontrolle CMV-Infektionen empfohlen.

d Zulassung durch EMA, aber keine Markteinführung.

Beispiel für Immunchemotherapie (ICTx)

14	Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) (CLL8- und CLL10-Protokoll der DCLLSSG), q4w			
Fludarabin	25 mg/m ²	Inf. (30')	d 1–3	
Cyclophosphamid	250 mg/m ²	Inf. (30')	d 1–3	
Rituximab	375 mg/m ²	Inf.	d 0 (1. Zyklus)	
dann:	500 mg/m ²	Inf.	d 1 (2. u. alle Folge- zyklen)	

► Besondere klinische Situationen

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

Hochrisiko-Pat. (d.h. CLL-Pat. mit Nichtansprechen auf Erstlinien-Tx, Frührezidiv < 24 Mon. nach ICTx, CLL mit *TP53*-Mutation, del(17p) oder komplexem Karyotyp und Resistenz gegen BTKi, Venetoclax, PI3K-Inhibitoren) sollen zügig an ein spezialisiertes Zentrum zum Einschluss in Studien oder zum Einsatz von zellulären Immun-Tx weitergeleitet werden.

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

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

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

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

Altersentsprechende Impfungen sind bei CLL-Patienten empfohlen.

Bei hoher Tumorlast besteht insbesondere bei Einleitung einer Tx mit Venetoclax erhöhtes Risiko für **Tumorlyse**.

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

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

► Therapie in Studien

Der Einschluss in klinische Studien sollte für jeden behandlungspflichtigen Patienten geprüft werden, dies gilt insbesondere für Patienten mit Hochrisikocharakteristika (z. B. Frührezidiv < 24 Mon. nach ICTx, CLL mit TP53-Mutation, del(17p) oder komplexem Karyotyp) und/oder bekannten Resistenzen (z. B. Resistenz gegen BTKi oder Venetoclax) und Patienten im Rezidiv nach BTKi und Venetoclax.

Zu den aktuell in Prüfung befindlichen Tx-Strategien gehören

- Kombinationstherapien (BTKi + Venetoclax ± Anti-CD20-AK) und zeitlich limitierte Kombinationsregime werden aktuell in Studien geprüft. Hohe Raten an MRD-negativen Remissionen ermöglichen eine MRD-gesteuerte Tx, dies sollte jedoch nicht außerhalb von Studien erfolgen.
- Zielgerichtete Substanzen neuerer Generationen für bekannte Zielstrukturen (z. B. nicht kovalente BTKi Pirtobrutinib/LOXO-305, Nemtabrutinib, Fenebrutinib) mit Wirksamkeit auch in Resistenzsituationen und verbessertem Nebenwirkungsspektrum (z. B. BRUIN-Studie).
- Zielgerichtete Substanzen für neue Zielstrukturen (z. B. Inhibition der Para-Caspase MALT12, Hemmung von MCL1, Hemmung der ROR1-Tyrosinkinase, BET-Inhibitor GS-5829 als Multipathway- und Mikroenvironment-Inhibitor, BAFF-Rezeptor-Inhibition u.a.)
- Neue therapeutische Mechanismen (z. B. BTK-Degrader NX-2127 u.a.).
- Zelluläre Immun-Tx (z. B. bispezifische AK und CAR-T-Zellen) werden bei der CLL aktuell in Studien geprüft; erste Ergebnisse zeigen sehr hohe Remissionsraten.

Nachsorge und Perspektive

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

Prognose

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

Leitlinien und Studien

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

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

dcllsg.de → CLL-Studiengruppe.

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

Haarzell-Leukämie (HCL/HZL)

Vorbemerkung

Bei der HCL liegt in \geq 95 % eine somatische *BRAF* p.V600E-Mutation vor, die zu einer konstitutionellen Aktivierung intrazellulärer Signalkaskaden führt.

Klinik

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

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

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

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

Differenzialdiagnose: Die bisherige CD25–, CD123–, *BRAF*-wt *HCLv* (variant) wird in der 5. Ausgabe der WHO-Klassifikation für hämatolymphoide Tumore (WHO-HAEM5) als splenisches B-Zell-Lymphom/Leukämie mit prominenten Nukleoli (*SBLPM*) klassifiziert: meist leukämisch, selten leukopen, spricht nicht auf IFN α an. *SLVL* (splenic lymphoma with villous lymphocytes = Marginalzonen-B-Zell-Lymphom der Milz) u. andere *Lymphome* (u. a. M. Waldenström, CLL, PLL, M. Hodgkin), andere Erkrankungen mit Splenomegalie und Panzytopenie (Lebererkrankungen, Budd-Chiari-Syndrom, Pfortaderthrombose).

► Therapie

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

▷ Erstlinientherapie

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

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

1. Einsatz BRAF-Inhibitor (z. B. Vemurafenib 2 x 240 mg über 3 Mon.), ggf. als Bridging hin zur Tx mit Purinanaloga
2. Anti-CD20-Antikörper (z. B. Rituximab), ggf. als Bridging hin zur Tx mit Purinanaloga

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

▷ Therapie im Rezidiv

Kriterien für die Behandlungsindikation im Rezidiv entsprechen denen für die 1st-line-Tx. Bei Spätrezidiven > 36 Mon. evtl. erneut Cladribin/Pentostatin, ggf. unter Hinzunahme des Anti-CD20-Antikörpers Rituximab (off-label).

Bei Remissionsdauer < 36 Mon. ist ein Wechsel des Purin-Analogons empfohlen, die Kombination mit Rituximab (gleichzeitig oder verzögert) ist hier hocheffektiv.

Bei Refraktärität oder mehrfachem Rezidiv ist ein kompletter Wechsel der Tx-Strategie empfohlen.

- Einsatz von BRAF-Inhibitor (Voraussetzung ist das Vorliegen einer *BRAF* p.V600E-Mutation):
 - BRAF-Inhibitor mono (off-label, am meisten Daten liegen für Vemurafenib vor)
 - BRAF-Inhibitor + Rituximab (off-label). Hierunter wird schnelles Ansprechen beobachtet.
 - BRAF-Inhibitor + MEK-Inhibitor (off label, am meisten Daten liegen für die Kombination Dabrafenib + Trametinib vor)
- BTK-Inhibitor (off-label, systematische Daten liegen nur für Ibrutinib vor)
- Splenektomie (bei therapierefraktären Patienten oder symptomatischer Splenomegalie)

15a	Cladribin (Leustatin®)	0,09 mg/kg	Inf. (24 h)	d 1–7
	oder			
15b	Cladribin (Litak®)	0,14 mg/kg	s. c.	d 1–5
	i. d. R. 1 Zyklus Cladribin s. c. oder i. v. – ob bei Resterkrankung nach dem 1. Zyklus ein 2. Zyklus sinnvoll ist, ist bisher nicht entschieden.			
16	Pentostatin	4 mg/m ²	Inf. (20–30')	q2w
	Bis CR erreicht ist, danach noch 2 weitere Dosen empfohlen; optimale Behandlungsdauer bisher nicht festgelegt.			
17	Vemurafenib (off-label)	240–960 mg	p. o.	2 x tgl.
	Optimale Tx-Dauer unklar (Ansprechen i. d. R. nach 2–3 Mon.)			
18	Ibrutinib (off-label)	420 mg	p. o.	1x tgl.
	Optimale Tx-Dauer unklar.			

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

Besondere Therapieoptionen/experimentelle Ansätze

Der BRAF-Inhibitor **Dabrafenib** scheint vergleichbar effektiv zu sein wie Vemurafenib. Erste Daten liegen vor für die Kombination von BRAF- und MEK-Inhibitoren (z. B. **Trametinib** oder **Cobimetinib**), u. a. zur Verhinderung von BRAF-Inhibitor-Resistenz. Hemmung

von B-Zellrezeptor-Signaltransduktion mit **Ibrutinib** hat in Studien gute Wirksamkeit gezeigt. Die Verwendung des neuen Anti-CD20-Antikörpers **Obinutuzumab** ist eine mögliche Option in Resistenzsituationen.

Prognose

Heilung bisher nicht gesichert, langfristige Remissionen möglich.

Leitlinien

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

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

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

Studien

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

Seltene leukämische Lymphome

T-Prolymphozyten-Leukämie (T-PLL): Hohe Lymphozytenzahl, meist aggressiv und rasch progredient. Im PB Prädominanz Prolymphozyten (Immunzytologie bei T-PLL: CD2+, CD5+, CD7+, CD52+, Expression anderer T-Zell-Differenzierungsantigene variabel). Häufig strukturelle genetische Aberrationen, die den *TCL1A*- oder *MTC1*-Locus oder die *TCL1*-Expression betreffen.

Kein gutes Ansprechen auf konventionelle ICTx → Alemtuzumab²⁾, Pentostatin + Alemtuzumab²⁾, Fludarabin/Mitoxantron/Cyclophosphamid (FMC) + Alemtuzumab²⁾, Nelarabin (off-label). Bei jungen Pat. allogene SZT als Konsolidierung erwägen. In Fallberichten bei T-PLL mit *JAK3*-Mutation: Kombination aus Tofacitinib (Pan-JAK-Inhibitor) und Ruxolitinib (JAK1/2-Inhibitor), off-label.

Splenisches B-Zell-Lymphom/Leukämie mit prominenten Nukleoli (SBLPN): die nach WHO-HAEM5R neue Entität SBLPN ersetzt die bisherige Bezeichnung „Haarzell-Leukämie-Variante“ (HCLv). Diese Entität fasst auch alle Fälle zusammen, die zuvor als CD5-negative B-prolymphozytäre Leukämie (B-PLL) gemäß WHO-HAEM4R bezeichnet wurden. Die neoplastischen Zellen haben prominente Nukleoli, HCL-Marker CD25-, Annexin A1-, TRAP- und CD123-.

SBLPN ist klinisch aggressiver als HCL und resistent gegen Cladribin als Monotherapie; verbessertes Ansprechen gegenüber Cladribin in Kombination mit Rituximab oder Bendamustin.

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

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

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

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

Leitlinien

nccn.org → T-Cell Lymphomas (1/21)

A 4 Lymphome der Haut

C.-D. Klemke, H. Schmidberger

Vorbemerkung

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

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

DD: Zahlreiche entzündliche Dermatosen, Hautmanifestation extrakutaner Lymphome.

Klassifikation

Einteilung (nach WHO 2018)

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

Sézary-Syndrom

Adulte T-Zell-Leukämie/Lymphom (HTLV+)*

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

Subkutanes Pannikulitis-artiges T-Zell-Lymphom

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

Primär kutanes peripheres T-Zell-Lymphom, seltene Subtypen:

- γ/δ -T-Zell-Lymphom
- CD8+ aggressives epidermotropes zytotoxisches -T-Zell-Lymphom
- CD4+ klein-/mittelgroßzellige T-Zell lymphoproliferative Erkrankung
- akrales CD8+-T-Zell-Lymphom
- peripheres T-Zell-Lymphom, nicht weiter spezifiziert (NOS)

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

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

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

T1 Makulae (a), Papeln und Plaques (b) auf < 10 % der Hautoberfläche

T2 Makulae (a), Papeln und Plaques (b) auf \geq 10 % der Hautoberfläche

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

T4 Erythrodermie (\geq 80 % der Körperoberfläche)

N0 Keine Lymphknoten palpabel

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

N2 Palpable LK, histologisch geringe Infiltrate eines T-Zell-Lymphoms (NCI LN₃ oder Dutch Grade 2) a) ohne, b) mit Nachweis eines T-Zell-Klons

N3 Palpable LK, histologisch ausgedehnte Infiltrate eines T-Zell-Lymphoms (NCI LN₄ oder Dutch Grade 3/4), ohne oder mit Nachweis eines T-Zell-Klons

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

Nx	Klinisch abnormale LK, keine histologische Bestätigung
M0	Keine Beteiligung viszeraler Organe
M1	Histologisch gesicherte viszerale Beteiligung mit Organspezifizierung
B0	< 250 CD4+CD7- oder CD4+CD26- T-Lymphozyten/ μ l*
B1	250 bis < 1000 CD4+CD7- oder CD4+CD26-T-Lymphozyten/ μ l*
B2	> 1000 CD4+CD7- oder CD4+CD26-T-Lymphozyten/ μ l mit Nachweis eines zu Haut identen T-Zell-Klons*

* Scarisbrick et al. Eur J Cancer 2018

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

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

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

Mycosis fungoides

Klinik

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

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

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

Hautbiopsie einschl. Immunhistologie (Nachweis von CD3+, 4+, 7–, 8–, CD30+ Lymphozyten), Klonalitätsnachweis (klonale Genumlagerung des T-Zell-Rezeptors nach BIOMED-2-Protokoll), zusätzlich Biospien von vergrößerten LK und ggf. bei V.a. Organinfiltration, jeweils einschließlich Klonalitätsnachweis nach BIOMED-2-Protokoll. KM-Biospie i. d. R. nicht indiziert.

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