

## Aggressive B- und T-Zell-Lymphome

Textaufbereitung zum Vortrag „Aggressive B- und T-Zell-Lymphome“ auf dem DLH-Kongress am 9./10. Juni 2018 in Düsseldorf. Referent: Prof. Dr. Ulrich Dührsen, Universitätsklinikum Essen, Klinik für Hämatologie, Hufelandstr. 55, 45122 Essen, E-Mail [ulrich.duehrlen@uk-essen.de](mailto:ulrich.duehrlen@uk-essen.de)

[Erläuterungen zu Fachbegriffen und Abkürzungen siehe Tabelle am Textende]

### Einleitung

Lymphome sind Krebserkrankungen des Immunsystems. Sie gehen von bestimmten weißen Blutkörperchen aus, den B- oder den T-Lymphozyten. Die Aufgabe der B-Lymphozyten ist es, schädliche Mikroorganismen indirekt durch Antikörperbildung zu beseitigen. Eine ähnliche Aufgabe haben die T-Lymphozyten. Auch sie töten schädliche Mikroorganismen ab, aber auf direktem Wege. T-Lymphozyten übernehmen außerdem Aufgaben in der Regulation des Immunsystems.

Da Lymphozyten im Rahmen ihrer Aufgaben bei der Immunabwehr im Körper wandern, neigen auch die von ihnen ausgehenden Lymphome zur Ausbreitung. Neben lymphatischen Organen (Lymphknoten, Milz, Knochenmark) können auch andere Organe und Gewebe des Körpers befallen sein. Eine Operation ist daher bei einem Lymphom wenig erfolgversprechend. Eine Behandlung mit Medikamenten, die den ganzen Körper erreichen, ist sehr viel wirksamer. Aggressive Lymphome führen unbehandelt meist schnell zum Tod. Sie sind aber durch ihr rasches Wachstum empfindlich gegenüber einer Chemotherapie und daher prinzipiell medikamentös heilbar.

### Symptome

Die Symptome bei einem Lymphom ähneln denjenigen bei einer Infektionskrankheit. Die Diagnose ist daher oft nicht einfach zu stellen. Es kann zu Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsabnahme kommen (sog. B-Symptome). Typisch sind des Weiteren geschwollene Lymphknoten. Diese treten auch bei entzündlichen Vorgängen im Körper auf. Bei einer Mandel- oder Zahnentzündung sind z.B. die Lymphknoten im Halsbereich vergrößert. Sind die geschwollenen Lymphknoten schmerzhaft, spricht dies eher für eine Entzündung. Eine weitere Ursache für ver-

größerte Lymphknoten können Metastasen anderer Krebserkrankungen sein.

### Ursachen

In seltenen Fällen können Lymphome als Folge von Virusinfektionen, Immunschwäche oder Autoimmunerkrankungen auftreten. Darüber hinaus gibt es möglicherweise eine erblich bedingte Neigung, ein Lymphom zu entwickeln, da familiäre Häufungen beschrieben sind. D.h. es gibt Familien, in denen mehrere Mitglieder von Lymphomen betroffen sind. Die genaue Unterform kann dabei unterschiedlich sein. Insgesamt ist das Risiko, dass ein weiteres Familienmitglied ein Lymphom entwickelt, aber sehr gering.

### Diagnostik

Der Arzt befragt den Patienten zunächst nach seinen Beschwerden und insbesondere den sog. B-Symptomen (s.o.). Es folgt die körperliche Untersuchung, die bei Lymphomen von hoher Bedeutung ist, da die vergrößerten Lymphknoten oft gut zugänglich sind.

Des Weiteren werden bildgebende Untersuchungen durchgeführt: Mittels einer Computertomografie (CT) wird der Patient vom Kopf bis zu den Oberschenkeln untersucht. In bestimmten Fällen kommt die Positronen-Emissions-Tomografie in Verbindung mit CT (PET/CT) zum Einsatz. Allerdings ist die PET/CT in Deutschland nach wie vor keine generelle Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung.

Meistens wird auch eine Knochenmarkbiopsie veranlasst, da Lymphome häufig das Knochenmark befallen. Weitere Biopsien können notwendig sein. Wenn bei der Computertomografie zum Beispiel ein Befall in der Niere festgestellt wird, kann der Radiologe mit einer Nadel etwas Gewebe entnehmen, das im Anschluss untersucht wird.

Die Diagnose eines aggressiven Lymphoms wird letztlich aus einer Gewebeprobe gestellt. In der Regel erfolgt hierfür die Entnahme eines Lymphknotens. In der Pathologie wird geklärt, um welche der vielen verschiedenen Lymphom-Unterformen es sich handelt. Es werden feingewebliche, zytogenetische und molekulargenetische Untersuchungen durchgeführt. Dies ist ein sehr aufwendiger Prozess, der viel Erfahrung erfordert. Deshalb sollten die entnommenen Proben nach Möglichkeit nicht nur von einem Pathologen untersucht, sondern zusätzlich zur Beurteilung an eine Referenzpathologie geschickt werden

[Referenzpathologen siehe [www.lymphome.de/Projekte/Referenzpathologie/Institute.jsp](http://www.lymphome.de/Projekte/Referenzpathologie/Institute.jsp)].

### Stadieneinteilung

|   |
|---|
| Stadium I: Befall einer Lymphknoten-Region  |
| Stadium II: Befall mehrerer Lymphknoten-Regionen auf der gleichen Zwerchfellseite |
| Stadium III: Befall von Lymphknoten-Regionen beidseits des Zwerchfells            |
| Stadium IV: Organbefall (z.B. Knochenmark, Leber)                                 |

Tab. 1 Stadieneinteilung der Lymphome nach der seit 1971 gültigen Ann-Arbor Klassifikation

### WHO-Klassifikation

Die WHO-Klassifikation der Lymphome wurde zuletzt im Jahr 2017 aktualisiert und richtet sich nach folgenden Kriterien:

- Gewebliche Beschaffenheit der Zelle
- zyto- und molekulargenetische Veränderungen
- klinische Auswirkungen

#### B-Zell-Lymphome (etwa 90%)

- Diffuses Großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)
- Primär Mediastinales B-Zell-Lymphom (PMBCL)
- Follikuläres Lymphom Grad 3b
- Burkitt-Lymphom

#### T-Zell-Lymphome (etwa 10%)

- Peripheres T-Zell-Lymphom, nicht weiter spezifiziert (PTCL-NOS)
- Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom (AILD)
- ALK-pos./neg. Anaplastisches Großzelliges Lymphom (ALCL)

Tab. 2 Wichtige Unterformen der aggressiven B- und T-Zell Lymphome

### B-Zell-Lymphome

B-Zell-Lymphome sind etwa 10mal so häufig wie T-Zell-Lymphome. Das häufigste B-Zell-Lymphom ist das Diffuse Großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL). Nicht selten ist auch das Primär Mediastinale B-Zell-Lymphom (PMBCL), welches oft bei jungen Menschen, insbesondere bei jungen Frauen, vorkommt und sehr gut behandelt werden kann. Eine aggressive Variante des eigentlich langsam wachsenden Follikulären Lymphoms ist das Follikuläre Lymphom Grad 3b.

Sehr selten, aber besonders schnell wachsend ist das Burkitt-Lymphom. Dieses Lymphom muss schnellstmöglich und als medizinischer Notfall behandelt werden. Es spricht hervorragend auf die Therapie an.

### T-Zell-Lymphome

T-Zell-Lymphome sind besonders schwer zu diagnostizieren. Zu den häufigsten der insgesamt viel selteneren T-Zell-Lymphome zählen das Periphere T-Zell-Lymphom, nicht weiter spezifiziert (PTCL-NOS), das Angioimmunoblastische T-Zell-Lymphom (AILD) und das Anaplastische Großzellige Lymphom (ALCL) mit zwei verschiedenen Unterformen: der ALK-positiven und der ALK-negativen Variante. Die meisten T-Zell-Lymphome lassen sich nicht ganz so gut behandeln wie die B-Zell-Lymphome. Eine Ausnahme hierzu ist das ALK-positive Anaplastische Großzellige Lymphom.

### Transformation

Auf dem Boden eines langsam wachsenden Lymphoms kann sich ein aggressives Lymphom entwickeln. Wenn ein langsam wachsendes Lymphom keine Beschwerden verursacht, so dass es nicht diagnostiziert wird, dann aber plötzlich schnell fortschreitet, kann es vorkommen, dass der Pathologe in der Gewebeprobe möglicherweise zwei Typen von Lymphomen entdeckt: ein langsam wachsendes (indolentes) und ein schnell wachsendes (aggressives) Lymphom. Man spricht dann von einem primär transformierten Lymphom. Das bedeutet, dass der aggressive Teil von dem weniger aggressiven abstammt. Diese Lymphome können genauso gut behandelt werden wie aggressive Lymphome. Treten Rückfälle auf, gibt es drei Möglichkeiten: Der Rückfall kann sich nur auf das indolente, nur auf das aggressive Lymphom oder auf beide beziehen.

### Hirn-Lymphome

Diffuse Großzellige B-Zell-Lymphome (DLBCL) können auch im Hirn auftreten. Sie haben dann die Eigenschaft, dass sie auf das Hirn beschränkt sind. Man kann bei diesen Lymphomen eine Heilung erreichen. Die Therapieergebnisse sind aber nicht so gut wie bei den Diffusen Großzelligen B-Zell-Lymphomen, die nur im übrigen Körper auftreten (als sog. „systemisches Lymphom“). Hirn-Lymphome breiten sich fast nie in den übrigen Körper aus. Es kann aber mit einer Wahrscheinlichkeit von ein bis zwei Prozent bei einem systemischen Lymphom zu einer Hirneteiligung kommen. [Zu Hirn-Lymphomen siehe auch DLH-INFO-Blatt "ZNS-Lymphome".]

### Prognose

Für Patienten ist die Frage nach der Aussicht auf Heilung von großer Bedeutung. Der Patient möchte wissen, ob er weiterleben wird, ob er

sein Leben ändern oder seinen Beruf aufgeben muss. Anhand bestimmter Faktoren versucht man, die Prognose abzuschätzen.

Wichtig ist zunächst die genaue Diagnose. Dabei spielt eine Rolle, ob es sich um ein B- oder ein T-Zell-Lymphom handelt. Auch die genaue Unterform ist von Bedeutung. Weitere wichtige Faktoren sind die Tumormasse und Tumorausbreitung, das Alter des Patienten und vorhandene Begleiterkrankungen, z.B. eine Herz- Nieren- oder Lebererkrankung.

1993 wurden im Internationalen Prognostischen Index (IPI) 5 Faktoren definiert, mit denen sich der voraussichtliche Krankheitsverlauf genauer abschätzen lässt.

|   |
|---|
| Alter > 60 Jahre                              |
| Schlechter Allgemeinzustand (ECOG > 1)        |
| Ausbreitungsstadium III und IV nach Ann Arbor |
| > 1 Extranodalbefall                          |
| Erhöhte LDH-Aktivität                         |

Tab. 3 Risikofaktoren gemäß IPI (Internationaler Prognostischer Index). **Extranodalbefall** bedeutet, dass der Tumor nicht nur in den Lymphknoten nachgewiesen werden kann, sondern auch andere Organe, wie z.B. Darm, Leber, Niere, Knochenmark, betroffen sind. Die **LDH** (Laktatdehydrogenase) ist ein Blutwert und lässt Rückschlüsse auf die Aktivität der Lymphomzellen zu.

Vor Therapiebeginn muss geklärt werden, welche Therapie möglich ist und dem Patienten im Hinblick auf seinen Allgemeinzustand und seine Begleiterkrankungen zugemutet werden kann, ohne ihn zu gefährden.

| Zustand des Patienten  | ECOG-Skala |
|--|------------|
| Normale Leistungsfähigkeit   | 0          |
| Ambulante Betreuung, leichte Arbeiten möglich  | 1          |
| Weniger als 50% am Tage bettlägerig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig | 2          |
| Mehr als 50% am Tage bettlägerig, begrenzte Selbstversorgung noch möglich              | 3          |
| Ständig bettlägerig  | 4          |

Tab. 4 Die ECOG-Skala dient zur Beurteilung des Allgemeinzustandes

### Therapie

Das Behandlungsziel bei den aggressiven Lymphomen ist die Heilung. Das CHOP-Protokoll ist die derzeitige Standardchemotherapie zur Behandlung der aggressiven Lymphome. CHOP ist ein Akronym. Das heißt, die Abkürzung wird gebildet durch die Anfangsbuchstaben der eingesetzten Medikamente: **C** = Cyclophosphamid, **H** = Doxorubicin (früher: Hydroxydaunorubicin), **O** = Vincristin (früher: Oncovin<sup>®</sup>) und **P** = Prednison. Bei den drei erstgenannten Medikamenten handelt es sich um Chemotherapie im engeren Sinne. Prednison ist ein körpereigener Stoff, eine

Cortison-artige Substanz, welche ebenfalls die Eigenschaft hat, Lymphomzellen abzutöten.

Bei den B-Zell-Lymphomen, also bei der überwiegenden Mehrzahl der Lymphome, wird zusätzlich der Antikörper Rituximab verabreicht (R-CHOP). Eine Kombination aus Chemotherapie und Antikörper nennt man Chemoimmuntherapie.

T-Zell-Lymphome werden ebenfalls mit CHOP behandelt. Der Antikörper Rituximab ist bei T-Zell-Lymphomen aber leider nicht wirksam, da das Oberflächenmerkmal CD20, an das der Antikörper bindet, auf T-Lymphozyten nicht vorkommt.

Meistens werden 6 - 8 Zyklen (R-)CHOP in 14- oder 21-tägigen Abständen gegeben. Außerdem wird oft der Wachstumsfaktor G-CSF (**G**ranulo-cyte-**C**olony **S**timulating **F**actor) verabreicht, der dazu dient, die Bildung von bestimmten weißen Blutkörperchen anzuregen. Infolge der Chemotherapie können diese erniedrigt sein, was mit einer Schwächung der Abwehrkraft einhergeht. Unter G-CSF erholt sich das durch die Chemotherapie geschädigte Knochenmark schneller. Dies erlaubt eine Verkürzung des Intervalls zwischen den Therapiezyklen mit verkürzter Gesamtbehandlungsdauer.

[Zum Antikörper Rituximab siehe auch DLH-INFO-Blatt „Rituximab“, zu T-Zell-Lymphomen siehe auch DLH-INFO-Blatt „Periphere T-Zell-Lymphome“.]

### Therapie des Burkitt-Lymphoms

Das Burkitt-Lymphom wird heute nach dem B-ALL/B-NHL-Protokoll behandelt, welches aus der Kinderheilkunde übernommen und angepasst wurde. Es handelt sich um ein komplexes und intensives Polychemotherapie-Schema in Kombination mit Rituximab. Es wird in 6 Blöcken und 3-wöchigen Intervallen verabreicht. Dieses komplexe Protokoll beinhaltet unter anderem das Medikament Methotrexat, welches dafür bekannt ist, dass es die Mundschleimhaut schädigt.

[Zum Burkitt-Lymphom siehe auch DLH-INFO-Blatt „Burkitt-Lymphome“].

### Vitamin D

Man weiß, dass Lymphom-Patienten, die einen niedrigen Vitamin-D-Spiegel haben, weniger gut auf die Therapie ansprechen (ähnlich ist es mit dem Selen-Spiegel). Fraglich ist allerdings, ob die Therapie deswegen nicht gut läuft, weil der Vitamin-D-Spiegel niedrig ist oder ob der niedrige Vitamin-D-Spiegel nur ein indirekter Marker dafür ist, dass es diesen Patienten ohnehin schlechter geht. Die Frage nach einem ursächlichen Zusammenhang muss in Studien geklärt werden.

## Beurteilung des Ansprechens

Die vergrößerten Lymphknoten bei einem Lymphom sind oft gut zugänglich. Während der Therapie kann das Ansprechen daher mittels einer einfachen Tastuntersuchung leicht überprüft werden. Befindet sich das Lymphom im Körperinneren, muss das Ansprechen mithilfe der bildgebenden Verfahren CT oder PET-CT kontrolliert werden.

## Bestrahlung

Die früher vielfach eingesetzte Strahlentherapie hat an Bedeutung verloren. Da sie eine Lokalmaßnahme darstellt, bleibt sie außerhalb des Strahlenfeldes wirkungslos. Bei umschriebenen Restbefunden nach Abschluss der Chemo-(immun)therapie bietet sich aber auch heute noch eine ergänzende Bestrahlung an. Da die Strahlenbehandlung mit Spätfolgen einhergehen kann, sollte sie allerdings nur bei Patienten zum Einsatz kommen, die sie unbedingt benötigen. Mittels PET-CT lässt sich die Notwendigkeit für eine Bestrahlung besser einschätzen, da mit dieser Untersuchung – im Unterschied zur CT – aktives Restgewebe von nicht-aktivem unterschieden werden kann. In der CT sieht man unter Umständen einen Resttumor, weiß aber nicht, ob es sich lediglich um Narbengewebe handelt oder ob der Tumor noch aktiv ist. Deshalb hat die PET-CT insbesondere einen hohen Stellenwert bei der Beurteilung des Therapieansprechens nach Abschluss der Chemo(immun)therapie.

## Nachsorge

In den ersten beiden Jahren finden die Nachsorgetermine vierteljährlich statt, in den nächsten drei Jahren halbjährlich und ab dem sechsten Jahr ist eine jährliche Kontrolle ausreichend.

In der Frühphase der Nachsorge ist die psychosoziale Hilfe sehr wichtig. Der Patient war über mehrere Monate in Behandlung und damit über längere Zeit nicht mehr im Familienleben und im Beruf integriert. Er benötigt dann ggf. Unterstützung, um wieder in sein normales Leben zurückzufinden. Der Arzt sollte einen solchen Unterstützungsbedarf erkennen und ggf. weiterführende Hilfen vermitteln.

Nach dieser Frühphase geht es in der Nachsorge vor allem darum, rechtzeitig einen Rückfall zu erkennen. Während in den ersten zwei Jahren relativ viele Rückfälle auftreten, ist dies nach fünf Jahren so gut wie gar nicht mehr der Fall. Dann steht die Erkennung von Spätkomplikationen im Vordergrund der Nachsorgeuntersuchungen. Der Patient bleibt also weiter unter ärztlicher Kontrolle. Bei vielen Patienten besteht noch über längere Zeit eine Infektanfälligkeit, eine ausgeprägte Erschöpfung [Fatigue] oder es treten Herzkrankheiten neu auf. Bei jungen Patientinnen und Patienten spielt die Fruchtbarkeit eine große

Rolle, die durch die Chemo/-Strahlentherapie beeinträchtigt sein kann. Des Weiteren können durch die Chemo- und ggf. die Strahlentherapie, wenn auch selten, Zweitumoren auftreten. Die Nachsorge ist sehr wichtig, um solche Tumoren in einem möglichst frühen Stadium zu erkennen und dann effektiv behandeln zu können.

Durch die Chemotherapie werden in erster Linie Leukämien ausgelöst. Die Wahrscheinlichkeit ist gering und liegt bei etwa ein bis zwei Prozent. Andere Tumoren, z.B. das Harnblasenkarzinom, das durch Cyclophosphamid im CHOP-Protokoll hervorgerufen werden kann, treten selten auf. Die Strahlentherapie erhöht das Risiko insbesondere für solide Tumoren, wie z.B. Brustkrebs. Solche Tumoren können auch noch nach vielen Jahren oder sogar Jahrzehnten auftreten.

Bei einem Nachsorgetermin werden im Gespräch mit dem Arzt zunächst das Befinden und etwaige Beschwerden besprochen. Es folgt die körperliche Untersuchung. Diese ist besonders wichtig, denn sie ist wenig belastend und der Arzt kann dabei vieles erkennen. Es werden einige wenige Laboruntersuchungen gemacht, in der Regel ein Blutbild, LDH, Leber- und Nierenwerte.

Zum Diagnosezeitpunkt und im Verlauf der Therapie muss die Strahlenbelastung durch die bildgebenden Verfahren CT bzw. PET/CT in Kauf genommen werden. Internationale Leitlinien raten jedoch davon ab, diese Verfahren als Routinemaßnahme in der Nachsorge anzuwenden. Meistens merken die Patienten selbst frühzeitig, wenn etwas mit ihnen nicht stimmt, und das ausführliche Gespräch mit dem Arzt sollte nicht durch unnötige CTs ersetzt werden. Selbstverständlich sind bildgebende Verfahren immer dann notwendig, wenn sich ein Rückfall andeutet, etwa wenn wieder B-Symptome auftreten.

## Langzeit-Nebenwirkungen

Im CHOP-Protokoll ist eine Substanz enthalten, die das Herz schädigt (Doxorubicin). Es gibt bestimmte, beeinflussbare Faktoren, die das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen steigern, wie z.B. erhöhtes Cholesterin, Diabetes, Rauchen, Übergewicht. Daher wird den Patienten geraten, durch einen gesunden Lebenswandel diese zusätzlichen Risiken für das Herz möglichst zu minimieren.

Ein anderes Medikament des CHOP-Protokolls ist das Vincristin. Es verursacht eine Schädigung der Nerven (Polyneuropathie; PNP), die sich u.a. durch Kribbeln, Taubheit und Schmerzen in den Fingerspitzen und Füßen bemerkbar machen kann. Diese unangenehmen Beschwerden können manchmal jahrelang anhalten, sie bessern

sich aber bei den meisten Patienten mit der Zeit. Der Arzt kann zur Linderung von Schmerzen z.B. das Medikament Pregabalin verordnen. Dieses Medikament führt allerdings nicht zu einer Regeneration der Nerven, außerdem macht es müde. Weder für Alpha-Liponsäure noch B-Vitamine konnten Wirksamkeitsnachweise erbracht werden.

Die häufig gestellte Frage, ob man Vincristin – wegen der schädlichen Wirkung auf die Nerven – ganz oder teilweise weglassen kann, ist bisher nicht eindeutig zu beantworten, da es zu dieser Frage keine Daten aus klinischen Studien gibt. [Zur PNP siehe auch DLH-INFO-Blatt „Polyneuropathien“].

### Rückfall

Rückfälle sind bei den aggressiven Lymphomen nicht häufig, aber sie kommen vor (bei den B-Zell-Lymphomen seltener als bei den T-Zell-Lymphomen).

Es gibt keine konkreten Verhaltensweisen, mit denen der Patient dazu beitragen könnte, einen Rückfall zu verhindern. Auch eine Erhaltungstherapie mit Rituximab (bei den B-Zell-Lymphomen) hat die Rückfallrate nicht verringert.

Jüngere, fitte Patienten ( $\leq 60$ -75 Jahre) mit einem Rückfall werden mit einer Hochdosis-Chemotherapie behandelt. Diese hat die Eigenschaft, das Knochenmark und damit die Blutbildung zu zerstören. Deshalb entnimmt man dem Patienten vor der Hochdosis-Chemotherapie aus dem Blut seine eigenen blutbildenden Stammzellen und gibt sie ihm 2 Tage nach der Therapie wieder zurück. Dieses Verfahren nennt man **autologe** Stammzelltransplantation. Nach 10 -14 Tagen fangen die Zellen wieder an zu wachsen.

Ältere, weniger fitte Patienten ( $> 60$ -75 Jahre) mit einem Rückfall kommen für diese Behandlung nicht infrage, weil sie für sie zu belastend ist. Diese Patienten werden erneut mit Chemo(immun)-therapie behandelt.

Bei einem weiteren Rückfall, d.h. wenn die Krankheit nach einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation erneut auftritt, kann im Einzelfall eine Transplantation von einem Familien- oder Fremdspender in Betracht gezogen werden (sog. **allogene** Stammzelltransplantation). Die Entscheidung für diese Behandlungsmethode muss sehr individuell getroffen werden.

Für Patienten mit Rückfall eines Anaplastischen Großzelligen Lymphoms steht Brentuximab Vedotin als zugelassene Therapieoption zur Verfügung.

### Neuentwicklungen

Es ist ermutigend, dass die schon heute relativ gut behandelbaren aggressiven B-Zell-Lympho-

me in Zukunft voraussichtlich noch besser therapiert werden können. Bei den neuen Ansätzen gibt es zwei Richtungen: zum einen die zielgerichtete Therapie und zum anderen die Immuntherapie.

### Zielgerichtete Therapie

Um zielgerichtete Therapien zu entwickeln, muss man zuvor herausfinden, was genau die Tumorzelle von der normalen Zelle unterscheidet. Zielgerichtete Substanzen wie das Ibrutinib setzen bei der Regulation bestimmter Eiweiß-Signalwege der Lymphomzelle an. Die kranken Zellen sind auf die Weiterleitung bestimmter Wachstumsimpulse angewiesen. Wird die Weiterleitung durch Substanzen wie z.B. Ibrutinib unterbrochen, kann die Zelle sich nicht weiter vermehren, sie stirbt ab.

Ibrutinib ist für das Mantelzell-Lymphom, den Morbus Waldenström und die Chronische Lymphatische Leukämie zugelassen und bei diesen Erkrankungen hochwirksam und gut verträglich. Beim Diffusen Großzelligen B-Zell-Lymphom konnte durch Hinzunahme von Ibrutinib zum R-CHOP-Regime insgesamt keine Verbesserung erreicht werden. Hierbei zeigte sich allerdings eine Altersabhängigkeit: Patienten unter 60 Jahren schienen unter Ibrutinib einen Überlebensvorteil, Patienten über 60 Jahren einen Nachteil zu haben. Die Ergebnisse der diesen Beobachtungen zugrunde liegenden Studie waren für eine Zulassung von Ibrutinib beim Diffusen Großzelligen B-Zell-Lymphom unzureichend.

### CAR-T-Zellen

Die neueste Entwicklung im Bereich der aggressiven B-Zell-Lymphome ist die CAR-T-Zell-Therapie. Bei der CAR-T-Zell-Therapie werden dem Patienten T-Zellen (=T-Lymphozyten) entnommen und in einem Labor gentechnisch so aufbereitet, dass sie **chimäre Antigenrezeptoren (CAR)** auf ihrer Oberfläche ausbilden. Diese sind gegen krebsspezifische Oberflächenstrukturen gerichtet. Die CAR-T-Zellen werden vermehrt und dem Patienten zurückgegeben, um ihn von den Lymphomzellen zu befreien. Unmittelbar davor wird eine leichte Chemotherapie gegeben, um die normalen T-Zellen des Patienten zu unterdrücken, damit die CAR-T-Zellen umso besser ihre Wirkung entfalten können. Erste Zulassungen für Patienten mit DLBCL und PMBCL sind in der EU im August 2018 erfolgt.

## Erläuterungen zu Fachbegriffen und Abkürzungen

**Allogene Stammzelltransplantation:**

Stammzelltransplantation von einem verwandten oder unverwandten Spender

**Autologe Stammzelltransplantation:**

Rückübertragung eigener blutbildender Stammzellen nach Hochdosistherapie

**Biopsie:** Gewebeentnahme

**B-Symptome:**

unerklärliches Fieber  $>38^{\circ}\text{C}$ , massiver Nachtschweiß, ungewollter Gewichtsverlust  $>10\%$  des Körpergewichts innerhalb von 6 Monaten

**B-Zellen:**

andere Bezeichnung für B-Lymphozyten; siehe auch Lymphozyten

**Chemoimmuntherapie:**

Chemotherapie in Kombination mit einem Antikörper

**Chimäre:**

Organismus aus genetisch unterschiedlichen Zellen und Geweben

**DLBCL:** Diffuses Großzelliges B-Zell-Lymphom

**Extranodalbefall:**

Lymphombefall außerhalb der Lymphknoten, z.B. in Darm, Leber, Niere, Knochenmark

**Fatigue** (franz.), ausgesprochen „Fatige“:

Müdigkeit, schwere Erschöpfung

**Indolent:** langsam-wachsend, niedrig-maligne

**Konditionierung:**

Intensive Vorbehandlung unmittelbar vor der Stammzelltransplantation

**LDH:**

Laktatdehydrogenase; Blutwert, der Rückschlüsse auf die Aktivität von Lymphomzellen zulässt.

**Lymphozyten:**

bestimmte weiße Blutkörperchen; unterschieden werden B- und T-Lymphozyten

**Maligne:** bösartig

**Molekulargenetik:**

Untersuchung der Erbsubstanz zur Auffindung genetischer Veränderungen

**Nodus:** (lat.) Knoten; Adjektiv: **nodal**: auf die Lymphknoten bezogen.

**PMBCL:** Primär Mediastinales B-Zell-Lymphom

**Systemisch:** den ganzen Körper betreffend

**T-Zellen:**

andere Bezeichnung für T-Lymphozyten; siehe auch Lymphozyten

**Zytogenetik:** mikroskopische Untersuchung von Zahl und Aufbau der Chromosomen, Adjektiv: **zytogenetisch**