

**Leukämie- und Lymphomhilfe Münster und Nürnberg**  
Selbsthilfevereinigung zur Unterstützung erwachsener Leukämie- und Lymphompatienten e.V.  
Gründungsmitglied des Bundesverbandes Deutsche Leukämie- und Lymphomhilfe e.V.

**TeL.** 0 25 06 - 67 68 **Fax** 0 25 06 - 8 55 59  
**E-Mail:** Leukaemie-Lymphom@selp.de . **Internet:** www.selp.de  
**Spendenkonto 2722 004 600 - Volksbank Münster eG (BLZ 401 600 50)**

Münster, im Dezember 2007

## In eigener Sache

### Zum Vormerken: Jahreshauptversammlung 2008

Der Termin der 18. Jahreshauptversammlung ist der 12. März 2008, 17.30 Uhr, Uniklinik Münster.

Im Anschluß an die Hauptversammlung, zu der noch gesondert eingeladen wird, wird der ev. Klinikseelsorger einen Vortrag zum Thema „Krankheitsbewältigung“ halten und für Fragen zur Verfügung stehen.

### Dank an unsere Spender

Wir bedanken uns ganz herzlich bei allen unseren Spendern und Förderern für ihre Unterstützung. Dank all denen, die anlässlich eines Geburtstages, eines Jubiläums o.ä. zugunsten des Vereins auf Geschenke verzichtet haben.

Unser ganz besonderer Dank und unser Mitgefühl gilt aber denjenigen von Ihnen, die zu Kondolenzspenden zugunsten der S.E.L.P. e.V. aufgerufen haben.

Nur durch Ihre finanzielle Zuwendung ist unsere Arbeit überhaupt erst ermöglichen.

### Selbsthilfeförderung gemäß § 20 Abs. 4 SGB V durch Krankenkassen

Im Jahr 2007 erhielten wir für unterschiedliche Projekte insgesamt 4.935,- € (Vorjahr: 4.780,- €): BEK: 400 €, BKK NRW: 1.800 €, DAK: 150 €, Kaufm. Krankenkasse: 40 €, Knappschaft-Bahn-See: 600 €, TK: 600 €, Vereinigte IKK: 1.345 €

## Interessante Meldungen

### Hautkrebsfrüherkennung wird Kassenleistung

Wie der Gemeinsame Bundesausschuß (GBA) in einer Pressemitteilung am 16. November 2007 bekannt gab, sollen alle gesetz-

lichen Krankenkassen künftig die standardisierte Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs übernehmen. Versicherten ab dem 35. Lebensjahr haben alle zwei Jahre Anspruch auf die Untersuchung. Nach entsprechender Fortbildung können Dermatologen sowie hausärztlich tätigen Fachärzte für Allgemeinmedizin, Internisten und Praktische Ärzte die Früherkennungsuntersuchung vornehmen. Wenn ein Verdacht auf Hautkrebs bestehe, müsse dieser immer durch einen Dermatologen abgeklärt werden, zunächst durch die visuelle Untersuchung und gegebenenfalls durch eine erforderliche Gewebeentnahme. Den Erfolg des Hautkrebs-Screenings will der GBA spätestens in fünf Jahren überprüfen. Jährlich erkranken in Deutschland etwa 120.000 Menschen an Hautkrebs. An dem sogenannten malignen Melanom, einer besonders gefährlichen Krebserkrankung, sterben in Deutschland circa 2.000 Menschen pro Jahr.

### Bundessozialgericht (BSG) hält Abschläge bei Erwerbsminderungsrenten für rechtswidrig

aus: DLH-Info 32

Rentenabschläge bei Erwerbsminderungsrenten, die vor dem 60. Lebensjahr in Anspruch genommen werden, sind gesetz- und grundrechtswidrig. Dies hat der 4. Senat des Bundessozialgerichts (BSG) am 16. Mai 2006 entschieden (Az.: B 4 RA 22/05 R).

Erwerbsminderungsrentner, denen **nach dem 31.12.2000** eine Erwerbsminderungsrente mit Abschlägen bewilligt wurde und die **bei Rentenbeginn noch nicht 60 Jahre alt waren**, sollten vor dem Hintergrund dieser Entscheidung einen **Antrag auf Überprüfung** stellen. Versicherte, denen eine Erwerbsminderungsrente gerade erst bewilligt wurde, sollten mit Verweis auf das Urteil innerhalb eines Monats Widerspruch einlegen. Dies ist schon allein

deshalb empfehlenswert, weil sich die Minderung der Rente in der Regel auch auf die Höhe der Folgerente (z.B. Altersrente oder erneute Erwerbsminderungsrente) auswirkt.

Der Sozialverband Deutschland (SoVD) bietet auf seinen Internetseiten [www.sovd.de](http://www.sovd.de) entsprechende Musterschreiben an. Die Entscheidung ist aus Sicht der Betroffenen sehr zu begrüßen, denn die Bezieher einer Erwerbsminderungsrente haben keine Wahl, ob sie weiterhin einer Beschäftigung nachgehen oder Rente beziehen möchten. Ihr Gesundheitszustand lässt eine Erwerbstätigkeit nicht mehr zu. Krankenkassen, Arbeitsagenturen und Kommunen dürfen Bezieher von Krankengeld oder Arbeitslosengeld sogar dazu auffordern, beim Rentenversicherungsträger einen Antrag auf Leistungen zur medizinischen Rehabilitation und zur Teilhabe am Arbeitsleben zu stellen. Wenn dann davon ausgegangen wird, dass die Erwerbsfähigkeit des Versicherten auch mit Eingliederungsleistungen nicht wieder herzustellen ist, kann ein solcher Antrag als Antrag auf eine Erwerbsminderungsrente ausgelegt werden. Die Versicherten können so - auch gegen ihren Willen (!) - zu Rentenbeziehern werden.

Ob man zu den betroffenen Erwerbsminderungsrentnern gehört, kann man am einfachsten daran feststellen, ob im Rentenbescheid der Hinweis enthalten ist, dass der so genannte „**Zugangsfaktor**“ kleiner als 1,0 ist. Dies führt nämlich zu einer Minderung der „persönlichen Entgeltpunkte“, die für die Berechnung der Rente eine große Rolle spielen. Der „Zugangsfaktor“ wurde allerdings erst ab dem 1. Januar 2001 abgesenkt, so dass nur Personen betroffen sein dürften, die nach diesem Zeitpunkt einen neuen Rentenbescheid erhalten haben. Wer Zweifel hat, kann sich bei seiner Rentenversicherung erkundigen oder sich bei Sozialverbänden wie dem SoVD beraten lassen.

In den meisten Fällen wird die einmonatige Widerspruchsfrist, innerhalb derer gegen den Rentenbescheid vorgegangen werden kann, abgelaufen sein. Wenn nicht, muss man innerhalb eines Monats nach Zustellung des Rentenbescheides Widerspruch einlegen und dies mit der o.g. Entscheidung des Bundessozialgerichts begründen. Ist die Frist bereits abgelaufen, kann ein Überprüfungsantrag nach § 44 SGB X beim zuständigen Rentenversicherungsträger gestellt und - ebenfalls unter Hinweis auf die o.g. Entscheidung - um eine Neuberechnung der Rente gebeten werden.

**Ist das 60. Lebensjahr bereits vollendet**, sollte überprüft werden, ob die ursprüngliche Rentenbewilligung bereits vor Vollendung des 60. Lebensjahres erfolgt ist. In diesen Fällen ist ebenfalls von einer Rentenkürzung auszugehen. Das BSG hat in seinem Urteil ausdrücklich offen gelassen, ob die Abschläge bei Erwerbsminderungsrenten, die **nach** Vollendung des 60. Lebensjahres in Anspruch genommen werden, gleichfalls verfassungswidrig sind. Der Sozialverband Deutschland wird allerdings weitere Musterklagen führen, damit auch diese Fallkonstellation gerichtlich überprüft wird.

### **Hintergrund**

Wer vor dem 63. Lebensjahr aus gesundheitlichen Gründen nicht mehr in der Lage ist, seinen Beruf auszuüben, erhält Erwerbsminderungsrente von seiner Rentenkasse. Je jünger die Betroffenen sind, desto weniger haben sie in die Rentenkasse eingezahlt. Entsprechend gering sind die erworbenen Rentenansprüche. Deshalb wird die Erwerbsminderungsrente auf der Grundlage des früheren Einkommens berechnet. Wer bei Eintritt der Erwerbsminderung 60 Jahre oder älter ist, kann zwischen der Erwerbsminderungsrente und der Altersrente für Schwerbehinderte wählen. Wer die Altersrente wählt, muss mit Abschlägen von bis zu 10,8 Prozent in drei Jahren rechnen. Bei der Erwerbsminderungsrente gab es früher keine Abschläge, sie wurde daher auch von den Betroffenen bevorzugt. Im Jahr 2001 hat der Gesetzgeber diese Ungleichheit behoben und bei der Erwerbsminderungsrente ebenfalls Abschläge eingeführt - und zwar in derselben Höhe wie bei der Altersrente. Problematisch ist dabei allerdings, dass die Rentenabschläge alle Erwerbsgeminderten und nicht nur diejenigen ab einem Alter von 60 Jahren betreffen. Auch ein 30-Jähriger muss also den Abschlag hinnehmen - obwohl er nicht die Wahl zwischen zwei verschiedenen Renten hat. Da das Gesetz nicht ausdrücklich Abschläge bei jüngeren Erwerbsminderungsrentnern anordnet, hatte sich eine 46-jährige Erwerbsminderungsrentnerin aus Niedersachsen mit Hilfe des Sozialverbandes Deutschland gegen die Kürzung zur Wehr gesetzt - mit Erfolg: das Bundessozialgericht gab ihr Recht.

### **Die weitere Entwicklung**

Wenngleich man sich jederzeit auf Entscheidungen des Bundessozialgerichts berufen kann, sind diese zunächst nur für den konkreten Einzelfall verbindlich. Da es um viel Geld geht, haben die Sozialversicherungsträger

BSG-Urteile, die für die Versicherten positiv waren, oft nur zögerlich oder gar nicht umgesetzt. Im Gegenteil, teilweise wurden solche Urteile durch Eingreifen des Gesetzgebers wieder zu Lasten der Versicherten korrigiert. Insofern ist es nicht erstaunlich, dass die Deutsche Rentenversicherung Bund (DRVB) im November 2006 erklärt hat, dass sie das Urteil vorerst nicht umsetzen, sondern weitere Musterklagen führen wird. Hierfür hat die Rentenversicherung die Rückendeckung des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales. Betroffene sollten sich also nicht wundern, wenn sie mit der Bestätigung des Eingangs ihres Überprüfungsantrages erst einmal vertröstet werden.

### **Neuregelung im Altersgrenzenanpassungsgesetz („Rente mit 67“) zum Schaden der Betroffenen**

Zum 1. Mai 2007 trat zudem eine Neuregelung in Kraft, nach der bestandskräftige Verwaltungsakte (Bescheide) der Rentenversicherung nur noch mit Wirkung für die Zukunft zurückzunehmen sind, wenn es ein Urteil des Bundesverfassungsgerichts oder eine „ständige Rechtsprechung“ gibt, wonach ein Gesetz oder eine Rechtspraxis der Rentenversicherung rechts- bzw. verfassungswidrig ist. Die Neuregelung (§ 100 Abs. 4 SGB VI) ist im **Altersgrenzenanpassungsgesetz** versteckt. Bislang konnte bis zu vier Jahre rückwirkend eine Nachzahlung erfolgen, wenn ein Rentenbescheid korrigiert werden musste. Nach Inkrafttreten von § 100 Abs. 4 SGB VI wird es eine Rückzahlung von Beträgen, die in der Vergangenheit von der Rentenversicherung zu Unrecht einbehalten worden sind, nicht mehr geben. Etwaige Rückzahlungsansprüche hat in Zukunft nur, wer durch ein Widerspruchsverfahren verhindert, dass der Ausgangsbescheid bestandskräftig wird.

### **EMA hat Lenalidomid (Revlimid®) zur Behandlung des Multiplen Myeloms zugelassen**

- aus: Pharmazeutische Zeitung online

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat Lenalidomid (Handelsname Revlimid®) in Kombination mit Dexamethason zur Therapie des Multiplen Myeloms bei solchen Patienten zugelassen, die vorher mindestens eine andere Therapie erhalten haben.

- siehe hierzu auch „Informationsbroschüren für Patienten und Angehörige“: Lenalidomid (Revlimid®). Wissenswertes für Patientinnen und Patienten und ihre Angehörigen

## **Beiträge**

### **Marginalzonenzell-Lymphome (MZL)**

- aus: DLH-Info 33; ein Beitrag von Dr. Peter Koch, Deutsche Studiengruppe Gastrointestinale Lymphome, Universitätsklinikum Münster, Medizinische Klinik A (Hämatologie/Onkologie), Albert-Schweitzer-Str. 33, 48149 Münster, Tel. 0251-834-9526 od. -47593, Fax 0251-8347-592, E-Mail: peter.koch@ukmuenster.de

Marginalzonenzell-Lymphome (MZL) gehören zu den indolenten<sup>1</sup> Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL). Sie entstehen im so genannten „Schleimhautassoziierten lymphatischen Gewebe“ („mucosa associated lymphatic tissue“, kurz: MALT<sup>2</sup>), das beim Menschen am häufigsten im Endstück des Dünndarms vorkommt. Das MALT dient, wie z.B. auch die Lymphknoten oder die Milz, der Immunabwehr des Körpers. Es besitzt eine typische Struktur. Im inneren Bereich liegt das so genannte „Keimzentrum“<sup>3</sup>, daran schließt sich die „Mantelzone“<sup>4</sup> an, die wiederum von der „Marginalzone“ umgeben ist. Letztere hat dem Marginalzonenzell-Lymphom seinen Namen gegeben.

MZL entstehen überwiegend in Organen - also extranodal<sup>5</sup> - und sie machen etwa ein Zehntel aller Non-Hodgkin-Lymphome aus. Bedenkt man, dass sie in nahezu allen Organen auftreten können (vgl. Tabelle), wird klar, dass das klinische Erscheinungsbild sehr unterschiedlich sein kann.

#### **Marginalzonen(zell)-Lymphome können in nahezu allen Organen auftreten.**

- |               |                      |
|---------------|----------------------|
| • Magen       | • Dünndarm           |
| • Dickdarm    | • Speiseröhre        |
| • Leber       | • Bauchspeicheldrüse |
| • Milz        | • Thymus             |
| • Tränendrüse | • Lider              |
| • Augenhöhle  | • Bindehaut          |
| • Hirnhaut    | • Ohrspeicheldrüse   |
| • Schilddrüse | • Rachenmandel       |
| • Brust       | • Haut               |
| • Lunge       | • Luftröhre          |
| • Niere       | • Harnblase          |
| • Prostata    | • Hoden              |

Am bekanntesten unter den „Organlymphomen“ ist das MZL des Magens, das häufig – fälschlicherweise – als „MALT-Lymphom“ bezeichnet wird<sup>6</sup>. Man findet es etwa 5 Mal unter 1 Million Einwohner pro Jahr, was die Seltenheit der MZL unterstreicht. Gesicherte Daten zur Therapie gibt es lediglich aus Studien zu Marginalzonenzell-Lymphomen des

Magens, da es mit ca. drei Viertel aller MZZL immerhin der häufigste Subtyp ist. Eine weitere Besonderheit der MZZL ist, dass sie in der Regel in Organen auftreten, die ursprünglich kein lymphatisches Gewebe (MALT) besitzen. Manchmal entwickelt es sich erst - über Jahre hinweg - als Immunreaktion auf einen chronischen Reiz. Solch einen Reiz kann eine bakterielle Entzündung z.B. mit dem Bakterium *Helicobacter pylori* (H.p.) darstellen <sup>7</sup>, wie es für das MZZL des Magens nachgewiesen worden ist. Auch chronische Entzündungen, z.B. der Schilddrüse oder der Speicheldrüsen, führen in geringem Prozentsatz zur Entwicklung eines MZZL in diesen Organen.

Studien in den 1990er Jahren haben wichtige Erkenntnisse zur Therapie der MZZL des Magens erbracht. So konnte gezeigt werden, dass bei Nachweis von *Helicobacter pylori* die antibiotische Behandlung eines MZZL im Stadium I <sup>8</sup> zur Rückbildung des Lymphoms bei etwa 80% der Patienten führt. Wenn sich das Lymphom nicht zurückbildet, ein Rückfall auftritt oder bereits umgebende Lymphknoten (Stadium II) betroffen sind, muss eine Bestrahlung des Magens und ggf. der vorhandenen Lymphknoten erfolgen. In mehreren Münsteraner Studien konnte gezeigt werden, dass in den Stadien I und II deutlich über 90% der Patienten geheilt werden können – und dies bei relativ geringen Nebenwirkungen. Für die Stadien III und IV <sup>9</sup> - das sind etwa 25% der MZZL des Magens – wird die Behandlung wie bei den viel häufigeren folliculären Lymphomen mit CHOP <sup>10</sup> in Kombination mit dem Antikörper Rituximab® erfolgreich durchgeführt. Zurzeit wird ein Studienprotokoll für MZZL anderer Organe erarbeitet, das sich auf die Erfahrungen aus der Behandlung der MZZL des Magens stützt. Dabei soll in den Stadien I und II eine kleinflächige Bestrahlung und in den Stadien III und IV eine Therapie mit R-CHOP zur Anwendung kommen. Bei einer Strahlentherapie ist allerdings zu beachten, dass manche Organe, in denen ein MZZL aufgetreten ist, nicht bestrahlbar sind, da sonst das Organ (z.B. Leber oder Lunge) durch die Bestrahlung irreparabel geschädigt würde. Ist in solchen Fällen die Lymphommasse noch gering (Stadium I) kann ein Behandlungsversuch mit einer alleinigen Rituximab-Therapie gemacht werden. Bei größerer Lymphommasse kommt eine Kombination aus Rituximab plus Chemotherapie in Frage.

Neben den extranodalen MZZL gibt es noch eine seltene nodale MZZL-Variante, die primär

in den Lymphknoten auftritt <sup>11</sup>. In den Stadien I und II können sie ebenfalls bestrahlt bzw. in den Stadien III und IV mit R-CHOP behandelt werden. Die seltenste Form ist das Marginalzonen-Lymphom der Milz (<1%). Es macht sich in der Regel durch eine Vergrößerung des Organs bemerkbar, ohne dass Lymphknoten beteiligt sind. Häufig wird es erst nach operativer Entfernung der Milz diagnostiziert. Nach der Operation ist in der Regel keine weitere Behandlung erforderlich. Ist die Milz noch nicht entfernt, kann ein guter Pathologe bei Beteiligung des Knochenmarkes die Diagnose aus der Beckenkammstanze oder sogar aus dem peripheren Blut durch eine immunologische Untersuchung der Lymphozyten stellen. Dann wird eine Therapie erst eingeleitet, wenn das Krankheitsbild dem Patienten Beschwerden bereitet, z.B. aufgrund einer erheblichen Milzvergrößerung oder aufgrund eines ausgedehnten Lymphombefalls im Knochenmark mit Beeinträchtigung der Blutbildung. Die Therapie besteht dann in einer operativen Entfernung der Milz. Die Bestrahlung hat beim Marginalzonen-Lymphom der Milz keinen Stellenwert.

---

<sup>1</sup> früher „niedrigmaligne“

<sup>2</sup> mucosa (engl.) = Mukosa (Schleimhaut); tissue (engl.) = Gewebe

<sup>3</sup> Im „Keimzentrum“ entstehen z.B. die folliculären Lymphome

<sup>4</sup> In der „Mantelzone“ entstehen z.B. die Mantelzell-Lymphome

<sup>5</sup> extranodal = außerhalb der Lymphknoten. Nodus (lat.) = Knoten; gemeint sind in diesem Zusammenhang die Lymphknoten

<sup>6</sup> Im Schleimhaut-assoziierten lymphatischen Gewebe (MALT) können alle histologischen Subtypen der NHL auftreten. „MALT-Lymphom“ ist also eine inhaltlich ungenaue Angabe, weil es den Typ des im MALT entstehenden Lymphoms nicht beschreibt

<sup>7</sup> Für Personen, die mit H.p. infiziert sind oder waren, ist wichtig zu wissen, dass sich nur in ganz wenigen Fällen in Folge einer H.p.-Infektion ein Lymphom entwickelt

<sup>8</sup> Begrenzung des Lymphoms auf den Magen ohne Beteiligung benachbarter Lymphknoten

<sup>9</sup> III = Lymphknotenbefall unter- und oberhalb des Zwerchfells; IV = zusätzlicher Organbefall z.B. von Lunge oder Knochenmark

<sup>10</sup> CHOP = Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison

<sup>11</sup> etwa 10mal seltener als die extranodale Form

---

## Periphere T-Zell-Lymphome (PTZL)

- aus: DLH-Info 33; ein Beitrag von PD Dr. med. Peter Reimer, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universität Würzburg, Klinikstraße 6-8, 97070 Würzburg, Tel. 0931-201-70220, E-Mail: Reimer\_P@medizin.uni-wuerzburg.de

Bösartige (maligne) Erkrankungen des lymphatischen Gewebes, zu dem vor allem Lymphknoten und Milz zählen, werden als maligne Lymphome bezeichnet. Man unterscheidet dabei aufgrund feingeweblicher (histologischer) Kriterien zwischen so genannten Hodgkin-Lymphomen und Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL). Die NHL stammen entweder von B- oder von T-Lymphozyten ab und werden dementsprechend B-Zell- oder T-Zell-Lymphome genannt.

Die Häufigkeit der T-Zell-Lymphome wird mit ca. 10-15% aller malignen Lymphome angegeben. Die T-Zell-Lymphome werden eingeteilt in „unreife“ (lymphoblastische) und in so genannte „periphere“ T-Zell Lymphome (PTZL). Die PTZL gehen aus T-Zellen hervor, deren Ausreifung innerhalb der Thymusdrüse bereits abgeschlossen ist und die sich „peripher“ (jenseits) der Thymusdrüse befinden.

### Periphere T-Zell-Neoplasien Leukämisch verlaufende Lymphome

- T-Zell-Prolymphozyten-Leukämie
- Chronische T-Zell-Leukämie der großen granulierten Lymphozyten
- Aggressive NK-Zell-Leukämie
- Adulte(s) T-Zell-Leukämie/Lymphom HTLV+

### Kutane Lymphome

- Mycosis fungoides
- Sézary-Syndrom
- Primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom

### Nodale Lymphome

- Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom
- Peripheres T-Zell-Lymphom, unspezi. ziert
- Anaplastisches großzelliges T/NK-Zell-Lymphom

### Extranodale Lymphome

- Subkutanes pannikulitisches T-Zell-Lymphom
- Hepatosplenisches ?/? -T-Zell-Lymphom
- Nasales bzw. nasaler Typ des NK-Zell-Lymphoms
- Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom

Tab. 1: Einteilung der peripheren T-Zell-Lymphome (PTZL) nach der WHO-Klassifikation (NK: „Natürliche Killerzellen“; mit den Lymphozyten verwandte Zellen der unspezifischen zellulären Immunabwehr)

Hinter dem Begriff der PTZL verbirgt sich eine Vielzahl an Krankheitsbildern (vgl. Tab.1) mit jeweils unterschiedlichem klinischem Bild. Sie können in den Organen des lymphatischen Gewebes (vor allem Lymphknoten und Milz) auftreten, aber auch primär von nichtlymphatischen Organen außerhalb der Lymphknoten wie Haut, Leber, Darm oder Nasennebenhöhlen ausgehen. Man spricht dann von sog. „extranodalen“ Lymphomen.

Die Ursachen der PTZL sind bislang weitgehend ungeklärt. Eine relevante erbliche Komponente ist nicht bekannt. Eine Übertragbarkeit im Sinne einer infektiösen Ansteckung besteht nicht. Nur für einzelne Erkrankungen wurden Faktoren entdeckt, die das Auftreten eines PTZL begünstigen. So tritt das so genannte „Enteropathie-assoziierte T-Zell-Lymphom“ nahezu ausschließlich bei Patienten auf, die an der „einheimischen Sprue“ leiden, einer Autoimmunerkrankung, bei der eine Unverträglichkeit auf das Getreideprotein „Gluten“ zu einer Zerstörung der Dünndarmschleimhaut führt. Das „adulte T-Zell-Lymphom“ ist stark mit dem „HTLV“ (humanes T-Zell-Leukämie-Virus) assoziiert, das in einigen Regionen der Welt (Japan, Karibik) vorkommt.

Abgesehen von den auf die Haut beschränkten (kutanen) PTZL, die aufgrund ihres günstigen Verlaufs und der besonderen Therapieformen eine Sonderrolle innerhalb der PTZL einnehmen und hier nicht näher besprochen werden sollen, zeigen die PTZL ein aggressives Verhalten und sind in der Regel schlechter zu behandeln als die hochmalignen B-NHL oder die Hodgkin-Lymphome. Wegen der Seltenheit der einzelnen PTZL gibt es bislang keine Therapiestudien, die verschiedene Behandlungen miteinander *vergleichen*, so dass die optimale Behandlungsstrategie ungeklärt ist. Lediglich für das PTZL in der Nase und der Nasennebenhöhle im Frühstadium ist eine Strahlentherapie (ggf. in Verbindung mit einer Chemotherapie) mit einer hohen Heilungsrate verbunden. Außerdem spricht eine bestimmte Unterform des „anaplastischen großzelligen T/NK-Zell-Lymphoms“ (ALCL), bei der das sog. „ALK-Protein“ nachweisbar ist, sehr gut auf eine Chemotherapie an. Für alle anderen PTZL existiert keine etablierte Standardbehandlung. Häufig werden Patienten mit einer Chemotherapie nach dem „CHOP“-Schema behandelt, das bei hochmalignen B-NHL als Chemotherapie der Wahl anzusehen ist. Leider sind die Ergebnisse dieser Behandlung bei den PTZL aber deut-

lich schlechter, so dass verschiedene andere Behandlungsansätze untersucht wurden und werden. Eine Möglichkeit stellt die Intensivierung der Chemotherapie in Form einer Hochdosis-Chemotherapie mit Unterstützung durch körpereigene (autologe) Blutstammzellen dar. Die Chemotherapie wird dabei deutlich höher dosiert, um eine mögliche Resistenz der Lymphomzellen gegenüber den Chemotherapeutika zu überwinden. Eine Nebenwirkung der Hochdosistherapie ist jedoch eine lang anhaltende oder gar dauerhafte schwere Knochenmarkschädigung, so dass dem Patienten die vorher entnommenen eigenen Blutstammzellen nach der Hochdosistherapie zurück übertragen werden müssen, um wieder ein funktionell intaktes Knochenmark aufzubauen. Diese Behandlung ist für das auf eine Primärtherapie nicht ansprechende (therapieresistente) oder nach anfänglichem Ansprechen wieder auftretende (rezidivierende) PTZL eine sinnvolle Therapiemöglichkeit. Für die Erstlinientherapie der PTZL sind die Ergebnisse der Hochdosistherapie bislang noch nicht ausreichend, um eine generelle Empfehlung aussprechen zu können.

Ein weiterer Therapieansatz ist die Transplantation körperfremder (allogener) Blutstammzellen nach vorausgegangener Chemotherapie (ggf. kombiniert mit einer Bestrahlung). Neben der Wirkung der Chemotherapie basiert dieses Behandlungskonzept auf immunologischen Prinzipien. So konnte gezeigt werden, dass die im Rahmen der allogenen Transplantation übertragenen Abwehrzellen (Lymphozyten) des Spenders in der Lage sind, nach der Chemotherapie verbliebene bösartige Zellen beim Empfänger zu erkennen und zu beseitigen. Die allogene Blutstammzelltransplantation wurde bislang nahezu ausschließlich bei refraktären oder rezidivierten PTZL - auch nach vorheriger autologer Blutstammzelltransplantation - überprüft und zeigt in dieser Situation gute Ergebnisse. Auch hier fehlen allerdings Daten für den Einsatz in der Erstlinientherapie. Zudem sind für eine allogene Transplantation aufgrund der vergleichsweise hohen Nebenwirkungsrate und der mit der Übertragung fremder Blutzellen verbundenen Notwendigkeit einer medikamentösen Unterdrückung der körpereigenen Abwehr (Immunsuppression) in erster Linie jüngere Patienten geeignet.

Die Behandlung mit dem Antikörper Alemtuzumab (Mabcampath®), der gegen bestimmte Oberflächenmoleküle auf Lymphozyten

gerichtet ist (CD 52), könnte eine Verbesserung in der Behandlung der PTZL bedeuten. Die Zugabe dieses Antikörpers zu einer konventionell dosierten Chemotherapie zeigte in einigen Untersuchungen in der Erstlinientherapie gute Ergebnisse. Allerdings besteht bei dieser Substanz durch die Zerstörung auch von gesunden Lymphozyten ein erhöhtes Risiko für (atypische) Infektionen, z. B. durch Viren oder Pilze, so dass die Patienten einer vorbeugenden antimikrobiellen Therapie bedürfen. Langzeitergebnisse und vor allem *vergleichende* Therapiestudien fehlen jedoch bislang.

**• Phase-II-Studie:**

Alemtuzumab, Fludarabin, Cyclophosphamid und Doxorubicin in der Erstlinientherapie peripherer T- und NK-Zell-Lymphome / Leukämien mit Ausnahme primär kutaner T-Zell-Lymphome;

Studienleitung: PD Dr. Weidmann, Frankfurt

**• Phase-II-Studie:**

Myeloablative [knochenmarkzerstörende] Chemotherapie mit peripherer autologer Stammzelltransplantation in der Erstlinientherapie peripherer T- und NK-Zell-Lymphome / Leukämien;

Studienleitung: PD Dr. Reimer, Würzburg, Prof. Dr. Wilhelm, Nürnberg

**• Phase-II-Studie:**

CHO(E)P-14 + PEG-Filgrastim gefolgt von Alemtuzumab-Konsolidierung;

Studienleitung: Prof. Trümper, Göttingen [PEG-Filgrastim ist ein bestimmter Wachstumsfaktor für eine spezielle Unterart der weißen Blutkörperchen, der sog. „neutrophilen Granulozyten“; Konsolidierung = Verfestigungstherapie]

**• Phase-II-Studie:**

Allogene bzw. autologe Blutstammzell-Transplantation nach Konditionierung mit Ganzkörperbestrahlung und Cyclophosphamid bei Patienten mit peripheren T-Zell-Lymphomen und hohem Risiko;

Studienleitung: Prof. Freund, Rostock

[mit „Konditionierung“ wird die unmittelbare Vorbehandlung vor der eigentlichen Stammzellübertragung bezeichnet]

Tab.2: Derzeit in Deutschland laufende Studien zur Behandlung peripherer T-Zell-Lymphome (PTZL)

**Zusammenfassung**

Die PTZL stellen eine heterogene Gruppe maligner Lymphome dar, deren Ursache meist unklar ist und die durch einen aggressi-

ven Verlauf gekennzeichnet sind. Eine Standardtherapie existiert zurzeit nicht. Neben konventionell dosierter Chemotherapie werden vor allem bei primärem Therapieversagen Hochdosiskonzepte mit autologer und allogener Blutstammzelltransplantation eingesetzt. Auch der Antikörper Alemtuzumab könnte in Zukunft eine Rolle in der Behandlung der PTZL spielen. Die Behandlung der PTZL sollte, wann immer möglich, im Rahmen von Studien (vgl. Tab.2) und nur durch erfahrene Hämatologen-Onkologen erfolgen.

### **Die Chronische Myelomonozytäre Leukämie (CMML)**

- aus: DLH-Info 34; ein Beitrag von Dr. med. Corinna Strupp und Prof. Dr. med. Ulrich Germing, Med. Klinik III, Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf, Tel.: 0211-811-7720, E-Mail: germing@med.uni-duesseldorf.de

Die Chronische Myelomonozytäre Leukämie (CMML) ist eine Erkrankung, die von den „Ur“-Zellen der Blutbildung, den Stammzellen im Knochenmark, ausgeht. Die Diagnose basiert auf einer Vermehrung der Monozyten – einer bestimmten Sorte weißer Blutkörperchen - auf über 1.000 pro Mikroliter im peripheren Blut, mindestens einer wesentlichen Dysplasie-Komponente im Knochenmark (Dysplasie = Fehlgestaltung) und dem Nachweis von Leukämiezellen (Blasten) bis zu 20 % sowohl im Blut als auch im Knochenmark. Im Jahr 1982 wurde die CMML von der Französisch-Amerikanisch-Britischen Arbeitsgruppe (daher die Bezeichnung „FAB-Klassifikation“) den Myelodysplastischen Syndromen (MDS) zugeordnet, weil es bei der CMML zu Knochenmark- und Blutbildveränderungen kommt, die denjenigen bei anderen MDS-Subtypen ähneln. Andererseits gibt es einige Kriterien, in denen sich die CMML wesentlich von den anderen MDS-Subtypen unterscheidet. Dabei geht es u.a. um die Symptomatik, die Blutwerte, den Knochenmarkbefund, die Chromosomen in den betroffenen Zellen, die Prognose, aber auch die therapeutischen Möglichkeiten. Aufgrund der Verschiedenartigkeit einzelner Subgruppen der MDS wurde 1999 von einer Arbeitsgruppe der WHO (Welt-Gesundheits-Organisation) eine neue Klassifikation der MDS vorgeschlagen, welche die Chronische Myelomonozytäre Leukämie zusammen mit der juvenilen Form (JMML) der Gruppe der Myelodysplastischen/Myeloproliferativen Mischformen zugeordnet

hat. Folgende Diagnosekriterien der CMML werden seither gefordert:

- Vermehrung der Monozyten >1000/Mikroliter
- Kein Nachweis eines Philadelphia-Chromosoms (bestimmte Chromosomen Veränderung [t(9;22)], deren Produkt im peripheren Blut nachweisbar ist)
- Weniger als 20% Blasten im Blut bzw. im Knochenmark
- Dysplasiezeichen im Knochenmark von mindestens einer Zellreihe
- Ohne Dysplasiezeichen kann die Diagnose nur gestellt werden, wenn bestimmte Chromosomenveränderungen (s.u.) nachweisbar sind, oder die Monozytose > 3 Monate besteht, ohne dass eine andere Ursache hierfür gefunden werden kann (z.B. Virusinfekt)

Die neue WHO-Klassifikation unterscheidet anhand der Blastenanzahl zwei Typen der CMML:

- CMML-1: < 5 % Blasten im peripheren Blut und < 10 % Blasten im Knochenmark
- CMML-2: < 20 % Blasten im peripheren Blut und 10-19 % Blasten im Knochenmark

Etwa 15 % aller MDS-Erkrankungen (nach der FAB-Klassifikation) entfallen auf die CMML. Die Hälfte der Erkrankten ist bei Diagnosestellung jünger als 72 Jahre, die andere Hälfte ist älter. Nur 3 % der Patienten sind unter 50 Jahre alt. Männer sind wesentlich häufiger betroffen als Frauen. Obwohl der genaue Entstehungsweg der Erkrankung bislang nicht bekannt ist, stehen ein jahrelanger Umgang mit Lösungsmitteln (Benzol) und radioaktive Strahlen im Verdacht, diese Knochenmarkserkrankung auszulösen.

Typischerweise finden sich Symptome einer Blutarmut (Anämie) wie Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Etwa die Hälfte der Patienten entwickelt im Laufe der Erkrankung Infektionen, ca. 20 % haben Blutungszeichen. Leber und Milz sind bei ungefähr 50 % der Patienten vergrößert - dies ist bei anderen MDS-Subtypen eher selten. Noch seltener sind folgende Symptome und Befunde beschrieben worden: Ergüsse von Lungenfell und Herzbeutel, knöcherne Veränderungen [Osteolyse], Beteiligung der Augen, des Gehirns, der Haut, der Lymphknoten und der kleinen Gefäße. Letztere können sich im Sinne einer chronischen Entzündungsreaktion verändern. Gelegentlich finden sich immunologische Phänomene, wie Vermehrung von Gamma-Globulinen und Antikörper gegen Zellkernstrukturen [= antinukleäre Antikörper].

Die weißen Blutkörperchen [Leukozyten] können bei der CMML normal, mäßig oder exzessiv erhöht sein. Sehr hohe Leukozytenzahlen können zu Durchblutungsstörungen führen. Die Zelldichte im Knochenmark ist – ähnlich wie bei der chronischen myeloischen Leukämie - vermehrt. Im Durchschnitt finden sich 10 % Blasten sowie zahlreiche Monozyten.

Typische Veränderungen der Chromosomen [= zytogenetische Veränderungen] liegen in den CMML-Zellen selten vor, d.h. der Chromosomensatz ist meist normal. Bei ca. 2 % aller CMML-Patienten findet sich eine Eosinophilie (bestimmte Unterart der weißen Blutzellen) > 1500/Mikroliter, die mit einer bestimmten Veränderung eines Gens auf dem Chromosom 5 einhergeht [v.a. bei t(5;12) und t(5;10) - nicht jedoch 5-q-minus]. Diese Patienten profitieren von einer Tabletten-Behandlung mit dem Wachstumssignal-Übertragungshemmer Imatinib (Glivec®).

Die Prognose der Patienten hängt von vielen Faktoren ab. Eine Rolle spielen dabei das Alter bei Erstdiagnose, der Anteil der Blasten im Knochenmark, die Zellwerte im Blut, d.h. Hämoglobin (roter Blutfarbstoff), Thrombozyten (Blutplättchen) und Leukozyten, aber auch der Wert der Laktatdehydrogenase (LDH), ein Enzym, das bei Zellzerfall frei wird. Etwa ein Viertel der CMML-Patienten entwickelt im Verlauf der Erkrankung eine akute Leukämie. Die allermeisten Patienten mit CMML müssen mit supportiven [= unterstützenden] Maßnahmen behandelt werden. Das bedeutet, dass sie bei Bedarf Thrombozyten- und Erythrozytenkonzentrate und im Falle von Infektionen Antibiotika erhalten. Steigt die Anzahl der weißen Blutkörperchen so stark an, dass eine Gefahr von Durchblutungsstörungen besteht, ist eine niedrig dosierte Chemotherapie, meist in Tablettenform mit Hydroxyurea (Syrea®, Litalir®) oder eine intravenöse milde Chemotherapie mit Cytarabin (Aracell® u.a.), notwendig. In Einzelfällen wurden Patienten erfolgreich mit Topoisomerase-Hemmern (Etoposid [u.a. Vepesid®] oder Topotecan [Hycamtin®]) behandelt, ebenfalls Substanzen, die als niedrigdosierte Chemotherapien einzuordnen sind. Ein kleiner Teil der Patienten kann von einer Therapie mit Thalidomid (ehemaliges Contergan) in Form von verbesserten Zellzahlen profitieren. Die Therapie muss jedoch wegen der traurigen Vergangenheit von Contergan unter bestimmten Sicherheitsvoraussetzungen durchgeführt werden. Da Thalidomid (noch) nicht zugelas-

sen ist, kann es außerdem zu Schwierigkeiten mit der Kostenübernahme durch die Krankenkassen kommen.

Die einzig spezifischen Medikamente für CMML-Patienten sind zwei Substanzen, die zu den sogenannten demethylierenden Substanzen gezählt werden: 5-Azacytidin [Vidaza™] und Decitabin [Dacogen®], die allerdings bisher nur in den USA und weiteren Nicht-EU-Staaten zugelassen sind. Einen Stellenwert haben diese Medikamente v.a. bei Hochrisiko-Patienten. Kennzeichen einer CMML mit hohem Risiko sind insbesondere ein hoher Blastenanteil im Knochenmark und eine Verminderung von zwei oder sogar drei Blutzellreihen (damit sind die roten und weißen Blutkörperchen sowie die Blutplättchen gemeint). Beide Substanzen weisen bei der Hochrisiko-CMML Ansprechraten bis zu 50 % auf. Es wird zwar selten eine anhaltende komplette Remission erzielt (Erkrankung nicht mehr nachweisbar), jedoch können fast normale Blutzellwerte und komplette Transfusionsfreiheit erreicht werden. Allerdings sind meistens mehrere Therapien erforderlich, bevor eine Verbesserung des Blutbildes eintritt. Beide Substanzen konnten in sog. Phase III-Studien, in denen die behandelten Patienten mit Patienten *ohne spezifische Therapie* verglichen wurden, sogar einen Überlebensvorteil für die Patienten erwirken.

Sowohl Decitabin, welches intravenös verabreicht wird, als auch 5-Azacytidin, das unter die Haut gespritzt wird, führen zu vorübergehender Verschlechterung der Blutwerte (Aplasie), die etwa 1-2 Wochen anhält, bevor es zur Erholung und evtl. Verbesserung der Blutwerte kommt. Als Nebenwirkungen sind besonders Hautprobleme aufgrund der Anwendung des 5-Azacytidin als Spritze unter die Haut zu nennen sowie allgemein Übelkeit, die jedoch mit entsprechenden Medikamenten gut beherrscht werden kann. Bei Patienten, die auf Decitabin angesprochen haben, wird aktuell eine sog. Erhaltungstherapie mit dieser Substanz empfohlen, die einmal monatlich ambulant durchgeführt wird. Neue Therapieansätze bei der CMML schließen die Therapie mit so genannten Farnesyltransferase-Hemmern ein, die zurzeit in klinischen Studien überprüft werden.

Die bislang einzige Therapiemaßnahme, die die Chance auf eine Heilung von der CMML bietet, ist die Transplantation von blutbildenden Stammzellen aus dem Knochenmark oder Blut eines Familien- oder Fremdspenders. Neuerungen im Bereich der vorberei-



tenden Therapie (sog. Konditionierung), wie insbesondere die Reduktion der Dosis der eingesetzten Medikamente, ermöglichen eine Transplantation auch für ältere Patienten unter Berücksichtigung eventuell bestehender Begleiterkrankungen wie Koronare Herzerkrankung (KHK), Bluthochdruck, Diabetes mellitus oder Nierenerkrankungen. Durch die dosisreduzierte Konditionierung konnte zwar eine Senkung der Anzahl an transplantationsassoziierten Todesfällen erzielt werden, dies geht jedoch mit einer erhöhten Rückfallrate einher. Außerdem ist die oftmals auftretende chronische Abstoßungsreaktion bei der dosisreduzierten Transplantation nicht zu unterschätzen. So profitieren langfristig nach wie vor nur wenige Patienten von einer Transplantation und die Entscheidung zu einer solchen Maßnahme sollte wohlüberlegt nach genauer Abwägung aller Risikofaktoren zusammen mit dem Patienten und seiner Familie getroffen werden.

Patienten, bei denen eine CMML vermutet wird, sollten sich möglichst in einem hämatologischen Zentrum vorstellen, damit dort eine exakte Diagnose gestellt, eine Risikoeinschätzung für den einzelnen Patienten vorgenommen und eine möglichst individuell gestaltete Therapie angeboten werden können. Da es für Patienten mit CMML bislang keine gesicherte Standardtherapie gibt, ist es ganz besonders wichtig, das individuelle Risiko des Patienten, aber auch seinen Gesamtzustand, sein Alter und seinen exakten CMML-Subtyp mit zu berücksichtigen, um eine optimale Therapie vorschlagen zu können. In Studien wird die Wirksamkeit neuer und z.T. gut verträglicher Medikamente untersucht.

### **Mantelzell-Lymphome**

- aus: DLH-Info 34; ein Beitrag von Christian Schmidt, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Klinikum der Universität München –Großhadern, Marchioninistraße 15, 81377 München, Telefon: 089-7095-4767, E-Mail: Christian\_Schmidt@med.uni-muenchen.de

#### **Einleitung**

Mantelzell-Lymphome gehören zu den bösartigen Erkrankungen der B-Zellen. Das Zellbild ist gekennzeichnet durch kleine bis mittelgroße, lymphatische Zellen mit unregelmäßig gekerbten Zellkernen. Die „Kiel-Klassifikation“ beschrieb die Erkrankung bereits 1977 als sog. „zentrozytisches“ Lymphom. In der in Amerika früher gängigen Lymphom-Klassifikation, der sogenannten „Working Formulation“, kam das Mantelzell-Lymphom

allerdings als spezifische Lymphom-Unterart nicht vor. Erst nach Einführung der „REAL-Klassifikation“ wurde das Mantelzell-Lymphom als ein eigenständiges Lymphom etabliert.

Mantelzell-Lymphome sind seltene Erkrankungen. Auf 100.000 Einwohner treten pro Jahr 2-3 neue Fälle auf. In Westeuropa machen sie etwa 10 % aller Lymphome aus. Männer sind im Verhältnis von 4:1 häufiger betroffen als Frauen.

#### **Ursachen**

Wie bei vielen Lymphom-Erkrankungen sind die Ursachen, die zur Entstehung von Mantelzell-Lymphomen führen, noch nicht vollständig geklärt und weiterhin Gegenstand der aktuellen Forschung. Umweltgifte, wie z.B. der lang andauernde Kontakt mit bestimmten Pflanzenschutzmitteln (Herbiziden), werden als Risikofaktor vermutet, allerdings konnte ein Zusammenhang bislang nicht wissenschaftlich bestätigt werden.

#### **Klinische Symptomatik**

Mantelzell-Lymphome zeichnen sich durch ein rasches Fortschreiten aus. Die Mehrzahl der Fälle wird erst in einem relativ späten Stadium diagnostiziert. Auffallend ist dabei meist eine generalisierte Lymphknoten-Schwellung. Zusätzlich fühlen sich viele Patienten in ihrer Leistungsfähigkeit eingeschränkt, ermüden schneller und fühlen sich schlapp und kraftlos. Fieber, starker Gewichtsverlust und nächtliches Schwitzen sind so genannte „B-Symptome“, die die Patienten zusätzlich stark einschränken. Die Lymphknoten-Schwellungen sind oftmals schmerzlos, eine Ursache dafür, dass viele Patienten den Arzt erst recht spät aufsuchen. Schreitet das Lymphom weiter fort, kann es jedoch durch Druck auf das umliegende Gewebe und die Nerven zu teilweise starken Schmerzen kommen.

#### **Befall außerhalb der Lymphknoten**

Extranodalbefall, also Befall von lymphknotenfremdem Gewebe, tritt beim Mantelzell-Lymphom in bis zu 90 % der Fälle auf, wobei der Knochenmarkbefall am häufigsten ist (60 - 81 %), gefolgt vom Befall der Leber (25 %) und des Magen-Darm-Trakts (12 - 17 %). Des Weiteren ist der Befall des Zentralnervensystems bei Mantelzell-Lymphomen im Vergleich zu anderen Lymphomen relativ häufig (4 - 20 %).

#### **Stadieneinteilung**

Die Stadieneinteilung der Mantelzell-Lymphome erfolgt nach der sog. „Ann-Arbor-Klassifikation“ von 1971. Ergänzt wird das kli-

nische Stadium durch das Vorhandensein bzw. Fehlen von B-Symptomen (Fieber > 38°C, Nachtschweiß, Gewichtsverlust >10 % des Ausgangsgewichtes innerhalb von 6 Monaten)

**Stadium I:**

Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I) oder Vorliegen eines einzigen extranodalen Herdes (IE)

**Stadium II:**

Befall von zwei oder mehreren Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II) oder Vorliegen eines oder mehrerer lokalisierter extranodaler Herde (IIE) mit oder ohne Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells

**Stadium III:**

Nodaler Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells ± Milz (bei Milzbefall Stadium IIIS) oder Befall von einem oder mehreren lokalisierten extranodalen Herden mit oder ohne Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen, so dass ein Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells vorliegt

**Stadium IV:**

Ausgedehnter Befall von einem oder mehreren Organen außerhalb des lymphatischen Systems mit oder ohne Befall von Lymphknoten

*Die Stadieneinteilung erfolgt nach der Ann-Arbor-Klassifikation*

**Diagnostik**

Die Sicherung der Diagnose und die genaue Bestimmung der Ausbreitung sind entscheidend für die später durchgeführte Therapie. Wichtigster Bestandteil ist die feingewebliche Diagnosesicherung. In erster Linie eignet sich hierfür eine Lymphknotenbiopsie. Ist diese nicht möglich, kann in Ausnahmefällen die Diagnose mittels Feinnadelbiopsie gestellt werden. Allerdings ist die Feinnadelbiopsie durch nicht ausreichendes oder nicht repräsentatives Material in ihrer Aussagekraft häufig begrenzt. Zur Überprüfung des Knochenmarkbefalls ist die Durchführung einer Knochenstanzbiopsie erforderlich. Eine alleinige Knochenmarkdiagnostik - d.h. ohne Durchführung einer Lymphknoten- bzw. Feinnadelbiopsie - ist zur Primärdiagnose des Mantelzell-Lymphoms nicht ausreichend. Da die richtige Diagnose entscheidende Auswirkungen auf das zu verfolgende Therapiekonzept hat, ist bei allen malignen Lymphomen eine pathologische Zweitbegutachtung durch ein Referenzzentrum empfehlenswert. In

Deutschland sind mehrere Pathologie-Referenzzentren für die Lymphomdiagnostik etabliert.

**Feingewebliches Bild**

Mantelzell-Lymphome charakterisieren sich feingeweblich (im Mikroskop) durch kleine bis mittelgroße lymphatische Zellen mit unregelmäßig gekerbten Zellkernen in einem lockeren Netz sog. follikulärer, dendritischer Retikulumzellen [dendritisch = verzweigt, Retikulumzelle = sternförmig verästelte Zelle des Bindegewebes]. Das Wachstumsmuster ist oftmals von „Lymphomnestern“ geprägt, kann aber auch diffus sein. Man kann mikroskopisch die klassische Variante von einer „blastoiden“ Variante unterscheiden.

**Anamnese und körperliche Untersuchung**

Im Erstgespräch mit dem Patienten, der „Anamnese“, ist die Erfragung der B-Symptome und der Leistungsfähigkeit von entscheidender Bedeutung. Die Rückschlüsse aus der Krankengeschichte gehen in die Bestimmung des Allgemeinzustands ein. Wichtig ist außerdem, genau zu erfragen, wann die Symptome zum ersten Mal bemerkt wurden. Dies erlaubt Rückschlüsse auf die Dynamik des Krankheitsgeschehens. Bei der körperlichen Untersuchung ist vor allem die Abtastung der Lymphknotenregionen von Bedeutung. Bei der Abtastung des Bauches wird besonderes Augenmerk auf das Vorhandensein einer Vergrößerung der Milz und der Leber gerichtet. Auch die Untersuchung des Mund- und Rachenraumes sowie eine neurologische Untersuchung zum Ausschluss eines Befalls des Zentralen Nervensystems sind nötig.

**Labor und Bildgebung**

Die Laboruntersuchung enthält neben dem Routinelabor mit Blutsenkungsgeschwindigkeit, Differentialblutbild [= prozentuale Aufschlüsselung der weißen Blutkörperchen], Blutplättchenzahl, Elektrolyten (Natrium, Kalium, Calcium, etc.), der Gerinnungs- und sonstiger Blutserum-Werte insbesondere die Bestimmung des Enzyms „LDH“ [Laktatdehydrogenase], mit der sich die Aktivität des Lymphoms abschätzen lässt. Mit bildgebenden Verfahren wird das Ausbreitungsstadium festgelegt. Eine Röntgenuntersuchung des Brustkorbs in zwei Ebenen und eine Ultraschalluntersuchung des Bauchraumes sind ebenso wie die Durchführung einer Computertomografie von Lunge, Bauchraum und Becken erforderlich. Optional ist die computertomografische Untersuchung des Halses bei einer Lymphknotenvergrößerung im Halsbereich.

Bei Hinweisen auf eine neurologische Symptomatik ist eine Bildgebung des Schädels mittels Computertomografie (CT) bzw. Kernspintomografie (MRT) notwendig. In der Regel ist das MRT bei der Frage nach einer diffusen Lymphominfiltration des Zentralen Nervensystems dem CT überlegen.

### **Erweiterte Diagnostik**

Zur erweiterten Diagnostik zählt je nach klinischem Bild bzw. Verdacht auf Organbefall die Durchführung einer Liquorpunktion (Untersuchung des Nervenwassers), eine HNO-ärztliche Begutachtung und endoskopische Untersuchungen von Magen/Speiseröhre und Dickdarm („Spiegelungen“). Abschließend sollten bei Diagnose eines Mantelzell-Lymphoms Untersuchungen hinsichtlich der Durchführbarkeit der Therapie veranlasst werden. Hierbei sind in erster Linie das EKG, der Herz-Ultraschall, die Lungenfunktionsdiagnostik sowie die Bestimmung der Nierenfunktion zu erwähnen.

### **Therapie**

Das Mantelzell-Lymphom ist eine sehr schwer heilbare Erkrankung. Obwohl die Krankheit in den meisten Fällen mit einer Chemotherapie deutlich zurückgedrängt werden kann, kommt es bei einem Großteil der Patienten zu einem Rückfall im weiteren Verlauf.

### **Chemotherapie**

Die heute übliche Standardtherapie für das Mantelzell-Lymphom ist eine Chemotherapie nach dem sogenannten CHOP-Protokoll (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; ausgesprochen: „Schopp“). CHOP wird in der Regel 6 - 8 Mal in 3 wöchigem Abstand verabreicht. Alternativ zum CHOP-Schema kann Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid eingesetzt werden. Die Nebenwirkungen beider Chemotherapien sind ähnlich, das Ausmaß kann aber bei jedem Patienten unterschiedlich sein. Haarausfall, Übelkeit und Erbrechen sowie eine vorübergehende Erniedrigung der Blutzellwerte (Anzahl der roten und weißen Blutkörperchen sowie Blutplättchen) können auftreten. Durch die vorbeugende Verabreichung von Medikamenten gegen Übelkeit ist die Chemotherapie in der Regel gut verträglich. Das Medikament Vincristin im CHOP-Schema kann darüber hinaus ein Taubheitsgefühl in Fingerspitzen und Zehen verursachen.

### **Rituximab**

Der Anti-CD20-Antikörper Rituximab zeigte in Studien bei vielen Lymphomen hohe Effektivität. Rituximab erkennt spezifisch das Oberflä-

chenantigen CD20, das ausschließlich auf B-Lymphozyten und Lymphomzellen vorkommt. Sobald der Antikörper an CD20 gebunden hat, kann das eigene Immunsystem gegen die so markierte Zelle aktiv werden. In vielen Studien wurde die Wirksamkeit von Rituximab in der Therapie der Mantelzell-Lymphome untersucht. Allerdings konnte mit einer alleinigen Rituximab-Therapie nur eine mittelmäßige Effektivität mit Ansprechraten von 20 - 40 % nachgewiesen werden. Nach Hinweisen auf eine sich gegenseitig unterstützende Wirkung von Rituximab und CHOP aus Laboruntersuchungen wurde in einer großen Phase III-Studie der Deutschen Studiengruppe für niedrigmaligne Lymphome (GLSG) die Wirksamkeit von Rituximab in Kombination mit dem CHOP-Protokoll untersucht. 94 % der Patienten erreichten dabei im Kombinationsarm eine Krankheitsrückbildung, die in 34 % der Fälle sogar komplett war. Im Vergleichsarm mit CHOP allein wurden in 75 % der Fälle Krankheitsrückbildungen erzielt, die nur in 7 % der Fälle komplett waren.

In einer weiteren Studie untersuchte die GLSG die Kombination von Rituximab mit FCM [= Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron] bei Patienten mit Rückfall eines Mantelzell-Lymphoms im Vergleich zur alleinigen Therapie mit FCM. Dabei zeigte sich die Kombination R-FCM hinsichtlich der Ansprechraten dem FCM-Arm deutlich überlegen (Gesamtansprechen: 58 % im Vergleich zu 46 %). Außerdem hatten die Patienten im Kombinationsarm ein deutlich verbessertes Langzeitüberleben. Aufgrund dieser Ergebnisse wird zurzeit R-FC im Rahmen der aktuellen Studien des Europäischen Mantelzell-Lymphom-Netzwerkes (s.u.) in der Primärtherapie älterer Patienten geprüft. Rituximab als Erhaltungstherapie wurde erstmals von Ghielmini und Mitarbeitern 2003 u.a. auch bei Patienten mit einem Rückfall eines Mantelzell-Lymphoms geprüft. Dabei konnte keine deutliche Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens gezeigt werden, wenn der Antikörper bereits in der einleitenden Therapie gegeben wurde.

Die GLSG untersuchte in einer Phase-III-Studie ebenfalls bei Patienten mit Rückfall eines Mantelzell-Lymphoms die Wirksamkeit der Erhaltungstherapie mit Rituximab (nach vorausgegangener Einleitungstherapie mit R-FCM) und kam zu einem ganz anderen Ergebnis: Das krankheitsfreie Überleben verlängerte sich deutlich.

### **Autologe Stammzelltransplantation**

Zur myeloablativen (knochenmarkzerstörenden) Hochdosistherapie mit nachfolgender Rückübertragung autologer (eigener) blutbildender Stammzellen wurden zahlreiche Studien veröffentlicht. Die erzielten Ergebnisse sind hierbei allerdings sehr unterschiedlich. In einer Studie mit Zufallszuteilung zu den Therapiearmen verglich das Europäische Mantelzell-Lymphom-Netzwerk die Hochdosis-Strahlen-Chemotherapie als Therapiefestigung [Konsolidierung] mit einer Interferon-Erhaltungstherapie bei Patienten in der Erstbehandlung. Dabei zeigte sich ein deutlich längeres krankheitsfreies Überleben (39 Monate im Hochdosis-Arm, 17 Monate im Interferon-Arm) und eine tendenzielle Verbesserung des Gesamtüberlebens, obwohl zu einer genauen Einschätzung des Effektes der Hochdosistherapie auf das Gesamtüberleben noch längere Nachbeobachtungszeiten abgewartet werden müssen. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen sind die Resultate bei stark vorbehandelten Patienten deutlich schlechter. Daher ist die Hochdosistherapie mit autologer Stammzellrückübertragung für jüngere Patienten bereits nach Erreichen der ersten Krankheitsrückbildung die Therapie der Wahl. Trotzdem tritt bei vielen Patienten mit Mantelzell-Lymphom auch nach einer solchen, dosisintensiven Therapie im weiteren Verlauf ein Rückfall auf. Als mögliche Ursache der hohen Rückfallrate wird die Verunreinigung der Stammzellpräparate durch zirkulierende Mantelzell-Lymphom-Zellen angesehen. Bisherige Versuche, die Stammzellpräparate zu reinigen, waren nicht effektiv. Verschiedene Studien weisen auf eine hohe Wirksamkeit von hoch dosiertem Cytarabin (HA) in der Therapie von Mantelzell-Lymphomen hin. Zurzeit prüft das Europäische Mantelzell-Lymphom-Netzwerk die aufeinander folgende Verabreichung von 3 Zyklen R-CHOP und 3 Zyklen R-DHAP [DHAP = Dexamethason, hoch dosiertes Cytarabin, Cisplatin] gegen den Standard mit 6 Zyklen R-CHOP. In beiden Therapiearmen schließt sich eine Hochdosis-Strahlen-Chemotherapie mit anschließender autologer Stammzellrückübertragung an. Hierbei wird im R-DHAP/R-CHOP-Arm im Rahmen der knochenmarkzerstörenden Vorbehandlung [= Konditionierung] neben der Ganzkörperbestrahlung und Melphalan ebenfalls hoch dosiertes Cytarabin eingesetzt.

#### **Radioimmuntherapie**

Verschiedene Studien erzielten mit dem Einsatz von radioaktiv markierten Antikörpern

Erfolg versprechende Ergebnisse [üblich sind hierbei radioaktive Markierungen mit  $^{90}\text{Y}$ trium und  $^{131}\text{J}$ od]. Gopal untersuchte 2002 bei mehrfach vorbehandelten Mantelzell-Lymphom-Patienten die Wirksamkeit des mit  $^{131}\text{J}$ od markierten Antikörpers Tositumomab in Kombination mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Unterstützung durch eigene blutbildende Stammzellen. 91 % der Patienten konnten eine komplette Krankheitsrückbildung erreichen. Nach 3 Jahren lag das geschätzte Überleben bei 93 %. Aufgrund dieser sehr viel versprechenden Ergebnisse ist der Einsatz radioaktiv markierter Antikörper in mehreren Studien Gegenstand der Forschung.

#### **Allogene Stammzelltransplantation**

Die allogene Stammzelltransplantation von einem Familien- oder Fremdspender scheint zurzeit beim Mantelzell-Lymphom im fortgeschrittenen Stadium das einzige Therapieverfahren zu sein, mit dem eine Heilung erreicht werden kann. Mehrere kleine Phase-II-Studien belegen, dass auch bei mehrfach vortherapierten Patienten lang anhaltende Krankheitsrückbildungen zu erzielen sind. Schwerwiegende transplantationsassoziierte Nebenwirkungen bis hin zu Todesfällen treten allerdings sehr häufig auf. Vor allem Infektionen spielen dabei eine große Rolle.

#### **Bortezomib**

Aufgrund der unbefriedigenden Ergebnisse in der Therapie mit konventioneller Chemotherapie, insbesondere bei vorbehandelten Patienten, sind neue Therapieansätze Gegenstand der Forschung. Dazu zählt auch der Proteasom-Hemmer Bortezomib (Velcade®). Das „Proteasom“ ist ein Bestandteil der Zelle, in dem – bildlich gesprochen – der Zellabfall „geschreddert“ wird. Wenn der „Schredder“ durch einen Proteasom-Hemmer „verstopft“ wird, erstickt die Zelle sozusagen „am eigenen Müll“. An Mantelzell-Lymphom-Zelllinien im Labor und im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass Bortezomib das Zellwachstum hemmen und einen programmierten Zelltod von Tumorzellen auslösen kann. In einer Phase-II-Studie wurden bei Patienten mit Mantelzell-Lymphom im Rückfall oder bei Therapieresistenz Krankheitsrückbildungsraten bis zu 33 % erreicht. Auch das europäische Mantelzell-Lymphom-Netzwerk plant, die Wirksamkeit von Bortezomib in einer Rückfallstudie zu prüfen.

#### **Europäisches Mantelzell-Lymphomnetzwerk**

Die Prognose von Patienten mit Mantelzell-Lymphom ist durch einen aggressiven klinischen Verlauf gekennzeichnet. Die klinische Bedeutung verschiedener prognostischer Marker war bisher begrenzt und erlaubte keine zuverlässige Bestimmung des individuellen Risikoprofils. Vor diesem Hintergrund haben sich in den letzten Jahren Kliniker, Pathologen und Forscher aus der Molekulargenetik in einem europaweiten Netzwerk zusammengeschlossen, um innovative Therapiestrategien zu bewerten und die molekularen Mechanismen der bösartigen Veränderungen beim Mantelzell-Lymphom zu erforschen.

- Im Rahmen des Netzwerks wurden strikte feingewebliche Diagnosekriterien definiert.  
- In einer in die Zukunft gerichteten zufallszugeteilten [= prospektiv-randomisierten] Studie wurde die Überlegenheit der Therapiefestigung mit autologer Stammzelltransplantation bezüglich des krankheitsfreien Überlebens nachgewiesen (s.o.).

- Schließlich wurden bestimmte Marker für die Zellwucherung als die wichtigsten prognostischen Faktoren beim Mantelzell-Lymphom identifiziert.

Auf der Basis dieser Vorarbeiten wird im Rahmen der aktuellen Studiengeneration ein umfangreiches wissenschaftliches Begleitprogramm durchgeführt, um verschiedene Vorhersage-Werte (minimale Resterkrankung, Abhängigkeit der Arzneimittel-Wirkung von der individuellen Veranlagung) und prognostische Marker auf molekularer Ebene zu prüfen. Dieser Ansatz soll nicht nur zu einer ausgefeilten, auf das jeweilige Risiko des Patienten abgestimmten Therapieplanung, sondern auch zur Konzeption neuer Therapiestrategien auf molekularer Ebene führen. Kooperiert wird dabei mit Studiengruppen aus Tschechien, Frankreich, Dänemark, Polen, der Schweiz, den Niederlanden, Deutschland und Israel.

Aufgrund der verzögerten internationalen Akzeptanz des Krankheitsbildes 'Mantelzell-Lymphom' wurden in einer ersten zurückschauenden [retrospektiven] Studie zunächst die klinischen Daten von 592 Mantelzell-Lymphom-Patienten gesammelt. Die Analyse bestätigte die bedrückende Prognose von Patienten mit Mantelzell-Lymphom.

Konventionelle Chemotherapieverfahren schienen nicht in der Lage zu sein, den biologischen Verlauf der Krankheit zu verbessern. In den ersten gemeinsamen therapeutischen Studienprojekten konnten wichtige klinische

Ergebnisse erzielt werden (s.o.). Derzeit laufen folgende Studien:

#### **Primär-Therapie:**

• R-CHOP im Vergleich zu R-CHOP/R-DHAP, gefolgt von einer Therapiefestigung mit autologer Stammzelltransplantation, genauere Angaben vgl. Text (Patienten < 65 Jahre)  
• R-CHOP im Vergleich zu R-FC gefolgt von Rituximab-Erhaltung im Vergleich zu Beobachtung (Patienten > 65 Jahre)

#### **Rückfall:**

- In Vorbereitung: Bortezomib (in Zusammenarbeit mit der GLSG)
- Radioimmuntherapie mit Yttriummarkiertem Anti-CD20-Antikörper [Zevalin®]
- Allogene Transplantation mit dosisreduzierter Vorbehandlung

#### **Ziele**

Auf der Grundlage der bis jetzt aufgebauten Infrastruktur beabsichtigt das Europäische Mantelzell-Lymphomnetzwerk, den Stellenwert neuer Erfolg versprechender Behandlungsmöglichkeiten im Rahmen von Studien weiter herauszuarbeiten und damit den klinischen Verlauf des Mantelzell-Lymphoms zu verbessern. Die Überlegenheit von innovativen Behandlungsmöglichkeiten konnte in der letzten Studiengeneration bereits gezeigt werden. In der aktuellen Studiengeneration sollen die Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation sowie die kombinierte Antikörper-Chemotherapie weiter optimiert werden.

### **Informationsbroschüren für Patienten und Angehörige**

(alle Broschüren sind über die S.E.L.P. e.V. bzw. die angegebenen Bestelladressen zu beziehen)

#### **Lenalidomid (Revlimid®). Wissenswertes für Patientinnen und Patienten und ihre Angehörigen**

Die Broschüre stellt Lenalidomid (Revlimid®) als neue Substanz zur Behandlung des Multiplen Myeloms vor und geht auf die Substanz, die Wirkungen sowie mögliche Nebenwirkungen ein. Es wird erläutert, wie das Medikament verabreicht wird und wie es aufbewahrt werden sollte. Des Weiteren wird ausführlich auf das Schwangerschaftsverhütungsprogramm eingegangen, da Lenalidomid vom Thalidomid (ehemals Contergan) abgeleitet ist.

Myeloma Euronet, Tel.: 06142-32240, E-Mail: [info@myeloma-euronet.org](mailto:info@myeloma-euronet.org)

## **MDS Myelodysplastische Syndrome – Informationen für Patienten und Angehörige**

Die Broschüre enthält ausführliche Beschreibungen zu den MDS, ihren Symptomen und den Diagnoseverfahren. Im Kapitel „Behandlung“ wird zwischen symptomorientierten Therapien und Therapien für Niedrig-Risiko- und Hoch-Risiko-Patienten unterschieden. Des Weiteren wird auf das Thema „Akute Myeloische Leukämie“ und „Leben mit MDS“ eingegangen.

Chugai Pharma Marketing Ltd., Zweigniederlassung Deutschland, Lyoner Straße 15, 60528 Frankfurt, Tel.: 069-6630000, Fax: 069-66300050, E-Mail: info@chugaipharma.de.

## **Termine 2008**

### **Termine Münster**

- 09.01.2008: offenes Gruppentreffen
- 13.02.2008: offenes Gruppentreffen
- 12.03.2008 Jahreshauptversammlung mit anschließendem Vortrag
- 09.04.2008: offenes Gruppentreffen
- 14.05.2008: offenes Gruppentreffen
- 11.06.2008: offenes Gruppentreffen

Jeden 2. Mittwoch im Monat um 19.00 Uhr, Uniklinik Münster, Ebene 05 Ost, Raum 404

### **Termin Nürnberg**

Januar 2008: kein Treffen!

- 22.02.2008: offenes Gruppentreffen
- 28.03.2008: offenes Gruppentreffen
- 25.04.2008: offenes Gruppentreffen
- 30.05.2008: offenes Gruppentreffen
- 27.06.2008: offenes Gruppentreffen

Jeden 4. Freitag im Monat, 15.00 Uhr. Um telefonische Anfrage / Anmeldung wird gebeten, da für die Treffen neue Räumlichkeiten gesucht werden.

Information und Anmeldung: Heidrun Schmid, Tel. 09 11 - 41 44 79, Fax: 09 11 - 94 13 74 2

## **Bundesweite Termine**

### **19.01.2008, Os nabrück**

#### **8. Niedersächsischer Krebsinformationstag „Gemeinsam zielorientiert handeln“**

Veranstalter sind die Niedersächsische Krebsgesellschaft und das Tumorzentrum West-Niedersachsen. Neben parallelen Plenarvorträgen zu unterschiedlichen Krebserkrankungen werden in der Zeit von 13.00 – 14.00 Uhr u.a. Leukämien und Lymphome behandelt. Ein persönliches Expertenge-

spräch zu medizinischen Fragen ist nach Anmeldung möglich.

Nähere Informationen und Anmeldung: 04928-915000, E-Mail: hambruegge@maconet.de

### **16.02.2008, Hamburg**

#### **Info-Veranstaltung für Patienten mit Multiplem Myelom/Plasmozytom**

Wissenschaftlicher Leiter: Prof. Dr. Nicolaus Kröger, Universitätskrankenhaus Eppendorf

Nähere Informationen: Myeloma Euronet, Tel.: 06142-32240, E-Mail: info@myeloma-euronet.org

### **20.02.2008, Bonn**

#### **3. Bonner Patiententag „Multiples Myelom und Maligne Lymphome“**

Wissenschaftlicher Leiter: Prof. Dr. Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Nähere Informationen: Tel.: 0228-287-15507 / 15849, E-Mail: marion.prangenberg@ukb.uni-bonn.de

### **20.-24.02.2008, Berlin**

#### **28. Deutscher Krebskongress „Wissen teilen, Chancen nutzen“**

Veranstalter ist die Deutsche Krebsgesellschaft. Am Sonntag, den 24.02.2008 findet der sog. „Krebsaktionstag“ statt. Die Leukämie- und Lymphom-Erkrankungen wurden im Programm des Aktionstages allerdings leider nicht gesondert berücksichtigt.

Nähere Informationen: Tel.: 03643-2468-0, E-Mail: info@kongresskultur.de

### **17.05.2008, Werl**

#### **3. Fortbildungsveranstaltung der Leukämie- und Lymphom-Selbsthilfegruppe Ostwestfalen e.V.**

Anmeldung und nähere Informationen:

Bernhard Jochheim, Vierhauser Str. 2, 59469 Ense-Waltringen, Tel.: 02938-2802, E-Mail: Bjoc@web.de

### **21. / 22.06.2008, Bremen**

#### **11. Bundesweiter DLH-Patienten-Kongress Leukämien & Lymphome**

Nähere Informationen: DLH-Geschäftsstelle, Thomas-Mann-Str. 40, 53111 Bonn; Tel. 0 22 8 – 33 88 92 00; E-Mail: info@leukaemie-hilfe.de

**Das Team der S.E.L.P. e.V. wünscht Ihnen ein besinnliches Weihnachtsfest und ein glückliches, vor allem aber ein gesundes 2008.**