

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

wir freuen uns, „Haematology Nurses and Healthcare Professionals (HNHCP) – Lymphome bei Erwachsenen: Eine Informationsquelle für Fachkräfte des Gesundheitswesens“ vorstellen zu können.

Eine Gruppe von Pflegefachkräften aus dem Bereich der Hämatologie/ Onkologie, Hämatologen und Patientenfürsprechern, hat in gemeinsamer Zusammenarbeit dieses Lymphom-Lernprogramm entwickelt.

Das Programm deckt Themen ab, die für die Vorgehensweise bei der Versorgung von Lymphom-Patienten und ihren Angehörigen im multidisziplinären Team relevant sind. Pflegekräfte sowie andere Fachkräfte des Gesundheitswesens und Patientenorganisationen spielen eine wichtige Rolle in diesem Prozess, daher freut sich die Gruppe sehr, Ihnen die aktuellen Informationen und Empfehlungen für den Umgang mit dem einzigartigen langfristigen Management der Bedürfnisse von Patienten vorlegen zu können.

Das Lymphom-Lernprogramm wurde möglich gemacht durch eine Lernförderung der Unternehmen Celgene / Bristol Myers Squibb Company, Incyte, Mundipharma Medical Company, Janssen-Cilag AG, Roche Pharma AG Switzerland und Takeda Pharma AG.

Im Namen der Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group und der Gruppe, die an dieser Initiative gearbeitet hat, hoffen wir, dass das Lymphom-Lernprogramm für Sie bei der Versorgung Ihrer Lymphom-Patienten eine wertvolle Ressource sein wird.

Mit freundlichen Grüßen,

Erik Aerts

Präsident

Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group

Die Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group bedankt sich bei folgenden Personen für ihre Mitarbeit und ihren Beitrag zu diesem Lernprogramm.

Fakultät:

Erik Aerts (Zürich, Schweiz)

Sarah Liptrott (Mailand, Italien)

Mairéad Ni Chonghaile (Dublin, Irland)

Anna Sureda (Barcelona, Spanien)

Liz O'Connell (Dublin, Irland)

Carol Krcmar (Deutschland)

Lorna Warwick – Lymphoma Coalition

Rosmarie Pfau - Lymphoma Coalition & Patientenvertreterin

Die pünktliche Fertigstellung dieses Lymphom-Lernprogramms wäre ohne die redaktionelle Unterstützung von Carol Krcmar (Medizinjournalistin) nicht möglich gewesen.

Die Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group bedankt sich zudem bei folgenden Personen für ihre Mitarbeit und ihren Beitrag zu dieser Broschüre:

Laura Croan (Belfast, Nordirland)

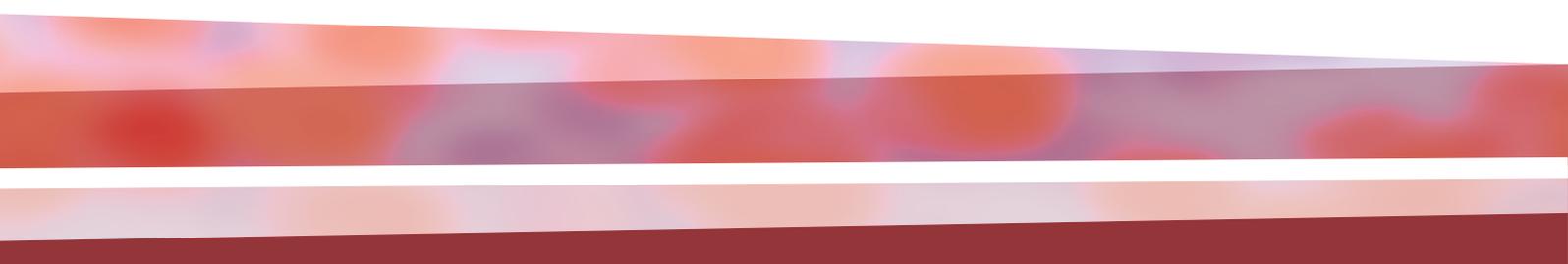
Lymphome bei Erwachsenen: Eine Informationsquelle für Fachkräfte des Gesundheitswesens ist auch online verfügbar auf

www.hemcare.org

Datum der Erstellung: April 2021

Copyright© 2021 HNHCP - Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group

Alle Rechte vorbehalten



Inhaltsverzeichnis

Vorwort	3
Modul I: Lymphome bei Erwachsenen verstehen	7
Modul II: Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen: Diagnose – Stadieneinteilung – Behandlung	21
Modul III: Non-Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen: Diagnose – Stadieneinteilung – Behandlung	33
Modul IV: Management erwachsener Lymphom-Patienten	47
Modul V: Lymphom-Management in besonderen klinischen Situationen	65
Glossar	79
Quellen	83



Quick Facts

Lymphome zeichnen sich durch unkontrollierte Produktion und unkontrolliertes Wachstum von Lymphozyten aus (B- oder T-Zellen), die sich häufig in die Lymphknoten, die Milz, das Knochenmark, das Blut und andere Organe ausbreiten.

Die Hauptfunktionen des Lymphsystems sind:

- Produktion von Immunzellen (z. B. Lymphozyten, Monozyten und antikörperproduzierende Zellen, die als Plasmazellen bezeichnet werden)
- Entfernung von interstitieller Gewebeflüssigkeit
- Absorption und Transport von Fettsäuren und Fetten als Chylus aus dem Verdauungssystem

Bei einer aktiven Immunreaktion regulieren die Lymphgefäße den Eintritt und die Migration von Immunzellen in das bzw. durch das Lymphsystem. Bei einer inaktiven Immunreaktion moduliert das Lymphsystem die Abgabe von Antigenen und Zellen an die regionalen Lymphknoten durch Regulierung des Lymphflusses.

Eine Biopsie des betroffenen Lymphknotens oder eine Gewebeprobe des Tumors ist der bevorzugte Weg, um eine definitive Diagnose eines Lymphoms zu stellen.

Eine Positronenemissionstomographie (PET) in Kombination mit einer Computertomographie (CT) ist die bevorzugte Methode zur Stadieneinteilung und Beurteilung des Ansprechens bei Lymphomen.

Modul I: Lymphome bei Erwachsenen verstehen

A. Lymphom-Definition

B. Überblick über das Lymphsystem

1. Funktion

2. Komponenten des Lymphsystems

i. Lymphe

ii. Lymphknoten

iii. Lymphgefäße

iv. Sammelrohre

v. Lymphknoten

vi. Knochenmark

vii. Wurmfortsatz

3. Erkrankungen des Lymphsystems

C. Rolle des Lymphsystems in Bezug auf die Immunität

D. Überblick über Lymphom-Arten

E. Erste Bewertung des Lymphoms

1. Diagnose

i. Lymphknotenbeurteilung

ii. Knochenmarksuntersuchung

iii. Labortests

iv. Röntgenbildgebung

2. Untersuchung des Patienten

3. Techniken für die Stadieneinteilung von Lymphomen

i. Schema zur Stadieneinteilung

ii. Bewertung der Tumormasse

iii. Bewertung der Organbeteiligung

iv. Bewertung der Knochenmarksbeteiligung

4. Risikostratifikation

F. Ansprechkriterien für Lymphome

G. Fertilitäts- und Schwangerschaftsberatung

Literaturverzeichnis

Lymphom-Definition

Das Lymphom ist das am häufigsten auftretende hämatologische Malignom. Die zwei Hauptkategorien von Lymphomen sind das Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) und das Hodgkin-Lymphom (HL), auch als Hodgkinsche Krankheit bezeichnet. Lymphome zeichnen sich aus durch die unkontrollierte Produktion und dem unkontrollierten Wachstum von Lymphozyten (B- oder T-Zellen). Diese kanzerösen Lymphozyten breiten sich häufig in die Lymphknoten, die Milz, das Knochenmark, das Blut und andere Organe aus.

Da sich Lymphgewebe in vielen Teilen des Körpers befindet, kann sich ein Lymphom nahezu überall bilden. Es kann sich in einem einzelnen Lymphknoten, einer Gruppe von Lymphknoten oder in anderen Teilen des Lymphsystems wie der Milz, dem Knochenmark oder sonstigen extranodalen Stellen entwickeln.

Überblick über das Lymphsystem

Funktion

Plasma bewegt sich gemeinsam mit einigen weißen Blutkörperchen routinemäßig aus den Kapillaren heraus in den Zwischenraum. Der Großteil der Flüssigkeit, knapp 17 von insgesamt 20 Litern, und der Bestandteile des Plasmas wird von den Gewebezellen aufgenommen oder in das Gefäßsystem resorbiert, je nach Verhältnis des hydrostatischen und des onkotischen Drucks. Ein Teil der Flüssigkeit, bestimmte Zellen und Zelltrümmer, z. B. Rückstände der Immunreaktion auf eine lokale Infektion, Krebs oder eine Entzündung, gelangen in das Lymphsystem. Diese Flüssigkeit wird als Lymphe bezeichnet.

Ähnlich wie das Gefäßsystem, besteht auch das Lymphsystem aus vielen zartwandigen Gefäßen, die Flüssigkeit durch den Körper leiten. Kleine Lymphgefäße leeren sich in größere Gefäße, die wiederum über den Brustlymphgang oder den rechten Lymphgang für den Abfluss in das zentrale Venensystem sorgen. Klappen erleichtern den Fluss der Lymphe in Richtung des Herzens. Im Gegensatz zum Gefäßsystem, bei dem der Pumpvorgang des Herzens das Blut durch den Körper leitet, wird die Lymphe durch den Druck bewegt, der durch Muskelkontraktion entsteht.

Bevor sie in das zentrale Venensystem eintritt, passiert die Lymphe die Lymphknoten, die Zellmaterial und Fremdpartikel herausfiltern. Während dieses Filterungsprozesses reagieren die Lymphozyten in den Lymphknoten mit den Antigenen. Diese Immunreaktion umfasst eine zelluläre Proliferation, die dazu führen kann, dass die Lymphknoten vergrößert werden. Pathogene Mikroorganismen, die in der Lymphflüssigkeit enthalten

sind, können die Lymphknoten direkt infizieren, was eine Lymphadenitis hervorruft. Eventuell vorhandene Krebszellen können in den Lymphknoten ungehindert wachsen. Neben der Ableitung von interstitieller Gewebeflüssigkeit übernimmt das Lymphsystem die folgenden Aufgaben:

- Absorption und Transport von Fettsäuren und Fetten als Chylus aus dem Verdauungssystem
- Produktion von Immunzellen (z. B. Lymphozyten, Monozyten und antikörperproduzierende Zellen, die als Plasmazellen bezeichnet werden)

Die Lymphfunktion ist hoch variabel und wird durch zahlreiche Faktoren beeinflusst, darunter chronische Entzündungen, Tumore und externe Stimuli wie Strahlung, Alter, Übergewicht und Stoffwechselstörungen.

Komponenten des Lymphsystems

Die Komponenten des Lymphsystems sind Lymphe, Lymphknoten, Lymphgefäße, Sammelrohre, Milz, Thymus, Mandeln und Rachenmandeln, Knochenmark, Peyer-Plaques und der Wurmfortsatz.

Lymphe

Die Lymphe, auch als Lymphflüssigkeit bezeichnet, ist eine Ansammlung überschüssiger Flüssigkeit, die aus Zellen und Gewebe austritt und auch weitere Substanzen enthält, darunter Proteine, Mineralien, Fette, Nährstoffe, beschädigte Zellen, Onkogene sowie Exogene Eindringlinge von außen (z. B. Bakterien, Viren). Die Lymphe transportiert Zellen, um Infektionen zu bekämpfen, auch bekannt als die sogenannten Lymphozyten.

Lymphknoten

Die Lymphknoten sind bohnenförmig und werden in oberflächliche und tiefe Lymphknoten unterteilt. Oberflächliche Lymphknoten liegen direkt unter der Haut und verteilen sich über den gesamten Körper. Ansammlungen von Lymphknoten finden sich im Hals, in der Achselhöhle und in der Leiste. Kleinere Knoten (< 1 cm) sind in diesen Bereich bei gesunden Menschen unter Umständen tastbar. Tiefe Lymphknoten befinden sich in der Bauch- oder Thoraxhöhle.

Im Körper befinden sich mehrere hundert Lymphknoten, der Großteil im Thorax- und Bauchraum, mit der höchsten Konzentration in der Achselhöhle und in der Leistengegend (**Abbildung 1**). Die Lymphknoten überwachen und reinigen die Lymphe, während diese sie passiert. Lymphknoten filtern außerdem beschädigte Zellen und Krebszellen heraus und produzieren und lagern Lymphozyten sowie andere Immunzellen, welche Bakterien und andere schädliche Substanzen bekämpfen und zerstören. Die Lymphknoten spielen daher eine Schlüsselrolle im Immunsystem.

Modul I: Lymphome bei Erwachsenen verstehen

Lymphgefäße

Diese Gefäße bestehen aus einer Vernetzung von Kapillaren und bilden ein Geflecht, welches sich über den gesamten Körper verteilt und die Lymphe vom Gewebe in Richtung des Herzens transportieren. Ihre Funktionsweise ist der von Venen ähnlich; Lymphgefäße sammeln und filtern Lymphe, während diese sich in Richtung größerer Gefäße, sogenannter Sammelrohre, bewegt.

Sammelrohre

Die Lymphgefäße leeren die Lymphe in den rechten und linken Lymphgang. Diese Gänge sind mit der Schlüsselbeinvene verbunden, die die Lymphe in den Blutstrom zurückführt und so den Körper dabei

unterstützt, Blutvolumen und Blutdruck auf normalem Niveau zu halten. So wird auch das Entstehen eines peripheren Ödems verhindert.

Lymphknoten

Mandeln und Rachenmandeln enthalten viele B- und T-Zellen, die als erste Verteidigungslinie gegen exogene Einflussfaktoren agieren, indem sie Pathogene aus Lebensmitteln und der Luft einfangen nachdem diese in den Körper gelangt sind.

Peyer-Plaques sind kleine Lymphgewebemassen in den Schleimhäuten entlang des Dünndarms. Die B- und T-Zellen in den Peyer-Plaques überwachen den Inhalt des Darmlumens auf Pathogene. Sobald das Pathogen

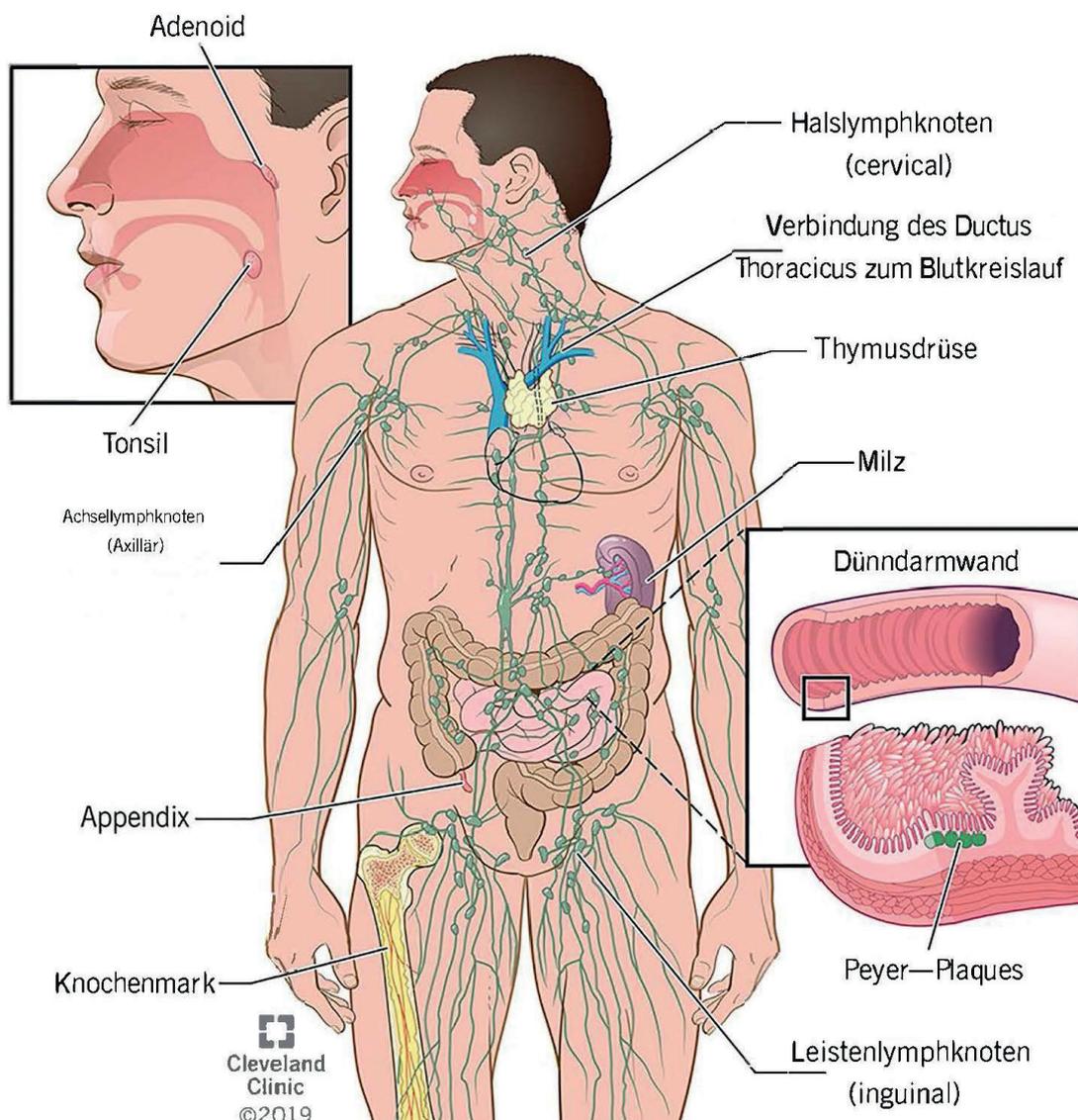


Abbildung 1. Das Lymphsystem. Das Lymphsystem ist ein Netzwerk aus Lymphgefäßen und Rohren, welches die Lymphe zurück in das Kreislaufsystem leiten, damit sie wieder durch den Körper zirkulieren kann. Das Lymphsystem ist Teil des Immunsystems. Quelle: Cleveland Clinic 2019.

Modul I: Lymphome bei Erwachsenen verstehen

entdeckt wird, verteilen sich die B- und T-Zellen und bereiten den Körper auf den Kampf gegen eine mögliche Infektion vor.

Die Milz ist das größte Lymphorgan des Körpers, befindet sich im oberen linken Quadranten des Abdomens und misst ca. 10 cm im Durchmesser. Sie besteht aus Lymphgewebe (hauptsächlich Lymphozyten), das als weiße Pulpa bezeichnet wird, sowie aus venösen Sinus, die mit Blut und Lymphzellen (Lymphozyten und **Makrophagen**), welche als rote Pulpa bezeichnet werden, gefüllt sind. Weiße Pulpa befindet sich innerhalb der aus roter Pulpa bestehenden Umgebung der Arteriolen der Milz. Sie besteht aus Lymphgewebe und enthält zahlreiche B- und T-Zellen sowie **Makrophagen** zur Bekämpfung von Infektionen. Rote Pulpa, die den Großteil der Milzmasse ausmacht, enthält retikuläres Gewebe, dessen Fasern abgenutzte oder beschädigte rote Blutkörperchen aus dem Blut filtern. **Makrophagen** in der roten Pulpa verdauen und recyceln das Hämoglobin der herausgefilterten roten Blutkörperchen. Die rote Pulpa speichert auch zahlreiche Blutplättchen, die bei Blutverlust freigesetzt werden. Die Milz filtert und speichert Blut und produziert weiße Blutkörperchen; sie ist ein wesentlicher Bestandteil des Immunsystems.

Der Thymus ist ein weiches Organ im hinteren Teil des Sternums. Während der Thymus bei Säuglingen und Kleinkindern relativ groß ist, nimmt seine Größe nach der Pubertät ab und ist bei Erwachsenen dann relativ klein. T-Zellen werden im Thymus produziert und reifen dort heran, um dann als Reaktion auf eine Infektion freigesetzt zu werden. Wenn ein Mensch die Pubertät erreicht, ist das Immunsystem ausgereift und die Rolle des Thymus nimmt an Bedeutung ab. Nach der Pubertät wird der inaktive Thymus langsam durch Fettgewebe ersetzt.

Knochenmark

Das weiche, schwammige Gewebe bestimmter Knochen, z. B. der Hüft- und Brustknochen, das weiße und rote Blutkörperchen sowie Blutplättchen produziert.

Wurmfortsatz

Der Wurmfortsatz enthält Lymphgewebe, das Bakterien zerstört, bevor sie die Darmwand während der Absorption durchbrechen. Der Wurmfortsatz kann eine Rolle bei der Speicherung von guten Bakterien und der Repopulation des Darms mit diesen guten Bakterien, nachdem eine Infektion abgeklungen ist, spielen.

Erkrankungen des Lymphsystems

Wenn das Lymphgefäßsystem keine Flüssigkeit aufnimmt, es zu Austritten aus den Blutkapillaren in die Gewebezweischenräume kommt und diese Flüssigkeit (Lympe) wieder in den Blutkreislauf gelangt, kann ein

Lymphödem entstehen (Cueni 2008). Bei soliden Tumoren nutzen die Krebszellen das Lymphgefäßsystem als Weg für die Metastasierung.

Erkrankungen des Lymphsystems umfassen eine oder mehrere der folgenden:

Erkrankung	Folge
Obstruktion	Kann zu einer Ansammlung von Lymphflüssigkeit im Gewebe (Lymphödem) führen und tritt häufig nach operativen Eingriffen, Strahlentherapien oder Verletzungen auf.
Infektion	Kann zu einer reaktiven Lymphknotenvergrößerung (Lymphadenopathie) oder dazu führen, dass die Knoten selbst von Organismen infiziert werden, die sich durch das Lymphsystem vom primären Infektionsherd aus ausbreiten (Lymphadenitis). Eine tastbare Vergrößerung tritt auf, wenn die Knoten > 1 cm groß und ≥ 1 Lymphknoten betroffen sind. Die Lymphadenopathie kann lokalisiert (in einem bestimmten Körperbereich) oder generalisiert (in ≥ 2 Körperbereichen) auftreten. Eine Lymphadenitis ist eine Lymphadenopathie mit Schmerzen und/oder Entzündungsanzeichen (z. B. Rötung, Druckempfindlichkeit).
Krebs	Einige Krebsarten können in lokale oder regionale Lymphknoten metastasieren. Eine seltene Krebsart, das Lymphangiosarkom, entwickelt sich im Lymphsystem selbst.

Rolle des Lymphsystems in Bezug auf die Immunität

Immunität ist die Fähigkeit mehrzelliger Organismen, schädliche Mikroorganismen abzuwehren und ihnen standzuhalten. Die nicht spezifischen Reaktionen sind die erste Verteidigungslinie, während hoch spezifische und an die individuelle Bedrohung angepasste Reaktionen die zweite Verteidigungslinie bilden.

Die traditionelle Sicht auf die Rolle des Lymphsystems in Bezug auf die Immunität war, dass es eine passive Rolle bei der Regulierung von Immunreaktionen spielt, indem es Bakterien, äußere Antigene, Partikel, **Exosome** und Immunzellen zu regionalen Lymphknoten und Lymphstrukturen transportiert (Kataru 2019). Die Regulierung der Immunreaktion erfolgt auf mehreren Ebenen, sowohl auf aktive als auch passive Weise. Die aktive Regulierung der Immunreaktion durch die Lymphgefäße umfasst die Regulierung von Immunzellen bei Eintritt in das bzw. die Migration durch das Lymphsystem. Die inaktive Regulierung der Immunreaktion tritt ein, wenn das Lymphsystem die Abgabe von Antigenen

Modul I: Lymphome bei Erwachsenen verstehen

und Zellen an die regionalen Lymphknoten durch Regulierung der Gefäßspann- und -pumpkraft moduliert (Randolph 2017). Neuere Daten legen nahe, dass lymphatische Endothelzellen die Immunreaktion direkter regulieren, indem sie den Eintritt von Immunzellen in Lymphkappilaren modulieren, Antigene zu wichtigen Histokompatibilitätskomplex-Proteinen präsentieren und dadurch Antigenzellen modulieren (Kataru 2019).

Lymphoide Stammzellen werden im Knochenmark aus multipotenten hämatopoetischen Stammzellen gewonnen. Lymphoide Stammzellen produzieren T-Lymphozyten und B-Lymphozyten (Abbildung 2, Tabelle 1).

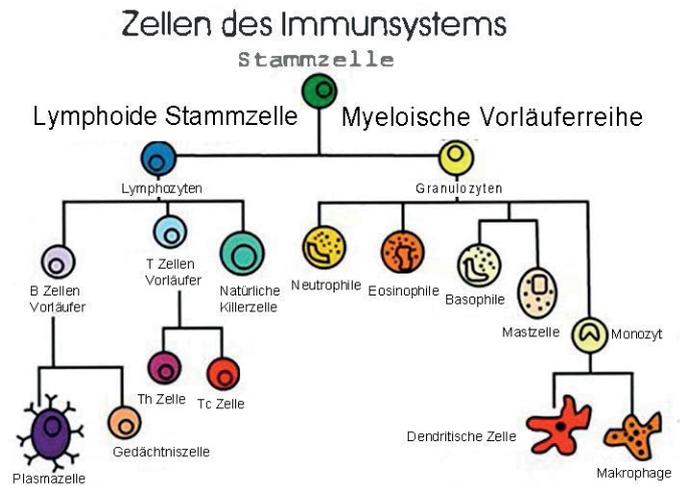


Abbildung 2. Zellen des Immunsystems. Alle Zellen werden im Knochenmark aus multipotenten Stammzellen gewonnen. Lymphoide Stammzellen produzieren T-Lymphozyten und B-Lymphozyten sowie natürliche Killerzellen (NK-Zellen).

Tabelle 1: Eigenschaften von B- und T-Lymphozyten sowie von natürlichen Killerzellen

Art der Zelle	Ursprung	Funktion
B-Zellen	Reifen im Knochenmark heran; an der humoralen Immunreaktion beteiligt, wesentliche Komponente des adaptiven Immunsystems	Werden zu Plasmazellen; Plasmazellen produzieren und sekretieren Antikörper nach einer Antigenexposition, präsentieren die Antigene den T-Zellen
T-Zellen	Reifen im Thymus heran; an der zellvermittelten Immunität beteiligt, Komponente des adaptiven Immunsystems	Unterteilt in Helfer- und zytotoxische T-Zellen; Helfer-T-Zellen setzen Zytokine frei, um die Abwehr bestimmter Antigene zu stimulieren; zytotoxische T-Zellen haben TCR-Rezeptoren auf der Oberfläche, die virale Zellen abtöten, wenn der Rezeptor mit dem viralen Antigen übereinstimmt
Natürliche Killerzellen (NK-Zellen)	Entwickeln sich im Knochenmark; Komponente des adaptiven Immunsystems	Bieten schnelle Reaktion auf viral infizierte Zellen und reagieren auf Tumorzellen im Rahmen der adaptiven Immunreaktion; verursachen den Zelltod über Apoptose. Können beanspruchte Zellen in Abwesenheit von Antikörpern und HHK erkennen und gleichzeitig die Toleranz von normalen, gesunden Zellen beibehalten

HHK: Haupthistokompatibilitätskomplex
Basierend auf Inhalt aus Noonan 2015; Warrington 2012

Überblick über Lymphom-Arten

Ausgangspunkt eines Lymphoms ist eine Veränderung einer einzelnen Lymphozyte. Die veränderten Lymphozyten werden als bösartig kategorisiert, weil sie wuchern und länger leben als normale Lymphozyten. Die Lymphom-Zellen bilden Massen in den Lymphknoten oder in anderen Körperteilen. Lymphome sind das am häufigsten auftretende hämatologische Malignom.

Die Lymphom-Klassifizierung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) umfasst über 80 Arten von reifen lymphoiden Neoplasmen (B-Zellen-, T-Zellen- und Hodgkin-Lymphome), von indolent oder langsam wachsenden bis hin zu sehr aggressiven Arten (de Leval 2020) (Tabelle 2). Lymphome können jede Komponente des Lymphsystems betreffen. Typischerweise werden Lymphome in zwei Kategorien eingeteilt: Hodgkin-Lymphom (HL) und Non-Hodgkin-Lymphom (NHL).

Modul I: Lymphome bei Erwachsenen verstehen

Tabelle 2. Überblick über ausgewählte Lymphom-Arten

Art	Beschreibung
Hodgkin-Lymphom (HL)	Entsteht häufig in den Lymphknoten, kann über fortlaufende Streuung von einem Lymphknoten zu den nächsten oder zu anderen Organen streuen; seltener als NHL. Es gibt zwei HL-Hauptklassifizierungen: klassisch und nodulär-lymphozytenprädominant
Klassisches HL (cHL)*	Entfällt auf ca. 93 % der HL-Fälle; Subtypen sind das nodulär-sklerosierende cHL, das gemischtzellige cHL, das lymphozytenreiche cHL und das lymphozytenarme cHL
Noduläres lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom (NLPHL)	Ein seltenes, reifes B-Zellen-Lymphom, das ca. 5 % der HL-Fälle ausmacht. Betrifft in der Regel junge männliche Erwachsene. Betrifft primär die Lymphknoten und wird im Rahmen der Diagnose genauer lokalisiert. Kann sich zum diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom entwickeln
Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)	Eine Gruppe eng verwandter Krebsarten, die als lymphoide Neoplasmen bezeichnet werden und sich in über 50 verschiedene Subtypen unterteilen lassen. Es gibt zwei grobe NHL-Klassifizierungen: B-Zell-Lymphome und T-Zell-Lymphome
Diffuses großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL)*	Die häufigste Form des Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL). Betrifft B-Lymphozyten; aggressiver Typ; mehrere Subtypen, die sich in Bezug auf bestimmte Eigenschaften unterscheiden.
Folikuläres Lymphom	Circa eins von fünf in den USA diagnostizierten Lymphomen ist ein follikuläres Lymphom. Ausgangspunkt sind in der Regel die Lymphozyten und es tritt häufiger bei älteren Erwachsenen auf. In der Regel langsam wachsend; Erstlinientherapie ist häufig Beobachten und Abwarten
Kutanes B-Zell-Lymphom	Eine der häufigsten Formen des T-Zell-Lymphoms; entfällt auf ~ 75 % bis 80 % aller primär kutanen Lymphome. Betrifft meistens die Haut, kann aber auch das Blut, die Lymphknoten und andere Organe betreffen. Hoch charakteristische klinische und histologische Eigenschaften, klinisches Verhalten, Prognose und Behandlung anders als bei nodalen Lymphom-Arten.
T-Zell-Lymphom	Kann im Lymphgewebe, z. B. in den Lymphknoten und der Milz, oder außerhalb des Lymphgewebes (d. h. im Magen-Darm-Trakt, in der Leber, in den Nasennebenhöhlen, in der Haut) entstehen
Kutanes T-Zell-Lymphom	Eine der häufigsten Formen des T-Zell-Lymphoms; entfällt auf ~ 75 % bis 80 % aller primär kutanen Lymphome. Betrifft meistens die Haut, kann aber auch das Blut, die Lymphknoten und andere Organe betreffen. Hoch charakteristische klinische und histologische Eigenschaften, klinisches Verhalten, Prognose und Behandlung anders als bei nodalen Lymphom-Arten.
Peripheres T-Zell-Lymphom	Eine seltene und schnell wachsende Gruppe von Lymphomen, die aus reifen T-Lymphozyten entstehen
Burkitt-Lymphom	Ein seltenes, aggressives NHL, das meistens Menschen mit geschwächtem Immunsystem betrifft
Chronisch lymphatische Leukämie	Ein indolentes B-Zell-NHL, macht ~ 18 % der NHL-Fälle aus. Tritt primär im Blut und Knochenmark auf, gelegentliche Beteiligung von Lymphknoten oder Milz. Die Anzahl der Weißen Blutkörper ist bei Vorstellung erhöht, wenn keine Symptome
Mantelzelllymphom	Eine aggressive, seltene Form, seltene Fälle von indolenter Präsentation. Wird häufig in einem späteren Stadium diagnostiziert und tritt häufig im Magen-Darm-Trakt oder Knochenmark auf oder zieht diese Bereiche in Mitleidenschaft

* Wird in diesem Lernprogramm umfassend behandelt
Swerdlow 2016; Willemze 2019

Das Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) ist die siebthäufigste Krebsart sowohl bei Männern als auch bei Frauen und macht 4 % aller Krebserkrankungen in den USA aus. In Europa waren im Jahr 2012 knapp 2,5 % aller Todesfälle durch onkologische Erkrankungen auf Lymphome zurückzuführen (Lymphoma Coalition 2020) (Tabelle 3). Das NHL tritt wesentlich häufiger bei Erwachsenen auf

und das Risiko steigt mit dem Alter. Interessanterweise geht die Anzahl der Menschen, welche die Diagnose Hodgkin-Lymphom (HL) erhalten, stetig zurück.

Siehe Modul 2 und Modul 3 für konkretere Informationen zu HL- bzw. NHL-Statistiken.

Modul I: Lymphome bei Erwachsenen verstehen

Tabelle 3. Geschätzte Anzahl von neuen Fällen und Todesfällen durch Lymphome (Tsd.) in Europa 2018

	Inzidenz			Mortalität		
	Fälle, beide Geschlechter (% aller Krebsarten)	Fälle, männlich (% aller Krebsarten)	Fälle, weiblich (% aller Krebsarten)	Fälle, beide Geschlechter (% aller Krebsarten)	Fälle, männlich (% aller Krebsarten)	Fälle, weiblich (% aller Krebsarten)
Hodgkin-Lymphom	19.2 (0.5%)	10.5 (0.5%)	8.7 (0.5%)	4.3 (0.2%)	2.4 (0.2%)	1.9 (0.2%)
Non-Hodgkin-Lymphom	115.1 (2.9%)	62.4 (3.0%)	52.7 (2.8%)	48.1 (2.5%)	26.3 (2.4%)	21.8 (2.6%)

Übernommen von: Ferlay 2018

Erste Bewertung des Lymphoms

Diagnose

Die Diagnose des Lymphoms hängt von der Morphologie, der Immunhistochemie und der Durchflusszytometrie ab, diese sollten von einem Pathologen überprüft werden, welcher Erfahrung im Bereich Hämatologie und/oder tumoröse Erkrankungsscheinungen hat. Molekulare Untersuchungen sind notwendig, um das Lymphom genau zu kategorisieren. Prognoseindex, molekulares Profiling und genauere Bildgebung haben zu Verbesserungen bei der Charakterisierung der Krankheit und der Auswahl der Behandlung geführt (Barrington 2014). [\[Detailliertere Informationen über die HL- und NHL-Diagnose finden Sie in Modul 2 und Modul 3.\]](#)

Lymphknotenbeurteilung

Eine Biopsie des betroffenen Lymphknotens oder eine Gewebeprobe des Tumors ist der bevorzugte Weg, um zu einer definitiven Diagnose eines Lymphoms zu gelangen. Die Inzisions- oder Exzisionsbiopsie erfolgt vorzugsweise über die Feinnadelaspiration, weil so ausreichend Gewebe für molekulare und genetische Studien gewonnen werden kann und das Risiko eines falsch negativen Ergebnisses geringer ist.

Proben der betroffenen Lymphknoten oder des Lymphgewebes sollten von einem Pathologen untersucht werden. In der Regel werden Proben über eine Biopsie oder Feinnadelaspiration gewonnen. Die Probe wird in der Regel einer morphologischen Untersuchung sowie einer Untersuchung der Immunhistochemie und der Durchflusszytometrie unterzogen.

Knochenmarksuntersuchung

Wenngleich die Knochenmarksbiopsie aus dem Beckenkamm und die Aspiration seit langem als Maß aller Dinge bei der Beurteilung der Knochenmarksinfiltration durch ein Lymphom gelten, kann es aufgrund der Beteiligung von fleckförmigem Knochenmark zu Probenahme Fehlern kommen. Die morphologische

Untersuchung und Immunphänotypisierung von Proben werden häufig durchgeführt. Zellen können mit Hilfe der Durchflusszytometrie einer Analyse der Marker auf der Zelloberfläche sowie einer zytogenetischen Analyse unterzogen werden, die beide wichtige Informationen für die Diagnose liefern können.

Labortests

Großes Blutbild mit Differenzialdiagnose: Kann herangezogen werden, um andere hämatologische Erkrankungen (wie eine Leukämie) auszuschließen.

Molekulare genetische Analyse: Liefert ein Tumorprofil durch Untersuchung der DNA von Krebszellen auf genetische Veränderungen; stellt fest, ob alle Zellen zu einem einzelnen Klon gehören. Zu den Techniken, die bei der molekularen Analyse zur Anwendung kommen, zählen jene, die Proteine (Immunphänotypisierung), Botenstoff-RNA ([mRNA] In-situ-Hybridisierung) oder Veränderungen der Desoxyribonukleinsäure ([DNS]; Southern Blot, Polymerasekettenreaktion [PCR], Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung [FISH] und Gensequenzierung) aufspüren. Die Methoden sind hilfreich bei der Diagnostizierung von Subtypen und bei prognostischen Beurteilungen, diese können eine besondere Relevanz haben, wenn eine periphere Beteiligung vermutet wird.

Immunphänotypisierung: Kann die beteiligten Zellen durch Prüfung der An- oder Abwesenheit bestimmter Marker in der Membran der Zellen oder im Zellinneren identifizieren. Diese häufig verwendeten Marker werden als Differenzierungscluster bezeichnet und sind numerisch aufgeführt. Durch die Erstellung einer Liste der in Zellen präsenten Differenzierungscluster ist es möglich, die Zellen zu klassifizieren. Dieser Test kann über verschiedene Wege durchgeführt werden, darunter die Durchflusszytometrie und die Immunhistochemie.

Die Genotypisierung wird durchgeführt, um zytogenetische Anomalien, chromosomale Translokationen und Neuaneordnungen des Immunglobulins oder des T-Zell-Rezeptorgens mit Hilfe des FISH-Tests, der Southern-Blot-Hybridisierungsanalyse und des PCR-Tests festzustellen.

Erweitertes Stoffwechselprofil, einschließlich:

- Serumkreatinin: erhöhte Werte können auf Nierenerkrankungen (nephrotisches Syndrom) hinweisen, die mit dem Hodgkin-Lymphom zusammenhängen
- Beta-2-Mikroglobulin (bei einigen Patienten)
- Lactatdehydrogenase (LDH) zur Unterstützung der Prognose
- Harnsäure
- Beurteilung der Leber- und Nierenfunktion
- Hepatitis B: häufig durchgeführt bei Patienten, die eine Rituximab-Therapie erhalten werden, wegen der Nebenwirkungen, die mit dieser Behandlung und Hepatitis B assoziiert werden
- Hepatitis-C- und HIV-Test (bei einigen Patienten)

Wenn eine ZNS-Beteiligung vermutet wird, kann eine Analyse der Rückenmarksflüssigkeit durchgeführt werden.

Röntgenbildgebung

Fortschritte bei der Bildgebung wirken sich auf das Studiendesign und die klinische Praxis aus. Tatsächlich hat der vermehrte CT-Einsatz dazu geführt, dass die Laparotomie obsolet geworden ist. Die PET in Kombination mit der CT-Untersuchung hat die PET allein als bevorzugte Methode zur Stadieneinteilung und Beurteilung des Ansprechens bei Lymphomen ersetzt (Cheson 2014).

Fluorodesoxyglucose (FDG) ist ein PET-Tracer. Stoffwechselaktive bösartige Läsionen wie diejenigen, die bei einigen Arten von Lymphomen auftreten, können FDG aufnehmen und werden als FDG-empfindlich bezeichnet. Die Intensität der FDG-Aufnahme ist bei aggressiven Lymphomen höher als bei indolenten Lymphomformen und FDG wird daher bei Lymphomen mit niedriger FDG-Empfindlichkeit nicht empfohlen. Der SUVmax (maximum standardized uptake value), eine Maßeinheit der Konzentration der Geweberadioaktivität im Verhältnis zur injizierten Radioaktivitätsdosis je Kilogramm Körpergewicht, ist in der Regel bei aggressiven Lymphomen höher als bei indolenten NHLs, wenngleich es Ausnahmen gibt und die Aggressivität der Erkrankung nicht allein nach dem SUVmax bewertet werden sollte (El-Galaly 2018).

Im Rahmen einer PET-CT-Untersuchung kann die beste Stelle für die Biopsie ermittelt werden. Baseline-PET-CT-Scans sollten zur genauen Untersuchung des Ansprechens auf die Behandlung in der nachfolgenden Beurteilung zur Verfügung stehen.

Die Deauville-5-Punkte-Skala (Tabelle 4) ist eine international empfohlene Skala zur routinemäßigen klinischen Berichterstattung und für klinische Studien mit

FDG-PET-CT, sowohl für die erste Stadieneinteilung als auch die Beurteilung des Ansprechens auf die Behandlung bei einigen HL- und NHL-Typen, einschließlich des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms. Die Skala (auch als Deauville-Kriterien bezeichnet) misst die intensivste FDG-Aufnahme am Ort der ursprünglichen Erkrankung, falls vorhanden. Die FDG-Aufnahme wird im Verhältnis zu den Referenzregionen des normalen Mediastinums und der Leber gemessen. Jede FDG-empfindliche (oder zuvor FDG-empfindliche) Läsion wird einzeln bewertet.

Tabelle 4. Deauville-5-Punkte-Skala

Wert	Bewertungskriterien
1	Keine Aufnahme
2	Aufnahme ≤ Mediastinum
3	Aufnahme > Mediastinum, jedoch ≤ Leber
4	Aufnahme moderat höher als Leber
5	Aufnahme wesentlich höher als Leber und/oder neue Läsionen
X	Verbindung neuer Aufnahmebereiche zu Lymphom unwahrscheinlich

Ein Wert von 1 oder 2 gilt als vollständiges metabolisches Ansprechen im Interim und am Ende der Behandlung. Die FDG-Aufnahme geht während der Behandlung bei einer chemotherapie-sensitiven Behandlung zurück und im Interim zeigt sich häufig eine höhere FDG-Restaufnahme als die normale Leberaufnahme bei Patienten, die am Ende der Behandlung ein vollständiges metabolisches Ansprechen aufweisen. Neuere Daten legen nahe, dass die meisten Patienten mit einer Aufnahme über dem Mediastinum, jedoch unter oder gleichwertig zu der Leber (Wert von 3) gute Prognosen am Ende der Behandlung mit einer HL- und DLBCL-Standardtherapie erhalten. Ein Wert von 4 oder 5 im Interim legt eine chemotherapie-sensitive Erkrankung nahe, wenn die Aufnahme von der Baseline ausgehend reduziert ist und wird als anteiliges metabolisches Ansprechen betrachtet. Am Ende der Behandlung stellt eine metabolische Resterkrankung mit einem Wert von 4 oder 5 ein Behandlungsversagen dar, selbst wenn die Aufnahme ausgehend von der Baseline reduziert ist. Ein Wert von 4 oder 5 mit einer Intensität, die sich ausgehend von der Baseline nicht verändert oder gar ansteigt und/oder mit der Präsentation neuer Fokusse, stellt ein Behandlungsversagen bei der Interim- und Abschlussbeurteilung dar.

Quelle: Barrington 2014; Cheson 2014

Der zeitliche Ablauf von Baseline-Scans in der Vorbehandlungsphase sollte auf der klinischen Situation basieren. Nach Möglichkeit sollten bei nachfolgenden Visiten dieselben Bildgebungsmodalitäten genutzt werden wie bei der Baseline-Untersuchung.

Das FDG-PET-CT ist bei der Stadieneinteilung der meisten Lymphome dem CT allein vorzuziehen, was auf die erhöhte Sensibilität zurückzuführen ist. Das PET-CT ist als Baseline-Messung vor der Therapie entscheidend, wenn es darum geht, die Genauigkeit von nachfolgenden Beurteilungen zu erhöhen (Tabelle 5).

Modul I: Lymphome bei Erwachsenen verstehen

Tabelle 5. Kriterien für die Beteiligung von Stellen

Gewebestelle	Klinisch	FDG-Aktivität	Test	Positives Ergebnis
Lymphknoten	Tastbar	FDG-empfindliche Histologien Nicht-empfindliche Erkrankung	PET-CT CT	Erhöhte FDG-Aufnahme Ungeklärte Lymphknotenvergrößerung
Milz	Tastbar	FDG-empfindliche Histologien Nicht-empfindliche Erkrankung	PET-CT CT	Diffuse Aufnahme, Solitary Mass, Miliarläsionen, Knoten > 13cm vertikale Länge, Masse, Knoten
Leber	Tastbar	FDG-empfindliche Histologien Nicht-empfindliche Erkrankung	PET-CT CT	Diffuse Aufnahme, Masse Knoten
ZNS	Anzeichen, Symptome		CT MRI CSF assessment	Große Läsion(en) Leptomeningeale Infiltration, große Läsionen Zytologie, Durchflusszytometrie
Sonstiges (z. B. Haut, Lunge, Magen-Darm-Trakt, Knochen, Knochenmark)	Von der Stelle abhängig		PET-CT*, biopsy	Lymphom-Beteiligung

CSF: Rückenmarksflüssigkeit, CT: Computertomographie, FDG: Fluordesoxyglucose, MRT: Magnetresonanztomographie, PET: Positronenemissionstomographie. *Das PET-CT eignet sich für die Feststellung der Knochenmarksbeteiligung und kann als hoch suggestiv für die Beteiligung anderer extralymphatischer Stellen angesehen werden. Falls nötig, kann die Bestätigung der Stellen durch eine Biopsie in Erwägung gezogen werden. Übernommen von Cheson et al 2014

Eine Röntgenthoraxaufnahme ist für die Lymphom-Stadieneinteilung nicht länger erforderlich, weil sie weniger genau als ein CT ist. Ein CT-Scan bietet eine bessere Differenzierung einer einzelnen großen Knotenmasse als einer Ansammlung von einzelnen Knoten. Mit einem kontrastmittelverstärkten CT erhält man eine genauere Messung der Knotengröße, was häufig eine Voraussetzung für die Aufnahme in eine klinische Studie ist. Außerdem wird der Darm genauer von der Lymphadenopathie differenziert und es werden Kompressionen/Thrombosen zentraler/mediastinaler Gefäße erkannt. Die heutigen PET-Scanner sind meistens integrierte PET-CT-Scanner.

Das MRT unterstützt die Charakterisierung skeletaler und intrakranieller Läsionen, was mit einem PET-CT schwierig zu beurteilen ist. Das MRT ist die bevorzugte Wahl bei Verdacht auf ein ZNS-Lymphom (Barrington 2014).

Untersuchung des Patienten

Die klinische Untersuchung sollte die individuellen Eigenschaften eines Patienten (d. h. Alter, Geschlecht) und einen umfassenden Verlauf beinhalten, einschließlich des Festhaltens von Temperaturmessungen über 38°C, Schüttelfrost, starkem Nachtschweiß oder ungeklärtem Gewichtsverlust von mehr als 10 % der Körpermasse im Verlauf von sechs Monaten und vorherigen Malignomen. Wenngleich das Vorhandensein von Symptomen sich nicht zwangsläufig auf die Behandlung auswirkt, spielt es doch eine Rolle bei der Prognose und das erneute Auftreten von Symptomen kann ein Indikator für das Rezidiv der Erkrankung sein [siehe Modul 2, Diagnose der Hodgkinschen Krankheit]. Ungeklärte Vergrößerungen

der Lymphknoten sowie eine Vergrößerung der Leber und Milz sind positive Ergebnisse. Tastbarkeit und Messungen von Organen und Lymphknoten können variieren und es ist daher hilfreich, einen CT-Scan durchzuführen, um genauere Messergebnisse zu erhalten.

Techniken für die Stadieneinteilung von Lymphomen

Die Stadieneinteilung gibt Informationen über die Lage und den Umfang der Erkrankung, ermöglicht die Erstellung einer geschätzten Prognose und den Vergleich von Daten zwischen Studien und gibt die Baseline vor, an der das Ansprechen auf die Behandlung oder das Fortschreiten der Krankheit gemessen werden können. Die Stadieneinteilung ist heute eine Komponente der Faktoren der Prognoseindizes, welche häufig für die Risikostratifikation und die Auswahl der Behandlung herangezogen werden.

Stadieneinteilungsschemata

Das PET-CT verbessert die Genauigkeit der Stadieneinteilung, was sicherstellt, dass weniger Patienten über- oder unterbehandelt sind und stellt eine Baseline für die nachfolgende Beurteilung des Ansprechens bereit. Diese Scans durchzuführen ist besonders wichtig für die Stadieneinteilung, bevor eine Strahlentherapie initiiert wird.

Während der Stadieneinteilung wird die Lage des Lymphoms beurteilt (auf einer oder beiden Seiten des Zwerchfells), ebenso wie die Frage, ob das Lymphom

Knoten und Organe des Lymphsystems (lymphatische Stellen) oder Bereiche außerhalb des Lymphsystems (extranodale oder extralymphatische Stellen) betrifft. Extranodale Stellen sind die Lunge, die Leber, das Blut, das Knochenmark, die Nieren, das Gehirn und die Wirbelsäule (Tabelle 6, Abbildung 3).

Beim HL und den meisten aggressiven NHLs (z. B. DLBCL und periphere T-Zell-Lymphome) geht es bei der Stadieneinteilung weniger um die Heilbarkeit der Erkrankung, als um die Wahrscheinlichkeit der Heilung und das beständige Upstaging durch PET-CT wird wahrscheinlich zu einem Wechsel hin zu intensiveren Erstlinientherapien führen (El-Galaly 2018).

Stadium	Nodale Erkrankung	Extranodale Erkrankung
Anfangsstadium		
I	Ein Lymphknoten oder eine Gruppe angrenzender Knoten	Einzelne extranodale Läsionen ohne nodale Beteiligung
II	Zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells	Stadium I oder II mit begrenzter angrenzender extranodaler Beteiligung
II verbreitert ^b	II wie oben, jedoch als Tumormasse zu definieren	Nicht zutreffend
Fortgeschritten		
III	Lymphknoten auf beiden Seiten des Zwerchfells; Knoten über dem Zwerchfell, mit Beteiligung der Milz	Nicht zutreffend; nodales Stadium II, plus extranodale Beteiligung stellt eine Erkrankung in Stadium IV dar
IV	Zusätzliche nicht angrenzende, extralymphatische Beteiligung	Nicht zutreffend

^a Bei empfänglichen Lymphomen wird das Ausmaß der Erkrankung per PET-CT bestimmt
^b Die Behandlung der II Tumormasse als Anfangs- oder fortgeschrittenes Stadium lässt sich durch die Histologie und eine Reihe von Prognosefaktoren bestimmen.
 Quelle: Cheson 2014; Cheson 2016

Patienten werden grundsätzlich ausgehend von einer Erkrankung im Anfangsstadium (Stadium I und II, keine Verbreiterung) oder im fortgeschrittenen Stadium (Stadium III oder IV) behandelt, wobei die Frage, ob das Stadium II zum Anfangs- oder fortgeschrittenen Stadium zählt, von der Histologie und einer Reihe von Prognosefaktoren abhängt [siehe Module 2 und 3 für detailliertere Informationen zur HL- und NHL-Stadieneinteilung].

Bewertung der Tumormasse

Die Masse wird grundsätzlich über die PET-CT-Bildgebung beurteilt. Die Masse ist ein negativer Prognosefaktor und es besteht kaum Einigkeit über ihre Definition, die erkrankungs-, stadiums- und behandlungsspezifisch ist. Bei diffus großzelligen B-Zell-Lymphom und HL wird die Masse z. B. allgemein als jede nodale oder extranodale Tumormasse mit einem Durchmesser von $\geq 7,5$ cm definiert.

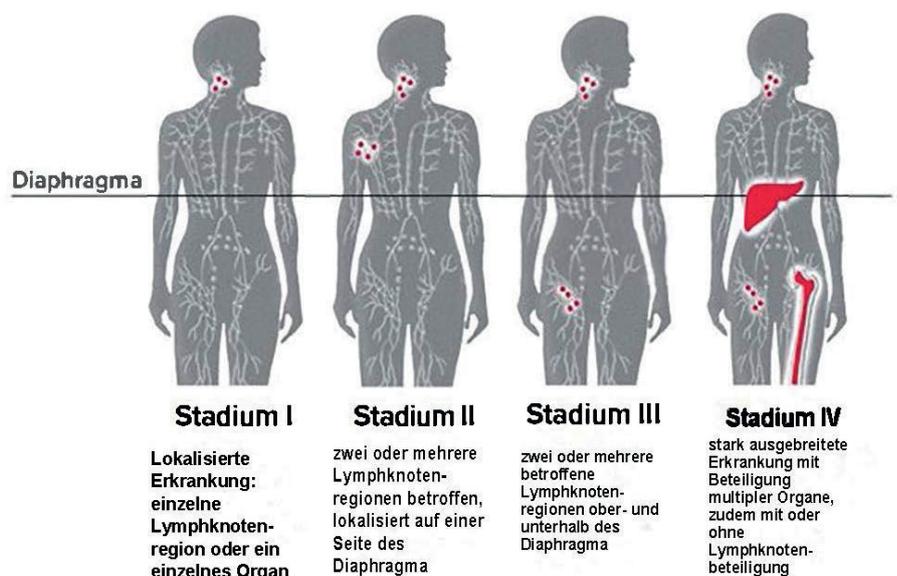


Abbildung 3. Stadieneinteilungsschema für Lymphome. Das Stadium identifiziert die Lage der Erkrankung und gibt nicht an, wie gut oder schlecht ein Patient ggf. auf die Behandlung anspricht. Quelle: Leukemia & Lymphoma Society 2020

Modul I: Lymphome bei Erwachsenen verstehen

Empfohlene Rolle des PET-CT in der Stadieneinteilung:

Das PET-CT sollte zur Stadieneinteilung herangezogen werden, wird jedoch bei Lymphomen mit niedriger FDG-Aktivität nicht routinemäßig empfohlen; das PET-CT kann genutzt werden, um die beste Stelle für eine Knotenbiopsie zu ermitteln.

Ein kontrastmittelverstärktes CT sollte im Rahmen der Stadieneinteilung oder erneuten Stadieneinteilung idealerweise im Rahmen einer einzelnen Visite erfolgen und mit dem PET-CT kombiniert werden; Baseline-Ergebnisse bestimmen, ob ein kontrastmittelverstärktes PET-CT oder ein geringdosiertes PET-CT ohne Kontrastmittel als zusätzliche bildgebende Untersuchung ausreicht.

Die Masse bleibt ein wichtiger Faktor bei einigen Lymphomen; volumetrische Messungen der Tumormasse und der Gesamtumorlast, einschließlich Methoden zur Kombination von Stoffwechselaktivität und anatomischer Größe oder Volumen, sollten als potenzielle Prognoseindikatoren in Erwägung gezogen werden (Barrington 2014).

Bewertung der Organbeteiligung

Das PET-CT wird zur Diagnose der Milzbeteiligung empfohlen, die durch eine homogene Splenomegalie, diffuse Infiltration mit **Miliarläsionen**, fokale noduläre Läsionen oder durch eine große Solitäre Masse gekennzeichnet sein kann. Die Milz kann normal groß sein und dennoch Lymphome enthalten. Eine Vergrößerung der Milz kann auf nicht-lymphomverbundene Ursachen zurückzuführen sein, z. B. eine Erhöhung des Blutvolumens oder die Anwendung von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren. Die Lugano-Klassifizierung setzt einen Schnitt bei Splenomegalien einer vertikalen Länge von mehr als 13 cm.

Die Beurteilung der Lebergröße durch physische Untersuchung oder einen CT-Scan ist keine verlässliche Messung der Leberbeteiligung am Lymphom. Daher werden PET-CT-Scans zur Identifizierung der Leberbeteiligung empfohlen.

Bewertung der Knochenmarksbeteiligung

Wenngleich die Knochenmarksbiopsie als Standard in der Lymphom-Stadieneinteilung gilt, ist die hohe Sensibilität des PET-CT in Bezug auf die Knochenmarksbeteiligung vorzuziehen. Eine Knochenmarksbeteiligung im Anfangsstadium der Erkrankung ohne suggestives PET-Ergebnis ist selten und im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung ist eine Beteiligung ohne krankheitsbedingte Symptome oder andere Belege für eine Erkrankung im fortgeschrittenen Stadium selten. Wenn ein PET-CT durchgeführt wird, ist eine Knochenmarksaspiration/-biopsie zur routinemäßigen Knochenmarksbeurteilung nicht unbedingt erforderlich.

Risikostratifikation

Der Internationale Prognostische Index (IPI) wurde als Modell zur Ergebnisprognose, einschließlich des

Rezidivrisikos, bei Patienten mit Lymphomen auf der Basis der klinischen Eigenschaften der Patienten vor der Behandlung, entwickelt. Der IPI ist eines von mehreren Scoring-Systemen, die zur Beurteilung des Risikos von Lymphomen herangezogen werden [siehe konkrete Informationen in **Module 2 und 3**].

Ansprechkriterien für Lymphome

Das PET-CT ist der Beurteilung durch das CT allein für das Monitoring der Therapie in der Regel überlegen und wird empfohlen, um sowohl das frühe Ansprechen auf die Behandlung zu beurteilen als auch den Remissionsstatus am Ende der Behandlung festzustellen. Am Ende der Behandlung kann der PET-Scan Prognosen zur Remission der Erkrankung bei einigen Lymphomen ermöglichen (Barrington 2017).

FDG kann im Rahmen einer durch die Behandlung verursachten Entzündung aufgenommen werden. Daher sollte zur Minimierung der inflammatorisch bedingten Verstoffwechslung, die bildgebende Untersuchung mindestens drei Wochen (vorzugsweise sechs bis acht Wochen) nach der Chemotherapie am Ende der Behandlung, zwei Wochen nach der Behandlung mit einem Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (G-CSF) und drei Monate nach der Strahlentherapie terminiert werden (Barrington 2017).

Einer der wichtigsten Faktoren, die das Ansprechen auf die Therapie bestimmen, hängt mit der Wirkung der Behandlung auf die Gesamtdimensionen aller Zielläsionen ab. Die Lugano-Lymphom-Ansprechkriterien (**Tabelle 7**) werden dazu gemeinhin herangezogen und schätzen die Tumorlast anhand der Summe der Produkte der längsten perpendikulären Durchmesser, die durch Multiplikation der zwei längsten perpendikulären Durchmesser jeder Zielläsion berechnet wird. Im Gegensatz dazu schätzen die neueren RECIST 1.1-Kriterien (**Tabelle 8**) die Tumorlast anhand der Summe der Durchmesser von Zielläsionen (längster Durchmesser bei nicht nodalen Läsionen und kürzeste Achse bei nodalen Läsionen).

Viele neue zielgerichtete Wirkstoffe können die Glukoseaufnahme und/oder den Stoffwechsel verändern und so ist die Normalisierung des FDG-PET-Scans allein nicht ausreichend, um den Status des **vollständigen Ansprechens** (CR) zu bestimmen, sofern nicht gleichzeitig eine erhebliche Reduzierung (>30 %) der Summe der Durchmesser vorliegt. Darüber hinaus lassen sich **immunmodulierende Wirkstoffe** wie Lenalidomid und neue Immuntherapien wie **Immun-Check-Point-Inhibitoren** zusätzlich zur Zelltherapie mit **chimären Antigenrezeptor-T-Zellen** (CAR-T) mit einer „Pseudoprogression“ assoziieren, die auf die Rekrutierung von Immunzellen zum Ort der Erkrankung zurückzuführen sein kann (Younes 2017). Das bedeutet, dass die Tumorknoten nach der Aktivierung der T-Zellen vorübergehend an Größe zunehmen kann, bevor sie dann schrumpft: Therapien

Modul I: Lymphome bei Erwachsenen verstehen

sollten nicht vorzeitig beendet, sondern vielmehr weitere Scans durchgeführt werden, um das Ansprechen auf die Behandlung zu beurteilen.

führen können, sollte den betreffenden PatientenInnen im fortpflanzungsfähigen Alter vor der Behandlung eine Reproduktionsberatung angeboten und die Inanspruchnahme von Samenbanken, die Entnahme von Eizellen oder Ovarialgewebe zur Kryokonservierung in Erwägung gezogen werden (Eichenauer 2018).

Fertilitäts- und Schwangerschaftsberatung

Da einige Arten von Chemotherapien und abdomineller Strahlentherapien zu dauerhafter Unfruchtbarkeit

Tabelle 7. Kriterien für die Beurteilung des Ansprechens

PET-CT-basiertes Ansprechen				
	CR	PR	SD oder kein Ansprechen	PD
Lymphknoten und extralymphatische Stellen	PET-CT-Score 1, 2 oder 3 ¹ mit oder ohne Restmasse gemäß 5PS oder CT, Zielknoten/nodale Massen müssen auf $\leq 1,5$ cm im LDi schrumpfen	PET-CT-Score 4 oder 5 gemäß 5PS mit reduzierter Aufnahme im Vergleich zur Baseline und Restmasse(n) beliebiger Größe. Im Interim legen diese Ergebnisse ein Ansprechen nahe. Am Ende der Behandlung deuten diese Ergebnisse auf eine Resterkrankung hin.	Ein Wert von 4 oder 5 ohne wesentliche Veränderung der FDG-Aufnahme im Vergleich zur Baseline bei Interim oder Ende der Behandlung.	Ein Wert von 4 oder 5 mit Erhöhung der Intensität der Aufnahme ausgehend von der Baseline und/oder neuen FDG-empfindlichen Foki in Übereinstimmung mit dem Lymphom bei Interims- oder Abschlussbeurteilung
Knochenmarks-beteiligung	Keine Anzeichen für FDG-empfindliche Erkrankung im Knochenmark	Restaufnahme höher als Aufnahme im normalen Knochenmark, jedoch reduziert im Vergleich zur Baseline	Keine Veränderung im Vergleich zur Baseline	Neue/rezidivierende FDG-empfindliche Foki
Neue Läsionen	Keine	Keine	Keine	Neue FDG-empfindliche Fokuse in Übereinstimmung mit dem Lymphom

¹Ein Wert von 3 deutet bei vielen Patienten auf eine gute Prognose bei standardmäßiger Behandlung hin. 5PS: 5-Punkte-Skala (Deauville); CR: vollständiges Ansprechen; CT: Computertomographie; FDG-PET: Fluorodesoxyglucose-Positronenemissionstomographie; LDi: längster Durchmesser; PD: Progression der Erkrankung; PR: anteiliges Ansprechen; SD: stabile Erkrankung.
Quelle: Cheson 2014; Barrington 2017

Tabelle 8. RECIL 2017: Ansprechkategorien basierend auf der Beurteilung von Zielläsionen

% Veränderung der Summe der Durchmesser von Zielläsion ausgehend vom Tiefpunkt					
	CR	PR	MR ¹	SD	PD
% Veränderung im Vergleich zur Baseline	<ul style="list-style-type: none"> Vollständiges Verschwinden aller Zielläsionen und Knoten mit einer Längsachse < 10 mm ≥ 30 % Rückgang der Summe der längsten Durchmesser von Zielläsionen (PR) mit Normalisierung des FDG-PET 	≥ 30 % Rückgang der Summe der längsten Durchmesser von Zielläsionen, jedoch kein CR	≥ 10 % Rückgang der Summe der längsten Durchmesser von Zielläsionen, jedoch kein PR (< 30 %)	< 10 % Rückgang oder ≤ 20 % Anstieg der Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen	<ul style="list-style-type: none"> > 20 % Anstieg der Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen Bei kleineren Lymphknoten von < 15 mm nach der Therapie, ein absoluter Mindestanstieg von 5 mm und der Längendurchmesser sollte bei über 15 mm liegen Auftreten einer neuen Läsion
FDG-PET	Normalisierung des FDG-PET (Deauville-Score 1-3)	Positiv (Deauville-Score 4-5)	Alle	Alle	Alle
Knochenmarks-beteiligung	Nicht beteiligt	Alle	Alle	Alle	Alle
Neue Läsionen	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja oder Nein

¹Eine provisorische Kategorie. CR: vollständiges Ansprechen; CT: Computertomographie; FDG-PET: Fluorodesoxyglucose-Positronenemissionstomographie; MR: geringes Ansprechen; PD: Progression der Erkrankung; PR: anteiliges Ansprechen; SD: stabile Erkrankung
Quelle: Younes 2017

Literaturverzeichnis

- Barrington SF, Kluge R. FDG PET for therapy monitoring in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 44(Suppl 1): 97-110
- Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol* 2014; 32:3048-3058
- Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood* 2016; 128:2489-2496
- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32:3059- 3068
- Cleveland Clinic, Lymphatic System. Abrufbar auf: <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/21199-lymphatic-system#:~:text=Your%20lymphatic%20system%2C%20part%20of,fats%20and%20removing%20cellular%20waste>. Abruf im Juli 2020
- Cueni LN, Detmar M. The lymphatic system in health and disease. *Lymphat Res Biol* 2008; 6:109-122
- de Leval L, Jaffe E. Lymphoma classification. *The Cancer Journal* 2020; 26:176-185
- Eichenaur DA, Aleman BMP, Andre M, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29(Suppl 4):iv19-iv29
- El-Galaly TC, Gormsen LC, Hutchings M. PET/CT for staging; past, present and future. *Semin in Nuc Medicine* 2017; 48:4-16
- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *European J Ca* 2018; 103:356-387
- Kataru RP, Baik JE, Park HJ, et al. Regulation of immune function by the lymphatic system inn lymphedema. *Front Immunol* 2019. Abrufbar auf <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00470>. Abruf im August 2020
- Leukemia & Lymphoma Society 2020. Abrufbar auf: <https://www.lls.org/>. Abruf: August 2020
- Lymphoma Coalition. Abrufbar auf: [https://www.lymphomacoalition.org/lymphoma-in-europe#:~:text=In%202012%2C%20there%20were%20about,%2Dcell%20lymphomas%20\(2%25\)](https://www.lymphomacoalition.org/lymphoma-in-europe#:~:text=In%202012%2C%20there%20were%20about,%2Dcell%20lymphomas%20(2%25)). Abruf: August 2020
- Noonan KA, Huff CA, Davis J, et al. Adoptive transfer of activated marrow-infiltrating lymphocytes induces measurable antitumor immunity in the bone marrow in multiple myeloma. *Science Translational Medicine* 2015; 7(288):288ra78
- Randolph GJ, Ivanov S, Zinselmeyer BH, Scallan JP. The lymphatic system: integral roles in immunity. *Annu Rev Immunol* 2017; 35:31-52
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127:2375-2390
- Warrington R, Watson W, Kim HL, Antonetti FR. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology* 2011; 7(Suppl. 1): S1
- Willemze R, Cerroni L, Kempf W, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood* 2019; 133:1703-1714
- Younes A, Hilden P, Coiffier B, et al. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). *Annals of Oncology* 2017; 28:1436-1447

Modul II: Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen: Diagnose – Stadieneinteilung – Behandlung

Quick Facts

- Wenngleich keine eindeutigen Risikofaktoren für die Entstehung eines Hodgkin-Lymphoms definiert wurden, scheint es so zu sein, dass Menschen mit positivem Test auf das Epstein-Barr-Virus (EBV) ein höheres Risiko haben, an HL zu erkranken.
- Das eindeutige Kennzeichen für das Hodgkin-Lymphom ist die Präsenz von Sternberg-Riesenzellen, bei denen es sich um große, krankhaft veränderte Lymphozyten handelt.
- Die Präsenz von B-Symptomen, die sich häufig bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung zeigen, wirkt sich auf die Prognose aus.
- Chemo- und Strahlentherapie sind die Hauptsäulen der Behandlung und bieten exzellente Überlebensraten, selbst bei Patienten, die im fortgeschrittenen Stadium erkrankt sind.
- Die Standardtherapie für die Erkrankung sowohl im Anfangs- als auch im fortgeschrittenen Stadium sieht Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin (ABVD) vor, ein Schema mit akzeptablem Verhältnis von Wirksamkeit und Toxizität.
- Das Schema Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazine und Prednison eskaliert (escBEACOPP) zeigt Überlebensvorteile gegenüber ABVD.
- Die Überwachung auf Sekundärkomplikationen ist bei Überlebenden des Hodgkin-Lymphoms von großer Bedeutung. Das Risiko, an einer Herz-Kreislauf-Erkrankung und sekundären Malignomen zu versterben, steigt im Laufe der Zeit.
- Die PET-geleitete Behandlung verbessert weiter die Ergebnisse, einschließlich der Reduzierung von behandlungsbedingten Nebenwirkungen.

Modul II: Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen: Diagnose – Stadieneinteilung – Behandlung

- A. Überblick über das Hodgkin-Lymphom (HL)
 - B. Epidemiologie und Pathogenese
 - C. Klassifizierung
 - D. Klinische Präsentation und anfängliche Abklärung
 - E. Stadieneinteilung und Risikobeurteilung
 - F. Behandlung
 - 1. Überlegungen zur HL-Behandlung
 - 2. Erstbehandlung bei Erkrankung im Anfangs-, mittleren und fortgeschrittenen Stadium
 - 3. Behandlung bei nicht auf die Therapie ansprechender/rezidivierender Erkrankung
 - G. Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung
 - H. Nachverfolgung, langfristige Implikationen und Überleben
 - I. Zukunftsperspektive der HL-Therapie
- Literaturverzeichnis

Modul II: Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen: Diagnose – Stadieneinteilung – Behandlung

Überblick über das Hodgkin-Lymphom (HL) bei Erwachsenen

Das Hodgkin-Lymphom (auch als HL, Hodgkinsche Krankheit und Lymphogranulomatose bezeichnet) ist eine klar definierte bösartige Erkrankung des Lymphsystems. Sir Thomas Hodgkin entdeckte und beschrieb das HL erstmals im Jahr 1832. Beim HL ist die Präsenz von bösartigen Hodgkin- und Sternberg-Riesenzellen (HRS) krankheitsdefinierend. Diese Zellen wurden erstmals 1898 von Carl Sternberg und anschließend im Jahr 1902 von Dorothy Reed beschrieben. Der Ursprung von HRS-Zellen sind höchstwahrscheinlich die B-Zellen des Keimzentrums (Renner 2018).

Epidemiologie und Pathogenese

HL ist eine relativ seltene Erkrankung mit drei bis fünf neuen Fällen/100.000 Einwohnern und macht ca. 10 % der Fälle von neu diagnostizierten Lymphomen in den USA aus (Shanbhag 2018). Gemäß SEER-Daten wird es 2020 in den USA schätzungsweise 8.480 neue HL-Fälle geben, was 0,5 % aller neuen Krebsfälle ausmacht (SEER, 2020). Die geschätzte HL-Inzidenz in Europa lag 2018 bei 2,7 % mit einer Mortalitätsrate von 0,5 % (alle Altersgruppen) (ECIS 2020). Die globale Schätzung der neuen HL-Fälle lag 2018 bei 79.790 (0,4 % aller Krebsarten) mit geschätzt 26.167 Todesfällen (0,3 % aller durch Krebs verursachten Todesfälle) (Bray 2018).

Der Großteil der Patienten mit der Diagnose HL ist männlich und das mittlere Alter bei der Diagnose liegt bei 39 Jahren, mit einer höheren Frequenz bei Menschen im Alter von 20 bis 34 Jahren, die nahezu ein Drittel der neu diagnostizierten Patienten ausmachen (Shanbhag 2018). Eine zweite altersbezogene erhöhte Inzidenz ist das Auftreten von HL bei Erwachsenen im Alter von > 55 Jahren (Ansell 2018).

Die HL-Ätiologie ist noch weitgehend unklar und es gibt keine klar definierten Risikofaktoren für die Krankheit. Infektionserreger, insbesondere das Epstein-Barr-Virus (EBV) können an der Pathogenese beteiligt sein. Die genauen Zahlen variieren, jedoch geht aus den meisten Daten hervor, dass bis zu 30 % der klassischen HL-Fälle (cHL) auch EBV-Proteine aufweisen können. Ebenso steigt das Risiko des Entstehens von cHL nach einer EBV-Infektion. Der genaue Mechanismus, der zu HL nach einer EBV-Infektion führen kann, ist jedoch unbekannt. Weitere Faktoren im Zusammenhang mit der Entwicklung von HL umfassen die Immunsuppression, die mit dem Humanen Immundefizit Virus (HIV), im Zusammenhang mit einer hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) oder nach einer Transplantation eines soliden Organs entsteht, sowie die genetische Prädisposition (d. h. familiäre Vorgeschichte mit HL).

Klassifizierung

Es gibt zwei verschiedene HL-Krankheitsentitäten, basierend auf Morphologie und **Immunhistochemie**: das klassische HL (cHL) und das seltene noduläre lymphozyten-prädominante HL. Über 90 % der Fälle sind cHL-Fälle; das cHL verhält sich wie ein aggressives Neoplasma, während das lymphozyten-prädominante HL in den meisten Fällen eine indolente Biologie hat (Shanbhag 2018). In diesem Kapitel geht es um das cHL.

Beim cHL ist die neoplastische Zelle die Sternberg-Riesenzelle. Diese Zellen umfassen nur 1 bis 2 % der gesamten Tumorzellmasse. Der restliche Teil besteht aus einer Reihe reaktiver, gemischter Entzündungszellen, bestehend aus Lymphozyten, Plasmazellen, Neutrophilen, Eosinophilen und Histozyten. Sternberg-Riesenzellen sind große, krankhaft veränderte Lymphozyten, die mehr als einen Zellkern enthalten können.

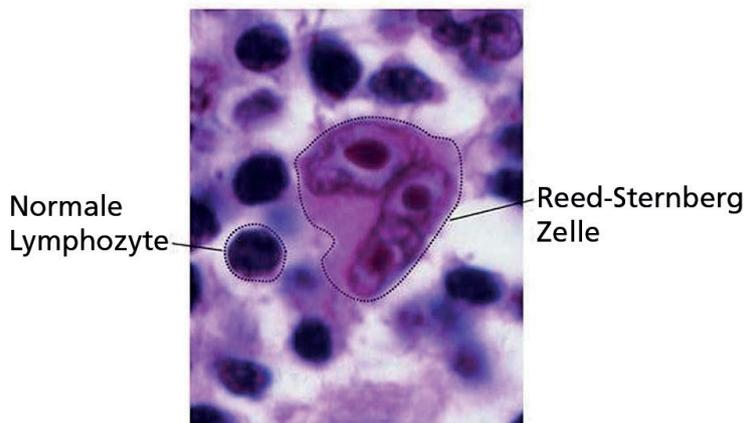


Abbildung 1. Darstellung einer normalen Lymphozyte und einer Sternberg-Riesenzelle. Bild zur Verfügung gestellt vom National Cancer Institute.

Die Hodgkin- und Sternberg-Riesenzellen bleiben dauerhaft positiv auf CD30 und CD15, gelegentlich positiv auf CD20 und negativ auf CD45. CD30 ist ein Marker der Lymphozytenaktivierung, der durch reaktive und bösartige lymphoide Zellen ausgedrückt wird und ursprünglich als Zelloberflächenantigen auf Sternberg-Riesenzellen identifiziert wurde. CD15 ist ein Marker für spät aktivierte Granulozyten, Monozyten und T-Zellen, der normalerweise nicht durch Zellen der B-Linie ausgedrückt wird.

Das klassische HL hat vier histologische Subtypen, mit jeweils eigenen klinischen Besonderheiten (**Tabelle 1**).

Modul II: Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen: Diagnose – Stadieneinteilung – Behandlung

Tabelle 1. Subtypen des klassischen Hodgkin-Lymphoms

Noduläre Sklerose: der häufigste Subtyp, der über 90 % der cHL-Fälle ausmacht und eher junge Erwachsene betrifft; zeigt sich in der Regel als lokalisierte Erkrankung, die die zervikale, die supraklavikuläre und mediastinale Region betrifft; bessere Gesamtprognose als bei anderen cHL-Subtypen
Gemischtzellig: trifft auf 20 % bis 30 % der cHL-Fälle zu; häufiger bei Patienten mit HIV-Infektion; in der Regel assoziiert mit Erkrankungen im fortgeschrittenen Stadium und mit schlechterer Prognose
Lymphozytenarm: geringe Inzidenz (<1 % der Fälle); tritt hauptsächlich bei älteren Patienten sowie bei Patienten mit erworbenem Immunschwäche-Syndrom auf; symptomatische extensive Erkrankung ohne periphere Lymphadenopathie zu Beginn; aggressiver Erkrankungsverlauf im Vergleich zu anderen cHL-Subtypen, ungünstige Prognose
Lymphozytenreich: macht ca. 5 % aller cHL-Fälle aus; ähnlich dem nodulären lymphozyten-prädominanten HL, wenngleich die Sternberg-Riesenzellen einen klassischeren Immunphänotyp aufweisen, der cHL entspricht; Patienten mit Tendenz zu peripherer Adenopathie ohne massenhafte mediastinale Beteiligung, tritt in der Regel im frühen Stadium der Erkrankung auf; günstige Prognose

Klinische Präsentation und anfängliche Abklärung

Eine Reihe gutartiger und bösartiger lymphoider Proliferationen können histologische Eigenschaften zeigen, die einem HL ähneln, was deutlich macht, wie wichtig eine vollständige klinische Anamnese und eine geeignete Exzisionsbiopsie für die richtige Diagnose sind (Wang 2019). Um die Diagnose zu bestätigen, ist es erforderlich, die bösartige Sternberg-Riesenzelle, die ihren Ursprung in der folliculären B-Zelle des Keimzentrums hat, innerhalb des geeigneten zellulären Umfelds normaler reaktiver Lymphozyten, Eosinophile und Histozyten über die Lymphknotenbiopsie zu identifizieren.

Die meisten Patienten, die mit cHL vorstellig werden, haben eine in der Regel schmerzfreie supradiaphragmatische Lymphadenopathie (Tabelle 2). Ein Großteil der Patienten zeigt eine zervikale, anterior-mediastinale, supraklavikuläre und axillare Lymphknotenbeteiligung; inguinale Bereiche sind seltener betroffen (siehe Modul

1). Mediastinale Tumormassen können recht groß werden, bevor die Diagnose gestellt wird. Wenngleich angrenzende Lymphknotengruppen am häufigsten beteiligt sind, kann ein HL auch extranodales Gewebe betreffen, entweder durch direkte Invasion oder hämatogene Streuung. Die häufigsten extranodalen Stellen sind die Milz, die Lunge, die Leber und das Knochenmark.

Etwa ein Drittel der Patienten zeigt B-Symptome, die häufig bei Patienten mit einer Erkrankung im fortgeschrittenen Stadium oder mit tumorbedingter Mediastinalverbreiterung auftreten und prognostisch sind und daher in den Stadieneinteilungssystemen inbegriffen sind.

„B“ Symptome:

- Fieber, Schüttelfrost
- Starker Nachtschweiß
- Gewichtsverlust >10 % des Körpergewichts
- Erschöpfung, Juckreiz und alkoholinduzierte Schmerzen

(Ansell 2018; Eichenauer 2018; Cheson 2014)

Tabelle 2. Diagnostische Abklärung des Hodgkin-Lymphoms

Anamnese und körperliche Untersuchung	Diagnose	Radiologische/bildgebende Untersuchungen	Vorbehandlungsuntersuchungen
Präsenz von B-Symptomen: Erschöpfung, Juckreiz, alkoholinduzierte Schmerzen Messung der nodalen Gruppen, der Größe der Leber und Milz unterhalb des Rippenbogens in der Medioklavikularlinie	Lymphknotenbiopsie (oder Biopsie eines anderen Organs mit mutmaßlicher Beteiligung)	PET-CT mit FDG des ganzen Körpers CT-Scan des Thorax, Halses, Abdomens Röntgen-Thorax	Großes Blutbild; ESR; Blutchemie; HBV-, HCV- und HIV-Screening EKG Echokardiographie Lungenfunktionstest Reproduktionsberatung Serum-Schwangerschaftstest
CT: Computertomographie; EKH: Elektrokardiogramm; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; FDG: Fluorodeoxyglukose; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; PET: Positronenemissionstomographie Übernommen von: Eichenauer 2018			

Der Mediastinaltumor, häufig ein ungünstiger Prognosefaktor bei Patienten mit HL im Anfangsstadium, wird meistens anhand des mediastinalen Masseverhältnisses (MMR) gemessen. Das MMR ist das Verhältnis der maximalen Breite der Masse und des maximalen intrathorakalen Durchmessers: Jede Masse mit

einem MMR > 0,33 wird als tumorbedingte Mediastinalverbreiterung betrachtet. Eine andere Definition der Verbreiterung ist ein einzelner Knoten oder eine nodale Masse im Durchmesser von ≥ 10 cm (Cheson 2014). In der Praxis werden auch andere Definitionen verwendet.

Modul II: Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen: Diagnose – Stadieneinteilung – Behandlung

Stadieneinteilung und Risikobeurteilung

Das Stadieneinteilungssystem nach Ann Arbor kann für die anatomische Verteilung des Ausmaßes der Erkrankung herangezogen werden, umfasst jedoch überholte Vorgehensweisen, wie die Leberbiopsie, die Laparotomie und die Stanzbiopsie des Knochenmarks für die anfängliche Stadieneinteilung. Die Stadieneinteilung und Ansprechbeurteilung nach Lugano, die auf der Ann-Arbor-Klassifikation basiert, ist noch recht neu und wird noch nicht universell akzeptiert. Das Stadium der Erkrankung ist nur eine Komponente der Faktoren der Prognoseindizes, die häufig für die Risikostratifikation in der Vorbehandlung und die Auswahl der Therapie herangezogen werden (Shanbhag 2018). Das Stadieneinteilungssystem für HL-Patienten basiert auf:

- der Frage, ob die betroffenen Lymphknoten auf beiden Seiten des Zwerchfells liegen,
- der Anzahl der betroffenen Stellen,
- der Frage, ob die betroffenen Stellen vergrößert sind,
- der Frage, ob es angrenzende extranodale Beteiligungen oder eine disseminierte extranodale Ausbreitung der Erkrankung gibt und

- der Präsenz von typischen systemischen Symptomen (B-Symptomen (Ansell 2018)).

Bei den meisten Lymphomen ist das FDG-PET-CT (Fluorodeoxyglukose-Positronenemissionstomographie-Computertomographie) aufgrund seiner Empfindlichkeit und Genauigkeit die bevorzugte Methode der cHL-Stadieneinteilung (siehe Modul 1). Das PET-CT kann extranodale Beteiligungen genauer erkennen als das CT allein, sowohl im Knochenmark als auch in anderen Organen (El-Galaly 2018). Diese Methode hat auch beständigen Einfluss auf die Stadieneinteilung, mit einem Upstaging von ca. 15 % bis 25 % der Patienten und einem Downstaging von nur einer kleinen Minderheit der Patienten. Die Tendenz zum Upstaging ist wichtig, weil HL eine Erkrankung ist, bei der sich die Behandlung im Anfangsstadium wesentlich von der im fortgeschrittenen Stadium unterscheidet. Die 5-Punkte-Deauville-Skala wird verwendet, um PET-Ergebnisse zu Stadieneinteilungszwecken zu interpretieren (siehe Modul 1).

Die Behandlung basiert auf der Einteilung von Patienten in Erkrankung im Anfangs-/Frühstadium, im mittleren Stadium oder im fortgeschrittenen Stadium (Stadium III oder IV) (Tabelle 3).

Tabelle 3. Definition von Anfangs-, mittlerem und fortgeschrittenem Stadium des Hodgkin-Lymphoms gemäß EORTC/LYSA und GHSG		
Therapiegruppe	Stadium gemäß EORTC/LYSA	Stadium gemäß GHSG
Anfangs-/Frühstadium	I bis II ohne Risikofaktoren (supradiaphragmatisch)	I bis II ohne Risikofaktoren
Mittleres Stadium	I bis II mit ≥ 1 Risikofaktoren (supradiaphragmatisch)	I, II „A“ mit ≥ 1 Risikofaktoren II B mit Risikofaktoren C und/oder D, jedoch nicht A/B
Fortgeschrittenes Stadium	III bis IV	II „B“ mit Risikofaktoren A und/oder B III bis IV
Risikofaktoren ¹	A: große mediastinale Tumormasse ² B: Alter ≥ 50 Jahre C: erhöhte ESR ³ D: ≥ 4 nodale Bereiche ⁴	A: große mediastinale Tumormasse ² B: extranodale Erkrankung C: erhöhte ESR ³ D: ≥ 3 nodale Bereiche ⁴

¹ Risikofaktoren werden von verschiedenen professionellen Organisationen und Studiengruppen unterschiedlich definiert
² Große mediastinale Tumormasse: Verhältnis Mediastinum zu Thorax $\geq 0,35$ (EORTC/LYSA); mediastinale Tumormasse größer als ein Drittel der maximalen Thoraxbreite (GHSG).
³ Erhöhte ESR: > 50 mm/h ohne B-Symptome, > 30 mm/h mit B-Symptomen (B-Symptome: Fieber, Nachtschweiß, ungeklärte Gewichtsabnahme > 10 % im Verlauf von 6 Monaten)
⁴ Nodale Bereiche: Beteiligung von ≥ 4 von 5 supradiaphragmatischen nodalen Bereichen (EORTC/LYSA); Beteiligung von ≥ 3 von 11 nodalen Bereichen auf beiden Seiten des Zwerchfells (GHSG)
 Suffix „A“: keine erkennbaren B-Symptome; Suffix „B“: Präsenz von B-Symptomen
 EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; GHSG: Deutsche Hodgkin Studiengruppe; HL: Hodgkin-Lymphom; LYSA: Lymphoma Study Association
 Quelle: Eichenauer 2018

Modul II: Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen: Diagnose – Stadieneinteilung – Behandlung

Die Patientenprognose basiert weitgehend auf dem Stadium der Erkrankung und verschiedenen Prognosefaktoren, die von verschiedenen wichtigen kooperativen Gruppen (z. B. Deutsche Hodgkin Studiengruppe, European Organization for Research and Treatment of Cancer [EORTC]) unterschiedlich bewertet werden können.

Bei Patienten mit HL im fortgeschrittenen Stadium, tumorbedingter Mediastinalverbreiterung und anderen traditionellen Prognosevariablen lässt sich das Ergebnis weniger genau prognostizieren. Für diese Patienten wurde der Internationale Prognose-Score (IPS) entwickelt und in klinischen Studien evaluiert (Hasenclever 1998) (Tabelle 4). Den Studienergebnissen zufolge erleben 42 % Patienten mit fünf oder mehr Faktoren eine progressionsfreie Zeit von fünf Jahren, während Patienten ohne negative Prognosefaktoren mit einer Wahrscheinlichkeit von 84 % über einen Zeitraum von fünf Jahren hinaus progressionsfrei bleiben (Hasenclever 1998).

Tabelle 4. Internationaler Prognose-Score (IPS) für HL im fortgeschrittenen Stadium

Risikofaktoren	Kategorisierung basierend auf der Anzahl der Risikofaktoren ¹
Alter ≥ 45 Jahre Erkrankung in Stadium IV Männlich Leukozytose: WBK > 15.000 g/l Lymphopenie: Lymphozytenanzahl < 0,6 g/l oder < 8 % des WBK Serumalbumin < 4 g/l Hämoglobin < 10,5 g/l	Gutes Risiko: IPS 0-1 Mittleres Risiko: IPS 2-3 Schlechtes Risiko: IPS 4-7
¹ Für jeden vorhandenen Risikofaktor wird ein Punkt vergeben Quelle: Hasenclever 1998	

Behandlung

Überlegungen zur HL-Behandlung

Das Hodgkin-Lymphom ist eine Erfolgsgeschichte in der Krebstherapie mit einer 1-Jahres-Überlebensrate von 92 % und einer geschätzten 5-Jahres-Überlebensrate von 86 %. Selbst bei Patienten mit HL im fortgeschrittenen Stadium sind die Ergebnisse der modernen Behandlungsansätze sehr gut. Chemotherapie und Strahlentherapie sind die Hauptsäulen der cHL-Behandlung. Die Standardtherapie für die Erkrankung sowohl im Anfangs- als auch im fortgeschrittenen Stadium sieht Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin (ABVD) vor, ein Schema mit exzellentem Verhältnis von Wirksamkeit und Toxizität (Tabelle 5). Bei zwei Untergruppen von Patienten zeigen sich jedoch weiterhin prävalent schlechtere Ergebnisse nach der Standardtherapie, nämlich bei Patienten, die

älter als 60 Jahre sind, sowie bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen (Spinner 2018). Die 5-Jahres-Überlebensrate von erwachsenen Patienten mit der Diagnose cHL liegt bei 87,4 % (Daten von 2010 bis 2016, SEER 2020).

Die Verfolgung moderner Behandlungsstrategien führt dazu, dass 80 % bis 90 % der HL-Patienten eine dauerhafte Remission erreichen und als geheilt betrachtet werden können. Wenngleich das Risiko eines Rezidivs bei cHL nach zwei Jahren abnimmt, kommt es bei bis zu 30 % der Patienten mit Erkrankung im fortgeschrittenen Stadium und 5 % bis 10 % der Patienten mit cHL im mittleren Stadium zu einem Rezidiv (Haggood 2016).

Es wird aufgrund der verzögerten toxischen Wirkung debattiert, ob die Strahlentherapie für alle Patienten erforderlich ist oder nicht, insbesondere in Bezug auf Patienten mit HL im Anfangsstadium. Der PET-geleitete, an das Ansprechen angepasste Behandlungsansatz, der häufig zur Deeskalation der Therapie führt, kann von Nutzen sein, um das Ziel der Maximierung der Heilung bei gleichzeitiger Minimierung der Toxizität der Therapie zu erreichen.

Die prädominanten Faktoren, die die anfängliche Wahl der Therapie bestimmen, sind:

- anatomisches Stadium der Erkrankung (Anfangs- - fortgeschrittenes Stadium)
- Präsenz von schlechten Prognosefaktoren
- Präsenz von konstitutionellen Symptomen
- Präsenz von tumorbedingter Mediastinalverbreiterung (Ansell 2018).

Grundsätzlich kombiniert die Anfangsbehandlung verkürzte Zyklen der Kombinationschemotherapie, gefolgt von einer Bestrahlung beteiligter Bereiche bei Patienten mit Erkrankung im Anfangsstadium und längere Zyklen der Chemotherapie ohne Strahlentherapie für Patienten im fortgeschrittenen Stadium (Ansell 2018).

Wenngleich die Zentren unterschiedlichen Standardansätzen der Therapie folgen können, kommt ABVD (Tabelle 5) häufig zum Einsatz, um eine als günstig eingestufte Erkrankung zu behandeln.

Tabelle 5. Das ABVD-Schema beim Hodgkin-Lymphom

	Dosis	Tage
Doxorubicin	25 mg/m ² iv	1 + 15
Bleomycin	10 mg/m ² iv	1 + 15
Vinblastin	6 mg/m ² iv	1 + 15
Dacarbazin	375 mg/m ² iv	1 + 15
Rezyklieren: Tag 29 ABVD: Doxorubicin/Bleomycin/Vinblastin/Dacarbazin; iv: intravenös		

Modul II: Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen: Diagnose – Stadieneinteilung – Behandlung

Ein alternatives Erstlinienschema ist Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin und Prednison eskaliert (escBEACOPP), das im Vergleich zu ABVD Vorteile in Bezug auf das progressionsfreie Überleben aufweist (Tabelle 6). Aufgrund des ungünstigen Risiko-Nutzen-Verhältnisses dieses Schemas, das z. B. auf ein erhöhtes Risiko schwerer akuter Toxizität und sekundärer Malignome zurückzuführen ist, kommt dieses Schema jedoch nicht universell zur Anwendung. Wie bei jeder krebsbezogenen Behandlungsentscheidung sind die Vor- und Nachteile des Schemas unter Berücksichtigung des Risikos und Nutzens für den einzelnen Patienten abzuwägen.

Tabelle 6. Das escBEACOPP-Schema beim Hodgkin-Lymphom

	Dosis	Tage
Bleomycin	10 mg/m ² iv	8
Etoposid	200 mg/m ² iv	1 to 3
Doxorubicin	35 mg/m ² iv	1
Cyclophosphamid	1250 mg/m ² iv	1
Vincristin	1.4 mg/m ² iv ¹	8
Procarbazi	100 mg po	1 to 7
Prednison	40 mg po	1 to 14
G-CSF	sc	From day 8

¹ Maximale absolute Dosis von 2 mg Vincristin
 Rezyklieren: Tag 22
 escBEACOPP: Bleomycin/Etoposid/Doxorubicin/Cyclophosphamid/Vincristin/Pro-Carbazin/Prednison in eskalierter Dosis; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; iv: intravenös; po: oral; sc: subkutan

Erstbehandlung bei Erkrankung im Anfangs-, mittleren und fortgeschrittenen Stadium

Erkrankung im Anfangs-/Frühstadium

Die Stadien I und II gelten als Erkrankung im Anfangsstadium. Es wurde nachgewiesen, dass die Kombinationstherapie, bestehend aus einem kurzen Chemotherapiezyklus, gefolgt von einer Strahlentherapie zu verbesserter Tumorkontrolle im Vergleich zur Strahlentherapie als Monotherapie führt (Abbildung 2) (Eichenauer 2018). Es wird debattiert, ob die Strahlentherapie bei ausgewählten Patienten mit vollständigem metabolischem Ansprechen beim Interim-PET ausgelassen werden kann, wengleich verfügbare Daten einheitlich einen PFS-Vorteil (Progressionsfreie Überleben) für Patienten belegen, die trotz negativem Interim-PET eine Kombinationstherapie erhalten haben. Die Ergebnisse einer systematischen Prüfung nach Cochrane ergaben, dass die Chemotherapie plus Strahlentherapie zu einem verbesserten PFS im Vergleich zur Chemotherapie allein führt, wengleich die Kombination von Strahlentherapie mit der Chemotherapie wenig oder keine Auswirkungen auf das OS (Gesamtüberleben) hat (Blank 2017). In der klinischen Studie RAPID hatten Patienten mit HL im Anfangsstadium ohne tumorbedingte Mediastinalverbreiterung und mit negativem PET-Ergebnis nach drei ABVD-Zyklen eine sehr gute Prognose sowohl mit als auch ohne Konsolidierungsstrahlentherapie (Radford 2015). Derzeit herrscht keine Einigkeit darüber, welche Patientengruppe sicher mit Chemotherapie allein behandelt werden kann.

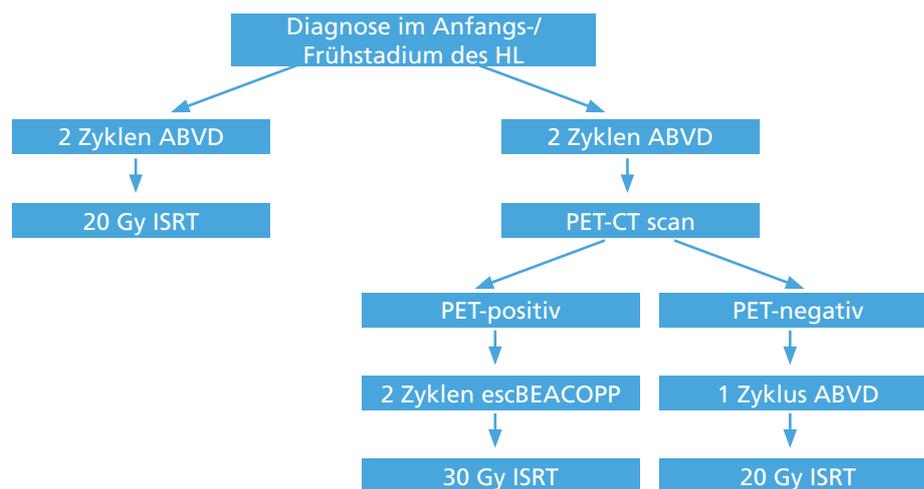


Abbildung 2. Therapeutischer Algorithmus für das neu diagnostizierte HL im Anfangsstadium bei Patienten ≤ 60 Jahren Die Abbildung enthält einen Ansatz, der nicht durch das Interim-PET geleitet wird, basierend auf der Studie der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (links), und einen PET-geleiteten Ansatz, basierend auf der EORTC-Studie (rechts). ABVD: Doxorubicin/Bleomycin/Vinblastin/Dacarbazin; escBEACOPP: Bleomycin/Etoposid/Doxorubicin/Cyclophosphamid/Vincristin/Pro-Carbazin/Prednison in eskalierter Dosis; ISRT: Strahlentherapie der betroffenen Stelle Übernommen von: Eichenauer 2018

Modul II: Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen: Diagnose – Stadieneinteilung – Behandlung

Erkrankung im mittleren Stadium

Die Erkrankung im mittleren Stadium kennzeichnet das HL im Anfangsstadium mit Risikofaktoren wie der An- oder Abwesenheit von tumorbedingter Mediastinalausbreitung

und der An- oder Abwesenheit von B-Symptomen. In der Regel wird die Erkrankung hier mit Kombinationsansätzen behandelt (**Abbildung 3**). Eine frühzeitige Intensivierung der Behandlung scheint die Prognose bei Patienten mit positivem Interim-PET (Deauville-Score ≥ 3) zu verbessern.

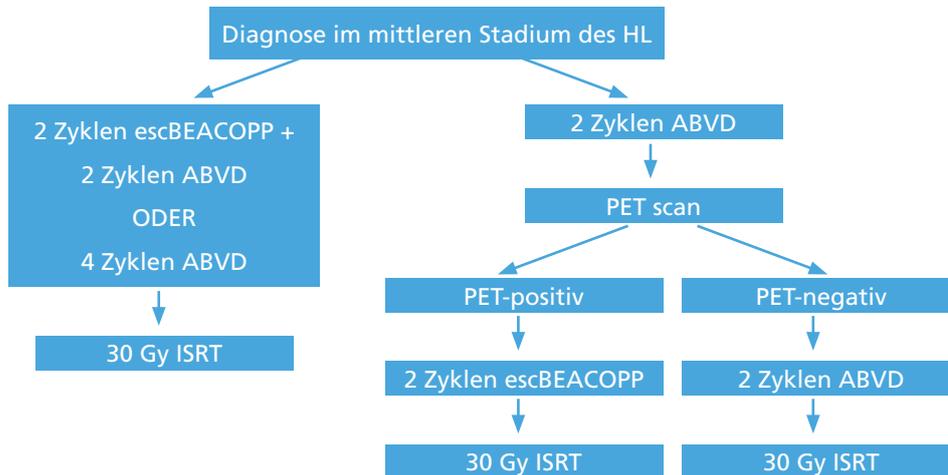


Abbildung 3. Therapeutischer Algorithmus für das neu diagnostizierte HL im mittleren Stadium bei Patienten ≤ 60 Jahren Die Abbildung enthält einen Ansatz, der nicht durch das Interim-PET geleitet wird, basierend auf der Studie der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (links), und einen PET-geleiteten Ansatz, basierend auf der EORTC-Studie (rechts). ABVD: Doxorubicin/Bleomycin/Vinblastin/Dacarbazin; BEACOPPesc: Bleomycin/Etoposid/Doxorubicin/Cyclophosphamid/Vincristin/Pro-Carbazin/Prednison in eskalierter Dosis; ISRT: Strahlentherapie der betroffenen Stelle Übernommen von: Eichenauer 2018

Erkrankung im fortgeschrittenen Stadium

Im Allgemeinen wird das HL im Stadium III und IV als fortgeschrittene Erkrankung betrachtet, wenngleich Patienten im Stadium II B (Stadium II mit B-Symptomen) in zwei europäische klinische Studien zur Behandlung von HL im fortgeschrittenen Stadium aufgenommen wurden (Engert 2017; Johnson 2016a). Gemäß einer aktuellen Publikation (Advani 2019) gibt es zwei Strategien für die Erstlinientherapie von HL im fortgeschrittenen Stadium: Start mit ABVD und dann Eskalation oder Deeskalation, ausgehend vom Ergebnis des Interim-PET oder Start mit BEACOPP eskaliert, Durchführung eines Interim-PET und dann Entscheidung zum nächsten Behandlungsschritt (**Abbildung 4**). Das ABVD-Schema, das erstmals vor über 40 Jahren beschrieben wurde, erzielt Heilungsraten von

70 % bis 80 %, ähnlich der Raten, die bei komplexeren Schemata mit mehreren Medikamenten beobachtet werden (Johnson 2016a). Die Nutzung der PET-CT-Auswertung als Anleitung für die Behandlung (nachfolgend beschrieben) ermöglicht die Anpassung der Behandlungsintensität. Beispielsweise ermöglichte in der GSHG-Studie (**Abbildung 4**) ein negatives PET-CT eine Reduzierung auf vier Zyklen escBEACOPP, ohne Einschränkung der Wirksamkeit, jedoch mit Reduzierung der behandlungsbedingten Nebenwirkungen (Borchmann 2017). In der RATHL-Studie (**Abbildung 4**) wurde Bleomycin nach einem negativen Interim-PET-CT-Scan nach zwei ABVD-Zyklen weggelassen, was zu einer niedrigeren Inzidenz von pulmonaler Toxizität, jedoch nicht zu wesentlich geringerer Wirkung führte (Johnson 2016a).

Modul II: Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen: Diagnose – Stadieneinteilung – Behandlung

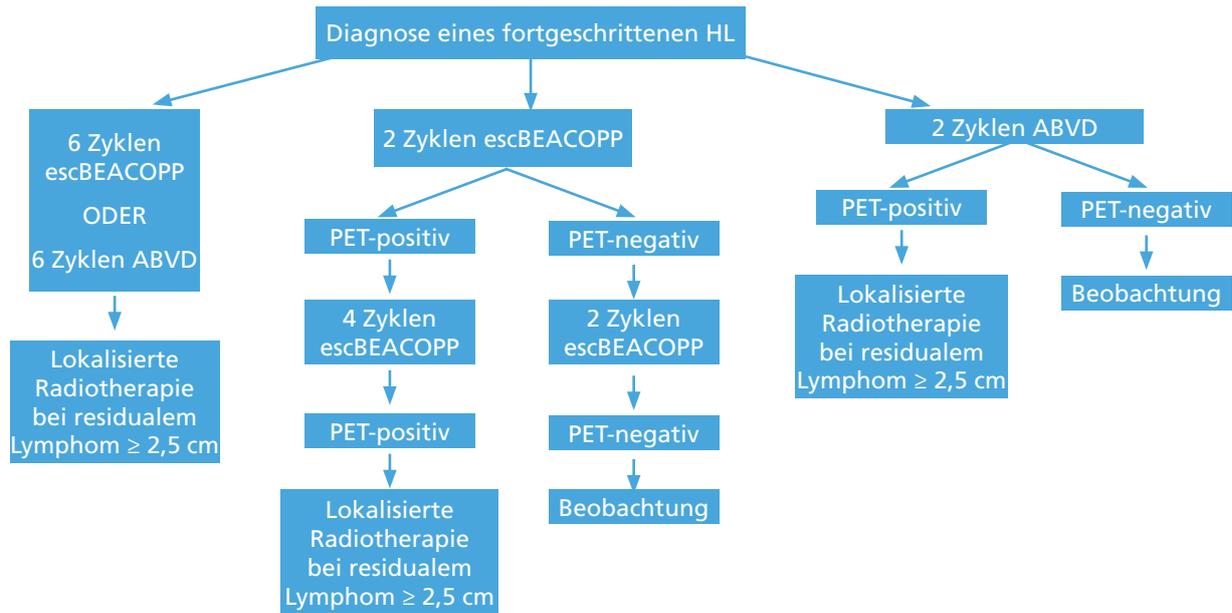


Abbildung 4. Therapeutischer Algorithmus für das neudiagnostizierte HL im fortgeschrittenen Stadium bei Patienten ≤ 60 Jahren
Die Abbildung enthält einen Ansatz, der nicht durch das Interim-PET geleitet wird (links) und zwei PET-geleitete Ansätze, basierend auf der GHSG HD18-Studie (Mitte) (Borchmann 2017) und der RATHL-Studie (rechts) (Johnson 2016a). ABVD: Doxorubicin/Bleomycin/Vinblastin/Dacarbazin; AVD: Doxorubicin/Vinblastin/Dacarbazin; escBEACOPP: Bleomycin/Etoposid/Doxorubicin/Cyclophosphamid/Vincristin/Procarbazine/Prednison in eskalierter Dosis; CT: Computertomographie; GHSG: Deutsche Hodgkin Studiengruppe; HL: Hodgkin-Lymphom; PET: Positronenemissionstomographie; RT: Strahlentherapie Übernommen von: Eichenauer 2018

Es folgen Beispiele für individualisierte Behandlungsschemata bei Behandlungsstrategien, die in Abhängigkeit vom Interim-PET angepasst werden:

In drei klinischen Studien startete die Behandlung mit zwei ABVD-Zyklen, dann wurde ein Interim-PET durchgeführt, gefolgt von einem Wechsel zu BEACOPP eskaliert bei Patienten mit positivem PET, vorausgesetzt, die PFS-Raten lagen bei 75 % bis 87 % und das Gesamtüberleben (OS) weit über 90 %. Patienten mit positivem Interim-PET hatten PFS-Raten von 60 % bis 65 % (Press 2016; Johnson 2016b; Gallamini 2018).

Alternativ: Start der Behandlung mit BEACOPP; Patienten mit negativem Interim-PET werden zu ABVD und solche mit positivem PET-Ergebnis bleiben bei BEACOPP eskaliert. Die Ergebnisse mit diesem Schema sind ebenfalls sehr gut, wenngleich die Ergebnisse bei Patienten mit positivem PET-Ergebnis nach vier Zyklen BEACOPP eskaliert schlecht waren (Casanovas 2019).

Ein weiterer Behandlungsansatz für die Erkrankung im fortgeschrittenen Stadium ist Brentuximab Vedotin (BV), kombiniert mit AVD als Erstlinientherapie. Die primäre Prophylaxe mit Wachstumsfaktorunterstützung (G-CSF) wird bei BV-AVD empfohlen.

Die Checkpoint-Inhibitoren, Nivolumab und Pembrolizumab, werden bezüglich des Einsatzes in der Erstlinientherapie bei neu diagnostizierten Patienten mit fortgeschrittenem cHL untersucht (Ramchandren 2019). Kombinationsstrategien bestehend aus Checkpoint-Inhibitoren und konventioneller Chemotherapie zeigten Wirkung bei nicht auf die Therapie ansprechender/rezidivierender Erkrankung. Es bleiben viele Fragen zu Checkpoint-Inhibitoren unbeantwortet, z. B. die Definition

der besten Modalität für die Beurteilung des Ansprechens, die Bestätigung einer Strategie für die Modifizierung der Therapie, basierend auf dem Ansprechen, die Validierung der Ansprechendpunkte in Immuntherapien und die Identifizierung von prädiktiven Biomarkern für das Ansprechen (Khurana 2020).

Behandlung bei nicht auf die Therapie ansprechender/rezidivierender Erkrankung

Stammzelltransplantation

Die meisten cHL-Patienten werden im Rahmen der Erstlinientherapie geheilt, wobei jedoch bei einem erheblichen Anteil der Patienten (insbesondere Patienten mit Erkrankung im fortgeschrittenen Stadium) ein Rezidiv auftritt oder sie primär nicht auf die Behandlung ansprechen, trotz Fortschritten in der Chemo-/Strahlenkombinationstherapie und bei der risikoangepassten Behandlungseskalation (Shanbhag 2018). Die hämatopoetische Stammzelltherapie ist der Versorgungsstandard für Patienten mit rezidivierendem HL und Chemosensibilität gegenüber der Salvage-Therapie; autologe Stammzelltransplantation (ASCT) bei denjenigen ohne vorherige Autotransplantation und allogene Transplantation (allo-SCT) bei denjenigen nach fehlgeschlagener vorherige Autotransplantation (Duarte 2019). Die Transplantation bietet erhebliche Verbesserungen der Ergebnisse im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie allein und kann zur Heilung bei etwa der Hälfte der Patienten mit rezidivierender oder nicht auf die Behandlung ansprechender Erkrankung führen (Majhail 2006).

Modul II: Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen: Diagnose – Stadieneinteilung – Behandlung

Salvage-Behandlungsschemata wie Dexamethason/hoch dosiertes Cytarabin/Cisplatin (DHAP), Ifosfamid/Gemcitabin/Vinorelbin (IGEV) oder Ifosfamid/Carboplatin/Etoposid (ICE) werden verabreicht, um vor der ASCT die Tumorlast zu reduzieren und die Stammzellen zu mobilisieren (Eichenaue 2018). Ein negatives PET-Ergebnis sollte das Ziel der Salvage-Therapie sein, weil ein **vollständiges metabolisches Ansprechen** vor der hochdosierten Chemotherapie und ASCT mit einem verbesserten klinischen Ergebnis in Verbindung gebracht wird. Bei bestimmten Patienten kann die Strahlentherapie vor der ASCT von Nutzen sein.

Ein Rezidiv nach ASCT tritt in der Regel frühzeitig auf (71 % aller Fälle innerhalb eines Jahres nach der Transplantation, 90 % innerhalb von zwei Jahren [Moskowitz 2015]). Patienten mit Progression der Erkrankung nach ASCT haben durchgehend ein schlechtes Ergebnis und die Behandlungsoptionen sind begrenzt. Zu den Chemotherapieoptionen zählen Vinorelbin und Gemcitabin bei zuvor stark behandelten Patienten; die Dauer des Ansprechens ist jedoch leider kurz (Ansell 2018). Nivolumab, ein human-monoklonaler PD-1-ausgerichteter Antikörper, hat Aktivität bei Patienten mit rezidivierender oder nicht auf die Behandlung ansprechender Erkrankung nach ASCT gezeigt. Eine weitere Behandlungsoption ist Brentuximab-Vedotin. Diese Behandlung wurde als Zweitlinientherapie bei rezidivierendem oder nicht auf die Behandlung ansprechendem HL untersucht, entweder sequenziell oder in Kombination mit anderen Schemata, auch vor der ASCT (NCCN 2020).

Allo-SCT mit myeloablativer Konditionierung wird mit niedrigeren Rezidivraten bei Patienten mit rezidivierender oder nicht auf die Behandlung ansprechender Erkrankung assoziiert (NCCN 2020) und kann das langfristige Rezidivieren der Erkrankung über den Graft-versus-Tumor-Effekt kontrollieren. Das rezidivfreie Überleben nach drei Jahren lag bei 50 % und das Gesamtüberleben nach drei Jahren entsprach der Metaanalyse (Rashidi 2016). Die transplantationsbedingte Mortalität ist niedriger, wenn das konditionierende Schema weniger intensiv ist, und es wurden exzellente Ergebnisse mit nicht myeloablativen allogenen Transplantationen unter Gabe von Cyclophosphamid nach der Transplantation erzielt (Eichenaue 2018). Der Anti-PD-1-Wirkstoff Nivolumab kann ein schnelles Auftreten der schweren und behandlungsresistenten Graft-versus-Host-Krankheit (GvHD) induzieren, wenn er als Behandlung der rezidivierenden Erkrankung nach einer allogenen Transplantation verabreicht wird (Herbaux 2017; Haverkos 2017). Und während Piliplimumab vor der Allo-SCT verabreicht werden kann, können PD-1-Inhibitoren das Risiko einer akuten GvHD nach der Transplantation erhöhen (Merryman 2017).

Immuntherapie

Eine weitere neue Behandlung für Patienten mit mehreren Rezidiven sind die Anti-PD-1-Wirkstoffe Nivolumab und Pembrolizumab, die für die Behandlung dieser Patientengruppe zugelassen wurden. Checkpoint-Inhibitoren werden nicht mit den Toxizitäten der traditionellen zytotoxischen Therapie assoziiert, bergen jedoch das Risiko autoimmuner Nebenwirkungen in Bezug auf das Ansprechen der hyperaktiven T-Zellen.

Die Palliativtherapie mit einer auf Gemcitabin basierenden Chemotherapie und/oder regionalen Strahlentherapie kann zufriedenstellende Ergebnisse in Bezug auf die Lebensqualität und das verlängerte Überleben von Patienten mit mehreren Rezidiven bringen, wenn es keine weiteren Behandlungsoptionen gibt.

Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung

Das PET-CT kommt nicht nur während der Stadieneinteilung sondern auch bei der Beurteilung des Ansprechens am Ende der Therapie umfassend zum Einsatz (**siehe Modul 1**). In mehreren Studien konnte nachgewiesen werden, dass ein **vollständiges Ansprechen** beim Interim-PET-Scan nach zwei oder vier ABVD-Zyklen prädiktiv für ein günstiges Ergebnis, unabhängig vom Internationalen Prognose-Score (IPS) für die Risikogruppe, ist. Im Gegensatz dazu kann ein positives Interim-FDG-PET nach zwei Behandlungszyklen in eine Intensivierung der Therapie münden; ein positives PET am Ende der Behandlung kann zu einer zusätzlichen Konsolidierungsstrahlentherapie der positiven Stellen führen. Ein positives PET an jedem Punkt kann auf die Notwendigkeit der Wiederholung der Biopsie hindeuten, um das Fortbestehen der Erkrankung zu bestätigen oder auszuschließen (Ansell 2018).

Die PET-Beurteilung des Ansprechens auf die Behandlung basierend auf der 5-Punkte-Deauville-Skala [**siehe Modul 1**] hat prognostischen Wert und ist ein wichtiger Aspekt der risikoadaptierten, individualisierten Behandlungsstrategien bei HL im Anfangsstadium (Barrington 2020). Follow-up, Long-term Implications and Survivorship

Nachverfolgung, langfristige Implikationen und Überleben

Die Überwachung von Sekundärkomplikationen ist für cHL-Überlebende von großer Bedeutung. Während das Rezidivrisiko im Verlauf der Zeit sinkt, steigt das Risiko, an einer Herz-Kreislauf-Erkrankung und sekundären Malignomen zu versterben. Neuere Therapieschemata,

Modul II: Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen: Diagnose – Stadieneinteilung – Behandlung

insbesondere reduzierte Strahlungs Dosen und Feldgrößen können das Risiko von Sekundärkomplikationen senken: Retrospektive Analysen weisen darauf hin, dass sowohl die Strahlentherapie dosierung als auch die Feldgröße und die Intensität der Chemotherapie (insbesondere Alkylierungsmittel und Etoposide) mit einer erhöhten Inzidenz von Sekundärmalignomen korrelieren (Swerdlow 2011). Trotz weniger toxischer Behandlung haben cHL-Patienten im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung ein dauerhaft erhöhtes Todesrisiko (Hapgood 2016). Die folgenden Praktiken werden von der European Society of Medical Oncology (ESMO) bezüglich der Nachverfolgung von Patienten empfohlen:

- Die Nachverfolgung sollte regelmäßig erfolgen, um das Wiederaufflammen der Erkrankung und therapiebedingte Nachwirkungen zu erkennen.
- Verlaufsanalysen, körperliche Untersuchungen und Laboranalysen sollten im ersten halben Jahr alle drei Monate, bis zum vierten Jahr alle sechs Monate und anschließend jährlich durchgeführt werden.
- Die Funktion der Schilddrüse sollte jährlich überprüft werden, wenn eine Strahlentherapie im Halsbereich verabreicht wurde.
- Testosteron- und Östrogenspiegel sollten überwacht werden, insbesondere bei jüngeren Patienten, die eine intensive Chemotherapie erhalten haben.
- Nach der Behandlung sollte aufgrund eines erhöhten Risikos des Entstehens von hämatologischen und soliden Sekundärmalignomen regelmäßig ein Krebs-Screening durchgeführt werden.
- Weibliche Patienten, die zum Zeitpunkt der Brust- oder Achselhöhlenbestrahlung jünger als 40

Literaturverzeichnis

Advani RH. Updates in treatment strategies for Hodgkin Lymphoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2019; 17:1411-1413

Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Amer J Hematol* 2018; 93:704-715

Barrington SF, Phillips EH, Counsell N, et al. Positron emission tomography score has greater prognostic significance than pretreatment risk stratification in early-stage Hodgkin lymphoma in the UK RAPID study. *J Clin Oncol* 2020; 37:1732-1741

Barrington SF, Kirkwood AA, Franceschetto A et al. PET-CT for staging and early response: results from the Response-Adapted Therapy in Advanced Hodgkin Lymphoma study. *Blood* 2016; 127:1531-1538

Jahre waren, sollten jährlich eine Mammographie erhalten, beginnend acht bis zehn Jahre nach der Strahlentherapie. Diejenigen, die jünger als 30 Jahre waren, sollten zusätzlich zur Mammographie ein MRT der Brust erhalten (Eichenauer 2018).

Langfristige Auswirkungen der Behandlung und Empfehlungen für die Nachverfolgung von Lymphom-Patienten werden in **Modul 4** ausführlich besprochen.

Zukunftsperspektive der HL-Therapie

Das PET als Werkzeug zur Feststellung des Ansprechens auf die Therapie wird weiter untersucht und entwickelt. In diesem Zusammenhang stellen sich zwei Fragen: Wird die Modifikation der Therapie, basierend auf den Interim-PET-Ergebnissen die Auswahl von Patienten für die Behandlungseskalation oder -deeskalation ermöglichen und werden diese Modifikationen zur Verbesserung der Ergebnisse führen (Advani 2019)? Neue immuntherapeutische Ansätze für die cHL-Behandlung, die derzeit untersucht werden, umfassen monoklonale CD30-spezifische Antikörper, antikörperbasierte Strahlenimmuntherapien, antikörperbasierte Immuntherapien (z. B. Brentuximab Vedotin) und PD-1-blockierende Antikörper in Kombination mit anderen etablierten oder neuen Therapien (Renner 2018). Ebenso stellen neue zelluläre Therapien wie die Reprogrammierung von (autologen) T-Zellen mit CAR-Targeting des CD30-Antigens einen vielversprechenden Ansatz dar, wie auch die Kombination von CD30-spezifischen CAR T-Zellen und PD-1-blockierenden Antikörpern (Renner 2018).

Blank O, von Tresckow B, Monsef I, Specht L, Engert A, Skoetz N. Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for adults with early stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, DOI:10.1002/14651858.CD007110.pub3

Borchmann P, Goergen H, Kobe C et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet* 2017; 390:2790-2802

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2018; 68:394-424

Casanovas RO, Bouabdallah R, Brice P, et al. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomized, multicenter, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019; 20:202-215

Modul II: Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen: Diagnose – Stadieneinteilung – Behandlung

- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano Classification. *J Clin Oncol* 2014; 32:3059-3067
- Duarte RF, Labopin M, Bader P, et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transpl* 2019; 54:1525-1552
- Eichenauer DA, Aleman BMP, Andre M, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29(Suppl 4):iv19-iv29
- El Galaly TC, Gormsen LC, Hutchings M. PET/CT for staging; past, present and future. *Sem Nuc Med* 2017; 48:4-16
- Engert A, Goergen H, Markova J et al. Reduced-intensity chemotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Hemasphere* 2017; 1:e5
- Engert A, Plutschow A, Eich HT et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 640-652
- European Cancer Information System (ECIS). Abruf auf <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/index.php>, Juni 2020
- Gallamini A, Tarella C, Viviani S, et al. Early chemotherapy intensification with escalated BEACOPP in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma with a positive interim positron emission tomography/computed tomography scan after two ABVD cycles: long-term results of the GITIL/FIL HD 0607 trial. *J Clin Oncol* 2018; 36:454-462
- Haggood G, Zheng Y, Sehn LH, et al. Evaluation of the risk of relapse in classical Hodgkin lymphoma at event-free survival time points and survival comparison with the general population in British Columbia. *J Clin Oncol* 2016; 34:2493-2500
- Hasenclever D, Diehl V, Armitage J, Assouline D, Björkholm M, Brusamolino E et al. A Prognostic Score for Advanced Hodgkin's disease. *NEJM* 1998 Nov 19; 339(21): 1506-14.
- Haverkos BM, Abbott D, Hamadani M, et al. PD-1 blockade for relapsed lymphoma post-allogeneic hematopoietic cell transplant: high response rate but frequent GVHD. *Blood* 2017; 130:221-228
- Herbaux C, Gauthier J, Brice P, et al. Efficacy and tolerability of nivolumab after allogeneic transplantation for relapsed Hodgkin lymphoma. *Blood* 2017; 129:2471-2478
- Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2016a; 374:2419-2429
- Johnson P, Trotman J, Federico M. Interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2016b; 375:999-1000
- Khurana A, Armand P, Ansell SM. Checkpoint inhibition therapy as possible frontline therapy for Hodgkin lymphoma. *Leukemia & Lymphoma* 2020; <https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1709832>
- Majhail NS, Weisdorf DJ, Defor TE, et al. Long-term results of autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:1065-1072
- Merryman RW, Kim HT, Zinzani PL, et al. Safety and efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplant after PD-1 blockade in relapsed/refractory lymphoma. *Blood* 2017;129:1380-1388
- National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER). Heruntergeladen von: <https://seer.cancer.gov/>, Abruf im Juni 2020
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hodgkin Lymphoma. Version 2.2020. Heruntergeladen von: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Abruf im Juni 2020.
- Press OW, Li H, Schoeder H, et al. US Intergroup trial of response-adapted therapy for stage III to IV Hodgkin lymphoma using early interim fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging: Southwest Oncology Group SO816. *J Clin Oncol* 2016; 34:2020:2027
- Radford J, Illidge T, Counsell N, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015; 372:1598-1607
- Ramchandren R, Domingo-Domenech E, Rueda A, et al. Nivolumab for newly diagnosed advanced-stage classic Hodgkin lymphoma: safety and efficacy in the phase II CheckMate 205 study. *J Clin Oncol* 2019; 37:1997-2007
- Rashidi A, Ebadi M, Cashen AF. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51:521-528
- Renner C, Stenner F. Cancer immunotherapy and the immune response in Hodgkin Lymphoma. *Frontiers in Oncology* 2018; 8:193. doi: 10.3389/fonc.2018.00193
- Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: a review and update on recent progress. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:116-132
- Spinner MA, Advani RH. Risk-adapted therapy for advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Hematol Am Soc Hematol Educ Prog* 2018; 30:200-206
- Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, et al. Second cancer risk after chemotherapy for Hodgkin's lymphoma: a collaborative British cohort study. *J Clin Oncol* 2011; 29:4096-4104
- Wang H-W, Balakrishna JP, Pittaluga S, Jaffe ES. Diagnosis of Hodgkin lymphoma in the modern era. *Br J Haemat* 2019; 184:45-59

Quick Facts

- Non-Hodgkin-Lymphome können indolent bis sehr aggressiv sein, treten in nahezu allen Körperteilen auf, neigen zur Unvorhersehbarkeit, was die Verbreitung im Körper angeht, und treten häufiger bei älteren Erwachsenen auf.
- Die beiden NHL-Hauptsubtypen, ausgehend von der Zelllinie aus der sie sich entwickeln, sind B-Zell-Lymphome und T-Zell-Lymphome.
- Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) macht ca. ein Drittel aller Lymphome aus, ist aggressiv und hat zahlreiche Subtypen. T-Zell-Lymphome sind relativ selten.
- Patienten können bei Vorstellung asymptomatisch sein und vergrößerte Lymphknoten können als Zufallsbefund festgestellt werden; Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust können prognostisch für das längerfristige Ergebnis sein oder nicht.
- Beobachten und Abwarten ist der Standard beim ersten Auftreten für Patienten mit indolenten NHL-Typen.
- Die Standardtherapie für das unbehandelte DLBCL ist ein 21-Tage-Schema aus Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (R-CHOP).
- Die übliche Therapie beim aggressiven nodalen peripheren T-Zell-Lymphom ist Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin und Prednison (CHOP), wengleich günstige Ergebnisse mit CHOP + Etoposid (CHOEP) erzielt wurden.

Modul III: Non-Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen: Diagnose – Stadieneinteilung – Behandlung

- A. Überblick über das Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)
- B. Epidemiologie und Pathogenese
 - 1. B-Zell-Lymphom: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
 - 2. T-Zell-Lymphom: peripheres T-Zell-Lymphom
- C. Klassifizierung von Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL)
- D. Erste Bewertung des Non-Hodgkin-Lymphoms
 - 1. Diagnose und Abklärung
 - 2. Klinische Manifestationen
 - 3. Tumormasse
- E. Stadieneinteilung und Risikobeurteilung
- F. Behandlung
 - 1. Behandlungsüberlegungen beim Non-Hodgkin-Lymphom
 - 2. Behandlung des B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphoms
 - i. Erstlinientherapie
 - ii. Behandlung bei nicht auf die Therapie ansprechender/
rezidivierender Erkrankung
 - 3. Behandlung des T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphoms
 - i. Erstlinientherapie
 - ii. Behandlung bei nicht auf die Therapie ansprechender/
rezidivierender Erkrankung
- G. Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung
- H. Nachverfolgung, langfristige Implikationen und Überleben
- I. Zukunftsperspektive der HL-Therapie

Literaturverzeichnis

Anhang 1

Modul III: Non-Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen: Diagnose – Stadieneinteilung – Behandlung

Überblick über das Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)

Das Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) stellt eine große Bandbreite von Krebsarten des Immunsystems dar, die von besonders indolenten bis hin zu den aggressivsten Malignomen reichen; der Umfang der klinischen Ressourcen ist ein entscheidender Faktor für die Sicherstellung der richtigen Diagnose (Miranda-Filho 2019). Das NHL kann in nahezu jedem Körperteil auftreten, einschließlich der Leber, des Knochenmarks und der Milz. Im Vergleich zum Hodgkin-Lymphom lässt sich das NHL schlechter vorhersagen, was die Verbreitung im Körper anbetrifft, zudem ist es zum Zeitpunkt der Diagnose unregelmäßig lokalisiert, weist häufig extranodale Stellen auf und hat eine schlechtere Prognose (Rademaker 2007).

Epidemiologie und Pathogenese

Die geschätzte Inzidenz aller NHL-Typen in Europa lag 2018 bei 18,5 % mit einer Mortalitätsrate von 7,4 % (alle Altersgruppen) (ECIS 2020). Gemäß SEER-Daten wird es 2020 in den USA schätzungsweise 77.240 neue NHL-Fälle geben, was 4,3 % aller neuen Krebsfälle ausmacht (SEER, 2020). Die globale Schätzung der neuen NHL-Fälle lag 2018 bei 509.393 (2,8 % aller Krebsarten) mit geschätzt 248.724 Todesfällen (2,6 % aller durch Krebs verursachten Todesfälle) (Bray 2018).

Wenngleich das NHL alle Altersgruppen betreffen kann, erfolgt ein Großteil der NHL-Diagnosen bei älteren Patienten; die Inzidenzspitzenwerte liegen bei 75 Jahren und älter (Cancer Research UK 2020; Miranda-Filho 2019). Die relative Häufigkeit bestimmter NHL-Subtypen variiert geographisch.

Die beiden NHL-Hauptsubtypen, ausgehend von der Zelllinie, aus der sie sich entwickeln, sind B-Zell-Lymphome und T-Zell-Lymphome. Etwa 85 % bis 90 % der NHL-Fälle entstehen aus B-Zellen; der verbleibende Teil entweder aus T-Zellen oder natürlichen Killerzellen (NK-Zellen). Die Reife der B- oder T-Zelle gibt auch die Art des sich entwickelnden Lymphoms vor.

Zu den häufigsten B-Zell-Lymphom-Arten zählen:

- diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) (eine detaillierte Beschreibung folgt unten)
- Burkitt-Lymphom
- chronisch lymphatische Leukämie
- follikuläres Lymphom
- Mantelzelllymphom

Zu den T-Zell-Lymphom-Arten gehören:

- peripheres T-Zell-Lymphom (PTCL) (eine detaillierte Beschreibung folgt unten)
- anaplastisch-großzelliges systemisches Lymphom
- angioimmunoblastisches Lymphom
- Vorstufe des T-lymphoblastischen Lymphoms/Leukämie

Fortschritte bei der Sequenzierung der nächsten Generation und bei Genexpressionsprofiltechniken tragen zum derzeitigen Verständnis der NHL-Pathogenese bei. Ähnlich wie bei anderen Krebsarten zählen zu den genetischen Läsionen, die am NHL beteiligt sind, die Aktivierung von Protoonkogenen und die Disruption von Tumorsuppressorgenen. Das Genom von Lymphom-Zellen ist relativ stabil. Chromosomale Translokationen stellen den Hauptmechanismus der Aktivierung von Protoonkogenen dar. Diese Translokationen sind durch Wiederauftreten innerhalb einer spezifischen klinisch-pathologischen NHL-Kategorie gekennzeichnet und sind klonal in jedem Tumor vertreten. Das typische Ergebnis einer Translokation ist die deregulierte Expression eines Protoonkogens (Evans 2003).

Die Faktoren, die sich möglicherweise auf das Risiko des Entstehens eines NHL auswirken, wurden umfassend untersucht. Zu diesen Faktoren zählen: Immunkrankheiten, Arzneimittel, Infektionen, Lebensstil, Genetik, ethnischer Hintergrund, Familienanamnese und berufliche Faktoren (Armitage 2017). Übergewicht ist ein Risikofaktor für DLBCL (Castillo 2014). Bestimmte Subtypen von NHL-Lymphomen (z. B. Burkitt-Lymphom, MALT [schleimhautassoziiertes lymphatisches Gewebe], splenische Marginalzone) werden mit Infektionen assoziiert, einschließlich des Epstein-Barr-Virus, Helicobacter pylori und des Hepatitis-C-Virus. Das NHL tritt häufiger bei immunsupprimierten Patienten auf, z. B. Patienten mit HIV/AIDS oder Organspendeempfängern.

Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom

Etwa 12,5 % der hämatologischen Malignome sind diffuse großzellige B-Zell-Lymphome (DLBCL); DLBCL machen 30 % bis 35 % aller Lymphome aus (SEER 2020). Das DLBCL ist aggressiv, wächst schnell in den Lymphknoten und häufig auch in der Milz, der Leber, dem Knochenmark oder anderen Organen mit einem geschätzten relativen 5-Jahres-Überleben von 63,8 % (2010-2016) und 5,6 pro 100.000 neuen Fällen pro Jahr (SEER 2020).

Das DLBCL hat zahlreiche Subtypen, darunter einige Hochrisikohistologien wie hochgradige, nicht näher bezeichnete (NNB) B-Zell-Lymphome und hochgradige B-Zell-Lymphome mit MYC- und BCL2- und/oder BCL6-

Modul III: Non-Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen: Diagnose – Stadieneinteilung – Behandlung

Rearrangements, auch als Double- (DHL) oder Triple-Hit-Lymphome (THL) bezeichnet. Das primär mediastinale B-Zell-Lymphom und das transformierte folliculäre Lymphom sind seltene, aber wichtige Subtypen.

Zu den identifizierten Risikofaktoren für das Entstehen eines DLBCL zählen eine familiäre Lymphom-Vorgeschichte, Autoimmunerkrankungen, HIV, Hepatitis-C-Virus-Seropositivität, hohe Körpermasse als junger Erwachsener und bestimmte berufliche Expositionen (Morton 2014).

Peripheres T-Zell-Lymphom

Periphere T-Zell-Lymphome (PTCLs) sind eine heterogene Gruppe von Tumoren, die aus der neoplastischen Transformation reifer (d.h. post-thymischer) T-Lymphozyten oder reifer NK-Zellen entstehen. PTCLs sind selten und machen ca. 10 % bis 15 % aller NHLs aus (d'Amore 2015). Die klinischen epidemiologischen, morphologischen, immunphänotypischen, zytogenetischen und molekularen Eigenschaften von PTCLs sind hoch variabel (Pizzi 2018); der prävalenteste Subtyp sind periphere T-Zell-Lymphome, die nicht näher benannt sind, die ca. 30 % aller peripheren T-Zell-Fälle ausmachen. PTCLs sind die am wenigsten verstandene NHL-Form.

In der asiatischen Bevölkerung scheint es eine höhere PTCL-Prävalenz zu geben, wahrscheinlich aufgrund des endemischen Auftretens des Epstein-Barr-Virus (EBV). Das Verhältnis männlich/weiblich liegt bei 2:1 und das mittlere Alter bei Diagnose liegt zwischen 60 und 70 Jahren, wenngleich sowohl das Geschlecht als auch das Altersmuster je nach PTCL-Subtyp variieren. Rezidivierende Translokationen, somatische Mutationen, Host-Tumor-Interaktionen, virale Infektionen, Dysregulierung von Signalpfaden, epigenetische regulatorische Muster und/oder der Stoffwechsel zählen zu den Faktoren, die an der Pathogenese des peripheren T-Zell-Lymphoms beteiligt sein können.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) teilt das PTCL in drei Gruppen ein: nodal (etwa 60 % der Fälle), extranodal (etwa 40 % der Fälle) und leukämisch sowie aggressiv und indolent.

Klassifizierung von Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL)

Das NHL-Klassifizierungsschema ist komplex und entwickelt sich beständig weiter. Das Klassifizierungsschema für Lymphome der WHO umfasst Informationen aus klinischen Befunden, Morphologie, Immunphänotypisierung und molekularer Genetik (Swerdlow 2016). Diese Klassifizierung benennt derzeit 65 NHL-Subtypen (siehe Anhang 1).

Das NHL wird weiter nach der Aggressivität der Erkrankung klassifiziert. Die NHL-Kategorisierung als niedriger Malignitätsgrad (indolent) oder hoher Malignitätsgrad (aggressiv) ist hilfreich für die Bestimmung des wahrscheinlichen natürlichen Verlaufs und des Managements der Erkrankung (Al-Naeeb 2018).

Indolente NHL-Typen haben eine relativ gute Prognose, wenngleich sie in fortgeschrittenen klinischen Stadien in der Regel nicht heilbar sind. Der Ansatz für die meisten Patienten mit asymptomatischer, indolenter Erkrankung heißt Beobachten und Abwarten; eine Behandlung ist unter Umständen nie erforderlich (Ardeschna 2003). Ein indolentes NHL im Anfangsstadium (Stadium I und II) kann letztlich allein mit einer Strahlentherapie effektiv behandelt werden. Lymphom-Arten mit niedrigem Malignitätsgrad oder indolente Formen können sich im Lauf der Zeit zu Formen mit höherer Malignität entwickeln. Die meisten indolenten Typen sind von der Morphologie her nodulär (oder folliculär). Neben dem folliculären Lymphom zählen zu den weiteren NHL-Arten mit niedrigem Malignitätsgrad:

- Mantelzelllymphom
- Marginalzonenlymphom
- kleinzellige lymphatische/chronisch lymphatische Leukämie
- lymphoplasmatisches Lymphom
- kutanes Lymphom

Das aggressive NHL oder das NHL mit hohem Malignitätsgrad neigt dazu, schneller zu wachsen als das NHL mit niedrigem Malignitätsgrad. Eine signifikante Anzahl der Patienten mit aggressivem NHL-Typ kann mit intensiven Kombinationschemotherapien, die eine Heilungschance von 50 % bieten, geheilt werden. Der Großteil der Rezidive tritt in den ersten zwei Jahren nach der Therapie auf. Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) ist der am häufigsten auftretende aggressive NHL-Typ. Weitere Typen sind das Burkitt-Lymphom und das periphere T-Zell-Lymphom.

Die Klassifizierung von T-Zell-Lymphomen folgt einem Rahmen basierend auf der Unterscheidung zwischen Lymphozyten des angeborenen Immunsystems, die nicht antigenspezifisch sind, und denen des adaptiven Immunsystems, die antigenspezifisch sind (Armitage 2017). Relativ spezifische klinische Eigenschaften, morphologische Aspekte, Immunphänotypen und wiederkehrende genetische Veränderungen charakterisieren häufig viele der Entitäten von T-Zell-Lymphomen.

Siehe Modul 1 für weitere Informationen zu Klassifizierungsschemata von Lymphomen.

Modul III: Non-Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen: Diagnose – Stadieneinteilung – Behandlung

Erste Bewertung des Non-Hodgkin-Lymphoms

Diagnose

Die NHL-Diagnose sollte von einem hämatopathologischen Labor mit Erfahrung in der morphologischen Interpretation und der Kapazität zur Durchführung der gesamten Reihe erforderlicher **phänotypischer** und molekularer Untersuchungen gestellt werden. Bluttests sind für die NHL-Diagnose nicht spezifisch und routinemäßige Blutuntersuchungen können unauffällig sein. Eine Lymphknoten-Exzisionsbiopsie ist für die definitive Diagnose erforderlich. Die Abklärung sollte Laboruntersuchungen umfassen (großes Differentialblutbild, umfassendes metabolisches Panel, Messungen des Serum-LDH-Spiegels) (NCCN 2020). Ein Hepatitis-B-Test vor der Initiierung der Therapie wird für Patienten empfohlen, die anti-CD20 monoklonal-antikörper-basierte (MAB) Schemen erhalten werden; Messung der Harnsäure sowie Serum-Beta-2-Mikroglobulin und ein Hepatitis-C-Test können hilfreich sein (NCCN 2020) (**Tabelle 1**).

Genetische Eigenschaften, die durch **Zytogenetik** oder **Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung** (FISH) bestimmt werden, sind für die Definition bestimmter NHL-Subtypen wichtig geworden. Die Feststellung von Viren, insbesondere des Epstein-Barr-Virus, des HHV-8-Virus (humanes Herpesvirus 8, das mit allen Formen des Kaposi-Sarkoms assoziiert wird) und des HTLV1 (humanes T-Zell-Leukämievirus) kann erforderlich sein, um eine bestimmte Diagnose zu etablieren (NCCN 2020a).

Die **Immunhistochemie** (IHC) ist für die Differenzierung verschiedener NHL-Subtypen für das Stellen einer Diagnose erforderlich.

Die CD10-Expression entweder durch Durchflusszytometrie oder Immunchemie muss für jedes B-Zell-Lymphom ermittelt werden, weil dies ein bestimmender Faktor für die Unterscheidung zwischen verschiedenen häufigen B-Zell-Lymphomen ist. Die CD30-Expression sollte bei großen B-Zell-Lymphomen in Erwägung gezogen werden.

Entdeckungen, die das Verständnis von genetischen Störungen bei großzelligen Lymphomen vorantreiben, haben die DLBCL-Diagnose in präzisere Kategorien beständig verfeinert. Es wurden Fortschritte bei der Identifizierung von DLBCL-Subtypen, basierend auf dem Zellursprung oder molekularen und **immunphänotypischen** Eigenschaften erzielt. Die Vertiefung des Verständnisses der komplexen Pathogenese von DLBCL-Subtypen hat zu Bemühungen geführt, die Therapie zielgerichtet zu gestalten, mit variierendem Erfolg; es gibt nur begrenzt Daten zur Nutzung des Subtyps der Erkrankung für die Differenzierung der Therapie (Liu 2019).

Bei T-Zell-Lymphomen spielen Informationen über T-Zell-Rezeptorgene und den Zellursprung eine wichtige Rolle, sowohl für die Tumorbilogie als auch das klinische Verhalten, was die klinische Relevanz dieser Informationen angesichts einer wachsenden Zahl zielgerichteter therapeutischer Optionen unterstreicht (d'Amore 2015).

Siehe **Modul 1** für weitere Informationen zu Diagnoseverfahren, die bei Lymphomen häufig zum Einsatz kommen.

Tabelle 1. Essenzielle und hilfreiche (unter bestimmten Bedingungen) diagnostische Abklärungsverfahren bei NHL

Essenzielle Verfahren und Tests:	Anamnese und körperliche Untersuchung Leistungsstatus Beurteilung von B-Symptomen Großes Blutbild, Blutchemie, einschließlich Lactatdehydrogenase (LDH), Harnsäure Hepatitis-B-Test ¹ Exzisions- oder Inzisionsbiopsie des Knotens/Lymphoms Adäquate Immunphänotypisierung zur Etablierung der Diagnose PET/CT des ganzen Körpers Karyotyp oder FISH Berechnung des Internationalen Prognoseindex (IPI)
Hilfreiche Verfahren und Tests:	Molekularanalyse zur Feststellung klonaler T-Zell-Antigenrezeptoren (TCR) ² HIV-, Hepatitis-C-Test CT von Hals und Kopf EBV-Test ² Echokardiogramm (falls Anthracyclin-Chemotherapie indiziert) Knochenmarksbiopsie (in bestimmten Fällen) Lumbalpunktur (bei Verdacht auf ZNS-Erkrankung)
¹ diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; ² peripheres T-Zell-Lymphom ZNS: zentrales Nervensystem; FISH: Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung Quellen: d'Amore 2015; NCCN 2020a; NCCN 2020b; Tilly 2015	

Modul III: Non-Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen: Diagnose – Stadieneinteilung – Behandlung

Klinische Manifestationen

Das NHL kann jedes Organ des Körpers betreffen, es kann eine Vielzahl von Präsentationen geben und die Symptome könnten einer Reihe anderer Erkrankungen ähneln (Armitage 2017). Die Lymphadenopathie, bei der ein einzelner Lymphknoten oder mehrere Knoten vergrößert sein können, oder die Splenomegalie sind typische Befunde bei der ersten Vorstellung. Die Schwellung entwickelt sich über Monate oder Jahre bei niedriggradigen Lymphomen, jedoch in wesentlich schnellerem Tempo bei hochgradigen Lymphomen. Nahezu ein Drittel der Patienten weist eine extranodale Erkrankung auf, die fast jedes Organ oder Gewebe betreffen kann.

Beim NHL können beteiligte Lymphknoten

- direkt aneinander liegen: die betroffenen Lymphknoten grenzen aneinander an, oder
- nicht direkt aneinander liegen: die betroffenen Lymphknoten grenzen nicht aneinander an, befinden sich aber auf derselben Seite des Zwerchfells

Die Präsenz von B-Symptomen (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust), als Anzeichen für eine disseminierte Erkrankung, kann – muss jedoch nicht notwendigerweise – beim NHL auf ein ungünstiges Ergebnis hinweisen. Patienten können bei Vorstellung asymptomatisch sein und in einigen Fällen werden vergrößerte Lymphknoten als Erstbefund festgestellt. Ein einzelner, solider extranodaler Tumor kann anderen Krebsarten ähneln.

Tumormasse (Bulk)

Im Gegensatz zu definierten Größen von Knoten für die Feststellung der Tumormasse beim Hodgkin-Lymphom mangelt es bei der Feststellung der Tumormasse bei NHL an Konformität, was die Knotengröße betrifft. Beim DLBCL wird sich mit einer Knotengröße von 6 bis 10 cm gemeinhin auf einen Bulk bezogen.

Stadieneinteilung und Risikobeurteilung

Wie für alle Lymphome ist auch beim NHL das PET-CT mit FDG die bevorzugte Bildgebungstechnik für die Stadieneinteilung, was auf seine höhere Empfindlichkeit im Vergleich zum CT allein zurückzuführen ist. Beim DLBCL führt das PET bei ca. 15 % der Patienten zum Upstaging (El-Galaly 2018).

Der zeitliche Ablauf von Baseline-Scans in der Vorbehandlungsphase sollte auf der klinischen Situation basieren. Bei aggressiven Lymphomen wie dem DLBCL sind Scans innerhalb von vier Wochen angemessen.

Die Ann-Arbor-Klassifikation (Tabelle 2) ist das am häufigsten verwendete System für die Einteilung der meisten NHL-Subtypen. Das System basiert darauf, wo sich die Erkrankung im Körper lokalisieren lässt. Siehe Modul 1 für weitere Informationen zu Stadieneinteilungsschemata von Lymphomen.

Tabelle 2. Ann-Arbor-Klassifikation

Stadium I	Beteiligung eines einzelnen Lymphknotens oder einer Lymphknotenregion oder Beteiligung eines Organs oder einer Stelle außerhalb der Lymphknoten (extranodal), jedoch ohne Ausbreitung auf andere Organe oder Lymphknoten
Stadium II	Beteiligung von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf derselben Seite des Zwerchfells
Stadium IIE	Lokalisierte Beteiligung eines einzelnen extralymphatischen Organs oder einer extralymphatischen Stelle sowie einer oder mehrerer lymphatischer Regionen auf derselben Seite des Zwerchfells
Stadium III	Beteiligung von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells mit oder ohne partielle Beteiligung eines extranodalen Organs oder einer extranodalen Stelle oberhalb oder unterhalb des Zwerchfells
Stadium IV	Weit gestreute Erkrankung mit Beteiligung einer oder mehrerer extranodaler Stellen, z. B. des Knochenmarks

Quelle: Tilly 2015

Modul III: Non-Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen: Diagnose – Stadieneinteilung – Behandlung

Die Präsenz oder Abwesenheit von erkrankungsbedingten Symptomen wie Fieber, ungeklärter Gewichtsverlust oder starker Nachtschweiß scheint nicht mit dem Ergebnis eines der häufigsten NHL-Prognose-Scores zu korrelieren. Die DLBCL-Prognose basiert auf klinischen, molekularen und genetischen Faktoren sowie auf dem Ansprechen auf die Induktionstherapie (Jain 2019).

Die Risikobeurteilung beim NHL gründet häufig auf prognostischen Scores, die von einfachen klinischen Daten

abgeleitet werden. Für das NHL wurden verschiedene Systeme für das Stellen von Prognosen und das Empfehlen von Behandlungen entwickelt. Das bekannteste Beispiel eines klinischen Prognose-Scores ist der Internationale Prognose-Index (IPI), der für aggressive B-Zell- und T-Zell-Lymphome entwickelt wurde, jedoch prädiktiv für im Wesentlichen alle NHL-Subtypen ist (Armitage 2017). Der IPI basiert auf fünf individuellen Risikofaktoren (**Tabelle 3**). Prognoseindizes wurden auch für das folliculäre Lymphom (FLIPI) und das Mantellzelllymphom (MIPI) entwickelt.

Tabelle 3. Der Internationale Prognoseindex (IPI)

Risikofaktoren (alle Patienten) (1 Punkt für jeden vorhandenen Faktor)	Alter > 60 Jahre Serum-LDH höher als der höchste Normalwert Stadium III oder IV ECOG-Leistungsstatus 2-4 Extranodale Stellen an zwei oder mehr Stellen
Risikokategorien	Low 0-1 Punkt) Low intermediate (2 Punkte) High intermediate (3 Punkte) High (4-5 Punkte)
Risikofaktoren (Patienten ≤ 60 Jahre) (1 Punkt für jeden vorhandenen Faktor)	Serum-LDH höher als der maximale Normalwert Stadium III oder IV ECOG-Leistungsstatus 2-4
Risikokategorien	Low (0 Punkte) Low intermediate (1 Punkt) High intermediate (2 Punkte) High (3 Punkte)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Serum-Lactatdehydrogenase
Übernommen von: Zhou 2014

Extranodale Erkrankung und Stadium der Erkrankung sind essenzielle Komponenten des IPS-Scoring-Systems, die die Bedeutung des Einsatzes empfindlicher Bildgebungstechniken wie des PET-CT hervorheben. Während verschiedene Tools für die NHL-Prognose zur Verfügung stehen, wird der IPI in den professionellen Praxisleitlinien wie den NCCN- und ESMO-Leitlinien am häufigsten empfohlen.

Behandlung

Behandlungsüberlegungen beim Non-Hodgkin-Lymphom

Im Allgemeinen ist Beobachten und Abwarten (auch als aktive Überwachung bezeichnet) der Standard beim ersten Auftreten für Patienten mit indolenten NHL-Typen (z. B. folliculäres Lymphom, lymphoplasmazytisches Lymphom) (**Tabelle 4**). Eine Biopsie kann bei Patienten mit Rezidiv durchgeführt werden, um die Histologie des Lymphoms zu bestimmen. Der Übergang zu einer aggressiveren Histologie macht häufig eine Änderung des Therapieplans und der Art der Therapie erforderlich.

Modul III: Non-Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen: Diagnose – Stadieneinteilung – Behandlung

Tabelle 4. Überblick über Behandlungsoptionen bei ausgewählten Typen des indolenten NHL

Typ	Präsentation	Erstbehandlung	Behandlung bei progressiver/rezidivierender Erkrankung
Follikuläres Lymphom	Weit gestreute nodale Beteiligung, Beteiligung von Milz/Knochenmark; Rearrangement des BCL2-Gens	Stadium I & II: Beobachten und Abwarten, Bestrahlung, Rituximab Stadium II (vergrößerte Lymphknoten) & 3: Beobachten und Abwarten; Bestrahlung der betroffenen Lymphknoten; symptomatische Erkrankung: Rituximab oder Obinutuzumab + Chemotherapie; zielgerichtete Therapie; Lenalidomid; Immuntherapie	Beobachten und Abwarten bei fortgeschrittener asymptomatischer Erkrankung; wiederholt Rituximab + Chemotherapie; Bendamustin + Obinutuzumab; Strahlenimmuntherapie; autologe/allogene Transplantation kann in Erwägung gezogen werden
Lymphoplasmazytisches Lymphom/Waldenströms Makroglobulinämie	Beteiligung von Knochenmark/Milz/Lymphknoten; Hyperviskositätssyndrom möglich	Überwachen; Plasmapherese (möglich); Rituximab ± Ibrutinib; Nukleosid-Analoga; R-CHOP	Autologe/allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation in ausgewählten Fällen
Marginalzonenlymphom Gastrisches MALT (auch als extranodal bezeichnet)	Häufig Vorgeschichte von Autoimmunerkrankung; Läsionen im Magen	Antibiotika gegen zugrundeliegendes Helicobacter pylori; Beobachten und Abwarten	Strahlentherapie; Chlorambucil, Bendamustin, Rituximab, Lenalidomid
Splenisches Marginalzonenlymphom	Splenomegalie, Beteiligung von peripherem Blut/Knochenmark	Beobachten und Abwarten; Splenektomie; Rituximab ± Purin-Analoga oder Alkylierungsmittel	Ibrutinib; Lenalidomid
Nodal	Disseminierte Lymphadenopathie mit/ohne Beteiligung von Blut/Knochenmark; B-Symptome	Beobachten und Abwarten; Strahlentherapie; Rituximab + Bendamustin; Rituximab + Cyclophosphamid + Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison (R-CVP)	
Kutanes T-Zell-Lymphom	Entsteht primär in der Haut, kann systemisch werden; breites Spektrum an Subtypen	Topische Therapien mit UV-Licht-/Elektronenstrahltherapie; Strahlentherapie bei lokalisierter Erkrankung; Beobachten und Abwarten; Doxorubicin-basierte Kombinationschemotherapie bei disseminierter Erkrankung	Romidepsin; Vorinostat; Mogamulizumab; Brentuximab Vedotin

MALT, magenschleimhautassoziiertes lymphatisches Gewebe; R-CHOP, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin-Hydrochlorid (Hydroxydaunomycin), Vincristin-Sulfat (Oncovin), Prednison
Quellen: Leukemia & Lymphoma Society 2020; McNamara 2020; Zucca 2020

Die 5-Jahres-Überlebensrate von erwachsenen Patienten mit der Diagnose NHL liegt bei 72,7 % (Daten von 2010 bis 2016, SEER 2020), wenngleich das Überleben stark vom Subtyp der Erkrankung abhängig ist. Behandlungsstrategien sollten an Faktoren wie Subtyp, IPI-Score und Komorbiditäten angepasst werden. Die Aufnahme in eine klinische Studie, falls möglich, sollte unbedingt in Erwägung gezogen werden.

Behandlung des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms

Erstlinientherapie

Aufgrund der Aggressivität des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) und der typischen Vorstellung von Patienten mit schnell wachsender Lymphadenopathie

und konstitutionellen Symptomen ist eine sofortige Behandlung angezeigt (Liu 2019). Die Standardtherapie für das unbehandelte DLBCL bleibt ein 21-Tage-Schema aus Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (R-CHOP) (NCCN 2020a), mit Meldung von langfristiger Remission im Rahmen von klinischen Studien bei bis zu zwei Dritteln der Patienten (Ayers 2020). Auf R-CHOP kann eine Strahlentherapie für die betroffene Stelle bei Patienten mit oder ohne tumorbedingte Mediastinalverbreiterung der Erkrankung folgen (NCCN 2020a). Die Dosierungsintensität des R-CHOP-Schemas kann dem Alter des Patienten sowie basierend auf dem körperlichen Gesamtzustand und dem Stadium der Erkrankung angepasst werden. Die Faktenlage deutet zunehmend darauf hin, dass das DLBCL aus vielen Subtypen besteht, die sich nicht alle mit demselben Ansatz optimal behandeln lassen.

Modul III: Non-Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen: Diagnose – Stadieneinteilung – Behandlung

Eine hochdosierte Therapie und autologe Stammzelltransplantation als Konsolidierungstherapie für Patienten in der ersten kompletten Remission nach der Induktionstherapie hat keinen offensichtlichen Vorteil gegenüber dem R-CHOP-Schema und wird daher nicht routinemäßig empfohlen.

Patienten mit Hochrisikoeigenschaften wie zytogenetischen Anomalien, einer tumorbedingten Mediastinalverbreiterung der Erkrankung oder mit der Diagnose eines hochgradigen B-Zell-Lymphom, können bei der standardmäßigen R-CHOP-Erstlinientherapie unter Umständen schlechte Ergebnisse verzeichnen. Die alternative Erstlinientherapie für diese Patienten ist eine intensive Immunchemotherapie, z. B. in Form der Dosisanpassung von Etoposid, Prednison, Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Rituximab (DA-EPOCH-R); Rituximab plus hyperfraktioniertes Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin und Dexamethason im Wechsel mit Methotrexat und Cytarabin (R-HyperCVAD) oder Rituximab, Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin und hochdosiertes Methotrexat im Wechsel mit Ifosfamid, Etoposid und Cytarabin (R-CODOX/M-IVAC) in Studien- sowie Standardpflege-Settings (Ayers 2020). Eine aktuelle klinische Studie ergab jedoch keinen Überlebensvorteil von DA-EPOCH-R vs. R-CHOP mit einer signifikant höheren Inzidenz von unerwünschten Ereignissen Grad ≥ 3 in der DA-EPOCH-R-Gruppe (Bartlett 2019).

Patienten mit einem High-Intermediate und High-Risk-IPI, insbesondere solche mit mehr als einer extranodalen Manifestation oder erhöhter Lactatdehydrogenase (LDH) im Alter von > 60 Jahren, haben ein höheres Risiko eines Rezidivs des zentralen Nervensystems (ZNS). Die ZNS-Beteiligung tritt in der Regel frühzeitig auf, entweder während der systemischen Chemotherapie oder kurz nach deren Beendigung (McKay 2020). Die optimale Methode für die Verabreichung einer prophylaktischen Behandlung mit hochdosiertem Methotrexat, intrathekal vs. intravenös, steht seit dem Erscheinen der Rituximab-Therapie zur Debatte und es gibt keine klaren Beweise dafür, dass die prophylaktische Behandlung das ZNS-Rezidivrisiko ausräumt. Falls die ZNS-Prophylaxe indiziert ist, wird hochdosiertes intravenös verabreichtes Methotrexat so früh wie möglich im Rahmen der Erstlinientherapie empfohlen (McKay 2020).

Behandlung bei nicht auf die Therapie ansprechender/ rezidivierender Erkrankung

Zum Zeitpunkt der Progression oder des Rezidivs der Erkrankung bleibt die Standardtherapie für transplantationsfähige Patienten die Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer konsolidierten autologen Stammzelltransplantation (Liu 2019) als Behandlung mit Heilungsabsicht bei Patienten mit auf Chemotherapie ansprechender Behandlung (Ayers 2020).

Bei Patienten im Alter von < 65 bis 70 Jahren mit gutem Leistungsstatus und ohne größere organische Störungen empfiehlt ESMO Rituximab und Chemotherapie, gefolgt von hochdosierter Chemotherapie und autologer Transplantation (Tilly 2015). Die potenziellen Toxizitäten der Schemata sind zu berücksichtigen. Patienten, die für eine hochdosierte Therapie nicht geeignet sind, können mit denselben oder anderen Schemata wie R-GEMOX (Rituximab, Gemcitabin, Oxaliplatin) behandelt werden.

Die **chimäre Antigenrezeptor-T-Zell-Therapie (CAR-T)** spielt eine zunehmend wichtige Rolle bei der Behandlung von Patienten mit nicht auf die Therapie ansprechender/ rezidivierender Erkrankung (Liu 2019). Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel sind von der FDA zugelassen worden für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht auf die Therapie ansprechendem/ rezidivierendem DLBCL, niedrig differenzierten B-Zell-Lymphomen und in Fällen der histologischen Transformation von folliculären Lymphomen zu DLBCL bei Patienten, die auf zwei oder mehr vorherige systemische Therapieregime nicht angesprochen haben (Zelenetz 2019). Diese **CAR-T** -Wirkstoffe sollten ausschließlich in Gesundheitseinrichtungen mit den entsprechenden Unterstützungsdiensten ausgegeben und verabreicht werden. Die Forschungsarbeiten in diesem therapeutischen Bereich sowie zu weiteren neuartigen Therapien sind noch nicht abgeschlossen.

Behandlung des nodalen peripheren T-Zell-Lymphoms

Erstlinientherapie

Die große Anzahl an Untergruppen des peripheren T-Zell-Lymphoms erschwert die Durchführung klinischer Studien, was bedeutet, dass die Behandlungsleitlinien häufig auf der Einschätzung von Experten beruhen (Armitage 2017). Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin (Oncovin) und Prednison (CHOP) oder eine entsprechend andere Variante ist das am häufigsten verschriebene Schema beim aggressiven nodalen peripheren T-Zell-Lymphom (d'Amore 2015). CHOP + Etoposid (CHOEP) zeigte ein höheres vollständiges Ansprechen als CHOP (88 % vs. 79 %) bei Patienten ≤ 60 Jahren in einer älteren europäischen Studie (Pfreundschuh 2004). Dieses Schema, gefolgt von autologer Stammzelltransplantation bei chemosensitiven und transplantationsgeeigneten Patienten, bietet ein gutes Gesamt- und progressionsfreies Überleben außerhalb einer klinischen Studie (d'Amore 2015).

Mehrere der Subtypen des peripheren T-Zell-Lymphoms präsentieren sich mit dem CD30 Membranprotein. Signifikante Verbesserungen des **progressionsfreien Überlebens** und **Gesamtüberlebens** konnten bei der Erstlinientherapie mit Brentuximab-Vedotin, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison im Vergleich

Modul III: Non-Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen: Diagnose – Stadieneinteilung – Behandlung

zur Standardtherapie (CHOP) bei Patienten mit CD30-positivem peripheren T-Zell-Lymphom erzielt werden (Horwitz 2019). Die Ergebnisse dieser klinischen Studie stützen das Potenzial dieses neuen Schemas (A+CHP) als neue Standardtherapie für diese Patienten.

Behandlung bei nicht auf die Therapie ansprechender/rezidivierender Erkrankung

Leider ist die Ansprechdauer auf die Behandlung häufig kurz und es kommt bei dieser Population häufig zu Rezidiven. Brentuximab-Vedotin (BV) ist die einzige weltweit zugelassene Salvage-Therapie und es gibt keinen Standard für das nicht auf die Therapie ansprechende/rezidivierende nodale periphere T-Zell-Lymphom (d'Amore 2015). Weitere Behandlungsoptionen umfassen eine Kombinationschemotherapie wie DHAP (Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin, Cisplatin) oder ICE (Ifosphamid, Etoposid, Carboplatin) bei chemosensitiven Patienten, gefolgt von allogener Stammzelltransplantation bei fitten, geeigneten Patienten oder allogener Transplantation mit myeloablativer Konditionierung oder Konditionierung mit reduzierter Intensität (NCCN 2020b). Eine Zusammenfassung von Forschungsergebnissen weist darauf hin, dass der langfristige Nutzen einer hochdosierten Therapie, gefolgt von einer autologen Transplantation hinter dem Nutzen einer allogenen Transplantation bei Patienten mit nicht auf die Therapie ansprechender/rezidivierender Erkrankung zurückbleibt (NCCN 2020b).

Strahlentherapie

Periphere T-Zell-Lymphome neigen dazu, weniger strahlensensitiv zu sein als aggressive B-Zell-Lymphome. Daher braucht es ggf. eine höhere Strahlendosis, sofern die Strahlentherapie mitgeplant ist. Eine palliative Strahlentherapie kann zur Behandlung bei einer lokal symptomatischen Erkrankung zur Anwendung kommen.

Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung

In den meisten Behandlungszentren wird am Ende der Behandlung ein PET-CT-Scan durchgeführt, um die Wirksamkeit der Behandlung und damit die vollständige Remission festzustellen und das **erkrankungsfreie Überleben** zu prognostizieren. Die Ergebnisse des Scans werden mit Hilfe der 5-Punkte-Deauville-Skala ausgewertet [siehe Modul 1]. Nach ein bis drei Zyklen Chemotherapie erfolgt eine erneute Stadieneinteilung. Diese Studien zur wiederholten Stadieneinteilung unterstützen die Behandlungsentscheidungen in Bezug auf die Frage, welche Therapie zu welchem Zeitpunkt und in welcher Dosierung geeignet ist.

Nachverfolgung, langfristige Implikationen und Überleben

Es gibt keine schlüssigen Beweise dafür, dass bildgebende Untersuchungen zur Überwachung das Überleben bei NHL verbessern können (Armitage 2017). Der Fokus der Nachverfolgung sollte auf Fragen des Überlebens gelegt werden.

Eine Strahlentherapie des Beckens und hohe kumulative Dosen von Cyclophosphamid werden mit einem hohen Risiko dauerhafter Sterilität in Verbindung gebracht. Bis zu 30 Jahre nach der Diagnose besteht bei Patienten ein signifikant erhöhtes Risiko des Entstehens sekundärer primärer Krebsarten, insbesondere an bestimmten Stellen:

- Lunge
- Gehirn
- Nieren
- Blase
- Melanom
- Hodgkin-Lymphom
- akute nicht-lymphatische Leukämie

Detaillierte Informationen zur Nachverfolgung und zur Beurteilung langfristiger Komplikationen und zu den damit zusammenhängenden Pflegeinterventionen werden in **Modul 4** besprochen.

Zukunftsperspektive der NHL-Therapie

Technologie und Fachwissen entwickeln sich beständig weiter und unterstützen das Verständnis der einzigartigen Pathogenese jedes NHL-Subtyps. Fortschritte in den Bereichen Bioinformatik und genbearbeitende Technologien in der translationalen Medizin werden letztlich zu signifikantem Vorankommen bei der Identifizierung von Mutationen führen, die sich in therapeutische Ziele übersetzen lassen (Liu 2019). Die zielgerichtete Therapie wird zukünftig einen Unterschied in Bezug auf die Ergebnisse machen, insbesondere bei Patienten mit nicht auf die Therapie ansprechender/rezidivierender Erkrankung.

Modul III: Non-Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen: Diagnose – Stadieneinteilung – Behandlung

Literaturverzeichnis

- Ardeschna KM, Smith P, Norton A, et al. British National Lymphoma Investigation. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362:516-22
- Al-Naeeb AB, Ajithkumar T, Behan S, Hodson DJ. Non-Hodgkin lymphoma. *BMJ* 2018; 362:k3204 doi: 10.1136/bmj.k3204
- Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 2017; 390:298-310
- Ayers EC, Li S, Medeiros LJ, et al. Outcomes in patients with aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma after intensive frontline treatment failure. *Cancer* 2020; 126:293-303
- Bartlett NL, Wilson WH, Jung SH, et al. Dose-adjusted EPOCH-R compared with R-CHOP as frontline therapy for diffuse large b-cell lymphoma: clinical outcomes of the phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol* 2019; 37:1790-1799
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2018; 68:394-424
- Cancer Research UK. Abrufbar auf: https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/non-hodgkin-lymphoma/incidence?_ga=2.243216258.1488539145.1595238355-525043077.1595238355. Abruf im Juli 2020
- Castillo JJ, Ingham RR, Reagan JL, et al. Obesity is associated with increase relative risk of diffuse large B-cell lymphoma: a meta-analysis of observational studies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014; 14:122-130
- d'Amore F, Gaulard P, Trümper L, et al. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2015; 26(Suppl 5): v108-v115
- El-Galaly TC, Gormsen LC, Hutchings M. PET/CT for staging; past, present and future. *Semin in Nuc Medicine* 2017; 48:4-16
- European Cancer Information System (ECIS) 2020. Abruf auf <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/index.php>, Juni 2020
- Evans LS, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 2003; 362:139-146
- Horwitz S, O'Connor OA, Pro B et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomized, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 393:229-240
- Jain T, Bar M, Kansagra AJ, et al. Use of chimeric antigen receptor T cell therapy in clinical practice for relapsed/refractory aggressive B cell non-Hodgkin lymphoma: an expert panel opinion from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25:2305-2321
- Leukemia & Lymphoma Society. Abruf: <https://www.lls.org/lymphoma/non-hodgkin-lymphoma/treatment/treatment-for-indolent-nhl-subtypes>, Juni 2020
- Liu Y, Barta SK. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol* 2019; 94:604-616
- McKay P, Wilson MR, Chaganti S, et al. The prevention of central nervous system relapse in diffuse large B-cell lymphoma: a British Society for Haematology good practice paper. *Br J Haem* 2020; 190:708-714
- McNamara C, Montoto S, Eyre TA et al. The investigation and management of follicular lymphoma. *Br J Haem* 2020; doi: 10.1111/bjh.16872
- Miranda-Filho A, Pineros M, Znaor A, et al. Global patterns and trends in the incidence of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Causes Control* 2019; 30:489-499
- Morton LM, Slager SL, Cerhan JR et al. Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2014; 130-144
- National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER). Heruntergeladen von: <https://seer.cancer.gov/>, Abruf im Juni 2020
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2020a) Clinical Practice Guidelines on B-Cell Lymphomas. Version 1.2020. Abrufbar auf: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default_nojava.aspx. Abruf im Juni 2020
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2020b) Clinical Practice Guidelines on T-Cell Lymphomas. Version 1.2020. Abrufbar auf: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default_nojava.aspx. Abruf im Juni 2020
- Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without eoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004; 104:626-633
- Pizzi M, Margolskee E, Inghirami G. Pathogenesis of peripheral T cell lymphoma. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* 2018; 13:293-320
- Rademaker J. Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. *Radiol Clin* 2007; 45:69-83

Modul III: Non-Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen: Diagnose – Stadieneinteilung – Behandlung

Swerdlow SH, Campo E, Pileri AS, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016; 127:2375-2390

Tilly H, da Silva G, Vitolo U, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26(Suppl 5):v116-v125

Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, et al. B-cell lymphomas, version 3.2019. *J Natl Compr Canc Netw* 2019; 17:650-661

Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood* 2014; 123:837-842

Zucca E, Arcaini L, Buske C, et al. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020; 31:17-29

Modul III: Non-Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen: Diagnose – Stadieneinteilung – Behandlung

Anhang 1: Klassifizierung von Subtypen des Non-Hodgkin Lymphoms¹

Reife B-Zell-Neoplasmen:

- Chronische lymphozytische Leukämie und kleinzelliges lymphozytisches Lymphom
- Monoklonale B-Zell-Lymphozytose
- Prolymphozytische B-Zell-Leukämie
- Splenisches Marginalzonenlymphom
- Haarzelleukämie
- Nicht klassifizierbares splenisches B-Zell-Lymphom oder Leukämie²
- Splenisches diffuses kleinzelliges B-Zell-Lymphom²
- Variante der Haarzelleukämie
- Lymphoplasmazytisches Lymphom
- Extranodales Marginalzonenlymphom des schleimhautassoziierten Lymphgewebes
- Nodales Marginalzonenlymphom
- Pädiatrisch-nodales Marginalzonenlymphom²
- Follikuläres Lymphom
- Follikuläre In-situ-Neoplasie
- Follikuläres Lymphom, pädiatrischer Typ
- Großzelliges B-Zell-Lymphom mit Rearrangement von IRF4²
- Primäres kutanes Follikelzentrumslymphom
- Mantelzelllymphom
- In-situ-Mantelzellneoplasie
- DLBCL, NNB
- T-Zellen-reiches oder Histozyten-reiches großzelliges B-Zell-Lymphom
- Primäres DLBCL des ZNS
- Primäres kutanes DLBCL der unteren Extremität
- EBV-positives DLBCL, NNB
- EBV-positives mukokutanes Geschwür²
- DLBCL assoziiert mit chronischer Entzündung
- Lymphomatoide Granulomatose
- Primäres mediastinales (thymisches) großzelliges B-Zell-Lymphom
- Intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom
- ALK-positives großzelliges B-Zell-Lymphom
- Plasmablastisches Lymphom
- Primäres Effusionslymphom
- Humanes Herpesvirus 8-positives DLBCL, NNB²
- Burkitt-Lymphom
- Burkitt-artiges Lymphom mit Chromosom-11q-Veränderungen²
- Hochgradiges B-Zell-Lymphom mit Rearrangement von BCL2 und MYC oder BCL6 und MYC²
- Hochgradiges B-Zell-Lymphom, NNB²
- Nicht klassifizierbares B-Zell-Lymphom mit Eigenschaften zwischen DLBCL und klassischem Hodgkin-Lymphom

¹ Plasmazell-Neoplasmen, Hodgkin-Lymphome, lymphoproliferative Erkrankungen und Tumore histiozytischer und antigen-präsentierender Zellen nach der Transplantation sind in dieser Liste nicht enthalten.² Provisorische Entitäten
ZNS: zentrales Nervensystem; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; EBV: Epstein-Barr-Virus; NNB: nicht näher bezeichnet
Übernommen von: Armitage 2017

Modul III: Non-Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen: Diagnose – Stadieneinteilung – Behandlung

Reife T-Zell- und NK-Zell-Neoplasmen:

- Prolymphozytische T-Zell-Leukämie
- Großzellige granulare lymphozytische T-Zell-Leukämie
- Chronische lymphoproliferative Erkrankung der NK-Zellen²
- Aggressive NK-Zell-Leukämie²
- EBV-positive lymphoproliferative T-Zell-Erkrankungen in der Kindheit
- T-Zell-Leukämie oder -Lymphom bei Erwachsenen
- Extranodales NK-T-Zell-Lymphom des nasalen Typs
- Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom
- Monomorphisches epitheliotropes intestinales T-Zell-Lymphom
- Indolente lymphoproliferative T-Zell-Erkrankung des Gastrointestinaltrakts²
- Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom
- Subkutanes panniculitis-artiges T-Zell-Lymphom
- Mycosis fungoides
- Sézary-Syndrom
- Primäre kutane CD-30-positive lymphoproliferative T-Zell-Erkrankungen
- Lymphomatoide Papulose
- Primäres kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom
- Primäres kutanes CD8-positives aggressives epidermotropisches zytotoxisches T-Zell-Lymphom²
- Primäres kutanes CD-8-positives T-Zell-Lymphom²
- Primäre kutane CD-4-positive klein- oder mittelzellige lymphoproliferative Erkrankung²
- Peripheres T-Zell-Lymphom, NNB
- Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom
- Follikuläres T-Zell-Lymphom²
- ALK-positives anaplastisches großzelliges Lymphom
- ALK-negatives anaplastisches großzelliges Lymphom
- Brustimplantat-assoziiertes anaplastisches großzelliges Lymphom²

¹ Plasmazell-Neoplasmen, Hodgkin-Lymphome, lymphoproliferative Erkrankungen und Tumore histiozytischer und antigen-präsentierender Zellen nach der Transplantation sind in dieser Liste nicht enthalten.² Provisorische Entitäten

ZNS: zentrales Nervensystem; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; EBV: Epstein-Barr-Virus; NNB: nicht näher bezeichnet

Übernommen von: Armitage 2017

Quick Facts

- Bleomycin sollte Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion aufgrund des hohen Risikos schwerer und lebensbedrohlicher pulmonaler Toxizität nur mit Vorsicht verabreicht werden.
- Bei einigen Arten der Immuntherapie wie bispezifischen monoklonalen Antikörpern und **CAR-T-Zellen** kann das Zytokin-Freisetzungssyndrom auftreten.
- Trotz der Fortschritte bei der Dosierung und Verabreichung von Strahlentherapien, können häufige Nebenwirkungen wie eine Strahlendermatitis und Übelkeit sowie Erbrechen in Abhängigkeit von der behandelten Körperpartie auftreten.
- Aufgrund der Spätfolgen der Therapie müssen Patienten über die Notwendigkeit regelmäßiger medizinischer Nachuntersuchungen aufgeklärt werden und diese einhalten.
- Die Inzidenz von sekundären Malignomen nimmt im Zeitverlauf nach der Behandlung zu, was eine strenge Nachverfolgung und Aufklärung des Patienten bezüglich dieses Risikos erforderlich macht.
- Herz-Kreislauf-Erkrankungen nach einer Lymphom-Therapie sind die häufigste nicht krebsbezogene Todesursache bei Lymphom-Überlebenden.

Modul IV: Management erwachsener Lymphom-Patienten

- A. Management der Nebenwirkungen vom Lymphom und der Lymphom-Therapie.
 - 1. Nebenwirkungen der systemischen Therapie
 - 2. Häufige Probleme vor, während und direkt nach der Therapie
 - 3. Nebenwirkungen der Strahlentherapie
- B. Management von Patienten, die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation erhalten
- C. Unterstützung und Erleichterung der gemeinsamen Entscheidungsfindung
 - 1. Komponenten
 - 2. Patienten und Fachkräfte des Gesundheitswesens betreffende Faktoren der Entscheidungsfindung
 - 3. Implementierungsstrategien
- D. Überleben des Krebses
 - 1. Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - i. Kognition
 - ii. Emotionale Veränderungen
 - iii. Sexualität
 - iv. Bewältigungsstrategien
 - 2. Fertilität und Familienplanung
- E. Nachsorge
 - 1. Zeitraum nach der Therapie
 - 2. Längerfristige Nachbehandlung

Literaturverzeichnis

Management der Nebenwirkungen vom Lymphom und der Lymphom-Therapie

Nebenwirkungen der systemischen Therapie

Bezüglich aller verabreichten Medikamente und chemotherapeutischen Wirkstoffe, sollten sowohl Patienten als auch Pflegepersonen Informationen erhalten über:

- Wirkmechanismen
- Weg und Dauer der Verabreichung
- mögliche und erwartete Nebenwirkungen
- Maßnahmen zur Selbstversorgung

Die Nebenwirkungen von systemischen Wirkstoffen zur Behandlung von Lymphomen und die damit zusammenhängenden Maßnahmen für Pflegekräfte und Patienten zur Verhinderung oder Bewältigung dieser Nebenwirkungen sind in **Tabelle 1** und **Tabelle 2** dargestellt. Es gibt bestimmte Wirkstoffe, die aufgrund ihres Wirkmechanismus oder ihrer Nebenwirkungen potenziell lebensbedrohlich sind und daher besonderer Überwachung bedürfen. Es handelt sich dabei um die folgenden Wirkstoffe:

Bleomycin sollte Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion, eingeschränkter Nierenfunktion, Patienten, die begleitend eine Bestrahlung der Brust erhalten, Patienten, die gleichzeitig Cisplatin, Cyclophosphamid, Methotrexat oder Doxorubicin erhalten, Patienten, die älter sind als 40 Jahre und beim Einsatz des **Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktors (G-CSF)** während der Behandlung mit Vorsicht verabreicht werden (NCCN 2020; Andersen 2019). Diese Risikofaktoren können den Patienten für die pulmonale Toxizität durch Bleomycin prädisponieren, was schwere und lebensbedrohliche Folgen haben kann.

Die gleichzeitige Verabreichung von **Brentuximab-Vedotin** und Bleomycin kann das Risiko der pulmonalen Toxizität erhöhen; Bleomycin sollte vor Beginn der Brentuximab-Vedotin-Behandlung abgesetzt werden (Seattle Genetics 2012). Die periphere Neuropathie tritt in der Regel sensorisch auf, es wurde jedoch auch über motorische Neuropathie berichtet. Die periphere Neuropathie ist dosis-kumulativ und tritt in der Regel mehrere Monate nach Therapiebeginn auf. Die Symptome klingen in der Regel nach ca. sieben Wochen ab, es können jedoch Restsymptome beim Patienten zurückbleiben, darunter Hypoästhesie, Hyperästhesie, Parästhesie, Unwohlsein, Brennen, neuropathische Schmerzen oder Schwächegefühl. Diese Symptome können eine Dosisanpassung oder die Einstellung der Verabreichung erforderlich machen. Schwere infusionsbezogene Reaktionen können in Form von Pfeifatmung, Atembeklemmung, Nesselausschlag, Juckreiz und Schwellungen auftreten. Wenn eine Reaktion

eintritt, sollte die Infusion sofort und dauerhaft beendet und stattdessen zu einem geeigneten medikamentösen Management übergegangen werden (Seattle Genetics 2012). Bei Patienten mit schnell wucherndem Tumor oder hoher Tumorlast kann ein erhöhtes Risiko der Entwicklung des Tumorlyse-Syndroms nach Verabreichung von Brentuximab-Vedotin bestehen.

Methotrexat sollte bei älteren Patienten aufgrund des erhöhten Risikos der Toxizität durch die verminderte Leber- und Nierenfunktion sowie des sinkenden Folatspiegels mit Vorsicht verabreicht werden. Dosisreduzierung und Überwachung auf erste Anzeichen von Toxizität sind angeraten (Mayne Pharma 2003). Leucovorin ist für bestimmte Methotrexat-Schemata erforderlich (in der Regel nach Methotrexat-Dosen > 500 mg/m²), um normale Zellen selektiv vor Nebenwirkungen von Methotrexat zu „retten“, die durch die Inhibition der Produktion reduzierter Folate verursacht werden.

Die **Ifosfamid**-induzierte Enzephalopathie kann ein bis vier Tage nach der Verabreichung auftreten und über einen Zeitraum von 1-30 Tagen andauern. Die meisten Fälle sind reversibel. Unspezifische Symptome sind extrapyramidale Symptome, Darm-/Harninkontinenz, Krampfanfälle, Somnolenz, Verwirrung, Amnesie, depressive Psychosen, Halluzinationen und andere psychiatrische Störungen. Die Schwere der Symptome kann von milder Somnolenz oder Unruhe bis zu Halluzinationen oder Tiefkoma reichen. Die Enzephalopathie kann dosis-abhängig sein; das Risiko steigt bei kürzeren Infusionszeiten. Um die Inzidenz und Schwere der Blasen-toxizität zu senken, ist eine adäquate Hydratation mit Beobachtung der Flüssigkeitsbilanz sicherzustellen und Mesna, ein uroprotektiver Wirkstoff, bei Bedarf zu verabreichen. Der Urin sollte auf Erythrozyten untersucht werden; ein positives Ergebnis kann einer hämorrhagischen Zystitis vorangehen.

Wenngleich die Untersuchungen bei einigen Krebsarten noch laufen, bietet die **chimäre Antigenrezeptor-T-Zell-Therapie (CAR-T)**, die die Veränderung der T-Zellen eines Patienten umfasst, so dass sie Krebszellen töten können, vielversprechende Ergebnisse bei der Behandlung von Lymphomen und wurde zur Behandlung von DLBCL zugelassen. Der CAR-T-Behandlung eigen ist die Inzidenz des Zytokin-Freisetzungssyndroms, eines schwerwiegenden immunbezogenen unerwünschten Ereignisses, das lebensbedrohlich sein kann, wenn es nicht frühzeitig erkannt und behandelt wird (siehe unten für Management). Eine weitere signifikante Komplikation bei der CAR-T-Zell-Therapie ist das Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS). Dieses Syndrom zeigt ein Kontinuum aus mildem Tremor bis hin zum zerebralen Ödem und, bei der Minderheit der Fälle, zum Tod. Um die Patientensicherheit zu gewährleisten, ist es unerlässlich, dass die CAR-T-Zell-Therapie in einem Setting verabreicht wird, in dem Fachkräfte des Gesundheitswesens sich mit der Verabreichung und den Nebenwirkungen auskennen und eine qualitativ hochwertige Versorgung leisten können.

Modul IV: Management erwachsener Lymphom-Patienten

Tabelle 1. Nebenwirkungen von Wirkstoffen, die bei der Behandlung von Lymphomen und im Rahmen eines Pflegemanagements häufig zur Verwendung kommen

Medikament/Klasse/ Verabreichungsweg	Potenzielle Nebenwirkungen	Pflegemanagement
Bendamustin Alkylierungsmittel IV	Infusionsbezogene Reaktionen; Myelosuppression ; GI-Symptome (Anorexie, Verstopfung, Durchfall, Übelkeit/Erbrechen, Stomatitis); Erschöpfung; Reaktionen an der Injektionsstelle; Hautreaktionen (Rötung)	Prämedikation für Infusionsreaktionen in Erwägung ziehen; Infusionsreaktionen während oder direkt nach der Infusion (Fieber, Schüttelfrost, Juckreiz, Rötung) beurteilen; über erhöhtes Infektions- und Blutungsrisiko, Anzeichen/ Symptome für Infektion und Blutung, Präventivmaßnahmen und über den Zeitpunkt der Kontaktaufnahme zur Pflegekraft aufklären
Bleomycin Antitumor-Antibiotikum IV	(Siehe oben); Rötung, Pneumonitis; Fieberreaktionen; infusionsbezogene Reaktionen	Prämedikation mit Hydrokortison oder Antipyretika oder Antihistaminen zur Verhinderung von Fieberreaktionen; Aufklärung des Patienten über Anzeichen/Symptome der pulmonalen Fibrose (trockener, unproduktiver Husten oder Atemnot unter Belastung)
Brentuximab Vedotin Antikörper-Wirkstoff- Konjugat IV	(Siehe oben); periphere Neuropathie; infusionsbezogene Reaktionen; Anämie; Neutropenie, Thrombozytopenie	Prämedikation zur Verhinderung möglicher infusionsbezogener Reaktionen (Fieber, Übelkeit, Atemnot, Pyrexie, Husten); über erhöhtes Infektions- und Blutungsrisiko, Anzeichen/ Symptome für Infektion und Blutung, Präventivmaßnahmen und über den Zeitpunkt der Kontaktaufnahme zur Pflegekraft aufklären
Corticosteroide (Dexamethason, Prednison) Oral	Erschöpfung , Verdünnung der Haut, Nebenniereninsuffizienz, Hyperglykämie, erhöhtes Infektionsrisiko, Leukozytose, Knochenschwund, Osteoporose, Stimmungsschwankungen, Persönlichkeitsveränderungen, Gewichtszunahme, verminderte Libido	Auf Hyperglykämie/Hypoglykämie überwachen; den Patienten über Nebenwirkungen, einschließlich des erhöhten Infektionsrisikos, der Anzeichen/Symptome für eine Infektion, Präventivmaßnahmen und den Zeitpunkt der Kontaktaufnahme zur Pflegekraft aufklären. Anweisen, die Einnahme von Corticosteroiden nicht unvermittelt zu beenden
Cyclophosphamid Alkylierungsmittel Oral	Kardiale Dysfunktion (dosis-bezogen); Übelkeit/Erbrechen; Myelosuppression ; hämorrhagische Zystitis; Hyperurikämie; Infertilität; sekundäre Malignome	Prophylaktische Antiemetika bereitstellen; auf transiente EKG- Veränderungen, Atemnot, Tachypnoe, Wassereinlagerungen überwachen; zur Flüssigkeitsaufnahme anregen; den Patienten über das erhöhte Infektionsrisiko, Anzeichen/ Symptome für Infektion und Präventivmaßnahmen aufklären; auf Anzeichen/Symptome von TLS überwachen; längerfristige Überwachung auf sekundäre Malignome; Überweisung an einen Fertilitätsspezialisten
Cytarabin (auch als Arabinofuranosyl-Cytidin [ARA-C] bekannt) Antimetabolit IV	Myelosuppression ; Hautrötung; GI-Verstimmung; Neurotoxizität; Sepsis, Infektionen bei hoher Dosierung; Übelkeit, Erbrechen; Cytarabin- Syndrom (grippeartige Symptome); TLS	Auf allergische Reaktionen, Krampfanfälle, Bewusstseinsverlust überwachen; Antiemetika nach Bedarf geben; über erhöhtes Infektions- und Blutungsrisiko, Anzeichen/Symptome für eine Infektion und Blutung, über Präventivmaßnahmen und den Zeitpunkt der Kontaktaufnahme zur Pflegekraft aufklären
Dacarbazin Alkylierungsmittel IV	Leukopenie, Thrombozytopenie; Übelkeit/Erbrechen/ Anorexie; Hepatotoxizität; Gesichtsrötung, Kribbeln	Prophylaktische Verabreichung von Antiemetika; den Patienten über Nebenwirkungen, einschließlich des erhöhten Infektionsrisikos, Anzeichen/Symptome für Infektion, Präventivmaßnahmen und den Zeitpunkt der Kontaktaufnahme zur Pflegekraft aufklären; die Leberfunktion während der Therapie überwachen; einige Patienten könnten eine erhöhte Verdünnung benötigen

Modul IV: Management erwachsener Lymphom-Patienten

Tabelle 1. Nebenwirkungen von Wirkstoffen, die bei der Behandlung von Lymphomen und im Rahmen eines Pflegemanagements häufig zur Verwendung kommen

Medikament/Klasse/ Verabreichungsweg	Potenzielle Nebenwirkungen	Pflegemanagement
Doxorubicin (Hydroxyd- aunorubicin) Anthracyclin IV	Übelkeit, Erbrechen; Erschöpfung; Alopezie; Stomatitis; Lichtempfindlichkeit; tränennde Augen, Fertilitätsverlust	Verabreichung von pharmakologischen Interventionen zur Übelkeits-/Erbrechenprophylaxe (Benzodiazepin), bei akuter Übelkeit/Erbrechen (5-HT-3 Rezeptor-Antagonisten, Dexamethason, Aprepitant, Benzodiazepin); Eiswürfeln an die Wange halten oder während der Verabreichung an Eiswürfeln/eiskaltem Wasser lutschen; kardiologischen Status vor der Wirkstoffinitiierung prüfen; über erhöhtes Infektions- und Blutungsrisiko, Anzeichen/ Symptome für Infektion und Blutungen, sowie Präventivmaßnahmen und den Zeitpunkt der Kontaktaufnahme zur Pflegekraft aufklären; Überweisung an Fertilitätsspezialisten
Etoposid Pflanzenalkaloid Oral	Neutropenie, Thrombozytopenie; Alopezie; Übelkeit/ Erbrechen, Stomatitis, Durchfall, Hypotonie, Radiation Recall (Strahlensensibilisierung)	Antiemetika nach Bedarf geben; den Patienten über Nebenwirkungen, einschließlich des erhöhten Infektionsrisikos, Anzeichen/Symptome für Infektion, Anzeichen/Symptome für Blutung, Präventivmaßnahmen und über den Zeitpunkt der Kontaktaufnahme zur Pflegekraft aufklären
Everolimus mTORC1-Inhibitor Oral	Immunsuppression; hohes Potenzial für Wechselwirkungen; Durchfall, Stomatitis; Erschöpfung; Hypersensitivitätsreaktion	Über erhöhtes Infektionsrisiko, Anzeichen/Symptome für Infektion, Präventivmaßnahmen und den Zeitpunkt der Kontaktaufnahme zur Pflegekraft aufklären; begleitende Einnahme von Medikamenten prüfen; zur Einnahme von topischen, systemischen oder intraläsionalen Corticosteroiden zur Stomatitis-Erleichterung anregen
G-CSF/Filgrastim Zytokin SC	Gelenk-, Knochenschmerzen; Fieber, erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen, erhöhte Serum- Alkalin-Phosphatase; Kopfschmerzen	Schmerzen/Unwohlsein beurteilen und medizinisch behandeln
Ifosfamid Alkylierungsmittel IV	(Siehe oben); Leukopenie, Thrombozytopenie; Übelkeit/Erbrechen; hämorrhagische Zystitis, Hämaturie; Enzephalopathie	Kontraindiziert bei schwerer Leukopenie, Thrombozytopenie, schwerer Beeinträchtigung von Niere und/oder Leber, aktiven Infektionen, fortgeschrittener Hirnarteriosklerose; auf Symptome der Enzephalopathie achten; Antiemetika verabreichen; auf Anzeichen/Symptome der Hämaturie und den Nutzen einer ausreichenden Hydratation hinweisen; über erhöhtes Infektions- und Blutungsrisiko, Anzeichen/Symptome für Infektion und Blutung, Präventivmaßnahmen und den Zeitpunkt der Kontaktaufnahme zur Pflegekraft aufklären
Lenalidomid Immunomodulator	Durchfall, Verstopfung, Übelkeit; Anämie, Erschöpfung; Neutropenie, Thrombozytopenie; peripheres Ödem; Schlaflosigkeit; Muskelkrämpfe, Zuckungen, Rückenschmerzen; Fieber; Infektion der oberen Atemwege; Hautrötung; Atemnot; Schwindel; Tremor; thromboembolisches Ereignis in Kombination mit Steroiden	Großes Blutbild überwachen; über erhöhtes Infektions- und Blutungsrisiko, Anzeichen/ Symptome für Infektion und Blutung, Präventivmaßnahmen und den Zeitpunkt der Kontaktaufnahme zur Pflegekraft aufklären; GI-Status überwachen; Thromboembolie-Prophylaxe; auf Hautveränderungen achten
Methotrexat Antimetabolit IV, IM, IT, Oral	Neutropenie, Thrombozytopenie; Stomatitis; Erbrechen; Hepatotoxizität; Azotämie (häufiger bei hoher Dosierung), Hyperurikämie; Neurotoxizität, pulmonale Toxizität; Nierendysfunktion	Dosisanpassungen können bei Patienten mit Hepatotoxizität oder Myelosuppression oder bei älteren Patienten notwendig sein; auf Anzeichen/Symptome für Infektion oder Blutung achten; Nierenfunktion überwachen; Patienten über Nebenwirkungen, einschließlich des erhöhten Infektionsrisikos, Anzeichen/ Symptome für Infektion, Anzeichen/Symptome für Blutung, Präventivmaßnahmen und den Zeitpunkt der Kontaktaufnahme zur Pflegekraft aufklären

Modul IV: Management erwachsener Lymphom-Patienten

Tabelle 1. Nebenwirkungen von Wirkstoffen, die bei der Behandlung von Lymphomen und im Rahmen eines Pflegemanagements häufig zur Verwendung kommen

Medikament/Klasse/ Verabreichungsweg	Potenzielle Nebenwirkungen	Pflegemanagement
Procarbazin Alkylierungsmittel Oral	Myelosuppression; Übelkeit/Erbrechen; Fertilitätsverlust; sekundäre Malignome	Patienten über Nebenwirkungen, einschließlich des erhöhten Infektionsrisikos, Anzeichen/ Symptome für Infektion, Anzeichen/ Symptome für Blutung, Präventivmaßnahmen und den Zeitpunkt der Kontaktaufnahme zur Pflegekraft aufklären; längerfristige Überwachung auf sekundäre Malignome (Lungenkrebs, AML)
Rituximab (Anti CD20) Monoklonaler Antikörper IV	Fieber, Schüttelfrost; Schwäche; Übelkeit; Kopfschmerzen; Husten; Erkältungssymptome	Wegen des Risikos einer viralen Reaktivierung sollten Patienten vor der Verabreichung einem Hepatitis-B-Screening unterzogen werden; dämpft das Ansprechen auf Impfstoffe über einen Zeitraum von bis zu sechs Monaten; positive Ansprechindikatoren sind: weibliches Geschlecht, Alter < 40 Jahren, kürzerer Zeitraum zwischen Diagnose und Rituximab-Verabreichung; kann den Blutdruck vorübergehend senken; dem Patienten raten, bei schweren Nebenwirkungen die Pflegekraft zu kontaktieren
Vinblastin Mitoseinhibitor Vinca-Alkaloid IV	Leukopenie (dosis-bezogen); Neurotoxizität (zentral und peripher), erhöhtes Risiko bei höherer Dosierung/längerer Verabreichung; Verstopfung; TLS; akute Kurzatmigkeit; Ototoxizität; Risiko sekundärer Malignome	Empfohlene Vorgehensweisen zur Verhinderung der Wirkstoffextravasation initiieren; Patienten über Anzeichen/ Symptome der Wirkstoffextravasation aufklären; über Maßnahmen zur Verhinderung von Sonnenbrand aufklären; über Maßnahmen zur Verhinderung und Erkennung von Infektionen aufklären; Patienten über Nebenwirkungen, einschließlich Anzeichen/Symptome für periphere Neuropathie und den Zeitpunkt der Kontaktaufnahme zur Pflegekraft aufklären; Stuhlweichmacher/Laxative prophylaktisch verabreichen, um Verstopfung zu verhindern
Vincristin Pflanzenalkaloid IV	Vesikans; Alopezie; Verstopfung; periphere/zentrale Neuropathie; Hyperurikämie aufgrund von Zellyse	Empfohlene Vorgehensweisen zur Verhinderung der Wirkstoffextravasation initiieren; Patienten über Anzeichen/ Symptome der Wirkstoffextravasation aufklären; Patienten über Nebenwirkungen, einschließlich Anzeichen/Symptome für periphere Neuropathie und den Zeitpunkt der Kontaktaufnahme zur Pflegekraft aufklären; Stuhlweichmacher/Laxative prophylaktisch verabreichen, um Verstopfung zu verhindern

AML: akute myelogene Leukämie; CBC: großes Blutbild; EKG: Elektrokardiogramm; GI: gastrointestinal;
IM: intramuskulär; IT: intrathekal; IV: intravenös; SC: subkutan; TLS: Tumorlyse-Syndrom

Quellen: NCCN 2019; <http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual/drug-index>

Tabelle 2. Nebenwirkungen von Wirkstoffen, die derzeit für die Behandlung von Lymphomen und im Rahmen eines Pflegemanagements untersucht werden

Medikament/Klasse/ Verabreichungsweg	Potenzielle Nebenwirkungen	Pflegemanagement
CAR-T-Zell	Zytokin-Freisetzungssyndrom (kann von leicht bis schwer reichen); neurologische Toxizitäten; TLS; B-Zell-Aplasie	Sollte von geschulten Mitarbeitern verabreicht werden; Temperatur und Vitalzeichen überwachen; Acetaminophen, Narkotika, Antiemetika nach Bedarf verabreichen; Laborwerte überwachen; neurologische Symptome prüfen; Allopurinol und Hydratation bereitstellen; Patienten über Nebenwirkungen, einschließlich des erhöhten Infektionsrisikos, Anzeichen/ Symptome für Infektion, Präventivmaßnahmen und den Zeitpunkt der Kontaktaufnahme zur Pflegekraft aufklären

Modul IV: Management erwachsener Lymphom-Patienten

Tabelle 2. Nebenwirkungen von Wirkstoffen, die derzeit für die Behandlung von Lymphomen und im Rahmen eines Pflegemanagements untersucht werden

Medikament/Klasse/ Verabreichungsweg	Potenzielle Nebenwirkungen	Pflegemanagement
Gemcitabin Antimetabolit IV	Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie; hämolytisch-urämisches Syndrom (selten, kann jedoch zu Nierenversagen führen); erhöhte Leberenzyme (vorübergehend/reversibel); grippeartige Symptome; schwere pulmonale Toxizität; Hautrötungen (leicht/mäßig)	Nieren-/Leberfunktion überwachen; Acetaminophen zur Erleichterung der grippeartigen Symptome; Corticosteroide gegen die Hautrötung; Patienten über Nebenwirkungen, einschließlich des erhöhten Infektionsrisikos, Anzeichen/Symptome für Infektion, Anzeichen/Symptome für Blutung, Präventivmaßnahmen und den Zeitpunkt der Kontaktaufnahme zur Pflegekraft aufklären
Ibrutinib Molekulare zielgerichtete Therapie Oral	Vorsicht: hämorrhagische Ereignisse, Vorhofflimmern/-flattern, Verlängerung des PR-Intervalls, Hyperurikämie, TLS, Hepatitis-B-Reaktivierung möglich; Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie; Durchfall; Infektionen; Lymphozytose; Hyperurikämie; Muskel- und Knochenschmerzen	Patienten überwachen und über Anzeichen/Symptome schwerer Nebenwirkungen sowie den Zeitpunkt zur Kontaktaufnahme zur Pflegekraft aufklären; Patienten über Nebenwirkungen, einschließlich des erhöhten Infektionsrisikos, Anzeichen/Symptome für Infektion, Anzeichen/Symptome für Blutungen aufklären; über die Notwendigkeit der adäquaten Rehydratation bei anhaltendem/schwererem Durchfall aufklären
Nivolumab Immuntherapie Checkpoint-Inhibitor IV	Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (gestörte Endokrinfunktion, Durchfall/Kolitis, erhöhte Leberenzyme, Nephritis, Pneumonitis, Rötung)	Auf immunvermittelte Ereignisse überwachen und aufklären, die jederzeit auftreten können und erkannt, gemeldet und frühzeitig behandelt werden müssen
Obinutuzumab Monoklonaler Antikörper IV	Infusionsbezogene Reaktionen; Hyperurikämie, TLS; Neutropenie, Thrombozytopenie; Hepatitis- B-Reaktivierung; Infektion; erhöhte Leberenzyme; Hyperurikämie	Prämedikation empfohlen für alle Infusionen; institutionelles Protokoll für das Management von infusionsbezogenen Reaktionen initiieren; geeignete Interventionen bei TLS initiieren; Laborwerte überwachen; Patienten über Nebenwirkungen, einschließlich des erhöhten Infektionsrisikos, Anzeichen/Symptome für Infektion, Anzeichen/Symptome für Blutung, Präventivmaßnahmen und den Zeitpunkt der Kontaktaufnahme zur Pflegekraft aufklären
Oxaliplatin Alkylierungsmittel IV	Vesikans; periphere sensorische Neuropathie (kumulativ, dosis-bezogen, reversibel); Übelkeit/ Erbrechen; Fieber; Leukopenie, Thrombozytopenie; Risiko sekundärer Malignome	Empfohlene Vorgehensweisen zur Verhinderung der Wirkstoffextravasation initiieren; Patienten über Anzeichen/Symptome der Wirkstoffextravasation aufklären; Antiemetika verabreichen; Acetaminophen bei infusionsbezogenem Fieber verabreichen; Patienten über Nebenwirkungen, einschließlich des erhöhten Infektions-/ Blutungsrisikos, Anzeichen/ Symptome für Blutung/ Infektion, Präventivmaßnahmen und den Zeitpunkt der Kontaktaufnahme zur Pflegekraft aufklären;
Pembrolizumab Immunotherapie Checkpoint-Inhibitor IV	Wirksamkeit wird durch systemische Corticosteroide oder Immunhemmer beeinträchtigt; infusionsbezogene Reaktionen immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (gestörte Endokrinfunktion, Durchfall/Kolitis, erhöhte Leberenzyme, Nephritis, Pneumonitis, Rötung)	Prämedikation empfohlen für alle Infusionen; empfohlene Vorgehensweisen zur Verhinderung der Wirkstoffextravasation initiieren, institutionelles Protokoll für das Management von infusions-bezogenen Reaktionen initiieren; auf immunvermittelte Ereignisse überwachen und aufklären, die jederzeit auftreten können und erkannt, gemeldet und frühzeitig behandelt werden müssen

CAR-T: chimäre Antigen-Rezeptor-T-Zellen; IV: intravenös; TLS: Tumorlyse-Syndrom

Quellen: <http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual/drug-index#i-content>;

<https://voice.ons.org/news-and-views/nursing-considerations-for-adverse-events-from-car-t-cell-therapy>; <https://www.cancernetwork.com/view/managing-car-t-cell-therapy-patients-hematologic-malignancies>

Modul IV: Management erwachsener Lymphom-Patienten

Tumorlyse-Syndrom (TLS)

Das Tumorlyse-Syndrom (TLS) ist eine potenziell schwere Komplikation der Krebsbehandlung und zeichnet sich durch metabolische und elektrolytische Störungen aus, die durch das Zerstören bösartiger Zellen durch therapeutische Wirkstoffe und die daraus resultierende schnelle Freisetzung von intrazellulärem Inhalt in das periphere Blut verursacht werden. Wenn es unbehandelt bleibt, kann das TLS mit fortschreitendem Verlauf zu akutem Nierenversagen, Herzrhythmusstörungen, Krampfanfällen, Verlust der Muskelkontrolle und zum Tod führen (NCCN 2020b).

TLS-Symptome sind in der Regel unspezifisch und können folgende umfassen:

- Übelkeit mit oder ohne Erbrechen
- Appetitmangel und Erschöpfung
- Dunkler Urin, reduzierte Harnmenge oder Flankenschmerz
- Schwellung, Krampfanfälle oder Halluzinationen
- Muskelkrämpfe und Zuckungen
- Herzklopfen

Klinische und laboratorische Manifestationen des TLS:

- Hyperurikämie (Harnsäure > 8 mg/dl)
- Hyperphosphatämie (Phosphor > 8 mg/dl)
- Hyperkaliämie (Kalium > 6 mmol/l)
- Hypokalzämie (korrigierter Kalziumwert < 7 mg/dl, ionisiertes Ca < 1,1)
- Deutliche Erhöhung der Laktatdehydrogenase (LDH)
- Akute Nierenverletzung
- Herzrhythmusstörungen
- Krampfanfälle/neuromuskuläre Irritabilität (Emadi 2018)

TLS-Präventionsmaßnahmen:

Die TLS-Prävention ist bei Patienten mit entsprechendem Risiko das beste Management. Die Standardprophylaxe umfasst die Hydratation mit Diurese und die Verabreichung von Allopurinol oder Rasburicase (NCCN 2019).

TLS-Therapiemaßnahmen:

- Intravenöse Flüssigkeit
- Allopurinol oder Rasburicase
- Management der Hyperurikämie
- Regelmäßiges Überwachen der Elektrolyte und aggressive Korrektur

Zytokin-Freisetzungssyndrom

Bei einigen Arten der Immuntherapie wie monoklonalen Antikörpern und CAR-T-Zellen kann das Zytokin-Freisetzungssyndrom auftreten. Es wird durch die umfassende und schnelle Freisetzung von Zytokinen in den Blutstrom durch von der Immuntherapie betroffene Immunzellen verursacht.

- Klinische Manifestationen des CRS:
- Fieber, Schüttelfrost, Erschöpfung, Anorexie, Myalgie, Arthralgie
- Kopfschmerzen, Veränderungen des Geisteszustands, Delirium, Aphasie, Halluzinationen, Tremor, Störungen des Gangbilds, Krampfanfälle
- Hautrötungen
- Übelkeit, Erbrechen, Durchfall
- Tachypnoe, Hypoxämie, akutes respiratorisches Distress-Syndrom
- Tachykardie, Hypotonie, erweiterter Pulsdruck, Kardiomyopathie
- Azotämie, erhöhter Kreatinin-Wert
- Transaminitis, Hyperbilirubinämie (Emadi 2018)

CRS-Management:

- Grad 1 (nicht lebensbedrohliche Symptome) und Grad 2 (Symptome bedürfen der moderaten Intervention) in Abwesenheit von Komorbiditäten: Unterstützende Versorgung, einschließlich Behandlung von febriler Neutropenie, Überwachung der Flüssigkeitsbilanz, Verabreichung von antipyretischen Medikamenten, enge Überwachung von Herz-, Nieren- und Leberfunktion
- Grad 2 (mit Komorbiditäten bei älteren Patienten), Grad 3 (Symptome bedürfen einer aggressiven Behandlung), Grad 4 (Präsenz von lebensbedrohlichen Symptomen): Aggressive supportive Versorgung plus Tocilizumab mit oder ohne Corticosteroide (Emadi 2018)

Neurotoxizität

Die Neurotoxizität ist eine wichtig zu erkennende und häufige Komplikation von CART-T-Zell-Therapien, diese ist eng mit dem CRS verbunden. Akute neurologische Anzeichen und/oder Symptome treten bei einem signifikanten Anteil der Patienten auf, die wegen B-Zell-Malignomen behandelt werden. Zu den klinischen Manifestationen zählen Kopfschmerzen, Verwirrung, Delirium, Sprachstörungen, Krampfanfälle und selten auch das akute zerebrale Ödem. Corticosteroide, Interleukin-6-Targeting-Therapien und unterstützende Versorgung kommen beim Management von Patienten mit Neurotoxizität regelmäßig zum Einsatz, jedoch mangelt es an qualitativ hochwertiger Evidenz bezüglich der Wirksamkeit (Gust 2018).

Häufige Probleme vor, während und direkt nach der Therapie

Erschöpfung

Der Großteil der Krebspatienten leidet unter **Erschöpfung**; dies kann eine belastende Ursache für reduzierte körperliche Funktion und verminderte Lebensqualität sein (Snowden 2011). Durch Krebs verursachte Erschöpfung (Fatigue) ist ein belastendes, fortbestehendes, subjektives

Modul IV: Management erwachsener Lymphom-Patienten

Empfinden körperlicher, emotionaler und/oder kognitiver Müdigkeit oder Abgeschlagenheit, die mit dem Krebs oder der Krebstherapie zusammenhängt, nicht im Verhältnis zu kürzlich erfolgter Aktivität steht und die normale Funktionsweise stört (NCCN 2020c). Im Vergleich zu Erschöpfung bei gesunden Menschen ist es weniger wahrscheinlich, dass die krebsbedingte Erschöpfung durch Ruhe nachlässt; sie ist belastender und differiert in täglichen Entwicklungsprofilen (Glaus 1996). Sie kann unvorhersehbar, intensiv und manifestierend als ein überwältigendes Gefühl der Müdigkeit und Energielosigkeit sein. Erschöpfung kann kumulativ

sein und bei Präsenz anderer körperlicher Symptome, Stimmungsschwankungen und Veränderungen der üblichen Aktivität zunehmen (Johnston 2001). Eine Prüfung der theoretischen und Forschungsliteratur zu krebsbedingter Erschöpfung ergibt drei Hauptaktivitäten zur Reduzierung der Auswirkungen von Erschöpfung: effektives Management der assoziierten Symptome, Verbesserung des Verhältnisses von Aktivität und Ruhe und Management des emotionalen Stresses (Ream 1999).

Tabelle 3. Ursachen und Management häufiger Probleme von Patienten mit Lymphomen vor, während und unmittelbar nach der Therapie^a

Problem	Ursache	Management durch Pflegekraft
Alopezie (Haarverlust)	Alkylierungs-Anthrazyklin-Wirkstoffe und Strahlentherapie; Art und Dosierung des Wirkstoffs in Abhängigkeit vom Schweregrad, individuelle Sensitivität	Über Ursache/Dauer der Alopezie aufklären; psychosoziale Unterstützung bieten; in Bezug auf Perücke/Kopfschutz beraten
B- oder Entzündungssymptome: (Fieber, starker Nachtschweiß, Verlust von >10 % des Körpergewichts)	Kann mit der Zytokin-Produktion zusammenhängen	Verabreichung von Antipyretika; adäquate Hydratation; Symptome lassen mit der Initiierung der Behandlung häufig nach
Blutung	Chemotherapie-induzierte Thrombozytopenie; Risiko steigt mit abnehmender Anzahl der Blutplättchen; Risiko spontaner Blutung bei Anzahl der Blutplättchen <20.000/mm ³	Blutungsanamnese des Patienten erfragen; Vorsichtsmaßnahmen gegen Blutungen initiieren; großes Blutbild, Differential und Anzahl der Blutplättchen überwachen; Untersuchung der Schleimhaut, der Skleren und der Haut; neurologische Untersuchung auf Symptome von intrakranieller Blutung
Knochengesundheit	Steroid-haltige systemische Therapie kann das Risiko von Brüchen und behandlungsindiziertem Knochenverlust erhöhen	Prüfung des Vitamin-D-Spiegels und der Knochenmineraldichte nach der Therapie; ausreichende Kalziumaufnahme sicherstellen; Hormonersatztherapie; Verabreichung von Bisphosphonat oder Denosumab
Durchfall	Kann durch Chemotherapie und/oder Strahlentherapie des Abdomens bedingt sein	Bei starkem Durchfall Elektrolytspiegel prüfen; wenn keine GI-Infektion vorliegt, Antidiarrhoikum verabreichen; Flüssigkeitsaufnahme beibehalten/erhöhen; Elektrolytersatz anbieten; Stuhlprobe zur Untersuchung auf enterische Pathogene entnehmen; orale Nahrungsergänzungsmittel, falls indiziert
Erschöpfung	Multifaktorielle Ursachen, darunter behandelbare Ursachen (Anämie), psychologische (Depression, verminderte Bewältigungsfähigkeit) sowie erkrankungs- und behandlungsbedingte Ursachen	Informationen über Ursachen geben; Tools zur Einschätzung der Erschöpfung, Skala für die systematische/umfassende Erhebung von Daten zum Erleben der Erschöpfung durch den Patienten nutzen; Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe oder Transfusionen von roten Blutzellen zur Korrektur der Anämie verabreichen; Antidepressiva gegen Depression/Angstzustände in Erwägung ziehen; mit dem Patienten Energiekonservierungspraktiken erarbeiten; zu optimalem Aktivitätsniveau anregen

Modul IV: Management erwachsener Lymphom-Patienten

Tabelle 3. Ursachen und Management häufiger Probleme von Patienten mit Lymphomen vor, während und unmittelbar nach der Therapie^a

Problem	Ursache	Management durch Pflegekraft
Infektion	Chemotherapie-induzierte Neutropenie , Immunsuppression; Risiko variiert je nach Art und Dosierung der Chemotherapie	Präventivmaßnahmen (Hände waschen, Personen mit Infektionen meiden, Mundhygiene und Hautpflege, Überwachung von Screening-Kulturen) wichtig für die Reduzierung des Risikos und der Schwere; regelmäßige Überwachung und frühzeitige Erkennung von Anzeichen und Symptomen; sofortige Initiierung der Behandlung (breites Spektrum antibiotischer Abdeckung)
Appetitmangel/ Gewichtsverlust	Tritt häufig auf, kann ungeklärt sein; Veränderungen des Geschmackssinns im Zusammenhang mit der Chemotherapie	Essensaufnahme stimulieren, Körpergewicht erhöhen, Energieaufwand senken, Nährstoffaufnahme verbessern; Überweisung an Diätspezialisten, orale Nahrungsergänzungsmittel; Cannabis-Derivate
Übelkeit/Erbrechen	Schweregrad variiert, je nach emetogenem Potenzial von antineoplastischen Wirkstoffen und individuellen Eigenschaften des Patienten; Beginn kann sofort oder verzögert eintreten	Kann selbstlimitierend sein; Antiemetika anbieten; gesundheitsschädliche Stimuli vermeiden; intravenöse Gabe von Flüssigkeit kann bei schwerem Verlauf notwendig sein
Orale Ulzerationen (Mukositis/Stomatitis)	Beschädigung des mukosalen Epitheliums, verursacht primär durch die Chemotherapie; kann zu Schluckbeschwerden, Gewichtsverlust, Anorexie, Dehydratation, Infektion führen	Mundpflege 5-6-mal am Tag; Verabreichung lokaler/ systemischer Analgetika; Modifizierung der Ernährung (feuchte/weiche Lebensmittel; Vermeidung von säurehaltigen, scharfen, salzigen Speisen)
Periphere Neuropathie	Assoziiert mit Vinblastin, Vincristin und Brentuximab-Vedotin	Derzeit keine wirksamen Medikamente zur Minderung von neuropathischen Symptomen verfügbar; kann sich aufgrund körperlicher, sozialer und psychologischer Effekte der unverminderten Schmerzen auf die Lebensqualität auswirken
Progressive multifokale Leukoenzephalopathie	Seltene, aber potenziell tödliche ZNS-Infektion, verursacht durch die Reaktivierung des latenten JC-Polyomavirus; geht mit schwerer Immunsuppression einher; kann bei NHL mit Rituximab + Chemotherapie oder Brentuximab-Vedotin auftreten	Keine wirksame Behandlung, Risikopatienten sollten eng auf Entwicklung neurologischer Symptome (Verwirrung, motorische Schwäche oder schlechte motorische Koordination, Gleichgewichtsverlust, visuelle Veränderungen und/oder sprachliche Veränderungen) überwacht werden
Pruritus	Häufig bei HL, wenn Juckreiz/Brennen lokalisiert wird, allgemeinere Symptome beim NHL; kann in Folge des Lymphoms oder der Therapie auftreten	Lässt häufig mit Initiierung der Therapie nach; topische Präparationen (weichmachende Cremes/Lotionen) 2-3-mal täglich anwenden; topische Corticosteroide; systemische Verabreichung von Antihistaminen, Serotonin-Inhibitoren, Antibiotika (bei Infektion); kalte Kompressen; provozierende Faktoren minimieren/eliminieren
Lungenfunktionsstörung	Bleomycin-enhaltende Chemotherapie-Schemata. Risikofaktoren: höheres Alter, kumulative Dosi, pulmonale Bestrahlung, Lungenerkrankung in der Anamnese	Auf Anzeichen und Symptome einer Atemnot überwachen
Hepatitis-B-Virus-Reaktivierung	Kann nach der Krebsbehandlung auftreten, insbesondere bei Einsatz von immunsuppressiven Wirkstoffen	Test bei Patienten, die Anti-CD20 monoklonale Antikörper erhalten (z. B. Rituximab); antivirale Prophylaxe oder präventive Therapie

^a Die in dieser Tabelle dargestellten Probleme können sich auf das Lymphom, die Nebenwirkungen der Behandlung und/oder die Nebenwirkungen/Komplikationen der hämatopoetischen Zelltransplantation (HCT) beziehen. ZNS: zentrales Nervensystem; GI: gastrointestinal; HL: Hodgkin-Lymphoma; IV: intravenös; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; QoL: Lebensqualität
Quellen: Derbyshire 2013; EONS 2012; Johnson 2016; NCCN 2020b; NCCN 2020c; Tariman 2008; www.lymphomas.org.uk

Modul IV: Management erwachsener Lymphom-Patienten

Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Art und Schwere der Nebenwirkungen der Strahlentherapie hängen in der Regel vom behandelten Körperbereich und von der verabreichten Dosis ab (Tabelle 4) (Poirier 2013). Durch wesentliche Fortschritte in der Strahlentechnik ist die Therapie präziser geworden, so dass Schwere und Dauer des Anhaltens von Nebenwirkungen reduziert werden konnten. Reaktionen zeigen sich häufig ab der zweiten und dritten Woche der Behandlung und können auch noch mehrere Wochen nach Abschluss der Behandlung anhalten.

Bestrahlungsfeld	Potenzielle Nebenwirkungen
Haut	Rötung, Irritation, Schwellung, Blasenbildung, Verfärbung Trockenheit, Juckreiz, Peeling
Kopf und Hals	Orale Mukositis, Xerostomie Schluckbeschwerden, Ernährungsmangel
Mediastinaler Bereich	Ösophagitis Übelkeit, Appetitverlust Schmerzen beim Schlucken Pneumonitis
Becken Abdomen	Übelkeit, Erbrechen Strahlenzystitis Durchfall
Alle Bestrahlungsfelder	Erschöpfung

Übernommen von: Poirier 2007

Das Management der meisten Nebenwirkungen der Strahlentherapie ähnelt dem bei der systemischen Lymphom-Behandlung wie in **Tabelle 2** und **3** beschrieben. Strahlungsreaktionen der Haut oder **Strahlungsdermatitis** treten bei nahezu allen Patienten auf. Die meisten Strahlentherapiezentren haben eigene Protokolle für die Behandlung bestrahlter Hautbereiche. Allgemeine Empfehlungen für den Umgang mit Hautproblemen:

- Routinemäßige Untersuchung der Haut als verfügbare Baseline vor der Initiierung der Behandlung und mindestens einmal pro Woche.
- Fortsetzung der üblichen Körperhygienepraktiken während der Behandlung. Der betroffene Bereich sollte mit milder Seife oder einem pH-neutralen Reinigungsmittel und Wasser gereinigt und mit einem weichen Handtuch trocken getupft werden.
- Feuchtigkeitscremes und -lotionen können verwendet werden, solange die Haut intakt ist.
- Der bestrahlte Bereich sollte vor extremer Hitze oder Kälte geschützt werden.

- Patienten sollten locker sitzende Kleidung tragen.
- Ein Sonnenschutz mit Lichtschutzfaktor 30 sollte aufgetragen werden (Poirier 2007).

Management von Patienten, die eine hämatopoetische Zelltransplantation erhalten

Die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HCT) ist eine intensive Behandlungsoption beim Lymphom, insbesondere für Patienten mit aggressiver Erkrankung oder nicht auf die Behandlung ansprechender/rezidivierender Erkrankung. Für die meisten Patienten bietet die HCT ein langfristiges Behandlungsansprechen und das Potenzial für ein verlängertes Überleben. Die HCT macht eine Chemotherapie mit oder ohne Bestrahlung des gesamten Körpers im Rahmen der Präkonditionierung für die Transplantation sowie den Einsatz von Immunsuppressiva erforderlich; beides trägt zu einem erhöhten Infektionsrisiko bei. Es gibt zwei Arten der HCT: **allogene** und **autologe Transplantation**. Die autologe HCT ist eine häufigere Behandlungsoption bei Lymphomen als die allogene HCT [siehe **Modul 2** und **Modul 3** für eine detaillierte Erläuterung der Behandlungsempfehlungen].

Neben den klinischen Komplikationen der HCT leiden Patienten an belastenden physischen und psychologischen Symptomen wie schwere Erschöpfung, Schwäche, Schlafstörungen, Unruhe, Appetitmangel, Blasenproblemen und Schmerzen (Cohen 2012; Bevans 2008). Patienten, die eine HCT erhalten, berichteten von einer starken Verschlechterung der Lebensqualität und erheblichen Verstärkung der Depression während des Krankenhausaufenthalts in Korrelation zur Unruhe und einer grundlegenden Depression (El-Jawahri 2014). Patienten könnten Enttäuschung und Angst erleben, wenn die Transplantation fehlschlägt und ebenfalls Gefühle wie Wut, Betrogenheit, Trauer, Depression und Hoffnungslosigkeit äußern (Hutt 2018).

Längerfristige Gesundheitsprobleme

Während die allogene HCT das zugrunde liegende Lymphom heilen kann, besteht ein hohes Risiko für Spätkomplikationen, die funktionale Defizite verursachen und sich negativ auf die Lebensqualität auswirken können. Demzufolge werden Screening- und Präventivpraktiken für langfristige HCT-Überlebende dringend empfohlen (siehe Majhail 2012). Pflegepläne und Aufklärungsbemühungen sollten auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten ausgerichtet sein, um ihnen und ihren Pflegepersonen bei der besseren Bewältigung und dem Umgang mit den Spätfolgen der HCT zu helfen (Valenta 2017).

Modul IV: Management erwachsener Lymphom-Patienten

Unterstützung und Erleichterung der gemeinsamen Entscheidungsfindung

Komponenten

Die gemeinsame Entscheidungsfindung ist ein Prozess, an dem sowohl der Patient als auch der Arzt beteiligt sind und in dessen Rahmen Managementoptionen besprochen und entsprechende Entscheidungen gemeinsam getroffen werden (Thistlewaite 2006), basierend auf der besten verfügbaren Evidenz (Härter 2004). Die gemeinsame Entscheidungsfindung dreht sich um die Präferenzen und Optionen des Patienten. Gemäß Fraenkel (2007) muss die gemeinsame Entscheidungsfindung folgendes umfassen:

- adäquates Wissen des Patienten in Bezug auf den betreffenden Zustand;
- explizite Anregung zur Teilnahme des Patienten durch den Arzt;
- Wertschätzung der Verantwortlichkeiten und Rechte des Patienten im Rahmen der aktiven Entscheidungsfindung;
- Bewusstsein für die Optionen und Implikationen der getroffenen Entscheidung;
- ausreichend Zeit für gemeinsame Erörterung.

Patienten und Fachkräfte des Gesundheitswesens betreffende Faktoren der Entscheidungsfindung

Wenngleich es wenig Beweise gibt, führt die gemeinsame Entscheidungsfindung wahrscheinlich zu besseren gesundheitlichen Ergebnissen, weil Patienten hilfreiche Angaben machen, die es Gesundheitsdienstleistern ermöglichen, robustere klinische Optionen zu finden. Wenn sie an der Formulierung von Empfehlungen beteiligt sind, sind Patienten motivierter, sich daran zu halten (Clark 2009). Der Wunsch nach Einbeziehung in Entscheidungen zur Krebsbehandlung variiert von Patient zu Patient und hängt von dessen Eigenschaften wie Alter, Geschlecht, Rasse/ethnischer Hintergrund, Krebsart und individuelle Werte und Überzeugungen ab (Kane 2014). Pflegepersonen und Partner können Patienten im Umgang mit den erhaltenen Informationen unterstützen und die Einbeziehung von Pflegepersonen in die Entscheidungsfindung kann zu regelmäßigeren Gesprächen über Behandlungsoptionen anregen.

Es wird von variierender Bereitschaft der Gesundheitsdienstleister zur Beteiligung an gemeinsamer Entscheidungsfindung mit ihren Patienten berichtet. Eine kleine, in Deutschland durchgeführte Studie, ergab starke Variationen bezüglich der Einstellung und Erfahrung

von Gesundheitsdienstleistern im Bereich der Onkologie, was die gemeinsame Entscheidungsfindung angeht (Frerichs 2016). Die unterschiedlichen Einstellungen zeigten sich insbesondere in Bezug auf das Maß der Einbeziehung des Patienten in die Entscheidungsfindung und auf ihre Annahmen zu den Situationen, in denen gemeinsame Entscheidungen getroffen werden können. In einer weiteren Studie waren Ärzte der Auffassung, dass gemeinsame Entscheidungsfindung wahrscheinlich dazu führen wird, dass Patienten die falsche Entscheidung treffen, insbesondere weil Patienten die Behandlung mit der besten Überlebenschance wollen (Shepherd 2011). Die medizinische Versorgung bei Krebs erfolgt häufig über einen längeren Zeitraum und umfasst mehrere Behandlungsarten sowie häufig verschiedene Spezialisten. Patienten wissen nicht unbedingt von dem Einfluss einer Behandlung auf eine andere oder von der Notwendigkeit, Entscheidungen im Verlauf des Krebstherapie-Kontinuums zu überdenken. Angesichts dieser und weiterer verwirrender Variablen, die in der Krebstherapie präsent sind, kam eine Prüfung der Literatur zu gemeinsamer Entscheidungsfindung zu dem Ergebnis, dass wenngleich Patienten die gemeinsame Entscheidungsfindung unterstützen zu scheinen, Ärzte weniger enthusiastisch darauf reagieren und die gemeinsame Entscheidungsfindung nicht unbedingt als Konsultationsstrategie übernehmen (Clark 2009).

Strategien für die Implementierung der gemeinsamen Entscheidungsfindung

Ein patientenzentrierter Ansatz bei der gemeinsamen Entscheidungsfindung in der Krebsbehandlung ist aufgrund der Komplexität der Versorgung und der schwerwiegenden Auswirkungen der Behandlungsentscheidungen für Patienten auf ihr gesundheitliches Ergebnis und die Lebensqualität erforderlich. Darüber hinaus ist die Evidenz zur Unterstützung zahlreicher Entscheidungen in der Krebsversorgung begrenzt oder unvollständig (Kane 2014). Pflegekräfte sind Schlüsselberater für Patienten in Praxis-Settings, in denen die gemeinsame Entscheidungsfindung zunehmend erwartet wird (Clark 2009) und sie spielen eine zunehmend wichtige Rolle bei der laufenden Pflege und dem Management langfristiger Erkrankungen, einschließlich der Krebsversorgung. In ihrer Rolle sind sie dazu befähigt, Patienten in die gemeinsame Entscheidungsfindung einzubeziehen und sie beim Treffen klinischer Entscheidungen zu unterstützen.

Der Prozess der Entscheidungsfindung sollte wohl überlegt sein. Patienten und ihre Pflegepersonen benötigen Informationen zu der zu treffenden Entscheidung und während des gesamten Prozesses muss immer wieder überprüft werden, ob sie die Informationen verstehen. Die Schritte der gemeinsamen Entscheidungsfindung umfassen:

Modul IV: Management erwachsener Lymphom-Patienten

- die Anerkennung, dass eine Entscheidung getroffen werden kann oder muss und die Einladung des Patienten (und der Pflegeperson) zur Teilhabe an diesem Prozess;
- die Identifizierung des möglichen Verlaufs von Handlungen und Optionen;
- die Prüfung und Auflistung von Nutzen, Risiken und sonstigen Eigenschaften jeder Behandlungsoption durch Vorlage ausgewogener Informationen, die auf der besten medizinischen Evidenz basieren;
- den Vergleich von Optionen und die Identifizierung der „besten“ Option basierend auf den Zielen und Bedenken des Patienten;
- die Vereinfachung der Abwägung und Entscheidungsfindung, indem man den Patienten wissen lässt, dass genügend Zeit für die Abwägung von Behandlungsentscheidungen bleibt;
- die Autorisierung der endgültigen Entscheidung;
- die Implementierung der ausgewählten Behandlung (Kane 2014; Wexler 2012; Whitney 2008).

Krebsüberleben

Das Krebsüberleben beginnt mit dem Zeitpunkt der Erstdiagnose und umfasst die Lebenserfahrung mit, während und nach der Krebsdiagnose. Während es erhebliche Fortschritte im Bereich der multimodalen Lymphom-Behandlung gibt, bleibt bei Überlebenden das Risiko von persistierenden oder erst Jahre nach Abschluss der Therapie entstehenden Risiken bestehen und das Erreichen einer langfristigen Lebensqualität (QoL) ist bei diesen Patienten eine fortdauernde Herausforderung. Eine Umfrage unter 900 Lymphom-Überlebenden ergab, dass, während die Population exzellente Ergebnisse in Bezug auf die Erkrankung verzeichnet, sie dennoch über eine erhebliche Last, resultierend aus den späten und langfristigen Auswirkungen der Behandlung, berichtet, insbesondere periphere Neuropathie und Erschöpfung (Frick 2018).

Aufgrund der Spätfolgen der Lymphom-Therapie müssen Patienten über die Notwendigkeit regelmäßiger medizinischer Nachuntersuchungen aufgeklärt werden und diese einhalten. Um aktiv an der Nachbehandlung teilnehmen zu können, müssen Patienten ihre Bedenken bezüglich ihres aktuellen und zukünftigen Gesundheitszustands frei äußern können. Eine Liste von Fragen und/oder ein persönliches Gesundheitstagebuch können dabei helfen, Gesprächspunkte für die Folgeuntersuchungen zu erinnern. Häufig ist es von Vorteil, wenn der Patient bei Terminen von einem Familienangehörigen oder Freund begleitet wird, weil vier Ohren mehr hören als zwei.

Das Selbstmanagement (Entscheidungen treffen, welche die Übernahme der Kontrolle über die eigene Gesundheit und das Wohlergehen beinhalten) umfasst die Übernahme einer aktiven Rolle in Bezug auf die Ernährung, Sport und das emotionale Wohlergehen. Krebsüberlebende dazu zu motivieren und dabei zu unterstützen, ihre Fähigkeit zu wahren und/oder zurückzugewinnen, sich selbst bedeutende Ziele zu setzen, kann das Selbstvertrauen verbessern, ihnen dabei helfen, mit den Spätfolgen des Lymphoms oder der Behandlung zurechtzukommen und möglicherweise ihre Lebensqualität verbessern.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) wird gemeinhin definiert als multidimensionale Beurteilung dessen, wie sich die Erkrankung und die Behandlung auf das Gefühl des Patienten für den Gesamtzustand und das Wohlergehen auswirken (Cella 1995). Eine systematische Prüfung der HRQoL, durchgeführt von Roper et al (2009), ergab, dass körperliche, soziale/funktionale und geistige Bereiche der HRQoL über Monate oder gar Jahre nach Abschluss der Behandlung hinweg beeinträchtigt bleiben können. In dieser Analyse war Erschöpfung das häufigste Problem im körperlichen Bereich der HRQoL und zu diesem Ergebnis können mehrere Faktoren beitragen. Totale Erschöpfung war z. B. unter den Überlebenden im Alter von 60 Jahren oder älter wesentlich höher als bei jungen HL-Überlebenden und diejenigen mit weniger Bildungsjahren berichteten über größere Erschöpfung als diejenigen mit mehr Bildungsjahren (Roper 2009). Männer erleben größere Ausmaße an Erschöpfung als Frauen (Norum 1996) und das Energielevel kehrt bei Patienten, bei denen eine fortgeschrittenere Erkrankung diagnostiziert wird und die eine Kombinationstherapie erhalten, später zurück als bei denjenigen, deren Erkrankung im früheren Stadium diagnostiziert wird und die eine Monotherapie erhalten (Fobair 1986).

In einer Studie mit NHL-Patienten zeigte sich, dass Patienten, die 150 Minuten oder mehr pro Woche einer moderaten oder anstrengenden sportlichen Betätigung nachgehen, bessere Ergebnisse in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität verzeichnen als Patienten, die sich wenig bewegen. Die Autoren vermerkten auch, dass zumindest eine gewisse körperliche Aktivität, insbesondere bei Patienten, bei denen durch die Behandlung das Risiko einer schlechten Lebensqualität besteht, einen signifikanten Nutzen in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bringt (Bellizzi 2009).

Längerfristige Auswirkungen der kurativen Behandlung auf die HRQoL können insbesondere für jüngere Lymphom-Überlebende aufgrund der längerfristigen Effekte der Strahlen- und Chemotherapie problematisch sein, insbesondere bei Einsatz von Alkylierungsmitteln, die

Modul IV: Management erwachsener Lymphom-Patienten

das Risiko von sekundären Krebs- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen erhöhen (Roper 2009).

Diese Analyse deckte auch weitere Störungen der HRQoL auf, darunter ein vermindertes Interesse an Sex und der Verlust der sexuellen Zufriedenheit, kognitive Beeinträchtigungen, Depression und Unruhezustände während der Behandlung sowie über viele Jahre nach Abschluss der Behandlung hinaus (Roper 2009).

Kognition

Krebsüberlebende sprechen häufig vom „Chemo-Gehirn“, um zu beschreiben, dass es vor, während und nach der Krebsbehandlung schwierig ist, klar zu denken. Gesundheitsexperten verwenden Begriffe wie krebserkrankungsbedingte kognitive Beeinträchtigung, krebserkrankungsbedingte kognitive Veränderung oder kognitive Beeinträchtigung nach der Chemotherapie, wenn sie über dieses Phänomen sprechen. Kognitive Veränderungen können auch auf die Hormontherapie, die Bestrahlung und chirurgische Eingriffe zurückzuführen sein.

Die Auswirkungen des Chemo Gehirns variieren im Schweregrad und können als Konzentrationsprobleme sowie Schwierigkeiten beim Multitasking, Verständnis oder Erinnerungsvermögen wahrgenommen werden. Bei den meisten Patienten sind mentale Veränderungen von kurzfristiger Dauer. Es kann jedoch auch zu längerfristigen oder verzögerten mentalen Veränderungen kommen.

Sportliche Aktivität, Meditation, die Nutzung eines detaillierten Tagesplaners, das Aufschreiben von Erinnerungsnotizen und Gehirnübungen durch Kreuzworträtsel oder andere mental stimulierende Übungen können helfen, die geistigen Fähigkeiten zu verbessern und mit dem Chemo-Gehirn umzugehen.

Emotionale Veränderungen

Krebsüberlebende erleben eine Vielzahl von Emotionen, sowohl negativer als auch positiver Art. Dazu zählen Erleichterung, ein Gefühl der Dankbarkeit, am Leben zu sein, Angst vor erneutem Ausbrechen der Erkrankung, Wut, Schuld, Depression, Unruhe und Isolation (ASCO 2017). Patienten sollte dazu ermutigt werden, diese Gefühle anzuerkennen und mit einer Pflegekraft, einem Sozialarbeiter oder einem anderen Mitglied des Gesundheitsversorgungsteams darüber zu sprechen. Die Unfähigkeit, mit diesen Emotionen zurechtzukommen, könnte sich negativ auf den Alltag oder Beziehungen auswirken.

Sexualität

Veränderungen der sexuellen Funktion oder des Sexualtriebs, verursacht durch den Krebs und die Krebsbehandlung, können auftreten. Körperliche

Veränderungen, welche die sexuelle Funktion nicht betreffen, können sich auf das Körpergefühl oder die Körperfunktion auswirken. Offene und ehrliche Gespräche über diese Gefühle mit dem Partner oder einem Berater können dem Patienten helfen, Veränderungen in Bezug auf die Sexualität und Intimität anzuerkennen und sich daran anzupassen.

Strategien zur Bewältigung von Veränderungen der HRQoL

- Mit dem Team der Gesundheitsversorgung sprechen
- Emotionen anerkennen
- Gesunde Gewohnheiten wie nährstoffreiche Ernährung, regelmäßiges Sporttreiben, ausreichender Schlaf beibehalten
- Stress managen und reduzieren
- Alte Verhaltensmuster und Prioritäten überdenken
- Geistige Unterstützung einholen
- Tagebuch oder Blog führen
- Neue Wege zur Unterstützung des emotionalen Wohlbefindens erkunden

Fertilität und Familienplanung

Bestimmte Chemotherapie-Kombinationen (z. B. BEACOPP bei HL) können zu unmittelbarer oder dauerhafter Unfruchtbarkeit sowohl bei Männern als auch bei Frauen führen (NCCN 2020a). Eine Chemotherapie mit Alkylierungsmitteln wird ebenfalls mit Unfruchtbarkeit in Verbindung gebracht, wenngleich die Fertilitätsrisiken von allen Chemotherapie-Wirkstoffen bedacht werden sollten (Corbitt 2018). Ein Gespräch über die bekannten und möglichen Auswirkungen der Behandlung auf die Fertilität sollte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung geführt werden.

Themen, die mit *Patientinnen* besprochen werden sollten:

- Aufklärung über Optionen; frühzeitige Vorstellung bei Fertilitätsspezialisten. Zeit für Entscheidungsfindung kann ein Problem sein, weil die Lymphom-Behandlung ggf. schnell startet
- Idealerweise sollten vor Beginn der Behandlung Eizellen entnommen werden. Die Kosten der Eizellen- und/oder Embryokonservierung sind häufig unerschwinglich; ggf. Verweis auf ein nicht gewinnorientiertes Unterstützungsprogramm
- Die Notwendigkeit, Entscheidungen zur zukünftigen Familienplanung zu treffen, kann sich nachteilig auf die QoL auswirken; Patientinnen

Modul IV: Management erwachsener Lymphom-Patienten

müssen ggf. den Verlust der Option der natürlichen Familienplanung betrauern (Corbitt 2018)

Themen, die mit *Patienten* besprochen werden sollten:

- Optionen zur Kryokonservierung von Samen; Samenspende in Erwägung ziehen, wenn Kryokonservierung nicht möglich ist
- Patienten/Familien zu finanziellen Auswirkungen von Samenbankgebühren beraten
- Stress der Diagnose und schnelle Entscheidung zu Fertilitätsfragen können eine übermäßige Belastung bedeuten und zu fehlgeschlagenen Versuchen der Abgabe einer Samenprobe führen
- Fertilitätsrisiken von einzusetzenden Chemotherapie-Wirkstoffen abwägen (Corbitt 2018)

Nachsorge

Nachbehandlung

Pläne für die Nachbehandlung nach Abschluss der Behandlung aggressiver Lymphom-Arten müssen individualisiert sein und auf das Alter des Patienten, das Stadium der Erkrankung und die Modalität der Ersttherapie ausgerichtet werden (NCCN 2020a). Die Nachbehandlung durch einen Onkologen wird empfohlen und sollte mit dem Arzt der Grundversorgung koordiniert werden, insbesondere in den ersten fünf Jahren nach der Behandlung, um ggf. ein Rezidiv zu erkennen. Körperliche Untersuchungen werden unmittelbar nach Abschluss der Therapie in der Regel häufiger durchgeführt und finden in späteren Jahren dann seltener statt. Beispielsweise sollten Verlaufsanalysen, körperliche Untersuchungen und Laboranalysen, einschließlich des großen Blutbilds und der Blutchemie, im ersten halben Jahr alle drei Monate, bis zum vierten Jahr alle sechs Monate und anschließend jährlich durchgeführt werden (Eichenauer 2018).

Das thyreoidstimulierende Hormon (TSH) sollte mindestens jährlich überprüft werden, wenn eine Strahlentherapie im Halsbereich verabreicht wurde.

Minimale bildgebende Untersuchungen (CT-Scans) des Halses, der Brust, des Abdomens und des Beckens werden häufig sechs, zwölf und 24 Monate nach Abschluss der Behandlung durchgeführt. Es gibt keine definitive Evidenz, dass routinemäßige PET-Scans bei Patienten in kompletter Remission vorteilhaft sind (NCCN 2020a; Eichenauer 2018; Tilly 2015).

Längerfristige Nachbehandlung

Wenngleich es keinen standardmäßigen Versorgungsplan gibt, der nach der Behandlung mit kurativer Absicht einzuhalten wäre, ist die Überwachung des Patienten auf Rezidive in den ersten fünf Jahren nach der Behandlung

wichtig. Die fortgesetzte Nachverfolgung ist ebenfalls erforderlich, um Spätfolgen der Therapie wie sekundäre Krebserkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Hypothyreose und Fertilitätsprobleme zu erkennen. Die Inzidenz dieser Spätfolgen nimmt mit der längerfristigen Nachbehandlung zu, wenngleich das Risiko bei den heutigen Behandlungsschemata niedriger ist als in der Vergangenheit.

Sekundäre Malignome

Aufgrund eines erhöhten Risikos des Entstehens von hämatologischen und soliden Sekundärmalignomen sollte nach der Behandlung regelmäßig ein Krebs-Screening durchgeführt werden. Die längerfristige Nachverfolgung ist wichtig, weil sekundäre Malignome, insbesondere solide Tumore, sich auch noch zehn Jahre nach Abschluss der Behandlung entwickeln können (NCCN 2020a). Es scheint eine Verbindung zwischen der Art der Lymphom-Behandlung und dem Risiko von sekundären Krebserkrankungen zu bestehen. Retrospektive Daten weisen darauf hin, dass sowohl die Strahlentherapiedosierung als auch die Feldgröße und die Intensität der Chemotherapie (insbesondere Alkylierungsmittel und Etoposide) mit einer erhöhten Inzidenz von Sekundärmalignomen korrelieren (Swerdlow 2011). Kolorektal-, Lungen- oder Brustkrebserkrankungen in der Familie erhöhen das Risiko von sekundären Krebserkrankungen im Vergleich zu Überlebenden ohne eine solche Familiengeschichte (Sud 2017).

Hämatologische Neoplasmen und solide Tumore stellen die häufigste Todesursache bei langfristigen HL-Überlebenden dar und das Risiko dieser Überlebenden, ein sekundäres primäres NHL zu entwickeln, ist um das Dreizehnfache erhöht (Shanbhag 2018). Das Risiko von Brustkrebs bei Frauen nach der Strahlentherapie ist besonders hoch bei Patientinnen, die im Alter von unter 30 Jahren eine Bestrahlung erhalten haben und die Inzidenz bleibt auch Jahrzehnte nach Abschluss der Strahlentherapie bestehen (Shanbhag 2018).

Das NCCN (NCCN 2020a) empfiehlt die Durchführung routinemäßiger Untersuchungen auf Gebärmutterhals-, Kolorektal-, Endometrium-, Lungen- und Prostatakrebs. Eine jährliche dermatologische Untersuchung kann insbesondere bei der HL-Population wichtig sein, aufgrund der bekannten Zunahme des Hautkrebsrisikos nach der Bestrahlung (Ng 2014).

Weibliche Patienten, die zum Zeitpunkt der Brust- oder Achselhöhlenbestrahlung jünger als 40 Jahre waren, sollten jährlich eine Mammographie erhalten, beginnend acht bis zehn Jahre nach der Strahlentherapie. Diejenigen, die jünger als 30 Jahre waren, sollten zusätzlich zur Mammographie ein MRT der Brust erhalten (Eichenauer 2018). Diesen Patientinnen sollte geraten werden, ihre Brust jeden Monat selbst zu untersuchen.

Modul IV: Management erwachsener Lymphom-Patienten

Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Herz-Kreislauf-Erkrankungen nach einer Krebstherapie sind die häufigste nicht krebsbezogene Todesursache bei Hodgkin-Lymphom-Überlebenden. Die Verabreichung einer mediastinalen Bestrahlung und eines Anthrazyklin-Wirkstoffs erhöht das Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, die asymptomatisch verlaufen können. Bei symptomatischen Patienten umfassen klinische Manifestationen von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, insbesondere im Zusammenhang mit der Verabreichung eines Anthrazyklins, Arrhythmie oder Kardiomyopathie, was zu Herzinsuffizienz führen kann. Die Kardiotoxizität nach der Strahlentherapie kann auch fünf bis zehn Jahre nach Abschluss der Behandlung noch auftreten, wenngleich die Symptome jederzeit entstehen können (NCCN 2020a).

Hypercholesterinämie und Hypertonie sind Faktoren, die zu einem erhöhten Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankungen beitragen. Empfohlen wird daher ein Lipid-Panel-Test zur Messung des Gesamtcholesterinspiegels, des Triglyceridspiegels sowie des HDL- und LDL-Cholesterinspiegels zwei Mal pro Jahr sowie die regelmäßige Überwachung des Blutdrucks und das aggressive Management von Herz-Kreislauf-Risikofaktoren. Das NCCN (2020a) empfiehlt einen Belastungstest/ECHO und/oder einen Ultraschall der Halsschlagader alle zehn Jahre nach Abschluss der Behandlung. Aggressive Maßnahmen zur Reduzierung von Herz-Kreislauf-Risikofaktoren, einschließlich der Anregung zu ausgewogener Ernährung, regelmäßiger körperlicher Aktivität und zum Aufgeben des Rauchens sollten angeregt werden (Lin 2019).

Pulmonale Toxizität

Pulmonale Toxizitäten können akut und subakut während der Behandlung entstehen (Bleomycin- oder strahlungsinduzierte Pneumonitis) und können zu chronischer Beeinträchtigung der Atemwegsfunktion

führen. Strahlungsdosen des mediastinalen Bereichs von über 20 Gy können das Risiko des Nachlassens der Lungenfunktion im Verlauf der Zeit dramatisch erhöhen (Armenian 2015). Die Bleomycin-induzierte pulmonale Toxizität (BPT) ist bei HL-Patienten, die eine Bleomycin-haltige Chemotherapie erhalten haben, umfassend dokumentiert. Risikofaktoren sind höheres Alter, kumulative Bleomycin-Dosis, pulmonale Bestrahlung und Lungenerkrankung in der Anamnese. Die BPT wirkt sich auf das 5-Jahres-Gesamtüberleben aus, insbesondere bei Patienten im Alter ab 40 Jahren. Der Einsatz von Wachstumsfaktoren im Rahmen der Chemotherapie kann die BPT-Inzidenz erhöhen (Andersen 2019).

Hypothyreose

Bei etwa 50 % der langfristigen Überlebenden, die eine Bestrahlung des Halses oder des oberen mediastinalen Bereichs erhalten haben, tritt eine Störung der Schilddrüsenfunktion ein; bei 90 % der Patienten handelt es sich um eine Hypothyreose (Ha 2014). Zu einer Störung der Schilddrüsenfunktion kann es auch noch 26 Jahre nach der Behandlung kommen. Zwei Faktoren bedingen das Risiko einer Hypothyreose: die Strahlendosis und der Exponierungsanteil der Schilddrüse. Anzeichen und Symptome der Hypothyreose:

Erschöpfung, Gewichtszunahme, Kälteintoleranz, Schwäche, Herz-Kreislauf-Störung, kognitive Probleme, Depression

Maßnahmen zur Überwachung der Hypothyreose sind das jährliche Monitoring des THS und des freien Thyroxins, zusätzlich zu einer gründlichen körperlichen Untersuchung und der Prüfung des Gesundheitszustands des Patienten.

Literaturverzeichnis

- Andersen MD, Kamper P, d'Amore A, et al. The incidence of bleomycin induced lung toxicity is increased in Hodgkin lymphoma patients over 45 years exposed to granulocyte-colony stimulating growth factor. *Leuk Lymphoma* 2019; 60:927-933
- Armenian SH, et al. Long-term pulmonary function in survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33:1592-600
- American Society of Clinical Oncology (ASCO). Cancer Survivorship. 2017. Abrufbar auf: https://www.cancer.net/sites/cancer.net/files/cancer_survivorship.pdf. Abruf im September 2020
- BC Cancer. Abrufbar auf: <http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual/drug-index>. Abruf im September 2020
- Bellizzi KM, Rowland JH, Arora NK, et al. Physical activity and quality of life in adult survivors of non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:960-966
- Bevans MF, Mitchell SA, Marden S. The symptom experience in the first 100 days following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Supportive Care in Cancer* 2008; 16:1243-1254
- Cancer Network. Managing CAR T-cell therapy in patients with hematologic malignancies. Abrufbar auf: <https://www.cancernetwork.com/view/managing-car-t-cell-therapy-patients-hematologic-malignancies>. Abruf im September 2020
- Cella DF. Measuring quality of life in palliative care. *Semin Oncol* 1995; 22(2Suppl 3):73-81
- Clark NM, Nelson BW, Valerio MA, et al. Consideration of shared decision making in nursing: a review of clinicians' perceptions and interventions. *Open Nurs J* 2009; 3:65-75
- Cohen MZ, Rozmus CL, Mendoza TR, et al. Symptoms and quality of life in diverse patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *J Pain Symptom Manag* 2012; 44:168-180
- Corbitt N, Kendall T. Psychosexual aspects of management of acute leukemia. In: Emadi A and Karp JE (Eds). *Acute Leukemia: an illustrated guide to diagnosis and treatment*. Springer Publishing Company; New York: 2018; pages 273-278
- Derbyshire L, Thain CW. Managing chemotherapy induced anemia with darbepoetin alfa and other erythropoiesis stimulating agents: a nurse's perspective. *Nurs: Res Rev* 2013; 3:155-162
- Eichenauer DA, Aleman BMP, Andre M, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29(Suppl 4):iv19-iv29
- El-Jawahri AR, Traeger LN, Kuzmuk K, et al. Quality of life and mood of patients and family caregivers during hospitalization for hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer* 2014; 121:951-959
- Emadi A, Karp JE. Therapy: Tumor Lysis and Cytokine Release Syndromes. In: Emadi A and Karp JE (Eds.): *Acute Leukemia: an illustrated guide to diagnosis and treatment*. Springer Publishing Company; New York: 2018; pages 116-119
- European Oncology Nursing Society (EONS). *Peripheral Neuropathy: Improving symptom management in cancer care through evidence based practice*. 2012. Abrufbar auf: <http://www.cancernurse.eu/documents/EONSPEPeripheralNeuropathyEnglish.pdf>. Abruf: November 2019
- Fobair P, Hoppe RT, Bloom J, et al. Psychosocial problems among survivors of Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1986; 4:805-814
- Fraenkel L, McGraw S. What are the essential elements to enable patient participation in medical decision-making? *J Gen Intern Med* 2007; 22:614-619
- Frerichs W, Hahlweg P, Müller E, et al. Shared decision-making in oncology—a qualitative analysis of healthcare providers' views on current practice. *PLoS One* 2016; 11:e0149789. doi:10.1371/journal.pone.0149789
- Frick MA, Vachani CC, Hampshire MK, et al. Patient-reported survivorship care practices and late effects after treatment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *JCO Clin Ca Infor* 2018; DOI:10.1200/CCI.18.00015
- Glaus A, Crow R, Hammond S. A qualitative study to explore the concept of fatigue/tiredness in cancer patients and in healthy individuals. *European Journal of Cancer Care* 1996 5:8-23
- Gupta D, et al. Radiation-induced coronary artery disease: a second survivorship challenge? *Future Oncol* 2015;11(14):2017-20
- Gust J, Taraseviciute A, Turtle CJ. Neurotoxicity associated with CD19-targeted CAR-T cell therapies. *CNS Drugs* 2018; 32:1091-1101
- Ha CS, et al. ACR appropriateness criteria follow-up of Hodgkin lymphoma. *J Am Coll Radiol* 2014; 11:1026-33.e3
- Härter M, Müller H, Dirmaier J, et al. Patient participation and shared decision making in Germany – history, agents and current transfer to practice. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2011; 105:263-270
- Hutt D. Engraftment, Graft Failure, and Rejection. In: Kenyon M., Babic A. (Eds) *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses*. Springer, Cham, 2018. https://doi.org/10.1007/978-3-319-50026-3_13

Modul IV: Management erwachsener Lymphom-Patienten

- Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2016; 374:2419-2429
- Johnston MP, Coward DD. Cancer-related fatigue: nursing assessment and management: Increasing awareness of the effect of cancer-related fatigue. *Am J Nurs* 2001; 101:19-22
- Kane H, Halpern MT, Squiers L, et al. Implementing and evaluating shared decision making in oncology practice. *CA Cancer J Clin* 2014; 64:377-388
- Lin X, Corcoran S. Caring for survivors of Hodgkin lymphoma: an evidence-based review of common late effects of HL treatment. *Am J Nurs* 2019; 119:32-41
- Lymphoma Action. Abrufbar auf: <https://lymphoma-action.org.uk/ask-expert-what-can-i-do-help-my-cancer-related-fatigue>. Abruf im September 2020
- Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2012; 47:337-341
- Mayne Pharma. Apo-methotrexate tablet product monograph. Montreal, Quebec; 2003
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2020a) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hodgkin Lymphoma. Version 2.2020. Heruntergeladen von: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Abruf im September 2020.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2020b) Clinical Practice Guidelines on B-Cell Lymphomas. Version 1.2020. Abrufbar auf: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default_nojava.aspx. Abruf im September 2020
- National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN 2020c). Cancer-related Fatigue. Version 2.2020. Abrufbar auf: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/fatigue.pdf. Abruf im November 2020
- National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN 2019). Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Abruf im November 2019
- Ng AK. Current survivorship recommendations for patients with Hodgkin lymphoma: focus on late effects. *Blood* 2014; 124:3373-3379
- Norum J, Wist EA. Quality of life in survivors of Hodgkin's disease. *Qual Life Res* 1996; 5:367-374
- ONS Voice. Nursing considerations for adverse events from CAT T-cell therapy. Abrufbar auf <https://voice.ons.org/news-and-views/nursing-considerations-for-adverse-events-from-car-t-cell-therapy>. Abruf im September 2020
- Poirier P. Factors affecting performance of usual activities during radiation therapy. *Oncol Nurs Forum* 2007; 34:827-834
- Ream E, Richardson A. From theory to practice: designing interventions to reduce fatigue in patients with cancer. *Oncol Nurs Forum* 1999; 26:1295-303
- Roper K, McDermott K, Cooley ME, et al. Health-related quality of life in adults with Hodgkin's disease: the state of the science. *Ca Nurs* 2009; 32:E1-E17
- Seattle Genetics Inc. ADCETRIS® full prescribing information. Bothell, Washington; January 2012
- Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: a review and update on recent progress. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:116-132
- Shepherd HL, Butow PN, Tattersall MH. Factors which motivate cancer doctors to involve their patients in reaching treatment decisions. *Patient Educ Couns*. 2011; 84:229-235.
- Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, et al. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. *British Journal of Haematology* 2011; 154:76-103
- Sud A, Thomsen H, Sundquist K, Houlston RS, Hemminki K. Risk of second cancer in Hodgkin lymphoma survivors and influence of family history. *J Clin Oncol* 2017; 35:1584-1591
- Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, et al. Second cancer risk after chemotherapy for Hodgkin's lymphoma: A collaborative British cohort study. *J Clin Oncol* 2011; 29:4096-4104
- Tariman JD, Love G, McCullagh E, Sandifer S. Peripheral neuropathy associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nurs* 2008; 12: 29-36
- Thistlethwaite J, Evans R, Tie RN, et al. Shared decision-making and decision aids – a literature review. *Aust Fam Physician* 2006; 35:537-540
- Tilly H, da Silva G, Vitolo U, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26(Suppl 5):v116-v125
- Valenta S, De Geest S, Fierz K, et al. Perception of late effects among long-term survivors after haematopoietic stem cell transplantation: Descriptive analysis and validation of the Brief Illness Perception Questionnaire. A sub-study of the PROVIVO study. *European Journal of Oncology Nursing* 2017; 27:17-27
- Wexler R. Six Steps of Shared Decision Making (SDM) for Health Care Providers. Informed Medication Decisions Foundation. Abrufbar auf: informedmedicaldecisions.org/wp-content/uploads/2012/02/Six_Steps_SDM_Language.pdf. Abruf im September 2020
- Whitney SM, Holmes-Rovner M, Grody H et al. Beyond shared decision-making: an expanded typology of medical decisions. *Med Decis Making* 2008; 28:699-705

Quick Facts

- Die Entscheidung, ob eine Therapie während der Schwangerschaft durchgeführt werden sollte, hängt stark vom Einzelfall ab und basiert auf dem klinischen Szenario sowie auf den Wunsch der Patientin.
- Im ersten Trimester der Schwangerschaft ist die Chemotherapie aufgrund der nachteiligen Auswirkungen auf den Fötus kontraindiziert. Im zweiten Trimester ist die Chemotherapie wahrscheinlich sicher und die Verzögerung der Behandlung bis nach der Geburt ist die sicherste Vorgehensweise für Mutter und Kind, wenn die Situation dies zulässt.
- Während die Anzahl der Lymphom-Fälle bei älteren Menschen den Erwartungen zu Folge beständig steigen wird, wirken sich die Präsenz von Komorbiditäten, Fehlernährung und/oder Beeinträchtigungen des funktionellen Status auf die Prognose und die Behandlungsüberlegungen sowie auf das Erreichen der vollständigen Remission aus.
- Angesichts der mit Doxorubicin assoziierten Kardiotoxizität sollte dieser Wirkstoff bei anfällig älteren Patienten mit Komorbiditäten durch Medikamente wie Gemcitabin, Etoposide oder eine liposomale Doxorubicin-Rezeptur ersetzt werden.
- Neuere antiretrovirale Therapien mit drei Wirkstoffen haben zur Verbesserung des **Gesamtüberlebens** bei Patienten mit HIV-assoziiertem Lymphom von < 20 % auf > 80 % geführt.
- Der klinische Verlauf des HIV-assoziierten Lymphoms ist aggressiver und die Erkrankung ist extensiver und spricht gleichzeitig auch schlechter auf die Chemotherapie an als bei anderen Lymphom-Patienten; Immunschwäche und Zytopenie werden durch die Verabreichung der Chemotherapie verstärkt, zudem steigt das Risiko opportunistischer Infektionen durch die Behandlung.
- Immunsuppressiva, die nach Organ- oder Stammzelltransplantationen gegeben werden, reduzieren die Quantität und Qualität von T-Zellen, so dass sie nicht länger in der Lage sind, die für die Immunabwehr essenziellen Zytokine zu produzieren. Diese T-Zellen-verändernde Eigenschaft erhöht das Risiko des Entstehens von lymphoproliferativen Erkrankungen nach der Transplantation (PTLD).
- Die PTLD-Behandlung, welche die Reduzierung der Dosierung von Immunsuppressiva und die Verabreichung einer Chemotherapie umfassen kann, sollte aufgrund des Risikos des schnellen Tumorwachstums und des Multiorganversagens so schnell wie möglich initiiert werden.

Modul V: Lymphom-Management in besonderen klinischen Situationen

- A. Lymphom-Management in der Schwangerschaft
 - a. Überlegungen
 - b. Klinische Präsentation des Lymphoms in der Schwangerschaft
 - c. Diagnose und Stadieneinteilung des Lymphoms in der Schwangerschaft
 - d. Behandlungsüberlegungen in der Schwangerschaft
 - e. Behandlungsansätze bei schwangeren Patientinnen mit Hodgkin-Lymphom
 - i. Erstmalig diagnostiziert
 - ii. Rezidiv während der Schwangerschaft
 - f. Behandlungsansätze bei schwangeren Patientinnen mit Non-Hodgkin-Lymphom
 - g. Zukunftsperspektiven
 - B. Ältere Lymphom-Patienten
 - a. Überlegungen
 - b. Beurteilung des Patienten
 - i. Beurteilung der Fitness
 - ii. Beurteilung der Gebrechlichkeit
 - iii. Beurteilung der Lebensqualität
 - c. Ältere Patienten mit Hodgkin-Lymphom
 - i. Behandlungsansätze bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom
 - ii. Management von erkrankungs- und behandlungsbedingten Nebenwirkungen
 - d. Ältere Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom
 - i. Diagnose und Stadieneinteilung bei älteren Patienten mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom
 - ii. Diagnose und Stadieneinteilung bei älteren Patienten mit peripherem T-Zell-Lymphom
 - iii. Behandlungsansätze bei älteren Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom
 - 1. Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
 - 2. Peripheres T-Zell-Lymphom
 - e. Management von erkrankungs- und behandlungsbedingten Nebenwirkungen
 - C. Lymphome bei Patienten mit Humanem Immundefizienzvirus (HIV)
 - a. Überlegungen
 - b. Behandlungsansätze bei Patienten mit HIV-assoziiertem Lymphom
 - D. Lymphoproliferative Erkrankungen nach der Transplantation (PTLD)
 - a. Überlegungen
 - b. Diagnose und klinische Präsentation
 - c. Überlegungen zur PTLD-Behandlung
- Literaturverzeichnis

Lymphom-Management in der Schwangerschaft

Überlegungen

Eine Krebsdiagnose in der Schwangerschaft ist eine Herausforderung für das medizinische Team und für die Patientin. Hämatologische Malignome sind nach Brustkrebs die zweithäufigste Krebsart, die während der Schwangerschaft diagnostiziert wird (Moshe 2017; Van Calsteren 2010). Das Hodgkin-Lymphom (HL) und das Non-Hodgkin-Lymphoma (NHL) machen knapp 6 % bzw. 5 % der während der Schwangerschaft diagnostizierten Krebsfälle aus (Amant 2015). Das HL tritt in der Schwangerschaft häufiger auf als das NHL (Bachanova 2013).

Das Dilemma bei der Lymphom-Behandlung während der Schwangerschaft, ist das Abwägen zwischen der Verabreichung einer wirksamen Therapie für die Mutter und gleichzeitiger Beschränkung der potenziellen Toxizität für den ungeborenen Fötus (Pinnix 2017).

Für die schwangere Patientin und ihre Familie bringt die Diagnose Lymphom besondere emotionale und ethische Schwierigkeiten mit sich (Moshe 2017). Die kurz- oder längerfristigen Auswirkungen der Behandlung können einen Effekt auf die Entwicklung des Fötus sowie auf die zukünftige Fertilität haben. Daher sollte das Management schwangerer Frauen mit Lymphom unter der Anleitung eines fachübergreifenden Teams erfolgen, das einen Perinatalfacharzt sowie Fachkräfte des Gesundheitswesens, die in psychosozialer Unterstützung geschult wurden, umfasst.

Klinische Präsentation des Lymphoms in der Schwangerschaft

Schwangere Frauen mit aggressiven Lymphomen können aufgrund der verzögerten Diagnose bereits im fortgeschrittenen Stadium erkrankt sein, weil die klinischen Symptome des Lymphoms denen der Schwangerschaft ähneln. Darüber hinaus kann die Schwangerschaft selbst Symptome und klinische Feststellungen des Lymphoms verdecken.

Diagnose und Stadieneinteilung des Lymphoms in der Schwangerschaft

Wie auch bei anderen Patienten sollte eine pathologische Untersuchung der durch die Lymphknoten-Biopsie gewonnenen Proben erfolgen, um die Diagnose HL oder NHL zu stellen (Pinnix 2017). Sowohl die Kern- als auch die Exzisionslymphknotenbiopsie und die Knochenmarksbiopsie können durchgeführt werden und gelten in allen Gestationsphasen als

sicher (Weisz 2004, Andtbacka 2013). Die Laborwerte der Erythrozytensedimentationsrate (ESR) oder der Lactatdehydrogenase (LDH) können aufgrund der Gestation erhöht sein und hängen nicht notwendigerweise mit erkrankungsbedingten Faktoren zusammen. Die Ergebnisse einiger Serumstudien sollten mit Vorsicht interpretiert werden, weil eine Erhöhung der Marker mit der Gestation zusammenhängen kann und nicht zwangsläufig auf erkrankungsbedingte Faktoren zurückzuführen ist.

Was die Bildgebungstechniken angeht, sieht das Leitprinzip vor, die radiologische Stadieneinteilung auf das nötige Mindestmaß zur Identifizierung einer Erkrankung, die das unmittelbare Wohlbefinden von Mutter und Kind gefährden würde, zu beschränken (Bachanova 2016). Computertomographie (CT) und Positronenemissionstomographie (PET) sollten vermieden werden, insbesondere in der Frühphase der Schwangerschaft oder es sollten eine Reduzierung der Dosierung im abdominopelvinen Bereich und eine Abschirmung im Bereich des Abdomens erfolgen, um den Fötus vor der Strahlenexposition zu schützen (Austin 2011). Das höchste Strahlenrisiko für den Fötus besteht im ersten Trimester der Schwangerschaft und bei einer Strahlenexposition von über 100 mGy (McCollough 2007). Ein Ultraschall des Abdomens kann hilfreich sein, um den Umfang und die Größe der retroperitonealen nodalen Beteiligung zu bestimmen. Ein MRT ohne Gadolinium kann zum Einsatz kommen, wenn weitere detaillierte Bildgebung erforderlich ist (Bachanova 2016). Jede diagnostische Untersuchung mit Bildgebung sollte mit Dosierungen von weniger als 5 cGy für den Fötus erfolgen und in jedem Fall sind die Strahlenexposition für den Fötus und die damit zusammenhängenden prognostizierten Risiken individuell abzuwägen (Pinnix 2017)..

Behandlungsüberlegungen in der Schwangerschaft

Die primären Überlegungen zu Entscheidungsfindungen für diese Population sind:

- Gestationsalter des Fötus zum Zeitpunkt der Diagnose
- Stadium und Aggressivität der Erkrankung
- Präsenz von lebensbedrohlichen Symptomen (Pinnix 2017)

Mit adäquater und geeigneter Chemotherapie ähneln die Überlebensraten schwangerer Patientinnen mit NHL denen von nicht schwangeren Patientinnen in Kontrollgruppen (Pinnix 2017).

Der Einsatz einer Chemotherapie im ersten Trimester der Schwangerschaft gilt als gefährlich für den Fötus; die Verabreichung einer systemischen Therapie nach dem

Modul V: Lymphom-Management in besonderen klinischen Situationen

ersten Trimester (wenn eine Verzögerung der Behandlung das Ergebnis für die Mutter nicht verschlechtern würde) ist wahrscheinlich sicher und führt zu akzeptablen Ergebnissen für Mutter und Kind (Pinnix 2016). Bei Patientinnen mit niedrigem Risiko, z. B. HL Stadium I, II und sogar III und niedriggradigem NHL, kann die Therapie bis zum Ende des ersten Trimesters oder sogar bis in die späteren Phasen der Schwangerschaft verschoben werden, wenn die Patientin eng überwacht wird. Die Verzögerung der Behandlung bis nach der Geburt des Babys ist häufig bei denjenigen Frauen möglich, die die Diagnose Lymphom im dritten Schwangerschaftstrimester erhalten.

Die Entscheidung, ob eine Therapie während der Schwangerschaft verabreicht werden sollte, hängt stark vom Einzelfall ab und basiert auf dem klinischen Szenario sowie auf den Wünschen der Patientin (Kritharis 2016). Die Ziele der Lymphom-Behandlung während der Schwangerschaft fokussieren sich auf die Ergebnisse für die Mutter, die Ergebnisse für den Fötus und die geburtshilflichen Ergebnisse.

Ergebnisse für die Mutter: Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben

Ergebnisse für den Fötus: Tod des Fötus, Aufnahme auf eine neonatale Intensivstation, Fehlbildungen und niedriges Gestationsalter

Geburtshilfliche Ergebnisse: vorzeitige Entbindung (vor der 37. Schwangerschaftswoche), spontane vorzeitige Entbindung, postpartale Blutungen, Präeklampsie, Gestationsdiabetes, Endometrie und Entbindungsweg (Kritharis 2016)

Bei der Behandlung schwangerer Frauen mit Lymphom gilt es weitere Probleme zu bedenken. Zunächst mangelt es an adäquaten pharmakokinetischen Daten über die Auswirkungen einer Chemotherapie in der Schwangerschaft. Die physiologischen Veränderungen während der Schwangerschaft können sich auf die Verteilung, die Verstoffwechslung und die Ausscheidung von verabreichten Chemotherapie-Wirkstoffen auswirken. Da die Bioverteilung von chemotherapeutischen Wirkstoffen durch die Schwangerschaft beeinträchtigt sein kann, ist es unter Umständen erforderlich, höhere Chemotherapie-Dosierungen zu verabreichen, um optimale Blutwerte zu erreichen (Moshe 2017).

Es gibt keine überzeugende logische Grundlage für die Verabreichung einer Strahlentherapie als Monotherapie während der Schwangerschaft und aufgrund der Unsicherheit in Bezug auf die langfristigen Auswirkungen der Strahlentherapie auf den Fötus herrscht allgemein Einigkeit darüber, dass die Strahlentherapie während der Schwangerschaft vermieden werden sollte (Moshe 2017; Pinnix 2016).

Behandlungsansätze bei schwangeren Patientinnen mit Hodgkin-Lymphom (HL)

Erstmalig diagnostiziert

Das HL wird in der Regel im selben Stadium diagnostiziert wie bei nicht schwangeren Frauen und die Ergebnisse für Frauen, welche die Diagnose während der Schwangerschaft erhalten, scheinen nicht schlechter zu sein als bei gleichaltrigen nicht schwangeren Frauen (Pinnix 2017).

Wenngleich ABVD (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) die HL-Standardtherapie ist, sollten aufgrund des Risikos der Teratogenität im ersten Trimester die Chemotherapie und insbesondere die Kombinationschemotherapie vermieden werden (Moshe 2017). Im ersten Schwangerschaftstrimester sieht die am häufigsten empfohlene Strategie vor, die Kombinationschemotherapie mit ABVD in das zweite Schwangerschaftstrimester zu verschieben. Strategien für das sichere Management dieser Frauen bis zum zweiten Trimester:

- Verabreichung von Steroiden oder
- Einzelwirkstoff-Vinblastin (Odelia 2017; Bachanova 2013).

Frauen mit der Diagnose fortgeschrittenes HL im frühen Schwangerschaftsstadium, deren Zustand eine sofortige Intervention in Form einer intensiven Therapie erforderlich macht, sollten die Chemotherapie unmittelbar beginnen und die Beendigung der Schwangerschaft wird dringend empfohlen. Frauen, deren Diagnose im ersten Trimester HL im frühen Stadium lautet, können eng auf Anzeichen einer Progression der Erkrankung überwacht werden und die Chemotherapie im zweiten Trimester beginnen.

Frauen, die die Diagnose HL im zweiten oder dritten Trimester erhalten, können mit ABVD behandelt werden, einem Schema, das für diese Population als relativ sicher gilt (Azim 2010). Die Behandlung mit escBEACOPP (Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin-Hydrochlorid [Adriamycin], Cyclophosphamid, Vincristin [Oncovin], Procarbazine und Prednison eskaliert) gilt als zu toxisch für den Fötus und wird daher während der Schwangerschaft nicht empfohlen. Komplikationen bei der Geburt traten häufiger auf bei schwangeren Frauen mit HL vs. nicht schwangeren Frauen, die vor der Geburt eine Chemotherapie erhielten und beim maternalen Überleben gab es keine Unterschiede, was darauf hindeutet, dass die Chemotherapie vor der Geburt oder die Verzögerung der Behandlung bis nach der Geburt bei ausgewählten Patientinnen in Erwägung gezogen werden kann, wie eine retrospektive Studie zeigt (Maggen 2019).

Angeht die Wirksamkeit der systemischen Therapie wird eine Strahlentherapie, insbesondere

Modul V: Lymphom-Management in besonderen klinischen Situationen

eine Monotherapie mit Bestrahlung, während der Schwangerschaft nicht empfohlen. Im Fall von unerwünschten Ereignissen wie Vena-cava-superior-Syndrom oder Rückenmarkskompression kann die Strahlentherapie unter besonderer Vorsicht und mit Abschirmung zur Reduzierung der fötalen Exponierung in Erwägung gezogen werden (Pinnix 2017).

Rezidiv während der Schwangerschaft

Bei nicht schwangeren Frauen, die wegen eines Lymphoms behandelt werden, scheint es kein erhöhtes Risiko eines schwangerschaftsassozierten Rezidivs nach Abschluss der Behandlung zu geben (Weibull 2016) und es gibt nur wenige Fallberichte von Frauen mit Rezidiv während der Schwangerschaft.

Die Standardbehandlung nicht schwangerer Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung ist die platinbasierte Chemotherapie, gefolgt von einer hoch dosierten Therapie und einer autologen Stammzelltransplantation. Es mangelt jedoch an Daten zur Sicherheit dieser Protokolle in der Schwangerschaft. Aus diesem Grund ist eine Option für Frauen, die zuvor wegen eines Lymphoms behandelt wurden und während der Schwangerschaft ein Rezidiv erleben, die erneute Behandlung mit ABVD (Moshe 2017). Aufgrund des generell höheren Rezidivrisikos innerhalb der ersten zwei bis drei Jahre nach der Diagnose wird empfohlen, dass Frauen die Schwangerschaft nach Möglichkeit auf den Zeitraum nach den ersten zwei Jahren ab Beendigung der Therapie verschieben (Pinnix 2017).

Behandlungsansätze bei schwangeren Patientinnen mit Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)

Da Non-Hodgkin-Lymphome wie das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) in der Regel erst später im Leben auftreten, treten sie in der Schwangerschaft selten auf, etwa bei 0,2 bis 0,7 von 100.000 Schwangerschaften (NTP 2013). Die Chemotherapie während der Schwangerschaft ist häufig bei Frauen, die eine frühzeitige DLBCL-Diagnose erhalten haben, im fortgeschrittenen Stadium oder bei einem aggressiven Subtyp erforderlich (Hersey 2020).

Bei schwangeren Frauen mit NHL kommen häufig Kombinationschemotherapien mit den häufigsten Schemata, die als Standard bei dem bestimmten Lymphom-Subtyp und für das Ausmaß der Erkrankung gelten, zum Einsatz (Evens 2013). Dazu zählen CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison), R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) und EPOCH (Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison), verabreicht im zweiten und dritten Trimester, die mit minimalen Komplikationen für die Mutter oder den Fötus assoziiert werden (Evens 2013). Darüber hinaus können Patientinnen

mit klinischen Szenarien mit niedrigem Risiko (z. B. indolentes NHL, geringe Tumorlast und/oder Diagnose in der späten Phase der Schwangerschaft) die Therapie sicher auf den Zeitraum nach der Geburt verschieben (Evens 2013).

Zukunftsperspektiven

Die normalen physiologischen Veränderungen, die mit der Schwangerschaft einhergehen, können sich auf die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik von Chemotherapie-Wirkstoffen auswirken. Daher braucht es pharmakokinetische Studien unter schwangeren Frauen, die eine Chemotherapie erhalten. Die **Genomsequenzierung** von zellfreier fötaler DNA im maternalen Plasma kann hilfreich für die Krebsdiagnose bei asymptomatischen schwangeren Patientinnen sein. Diese Technologie könnte auch Auswirkungen auf die frühzeitige Entdeckung von Tumoren bei Frauen, die eine Schwangerschaft nach der Therapie in Erwägung ziehen, haben.

Ältere Lymphom-Patienten

Überlegungen

Die Zahl der älteren Patienten mit hämatologischen Malignomen wird erwartungsgemäß kontinuierlich ansteigen, weil diese Erkrankungsentitäten typische Erkrankungen bei älteren Menschen sind; das mittlere Alter bei Erstdiagnose liegt für die meisten der häufigen Lymphom-Subtypen, z. B. beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL), bei > 70 Jahren. Positiv zu vermerken ist, dass die Anzahl der Behandlungsoptionen im Verlauf der letzten Jahre drastisch gestiegen ist, von der besten unterstützenden Versorgung bis hin zur hämatopoetischen Stammzelltransplantation (Buske 2018).

Wie zu erwarten, wirken sich die Präsenz von Komorbiditäten, Fehlernährung und/oder Beeinträchtigungen des funktionellen Status auf die Prognose und die Behandlungsüberlegungen sowie auf das Erreichen der **vollständigen Remission** (CR) aus.

Ziel der Behandlung sollte in allen Erkrankungsstadien die Heilung sein, wobei die Aufmerksamkeit auf schwerwiegende behandlungsbedingte Toxizitäten, einschließlich der behandlungsbedingten Mortalität, zu richten ist, insbesondere bei gebrechlichen Patienten. Derzeit mangelt es jedoch an evidenzbasierte Behandlungsalgorithmen und -empfehlungen für ältere Patienten mit Lymphom, was teilweise auf die mangelnde Inklusion älterer Patienten in klinische Studien zurückzuführen ist. Demzufolge sollte die Behandlung von älteren Lymphom-Patienten auf dem individuellen

Modul V: Lymphom-Management in besonderen klinischen Situationen

Risiko und der Prognose basieren, mit personalisierten Behandlungsalgorithmen, die auf der Integration von altersangepassten Modellen, einschließlich der altersangepassten Lebenserwartung und der Auswertung des Patientenstatus gemäß geriatrischer Beurteilung, begründen (Wildiers 2013).

Beurteilung des Patienten

Beurteilung der Fitness

Gemäß der Erhebung der European Society for Medical Oncology (ESMO) über Lymphome bei älteren Menschen (Buske 2018) sollte die Beurteilung der Fitness von älteren Patienten folgendes umfassen:

- die Art des Lymphoms, weil diese das potenzielle Behandlungsziel vorgibt;
- die Behandlung, weil diese das Toxizitätsrisiko bestimmt;
- den Patienten, weil die individuellen Eigenschaften ebenfalls zu Toxizität und Lebenserwartung beitragen (Buske 2018).

Darüber hinaus gibt dieser Erhebungsbericht die Empfehlung, ein geriatrisches Beurteilungswerkzeug zu nutzen, um Beeinträchtigungen zu erkennen, die in routinemäßigen Untersuchungen nicht festgestellt werden, und eine Prognose zu schwerer behandlungsbedingter Toxizität sowie zum **Gesamtüberleben** zu erhalten. Beispiele für geriatrische Beurteilungswerkzeuge sind der G8-Fragebogen, ein einfaches Screening-Tool, das sieben ernährungsbezogene Beurteilungspunkte und das Alter umfasst, sowie die Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G), die für die Quantifizierung von Komorbiditäten hilfreich ist. Eine präzise Definition der Fitness, basierend auf Punkten in geriatrischen und/oder komorbiditätsbezogenen Tests bleibt aufgrund der individuellen Patienteneigenschaften und behandlungsbedingten Toxizitäten schwierig zu erreichen (**Tabelle 1**). Die Betrachtung der Anamnese, eine gründliche klinische Untersuchung mit besonderer Aufmerksamkeit auf Komorbiditäten und präexistenten Organfehlfunktionen, sollte vor Initiierung der Behandlung erfolgen. Ein multidisziplinäres Team, bestehend aus einem Onkologen, relevanten Fachärzten und Unterstützungsdiensten, kann die Herausforderungen des Managements älterer Patienten am besten bewältigen.

Tabelle 1. ESMO-Kriterien zur Definition der Fitness älterer Patienten

Fitter Patient	Die Anwendung der Standardbehandlung, einschließlich dosisintensiverer Ansätze, wird im Vergleich zu einem jungen fitten Patienten nicht mit einem erhöhten Risiko behandlungsbedingter oder nicht behandlungsbedingter AEs assoziiert
Vulnerabler Patient	Hohes Risiko von behandlungsbedingten oder nicht behandlungsbedingten AEs bei Erhalt der Standardbehandlung. In die Gruppe der vulnerablen Patienten fallen solche, die an der Grenze zur Unfähigkeit des Tolerierens einer Standardbehandlung stehen, ebenso wie diejenigen, die kurz davorstehen, als unheilbar krank zu gelten
Unheilbar kranker Patient	Hat eine kurze Lebenserwartung (etwa drei Monate, aufgrund des Lymphoms oder der Komorbiditäten) und wird daher nicht von einer Anti-Lymphom-Behandlung profitieren, sondern kann nur die bestmöglich unterstützende Versorgung erhalten

AE: unerwünschtes Ereignis; ESMO: European Society for Medical Oncology
Quelle: Buske 2018

Beurteilung der Gebrechlichkeit

Eine Beurteilung der Gebrechlichkeit ist von Nutzen für die Ergebnisprognose. Jede Methode und jedes Instrument zur Beurteilung der Gebrechlichkeit sollte verschiedene Bereiche der Gebrechlichkeit messen, darunter Komorbiditäten, psychologische Gesundheit, derzeitige Lebensqualität, Medikationslast, körperliche Gesundheit, kognitive Funktion und soziale Unterstützung (Böll 2019).

Beurteilung der Lebensqualität

Zusätzlich zu den Entscheidungen bezüglich der Wirksamkeit der Behandlung vs. Toxizität sollte bei älteren Patienten auch die Balance zwischen Lebensqualität und -quantität berücksichtigt werden. Es wurden verschiedene Tools getestet, die zu diesem Zweck weitreichend

genutzt werden, darunter MOS-SF36, EORTC QLQ-C30 (in mehreren Sprachen validiert) und QLQ-ELD14 (entwickelt für ältere Patienten).

Ältere Patienten mit Hodgkin-Lymphom (HL)

Die klinischen Ergebnisse zeigten sich bei Patienten im Alter von 60 bis 70 Jahren mit HL im frühen Stadium als akzeptabel, waren jedoch schlecht bei Patienten in fortgeschrittenem Stadium (Bachanova 2016). Die Ergebnisse bei Patienten über 70 Jahren sind besonders schlecht, unabhängig vom Stadium der Erkrankung. Das liegt zum Teil an Komorbiditäten, die die Anwendung der optimalen Dosierung und/oder von Chemotherapie-Wirkstoffen mit nachgewiesener Wirksamkeit wie Bleomycin oder Anthrazyklinen ausschließen.

Modul V: Lymphom-Management in besonderen klinischen Situationen

Die Auswahl der Modalität und Intensität der Behandlung basiert auf der ersten Stadieneinteilung, die in der Regel über das PET-CT und die Klassifizierung in Risikogruppen erfolgt (Eichenauer 2018).

Behandlungsansätze bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom

Etwa ein Drittel aller Patienten mit der Erstdiagnose HL ist älter als 60 Jahre (Björkholm 2018). Die Überlebensraten von älteren Patienten, also denjenigen im Alter von ≥ 60 Jahren, sind historisch niedriger als bei jüngeren Patienten. Interessanterweise scheint sich die Erkrankungsbiologie von älteren HL-Patienten von der Erkrankungsbiologie jüngerer Patienten zu unterscheiden, einschließlich einer erhöhten Inzidenz einer gemischten Zellularitätshistologie und EBV-bedingter Erkrankungen. Bei älteren Patienten zeigt sich die Erkrankung darüber hinaus häufig im fortgeschrittenen Stadium.

Bei Erkrankungen im frühen Stadium mit günstiger Prognose (Stadium I-II) werden zwei Zyklen ABVD (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin), gefolgt von einer 20-Gy-Bestrahlung des betroffenen Bereichs, international als Standardtherapie anerkannt (Engert 2010; Sasse 2017). Wenngleich dieses Schema bei älteren Patienten zur Anwendung kommt, wird es mit hohen Raten von Protokollabweichungen, niedriger Dosisintensität und häufigerer schwerer Toxizität assoziiert, was zu höherer behandlungsbedingter Mortalität im Vergleich zu jüngeren Patienten führt (Böll 2013). Retrospektive Daten deuten jedoch auf ein verbessertes Überleben bei kombinierter Behandlung im Vergleich zur Monotherapie hin (Goyal 2016).

Alternative Therapien gemäß Empfehlung des NCCN (2020a) umfassen:

- CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison), vier Zyklen + 30-Gy-Bestrahlung des betroffenen Bereichs)
- VEPEMB (Vinblastin, Cyclophosphamid, Prednison, Procarbazine, Etoposid, Mitoxantron und Bleomycin) \pm 30-Gy-Bestrahlung des betroffenen Bereichs

Beim HL im frühen Stadium mit ungünstiger Prognose werden vier Zyklen ABVD-Chemotherapie, gefolgt von lokalisierter Bestrahlung, weithin als Standardtherapie für ältere Patienten betrachtet (Böll 2018).

Bei fortgeschrittenem HL sind zwei Zyklen ABVD, gefolgt von Chemotherapie-Schemata ohne Bleomycin (AVD) zur Reduzierung der Bleomycin-induzierten pulmonalen Toxizität, eine Behandlungsoption für diese Population (Böll 2018, Eichenauer 2018).

Weitere Behandlungsschemata, die vom NCCN (2020a) für Erkrankungen im Stadium I-II mit ungünstiger Prognose oder Stadium III-IV empfohlen werden, sind:

- Brentuximab-Vedotin, gefolgt von AVD
- Brentuximab-Vedotin + Dacarbazin (DTIC)
- CHOP (sechs Zyklen) \pm 30-Gy-Bestrahlung des betroffenen Bereichs
- PVAG (Prednison, Vinblastin, Doxorubicin, Gemcitabin) \pm 30-Gy-Bestrahlung des betroffenen Bereichs
- VEPEMB (Vinblastin, Cyclophosphamid, Procarbazine, Prednison, Etoposid, Mitoxantron, Bleomycin) (sechs Zyklen) \pm 30-Gy-Bestrahlung des betroffenen Bereichs

Die Ergebnisse von Patienten mit rezidivierender oder nicht auf die Behandlung ansprechender Erkrankung sind einheitlich schlecht. Es gibt keine breit vereinbarten Behandlungsempfehlungen, so dass eine individualisierte Therapie erforderlich ist.

Für gebrechliche Patienten stehen nur wenige Behandlungsoptionen zur Verfügung. Neue nicht-chemotherapeutische Wirkstoffe wie Brentuximab-Vedotin, möglicherweise kombiniert mit Dacarbazin, können einen Nutzen bringen, ohne das Risiko von therapiebedingter Toxizität in dieser Population zu erhöhen (Böll 2019).

Management von erkrankungs- und behandlungsbedingten Nebenwirkungen

Pulmonale Toxizität, insbesondere die Bleomycin-induzierte Toxizität der Lunge (BLT), ist eine häufige Behandlungstoxizität nach ABVD bei älteren Patienten. Das höhere Risiko der schweren Toxizität tritt häufiger bei älteren Patienten auf, die mehr als zwei Zyklen Bleomycin erhalten (Böll 2019; Böll 2016).

Ältere Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)

Diagnose und Stadieneinteilung bei älteren Patienten mit diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL)

Wenngleich es sich beim DLBCL um eine heilbare Erkrankung handelt, ist die Therapie bei älteren DLBCL-Patienten nicht zufriedenstellend; die Gesamtüberlebensrate sinkt mit zunehmendem Alter aufgrund der üblicherweise auftretenden altersbezogenen Faktoren. Diese physiologische Situation erschwert die Verabreichung von dosisintensiven Schemata.

Die diagnostische Abklärung bei älteren DLBCL-Patienten, die fit genug für eine kurative Behandlung sind, sollte den standardmäßigen diagnostischen Leitlinien entsprechen, die für jüngere Patienten angewandt werden. Diagnostische Untersuchungen umfassen:

- Morphologische und **immunphänotypische** Analysen
- Mindestauswahl an B-Zell-IHC-Markern des Epstein-

Modul V: Lymphom-Management in besonderen klinischen Situationen

Barr-Virus (EBV) zur Bestätigung eines möglichen EBV-positiven DLBCL

- Routinemäßige hämatologische und biochemische Untersuchungen, einschließlich LDH
- Serologische Screenings auf Hepatitis B und C sowie HIV-Status
- Stadieneinteilung mit PET-CT-Bildgebung; MRT-Bildgebung, falls Beteiligung des zentralen Nervensystems vermutet
- Basis-EKG und linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)-Untersuchung, falls Anthrazyklin-Therapie erwogen wird
- Altersgerechte Definition des Risiko-Scores

Diagnose und Stadieneinteilung bei älteren Patienten mit peripherem T-Zell-Lymphom

Das mittlere Alter von Patienten mit peripherem T-Zell-Lymphom liegt bei über 60 Jahren (Buske 2018). Während jüngere Patienten in der Regel intensive Behandlungen und Transplantationen erhalten, ist das Ziel bei älteren, fitten Patienten die Induzierung eines vollständigen Ansprechens mit Induktionstherapie. Bei vulnerablen Patienten ist das Behandlungsziel die Kontrolle der Erkrankung über behandlungsangepasste Schemata unter Berücksichtigung von Endorgandefiziten und komorbiden Erkrankungen. Palliative Maßnahmen können die geeignete Wahl sein, um unheilbar erkrankten älteren Menschen eine angemessene Lebensqualität zu bieten.

Diagnoseverfahren:

- Exzisionsbiopsie zur Bestätigung der Histologie
- Untersuchungen zur Stadieneinteilung: CT- und PET-CT-Bildgebung (am besten für fitte ältere Patienten geeignet, wenn die kurative Behandlung erwogen wird)
- Basis-EKG und linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)-Untersuchung, falls eine Anthrazyklin-Therapie erwogen wird

Behandlungsansätze bei älteren Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom

Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom

Fitte Patienten < 80 Jahren mit De-novo-Erkrankung sollten die volle Dosis R-CHOP als empfohlene Erstlinientherapie erhalten: Ziel der Behandlung in dieser Population sollte die Heilung sein (Buske 2018). Fitte Patienten > 80 Jahren ohne Komorbiditäten sollten eine dosis-attenuierte R-CHOP-Behandlung erhalten. Alle Patienten über 65 Jahren sollten prophylaktisch einen **Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor** (G-CSF) erhalten, weil die höchste Inzidenz der behandlungsbedingten Mortalität

innerhalb der ersten zwei Behandlungszyklen auftritt (Böll 2018).

Bei vulnerablen älteren Patienten mit Komorbiditäten, insbesondere des Herz-Kreislauf-Systems, sollte Doxorubicin durch Medikamente wie Gemcitabin, Etoposide oder eine liposomale Doxorubicin-Rezeptur ersetzt werden. In Fällen mit hoher Tumorlast wird eine steroidale Präphase empfohlen, um den Leistungsstatus zu optimieren und das Risiko des **Tumorlyse-Syndroms** (TLS) zu senken. Die Strahlentherapie kann an Stellen mit tumorbedingter Verbreiterung von Nutzen sein.

Bei rezidivierender Erkrankung und Patienten, die generell fit und < 70 Jahre alt sind, sollte die hämatopoetische Stammzelltransplantation in Erwägung gezogen werden und zwar in Kombination mit einer geeigneten Salvage-Therapie aus:

- Rituximab/Dexamethason/hoch dosiertem Cytarabin/Cisplatin (R-DHAP),
- Rituximab/Etoposid/Methylprednisolon/Cytarabin/Cisplatin (R-ESHAP),
- Rituximab/Gemcitabin/Dexamethason/Cisplatin (R-GDP) oder
- Rituximab/Ifosfamid/Carboplatin/Etoposid (R-ICE) (Buske 2018).

Bei Patienten mit rezidivierender Erkrankung, die für eine Transplantation nicht in Frage kommen, können dosisattenuierte R-DHAP-, R-ESHAP- oder R-ICE-Schemata oder weniger intensive Schemata wie Rituximab + Gemcitabin + Oxaliplatin (R-GemOx) angeraten sein. Einzelwirkstoff-Chemotherapien wie Bendamustin oder Pixantron können ebenfalls in Erwägung gezogen werden.

Peripheres T-Zell-Lymphom

Das CHOP-Schema wird als Erstlinientherapie der Wahl für ältere Patienten mit T-Zell-Lymphomen betrachtet, wenngleich die Remission unter Umständen nicht von Dauer ist (Buske 2018). Die Unterstützung durch Wachstumsfaktoren kann höhere Dosierungen der Chemotherapie möglich machen. Die attenuierte Chemotherapie, gefolgt von lokaler Strahlentherapie, kann die geeignete Behandlung für Patienten sein, die in frühem Stadium erkrankt sind. Die Aufnahme in klinische Studien gibt Patienten die besten Optionen bezüglich des Erhalts hochmoderner Behandlungen.

Im Gegensatz zu B-Zell-Lymphomen ist das T-Zell-Lymphom durch eine höhere Inzidenz des frühzeitigen Rezidivs und der nicht auf die Behandlung ansprechenden Erkrankung gekennzeichnet. Die Prognosen für rezidivierende/nicht auf die Behandlung ansprechende Erkrankungen sind bei älteren Patienten sehr schlecht und Folgebehandlungen hängen davon ab, ob der Patient fit genug für Salvage-

Modul V: Lymphom-Management in besonderen klinischen Situationen

Schemata mit Gemcitabin oder platinhaltigen Wirkstoffen ist. Neue Wirkstoffe wie Brentuximab-Vedotin als Monotherapie können eine Option für Patienten mit CD30+-T-Zell-Lymphom sein und die Aufnahme in eine klinische Studie kann weitere Alternativen bieten. In dieser Population ist die Transplantation selten eine geeignete Option.

Lymphome bei Patienten mit Humanem Immundefizienzvirus (HIV)

Überlegungen

Bei Patienten mit HIV-induzierter Immundefunktions ist die Kontrolle bestimmter **Onkoviren** wie des Kaposi-Sarkom-Herpesvirus (KSHV), des Epstein-Barr-Virus (EBV), des hochriskanten humanpathogenen Papillomavirus (HPV), des Hepatitis-B-Virus (HBV), des Hepatitis-C-Virus (HCV) und des Merkelzell-Polyomavirus sowie

virusinfizierter Zellen beeinträchtigt, was die Entstehung von Krebs begünstigt (Yarchoan 2018). Das **AIDS-definierende** Lymphom ist in der Regel ein aggressives B-Zell-NHL, das bei Patienten mit HIV-Infektion entsteht.

Die Präsenz von HIV erhöht auch das Risiko des klassischen HL, das nicht AIDS-definierend ist. Beim HIV-assoziierten HL ist der zellgemischte histologische Typ der häufigste; die Sternberg-Riesenzellen sind in der Regel EBV-infiziert und das Tumormikroumfeld weist einzigartige Eigenschaften auf. Das HIV-assoziierte HL tritt in der Regel bei älteren Patienten auf und die Patienten zeigen häufig **B-Symptome**, Organbeteiligung und ungewöhnliche Präsentationen wie eine nur die Knochen betreffende Erkrankung (**Tabelle 2**) (Yarchoan 2018). Das HIV-assoziierte HL zeigt sich aggressiv, häufig mit extranodaler oder Knochenmarksbeteiligung.

Wengleich die HL-Inzidenz bei Patienten mit HIV im Vergleich zur allgemeinen Population um das Zehnfache erhöht ist, ist die Inzidenz aufgrund der besseren HIV-Behandlung rückläufig (Bachanova 2016, Shanbhag 2018).

Tabelle 2. Beispiele für lymphoproliferative Störungen, die stark mit der HIV-Infektion assoziiert werden

Lymphom Typ	Wichtige immunhistochemische und molekulare Erkenntnisse	Einzigartige Eigenschaften bei Patienten mit HIV
Klassisches Hodgkin-Lymphom	Häufig EBV+, Sternberg-Riesenzellen	Extranodale Erkrankung häufig bei Patienten mit HIV, einschließlich Präsentation von nur die Knochen betreffenden Erkrankungen; mittleres Alter höher als das der allgemeinen Population in Bezug auf HL
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	CD20+, ggf. c-myc-Translokation	Das häufigste Lymphom bei Patienten mit HIV; ggf. ZNS-Beteiligung

(CSF)ZNS: zentrales Nervensystem; EBV: Epstein-Barr-Virus; HL: Hodgkin-Lymphom
Übernommen von: Yarchoan 2018

Die Stadieneinteilung des HIV-assoziierten Lymphoms sollte die Bewertung der ZNS-Beteiligung umfassen. Die zytologische Analyse der Rückenmarksflüssigkeit (CSF) kann mit einer hohen Rate an falsch negativen Ergebnissen assoziiert werden; daher ist die **durchflusszytometrische** Analyse der Rückenmarksflüssigkeit hilfreich für die Bewertung der leptomeningealen Beteiligung.

Das **Gesamtüberleben** von Patienten mit HIV-assoziiertem Lymphom ist von < 20 % vor der antiretroviralen Therapie mit drei Wirkstoffen auf derzeit > 80 % angestiegen. Überlebensergebnisse ähnlich denen der allgemeinen Population wurden bei Patienten mit HIV-assoziiertem Lymphom nachgewiesen, wenn diese

Patienten Schemata mit vollen Dosen erhalten, die für den konkreten histologischen Lymphom-Typ geeignet sind. Die hämatopoetische Stammzelltransplantation ist bei Patienten mit HIV durchführbar und bietet ähnliche Überlebensergebnisse wie bei der allgemeinen Population (Alvarnas 2016).

Da HIV-assoziierte Tumore durch **onkogene** Viren oder exogene Wirkstoffe verursacht werden, sind sie potenziell verhinderbar. Die frühzeitige Diagnose und Behandlung von HIV durch eine antiretrovirale Therapie mit drei Wirkstoffen spielt eine entscheidende Rolle bei der Minimierung des Risikos des Entstehens von HIV-assoziierten Krebsarten.

Modul V: Lymphom-Management in besonderen klinischen Situationen

Die klinische Präsentation AIDS-bedingter Lymphome unterscheidet sich stark von denen bei HIV-negativen Patienten mit Lymphomen. Bei HIV-infizierten Personen mit aggressivem Lymphom zeigt sich die Erkrankung in der Regel im fortgeschrittenen Stadium und häufig mit extranodaler Beteiligung. Häufige extranodale Stellen sind:

- Knochenmark
- Leber
- Hirnhaut
- Gastrointestinaltrakt

Seltene Stellen sind:

- Anus
- Herz
- Gallengang
- Zahnfleisch
- Muskeln

Behandlungsansätze bei Patienten mit HIV-assoziertem Lymphom

Der klinische Verlauf des HIV-assozierten Lymphoms ist aggressiver und die Erkrankung ist extensiver und spricht gleichzeitig auch schlechter auf die Chemotherapie an als bei anderen Lymphom-Patienten. Immunschwäche und Zytopenie, die sich häufig zum Zeitpunkt der ersten Diagnose zeigen, werden durch die Verabreichung der Chemotherapie verstärkt. Durch die Behandlung des Lymphoms steigt das Risiko opportunistischer Infektionen, die die Verabreichung von adäquaten Therapien weiter beeinträchtigen.

Die Behandlung von Patienten mit AIDS-bedingtem Lymphom ist eine Herausforderung, weil die Integration der für das Stadium und den histologischen Typ geeigneten Therapie durch die Einschränkungen, die eine HIV-Infektion mit sich bringt, erschwert wird. Neben der Krebstherapie umfassen die Komponenten der optimalen Behandlungsstrategie folgende Möglichkeiten:

- hochaktive antiretrovirale Therapie
- Prophylaxe gegen opportunistische Infektionen
- schnelle Erkennung und Behandlung von Infektionen

Das Management von Patienten mit HIV und Lymphom ist aus vielen Gründen eine Herausforderung (**Abbildung 1**). HIV-positive Patienten mit zugrundeliegender Immundefizienz haben schlechte Knochenmarksreserven, was die Verabreichung von Medikamenten bei optimaler Dosierung erschwert. Das Infektionsrisiko kann auch zu einer Senkung der Dosierung führen. Letztlich belastet

auch die Chemotherapie selbst das Immunsystem und erhöht die Wahrscheinlichkeit einer opportunistischen Infektion.

Herausforderungen

- Zugrundeliegendes HIV-Syndrom
- Immunkompromittierter Status
- Wechselwirkungen von Medikamenten
- Fortgeschrittenes Alter des Patienten bei Diagnose

Übernommen von: Bachanova 2016

Abbildung 1. Herausforderungen bei der Behandlung von Patienten mit HIV-assoziertem Lymphom

Castillo und Kollegen (2015) setzten das ABVD Chema plus eine antiretrovirale Kombinationstherapie zur Behandlung von Patienten mit HIV-assoziertem klassischem HL im fortgeschrittenen Stadium ein und erreichten Ergebnisse beim 5-Jahres **progressionsfreien Überleben** und **Gesamtüberleben** von 69 % und 78 %. Sehr gute Ergebnisse bei **vollständiger Remission** und 2-Jahres-**progressionsfreiem Überleben** wurden bei BEACOPP (Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin und Prednison) in Kombination mit der Bestrahlung des betroffenen Bereichs bei Patienten mit HIV-assoziertem HL erzielt (Hentrich 2012). Bei diesen Patienten sind opportunistische Infektionen die häufigste Mortalitätsursache (Berenguer 2008; Tanaka 2007). Während die Prognose für diese Population besser geworden ist, bleiben die Heilungsraten niedriger als bei Patienten ohne HIV-Infektion (Bachanova 2016).

Bei HIV-Patienten mit DLBCL, kamen die Schemata R-CHOP (Rituximab plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison) und EPOCH dosisangepasst (Etoposid, Prednison, Vincristin und Doxorubicin) mit Rituximab (R-EPOCH) zur Anwendung, um eine effektive Remission zu erreichen (Hunter 2017).

Das umfassende Management von Patienten mit HIV und Lymphom verlangt den Einbezug verschiedener Spezialisten eines fachübergreifenden Teams. Das therapeutische Team sollte bestehen aus einem Hämatologen/Onkologen, einem HIV-Spezialisten und organspezifischen (der entsprechend betroffenen Anatomie) Spezialisten, einschließlich Gesundheitsdienstleister, die in den Bereichen Infektionserkrankungen, Gastroenterologie und Hepatologie, Neurologie und Psychiatrie/Suchtmanagement tätig sind (Bachanova 2016).

Lymphoproliferative Erkrankungen nach der Transplantation (PTLD)

Überlegungen

Lymphoproliferative Erkrankungen nach der Transplantation (PTLD) sind eine heterogene Gruppe von Lymphomen, die zu den schwerwiegendsten Komplikationen einer Organtransplantation oder allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation zählen und vor allem durch das Epstein-Barr-Virus (EBV) gesteuert werden (DeStefano 2018). PTLD nach einer Organtransplantation haben ihren Ursprung häufig beim Empfänger, während PTLD nach der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) in der Regel den Ursprung beim Spender haben (NCCN 2020b).

Das Versagen des Immunsystems in Bezug auf die Einleitung einer zytotoxischen Immunreaktion auf PTLD ist multifaktoriell und umfasst iatrogene sowie physiologische Mechanismen (DeStefano 2018). Immunsuppressiva reduzieren die Quantität und Qualität von T-Zellen, so dass sie nicht länger in der Lage sind, die Immunabwehr essenziellen Zytokine zu produzieren.

Die PTLD-Inzidenz im Zusammenhang mit der Organtransplantation oder HSCT variiert (0,1 % bis 20 %) und steigt mit der Präsenz von Risikofaktoren (Tabelle 3). PTLD nach Organtransplantation variiert auch je nach Art des transplantierten Organs und nach der allogenen HCT je nachdem, wie das humane Leukozytenantigen (HLA) passt und ob vor der Transplantation ein T-Zell-Depletionsprotokoll erforderlich ist. Die Präsenz von indolenten lymphoproliferativen Erkrankungen vor der Transplantation scheint das PTLD-Risiko nicht zu erhöhen (Strati 2016).

Nach Organtransplantation	Nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT)
EBV-Serologie-Mismatch (Empfänger negativ, Spender positiv) Art des transplantierten Organs (höchstes Risiko bei Transplantation von mehreren Organen, Darm, Lunge, Herz/Lunge) Intensität der Induktionsimmunsuppression/Art der Immunsuppression Einsatz von ATG oder Anti-CD3 MAB, Calcineurin-Inhibition mit Tacrolimus als primäre Immunsuppressionstherapie Einsatz von Azathioprin und neuen Wirkstoffen (Belatacept) Aktives CMV	Unzusammenhängende oder HLA-fehlgepaarte Allotransplantate Einsatz eines ATG oder Anti-CD3 monoklonalen Antikörpers zur Verhinderung oder Behandlung von GvHD T-Zell-Depletion des Allotransplantats Reduzierte Intensitätskonditionierung Zweite Transplantation
ATG: Anti-Thymocyt-Globulin; CMV: Zytomegalievirus; EBV: Epstein-Barr-Virus; GvHD: Graft- vs. Host-Krankheit; MAB: monoklonaler Antikörper Quelle: NCCN 2020b; DeStefano 2018	

Diagnose und klinische Präsentation

te Immunphänotypisierung sind für die Etablierung der Diagnose von essenzieller Bedeutung.

Die diagnostische Abklärung sollte eine körperliche Untersuchung, die Auswertung des Leistungsstatus, Labortests (großes Blutbild, metabolisches Panel, Serum-LDH), möglicherweise eine Knochenmarksevaluation, Informationen zur Anamnese bezüglich Immunsuppressionstherapie und Transplantationsverlauf umfassen. Empfohlene bildgebende Untersuchungen sind CT des Thorax/Abdomens/Beckens und/oder Ganzkörper-PET/CT-Scans. Neben dem Effekt das Herz-Kreislauf-System zu untersuchen, sollte zudem auf Hepatitis-B (HBV) sowie EBV getestet werden. Eine Differenzialdiagnose umfasst das Unterscheiden von PTLD von einer akuten Infektion, Graft vs. Host-Krankheit, Transplantatabstoßung oder Malignom-Rezidiv (DeStefano 2018).

Überlegungen zur PTLD-Behandlung

Die Behandlung hängt vom histologischen Subtyp der Erkrankung ab (sechs Subtypen wurden identifiziert) und sollte individuell angepasst werden (NCCN 2020b). PTLD ist relativ selten. Daher gibt es wenig klinische Nachweise zur optimalen Behandlung und die Aufnahme in eine klinische Studie wird dringend empfohlen. Ziel der Behandlung ist das Anstoßen des direkten oder immunvermittelten Abtötens von transformierten Lymphozyten (DeStefano 2018). Die Behandlung sollte aufgrund des Risikos des schnellen Tumorwachstums und des Multiorganversagens so schnell wie möglich initiiert werden. Die Einbeziehung eines fachübergreifenden Teams in die Entscheidung zur Implementierung der Behandlung wird dringend angeraten.

Modul V: Lymphom-Management in besonderen klinischen Situationen

Die Standardbehandlung bei PTLD nach Organtransplantation und PTLD nach HSCT ist in **Abbildung 2** dargestellt. Die Reduzierung der Immunsuppression ist

häufig wegen des Risikos von Graft vs. Host-Krankheit oder der Transplantatabstoßung nicht angezeigt.

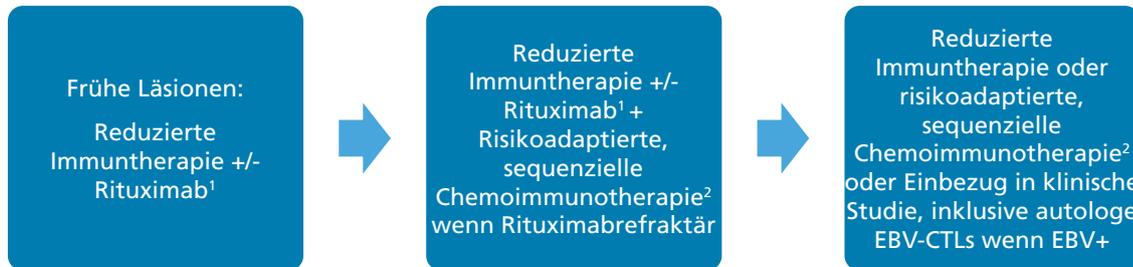


Abbildung 2a.

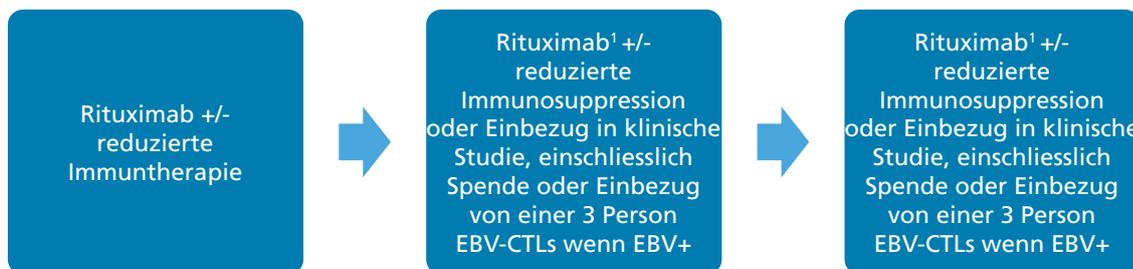


Abbildung 2b.

Abbildung 2. Behandlungsempfehlungen bei PTLD nach Organtransplantation (a) und PTLD nach HSCT (b) ¹Rituximab sollte nur bei CD20+ PTLD zum Einsatz kommen; ²R-CHOP. Die Aufnahme in eine klinische Studie wird für alle PTLD-Patienten empfohlen. CTL: zytotoxische T-Lymphozyten; EBV: Epstein-Barr-Virus

Übernommen von: DeStefano 2018

Die Retransplantation nach der PTLD-Diagnose und -Behandlung ist bei ausgewählten Patienten mit PTLD nach Organtransplantation möglich. Eine Wartezeit von mindestens einem Jahr von der PTLD-Behandlung bis zur Retransplantation wird empfohlen.

Die unterstützende Versorgung dieser Population umfasst prophylaktische Maßnahmen zur Verhinderung des Tumorlyse-Syndroms, die Infektionsprophylaxe und die myeloide Wachstumsfaktor-Unterstützung für Patienten, die eine Chemotherapie erhalten (DeStefano 2018).

Modul V: Lymphom-Management in besonderen klinischen Situationen

Literaturverzeichnis

- Alvarnas JC, Le Rademacher J, Want Y, et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for HIV-related lymphoma: results of the BMT CTN 0803/AMC 071 trial. *Blood* 2016; 128:1050-1058
- Amant F, Vandenbroucke T, Verheecke M, et al. Pediatric outcome after maternal cancer diagnosed during pregnancy. *N Engl J Med* 2015; 373:1824-1834
- Andtbacka RH, Donaldson MR, Bowles TL, et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma in pregnant women. *Ann Surg Oncol*. 2013; 20:689-696
- Austin LM, Frush DP. Compendium of national guidelines for imaging the pregnant patient. *Am J Roentgenol* 2011; 197:W737-W746
- Azim HA Jr, Pavlidis N, Peccatori FA. Treatment of the pregnant mother with cancer: a systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part II: Hematological tumors. *Cancer Treat Rev* 2010; 36:110-121
- Bachanova V, Connors JM. Hodgkin lymphoma in the elderly pregnant and HIV-infected. *Semin Hematol* 2016; 53:203-208
- Bachanova V, Connors JM. Hodgkin lymphoma in pregnancy. *Curr Hematol Malig Rep* 2013; 8:211-217
- Berenguer J, Miralles P, Ribera JM, et al. Characteristics and outcome of AIDS-related Hodgkin lymphoma before and after the introduction of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47:422-428
- Björkholm M, Weibull CE, Eloranta S, et al. Greater attention should be paid to developing therapies for elderly patients with Hodgkin lymphoma – a population-based study from Sweden. *Eur J Haematol* 2018; 101:106-114
- Böll B, Görgen H. The treatment of older Hodgkin lymphoma patients. *Br J Haem* 2019; 184:82-92
- Böll B, Görgen H, Behringer K, et al. Bleomycin in older early-stage favorable Hodgkin lymphoma patients: analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD10 and HD13 trials. *Blood* 2016; 127:2189-2192
- Böll B, Görgen H, Fuchs M, et al. ABVD in older patients with early-stage Hodgkin lymphoma treated within the German Hodgkin Study Group HD10 and HD11 trials. *J Clin Oncol* 2013; 31:1522-1529
- Buske C, Hutchings M, Ladetto M, et al. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for the clinical management of the elderly patient with malignant lymphoma. *Annals of Oncol* 2018; 29:544-562
- Castillo JJ, Bower M, Bruhlmann J, et al. Prognostic factors for advanced-stage human immunodeficiency virus-associated classical Hodgkin lymphoma treated with doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus combined antiretroviral therapy: a multi-institutional retrospective study. *Cancer*. 2015; 121:423-31
- Eichenaur DA, Aleman BMP, Andre M, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29(Suppl 4):iv19-iv29
- Engert A, Plütschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010; 363:640-652
- Evens AM, Advani R, Press OW, et al. Lymphoma occurring during pregnancy: antenatal therapy, complications and maternal survival in a multicenter analysis. *J Clin Oncol* 2013; 31:4132-4139
- Goyal G, Kanmanthareddy A, Go RS, et al. Treatment trends and outcomes in early-stage Hodgkin lymphoma in elderly: A national Cancer Data Base analysis. *J Clin Oncol* 2016; 34:7536
- Hentrich M, Berger M, Wyen C, et al. Stage-adapted treatment of HIV-associated Hodgkin lymphoma: results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol*. 2012; 30:4117-23
- Hersey AE, Giglio P, Kurt H, et al. Diffuse large B-cell lymphoma during third-trimester pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol* 2020; 135:383-386
- Hunter NB, Vogt S, Ambinder RF. Treatment of HIV-associated lymphomas: the latest approaches for optimizing outcomes. Abrufbar auf: <https://www.cancernetwork.com/view/treatment-hiv-associated-lymphomas-latest-approaches-optimizing-outcomes>. Abruf im August 2020
- Kritharis, A, Walsh WP, Evens AM. Managing Lymphoma during Pregnancy, Chapter 14. In: *Managing Cancer during Pregnancy*. Ed. HA Azim Jr. Springer International Publishing Switzerland 2016
- Maggen C, Dierickx D, Lugtenburg P, et al. Obstetric and maternal outcomes in patients diagnosed with Hodgkin lymphoma during pregnancy: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Haematology* 2019; 6:e551-e561
- McCollough CH, Schueler BA, Atwell TD, et al. Radiation exposure and pregnancy: when should we be concerned? *Radiographics* 2007; 27:909-917
- Moshe Y, Bentur OS, Lishner M, Avivi I. The management of Hodgkin lymphomas in pregnancies. *Eur J Haematol* 2017; 99:385-391

Modul V: Lymphom-Management in besonderen klinischen Situationen

National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2020a) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hodgkin Lymphoma. Version 2.2020. Heruntergeladen von: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Abruf im September 2020.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2020b) Clinical Practice Guidelines on B-Cell Lymphomas. Version 1.2020. Abrufbar auf: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default_nojava.aspx. Abruf im September 2020

National Toxicology Program. NTP monograph: developmental effects and pregnancy outcomes associated with cancer chemotherapy use during pregnancy. NTP Monogr 2013; i-214

Odelia A, Erel J, Chava P, et al. Continuing dilemmas in the management of lymphoma during pregnancy: review of a 10-point case based questionnaire. *Int J Clin Oncol*. 2017; 22:190-199

Pinnix CC, Andraos TY, Milgrom S, Fanale MA. The management of lymphoma in the setting of pregnancy. *Curr Hematol Malig Rep* 2017; 12:251-256

Pinnix CC, Osborne EM, Chihara D, et al. Maternal and fetal outcomes after therapy for Hodgkin or non-Hodgkin lymphoma diagnosed during pregnancy. *JAMA Oncol* 2016; 2:1065-1069

Sasse S, Bröckelmann PJ, Goergen H, et al. Long-term follow-up of contemporary treatment in early-stage Hodgkin lymphoma: updated analyses of the German Hodgkin Study Group HD7, HD8, HD10, and HD11 trials. *J Clin Oncol* 2017; 35:1999-2007

Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: a review and update on recent progress. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:116-132

Strati P, Gharaibeh KA, Leung N, et al. Solid organ transplant in individuals with monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukaemia. *Br Journal Haemat* 2016; 174:162-165

DeStefano CB, Desai SH, Shenoy AG, et al. Management of post-transplant lymphoproliferative disorders. *Br Soc Haemat* 2018; 182:330-343

Tanaka PY, Pessoa VP Jr, Pracchia LF, Buccheri V, Chamone DA, Calore EE. Hodgkin lymphoma among patients infected with HIV in post-HAART era. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2007; 7:364-368

Van Calsteren K, Heyns L, Smet F, et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J Clin Oncol* 2010; 28:683-689

Weibull CE, Eloranta S, Smedby KE, et al. Pregnancy and the risk of relapse in patients diagnosed with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2016; 34:337-344

Weisz B, Meirou D, Schiff E, Lishner M. Impact and treatment of cancer during pregnancy. *Expert Rev Anticancer Ther* 2004; 4:889-902

Wildiers H, Mauer M, Pallis A, et al. End points and trial design in geriatric oncology research: a joint European organisation for research and treatment of cancer-Alliance for Clinical Trials in Oncology-International Society Of Geriatric Oncology position article. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3711-3718

Yarchoan R, Uldrick TS. HIV-associated cancers and related diseases. *N Engl J Med* 2018; 378:1029-1041

Glossar*

Begriff	Definition
6-chimäres Antigen (CAR-T-Zell-Therapie)	Bei dieser Therapie werden die T-Zellen eines Patienten genetisch manipuliert, um eine Reaktion gegen ein leukämisches Zelloberflächenantigen, meistens CD19, zu generieren.
AIDS-definierende Erkrankung	Bestimmte schwere und lebensbedrohliche Krankheiten, die bei HIV-positiven Menschen auftreten, werden als „AIDS-definierende“ Erkrankungen bezeichnet. Wenn jemand an einer dieser Krankheiten erkrankt, erhält er/sie die Diagnose des als AIDS bekannten fortgeschrittenen Stadiums der HIV-Infektion.
Alopezie	Das Fehlen oder der Ausfall von Haar an Körperstellen, an denen sich normalerweise Haar befindet. Alopezie kann als eine Nebenwirkung einer Chemotherapie oder Bestrahlung auftreten.
Anämie	Ein Zustand, bei dem der Wert des Hämoglobins und in der Regel auch die Anzahl der roten Blutkörperchen (Erythrozyten) unter dem Normalwert liegt.
Autologe Stammzelltransplantation	Ein Vorgang, bei dem Stammzellen gewonnen, gelagert und später dem Spender wieder zurückgegeben werden.
Azotämie	Eine Erhöhung des Harnstoffspiegel oder anderer stickstoffhaltiger Stoffe im Blut. Die Messung erfolgt über den Blut-Harnstoff-Stickstoff-Wert (BUN-Wert).
Disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC)	Ein Zustand, bei dem sich kleine Blutgerinnsel im Blutkreislauf entwickeln, welche kleine Blutgefäße verstopfen. Die erhöhte Gerinnung dezimiert die Blutplättchen und die für die Kontrolle der Blutung benötigten Gerinnungsfaktoren; führt zu exzessiver Blutung.
Durchflusszytometrie	Eine Labormethode zur Feststellung, Identifizierung und Zählung bestimmter Zellen, basierend auf physikalischen Eigenschaften und/oder als Antigene bezeichneten Markern auf der Zelloberfläche oder innerhalb der Zellen, die für den Zelltyp einzigartig sind.
Erschöpfung	Extreme Müdigkeit trotz ausreichenden Schlafs; behindert die Fähigkeit, die täglichen Aktivitäten zu verrichten.
Erythropoese-stimulierende Substanz	Ein Medikament, das das Knochenmark dazu anregt, rote Blutkörperchen (Erythrozyten) zu produzieren.
Exosom	Extrazelluläre Vesikel, die von den Zellen bei der Fusion eines endozytischen Zwischenraums, dem multivesikulären Körper, mit der Plasmamembran freigesetzt werden. So werden die intraluminalen Vesikel in das extrazelluläre Milieu freigesetzt und die so freigesetzten Vesikel werden als Exosome bezeichnet. Exosome von Krebszellen können als leistungsstarke Mediatoren agieren, die das Überleben und Metastasieren von Krebszellen unterstützen.
Extramedulläre Stellen	Außerhalb der Wirbelsäule oder der Medulla oblongata gelegen oder auftretend.
Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)	Ein Test, bei dem spezielle Fluoreszenzfarbstoffe zum Einsatz kommen, die sich an bestimmte Gene oder Teile von bestimmten Chromosomen anheften. FISH identifiziert die meisten Chromosomenveränderungen (z. B. Translokationen), die unter einem Mikroskop im Rahmen von standardmäßigen zytogenetischen Tests sichtbar sind, ebenso wie einige Veränderungen, die zu klein sind, um sie mit Hilfe der üblichen zytogenetischen Tests zu erkennen. Proben können aus peripherem Blut oder Knochenmark oder aus Gewebe wie Lymphknoten genommen werden.
Genom/Genomik	Die Lehre des gesamten DNA-Satzes.
Genomische Charakterisierung Genetisches Profiling	Eine Labormethode zur Beurteilung von Genen und der Art und Weise, wie Gene miteinander und mit der Umwelt interagieren. Kann hilfreich sein zur Feststellung einer genetischen Prädisposition für bestimmte Krankheiten oder des Ansprechens auf eine Behandlung.

Begriff	Definition
Gesamtüberleben (OS)	Die Zeitdauer entweder vom Datum der Diagnose oder vom Beginn der Behandlung an, über die hinweg Patienten, welche die Diagnose der Krankheit erhalten haben, noch leben; wird in klinischen Studien verwendet, um die Wirksamkeit einer Behandlung zu messen.
Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF)	Glykoproteine, welche die Produktion weißer Blutkörperchen (hauptsächlich Granulozyten wie Neutrophile) als Reaktion auf eine Infektion anregen; diese stimulieren Stammzellen im Knochenmark zur Produktion weiterer bestimmter weißer Blutkörperchen.
Hämatopoetische Stammzellen	Die Stammzellen, die andere Stammzellen im Rahmen eines als Hämatopoese bezeichneten Vorgangs entstehen lassen.
Humanes Leukozytenantigen (HLA)	Ein Genkomplex, der die Haupthistokompatibilitätskomplex(MHC)-Proteine beim Menschen verschlüsselt. Diese Zelloberflächenproteine sind für die Regulierung des Immunsystems verantwortlich.
Immunhistochemie	Eine Labormethode, bei der Antikörper zum Einsatz kommen, um eine Gewebeprobe auf bestimmte Antigene zu untersuchen. Die Antikörper sind in der Regel mit einem Enzym oder einem Fluoreszenzfarbstoff verbunden. Nachdem die Antikörper sich mit dem Antigen verbunden haben, wird das Enzym oder der Farbstoff aktiviert und das Antigen ist dann unter einem Mikroskop sichtbar. Wird zur Diagnose oder Differenzierung von Krebsarten angewandt.
Immunkonjugattherapie	Behandlung, bei der eine Immuns substanz, z. B. ein monoklonaler Antikörper, zum Einsatz kommt, der chemisch mit einer zelltötenden Substanz wie einem Toxin, einem Radioisotop oder einem Medikament verbunden ist. Die Immuns substanz zielt auf bestimmte Zelltypen ab und die verbundene Substanz tötet die anvisierten Zellen ab, ohne andere Zellen zu schädigen.
Immunphänotypisierung	Klassifizierung von Leukämiezellen nach den Substanzen (Antigenen) auf ihrer Oberfläche. Leukämiezellen können verschiedene Antigene haben, je nach Zelltyp, in dem die Leukämie ihren Ursprung hat und je nach Zellreife.
Immunsuppression	Die Suppression des Immunsystems und folglich dessen die reduzierte Fähigkeit, Infektionen und andere Krankheiten zu bekämpfen.
Immunsuppressionstherapie	Bewusste medikamenten- oder strahlungsinduzierte Suppression des Immunsystems, häufig als Vorbereitung auf eine hämatopoetische Stammzelltransplantation.
Karyotyp	Analyse der Chromosomen der leukämischen Zellen.
Krankheitsfreies Überleben	Ein Konzept zur Beschreibung des Zeitraums nach der erfolgreichen Behandlung, in dem keine Anzeichen oder Symptome der Krankheit auftreten.
Lebensqualität (QoL)	Die Wahrnehmung einer Person ihrer Lebenssituation im Kontext der Kultur und der Wertesysteme, in denen sie lebt und im Verhältnis zu ihren Zielen, Erwartungen, Standards und Sorgen.
Leukopenie	Ein Rückgang der Anzahl der Leukozyten und damit des Hauptverteidigungsmechanismus des Körpers gegen eine Infektion.
Leukozyt	Ein Blutkörperchen, das im Knochenmark produziert wird und im peripheren Blut sowie im Lymphgewebe vorkommt; Zellen sind Teil des Immunsystems. Es gibt Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten.
Leukozytose	Eine Erhöhung der Anzahl der weißen Blutkörperchen im Blut, insbesondere im Rahmen einer Infektion.

Begriff	Definition
Lymphoblast	Ein modifizierter naiver Lymphozyt mit veränderter Zellmorphologie. Bezieht sich auf unreife Zellen, die sich typischerweise von reifen Lymphozyten unterscheiden. Bei akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) bezieht sich dieser Begriff auf bösartige leukämische Zellen, Vorstufen der Lymphozyten, die sich unkontrolliert vermehren.
Lymphödem	Ein Zustand, bei dem sich überschüssige Lympheflüssigkeit im Gewebe bildet, welche Schwellungen verursachen kann. Kann am Arm oder Bein entstehen, wenn Lymphgefäße verstopft oder beschädigt sind oder chirurgisch entfernt wurden.
Lymphoide Zelle	Eine der Zellen, die für die Produktion von Immunität, vermittelt durch Zellen oder Antikörper, verantwortlich sind, einschließlich Lymphozyten, Lymphoblasten und Plasmazellen.
Makrophage	Eine Art von weißem Blutkörperchen, das Mikroorganismen umgibt und tötet, abgestorbene Zellen entfernt und die Tätigkeit anderer Immunsystemzellen stimuliert.
Messbare/minimale Resterkrankung (MRD)	Resterkrankung nach Implementierung der Behandlung.
Miliare Läsionen	Unzählige, kleine, 1 bis 4 mm große Lungenknötchen, die über die gesamte Lunge verteilt sind.
Monoklonaler Antikörper	Eine Art im Labor hergestelltes Protein, das sich mit Substanzen im Körper verbinden kann; entwickelt, um sich mit nur einer Substanz zu verbinden.
Mukositis/Stomatitis	Eine Komplikation einiger Chemo-/Strahlentherapien, bei der sich die Schleimhaut des Verdauungssystems entzündet. Tritt häufig als Entzündung oder Irritation der Schleimhaut im Mund auf.
Myeloablative Therapie	Hochdosierte (meistens) Chemotherapie, die Zellen im Knochenmark, darunter auch Krebszellen, abtötet. Die Therapie führt zur Reduzierung der gesunden blutbildenden Zellen im Knochenmark und kann schwere Nebenwirkungen haben.
Myeloblast	Eine unipotente Stammzelle, die sich in die Effektoren der Granulozyte-Reihe differenziert; tritt im Knochenmark auf.
Myelosuppression	Ein Zustand, bei dem die Knochenmarksaktivität abnimmt, was zu einer Reduzierung von Erythrozyten, Plättchen und Neutrophilen führt.
Natürliche Killerzellen	Lymphozyten, die sich mit bestimmten Tumorzellen und virusinfizierten Zellen verbinden können, ohne dass es einer Stimulation durch Antigene bedarf, und sie zerstören, indem Granulate eingebracht werden, die Perforin enthalten.
Neoplastische Zellen	Krebszellen/bösartige Zellen.
Neutropenie	Ein Rückgang der Anzahl der Granulozyten, also der weißen Blutkörperchen, die die erste Verteidigungslinie gegen eine Infektion darstellen.
Onkogen	Ein Gen, das eine mutierte (veränderte) Form eines Gens ist und welche am normalen Zellwachstum beteiligt ist. Onkogene können das Wachstum von Krebszellen verursachen. Genmutationen, die zu Onkogenen führen, können vererbt werden oder dadurch entstehen, dass man krebserregenden Stoffen aus der Umwelt ausgesetzt ist.
Panzytopenie	Reduzierung der Anzahl der Erythrozyten, Plättchen und Granulozyten.
Phänotyp	Die Reihe beobachtbarer Eigenschaften einer Person, die aus der Interaktion ihres Genotyps mit der Umwelt resultieren.
Polymerase-Kettenreaktion (PCR)	Eine Labortechnik, die zur Anwendung kommt, um mehrere Kopien eines DNA-Segments zu erzeugen; sehr präzise Technik, die genutzt werden kann, um ein bestimmtes DNA-Ziel aus einer Mischung von DNA-Molekülen zu amplifizieren oder zu kopieren.

Begriff	Definition
Progenitorzelle	Eine biologische Zelle, die – wie eine Stammzelle – dazu neigt, sich in einen bestimmten Zelltyp zu differenzieren, jedoch bereits spezifischer ist als eine Stammzelle und dazu gedrängt wird, sich in ihre „Zielzelle“ zu differenzieren.
Progressionsfreies Überleben (PFS)	Die Zeitdauer während und nach der Krebsbehandlung, über die hinweg ein Patient mit der Krankheit lebt, ohne dass sie voranschreitet. Wird in klinischen Studien verwendet, um zu beurteilen, wie gut eine neue Behandlung wirkt.
Protoonkogen	Ein Gen, das am normalen Zellwachstum beteiligt ist. Mutationen eines Protoonkogens können dazu führen, dass es zu einem Onkogen wird, welches das Wachstum von Krebszellen verursachen kann.
Resterkrankung	Qualität der verbleibenden bösartigen Zellen nach der Verabreichung einer Behandlung. Zur Feststellung können verschiedene spezifische Labortechniken zum Einsatz kommen.
Strahlendermatitis	Eine Hauterkrankung, die als häufige Nebenwirkung einer Strahlentherapie auftritt. Der betroffene Hautbereich schmerzt, rötet sich, juckt und wirft Blasen.
Strahlenzystitis	Entzündung der Blasenschleimhaut, verursacht durch eine Strahlentherapie des Beckens, einschließlich der Blase. Symptome können abklingen, nachdem die Strahlentherapie unterbrochen wurde.
Thrombozytopenie	Ein Zustand, bei dem die Anzahl der Blutplättchen unter dem Normalwert liegt; kann zu schnellen Haut- oder Wundenblutungen in der Schleimhaut führen.
Tiefpunkt (Nadir)	Der tiefste Punkt. Kann sich z. B. auf die niedrigste Zählung von Blutkörperchen nach einer Chemotherapie oder die geringste Konzentration eines Medikaments im Körper beziehen.
Transplantation von hämatopoetischen Zellen	Ein Vorgang, bei dem Stammzellen von einem genetisch passenden, jedoch nicht identischen Spender in den Empfänger transfundiert werden.
Tumorlyse-Syndrom (TLS)	Ein Zustand, der eintritt, wenn eine große Zahl an Krebszellen in kurzer Zeit abgetötet wird und ihr Inhalt in das Blut freigesetzt wird.
Tumorsuppressorgen	Ein Gen, welches ein Protein produziert, das Tumorsuppressorprotein genannt wird und das Zellwachstum unterstützt. Mutationen (DNA-Veränderungen) von Tumorsuppressorgen können zu Krebs führen. Auch als Antigen bezeichnet.
Vesikans extravasation	Das Austreten eines bestimmten Medikaments –des Vesikans – aus einer Vene in das umgebende Gewebe. Ein Vesikan kann Blasen und andere Gewebeverletzungen verursachen, die schwerwiegend sein und zur Gewebenekrose führen können.
Vollständiges Ansprechen (CR)	Das Verschwinden aller Anzeichen von Krebs als Ansprechen auf die Behandlung. Das bedeutet nicht zwangsläufig, dass der Krebs geheilt ist. Auch als vollständige Remission bezeichnet.
Vollständiges metabolisches Ansprechen	Ein mit Hilfe eines FDG PET-CTs bestätigter Befund, der das Verschwinden der metabolischen Tumoraktivität in Zielläsionen und Nicht-Zielläsionen nachweist, gekennzeichnet durch einen Tumor-SUV, der dem des umgebenden normalen Gewebes entspricht.
Xerostomie	Trockener Mund durch unzureichende Speichelmenge. Kann durch einige Arten von Chemo- und Strahlentherapien des Kopfes/Halses entstehen.
Zytochemie	Die Biochemie der Zellen, insbesondere der Makromoleküle, die für die Zellstruktur und -funktion verantwortlich sind; beschreibt auch einen Prozess der Identifizierung des biochemischen Zellinhalts.
Zytogenetik	Die Lehre der Struktur und Funktion von Chromosomen.
Zytomorphologie	Die Morphologie (Form) der Zellen.

*Die in diesem Glossar aufgeführten Begriffe beziehen sich nicht zwingend konkret auf akute Leukämische Erkrankungen. Manche Begriffe beschreiben allgemeine Begriffe der Diagnose, der Behandlung und des Managements von Krebserkrankungen und anderen Erkrankungen oder Zuständen.

Quellen	
Website-Quellen für Fachkräfte des Gesundheitswesens	
American Society of Clinical Oncology (ASCO) Cancer Survivorship Compendium asco.org/survivorship	Praxis-Tools und Ressourcen zur Unterstützung von Fachkräften des Gesundheitswesens in der Onkologiepflege bei der Verbesserung der Versorgung von Patienten, welche die kurative Behandlung abgeschlossen haben oder in die Erhaltungs- oder Prophylaxetherapie gewechselt sind. Behandelte Themen sind Fertilitätsberatung, Umgang mit psychosozialen Auswirkungen von Krebs, finanzielle Probleme sowie Anleitung bezüglich Ernährung und Sport
BC Cancer www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual/drug-index#g-content	Kurzgefasste, aktuelle Informationen zu Medikamenten für die Onkologie. Bietet auch Patienteninformationen zu Medikamenten.
Cancer Research UK www.cancerresearchuk.org/	Informationen über Symptome, Risikofaktoren, Inzidenzstatistiken, Behandlung und klinische Studien in Bezug auf Non-Hodgkin-Lymphom
Website-Quellen für Patienten und Familien sowie Fachkräfte des Gesundheitswesens	
American Cancer Society (ACS) www.cancer.org	Umfassende Informationsquelle für Krebspatienten und Pflegepersonen
American Society of Clinical Oncology (ASCO) Cancer Survivorship Compendium www.cancer.net/survivorship	Informationen für die Zeit nach der Behandlung, zum Umgang mit Spätfolgen der Behandlung, zur Bewältigung des Lebens nach dem Krebs und zum Umgang mit Rezidiven
Centers for Disease Control and Prevention Cancer Survivors: www.cdc.gov/cancer/survivors/index.htm	Informationen über eine Reihe von Themen für Patienten und Überlebende, Pflegepersonen und Fachkräfte des Gesundheitswesens
Facebook	Es gibt verschiedene Selbsthilfegruppen für Patienten wie "Living with follicular lymphoma"
Journey Forward https://www.journeyforward.org/category/cancer/	Informationen für Krebsüberlebende zum Leben nach der Krebsbehandlung, Selbstversorgung nach dem Krebs, Management von Krebs/Behandlungssymptomen
Livestrong https://www.livestrong.org/	Auswahl von Tools und Ressourcen zur Bewältigung der Herausforderungen der Krebsdiagnose
Lymphoma Coalition www.lymphomacoalition.org/	Weltweites Netzwerk von Lymphom-Patientengruppen; umfassende Datenbank mit Verweis auf lokale Unterstützungsgruppen
Lymphoma Association www.lymphomas.org.uk/	Spezialisiert auf die Bereitstellung von Informationen und Unterstützung für Betroffene (d. h. Patienten, Angehörige, Pflegepersonen, Freunde). Die interaktive Website bietet eine Hotline, umfassende kostenlose Literatur für Patienten, Informationen zu lokalen Unterstützungsgruppen und Lernmaterial
New name: Lymphoma Action Lymphoma Action www.lymphoma-action.org.uk/	Bietet Informationsliteratur und Unterstützung für Patienten mit Lymphom und führt eine Buddy-Liste, die Patienten mit kürzlich erfolgter Diagnose mit einem Patienten zusammenbringt, der bereits eine ähnliche Diagnose durchlaufen hat (UK-Website)
Lymphoma Information Network www.lymphomainfo.net/	Bietet umfassende Informationen für Patienten zu Lymphomen und der Behandlung
Lymphoma Research Foundation www.lymphoma.org/	Bietet Schulungsprogramme und kostenlose Publikationen für Menschen mit Lymphom, einschließlich erkrankungsspezifischer Anleitungen und behandlungsspezifischer Datenblätter

Quellen

Website-Quellen für Patienten und Familien sowie Fachkräfte des Gesundheitswesens

Leukemia & Lymphoma Society www.lls.org	Bietet Schulungsmaterial und web-basierte Programme
National Cancer Institute (NCI) Office of Cancer Survivorship https://cancercontrol.cancer.gov/ocs	Umfassende Informationsquelle zum Thema Krebsüberleben für Überlebende und Pflegepersonen, Fachkräfte des Gesundheitswesens, Forscher und Fürsprecher
National Comprehensive Cancer Network https://www.nccn.org/	Umfassende Quelle für praktische Anleitungen für Fachkräfte des Gesundheitswesens. Anleitungen für Patienten sollen Patienten dabei helfen, mit ihren Ärzten über die besten Behandlungsmöglichkeiten bei ihrer Krankheit zu sprechen

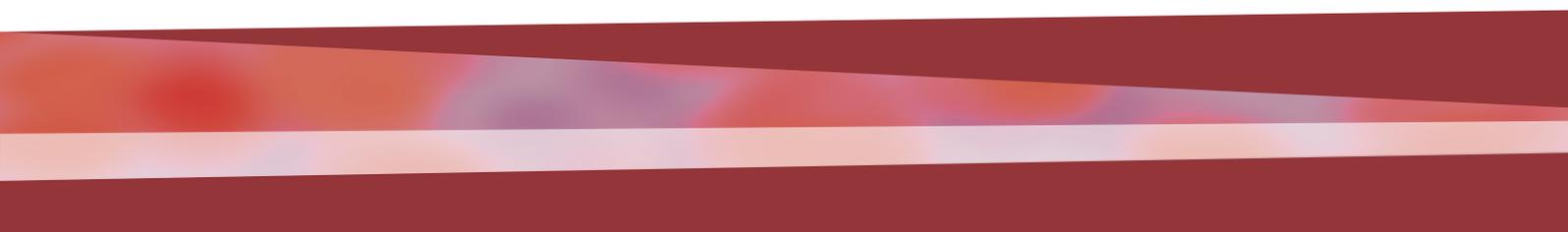
Länderspezifische Quellen

Macmillan Cancer Support www.macmillan.org.uk	Bietet medizinische, psychologische und finanzielle Unterstützung für Patienten mit Krebsdiagnose (UK-Website)
Ho/noho (Organisation in der Schweiz) www.lymphome.ch	Eine Organisation in der Schweiz, die das Bewusstsein für Lymphome schärfen und Informationen sowie Unterstützung für Patienten und ihre Angehörigen bieten will
French Lymphome Espoir www.francelymphomeespoir.fr/	Ein französischer Verbund von Patienten mit Lymphomkrankung, der unterstützen, sowie über die Erkrankung und Behandlung informieren will
Deutsche Leukämie & Lymphom Hilfe eV www.leukaemie-hilfe.de/startseite.html	Eine deutsche Organisation, die sich der Unterstützung, einschließlich Schulung, von Patienten mit Leukämie und Lymphom widmet
Patiëntenvereniging voor Lymfomen www.lymfklierkanker.be/nl/	Eine niederländischsprachige Organisation, die Unterstützung für Patienten und Angehörige bietet, indem sie Informationen über Lymphome und die Behandlung bereitstellt. Die Organisation veranstaltet Informationssitzungen, Symposien, Patiententreffen und arbeitet mit Hämatologen in verschiedenen Unikliniken in Belgien zusammen.

Die Quellen sind lediglich eine Auswahl dessen, was verfügbar ist.

Notizen

A series of horizontal dotted lines for writing notes, spanning the width of the page.



Die vorliegende Broschüre wurde unterstützt von Celgene / Bristol Myers Squibb Company, Incyte, Mundipharma Medical Company, Janssen-Cilag AG, Roche Pharma AG Switzerland und Takeda Pharma AG.

