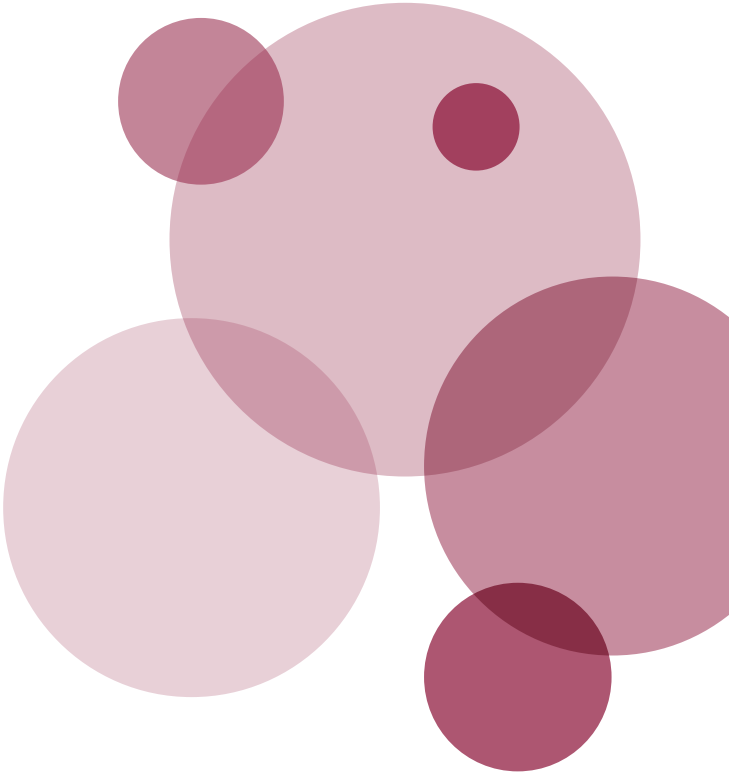
Kompetenznetz
Maligne Lymphome

Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom

Informationen für Patienten



1999-2009

gefördert vom
Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Impressum

Herausgeber
Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V.
Universitätsklinikum Köln (AöR)
D-50924 Köln
Tel.: (+49) 0221 478-96000
Fax: (+49) 0221 478-96001
E-Mail: lymphome@uk-koeln.de
www.lymphome.de

Text/Wissenschaftliche Beratung
Prof. Dr. med. Michael Pfreundschuh
Universitätsklinikum des Saarlandes
Klinik für Innere Medizin I
Kirrberger Str. 100
66421 Homburg

Redaktion
Silke Hellmich, Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. (Köln)

Wir danken allen, die uns bei der Erstellung dieser Patienteninformation unterstützt haben. Besonderer Dank gilt der Deutschen Leukämie- & Lymphom-Hilfe (DLH) für inhaltliche Anregungen sowie der Roche Pharma AG, die die Herstellung finanziell ermöglicht hat. Das Unternehmen hatte keinen Einfluss auf die Inhalte.

Layout und Realisierung
LNT-Design, Stefanie Naumann (Köln)

1. Auflage, Januar 2016

Vorwort 5

1 Grundlegende Informationen
Was ist ein diffus großzelliges B-Zell-Lymphom? 7
Wer erkrankt an einem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom? 8
Was ist das lymphatische System? 9
Warum schwellen Lymphknoten oder Milz beim diffus großzelligen B-Zell-Lymphom an? 10
Was ist die Ursache des diffus großzelligen B-Zell-Lymphom? 12
Warum werden die Lymphomzellen nicht vom Immunsystem bekämpft? 13

2 Symptome, Diagnosefindung und Stadieneinteilung
Welche Beschwerden verursacht ein diffus großzelliges B-Zell-Lymphom? 15
Wie wird ein diffus großzelliges B-Zell-Lymphom diagnostiziert? 15
Was ist ein normales Blutbild? 16
Wie verläuft die Entnahme von Lymphknotengewebe? 17
Welche Untersuchungen werden am Lymphknoten vorgenommen? 18
Wie wird das Krankheitsstadium beim diffus großzelligen B-Zell-Lymphom bestimmt? 20
Was sind prognostische Risikogruppen? 22

3 Behandlung des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms
Wer ist auf die Behandlung von diffus großzelligen B-Zell-Lymphomen spezialisiert? 25
Wann sollte mit der Behandlung begonnen werden? 25
Wie werden diffus großzellige B-Zell-Lymphome behandelt? 26
Was ist das Ziel dieser Therapien? 27

Welchen Stellenwert hat die Strahlentherapie beim diffus großzelligen B-Zell-Lymphom? 27
Wie geht es nach der Therapie weiter? 28
Wie wird bei einem Rückfall behandelt? 29
Gibt es alternative oder komplementäre Behandlungsmethoden? 29

4 Nebenwirkungen & Spätfolgen
Wie verkraftet mein Körper diese Therapien? 36
Welche Nebenwirkungen haben Chemotherapien? 36
Wie verträglich sind Antikörper ? 38
Welche Nebenwirkungen hat die Strahlentherapie? 39
Gibt es besondere Risiken bei der autologen Stammzelltransplantation? 39
Welche Risiken bestehen bei einer allogenen Stammzelltransplantation? 40
Welche Auswirkungen haben die Therapien auf die Fruchtbarkeit? 41
Was passiert, wenn ich mich nicht behandeln lasse? 41

5 Klinische Studien
Warum sind klinische Studien wichtig? 43
Wer kann an einer Studie teilnehmen? 44
Welche möglichen Vor- und Nachteile habe ich als Studienpatient? 44
Wo finde ich Informationen zu Studien? 45

6 Anhang
Wo bekomme ich Hilfe und Unterstützung? 47
Werden Sie Mitglied im Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. 51

G Glossar 53

Vorwort

Liebe Leserinnen und Leser,

das diffus großzellige B-Zell-Lymphom (= DLBCL von engl. *diffuse large B-cell lymphoma)* ist die häufigste Form der Non-Hodgkin-Lymphome. Unbehandelt führt es rasch zum Tode. Da die Entwicklung effektiver Therapiestrategien für das DLBCL in letzter Zeit so rasant und erfolgreich war, können heute jedoch rund 80 Prozent aller Patienten, die an einem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom erkranken, vollständig geheilt werden. Insbesondere bei jungen Patienten mit einem günstigen Prognoseprofil kann man von einer normalen Lebenserwartung ausgehen, das gleiche trifft auf Patienten zu, die nach Abschluss der Therapie zwei Jahre lang krankheitsfrei sind.

Die Broschüre ist so aufgebaut, dass sie unterschiedlichen Informationsbedürfnissen der Patienten entgegen kommt. Keineswegs soll sie Ihr persönliches Gespräch mit dem behandelnden Arzt ersetzen. Vielmehr möchten wir Sie darin unterstützen, diese Krankheit und die nun anstehenden Entscheidungen richtig einordnen und verstehen zu können. Möglicherweise kann die Lektüre der Broschüre Ihnen helfen, die für Sie wichtigen Fragen zu erkennen und Ihrem Arzt zielgenauer zu stellen. Denn, wenn Sie gut über Ihre Erkrankung informiert sind und die ärztlichen Empfehlungen verstehen, ist es Ihnen leichter möglich, sich aktiv in Ihre Behandlung einzubringen und gemeinsam mit Ihrem Arzt die für Sie richtigen Entscheidungen zu treffen.

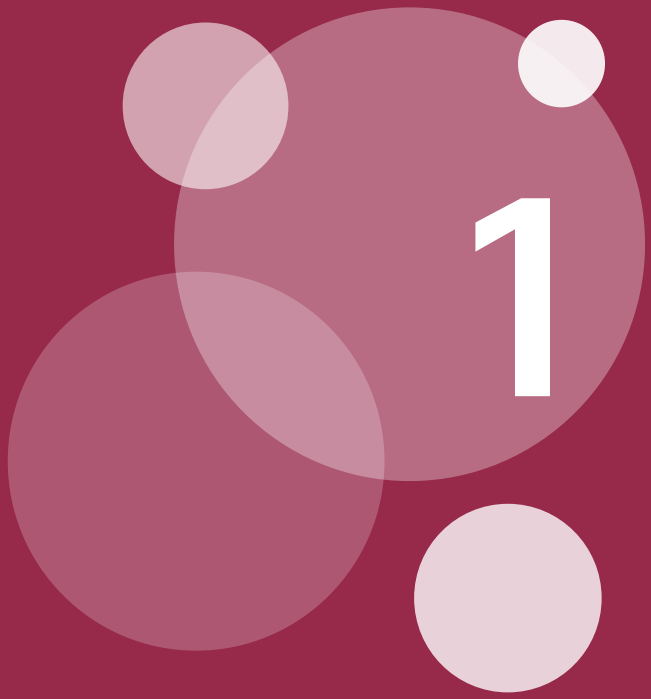
Besonders hinweisen möchte ich Sie auf das Kapitel 6 zu klinischen Therapiestudien: Die beeindruckenden Therapieerfolge der letzten 15 Jahre beim diffus großzelligen B-Zell-Lymphom waren nur möglich, weil sich viele Patienten im Rahmen solcher Studien behandeln ließen. Auch für kommende Generationen ist es wichtig, dass sich heute Patienten in klinischen Studien behandeln lassen und dazu beitragen, die Lymphomforschung voran zu bringen. Studienpatienten selbst haben den Vorteil, dass sie nach den modernsten Therapiestandards behandelt werden und die Qualität ihrer ärztlichen Betreuung dokumentiert wird.

Ich hoffe, dass dieser Leitfaden Ihnen dabei hilft, Ihre Krankheit erfolgreich anzugehen. Mit den besten Wünschen für Ihre baldige Genesung verbleibe ich

Ihr Prof. Dr. med. Michael Pfreundschuh

Direktor der Klinik für Innere Medizin I am Universitätsklinkum des Saarlandes und Leiter der Deutschen Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin Lymphome (DSHNHL)

Grundlegende Informationen zur Erkrankung »diffus großzelliges B-Zell-Lymphom«



Was ist ein diffus großzelliges B-Zell-Lymphom?

Das diffus großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) ist eine bösartige Erkrankung des lymphatischen Systems – also jener Gefäße, Organe und Zellen, die für die spezifische Abwehr von Krankheitserregern zuständig sind. Die Zellen dieses Systems heißen Lymphozyten und gehören zu den weißen Blutzellen. Wie der Name schon sagt sind beim DLBCL die B-Lymphozyten betroffen. Aus diesen B-Lymphozyten können unterschiedliche Lymphome entstehen, die unter dem Begriff der B-Zell-Lymphome zusammengefasst werden.

Ein diffus großzelliges B-Zell-Lymphom entsteht, wenn sich die Erbinformation einer einzigen B-Zelle bei der Zellteilung fehlerhaft verändert und dieser Fehler nicht umgehend repariert wird. Zwar führen die meisten Fehler bei einer Zellteilung dazu, dass die Tochterzellen nicht überleben können, es gibt aber auch Veränderungen, die den Tochterzellen einen Vorteil verschaffen und letztendlich zu einem unkontrollierten Wachstum führen können.

Dieses Wachstum findet zunächst dort statt, wo sich die B-Lymphozyten teilen und der Fehler zuerst aufgetreten ist. Dies geschieht meistens in einem Lymphknoten, der dann größer wird und sich als Lymphknotenschwellung bemerkbar macht. Die Lymphknoten im Hals oder im Brustraum (= Mediastinum) sind wesentlich häufiger betroffen als Lymphknoten unterhalb des Zwerchfells. Selten kann ein diffus großzelliges B-Zell-Lymphom auch in einem Organ entstehen, das nicht dem lymphatischen System angehört. Man spricht dann von einem extranodalen oder extralymphatischen Befall. Von einem Lymphknoten aus können die bösartigen Zellen dann über die Lymphgefäße in benachbarte Lymphknoten auswandern und sich dort weiter vermehren. Erst in späteren Stadien des Krankheitsverlaufs dringen die DLBCL-Zellen in das Blutsystem ein und können hierüber dann auch nicht-lymphatische Organe befallen.

Da das diffus großzellige B-Zell-Lymphom rasch voranschreitet und schon in frühen Krankheitsstadien Lymphomzellen im Organismus ausstreut, gehört es zu den aggressiven Lymphomen. Wird das diffus großzellige B-Zell-Lymphom nicht behandelt, so behindern Anhäufungen von Lymphomzellen die Funktion der betroffenen Organe und können innerhalb von wenigen Monaten zum Tod des Patienten führen. Andererseits reagieren die sich schnell teilenden Zellen eines diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms sehr empfindlich auf Chemotherapie, Strahlentherapie und Immuntherapie mit monoklonalen Antikörpern, so dass die überwiegende Mehrheit der Patienten mit dieser Erkrankung heute geheilt werden kann.

Wer erkrankt an einem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom?

Das diffus großzellige B-Zell-Lymphom ist das häufigste Lymphom bei Erwachsenen. In Deutschland wurden nach Angaben des Robert-Koch-Instituts in den Jahren 2009 und 2010 jeweils über 7.000 Neuerkrankungen registriert. Die Erkrankungswahrscheinlichkeit steigt mit zunehmendem Alter. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt in der westlichen Welt bei etwas unter 70 Jahren, jedoch können auch jüngere Menschen an einem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom erkranken. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen. Aus Studien gibt es Hinweise, dass Störungen des Immunsystems (z.B. Immunsuppression, Autoimmunerkrankungen, chronische Antigenstimulation) mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung maligner Lymphome einhergehen. Ebenso scheinen virale (Hepatitis-C-Virus) und bakterielle Infektionen an der Entstehung maligner Lymphome beteiligt zu sein.

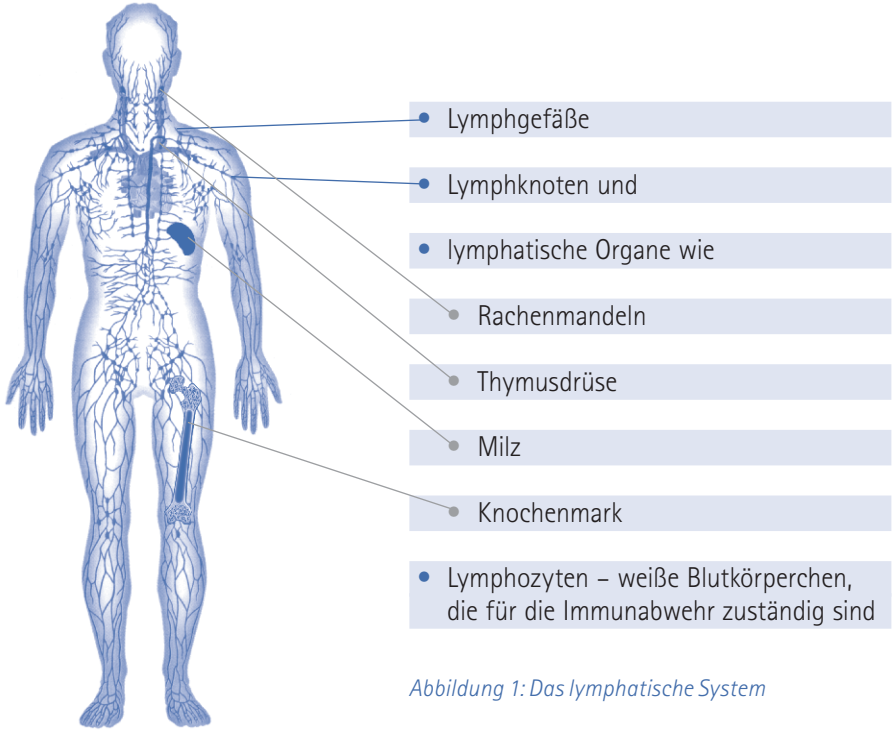


Abbildung 1: Das lymphatische System

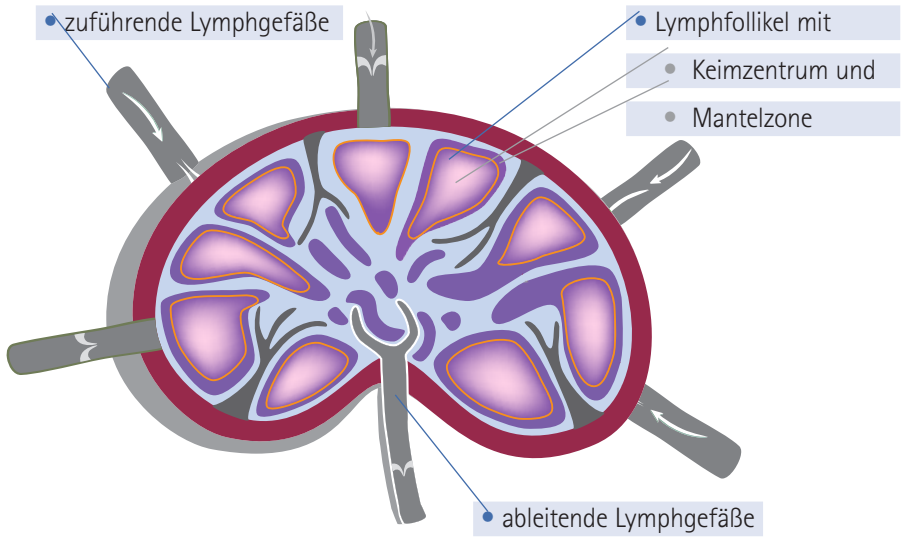


Abbildung 2: Schnitt durch einen Lymphknoten. Die Gewebeflüssigkeit aus dem zuführenden Lymphgefäß durchströmt das Lymphgewebe, in dem sich Abwehrzellen befinden, die Krankheitserreger, defekte Zellen oder körperfremde Substanzen bekämpfen können.

Was ist das lymphatische System?

Das lymphatische System – oft auch nur Lymphsystem genannt – ist in unserem Körper für die spezifische Abwehr von Krankheitserregern zuständig. Ähnlich wie die Blutgefäße durchziehen die **Lymphgefäße** den gesamten Körper und stellen ein wichtiges Transportsystem dar. In den Lymphgefäßen fließt eine wässrige, hellgelbe Gewebsflüssigkeit, die Lymphe genannt wird. Die Lymphe enthält viele Nährstoffe, die der Ernährung von Zellen und Geweben dienen. Außerdem transportiert die Lymphe Abfallstoffe und Krankheitserreger wie z.B. Bakterien oder Fremdköperpartikel zu den rund 150-200 **Lymphknoten**, die als Filterstationen des Lymphgefäßsystems fungieren.

Die Abwehrzellen des lymphatischen Systems heißen Lymphozyten. Sie gehören neben den Granulozyten und Monozyten zu den weißen Blutkörperchen des zirkulierenden (= peripheren) Bluts. Die meisten Lymphozyten befinden sich in den Lymphknoten und in der Milz. Von dort zirkulieren sie über die Lymph- und Blutgefäße in Entzündungsgebiete im Körper, um dort auf die zum Beispiel von Bakterien, Pilzen und Viren verursachten Entzündungen zu reagieren. Man unterscheidet drei Hauptgruppen von Lymphozyten: Die T-Lymphozyten, die ihre Reifung im Thymus durchlaufen, machen ca. zwei Drittel der Lymphozyten im peripheren Blut aus. Die B-Lymphozyten entstehen im Knochenmark und machen ca. ein Viertel aller Lymphozyten aus. Die B- und T-Lymphozyten sind die Hauptakteure des erworbenen (= adaptiven) Immunsystems, das erst im Kontakt mit einem Antigen ausgebildet wird. Als Antigen werden alle Strukturen bezeichnet, die eine Antwort des Immunsystems hervorrufen, z.B. bestimmte Eiweißmoleküle von Erregern infektiöser Erkrankungen (z.B. Bakterien und Viren). Neben den T- und B-Lymphozyten gibt es noch sogenannte natürliche Killerzellen (= NK-Zellen), die vorwiegend an der natürlichen bzw. angeborenen Immunantwort beteiligt sind.

Gesunde Lymphknoten sind normalerweise kleiner als 1 cm und finden sich in allen Körperabschnitten. Besonders wichtig sind die Lymphknotenregionen am Hals und Kopf, den Achselhöhlen, des Brust- und Bauchraumes sowie der Leisten, die in abnehmender Häufigkeit Ausgangsort eines DLBCL sein können. Kommt es im Zuflussgebiet eines Lymphknotens zu einer Entzündung oder Infektion, so vermehren sich die Lymphozyten in dem jeweiligen Lymphknoten stark und es entsteht eine (gutartige) Lymphknotenschwellung, die im Gegensatz zu einer bösartigen Lymphknotenschwellung meist schmerzhaft ist. Klingt die Entzündung ab, so werden die Lymphozyten nicht mehr gebraucht und sterben vermehrt ab (= Apoptose / programmierter Zelltod). Infolgedessen bildet sich auch die Lymphknotenschwellung wieder zurück.

Warum schwellen Lymphknoten oder Milz beim diffus großzelligen B-Zell-Lymphom an?

Lymphozyten leben nur eine begrenzte Zeit und müssen fortlaufend ersetzt werden. Dies geschieht, indem sich die Lymphozyten teilen. Dadurch entstehen aus einer Ursprungszelle zwei identische Tochterzellen. Normalerweise befinden sich Zellteilung und Zelltod der Lymphozyten im Gleichgewicht. Kommt es jedoch

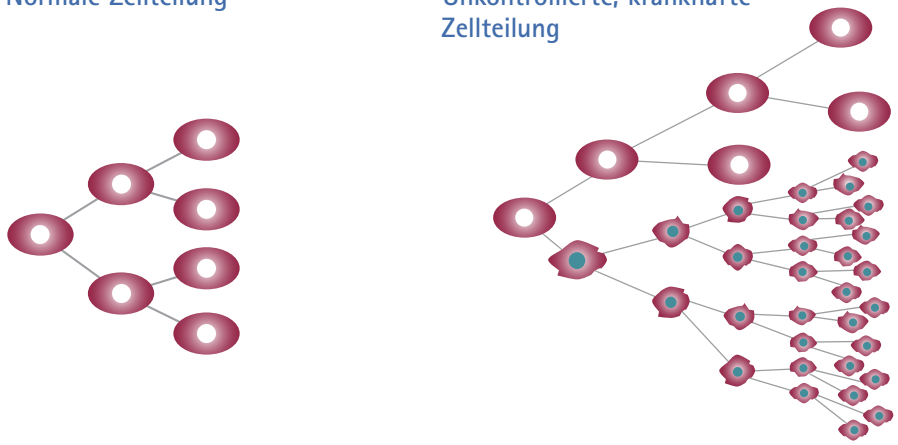


Abbildung 3: Normale bzw. unkontrollierte Zellteilung

durch Fehler bei der Teilung (= Mutation) von Lymphozyten dazu, dass sich die Tochterzellen schneller teilen oder aber ihre Absterberate (= Apopoptose / programmierter Zelltod) heruntergefahren wird, so steigt die Zahl der Lymphozyten in einem Lymphknoten oder der Milz an: der Lymphknoten bzw. die Milz nehmen an Größe zu bzw. „schwellen an".

Die Vermehrung und das Absterben der Lymphozyten geschehen vor allem in den Keimzentren eines Lymphknotens bzw. lymphatischen Organs. Keimzentren sind kugelförmige, zu ihrer äußeren Umgebung abgegrenzte Anhäufungen von B-Lymphozyten. Im Mikroskop und durch immunologische Spezialuntersuchungen kann man zeigen, dass die Zellen der meisten diffus großzelligen B-Zell-Lymphome den normalen B-Lymphozyten eines Keimzentrums ähneln. In diesen Fällen spricht man von einem DLBCL vom Keimzentrumstyp oder GC-Typ (GC steht für engl. *germinal center)*. Bei rund einem Drittel der Patienten haben die malignen Zellen jedoch Ähnlichkeit mit aktivierten B-Zellen des Lymphknotens. Dann spricht man vom sogenannten ABC-Typ eines diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (ABC steht für engl. *activated B-Cell)*. Unabhängig von der Ursprungszelle eines diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms führen die unkontrollierte Vermehrung und die geringere Absterberate der DLBCL-Zellen zu einer Größenzunahme der betroffenen Organe.

Was ist die Ursache des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms?

Die Entstehung eines diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms wird durch genetische Veränderungen bzw. die fehlerhafte Verarbeitung der in den Genen gespeicherten Informationen von B-Lymphozten verursacht. Offenbar sind jene B-Lymphozyten, aus denen sich DLBCL entwickeln können, für solche bösartigen Veränderungen besonders anfällig, da sie sich rasch teilen. Die genetischen Veränderungen selbst scheinen das Ergebnis eines mehrstufigen Prozesses unter Einwirkung verschiedener Faktoren zu sein. Zunehmend gibt es Hinweise, dass

- der Kontakt mit chemischen Schadstoffen
- Immunsuppression, Autoimmunerkrankungen und Immundysfunktionen
- virale (z.B. Hepatitis-C) und bakterielle Infektionen
- sowie genetische Prädispositionen

zu einem erhöhten Risiko für die Entstehung maligner Lymphome führen bzw. an dieser beteiligt sind. In jüngster Zeit konnte gezeigt werden, dass insbesondere eine langjährige Stimulation (= Anregung) des Immunsystems durch veränderte und deshalb als „körperfremd" erkannte Substanzen, man nennt sie auch Auto-Antigene, ein Lymphom verursachen können (= Hypothese der chronischen Antigenstimulation, siehe Abb. 4). Die Mechanismen, wie es zu einer Veränderung körpereigener Substanzen kommt, ist noch weitgehend unklar.

Warum werden die Lymphomzellen nicht vom Immunsystem bekämpft?

Täglich entstehen in unserem Körper durch Zellteilungen ca. 35 Milliarden neue Lymphozyten. Bei dieser enorm großen Zahl von Teilungsprozessen kommt es immer wieder zu „Kopierfehlern der Erbinformation", von denen viele repariert werden können. Gelingt dies nicht und sind die Fehler nicht mit dem Fortleben der Tochterzelle vereinbar, sterben diese ab. Überlebt eine veränderte Zelle, so nimmt man an, dass das Immunsystem sie als „fremd" erkennt und bekämpft. Manchmal gelingt es aber offenbar überlebenden DLBCL-Zellen, sich durch weitere Veränderungen den Abwehrmechanismen des Immunsystems zu entziehen und zu einem Lymphom auszuwachsen.

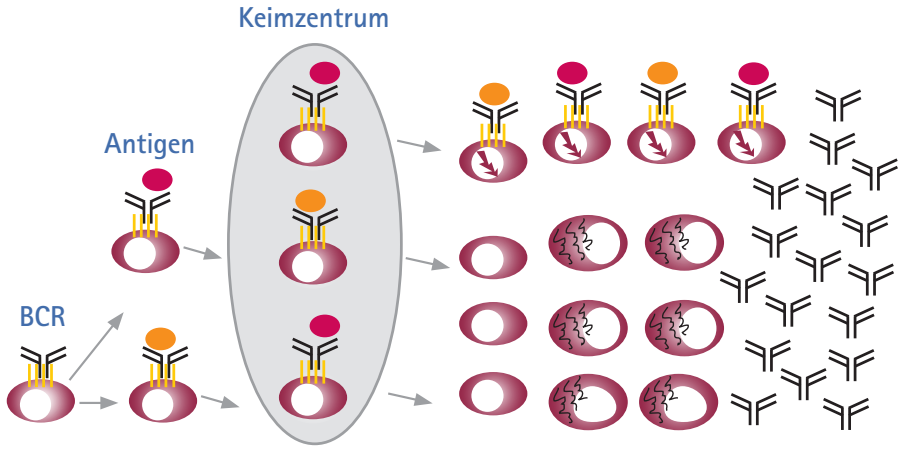


Abbildung 4: Hypothese zur DLBCL-Entstehung durch chronische Antigenstimulation: Wenn eine veränderte körpereigene Substanz von den normalen B-Lymphozyten des Immunsystems als „fremd" (= Antigen) erkannt wird, bindet diese an den B-Zell-Rezeptor (BCR) auf der Oberfläche der für dieses Antigen zuständigen B-Zelle und regt sie im Keimzentrum eines Lymphknotens zur Teilung an. Während die meisten B-Lymphozyten sich teilen und zu Plasmazellen ausreifen, die gegen das Antigen gerichtete Antikörper ins Blut abgeben, kann es bei einer der Töchter-B-Zellen durch einen Fehler zu einem Reifungsstopp auf der Ebene der aktivierten B-Zellen kommen. Diese reifen dann nicht mehr zu Plasmazellen aus, sondern entziehen sich durch weitere Mutationen jeglicher Wachstumskontrolle und können damit zur Ausgangszelle eines malignen Zellklons werden, der letztendlich zu einem Lymphom vom ABC-Typ auswächst. (Bild: Freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Lorenz Thurner, Homburg).

2

Symptome, Diagnosefindung und Stadieneinteilung

Welche Beschwerden verursacht ein diffus großzelliges B-Zell-Lymphom?

Die meisten durch ein diffus großzelliges B-Zell-Lymphom verursachten Beschwerden sind uncharakteristisch und treten auch bei anderen Erkrankungen auf. Aufgrund der starken Vermehrung von Tumorzellen in den Lymphknoten oder der Milz sind diese meist vergrößert. Da sie aber nicht druckempfindlich und nur bei außerordentlich schnellem Wachstum schmerzempfindlich sind, werden sie oft erst spät entdeckt. Erst wenn sich ein diffus großzelliges B-Zell-Lymphom im Knochenmark ausbreitet, kann es zu einer Hemmung der normalen Blutbildung kommen. Dies trifft allerdings nur auf rund 10 Prozent der Patienten bei Erstdiagnose zu. Der Abfall roter Blutkörperchen (= Anämie) kann sich in Müdigkeit und Schlappheit äußern. Verminderte Blutplättchen (= Thrombozytopenie) gehen mit einer verstärkten Neigung zu Blutungen einher und das Fehlen der weißen Blutkörperchen (= Leukozytopenie) mit einer erhöhten Infektionsneigung. Die vor allem bei Hodgkin-Lymphomen häufig vorkommenden B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust von mehr als 10 Prozent in 6 Monaten) sind beim diffus großzelligen B-Zell-Lymphom eher selten.

Wie wird ein diffus großzelliges B-Zell-Lymphom diagnostiziert?

Am Anfang jeder Diagnosefindung steht die Erhebung der Krankheitsgeschichte (= Anamnese) gefolgt von einer körperlichen Untersuchung, bei der der Arzt durch Ansehen, Abhören, Abtasten und Abklopfen des Patienten nach Befunden sucht, die auf ein diffus großzelliges B-Zell-Lymphom hinweisen. Danach erfolgt eine Untersuchung des Blutes sowie der Nachweis bzw. der Ausschluss von weiterem DLBCL-Befall durch eine Computertomografie (CT) von Hals, Brust- und Bauchraum sowie des Beckens.

International wird empfohlen, eine Positronen-Emissions-Tomografie (= PET) mit der CT zu kombinieren (= PET-CT). Dazu wird dem Patienten radioaktiv markierter Zucker injiziert, der sich in stoffwechselaktiven Geweben anreichert und mit einer Kamera abgebildet werden kann. Obwohl das PET-CT als empfindlichere Methode zum Nachweis eines Lymphombefalls gilt als ein CT oder eine Kernspintomografie (= MRT / Magnetresonanztomografie), wird diese Untersuchung derzeit nur in Ausnahmefällen von den gesetzlichen Krankenkassen erstattet.

Was ist ein normales Blutbild?

Wenn sich die Zellen eines diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms auch im Knochenmark angesiedelt und vermehrt haben, stören bzw. verdrängen sie die normale Blutbildung. Dies führt zu Veränderungen im Blutbild, das Auskunft über die Zusammensetzung der Zellen des Blutes gibt. Im sogenannten „großen Blutbild" (= kleines Blutbild + Diffentialblutbild) wird die Zahl der roten Blutkörperchen (= Erythrozyten), der weißen Blutkörperchen (= Leukozyten) und Blutplättchen (= Thrombozyten) pro Mikroliter (µl) bzw. Kubikmillimeter (mm^3) ermittelt. Im Differentialblutbild wird die genaue Verteilung der einzelnen Unterformen der Leukozyten bestimmt. So kann man feststellen, ob und welche Leukozytenformen vermindert sind. Ganz selten findet man auch DLBCL-Zellen im peripheren Blut.

Um festzustellen, was „normal" ist, werden die Blutwerte von gesunden Männern und Frauen ermittelt und daraus ein Mittelwert bestimmt. Als Normalwert gilt jener Bereich, in den die Werte von 95 Prozent der gesunden Bevölkerung fallen. Das bedeutet aber auch, dass fünf Prozent der Normalbevölkerung Blutwerte haben, die unterhalb oder oberhalb der Normalgrenzen liegen und die dennoch gesund sind. Wenn die Zahl der Blutzellen eines Patienten deutlich außerhalb der Normalwerte liegt, muss der Arzt nach der Ursache für diese Abweichung suchen.

Kleines Blutbild	Männer	Frauen	Einheit
Erythrozyten (= rote Blutzellen)	4,6 - 5,9	4,0 - 5,2	Millionen pro Mikroliter (µl) bzw. Kubikmillimeter (mm^3)
Hämatokrit (= Anteil fester Blutbestandteile)	41 - 50	37 - 46	Prozent
Leukozyten (= weiße Blutzellen)	4,0 - 10,0	4,0 - 10,0	Tausend pro Mikroliter (µl) bzw. Kubikmillimeter (mm^3)
Thrombozyten (= Blutplättchen)	150 - 450	150 - 450	Tausend pro Mikroliter (µl) bzw. Kubikmillimeter (mm^3)
Hämoglobin (Hb) (= roter Blutfarbstoff)	14,0 - 18,0	12,0 - 16,0	Gramm (g) pro Deziliter (dl)

Differentialblutbild	Anteil an Leukozyten in Prozent (%)
Neutrophile Granulozyten	50 - 70
Eosinophile Granulozyten	2 - 4
Basophile Granulozyten	0 - 1
Monozyten	2 - 6
Lymphozyten	25 - 45

Tabelle 1: Blutwerte gesunder Erwachsene

Da sich ein diffus großzelliges B-Zell-Lymphom aber nur selten und dann erst im späteren Verlauf im Blutbild bemerkbar macht, schließen normale Blutwerte ein DLBCL nicht aus. Wenn aufgrund der Beschwerden eines Patienten oder aufgrund der körperlichen Untersuchung der Verdacht auf ein Lymphom besteht und eine andere Ursache für die Lymphknotenvergrößerung, zum Beispiel eine Infektion mit einem Epstein-Barr-Virus (= EBV), einem Zytomegalovirus (= CMV) oder durch Toxoplasmose, ausgeschlossen werden kann, so sollte jede länger als acht Wochen anhaltende Lymphknotenvergrößerung feingeweblich untersucht werden.

Wie verläuft die Entnahme von Lymphknotengewebe?

Für eine feingewebliche Untersuchung wird dem Patienten ein vergrößerter Lymphknoten in einem chirurgischen Eingriff entnommen. Je nach Lage des vergrößerten Lymphnotens dauert dieser Eingriff nicht lange und kann häufig ambulant nach örtlicher Betäubung durchgeführt werden. Ist die Lymphknotenentnahme nicht möglich bzw. technisch schwierig und aufwändig (z. B. wenn sich der Lymphknoten hinter dem Bauchfell vor der Wirbelsäule befindet), kann im Ausnahmefall auch mittels einer Stanznadel (gegebenenfalls unter sonografischer, MRT- oder CT-Kontrolle) ein Gewebszylinder aus dem Lymphknoten entnommen werden. Eine solche Stanzbiopsie eines Lymphknotens ist allerdings zur Diagnosestellung und insbesondere zur Bestimmung der Unterformen eines Lymphoms nur selten ausreichend. Das Ansaugen einzelner Zellen mittels einer Feinnadelpunktion ist zur Diagnosestellung eines Lymphoms nicht geeignet.

Zur Aufbewahrung des Gewebes wird dieses entweder in Paraffin eingebettet oder eingefroren. Da einige Untersuchungen nur an Frischgewebe durchgeführt werden können, empfiehlt es sich, einen Teil des Gewebes einzufrieren.

Welche Untersuchungen werden am Lymphknoten vorgenommen?

Aus dem entnommenen Lymphknoten werden sehr dünne Scheiben (= Gewebeschnitte) angefertigt, auf einen gläsernen Objektträger aufgebracht und unter dem Mikroskop begutachtet. Bei Verdacht auf ein Lymphom sollte diese Begutachtung immer durch einen ausgewiesenen Hämatopathologen erfolgen, d.h. durch einen Pathologen, der auf die Diagnose von bösartigen Erkrankungen des Blut- und Immunsystems spezialisiert ist. Nach einer Behandlung mit bestimmten Färbemitteln, die die Einzelheiten der Zellen besser erkennen lassen, findet man beim häufigsten Subtyp des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms, dem zentroblastischen DLBCL, mittelgroße und große, rund-ovaläre und etwas unregelmäßige Zellkerne (s. Abb. 5).

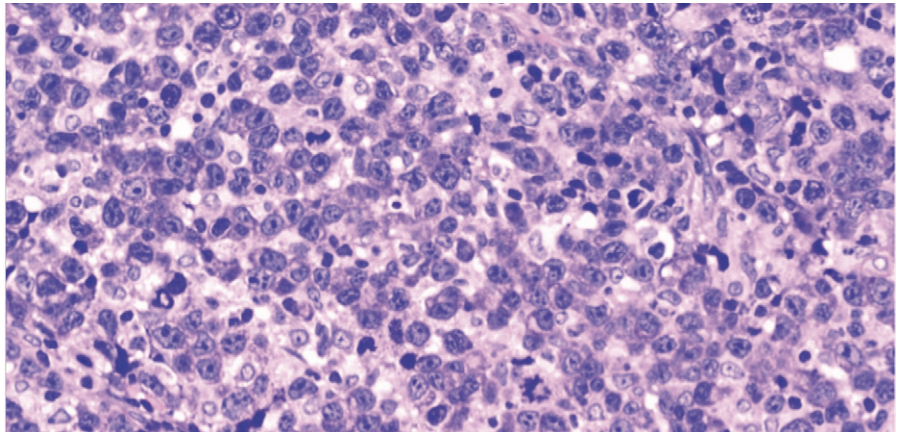


Abbildung 5: Mikroskopisches Bild eines DLBCL. Nach der Färbung eines feingeweblichen Schnittes zeigt die ca. 400-fache Vergrößerung mittelgroße und große, rundovaläre und etwas unregelmäßige Kerne mit lockerem Chromatin und meist membranständigen Nukleolen, mit relativ schmalem Zytoplasma (Foto: freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Prof. German Ott und Prof. Andreas Rosenwald)

Da die Beurteilung eines Lymphoms allein anhand der mikroskopischen Betrachtung eines Lymphoms schwierig ist, werden an zusätzlichen Schnitten des entnommenen Lymphknotens immunologische Untersuchungen durchgeführt.

Bei den meisten immunologischen Untersuchungen, sie werden auch als Immunhistologie oder Immunhistochemie bezeichnet, werden monoklonale Antikörper eingesetzt. Das sind im Labor hergestellte Substanzen, die mit für das jeweilige Lymphom charakteristischen Strukturen auf der Zelloberfläche reagieren. Diese Reaktion wird durch Farbumschläge sichtbar gemacht und bestimmt das Lymphom näher. Charakteristisch für ein diffus großzelliges B-Zell-Lymphom sind die Oberflächenmarker CD20, an das zum Beispiel auch der zur Therapie eingesetzte monoklonale Antikörper Rituximab bindet, sowie CD19, CD22 und CD79a. Wichtig ist auch die Information, wie teilungsaktiv die Lymphomzellen sind, was meistens mit dem Ki67-Antikörper untersucht wird.

Insbesondere in Studien kann es wichtig sein zu wissen, ob ein DLBCL von einer aktivierten B-Zelle (= ABC-Typ) oder von einer Keimzentrums B-Zelle (= GC-Typ) abstammt. Diese Zuordnung kann mit einer neuartigen Methode, dem „NanoString"-Verfahren, an in Paraffin eingebetteten Biopsien erfolgen. Manchmal wird diese Zuordnung aber auch durch die Analyse von Genexpressionsprofilen vorgenommen. Diese geben Auskunft darüber, welche Gene eines Lymphoms aktiviert sind.

Obwohl Veränderungen an den Genen MYC, BCL2 und BCL6 Auswirkungen auf die Prognose eines Patienten haben, werden diese Untersuchungen im klinischen Alltag noch kaum durchgeführt. Sind von den Veränderungen zwei Gene betroffen, sprechen Ärzte auch von double hit-Lymphomen bzw. von triple hit-Lymphomen, wenn drei Gene betroffen sind (engl. *double* = doppelt; *triple* = dreifach; *hit* = Treffer, Schlag). Solche Veränderungen können mit der FISH-Methode (FISH = Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) nachgewiesen werden.

Wie wird das Krankheitsstadium beim diffus großzelligen B-Zell-Lymphom bestimmt?

Die Entscheidung, wie das diffus großzellige B-Zell-Lymphom behandelt wird, hängt auch von seiner Ausbreitung im Körper ab. Daher muss im Anschluss an die Diagnosesicherung geprüft werden, welche Körperteile vom diffus großzelligen B-Zell-Lymphom betroffen sind. Diese Diagnostik wird als „Staging" bezeichnet und umfasst neben bildgebenden Verfahren auch die Untersuchung des Knochenmarks durch zytologische, immunzytologische und histologische Verfahren.

Als Standard-Bildgebungsverfahren gilt eine Computertomografie (CT) von Hals, Brust- und Bauchraum einschließlich des Beckens. Wie bereits oben erwähnt wird international jedoch empfohlen, das CT mit einer Positronen-Emissions-Tomografie zu kombinieren (= PET-CT). Beim initialen Staging (= erste Stadienuntersuchung) sollte die PET mit einem „high-dose" CT (engl.: *high dose* = hohe Dosis), d.h. einem CT mit Kontrastmittel, kombiniert werden. Da das PET-CT allerdings von vielen Krankenkassen in Deutschland noch nicht erstattet wird, empfiehlt es sich, die Kostenübernahme im Vorfeld abklären zu lassen oder Versorgungsprogramme zu wählen (z.B. Studien, integrierte Versorgung), die ein PET-CT vorsehen.

Die Zuordnung zu einem Krankheitsstadium erfolgt beim diffus großzelligen B-Zell-Lymphom entsprechend der Ann-Arbor Klassifikation. Sie sieht die Stadien I bis IV vor. Ob nur die Lymphknoten befallen sind oder auch Gewebe und Organe außerhalb der Lymphknoten, wird durch das Hinzufügen eines Kürzels gekennzeichnet. Das Kürzel N für „nodal" (lat. *nodus* = Knoten) wird benutzt, wenn nur die Lymphknoten betroffen sind. Gibt es außerdem eine Beteiligung von Organen und Gewebe außerhalb der lymphatischen Organe, wird das mit einem E für „extralymphatisch" (lat. *extra* = außerhalb) kenntlich gemacht. Zusätzlich zum Stadium wird mit einer Zusatzbezeichnung angegeben, ob der Patient an B-Symptomen (Fieber über 38 Grad Celsius und/oder Nachtschweiß und/oder Gewichtsverlust) leidet. Der Zusatz A bedeutet, dass keine B-Symptome vorliegen, der Zusatz B sagt aus, dass der Patient B-Symptome hat.

Ausbreitung des Lymphoms nach der Ann-Arbor-Klassifikation	
Stadium I	Beteiligung einer einzelnen Lymphknotenregion (Stadium I/N) **oder** eines eingegrenzten Bereichs außerhalb des lymphatischen Systems (Stadium I/E).
Stadium II	Beteiligung von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells (Stadium II/N) mit oder ohne eines eingegrenzten Bereichs außerhalb des lymphatischen Systems (Stadium II/E) ggf. mit Beteilung der Lymphknoten (Stadium II/N/E) auf einer Seite, also ober- oder unterhalb des Zwerchfells.
Stadium III	Beteiligung von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zerchfells (Stadium III/N) **oder** von Organen außerhalb des lymphatischen Systems (Stadium III/E) ggf. unter Mitbeteiligung von Lymphknoten (Stadium III/N/E) auf beiden Seiten des Zwerchfells.
Stadium IV	Örtlich nicht begrenzte Beteiligung eines oder mehrerer nichtlymphatischer Organe (z.B. Lunge, Leber, Knochenmark) (Stadium IV/E) ggf. unter Beteiligung von lymphatischem Gewebe (Stadium IV/N/E). Eine Beteiligung des Knochenmarkes oder der Leber gilt automatisch als Stadium IV.

Tabelle 2: Ann-Arbor-Klassifikation

Was sind prognostische Risikogruppen?

Seit einigen Jahren weiß man, dass neben dem Ann-Arbor-Stadium auch andere klinische Faktoren beeinflussen, wie Patienten auf die Therapie ansprechen (= Prognose). Anhand des Internationalen Prognostischen Index (= IPI) wird ermittelt, wie hoch die Heilungswahrscheinlichkeit eines Patienten ist bzw. wie gut dieser voraussichtlich auf eine Standard-Therapie ansprechen wird. Als Risikofaktoren gelten:

- das Alter des Patienten (60 Jahre und älter)
- ein erhöhter Wert des Enzyms Lactatdehydrogenase (LDH) im Blut vor Therapiebeginn
- zwei oder mehr extralymphatische Befälle (= Lymphomzellen außerhalb der lymphatischen Organe)
- sowie ein Allgemeinzustand des Patienten von 2 oder höher ermittelt nach den ECOG-Kriterien (Erläuterung hierzu im Glossar)

Abhängig von der Anzahl der Risikofaktoren wird das prognostische Risiko eines Patienten als „niedrig" (0-1 Risikofaktor), „niedrig-intermediär" (2 Risikofaktoren), „hoch-intermediär" (3 Risikofaktoren) oder „hoch" (4-5 Risikofaktoren) eingestuft.

Die Zuordnung zu einer prognostischen Risikogruppe entsprechend dem IPI ist klinisch relevant, da viele Studiengruppen Therapiestrategien empfehlen, die die Intensität einer Therapie der IPI-Risikogruppe anpasst (siehe Tabelle 3).

Risiko-Gruppe	Anzahl der Risikofaktoren	Wahrscheinlichkeit für die Rückbildung der DLBCL Zellen durch Standardtherapie	Benötigte Therapie-intensität
niedrig	0 oder 1	••••	•
niedrig-intermediär	2	•••	••
hoch-intermediär	3	••	•••
hoch	4 oder 5	•	••••

Tab. 3: Prognostische Risikogruppen entsprechend dem International Prognostic Index (IPI)

Außer dem IPI gibt es noch andere Prognosemarker, die aber außerhalb von Studien bei der Entscheidung für oder gegen eine Therapiestrategie keine Berücksichtigung finden. Lediglich für das Vorliegen großer Tumormassen (= engl.: *Bulky Disease* oder *Bulk*), meist definiert als Lymphommassen mit einem Durchmesser von mehr als 7,5 cm vor Therapiebeginn, gilt die Empfehlung, dass diese nach der Immunchemotherapie (= Chemotherapie plus Antikörper) einer zusätzlichen Strahlentherapie zugeführt werden.

Weitere Risikofaktoren, die mit einer schlechteren Prognose verbunden sind, aber die Therapiestrategie außerhalb von Studien (bisher) nicht beeinflussen, sind:

- ein diffus großzelliges B-Zell-Lymphom vom ABC-Subtyp
- MYC-Translokationen
- *double hit*- und *triple hit*-Lymphome
- die gleichzeitige Expression von MYC- und BCL2-Eiweiß durch die Tumorzelle
- männliches Geschlecht
- und ein ausgeprägter Vitamin-D-Mangel

Behandlung des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms

Wer ist auf die Behandlung von diffus großzelligen B-Zell-Lymphomen spezialisiert?

Die Behandlung eines diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms sollte nur durch erfahrene Fachärzte für Hämatologie und Onkologie erfolgen. Diese sind sowohl in den entsprechenden Fachabteilungen von Krankenhäusern und Kliniken tätig als auch in niedergelassenen Facharztpraxen.

Die Therapie wurde in den vergangenen Jahren vor allem mit Hilfe von klinischen Therapiestudien stetig verbessert, so dass heute Heilungsraten von 80 Prozent erreicht werden, wenn die effektiven Therapien konsequent, d.h. in der geplanten Dosis und ohne zeitliche Verzögerungen gegeben werden können. Dennoch ist es wichtig, dass sich auch weiterhin möglichst viele Patienten im Rahmen von Studien behandeln lassen. Denn nur wenn unterschiedliche Therapieansätze an möglichst vielen Patienten miteinander verglichen und dokumentiert werden, können weitere Verbesserungen der Heilungsraten erreicht oder besser verträgliche Therapien entwickelt werden. Wegen der strengen Qualitätskontrolle im Rahmen von Studien profitieren auch Patienten von einer Studienteilnahme, die nicht nach dem Zufallsprinzip einem Therapiearm mit einem neuen, vielversprechenden Medikament zugeteilt werden (= Randomisierung), sondern auch Patienten, die eine sogenannte Standardtherapie erhalten. Patienten sollten ihre Ärzte deshalb immer danach fragen, ob die Behandlung im Rahmen einer Studie möglich ist. Auskünfte zu laufenden Therapiestudien beim DLBCL erteilt auch das Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V.

Wann sollte mit der Behandlung begonnen werden?

Da das diffus großzellige B-Zell-Lymphom ein aggressives und rasch wachsendes Lymphom ist, sollte mit der Therapie begonnen werden, sobald die Ergebnisse der Staging-Untersuchungen vorliegen und man auf deren Basis die Therapiestrategie festlegen kann. Ein Hinausschieben der Therapie ist nur in besonderen Situationen gerechtfertigt, beispielsweise bei einer schweren bakteriellen Infektion.

Wie werden diffus großzellige B-Zell-Lymphome behandelt?

Die therapeutische Standard-Strategie für das diffus großzellige B-Zell-Lymphom besteht aus einer Immunchemotherapie mit der Bezeichnung R-CHOP. Immunchemotherapien kombinieren im Labor aus einer Zelllinie hergestellte Antikörper (= monoklonale Antikörper) mit einem oder mehreren chemotherapeutischen Medikamenten (= Zytostatika). Bei der R-CHOP Therapie steht das R für die Immuntherapie mit dem anti-CD20 Antikörper Rituximab. Die Chemotherapie wird mit den Buchstaben CHOP abgekürzt, wobei jeder dieser Buchstaben für ein Medikament steht (C = Cyclophosphamid; H = Doxorubicin; O = Vincristin; P = Prednison).

R-CHOP kann im Abstand von zwei (R-CHOP-14) oder drei Wochen (R-CHOP-21) gegeben werden, wobei R-CHOP-14 bei bestimmten Patientengruppen anscheinend bessere Ergebnisse erzielt als R-CHOP-21. Die Anzahl der R-CHOP-Durchgänge (= Zyklen) richtet sich nach dem IPI und bewegt sich meist zwischen sechs und acht Zyklen.

Standard für junge Hochrisikopatienten in Deutschland sind acht Zyklen R-CHOEP-14, bei dem zum R-CHOP-Schema über drei Tage zusätzlich das Medikament Etoposid (= E) gegeben wird. Die Hochdosis-Chemotherapie gefolgt von einer Transplantation autologer Blutstammzellen (= dem Patienten werden eigene, zuvor entnommene Blutstammzellen zurückübertragen) wird in der Ersttherapie junger Hochrisiko-Patienten nicht mehr empfohlen.

Mittlerweile gibt es neben R-CHOP einige neue Medikamente, die in frühen Phasen der klinischen Prüfung ermutigende Ergebnisse erzielt haben. Hierzu gehören zum Beispiel die sogenannten kleinen Moleküle (engl. *small molecules*) Ibrutinib und Idelalisib, die als Tabletten verabreicht werden und ganz gezielt Strukturen, die für das Überleben der Lymphomzellen wichtig sind, angreifen (= zielgerichtete Therapie, engl. *targeted therapy*). Keines dieser Medikamente ist jedoch bisher für die Erstbehandlung eines diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms zugelassen.

Die Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL) empfiehlt die Einteilung von Patienten mit einem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom in die in Tabelle 3 (S. 22) gezeigten prognostischen Untergruppen. Für jede dieser Subgruppen hat die DSHNHL eine an das Risiko angepasste Studie entwickelt, in deren Rahmen Patienten behandelt werden können. Ausführliche Informationen zu allen Lymphomstudien sowie zur DSHNHL bietet das KML-Studienregister unter www.lymphome.de.

Da die Prognose junger DLBCL-Patienten ohne Risikofaktor entsprechend IPI und ohne Bulk mittlerweile so gut ist, dass wahrscheinlich ein Teil der Patienten mit dem für diese Gruppe geltenden Standard von 6x R-CHOP-21 überbehandelt wird, wird für diese Patienten geprüft, ob bei unveränderter Immuntherapie die Zahl der CHOP-Zyklen reduziert werden kann. Junge Hochrisiko-Patienten sollten nach Möglichkeit nur im Rahmen von prospektiven Studien behandeln werden.

Was ist das Ziel dieser Therapien?

Unabhängig vom Stadium und Risikoprofil des Patienten zielen die Therapien darauf ab, das diffus großzellige B-Zell-Lymphom vollständig zu beseitigen. Dies gelingt mittlerweile bei 80 Prozent aller Patienten, wobei die Heilungsraten zwischen 50 Prozent (ältere Hochrisikopatienten) und 98 Prozent (junge Niedrigrisikopatienten ohne Bulk) liegen. Alle DLBCL-Patienten, die nach einer adäquaten Behandlung zwei Jahre ohne Rückfall bleiben, haben eine normale Lebenserwartung.

Welchen Stellenwert hat die Strahlentherapie beim diffus großzelligen B-Zell-Lymphom?

Bei Vorliegen großer Tumormassen (= engl. *bulky disease* oder *bulk*), meist definiert als Lymphommassen mit einem Durchmesser mehr als 7,5 cm vor Therapiebeginn, empfiehlt die DSHNHL aufgrund von Studien, diese nach der Immunchemotherapie (= Chemotherapie plus Antikörper) einer zusätzlichen Strahlentherapie zuzuführen. Ob auf die Bulk-Bestrahlung verzichtet werden kann, wenn der Bulk nach sechs Zyklen R-CHOP im PET nicht mehr zu sehen ist, wird derzeit in einer Studie geprüft. Bis die Ergebnisse vorliegen, sollte grundsätzlich jeder ursprüngliche Bulk bestrahlt werden.

Außerdem sollten alle Knochenbefälle bestrahlt werden, da Rituximab die Therapieergebnisse von Patienten mit Knochenbefall nicht verbessern konnte.

Wie geht es nach der Therapie weiter?

Wenn nach Abschluss der Therapie die klinische Untersuchung, die Laborwerte und die Ergebnisse der bildgebenden Verfahren (bevorzugt durch ein PET-CT) keine Hinweise auf aktives Lymphomgewebe liefern, geht man von einer kompletten Remission (= CR) aus und ein Nachsorgeprogramm beginnt. Besonders am Anfang wird genau untersucht, ob das Lymphom auch wirklich verschwunden ist oder wieder auftritt (= Rezidiv).

Die Nachsorgeuntersuchungen sollten im ersten Jahr nach Abschluss der Therapie alle drei Monate durchgeführt werden und folgende Punkte beinhalten:

- Befragung des Patienten nach dessen Gesundheit und Wohlbefinden (= Zwischenanamnese)
- körperliche Untersuchung
- Kontrolle der Laborwerte
- bildgebendes Verfahren (CT Hals, Kopf, Bauch- und Brustraum sowie Becken)

Ein PET ist in der Nachsorge nicht zu empfehlen, weil es häufig Ergebnisse liefert, die sich dann in aufwändigen Zusatzuntersuchungen oft als falsch erweisen.

Im zweiten Jahr können die Abstände der Nachsorgeuntersuchungen auf vier Monate, danach auf sechs Monate bis zur Vollendung des fünften Jahres nach Therapieende ausgedehnt werden. Da praktisch alle Rezidive innerhalb der ersten zwei Jahre nach Abschluss der Primärtherapie auftreten, ist umstritten, ob bildgebende Verfahren nach dieser Zeit als Teil der Nachsorgeuntersuchungen gerechtfertigt sind.

Neben dem Ausschluss eines Rezidivs muss bei der Nachsorge auch auf Spätfolgen der Therapie, wie beispielsweise Störungen der Blutbildung, eine Einschränkung der Herzfunktion und das Auftreten von neuen anderen Tumoren, sogenannten Sekundärneoplasien, geachtet werden.

Insbesondere bei jüngeren Frauen, bei denen die Funktion der Eierstöcke durch die Chemotherapie vorzeitig erschöpft sein kann, sollte in Abstimmung mit einem Gynäkologen erwogen werden, den damit einhergehenden Hormonmangel auszugleichen.

Wie wird bei einem Rückfall behandelt?

Die Therapie eines Rückfalls (= Rezidiv) hängt vom Alter und dem körperlichen Allgemeinzustand des Patienten ab und davon, wie lange die krankheitsfreie Zeit angehalten hat (= Dauer der Remission). Am schwierigsten sind diffus großzelligen B-Zell-Lymphome zu behandeln, die trotz einer konsequenten Erstlinientherapie größer werden (= primär progrediente DLBCL) oder nur sechs bis zwölf Monate nach Abschluss der Erstlinientherapie in Remission bleiben. Die höchste Chance, danach noch eine Heilung zu erzielen, bieten die Hochdosis(chemo)therapie mit autologer bzw. allogener Stammzelltransplantation.

Autologe oder allogene Stammzelltransplantation

Als Stammzellen werden jene Ursprungszellen im menschlichen Körper bezeichnet, die die Fähigkeit haben, sich in unterschiedliche Zellarten weiterzuentwickeln. Menschen haben rund zwanzig verschiedene Stammzellarten, darunter die Blutstammzellen. Diese befinden sich vor allem im Knochenmark, aber auch im Blutkreislauf. Blutstammzellen können sich selbst vermehren und durch Reifung in verschiedene Blutzellarten entwickeln – also auch in Lymphozyten (siehe dazu auch Abb. 6 auf S. 30)

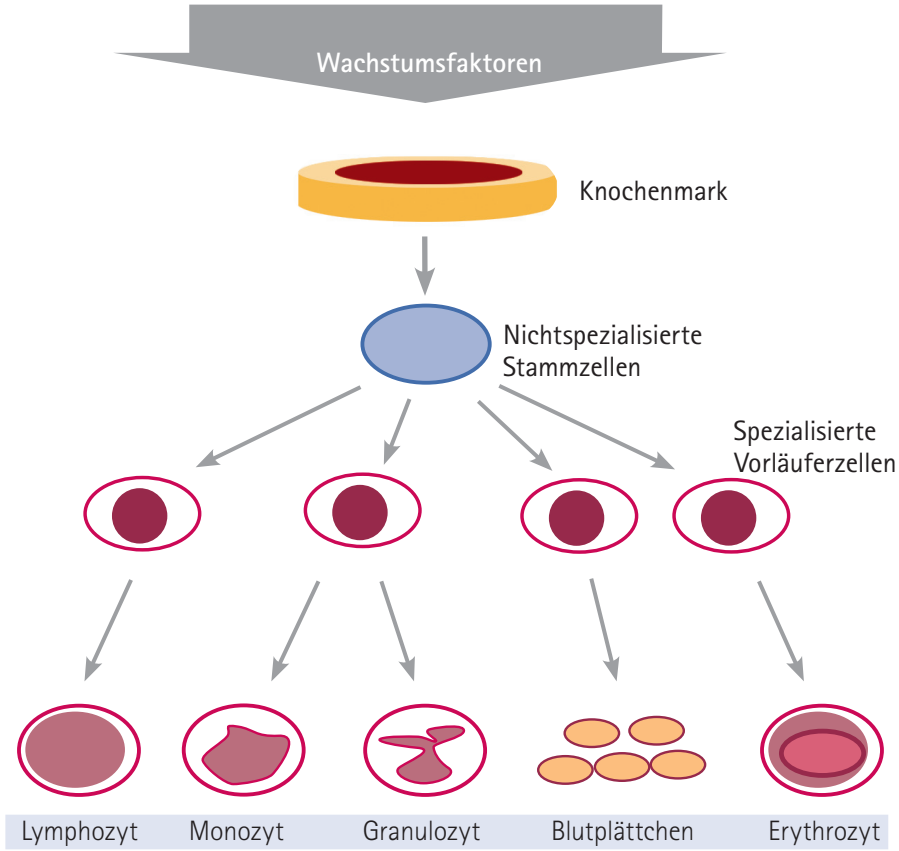


Abbildung 6: Blutbildung aus Stammzellen

Unterschieden wird zwischen einer autologen (Blut-)Stammzelltransplantation, bei der dem Patienten im Anschluss an eine Hochdosistherapie zuvor entnommene eigene Blutstammzellen zurückübertragen werden, und einer allogenen (Blut-) Stammzelltransplantation, bei der ein Patient nach einer Hochdosistherapie die Blutstammzellen eines geeigneten gesunden Fremd- oder Familienspenders erhält. Diese Verfahren bieten bei Rezidivpatienten die höchsten Chancen, doch noch eine Heilung zu erzielen.

Das Alter und der körperliche Allgemeinzustand des Patienten sind wichtig für die Beurteilung, ob eine Stammzelltransplantation durchgeführt werden kann. Bei der Übertragung von autologen Blutstammzellen gilt 75 Jahre meist als obere Altersgrenze, bei der allogenen Transplantation sind es in der Regel 65 Jahre. Die Entscheidung für oder gegen eine Stammzelltransplantation muss jedoch für jeden Patienten ganz individuell getroffen werden und wird nicht nur vom Alter vorgegeben.

Ablauf der autologen Stammzelltransplantation beim diffus großzelligen B-Zell-Lymphom

Induktion (= Einleitung): Bei Patienten mit dem Rezidiv eines diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms, für die eine **autologe Transplantation** sinnvoll erscheint, erfolgt zunächst die Behandlung mit zwei bis drei Zyklen einer intensiven Chemotherapie, z.B. mit DHAP (= Dexamethason, hochdosiertes Ara-C und Cisplatin) oder mit ICE (= Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid). Durch diese Chemotherapie soll bereits ein Großteil der Tumorzellen zerstört werden. Da durch diese Behandlung aber auch viele gesunde weiße Blutzellen vernichtet werden, beginnt das blutbildende System des Patienten damit, vermehrt Stammzellen zu produzieren, aus denen neue weiße Blutzellen heranreifen können. Der überwiegende Teil dieser Stammzellen befindet sich im Knochenmark, einige Stammzellen zirkulieren jedoch auch im Blutkreislauf. Durch die Gabe von Wachstumsfaktoren (G-CSF) kann die Anzahl der Stammzellen im Blut erhöht werden.

Stammzellapherese (= Sammlung von Blutstammzellen): Befinden sich im Blut genügend Stammzellen, wird der Patient an eine Apherese-Maschine angeschlossen. Sie filtert die Stammzellen aus dem Blut heraus und gibt alle nicht benötigten Blutzellen wieder in den Blutkreislauf zurück. Dieser drei- bis fünfstündige Vorgang kann ambulant durchgeführt werden. Er wird so oft wiederholt, bis genügend Stammzellen vorhanden sind. Die gewonnenen Stammzellen werden bis zur Übertragung in flüssigem Stickstoff bei minus 196 Grad Celsius eingefroren.

Konditionierung (= Hochdosis-Therapie): Nachdem genügend Stammzellen gewonnen wurden, erhält der Patient eine weitere, sogenannte „myeloablative" (gr. *myelo-* = Mark; *ablativ* = abtragend) Chemotherapie. Dazu wird häufig das BEAM-Schema, bestehend aus BCNU, Etoposid, Ara-C und Melphalan angewendet. Die myeloablative Chemotherapie hat das Ziel, die restlichen Tumorzellen zu zerstören und ist so stark dosiert, dass auch das Knochenmark des Patienten zerstört wird. In manchen Fällen wird die Hochdosistherapie auch mit einer Ganzkörperbestrahlung kombiniert.

Transplantation (= Übertragung der Blutstammzellen): Rund zwei Tage nach der Konditionierung werden dem Patienten die zuvor aufgetauten Blutstammzellen mittels einer Transfusion in die Vene zurückübertragen. Sie wandern eigenständig in das Knochenmark des Patienten. Dort beginnen sie nach ca. 10 Tagen sich wieder zu teilen und weiße und rote Blutkörperchen sowie Blutplättchen zu produzieren. Zwei bis drei Wochen nach einer solchen autologen Transplantation kann der Patient nach Hause entlassen werden.

Allogene Stammzelltransplantation beim diffus großzelligen B-Zell-Lymphom

Da die Ergebnisse der autologen Transplantation von rezidivierten Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom eher unbefriedigend sind, geht man mehr und mehr dazu über, diese Patienten einer allogenen Stammzelltransplantation zu unterziehen. Dabei werden Blutstammzellen von einem verwandten oder nicht-verwandten Spender übertragen. Voraussetzung ist allerdings, dass man einen geeigneten Spender findet, der in den wesentlichen Gewebemerkmalen mit denen des Patienten übereinstimmt. Zu diesem Zweck werden deutschlandweit, notfalls auch weltweit Knochenmarkspenderregister durchsucht.

Der Ablauf einer allogenen Transplantation erfolgt ähnlich dem einer autologen: Hierbei werden dem Spender die Stammzellen nach Stimulation mit dem Wachstumshormon G-CSF durch eine Apherese entnommen. Nur selten gewinnt man die Stammzellen aus dem Knochenmark des Beckenkamms (z.B. wenn der Spender die Stimulation mit G-CSF ablehnt). Die allogenen Stammzellen werden im Allgemeinen nicht eingefroren, sondern dem Patienten ungefähr zwei Tage nach Abschluss der Konditionierungstherapie übertragen. Dies erfordert eine gute Koordination zwischen dem Transplantationszentrum und dem Zentrum, das die Stammzellen entnimmt. Dies gilt insbesondere bei Fremdtransplantationen mit einem nicht-verwandten Spender, da Entnahme- und Transplantationszentrum mitunter tausende Kilometer voneinander entfernt sein können.

Der Empfänger wird zusätzlich zu einer myeloablativen Chemotherapie mit einer immunsuppressiven Therapie behandelt. Diese unterdrückt das eigene Immunsystem und verhindert, dass eventuell noch vorhandene Immunzellen des Patienten die Stammzellen des Spenders nach der Transplantation angreifen (HvGR = Host-versus-Graft-Reaktion). Andererseits muss nach Transplantation verhindert werden, dass das neu übertragene Immunsystem gegen die Zellen des Empfängers reagiert. Dies geschieht durch eine weitere immunsuppressive Therapie, die meistens 100 Tage nach der Transplantation beendet werden kann. Diese mögliche Komplikation wird auch als „Graft-versus-Host-Reaktion" (= GvHR) oder „Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion" bezeichnet.

Sind alle Voraussetzungen für eine allogene Stammzelltransplantation gegeben, kann etwa die Hälfte der Patienten mit einer allogenen Transplantation eine lang anhaltende zweite Remission erreichen. Die bessere Wirksamkeit der allogenen Transplantation beruht vor allem auf dem immuntherapeutischen Effekt, den das neue, übertragene Immunsystem für den Patienten hat. Denn im Gegensatz zur Situation nach einer autologen Transplantation erkennt das übertragene Immunsystem die Lymphomzellen des Patienten als fremd und greift sie an. Diese Wirkung wird auch als „Graft-versus-Lymphom-Reaktion" (= GvLR) bezeichnet und ist von der oben genannten Abstoßungsreaktion (= Graft-versus-Host-Reaktion, GvHR) nicht gänzlich zu trennen: Bemerkenswert ist, dass Patienten, die eine Graft-versus-Host-Reaktion erfahren, ein niedrigeres Risiko für einen weiteren Rückfall haben, als jene Patienten, die diese nicht bekommen. Insofern ist eine geringgradige, d.h. gut zu behandelnde, Graft-versus-Host-Reaktion durchaus erwünscht.

Salvage-Therapien

Patienten, für die eine Stammzelltransplantation nicht in Betracht kommt, erhalten bei einem Rezidiv eine sogenannte Salvage-Therapie (engl. *salvage* = Rettung). Das am häufigsten eingesetzte Schema ist GemOx, eine Kombination aus Gemcitabin und Oxaliplatin, auf das – je nach Dauer einer vorausgegangenen Remission – ca. 30 bis 50 Prozent der Patienten ansprechen. Bei Versagen dieser Therapien können Rezidivpatienten entweder im Rahmen einer prospektiven Studie mit neuen Medikamenten behandeln werden oder sie erhalten eine palliative Therapie, mit dem Ziel, das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen und die Symptome zu reduzieren.

Gibt es alternative oder komplementäre Behandlungsmethoden?

Krebspatienten haben häufig den Wunsch, neben der Behandlung selbst etwas für ihre Gesundheit tun zu können. Manchmal suchen sie oder ihre Angehörigen nach „sanften" oder „natürlichen" Wirkstoffen und Methoden, die – ohne Nebenwirkungen zu verursachen – die Krankheit bekämpfen können. Auch gibt es in den Medien immer wieder Hinweise auf sogenannte „Wundermittel" – seien es Vitamine oder andere pflanzliche Präparate – die besser als jede Schulmedizin den Krebs besiegen könnten. Sie wecken leider nicht erfüllbare Hoffnungen bei Patienten und ihren Angehörigen und müssen oft teuer bezahlt werden. Keine der sogenannten alternativen Behandlungsmethoden konnte bisher in kontrollierten Studien eine Wirksamkeit beim diffus großzelligen B-Zell-Lymphom nachweisen.

Als komplementäre Therapien gelten Substanzen oder Methoden, die ergänzend zu den oben beschriebenen Standardtherapien eingenommen oder angewendet werden. Auch bei den komplementären Therapien ist Vorsicht geboten, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass es zwischen diesen und der Standardtherapie zu Wechselwirkungen kommt. Einige können dem Patienten direkt schaden, weil sie zum Beispiel die Nebenwirkungen der Standardtherapie erhöhen oder ihre Wirkung abschwächen könnten. Patienten sollten ihren Arzt daher grundsätzlich über alle Medikamente und Substanzen informieren, die sie zusätzlich zu den von Ihrem Arzt verschriebenen einnehmen wollen.

Eine wichtige ergänzende Therapie stellt hier die Gabe von Vitamin D dar. Untersuchungen haben gezeigt, dass zu geringe Vitamin-D-Spiegel die Wirksamkeit des monoklonalen Antikörpers Rituximab abschwächen. Deshalb sollte bei Patienten mit einem niedrigen Vitamin-D-Spiegel eine Vitamin-D-Substitution erfolgen, so dass der Vitamin-D-Serumspiegel im mittleren Normalbereich liegt.

Grundsätzlich sollten sich Patienten vor und während der Immunchemotherapie körperlich fit halten und gesund ernähren. In großen Studien wurde gezeigt, dass Lymphom-Patienten, die sich einem konsequenten Sportprogramm mit Kraft- und Ausdauersport unterziehen, eine höhere Heilungsrate haben.

4

Nebenwirkungen & Spätfolgen

Wie verkraftet mein Körper diese Therapien?

Die rund sechs Monate, die die Therapie eines DLBCL durchschnittlich dauert, stellen für die meisten Patienten eine starke seelische und körperliche Belastung dar. Dennoch schaffen es viele Patienten auch während dieser Zeit, ein relativ normales Leben zu führen und sogar arbeiten zu gehen. Spätestens sechs Monate nach dem Ende der Therapie sollten Patienten ihre frühere Leistungsfähigkeit wiedererlangt haben. Bei einigen Patienten tritt vor allem im ersten Jahr nach Therapieende eine starke Müdigkeit (= Fatigue) auf. Die nachgewiesen erfolgreichste Therapie gegen Fatigue ist ein konsequentes Sportprogramm mit Kraft- und Ausdauertraining. Hilfreich für die Genesung sind auch aktive soziale Kontakte sowie ein stabiles Umfeld.

Welche Nebenwirkungen haben Chemotherapien?

Bei der Chemotherapie muss man akute und langfristige Nebenwirkungen unterscheiden. Kurzfristige Nebenwirkungen sind vor allem die Störung der Blutbildung, die Schädigung der peripheren Nerven und Haarverlust; Übelkeit und Erbrechen spielen heute bei den zur Behandlung des DLBCL eingesetzten Medikamenten dank wirksamer Gegenmittel gegen diese Nebenwirkung (= Antiemetika) keine Rolle mehr. Langfristige Nebenwirkungen betreffen die Funktion von Herz und Keimdrüsen und ein erhöhtes Risiko, an weiteren bösartigen Tumoren zu erkranken.

Die Standard-Immunchemotherapie mit CHOP und Rituximab wird im Allgemeinen bis ins hohe Alter gut vertragen. Durch die Wirkstoffe der CHOP-Chemotherapie kommt es akut zur Unterdrückung des Knochenmarks mit verminderter Bildung von weißen und roten Blutkörperchen sowie Blutplättchen (= Myelosuppression). Die Myelosuppression beginnt meistens 6-8 Tage nach Beginn der Chemotherapie, erreicht ihre stärkste Ausprägung am Tag 10, danach kommt es zur raschen Erholung. Deshalb sollte das Blutbild nach jedem Chemotherapie-Zyklus ein bis zwei Mal pro Woche kontrolliert werden. Ein erneuter Zyklus darf erst begonnen werden, wenn sich das Knochenmark weitgehend von der letzten Therapie erholt hat. Ob die Dosis einzelner Wirkstoffe reduziert werden muss, hängt davon ab, wie stark das Knochenmark geschädigt war und wie lange diese Schädigung angehalten hat.

Während der Immunchemotherapie ist das Risiko einer Infektion abhängig von der Zahl der weißen Blutkörperchen deutlich erhöht. Daher sollten ältere Patienten (über 60 Jahre) nach R-CHOP und jüngere Patienten nach R-CHOP-14 oder R-CHOEP-14 Wachstumsfaktoren (G-CSF = Granulozyten-Kolonien-stimulierender Faktor) erhalten. G-CSF wird als Spritze (= Injektion) verabreicht und bewirkt, dass die weißen Blutkörperchen nicht so stark abfallen und schneller wieder ansteigen. Zusätzlich wird eine Vorbeugung vor Infekten empfohlen. Sie sollte bis zu vier Wochen nach Abschluss der Immunchemotherapie gegeben werden und aus den Wirkstoffen Aciclovir gegen Herpes- und CMV-Infektionen sowie Cotrimoxazol gegen Lungeninfektionen bestehen. Fallen die weißen Blutkörperchen unter 1.000 oder die Granulozyten unter 500 pro Kubikmillimeter (mm^3), so sollte zusätzlich ein Antibiotikum (z.B. Ciprofloxazin) bis zur Erholung der weißen Blutkörperchen (meistens am Tag 12 nach CHOP) gegeben werden. Die verminderte Produktion roter Blutkörperchen unter Chemotherapie führt nur selten zu einer Blutarmut (= Anämie), die eine Transfusion roter Blutkörperchen nötig macht. Verminderungen der Blutplättchen (= Thrombozyten) in einem Ausmaß, dass Thrombozyten übertragen werden müssen, sind extrem selten.

Eine Schädigung der peripheren Nerven, die sich durch Kribbeln oder Taubheitsgefühle in Händen und Füßen (= Polyneuropathie) bemerkbar macht, wird durch den Wirkstoff Vincristin hervorgerufen und betrifft vor allem ältere Patienten. Da diese Schädigungen mit jedem weiteren CHOP-Zyklus rasant zunehmen können, muss der Arzt schon beim Auftreten erster Beschwerden informiert werden. Dieser wird dann beim nächsten Chemotherapiezyklus die Vincristin-Dosis reduzieren oder Vincristin ganz absetzen.

Neben den Blutbildveränderungen und der damit erhöhten Infektionsgefahr stellt der durch die Chemotherapie bedingte Haarausfall (= Alopezie) für viele Patienten die zweitgrößte Belastung dar. Allerdings fangen die Haare bereits wenige Wochen nach dem Ende der Chemotherapie wieder an zu wachsen.

Langfristige Nebenwirkungen können die Funktion der Keimdrüsen (= Hoden, Eierstöcke), des Herzens und des Knochenmarks betreffen. Bei Patienten mit Kinderwunsch sollte daher über die Gewinnung und Lagerung von Spermien (= Asservierung) bzw. protektive Maßnahmen für die Eierstöcke gesprochen werden. Insbesondere Doxorubicin (das „H" im CHOP-Schema) kann zu einer Schädigung der Herzmuskelkraft führen, was vor allem bei bereits vorgeschädigten Herzen beobachtet wird. Deshalb sollte die Herzfunktion (Herzultraschall, EKG) bereits vor Beginn der Therapie als auch in regelmäßigen Abständen danach überprüft werden.

Wie verträglich sind Antikörper?

Abgesehen von der ersten Anwendung wird der Antikörper Rituximab im Allgemeinen sehr gut vertragen. Insbesondere bei der ersten Gabe von Rituximab kann es zu einer sogenannten Infusionsreaktion kommen. Diese ist wahrscheinlich dadurch bedingt, dass es bei der ersten Gabe von Rituximab zu einem massiven Zerfall von Tumorzellen, aber auch von normalen B-Lymphozyten im peripheren Blut kommt. Die Infusionsreaktion kann zu Übelkeit, Kopfschmerzen, Atembeschwerden bis hin zu Fieber und Schüttelforst führen. Seltener sind allergische Reaktionen, die sich als Schwellungen im Mund- oder Rachenraum sowie Hautausschlag bis hin zum allergischen Schock äußern können. Deshalb sollte die erste Rituximab-Gabe als langsame Infusion gegeben werden und unter Monitorkontrolle in Nähe eines Notfallkoffers stattfinden. Weitere Rituximab-Infusionen werden im Allgemeinen ohne Nebenwirkungen vertragen. Ab dem zweiten Zyklus kann Rituximab daher auch unter die Haut (subkutan) gegeben werden. Die subkutane Gabe von Rituximab ist in weniger als einer Viertelstunde beendet und wird von den meisten Patienten bevorzugt. Obwohl Rituximab die peripheren B-Lymphozyten, also normale Zellen des Immunsystems, eliminiert, ist das durch Rituximab bedingte Infektionsrisiko gering. Es betrifft vor allem virale Infektionen wie die Gürtelrose; das (Wieder-)Auftreten von Herpesviren (= CMV-Reaktivierung) ist sehr selten und auch wenn die Rate von Lungenentzündungen mit Pneumocystis jerovici erhöht scheint, treten die beiden letzten Infektionen unter gleichzeitiger Prophylaxe mit Aciclovir und Cotrimoxazol praktisch nicht mehr auf.

Welche Nebenwirkungen hat die Strahlentherapie?

Die Nebenwirkungen der Strahlentherapie hängen davon ab, wie großflächig und in welcher Dosierung diese erfolgt. Bei den beim diffus großzelligen B-Zell-Lymphom eingesetzten Strahlentherapien mit einer maximalen Dosis von 40 Gy (= Gray, Dosiseinheit für Strahlen) erleiden nur wenige Patienten schwerwiegende Nebenwirkungen. Diese betreffen dann die Schleimhäute von Organen, die im Strahlenfeld liegen, also meistens die Mundschleimhaut. Nach Abschluss der Strahlentherapie können durch diese Schleimhautschädigungen Mundtrockenheit

oder der Verlust des Geschmackssinns oft noch Monate lang andauern. Übelkeit tritt vor allem dann auf, wenn Verdauungsorgane im Strahlenfeld liegen. Relevante Auswirkungen auf die Blutbildung werden nur beobachtet, wenn ein großer Anteil des Knochenmarks im Strahlenfeld liegt, insbesondere bei Bestrahlungen im Beckenbereich.

Gibt es besondere Risiken bei der autologen Stammzelltransplantation?

Die myeloablative Hochdosis-Chemotherapie vor einer autologen Stammzelltransplantation führt dazu, dass die Patienten nach der Transplantation für etwa 10 Tage ohne nachweisbare Leukozyten im peripheren Blut sind. Auch die Produktion der Blutplättchen wird durch die Induktionschemotherapie herunter gefahren, so dass die meisten Patienten in der Woche nach der Transplantation Thrombozyten-Transfusionen benötigen. Drei Wochen nach der autologen Transplantation haben sich die Blutwerte weitgehend erholt und die meisten Patienten können dann aus dem Krankenhaus entlassen werden.

Da die myeloablative Therapie keine Rücksicht auf das Knochenmark nehmen muss, dieses wird ja durch die Transfusion der autologen Stammzellen ersetzt, kann die Dosierung so gesteigert werden, dass Nebenwirkungen in Organen entstehen, die man bei einer konventionell dosierten Chemotherapie nicht beobachtet. Als Organ mit einer hohen Rate an Zellneubildungen sind daher vor allem die Schleimhäute betroffen. Besonders im Mund kann es zu einer Entzündung der Mundschleimhaut kommen, die sehr schmerzhaft sein kann und manchmal eine Nahrungsaufnahme über den Mund für mehrere Tage unmöglich macht. Schluckbeschwerden oder Durchfälle, wenn die Schleimhaut der Speiseröhre oder des Darms betroffen sind, kommen ebenfalls vor. Was über die Infektionsgefahr nach einer R-CHOP-Therapie weiter oben beschrieben wurde, gilt in viel stärkerer Ausprägung für die autologe Stammzelltransplantation. Dennoch liegt die Rate infektionsbedingter Todesfälle nach autologer Transplantation unter einem Prozent.

Welche Risiken bestehen bei einer allogenen Stammzelltransplantation?

Grundsätzlich können alle bei der autologen Stammzelltransplantation beobachteten Nebenwirkungen auch bei der allogenen auftreten. Darüber hinaus ist die allogene Transplantation wesentlich risikoreicher, denn dabei wird dem Patienten ein fremdes Immunsystem transplantiert, das den Umgang mit dem neuen Körper erst noch „erlernen" muss. Bis dies der Fall ist (meistens nach ca. 100 Tagen nach Transplantation), muss das neu transplantierte Immunsystem durch eine immunsuppressive Therapie in Schach gehalten werden. Um das Infektionsrisiko bei der allogenen Transplantation zu vermindern, werden die Patienten nach der Transplantation meistens in einem Einzelzimmer behandelt und gegen die Einschleppung von Keimen isoliert. Bei der allogenen Transplantation ist auch die Gefahr erhöht, dass das transplantierte Blut- und Immunsystem nicht anwächst oder nach anfänglichem Anwachsen seine Funktion wieder einstellt. Auch nach der Erholung der Knochenmarkfunktion sind allogen transplantierte Patienten sehr infektionsgefährdet, dies gilt für das erste Jahr, insbesondere für die ersten 100 Tage nach der Transplantation.

Obwohl die Spender danach ausgesucht werden, dass eine größtmögliche Übereinstimmung ihrer wichtigsten Gewebemerkmale (= major HLA-System) mit denen des Empfängers vorliegt, unterscheiden sich Spender und Empfänger praktisch immer hinsichtlich anderer Gewebemerkmale (= minor HLA-System). Dies ermöglicht einerseits die für den Erfolg einer allogenen Transplantation unerlässliche „Graft-versus-Lymphoma-Reaktion" (s.o.), kann aber auch dazu führen, dass sich die Abwehrzellen des Spender-Immunsystems gegen die normalen Zellen des Empfängers richten. Schäden vor allem an Haut, Darm und Leber sind die Zeichen einer solchen Abstoßungsreaktion (= Graft-versus-Host-Erkrankung). Während leichte Formen dieser Abstoßungsreaktion aufgrund der geringeren Rate an Lymphomrezidiven erwünscht sind, können aber stärkere GvH-Reaktionen lebensbedrohlich sein und stellen nach allogenen Transplantationen die häufigste Todesursache in der Zeit nach der Erholung des Blutbildes dar. Behandelt wird die GvH-Reaktion mit einer immunsuppressiven Therapie, die aber ihrerseits das Infektionsrisiko des allogen transplantierten Patienten erhöht.

Welche Auswirkungen haben die Therapien auf die Fruchtbarkeit?

Besonders für jüngere Patienten mit diffus großzelligen B-Zell-Lymphomen, deren Familienplanung noch nicht abgeschlossen ist, ist diese Frage von großer Wichtigkeit und der Arzt muss die Patienten vor Therapiebeginn auf das Risiko hinweisen, dass es durch eine Chemotherapie mit R-CHOP zur Unfruchtbarkeit (= Infertilität) kommen kann. Das gilt insbesondere auch für die autologe und allogene Stammzelltransplantation, nach denen es nur in Ausnahmefällen zu erfolgreichen Schwangerschaften kommt. Da die Eizellen der Frau und die Samenzellen des Mannes durch die Chemotherapie geschädigt werden, sollten während der Chemotherapie und bis zwei Jahre danach empfängnisverhütende Maßnahmen getroffen werden, um in dieser Zeit Schwangerschaften zu verhindern.

Besteht ein Kinderwunsch, sollten männliche Patienten vor der Therapie Samenzellen spenden und einfrieren lassen (= Kryokonservierung). Bei Frauen kann die Chemotherapie zu einer vorzeitig einsetzenden Menopause, d.h. zu vorgezogenen Wechseljahren führen. Über Möglichkeiten zum Schutz der Eierstöcke oder zur Kryokonservierung von befruchteten und unbefruchteten Eizellen informiert das Projekt „FertiPROTEKT" (s. Anhang).

Was passiert, wenn ich mich nicht behandeln lasse?

Diffus großzellige B-Zell-Lymphome sind schnell wachsende aggressive Tumoren. Aus der Zeit vor der Verfügbarkeit wirksamer Therapien wissen wir, dass die Hälfte aller Patienten bereits nach sechs Monaten nicht mehr lebte, wobei die meisten an Infektionen starben. Allerdings gibt es große Schwankungen zwischen einzelnen Patienten. Angesichts der Tatsache, dass mit einer effektiven und konsequent durchgeführten Behandlung heute rund 80 Prozent aller Patienten von ihrem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom geheilt werden können, stellen das Aufschieben der Behandlung oder die Nichtbehandlung keine ernsthaft zu erwägende Alternative dar.

Klinische Studien

Warum sind klinische Studien wichtig?

Um die Behandlungsmöglichkeiten im Bereich der diffus großzelligen B-Zell-Lymphome weiter zu verbessern, werden zahlreiche klinische Studien durchgeführt. In Deutschland haben sich viele Ärzte und Forscher in der Deutschen Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL) zusammengeschlossen, um an einer größeren Anzahl von Patienten gängige Therapiekonzepte für das diffus großzellige B-Zell-Lymphom zu überprüfen. Dieses systematische Vorgehen ist erforderlich, um für neue Therapieverfahren oder Medikamente, aber auch für eine Verbesserung bereits bestehender Therapieansätze zuverlässig beurteilen zu können, wie wirksam und wie verträglich die Behandlung tatsächlich ist. Das Ziel der DSHNHL ist es, die Therapieergebnisse zu verbessern und/oder die Nebenwirkungen der Therapien zu verringern.

Grundsätzlich unterscheidet man bei Therapiestudien zwischen klinischen Arzneimittelprüfungen, bei denen die Wirkung neuer Medikamente am Menschen untersucht wird, und so genannten Therapieoptimierungs-Studien, mit denen bereits etablierte Therapien weiter verbessert werden sollen. Gerade bei Lymphom-Erkrankungen werden Therapieoptimierungs-Studien besonders häufig durchgeführt. In der Regel werden dabei verschiedene Behandlungsmethoden mit nachgewiesener Wirksamkeit in anderer zeitlicher Abfolge oder mit anderen Dosierungen angewendet oder neu kombiniert. Der Unterschied zur allgemein üblichen Therapie ist oftmals nicht sehr groß, dennoch besteht eine berechtigte Hoffnung, dass die neue Therapie wirkungsvoller oder verträglicher ist als die „Standardtherapie". Was in einer Studie konkret untersucht und herausgefunden werden soll und wie diese im Detail abläuft, wird in einem sogenannten Studienprotokoll geregelt.

Bei der Durchführung einer klinischen Studie wird besonderer Wert auf die Sicherheit der teilnehmenden Patienten gelegt. Bevor eine Studie beginnen kann, wird sie deshalb von mehreren Behörden und der zuständigen Ethikkommission nach medizinischen, wissenschaftlichen und ethischen Gesichtspunkten geprüft. Diese Institutionen überwachen die Studie auch während der Durchführung.

Wer kann an einer Studie teilnehmen?

In jedem Studienprotokoll ist genau festgelegt, welche Patienten für eine Studie geeignet sind. Ein- und Ausschlusskriterien beschreiben, welche Eigenschaften die Studienteilnehmer haben dürfen und welche nicht (z.B. Alter, Begleiterkrankungen etc.). Diese strenge Auswahl soll die Vergleichbarkeit der gesammelten Daten sicherstellen und die Aussagekraft erhöhen. Darüber hinaus gewährleistet sie, dass keine Patienten an der Studie teilnehmen, die ein hohes Risiko haben, durch die Behandlung Schaden zu nehmen.

Welche möglichen Vor- und Nachteile habe ich als Studienpatient?

Die Teilnahme an einer Studie ist grundsätzlich freiwillig. Die Entscheidung zur Teilnahme wird nach ausführlicher ärztlicher Aufklärung allein vom Patienten getroffen. Bei der grundsätzlichen Entscheidung, ob Sie als Patient an einer Studie teilnehmen sollten oder nicht, gibt es mögliche Vor- und Nachteile, die gegeneinander abzuwägen sind (siehe unten). Studienteilnehmer können ihre Einwilligung zur Studienteilnahme jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückziehen.

Mögliche Vorteile einer Studienteilnahme
• Studienpatienten werden von ausgewiesenen Spezialisten behandelt.
• Sie erhalten möglicherweise Zugang zu innovativen Medikamenten, welche außerhalb klinischer Studien noch nicht verfügbar sind.
• Die Überwachung des Gesundheitszustandes erfolgt im Rahmen einer klinischen Studie engmaschiger als in der normalen medizinischen Versorgung.
• Sollte sich die in der klinischen Studie geprüfte Behandlung als überlegen erweisen, gehören Studienpatienten unter Umständen zu den Ersten, die davon profitieren.
• Auch wenn Patienten keinen direkten Vorteil von der Studienteilnahme haben, helfen sie in jedem Fall anderen, indem sie die Krebsforschung unterstützen.

Tabelle 6: Vorteile einer Studienteilnahme

Mögliche Risiken und Nachteile
• Neue, wenig untersuchte Behandlungsstrategien können unbekannte, zum Teil schwerwiegende Risiken und Nebenwirkungen mit sich bringen.
• Da die Behandlungsstrategien noch nicht ausreichend untersucht sind, ist ihr Nutzen nicht gesichert, d.h. Studienteilnehmer haben eventuell keinen eigenen Nutzen oder der Nutzen ist geringer, als wenn sie mit der Standardbehandlung behandelt würden.
• Da die Überwachung der Gesundheit im Rahmen einer Studie deutlich engmaschiger erfolgt als im Rahmen der Standardversorgung, müssen Studienteilnehmer meist häufiger zum Arzt gehen. Zum Teil werden auch Untersuchungen durchgeführt, die in der Standardversorgung nicht durchgeführt würden und eventuell mit zusätzlichen Unannehmlichkeiten verbunden sind (z.B. häufigere Blutabnahmen).

Tabelle 7: Nachteile einer Studienteilnahme

Ausführliche Informationen zu Therapiestudien bietet auch die Broschüre "Therapiestudien in der Hämato-Onkologie – Soll ich an einer klinischen Studie teilnehmen?" Diese Broschüre kann in der KML-Geschäftsstelle angefordert oder auf der KML-Website www.lymphome.de angesehen werden.

Wo finde ich Informationen zu DLBCL-Studien?

Die wichtigsten Studien zum diffus großzelligen B-Zell-Lymphom werden in Deutschland von von der Deutschen Studiengruppe Hochmaligne Lymphome (DSHNHL) durchgeführt. Die DSHNHL wird am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg (Saar) koordiniert (Adresse siehe S. 47). Informationen zu diesen Studien finden sich auch im KML-Studienregister unter www.lymphome.de.

Anhang 6

Wo bekomme ich Hilfe und Unterstützung?

In Deutschland gibt es zahlreiche Institutionen, die vor Ort oder überregional an Krebs erkrankte Menschen und Ihre Angehörigen bei der Bekämpfung und Bewältigung ihrer Erkrankung unterstützen. Hier sollen die wichtigsten Institutionen für Patienten mit DLBCL und anderen aggressiven B-Zell-Lymphomen genannt werden.

Beratung für Ärzte und Patienten

DSHNHL-Studienzentrale
Innere Medizin I
Universität des Saarlandes
Kirrberger Str. 100
66421 Homburg (Saar)
Tel: (+49) 06841 16-15014 oder -15381
Fax: (+49) 06841 16-15015
E-Mail: dshnhl@uks.eu
www.dshnhl.org

Die DSHNHL ist Mitglied im Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. (KML). In diesem Netzwerk haben sich die führenden Lymphomforscher und Versorgungszentren zusammengeschlossen. Die Kooperation will die Kommunikation zwischen Wissenschaftlern, Ärzten und Betroffenen verbessern und Forschungsergebnisse schneller zum Patienten bringen. Ziel ist die optimale Behandlung, Betreuung und Information für alle Lymphom-Patienten. Ärzte und Patienten finden auf den KML-Internetseiten www.lymphome.de alle wichtigen Informationen über aktuelle Studien zum diffus großzelligen B-Zell-Lymphom und können nach Krankenhäusern und Facharztpraxen suchen, die an diesen Studien teilnehmen und dadurch auf die Behandlung dieses Lymphoms spezialisiert sind.

Referenzpathologische Institute im Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V.

Folgende Zentren sind Mitglied im KML und auf die referenzpathologische Begutachtung von Lymphomen spezialisiert:

Prof. Dr. med. Alfred Feller
Hämatopathologie Lübeck
Maria-Goeppert-Str. 9a
23562 Lübeck
Tel. (+49) 0451 580840-0
Fax: (+49) 0451 580840-17
www.haematopathologie-luebeck.de

Prof. Dr. med. Peter Möller
Institut für Pathologie und Rechtsmedizin Universitätsklinikum Ulm
Albert-Einstein-Allee 11, D-89081 Ulm
Tel.: (+49) 0731 500-56321
Fax: (+49) 0731 500-56384
www.uniklinik-ulm.de/pathologie

Prof. Dr. med. Dr. hc. Martin-Leo Hansmann
Senckenbergisches Institut für Pathologie
Universität Frankfurt
Theodor-Stern-Kai 7, D-60596 Frankfurt
Tel.: (+49) 069 6301-5364
Fax: (+49) 069 6301-5241
www.kgu.de/pathologie

Prof. Dr. med. Andreas Rosenwald
Institut für Pathologie
Universität Würzburg
Josef-Schneider-Str. 2, D-97080 Würzburg
Tel.: (+49) 0931 31-81247
Fax: (+49) 0931 31-81144
www.pathologie.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. Wolfram Klapper
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH, Campus Kiel)
Institut für Hämatopathologie und Lymphknotenregister Kiel
Niemannsweg 11, D-24105 Kiel
Tel.: (+49) 0431 597-3401
Fax: (+49) 0431 597-3462
www.uni-kiel.de/path

Prof. Dr. med. Dr. hc. Harald Stein
Pathodiagnostik Berlin
Komturstraße. 58-62, D-12099 Berlin
Tel.: (+49) 030 236084-210
Fax: (+49) 030 236084-219
www.pathodiagnostik.de

Selbsthilfegruppen

Hilfe und Unterstützung bietet auch die Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe e.V. an. Sie ist der Bundesverband der Selbsthilfeorganisationen zur Unterstützung von Erwachsenen mit Leukämien und Lymphomen. In der DLH-Geschäftsstelle steht ein Patientenbeistand-Team Betroffenen und Angehörigen bei Fragen und Problemen hilfreich zur Seite. Das Angebot umfasst den Versand von Informationsmaterial, die Weitergabe von Anschriften (z.B. von Studiengruppen, niedergelassenen Hämatologen/Onkologen, Rehabilitationskliniken, Beratungsstellen etc.), die Vermittlung örtlicher Leukämie- und Lymphom-Selbsthilfegruppen und die Herstellung von Kontakten zu gleichartig Betroffenen.

Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe e.V.
Thomas-Mann-Str. 40
D-53111 Bonn
Tel.: (+49) 0228 33 88 9-200
Fax: (+49) 0228 33 88 9-222
E-Mail: info@leukaemie-hilfe.de
www.leukaemie-hilfe.de

Weitere Informationen & Broschüren

Die Deutsche Krebshilfe gibt zahlreiche Broschüren (Blaue Reihe) zu einzelnen Krebserkrankungen heraus sowie zu übergeordneten Themen wie Bewegung und Sport bei Krebs, Ernährung bei Krebs, Hilfen für Angehörige, Fatigue, Wegweiser zu Sozialleistungen etc. Die Broschüren sind kostenlos und können unter folgender Adresse bestellt werden:

Deutsche Krebshilfe e.V.
Buschstr. 32
D-53113 Bonn
Tel.: (+49) 0228 72990-0
E-Mail: deutsche@krebshilfe.de
Internet: www.krebshilfe.de

Die Landesverbände der Deutschen Krebsgesellschaft haben eine Reihe von Krebsberatungsstellen und geben Broschüren zu unterschiedlichen Themen heraus. So zum Beispiel die Deutsche Krebsgesellschaft Nordrhein-Westfalen e.V. zum Thema „Komplementäre Behandlungsmethoden bei Krebserkrankungen".

Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
Kuno-Fischer-Straße 8
D-14057 Berlin
Tel.: (+49) 030 3229329-0
Fax: (+49) 030 3229329-22
E-Mail: service@krebsgesellschaft.de
www.krebsgesellschaft.de

Krebsgesellschaft Nordrhein-Westfalen
Volmerswerther Str. 20
D-40221 Düsseldorf
Tel.: (+49) 0211 157609-90
Fax: (+49) 0211 157609-99
E-Mail: info@krebsgesellschaft-nrw.de
www.krebsgesellschaft-nrw.de

Das Netzwerk **FertiPROTEKT** informiert über das Thema Fertilität und Kinderwunsch nach einer Krebstherapie. Die Adressen der verschiedenen Beratungsstellen finden sich in Internet unter www.fertiprotekt.de.

Werden Sie Mitglied im Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V.

Für die bestmögliche Behandlung, Betreuung und Information aller Lymphom-Patienten

Im Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. (KML) haben sich die führenden Forschergruppen und Versorgungseinrichtungen zusammengeschlossen, die deutschlandweit im Bereich der malignen Lymphome tätig sind. Die Kooperation trägt dazu bei, die Kommunikation zwischen Wissenschaftlern, Ärzten und Betroffenen zu verbessern und neue Ergebnisse aus der Forschung schnellstmöglich in die Patientenversorgung zu überführen. Ziel ist es, die optimale Behandlung, Betreuung und Information für alle Lymphom-Patienten sicherzustellen.

Derzeit führen die Studiengruppen des Kompetenznetzes Maligne Lymphome e.V. rund 60 Therapieoptimierungs-Studien durch, in denen nahezu 14.000 Patienten behandelt werden. Bundesweit beteiligen sich rund 650 Behandlungszentren mit 1.300 Ärzten an den Studien des Kompetenznetzes. Auf der Website des KML finden sowohl Ärzte als auch Patienten ausführliche Informationen zur Erkrankung. Des Weiteren werden dort ständig Informationen zu laufenden Studien und Projekten im KML bereitgestellt.

Einzelpersonen, Vereine und Verbände, Institutionen und Unternehmen haben die Möglichkeit, als Fördermitglieder in den Verein aufgenommen zu werden. Mit ihrem Förderbeitrag unterstützen sie die Arbeit des Kompetenznetzes. Weitere Informationen zur Fördermitgliedschaft und zur Absetzbarkeit von Spenden können in der KML-Geschäftsstelle erfragt werden.

Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V.
Universitätsklinikum Köln (AöR)
50924 Köln
Tel.: (+49) 0221 478-96000
Fax: (+49) 0221 478-96001
E-Mail: lymphome@uk-koeln.de
www.lymphome.de

Glossar

A

allogen: (gr. allos = anders, verschieden) von einem anderen Menschen stammend; siehe auch > *Stammzelltransplantation*

Anämie: Blutarmut; Verminderung des roten Blutfarbstoffs (> *Hämoglobin)* und/ oder des Anteils der roten Blutkörperchen *(> Hämatokrit*) unter den Normwert

Anamnese: Krankengeschichte, die der Arzt im Gespräch mit dem Patienten erfragt

Ann-Arbor-Klassifikation: System zur Stadieneinteilung bestimmter Lymphome

Antiemetika: Medikamente gegen Übelkeit und Erbrechen

Antikörper: Eiweißmoleküle, die Oberflächenmerkmale von Zellen erkennen können. Indem sie sich an die Oberfläche von körperfremden Zellen (z.B. Viren, Bakterien) binden, leiten sie deren Zerstörung ein. Es gibt natürliche Antikörper, die unser Abwehrsystem als Reaktion auf Krankheitserreger bildet, sowie im Labor hergestellte Antikörper, die nur eine spezifische Oberflächenstruktur erkennen und zu diagnostischen oder therapeutischen Zwecken eingesetzt werden. Sie werden auch monoklonale Antikörper genannt.

autolog: (gr. autos = selbst) aus dem eigenen Körper stammend; siehe auch > *Stammzelltransplantation*

B

B-Lymphozyten (auch B-Zellen): Unterform der Lymphozyten, die wiederum zu den weißen Blutkörperchen gehören; sie entwickeln sich vor allem im Knochenmark und sind für die Erkennung von Krankheitserregern und der Bildung von > *Antikörpern* verantwortlich.

B-Symptomatik: Allgemeinbeschwerden, die bei Lymphom-Erkrankungen oft gemeinsam auftreten: Fieber über 38 °C, massiver Nachtschweiß und Gewichtsverlust von über zehn Prozent des Körpergewichts innerhalb von sechs Monaten

Biopsie: Entnahme einer Gewebeprobe

Blutbild: Untersuchung der Art und Anzahl vorhandener Blutzellen; besonders genau im > *Differentialblutbild*

Blutplättchen: > *Thrombozyten;* für die Blutgerinnung zuständige Blutzellen

Blutstammzellen: Vorläuferzellen, die sich überwiegend im Knochenmark befinden und aus denen alle Blut- und Immunzellen gebildet werden können

Blutzellen: im Blut zirkulierende Zellen, die sich zu 99 Prozent aus roten Blutkörperchen (Erythrozyten), weißen Blutzellen (Leukozyten) und Blutplättchen (Thrombozyten) zusammensetzen

C

Chemotherapie: Behandlung mit Medikamenten, die das Zellwachstum hemmen, die Zellvermehrung reduzieren oder die Zellen abtöten

Chromosom: Träger des Erbgutes, also der genetischen Information, die sich im Kern jeder Zelle befinden; Der Mensch besitzt pro Körperzelle 46 Chromosomen in 23 Chromosomenpaaren.

D

Diagnostik: alle Untersuchungen, die durchgeführt werden, um eine Krankheit festzustellen

Differentialblutbild: Methode zur Ermittlung der prozentualen Verteilung speziell der weißen Blutkörperchen *(> Leukozyten*); ergibt zusammen mit dem „kleinen" Blutbild das „große" Blutbild

E

ECOG-Skala: Diese Abkürzung steht für einen Index zwischen 0 und 5, mit dem die Leistungsfähigkeit von Krebspatienten beurteilt wird. Gemessen wird die symptombezogene Einschränkung der Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung der Patienten. Je niedriger die Zahl, umso weniger Einschränkungen liegen vor. 0 = Normale, uneingeschränkte Aktivität, wie vor der Erkrankung, 1 = Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, gehfähig, leichte körperliche Arbeit möglich, 2 = Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig, kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen, 3 = Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden, 4 = Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich, völlig an Bett oder Stuhl gebunden, 5 = Tod des Patienten

Eiweiße (auch: Proteine): haben viele verschiedene Funktionen und befinden sich in allen Zellen; sie bestehen aus mehreren miteinander verbundenen Aminosäuren, deren Struktur nach einem festen Muster vererbt wird; Mutationen in einem bestimmten Gen können Veränderungen im Aufbau des entsprechenden Proteins verursachen, wodurch sich auch dessen jeweilige Funktion verändern kann

Erythrozyten: rote Blutkörperchen

exprimieren: Produktion eines Proteins auf Grundlage der in den Genen gespeicherten Information

extranodal: außerhalb der Lymphknoten

F

FISH-Methode (= Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung): Molekularbiologische Methode, um einzelne kurze Abschnitte auf > *Chromosomen* sichtbar zu machen

G

G-CSF (= Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor): gentechnologisch herstellbarer > *Wachstumsfaktor,* der die Neubildung und Ausreifung von > *Granulozyten* anregt und zu einer Ausschwemmung von Blutstammzellen aus dem Knochenmark führt

Gen: Abschnitt oder Einheit der auf den Chromosomen enthaltenen Erbinformation, der die Information für die Bildung eines bestimmten Eiweißes enthält

Gewebe: Verband von Körperzellen mit gemeinsamer Funktion

Granulozyten: Untergruppe der weißen Blutkörperchen; als sogenannte „Fresszellen" zerstören sie eindringende Bakterien und Pilze; am häufigsten sind die neutrophilen Granulozyten > *Neutrophile*

H

Hämoglobin: roter Farbstoff, der in den roten Blutkörperchen für den Transport beziehungsweise die Bindung von Sauerstoff zuständig ist; > *Erythrozyten*

Hämoglobin-Spiegel (Abk. Hb-Wert): Messwert, der die Menge des Hämoglobins im Blut angibt; bei einer Erniedrigung des Hämoglobin-Spiegels spricht man von Blutarmut (> *Anämie)*

Hämatokrit (HK): Anteil der Menge aller roter Blutkörperchen im Gesamtblut

hochmaligne: schnell wachsende, aggressive > *Lymphome*

Hochdosistherapie: sehr hoch dosierte > *Chemotherapie* (ggf. mit zusätzlicher Bestrahlung), mit der widerstandsfähige Lymphomzellen im Körper abgetötet werden. Die hohen Dosen zerstören auch den größten Teil des Knochenmarks, so dass danach immer eine > *Stammzelltransplantation* erfolgt.

Hodgkin-Lymphom (auch Morbus Hodgkin oder Lymphogranulomatose): eine von mehr als 40 verschiedenen Lymphom-Erkrankungen

I

Indolente Lymphome: langsam wachsende Lymphome

Immunchemotherapie: Chemotherapie, die in Kombination mit einem Antikörper gegeben wird

Immunglobuline: anderer Begriff für > *Antikörper*

Immunphänotypisierung: diagnostische Methode zur Analyse der Oberflächenstruktur von Zellen

Infusion: Möglichkeit, dem Körper Medikamente und Nährlösungen über eine Ader (= intravenös) in größeren Flüssigkeitsmengen tröpfchenweise zuzuführen

K

Keimzentrum: Bereich innerhalb eines > *Lymphfollikels*, an dem die Vermehrung und Weiterentwicklung aktivierter B-Lymphozyten stattfindet

KI-67: Antikörper, der zur Untersuchung der Wachstumsgeschwindigkeit von Tumorzellen eingesetzt wird

Knochenmark: stark durchblutetes Gewebe, das die Hohlräume im Innern vieler Knochen ausfüllt. Das Knochenmark enthält Blutstammzellen und ist Ort der Blutbildung.

L

Leukopenie (auch: Leukozytopenie): Verminderung der im Blut zirkulierenden weißen Blutzellen.

Leukozyten: weiße Blutkörperchen

LDH-Wert: LDH (= Laktatdehydrogenase) ist ein Enzym, das in fast allen Zellen und Organen, im Blut aber nur in sehr geringer Konzentration vorkommt. Sind die LDH-Werte im Blut erhöht, ist dies ein Hinweis auf geschädigte Zellen und Organe. Der Wert wird bei bösartigen Erkrankungen zur Verlaufskontrolle herangezogen.

lymphatisch: auf das Lymphsystem bezogen

lymphatische Vorläuferzelle: Bei der Blutbildung entwickeln sich aus allgemeinen Blutstammzellen spezialisiertere Vorläuferzellen, aus denen sich dann ausschießlich lymphatische B- und T-Zellen entwickeln können.

Lymphe: wässrige Gewebeflüssigkeit, die der Versorgung von Zellen und Gewebe mit Nährstoffen dient, aber auch Abfallstoffe und Krankheitserreger (z.B. Bakterien oder Fremdkörper) zu den > *Lymphknoten* transportiert

Lymphfollikel: kugelige Kolonien von B-Lymphozyten, in denen ihre Differenzierung und Vermehrung stattfindet

Lymphknoten: kleine, linsen- bis bohnenförmige Organe, die sich an vielen Stellen des Körpers befinden und als Filterstationen für das Gewebewasser (> *Lymphe*) einer Körperregion dienen

Lymphozyten: weiße Blutkörperchen, die auf die Erkennung und Beseitigung von Bakterien und Viren spezialisiert sind

M

maligne: bösartig

Menopause: Zeitpunkt der letzten Menstruation, der meist um das 50. Lebensjahr (46-52) herum eintritt

Metastasen: Tochtergeschwulste; sie entstehen, wenn sich Tumorzellen im Körper ausbreiten (= „streuen")

Milz: in der Bauchhöhle liegendes Organ des lymphatischen Systems; dient der Vermehrung der > *Lymphozyten* und ist Speicherort für die ebenfalls zu den weißen Blutkörperchen zählenden Monozyten

Monozyten: Untergruppe der weißen Blutkörperchen; Monozyten töten Bakterien, indem sie diese „auffressen"; ein Mangel an Monozyten schwächt die Körperabwehr.

Mutation: Veränderung des Erbgutes, z.B. durch den Verlust oder die Neukombination von genetischem Material

myeloablative Therapie: hochdosierte Chemotherapie, durch die das Knochenmark und die darin enthaltenden Blutstammzellen stark geschädigt werden

N

Neutropenie: Mangel an > *Neutrophilen*

Neutrophile: Die Neutrophilen gehören zu den weißen Blutkörperchen (> *Leukozyten);* ihre wichtigste Aufgabe ist die Abwehr von Bakterien und Pilzinfektionen.

NK-Zellen: natürliche Killerzellen, die zu den Lymphozyten gehören. Tumorzellen und virusinfizierte Zellen können durch NK-Zellen erkannt und abgetötet werden

nodal: den Lymphknoten betreffend

Non-Hodgkin-Lymphom: Unter diesem Begriff werden alle malignen Lymphome zusammengefasst, die kein Hodgkin Lymphom sind.

P

Pathologe: Arzt, der Gewebe und Zellen auf krankhafte Veränderungen untersucht

Polyneuropathie: Erkrankung der peripheren Nerven als mögliche Nebenwirkung einer > *Chemotherapie*, die sich als Empfindungsstörung (Kribbeln, Stechen, Taubheitsgefühle) oder Schmerz in Füßen und Händen äußern kann

progredient: fortschreitend

Protein: > *Eiweiß*

R

Radioimmuntherapie: Behandlungsansatz, durch den bestimmte Zellarten mittels an einen Antikörper gekoppelte Strahlen bekämpft werden

Randomisierung: zufällige Verteilung von Patienten auf die verschiedenen Therapien (= Arme) innerhalb einer Studie

refraktär: Therapie-unempfindlich bzw. durch Therapien nicht beeinflussbar

Remission: Rückgang einer Erkrankung bzw. ihrer Symptome, z.B. Verringerung der Tumormasse; von kompletter Remission (= Vollremission) spricht man, wenn die Krankheit nicht mehr nachzuweisen ist, von partieller Remission (= Teilremission), wenn sich die Erkrankung deutlich zurückgebildet hat, aber noch nachweisbar ist.

Rezidiv: Rückfall, Wiederauftreten einer Erkrankung

S

Spermakryokonservierung: das Aufbewahren von Sperma durch Einfrieren (zum Beispiel vor Chemotherapien oder Bestrahlungen)

Staging, initiales: (erste) Bestimmung des Erkrankungsstadiums

Stammzellapherese: Verfahren, um Blut(stamm)zellen eines Spenders aus dem zirkulierenden Blut zu gewinnen; die übrigen Bestandteile des Blutes werden in den Kreislauf zurückgegeben.

Stammzellen: noch unspezialisierte Zellen, die sich zu verschiedenen Zelllinien des Körpers weiterentwickeln können und sich durch Zellteilung ständig selbst erneuern

Stammzelltransplantation: Verfahren, bei dem nach einer speziellen Vorbehandlung Knochenmark oder Blutstammzellen von einem Fremd- bzw. Familienspender (> *allogen*) oder vom Patienten selbst (> *autolog*) übertragen werden

Symptom: Krankheitszeichen

T

T-Lymphozyten (auch T-Zellen): Unterform der Lymphozyten, die sich in der Thymusdrüse entwickeln und die Aktivitäten anderer Abwehrzellen (z. B. > *Granulozyten*) steuern

Therapie: Behandlung, Behandlungsverfahren

Thrombozyten: > *Blutplättchen;* kleinste Form der Blutkörperchen; sie haben die Aufgabe, die Blutgerinnung aufrecht zu erhalten

Thrombozytopenie: Mangel an Blutplättchen (> Thrombozyten) im Blut; fällt der Wert unter 150.000 Thrombozyten pro Mikroliter Blut, spricht man von Thrombozytopenie.

Thymusdrüse: ein zum lymphatischen System gehörendes Organ, das unterhalb der Schilddrüse angesiedelt und Teil des körpereigenen Abwehrsystems ist

Tochterzellen: jene Zellen, die nach einer Zellteilung aus einer Ausgangszelle entstanden sind

Translokation: Veränderung der genetischen Information, indem Genabschnitte zwischen zwei > *Chromosomen* ausgetauscht werden; in einigen Fällen kann sich ein ganzes Chromosom an ein anderes anlagern.

Transplantation: Übertragung von Gewebe, Organen oder Zellen auf einen anderen Menschen

Tumor: Schwellung; Zellwucherungen, die im gesamten Körper auftreten können; können sowohl gutartig (= benigne) als auch bösartig (= maligne) sein

Tumormarker: im Blut oder anderen Körperflüssigkeiten messbare Substanzen, die bei Tumorerkrankungen in erhöhter Konzentration auftreten können

V

Vincristin: chemotherapeutischer Wirkstoff, der zur Behandlung von Krebs eingesetzt wird

W

Wachstumsfaktoren: Medikamente, mit denen der Anstieg der Blutzellen nach einer Chemotherapie oder vor einer Stammzelltransplantation hervorgerufen werden kann

Watch & Wait-Strategie (= dt. beobachten und abwarten): Verzicht auf den sofortigen Beginn der Therapie, zugunsten einer engmaschigen Kontrolle des Krankheitsverlaufs

Z

Zelle: kleinste lebensfähige Einheit des Körpers mit Zellkern und Zellkörper, äußerlich begrenzt durch die Zellmembran. Der Zellkern enthält das Erbmaterial *(> Chromosom);* Zellen sind meist in > *Geweben* mit spezialisierter Funktion organisiert und vermehren sich durch Teilung.

Zytostatika: Medikamente, die die Zellteilung verhindern bzw. erheblich stören und/oder Zellen abtöten

Kompetenznetz
Maligne Lymphome

www.lymphome.de