

Radioonkologie und Strahlentherapie – Non-Hodgkin-Lymphom

Vorkommen, Ursachen und Einteilung der Lymphome

Das Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) ist ähnlich wie das Hodgkin-Lymphom, das in der Aprilausgabe 2016 von DER PATIENT vorgestellt worden ist, eine relativ seltene Krebserkrankung der Lymphknoten und der lymphatischen Gewebe im menschlichen Körper.

Pro Jahr erkranken etwa 10 von 100.000 Menschen an Non-Hodgkin-Lymphomen. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen. Die meisten NHL treten im höheren Lebensalter über 70 Jahre auf, manche NHL-Arten betreffen jedoch typischerweise junge Menschen. Vom Hodgkin-Lymphom wird es dadurch unterschieden, dass im histologischen Präparat zwar auch entartete und aus dem Lymphgewebe stammende Zellen sichtbar sind, aber keine charakteristischen „Hodgkin“- und „Reed-Sternberg-Zellen“.

Als Ursache oder begünstigende Faktoren für die Erkrankung an einem NHL gelten verschiedene Immunde-

fekte, Autoimmunerkrankungen, Virusinfekte oder auch bakterielle Infektionen sowie krebserregende chemische Substanzen, darunter auch Tabakrauch. NHL-Erkrankungen nach beruflichem Umgang mit Benzol werden in Deutschland als Berufserkrankung anerkannt.

Anhand der Abstammung der NHL-Zellen aus den B-Zellen oder den T-Zellen des Immunsystems unterscheidet man die beiden großen Gruppen der (häufigeren) B-Zell-NHL und der (selteneren) T-Zell-NHL. Diese werden wiederum in (unreife) Vorläufer- und reife NHL unterteilt. Je unreifer die Lymphome, desto aggressiver sind sie in der Regel in ihrem Wachstum. In der Praxis hat sich eine klinische Einteilung in die drei Gruppen der indolenten (eher langsam wachsenden), aggressiven und sehr aggressiven NHL bewährt.

Stadieneinteilung und Therapieprinzipien der NHL

Im Allgemeinen werden die



Aggressives, ALK-negatives T-Zell-NHL der Haut

NHL, wie das Hodgkin-Lymphom, nach der Ann-Arbor-Klassifikation in vier Krankheitsstadien eingeteilt. Für einige Unterformen gibt es weitere spezielle Untereinteilungen.

NHL können in nahezu allen Organen und Geweben des Körpers vorkommen. Da NHL sich sehr vielfältig in ihrem Krankheitsbild und ent-

sprechend unterschiedlich in ihrer Therapie und Prognose darstellen, muss man die einzelnen Formen gesondert betrachten. Um jedem Patienten die optimale Therapie zukommen zu lassen, wird empfohlen, die Behandlung möglichst im Rahmen von aktuellen Studien vorzunehmen.

Grundsätzlich gelten Lymphome als schlecht chirurgisch behandelbar, da sie sich nicht durch Entfernung einzelner Lymphknoten oder Organe heilen lassen. Hauptsächlich kommen daher die Chemotherapie, die Immuntherapie und die Strahlentherapie zum Einsatz. Die Rolle der Chirurgie beschränkt sich in der Regel auf die Entfernung eines befallenen Lymphknotens oder die Biopsie aus einem befallenen Gewebe zur mikroskopischen und feingeweblichen Untersuchung. Anhand dieses histologischen Ergebnisses und des Ausbreitungsmusters im Körper muss dann über die Art und die Abfolge der Therapie entschieden werden.

Dr. Voica Ghilescu
Dr. Eilsge Schrade

Glossar:

- B-Zellen:** Bestandteil der Leukozyten (weiße Blutkörperchen, die Antikörper bilden)
- Burkitt-Lymphom:** einer der am schnellsten wachsenden Tumore
- Extranodal:** außerhalb von Lymphknoten
- Haarzell-Leukämie:** seltene Form der Leukämie
- Histologisches Präparat:** Gewebeprobe, die in einem Labor auf krankhafte Gewebeeränderungen mikroskopisch untersucht wird
- Immunozytom / Marginalzonenlymphom:** seltenes Lymphom im Lymphknoten
- Lymphoblastische Leukämie:** Form einer akuten Leukämie
- Mantelzell-Lymphom:** Seltene Erkrankung, überwiegend im mittleren bis höheren Lebensalter
- Mycosis fungoide:** Non-Hodgkin-Lymphom, vorwiegend der Haut
- Plasmozytom:** Krebserkrankung des Knochenmarks
- Reed-Sternberg-Zellen:** außergewöhnlich geformte mehrkernige Zellstrukturen – Hinweis auf eine Hodgkin-Lymphom-Erkrankung als Abgrenzung zum Non-Hodgkin-Lymphom
- Thymus:** zweilappiges Organ - Teil des lymphatischen Systems und somit des Immunsystems
- T-Zellen:** Bestandteile der weißen Blutzellen, die der Immunabwehr dienen
- Lymphoblastische Leukämie:** akute Leukämie

Klinische Einteilung der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)

B-ZELL-LYMPHOM

- **Indolente B-Zell-NHL:**
- B-CLL
- Immunozytom
- Haarzell-Leukämie
- Marginalzonenlymphome (extranodal, nodal, Milz)
- Follikuläre Lymphome Grad I, II
- **Aggressive B-Zell-NHL:**
- Plasmozytom
- Mantelzell-Lymphom
- Follikuläres Lymphom Grad III
- Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
- Mediastinales B-Zell-Lymphom
- **Sehr aggressive B-Zell-NHL:**
- B-Zell-Vorläufer-lymphoblastische Leukämie/Lymphom
- Burkitt-Lymphom
- T-ZELL-LYMPHOM**
- **Indolente T-Zell-NHL:**
- T-CLL
- Mycosis fungoides
- **Aggressive T-Zell-NHL:**
- Großzellig anaplastisches T- und Null-Zell-Lymphom
- **Sehr aggressive T-Zell-NHL:**
- T-Zell-Vorläufer-lymphoblastische Leukämie/Lymphom
- Burkitt-Lymphom

Stadieneinteilung und Kriterien des NHL nach der Ann-Arbor-Klassifikation

- **Stadium I:** Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I N) oder Vorliegen eines einzigen oder lokalisierten extranodalen Herdes (I E) - Hals-, Achselhöhlen- oder Leisten-Lymphknotenvergrößerungen sowie Leber- oder Milzvergrößerungen gelten als je eine Region
- **Stadium II:** Befall von zwei oder mehr Lymphkno-

tenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II N) oder Vorliegen eines extranodalen Herdes und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II NE)

- **Stadium III:** Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III N) oder Befall von lokalisierten extranodalen Herden und Lymphknotenbefall, sodass ein Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells vorliegt
- **Stadium IIIA:** Lokalisation unterhalb des Zwerchfells, beschränkt auf Milz, zöliakale und/oder paraaortale (obere Bauch-) Lymphknoten allein oder gemeinsam
- **Stadium IIIB:** Lokalisation unterhalb des Zwerchfells mit Beteiligung paraaortaler, mesenterialer, iliakaler und/oder Leisten-Lymphknoten allein oder gemeinsam
- **Stadium IV:** Disseminierter (ausgedehnter) Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknoten - zum lymphatischen Gewebe gehören Lymphknoten, Milz, Thymus, Lymphgewebe des Rachens in der Zungen-, Gaumen- und den Rachenmandeln sowie Blinddarm, alle anderen Organe sind „extralymphatisch“

Zusatz A: Keine unter B genannten Symptome
Zusatz B: Eines oder mehrere der folgenden drei Allgemeinsymptome:

- Nicht anderweitig erklärbares Fieber über 38° C
- Nicht anderweitig erklärbarer Nachtschweiß mit Wäschewechsel
- Nicht anderweitig erklärbarer Gewichtsverlust von mehr als 10 % des Körpergewichtes innerhalb von sechs Monaten

Radioonkologie und Strahlentherapie Non-Hodgkin-Lymphom

Non-Hodgkin-Lymphom – Fallbeispiel

Frau M. hatte bereits im Alter von 44 Jahren einen Knoten in der rechten Leiste bemerkt, der damals operativ entfernt wurde. Es fand sich ein indolentes B-Zell-NHL vom Typ des follikulären Lymphoms Grad II. Die CT-Untersuchungen zeigten weitere vergrößerte Lymphknoten im Bauchraum. Leider fanden sich aber auch in der Knochenmarkbiopsie follikuläre Lymphomzellen. Somit handelte es sich bereits bei Diagnose um ein fortgeschrittenes, nicht heilbares NHL im Stadium IV.

Sie erhielt in jeweils dreiwöchigen Abständen sechs Zyklen der damals üblichen Polychemotherapie mit „CHOP“, bestehend aus vier verschiedenen Zytostatika. Nachdem keine Lymphome mehr sichtbar waren, wurde die Behandlung kurzzeitig mit der Hormonsubstanz „Interferon A“ fortgesetzt, diese verfrügte die Patientin schlecht, woraufhin die Therapie beendet wurde.

Knapp ein Jahr später bildete sich ein neuer Lymphom-Herd an der linken Oberschenkelinnenseite. Dieser wurde erfolgreich mit dem Zytostatikum „Chlorambucil“ behandelt. Dieses Medikament kam in den nächsten neun Jahren noch zweimal zum Einsatz, stets verschwanden die Lymphom-Herde.

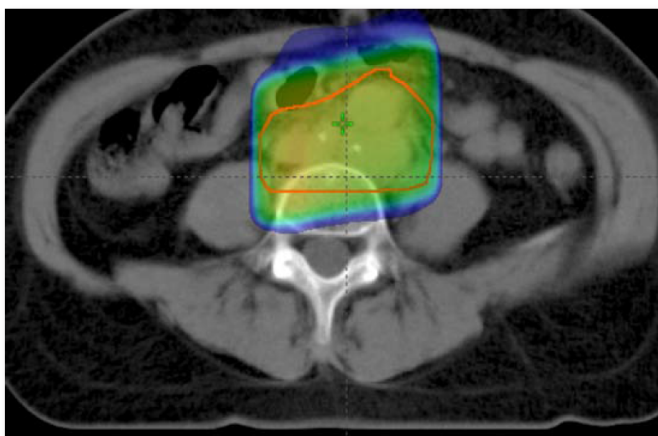
Rückblickend ließ sich Frau M.s Erkrankung der Augen ein Jahr vor Ausbruch der Lymphomkrankung auch durch das NHL erklären: Es handelte sich um eine sogenannte Endokrine Orbitopathie, die damals erfolgreich durch Bestrahlung der hinteren Augenhöhlen gestoppt werden konnte. Diese Autoimmunerkrankung, bei der sich Antikörper-/Antigenkomplexe an den Augenmuskeln niederlassen und

diese zum Anschwellen bringen, sodass die Augen stark hervortreten, ist eigentlich eine Erkrankung der Schilddrüse, die wiederum durch eine Lymphom-Erkrankung hervorgerufen werden kann.

Im Alter von 55 Jahren, also elf Jahre nach Erstdiagnose, wurde wegen erneuten NHL-Befalls der Lymphknoten in linker Leiste und linkem Becken eine vierwöchige Bestrahlung dieser Region durchgeführt. Sowohl die Lymphknotenvergrößerungen als auch die Schwellung des linken Beines bildeten sich dadurch gut zurück. Nebenwirkungen der Strahlentherapie traten nicht auf.

Kurze Zeit später traten erneut Lymphom-Herde an zahlreichen Körperstellen auf, das Knochenmark war wieder betroffen und auch die Milz. Inzwischen stand mit den Antikörperarzneistoff „Rituximab“ eine neue effektive Therapiemöglichkeit zur Verfügung. Frau M. erhielt ambulant sechs Zyklen einer sehr gut verträglichen Immun-Chemotherapie mit „Rituximab“, „Bendamustin“ und „Prednisolon“ bei ihrem Onkologen. Obwohl fast alle Lymphomabsiedlungen dadurch verschwanden, musste wenige Monate später eine Bestrahlung von Lymphknoten entlang der Bauchschlagader erfolgen und kurz darauf auch entlang der Brustwirbelsäule, weil sie der Patientin Schmerzen verursachten. Die Antikörpertherapie mit „Rituximab“ wurde alle drei Wochen als ambulante Infusion fortgesetzt. Die Bestrahlung bereitete Frau M. vorübergehend Übelkeit, die Schmerzen waren aber schon bald vollständig abgeklungen.

Gut ein Jahr später, im März 2012 bemerkte Frau M. tastbare Lymphknoten in der linken Achselhöhle. Diese wurden wieder über einen Zeitraum von vier Wo-



Bestrahlung der befallenen paraaortalen Lymphknoten (neben der Bauch-Schlagader)

chen täglich bestrahlt und bildeten sich auch dieses Mal zurück. Allerdings waren schon wieder Lymphknotenvergrößerungen in beiden Leistenbeugen tastbar. Da es Frau M. gut ging und die bisherigen Therapien immer rasch geholfen hatten, erhielt sie von Juli bis September 2012 nochmals eine Immun-Chemotherapie mit den bewährten Substanzen „Rituximab“ und „Bendamustin“. Der Onkologe konnte anschließend im Ultraschall einen nahezu kompletten Größenrückgang der Lymphknoten dokumentieren.

Im Februar 2013 waren wieder Lymphknotenvergrößerungen in der linken Leiste und in den linken Beckenlymphbahnen Ursache für eine leichte Schwellung des linken Beines. Die Bestrahlung in dieser Region wurde daher wiederholt. Noch während dieser Strahlentherapie begannen starke Schmerzen in der Lendenwirbelsäule, die über das Gesäß in beide Beine ausstrahlten. Die Computertomographie zeigte, dass auch im Bauchraum und im Brustkorb die Lymphom-Herde wieder gewachsen waren. Die Blutwerte verschlechterten sich. Sowohl die roten, als auch die

weißen Blutkörperchen und die Blutplättchen waren verringert, ein Zeichen der Lymphom-Ausbreitung im blutbildenden Knochenmark. Frau M. bemerkte dies an einer raschen Erschöpfung bei Anstrengung, ihre sportlichen Aktivitäten musste sie deutlich reduzieren, auch die Hausarbeit ging ihr nicht mehr in gewohntem Tempo von der Hand.

Bei der rasch fortschreitenden Erkrankung wurde nochmals ein vergrößerter Lymphknoten entfernt und vom Pathologen untersucht. Es bestätigte sich der Verdacht, dass nun eine Umwandlung in ein hoch aggressives NHL stattgefunden hatte. Frau M. wurde in der Hämatologie der Universität Ulm stationär aufgenommen. Die Krankheit war aber nicht mehr zu stoppen. Sie starb dort kurze Zeit später an den Folgen dieser Erkrankung im Alter von 61 Jahren, mehr als 17 Jahre nach Diagnose einer von Anfang an als unheilbar eingestuften Lymphomkrankung.

Bis sechs Monate vor ihrem Tod konnte Frau M. ein gutes Leben genießen. Sie unternahm viele Reisen, brauste mit ihrem roten

Cabriolet über die Alb, gewann Golfturniere und verliebte sich sogar neu.

Dieses Beispiel zeigt, dass die indolenten NHL in den fortgeschrittenen Stadien zwar nicht

heilbar sind, aber über viele Jahre kontrolliert verlaufen und wie eine chronische Krankheit behandelt werden können.

Dr. Voica Ghilescu
Dr. Eilsge Schrade

Radioonkologie und Strahlentherapie Arten des NHL

Beispiele und Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphome

In der Klinik und Praxis für Strahlentherapie und Radioonkologie Heidenheim werden Patienten mit dem Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) behandelt. Die häufigsten sind folgende drei NHL-Arten: Das folliculäre Lymphom, das MALT-Lymphom des Magens und das diffus großzellige B-Zell-NHL.

Zu den bekanntesten „NHL-Vertretern“ gehören das Plasmazytom und die chronische lymphatische Leukämie (CLL). Beide werden jedoch üblicherweise als eigenständige Erkrankungen gesehen und werden daher ein anderes Mal hier vorgestellt werden.

Das folliculäre Non-Hodgkin-Lymphom

Folliculäre Lymphome stellen B-Zell-NHL dar, die in der Regel in den Lymphknoten entstehen und von dort aus wachsen und sich ausbreiten. Es gibt die eher langsam wachsenden folliculären Lymphome Grad I und II, welche zu den indolenten NHL gezählt werden. Sie können in den Frühstadien durch eine alleinige Strahlentherapie geheilt werden und selbst in weit fortgeschrittenen Stadien über lange Zeit wie eine chronische Erkrankung unter Erhalt guter Lebensqualität behandelt werden.

Indolente folliculäre Lymphome in den frühen Stadien, die auf wenige Lymphknoten oder einzelne Organe begrenzt sind, werden mit einer relativ gering dosierten und gut verträglichen lokalen „involved field“-Bestrahlung effektiv behandelt. 85 % der Patienten im Stadium I sind nach zehn Jahren anhaltend krankheitsfrei und gelten als geheilt.

Leider werden über 80 % der folliculären Lymphome erst im fortgeschrittenen Stadium Grad III und IV entdeckt. Sie fallen meist durch schmerzlo-

se Lymphknotenvergrößerungen oder Folgen eines Knochenmarkbefalls wie Blutarmut oder geschwächte Immunabwehr auf. Wie beim Hodgkin-Lymphom kann auch eine B-Symptomatik (Gewichtsabnahme, Fieber und Nachtschweiß) zur Diagnose führen. Folliculäre Lymphome in fortgeschrittenen Stadien gelten als nicht mehr heilbar und müssen nur dann mit Chemotherapie behandelt werden, wenn Symptome auftreten. Die klassische Chemotherapie mit „CHOP“ (eine Viererkombination aus verschiedenen Zytostatika) ist durch den zielgerichteten Antikörper „Rituximab“ zur Immun-Chemotherapie ergänzt und dadurch deutlich wirksamer geworden. „Rituximab“ wird im Falle eines Rückfalls der Erkrankung und als Erhaltungstherapie allein oder in Kombination mit anderen Zytostatika erfolgreich eingesetzt.

Die Strahlentherapie wird immer dann erforderlich, wenn einzelne Lymphknotenvergrößerungen Komplikationen bereiten, beispielsweise einen Lymphstau verursachen oder auf Nerven drücken und Schmerzen bereiten. In dieser Situation kann eine gezielte Bestrahlung die Symptome oft vollständig beheben.

Das diffus großzellige B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom:

Das diffus großzellige B-Zell-Lymphom ist die häufigste bösartige Erkrankung des lymphatischen Systems. Es geht von den reifen B-Zellen aus. Unbehandelt führt es rasch zum Tod. Charakteristisch sind rasch fortschreitende Lymphknotenvergrößerungen und/oder extranodaler Organbefall. Ein Teil der Patienten leidet unter einer B-Symptomatik. Die individuelle Prognose kann mit Hilfe des Internationalen Prognostischen

Index (IPI) abgeschätzt werden.

IPI

- Alter > 60 Jahre
 - Krankheitsausbreitung Stadium III oder IV
 - mehr als ein extranodaler Herd
 - schlechter Allgemeinzustand
 - Erhöhte LDH-Konzentration im Serum
- Je mehr Punkte zutreffen, desto schlechter die Prognose:
- niedriges Risiko (0-1 Punkte): 5-Jahres-Überlebensrate 73 %
 - niedrig-intermediäres Risiko (2 Punkte): 5-Jahres-Überlebensrate 51 %
 - hoch-intermediäres Risiko (3 Punkte): 5-Jahres-Überlebensrate 43 %
 - hohes Risiko (4-5 Punkte): 5-Jahres-Überlebensrate 26 %

Mit dem Ziel der Heilung erfolgt eine Behandlung mit sechs bis acht Zyklen Immun-/Chemotherapie mit „CHOP“ und dem Antikörper „Rituximab“ (R-CHOP). Im Falle großer Lymphknotenpakete, den sogenannten „bulk“-Lymphomen oder bei Restlymphomen nach der Immun-Chemotherapie wird eine gezielte Bestrahlung dieser Bereiche angeschlossen. Die Heilungsrate von Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom liegt somit mittlerweile bei 60 bis 70 %.

Manche Patienten können durch eine Knochenmarkzell-Transplantation geheilt werden. Diese sehr belastende Therapie können nur junge und sonst gesunde Patienten erhalten, die innerhalb von Studien behandelt werden und nach einer Hochdosis-Chemotherapie durch die Transplantation eine Chance auf Heilung bekommen.

Das MALT-Lymphom des Magens

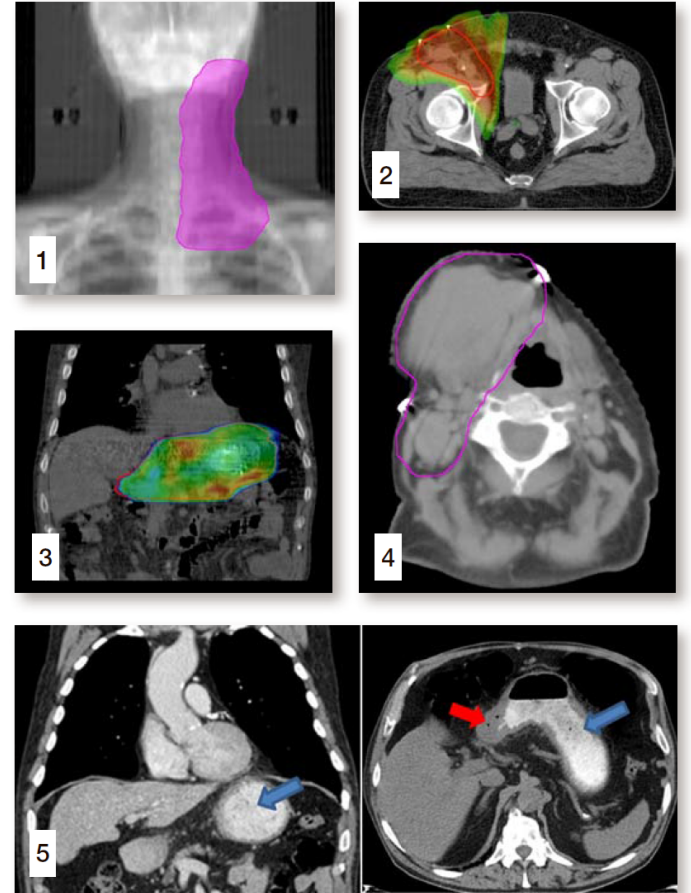
Eine etwas anders zu be-

handelnde Form des NHL ist das Mucosa-Associated Lymphoma Tissue-Lymphom, kurz MALT-Lymphom. Es kann in den verschiedensten Schleimhäuten (Mucosa) des Körpers auftreten. Am häufigsten findet man es in der Magenschleimhaut, daher soll es hier vorgestellt werden.

Das MALT-Lymphom des Magens kann im Gegensatz zu den Magen-Karzinomen ohne Operation geheilt werden! Eine Infektion mit dem seltsamen Magenbakterium *Helicobacter pylori*, das trotz der aggressiven Magensäure in der Magenschleimhaut überleben kann, verursacht nicht nur Magenschleimhautentzündungen, sondern auch die seltenen MALT-Lymphome. In bis zu 90 % der MALT-Lymphom-Fälle wird eine Besiedelung mit *Helicobacter pylori* gefunden. Daher erfolgt als erste Maßnahme, bei Nachweis eines MALT-Lymphoms des Magens, eine antibiotische Behandlung der *Helicobacter*-Infektion. Allein durch diese Therapie können vollständige Abheilungen der indolenten MALT-Lymphome im Stadium I beobachtet werden. Bei Resten des Lymphoms oder bei Rückfällen wird eine Bestrahlung des Magens und seiner Lymphabflusswege durchgeführt, ebenso bei MALT-Lymphomen ohne *Helicobacter*-Infektion und bei indolenten MALT-Lymphomen im Stadium II. Die Operation kommt nur noch im Falle unstillbarer Blutung oder bei lymphombedingter Verengung des Magens in Betracht.

Bei fortgeschrittenen indolenten MALT-Lymphomen im Stadium III und IV ist keine Heilung möglich, sodass nur im Falle von Symptomen eine Behandlung erfolgt.

Aggressive MALT-Lymphome



- 1: Beispiel einer Involved-field-Bestrahlung bei linksseitigem Hals-Lymphknotenbefall.
- 2: Beispiel einer Involved-field-Bestrahlung bei rechtsseitigem Leisten-Lymphknotenbefall nahe des Hüftgelenks, innerhalb der roten Linie wird das volle Bestrahlungsvolumen eingesetzt, im grün gekennzeichneten erfolgt eine Dosisverteilung mit guter Schonung des Hüftgelenks.
- 3: Bestrahlungsvolumen mit Magen und Lymphabflüssen.
- 4: Diffus großzelliges NHL der rechten Hals-Lymphknoten. Innerhalb der violetten Linie sind rechts vergrößerte und „verbackene“ Lymphknotenpakete erkennbar.
- 5: MALT-Lymphom des Magens: blaue Pfeile: Magen - roter Pfeil: verdickte Magenwand.

des Magens werden, analog zum diffus großzelligem NHL, mit einer primären Immun-Chemotherapie in kurativer Zielsetzung behandelt und anschließend bestrahlt.

Für die Patienten bietet der Verzicht auf eine Operation den großen Vorteil, dass sie ihren

Magen behalten und sich wieder normal ernähren können. Die Prognose für Patienten mit MALT-Lymphomen fällt überwiegend gut aus. Über alle Stadien hinweg beträgt die Überlebensrate nach fünf Jahren 80 %.

Dr. Voica Ghilescu
Dr. Elsga Schrade