

## Neues in Diagnostik und Klassifikation

Neue molekulargenetische Marker ermöglichen über die Pathologie hinaus eine weitere Differenzierung von Lymphomen. Im letzten Jahr gab es aufgrund neuer Erkenntnisse ein Update der Lymphomklassifikation der WHO [1]. Kurz zusammengefasst: Es gibt jetzt noch mehr Lymphom-Typen und Subtypen. Insgesamt ist die Klassifikation genetischer geworden, sodass manche Diagnosen nur noch mit Hilfe von Gensonden zu stellen sind. Die Bedeutung der Morphologie hat demgegenüber abgenommen, wie Prof. Dr. Peter Möller, Ulm, ausführte.

Manche Diagnosen können auch nur im klinischen Kontext gestellt werden. Dies gilt z. B. für die neue Entität des „duodenalen follikulären Lymphoms“. Um diese Diagnose zu stellen, muss der Pathologe wissen, dass der Patient sonst keine Manifestation hat. Denn ein rein duodenales follikuläres Lymphom kann jahrelang persistieren und muss nicht

behandelt werden. Anders ist dies, wenn das Duodenum nur einer von mehreren Manifestationsorten ist. Neu in der Klassifikation ist auch die „In situ follikuläre Neoplasie“. Darunter versteht man eine pathologische Expression von BCL2 in einem Keimzentrum, während andere noch unverändert sind.

Für das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom wird als neuer ungünstiger prognostischer Marker die Koexpression von MYC und BCL2 genannt. Und bei etwa 70% der Patienten mit Burkitt-Lymphom findet sich eine ID3-Mutation, die es erlaubt, das Burkitt-Lymphom von anderen MYC-positiven Lymphomen abzugrenzen. Da aber 30% der Burkitt-Patienten diesen Marker nicht aufweisen, gibt auch ID3 keine Sicherheit. Deshalb kommt man bei fast allen großzelligen Lymphomen in der Klassifikation nicht mehr ohne EBV-Test aus. Insgesamt ist die Differenzierung eines DLBCL von einem Burkitt-Lymphom durch diese neuen Marker und durch Bildung neuer Subklassen schwieriger geworden. Die immunhistochemische Subklassifizierung von DLBCL in ABC, GCB und non-GC ist nach wie vor erforderlich. Sie scheint zwar prognostisch nicht relevant zu sein, besitzt aber tumorbiologische Bedeutung. „Trotz aller Fortschritte in der Molekulargenetik wird die histomorphologische Diagnose durch ein mikroskopisch geschultes Auge nicht verzichtbar werden“, schloss Möller.

1. Blood 2016;127:2375–2390



Wirksamkeit und der Akuttoxizität war ein Schema mit 8 x R-CHOP-21. Beide werden in der ESMO-Leitlinie für ältere Patienten empfohlen. In Deutschland wird die erste Variante bevorzugt, da sie aufgrund der geringeren Chemotherapie-Gesamtdosis Vorteile in der kardialen Langzeittoxizität bietet. Psychologisch wichtig für die Patienten ist auch das Argument, dass die Zeit unter Chemotherapie nur 10 Wochen anstatt 21 Wochen beträgt.

Probleme machte in der Kombination vor allem Vincristin, das im sechsten Zyklus nur noch ein Fünftel der Patienten bekam. Vor allem die ausgeprägte Neurotoxizität war daran schuld. Ob das neue liposomale Vincristin hier einen

Vorteil bringt, wird in der OPTIMAL>60-Studie untersucht. Die Patienten erhalten entweder das R-CHOP-14-Schema oder ein optimiertes R-CHOP-14-Schema mit R-Konsolidierung (Opti-R-CHOP-14) bzw. R-CHLIP-14 oder Opti-R-CHLIP-14. Eine Zwischenanalyse brachte einen Hinweis auf ein besseres Gesamtüberleben im Vergleich zur RICOVER-Studie. Ob der Vorteil nun auf das optimierte Rituximab oder das liposomale Vincristin zurückzuführen ist, kann die Studie erst nach der Endauswertung beantworten. Die Studie hat zusätzlich auch das Bestrahlungsschema geändert: Die Bestrahlung bei bulky disease wird nach 6 Zyklen nur noch fortgeführt, wenn der

„bulk“ im PET noch nachweisbar ist. Die Zwischenanalyse zeigte, dass diese Modifikation für die Patienten keinen Nachteil brachte – bei einer um 40% geringeren Strahlendosis.

### PET als Entscheidungshilfe

Versucht wird ebenfalls, die prognostisch beste Subgruppe der Älteren mit aaIPII (für das Alter) ohne bulky disease mit einem Regime aus zunächst 4 Zyklen R-CHOP oder R-CHLIP zu behandeln. Die restlichen zwei Zyklen plus Bestrahlung befallener Lymphknoten werden nur noch dann gegeben, wenn der PET-Befund noch positiv ist. Patienten mit negativem PET erhalten nur noch 4 x R. Und dies waren immerhin 80% der Patienten. Auch diese Patienten waren prognostisch besser dran als diejenigen in der RICOVER-Studie und erreichten eine Lebenserwartung, die nahe an die gleichaltriger Gesunder herankam, wie eine Zwischenanalyse zeigt. Therapieassoziierte Todesfälle konnten von 6% auf < 2% gesenkt, die Strahlendosis um 40% vermindert werden. Leider muss diese PET-gesteuerte Strategie im Moment noch auf den Einsatz in der Studie beschränkt werden, weil sich der G-BA weigert, die PET-Untersuchung in diesem Zusammenhang für die Vergütung anzuerkennen, bevor die Studie endgültig publiziert ist, bedauerte Pfreundschuh, der dafür kein Verständnis hat: „Eigentlich würden die Krankenkassen durch den Einsatz des PET unter dem Strich sparen, durch weniger Chemo- und Radiotherapie!“

Von den neuen Medikamenten sind in den letzten Jahren einige beim diffusen großzelligen B-Zelllymphom (DLBCL) gescheitert. Dazu gehören Bortezomib und Obinutuzumab. Hoffnungen verbindet man noch mit Everolimus, Ibrutinib, Venetoclax und Nivolumab, jeweils in Kombination mit R-CHOP, mit dem CD19-Antikörper-Konjugat Polatuzumab Vedotin, dem CD3/CD19-Antikörper Blinatumomab und mit CAR-T-Zellen, die mit einem chimären Antikörper gegen CD-19 beladen sind.

Dr. med. Angelika Bischoff

• DGIM-Kongress 2017, Mannheim, 29. April bis 2. Mai 2017