

Ingo Meuthen (Leiter des Schwerpunktes Hämatologie-Onkologie)

Arno Dormann (Chefarzt der Medizinischen Klinik Holweide)

Bösartige Erkrankungen des blutbildenden Systems

(Maligne hämatologische Erkrankungen)

Vorbemerkung

Die Häufigkeit hämatologischer Malignome erreicht in Europa ca. 20/100 000 Einwohner pro Jahr. Damit repräsentieren sich diese Erkrankungen als vierthäufigster Krebstyp. Die im Folgenden angegebenen Daten zur Erkrankungshäufigkeit beziehen sich auf westliche Länder.

Bösartige hämatologische Systemerkrankungen haben ihren Ursprung in der Knochenmarksstammzelle od. ihren Entwicklungsstufen bis hin zu den Zellen, die wir im Blut, Knochenmark (KM) od. Lymphknoten finden. Einige der Erkrankungen, wie beispielsweise Non-Hodgkin-Lymphome, werden in den letzten Jahren häufiger, die Ursachen dafür sind nicht genau bekannt.

Hämatologische Malignome sind medizinisch so bedeutend, weil das Verständnis ihrer Zell- u. Molekularbiologie, ihre Entstehung und Krankheitsverläufe, ihre Diagnostik und Therapie, Modellcharakter für viele andere Krebsformen haben. Bei beinahe allen erwähnten Erkrankungen gehört es heute zu unserem diagnostischen Standard, eine Analyse der Oberflächenmarker der Tumorzellen (FACS-Analyse aus Blut bzw. KM und /oder betroffenem Gewebe), sowie eine zytogenetisch und teilweise molekulargenetische Untersuchung zu erstellen. Daraus werden entscheidende prognostische und therapeutische Konsequenzen abgeleitet.

Wir werden uns im Folgenden bemühen, Ihnen die häufigsten bösartigen Erkrankungen des blutbildenden System verständlich und möglichst ohne Verwendung von Fachbegriffen darzustellen (Abkürzungen sind im Text erläutert). Wir können natürlich nur Prinzipien der Erkrankungen, ihrer Diagnostik und Therapie erläutern, für Detailfragen in Bezug auf Ihre Erkrankung oder die Erkrankung eines Ihrer Angehörigen stehen wir Ihnen täglich zur Verfügung.

Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)

NHL's machen 4-5% aller bösartigen Erkrankungen aus, sie sind die fünfthäufigste Todesursache von Tumorerkrankungen. Ihre Häufigkeit hat in den letzten 40 Jahren stark zugenommen, als mögliche Ursache dafür gelten HIV-Infektionen und Umweltfaktoren. Familiäre Häufungen kommen vor.

Risikofaktoren für NHL's sind angeborene und erworbene Defekte (z. B. HIV) der Immunabwehr, Autoimmunerkrankungen und Infektionskrankheiten (wiederholte Darminfektionen in tropischen Ländern, Mageninfekte durch *Helicobacter pylori*, EBV, HTLV-1, HHV-8, Hepatitis-C). Man kann also sagen, dass jede Dauerstimulation des lymphatischen Abwehrsystems ein Risikofaktor für die Entwicklung von NHL's ist.

Die Klassifikation der NHL's richtet sich nach den WHO / REAL-Klassifikationssystemen, sie ist äußerst komplex. NHL's können, stark vereinfacht, in sehr aggressive (ähnlich den akuten Leukämien), aggressive und wenig aggressive (indolente) Formen unterteilt werden.

Das Beschwerdebild (Klinik) besteht aus Lymphknoten (LK)-Vergrößerungen, Milzvergrößerung, Organtumoren und sog. B-Symptomen (Gewichtsverlust, Fieber, Nachtschweiß = B-Stadium). Andererseits können jegliche subjektive Symptome bei LK-Schwellungen od. Organbeteiligungen fehlen (A-Stadium).

Zur Diagnostik der NHL´s sind eine feingewebliche Untersuchung (nach Probeentnahme aus LK od. befallenen Organ) und die Festlegung des Ausbreitungsstadiums (staging u. Zuordnung zu den Stadien I-IV, A od. B) erforderlich. Dazu werden, neben der körperlichen Untersuchung und der Mikroskopie des Blutausstriches, ausgedehnter Labordiagnostik, Ultraschall, Röntgen, CT´s, Skelettszintigramm, Kernspintomographie (NMR), KM-Punktion, und je nach Befallsmuster weitere diagnostische Verfahren eingesetzt. Die Prognoseabschätzung erfolgt nach dem IPI (Internationaler prognostischer Index). Häufig sind aufwendige pathologische Untersuchungen erforderlich um den genauen Typ des NHL´s festzulegen, es existieren nationale Referenzzentren zur Lymphomdiagnostik. Bei jedem Patienten sollte ein HIV-Test veranlasst werden.

Die Therapie der NHL´s ist äußerst komplex und jeweils abhängig vom Typ der Erkrankung und ihrem Ausbreitungsstadium. Die NHL´s gehören zu den am erfolgreichsten behandelbaren Tumorerkrankungen, sie sind zum Teil komplett heilbar.

Therapieprinzipien: Mono- od. Polychemotherapie, Strahlentherapie, Immuntherapie (monoklonale Antikörper), Knochenmarkstransplantation (KMT) und Kombinationen der einzelnen Therapieformen. Es gibt auch Situationen, in denen zunächst ohne Therapie abgewartet werden kann. Wenn der Patient sein Einverständnis gibt, ist die Therapie der NHL´s innerhalb von Therapiestudien sinnvoll.

Nach erfolgreicher Therapie sind regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen über Jahre erforderlich (restaging).

Chronisch lymphatische Leukämie (B-CLL)

Die CLL gehört zu den NHL (leukämisches lymphozytisches NHL, indolentes NHL – s. o.). Sie wird immer als eigenständige Erkrankung beschrieben und zeichnet sich durch einen etwas anderen Verlauf als die übrigen NHL´s aus.

Die CLL macht 25-30% aller Erwachsenenleukämien aus, es erkranken 7-8000 Menschen/Jahr, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 65 Jahren. Die Erkrankung kann familiär gehäuft auftreten.

Die CLL kann nach zytogenetischen Befunden in verschiedene Risikogruppen unterteilt werden, ihr Ausbreitungsstadium wird in den Klassifikationen nach RAI od. Binet festgelegt.

Klinik:

CLL-Patienten haben entweder keinerlei Symptome od. sie leiden unter den oben beschriebenen B-Symptomen. Es können Beschwerden od. Organfunktionsstörungen durch LK-Schwellungen od. eine Vergrößerung von Leber u. Milz entstehen.

Die Diagnose wird aus dem Blutausstrich, der FACS-Analyse, einer zytogenetischen Untersuchung und aus dem KM-Befund gestellt. Betroffene LK-Stationen, die Milz- u. Lebergröße werden durch den Tastbefund und durch bildgebende Verfahren bestimmt. Eine LK-Entnahme kann bei diagnostischer Unsicherheit entscheidend weiterhelfen.

Therapie:

Bis auf wenige jüngere Patienten, bei denen bei ungünstiger Prognose eine KMT durchgeführt werden kann, ist das Therapieziel palliativ (Lebensverlängerung ohne Heilung). Die meisten CLL-Patienten haben eine günstige Prognose und überleben Jahre bis Jahrzehnte, oft zunächst ohne jegliche spezifische Behandlung. Fludarabin ist ein sehr erfolgreiches Chemotherapeutikum bei dieser Erkrankung, daneben stehen eine große Auswahl anderer Chemotherapeutika und 2 monoklonale Antikörper für eine alleinige od. mit Chemotherapie kombinierte Immuntherapie zur Auswahl.

M. Hodgkin

An einem M. Hodgkin erkranken in europäischen Ländern jährlich ca. 7500 Patienten.

Risikofaktoren: Familiäre Häufungen kommen vor. Es besteht ein Zusammenhang mit Epstein-Barr-Virus-Infektionen (EBV), jedoch kein unmittelbarer Zusammenhang mit HIV.

Die Klassifikation der Erkrankung richtet sich nach den WHO / REAL-Klassifikationen. Das Ausbreitungsstadium wird nach Ann-Arbor (St. I-IV, A od. B – wie bei den NHL's) festgelegt.

Die Klinik entspricht der von NHL's, selten finden sich zusätzlich wellenförmiges Fieber und der sog. Alkoholschmerz in befallenen LK od. Organen.

Zur Diagnostik gelten, mit geringen Abweichungen, dieselben Prinzipien wie bei NHL's. Es existieren nationale pathologische Referenzzentren zur feingeweblichen Diagnostik. Die Prognose ist zusätzlich zu denen bei NHL's, abhängig von Risikofaktoren, die von der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (DHSG) in den letzten Jahren definiert wurden, sie richtet sich nicht nach dem IPI.

Die Therapie des M. Hodgkin ist äußerst erfolgreich und führt bei einer sehr großen Patientenzahl zur definitiven (kompletten) Heilung. Die Therapie konnte in den letzten Jahren durch die Arbeit der DHSG in bestimmten Stadien weniger aggressiv als vorher gestaltet werden. Wann immer möglich, ist eine Behandlung im Rahmen der DHSG anzustreben, anderenfalls gelten die amerikanischen und europäischen Therapieprinzipien des M. Hodgkin.

Therapieprinzipien: Polychemotherapie, RT und Kombinationen der beiden genannten Therapieformen, KMT.

Nach erfolgreicher Therapie sind regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen über Jahre erforderlich (restaging).

Akute Leukämien (AL)

Akute Leukämien entwickeln sich als Folge erworbener, seltener angeborener Veränderungen des Erbmaterials (Down-Syndrom, Bloom-Syndrom, Ataxia teleangiectatika). Es handelt sich um Erkrankungen der KM-Stammzellen, die nicht korrekt ausreifen können.

AL machen weniger als 2% aller Tumorerkrankungen aus, sind jedoch die 1. u. 2. Todesursache durch Tumorerkrankungen im Alter unter 40 Jahren.

Man unterscheidet als Hauptgruppen die akute lymphatische (ALL) und die akute myeloische Leukämie (AML). Die AML tritt bei 2, 5/100 000 Einwohner/Jahr, die ALL bei 1,3/ 100 000 Einwohner/jahr auf, das ergibt 9000 AML- und 4000 ALL-Fälle/Jahr. Die AML ist eine Erkrankung des Erwachsenen, die ALL eine Erkrankung des Kindesalters, letztere hat jedoch einen zweiten Erkrankungsgipfel bei über 60 jährigen.

Es werden AL ohne (de novo AL) und solche mit vorherigen Belastungen od.

Erkrankungen des KM unterschieden (sekundäre AL nach Chemotherapie, Strahlenexposition, MDS – s. u., Exposition gegen Chemikalien und Virusinfektionen – HTLV-1).

Klassifikation:

AL werden nach FAB (französisch-amerikanisch-britische Kooperative), zytochemisch, zytogenetisch und nach den Oberflächenmarkern von Leukämiezellen klassifiziert (FACS-Analyse).

Die Klinik ist durch den Mangel an funktionstüchtigen Blutzellen (Anämie, Infektionen, Blutungen) und durch leukämische Organinfiltrationen geprägt (LK, Milz und Lebervergrößerungen, Organtumoren). Der Erkrankungsbeginn ist häufig akut, besonders bei sek. AL auch schleichend.

Die Diagnose der AL wird durch Untersuchungen des Blutes und KM gestellt (Morphologie, Zytochemie, FACS, Molekulargenetik, Zytogenetik). Da die Erkrankungen den Patienten akut

gefährden, ist die Diagnosestellung innerhalb eines Tages nötig, um unmittelbar eine Therapie einleiten zu können.

Die Therapie der AL ist sehr erfolgreich. Ihre Pfeiler sind die Polychemotherapie und die KMT. Wenn es gelingt, die AL ganz zu eliminieren, spricht man von einer kompletten Remission (CR), gelingt das nur teilweise, von einer partiellen Remission (PR). Die Therapieprotokolle sind sehr komplex, sie beinhalten eine sog. Induktionstherapie (Einleitung einer Remission) die von einer Konsolidierungstherapie (Stabilisierung der Remission) und einer langfristigen Erhaltungstherapie gefolgt ist. Die Behandlung sek.AL und die Behandlung von Patienten im Alter von über 65 Jahren ist problematisch. Viele dieser Patienten können nicht intensiv, wie bei de novo AL, in jüngerem Alter, therapiert werden, das Therapieziel kann häufig nicht auf eine Heilung abzielen sondern nur eine Besserung der Erkrankung erreichen (Palliativtherapie).

Wenn immer möglich sollten alle AL innerhalb von Therapiestudien behandelt werden, es stehen weltweit angesehene deutsche Therapiestudien zur Verfügung.

Chronisch myeloproliferative Erkrankungen (CMPE)

Die Erkrankungsgruppe beinhaltet die chronisch myeloische Leukämie (CML), die idiopathische Myelofibrose (IMF, früher OMF), die Polythythämia vera (PV) und die essentielle Thrombozythämie(ET). Es handelt sich um chronische, erworbene Erkrankungen der KM-Stammzelle, die im Erwachsenenalter, häufig im fortgeschrittenen Alter auftreten.

Im Folgenden werden wir beispielhaft auf die CML eingehen.

CML

Die CML macht 15% aller Leukämien aus, es erkranken pro Jahr 4-5000 Menschen und 1, 6 bis 2/100 000 Einwohner/Jahr. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 66 Jahren.

Als Risikofaktor gilt eine Strahlenexposition im früheren Leben.

Die CML verläuft über eine chronische in eine beschleunigte (akzelerierte) Phase und endet schließlich in einer sog. Blastenkrise, die in ihrem Verlauf einer akuten Leukämie gleichkommt.

Die CML wird in Philadelphia-Chromosom (Ph-Chr) positive (ca. 95%) und negative Fälle (atypische CML) eingeteilt.

Klinik:

In der chronischen Phase können Beschwerden völlig fehlen, die Diagnose wird dann als Zufallsbefund bei einer Routinekontrolle des Blutbildes gestellt. Andere Patienten beklagen Gewichtsverlust, Fieber, Nachtschweiß, Abgeschlagenheit od. Bauchschmerzen durch eine vergrößerte Milz. Die Erkrankung wird selten erst in der akzelerierten Phase od. Blastenkrise diagnostiziert, sie imitiert dann den Verlauf einer akuten Leukämie. Bei sehr hohen Zahlen weißer Blutkörperchen können kleine Blutgefäße verstopft werden (Leucostase), es kommt zu akuten Funktionsstörungen der betroffenen Organe (Gehirn, Niere, Lunge etc.).

Die Diagnose der CML wird aus dem Blutausschrieb und dem KM gestellt, zytochemische und vor allem zytogenetische Untersuchungen (Nachweis des Ph-Chr.) sind obligat, die Milzgröße wird mittels Ultraschall gemessen.

Die Eckpfeiler der Therapie sind die Behandlung der Ph-Chr. pos. CML mit Imatinib und bei jüngeren Patienten die KMT. Mit Imatinib gelingt es erstmals bei einer hohen Anzahl von Patienten, den auslösenden genetischen Defekt zu beseitigen (Elimination des Ph-Chr.). Imatinib und die KMT haben heilendes Potential. Daneben gibt es Palliativansätze mit Alpha-Interferon und Chemotherapeutika.

Die Therapie der CML kann innerhalb der Deutschen CML-Studie erfolgen.

Myelodysplastische Syndrome (MDS)

MDS entstehen durch Erkrankung der KM-Stammzelle, dementsprechend ist die Bildung und Funktion der reifen Blutzellen (rote u. weiße Blutzellen, Blutplättchen) gestört.

Die Erkrankungen treten meist im 60-70. Lebensjahr auf, pro Jahr erkranken 5-7000 Menschen.

Klassifikationen:

Man unterscheidet MDS ohne erkennbare Auslöser (primäre MDS) von Erkrankungen, die in Folge vorheriger Chemotherapie, Strahlenexposition od. Exposition gegen Umweltgifte entstehen (sekundäre MDS). Die MDS werden nach FAB u. neuerdings nach WHO klassifiziert. In der Zuordnung der chronisch myelomonozytären Leukämie (CMML) zu den MDS bestehen gewisse Unsicherheiten, da sich diese Untergruppe in ihrer Präsentation und ihrem Verlauf an die CML annähert. MDS können in ihrem Verlauf in akute Leukämien (sekundäre AML) übergehen.

Die Klinik ist geprägt durch die Folgen der verminderten Blutzellzahlen (Ausnahme CMML – Leukozytose !), die Patienten klagen über Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Infektionen und eine Blutungsneigung. Fieber und Nachtschweiß, sowie Schmerzen durch eine Milzvergrößerung können hinzukommen. Andernfalls kann die Verminderung der Blutzellen als Zufallsbefund bei einer Blutuntersuchung bemerkt werden.

Die Diagnose wird durch Mikroskopie des Blutausstriches u. KM, durch ausgedehnte Labordiagnostik und durch die zytogenetische Untersuchung des KM gestellt. Die Milzgröße wird mittels Ultraschall gemessen. Das Internationale prognostische score System (IPSS) gibt die Prognose bzw. die Überlebenswahrscheinlichkeit der einzelnen MDS anhand mikroskopischer und zytogenetischer Befunde wieder.

Die Therapie der MDS richtet sich nach ihrer Prognose, sowie dem Alter und Allgemeinzustand des Patienten. Die therapeutischen Möglichkeiten reichen von einer KMT, über eine AML-Chemotherapie (s. AL), niedrigdosierte Mono-Chemotherapien, Zytokintherapien (Erythropoetin, G-CSF), Thalidomid, bis zur reinen Beobachtung des Patienten mit Blutzellersatz und Antibiotikatherapie bei Infektionen.

Multiples Myelom (MM, Plasmozytom), MGUS

Das MGUS (Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz =Bedeutung) wird, wie das schwelende MM (smoldering myeloma) als Vorstufe des MM betrachtet. Es handelt sich um eine Erkrankung der B-Lymphozyten, das MM wird teilweise den NHL´s als plasmozytisches od. plasmoblastisches NHL, zugeordnet. Die Zellen des MM produzieren ein im gesunden Blut od. Urin nicht nachweisbares Eiweiß (Paraprotein). Die Herstellung funktionsfähiger Abwehrweiße (Immunglobuline) ist häufig gestört.

MM können als Tumoren außerhalb des KM auftreten (extramedulläre Plasmozytome).

MM machen 1-2% aller Tumorerkrankungen und 10% aller hämatologischen Tumorerkrankungen aus. Pro Jahr erkranken 14 600 Menschen an einem MM.

Als **Risikofaktoren** für ein MM gelten eine vorhergegangene Strahlenexposition od. Chemotherapie, die Exposition gegenüber Chemikalien, Autoimmunerkrankungen sowie angeborene und erworbene Immundefekte.

Die Erkrankung kann familiär gehäuft auftreten.

Es liegen **Klassifikationen bzw. Diagnosekriterien** vor, die die Vorstufen des MM vom manifesten MM unterscheiden, die **Stadieneinteilung** des MM erfolgt nach Durie u. Salmon.

Klinik: Patienten könne völlig symptomlos sein, häufig sind Knochenschmerzen durch Knochendefekte (Osteolysen), Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Infektanfälligkeit und Symptome einer Calciumerhöhung im Blut (Durst, große Harnmengen, Austrocknung, Bauchschmerzen, Verwirrtheit) und vermehrte Blutungsneigung.

Die Diagnose wird gestellt aus: Labordiagnostik mit Nachweis eines Paraproteins im Blut u. / od. Urin, KM-Diagnostik mit Zytogenetik,

Skelett-Röntgen od. CT. Bei extramedulärem MM durch Tumorbiopsie.

Die Prognose der Erkrankung u. das therapeutische Vorgehen hängen entscheidend von Stadium und genetischen Veränderungen ab.

Therapie: Patienten mit MGUS bedürfen keiner Therapie, sie müssen ausschließlich überwacht werden. Das MM gilt z. Z. trotz aller therapeutischen Bemühungen als nicht heilbare Erkrankung, sie lässt sich jedoch über viele Jahre sehr gut und ohne große Belastung des Patienten behandeln und kontrollieren. Patienten, bei denen eine KMT erfolgen kann, haben deutlich längere Überlebenszeiten als mit den sonst üblichen Therapieverfahren behandelte Patienten.

Das therapeutische Vorgehen bei MM entscheidet sich nach dem Alter des Patienten, dem Stadium des MM und den Risikofaktoren. Das therapeutische Spektrum reicht von einer Hochdosistherapie mit KMT, über eine Polychemotherapie, Mono-Chemotherapie, bis zur alleinigen Behandlung mit Cortison. Sehr erfolgversprechend ist Thalidomid. Ein neuer Therapieansatz ergibt sich durch die Zulassung von Bortezomib, wenn die Erkrankung nach erfolgreicher Ersttherapie wiederkommt.

Bei jedem Patienten ist zu entscheiden, ob eine Behandlung mit Bisphosphonaten (Hemmung des Knochenabbaus), ein Ersatz von Abwehrweißen (Immunglobulinersatz) od. eine Behandlung mit Erythropoetin sinnvoll sind.