

Inhalt

Kompetenznetz

- 1. internationaler KML-Workshop S. 1
- Strahlentherapie: Homburg/Saar S. 3
- Handzeichen gegen Krebs 2006 S. 4
- Verbundprojekt MMLL S. 4
- Aktuelle Services S. 5

Studiengruppen

- Deutsche Studiengruppe
Niedrigmaligne Lymphome (GLSG) S. 6

Neues aus der Industrie

 S. 7

Patientenselbsthilfe

- Die internationale Vernetzung der
Lymphom-Selbsthilfegruppen S. 8

Impressum

 S. 8

Termine

16.09.2006_Dortmund

Symposium für Patienten, Angehörige und Interessierte der NHL-Hilfe e.V.

22.09.2006_Heidelberg

Studientreffen der German Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)

22./23.09.2006_Köln

Studientreffen der Deutschen Hodgkin Lymphom Studiengruppe (DHSG)

12./13.10.2006_München

Studientreffen der Deutschen Studiengruppe Niedrigmaligne Lymphome (GLSG)

18.10.2006_Frankfurt/Main

Studientreffen der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM)

19.10.-22.10.2006_Köln

Internationaler Workshop der CLL-Studiengruppe (DCLLGS)

04.-08.11.2006_Leipzig

Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)

09.-12.12.2006_Orlando

48th Annual Meeting and Exposition of the American Society of Hematology (ASH)

26.01.2007_Münster

Studientreffen der Deutschen Studiengruppe Gastrointestinale Lymphome

Weitere Informationen und Termine erhalten Sie unter www.lymphome.de oder durch die Zentrale des Kompetenznetzes.

Engerer Vorstand: Prof. Dr. M. Hallek KÖLN (Sprecher), Prof. Dr. V. Diehl KÖLN, Prof. Dr. W. Hiddemann MÜNCHEN, Prof. Dr. M. Löffler LEIPZIG, Prof. Dr. R.-P. Müller KÖLN, Prof. Dr. M. Pfreundschuh HOMBURG/SAAR, PD Dr. S. Schmitz KÖLN, Prof. Dr. H. Stein BERLIN, Prof. Dr. L. Trümper GÖTTINGEN

Grußwort

Liebe Leserinnen und Leser,



gut ein Jahr vor dem Auslaufen der dritten und letzten BMBF-Förderphase konzentriert die Zentrale des Kompetenznetzes alle Anstrengungen darauf, die Finanzierung wesentlicher Projekte und Strukturen im Netz für die Zukunft zu sichern. Im Mittelpunkt stehen dabei Projekte, die es den Studiengruppen des KML ermöglichen, Therapieoptimierungsstudien trotz der bürokratischen Hürden der 12. AMG-Novelle weiterhin mit großem Erfolg durchzuführen. So kann beispielsweise das Dokumentationsprojekt durch eine umfangreiche Förderung der Carreras-Stiftung erhalten werden und bietet als erfolgreiche

KML-Initiative seine Dienste zukünftig auch einzelnen Studiengruppen im Kompetenznetz Leukämie an. Eine zusätzliche Förderung des BMBF ermöglicht den Ausbau dieses Services bis hin zur Studienassistenten, die dann allen KML-Studiengruppen angeboten werden kann.

Weitere beim BMBF zusätzlich beantragte Mittel werden eingesetzt, um vorhandene Strukturen des Netzes – wie das KML-Internetportal, die Kommunikationsstrukturen der Referenzzentren sowie das zentrale Qualitätsmanagement – inhaltlich und technisch zu verbessern. Ich bin zuversichtlich, dass es uns auf dieser Basis dann auch gelingen wird, weitere Kooperationen mit neuen Partnern einzugehen – eine spannende Aufgabe!

Welch hohes Ansehen das Kompetenznetz und seine 10 Studiengruppen international genießen, zeigte der 1. Internationale KML-Workshop Anfang März, für den zahlreiche Top-Experten aus der ganzen Welt als Referenten gewonnen werden konnten. An zwei Tagen wurden in Köln aktuelle und relevante Themen der Lymphomforschung diskutiert. Die Höhepunkte einzelner Vorträge werden in diesem Newsletter ausführlich dargestellt.

Bild nicht vorhanden

Ich wünsche Ihnen eine anregende Lektüre!

Prof. Dr. Michael Hallek, Sprecher des Kompetenznetzes

Kompetenznetz

Erster KML-Workshop: Internationale Elite der Lymphomforschung traf sich in Köln

SH. Das Kompetenznetz Maligne Lymphome (KML) richtete am 6./7. März 2006 am Klinikum der Universität zu Köln erstmalig einen internationalen Workshop aus. Lymphomexperten aus aller Welt diskutierten neueste Entwicklungen und künftige Herausforderungen für die Lymphomforschung und -therapie. Dieser Newsletter stellt die wichtigsten Themen zusammenfassend dar, so z.B. die immer noch kontrovers diskutierte Bedeutung der PET (Positronen-Emissions-Tomografie) für die Lymphomdiagnostik, die Bedeutung der Komorbidität (Mehrfacherkrankungen) älterer Patienten, sowie Aspekte zur molekularen Pathogenese maligner Lymphome. Ein ausführlicher Artikel zum 1. KML-Workshop

wurde bei einer internationalen onkologischen Fachzeitschrift eingereicht.

Im Anschluss an den Workshop fand außerdem eine von Michael Hallek moderierte Podiumsdiskussion statt, in der Ärzte, Juristen, Patienten und Vertreter der Krankenkassen die Leistungspflicht der gesetzlichen Krankenversicherung bei schwerwiegenden Erkrankungen wie z.B. Leukämien, Lymphomen und anderen Krebskrankheiten erörterten. Anlass war ein diesbezügliches Urteil des Bundesverfassungsgerichtes vom 6. Dezember 2005. Veranstaltet wurde die Podiumsdiskussion durch die Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe in Kooperation mit dem KML.



B-Zell-Lymphome: neue molekularbiologische Ansätze zur Klassifikation, Prognoseabschätzung und Therapiestratifizierung

D. Re, T. Elter. Für die Klassifikationen von Lymphomen gilt die morphologische Beurteilung der histologischen Präparate durch Referenzpathologen als Goldstandard. Auf der Basis neuer Erkenntnisse aus der Grundlagenwissenschaft werden zunehmend aber auch genetische und molekularbiologische Informationen in die Diagnosefindung und damit in die Prognoseabschätzung und Therapiestratifizierung einbezogen. German Ott (Würzburg) und Harald Stein (Berlin) stellten in ihren Vorträgen aktuelle Ergebnisse eigener Studien sowie des Verbundprojektes „Molekulare Mechanismen Maligner Lymphome (MMML)“ (gefördert von der Deutschen Krebshilfe) vor. Erste Ergebnisse des MMML-Projektes wurden in der Juniausgabe des New England Journal of Medicine (NEJM) publiziert (Hummel et al. NEJM 354(23), 2419-2430, 2006).

G. Ott beschrieb in seinem Vortrag unter anderem die Häufigkeit der t(14;18) (q32;q21) Translokationen (Umlagerung bestimmter Chromosomenabschnitte) bei verschiedenen Varianten des folliculären Lymphoms. Diese Umlagerungen wurden am häufigsten bei den Grad-1 und Grad-2-Lymphomen gefunden (86%), aber nur bei 10% der Grad-3-Lymphome. Hieraus wird die Schlussfolgerung gezogen, dass das Fortschreiten von Grad 1 zu einem Grad 3a, 3b oder zu einem Burkitt-Lymphom durch zusätzliche genetische Veränderungen begünstigt wird (z.B. Deletionen von 6q, Mutationen des Tumorsuppressorgens TP53 oder c-myc Umlagerungen). Das Auftreten dieser Chromosomenveränderungen ermöglicht daher Rückschlüsse auf die Aggressivität und Prognose der Erkrankung.

In der oben genannten Arbeit von Hummel et al. werden Genexpressionssignaturen (genetische „Fingerabdrücke“) von Burkitt-Lymphomen und diffus großzelligen B-Zell-Lymphomen einander gegenübergestellt. Zudem werden diese Signaturen mit klinischen Daten sowie einer Reihe weiterer molekularer

(Mutationsanalysen von z.B. Immunglobulin-Genen), genetischer (Interphasen-Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung von z.B. c-myc und BCL6 Umlagerungen) und genomischer arraybasierter Untersuchungen korreliert. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen zeigten, dass es sowohl Burkitt-Lymphome ohne Chromosomenbruchpunkte am myc-Lokus gibt, wie auch diffus grosszellige B-Zell-Lymphome mit einem solchen Bruchpunkt. Durch diesen Wissenszuwachs lässt sich das Spektrum der WHO-Kriterien zur Klassifikation des Burkitt-Lymphom erweitern (siehe hierzu auch den Artikel von Stürzenhofecker und Hummel auf S. 44). Zudem fand man anhand typischer Genexpressionssignaturen heraus, dass ein Chromosomenbruch des myc-Lokus bei reifen aggressiven B-Zell-Lymphomen (ohne Burkitt-Lymphom) mit einem ungünstigen klinischen Verlauf in Zusammenhang steht.

Die Bedeutung der Positronen-Emissions-Tomografie (PET) in der Lymphomdiagnostik

D. Re, T. Elter. In den verschiedenen Vorträgen wurde die Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomografie (PET) vor der Therapie im Rahmen des Stagings und nach der Therapie im Rahmen des Restagings anhand zahlreicher Studien bei verschiedenen Lymphomentitäten vorgestellt. Bruce Cheson (Washington, USA) empfahl in seinem Vortrag, eine PET-Untersuchung nur bei den diffus grosszelligen Lymphomen und dem Hodgkin-Lymphom zum Staging bzw. Restaging einzusetzen. Darüber hinaus wurde durch einige Studien belegt, dass die PET auch vermehrt während einer Chemotherapie eingesetzt werden kann, um ein „frühes“ Therapieansprechen bzw. Therapieversagen (nach 2-4 Zyklen einer Chemotherapie) bestimmen zu können. Die Kenntnis des Therapieerfolgs stellt einen von anderen Risikofaktoren unabhängigen Prädiktor für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben dar und ermöglicht es, die Therapie im weiteren Verlauf individuell und risikoadaptiert anzupassen. Einer Arbeit von H. Schoder et al. folgend konnte prinzipiell festgestellt werden, dass aggressive Lymphome ein stärkeres Signalver-

halten aufweisen als Mantelzell-Lymphome oder indolente Lymphome, wobei es allerdings breite Überlappungen gibt (Schoder H et al. J Clin Oncol 2005; 23: 4643-4651). Christine Mauz-Körholz (Leipzig) berichtete für die Hodgkin-Studiengruppe der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH-HD), dass die PET aufgrund eines exzellenten negativ-prädiktiven Wertes von 96% nun systematisch im Rahmen aktueller Studienkonzepte bei Kindern mit Hodgkin Lymphom in allen Stadien eingesetzt wird. Einen ähnlichen Weg geht die Deutsche Hodgkin Studiengruppe (Vortrag Carsten Kobe, Köln) bei Erwachsenen mit einem Hodgkin Lymphom. Aktuell wird in der HD15-Studie bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien (Restlymphome nach Ende der Chemotherapie) die Therapie abhängig vom PET-Befund gesteuert. Zukünftig werden PET-Untersuchungen auch bei Erwachsenen zu einem frühen Zeitpunkt der Therapie in die Studienkonzepte mit einfließen, was auf der Basis aktueller Daten sehr vielversprechend erscheint (Hutchings M et al. Blood 2006; 107: 52-59).

In seinem Vortrag stellte Bruce Cheson außerdem eine neuere Fassung der „response criteria“ (Ansprechkriterien, Kriterien zur Messung des Therapieerfolgs) vor, die von der International Working Group (IWG) in ihrer ersten Version 1999 publiziert wurden. Diese internationale Arbeitsgruppe arbeitet daran, Begrifflichkeiten und klinische Parameter, die im Rahmen der Lymphomdiagnostik und -therapie von Bedeutung sind, auf internationaler Ebene zu harmonisieren. Zum Beispiel wurde die korrekte Interpretation des Therapieansprechens durch unscharfe Begriffe wie „unconfirmed complete remission“ (CRu) erschwert. Zukünftig soll dieser Begriff in der neuen IWG Systematik unter Berücksichtigung der Fluorodeoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) entfallen. Problematisch erscheint vor allem die breite Interpretationsmöglichkeit der Daten, da die Auswertalgorithmen der FDG-PET Befunde international noch nicht hinreichend standardisiert sind.



Am Rande des 1. Internationalen KML-Workshop blieb viel Zeit für Gespräche: v.l.n.r.: J.M. Zijlstra, M. Hallek, E. Kimby, B. Cheson, V. Diehl, G. Brittinger, M. Hallek, M. Ghielmini, A. Strenge-Hesse, B. Cheson



Der ältere Patient im Fokus von Lymphomstudien

D. Re, T. Elter. Über die letzten Jahrzehnte hat die Zahl älterer Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen deutlich zugenommen. Dementsprechend ist auch der Anteil von Patienten mit Mehrfacherkrankungen, die eine chemotherapeutische Behandlung benötigen, deutlich gestiegen (60 % Komorbidität bei Patienten über 70 Jahre). In der Vergangenheit wurde diese Patientengruppe kaum in klinischen Studien behandelt, da die Definition der gewählten Einschlusskriterien (z.B. Altersgrenze, Vorliegen anderer Erkrankungen) dies nicht zuließ. Somit liegen bisher nur ungenügende Informationen zur optimalen Behand-

lung von älteren, oft komorbiden Patienten vor. Da es aber auch viele ältere Patienten gibt, die jenseits der Altersgrenze von den normalerweise jüngeren Patienten vorbehaltenen Therapien profitieren könnten, wurden von vier großen nationalen und internationalen KML-Studiengruppen (DSHNHL, DCLLSG, GLSG, OSHO) eine Reihe klinischer Studien für ältere Patienten initiiert. Um die geeignete Therapie auszuwählen, werden die älteren Patienten anhand einfacher Kriterien, wie sie beispielsweise der „Cumulative Illness Rating Scale – Geriatrics“ (CIRS-G) oder der Charlson-Komorbiditäts-Index vorsehen, drei verschiedenen Behandlungsgruppen zugeordnet (Abb. 1) (Linn BS et al. J Am Geriatr Soc 1968; 16: 622-626 sowie Charlson ME et al. J Chro-

nic Dis 1987; 40: 705-712). Angelehnt an die Begrifflichkeit amerikanischer Gerontologen werden die Patienten in der so genannten „Go-go“-Gruppe (Gruppe 1, „gesunde Patienten“) nach den gleichen Therapieschemata behandelt wie jüngere Patienten. Das Behandlungsziel ist die langanhaltende Remission durch eine intensive Chemotherapie. In der „Slow-go“-Gruppe (Gruppe 2, „beeinträchtigte Patienten“) werden die Behandlungsprotokolle der Beeinträchtigung der Patienten angepasst. Das Ziel der Behandlung ist die Kontrolle des Lymphoms durch weniger aggressive Therapieschemata. In der „No-go“-Gruppe (Gruppe 3, „gebrechliche Patienten“) hat die Behandlung vor allem eine unterstützende bzw. palliative Zielsetzung. Die neue Herangehensweise in diesen Studien soll die Möglichkeit bieten, optimale Behandlungspfade für die zunehmende Anzahl älterer und komorbider Patienten zu definieren.

„Go-go“ (Gruppe 1)	„Slow-go“ (Gruppe 2)	„No-go“ (Gruppe 3)
<p>Gesunde Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Organfunktion ↑ • Allgemeinzustand ↑ • Lebenserwartung ↑ • Komorbidität ↓ • Toxizitätsrisiko ↓ 	<p>Beeinträchtigte Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Organfunktion ↓ • Allgemeinzustand ↓↓ • Lebenserwartung → • Komorbidität ↑ • Toxizitätsrisiko ↑ 	<p>Gebrechliche Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Organfunktion ↓↓ • Allgemeinzustand ↓↓↓ • Lebenserwartung ↓↓↓ • Komorbidität ↑↑↑ • Toxizitätsrisiko ↑↑↑
Behandlung wie jüngere Patienten	Angepasste Behandlungsprotokolle	„supportive care“ / Palliative Therapie

Abb. 1:
Studiendesign für ältere Patienten mit Krebs

Weitere Informationen:

KML-Zentrale
Tel.: 0221 – 478-7400
E-Mail: lymphome@uk-koeln.de

PD Dr. Daniel Re
Klinikum der Universität zu Köln
Tel.: 0221 – 478-4469
E-Mail: daniel.re@uk-koeln.de

Strahlentherapie: Das Referenzzentrum Homburg/Saar stellt sich vor

S. Becker. Die Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universität des Saarlandes unter der Leitung von Christian Rübke ist strahlentherapeutisches Referenzzentrum der Deutschen Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL) und Partner im Teilprojekt 4 des Kompetenznetzes Maligne Lymphome (KML). Die Klinik ist für den Austausch und die Verwertung von medizinischen Bilddaten ausgerüstet und über ein zentrales Telemedizin-Gateway mit den Kliniken für Strahlentherapie der Universitätskliniken Köln und Münster sowie mit regionalen und klinikinternen Kooperationspartnern vernetzt. Mittels eines Telemedizin-systems sind interaktive Telekonferenzen mit Münster und Köln und allen weiteren Kooperationspartnern möglich.

Die Heilungsraten bei malignen Lymphomen, die ca. 5 % aller Krebserkrankungen ausmachen, haben durch die kombinierten Therapieformen (Antikörper-, Chemo- und Radiotherapie) deutlich zugenommen. Strahlentherapeutische Referenzzentren wurden von

den deutschen Lymphom-Studiengruppen eingerichtet, um trotz der vergleichsweise geringen Zahl der Lymphompatienten pro strahlentherapeutischem Institut einen hohen Qualitätsstandard in der Strahlentherapie zu sichern.

Als Empfänger von Bilddaten gehört es zu den Aufgaben des Referenzzentrums Homburg/Saar, für die laufenden (und auch die bereits geschlossenen) Studien der DSHNHL initiale Bestrahlungsvorschläge zu erstellen oder die vor Ort gestellten Bestrahlungsindikationen zu überprüfen. Ziel ist es, spätere Rezidive und Toxizitäten anhand der Strahlentherapiedaten und der dazugehörigen klinischen Befunde zu analysieren. Die von den teilnehmenden Kliniken/Praxen eingesandte Bildgebung wird über das Netzwerk empfangen oder lokal importiert und anschließend im Referenzpanel, dem zwei bis drei Strahlentherapeuten und zwei Fachärzte für radiologische Diagnostik angehören, beurteilt. Von den eingesandten Bildern entfällt die Hauptdatemenge auf Computertomographien (48 %),

gefolgt von Simulations- (27 %) und Verifikationsaufnahmen (19 %). Kernspin- oder konventionelle Röntgenaufnahmen machen nur einen geringen Teil aus (4 % bzw. 2 %). Im Schnitt werden pro Patient 3-4 Untersuchungserien eingesendet. Bisher wurden die Daten von 412 Patienten bearbeitet, für 331 von diesen wurde ein Bestrahlungsvorschlag erarbeitet.

Meist wurde dem Homburger Referenzzentrum die zur Erstellung des Bestrahlungsplanes notwendige Bildgebung erst gegen Ende der Chemotherapie, d.h. unmittelbar vor Beginn der Strahlentherapie zugesandt. Bei den beiden im November 2005 angelaufenen Studien der DSHNHL (Flyer- und Unfolderstudie; siehe hierzu KML-Newsletter 11/2006) soll die Bildgebung jedoch bereits eine Woche nach der Randomisierung vorliegen, da anhand der Staging-Bilder überprüft wird, ob das Befallsmuster zur Teilnahme an der Studie berechtigt (Flyer-Studie: kein Vorliegen eines „Bulky disease“). In der Unfolder-Studie wird erstmals in einer DSHNHL-Studie

die Wirksamkeit der Bestrahlung des Bulkbefalles und/oder des Extranodalbefalles überprüft. Dazu werden die Bilddaten aller Patienten zur Qualitätssicherung beurteilt, ein Bestrahlungsvorschlag wird aber nur für die Patienten erarbeitet, die in den Bestrahlungsarm randomisiert wurden.

Daneben versendet die Strahlentherapie Homburg als Bildlieferant die Bilddaten von Patienten anderer Lymphom-Entitäten an die jeweils zuständigen Referenzzentren in Köln (Hodgkin-Lymphome) und Münster (Gastrointestinale Lymphome), um von dort möglichst zeitnah Behandlungsvorschläge zu erhalten.

Weitere Informationen

Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Universitätsklinikum des Saarlandes
Dr. Sibylle Becker
Tel.: 06841 – 16-24838
E-Mail: rasibe@uniklinikum-saarland.de



Handzeichen gegen Krebs – die Aktion 2006

SH. Im Vorfeld des Weltlymphomtages am 15. September 2006 findet in diesem Jahr zum dritten Mal die Kampagne „Handzeichen gegen Krebs“ statt. Patienten und alle Interessierten können sich in Regensburg (4.9.), München (6.9.), Dresden (8.9.), Düsseldorf (11.9.) und Kiel (13.9.) jeweils einen Tag lang an einem Infostand über die noch immer wenig bekannte Krebsart Lymphome informieren. Neben dem Infostand werden lokale Patientengruppen einen 2 m hohen Handrohling als sichtbares Zeichen gegen den Krebs gemeinsam mit einem Kunsttherapeuten künstlerisch gestalten. Telefonaktionen lokaler Tageszeitungen mit Lymphom-Experten des Kompetenznetzes sowie eine Online-Sprechstunde mit Martin Dreyling vom Unikli-

nikum München-Großhadern am 18. September 2006, 19-21 Uhr im Internet-Live-Chat (www.experten-sprechstunde.de) runden die Kampagne ab. Die Aktion „Handzeichen gegen Krebs“ ist eine Gemeinschaftsaktion der Deutschen Leukämie- und Lymphom-Hilfe, des Kompetenznetzes Maligne Lymphome und der Roche Pharma AG.

Weitere Informationen:

Silke Hellmich
Tel. 0221-478 7405
silke.hellmich@uk-koeln.de
Internet: www.handzeichen-gegen-krebs.de

Verbundprojekt „Molekulare Mechanismen bei malignen Lymphomen“ (MMML): Neue Erkenntnisse über die reifen aggressiven B-Zell-Lymphome

B. Stürzenhofecker, M. Hummel. Im Verbundprojekt "Molekulare Mechanismen bei malignen Lymphomen" der Deutschen Krebshilfe haben sich Pathologen, Genetiker, Kliniker und Bioinformatiker zu einem für Deutschland bislang einzigartigen Netzwerk zusammengefunden. Es ist das Ziel dieses Verbundes, die Diagnostik, Prognose und Therapie von malignen Lymphomen durch innovative Genchip-Untersuchungen (Microarrays) zu verbessern. Dabei wird das Genom (die Gesamtheit der Erbinformationen eines Patienten) auf molekularer Ebene untersucht (RNA und DNA). Alle Analysen werden an den gleichen Lymphomproben durchgeführt, so dass ein weltweit einzigartiger Datensatz entsteht. Durch die Kombination von molekularbiologischen, zytogenetischen, histologischen/immunhistologischen und klinischen Daten ließen sich bereits wesentliche neue Erkenntnisse über die reifen aggressiven B-Zell-Lymphome gewinnen, die im Juni 2006 im New England Journal of Medicine (Hummel et al. NEJM 354(23), 2419-2430, 2006) veröffentlicht wurden.

Die reifen aggressiven B-Zell-Lymphome umfassen die Burkitt Lymphome und die diffusen großzelligen B-Zell-Lymphome. Für das unterschiedliche therapeutische Vorgehen ist die präzise Unterscheidung dieser beiden Lymphomentitäten sehr wichtig, allerdings reichen die derzeitigen diagnostischen Kriterien in vielen Fällen nicht aus, um diese Unterscheidung zuverlässig zu gewährleisten. An diesem Punkt setzten die Untersuchungen des Lymphom-Verbundprojektes an. An einem Kollektiv von 220 Fällen wurden genomweite Genexpressionsuntersuchungen (Ermittlung des „genetischen Fingerabdrucks“), Array CGH-Analysen sowie zahlreiche FISH-Bestimmungen (Sichtbarmachen von Chromosomenveränderungen) durchgeführt. Außerdem wurde von allen Fällen der Immunphänotyp (Eigenschaften/Merkmale des Immunsystems) erhoben und eine Konsensus-Review Diagnose durch die Deutschen Referenzpathologen erstellt. Trotz der retrospektiven Natur der Studie (Material aus den Jahren 1985 bis 2000) konnten in der Mehrzahl der Fälle auch die klinischen Daten herangezogen werden.

Die Auswertung der sehr komplexen Daten war nur mit Hilfe der Bioinformatik möglich. Durch die eigene Entwicklung der so genannten „Core Extension“-Methode konnte eine Genexpressions-Signatur identifiziert werden, die sehr charakteristisch für das Burkitt-Lymphom erschien. Die Korrelation der durch diese Signatur identifizierten Fälle mit den genetischen, klinischen und histomorphologischen Daten bestätigte einerseits die Richtigkeit der gefundenen molekularen Burkitt-Signatur. Andererseits erlaubt diese Signatur aber auch die Identifikation von molekularen und biologischen Burkitt-Lymphomen, die nach bisherigen Kriterien nicht als solche erkannt worden wären. Darüber hinaus zeigte sich für die aggressiven B-Zell-Lymphome, die keine molekulare Burkitt-Signatur aufweisen, dass der Nachweis eines Chromosomenbruchs am myc-Lokus mit einer sehr schlechten Prognose einhergeht. Die im Verbundprojekt erhobenen Ergebnisse bieten damit eine ausgezeichnete Grundlage, das Burkitt-Lymphom besser und eindeutiger zu identifizieren und außerdem die Kriterien der WHO-Klassifika-



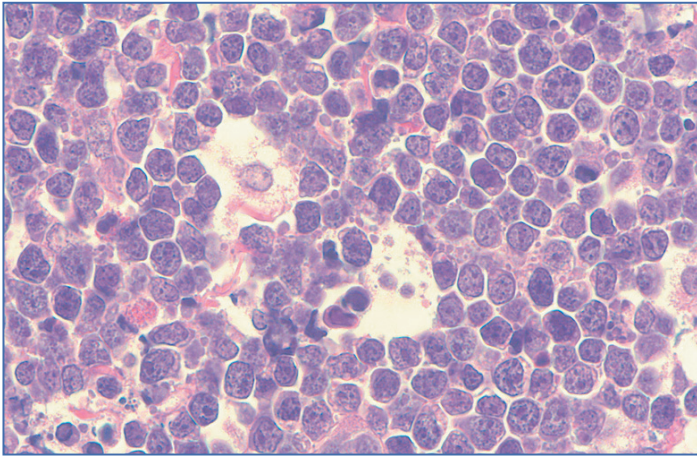


Abb. 1: Burkitt-Lymphom mit einer klassischen Morphologie (nach WHO) und einer IG-MYC Translokation

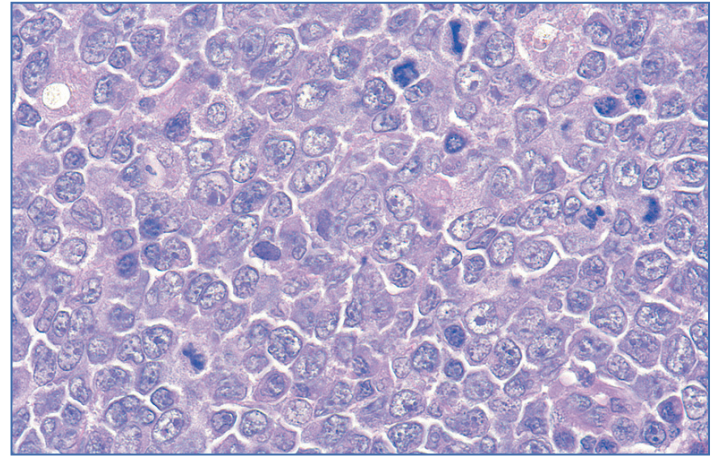


Abb. 2: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (centroblastische Variante)

tion zu präzisieren und zu erweitern. Die Identifikation von Patienten, bei denen ein myc-Bruch aber keine molekulare Burkitt-Signatur nachgewiesen wurden konnte, eröffnet die Chance, diesen mit einer sehr schlechten Prognose assoziierten Patienten eine gezielte Therapie zukommen zu lassen.

Um diese Befunde auch an den nach heutigen Standards gleichartig therapierten Patienten überprüfen zu können, sammelt der Lymphomverbund bereits seit Anfang 2005 geeignete tiefgefrorene oder in Konservierungslösung asservierte Gewebeprobe. Damit besteht die Möglichkeit, die nach einheitlichen klinischen und diagnostischen Merkmalen charakterisierten Lymphome mit Genexpressionsdaten und verschiedensten genetischen, zytogenetischen und klinischen Daten zu verknüpfen. Die Zusammenführung und gemeinsame Auswertung dieser Daten bietet international die einmalige Chance,

entscheidende Fortschritte in der Diagnostik und Therapie dieser Erkrankungen zu erreichen. Die Zusammenarbeit mit und die Unterstützung von den Studienzentralen der Studiengruppe niedrigmaligne Lymphome (GLSG, W. Hiddemann, München) und der Deutschen Studiengruppe hochmaligne Lymphome (DSHNHL, M. Pfreundschuh, Homburg/Saar) ist für die erfolgreiche Arbeit des Lymphomverbundes dabei von zentraler Bedeutung. Darüber hinaus ist der Verbund auf die Mitarbeit von weiteren Ärzten und Patienten angewiesen.

Bitte rufen Sie 0700-59674663 (0700-Lymphome) an, wenn Sie weitere Informationen benötigen oder wenn Sie geeignetes Gewebematerial zur Verfügung stellen möchten. Zusätzliche Informationen zum Verbundprojekt gibt es auch auf der Website des Kompetenznetzes Maligne Lymphome (www.lymphome.de/Projekte/MMML).

Ohne die Unterstützung der Deutschen Krebshilfe, die diesen Lymphom-Verbund seit 2003 mit mehr als 1 Million Euro pro Jahr unterstützt, wäre die erfolgreiche Durchführung des Projektes nicht möglich gewesen. Eine weitere wichtige Grundlage stellt aber auch das Kompetenznetz Maligne Lymphome dar, auf dessen Boden der Verbund entstanden ist. Die erfolgreiche Begutachtung der Arbeit des Lymphom-Verbundes in der ersten Förderperiode (3 Jahre) ermöglicht die Fortführung der Arbeit.

Weitere Informationen:

Prof. Dr. Lorenz Trümper
(Leiter des Verbundes),
Tel.: 0551-39 8535
E-Mail:
lymphomverbund@medizin.uni-goettingen.de

Aktuelle Services für KML-Mitglieder

■ **AMG-Workshop:** Am 2. November 2006, 11-16 Uhr, findet in Köln ein weiterer AMG-Workshop für KML-Mitglieder statt. Angesprochen sind insbesondere aktive und zukünftige Prüfarzte, die sich über die Konsequenzen der 12. AMG-Novelle für Therapieoptimierungsstudien informieren möchten. Der Unkostenbeitrag, in dem auch das Schulungsmaterial enthalten ist, beträgt 60 Euro. Interessierte können sich bis zum 10. Oktober 2006 in der KML-Zentrale anmelden. Ausführliche Informationen finden sich auf der KML-Website www.lymphome.de.

■ **Zwei neue SOP-Module:** Die AG Qualitätsmanagement hat für KML-Mitglieder zwei neue SOP-Module entwickelt: Das Modul **Projektkoordination (PM)** umfasst Handlungsanleitungen zu den Themen Kostenkalkulation und Budgetierung einer Studie, Archivierung von Studiendokumenten und Vertragsgestaltung. Im Modul **Studienleitung (SL)** finden sich Vorgaben zur Erstellung eines Prüfplans sowie Handlungsanweisungen zur internen Überwachung des Studienablaufs und zum Umgang mit suspekten Daten. Unter www.sops.kompetenznetz-lymphome.de

können KML-Mitglieder diese und alle anderen freigegebenen KML-SOPs einsehen und ausdrucken. Für den Zugang zum SOP-Creator ist zuvor eine Registrierung erforderlich.

Weitere Informationen:

Zentrale des Kompetenznetzes Maligne Lymphome
Tel. 0221-478 74 00
E-Mail: lymphome@uk-koeln.de

Studiengruppen

Deutsche Studiengruppe Niedrigmaligne Lymphome (GLSG) Aktuelle Studienkonzepte für das fortgeschrittene folliculäre Lymphom

R. Forstpointner, M. Dreyling. Auf der Basis bereits abgeschlossener Phase-III-Studien der GLSG wurden für Patienten mit folliculärem Lymphom neue Studienkonzepte entwickelt.

Wie in der Rezidivbehandlung (Behandlung bei Rückfall nach erfolgreicher Primärbehandlung) gilt die Immunchemotherapie nun auch in der Primärbehandlung bei folliculärem Lymphom im fortgeschrittenen Stadium als Standard. Folgende zwei Studien für jüngere (< 65 Jahre) und ältere bzw. gesundheitlich eingeschränkte Patienten sind zur Primärbehandlung vorgesehen:

■ **Ri-CHOP Studie:** Bei jüngeren Patienten wird im Rahmen einer Primärtherapie nach Randomisierung entweder die initiale (anfängliche) Behandlung mit R-(Rituximab)-CHOP mit einer Rituximab-Erhaltungstherapie kombiniert oder zusätzlich eine Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation (myeloablative Konsolidierung) vor einer Rituximab-Erhaltungstherapie durchgeführt.

■ **OSHO 70 Studie:** Bei älteren Patienten werden initial drei etablierte Immunchemotherapie-Regime (R-CHOP, R-FCM, R-MCP) miteinander verglichen. Im Anschluss vergleicht man den Effekt einer Rituximab-Erhaltungstherapie mit einer therapiefreien Nachbeobachtung.

In beiden Primärstudien wird somit der Stellenwert einer Rituximab-Erhaltungstherapie geprüft, nachdem in der R-FCM-Rezidivstudie bei Patienten mit folliculärem Lymphom ein signifikanter Vorteil einer Rituximab-Erhaltungstherapie nach vorangegangener Immunchemotherapie gezeigt werden konnte. Neben diesen beiden Studien zur Primärbe-

handlung plant die GLSG eine weitere Studie zur Rezidivbehandlung des folliculären Lymphoms (RITZ Studie).

Ri-CHOP Studie: Primärbehandlung des folliculären Lymphoms im fortgeschrittenen Stadium bei jüngeren Patienten (< 65 Jahre)

Bei der Behandlung des fortgeschrittenen folliculären Lymphoms sind drei Therapieansätze von Bedeutung:

1. Zur initialen Reduktion von Lymphomzellen gilt die Immunchemotherapie mit R-CHOP wegen seiner geringen Stammzell-Toxizität als Standard, wenn eine Stammzelltransplantation zu einem späteren Zeitpunkt geplant ist.
2. Daneben gilt die konsolidierende Hochdosistherapie durch eine myeloablative Chemotherapie (gezielte Zerstörung des Knochenmarks) in der ersten Remission (Rückgang der Krankheitsanzeichen) gefolgt von einer autologen Stammzellrückgabe als hoch effektiv und verlängert die Remissionsdauer.
3. Ebenso konnte mit einer Rituximab-Erhaltungstherapie eine Verlängerung der Remissionsdauer bei Rezidivpatienten erzielt werden. Durch die Kombination dieser drei geprüften und effektiven Therapiemodalitäten in einem umfassenden Therapiekonzept („total therapy“) soll in dieser Studie der Stellenwert der Hochdosistherapie hinsichtlich einer weiteren Verbesserung der langfristigen Lymphomkontrolle bzw. einer möglichen Heilung geprüft werden. Verglichen wird das Konzept der „total therapy“ (Immunchemotherapie + konsolidierte Hochdosistherapie + Erhaltungstherapie) mit der initialen Gabe von R-CHOP gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie (Abb. 1).

OSHO 70 Studie: Primärbehandlung des folliculären Lymphoms im fortgeschrittenen Stadium bei älteren Patienten (> 65 Jahre)

In dieser Studie für Patienten über 65 Jahre wird der neue Therapiestandard für die initiale Reduktion von Lymphomzellen R-(Rituximab)-CHOP mit zwei weiteren Immunchemotherapien hinsichtlich ihrer Wirkung auf das Lymphom verglichen: dem Rituximab + FCM sowie dem Rituximab + MCP. Patienten, die auf die initiale Immunchemotherapie ansprechen, erhalten nach einer zweiten Randomisierung entweder eine Rituximab-Erhaltungstherapie oder werden therapiefrei nachbeobachtet (Abb. 2).

RITZ Studie: Rezidivbehandlung des folliculären Lymphoms im fortgeschrittenen Stadium

Der Vorteil einer Rituximab-Erhaltungstherapie bei Patienten mit rezidiviertem, folliculärem Lymphom ist in mehreren Studien belegt und führt zu einer deutlichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Um das Langzeitergebnis weiter zu verbessern, soll auch in dieser Studie die Kombination aller effektiven Therapieansätze (multimodales Konzept) geprüft werden.

Eine Option hierfür bietet die Radioimmuntherapie. Dabei werden radioaktive Substanzen an einen monoklonalen Antikörper gekoppelt und damit die Anti-Lymphomwirkung gesteigert. Ermutigende Daten zur Effektivität von Radioimmunkonjugaten liegen für den an ⁹⁰Yttrium gebundenen Antikörper Ibritumomab (Zevalin®) vor. In der geplanten Phase-III-Studie erhalten die

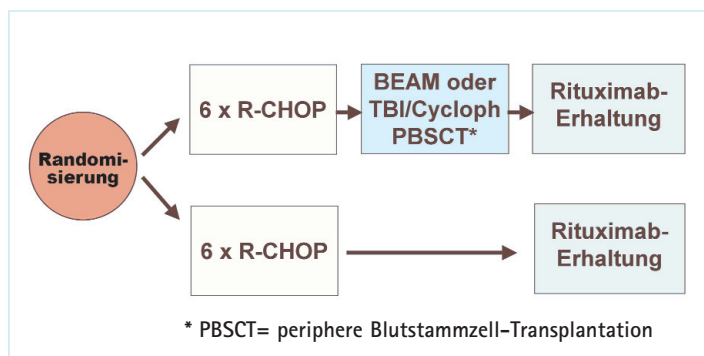


Abb. 1: GLSG-Studienkonzept der Ri-CHOP-Studie

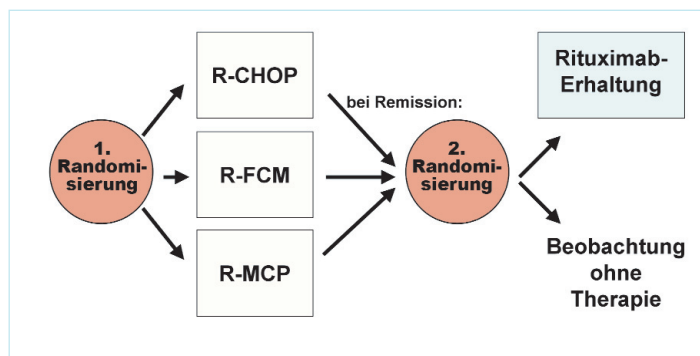
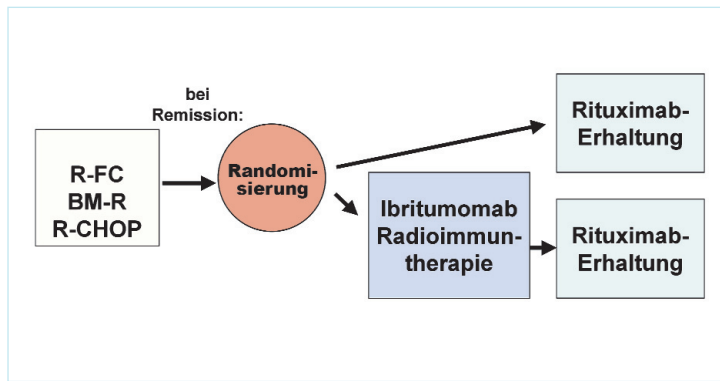


Abb. 2: Studienkonzept der OSHO 70 Studie

Abb. 3:
Studienkonzept der
RITZ-Studie



Patienten randomisiert entweder nach initialer Immunchemotherapie zur Zytoreduktion eine Rituximab-Erhaltung oder zusätzlich eine frühe Radioimmuntherapie-Konsolidierung. Die Wahl der initialen Immunchemotherapie ist freigestellt (R-FC, BM-R bzw. auch R-CHOP auf europäischer Ebene) (Abb. 3).

Weitere Informationen:

Studienzentrale der Deutschen Studiengruppe Niedrigmaligne Lymphome (GLSG)
Tel.: 089 – 7095 4900
Fax: 089 – 7095 7900
E-Mail: studyce@med.uni-muenchen.de
Internet: www.lymphome.de

Neues aus der Industrie

Neue ASCO-Guidelines zum Einsatz von G-CSF

Die Leitlinienkommission der ASCO hat ihre Empfehlungen zum Einsatz hämatopoetischer Wachstumsfaktoren (CSFs) aktualisiert (Smith TJ et al. J Clin Oncol. 2006;24). Die wichtigste Änderung besteht in der Absenkung der Schwelle für die Primärprophylaxe mit CSFs bei einem Risiko für febrile Neutropenie (FN) von 40 % auf 20 %. Grund dieser Absenkung der FN-Risikoschwelle waren neue klinische Daten. Unter anderem werden Vogel et al. (J Clin Oncol. 2005;23) zitiert, in deren Studie die FN-Rate von 17 % (bei Gabe eines Placebos) durch Pegfilgrastim auf nur 1 % reduziert werden konnte. Neu ist der Hinweis auf ältere Patienten (≥ 65 Jahre), die prophylaktisch CSFs erhalten sollten, wenn sie kurativ mit CHOP oder CHOP-ähnlichen Therapieprotokollen behandelt werden. Bei dosisintensivierten bzw. dosisdichten Therapieansätzen wird die CSF-Prophylaxe als notwendig angesehen und ausdrücklich empfohlen. In den Guidelines wird auch die hohe Bedeutung patientenspezifischer Risikofaktoren (z.B. höheres Alter, Vorgeschichte mit FN, intensive Vorbehandlung, Begleiterkrankungen) betont, die CSFs als Primärprophylaxe auch bei einem FN-Risiko < 20 % notwendig machen können.

Weitere Informationen:

AMGEN GmbH
Tel.: 089 – 149096-0
Internet: www.amgen.de

Bendamustin beim indolentem und Mantelzell-Lymphom

Zwei multizentrische Phase-II-Studien zeigen, dass Bendamustin \pm Rituximab bei Patienten mit reziviertem, indolentem B-Zell-Lymphom bzw. Mantelzell-Lymphom (MZL) hohe, lang anhaltende Ansprechraten erzielt. Die Studiengruppe um Forero-Torres (EHA 2006, #0179) behandelte 77 Patienten mit rezidiertem, fortgeschrittenem B-Zell-Lymphom mit Bendamustin. Die Patienten hatten bereits vier Vortherapien inkl. dem Antikörper Rituximab erhalten. 74 % der Patienten zeigten eine Remission, darunter 38 % komplette Remissionen. Die Remissionen hielten im Median 7,7, in der Patientengruppe mit indolentem Lymphom 8,4 Monate an. In der zweiten Phase-II-Studie (ebenfalls Patienten mit rezidiertem B-Zell-Lymphom, darunter MZL) wurde Bendamustin mit Rituximab (BR-Regime) kombiniert gegeben (Williams/Robinson et al., ASCO 2006, #7528). 94 % der 66 Patienten erzielten eine Remission (41 % komplette Remissionen). Die mediane Ansprechdauer war nach 8,3 Monaten noch nicht erreicht. Bemerkenswert ist, dass die zwölf Patienten mit MZL ebenso gut auf das BR-Regime ansprachen wie die mit indolentem Lymphom: 92 % erreichten eine Remission (42 % komplette Remissionen).

Weitere Informationen:

ribosepharm GmbH
Tel.: 089 – 45450-0
Internet: www.ribosepharm.de

Rituximab: Neue Chance bei follikulären Lymphomen

Beim Symposium „Maligne Lymphome“ auf dem Deutschen Krebskongress in Berlin stand die Rituximab-Erhaltungstherapie im Mittelpunkt. Es wurden zwei bereits auf dem ASH 2005 präsentierte Studien vorgestellt, die zeigen, dass durch eine Rituximab-Erhaltungstherapie im Anschluss an eine kombinierte Rituximab/Chemotherapie-Induktionsbehandlung auch beim rezidierten follikulären Lymphom (FL) eine Überlebensverlängerung zu erreichen ist (Van Oers MHJ et al., ASH 2005; #353 und Hiddemann W et al., ASH 2005, #920). Eine neue Studie der Deutschen Studiengruppe Niedrigmaligne Lymphome (GLSG) wird bei über 65-jährigen FL-Patienten die Gabe einer Rituximab/Chemotherapie-Induktionsbehandlung (randomisiert R-CHOP vs. R-FCM vs. R-MCP) gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie oder alleiniger Nachbeobachtung prüfen. Zudem plant die GLSG eine Studie, in der FL-Patienten als Primärtherapie R-CHOP zur Remissionsinduktion und anschließend eine Rituximab-Erhaltungstherapie bekommen. In einem der beiden Therapiearme wird zusätzlich eine autologe Stammzelltransplantation durchgeführt – erstmals ein Therapiekonzept mit kurativem Anspruch beim follikulären Lymphom.

Weitere Informationen:

Roche Pharma AG
Tel.: 07624 – 14-3715
Internet: www.roche.de

Patientenselbsthilfe

Zur Bedeutung der internationalen Vernetzung von Lymphom-Selbsthilfegruppen



U. Holtkamp. Durch eine internationale Vernetzung der Selbsthilfegruppen, z.B. im Rahmen der „Lymphom-Koalition“, wird der Kontaktaufbau zu anderen europäischen und weltweiten Selbsthilfeorganisationen für Leukämie- und Lymphomerkrankte erleichtert. Diese Kontakte dienen langfristig der Stärkung der Interessenvertretung auf europäischer und internationaler Ebene. Kurzfristig sind diese Kontakte aber auch hilfreich, wenn Fragen in Zusammenhang mit Auslandsreisen deutscher Leukämie- und Lymphom-Patienten auftreten oder wenn in Deutschland lebende Mitbürger, die aus einem dieser Länder stammen, an einer Leukämie oder an einem Lymphom erkranken.

Die Lymphom-Koalition ist ein weltweiter Verbund von Lymphom-Selbsthilfegruppen, deren Gründung im September 2003 offiziell bekannt gegeben wurde. Sie hat zurzeit 27 Mitgliedsorganisationen aus 22 Ländern (www.lymphomacoalition.org). Ziel dieser globalen Initiative ist es, die öffentliche Wahrnehmung von Lymphomen weltweit zu verbessern. Dies verfolgt der Verbund vor allem in folgenden drei Bereichen:

- Lymphome sollen mit Hilfe von Patienten, Angehörigen, Selbsthilfegruppen, Ärzten und anderen Akteuren des Gesundheitswesens weltweit stärker ins öffentliche Bewusstsein gerückt werden. Insbesondere im deutschsprachigen Raum will man erreichen, dass der Begriff „Lymphom“ der Bevölkerung ebenso geläufig ist wie der Begriff „Leukämie“.

- Es sollen Partnerschaften zwischen den Mitgliedern der Lymphom-Koalition aufgebaut werden, um den Austausch von Erfahrungen und Fachwissen über das Lymphom zu fördern.

- Weltweit und insbesondere in den Ländern, in denen noch keine Gruppen existieren, soll die Gründung neuer Lymphom-Patientengruppen angeregt werden.



Als eines ihrer Projekte hat die Lymphom-Koalition den 15. September zum Welt-Lymphom-Tag ausgerufen. Im Jahr 2006 finden zum dritten Mal rund um den Erdball Aktionen zur Aufklärung und Information über Lymphome statt. Erreicht werden soll insbesondere die interessierte Öffentlichkeit, damit Beschwerden (wie z.B. Nachtschweiß, Abgeschlagenheit und über längere Zeit bestehende Lymphknotenschwellungen), die auf ein Lymphom hindeuten könnten, frühzeitiger als bisher abgeklärt werden. In Deutschland wollen die örtlichen DLH-Selbsthilfegruppen an diesem Tag dezentrale Aktivitäten durchführen. Eine zentrale Veranstaltung der DLH ist in Bonn vorgesehen.

Weitere Informationen:
Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe e.V.
Thomas-Mann-Str. 40
53111 Bonn
Tel.: 0228 – 33 88 9-200
Fax: 0228 – 33 88 9-222
E-Mail: info@leukaemie-hilfe.de
Internet: www.leukaemie-hilfe.de

Aktuell: Kurzinformation über maligne Lymphome



SH. Das KML hat ein neues Falblatt zu malignen Lymphomen herausgegeben. In kurzer und übersichtlicher Form wird diese seltene, aber zunehmende Krebserkrankung beschrieben, werden Diagnose- und Therapieformen erläutert. Hinweise zur Hilfe und Unterstützung im Falle einer Erkrankung runden die Information ab. Das KML möchte mit diesem Falblatt zur Erstinformation von Patienten, Angehörigen sowie allgemein Interessierten beitragen. Die Kurzinformation kann bei der KML-Zentrale angefordert werden. Ärzte und Selbsthilfegruppen können auch größere Mengen zur Weitergabe erhalten.

Weitere Informationen:
Silke Hellmich
Tel. 0221-478 7400 / E-Mail: lymphome@uk-koeln.de

Impressum

Herausgeber
Kompetenznetz Maligne Lymphome
Sprecher: Prof. Dr. Michael Hallek Köln

Redaktion und Lektorat
Silke Hellmich (SH) Köln
Dr. Anke Strenge-Hesse (ASH) Köln
Dr. Christian Eder (CE) Köln

Unter Mitarbeit der Projektleiter und der Studiengruppen des Kompetenznetzes

Layout
Stefanie Naumann Köln
tv/web-design & illustration
E-Mail: grafik@stefanienaumann.de

Druck
Grafische Werkstatt Druckerei und Verlag
Gebrüder Kopp GmbH & Co. KG

Copyright
Kompetenznetz Maligne Lymphome

Bezug
Der Newsletter erscheint halbjährlich und kann kostenlos bei der Zentrale des Kompetenznetzes angefordert werden.

Anschrift der Redaktion
Zentrale des Kompetenznetzes
Maligne Lymphome
Klinikum der Universität zu Köln
Joseph-Stelzmann-Straße 9
50924 Köln
Tel.: 0221 – 478-7400
Fax: 0221 – 478-7406
E-Mail: lymphome@uk-koeln.de
Internet: www.lymphome.de

Die vollständigen Adressen der Autoren sind auf unserer Homepage zu finden oder können in der Netzwerkzentrale erfragt werden.

Die Inhalte namentlich gekennzeichnete Beiträge liegen in der Verantwortung der jeweiligen Autoren.

Die Beiträge aus der Industrie sind Firmendarstellungen und stellen keine Therapieempfehlungen des KML dar.

Der Druck dieses Newsletters wird durch die freundliche Unterstützung dieser Firmen ermöglicht.

