

7.5.1

Aggressive Non-Hodgkin-Lymphome

ULRICH DÜHRSEN

1 Aggressive Non-Hodgkin-Lymphome – Allgemeines

1.1 Klassifikation

Lymphatische Neoplasien werden nach der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in Vorläufer-Neoplasien, reife B-Zell- bzw. T-/NK-Zell-Neoplasien, Immundefekt-assoziierte lymphatische Proliferationen und Hodgkin-Lymphome unterteilt (Swerdlow et al. 2017). Der Begriff 'Non-Hodgkin-Lymphom', der eine Tumor-bildende lymphatische Neoplasie beschreibt, die histologisch nicht einem Hodgkin-Lymphom entspricht, wird in der WHO-Klassifikation nur cursorisch erwähnt. Die üblicherweise als Non-Hodgkin-Lymphom bezeichneten Neoplasien finden sich unter anderem Namen vor allem in den Gruppen der reifen B-Zell- und T-/NK-Zell-Neoplasien, seltener bei den Immundefekt-assoziierten lymphatischen Proliferationen und Vorläufer-Neoplasien. Auf die in älteren Klassifikationen verwendeten Begriffe hoch-maligne (= 'aggressiv'; unbehandelt rasch tödlich, aber prinzipiell mit Chemotherapie heilbar) und niedrig-maligne (= 'indolent'; protrahierter Verlauf, mit Chemotherapie nicht heilbar) wird in der WHO-Klassifikation verzichtet. Klinischer Gewohnheit folgend, wurden die durch die WHO-Klassifikation definierten Non-Hodgkin-Lymphome nachträglich den Verlaufsformen aggressiv und indolent zugeordnet (Hiddemann et al. 1996).

Neben Lymphomen als Tumor-bildende Erkrankungen beschreibt die WHO-Klassifikation in den genannten Kapiteln auch vorwiegend leukämisch verlaufende Störungen (z.B. lymphatische Leukämien) und vorwiegend das Knochenmark betreffende Neoplasien (z.B. Plasmazell-Erkrankungen). Die folgenden Ausführungen beschränken sich auf aggressive Non-Hodgkin-Lymphome im engeren Sinne, d.h. unbehandelt rasch tödlich verlaufende Tumor-bildende Erkrankungen. Hier werden etwa 30 verschiedene Entitäten unterschieden, von denen die meisten sehr selten sind (Tab. 1). Das mit Abstand

häufigste aggressive Non-Hodgkin-Lymphom ist das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom, 'not otherwise specified' (DLBCL, NOS). Weniger häufige B-Zell-Lymphome sind das primär mediastinale großzellige B-Zell-Lymphom (PMBCL) und das Burkitt-Lymphom. Insgesamt machen B-Zell-Lymphome in Europa etwa 90 % und T-/NK-Zell-Lymphome etwa 10 % der aggressiven Non-Hodgkin-Lymphome aus. Unter den letztgenannten sind quantitativ nur das periphere T-Zell-Lymphom, 'not otherwise specified' (PTCL, NOS), das angioimmunoblastische T-Zell-Lymphom (AITL) und die anaplastischen großzelligen Lymphome (ALCL) von Bedeutung. Lymphoblastische Lymphome sind Tumor-bildende Varianten akuter lymphatischer Leukämien, die lymphatische Vorläufer-Neoplasien darstellen.

1.2 Ursachen

Bekannte Ursachen eines Non-Hodgkin-Lymphoms sind angeborene und erworbene Immundefekte, wie z.B. eine HIV-Infektion oder iatrogene Immunsuppression, chronische Entzündungsreize im Zuge von Infektionen, Autoimmunkrankheiten oder Fremdkörperreaktionen, onkogene Viren, wie das Epstein-Barr-Virus (EBV), das humane Herpesvirus 8 (HHV8) und das humane T-lymphotrope Virus (HTLV)-1, und möglicherweise auch Chemikalien, z.B. Herbizide und Pestizide (Swerdlow et al. 2017). In der Praxis kann ein Zusammenhang mit diesen Auslösern nur selten hergestellt werden. In den meisten Fällen bleibt die Ursache des Lymphoms unbekannt.

Im Gegensatz zur Ätiologie ist die Pathogenese aggressiver Non-Hodgkin-Lymphome weitgehend erforscht. Neben genetischen Veränderungen, die auch bei anderen Tumoren beobachtet werden, spielen 'Unfälle' im Zuge der drei physiologischen Mutationen der B-Lymphozyten (Immunglobulin-Gen-Rearrangement, somatische Hypermutation, Schwerketten-Klassenwechsel) und der physiologischen Mutation der T-Lymphozyten (T-Zell-Rezeptor-Gen-Rearrangement) eine herausragende Rolle (Küppers 2005).

Tab. 1: WHO-Klassifikation der aggressiven Non-Hodgkin-Lymphome (Swerdlow et al. 2017)

Aggressive B-Zell-Lymphome*	Aggressive T-/NK-Zell-Lymphome*
Vorläufer-Neoplasien	Vorläufer-Neoplasien
Lymphoblastisches Lymphom vom B-Zell-Typ	Lymphoblastisches Lymphom vom T-Zell-Typ
Reife B-Zell-Neoplasien	Reife T-/NK-Zell-Neoplasien
Folikuläres Lymphom Grad 3B	Adulte T-Zell-Leukämie/Lymphom
Großzelliges B-Zell-Lymphom mit IRF4-Rearrangement	Extranodales NK-/T-Zell-Lymphom, nasaler Typ
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, NOS	Intestinales T-Zell-Lymphom
T-Zell-/Histiozyten-reiches großzelliges B-Zell-Lymphom	Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom
Primär zentralnervöses diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	Subkutanes Pannikulitis-artiges T-Zell-Lymphom
Primär kutanes diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, "leg type"	Peripheres T-Zell-Lymphom, NOS
EBV-positives diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, NOS	Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom bei chronischer Entzündung	Anaplastisches großzelliges Lymphom, ALK-positiv
Lymphomatoide Granulomatose Grad 3	Anaplastisches großzelliges Lymphom, ALK-negativ
Primär mediastinales (thymisches) großzelliges B-Zell-Lymphom	Brustimplantat-assoziiertes anaplastisches großzelliges Lymphom
Intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom	
ALK-positives großzelliges B-Zell-Lymphom	
Plasmoblastisches Lymphom	
Primäres Effusionslymphom	
HHV8-positives diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, NOS	
Burkitt-Lymphom	
High-grade B-Zell-Lymphom mit <i>MYC</i> - und <i>BCL2</i> - und/oder <i>BCL6</i> -Rearrangement	
High-grade B-Zell-Lymphom, NOS	
B-Zell-Lymphom, unklassifiziert, mit intermediären Eigenschaften zwischen einem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom und einem klassischen Hodgkin-Lymphom	

ALK: anaplastische Lymphomkinase; NK: natürliche Killerzelle; NOS: „not otherwise specified“

* Reihenfolge entsprechend der WHO-Klassifikation

Hierbei kann es u.a. zu pathogenen Translokationen kommen, durch die proliferationsinduzierende Gene (z.B. MYC) oder Apoptose-inhibierende Gene (z.B. BCL2) konstitutiv überexprimiert werden.

1.3 Diagnostik

1.3.1 Symptomatik

Aggressive Non-Hodgkin-Lymphome manifestieren sich meist als Lymphknotenschwellung und/oder Vergrößerung oder Funktionsstörung eines anderweitigen befallenen Organs (Armitage et al. 2017). Manchmal werden durch die Schwellung physiologische Leitungsbahnen blockiert, was Schmerzen und Obstruktions-symptome verursachen kann, z.B. in Blutgefäßen, Nerven, Atemwegen, Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt. Bei einigen Patienten kommt es zu Allgemeinsymptomen wie bei einer Infektionskrankheit, insbesondere zu Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsabnahme. Gelegentlich ist Juckreiz das erste Symptom.

1.3.2 Biopsie

Die Lymphom-Diagnose wird anhand einer Gewebsbiopsie gestellt. Bei Befall eines gut zugängigen Lymphknotens wird von pathologisch-anatomischer Seite eine Exzisionsbiopsie bevorzugt, die die Beurteilung eines großen Tumoreals mit umfangreichen histologischen, immunhistochemischen und molekularbiologischen Untersuchungen erlaubt (Johl et al. 2016). Eine Alternative stellt die sono- oder computertomographisch gesteuerte Stanzbiopsie dar, die in vielen Fällen ebenfalls eine befriedigende Typisierung gestattet (Skelton et al. 2015). Eine Aspirationszytologie ist unzureichend (Frederiksen et al. 2015).

1.3.3 Stadieneinteilung

Zur Stadieneinteilung dient bei Lymphomen die in den 1960-er Jahren für das Hodgkin-Lymphom entwickelte Ann Arbor-Klassifikation (Carbone et al. 1971), die in der Folge mehrfach modifiziert wurde. Das vorrangige Ziel der ursprünglichen Ann Arbor-Klassifikation war die Abgrenzung strahlentherapeutisch behandelbarer limitierter Stadien (Stadium I und II) von fortgeschrittenen Stadien, in denen eine Strahlentherapie nur selten (Stadium III) oder gar nicht durchgeführt werden konnte (Stadium IV). In den nachfolgenden Jahrzehnten verdrängte die Chemotherapie die Strahlentherapie als primäre Behandlungsmodalität. Heute

dient die Ann Arbor-Klassifikation der Beschreibung des Ausgangsstadiums, von dem bei einigen Entitäten die Dauer der Chemotherapie oder der Einsatz der Strahlentherapie abhängig gemacht wird.

Die aktuelle Version der Ann Arbor-Klassifikation ist die Lugano-Modifikation (Cheson et al. 2014) (Tab. 2). Neben der Anamnese und der körperlichen Untersuchung beruht die Stadieneinteilung vor allem auf der Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PET/CT) mit dem Tracer [18F]-Fluorodesoxyglukose (FDG), die im Gegensatz zur Computertomographie nicht nur Lymphknoten- oder Organvergrößerungen, sondern auch deren metabolische Aktivität erkennt. Aggressive Non-Hodgkin-Lymphome weisen nahezu immer eine deutlich gesteigerte Glukose-Aufnahme auf, deren Detektion mit der FDG-PET/CT eine zuverlässigere Erkennung befallener Areale erlaubt als mit der CT allein. Dies gilt insbesondere für extranodale (außerhalb der Lymphknoten gelegene) Manifestationen (Gómez León et al. 2018). Auf die früher zum Nachweis eines Knochenmarkbefalls geforderte Knochenmarkbiopsie kann bei Einsatz der FDG-PET/CT in den meisten Fällen verzichtet werden (Kaddu-Mulindwa et al. 2021).

Neben der mit der Ann Arbor-Klassifikation erfassten Lymphom-Verteilung ist unter therapeutischen Gesichtspunkten auch die Größe der Lymphom-Manifestationen von Bedeutung. Als 'Bulk' wird ein maximaler Längsdurchmesser einer einzelnen Manifestation > 6–10 cm bezeichnet. In limitierten Stadien verschlechtert das Vorliegen eines 'Bulk' die Prognose deutlich (Pfreundschuh et al. 2008). Voraussetzung für den Einsatz einer reduzierten Chemotherapie ist das Fehlen eines 'Bulk' $\geq 7,5$ cm (Poeschel et al. 2019).

Die ursprüngliche Ann Arbor-Klassifikation enthielt für jede der vier Ausbreitungsstadien zusätzlich die Angabe, ob Tumor-Allgemeinsymptome vorlagen (A-Stadien: keine Symptome; B-Stadien: anderweitig nicht erklärbares Fieber > 38 °C, Nachtschweiß mit Wäschewechsel und/oder Gewichtsabnahme $\geq 10\%$ des Körpergewichts innerhalb von 6 Monaten) (Carbone et al. 1971). Nach den Vorgaben der Lugano-Modifikation soll bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen auf die Nennung von A- und B-Stadien verzichtet werden (Cheson et al. 2014). Diese Änderung erscheint nicht sinnvoll, da B-Symptome erstes Anzeichen eines Rezidivs und bei nicht kurativem Therapiekonzept eine Indikation zur Behandlung darstellen können. Die Kenntnis von B-Symptomen ist also im Einzelfall für die weitere Diagnostik und Therapie bedeutsam.

Tab.2: Lugano-Modifikation der Ann Arbor-Klassifikation (Cheson et al. 2014)

Stadium	Nodaler Befall	Extranodaler (E) Befall
Limitiert		
I	Ein einzelner Lymphknoten oder eine Gruppe benachbarter Lymphknoten	Eine einzelne extranodale Läsion ohne Lymphknotenbeteiligung
II	Zwei oder mehr befallene Lymphknotengruppen auf der gleichen Seite des Zwerchfells	Stadium I oder II bezüglich nodalem Befall mit unmittelbar angrenzender extranodaler Beteiligung
II ‚Bulky Disease‘	Längster Durchmesser > 6–10 cm*	Nicht anwendbar
Fortgeschritten		
III	Lymphknoten auf beiden Seiten des Zwerchfells; Lymphknoten oberhalb des Zwerchfells mit Beteiligung der Milz	Nicht anwendbar
IV	Zusätzliche, nicht unmittelbar an einen nodalen Befall angrenzende extralymphatische Beteiligung	Nicht anwendbar

* In Deutschland übliche Definition von ‚Bulky‘: $\geq 7,5$ cm Längsdurchmesser

1.3.4 Prognosefaktoren

Die Prognose aggressiver Non-Hodgkin-Lymphome wird, neben der Therapie, von Patienten-abhängigen Faktoren (z.B. Alter, Komorbidität) und Lymphom-abhängigen Faktoren bestimmt (z.B. Tumormasse, genetische Anomalien).

Zur Abschätzung der Prognose wurde in den 1990-er Jahren der Internationale Prognostische Index (IPI) entwickelt, der die dichotomen Faktoren Alter (≤ 60 Jahre versus > 60 Jahre), Allgemeinzustand (ECOG Performance Status ≤ 1 versus > 1), Ann Arbor-Stadium (I, II versus III, IV), Extranodalbefall (≤ 1 versus > 1) und Laktatdehydrogenase (LDH)-Aktivität im Serum (\leq obere Normgrenze versus $>$ obere Normgrenze) enthält (International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project 1993). Anhand dieser Risikofaktoren lassen sich vier prognostische Gruppen bilden, die sich im Überleben signifikant unterscheiden (Ziepert et al. 2010) (Tab. 3, Abb. 1). Der ursprüngliche IPI wurde vielfach modifiziert, um seine prognostische Bedeutung im Allgemeinen (Zhou et al. 2014) oder für spezielle Subgruppen zu verbessern (Miller 2004, Advani et al. 2010, Merli et al. 2021). In seiner ursprünglichen Form ist er nicht nur von prognostischer, sondern auch von therapeutischer Bedeutung. Bei Patienten ohne Risikofaktoren

oder ‚Bulky‘ kann die Chemotherapie beim DLBCL ohne Wirksamkeitseinbuße reduziert werden (Poessel et al. 2019).

Die im IPI enthaltenen Faktoren Allgemeinzustand, Ann Arbor-Stadium, Extranodalbefall und LDH-Aktivität scheinen in erster Linie Surrogate für die Tumormasse zu sein. Wenn man die Tumormasse beim DLBCL mit Hilfe der FDG-PET/CT direkt misst, verliert sie ihre prognostische Bedeutung zugunsten des totalen metabolischen Tumolvolumens (Schmitz et al. 2020a). Einem Einsatz in der Routinediagnostik steht die noch fehlende Standardisierung der Bestimmung des metabolischen Tumolvolumens entgegen (Barrington u. Meignan 2019).

Das Muster genetischer Anomalien ist für die Unterscheidung der in der WHO-Klassifikation definierten Entitäten von Bedeutung. Innerhalb einer Entität kann die An- oder Abwesenheit gewisser Anomalien die Prognose beeinflussen (Sehn u. Salles 2021). Einzelheiten finden sich bei der Darstellung der Erkrankungen.

1.3.5 Geriatriches Assessment

Der Altersmedian aggressiver Non-Hodgkin-Lymphome liegt zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr (Smith et al. 2011, Ellin et al. 2014). Die Häufigkeit der meisten Entitäten nimmt mit zunehmendem Al-

Tab. 3: 3-Jahres-Überlebensraten (95 %-Konfidenzintervall) von Patienten mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom unter einer Rituximab-haltigen Therapie in Abhängigkeit von der Risikogruppe des Internationalen Prognostischen Index (Ziepert et al. 2010)

IPI-Risikogruppe	Patientenanteil	Gesamtüberleben	Progressionsfreies Überleben	Ereignisfreies Überleben
Niedrig	52 %	91,4 % (88,9–93,9)	87,0 % (83,9–90,1)	81,3 % (77,8–84,8)
Niedrig-Intermediär	21 %	80,9 % (75,4–86,4)	74,7 % (68,6–80,8)	68,5 % (62,0–75,0)
Hoch-intermediär	17 %	65,1 % (57,7–72,6)	58,6 % (50,8–66,4)	53,2 % (45,4–61,0)
Hoch	10 %	59,0 % (49,2–68,8)	55,8 % (45,8–65,8)	49,5 % (39,5–59,5)
Alle Gruppen	100 %	81,5 % (79,0–84,0)	76,4 % (73,7–79,1)	70,5 % (67,6–73,4)

Risikofaktoren (jeweils ein Punkt): Alter ≥ 60 Jahre; WHO-Performance Status ≥ 2 ; Ann Arbor-Stadium III oder IV; Extranodalbefall ≥ 2 Manifestationen; Laktatdehydrogenase-Aktivität im Serum $>$ oberer Normwert. Risikogruppen: 0–1 Faktor: niedriges Risiko; 2 Faktoren: niedrig-intermediäres Risiko; 3 Faktoren: hoch-intermediäres Risiko; 4–5 Faktoren: hohes Risiko

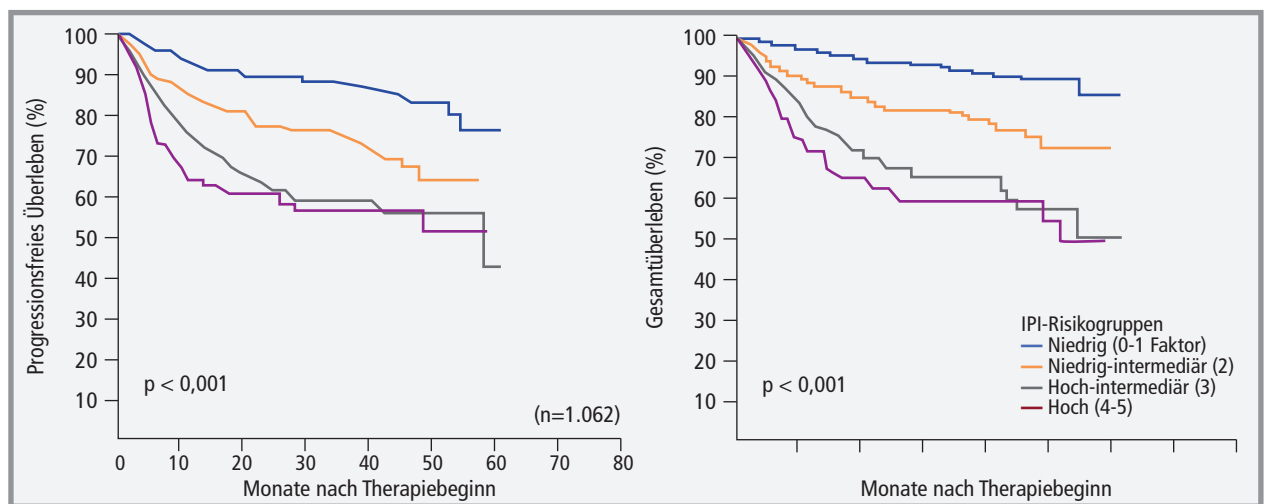


Abb. 1: Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben von Patienten mit aggressiven B-Zell-Lymphomen in Abhängigkeit von der Risikogruppe des Internationalen Prognostischen Index (IPI) (Ziepert et al. 2010)

ter kontinuierlich zu (Morton et al. 2006). Altersbedingte Einschränkungen und Zweiterkrankungen limitieren die Behandlungsmöglichkeiten. Für einen befriedigenden Behandlungserfolg gilt es, die Therapiestrategie und die Medikamentendosierung der Toleranz des Organismus anzupassen. Zur Abschätzung der Toleranz dient das geriatrische Assessment.

Nach einem Vorschlag der italienischen Lymphom-Studiengruppe sollten alte DLBCL-Patienten im Hinblick auf ihre körperlichen Reserven den Kategorien 'fit', 'unfit' und 'frail' (hinfällig) zugeordnet werden (Merli et al. 2021). Die Einteilung erfolgt anhand des Alters, vorhandener Komorbiditäten, der Möglichkeit

eigenständiger Grundversorgung ('Activities of Daily Living', ADL) und der Bewältigung von Alltagsangelegenheiten ('Instrumental Activities of Daily Living', IADL) (Tab. 4). Voll dosierte Chemotherapien sind bei fitten Patienten fast immer, bei unfitten Patienten nur selten möglich. Die vorgeschlagene Einteilung erlaubt eine Abschätzung der verbliebenen körperlichen und geistigen Funktionen, ohne verbindliche Therapieanweisungen zu geben. Prospektive Untersuchungen, die den drei Fitness-Kategorien definierte Behandlungsprotokolle zuweisen, liegen nicht vor.

Tab. 4: Vorschlag der 'Fondazione Italiana Linfomi' zur Einteilung der Patienten-Fitness beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (Merli et al. 2021)

sCGA-Gruppe	Einteilungsinstrumente				Therapieintensität	3-Jahres-Überlebensrate
	Alter	CIRS-G	ADL	IADL		
„Fit“	< 80	0-mal Score 3–4, ≤ 8-mal Score 2	≥ 5	≥ 6	FD: 86 % RD: 13 % PT: <1 %	75 %
„Unfit“	< 80	≥ 1-mal Score 3–4, > 8-mal Score 2	< 5	< 6	FD: 48 % RD: 36 % PT: 16 %	58 %
	≥ 80	0-mal Score 3–4, < 5-mal Score 2	6	8		
„Frail“	≥ 80	≥ 1-mal Score 3–4, ≥ 5-mal Score 2	< 6	< 8	FD: 16 % RD: 37 % PT: 47 %	43 %

sCGA: simplified Comprehensive Geriatric Assessment. CIRS-G: Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics; CIRS-G-Kategorien: (a) kardial, (b) vaskulär, (c) hämatologisch, (d) respiratorisch, (e) Hals, Nase, Ohren, (f) oberer Gastrointestinaltrakt, (g) unterer Gastrointestinaltrakt, (h) hepatobiliär, (i) renal, (j) urogenital, (k) muskuloskeletal/Haut; (l) neurologisch, (m) endokrin/Brustdrüse, (n) psychiatrisch. Score 2 bedeutet tägliche Behandlungsbedürftigkeit oder mäßiggradige Behinderung/Morbidität. Score 3 bedeutet schlechte Kontrolle mit der Erstlinien-Therapie, ausgeprägte Behinderung, schwere Störung. Score 4 bedeutet sehr schwere Störung oder Organversagen. ADL: Activity of Daily Living; ADL-Punktvergabe (maximal 6): Selbständigkeit (a) zu baden, (b) sich anzuziehen, (c) zur Toilette zu gehen, (d) ins Bett zu gehen und das Bett zu verlassen, (e) Kontinenz, (f) Nahrungsaufnahme. IADL: Instrumental Activity of Daily Living; IADL-Punktvergabe (maximal 8): Selbständigkeit (a) ein Telefon zu benutzen, (b) einzukaufen, (c) ein Essen zuzubereiten, (d) Arbeiten im Haushalt zu erledigen, (e) Wäsche zu waschen, (f) Transportmittel zu benutzen, (g) seine Medikamente einzunehmen, (h) Geldangelegenheiten zu regeln. Therapieintensität: FD: Full Dose (≥70% der üblichen Dosis einer Anthrazyklin-haltigen Therapie, z.B. R-CHOP); RD: Reduced Dose (<70% der üblichen Dosis einer Anthrazyklin-haltigen Therapie, z.B. R-mini-CHOP); PT: Palliative Therapy (keine Anthrazyklin-haltige Therapie)

1.4 Therapie

1.4.1 Kuratives Konzept

Aggressive Non-Hodgkin-Lymphome gelten bei fitten Patienten als prinzipiell heilbar, wobei die Heilungsrate je nach Entität zwischen weniger als 30 % und mehr als 90 % variiert. Kernstück der Primärtherapie ist fast immer die Chemotherapie. Bei den meisten Entitäten wird das CHOP-Protokoll (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) eingesetzt (McKelvey et al. 1976), dessen Wirksamkeit bei B-Zell-Lymphomen durch den CD20-Antikörper Rituximab (R) gesteigert wird (Coiffier et al. 2002, Ribrag et al. 2016). Hochproliferative Lymphome wie das Burkitt-Lymphom werden mit hyperfraktionierten Regimen, zentralnervöse Lymphome mit liquorgängigen Substanzen und lymphoblastische Lymphome in Anlehnung an die akute lymphatische Leukämie behandelt.

Auch bei unfitten Patienten kann oft ein kuratives Konzept verfolgt werden. Die üblichen Therapieprotokolle bleiben anwendbar, aber die Zytostatika-Dosierung muss in der Regel reduziert werden. Bei guter Toleranz kann sie manchmal von Zyklus zu Zyklus wieder gesteigert werden. Volle Dosierungen haben eine größere Aussicht auf Erfolg als reduzierte, aber Heilungen sind auch bei reduzierter Therapie möglich (Bataillard et al. 2021).

Im ersten Rezidiv wird das kurative Konzept in der Regel beibehalten (Sehn u. Salles 2021). Zur Behandlung werden von der Primärtherapie abweichende Chemotherapie-Protokolle und Hochdosistherapie-Konzepte mit autologer Blutstammzelltransplantation eingesetzt. Auch im zweiten Rezidiv kann ein kurativer Anspruch bestehen. Hier kommen vor allem immuntherapeutische Ansätze, wie die allogene Blutstammzelltransplantation und 'Chimeric Antigen Receptor' (CAR)-T-Zellen, zum Einsatz. Mit zunehmender Zahl an Rückfällen wird das kurative Konzept bei einer zunehmenden Zahl an Patienten durch ein palliatives Konzept ersetzt.