

TUMORBOARD

Onkologie aus multidisziplinärer Sicht

Zeitschrift für Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Erkrankungen



Maligne Lymphome in der Urologie – 2 Fallberichte

Koch D, Proß U, Dworak O, Blana A

Tumorboard 2013; 2 (1), 10-13

Homepage:

www.kup.at/tumorboard

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

TUMORBOARD e-Abo **kostenlos**

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals Tumorboard und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals Tumorboard. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Tumorboard

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Maligne Lymphome in der Urologie – 2 Fallberichte

D. Koch¹, U. Proß³, O. Dworak², A. Blana¹

■ Einleitung

Bei Patienten mit einer neu aufgetretenen Raumforderung im Urogenitaltrakt wird oft nur an die häufigen Erkrankungsbilder der Urologie gedacht. Doch nicht selten ergibt sich bereits durch die Bildgebung [1] oder spätestens durch die histologische Befundung eine seltenere Diagnose, wie z. B. ein (malignes) Lymphom, wodurch sich der weitere Therapieansatz grundlegend verändert. Aufgrund der sehr heterogenen Gruppe der Lymphome ist eine herkömmliche histologische Begutachtung nicht ausreichend. Zusätzlich muss eine Immunphänotypisierung mittels Immunhistochemie durchgeführt werden [2]. Die Standardtherapie eines malignen Lymphoms besteht in der Regel in einer (Immun-) Chemotherapie, einer Radiatio oder einer Kombination derselben. Die chirurgische Therapie hingegen ist meist nicht die Erstlinientherapie bei einer Lymphomerkkrankung.

Im ersten Fallbericht wurde eine chirurgische Therapie durchgeführt, welche in diesem speziellen Fall einem Teil der Standardtherapie entspricht. Im zweiten Fallbericht wurde bei ausgeprägtem Organbefall auf eine chirurgische Therapie verzichtet.

■ Fall 1

Ein 70-jähriger Patient stellt sich mit einer unklaren schmerzlosen Raumforderung des Hodens vor. Die Serum-Tumormarker befanden sich im Normbereich. Anamnestisch wurde er vor sechs Jahren wegen eines primären hochmalignen ZNS-Lymphoms der B-Zell-Reihe des Okzipitallappens behandelt. Die Therapie bestand in einer Okzipitallappenresektion li. und einer Chemotherapie nach dem De Angelis-Protokoll. Nun erfolgte die komplikationslose hohe Semikastration. Der histologische Befund ergab ein Rezidiv des hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL) der B-Zell-Reihe. Nach weiteren Staginguntersuchungen ohne Hinweis auf eine weitere Ausbreitung erfolgte synchron eine Chemotherapie und Radiatio des Lokalbefundes. Bei fraglich meningealem Befall wurde zusätzlich eine intrathekale Gabe von Methotrexat durchgeführt. In der weiteren mittlerweile 10-jährigen Nachsorge kam es zu keinem Rezidiv mehr.

■ Fall 2

Eine 58-jährige Patientin stellte sich in der Notaufnahme mit Unwohlsein, Flankenschmerzen, Inappetenz und einem Gewichtsverlust von 7 kg in den letzten Wochen vor. Zusätzlich klagte sie in letzter Zeit über Nausea und Erbrechen. Als bekannte Erkrankungen wies sie nur eine arterielle Hypertonie auf. Sonographisch zeigte sich eine Raumforderung (RF) der linken Niere und eine Hydronephrose Grad 2. Sowohl die Harnblase als auch die rechte Niere zeigten sich sonographisch unauffällig. Zur weiteren Abklärung wurde eine Computertomographie (CT) durchgeführt. Hierbei wurde eine Raumforderung der li. Niere (9 × 7 × 6 cm) diagnostiziert, welche vom Oberpol ausgehend in das Nierenbecken einbricht. Differentialdiagnostisch wurde ein Lymphom mit Niereninfiltration in Erwägung gezogen, da sich auch ein paraaortal gelegenes Lymphom sowie weitere suspekten Lymphknoten zeigten. Zusätzlich zeigte sich eine auffällige Milz mit V.a. metastatische Herdsetzung am kaudalen Pol. Zum weiteren Staging wurde noch eine Hals-Thorax- und Schädel-CT durchgeführt mit weiteren suspekten Lymphknoten.

Aufgrund des nun dringenden Verdachtes auf eine Lymphomerkkrankung wurde zur Diagnosesicherung eine Punktion der paraaortalen RF durchgeführt. Das histologische Ergebnis bestätigte den V.a. ein Lymphom. Zur weiteren Diagnosesicherung wurde eine Referenzpathologie herangezogen. Letztlich zeigte sich ein indolentes NHL der B-Zellreihe, speziell ein Marginalzonen-B-Zell-Lymphom Stadium III nach Ann-Arbor (Nierenbefall, LK CT Thorax/Hals, Milzbefall, B-Symptomatik).

Die weitere umfangreiche Diagnostik zum Ausschluss eines weiteren Befalls an MALT- (Mucosa Associated Lymphoid Tissue-) typischen Lokalisationen beinhaltete eine Gastroskopie, eine Koloskopie und eine Knochenmarkstanze. Hierbei wurde jedoch kein weiterer Tumor diagnostiziert. Die Patientin wurde in der interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt und eine kombinierte Immun-/Chemotherapie mit Rituximab und Bendamustin begonnen. Im Kontroll-Staging nach 6 Zyklen zeigte sich eine komplette Remission.

Aus der ¹Klinik für Urologie und Kinderurologie, ²Institut für Pathologie und ³Medizinische Klinik 2, Klinikum Fürth, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. Daniel Koch, Klinik für Urologie und Kinderurologie, Klinikum Fürth, D-90766 Fürth, Jakob-Henle-Str. 1, E-mail: daniel.koch@klinikum-fuerth.de

■ Chirurgische Therapie

Der erste Fall zeigt eine der wenigen Indikationen, bei denen eine chirurgische Therapie bei einer Lymphomerkkrankung indiziert ist. Von einem primären Befall des Hodens wird ausgegangen, wenn bei den Staginguntersuchungen kein Herd außerhalb des Hodens gefunden wird, der größer ist als der Hodentumor selbst [3]. In diesem Fall bietet die chirurgische Therapie als Teil einer Kombinationstherapie die besten Überlebenschancen [4]. Es erfolgte eine hohe Semikastration als Standard-OP-Verfahren bei V.a. eine maligne Hodenneoplasie.

Im zweiten Fall hingegen ist eine chirurgische Intervention nicht indiziert, da die Standardtherapie einer Lymphom-

erkrankung eine Immun-Chemotherapie und / oder Radiotherapie ist. Lediglich bei lokal komplizierenden Faktoren wäre ein chirurgischer Eingriff zu diskutieren gewesen. Es bestanden zum Diagnosezeitpunkt eine Hydronephrose Grad 2 und rezidivierende Flankenschmerzen im Sinne von Nierenkoliken. Bei nur geringer Schmerzsymptomatik (welche medikamentös sehr gut zu therapieren war) und fehlendem Anstieg der Nierenretentionsparameter konnte die weitere Diagnostik erfolgen. Wäre die Schmerzsymptomatik nicht medikamentös beherrschbar gewesen, hätten die lokalen Komplikationen relativ einfach durch die Anlage einer Harnleiterschleife zur Entlastung der Niere therapiert werden können.

■ Radiologie

Die bildgebende Diagnostik mittels CT oder MRT spielt bei der Diagnosestellung eine entscheidende Rolle [1]. Diese klärt den Lokalbefund, kann oft Hinweise auf das Vorliegen eines Lymphoms geben und die Frage nach einem eventuellen Primarius weiter klären. Die Positronen-Emissions-Tomographie-CT (PET-CT) mit Fluorine-18-Fluorodeoxyglukose scheint – zumindest bei einigen Lymphomentitäten – zur Detektion vitalen Tumorgewebes einen Stellenwert zu haben. Dies kann das therapeutische Vorgehen entscheidend beeinflussen [5]. Der Nutzen als routinemäßige Anwendung im Rahmen der Nachsorge ist jedoch bei einem niedrigen positiv-prädiktiven Wert nicht erbracht [6].

In unserem ersten Fall diente der Einsatz bildgebender Verfahren lediglich der weiteren Ausbreitungsdiagnostik. Bei dringendem Verdacht auf eine maligne Hodenneoplasie war die primäre operative Therapie wie bereits beschrieben indiziert.

Im zweiten Fall hingegen lieferte die Bildgebung einen wichtigen Beitrag zur Diagnosefindung und Einleitung der korrekten Therapie. Aufgrund der radiologisch gestellten Verdachtsdiagnose einer Lymphomerkkrankung (Abb. 1) wurde eine CT-gesteuerte Punktion einer der paraaortalen Raumforderungen zur Diagnosesicherung durchgeführt (Abb. 2). Selbst bei isoliertem Befall der Niere ohne weiteren Lymphknotenbefall wäre bei radiologisch unklarem Tumor zunächst eine Punktion der Niere zu erwägen. Diese hat eine niedrige Komplikationsrate mit einer sehr niedrigen Wahrscheinlichkeit einer Tumorzellaussaat [7]. Dadurch kann eine eventuell unnötige Nephrektomie verhindert werden.

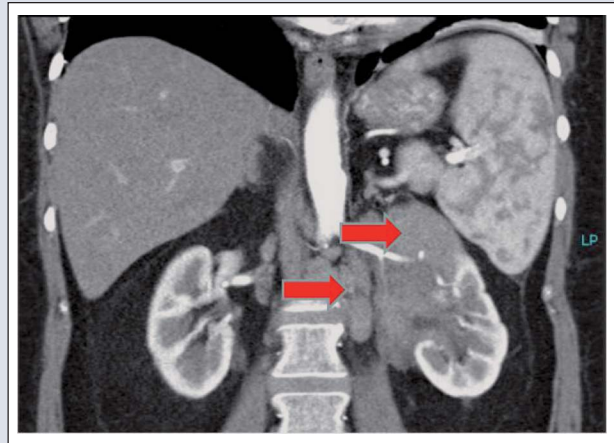


Abbildung 1: Raumforderung der li. Niere (oberer Pfeil) und ein paraaortales Lymphom (unterer Pfeil)

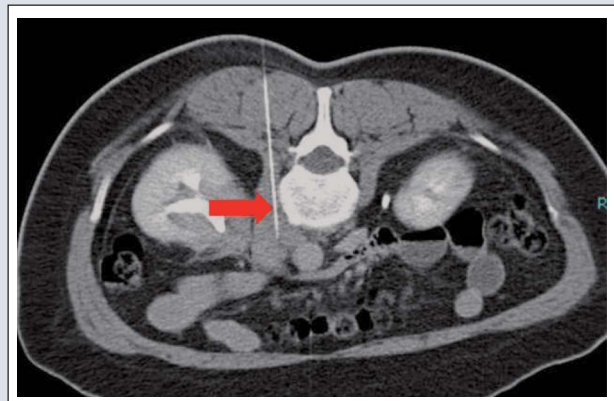


Abbildung 2: CT-gesteuerte Feinnadel-Biopsie der paraaortalen Raumforderung

■ Innere Medizin/Onkologie

In der klinischen Praxis erfolgt die Einteilung der malignen Lymphome meist in 2 Gruppen: das Hodgkin-Lymphom und NHL [8, 9]. Die früher gültige Unterteilung in hochmaligne (aggressive) und niedrigmaligne (indolente) Lym-

phome wurde zugunsten der WHO-Klassifikation von 2008 verlassen. Die klinische Stadieneinteilung erfolgt mit den Kriterien Befall der Lymphknoten-Regionen, Lokalisation des Befalls und einem eventuellen extra-nodalen Befall mit Hilfe bzw. analog der Ann-Arbor-Klassifikation [10].

Das NHL ist eine maligne klonale Neoplasie, die von B- oder T-Lymphozyten ausgeht. Lange Zeit stand nur eine reine Chemotherapie als medikamentöses Behandlungsregime zur Verfügung. In den letzten Jahren wurde die medikamentöse Therapie durch den Einsatz monoklonaler Antikörper ergänzt, was die Behandlungsergebnisse deutlich verbessert hat. Rituximab, ein monoklonaler anti-CD20-Antikörper, war der erste Antikörper, der 1997 für die Lymphomtherapie zugelassen wurde [11–15]. Vorteile der Antikörpertherapie sind unter anderem, dass die Wirkung auch bei Zellen in der Ruhephase einsetzt, eine nicht vorhandene bis geringe Knochenmarksdepression und eine hohe Tumorzellspezifität [16]. Aktuell ist eine Vielzahl weiterer Antikörper in der Erprobungsphase, wie z. B. Ofatumumab, Obinutuzumab oder Epratuzumab [17].

Die Diagnosestellung des NHL aus Fallbericht 1 liegt nun mittlerweile über zehn Jahre zurück. Zu diesem Zeitpunkt

war ein routinemäßiger Einsatz eines anti-CD20-Antikörpers noch kein Therapiestandard. Es erfolgte eine Chemotherapie analog dem CHOP-Schema und eine simultane Radiatio des Lokalbefundes. Zusätzlich wurde eine intrathekale Gabe von Methotrexat bei fraglichem meningealem Befall verabreicht.

In unserem 2. Fallbericht handelt es sich um ein indolentes NHL der B-Zellreihe, speziell durch ein Marginalzonen-B-Zell-Lymphom Stadium III nach Ann-Arbor (Nierenbefall, LK-Befall im CT-Thorax/Hals, Milzbefall, B-Symptomatik). Nach Ausschluss eines weiteren Befalls an MALT-typischen Lokalisationen wurde eine kombinierte Immun-/Chemotherapie mit 6 Zyklen Rituximab und Bendamustin begonnen. Zusätzlich wurde der Patientin die Möglichkeit der Teilnahme an der Stil-Studie angeboten, bei der der Stellenwert einer Rituximab-Erhaltungstherapie untersucht wurde.

■ Pathologie

Aufgrund der Schwierigkeit der exakten Diagnosestellung und der sehr heterogenen Gruppe an Lymphomen ist das Hinzuziehen einer Referenzpathologie und die Anfertigung einer Immunhistochemie in den allermeisten Fällen nötig [2]. Aktuell sind über 50 Tumorentitäten der Lymphome bekannt [9]. Das in Fall 2 berichtete Marginalzonen-Lym-

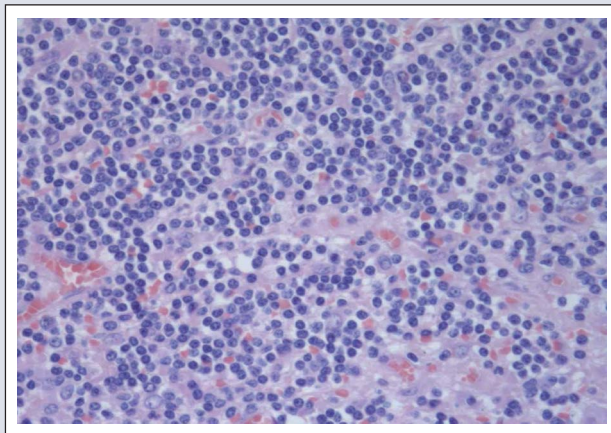


Abbildung 3: Histopathologisches Bild des Marginalzonen-Lymphoms mit konventionellen Färbetechniken

phom ist eine Proliferation von B-Zellen, welche vom Lymphknotensinus ausgeht. Da es häufig von MALT-Gewebe ausgeht, erfolgte hier eine weitere Abklärung MALT-typischer Lokalisationen.

Im konventionellen Schnittbildpräparat der Stanzbiopsie des 2. Falles zeigte sich immer noch eine Ausbildung von Lymphfollikeln, wobei diese eine unscharfe Begrenzung nach außen und einen deutlich reduzierten Gehalt an Sternhimmelmakrophagen aufweist. Da sich auch noch eine zum Teil angedeutete zonale Gliederung findet, lässt sich alleine durch die konventionellen Färbetechniken kein typisches Bild eines follikulären Lymphoms (atypische Lymphfollikel) nachweisen. Des Weiteren zeigt sich eine verbreitete Marginalzone, in der sich jedoch eine eindrucksvolle plasmazytoide Differenzierung nicht zeigt (Abb. 3). Erst die weitere immunhistochemische Aufarbeitung des Präparates gibt Aufschluss über die genaue Diagnose. In den Zusatzuntersuchungen zeigt sich über das gesamte Präparat verteilt eine Dominanz CD20-positiver B-Lymphozyten und somit eine erhöhte B-Zellaktivierung. In der Färbung für CD10 und bcl-6 (welche von Marginalzonen-Lymphomzellen nicht exprimiert werden) zeigt sich, dass noch zahlreiche residuale Keimzentren mit einer physiologisch hohen proliferativen Aktivität (Ki67) existieren.

■ Diskussion/Zusammenfassung

Es wurden zwei Fälle diskutiert, in denen sich eine Lymphomerkkrankung mit urologischen Symptomen manifestiert hat. Dies ist mit 15 % aller Lymphommanifestationen nicht selten [18]. Im ersten Fall war die chirurgische Therapie eines Lymphoms indiziert, was bei dieser Tumorentität eine Ausnahme darstellt. Bei positiver Lymphomanamnese und aufgrund des bereits höheren Alters des Patienten war die Diagnose eines Lymphoms schon vor der Diagnosesicherung wahrscheinlich. 5–7 % aller malignen Hodenneoplasien sind dem malignen Lymphom zuzuordnen [19]. Die

Häufigkeit nimmt hier ab dem 50. Lebensjahr zu [20]. Eine postoperative Radio-Chemotherapie mit zusätzlich intrathekalen Methotrexat-Gabe erbrachte eine vollständige Remission über nun 10 Jahre hinweg. Aufgrund einer hohen Rezidivrate im Bereich des kontralateralen Hodens von ca. 50 % sind regelmäßige sonographische Kontrollen notwendig [21].

Im zweiten Fall wurde eine lymphomverdächtige RF mit Befall der Niere bereits durch die Bildgebung diagnostiziert. Durch den Hinweis auf eine mögliche Lymphomerkkrankung durch die Computertomographie konnte eine mögliche Über-

therapie durch einen chirurgischen Eingriff bei einer RF der Niere verhindert werden. Selbst bei einem fokalen Lymphombefall der Niere wäre durch Hinweise der Bildgebung auf ein Lymphom eine Biopsie bei niedriger Tumorverschleppungsgefahr indiziert gewesen [7]. Durch die Biopsie wurde die Verdachtsdiagnose erhärtet, wenn auch die Bestätigung erst durch das Hinzuziehen einer

Referenzpathologie eines Zentrums für Lymphknotenpathologie mit immunhistochemischer Färbung bestätigt wurde. Nach Ausschluss anderer MALT-typischer Lokalisationen wurde eine kombinierte Immun-/Chemotherapie mit Rituximab und Bendamustin begonnen. Nach 6 Zyklen zeigte sich im Kontroll-CT eine anhaltende Remission.

Literatur:

1. Sievers KW. Diagnostik und Einstufung maligner Lymphome durch die schnittbildgebenden Verfahren CT/MRT. *Onkologie* 1997; 3: 174–9.
2. Stein H, Hummel M, Jöhrens K, Anagnostopoulos I. Klassifikation und Pathogenese der malignen Lymphome. *Internist* 2007; 48: 351–61.
3. Visco C, Medeiros LJ, Mesina OM et al. Non-Hodgkin's lymphoma affecting the testis: is it curable with doxorubicin-based therapy? *Clin Lymphoma* 2001; 2: 40–6.
4. Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K. *Kompensum internistische Onkologie*. Springer, Berlin, 1999.
5. Connors JM. Positron emission tomography in the management of hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011; 2011: 317–22.
6. El-Galaly T, Mylam KJ, Brown P, Specht L, Christiansen I, Munksgaard L, Johnsen HE, Loft A, Bukh A, Iyer V, Lerberg Nielsen A, Hutchings M. PET/CT surveillance in patients with Hodgkin lymphoma in first remission is associated with low positive predictive value and high costs. *Haematologica* 2012; 97: 931–6.
7. Maturen KE, Nghiem HV, Caoili EM, Higgins EG, Wolf JS Jr, Wood DP Jr. Renal mass core biopsy: accuracy and impact on clinical management. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 563–70.
8. Coleman WB, Tsongalis GJ. *Molecular diagnostics for the clinical laboratorian*. 2nd ed. Humana Press, 2005; 393–413.
9. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues* (4th ed.). Lyon, France: IARC Press; 2008.
10. Herold G et al. *Innere Medizin*. Herold Verlag, Köln, 2008; 61–7.
11. Thieblemont C, Coiffier B. Combination of chemotherapy and monoclonal antibodies for the treatment of lymphoma. *Int J Hematol* 2002; 76: 394–400.
12. Gao G, Liang X, Jiang J, Zhou X, Huang R, Chu Z, Zhan Q. A systematic review and meta-analysis of immunochemotherapy with rituximab for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol* 2010; 49: 3–12.
13. Plosker GL, Figgitt DP. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs* 2003; 63: 803–43.
14. Michallet AS, Coiffier B. Recent developments in the treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood Rev* 2009; 23: 11–23.
15. Coiffier B. Treatment of non-Hodgkin's lymphoma: a look over the past decade. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006; 7 (Suppl 1): S7–13.
16. Kneba M, Schrader C, Köhne H. Antikörpertherapie in der Hämatologie und Onkologie – Teil 1. *Med Klin* 2008; 103: 843–59.
17. Seiler T, Dreyling M. Antikörpertherapie bei malignen Lymphomen. *Onkologie* 2012; 18: 770–8.
18. Lewis HJE, Tewart ID, Seywright M, Fleming S, Deane RF, Kyle KF. Urinary tract lymphoma. *Br J Urology* 1986; 58: 16–8.
19. Shahab N, Doll DC. Testicular lymphoma. *Semin Oncol* 1999; 26: 259–69.
20. Horne MJ, Adeniran AJ. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the testis. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135: 1363–7.
21. Zucca E, Conconi A, Mughal TI et al. Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 20–7.

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ **Bilddatenbank**

☒ **Artikeldatenbank**

☒ **Fallberichte**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung