

# Maligne Lymphome

Patiententag am 24.03.2007



**Gemeinschaftspraxis für Hämatologie und Internistische Onkologie**

**Siegburg**

**Dr. med. Stefan Fronhoffs**

# Was sind maligne Lymphome ?

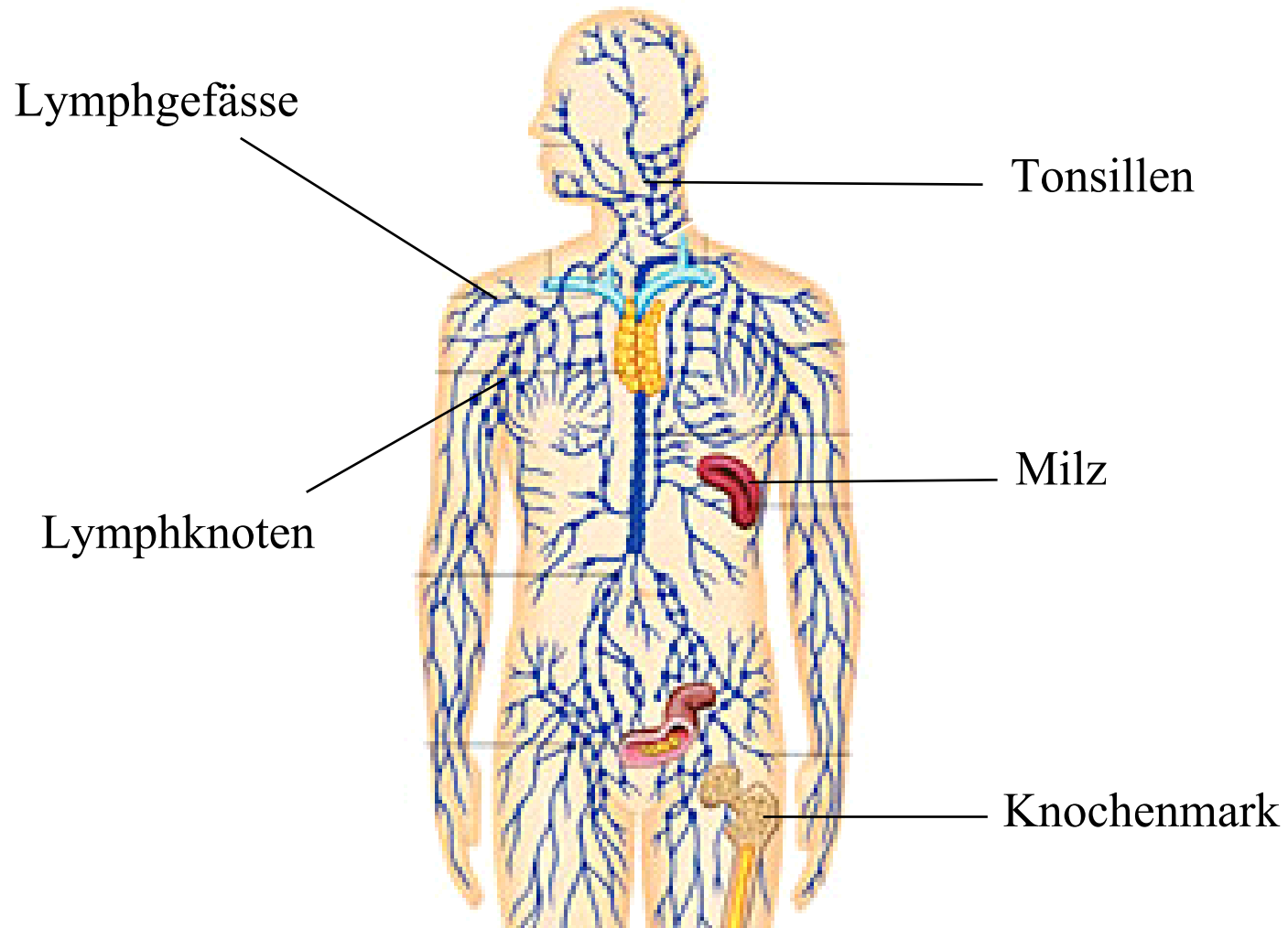
Komplexe Vielzahl verschiedener  
böartiger (= maligner) Erkrankungen  
des lymphatischen Systems

die sich zum Teil erheblich in ihrer  
feingeweblichen Art, im Krankheitsverlauf  
und in den Therapiemöglichkeiten unterscheiden

Alle Erkrankungen entstehen aus den Zellen des  
lymphatischen Systems

# Das lymphatische System

Das lymphatische System ist Teil des Immunsystems und erstreckt sich über den gesamten Körper



# Das lymphatische System

## Lymphozyten

Lymphozyten sind die Zellen des lymphatischen Systems

Sie gehören zu den weißen Blutzellen (= Leukozyten)

Funktion: Zentrale Bedeutung für die Infektabwehr



# Das lymphatische System

## Lymphozyten

Auf jeder Stufe des Reifungsprozesses kann eine Zelle entarten

?

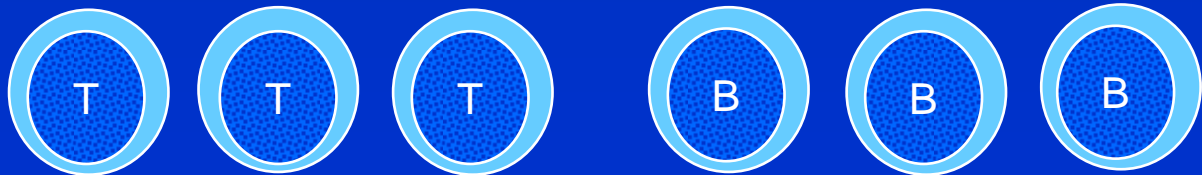
Vielzahl sehr verschiedener Lymphomerkrankungen

Grundsatz:

je unreifer die Ursprungszelle, desto aggressiver die Lymphomerkrankung

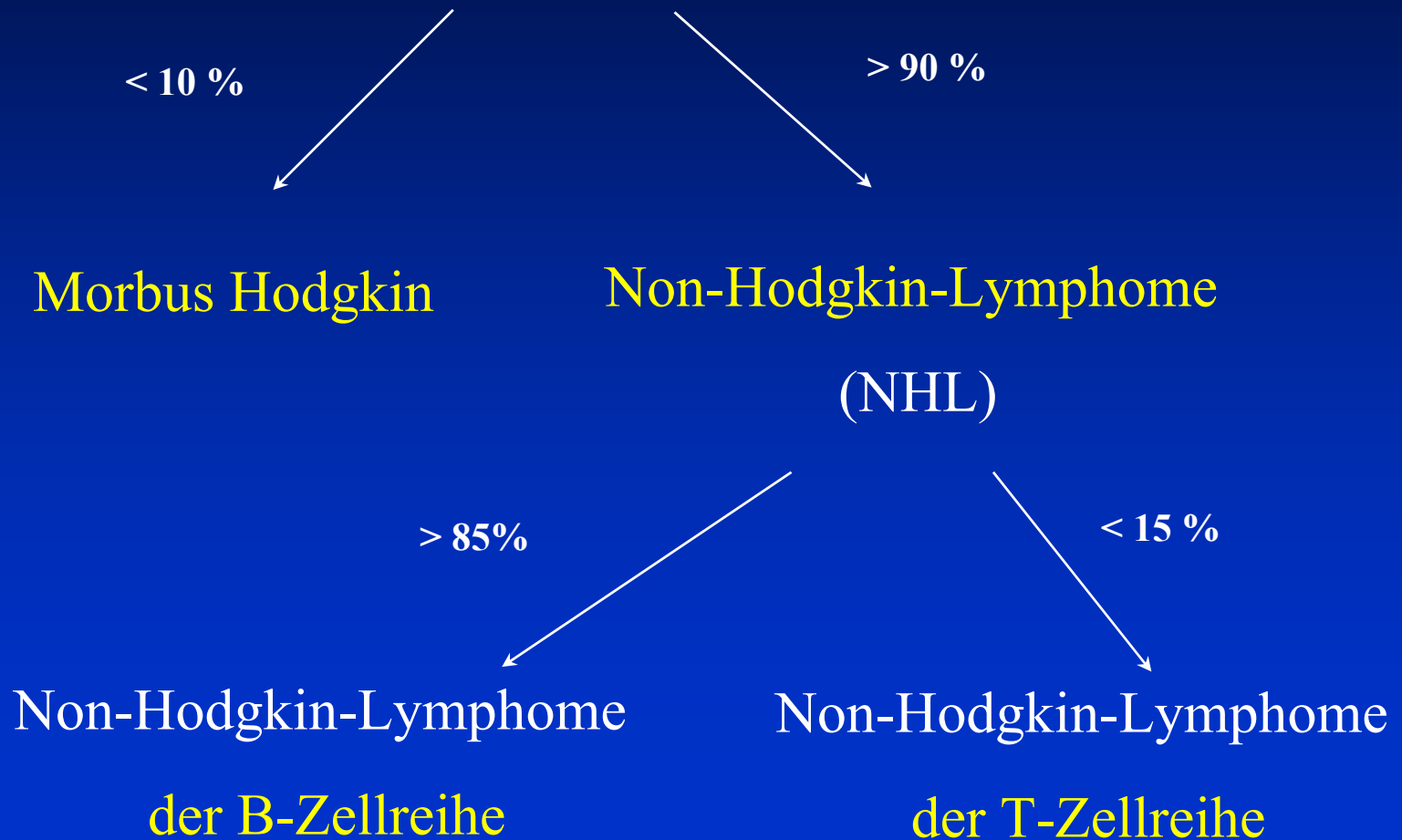


Verschiedene Arten  
reifer Lymphozyten



# Maligne Lymphome

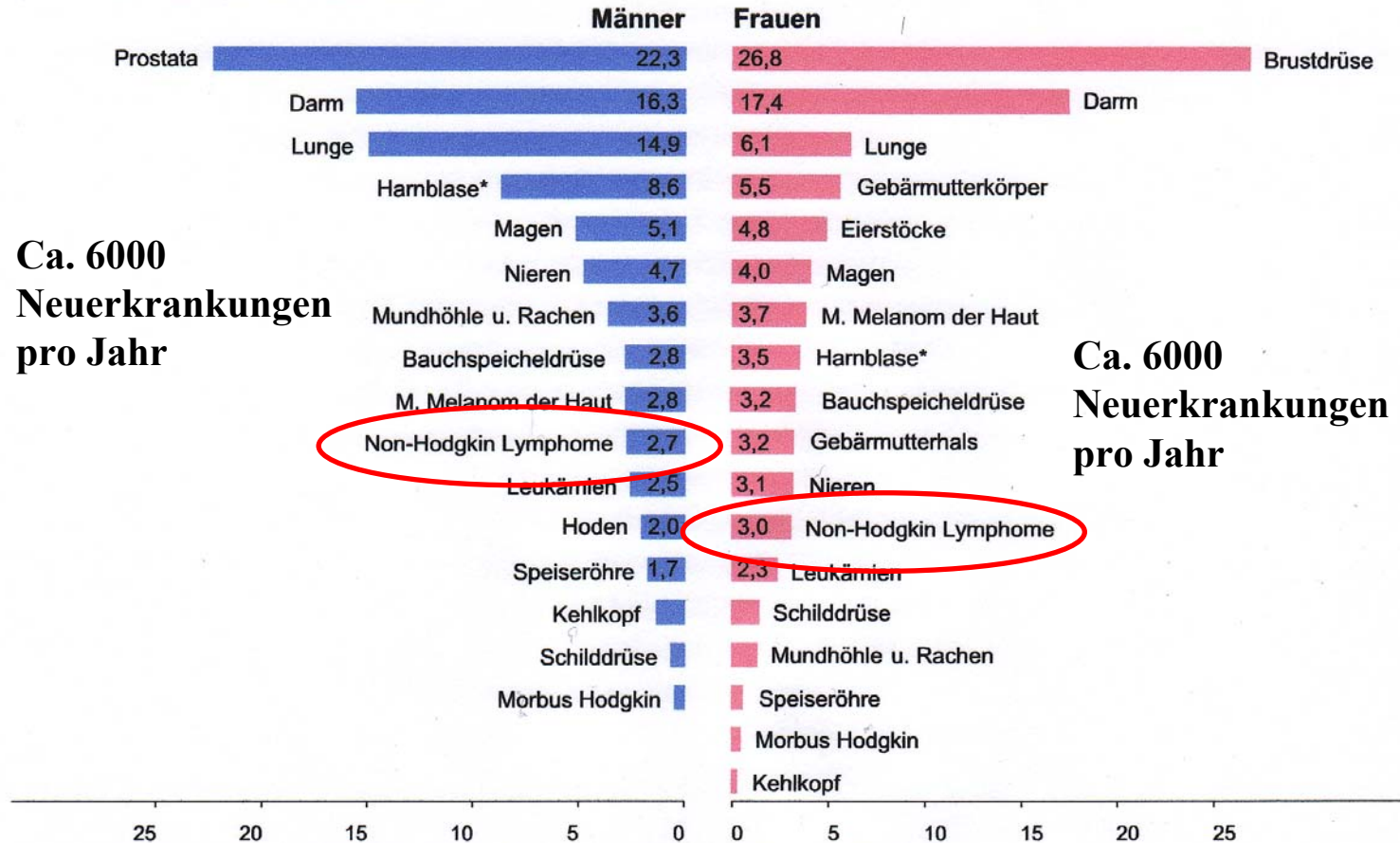
## Einteilung



# Non-Hodgkin-Lymphome Krebs-Neuerkrankungen

Prozentualer Anteil an der geschätzten Zahl der Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2002

Männer n= 218.250, Frauen n= 206.000



Ca. 6000  
Neuerkrankungen  
pro Jahr

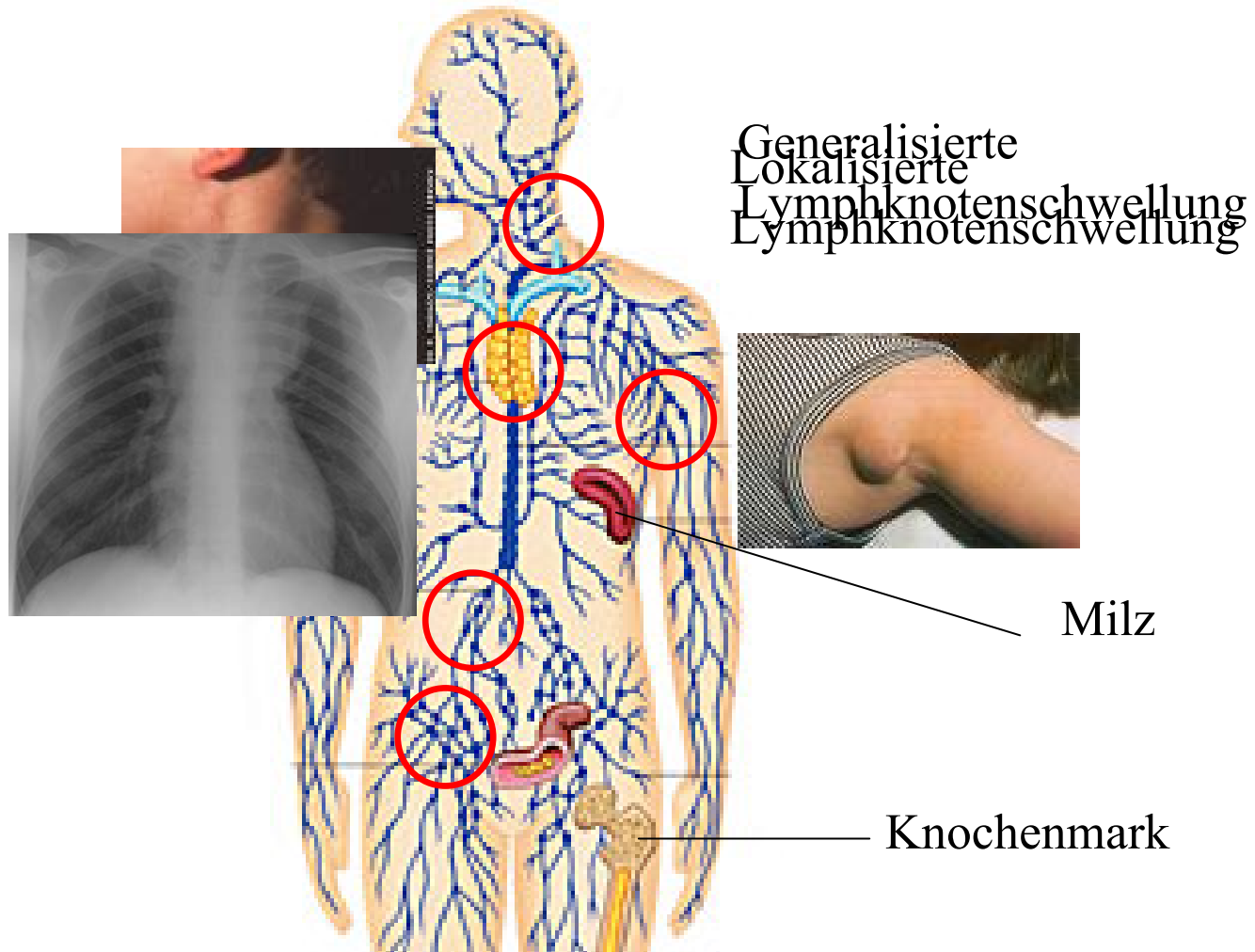
Ca. 6000  
Neuerkrankungen  
pro Jahr

\* einschließlich bösartiger Neubildungen in situ und Neubildungen unsicheren Verhaltens

# Non-Hodgkin-Lymphome

## Ausdehnung und Symptome

(Schmerzlose) Lymphknotenschwellung



# Non-Hodgkin-Lymphome

Verdacht auf Lymphomerkrankung

Untersuchungen

Gewebeprobe (Biopsie) + Ausbreitungsdiagnostik (Staging)

Diagnose

Histologische Zuordnung + Anatomische Ausbreitung (Stadium)

Individuelle Situation:

Alter

Andere Erkrankungen

Beschwerden

Therapie

Entscheidung über  
weiteres Vorgehen und Behandlung

# Non-Hodgkin-Lymphome

## WHO-Klassifikation

B-Zell-Lymphome	T-Zell-Lymphome
<b>Chronisch lymphatische Leukämie (B-CLL)</b>	<b>Chronisch lymphatische Leukämie (T-CLL)/ T-Zell-Prolymphozytenleukämie</b>
<b>Lymphoplasmozytisches Lymphom/ Immunozytom</b>	<b>NK Zell-Leukämie</b>
<b>Extranodales Marginalzonenlymphom (MALT)</b>	<b>Adulte T-Zell-Leukämie</b>
<b>Haarzellenleukämie</b>	<b>Mycosis fungoides/Sézary Syndrom</b>
<b>Multiples Myelom/Plasmozytom</b>	<b>Primär kutanes großzellig anaplastisches T- Zell-Lymphom</b>
<b>Folikuläres Lymphom</b>	<b>Extranodale NK/T-Zell-Lymphom vom nasalen Typ</b>
<b>Grad I/ Grad II/ Grad III</b>	<b>Enteropathietyp-T-Zell-Lymphom</b>
<b>Mantelzell-Lymphom</b>	<b>Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom</b>
<b>Diffus großzellige Lymphome</b>	<b>Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom (AILD)</b>
<b>Mediastinales B-Zell-Lymphom</b>	<b>Peripheres T-Zell-Lymphom</b>
<b>Burkitt-Lymphom</b>	<b>Anaplastisch großzelliges Lymphom (CD30+)</b>
<b>B-Lymphoblastisches Lymphom (B-ALL)</b>	<b>T-Lymphoblastisches Lymphom (T-ALL)</b>

# Non-Hodgkin-Lymphome

## Einteilung nach Verlauf

- **Indolente Lymphome**
  - Individuell sehr unterschiedlicher chronischer Verlauf über Jahre bis Jahrzehnte
  - Therapie bei Symptomen
  - Im fortgeschrittenen Stadium keine Heilung möglich, Ziel der Behandlung ist die Kontrolle der Erkrankung bei möglichst guter Lebensqualität
- **Aggressive Lymphome**
  - Rasches Wachstum
  - Führen unbehandelt zum Tode, daher immer Behandlung erforderlich
  - Können auch in fortgeschrittenen Stadien geheilt werden
- **Sehr aggressive Lymphome**
  - Übergang zu akuten Leukämie

# Non-Hodgkin-Lymphome

## WHO-Klassifikation

### B-Zell-Lymphome

**Chronisch lymphatische Leukämie (B-CLL)**

**Lymphoplasmozytisches Lymphom/ Immunozytom**

**Extranodales Marginalzonenlymphom (MALT)**

**Haarzellenleukämie**

**Multiples Myelom/Plasmozytom**

**Folikuläres Lymphom**

**Grad I/ Grad II**

**Folikuläres Lymphom**

**Grad III**

**Mantelzell-Lymphom**

**Diffus großzellige Lymphome**

**Mediastinales B-Zell-Lymphom**

**Burkitt-Lymphom**

**B-Lymphoblastisches Lymphom (B-ALL)**

**Indolente  
Lymphome**

**Aggressive  
Lymphome**

**Sehr  
aggressive  
Lymphome**

# Non-Hodgkin-Lymphome Behandlung

- **Lokale Therapie**
  - (Operation)
  - Strahlentherapie
- **Systemische Therapie**
  - Chemotherapie
  - Antikörpertherapie
  - Neue Therapieformen: Radioimmuntherapie

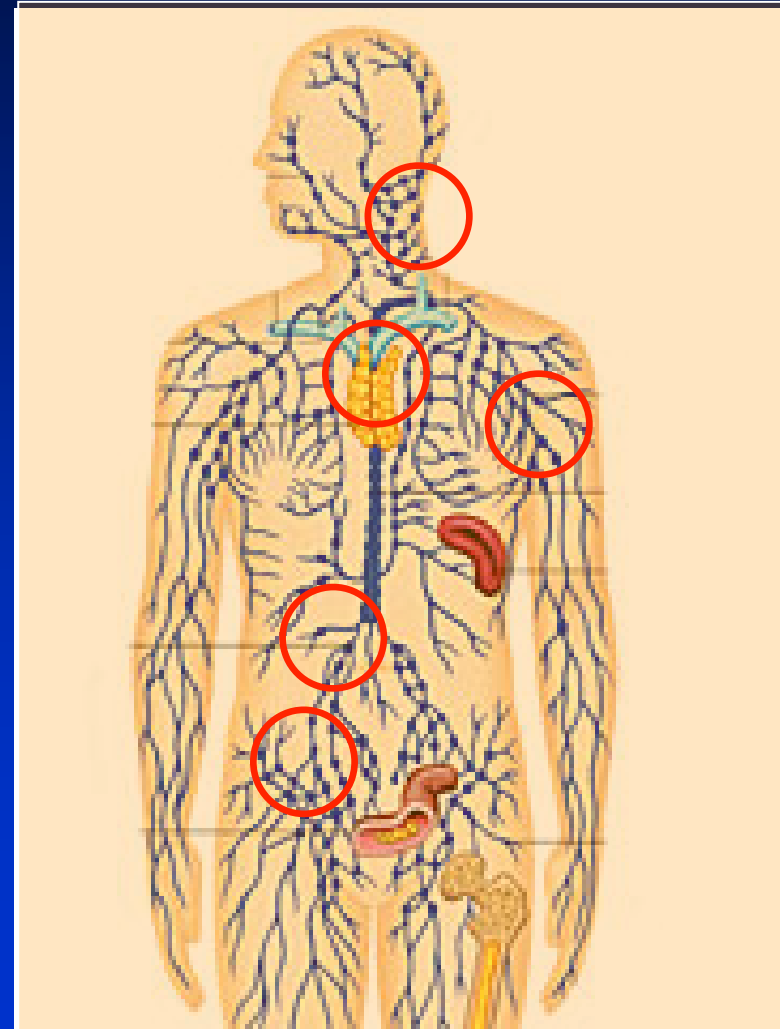
# Non-Hodgkin-Lymphome

## Chemotherapie

- Die Therapie erreicht die Lymphomzellen über das Blut und wirkt im gesamten Körper
- Wirkung nicht spezifisch auf Lymphomzellen, sondern auf alle Körperzellen



Nebenwirkungen  
(Toxizität)



# Non-Hodgkin-Lymphome Chemotherapie

- Vielzahl verschiedener Chemotherapeutika und Kombinationen
- Häufig verwendete Schema: **CHOP**



# Non-Hodgkin-Lymphome

## Antikörper-Therapie

Die Antikörper-Therapie stellt ein neues antitumorales Wirkprinzip dar

Vorteile

Höhere Tumorzell-Spezifität

Geringere Nebenwirkungsrate

Kombination mit Chemotherapie

auf der Zelloberfläche von gesunden B-Lymphozyten und B-Lymphomzellen

Ar

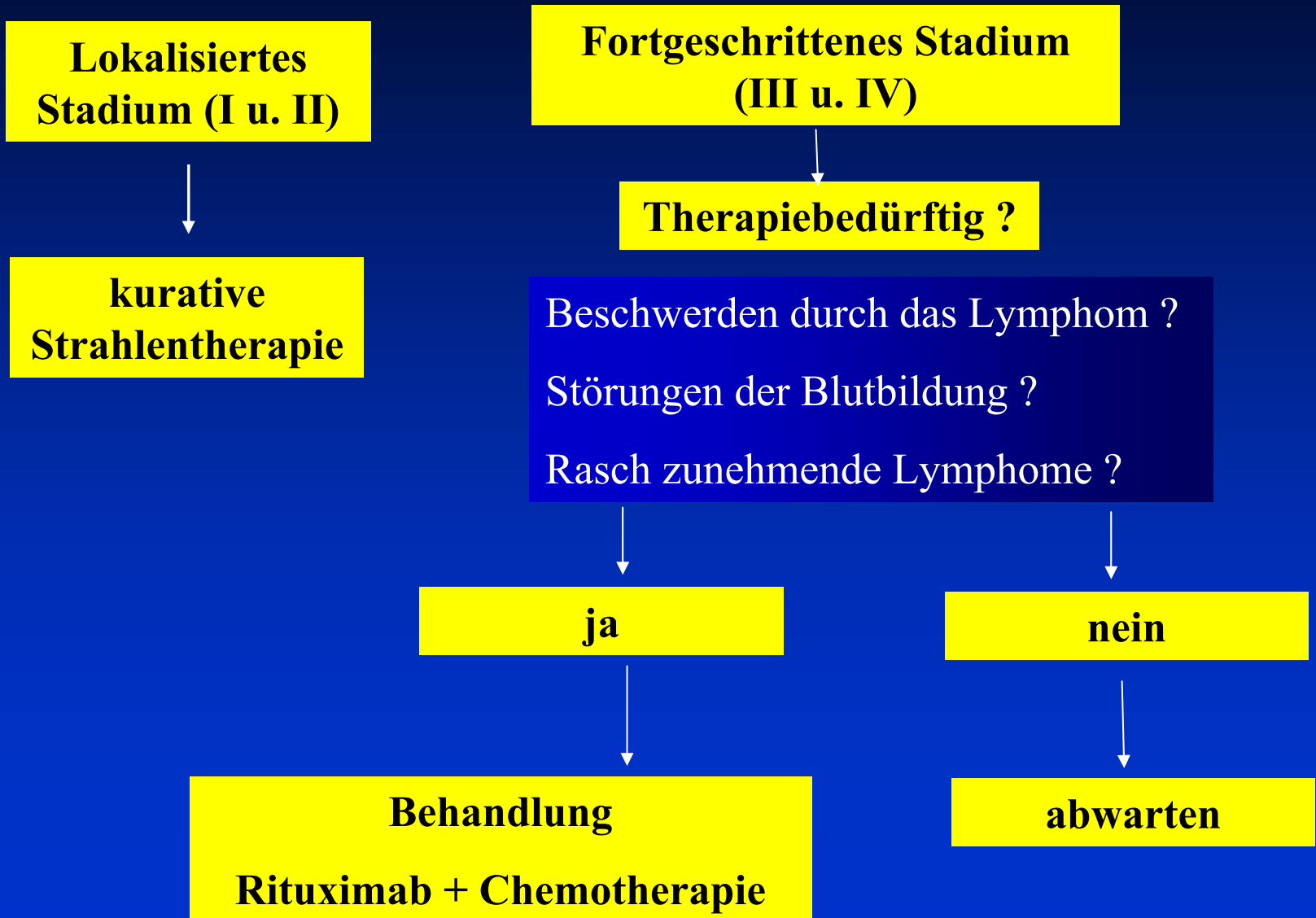


abthera®)

# Indolente Non-Hodgkin-Lymphome Follikuläre Lymphome (Grad I und II)

- **Zweithäufigste Untergruppe der Non-Hodgkin Lymphome mit 22-26%**
- **Bei ca. 80 % der Patienten liegt bei Erstdiagnose ein fortgeschrittenes Stadium (III oder IV) vor**
- **Keine Heilung im fortgeschrittenen Stadium möglich, Ziel der Behandlung ist die möglichst lange Kontrolle der Erkrankung unter Wahrung der Lebensqualität**
- **Krankheitsverläufe über Jahre bis Jahrzehnte  
Früher vor Rituximab: mittleres Überleben 8-10 Jahre  
Heute: besser**

# Follikuläre Lymphome Therapie



# Follikuläre Lymphome Therapie – Stand 2007

Die Kombination der Chemotherapie mit Rituximab  
verbessert nachweisbar  
die Ansprechraten und  
das Überleben (erstmalig seit Jahrzehnten !)  
von Patienten mit Follikulären Lymphomen

Rituximab ist essentieller Bestandteil der  
Erstlinien-Therapie

# Follikuläre Lymphome

## Therapie – Stand 2007

### Offene Fragen

**Kombination mit welcher Chemotherapie ?**

**? Studien**

**Intensivere Therapie bei jüngeren (< 60 Jahre) Patienten ?**

**Myeloablative Hochdosischemotherapie ±  
Ganzkörperbestrahlung mit autologer Stammzell-  
Transplantation nach Induktionschemotherapie ?**

**? Studien**

# Follikuläre Lymphome

## Therapie – Stand 2007

### Erhaltungstherapie

- Der Verlauf ist gekennzeichnet durch individuell sehr unterschiedliche Abfolgen von Stillstand, Progress, Zurückdrängen (Remission) und Wiederkehren der Erkrankung
- Ist es möglich nach einer Remission das Wiederauftreten durch mildere Therapien hinauszuzögern ?

→ Erhaltungstherapie möglich ?

Follikuläre Lymphome  
Therapie – Stand 2007  
Erhaltungstherapie

**Bisherige Therapie-Option:  $\alpha$ -Interferon**  
unterschiedliche Studienergebnisse  
hohe Nebenwirkungsrate

**Studienergebnisse mit Rituximab**

**deutliche Verzögerung des Wiederauftretens (Rezidiv):**

bei Patienten mit Erstbehandlung

nach Monotherapie mit Rituximab

nach CVP Chemotherapie (ohne Rituximab)

bei Patienten mit mehrfachem Rezidiv

nach Rituximab + Chemotherapie

# Follikuläre Lymphome

## Therapie – Stand 2007

### Rituximab Erhaltungstherapie

Bei Patienten mit rezidivierter Lymphomerkrankung sollte eine Rituximab-Erhaltungstherapie durchgeführt werden

Offene Fragen:

Welches Schema ?:

alle 3 Monate für 2 Jahre

Erhaltungstherapie auch nach der 1. Therapie mit Rituximab ?:

? Studien

# Aggressive Non-Hodgkin-Lymphome

- Ca. 40 % aller Non-Hodgkin Lymphome, davon sind ca. 90 % Diffus großzellige B-Zell-Lymphome
- Eine Behandlung ist immer erforderlich
- Ziel der Behandlung ist die Heilung
- CHOP Chemotherapie war Standard seit den 1970s
- Früher (Vor Rituximab): Heilungsraten bis ca. 50%

# Aggressive Lymphome

## Therapie – Patienten > 60 Jahre

### Stand 2007

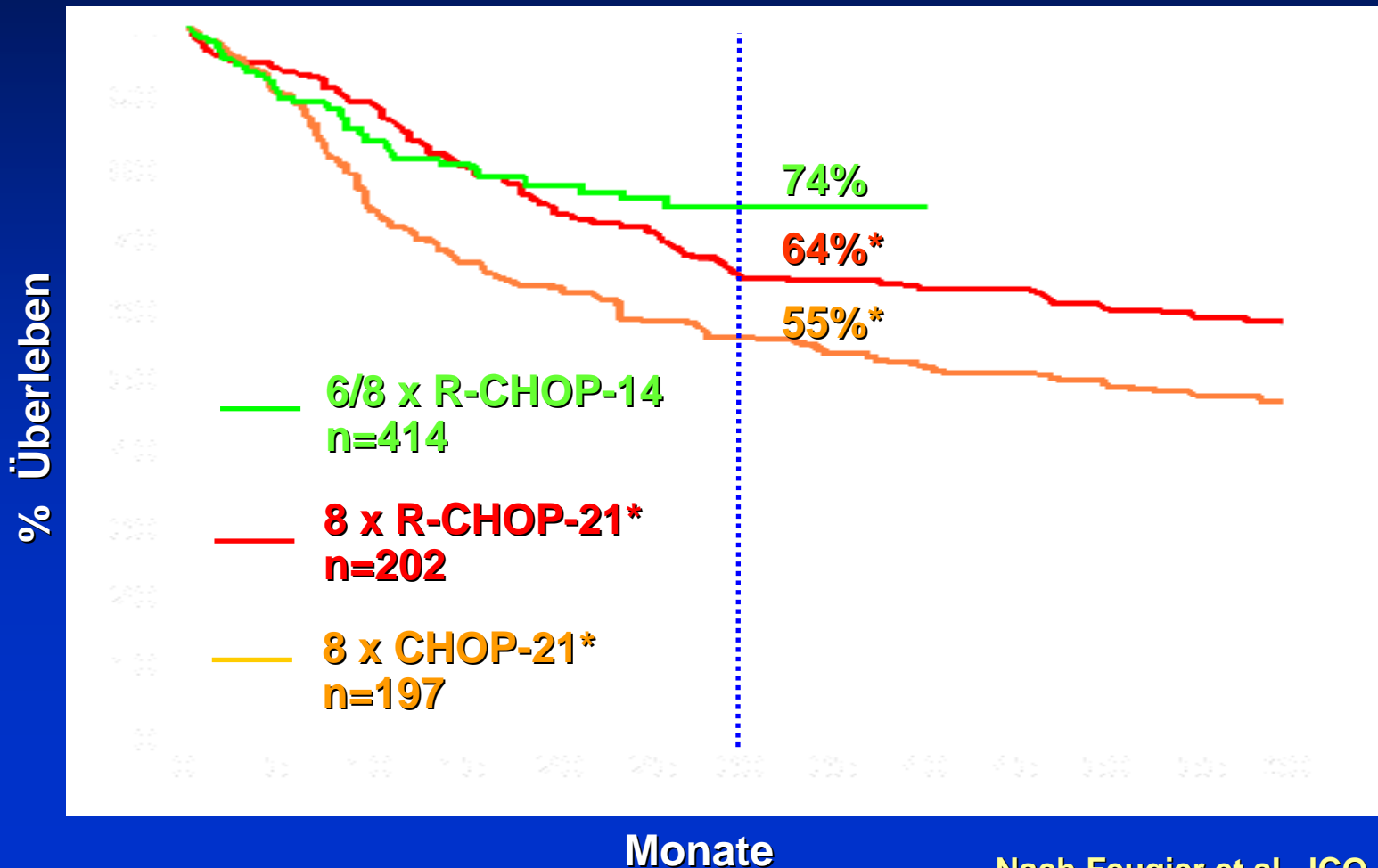
Empfehlung der Deutschen Studiengruppe hochmaligne Non-Hodgkin Lymphome:

Standardtherapie bei Patienten > 60 Jahre mit aggressiven Lymphomen sind

**6 Zyklen CHOP 14 kombiniert mit 8 Zyklen Rituximab**

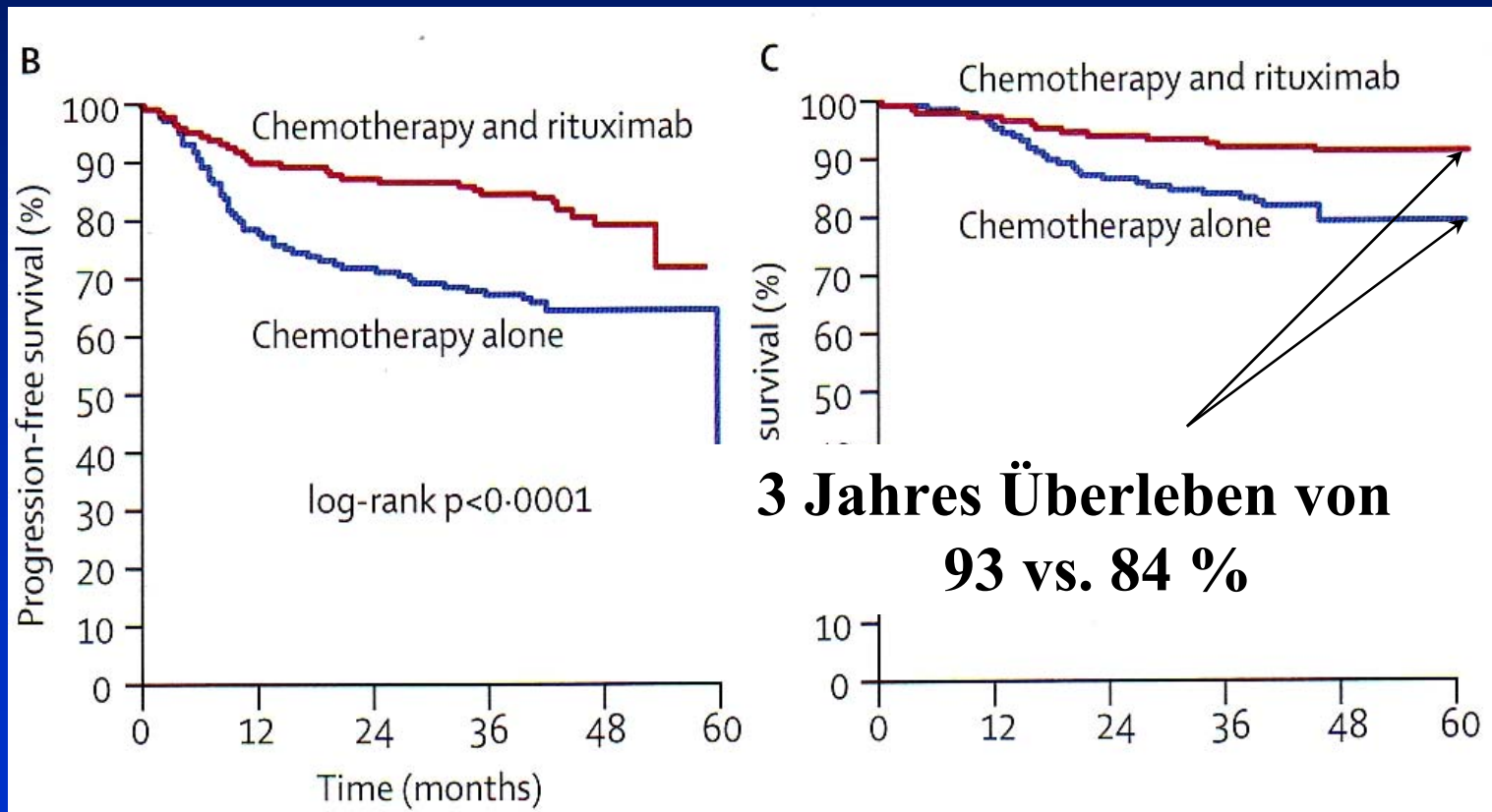
8 x Rituximab		
8 x CHOP 14 + 8 x Rituximab	63 %	73 %

# Aggressive Non-Hodgkin-Lymphome bei älteren Patienten Überleben im historischen Vergleich (Stadium II-IV)



# Aggressive Lymphome Therapie Patienten < 60 Jahre mit geringem Risiko

## MINT Studie



# Aggressive Lymphome Therapie – Stand 2007

Die Kombination der Chemotherapie mit Rituximab  
verbessert nachweisbar  
die Ansprechraten und das Überleben  
von Patienten mit Aggressiven Lymphomen  
in jeder Alters- und Risikogruppe (am meisten profitieren  
Patienten mit niedrigem Risiko)

Die Kombination aus Rituximab und CHOP (-ähnlicher)  
Chemotherapie ist Standard-Erstlinientherapie

# Aggressive Lymphome

## Therapie – Stand 2007

### Offene Fragen

Optimale Anzahl und Dauer (14 vs 21 Tage) der Chemotherapie Zyklen in Abhängigkeit von Alter und individuellem Risikoprofil ?

? Studien

Optimale Therapie bei jüngeren (< 60 Jahre) Patienten mit hohem Risiko?

? Studien (R-CHOEP 14 vs. Mega-CHOEP + R)

Erhaltungstherapie ?

? Studien

# Non-Hodgkin-Lymphome

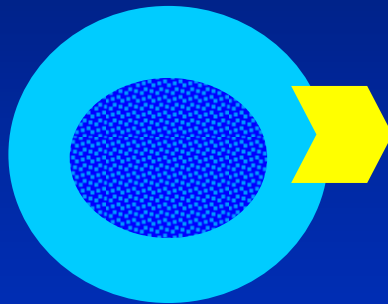
## Neue Therapieansätze

### Radioimmuntherapie

Zusätzliche Strahlentherapie

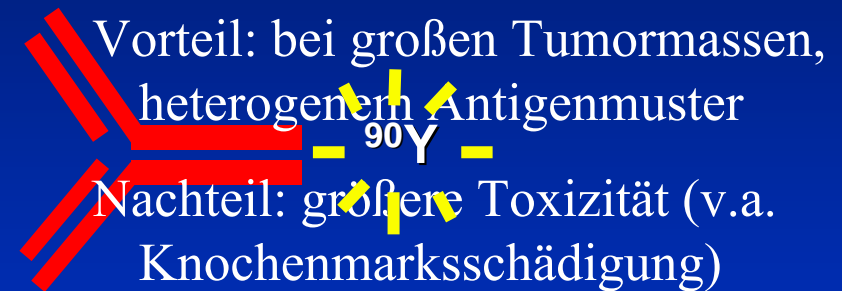
kurze Wirkdauer (HWZ 64 h)

Reichweite ca. 5 mm



CD 20 Antigen

auf der Zelloberfläche von  
gesunden B-Lymphozyten  
und B-Lymphomzellen



Vorteil: bei großen Tumormassen,  
heterogenem Antigenmuster

Nachteil: größere Toxizität (v.a.  
Knochenmarksschädigung)

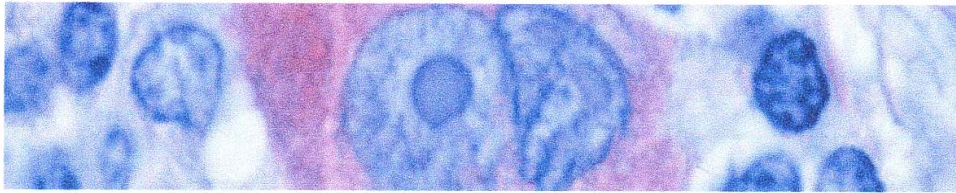
Monoklonaler Anti CD 20 Antikörper  
Ibritumomab-Tiuxetan, gekoppelt an  $^{90}\text{Y}$  Yttrium  
( $^{90}\text{Y}$  Zevalin®)

# **Non-Hodgkin-Lymphome**

## **Zusammenfassung**

- **Erstmalig Verbesserung des Überlebens bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen durch Kombinationstherapien mit Rituximab**
- **Erhaltungstherapie mit Rituximab bei rezidivierten indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen**
- **Radioimmuntherapie (Zevalin<sup>R</sup>) bei rezidivierten follikulären Non-Hodgkin-Lymphomen zugelassen**
- **Bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen verbessert die Kombination aus CHOP Chemotherapie und Rituximab die Ansprechraten und das Überleben**

# Non-Hodgkin-Lymphome Kompetenznetz Maligne Lymphome Studiengruppen



## BERATUNG FÜR ÄRZTE UND PATIENTEN Konsiliardienst des Kompetenznetzes Maligne Lymphome

Allgemeine Fragen richten Sie bitte an die  
**Zentrale des Kompetenznetzes Maligne Lymphome**  
Klinikum der Universität zu Köln, Joseph-Stelzmann-Str. 9, 50924 Köln  
Tel.: 0221 478-7400 oder -7402, Sprechzeit: Mo-Fr 9-16 Uhr  
E-Mail: [lymphome@medizin.uni-koeln.de](mailto:lymphome@medizin.uni-koeln.de)  
[www.lymphome.de](http://www.lymphome.de)

Bei Fragen zu spezifischen Krankheitsbildern können Sie sich direkt an die **Studienzentralen** wenden.

# Non-Hodgkin-Lymphome

## Beratung und Selbsthilfegruppen

**Kompetenznetzwerk Maligne  
Lymphome**  
[www.lymphome.de](http://www.lymphome.de)



**Deutsche Leukämie- und Lymphom-  
Hilfe DLH**  
**Leukämie-Initiative Bonn e.V.**  
**Frau Katja Martini**  
[www.leukaemie-hilfe.de](http://www.leukaemie-hilfe.de)



**Deutsche Krebshilfe**  
[www.krebshilfe.de](http://www.krebshilfe.de)



# Standardtherapie aggressiver Non-Hodgkin-Lymphome

**Diffuses großzelliges NHL**

**Stad. I - IV**

**< 60 Jahre**

**> 60 Jahre**

**aaIPI = 0**

**Kein Bulk**

**aaIPI = 1 u/o.  
Bulk**

**aaIPI = 2,3**

**6 x CHOP 14 + 8 x R**

**6 x R-CHOP 21**

**FLYER**

**6 x R-CHOP 21 vs.**

**4 x R-CHOP 21**

**+ 2 x R**

**6 x R-CHOP 21**

**od.**

**6 x R-CHOP 14**

**+**

**RTX Bulk**

**Nur Studien**

**R-CHOEP 14 vs. Mega-  
CHOEP + R**

**Sonst**

**8 x R-CHOEP14**

**UNFOLDER**

**6 x R-CHOP 21 vs.**

**6 x R-CHOP 14**

# Standardtherapie follikulärer Lymphome

## Follikuläre Lymphome

Stad. I u. II  
(ggf. IIIa)

Stad. III u. IV

therapiebedürftig

nicht  
therapiebedürftig

kurative  
Strahlentherapie

< 60 Jahre

> 60 Jahre

abwarten

Studien

CHOP 21 vs. R-CHOP

+

myeloablative  
Radiochemtherapie vs. IFN  
Erhaltung

R + CTX

(CHOP, MCP) +  
IFN Erhaltung ?

# Non-Hodgkin-Lymphome

## Histologie

- Entnahme einer **ausreichend großen Gewebeprobe (Biopsie)**, meist eines Lymphknoten zur histologischen (feingeweblichen) Untersuchung
- Beurteilung der Gewebeprobe durch den Pathologen
  - Mikroskopische Untersuchung
  - Immunzytologische Untersuchungen
  - Molekularbiologische Untersuchungen
- Diagnose eines malignen Lymphoms und exakte Bestimmung der Lymphom-Untergruppe
- Bei nicht sicherer Zuordnung Mitbeurteilung durch einen Referenzpathologen

# Non-Hodgkin-Lymphome

## Stadieneinteilung (nach Ann Arbour)

Stadium I:

Befall einer Lymphknotenregion

Stadium II:

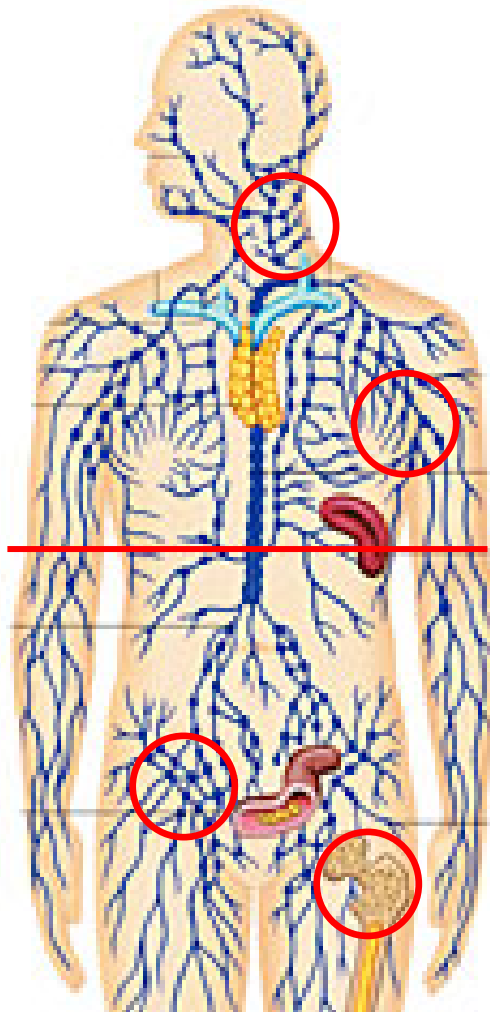
Befall von 2 oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells

Stadium III:

Befall von 2 oder mehr Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells

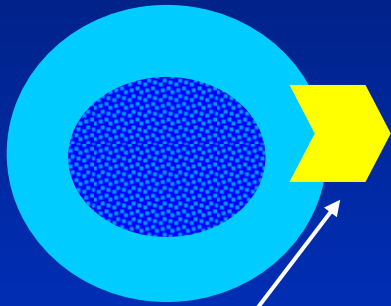
Stadium IV:

Diffuser Organbefall, z.B. Knochenmark,



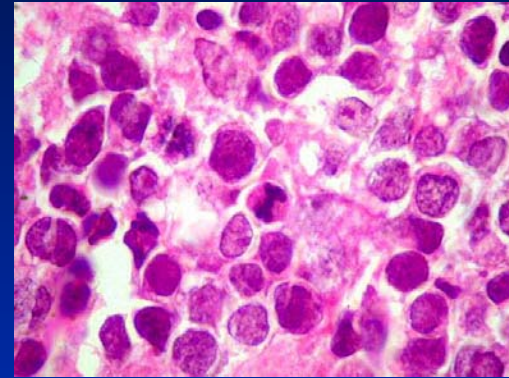
# Non-Hodgkin-Lymphome

## Antikörper-Therapie



CD 20 Antigen

auf der Zelloberfläche von  
gesunden B-Lymphozyten  
und B-Lymphomzellen



# Non-Hodgkin-Lymphome

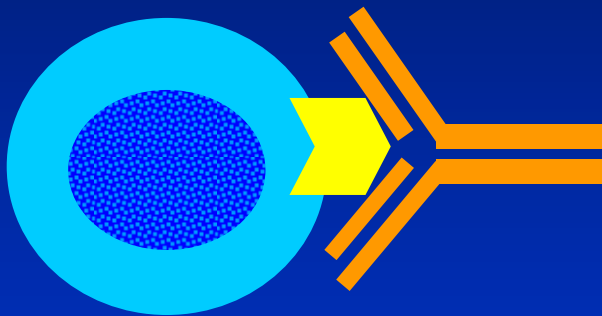
## Antikörper-Therapie

Wirkungsweise:

Direkte zellschädigende  
Wirkung

Stimulation komplexer  
Immunreaktionen

Zerstörung der  
Lymphomzelle



CD 20 Antigen

auf der Zelloberfläche von  
gesunden B-Lymphozyten  
und B-Lymphomzellen

Monoklonalen Anti CD 20

Antikörper **Rituximab (Mabthera®)**

# Non-Hodgkin-Lymphome

## Antikörper-Therapie

Wirkungsweise:

Die Antikörper-Therapie stellt ein neues antitumorales Wirkprinzip dar

Vorteile

Höhere Tumorzell-Spezifität

Geringere Nebenwirkungsrate

Kombination mit Chemotherapie

CD

auf der Zelloberfläche von  
gesunden B-Lymphozyten  
und B-Lymphomzellen

Antikörper Rituximab (Mab5C2a)