

Das folliculäre Lymphom

Univ. Prof. Dr. Felix Keil
LKH Leoben-Eisenerz

LYMPHOME

Maligne Lymphome sind bösartige Erkrankungen, die von Lymphknoten oder extranodalem lymphatischem Gewebe ausgehen.

Die Folgen sind:

- Vermehrte Bildung bestimmter Zellen (zB B-Zellen)
- Zurückdrängen gesunder Zellen
- Verminderte Differenzierung (Reifung) der Zellen

LYMPHOME

Die malignen Lymphome werden je nach Histologie in:

- **Hodgkin** und
- **Non-Hodgkin-Lymphome** unterteilt.



Hodgkin-Lymphome:
25%

Non-Hodgkin-Lymphome:
75%

Die Histologie, der klinische Verlauf, die Prognose und auch die Behandlung unterscheiden sich bei diesen beiden Arten.

Wer bekommt Non-Hodgkin-Lymphome?

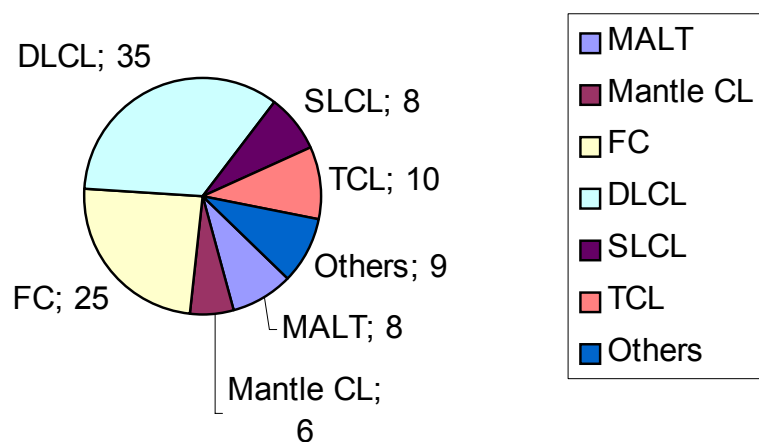
- Ein NHL kann Menschen jeden Alters treffen, kommt jedoch häufiger bei älteren Menschen vor.
- Die Zahl der Neuerkrankungen steigt jedes Jahr, der Grund dafür ist nicht bekannt.
- Normalerweise kann die Krankheitsursache nicht bestimmt werden, das Risiko kann jedoch höher sein:
 - nach einer Organtransplantation
 - nach bestimmten Infektionen, darunter HIV und Epstein-Barr virus.

Non-Hodgkin-Lymphome

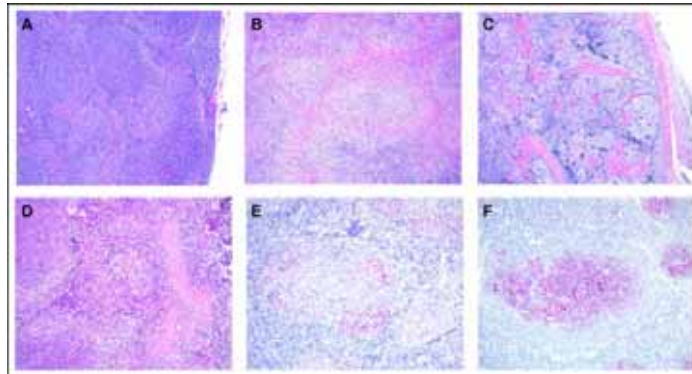
- Inzidenz: ca. 15 pro 100.000 im Jahr
- Altersgipfel bei 60 Jahren
- Inzidenz steigt jährlich um 4 %

- 80 % betreffen die B-Lymphozyten: B-NHL,
- 15 % betreffen die T-Lymphozyten: T-NHL

Prozentuelle Verteilung der NHL



Follicular lymphoma without sclerosis

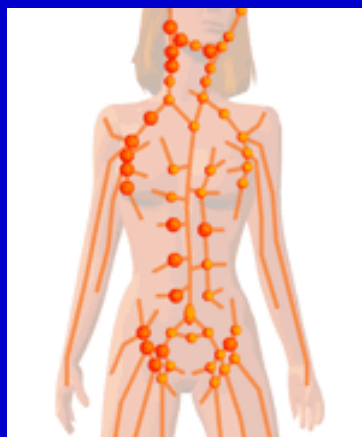


Klapper, W. et al. J Clin Oncol; 25:3330-3336 2007

Copyright © American Society of Clinical Oncology

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

NHL: Ann Arbor-Stadienbestimmung



- **Stadium I** – das Lymphom tritt in nur einer Lymphknotenregion auf.
- **Stadium II** – zwei oder mehrere Lymphknotenregionen sind befallen, aber nur auf einer Seite des Zwerchfells,
- **Stadium III** – zwei oder mehrere Lymphknotenregionen sind befallen, sowohl in der Brust als auch im Bauchraum.
- **Stadium IV** – es werden Lymphome in mindestens einem anderen Organ außer den Lymphknoten (z.B. Knochenmark, Leber oder Lunge) gefunden.

NHL: Staging-Untersuchungen

Es gibt eine Reihe von Untersuchungen zur Bestimmung des NHL-Stadiums, doch nicht jeder Patient braucht jeden Test.

- Zu den Staging-Untersuchungen für NHL gehören:
 - Knochenmarksbiopsie
 - CT-Untersuchung (Computertomographie)
 - Bestimmung des FLIPI

NHL: Symptome

- Das häufigste Symptom von NHL zum Zeitpunkt der Diagnose sind schmerzfreie, geschwollene Lymphknoten mit normalerweise mehr als 1 cm Durchmesser.
 - Knoten im Hals, der Achselhöhle und im Lendenbereich sind am leichtesten zu erkennen.
 - Denken Sie daran, geschwollene Lymphknoten sind nichts Ungewöhnliches, die meisten Menschen mit geschwollenen Lymphknoten haben kein NHL.

NHL: Symptome

- Völlig andere Symptome können auftreten, wenn das Lymphom in einem anderen Teil des Körpers als den Lymphknoten auftritt.
 - ein Lymphom im Magen oder im Darm kann z.B. Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen oder Durchfall verursachen.

NHL: Symptome

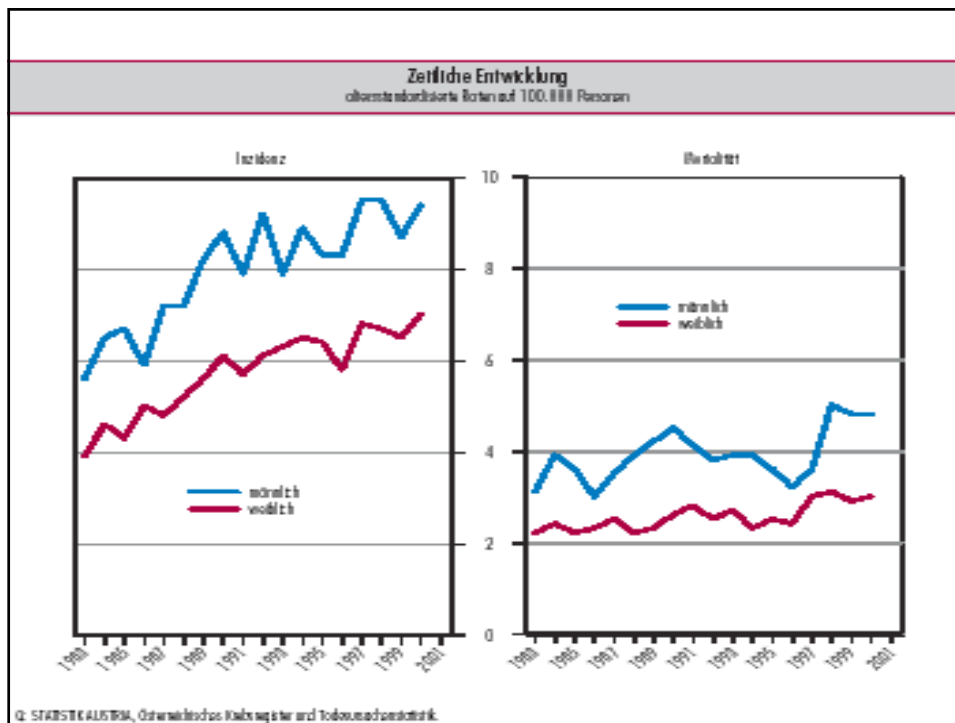
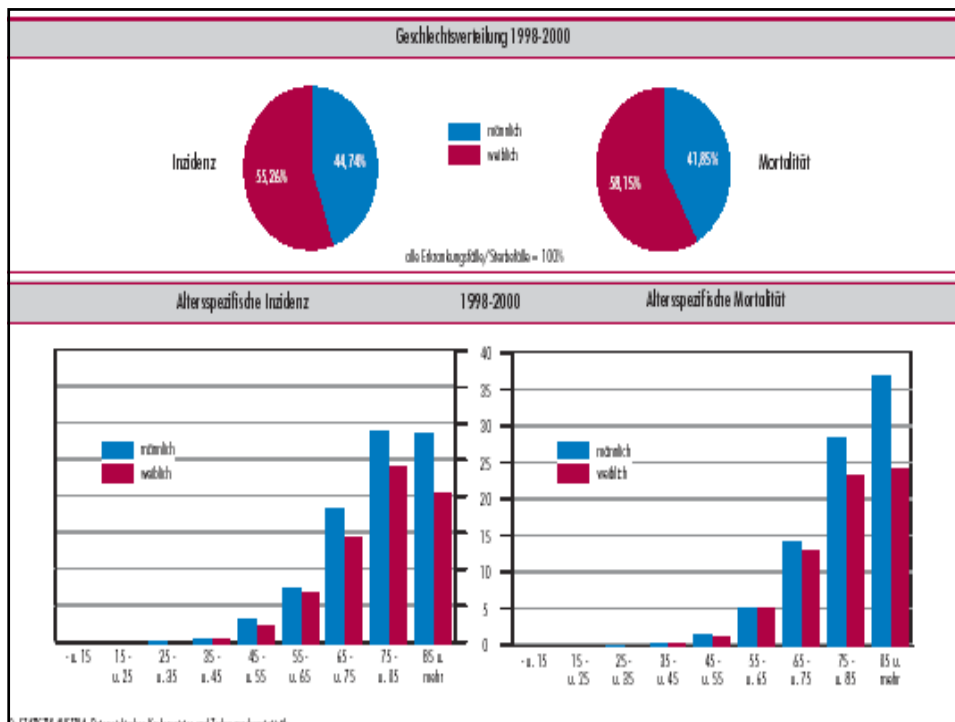
- Häufige Symptome bei NHL sind:
 - wiederholtes, unerklärbares Fieber
 - Nachtschweiß
 - ungewollter Gewichtsverlust
 - schwere und anhaltende Erschöpfung oder Müdigkeit
 - Appetitlosigkeit

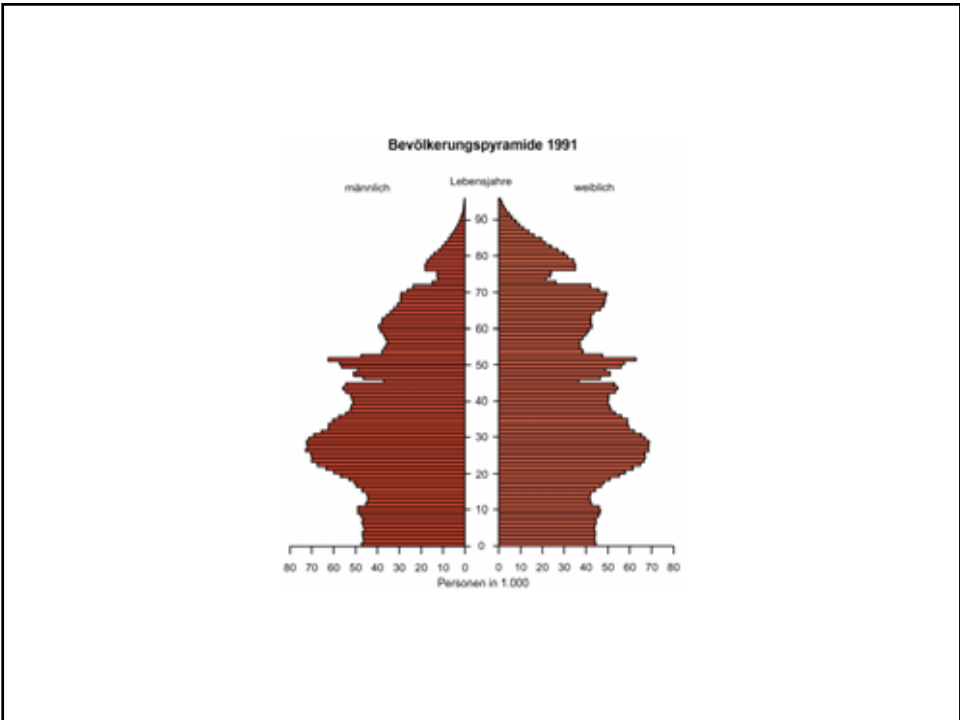
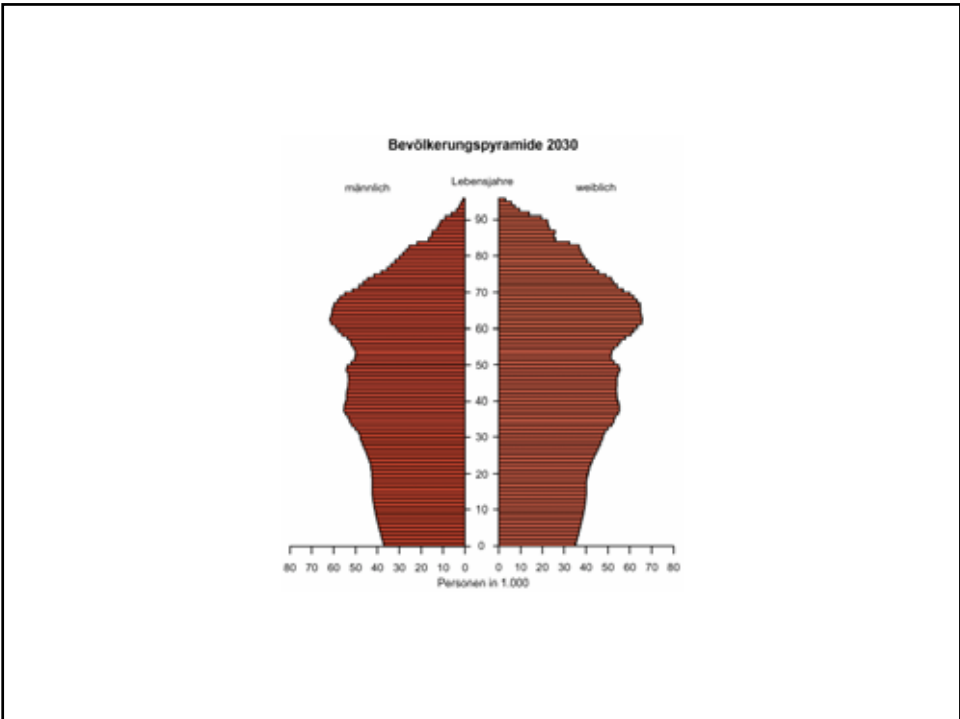
NHL: Symptome

- Bei vielen NHL-Patienten wird eine Verringerung der gesunden Blutzellen und gelegentlich eine Vermehrung der Lymphomzellen festgestellt.
 - Eine Verringerung der roten Blutzellen oder Anämie kann Müdigkeit oder Kurzatmigkeit hervorrufen.
 - Eine Verringerung der weißen Blutzellen führt zu einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen.
 - Eine Verringerung der Blutplättchen führt zu einer erhöhten Blutungsgefahr und schnelleren Bildung von blauen Flecken.

NHL: Krankheitsverlauf

- Indolente NHL wachsen langsam und verursachen erst Symptome, wenn sie weiter fortgeschritten sind.
- Frühe indolente NHL werden gewöhnlich nur diagnostiziert, wenn sie „durch Zufall“ bei der Klärung anderer Probleme entdeckt werden.
- Durch die langsame Entwicklung der Krankheit müssen die Patienten nicht immer sofort behandelt werden.





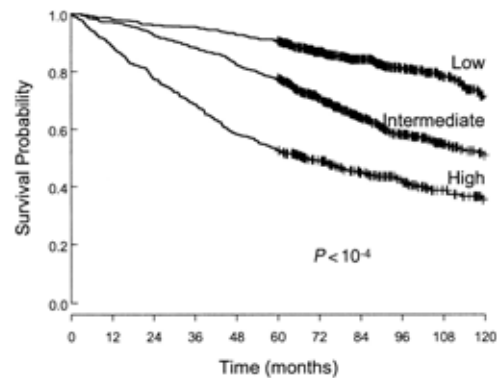
The "FLIPI is no "FLOPI"

John P. Leonard

Table 4. Results of the Cox regression analysis in 1795 patients who exhibited the 5 parameters retained for building the Follicular Lymphoma International Prognostic Index

Parameter	Adverse factor	RR	95% CI
Age	60 y	2.38	2.04-2.78
Ann Arbor stage	III-IV	2.00	1.56-2.58
Hemoglobin level	< 120 g/L	1.55	1.30-1.88
Serum LDH level	> ULN	1.50	1.27-1.77
Number of nodal sites	> 4	1.39	1.18-1.64

Survival of the 1795 patients according to risk group as defined by the Follicular Lymphoma International Prognostic Index



	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
No. of Events											
Low	-	12	25	29	46	60	83	95	106	113	125
Intermediate	-	19	49	79	118	150	192	225	247	255	261
High	-	54	109	152	202	229	245	260	268	274	278
No. at Risk											
Low	641	629	616	612	595	581	450	337	241	157	93
Intermediate	670	651	621	591	552	519	385	263	178	108	68
High	484	430	375	332	282	255	193	139	98	56	33

Solal-Celigny, P. et al. Blood 2004;104:1258-1265

Copyright ©2004 American Society of Hematology. Copyright restrictions may apply.

NHL: Behandlungsmöglichkeiten

- **Es gibt verschiedene Behandlungsmöglichkeiten bei NHL, dazu gehören:**
 - **Chemotherapie plus Therapie mit monoklonalen Antikörpern**
 - **Strahlentherapie**
 - **Stammzelltransplantation (SZT)**
 - **RIT**

Behandlung bei neu diagnostiziertem indolentem NHL

Bei indolentem NHL hängt die Behandlung des Patienten vom Krankheitsstadium und dem Vorhandensein von Symptomen ab.

Stadium	Therapie	Ergebnis
früh (Stadium I/II) 15%	ST* der betroffenen Knoten und Organe, manchmal CT	Vollständige Heilung oft möglich
fortgeschritten (Stadium III/IV) – keine Symptome	Beobachtung/Abwarten CT* + MAK,	Spätere Therapie Vollständige/ partielle Remission bei den meisten Patienten

*CT = Chemotherapie; MAK = monoklonale Antikörper, ST = Strahlentherapie

Behandlung bei neu diagnostiziertem indolentem NHL

Bei indolentem NHL hängt die Behandlung des Patienten vom Krankheitsstadium und dem Vorhandensein von Symptomen ab.

Stadium	Therapie	Ergebnis
fortgeschritten (Stadium III/IV) – Symptome	CT* + MAK,	Vollständige/ partielle Remission bei den meisten Patienten

*CT = Chemotherapie; MAK = monoklonale Antikörper, ST = Strahlentherapie

Chemotherapeutika bei NHL

- **Kombinationen chemotherapeutischer Medikamente werden oft mit den Anfangsbuchstaben der einzelnen Präparate beschrieben, z.B. ,CHOP‘**
 - C = Cyclophosphamid
 - H = Hydroxydaunorubicin
 - O = Oncovin (Markenname für Vincristin)
 - P = Prednisolon

Rituximab ist ein monoklonaler Antikörper, der CD-20 bindet

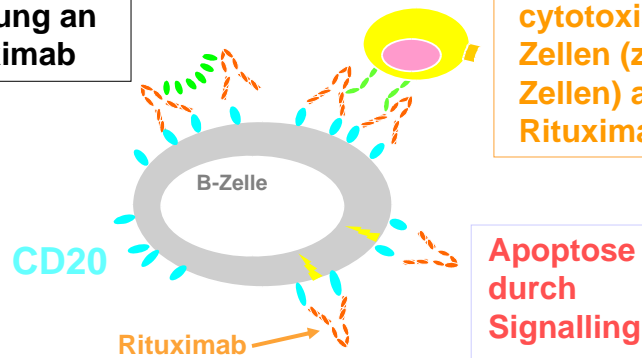


Chimerischer IgG1 Antikörper: variabler Teil von der Maus, konstanter Teil human. Gentechnisch konstruiert, Produktion in Zellkultur (CHO-Zellen).

3 biologische Wirkmechanismen von monoklonalen AK Rituximab:

Komplement-Bindung an Rituximab

Bindung cytotoxischer Zellen (z.B. T-Zellen) an Rituximab



Apoptose durch Signalling

—————> **Zerstörung der B-Zelle!**

Strahlentherapie: Verabreichung



- Bei der Strahlentherapie werden Strahlen wie z. B. Röntgenstrahlen verwendet, um NHL-Zellen abzutöten oder deren Wachstum zu verlangsamen.
- Die bestrahlte Region wird sorgfältig begrenzt, so dass nur die Lymphomzellen der vollen Strahlendosis ausgesetzt sind.
- Die einzelnen Behandlungen dauern gewöhnlich nur einige Minuten, Ein Strahlentherapieverlauf dauert normalerweise zwischen 2 und 6 Wochen.

CHOP vs. R-CHOP – Progression Free Survival Follicular Lymphomas



FOLLIKULÄRES NHL:

4 randomisierte Studien zeigen
Überlebensvorteil durch Mabthera -
Zugabe zu Chemotherapie

Author	Pat.-number	Chemoth.	RR (CR)%	TTF (EFS)	Overall survival
Marcus (2006)	322	CVP CVP-R	57 (10) 81 (41)	7mo 27mo	YES p=0.0290
Hiddemann (2005)	428	CHOP CHOP-R	90 (17) 96 (20)	31.2mo not reached	YES P=0.016
Herold (2006)	201	MCP MCP-R	75 (25) 92 (49)	4 yr PFS 40% 71%	YES p=0.0162
Salles (2006)	359	CHVP-IFN CHVP-R-IFN	85 (49) 94 (76)	3 yr EFS 46% 67%	YES P=0.029

Marcus et al. Update ASH 2006, Hiddemann et al. Blood 2005, Herold et al. ASH 2006, Salles et al. ASCO 2006

FLIPI predicts PFS in patients with FCL treated with R-CHOP *Buske et al. 2006*

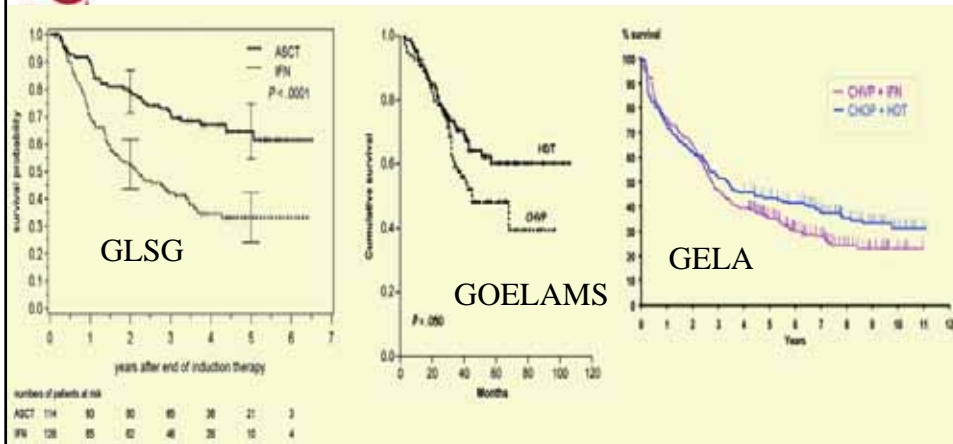
		PFS after 20 mths
High Risk	45%	67%
Low intermediate	55%	90%

SCT in erster Remission?

- **Gute Daten in der prä Mabthera Ära.**
- **Keine generelle Empfehlung**
- **Studien**

ood

Auto SCT as consolidation therapy



van Besien, K. Blood 2006;108:2496-2497

Copyright ©2006 American Society of Hematology. Copyright restrictions may apply.



Franz Floris 1519/20-1570: Das Urteil des Paris. Photo ©Maicar Förlag-GML

Die Quahl der Wahl

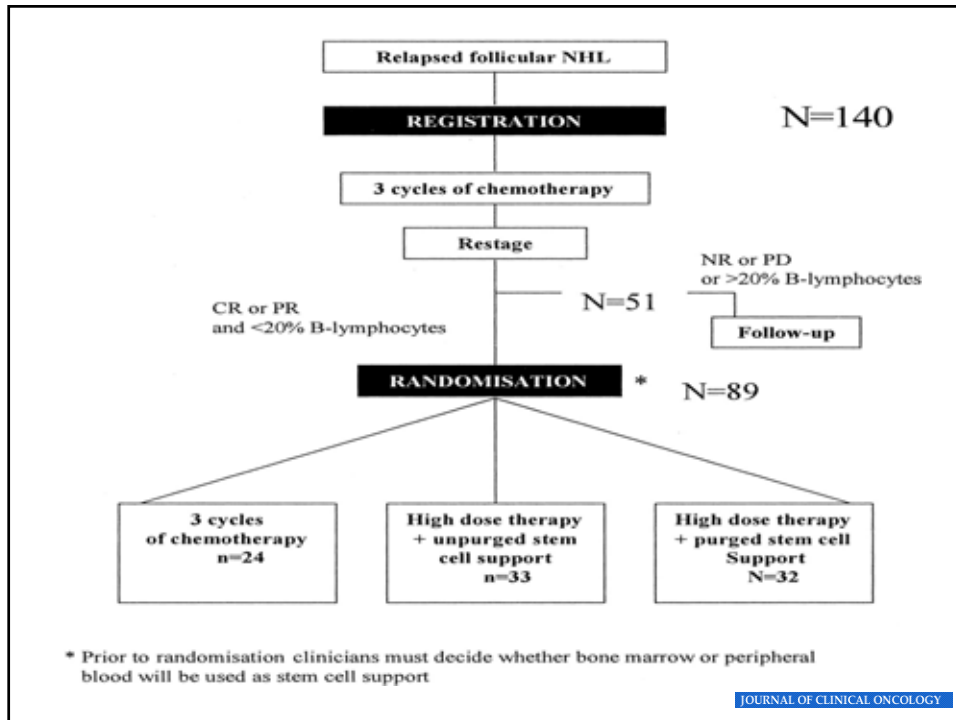
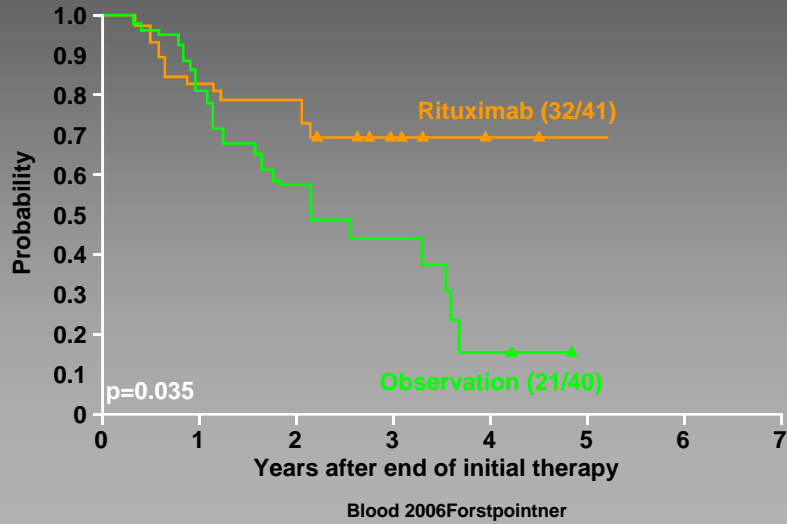
ein Vergleich

Paris mit den 3 Göttinnen	Patient mit FL
Auswahl wirklicher Schönheit	Auswahl attraktiver Therapien: SCT, RIT und R
Nur eine Wahlmöglichkeit	Mehrere Wahlmöglichkeiten
Verschmähte Schönheit als ewige Feindin	Simultan oder sequentiell sich nicht ausschliessend

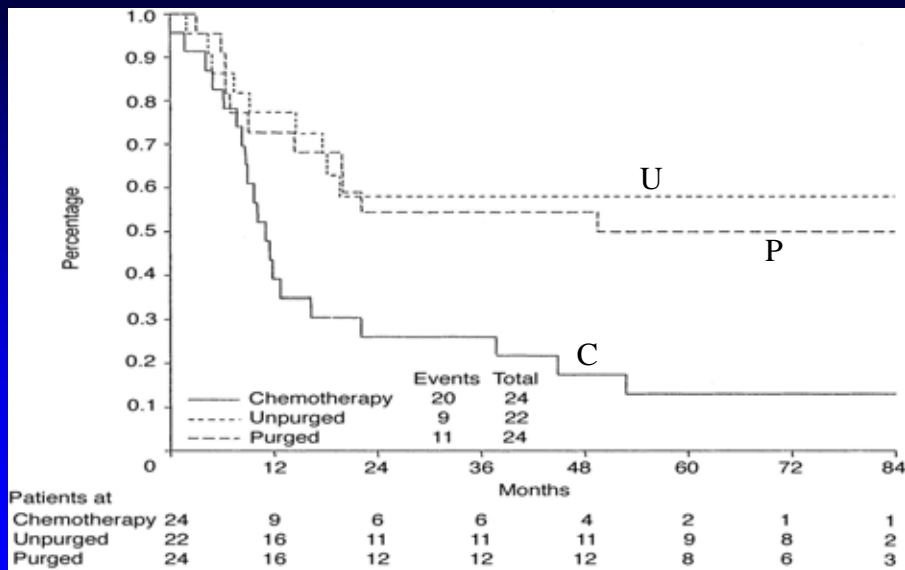
Behandlung bei Rückfällen von NHL

- **Die meisten Patienten mit indolentem NHL werden bei einem Rückfall mit Chemotherapie, oft in Kombination mit monoklonaler Antikörpertherapie behandelt.**
- **Anschliessend kann eine Behandlung durch eine SCT erfolgen**
- **Oder RIT**

Rituximab maintenance therapy after FCM + rituximab: response duration in FL patients

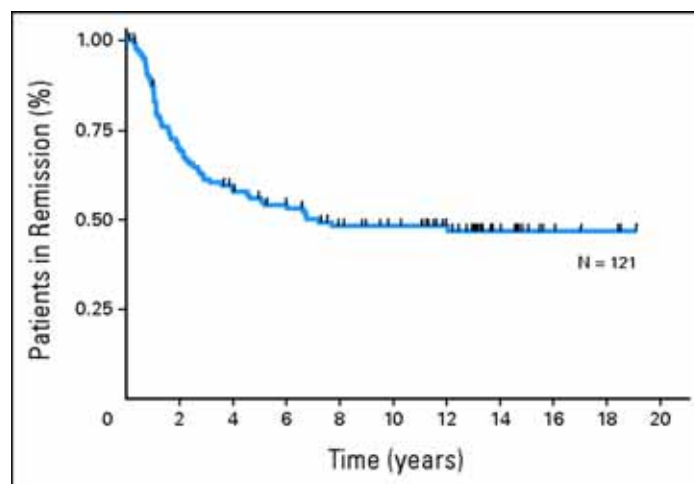


PFS for patients randomized to C.U.P.



JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

Fig 1. Remission duration of all patients

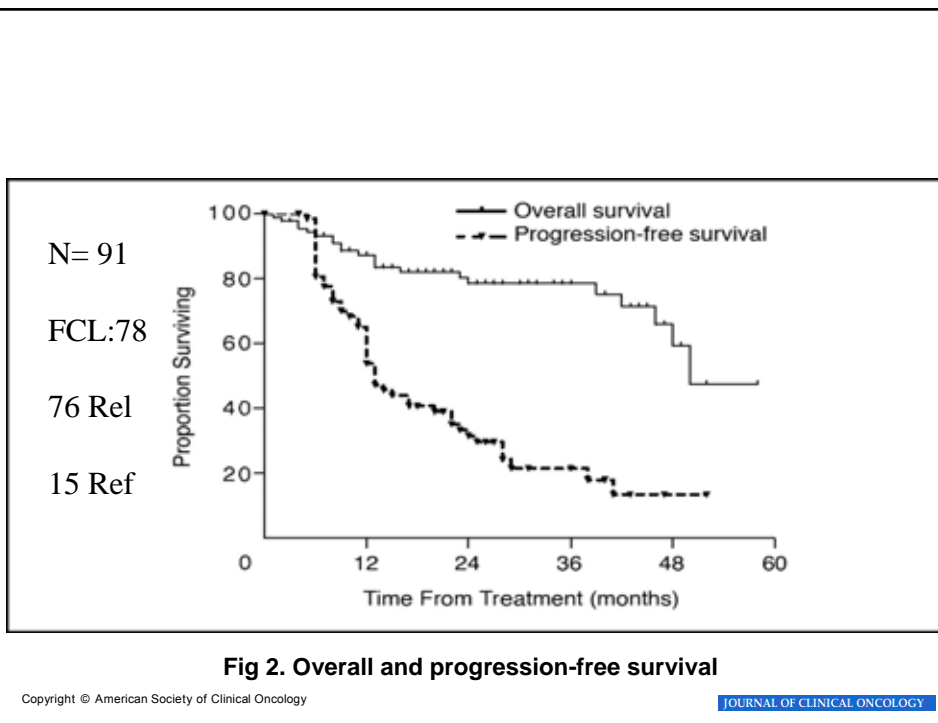


Rohatiner, A. Z.S. et al. J Clin Oncol; 25:2554-2559 2007

Copyright © American Society of Clinical Oncology

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

**Leahy, M. F. et al. J Clin Oncol; 2006
Multicenter Phase II Clinical Study of
Iodine-131–Rituximab
Radioimmunotherapy in Relapsed or
Refractory Indolent Non-Hodgkin's
Lymphoma**



Long-term responses in patients with recurring or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma treated with yttrium 90 ibritumomab tiuxetan Witzig et al

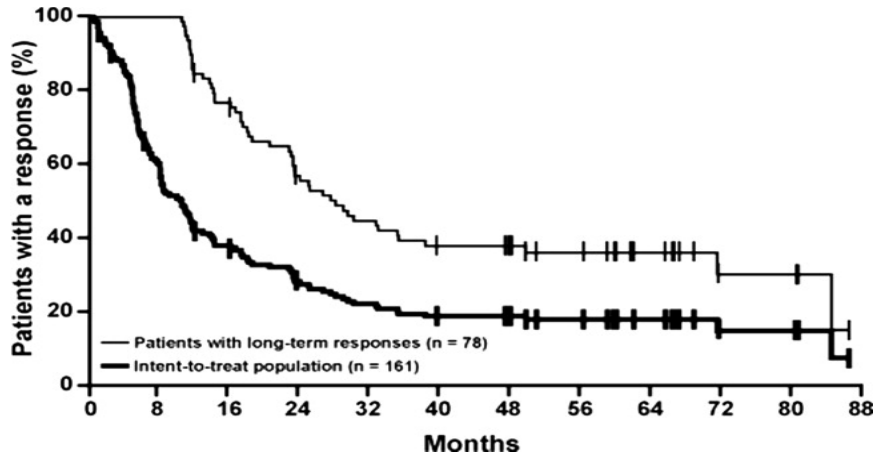
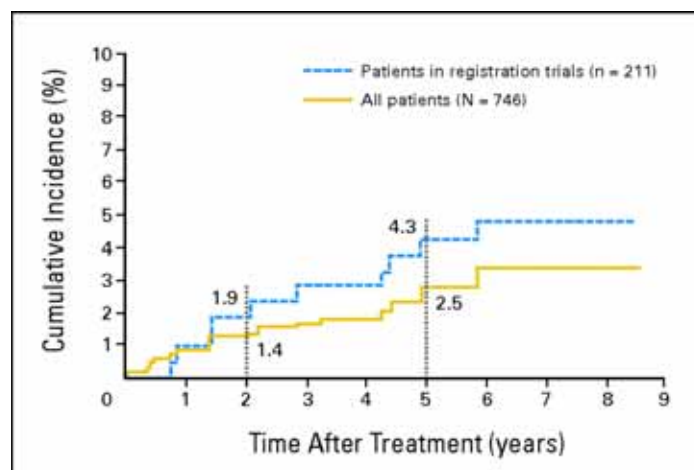
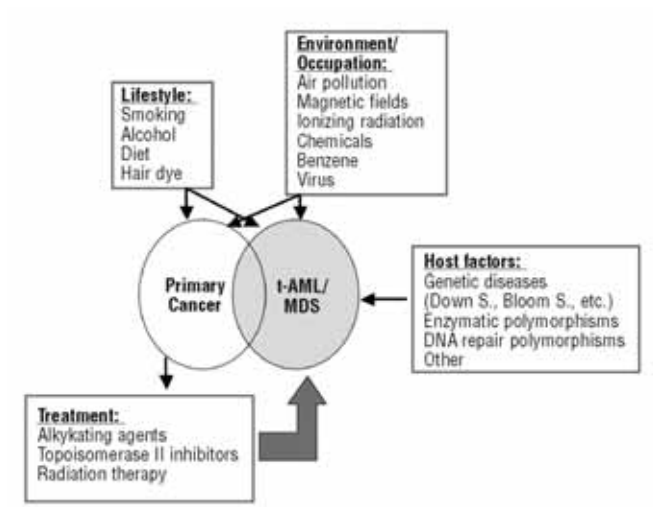


Fig 1. Cumulative incidence of treatment-related myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia after treatment with ibritumomab tiuxetan



Czuczman, M. S. et al. J Clin Oncol; 25:4285-4292 2007

Figure 1. Risk factors for therapy-related AML/MDS



Leone, G. et al. Haematologica 2007;92:1389-1398