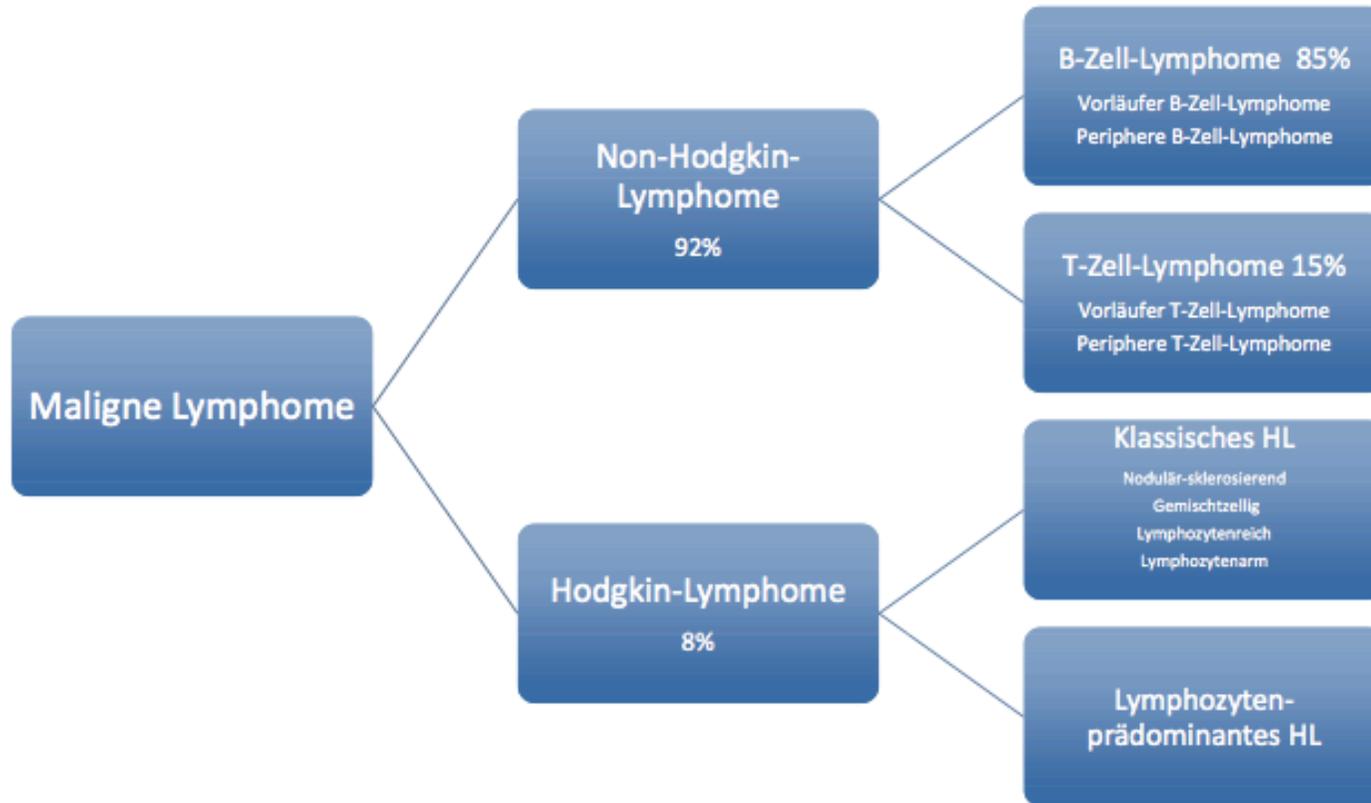


Worldwide 10th Lymphoma Awareness Day 2013

Jubiläums-Tagung 14. September

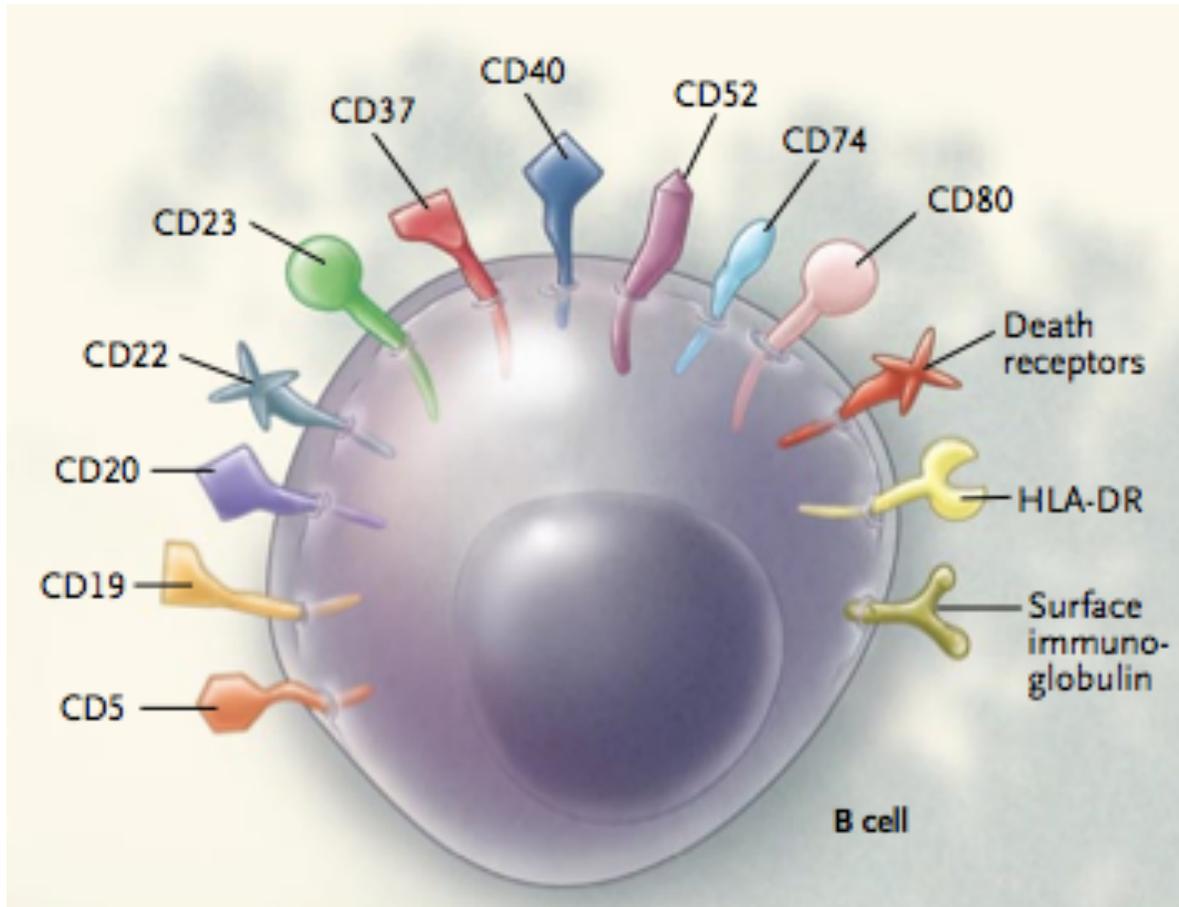
Einführung indolente Lymphome

WHO Klassifikation 2008



Zenhäuser Praxis 2013

Oberflächenmarkierungen

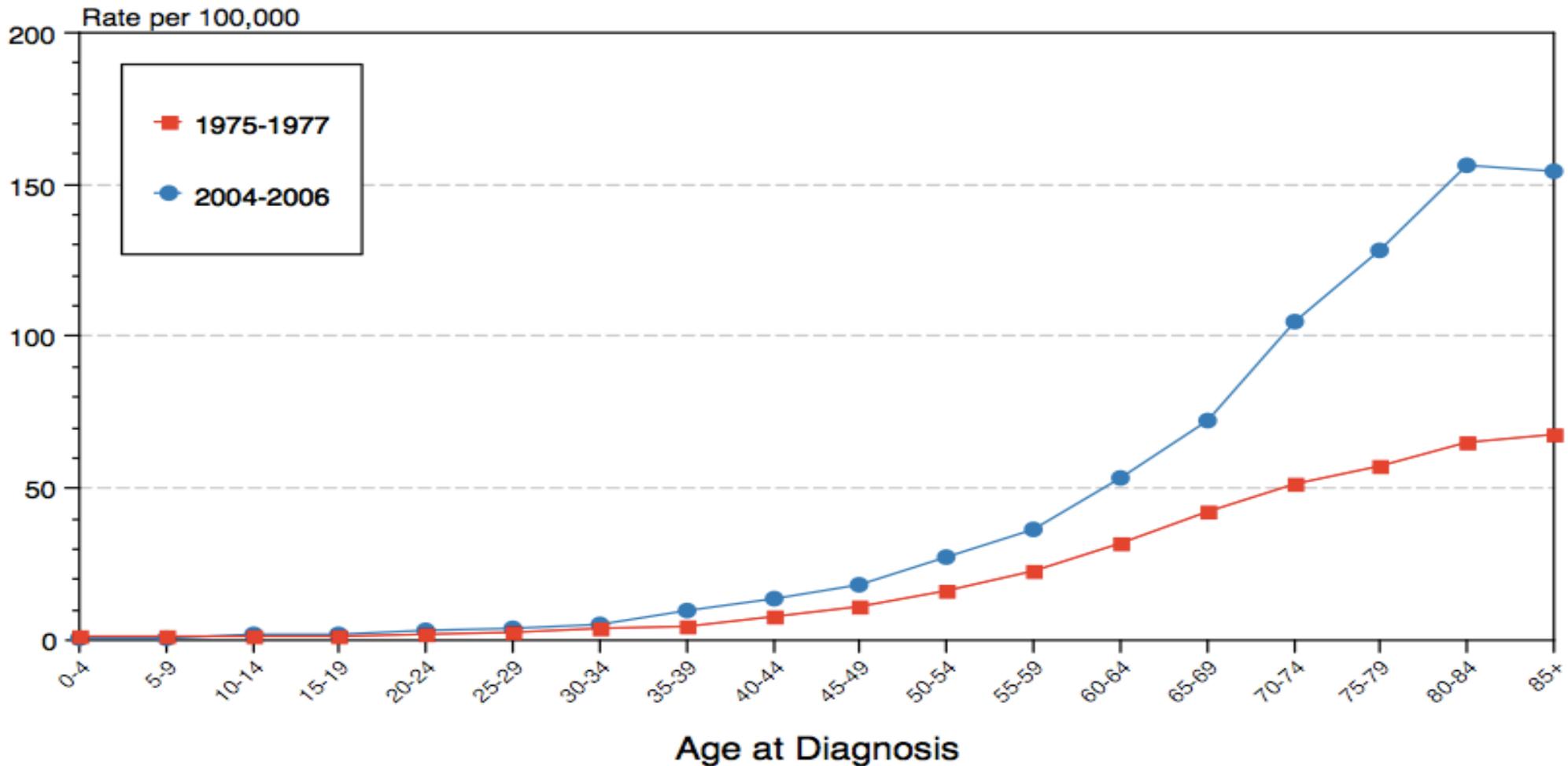


Oberflächenmarkierungen der indolenten Lymphome

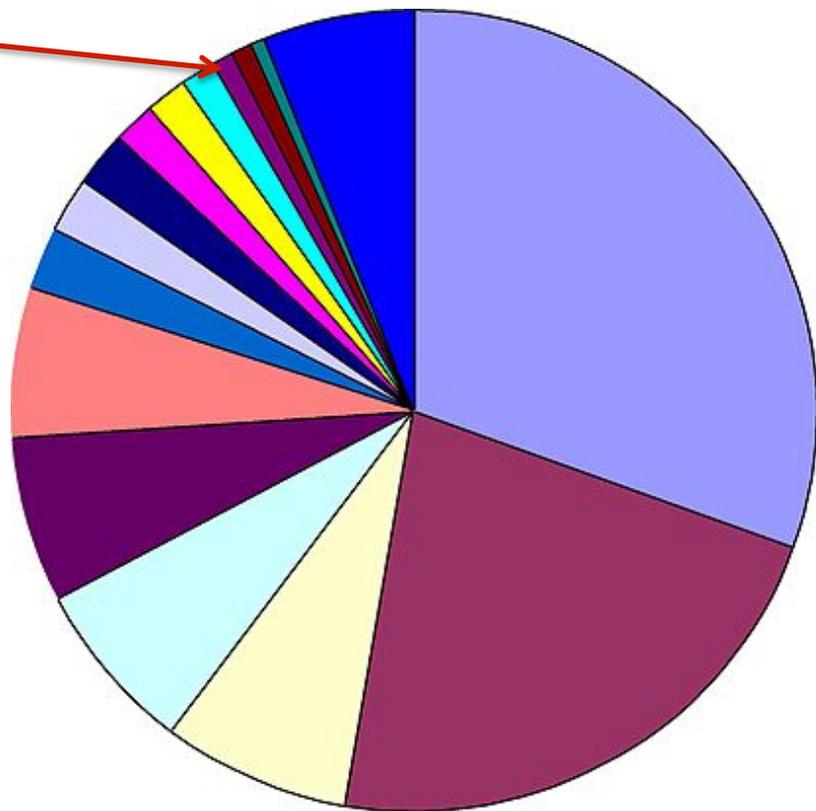
Lymphomtyp	CD20	CD5	CD10	CD23	CD103
Chronisch lymphatische Leukämie	+	+	-	+	-
Lymphoplasmocytisches Lymphom	+	-	-	-	-
Mantelzell-Lymphom	+	+	-/+	-	-
Follikuläres Lymphom	+	-	+	-/+	-
Marginalzonen-Lymphom	+	-	-	-/+	+/-
Haarzell-Leukämie	+	-	-	-	+

Zenhäuser Praxis 2013

Non-Hodgkin Lymphoma SEER Incidence by Age 1975-1977 vs 2004-2006 All Races, Males



Häufigkeit der Non-Hodgkin Lymphome im Erwachsenenalter



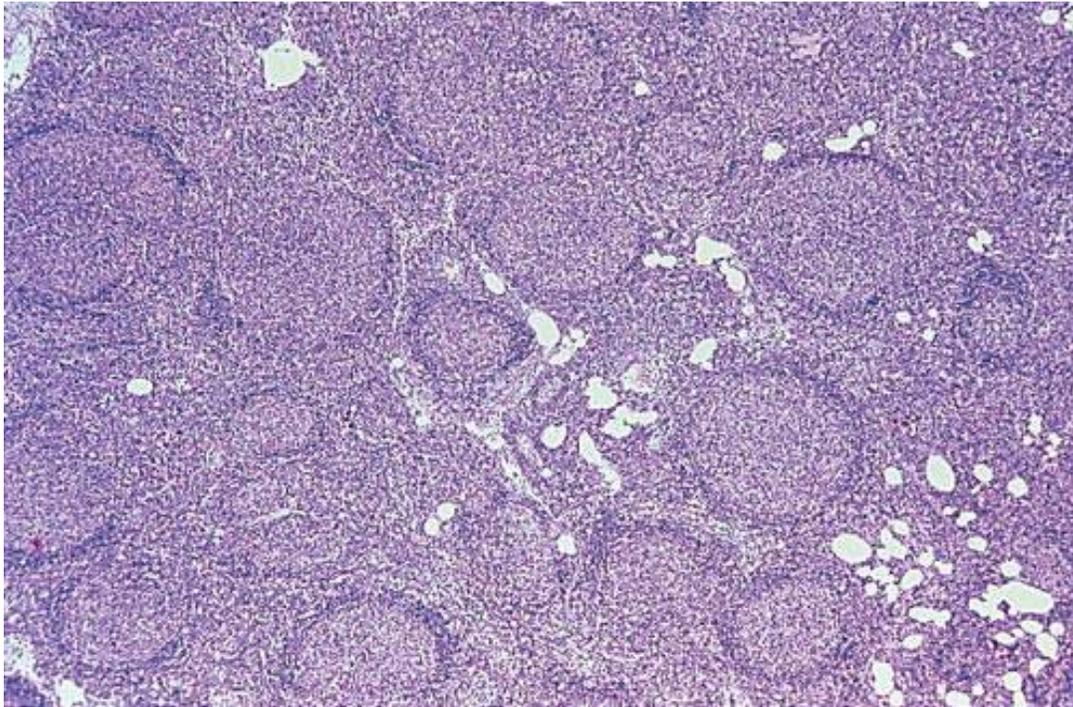
Classification Project Blood

Folikuläres Lymphom

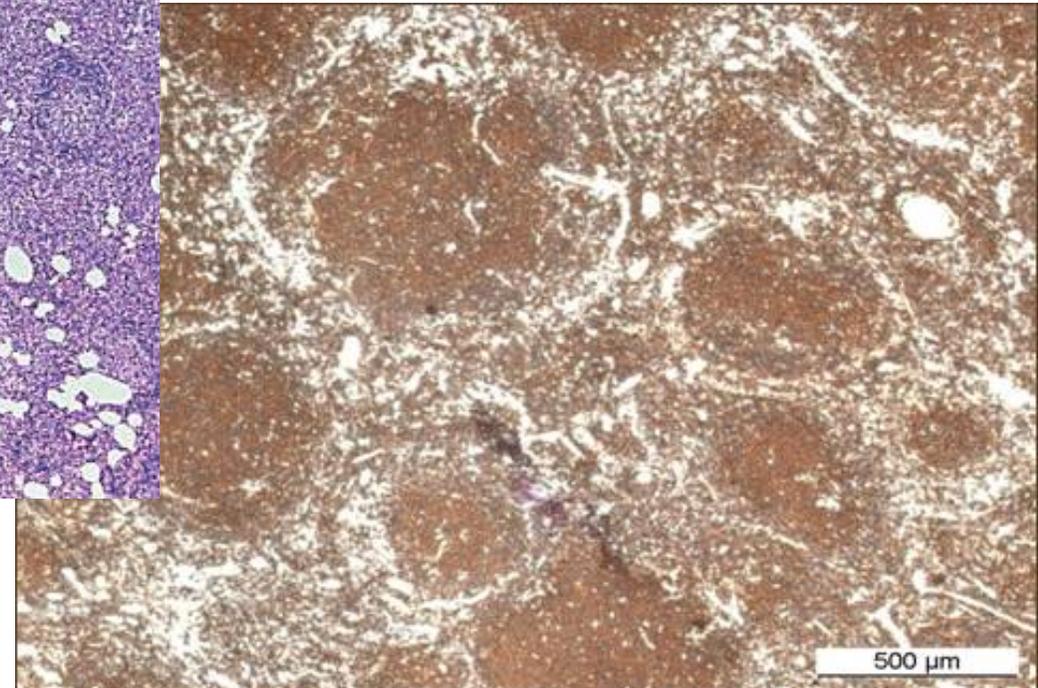
Follikuläre Lymphome: Diagnostik

- Computertomographie, keine Indikation für PET
- Krankheitsprogression bei bekanntem FL: Re-Biopsie
- Knochenmarkbiopsie vor Therapiebeginn nicht zwingend, wenn die Diagnose auf einem Lymphknoten basiert und eine Verlaufsbeobachtung geplant ist

Follikuläres Lymphom: Gewebe



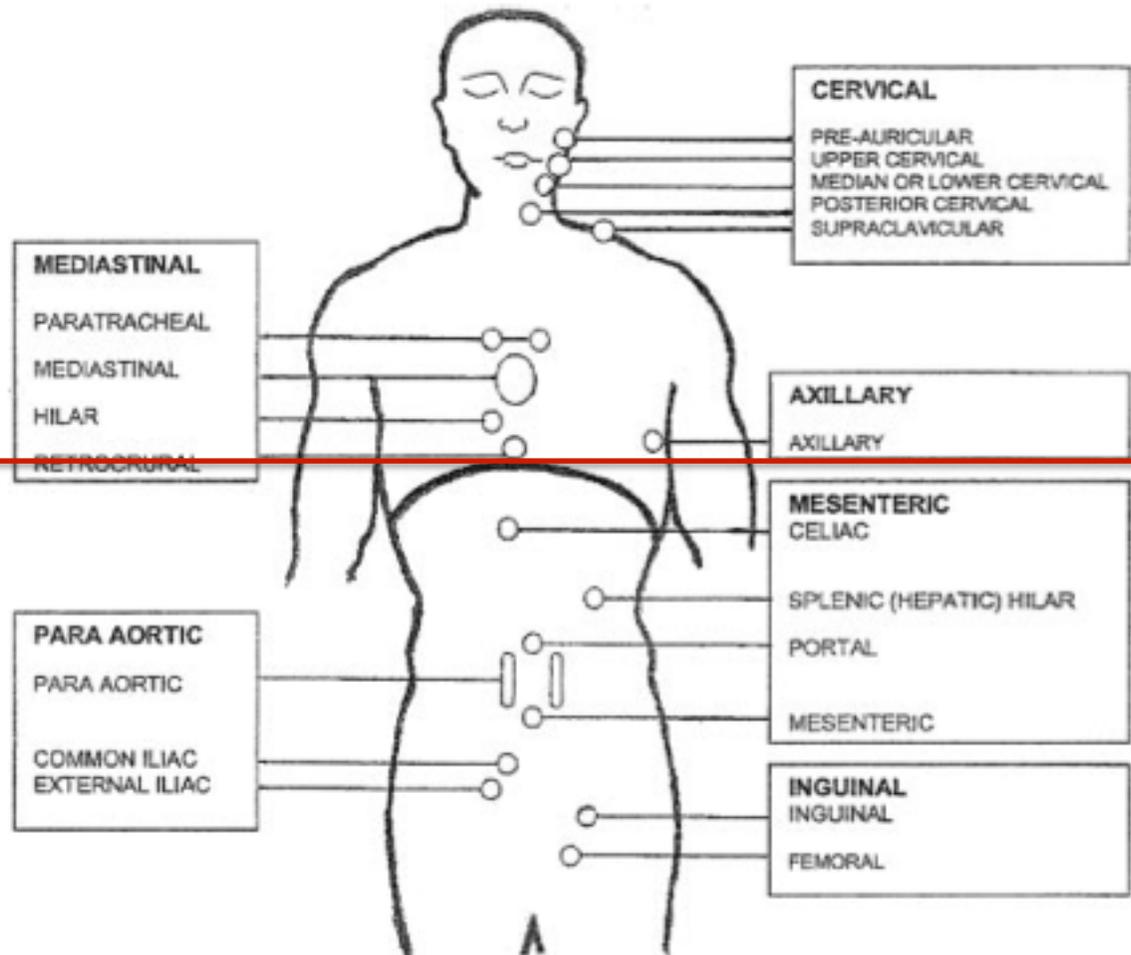
CD 20 Positivität



Lymphknotenbefallsmuster: Stadium I – IV

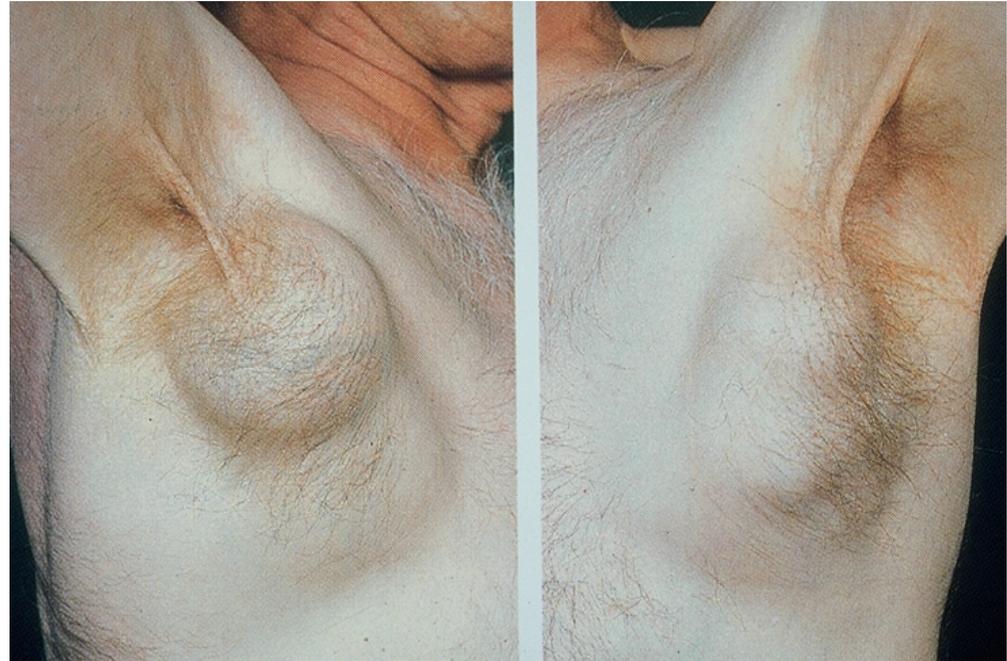
Fieber , Nachtschweiss, Gewichtsverlust > 10%: B-Symptome

Stadium I und II



Stadium III und IV

Körperliche Untersuchung



Therapiebeginn: häufigst genannte Kriterien

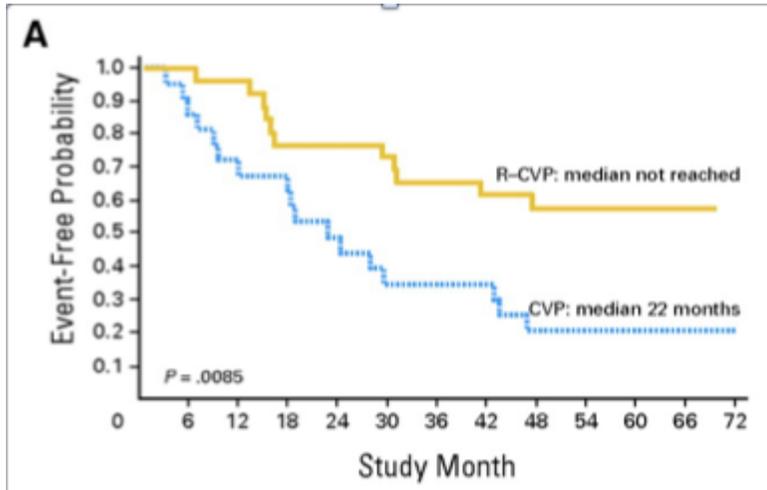
- Asymptomatische Patienten können auch bei fortgeschrittener Erkrankung (Stad III, IV) beobachtet werden
- rasches Lymphomwachstum
- Symptomatische Erkrankung (B-Symptome, Pruritus)
- Organbeteiligungen (Leber, Niere, Aszites, Pleuraergüsse) von lebenswichtigen Organen
- Sinkendes Hämoglobin, Thrombozyten, Leukozyten

Risikofaktoren und Risikogruppen

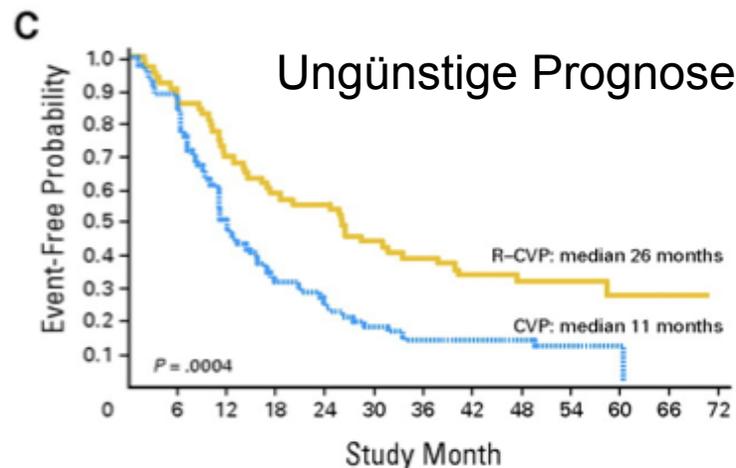
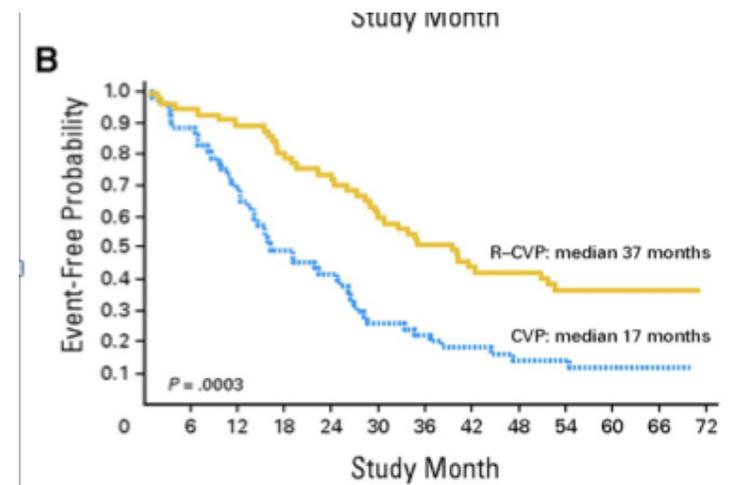
Risikofaktoren	günstig	ungünstig
Alter	< 60	> 60
Hämoglobin	>12g/dl	<12 g/dl
Serum LDH	normal	erhöht
Stadium	I und II	III und IV
Anzahl befallener LK	< 4 LK	> 4 LK

Risikogruppe	Anzahl Faktoren	3 Jahre progressionsfrei	5 Jahre progressionsfrei
gut	0	91%	79%
mittel	1-2	69%	51%
ungünstig	≥3	51%	20%

Gute Prognose

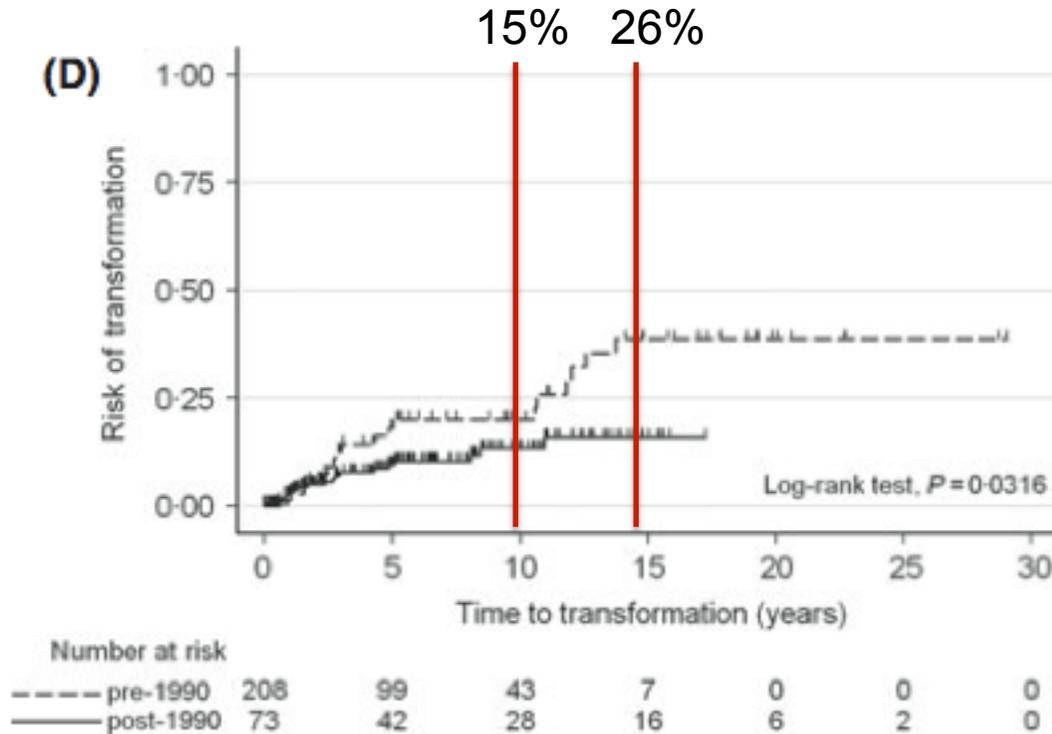


Mittlere Prognose



Chemotherapie
Gelb= mit Rituximab
Blau = ohne Rituximab

Follikuläre Lymphome: Transformation in ein aggressives Lymphom



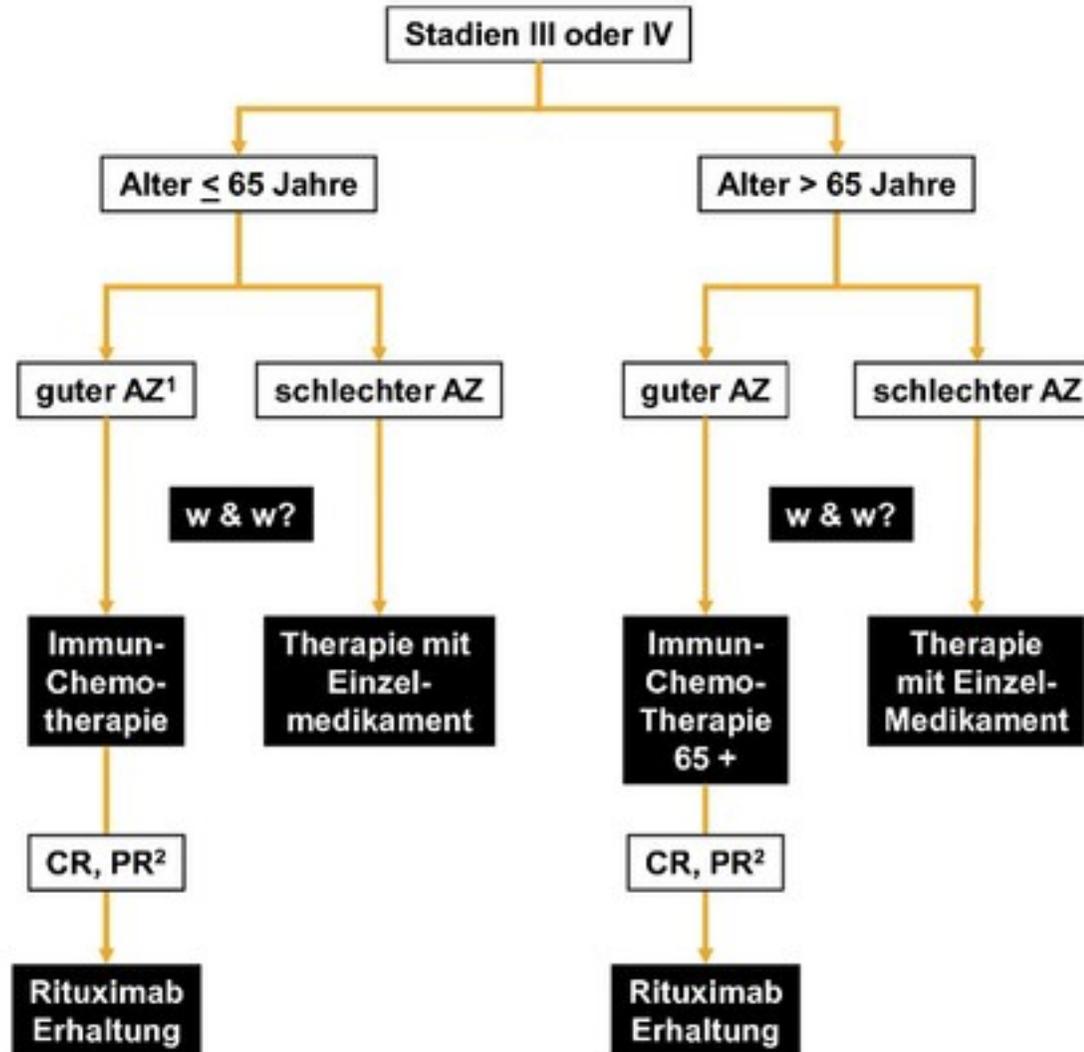
281 Pat mit FL
37 Pat mit Transformation (13%)
Mediane Zeit von Diagnose bis
Transformation 2.7 Jahre

Conconi et al BJH 2012

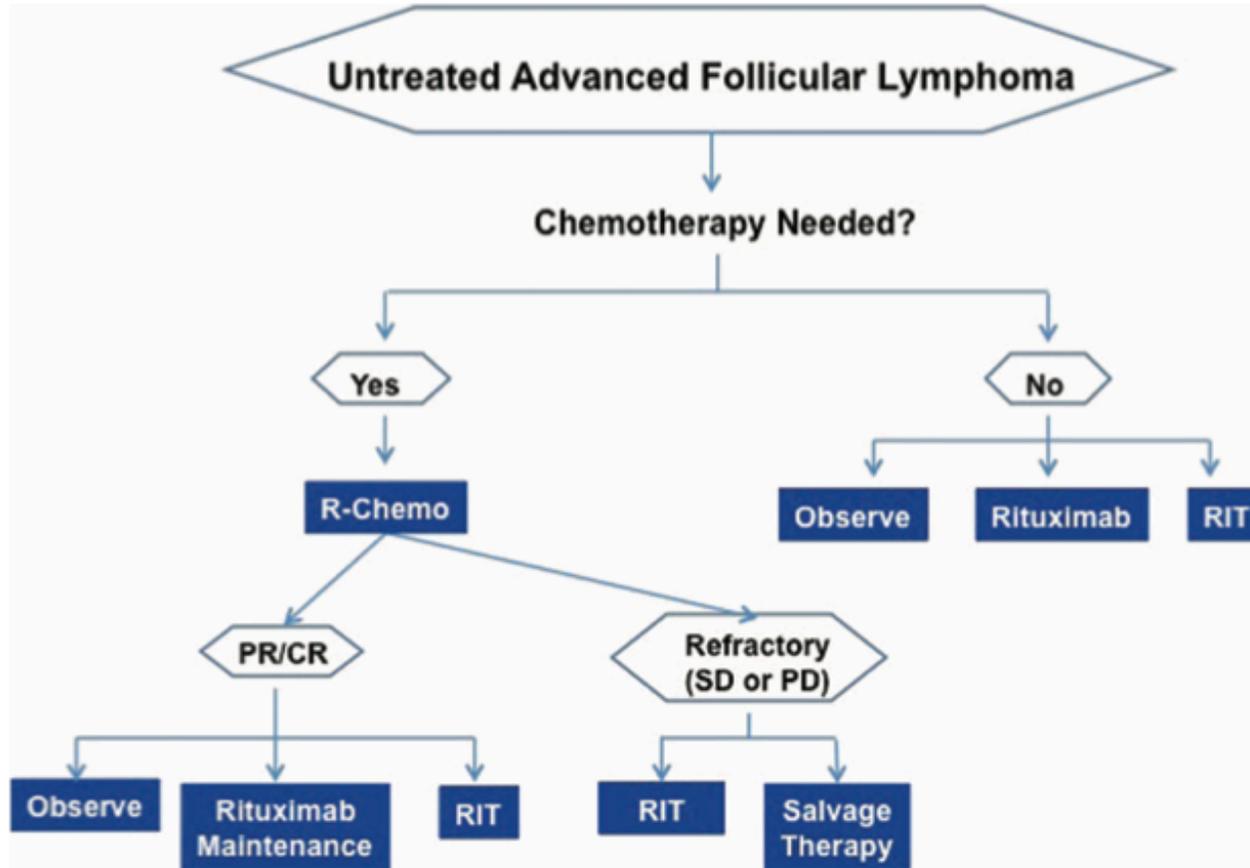
Folikuläres Lymphom: Behandlung

- Beobachtung
- Radiotherapie
- Rituximab-Monotherapie
- Rituximab-Chemotherapie
- Radio-Immuntherapie
- Autologe Stammzelltransplantation

Follikuläre Lymphome: Therapeutischer Algorithmus

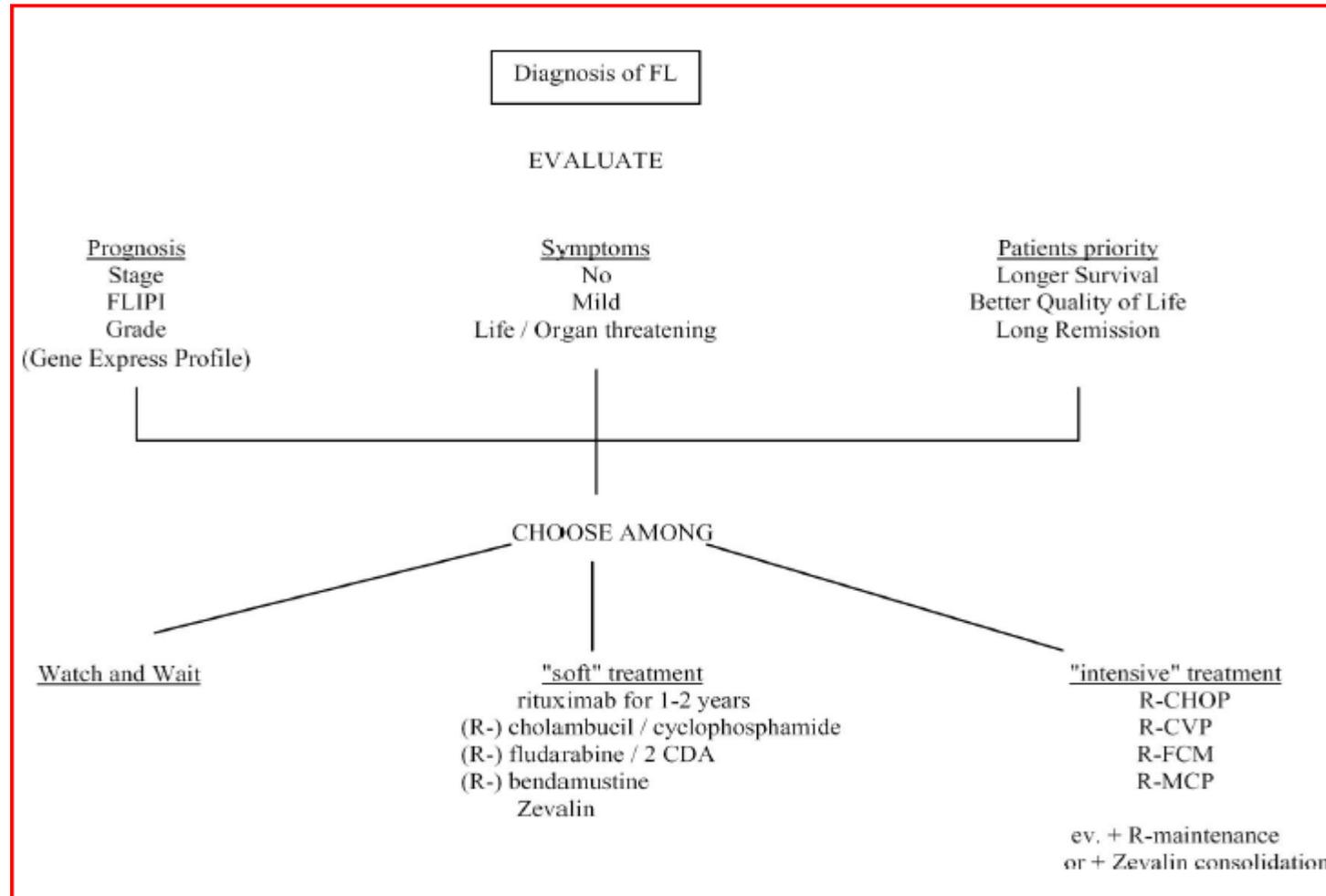


Folikuläres Lymphom: Therapeutischer Algorithmus



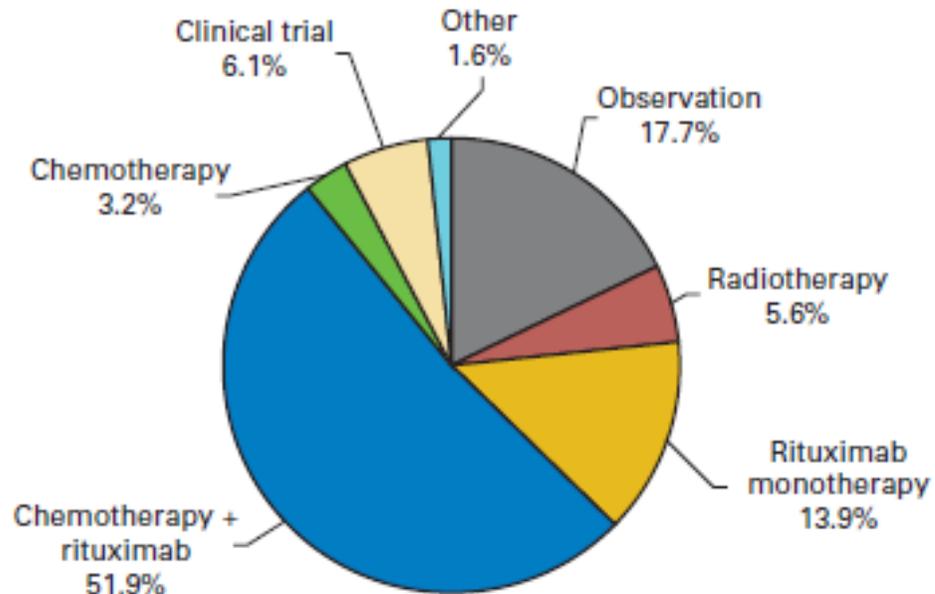
Witzig et al Leuk Lymph 2011

Follikuläre Lymphome: Therapeutischer Algorithmus



Beobachtung

A Initial Treatment - All Patients



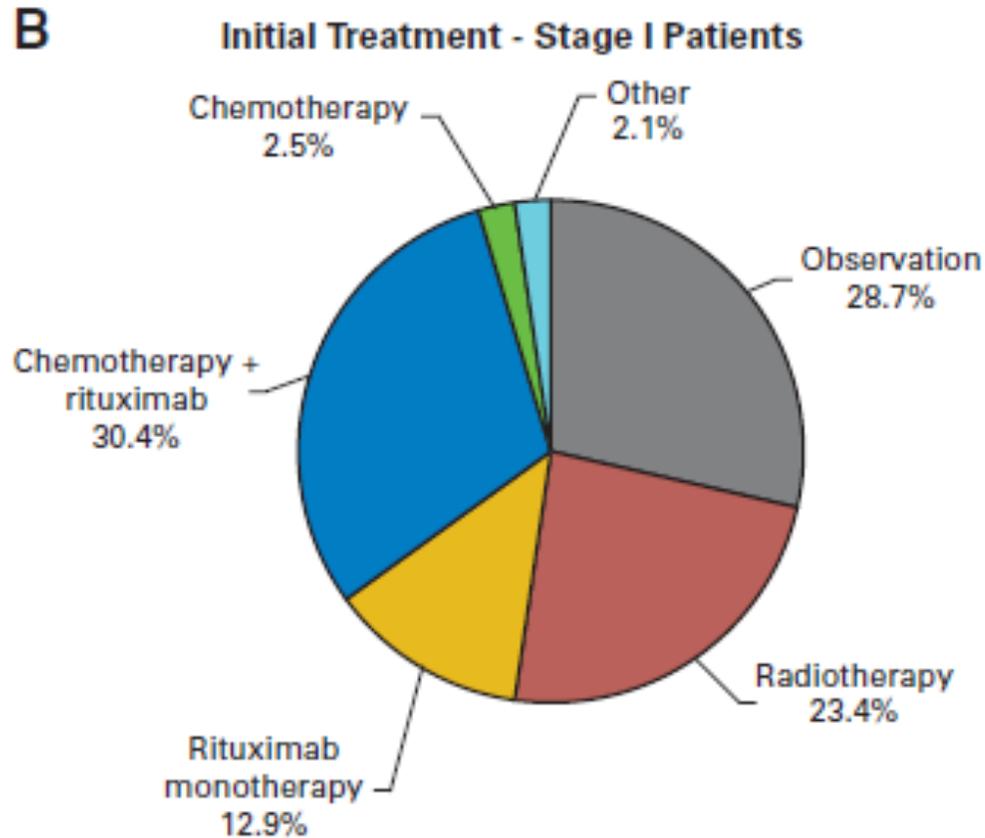
- 15% leiden an der Untätigkeit nach der Diagnose
- Therapiebeginn hat keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben
- Beginn einer Therapie im Median 2.5 – 3 Jahre nach Diagnose

Friedberg et al JCO 2009

Folikuläres Lymphom: Behandlung

- Beobachtung
- Radiotherapie
- Rituximab-Monotherapie
- Rituximab-Chemotherapie
- Radio-Immuntherapie
- Autologe Stammzelltransplantation

Radiotherapie: Stadium I



Friedberg et al JCO 2009

Follikuläre Lymphome Stadium I und II: Radiotherapie

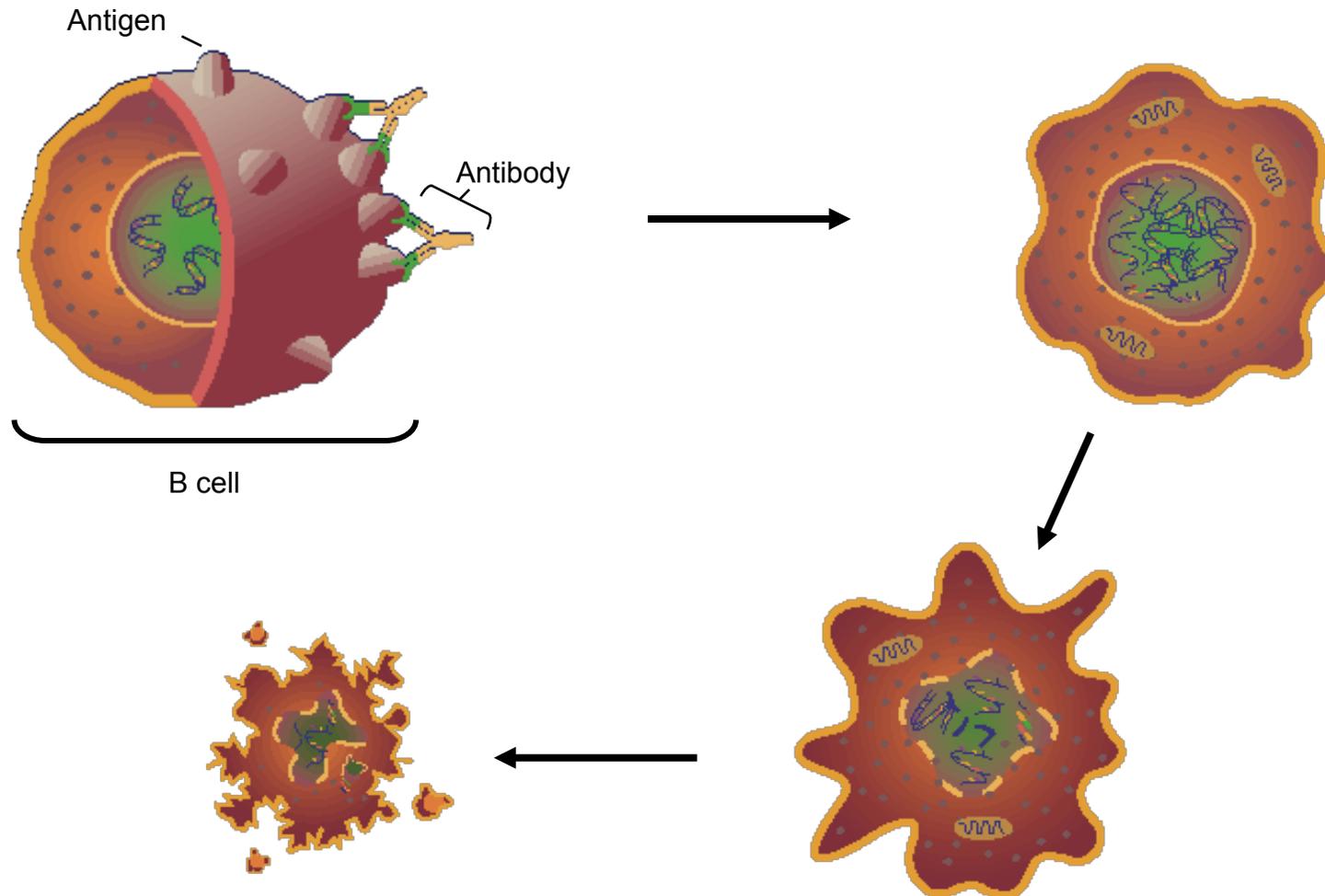
Studien	% ohne Rezidiv nach 10 Jahren	Anzahl Patienten
Vaughan Hudson, 1994	47	208
Pendlebury, 1995	43	58
MacManus, 1996	44	177
Wilder, 2001	41	80
Petersen, 2004	51	460
Eich, 2009	43	52

ESMO Guidelines 2012

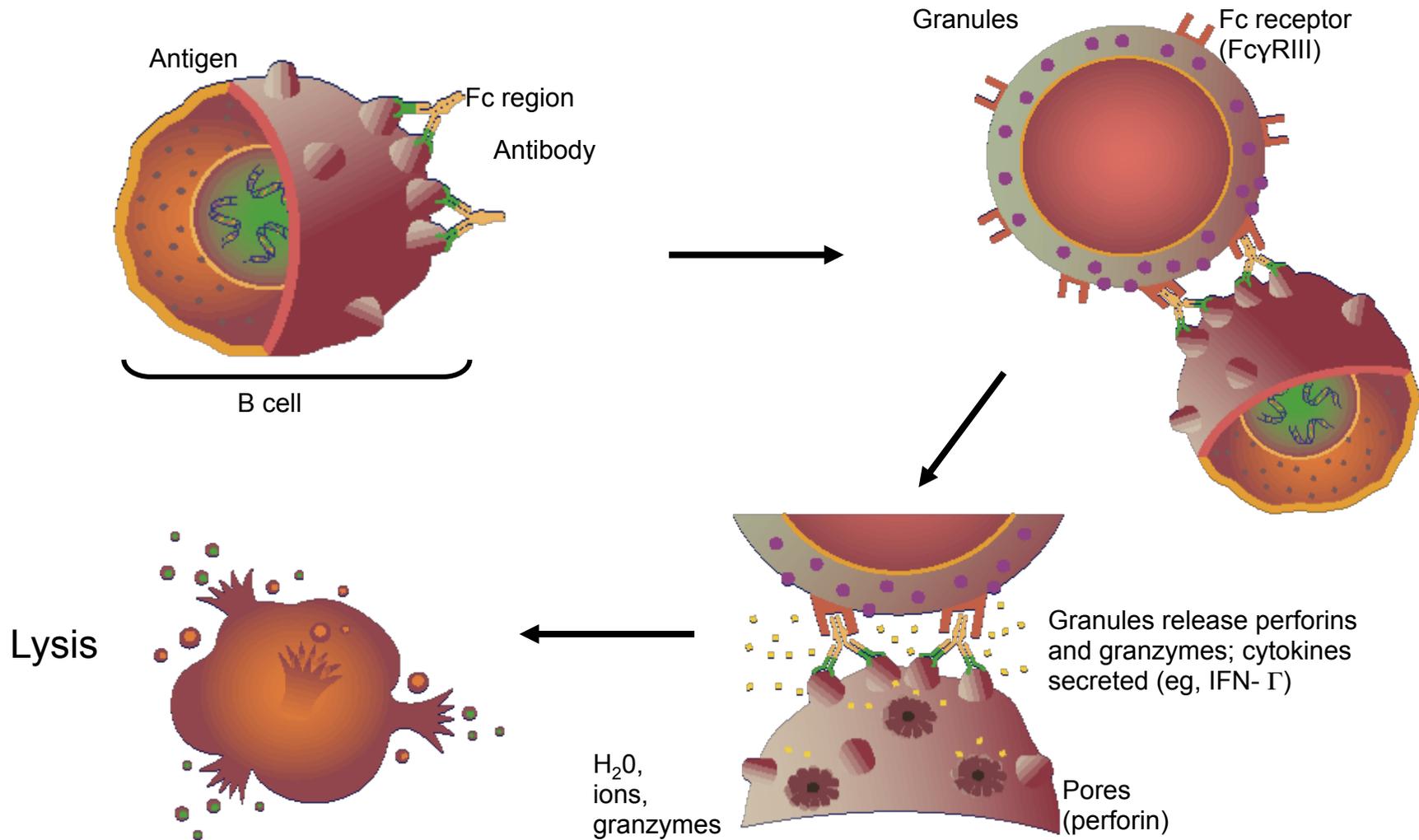
Folikuläres Lymphom: Behandlung

- Beobachtung
- Radiotherapie
- Rituximab-Monotherapie
- Rituximab-Chemotherapie
- Radio-Immuntherapie
- Autologe Stammzelltransplantation

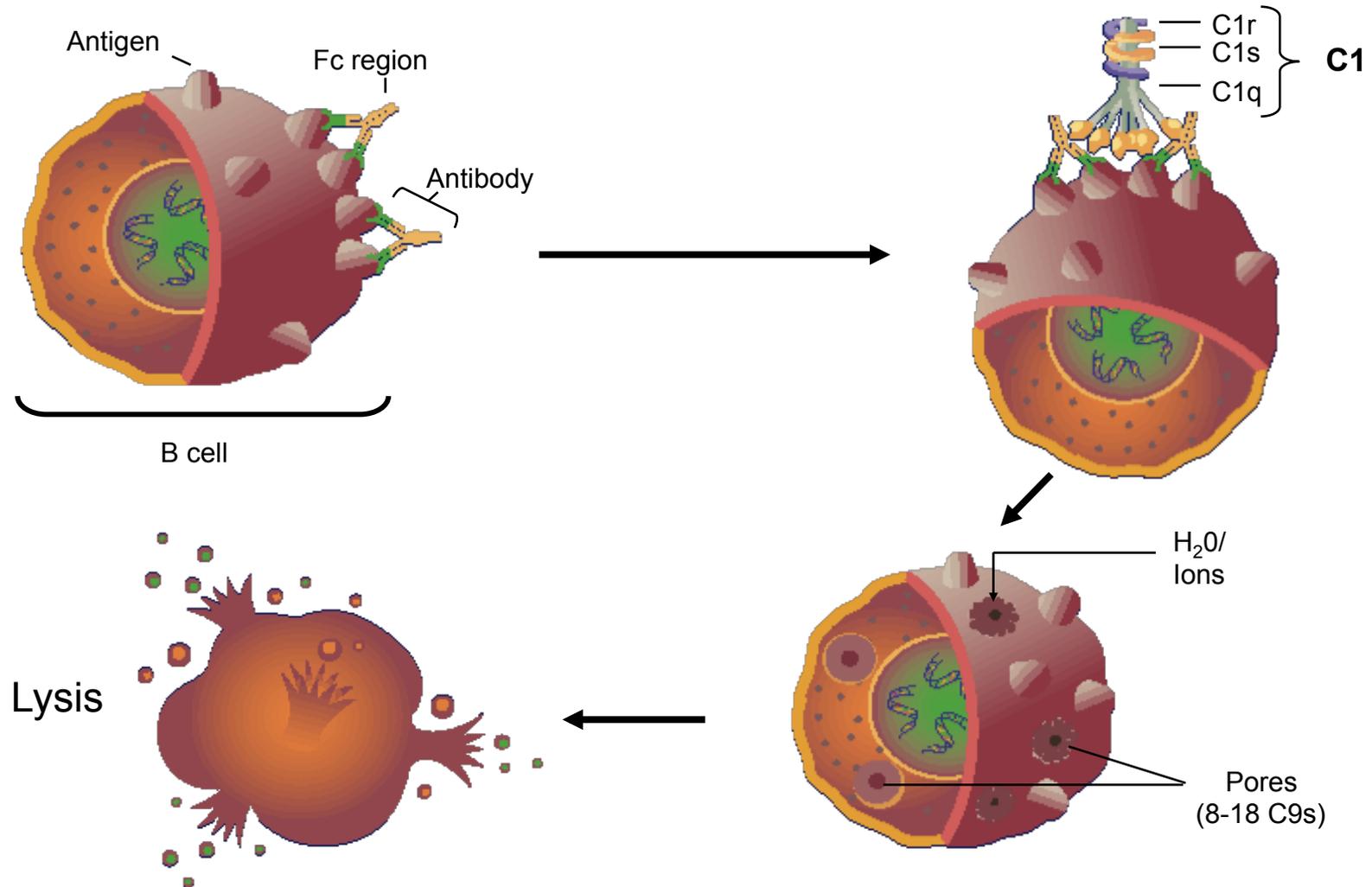
Apoptosis



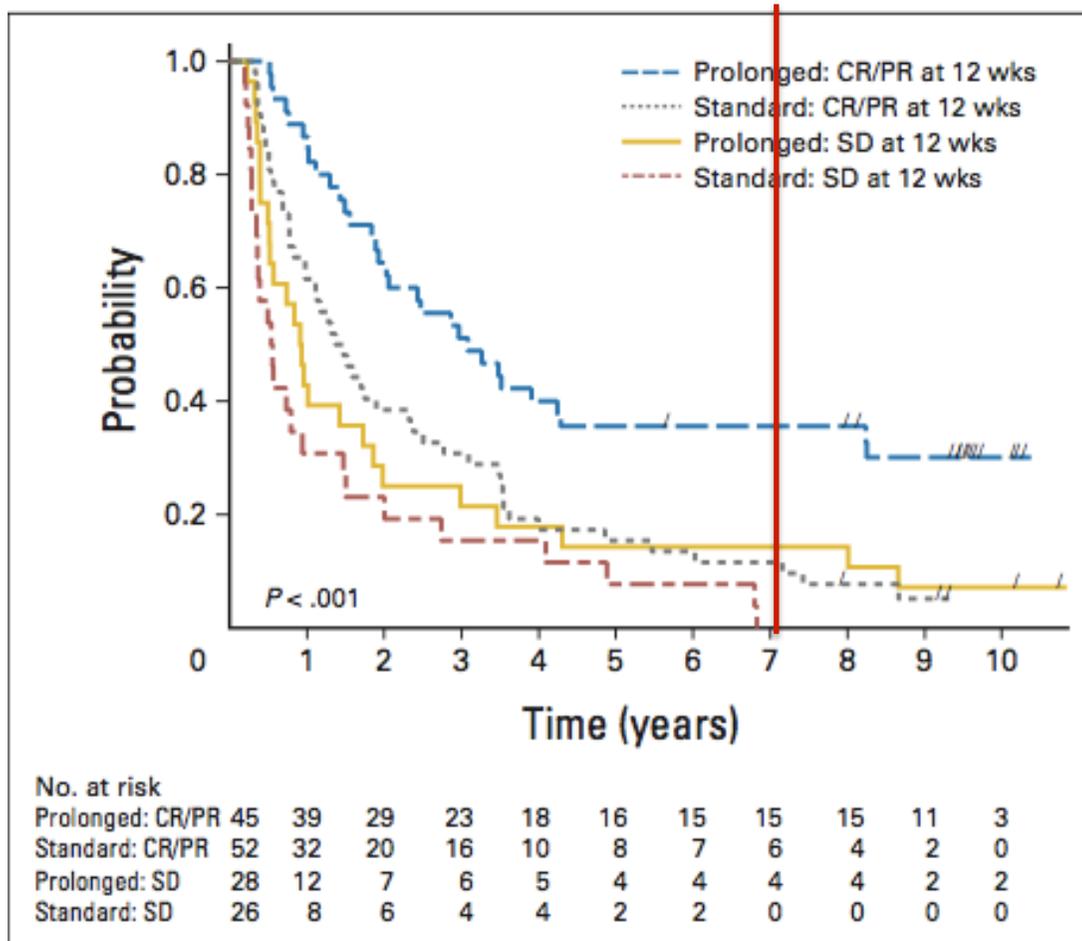
Antikörper vermittelte Zytotoxizität



Komplement vermittelte Zytotoxizität



Ereignisfreies Überleben gemessen am Ansprechen auf die Behandlung: komplettes, partielles Ansprechen, stabile Erkrankung



Standard-Arm(rot, braun):

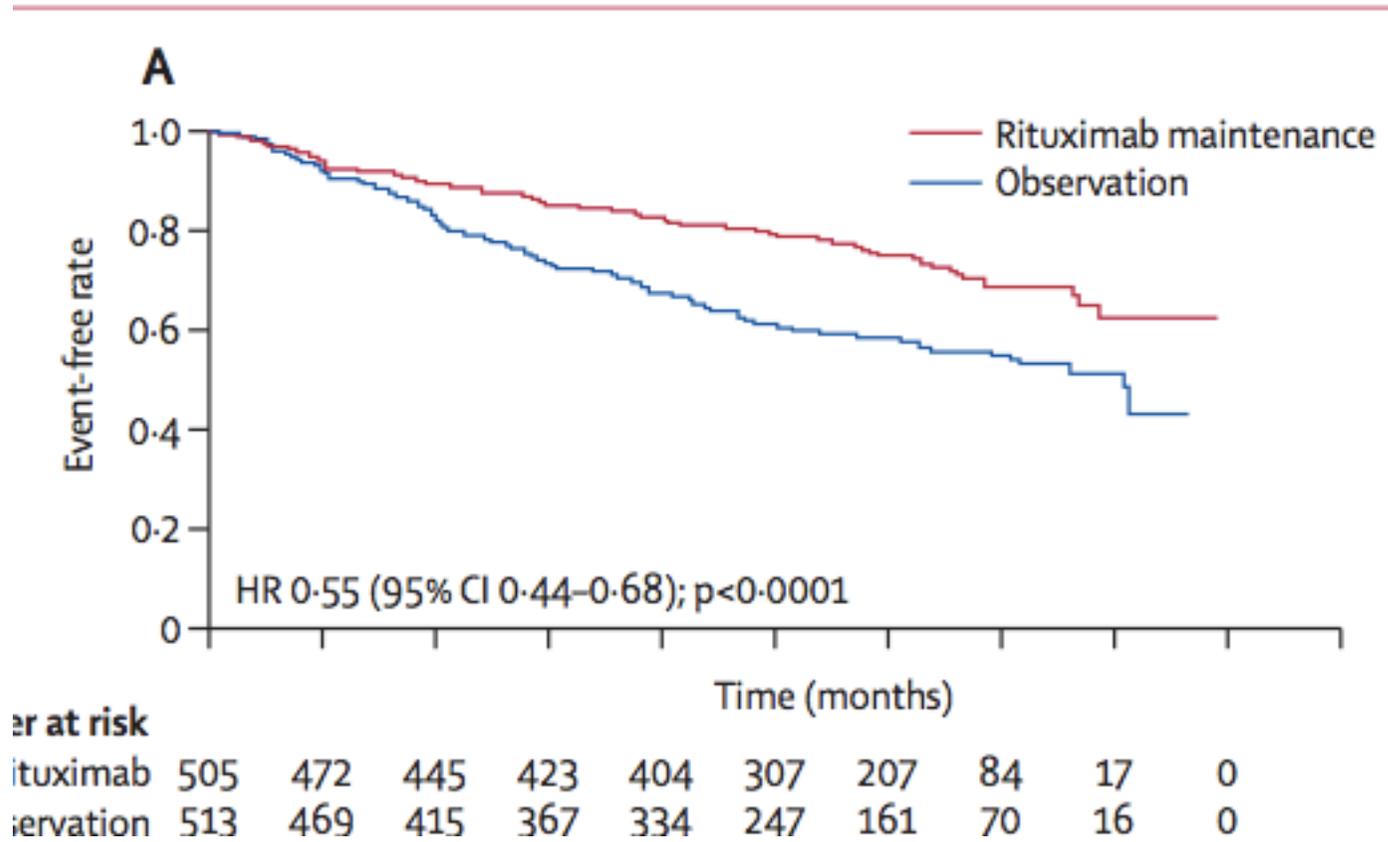
- 4 Gaben Rituximab wöchentlich

Experimenteller Arm (gelb, blau):

- 4 Gaben Rituximab plus 4 Gaben Rituximab wöchentlich plus 4 Gaben Rituximab 2-monatlich

Martinelli et al JCO 2010

Follikuläre Lymphome mit Therapieindikation: Rituximab-Erhaltungstherapie



Salles et al Lancet 2011

Folikuläres Lymphom: Behandlung

- Beobachtung
- Radiotherapie
- Rituximab-Monotherapie
- Rituximab-Chemotherapie
- Radio-Immuntherapie
- Autologe Stammzelltransplantation

Follikuläre Lymphome mit Therapieindikation: Immun-Chemotherapie, alleinige Immuntherapie

PRIMA	Nach 44 Monaten	
R-CHOP plus Erhaltung	66% PFS @44months	
R-CVP plus Erhaltung	49% PFS @44months	
Federico et al	Nach 36 Monaten	
R-CHOP	68% PFS/ 62 TTF %	
R-CVP	63% PFS/ 59 TTF %	
Rummel et al	Nach 45 Monaten	
R-Bendamustine vs R CHOP	Median PFS 70 Monate vs Median PFS 32 Monate	R CHOP toxischer Bisher kein Überlebensvorteil
Martinelli et al	Nach 9.5 Jahren	
R-mono Beobachtung vs Erhaltung	Ereignisfreies Überleben 13 vs 24 Monate	

Folikuläres Lymphom: Behandlung

- Beobachtung
- Radiotherapie
- Rituximab-Monotherapie
- Rituximab-Chemotherapie
- Radio-Immuntherapie
- Autologe Stammzelltransplantation

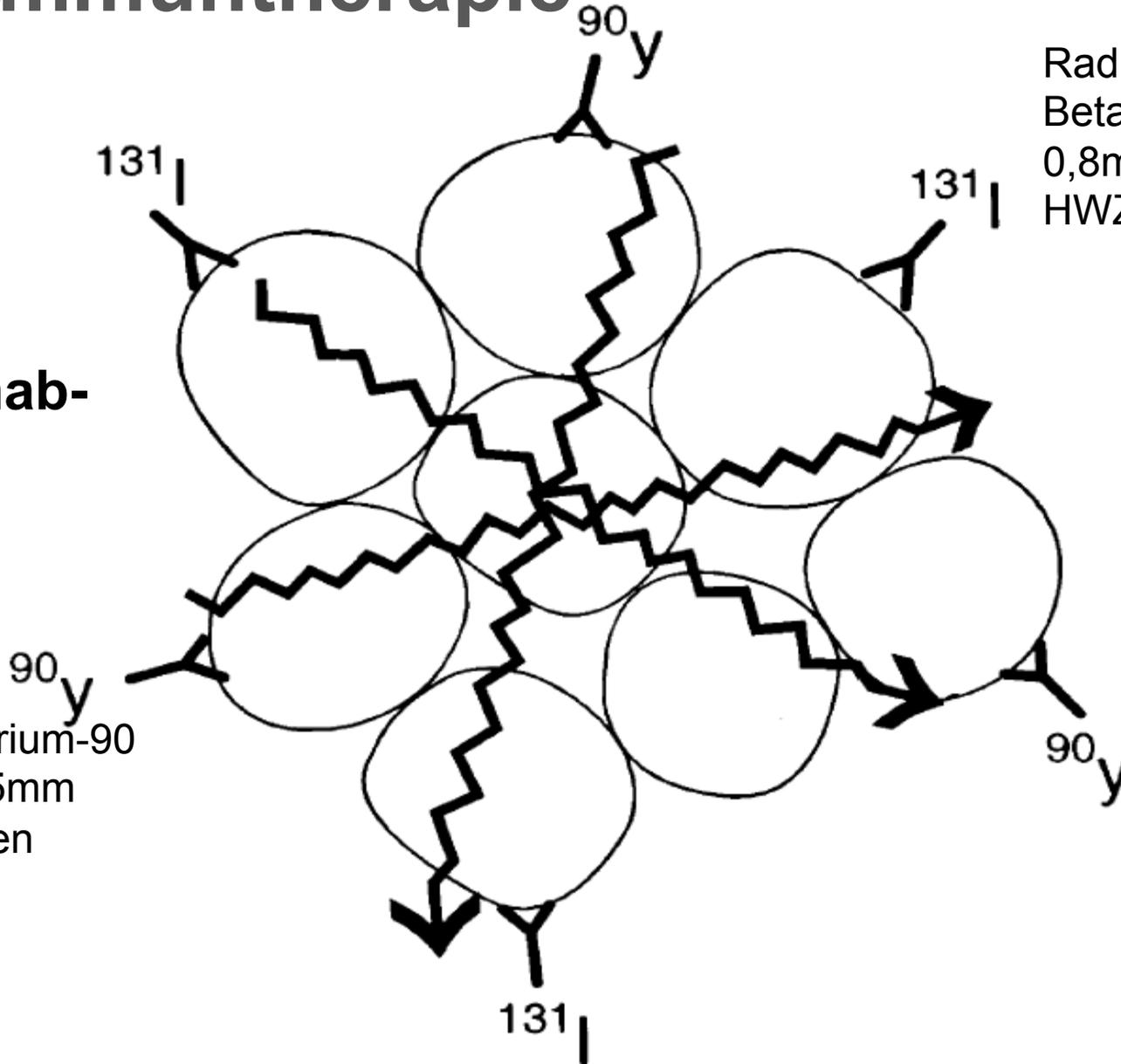
Radioimmuntherapie

Bexxar®

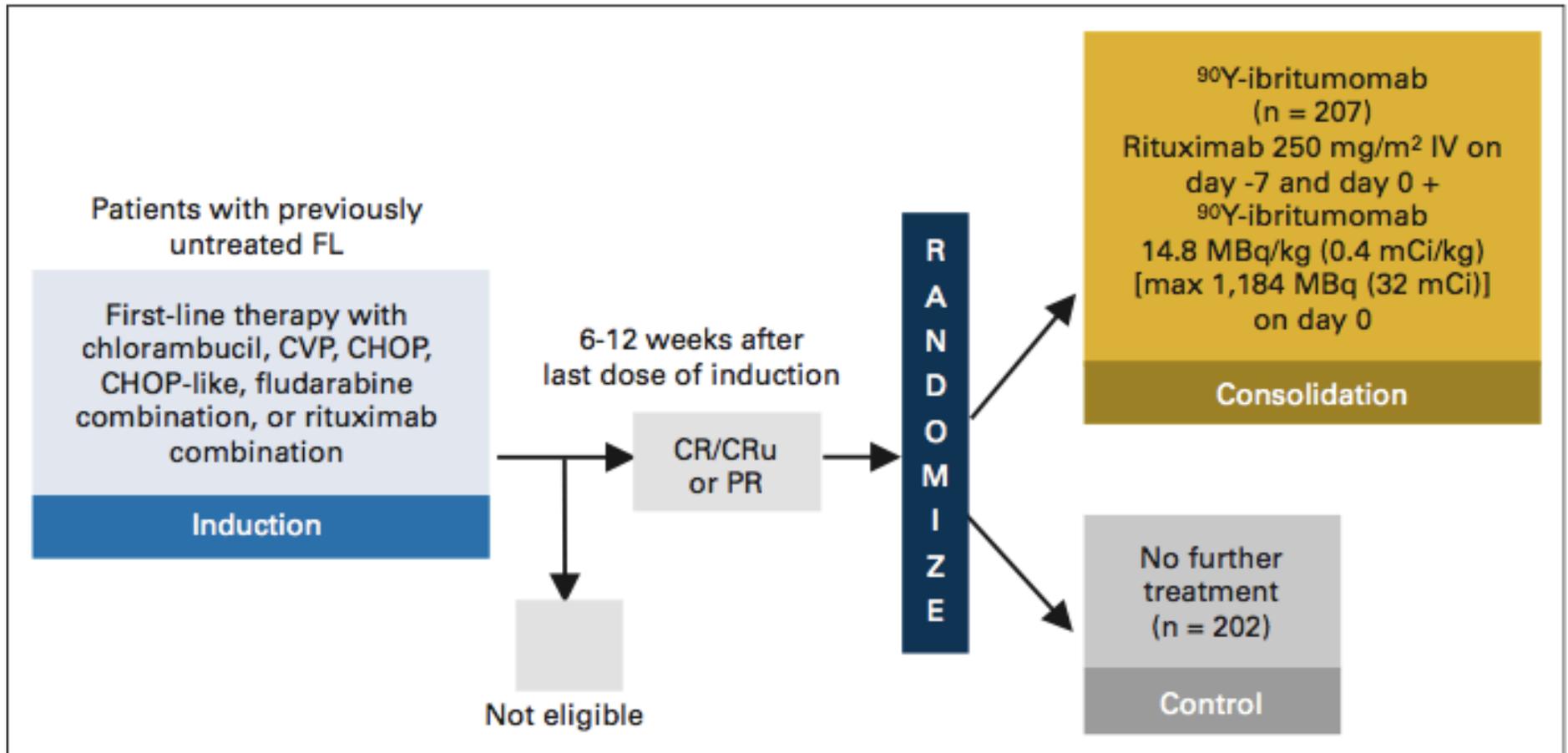
Radionuklid: Iod-131
Betastrahlung
0,8mm
HWZ 192 h

Zevalin®=
Ibritumomab-
Tiutexan

Radionuklid: Yttrium-90
Betastrahlung 5mm
HWZ 64 Stunden

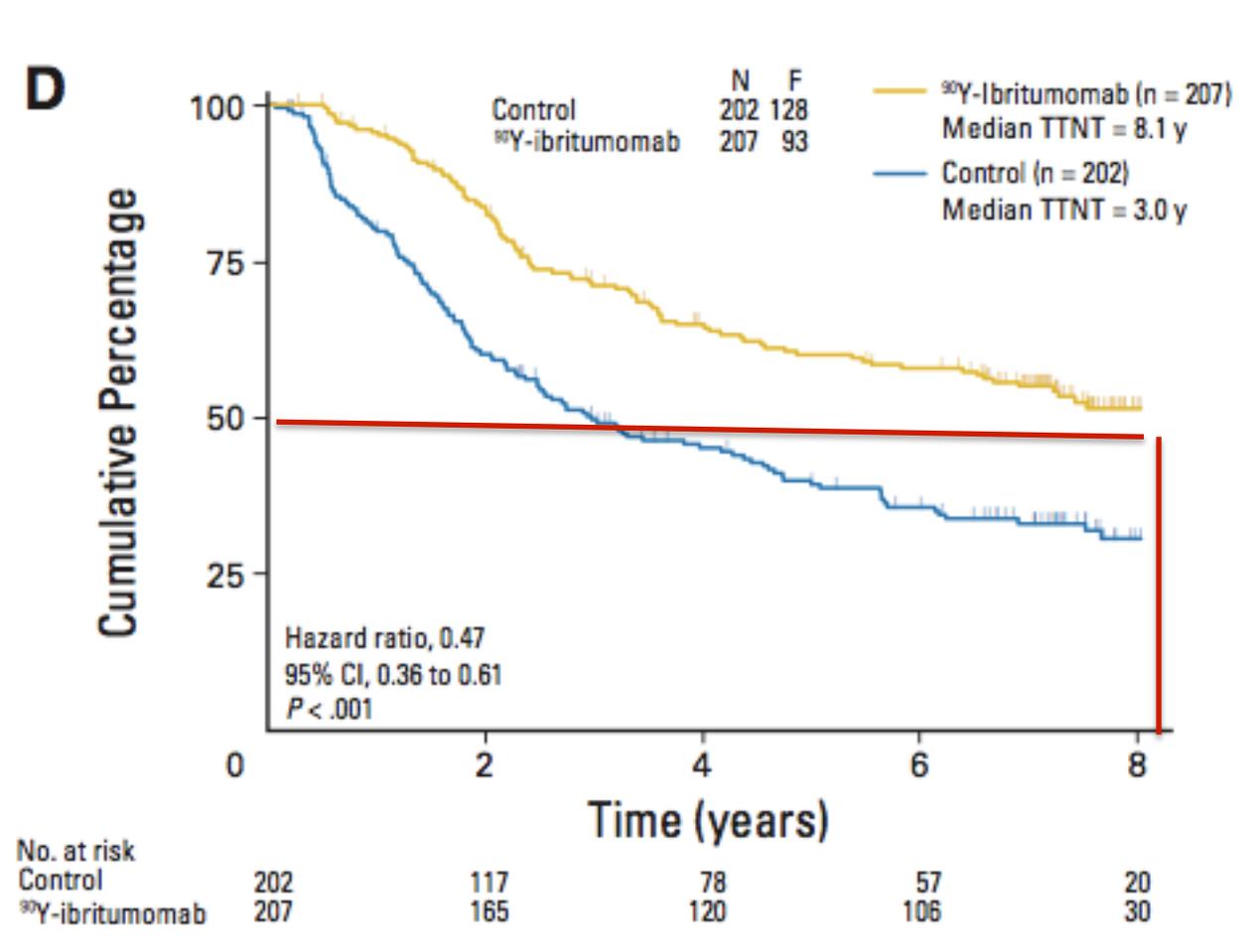


Follikuläre Lymphome mit Therapieindikation: Radio-Immuntherapie



Morschhauser et al JCO 2013

Follikuläre Lymphome mit Therapieindikation: Radio-Immuntherapie



Morschhauser et al JCO 2013

Folikuläres Lymphom: Behandlung

- Beobachtung
- Radiotherapie
- Rituximab-Monotherapie
- Rituximab-Chemotherapie
- Radio-Immuntherapie
- Autologe Stammzelltransplantation

Follikuläre Lymphome mit Therapieindikation: Hochdosis-Chemotherapie mit autologem Stammzellersatz

- Indikation für Patienten mit Follikulärem Lymphom nach einem ersten Rückfall einer Rituximabhaltigen Ersttherapie

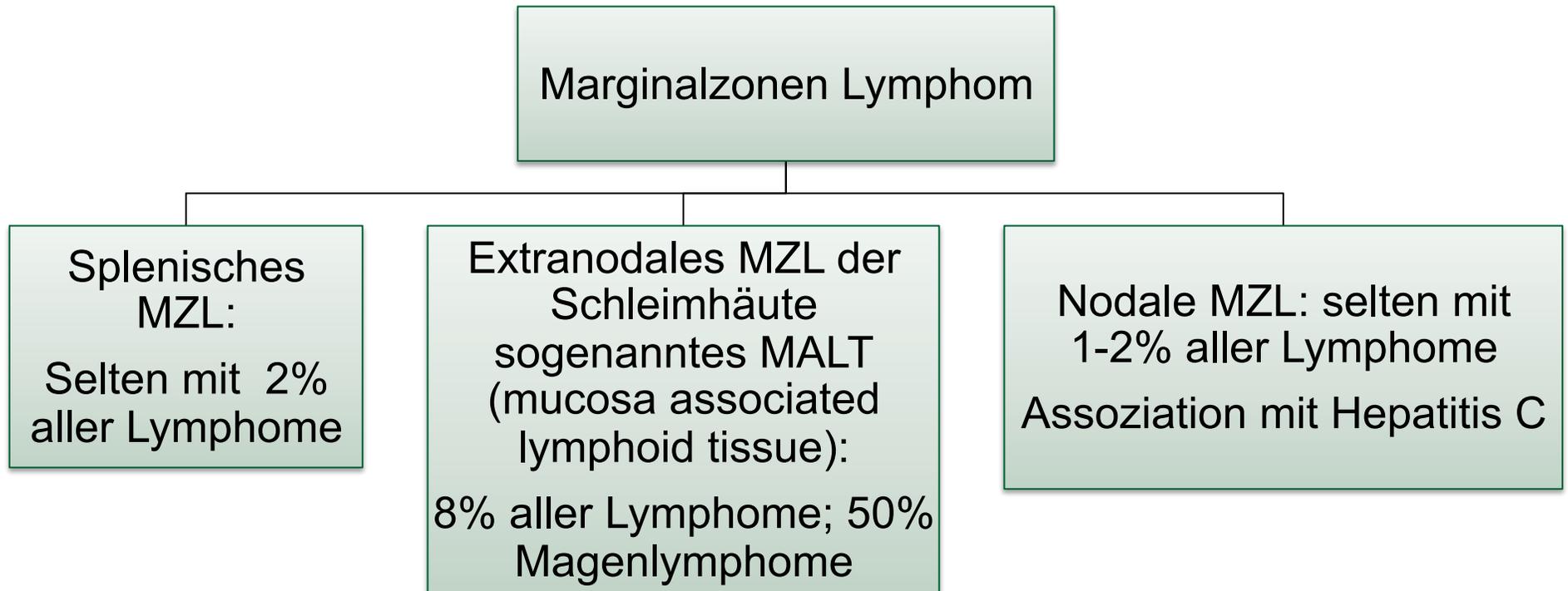
ODER

- Konsolidationstherapie einer Erstbehandlung bei der kein vollständiges Ansprechen erzielt werden konnte

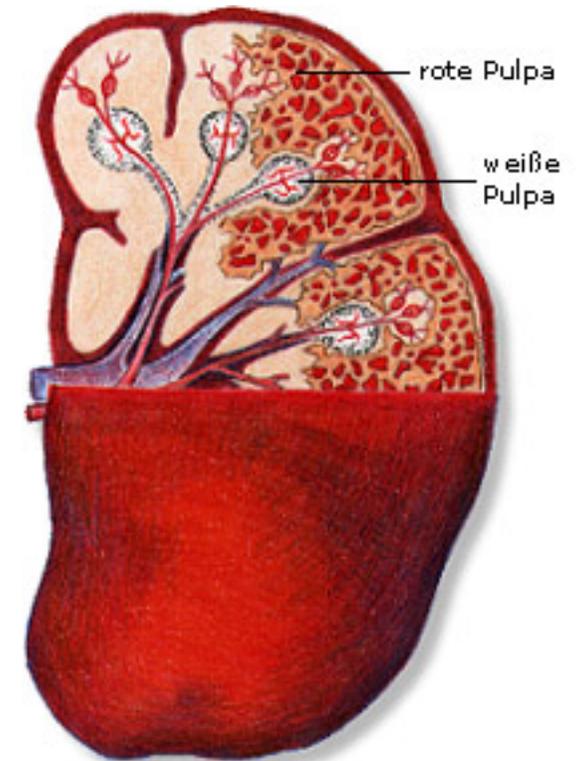
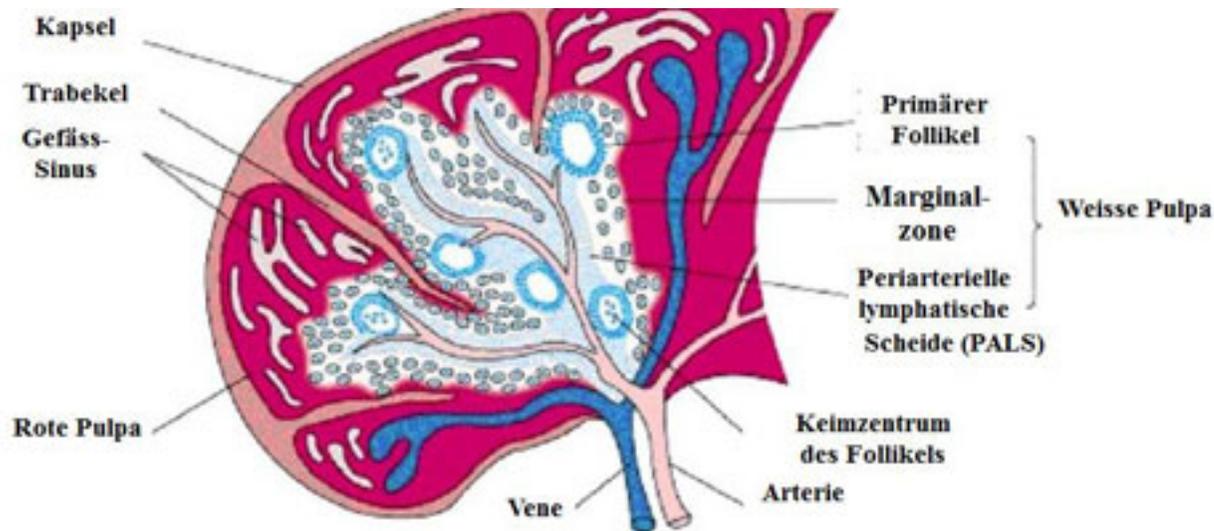
EBMT Arbeitsgruppe 2013

Marginalzonen Lymphom

Marginalzonen Lymphom MZL: Übersicht

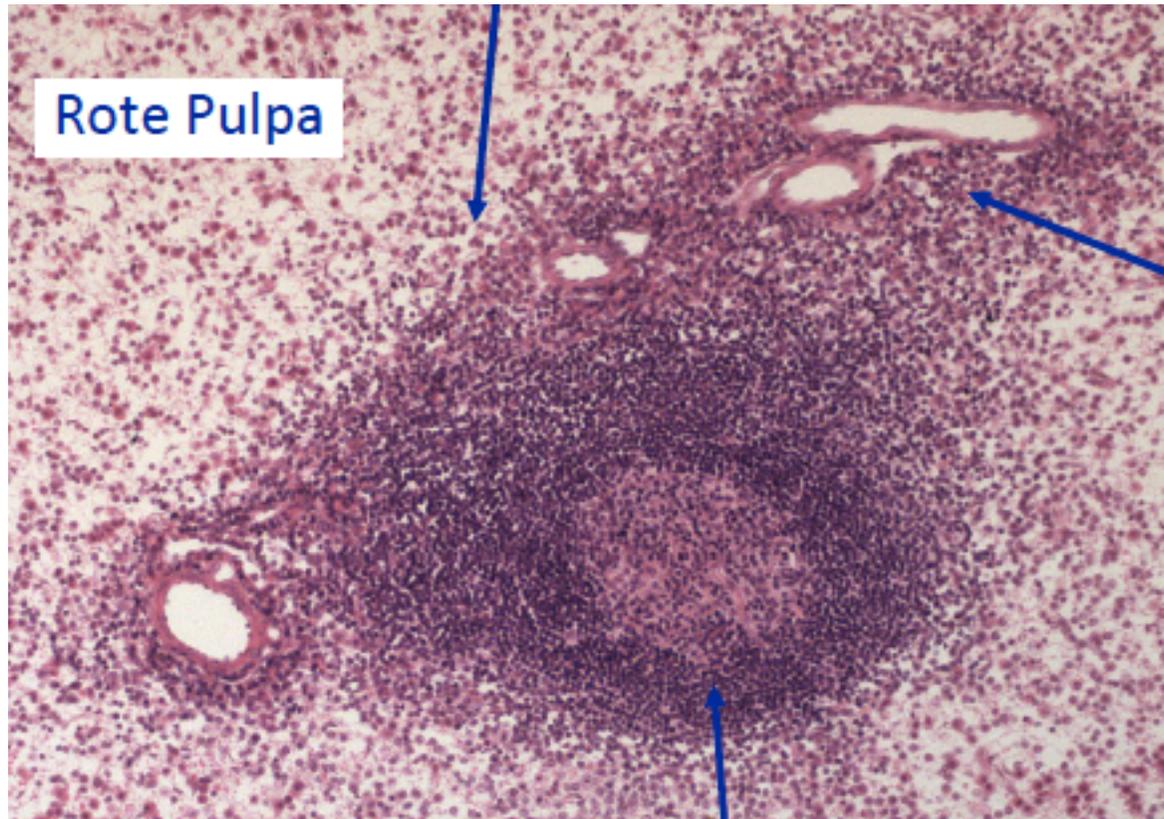


Milz-Anatomie



Die Milz:
Blutmauserung und Antigenpräsentation

Milzfollikel mit roter und weisser Pulpa



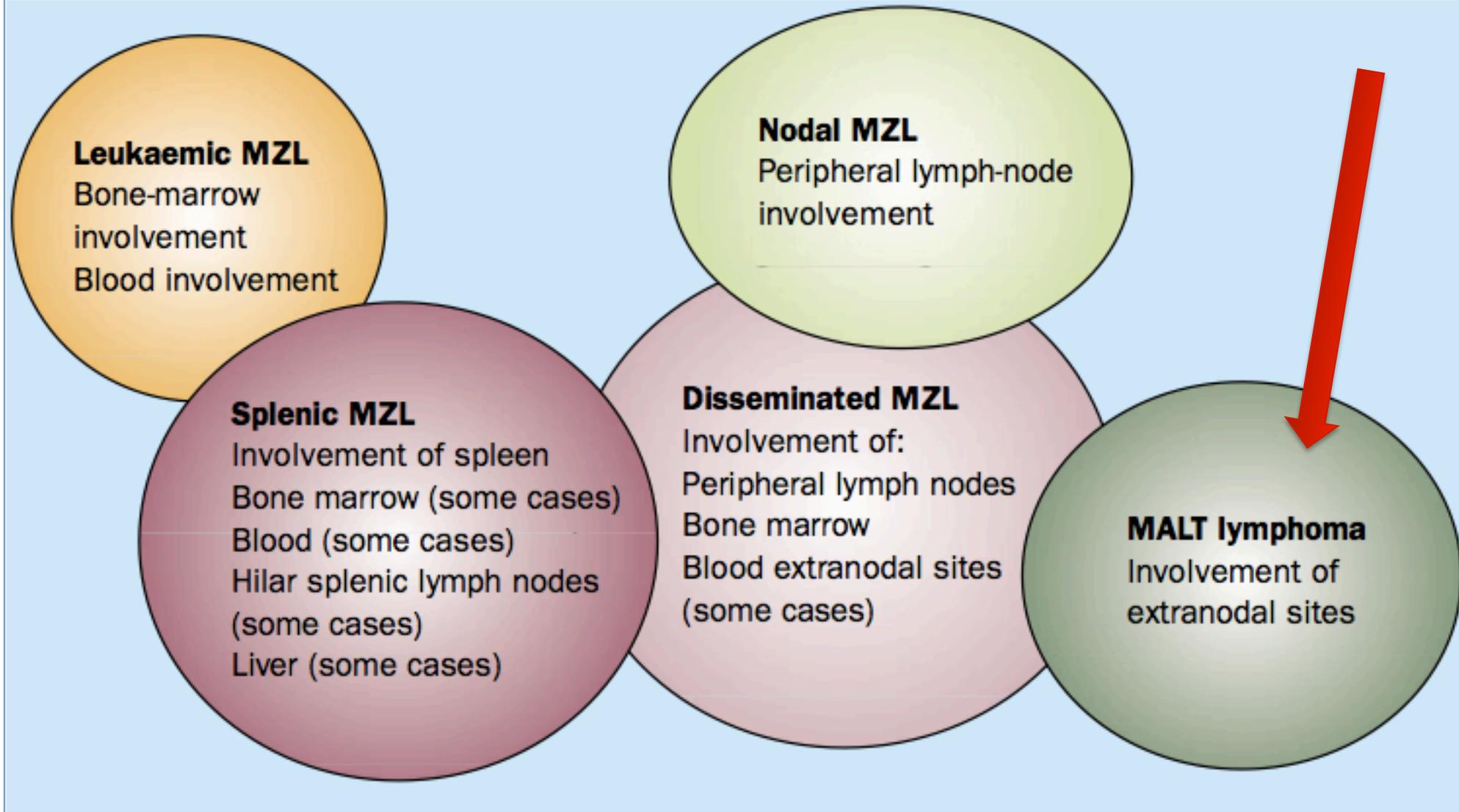
Weisse Pulpa

Marginalzone

Oberflächenmarkierungen der indolenten Lymphome

Lymphomtyp	CD20	CD5	CD10	CD23	CD103
Chronisch lymphatische Leukämie	+	+	-	+	-
Lymphoplasmozytisches Lymphom	+	-	-	-	-
Mantelzell-Lymphom	+	+	-/+	-	-
Follikuläres Lymphom	+	-	+	-/+	-
Marginalzonen-Lymphom	+	-	-	-/+	+/-
Haarzell-Leukämie	+	-	-	-	+

Zenhäuser Praxis 2013



Thieblemont et al Lancet 2002

Marginalzonen Lymphom: Diagnostik

- Computertomographie, keine Indikation für PET
- Lymphknotenbiopsie
- Knochenmarkbiopsie
- Hepatitisserologie

Extranodales MZL: Lokalisationen

- Mehrheitlich nur auf den Magen lokalisierte Erkrankung sogenannt lokalisiertes MALT Lymphom des Magens
- Andere Darmabschnitte, Lunge, Speicheldrüsen, Schilddrüse, Tränendrüsen, Haut

Mukosa assoziiertes Magen-Lymphom MALT: Diagnostik

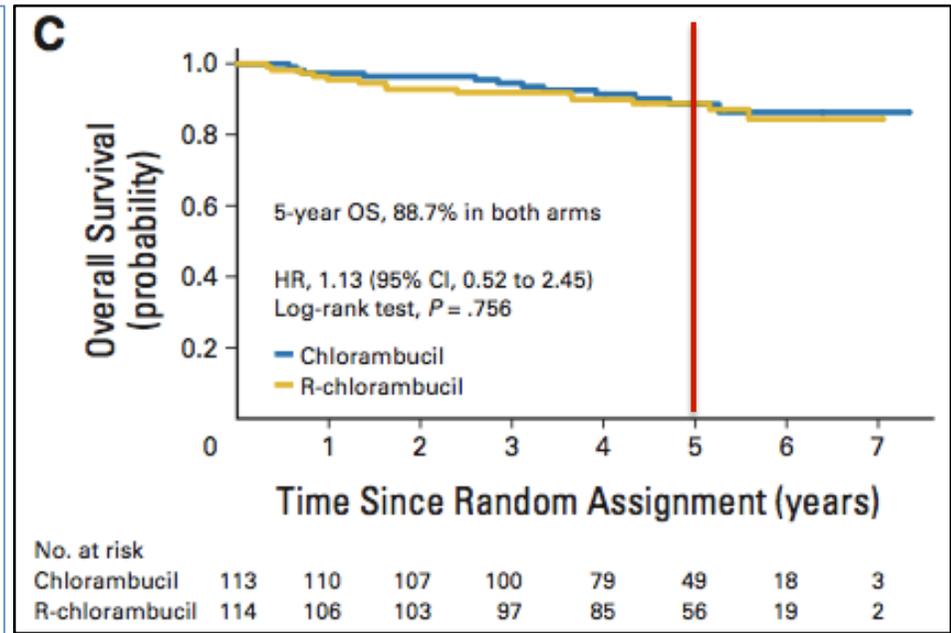
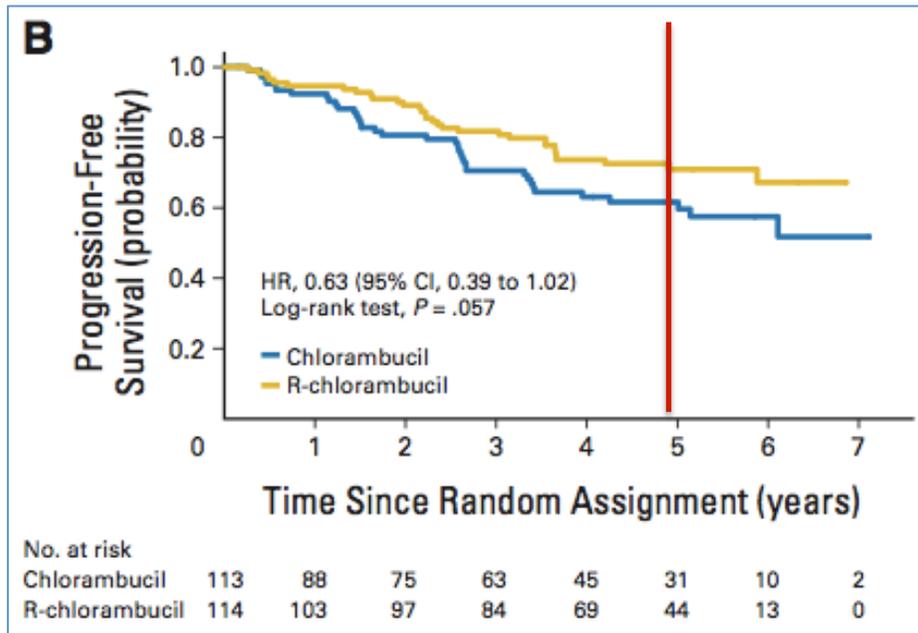
- Gastro-Duodenoskopie
- H.pylori Untersuchung am Gewebe
- Computertomographie; PET nicht indiziert

Mukosa assoziiertes Magen-Lymphom MALT: Behandlung

- Eradikation H.pylori auch bei Negativität mit:
Protonenpumpenhemmer, Clarithromycin plus
Metronidazol oder Amoxicillin für 14 Tage.
- Bei Versagern der antibiotischen Therapie:
 - Radiotherapie
 - Immun-Chemotherapie

IELSG – 19: Rituximab und Chl vs Chl alleine

Progressionsfreies Überleben nach 5 Jahren Gesamtüberleben nach 5 Jahren

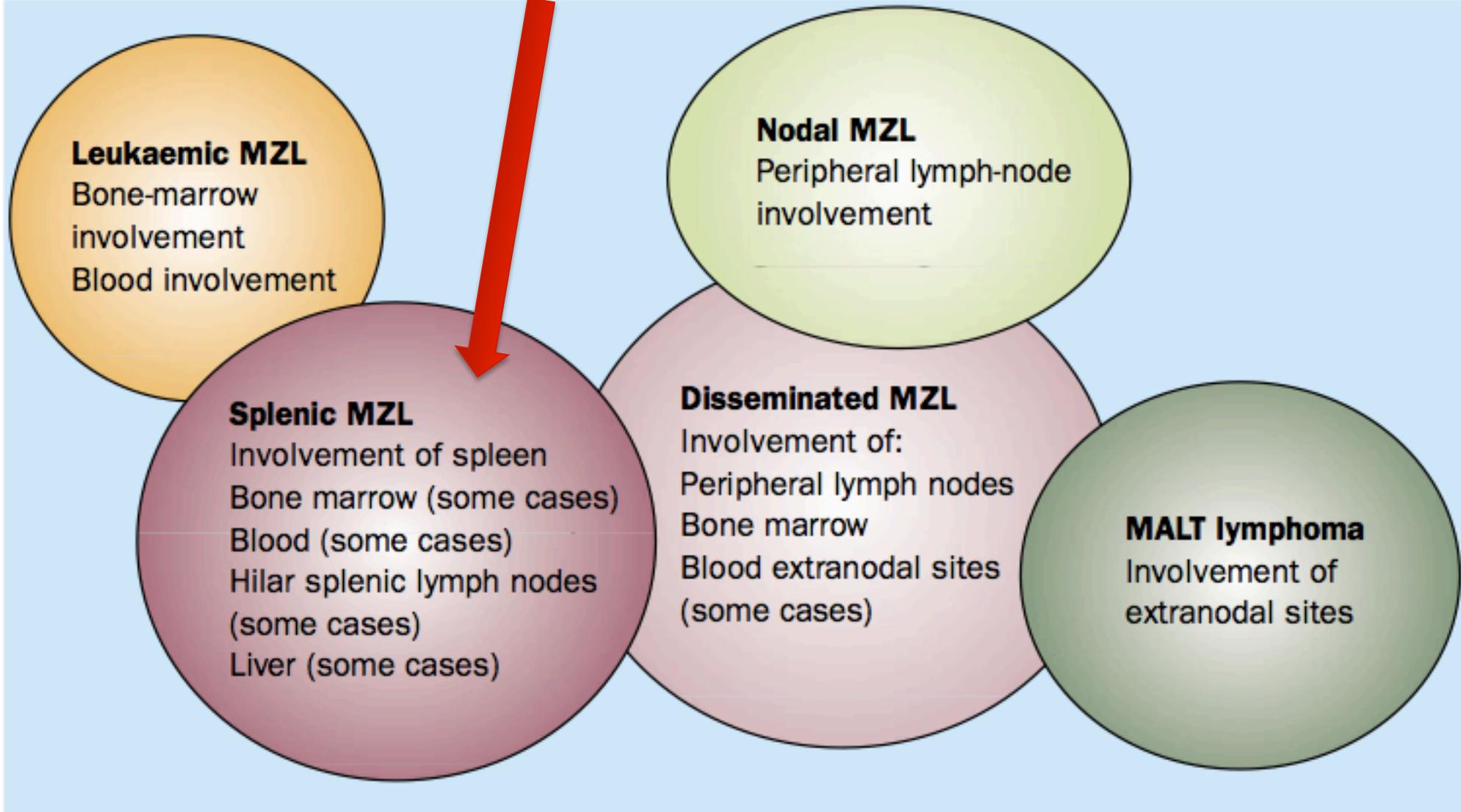


Rituximab und Bendamustin bei unbehandeltem MALT

- 60 Patienten
- Bendamustin 90mg/m² Tag 1 und 2 plus R
- Komplette Remission: 98%
- Mediane bisherig Beobachtungszeit: 17 Monate, 1 Rückfall und 2 MALT unabhängige Todesfälle

Mukosa assoziiertes Magen-Lymphom MALT: Nachsorge

- Kontrolle H.plyori Eradikation 6 Wochen nach Ende der antibiotischen Therapie mit Atemtest oder Stuhltest (Antigen)
- 3 Monate nach Ende der antibiotischen Therapie bioptische Kontrolle der Lymphomregression. Wiederholung 2x jährlich bis 2 Jahre nach Eradikation
- Nach 2 Jahren sollten 12-monatlich bis 18-monatlich Gastroskopien durchgeführt werden. Grund Risiko eines Magenkarzinoms ist erhöht



Thieblemont et al Lancet 2002

Splenisches MZL: Behandlung

- Bei allen Patienten mit vergrößerter Milz ist eine funktionelle Asplenie anzunehmen. Eine Impfung gegen Pneumokokken und Meningokokken ist daher zwingend

Splenektomie (Milzentfernung)

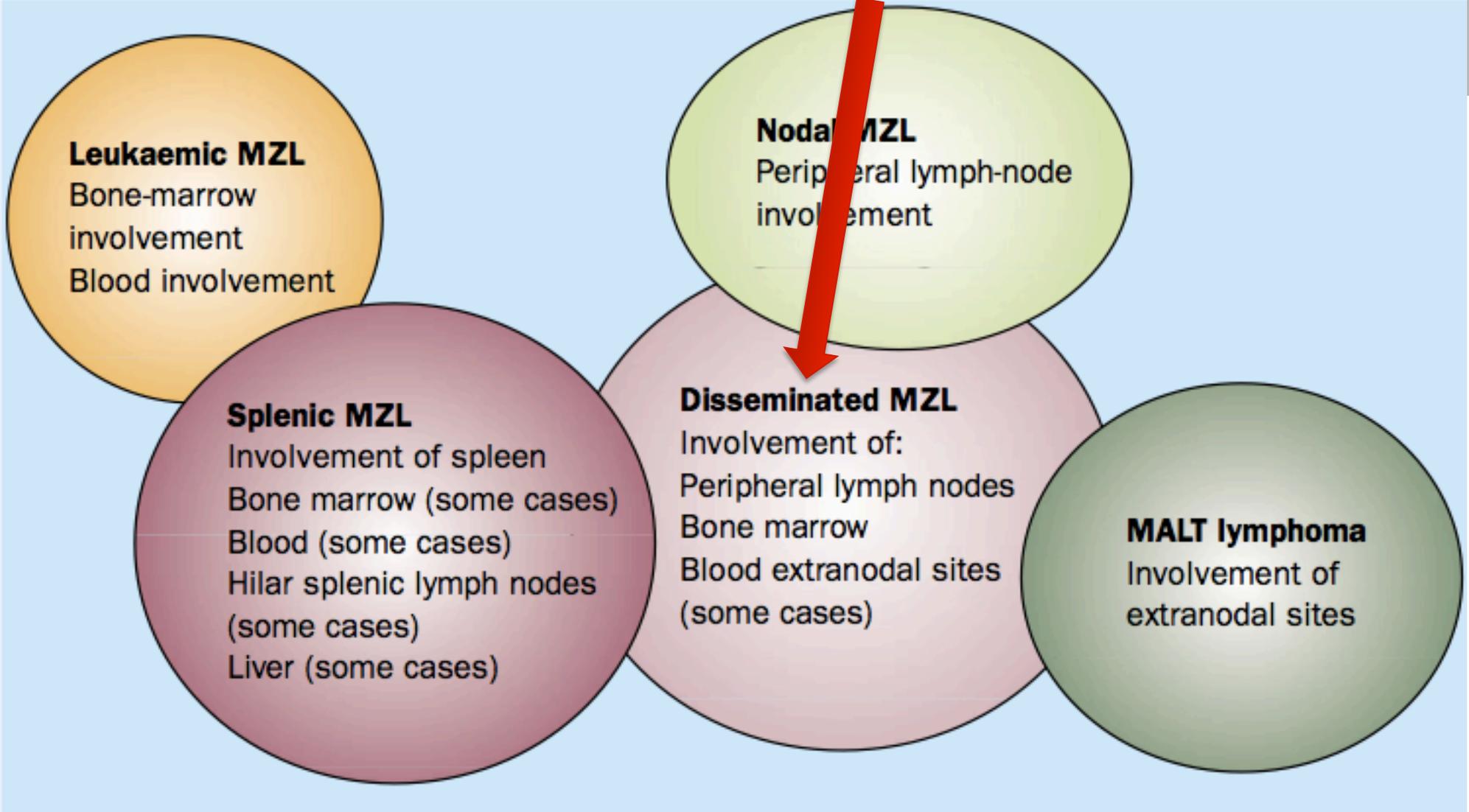
- Besserung der Blutwerte: 90% der Patienten

Rituximab Monotherapie

- Besserung der Blutwerte, sowie Verkleinerung der Milz: 88 – 100% der Patienten
- Anhaltende Verbesserung der Blutwerte und Milzgrösse über 3 Jahre: 60 – 88%

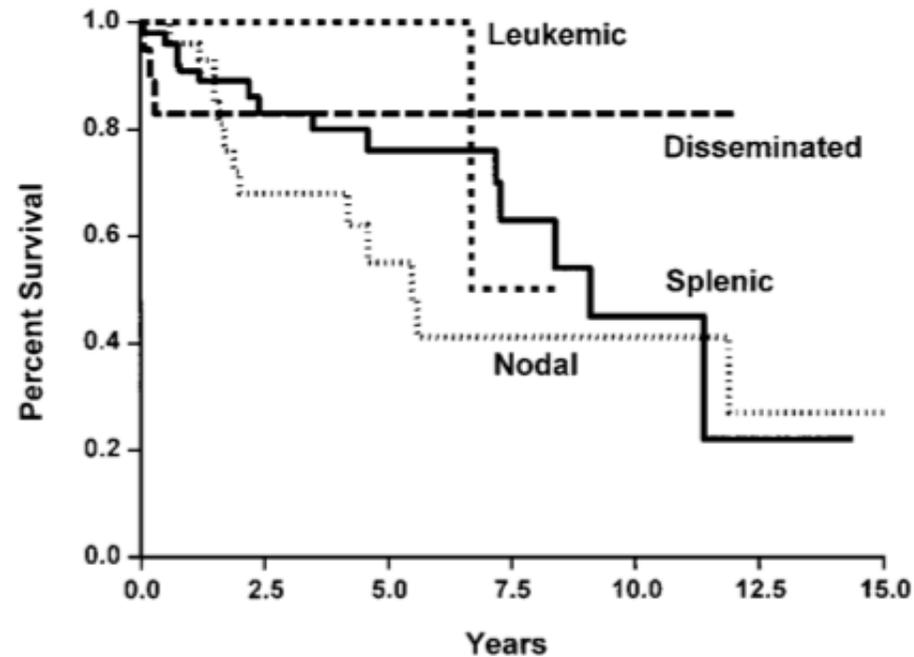
Chemotherapie alleine

- Besserung der Blutwerte, sowie Verkleinerung der Milz: 55%



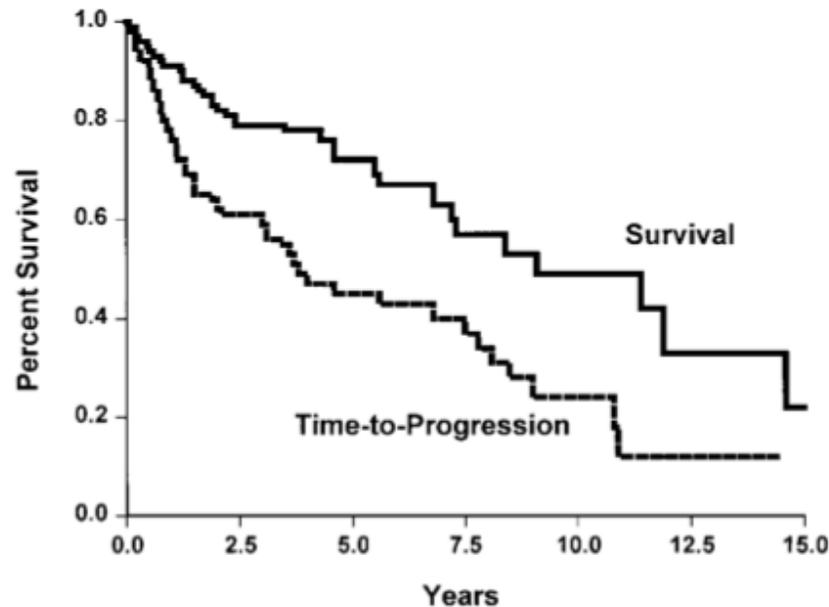
Thieblemont et al Lancet 2002

Gesamtüberleben MZL: pre Rituximab



Berger et al Blood 2000

Gesamtüberleben 124 pts with MZL, MALT excluded



Berger et al Blood 2000

ESMO Practice Guidelines 2013: Marginalzonen Lymphome

- Allgemein: Behandlung analog den therapeutischen Prinzipien der folliculären Lymphome
- Fortgeschrittene Stadien: Immun-Chemotherapie empfohlen
- Hepatitis C sollte vorangehend behandelt werden.

Zusammenfassung

- Indolente Lymphome sind heterogene B-Zell Neoplasien
- Follikuläre Lymphome und Marginalzonen Lymphome werden ähnlich basierend auf Beobachtung, Rituximab-Mono oder Rituximab-Chemotherapie behandelt
- Behandlungsziel: gute Krankheitskontrolle über Jahre