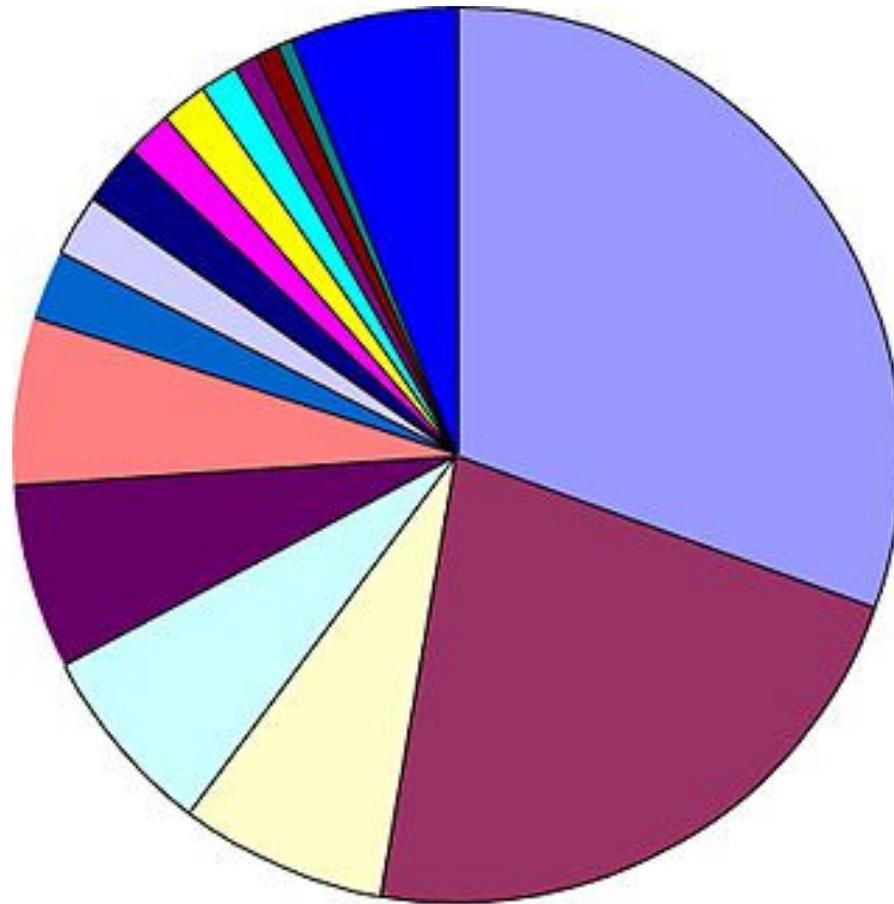


Seltene lymphoproliferative Erkrankungen

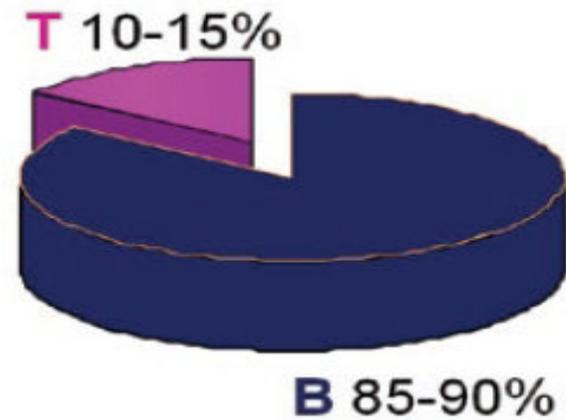
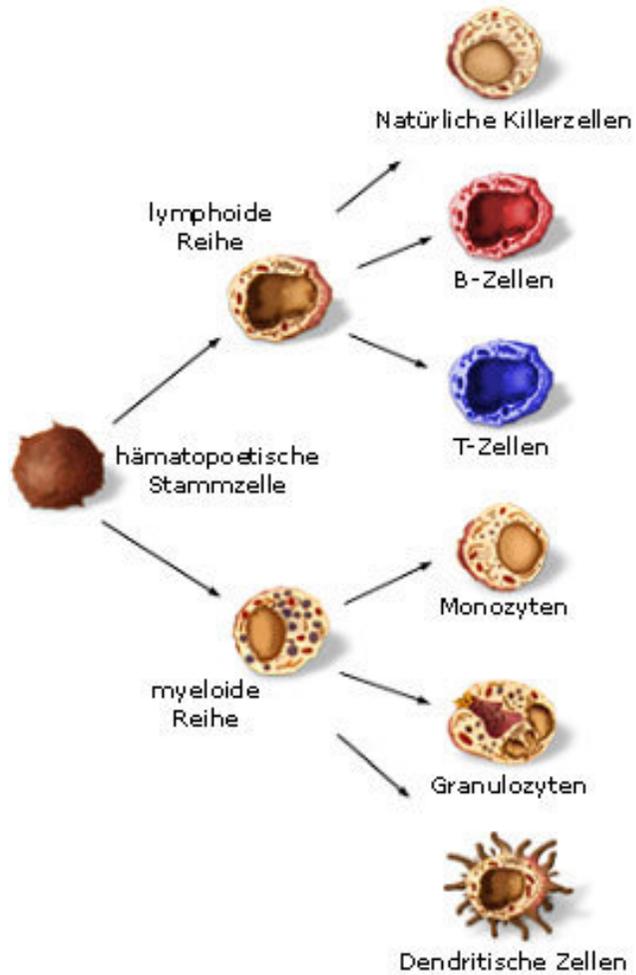
Dr. Geneviève Favre.





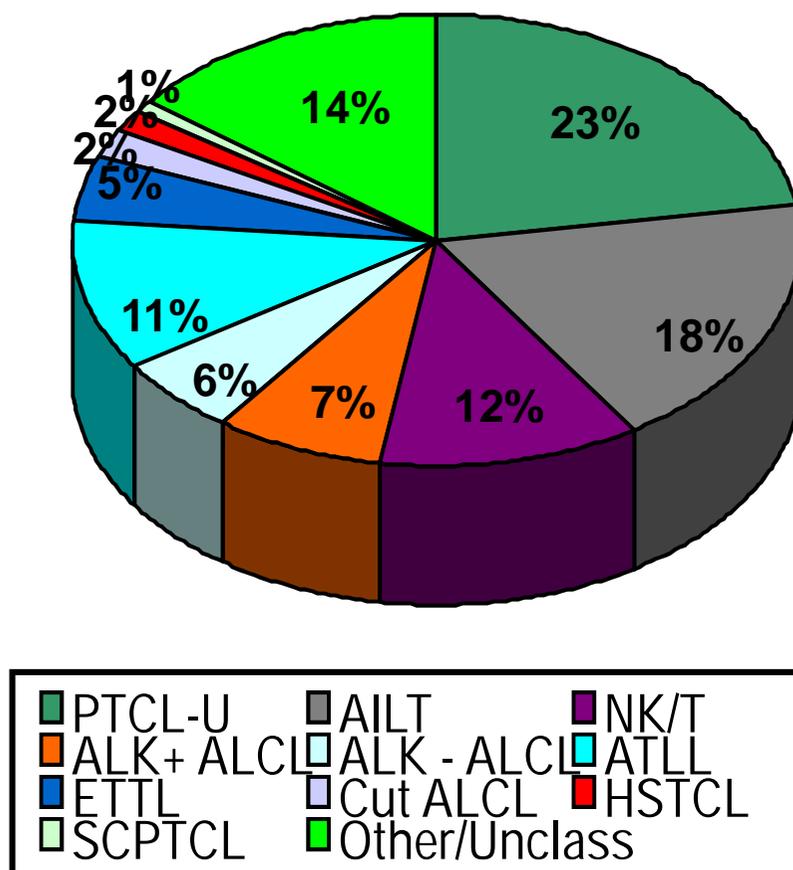
- Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
- Follikuläres Lymphom
- Marginalzonen, MALT-Lymphom
- Peripheres T-Zell-Lymphom
- Kleinzellige B-Zell-Lymphome (CLL)
- Mantelzelllymphom
- Primär mediastinales B-Zell-Lymphom
- Anaplastisches großzelliges T-Zell-Lymphom
- Hochmalignes B-Zell-Lymphom (Burkitt-ähnlich)
- Nodales Marginalzonen-Lymphom
- Vorläufer-T-NHL (T-ALL)
- Lymphoplasmazytoides Lymphom
- Marginalzonenlymphom der Milz
- Mycosis fungoides
- Burkitt-Lymphom
- Alle anderen

T- Zell Lymphome



Biologie systemischer T-NHL: Heterogenität und Epidemiologie

Subtype	%		
	North America	Europe	Asia
PTCL-NOS	34.4	34.3	22.4
Angioimmunoblastic	16.0	28.7	17.9
ALCL, ALK positive	16.0	6.4	3.2
ALCL, ALK negative	7.8	9.4	2.6
NKTCL	5.1	4.3	22.4
ATLL	2.0	1.0	25.0
Enteropathy-type	5.8	9.1	1.9
Hepatosplenic	3.0	2.3	0.2
Primary cutaneous ALCL	5.4	0.8	0.7
Subcutaneous panniculitis-like	1.3	0.5	1.3
Unclassifiable T-cell	2.3	3.3	2.4

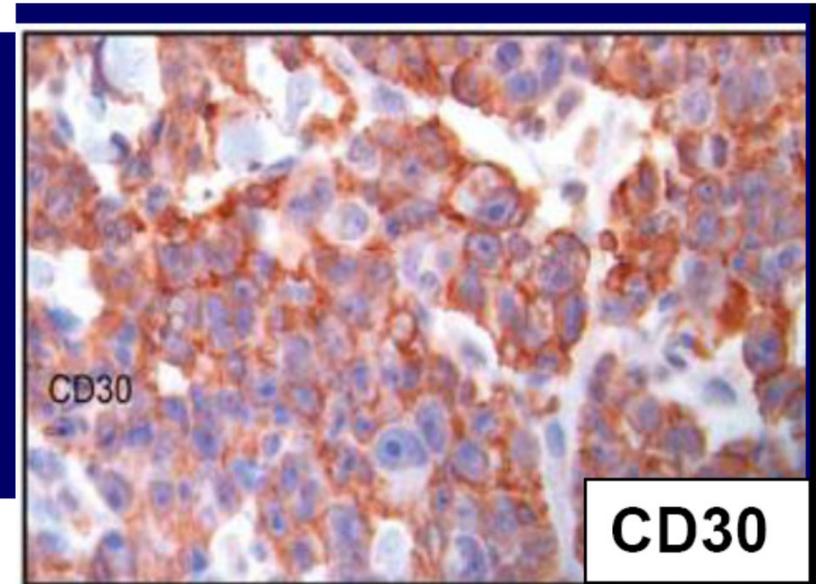
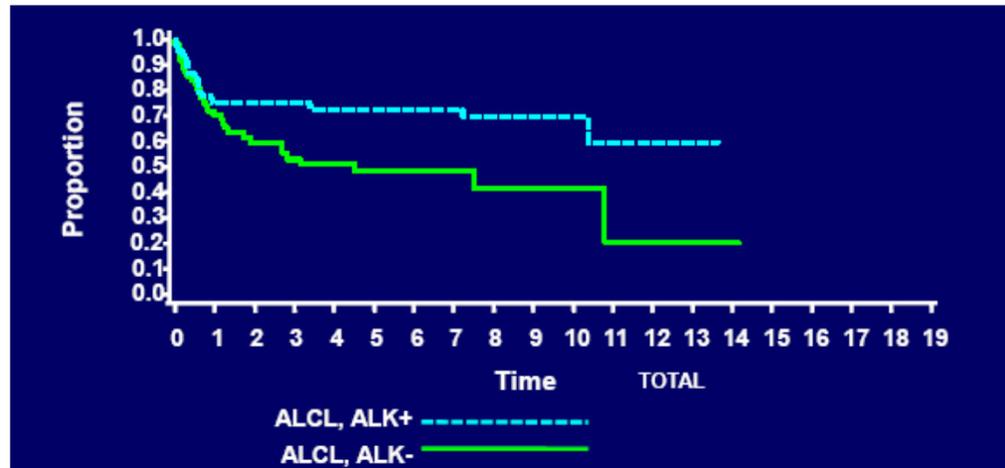


Besonderheiten der T-Zell Lymphome

- Oft Hautbefall
- Juckreiz, B- Symptome (Nachtschweiss, Fieber, Gewichtsverlust)
- Wassereinlagerung
- Schwierig zu behandeln, keine einheitliche Behandlungsstrategie
- Indolente, aggressive und sehr aggressive Formen



Marker von prognostischer und therapeutischer Bedeutung



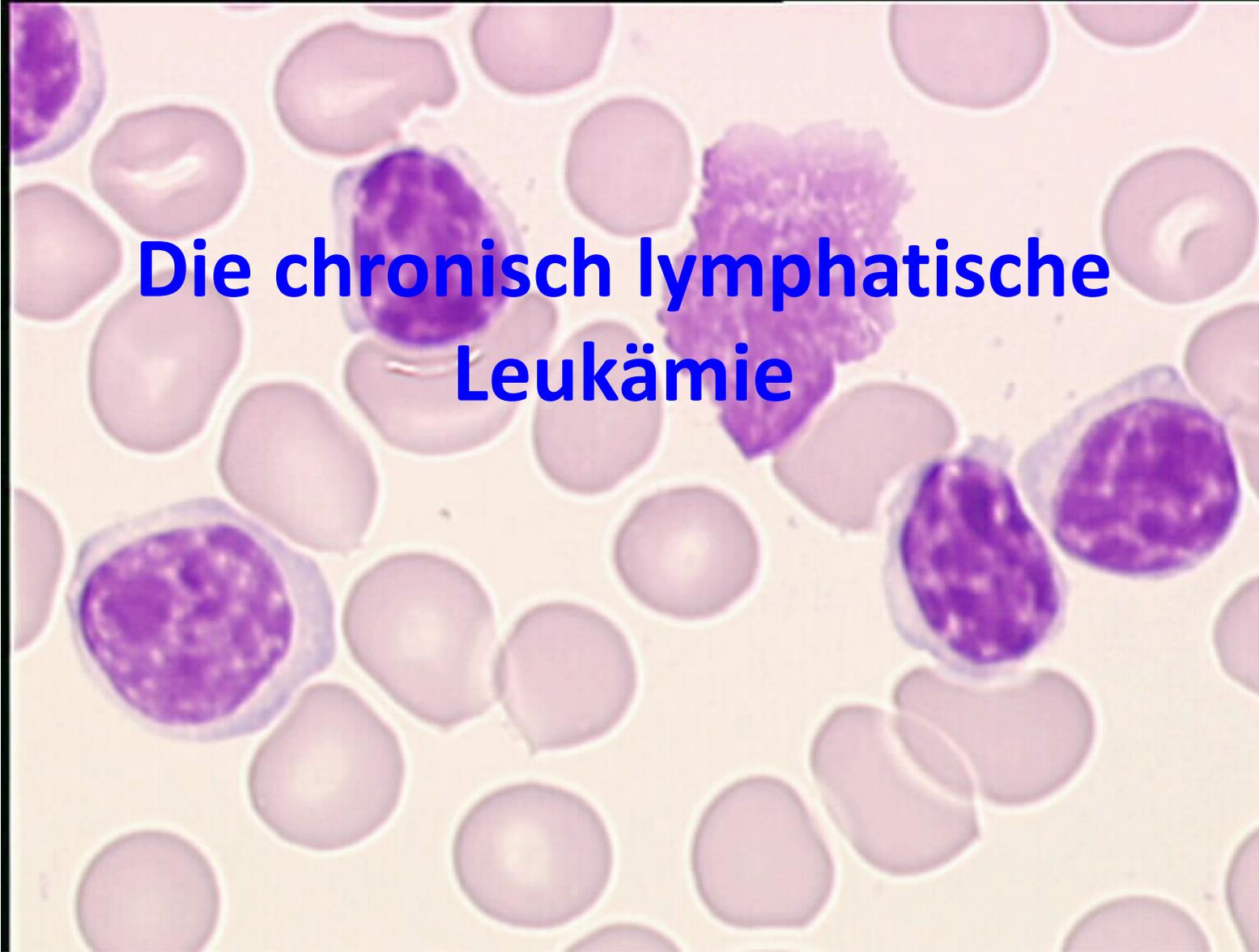
Therapie

- Bei Hautlymphome: Kortison, ev Bestrahlung
- Bei generalisiertem Befall: CHOP
- Ev autologe Stammzelltransplantation

Neue Substanzen bei der Behandlung von T- Zell Lymphomen

Compound	ORR (monotherapy)
Alemtuzumab (CD52)	36%
Siplizumab (CD2)	31%
Belinostat	32%
Zanolimumab (CD4)	26%
Pralatexate	29%/39%
Romidepsin	26%/38%
Brentuximab vedotin (CD30)	87%/86%

**Die chronisch lymphatische
Leukämie**



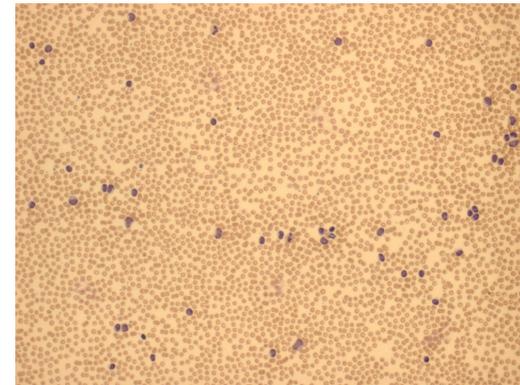
CLL: Diagnostik

- **Blutbild**

Leukozytose, absolute Lymphozytose, morphologisch kleine schmalzytoplasmatische Lymphozyten, Gumbrechtsche Schollen, Anämie, Thrombopenie

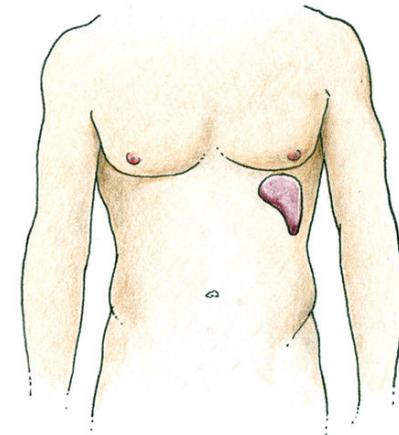
- **Charakterisierung der Lymphozyten**

B oder T, Oberflächenmarker



Symptome bei der CLL

- Oft keine, Zufallsbefund
- Lymphknotenschwellungen, tastbare Leber- oder Milzvergrößerung



- Im fortgeschrittenen Stadium : B- Symptome (Nachtschweiss, Gewichtsabnahme, Fieber), vermehrte Infekte

Rai Klassifikation

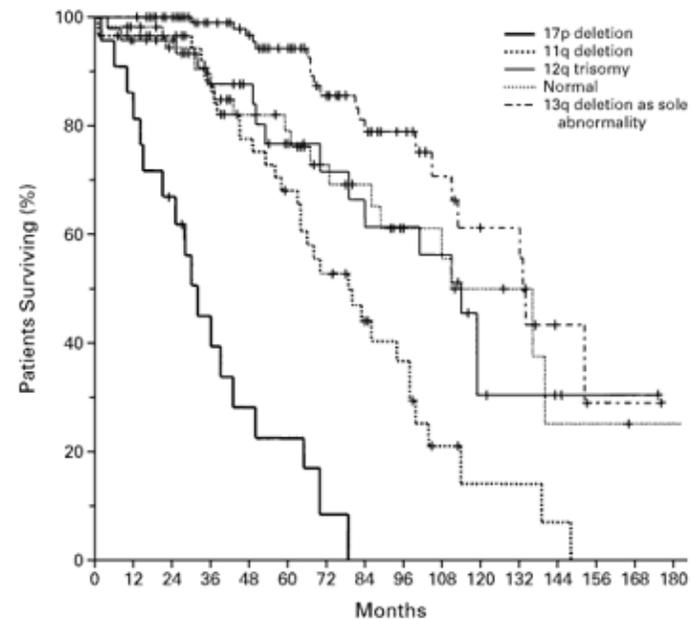
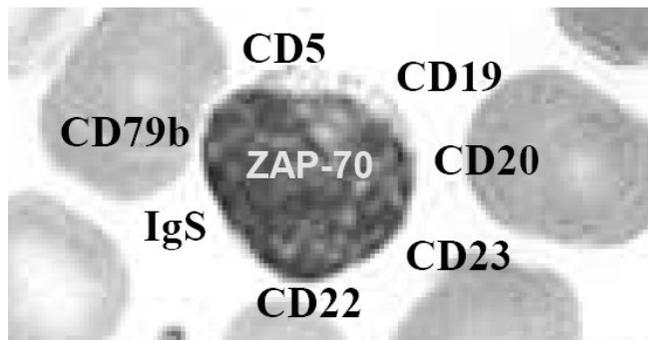
Stadium 0	Absolute Lymphozytose ($> 15 \times 10^9/l$)
Stadium I	wie 0 + vergrösserte Lymphknoten (Adenopathie)
Stadium II	wie 0 + vergrösserte Leber und / oder Milz
Stadium III	Wie 0 + Anämie (Hb $< 100g/l$)
Stadium IV	wie 0 + Thrombopenie (Tc $< 100 \times 10^9/l$)

Binet Klassifikation

Stadium	Organvergrößerung	Hämoglobin (g/l)	Thrombozyten (x10 ⁹ /l)
A	≤ 2 Bereiche		
B	≥ 3 Bereiche	≥ 100	≥ 100
C	nicht bewertet	< 100 und / oder	< 100

Prognostische Faktoren

- Lymphozytenverdoppelungszeit < 12Mo
- B2 Microglobulin, Thymidinkinase



Zytogenetik

Wann behandeln? (IWCLL2007)

- Knochenmarksversagen mit Anämie und Thrombopenie
- Symptomatische Splenomegalie/ Lymphadenopathien
- Anstieg der Lymphozyten um 50% innert 2 Monaten oder Verdoppelungszeit < 6 Monaten
- Autoimmunphänomene
- B-Symptome

Tabelle 5. Intensitätsbasierte Therapiestrategien zur Erstlinientherapie.

Therapieintensität	Behandlung
Intensiv	Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab
Mässig intensiv	Fludarabin ± Rituximab
	Bendamustin
	CVP (Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison)
	Alemtuzumab*
Mild	Chlorambucil

* Nur bei Patienten mit Deletion 17p.

Cladribin (2-CDA) ist gleich wirksam wie Fludarabin und kann statt dessen eingesetzt werden.

Stammzelltransplantation ?

- Kein Vorteil für autologe Transplantation

Indikationen für allogene Stammzelltransplantation bei CLL (nach 25)

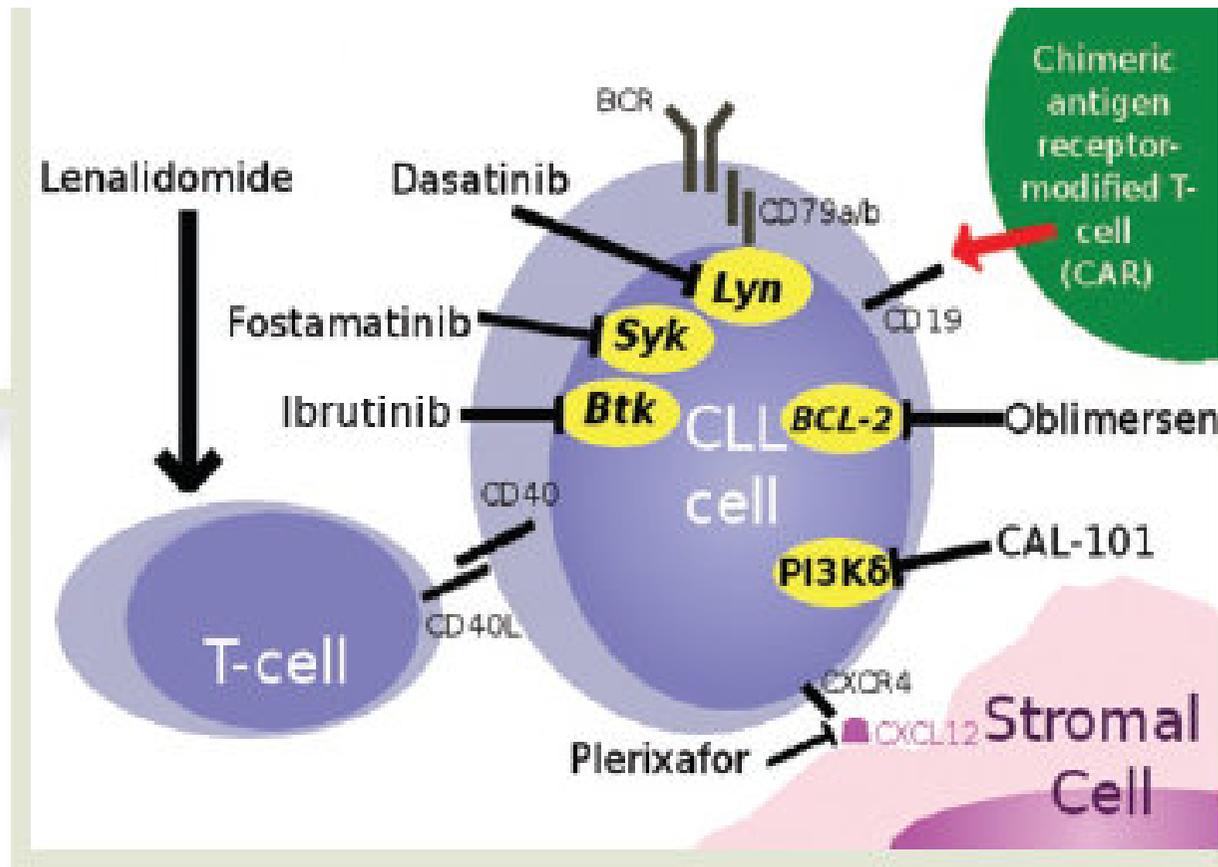
1. Rezidive innert 12 Monaten nach Therapie mit Purinanaloga
2. Rezidive innert 24 Monaten nach Purinanaloga-enthaltenden Kombinationschemotherapien oder autologer Stammzelltransplantation
3. Therapiebedürftige Patienten mit del(17p) oder p53-Mutation

Dreger P et al, Leukemia 2007

Vorgehen im Rezidiv

- Nach langem therapiefreiem Intervall Wiederholung der gleichen Behandlung
- Nach kurzem therapiefreiem Intervall
 - Intensivierung mit stärkeren Substanzen (Bendamustin, Fludarabin...)
 - Anti- CD 52 Antikörper
 - Allogene Transplantation

Neuere Substanzen bei der CLL



Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia

John C. Byrd, M.D., Richard R. Furman, M.D., Steven E. Coutre, M.D., Ian W. Flinn, M.D., Ph.D., Jan A. Burger, M.D., Ph.D., Kristie A. Blum, M.D., Barbara Grant, M.D., Jeff P. Sharman, M.D., Morton Coleman, M.D., William G. Wierda, M.D., Ph.D., Jeffrey A. Jones, M.D., M.P.H., Weiqiang Zhao, M.D., Ph.D., Nyla A. Heerema, Ph.D., Amy J. Johnson, Ph.D., Juthamas Sukbuntherng, Ph.D., Betty Y. Chang, Ph.D., Fong Clow, Sc.D., Eric Hedrick, M.D., Joseph J. Buggy, Ph.D., Danelle F. James, M.D., and Susan O'Brien, M.D.

N Engl J Med
Volume 369(1):32-42
July 4, 2013



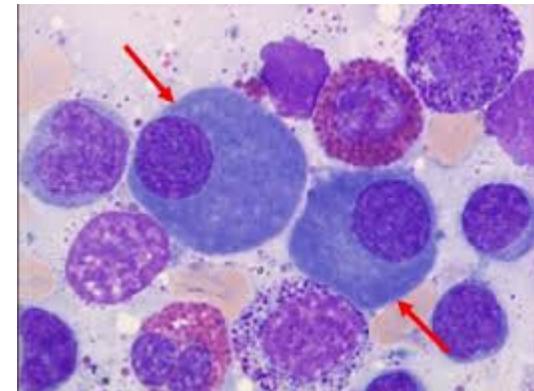
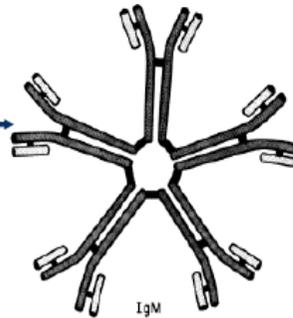
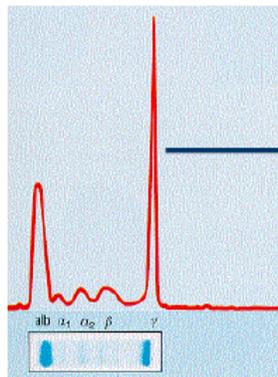
The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

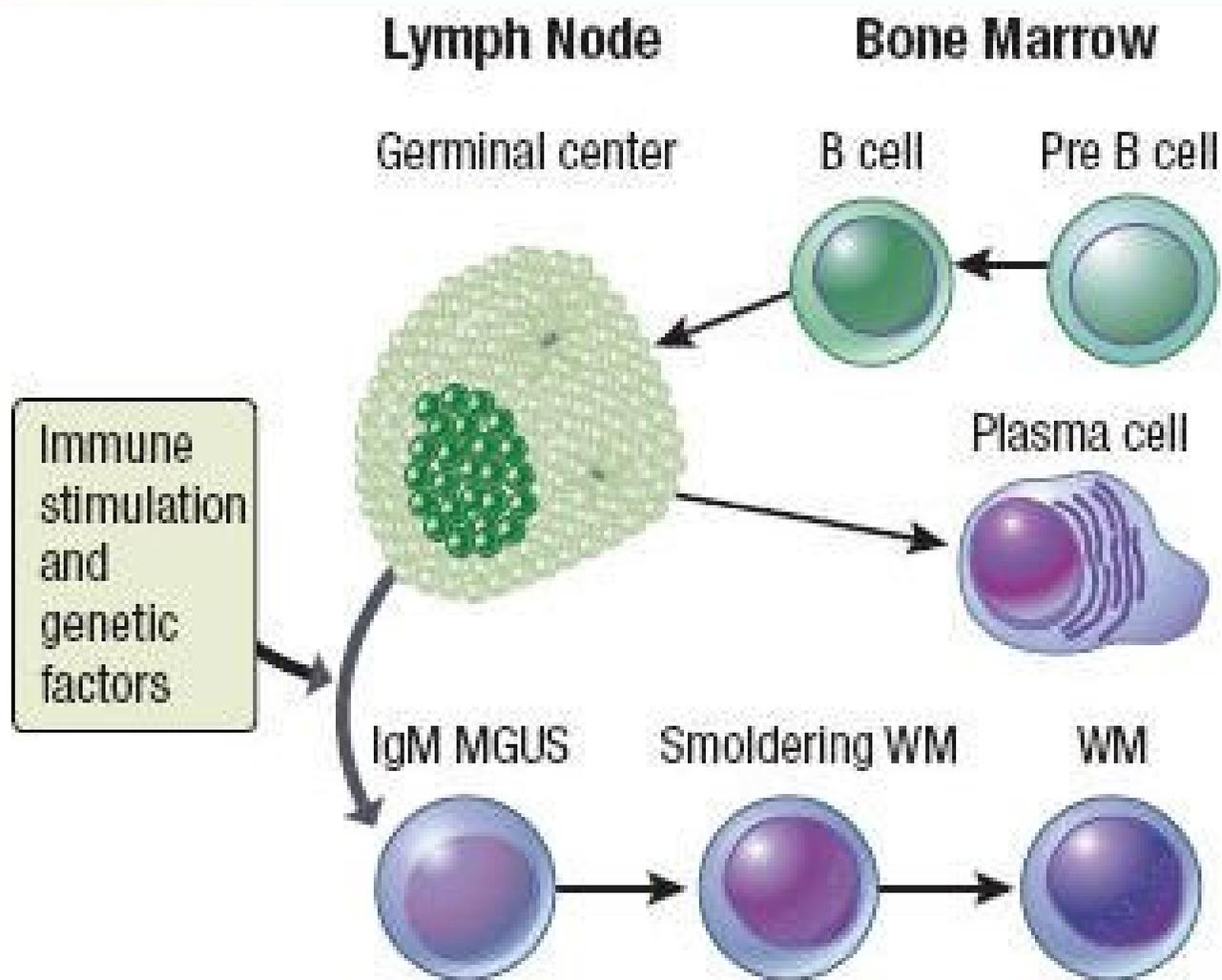
Morbus Waldenström

Knochenmarkinfiltration durch
lymphoplasmocytisches Lymphom

+

Monoklonales IgM





Häufigkeit des MW

- ca 1/ 100 000 Einwohner/Jahr
- in USA 1500 Fälle/Jahr
- Häufiger bei Männern und Weißen
- Familiäre Häufung beschrieben
- mittleres Alter bei Erstdiagnose 65 Jahre
- sehr selten < 40 Jahre

Verwandte Erkrankungen

- monoklonale Gammopathie (IgM) unklarer Signifikanz
- Multiples Myelom
- lymphoplasmotytisches Lymphom ohne IgM
- Marginalzonenlymphom
- CLL

Symptome

Durch Lymphom-Infiltration:
Gewichtsverlust

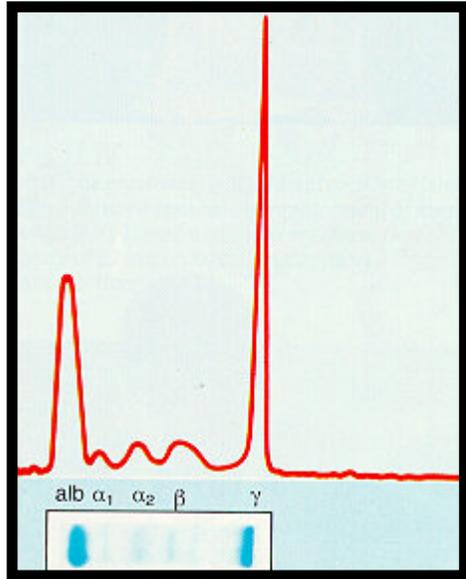
Nachtschweiß

Müdigkeit/Leistungsminderung 85%

Zytopenie:	Anämie	70%
	Leukopenie	10%
	Thrombopenie	33%

Milzvergrößerung 30%

Lymphknotenschwellung 40%



Hyperviskosität

Sehstörungen
Neurologische Sympt.
Blutungen

Amyloidose

Niereninsuffizienz
Herzinsuffizienz
andere Organe

Neuropathie

Polyneuropathie
Schmerzen

Gerinnungsstörung

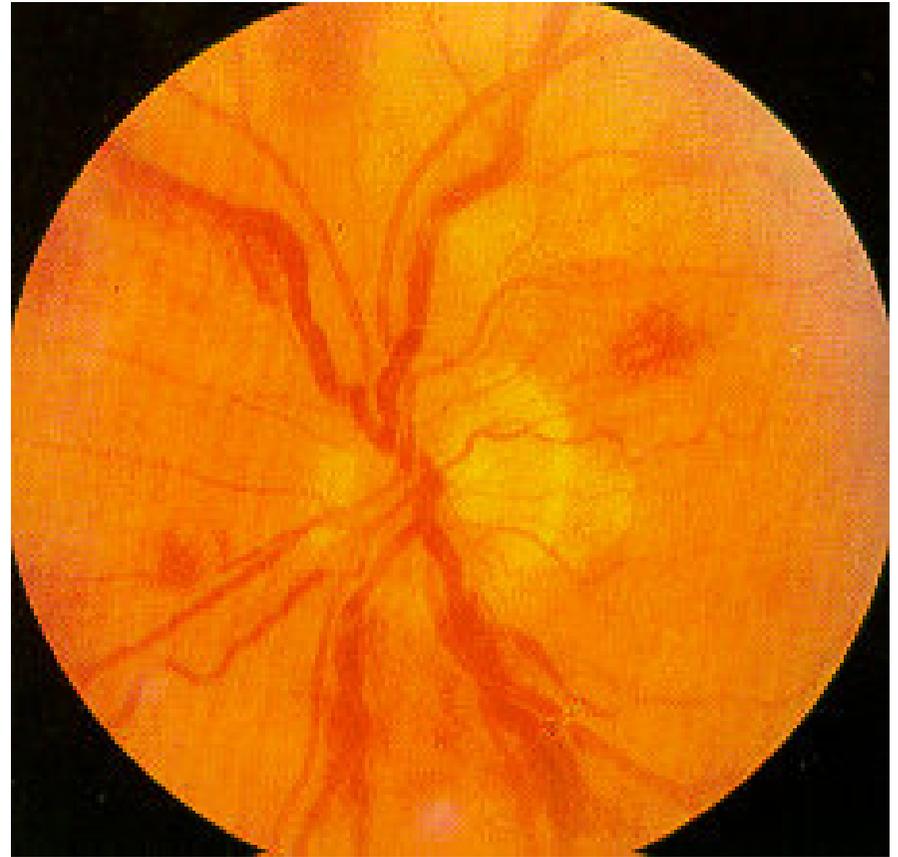
Blutungen
Thrombosen

Kälteagglutinine

Hämolyse
Anämie
Ikterus

Hypogammaglobuline

Infekte



Wann Therapiebeginn?

- Kein Vorteil für frühzeitige Therapie

- Beginn erst bei:
- Auftreten von Symptomen
z.B. Nachtschweiß
 - Abfall Hb-Wert < 10 g/dl
 - Schwere Neuropathie
 - symptomatische Milzvergrößerung
 - sehr hoher IgM-Wert
 - große Lymphome
 - starker Gewichtsverlust

Entscheidung über Therapie beim Morbus Waldenström

