

Folikuläres Lymphom Marginalzonen-Lymphom

Dr. med. Christian Taverna
Leitender Arzt Onkologie



Kantonsspital Münsterlingen
Spital Thurgau AG

Maligne Lymphome

- „Lymphknoten-Krebs“
- „Lymphdrüsen-Krebs“
- Ein Krebs, der von Zellen des lymphatischen Systems ausgeht
 - Lymphknoten
 - Milz
 - Thymus
 - Mandeln

Knochenmark

- Ort der Blutbildung
- Rote Blutzellen = Erythrozyten
 - Sauerstofftransport
- Weisse Blutzellen = Leukozyten
 - Infektionsabwehr («Immunsystem»)
- Blutplättchen = Thrombozyten
 - Blutgerinnung

Was steht am Anfang?

- Oft ein vergrößerter Lymphknoten
- Symptome sind oft schwer einzuordnen

Welches sind weitere Symptome?

- Allgemeinsymptome, sog. B-Symptome
 - nicht erklärtes Fieber > 38 Grad
 - nicht erklärter Nachtschweiss
 - nicht erklärter Gewichtsverlust von $> 10\%$
des Körpergewichts in 6 Monaten
- Weitere Allgemeinsymptome
 - Juckreiz
 - Alkoholschmerz, v.a. Hodgkin Lymphom

Wie wird die Diagnose gestellt?

- Gewebeprobe (Biopsie)
 - Operation (bevorzugt)
 - Punktion

Grosse Aufgabe des Pathologen

- Untersucht die Gewebeprobe
- Diagnostiziert das maligne Lymphom und legt den Typ fest
- Immunhistochemie

Häufigste Non-Hodgkin-Lymphomtypen

- Diffus grosszelliges B-Zell-Lymphom ca. 30%
- Follikuläres Lymphom ca. 20%
- Marginalzonen-Lymphom ca. 10%
- Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom/
chronisch lymphatische Leukämie (CLL) ca. 8%
- Mantelzell-Lymphom ca. 6%
- Burkitt-Lymphom ca. 2%

Untersuchungen

- Erfragen der Krankengeschichte
- Körperliche Untersuchung
- Blutbild
- Nierenwerte: Kreatinin
- Leberwerte
- LDH
- Blutsenkung
- Virus-Serologien
 - Hepatitis B, Hepatitis C, HIV
- Ev. Beta2-Mikroglobulin

Untersuchungen zur Stadieneinteilung

- Ultraschall
- Röntgenbild
- Computertomogramm (CT)
- PET-CT (Positronen-Emissions-Tomographie)
- Knochenmarkpunktion
- Ev. Spiegelung

Stadien-Einteilung

- Stadium I
Befall einer einzigen Lymphknoten-Region
- Stadium II
Befall von 2 od. mehr Lymphknoten-Regionen auf einer Seite des Zwerchfells
- Stadium III
Befall von Lymphknoten-Regionen auf beiden Seiten des Zwerchfells
- Stadium IV
Organbefall (z.B. Knochenmark, Leber)

Folikuläres Lymphom

- Häufigkeit: 5 - 7 neue Patienten pro 100'000 Einwohner pro Jahr
- Pathologie: Grad 1, Grad 2, Grad 3A und 3B
- Stadium I und II: ca. 10% der Patienten

Prognose des folliculären Lymphoms

- Abhängig von folgenden Faktoren
 - Alter > 60 Jahre
 - Erhöhte LDH
 - Fortgeschrittenes Stadium (III und IV)
 - ≥ 5 Lymphknotenstationen befallen
 - Hämoglobin < 12 g/dl
- 0-1 niedriges Risiko; 2 mittleres Risiko; 3-5 hohes Risiko

Behandlung Stadium I und II

- Bestrahlung (Strahlentherapie, Radiotherapie)
- Chance auf Heilung

Behandlung: Stadium III und IV

- Für die Mehrheit der Patienten unheilbare, aber sehr gut behandelbare Krankheit
- Gründe für eine Behandlung?
 - B-Symptome
 - Verminderte «Blut»-Produktion im Knochenmark
 - Grosse Lymphommassen (Durchmesser > 10 cm)
 - Einschränkung von Organfunktionen
 - Flüssigkeitsansammlung in der Bauchhöhle (Ascites) oder im Brustkorb (Pleuraerguss)
 - Rasche Grössenzunahme der Lymphknoten

Beobachten („Watch and wait“)

- Zum Teil spontane Grössenabnahme der Lymphknoten
- Psychologisch oft nicht einfach
- Regelmässige Kontrollen

Kombinierte Immun-Chemotherapie

- Mabthera® in Kombination mit Bendamustin (Ribomustin®)
- Mabthera® in Kombination mit CHOP (Kombinationschemotherapie: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Oncovin und Prednison)
- In der Regel 6 Zyklen
- Erhaltungstherapie mit Mabthera® für 2 Jahre

Alleinige Immuntherapie

- Rituximab (Mabthera®): Monoklonaler anti-CD20-Antikörper
- Gentechnologisch hergestellt
- Bindet spezifisch an ein Eiweiss (CD20-Antigen) auf der Zelloberfläche auf normalen und bösartigen B-Lymphozyten

Nebenwirkungen Mabthera®

- Infusionsbedingte Symptome
 - Fieber
 - Schüttelfrost
 - Nesselfieber
 - Hitzegefühl
 - Müdigkeit
 - Kopfschmerzen
 - Atemnot
 - Übelkeit
 - Blutdruckabfall

R²

- Rituximab in Kombination mit Revlimid®
- Kombinationstherapie ohne Chemotherapie
- Revlimid: Abkömmling von Thalidomid (Contergan)
- Tablette, relativ gut verträglich
- Kombinationstherapie in der Schweiz noch nicht zugelassen
- Bringt sehr hohe Ansprechraten

Hochdosis-Chemotherapie

- Prinzip: hochdosierte Chemotherapie soll alle bösartigen Zellen abtöten
- Nebenwirkung: normale Blutbildung im Knochenmark wird auch ausgelöscht
- Deshalb muss die Blutbildung entweder mit den eigenen (= autologen) oder fremden (= allogenen) Stammzellen wieder hergestellt werden
- Risiko der Hochdosis-Chemotherapie: Zeit ohne Infektionsabwehr, hohes Risiko für Infektionen

Radioimmuntherapie

- ^{90}Y ttrium-Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®)
- Ibritumomab
 - Muriner monoklonaler anti-CD20-Antikörper
- Tiuxetan
 - Bindet an den Antikörper, stabilisiert ^{90}Y ttrium
- ^{90}Y ttrium-Radionuklid: Beta-Strahler

Marginalzonen-Lymphom

- 3 Typen:
 - Extranodales Marginalzonen-Lymphom
= MALT-Lymphom
(ausserhalb der Lymphknoten; im lymphatischen der Schleimhaut = Mucosa-assoziiertes lymphatisches Gewebe = MALT)
 - Nodales Marginalzonen-Lymphom
(in den Lymphknoten)
 - Splenisches Marginalzonen-Lymphom
(in der Milz)

Extranodales Marginalzonen-Lymphom

- Treten auf in Organen, in denen das lymphatische Gewebe üblicherweise fehlt.
- Dass es lymphatisches Gewebe in den Schleimhäuten hat, ist oft Folge einer chronischen Entzündung.
- 85% der MALT-Lymphome sind im Magen.

Bakterielle Infektion als Ursache

- Magen *Helicobacter pylori*
- Haut *Borrelia burgdorferi*
- Augenanhangsgebilde *Chlamydia psittaci*
- Dünndarm *Campylobacter jejuni*

MALT-Lymphom

- Durchschnittsalter bei Erkrankung 60 Jahre
- Frauen etwas häufiger betroffen
- Symptome sind abhängig von der Lokalisation des Lymphoms, z.B. «Magenbeschwerden»
- B-Symptome äusserst selten
- Bleibt oft lange auf das Ursprungsorgan begrenzt
- Knochenmarksbefall in ca. 20% der Patienten

MALT-Lymphom des Magens

- Voraussetzungen für die Antibiotika-Therapie
 - Lymphom auf den Magen beschränkt
 - Bakterium *Helicobacter pylori* nachweisbar (>90%)
- Magenspiegelung mit gleichzeitigem Ultraschall der Magenwand
- Magenspiegelungen zur Verlaufskontrolle

Antibiotika-Behandlung

- 2 Antibiotika plus ein Blocker der Magensäure (Protonen-Pumpen-Inhibitor = PPI)
- 10 bis 14 Tage
- Kontrolle, ob das Bakterium verschwunden ist, nach 6 Wochen
- Bis das MALT-Lymphom im Magen abgeheilt ist, kann es 12 Monate dauern

MALT-Lymphom des Magens

- Behandlung, wenn das Bakterium *H. pylori* nicht nachweisbar ist oder wenn das Lymphom nicht auf Antibiotika anspricht → Bestrahlung
- Fortgeschrittene Krankheit → kombinierte Immun-Chemotherapie (Mabthera® plus Chlorambucil (Leukeran®))

Zusammenfassung

- Ausgedehnte Untersuchungen vor Festlegen des Behandlungsplans
- Verbesserung der Behandlungsergebnisse und der Verträglichkeit dank klinischer Forschung
- Zahlreiche neue wirksame Medikamente am Horizont