

Hochmaligne Non-Hodgkin- Lymphome

PD Dr. Josef Birkmann

Medizinische Klinik 5

(Med. Onkologie, Hämatologie, Knochenmarktransplantation, Palliativmedizin)

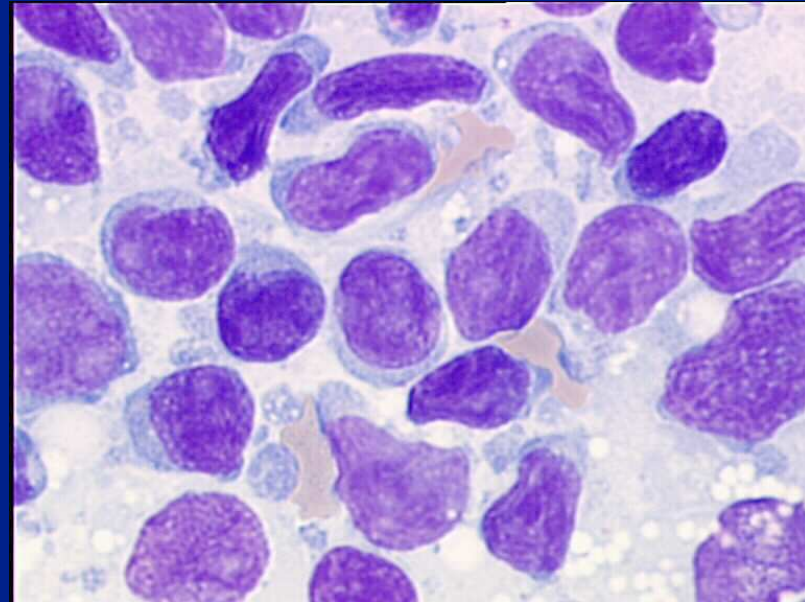
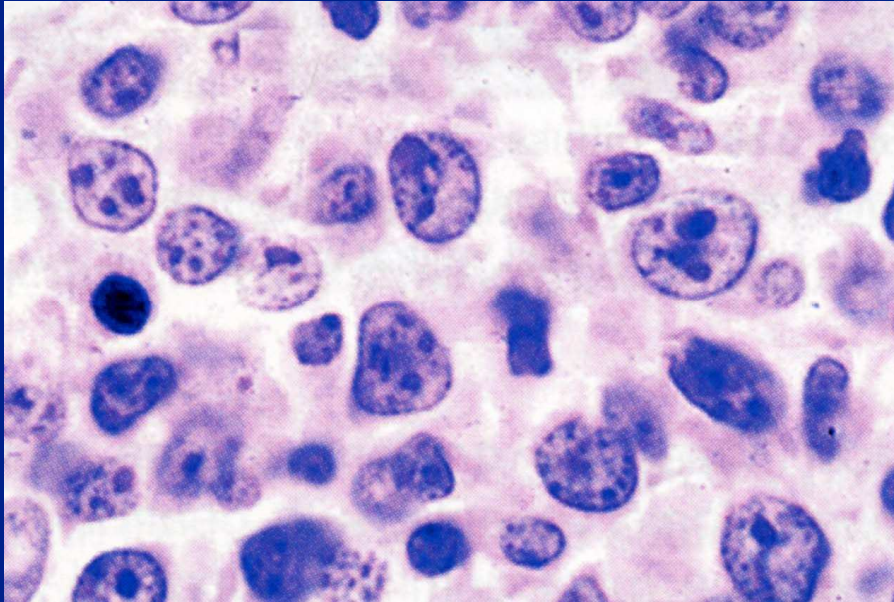
Klinikum Nürnberg Nord

(Leitung: Prof. Dr. Martin Wilhelm)

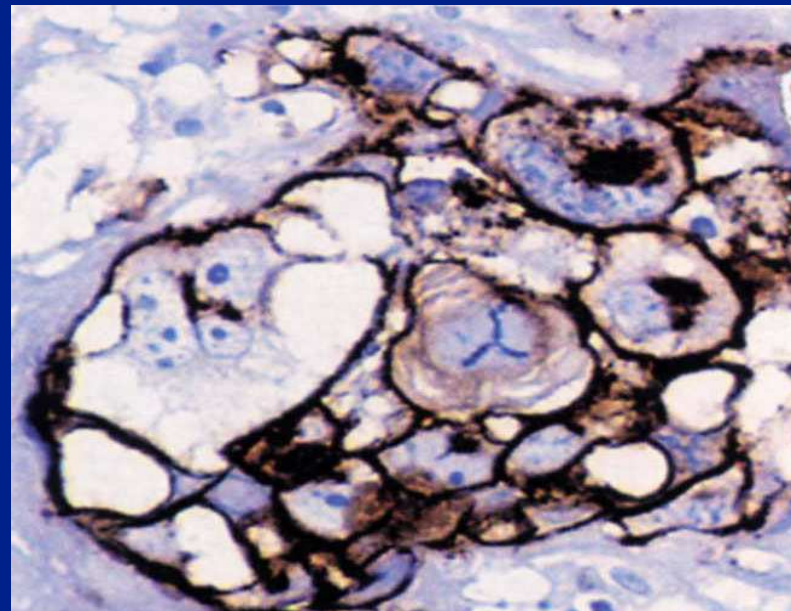
World Health Organization (WHO) Classification of Lymphoid Neoplasms: B-Cell Neoplasms

- **Precursor B-cell neoplasm**
 - » Precursor B-lymphoblastic leukemia/lymphoma (precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia)
- **Mature (peripheral) B-cell neoplasms**
 - » B-cell CLL/SLL
 - » B-cell PLL
 - » Lymphoplasmacytic lymphoma
 - » Plasmacytoma, plasma cell myeloma
 - » HCL
- **Marginal zone B-cell lymphoma**
 - » Marginal zone B-cell lymphoma of MALT
 - » Nodal marginal zone lymphoma (+/- monocytoid B-cells)
 - » Splenic marginal zone B-cell lymphoma
- **Follicular Lymphoma**
 - » Grade 1, 0-5 centroblasts/hpf
 - » Grade 2, 6-15 centroblasts/hpf
 - » Grade 3, >15 centroblasts/hpf
 - 3a, >15 centroblasts, but centrocytes still present
 - 3b, centroblasts from solid sheets with no residual centrocytes
 - » Variants
 - Cutaneous follicle center
- **Mantle Cell Lymphoma**
- **Diffuse Large Cell Lymphoma**
 - » Mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma
 - » Intravascular lymphoma
 - » Primary effusion lymphoma
- **Burkitt's lymphoma/Burkitt cell leukemia**

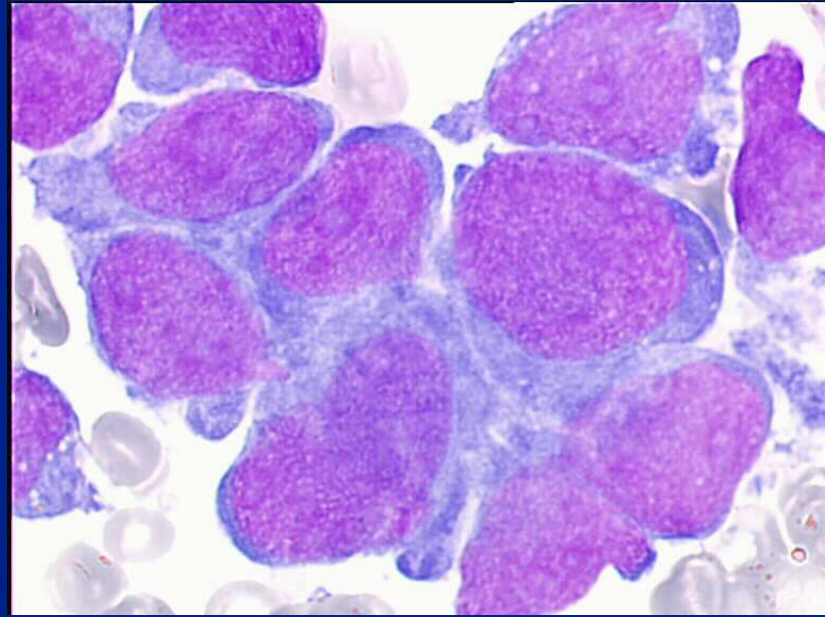
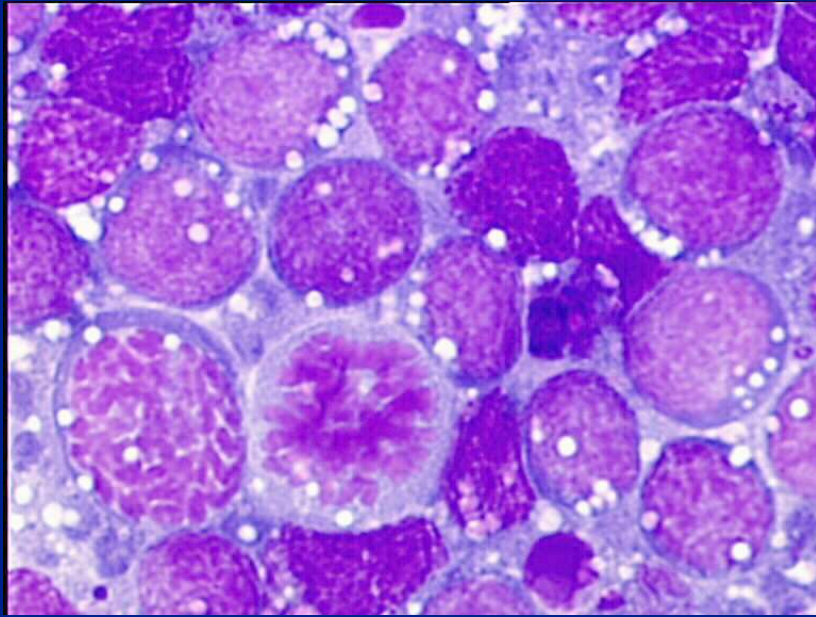
Aggressive Lymphome: Morphologie (I)



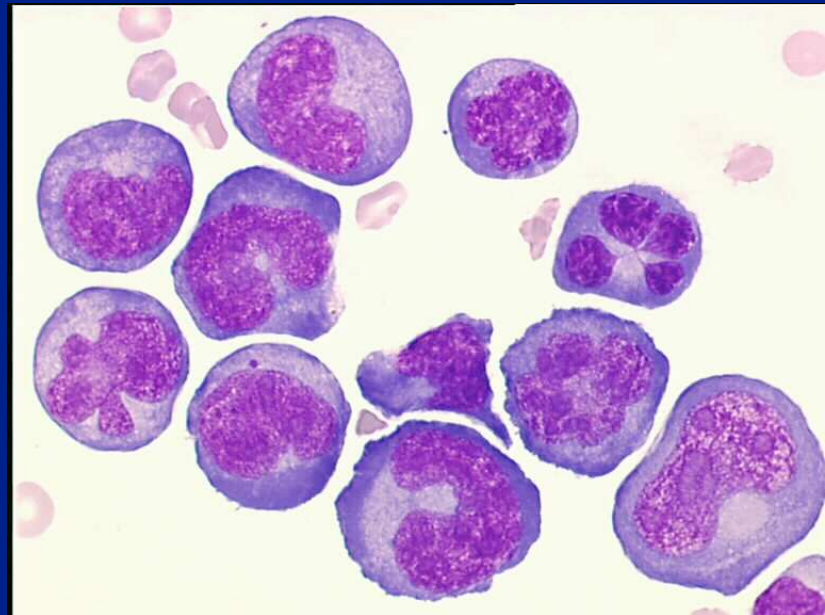
CD20-Expression



Aggressive Lymphome: Morphologie (II)



Burkitt
intravascular
primary effusion

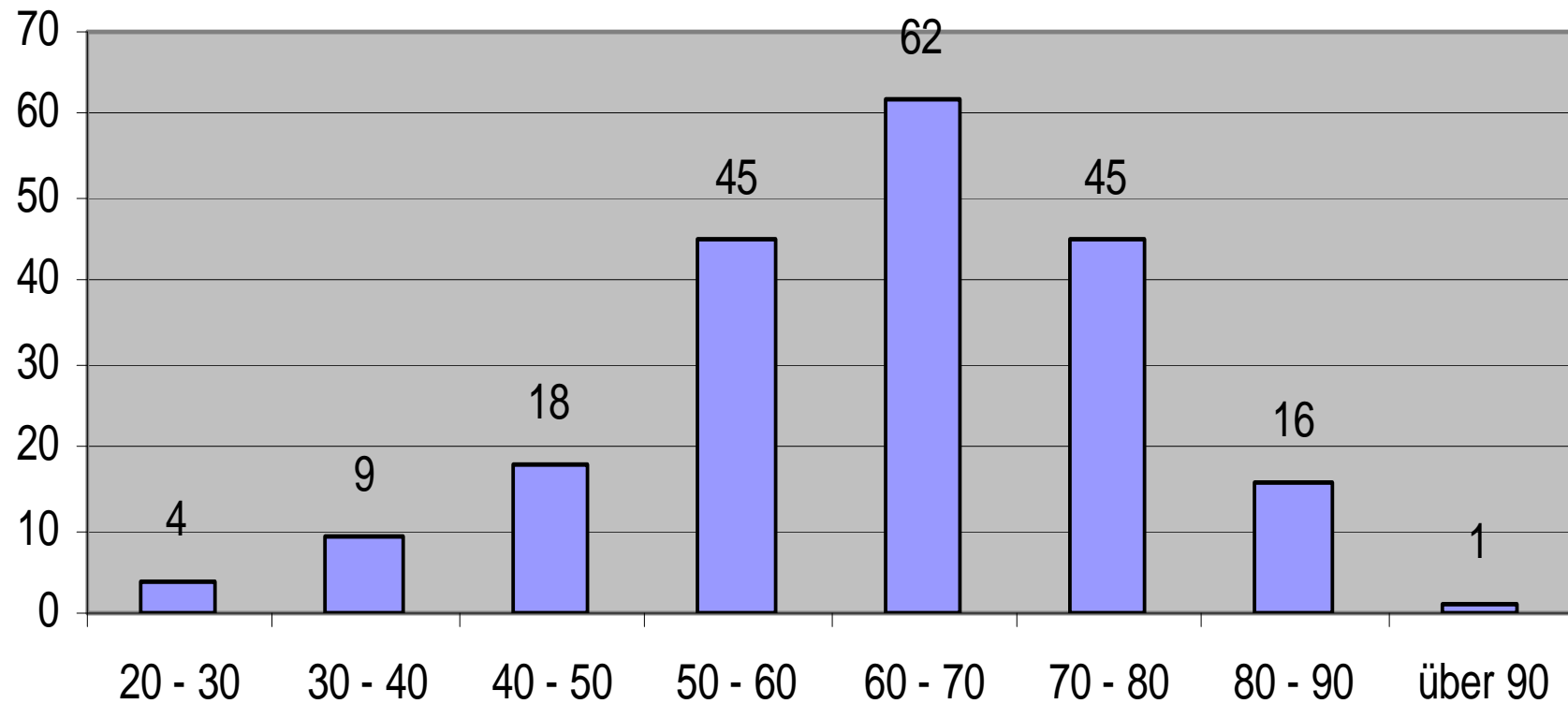


Leitsymptome aggressiver Lymphome

- **“B-Symptome”**: Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Fieber
- **(indolente) Lymphknotenschwellungen**
- **Hepato-Splenomegalie**
- **Mediastinaltumor**
- **“Blutbildveränderungen”**: Anämie, Thrombopenie, Lymphozytose
- **Autoimmunphänomene**
- **Hustenreiz, Juckreiz**

Aggressive Lymphome: Altersverteilung

Patienten mit aggressiven NHL (2005), N=200



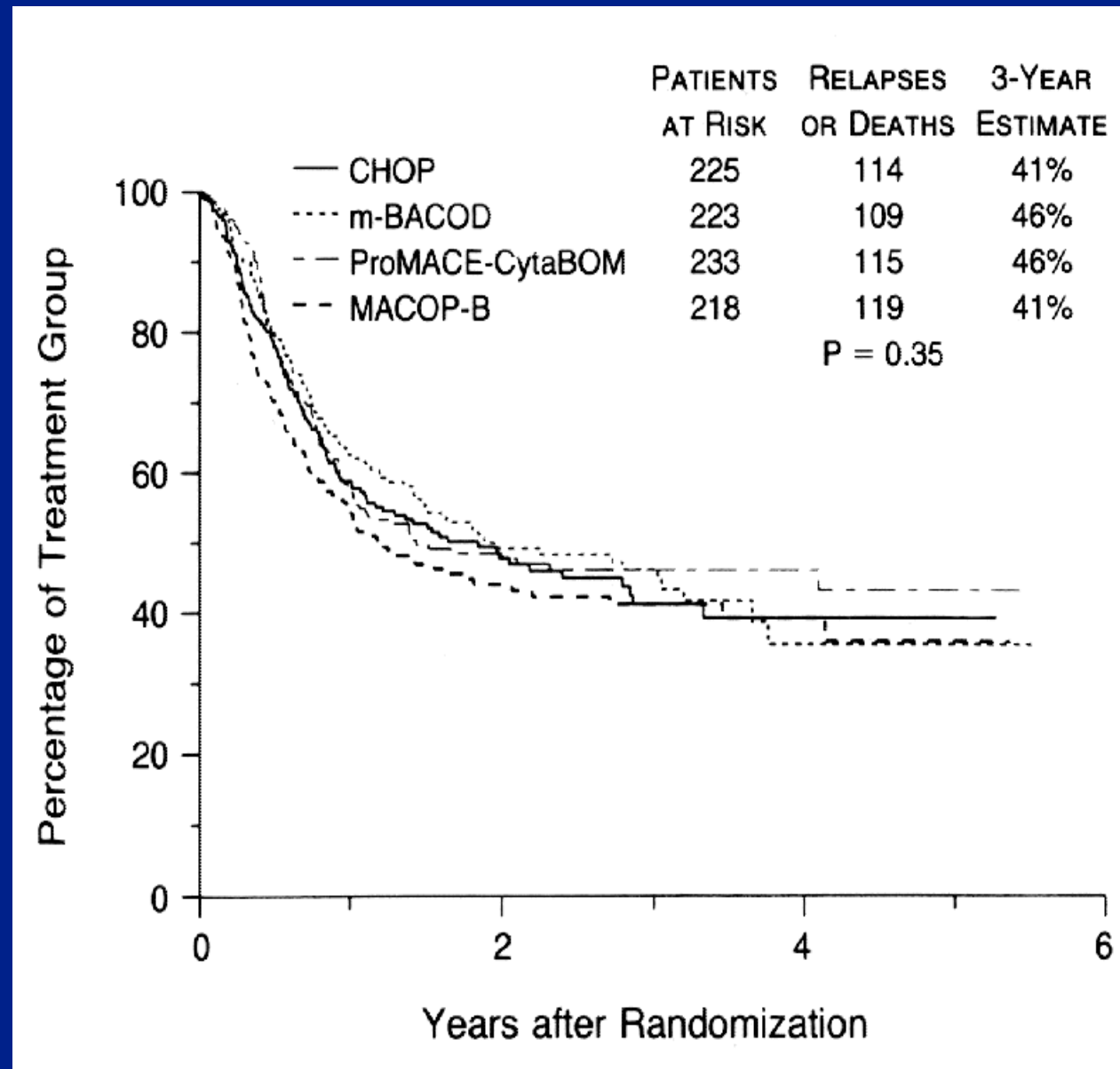
Was muß man vor der Therapie wissen?

- **Histologischer Subtyp (beinhaltet z. T. das „Grading“)**
 - » diffus großzellig (zentroblastisch, immunoblastisch)
 - » großzellig-anaplastisch (Ki-1+), ALK-Status
 - » lymphoblastisch oder Burkitt-Lymphom
- **Proliferationsindex (MIB-1, Ki-67)**
- **NB: Zytogenetik selten von Interesse**
- **Befallsmuster (= Staging nach Ann Arbor)**
- **Risikoordnung (IPI)**
- **Organstatus (Therapierbarkeit)**

Staging bei aggressiven Lymphomen

- **Ann-Arbor-Klassifikation (z. B. „Stadium IIe A“)**
 - » wurde für den M. Hodgkin entwickelt
 - » ist für Non-Hodgkin-Lymphome wenig geeignet, um Prognosegruppen zu identifizieren (häufiger extranodaler Befall, schlechte Korrelation mit der Tumormasse)
- **e-Stadien (extranodal) sind bei aggressiven NHL sehr häufig (35-40%) und prognostisch relevant.**
- **B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) sind bei hochmalignen NHL häufig (30%), stellen aber per se keinen Prognosefaktor dar.**

Referenzpunkt: Fisher-Studie 1993



Was hat sich seit der Fisher-Studie geändert?

- **Risiko-adaptierte Therapie:**
 - » (International Prognostic Index)
- **Hinzunahme von Etoposid:**
 - » CHOP -> CHOEP
- **Steigerung der Dosisrate**
 - » Intervallverkürzung (CHOP-14)
- **Neues Prinzip: Immuntherapie**
 - » Einsatz von Rituximab
- **Verbesserte Rezidivtherapie:**
 - » Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation

International Prognostic Index (1)

- 2031 Patienten hinsichtlich Prognose untersucht
(*Shipp et al., NEJM 329:987; 1993*)
- Es fanden sich 5 unabhängige Risikofaktoren:
 - » Alter (≤ 60 Jahre vs. > 60 Jahre)
 - » Ann-Arbor-Tumorstadium (I-II vs. III-IV)
 - » Serum LDH (Normalwert vs. erhöht)
 - » Extranodaler Befall (1 Region vs. mehrere)
 - » ECOG „Performance Status“ (0-1 vs. 2-4)

International Prognostic Index (2)

- Die Anwendung dieses Index trennt 4 Risikogruppen:

<u>Anzahl Risikofaktoren</u>	<u>5-Jahres-Überleben</u>
» 0-1: low risk (lo)	73%
» 2: low intermediate risk (lo-im)	51%
» 3: high intermediate risk (hi-im)	43%
» 4-5: high risk (hi)	26%

- In der multivariaten Analyse hat die Serum-LDH die höchste prognostische Aussagekraft.

NHL B1: Pat. <60 Jahre mit normaler LDH; N = 710; EFS

Pfreundschuh et al.: Blood. 2004 Aug 1;104(3):634-41

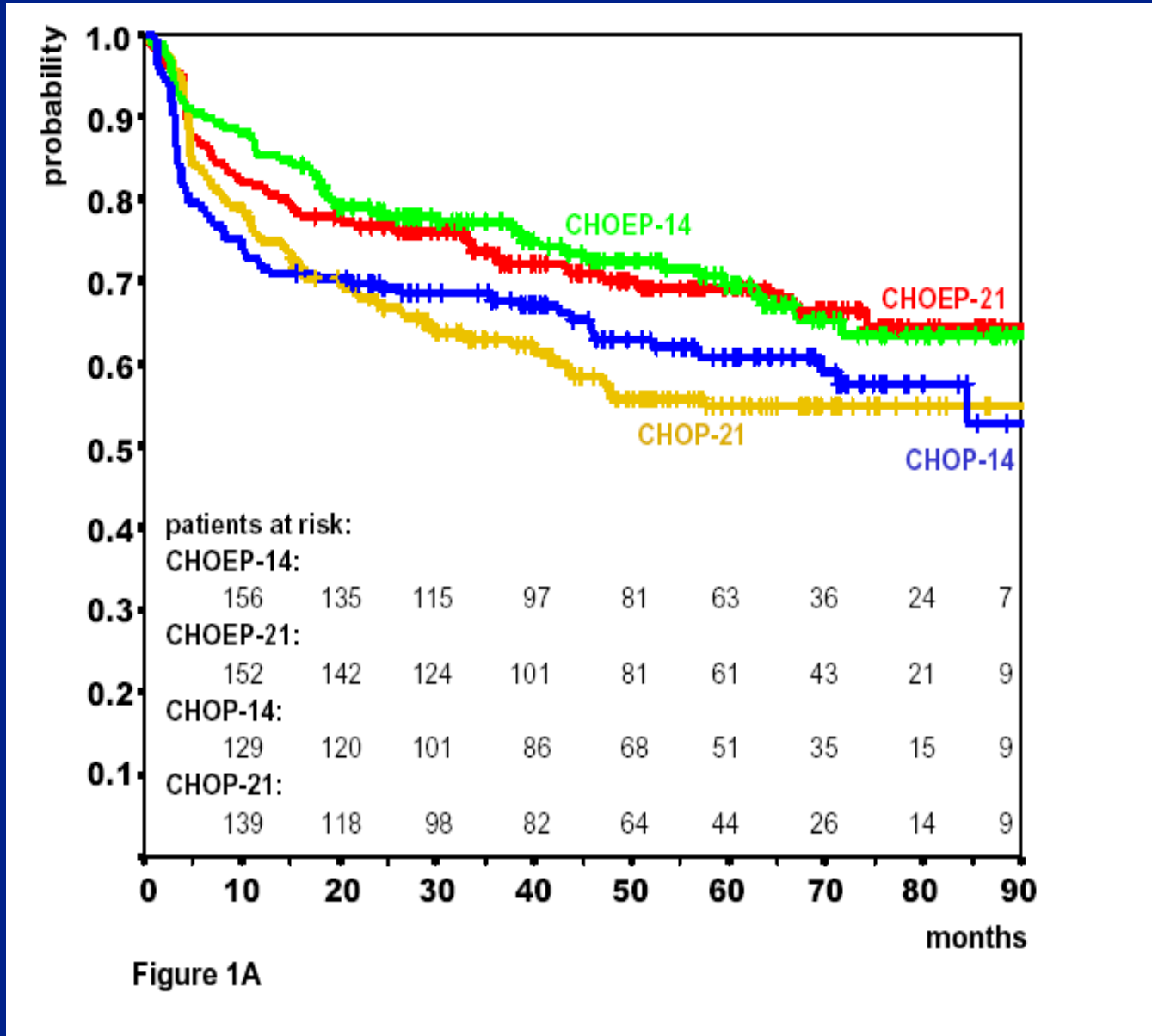


Figure 1A

NHL B1: Pat. <60 Jahre mit normaler LDH; N = 710, OS

Pfreundschuh et al.: Blood. 2004 Aug 1;104(3):634-41

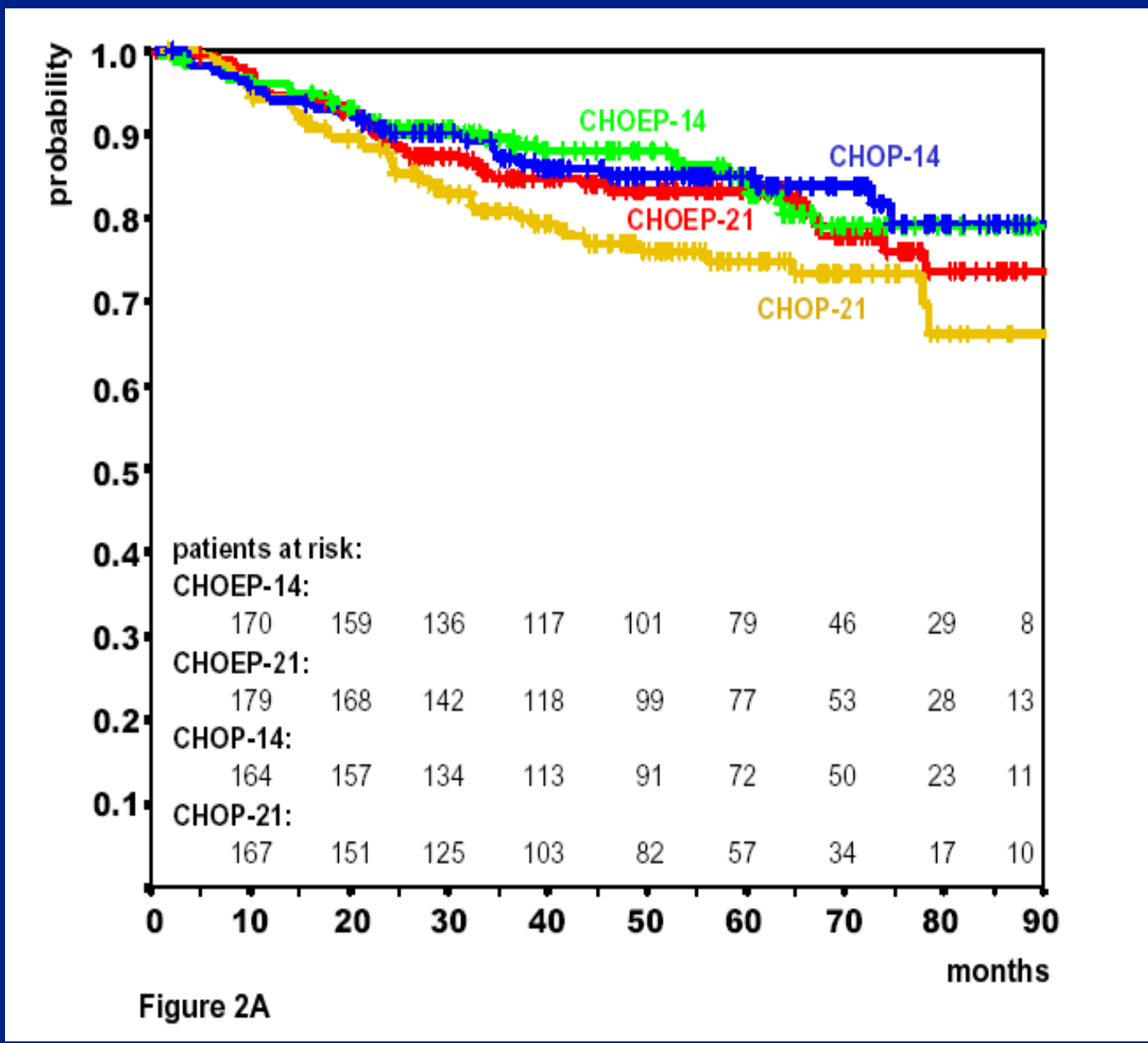
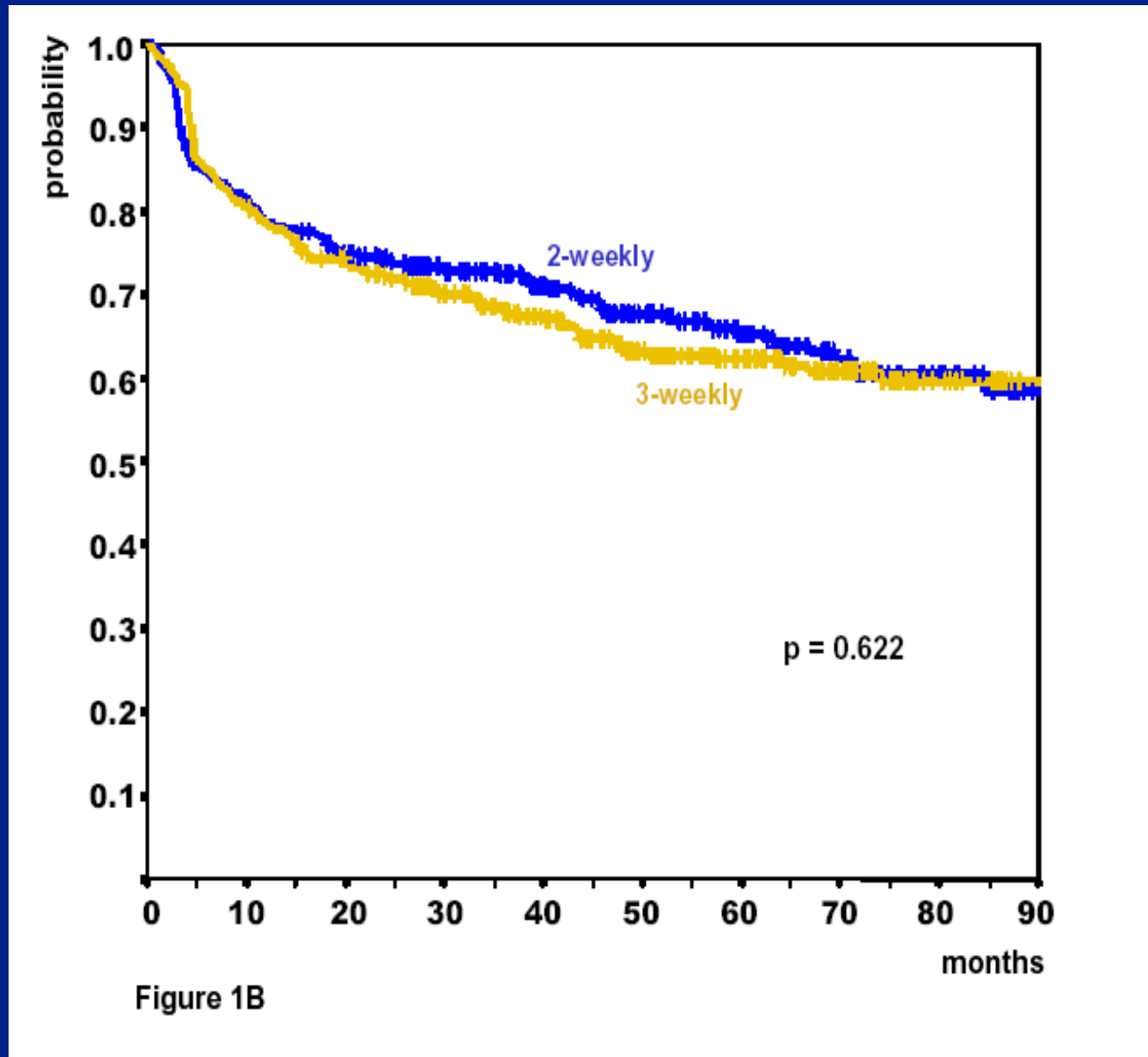


Figure 2A

Event-free survival: N=710



Event-free survival; N=710

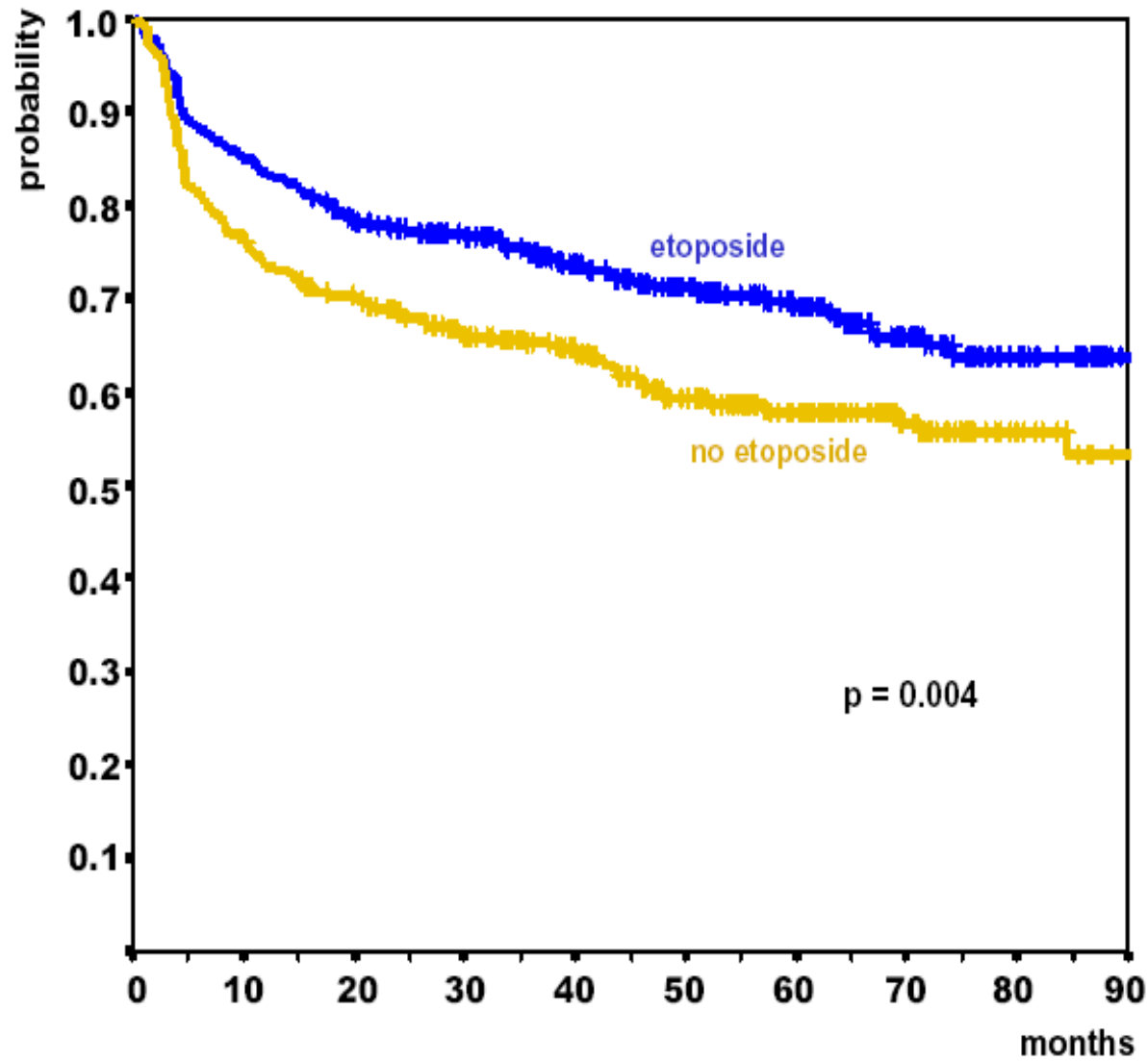
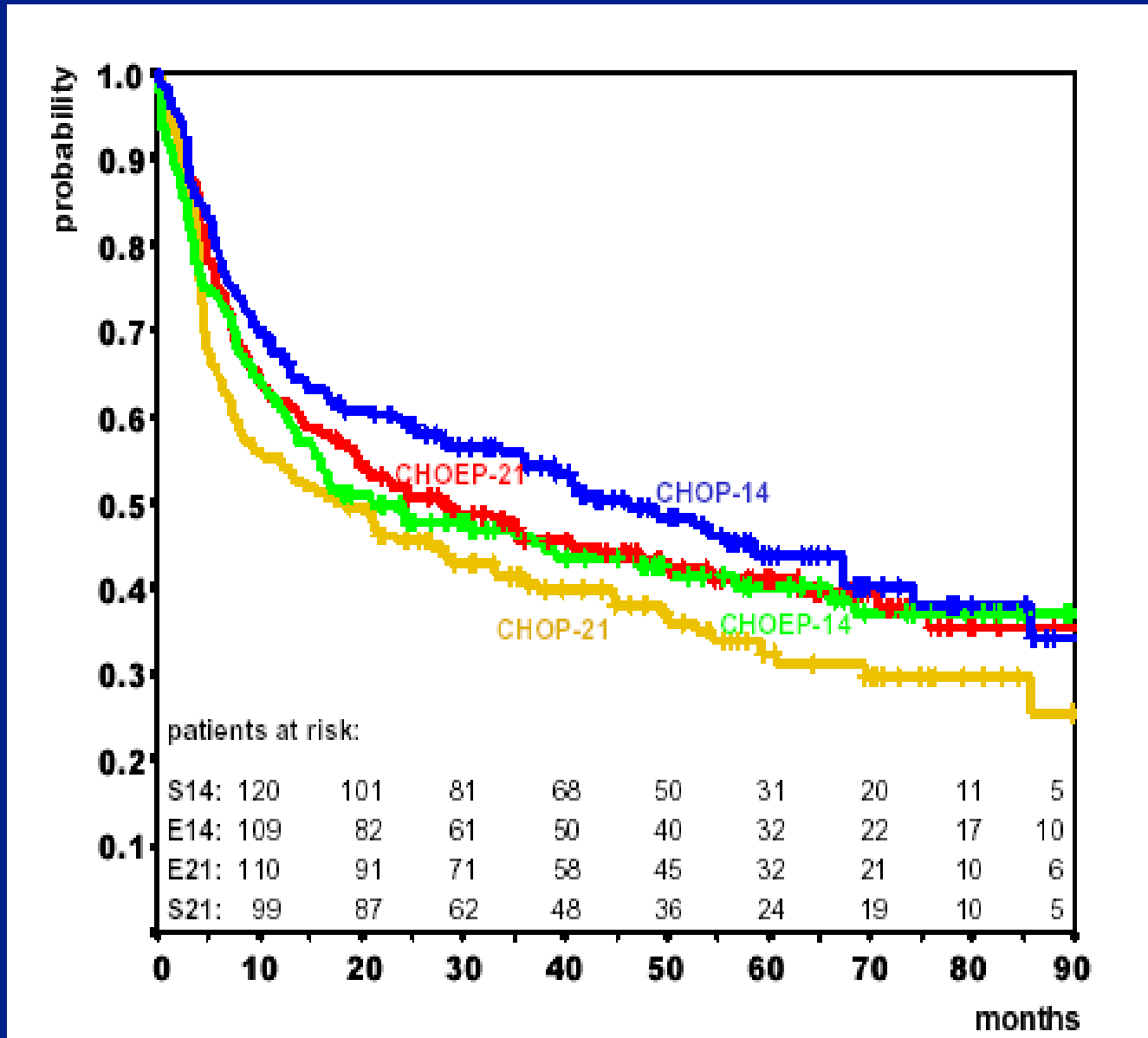
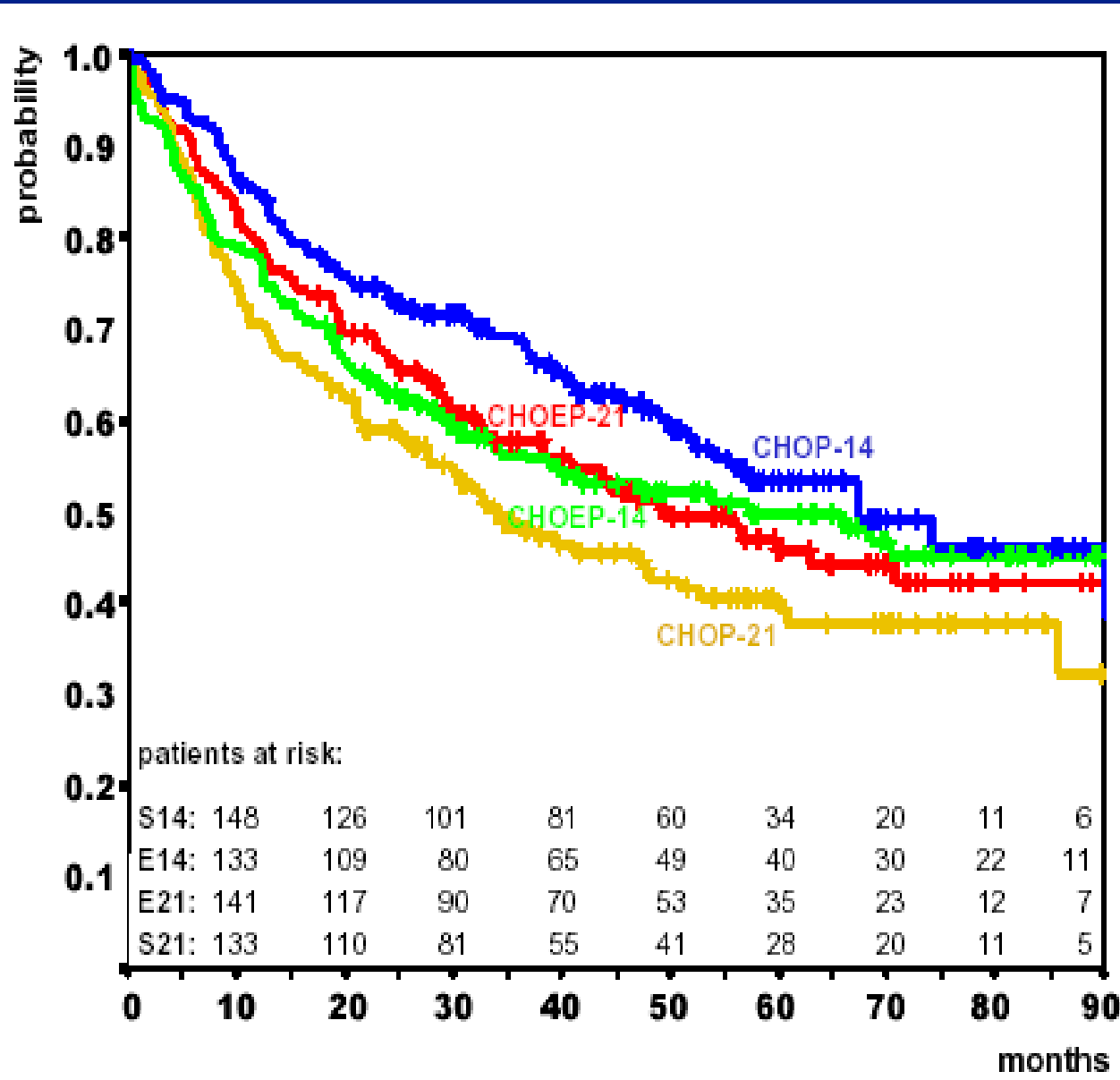


Figure 1C

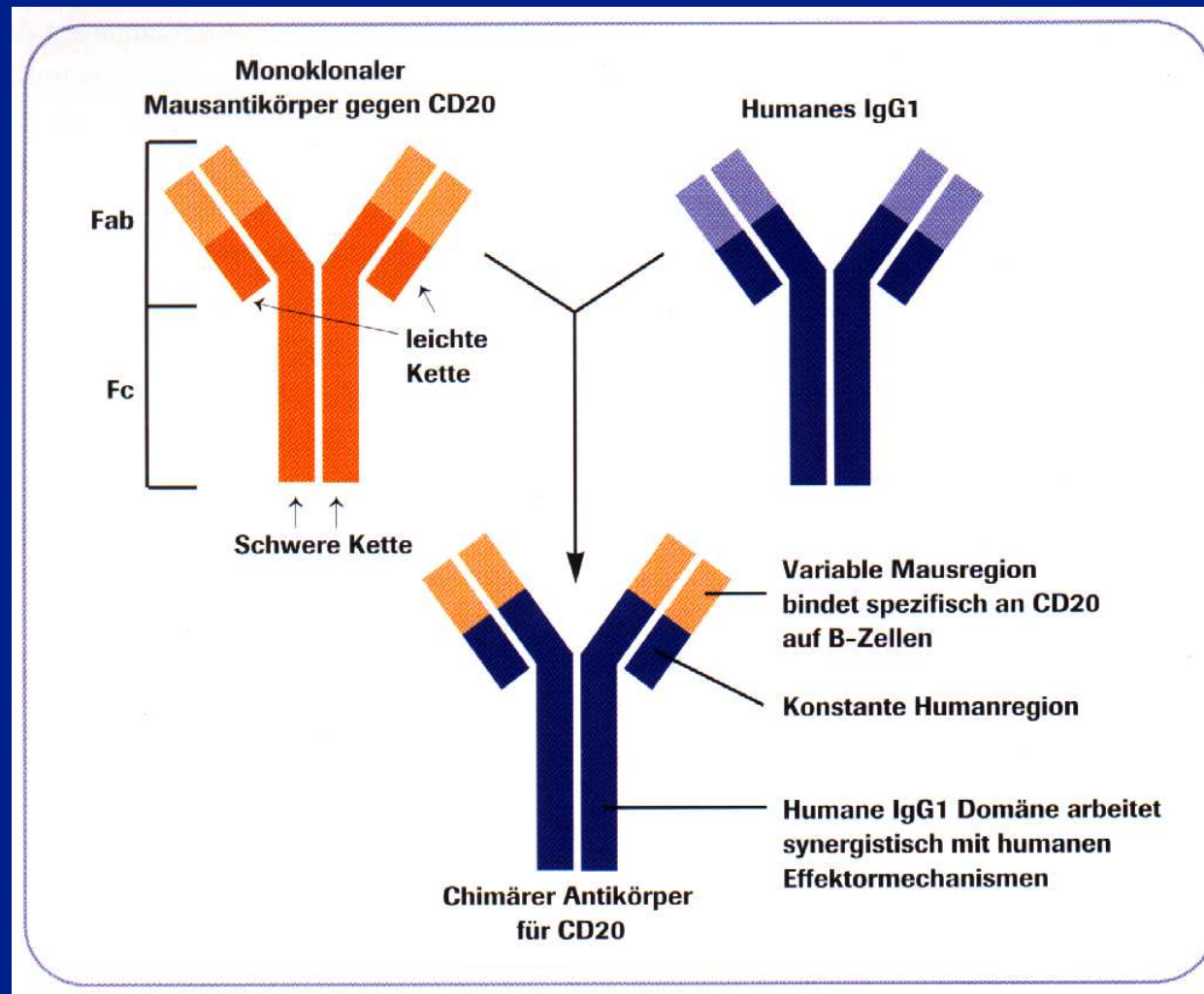
NHL B2: Pat >60 Jahre; N=689; EFS



NHL B2: Pat >60 Jahre; N=689; OS



Rituximab: Anti CD20 Antikörper

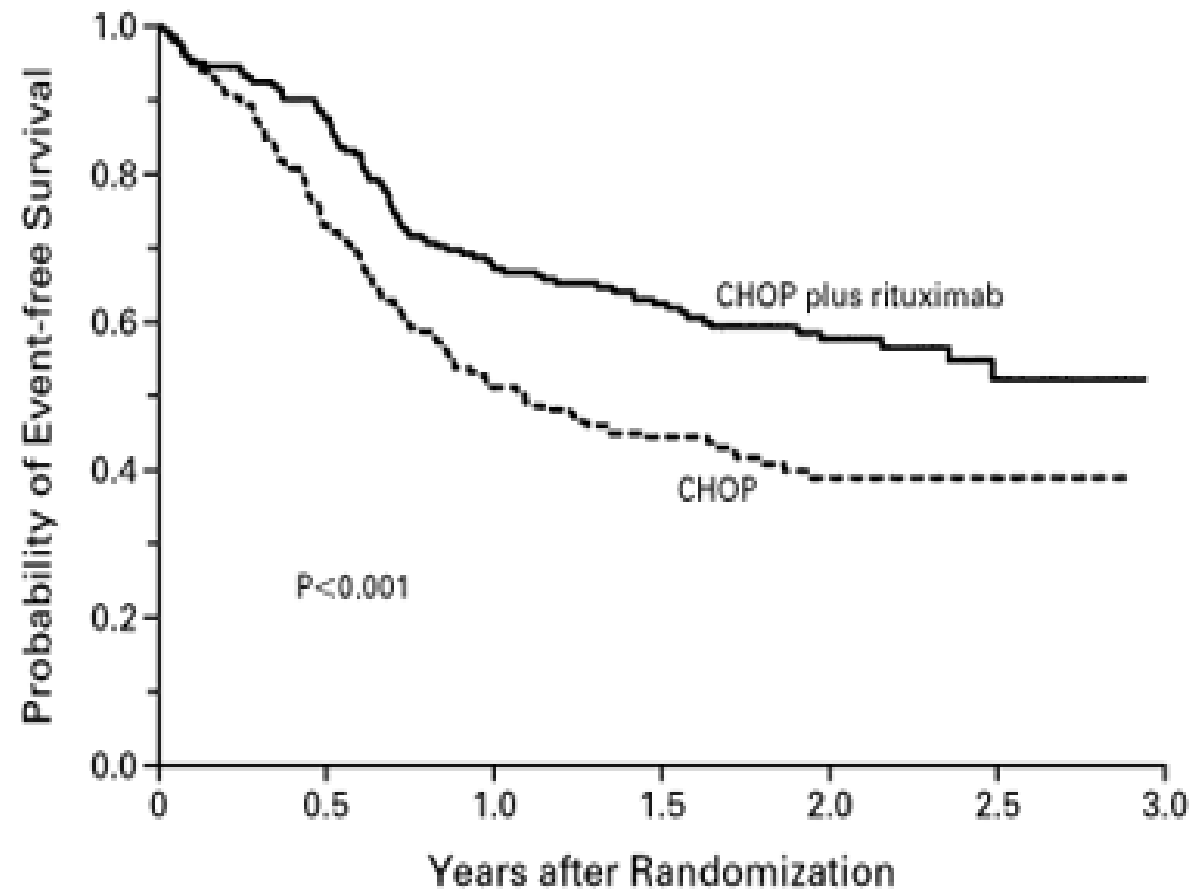


Rituximab: Wirkmechanismen

- antikörpervermittelte zelluläre Zytotoxizität (ADCC)
- komplementvermittelte Zytolyse
- Induktion der Apoptose
- Proliferationshemmung von Lymphomzelllinien
- Sensibilisierung gegenüber Chemotherapie

CHOP CHEMOTHERAPY PLUS RITUXIMAB COMPARED WITH CHOP ALONE IN ELDERLY PATIENTS WITH DIFFUSE LARGE-B-CELL LYMPHOMA;

Coiffier et al., NEJM 346(4):235-242 (2002)

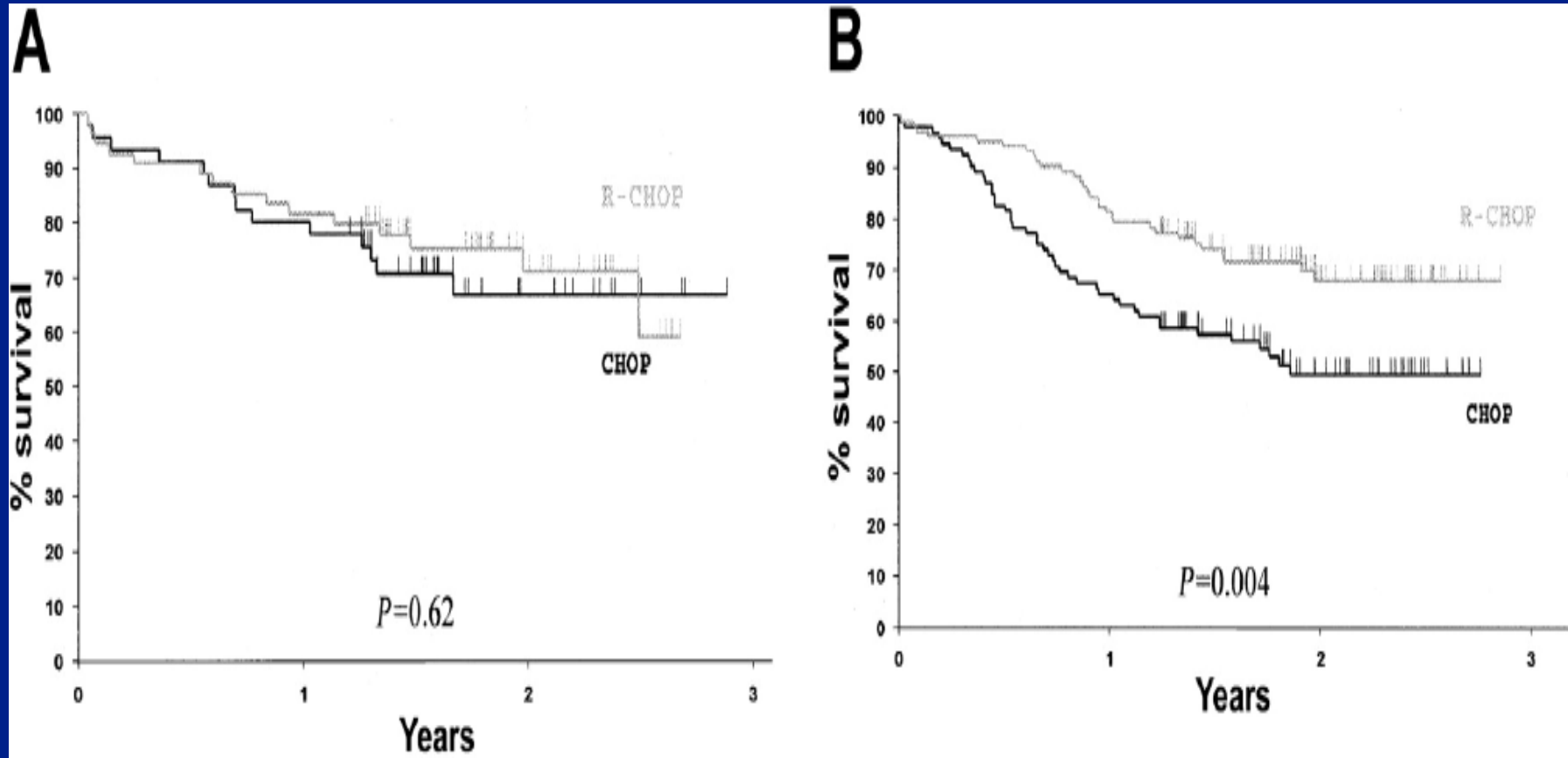


No. AT RISK

CHOP plus rituximab	202	177	137	108	63	19
CHOP	197	144	101	72	42	17

Rituximab plus CHOP (R-CHOP) overcomes bcl-2– associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)

Coiffier et al., Blood 101(11): 4279-4284 (2003)



bcl-2-Expression beim DLBCL

F. Gaudio, Bari, I ICML-10

- N=111; Histologie nach REAL/WHO; ausgeschlossen HIV-assoz. NHL, transformierte NHL, primär mediastinale und primär ausschließlich extranodale Lymphome
- Überlebensdaten nach 3 Jahren:

Bcl-2- (43)	R-CHOP	CHOP	p-value
▪ OS	75%	68%	n.s.
▪ PFS	60%	40%	n.s.
Bcl-2+ (68)	R-CHOP	CHOP	
▪ OS	79%	48%	<0.05
▪ PFS	65%	38%	<0.01

Vergleich der Ergebnisse GELA vs. DSHNHL

- **GELA: median follow-up = 24 Monate; N = 399**

■ Arm	CR	EFS	OAS
■ R-CHOP	76%	57%	70%
■ CHOP-21	63%	38%	57%

- **DSHNHL: median follow-up = 40 Monate; N = 612**

■ Arm	CR	EFS	OAS
■ CHOP-14	77%	53%	64%
■ CHOP-21	63%	43%	49%

- **Kombination (RICOVER-60; N=1222): 3-Jahres-Überleben unter 6x R-CHOP-14 plus 2x R auf 78% angehoben**

„dense R-CHOP-14“ trial

- **Rationale:** Bei der „üblichen“ R-CHOP-14-Gabe erreicht R erst ab Kurs 5 ein Plateau
- **Patienten:** 124 Pat. >60 erhielten 6x CHOP-14 (= 84 Tage); R wurde 12x gegeben, an den Tagen 0, 1, 4, 8, 15, 22, 29, 43, 57, 71, 85 und 99. Primärer Endpunkt EFS, 306 Pat. als Kontrolle
- **Ergebnisse (97 Pat.):**
 - » Das R-Plateau wurde ab d1 erreicht und blieb höher als bei R-CHOP-14
 - » 3 therapieassoziierte Todesfälle in CR, 7 interstit. Pneumonitiden
 - » CR-Rate 83% (vs. 78% bei RICOVER-60)
 - » EFS und OS wie bei RICOVER-60
 - » Die Untergruppe mit hi- oder h-risk zeigte einen größeren Unterschied: (CR 81% vs. 68%, EFS nach 1 Jahr 74% vs. 65%)

Rezidive bei aggressiven NHL

- **Konventionelle Salvageprotokolle (IM-VP16, MIME, CEP, DHAP, ESHAP, Dexa-BEAM):**
 - » Gesamtansprechen 40 bis 60%
 - » CR-Rate 26 bis 40%
 - » Langzeitremissionen 5 bis 15%
 - » Die Daten sind bei Platinhaltigen Salvage-Protokollen am besten
- **Ansprechraten und Remissionsdauer abhängig von:**
 - » Dauer der Remission (<6 Monate, 6 – 12 Monate, länger)
 - » Chemosensitivität des Rezidivs
 - » Manifestation des Rezidivs (LDH, Stadium, extranodal etc.)

Hochdosistherapie bei aggressiven NHL

- Wert bei chemosensiblen Rezidiven gesichert
 - » “Parma-Studie” (Philip et al., NEJM 333:1540; 1995):
 - » N=215, 7 Jahre Rekrutierung
 - » 2 Kurse Therapie, dann Randomisierung der Responder (N=109):
4 weitere Kurse DHAP + Bestrahlung vs. Hochdosis-ChTh mit ABMT
 - » Ergebnis nach 5 Jahren:
EFS 12% vs. 46% (p = 0.001)
OAS 32% vs. 53% (p = 0.038)
- Optimale Remissionsinduktion nicht geklärt
- Die Daten gelten nicht für Frührezidive oder primäre Therapie-versager!!!!

Hochdosistherapie als Primärtherapie bei IPI hi-im oder hi (I)

- Langzeitremission nur etwa halb so hoch wie bei Standardrisikopatienten (~35% vs. ~70%)
- Rationale: Erhöhung der Dosisrate, *Verhinderung von Resistenzen*
- Hochdosistherapie als Konsolidierung bisher enttäuschend
- Mega-CHOEP-Studie:
 - » primäre sequenzielle Hochdosistherapie vs.
 - » Intensivster Standardarm (8x R-CHOEP-14)

Hochdosistherapie als Primärtherapie bei IPI hi-im oder hi (II)

Studie	Anzahl	Signifikanz (DFS und OAS)
LNH-87 (Haioun)	464	n.s.
Ital. Kooper. Gruppe	124	n.s.
EORTC	184	n.s.
NHL-A (Kaiser)	312	n.s.
Gianni	98	p=0.055, p=0.09

Neue Strategien für die Therapie von refraktären bzw. rezidivierten NHL

- **andere Medikamente**
 - » Oxaliplatin
 - » Gemcitabine
- **Allogene Stammzelltransplantation**
 - » Prinzip: Induktion eines „graft-versus-lymphoma“ Reaktion
 - » Problem: rasche Kinetik des Lymphoms
- **Radio-Immuntherapie**
 - » Prinzip: gezielte Bestrahlung der malignen Zellen durch einen β -Strahler ($^{90}\text{Yttrium}$), der durch einen anti-CD20-Antikörper direkt an die maligne Zelle gebracht wird.

Frühe Stadien beim DLBCL mit negativem PET (I)

L. H. Sehn, Vancouver, CAN, ICML-10

- Ausgangspunkt: Miller-Studie 1998 (3x CHOP + IF-RT vs. 8x CHOP)
- Die Patienten erhielten 3x R-CHOP, dann PET
 - » PET- Pat. bekamen einen 4. Kurs
 - » PET+ Pat. bekamen eine IF-RT
- Ergebnisse (65 Pat.):
 - » Medianes Alter 67 (31 – 88) Jahre, 58% St. I, 42% St. II
 - » 8% hatten erhöhte LDH, 57% extranodalen Befall
 - » 48 Pat (74%) waren PET- nach 3 Zyklen, 17 PET+
 - » 46/48 bekamen den 4. Kurs, 1 Todesfall, 1 IF-RT
 - » Nur 1/46 Patienten hatte ein Rezidiv (lebt nach 2nd line)

Frühe Stadien beim DLBCL mit negativem PET (II)

L. H. Sehn, Vancouver, CAN

- **Ergebnisse (65 Pat.) ctd.:**
 - » 17/17 PET+ erhielten IF-RT
 - » 3/16 rezidierten (außerhalb IF); 2 starben am Lymphom
 - » 2-Jahres PFS ist 97% (PET-) vs. 83% (PET+)
 - » 2-Jahres OS ist 97% (PET-) vs. 76% (PET+)
- **Folgerung:** Ein PET 14-21 Tage nach dem 3. Kurs R-CHOP kann bei Patienten mit DLBCL im Stadium IA oder IIA ohne Risikofaktoren eine prognostisch sehr günstige Gruppe definieren, für die 4 Kurse R-CHOP ausreichend ist.

Aggressive NHL: 6x CHOP-21 + ⁹⁰Y-Ibritumomab

P. A. Hamlin, MSKCC New York und MDACC Houston, USA

- **Rationale:** Pat. >60 mit DLBCL mit aalPI HI oder H haben ein 5-Jahres-Überleben von 37% bzw 21%. Zevalin soll durch Eradizierung von MRD die Prognose bessern.
- 60 Patienten bekamen 6x R-CHOP-21. Alle außer die mit Progress erhielten 6 bis 9 Wo später die RIT.
- **Ergebnisse:**
 - » Medianes Alter 75 Jahre (62 - 86), LDH erhöht bei 90%
 - » mäßige bis hohe Komorbidität bei 87%
 - » 38/60 haben die RIT erhalten
 - » 22/60 keine RIT: 3 zu früh, 3 wegen BM, 10 wegen Tox. bei R-CHOP, 5 PD, 1 Rückzieher
 - » OS und PFS: 67% bzw. 59%; nach RIT: 88% bzw. 80% bei 23 Monaten medianem follow-up

Zusammenfassung (1)

- Aggressive NHL müssen risikoadaptiert (IPI) behandelt werden. Mögl. neue Risikoparameter: CD5+, CD20low
- Nimmt man CHOP (McKelvey 1976) als Meßlatte für die Primärtherapie (Fisher 1993), so hat es in den letzten 15 Jahren deutliche Verbesserungen gegeben (*Rituximab*, Intervallverkürzung, Etoposid)
- Standardtherapie ist derzeit 6x R-CHOP; die Intervalle und Zykluszahl sollte vom Risikostatus abhängen
- Ein Teil der chemosensiblen Rezidive kann durch erneute Chemotherapie, gefolgt von autologer Stammzelltransplantation, in eine Langzeitremission gebracht werden
- Die Strahlentherapie hat bei extranodalen aggressiven Lymphomen (Knochen, Haut, Orbita, Gehirn) nach wie vor einen Stellenwert

Zusammenfassung (2)

- Die Rolle der Hochdosistherapie in der Primärtherapie ist noch offen (Mega-CHOEP-Studie)
- Für primäre Therapieversager und Frührezidive gibt es keine etablierte Therapie
- Die bisherige Datenlage zeigt keinen Vorteil für eine Erhaltungstherapie mit Rituximab
- Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) könnte bei aggressiven NHL eine wichtige Rolle für die Therapieplanung bekommen (frühe Stadien, CRu)
- Die Radio-Immuntherapie (RIT) als Konsolidierung erscheint vielversprechend
- Neue Zytostatika (Bendamustin, Gemcitabin, Oxaliplatin), Antikörper und „orphan drugs“ (Bortezomib, Lenalidomid) werden gerade erprobt