



---

UniversitätsKlinikum Heidelberg

# Non-Hodgkin-Lymphom

**Priv. Doz. Dr. med. Manfred Hensel**  
**Priv. Doz. Dr. med. Mathias Witzens-Harig**  
**Medizinische Klinik V**  
**Universitätsklinikum Heidelberg**



# Non-Hodgkin-Lymphome

- Non-Hodgkin-Lymphome sind bösartige Erkrankungen des lymphatischen Systems
- Leitsymptom ist eine derbe, häufig schmerzlose Lymphknotenschwellung. Die LK Schwellung kann am Hals, in den Achselhöhlen, in der Leiste oder im Körperinneren auftreten
- Allgemeinsymptome (Fieber, Nachtschweiss, Gewichtsverlust) können auftreten



# **Lymphknotenschwellungen am Hals bei einem Patienten mit aggressiven Lymphom**





# Non-Hodgkin-Lymphome

- Neuerkrankungen: ca. 15/100.000 Einwohner.  
Häufigkeitszunahme mit steigendem Lebensalter
- Die Ursache der Erkrankung ist weitgehend unbekannt
- Seltenerer Unterformen der Erkrankung stehen in Zusammenhang mit viralen oder bakteriellen Infekten (EBV Virus, HTLV Virus, HIV Virus, Bakterium *Helicobacter pylori*).



# Häufigkeit

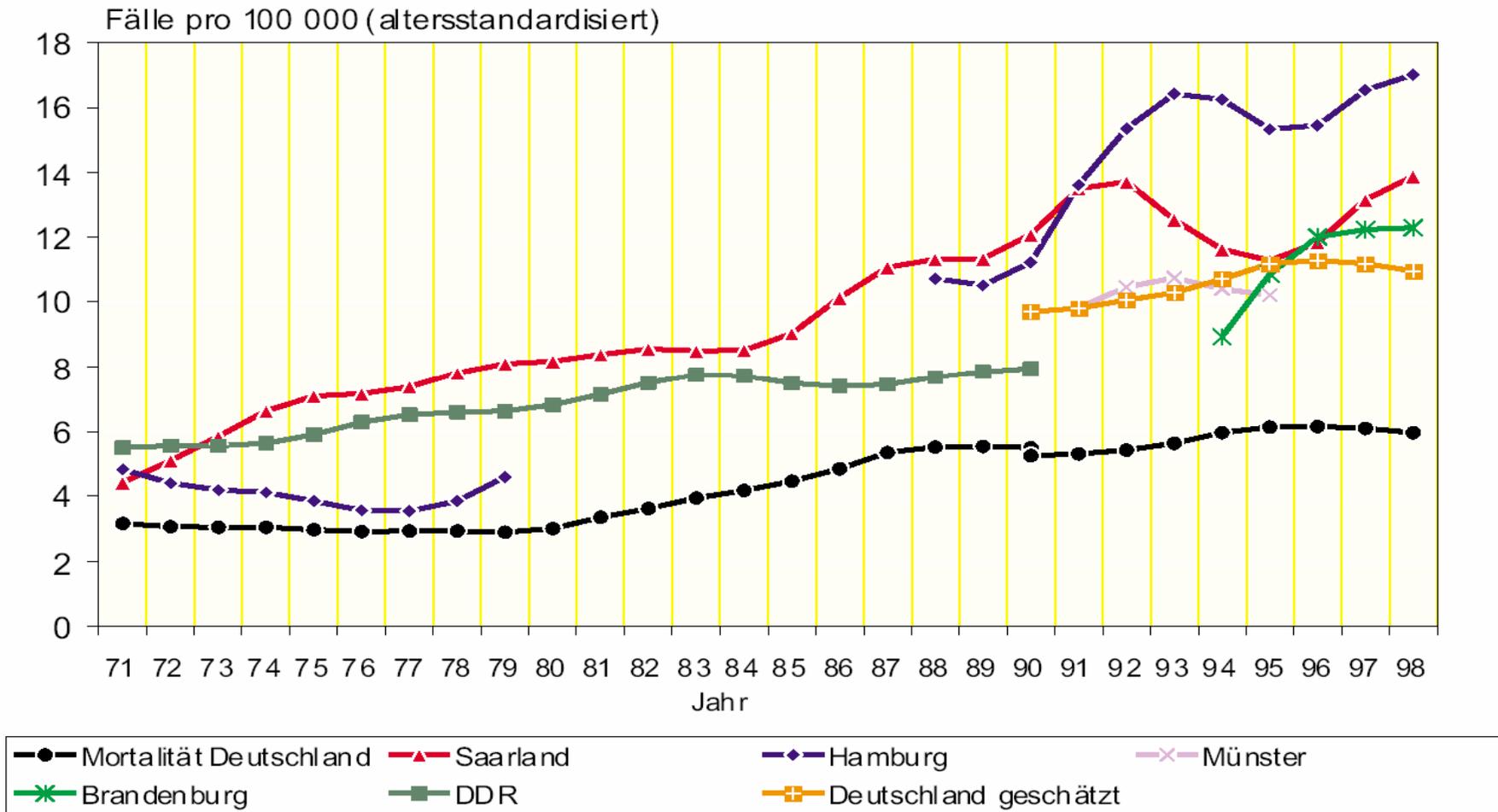
Pro 100.000 Einwohner und Jahr/1998

|                           |      |
|---------------------------|------|
| Mammakarzinom             | 100  |
| Bronchialkarzinom         | 60   |
| Kolorektales Karzinom     | 25   |
| Magenkarzinom             | 20   |
| Non-Hodgkin-Lymphome      | 16   |
| Pankreaskarzinom          | 10   |
| Hepatozelluläres Karzinom | 5-10 |
| Akute Leukämie            | 4    |
| Hodgkin-Lymphom           | 3    |



# Zunahme des Auftretens der Non-Hodgkin-Lymphome

Männer



Aus: Krebs in Deutschland, Broschüre der Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland



# Entstehung

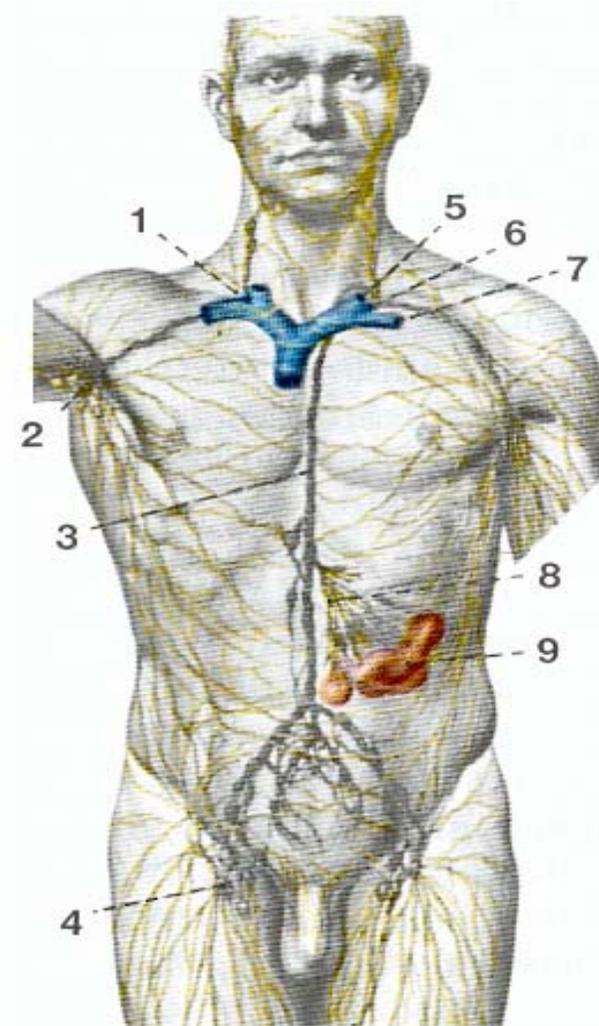
Neu auftretender "Programmfehler" im genetischen Programm einer B-Abwehrzelle -

- Zelle verlernt, sich selbst abzuschalten
- allmähliche Vermehrung und Ansammlung in
  - Lymphknoten
  - Milz
  - Knochenmark



# Non-Hodgkin-Lymphome: Diagnostik

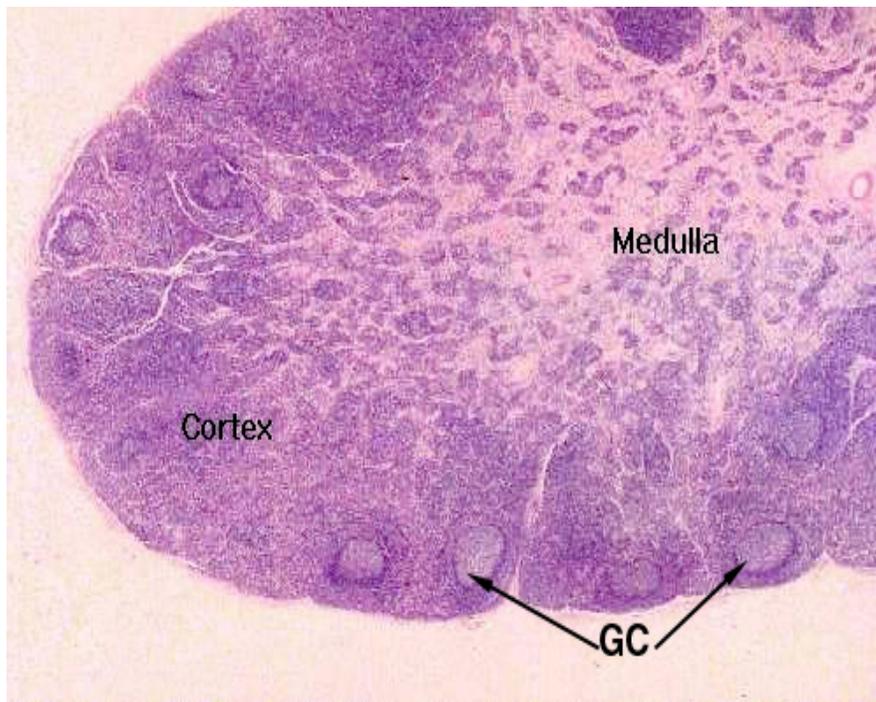
- Grundlage der Diagnose ist die operative Entfernung und feingewebliche Untersuchung eines vergrößerten Lymphknotens
- Bildgebende Diagnostik (Röntgen Thorax, Abdomensonographie, Computertomographie)
- Untersuchung des Knochenmarkes
- Untersuchung des Blutes



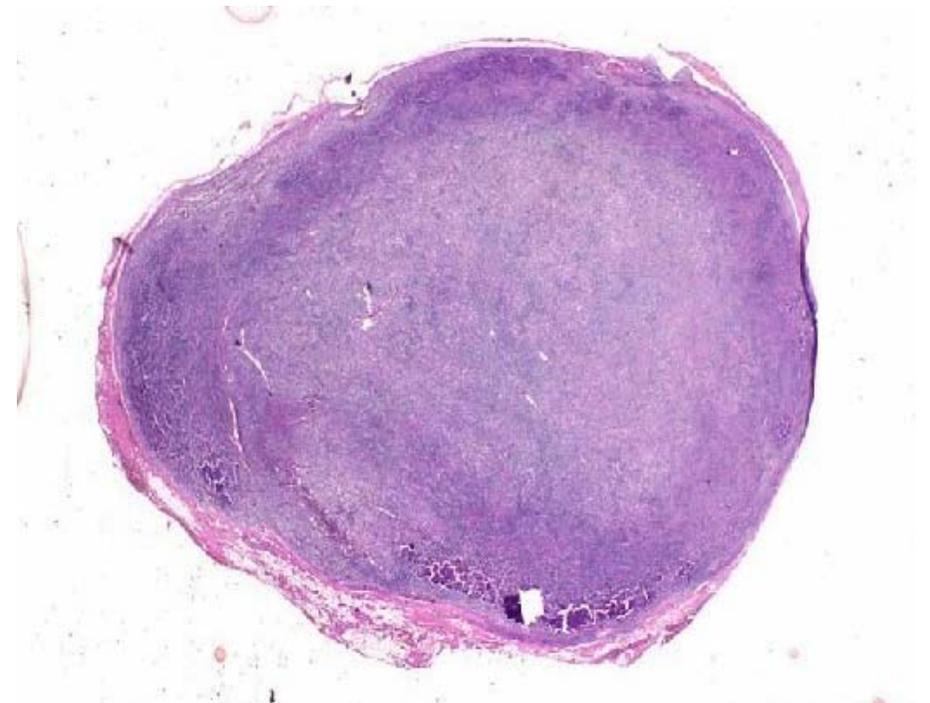


# Lymphknoten Gewebeschnitte beim Gesunden und bei einem Patienten mit aggressivem Lymphom

Normaler Lymphknoten



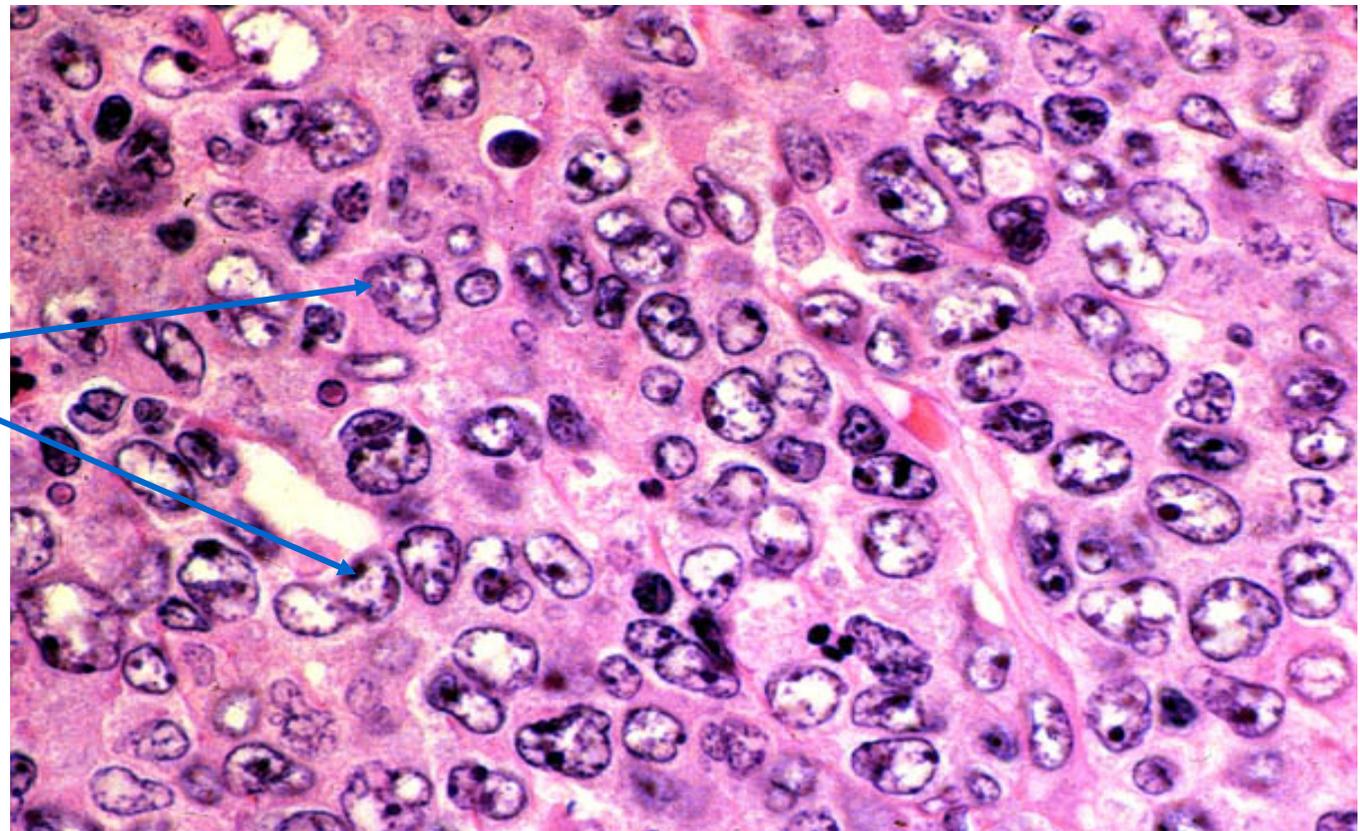
Malignes Lymphom





# Mikroskopischer Gewebeschnitt bei einem Patienten mit aggressivem Lymphom

Tumorzellen





# Non-Hodgkin-Lymphome: Stadieneinteilung

- Stadium I  
nur **eine** Lymphknoten (LK) Region befallen
- Stadium II  
Zwei oder mehr LK Regionen auf **einer Seite** des Zwerchfells befallen
- Stadium III  
Zwei oder mehr LK Regionen auf **beiden Seiten** des Zwerchfells befallen
- Stadium IV  
diffuser oder disseminierter **Organbefall** (meist Knochenmark)

Zusatz "A": Allgemeinsymptome nicht vorhanden

Zusatz "B": Allgemeinsymptome vorhanden (Fieber >38 Grad, Nachtschweiss mit Wechsel der Nachtwäsche, Gewichtsverlust > 10% in 6 Monaten)



# Einteilung der Non-Hodgkin-Lymphome

Früher:

**Kiel-Klassifikation 1974**

„hochmaligne“

„niedrig-maligne“

lichtmikroskopische und klinische Kriterien

Heute:

**WHO-Klassifikation**

molekulare, immunzytologische und klinische Kriterien



# WHO-Klassifikation

# B-Zell-Lymphome

1. Chronische lymphatische Leukämie (CLL)
2. B-Zell prolymphozytische Leukämie (B-PLL)
3. Lymphoplasmozytisches Immunozytom / Makroglobulinämie Waldenström
4. Mantelzell-Lymphom (*Variante*: blastisch)
5. Follikuläres Lymphom Grad I-III
6. Extranodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom des mucosa-assoziierten lymphatischen Gewebes/tissue (MALT-Lymphom)
7. Nodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom (+/- monozytoide B-Zellen)
8. Marginalzonenlymphom der Milz (+/- villous lymphocytes)
9. Haarzellenleukämie
10. Plasmazellmyelom /Plasmozytom
11. Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (mehrere Varianten und Subtypen)
12. Burkitt-Lymphom (einzelne Varianten)



## ■ aggressive NHL

- diffus großzellig

⇒ rasch fortschreitend, Heilung möglich

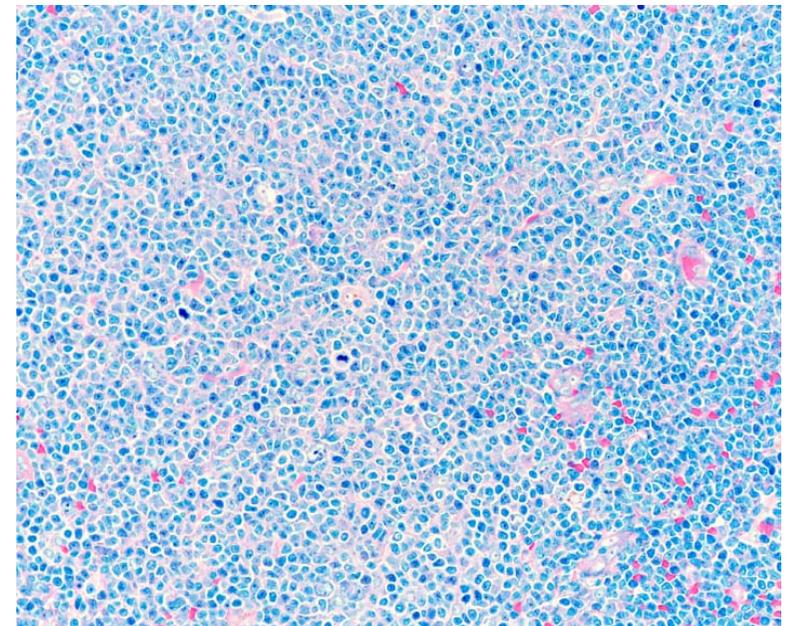
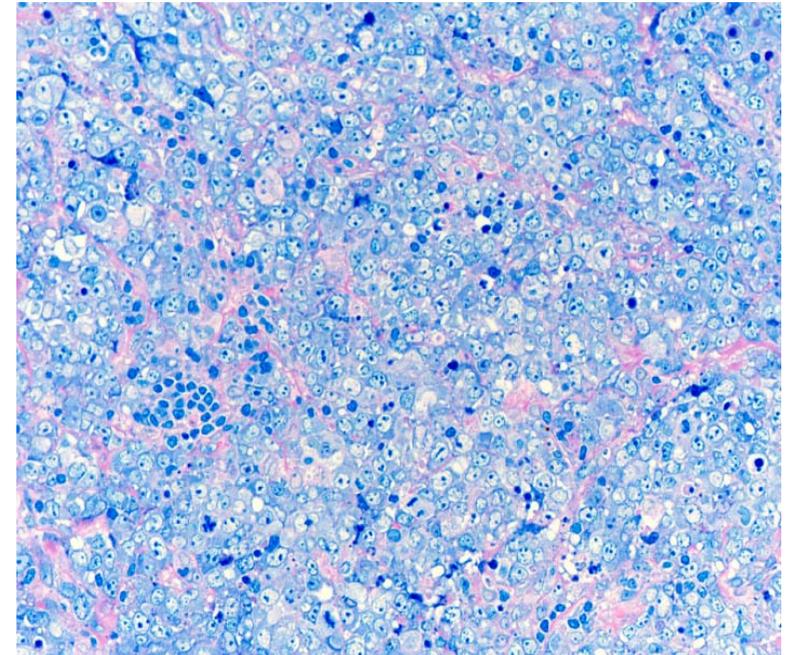
⇒ sofortige Therapie

## ■ indolente NHL

- CLL
- Waldenström
- HCL

⇒ langsam fortschreitend

⇒ Therapie erst bei Symptomen





# Prognose niedrig-maligne bzw. indolente Lymphome: am Beispiel der folliculären Lymphome

Stadium I-II: Heilung möglich durch Strahlentherapie in 40-50%

Stadium III-IV:

mittlere Lebenserwartung 10 Jahre

große Spannweite (bis 30 Jahre)

durch konventionelle Therapie keine Heilung

bei symptomatischer Erkrankung systemische Chemo- und/oder Antikörpertherapie notwendig



# Therapieplanung bei niedrig-malignen bzw. indolenten Lymphomen am Beispiel der folliculären Lymphome

## fortgeschrittene Stadien (80% der Fälle):

Zunächst abwartendes Verhalten bei fehlender Symptomatik

→ Therapieindikationen: Beeinträchtigung der Blutbildung - Anämie  
- Thrombopenie  
- Leukopenie

mechanisch oder kosmetisch störende Lymphome

Vergrößerung von Leber und/oder Milz

B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust)

Rasches Fortschreiten



# Therapiemöglichkeiten bei niedrig-malignen bzw. indolenten Lymphomen

## - Kombinationstherapien (Primärtherapie und Rückfall)

- Rituximab + CHOP
- Rituximab + COP
- Rituximab + Bendamustin/(Mitoxantrone)
- Rituximab + Fludarabin/Cyclophosphamid/(Mitoxantrone)
- Rituximab + Pentostatin/Cyclophosphamid

Bisher kein Standard definiert, Therapien ähnlich wirksam, Auswahl durch behandelnden Arzt je nach Situation des Patienten und zu erwartenden Nebenwirkungen

## - Monotherapie mit monoklonalen Antikörpern

- Rituximab (Mabthera®)

## - Radioimmuntherapie

- Zevalin (zugelassen im Rückfall)

## - autologe bzw. allogene Stammzell-Transplantation im Rückfall bzw. i.R. von Studien



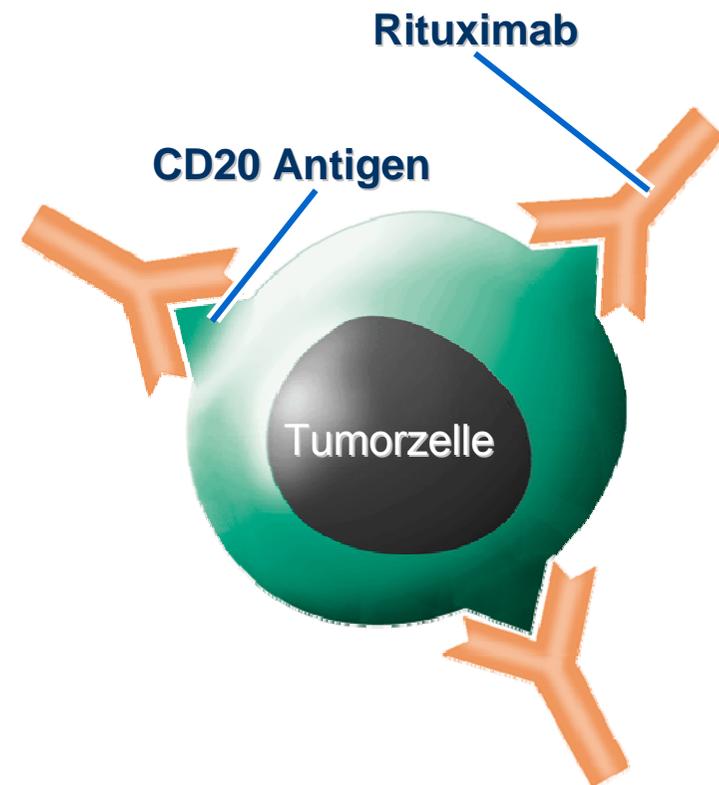
# **Aggressive Non-Hodgkin-Lymphome: Therapieprinzipien**

- Kombination aus Chemotherapie, Immuntherapie und ggf. Strahlentherapie mit dem Ziel der Heilung
- Die Prognose ist vom Alter des Patienten, Vorerkrankungen, Begleiterkrankungen und vom Vorliegen bestimmter Risikofaktoren abhängig
- Bei günstigen Voraussetzungen liegt die Heilungsrate bei bis zu 90%.



## Rituximab - Antikörper

- Bindet spezifisch an das CD20-Eiweiß
  - Führt dadurch zur Zerstörung der bösartigen Zelle
- Handelsname: Mabthera

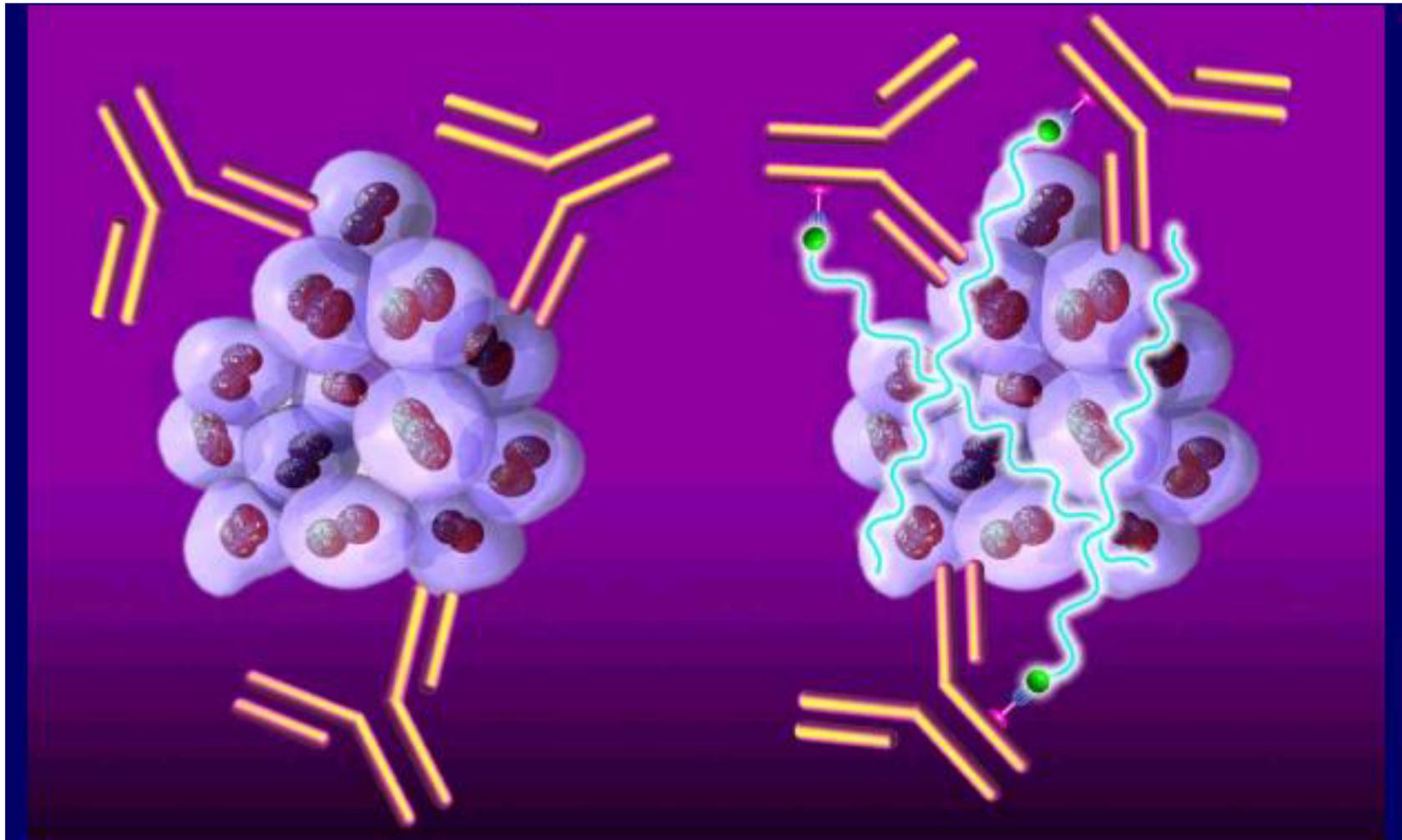




# Radioimmuntherapie

Nackter Antikörper

Radiomarkierter Antikörper





## Radioimmuntherapie

- Kombination von mehreren Antikörpern
- Erhaltungstherapie mit Antikörpern (zugelassen in 2. Remission eines folliculären Lymphoms; in Studien in Erprobung bei anderen Lymphomtypen)
- neue Antikörper (z.B. CD20, CD80 etc.)
- neue Chemotherapiesubstanzen mit gezielterem Angriffspunkt (z.B. Bortezomib, Temsirolimus, etc.)
- Vaccinierung (= „Impfung gegen Tumor“)