

Seltene niedrig maligne Non-Hodgkin-Lymphome

M. Waldenström,
splenisches Marginalzonen-Lymphom
Haarzell-Leukämie

Prof. Dr. Mathias Freund, Rostock



Medizinische Klinik III
Hämatologie und Onkologie
Universität Rostock

Klassifikation der Lymphome (WHO 2008)

Reife B-Zell Neoplasien

Chronische lymphatische Leukämie / kleinzelliges lymphozytisches Lymphom

B-Zell Prolymphozytenleukämie

Splenisches B-Zell-Marginalzonen-Lymphom

Haarzell-Leukämie

Splenisches Lymphom / Leukämie, unklassifizierbar

Diffuses kleinzelliges B-Zell-Lymphom der Milzpulpa

Variante der Haarzell-Leukämie

Lymphoplasmazytisches Lymphom

Waldenström Makroglobulinämie

Schwerkettenkrankheiten

Alpha Schwerkettenkrankheit

Gamma Schwerkettenkrankheit

μ-Schwerkettenkrankheit

Plasmazell-Myelom

Solitäres Plasmozytom des Knochens

Extraossäres Plasmozytom

Extranodales Marginalzonen-Lymphom des Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebes (MALT Lymphom)

Nodales Marginalzonen-Lymphom

Pädiatrisches nodales Marginalzonen-Lymphom

Follikuläres Lymphom

Pädiatrisches follikuläres Lymphom

Primär cutanes Follikelzentrumlymphom

Mantelzell-Lymphom

Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), NOS

T-Zell- / Histiocyten-reiches großzelliges B-Zell-Lymphom

Primäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom des ZNS

Primär cutanes diffus großzelliges B-Zell-Lymphom des Beins

EBV-positives diffus großzelliges B-Zell-Lymphom des älteren Menschen

Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom assoziiert mit chronischer Entzündung

Lymphomatoide Granulomatose

Primär mediastinales großzelliges (thymisches) B-Zell-Lymphom

Intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom

ALK-positives großzelliges B-Zell-Lymphom

Plasmoblastisches Lymphom

Großzelliges B-Zell-Lymphom mit Ursprung in HHV8-assoziiierter mutlizentrischer Castleman Erkrankung

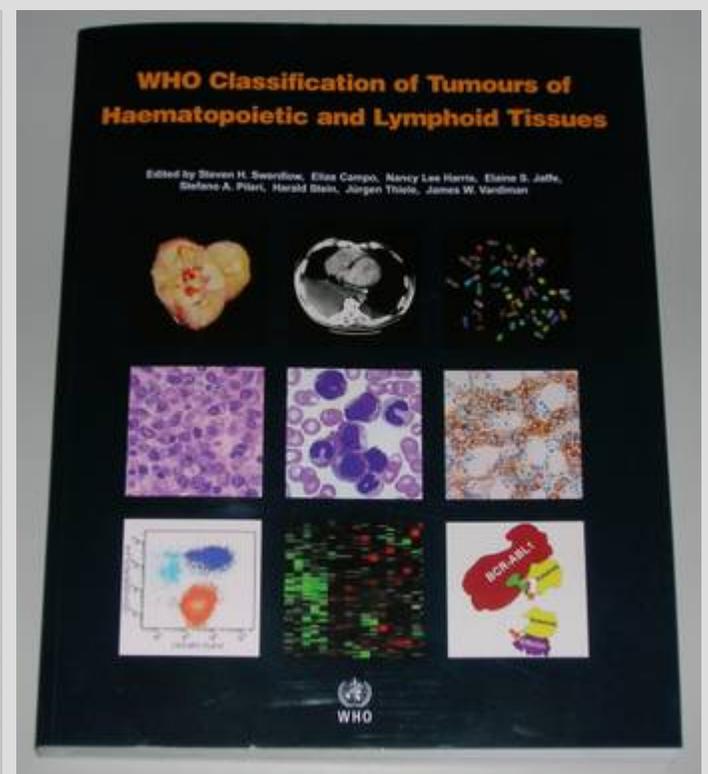
Primäres intrakavitäres Lymphom mit Erguss

Burkitt-Lymphom / B-ALL

B-Zell-Lymphom, unklassifizierbar mit Eigenschaften zwischen DLBCL und Burkitt-Lymphom

B-Zell-Lymphom, unklassifizierbar mit Eigenschaften zwischen DLBCL und M. Hodgkin

(Provisorische Entitäten kursiv gedruckt)



Klassifikation der Lymphome (WHO 2008)

Reife B-Zell Neoplasien

Chronische lymphatische Leukämie / kleinzelliges lymphozytisches Lymphom

B-Zell Prolymphozytenleukämie

Splenisches B-Zell-Marginalzonen-Lymphom

Haarzell-Leukämie

Splenisches Lymphom / Leukämie, unklassifizierbar

Diffuses kleinzelliges B-Zell-Lymphom der Milzpulpa

Variante der Haarzell-Leukämie

Lymphoplasmazytisches Lymphom

Waldenström Makroglobulinämie

Schwerkettenkrankheiten

Alpha Schwerkettenkrankheit

Gamma Schwerkettenkrankheit

μ -Schwerkettenkrankheit

Plasmazell-Myelom

Solitäres Plasmozytom des Knochens

Extraossäres Plasmozytom

Extranodales Marginalzonen-Lymphom des Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebes (MALT Lymphom)

Nodales Marginalzonen-Lymphom

Pädiatrisches nodales Marginalzonen-Lymphom

Follikuläres Lymphom

Pädiatrisches follikuläres Lymphom

Primär cutanes Follikelzentrumlymphom

Mantelzell-Lymphom

Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), NOS

T-Zell- / Histiozyten-reiches großzelliges B-Zell-Lymphom

Primäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom des ZNS

Primär cutanes diffus großzelliges B-Zell-Lymphom des Beins

EBV-positives diffus großzelliges B-Zell-Lymphom des älteren Menschen

Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom assoziiert mit chronischer Entzündung

Lymphomatoide Granulomatose

Primär mediastinales großzelliges (thymisches) B-Zell-Lymphom

Intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom

ALK-positives großzelliges B-Zell-Lymphom

Plasmoblastisches Lymphom

Großzelliges B-Zell-Lymphom mit Ursprung in HHV8-assoziiierter mutlizentrischer Castleman Erkrankung

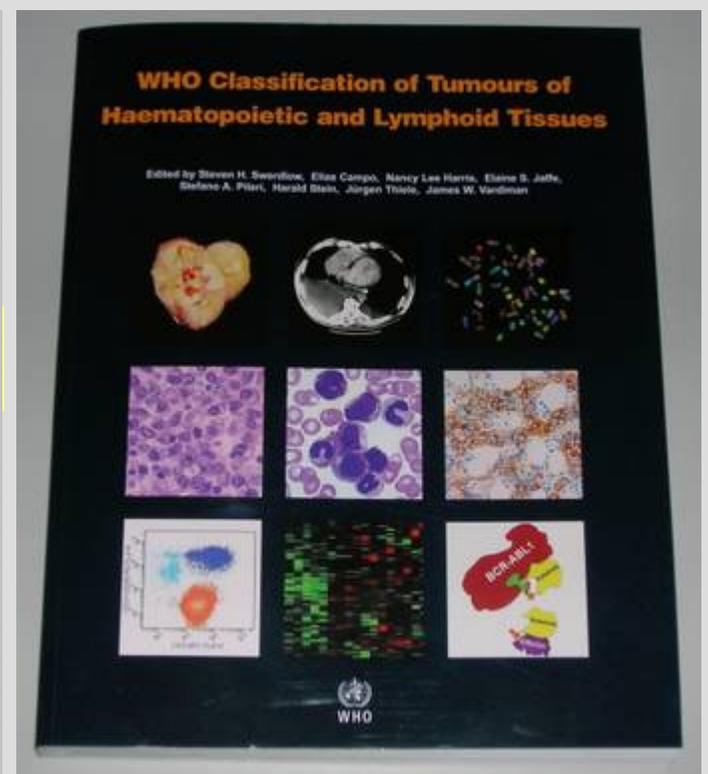
Primäres intrakavitäres Lymphom mit Erguss

Burkitt-Lymphom / B-ALL

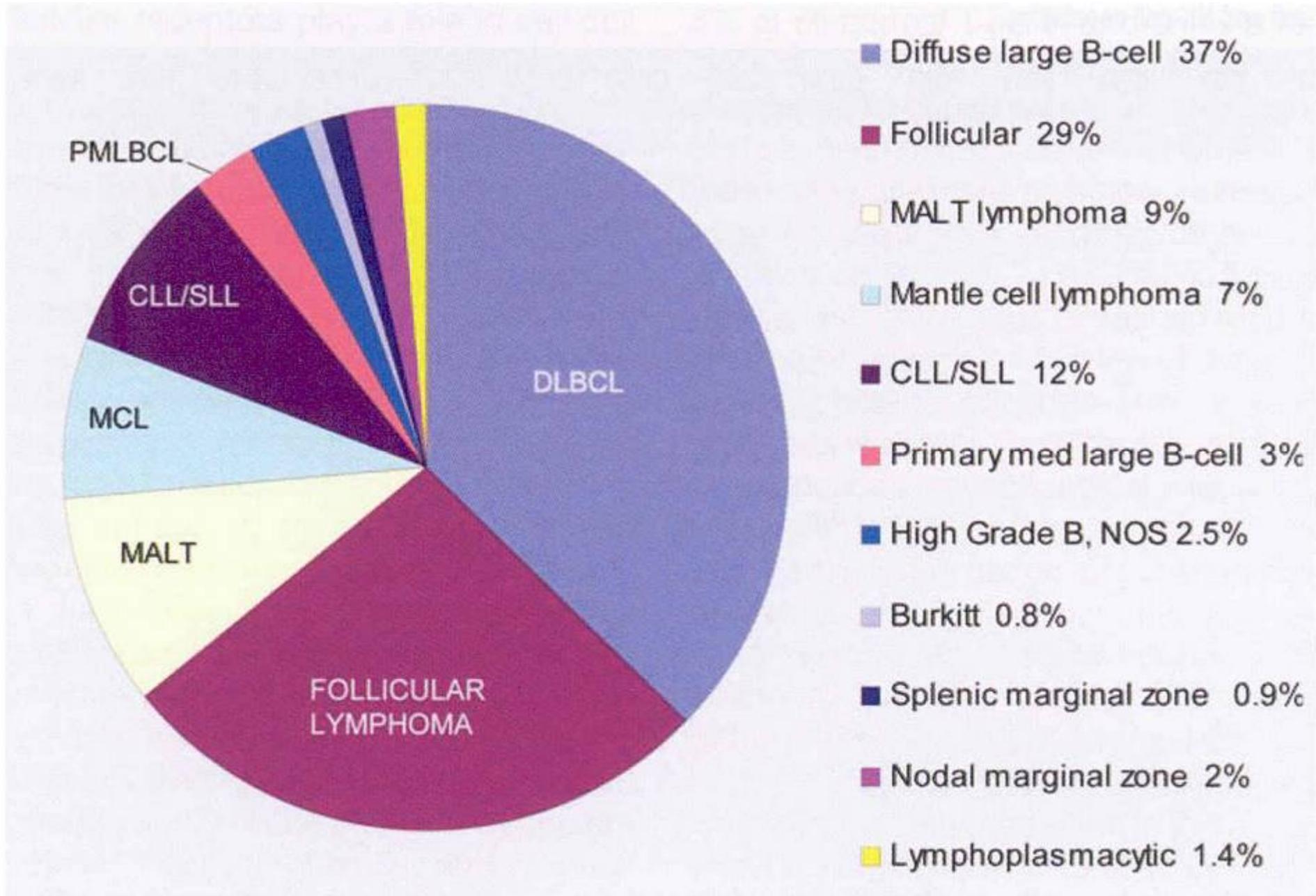
B-Zell-Lymphom, unklassifizierbar mit Eigenschaften zwischen DLBCL und Burkitt-Lymphom

B-Zell-Lymphom, unklassifizierbar mit Eigenschaften zwischen DLBCL und M. Hodgkin

(Provisorische Entitäten kursiv gedruckt)

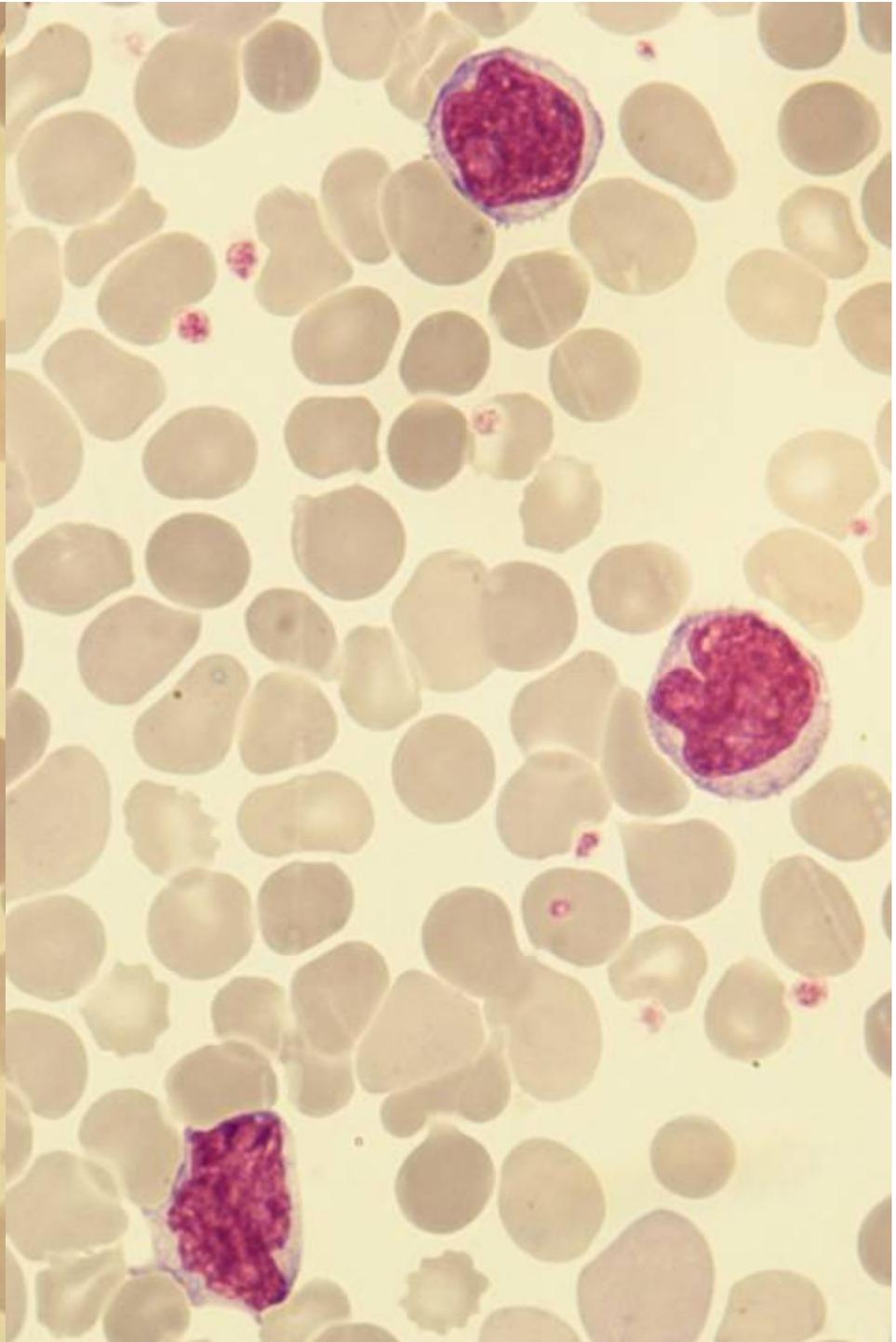
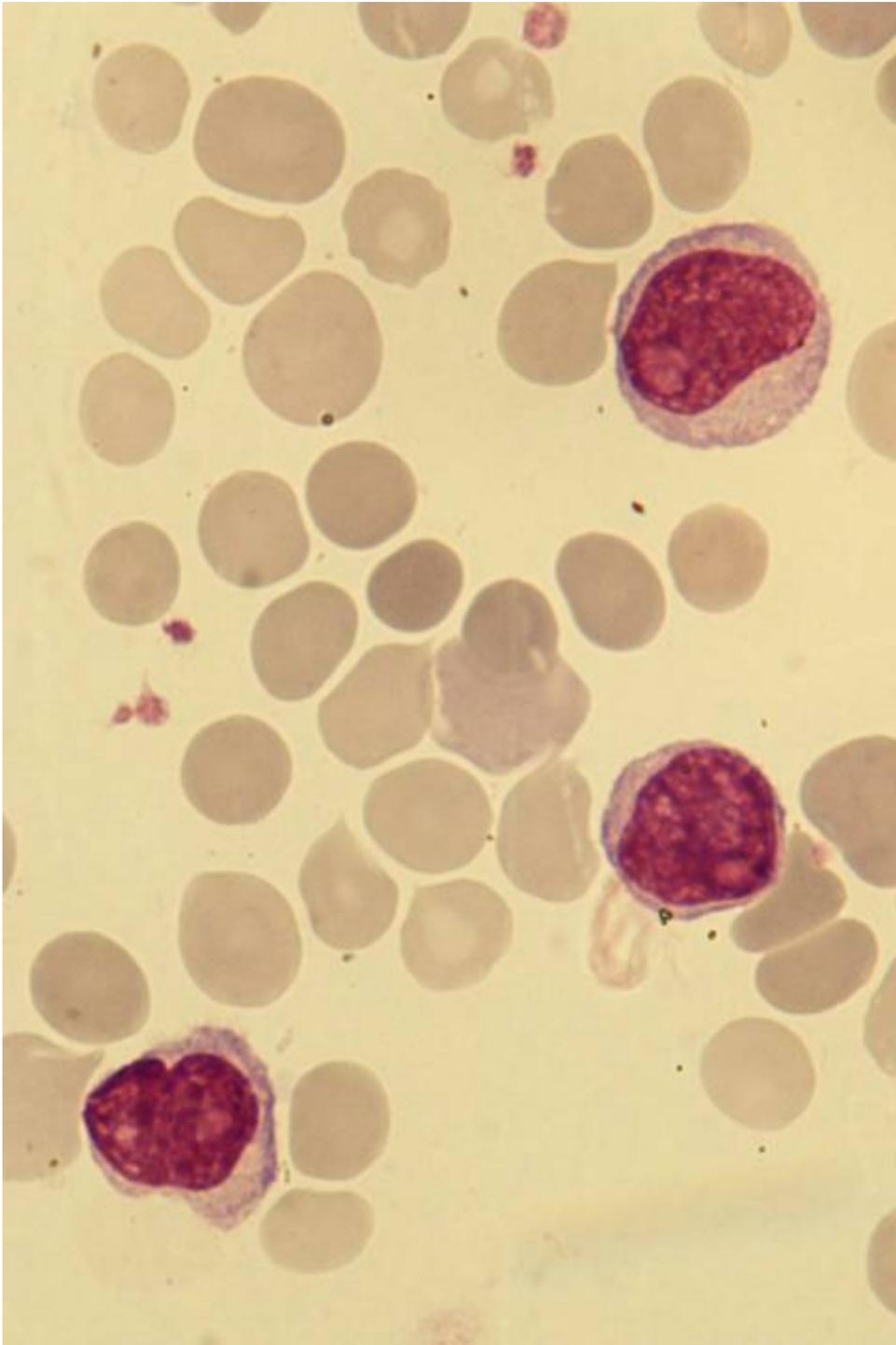


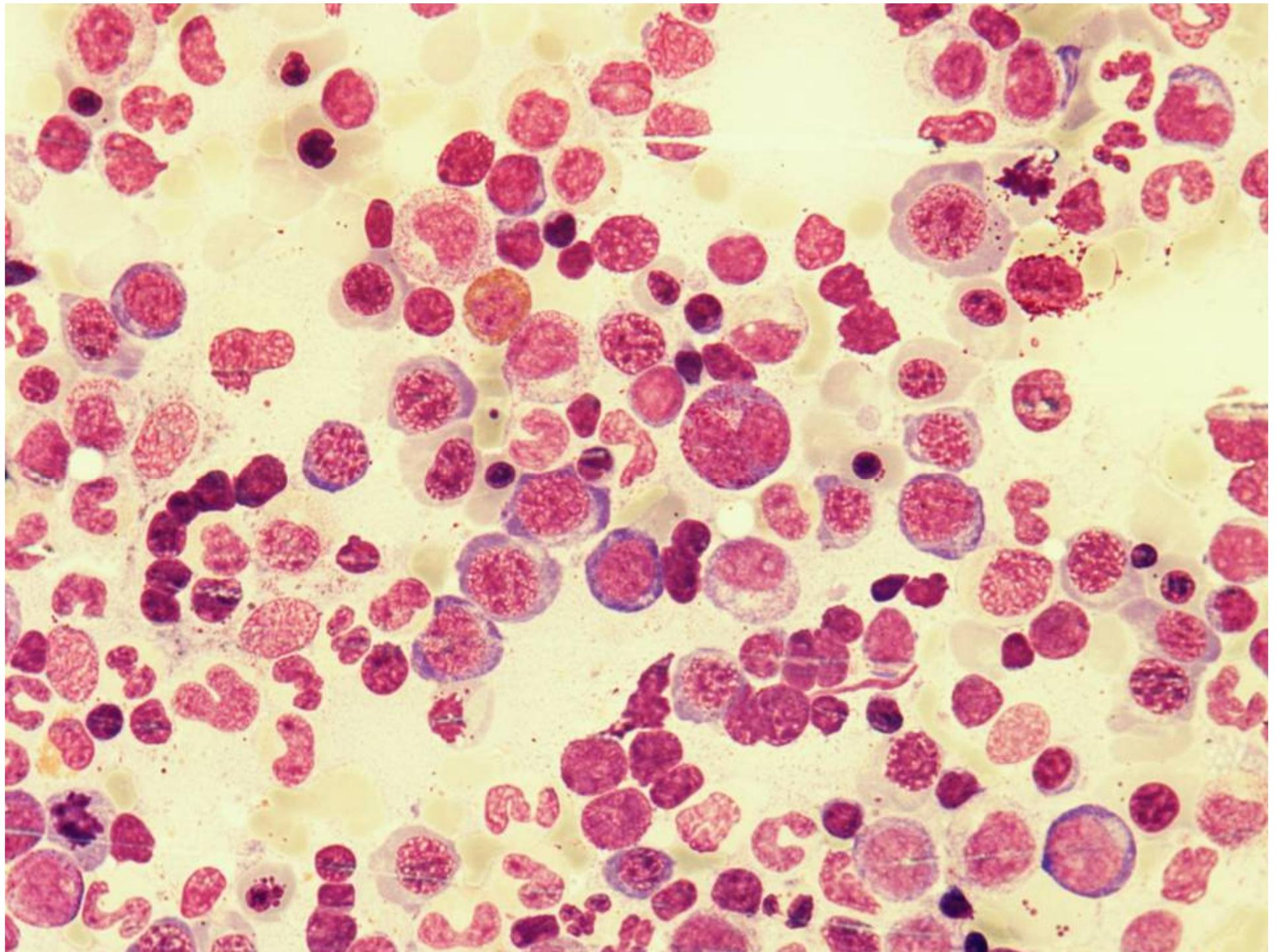
Häufigkeiten von B-Zell-NHL bei Erwachsenen (WHO 2008)

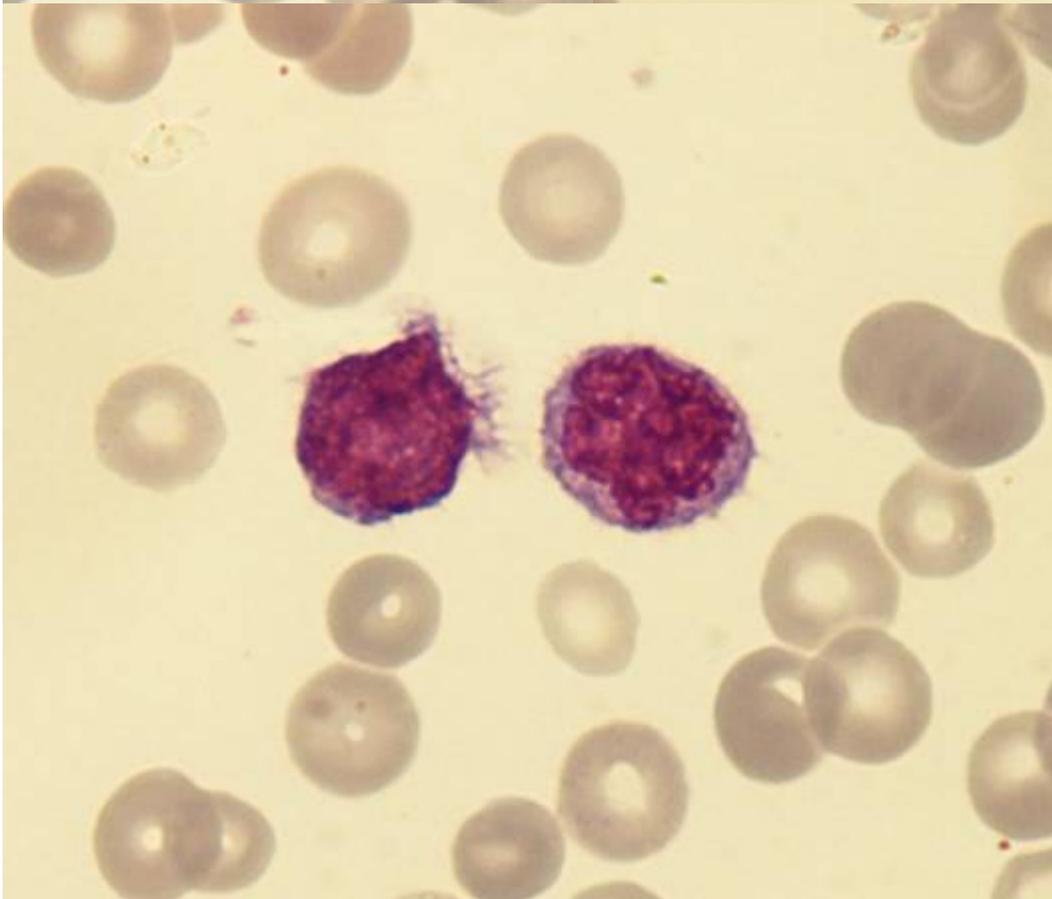
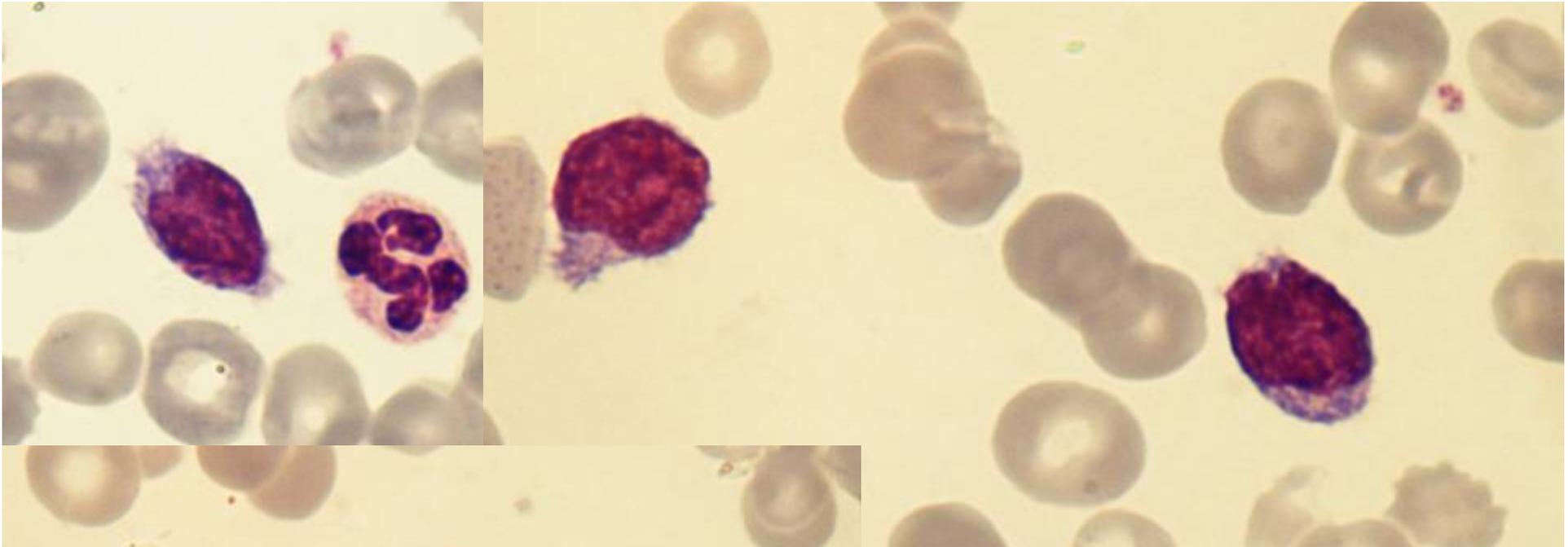


Splenisches B-Zell-Marginalzonen-Lymphom: Charakteristika (WHO 2008)

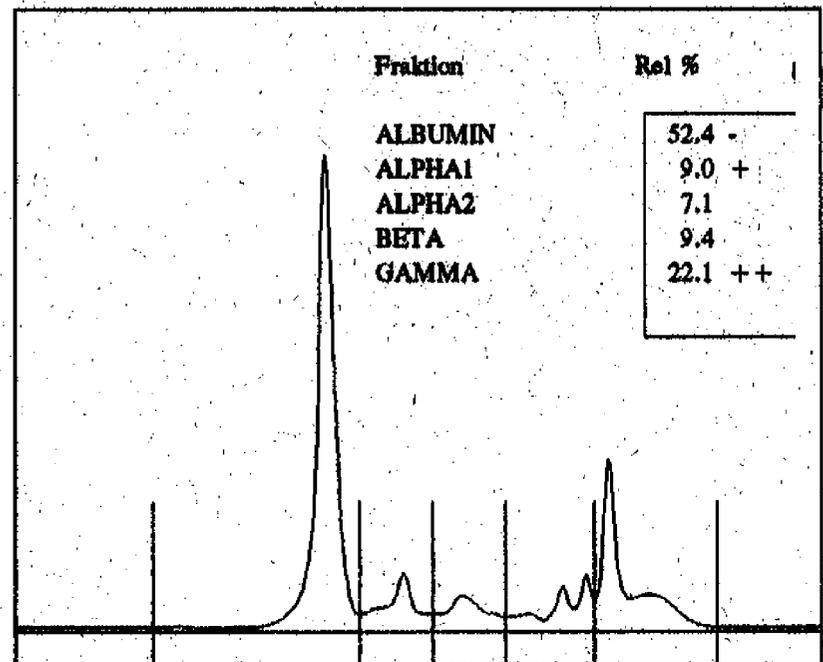
- Epidemiologie: selten, <2% der Lymphome, Patienten meist >50 J
- Atiologie: ggf. Assoziation mit Hepatitis C => Cryoglobulinämie
- Befall: Milz, Lk des Milzhilus, Knochenmark, oft mit Ausschwemmung ins periphere Blut, Leberbefall möglich; periphere Lk meist nicht betroffen
- Klinische Merkmale: Splenomegalie, manchmal mit Autoimmunthrombozytopenie oder Anämie und in unterschiedlichem Maße villösen Lymphozyten im peripheren Blut.
- Etwa 1/3 der Patienten haben ein kleines Paraprotein, Hyperviskosität oder Hypergammaglobulinämie sind jedoch meist nicht vorhanden
- Immunphänotyp: Meist sIgM+, CD20+, CD79a+
CD5-, CD10-, CD23-, CD43-, Annexin-A1-, CD103 meist -
Cyclin D-
- Zytogenetik: 7q Deletionen







Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie



B-Zell-Lymphome und Hepatitis C (Mele 2003)

Type of B-NHL	No. patients	No. HCV ⁺	% HCV ⁺
Diffuse large B-cell lymphoma	205	39	19.0
Burkitt/Burkitt-like lymphoma	10	2	20.0
Mantle cell lymphoma	15	2	13.3
Small lymphocytic lymphoma*	18	2	11.1
Lymphoplasmacytic lymphoma†	13	4	30.8
Follicular lymphoma	79	11	13.9
MALT§ lymphoma	25	3	12.0
Marginal zone B-cell lymphoma‡	15	4	26.6
Unspecified B-cell lymphoma	20	3	15.0
Total	400	70	17.5

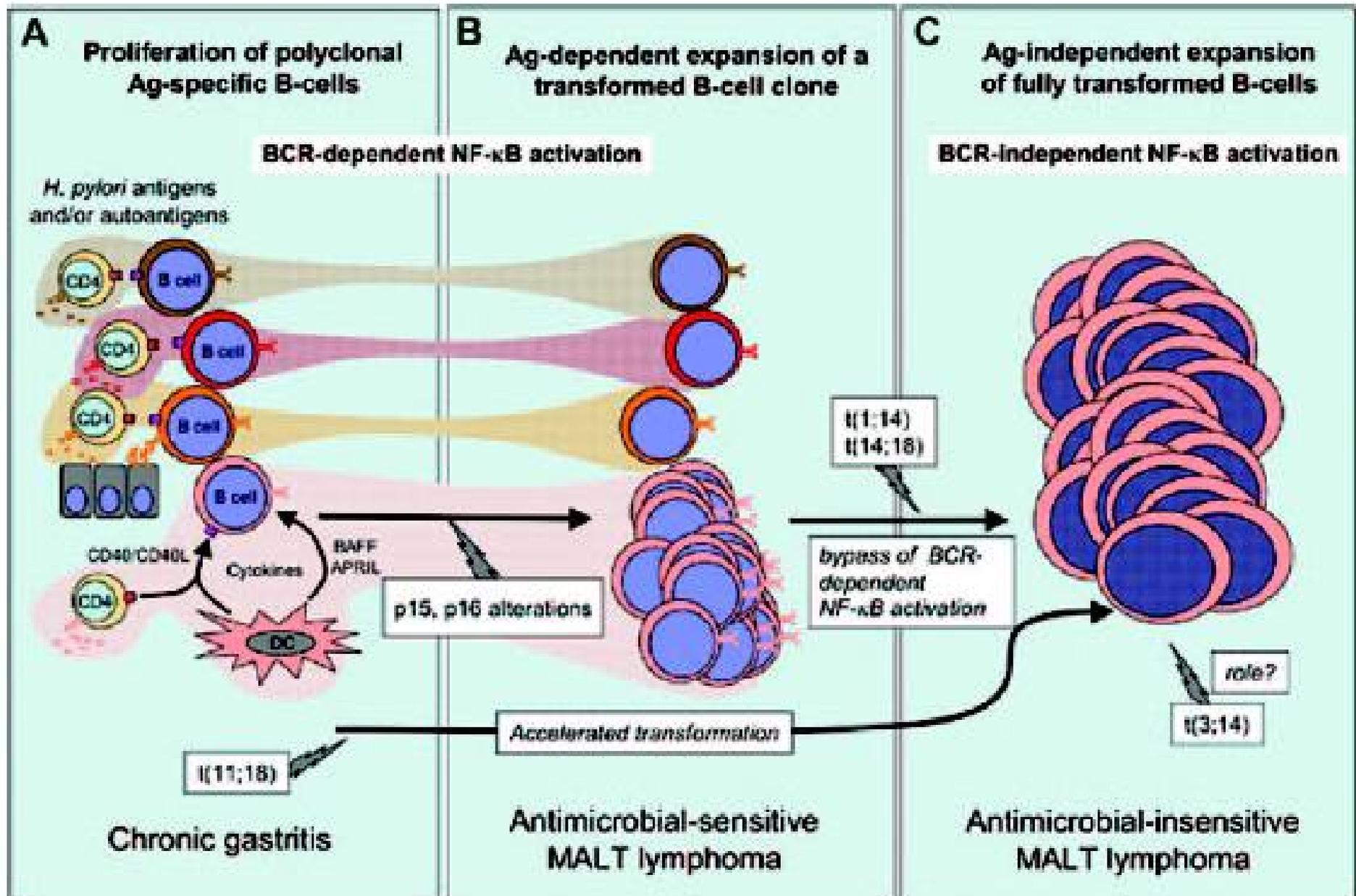
*Excludes B-cell chronic lymphocytic leukemia and prolymphocytic leukemia.

†Includes Waldenström macroglobulinemia.

‡Four nodal, 11 splenic.

§Mucose-associated lymphoid tissue.

Infektionen und Lymphome (Suarez 2006)



Infektionen und Lymphome (Suarez 2006)

Microbial pathogen	World Health Organization (WHO) histologic subtype
Human T-lymphotropic virus 1 (HTLV-1)	Adult T-cell leukemia/lymphoma
Human immunodeficiency virus (HIV)	Hodgkin disease (with EBV)
	Burkitt lymphoma (with or without EBV)
	DLBCL (including primary effusion lymphoma and plasmablastic lymphoma)
	Extranodal MZ lymphoma, MALT-type (rare)
	T-cell lymphoma (rare)
Epstein-Barr virus (EBV)	Hodgkin disease
	Polymorphic PTLD
	Burkitt lymphoma
	Monomorphic PTLD (DLBCL)
	Primary effusion lymphoma (with HHV8)
Human herpesvirus 8/Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (HHV8/KSHV)	Primary effusion lymphoma
	Plasmablastic lymphoma (DLBCL)
	PTLD (rare)
Hepatitis C virus (HCV)	SLVL (splenic MZ lymphoma)
	Other marginal zone lymphoma
	DLBCL
<i>Helicobacter pylori</i>	Gastric MALT lymphoma (extranodal MZ lymphoma, MALT-type)
<i>Campylobacter jejuni</i>	IPSID (extranodal MZ lymphoma, MALT-type)
<i>Borrelia burgdorferi</i>	Primary cutaneous B-cell lymphoma (various WHO subtypes including extranodal MZ lymphoma, MALT-type)
<i>Chlamydia psittaci</i>	Ocular adnexal lymphoma (extranodal MZ lymphoma, MALT-type)

DLBCL indicates diffuse large B-cell lymphoma; MZ, marginal zone; MALT, mucosa-associated lymphoid tissue; PTLD, posttransplantation lymphoproliferative disorder; SLVL, splenic lymphoma with villous lymphocytes; and IPSID, immunoproliferative small intestinal disease.

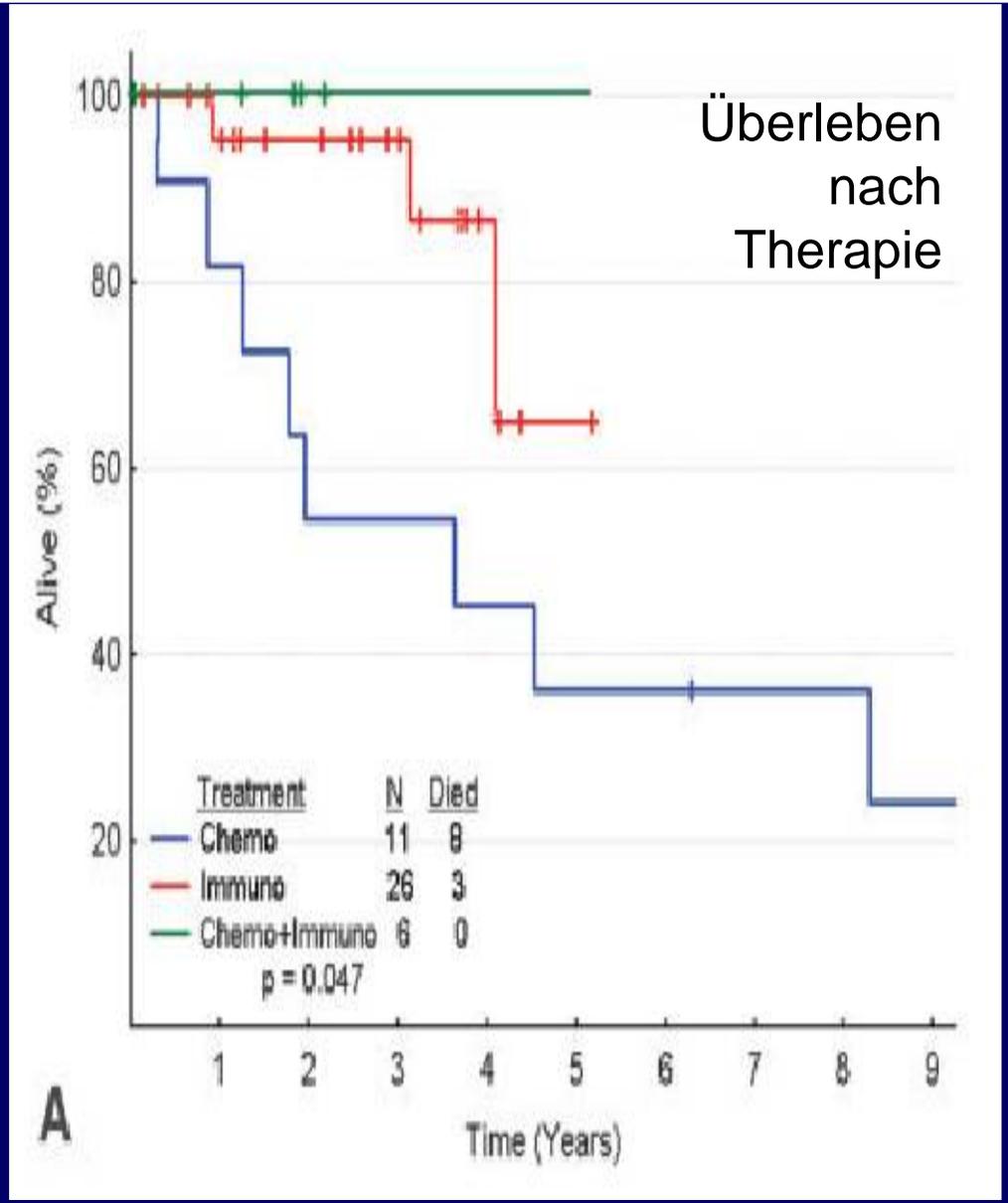
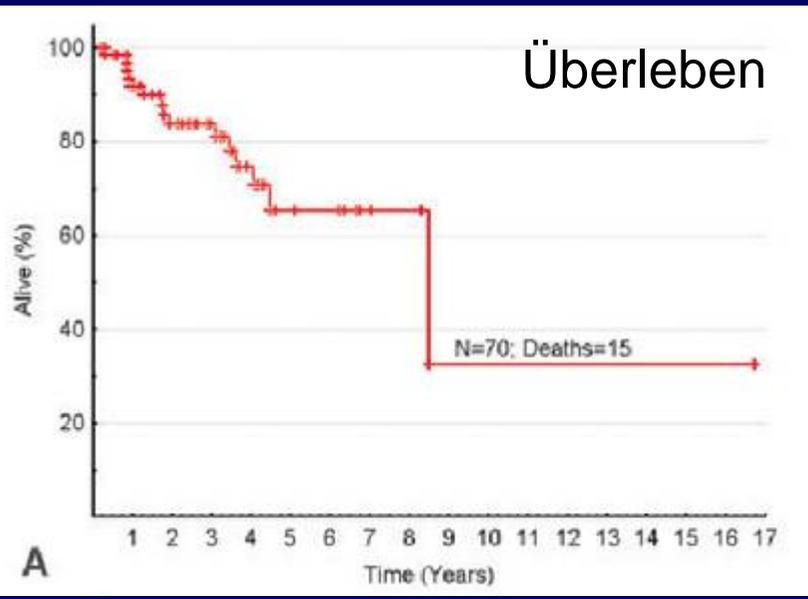
Splenisches B-Zell-Marginalzonen-Lymphom: Therapie

Erfahrungen spärlich, nur kleine Fallserien

- Viele Patienten sind asymptomatisch:
keine Zytopenien und moderate Splenomegalie
1. Option watch and wait
Mittlere Zeit bis zum Progress bei 4 Jahren
 2. Option Splenektomie nach vorheriger Impfung
Gutes Ansprechen mit mittl. Zeit zum Progress 4 Jahre
 3. Option Chemotherapie
Alkylantien (Chlorambucil) mit etwa 40% Ansprechen
CHOP eher nicht empfehlenswert
Fludarabin Monotherapie mit hohen Ansprechquoten
Deoxycoformicin und 2-CDA ebenfalls effektiv
Randomisierte Studie Fludarabin vs. Clb rekrutiert
(<http://www.waldenstroms.org>)
 4. Option Rituximab mit guter Effektivität

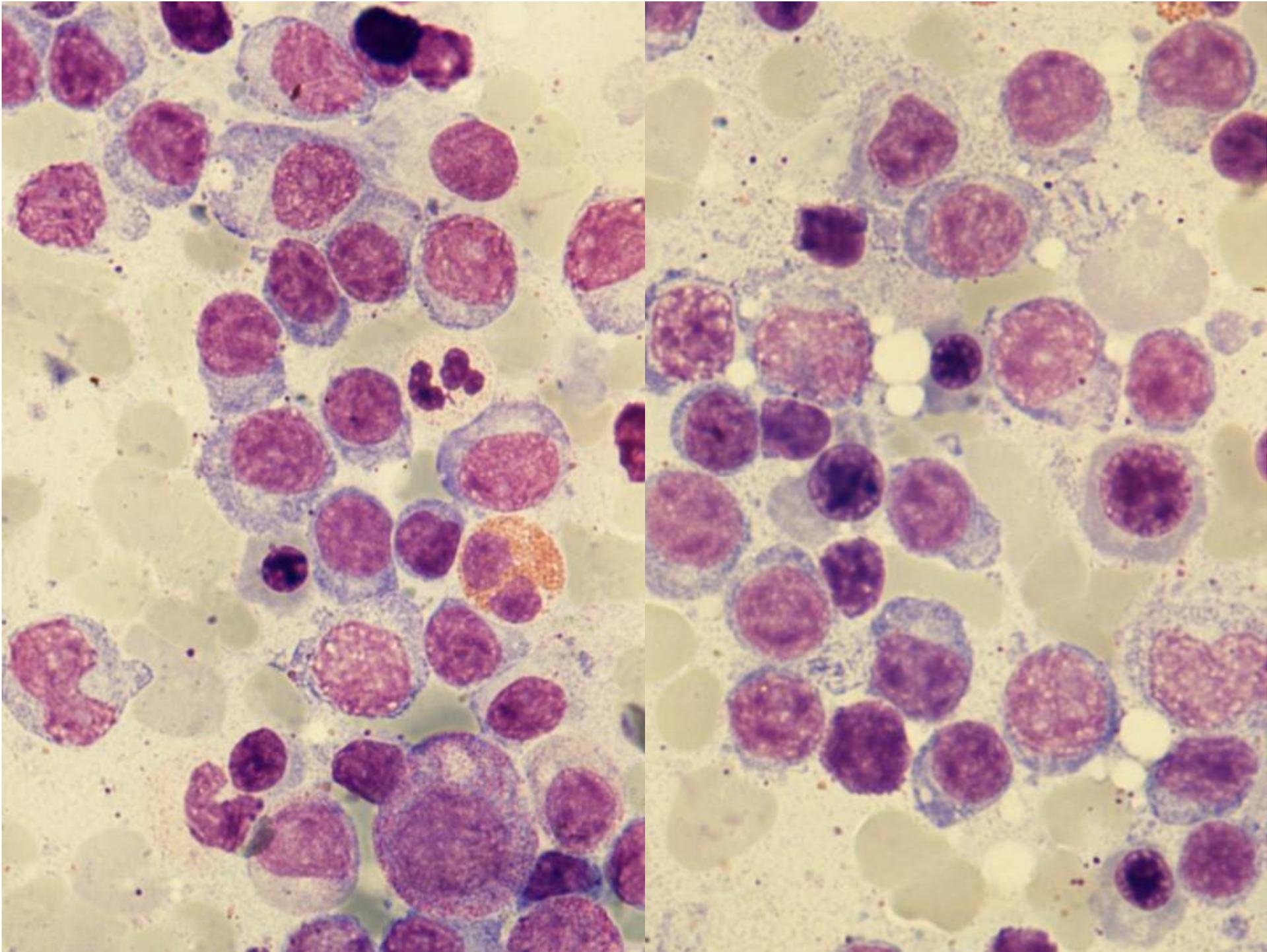
Splenisches B-Zell-Marginalzonen-Lymphom: Therapie (Tsimberidou, MDA 2006)

- 70 Patienten mit SMZL
1995-2004 MDA Houston
- 43 Pat. wurden behandelt
26 mit Rituximab
6 mit Rituximab + Chemo
11 allein mit Chemo
- 10 Splenektomien
17 watch and wait

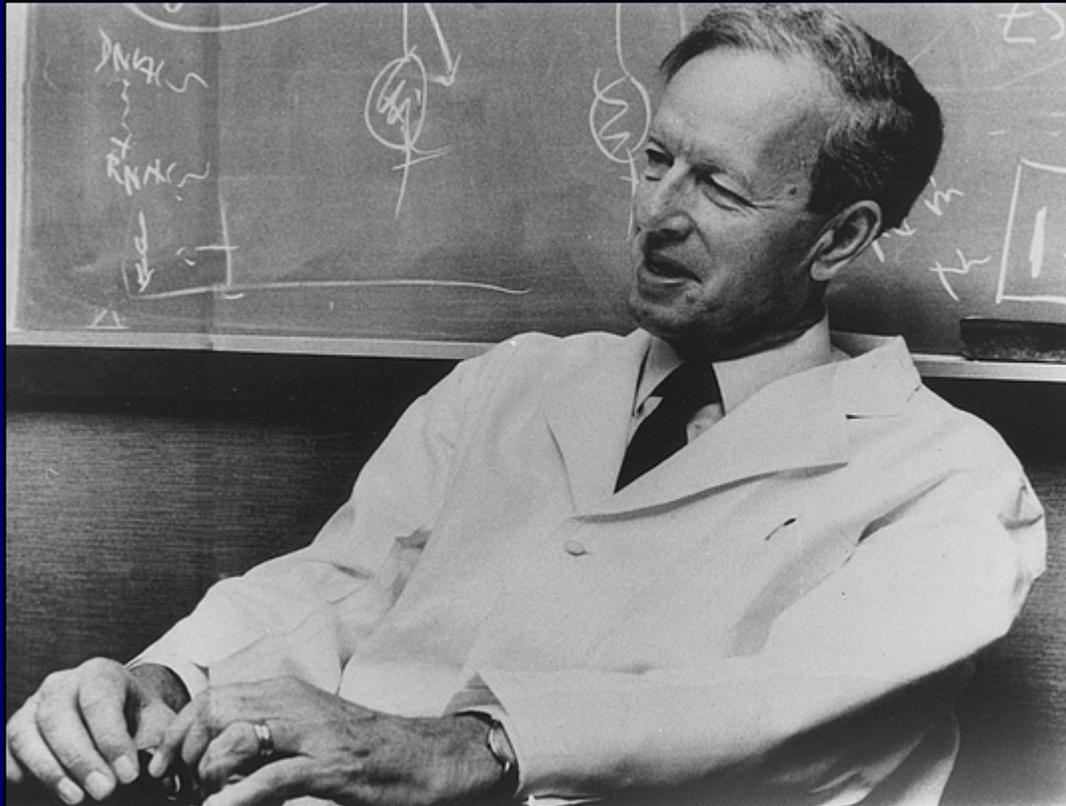


Lymphoplasmazytisches Lymphom: Charakteristika (WHO 2008)

- Neoplasie aus kleinen B-Lymphozyten, plasmazytoiden Lymphozyten und Plasmazellen
- Epidemiologie: selten, 1,4% der Lymphome, Altersmedian bei 60 J
- Ätiologie: Familiäre Exposition in bis zu 20% der Fälle
Assoziation mit Hepatitis C => häufig Cryoglobulinämie
- Befall: Knochenmark, Lymphknoten und extranodaler Befall in einigen Fällen. 15-30% Splenomegalie, Hepatomegalie
- Klinische Merkmale: Schwäche, Abgeschlagenheit, Anämie
In den meisten Fällen IgM Paraprotein
Autoimmunphänomene, Neuropathie, Hyperviskosität
- Immunphänotyp: Meist sIgG+, sIgM+, CD19+, CD20+, CD22+,
CD79a+, oft CD25+, oft CD38+
CD5-, CD10-, CD23-, CD103 -
- Zytogenetik: keine spezifischen Aberrationen

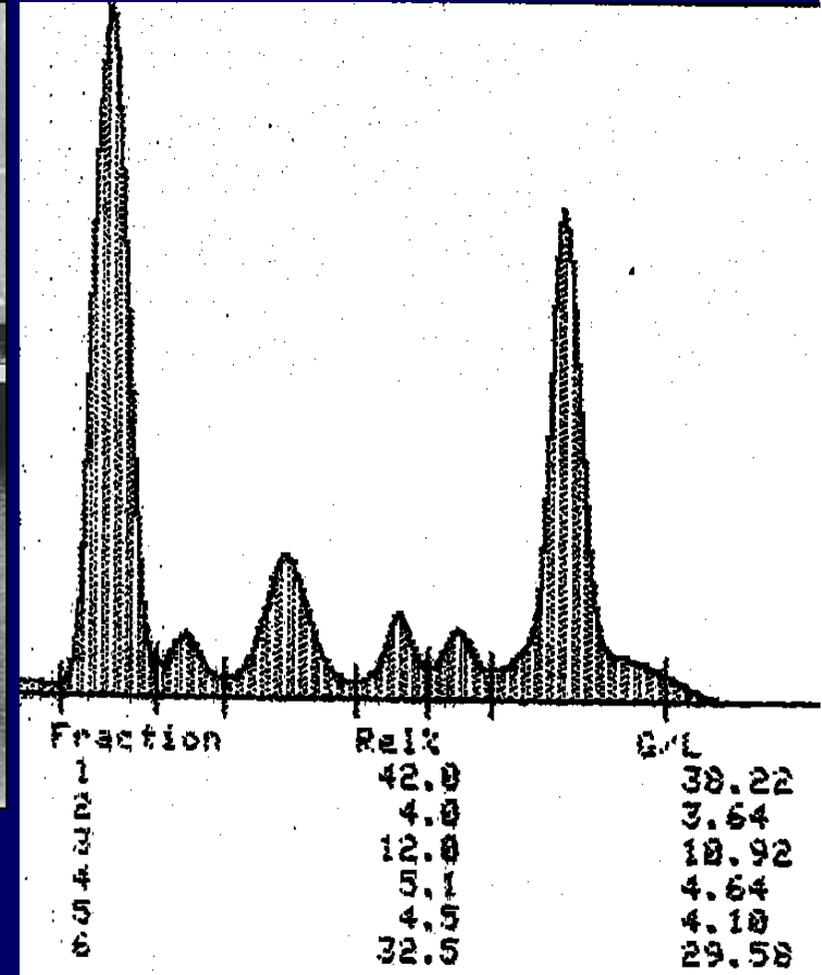


M. Waldenström



Jan Gösta Waldenström,

* 17. April 1906 in Stockholm, † 1. Dezember 1996



Incipient myelomatosis or essential hyperglobulinemia with
fibrinogenopenia - a new syndrome?

(Acta Med Scand 1944;177:216)

Cryoglobulinämie



M. Waldenström, Internationaler Prognose-Score

	Risk		
	Low	Intermediate	High
Age > 65 yr	-	+ or	
Hb ≤ 11.5 g/dL	} ≤ 1 factor	} 2 factors	} > 2 factors
Platelet ≤ 100 × 10 ⁹ /L			
β2m > 3 mg/L			
IgM > 70 g/L			
N (%)	158 (27)	223 (38)	206 (35)
Survival at 5 yr (<i>P</i> < 0.001)	87%	68%	36%

Hb, hemoglobin; β2m, beta2-microglobulin; N, number of patients; %, percentage.

M. Waldenström: Therapie

Keine Standard-Therapie,
keine Zulassungen durch EMEA und FDA

1. Linientherapie

Chlorambucil	(ORR 31-92%)
oder Fludarabin (meist 5 Tage) bzw. 2CDA	(ORR 40-100%)
oder Rituximab	(ORR 20-50%)
oder eine Kombination dieser Agentien	
CHOP	(ORR 70-94%)

Jedoch kaum Ansprechen mit CR

2. Rezidivtherapie

Wiederholung der Erstlinientherapie,
Gabe andere Erstlinientherapie
Gabe Kombinationschemotherapie
oder Thalidomid
oder autologe Transplantation
oder tox.-red. Allogene Transplantation

M. Waldenström: Kombinationstherapie

Study	Regimen	N	Phase	ORR %
Tam (96)	Fludara/CTX	9	II	88
Tamburini (43)	Fludara/CTX	49	II	78
Weber (32)	Cladribine/CTX	37	II	84
Tam (44)	Fludara/CTX/rituximab	5	II	80
Weber (32)	Cladribine/CTX/rituximab	27	II	94
Hensel (97)	Pentostatin/CTX/rituximab	17	II	90

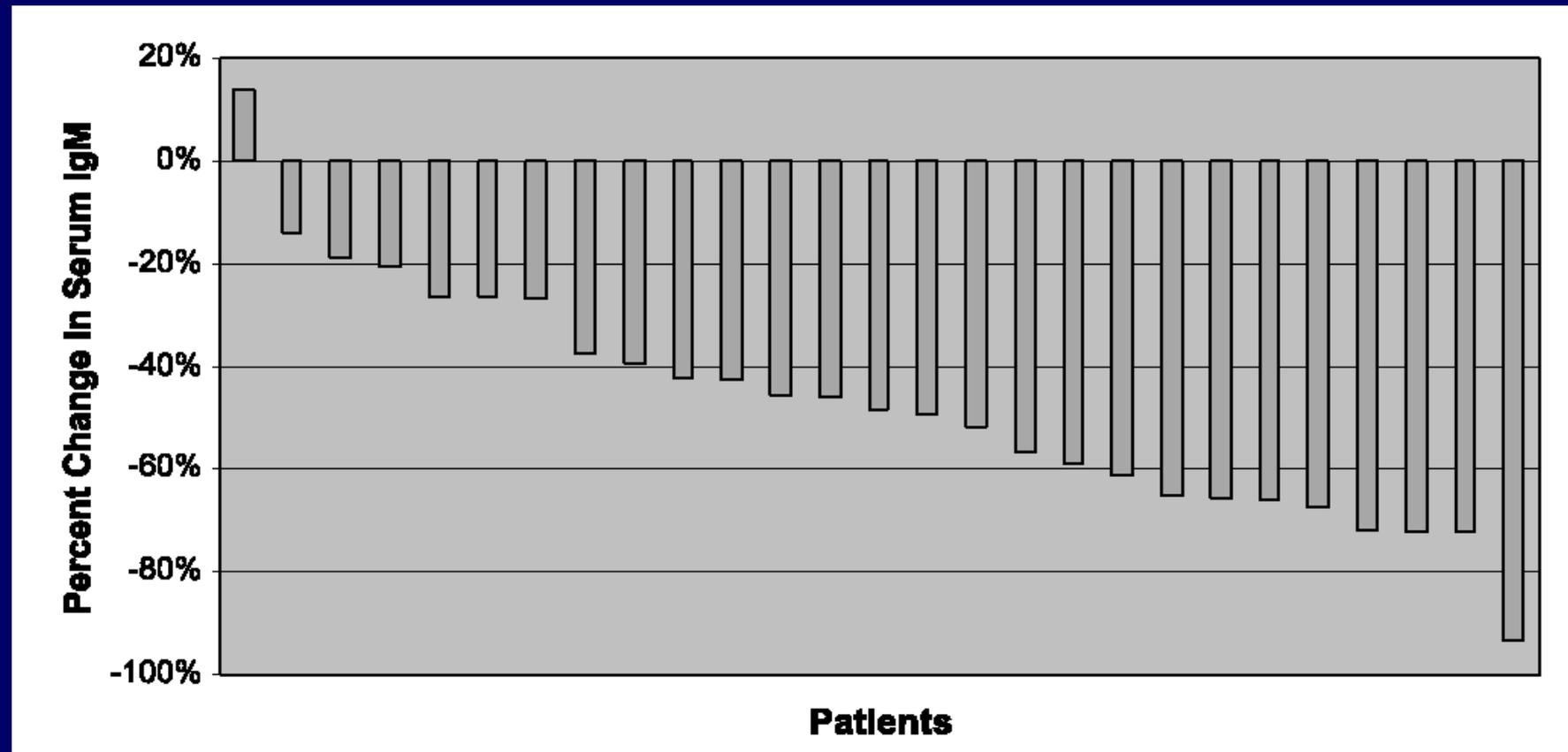
Phase, phase of study; N, number of patients; ORR, overall response rate; CR, complete response; %, percentage.

M. Waldenström: Experimentelle Therapie

- Bortezomib (ORR 78%)
- Bortezomib / Dexamethason
- Andere neuere Proteasom-Inhibitoren
- Thalidomid \pm Rituximab (ORR 25-80%)
- Lenalidomid + Rituximab (Anämie!!)
- Alemtuzumab (Mortalität) (ORR 76%)
- Perifosine (ORR 35%)
- Everolimus wenig aktiv
- Imatinib 400 \Rightarrow 600 mg (Nebenwirkungen!) (ORR 46%)
- Oblimersen Entw. Eingestellt
- Weitere Substanzen in präklinischen Studien

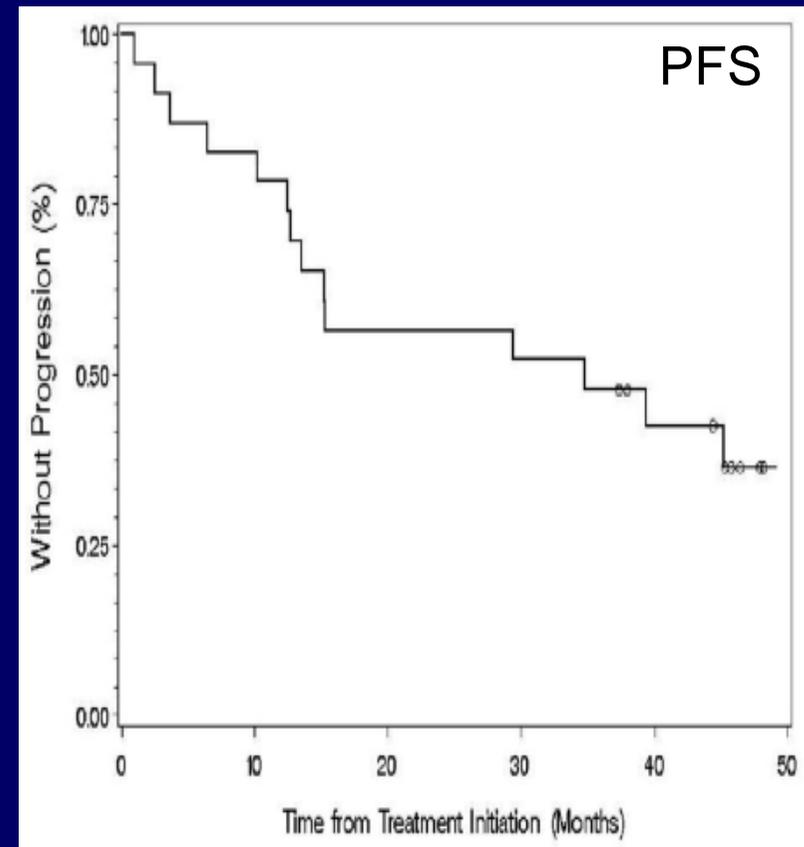
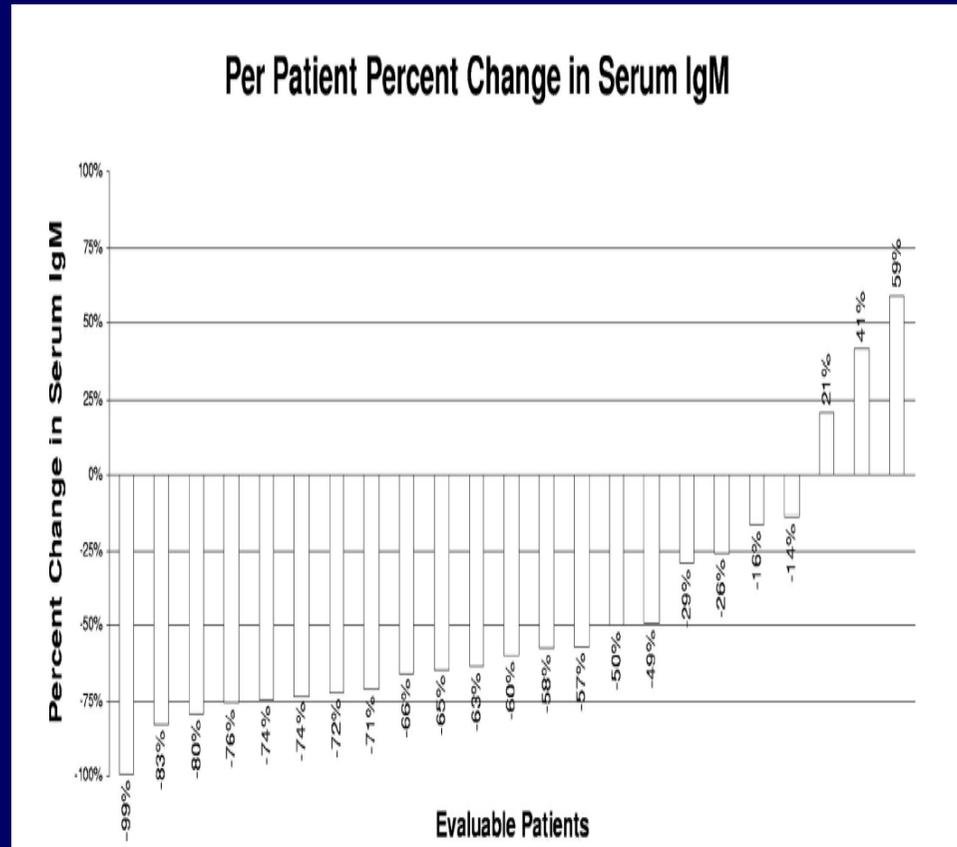
Bortezomib bei M. Waldenström

- 27 Patienten, dabei 26 mit Vortherapie
- Bortezomib 1,3 mg/m² i.v. T 1,4,8,11. Rep. 4 Wo
- 85% ORR, jedoch 22,2% Gr.3/4 sensorische Neuropathie



Thalidomid + Rituximab bei M. Waldenström

- 25 Patienten, dabei 20 ohne Vortherapie
- Thalidomid 200 mg/d 2 Wo, dann 400 mg/d
Rituximab 375 mg/m² Wo 2,3,4,5, 13,14,15,16
- 72% ORR

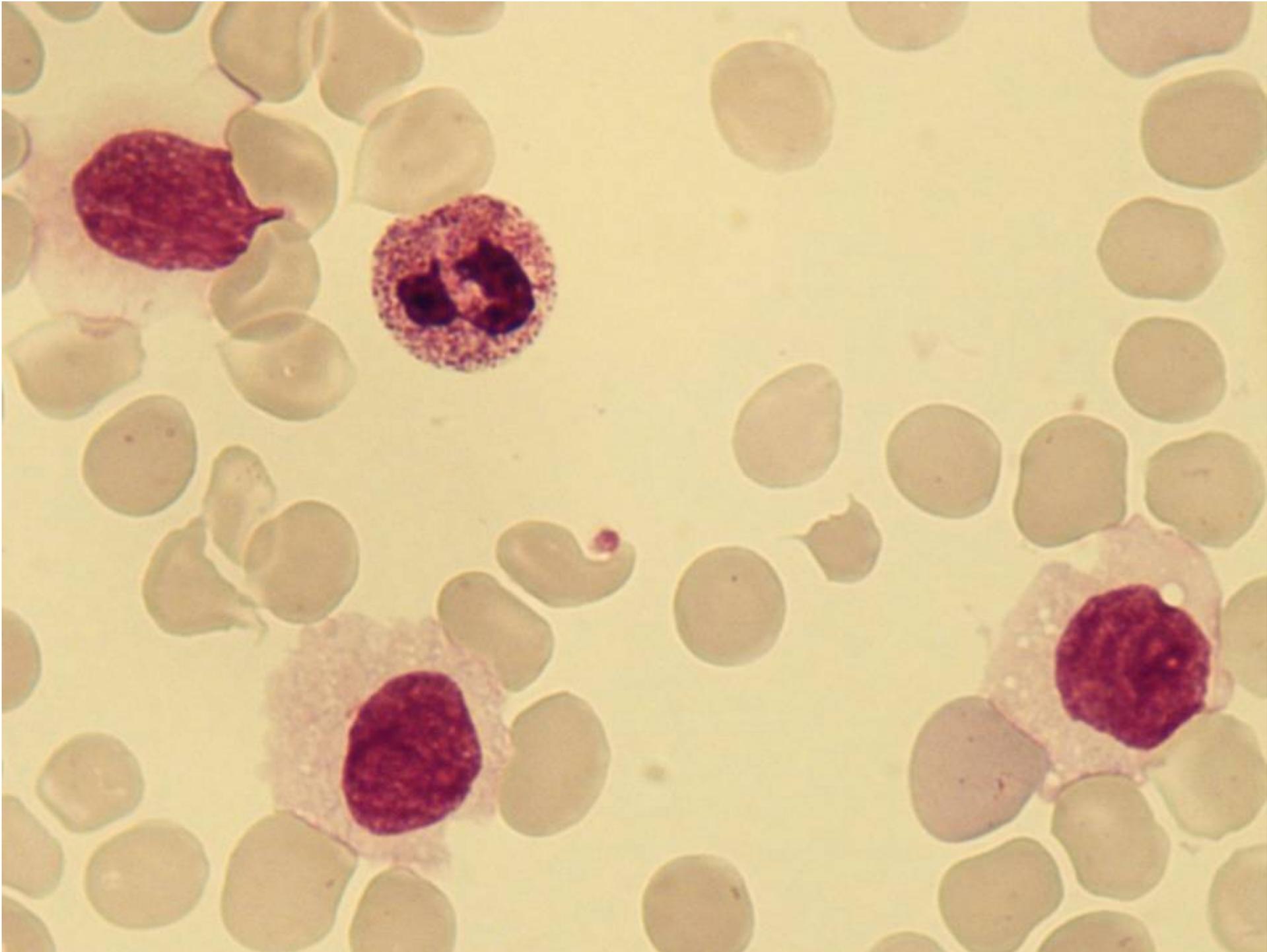


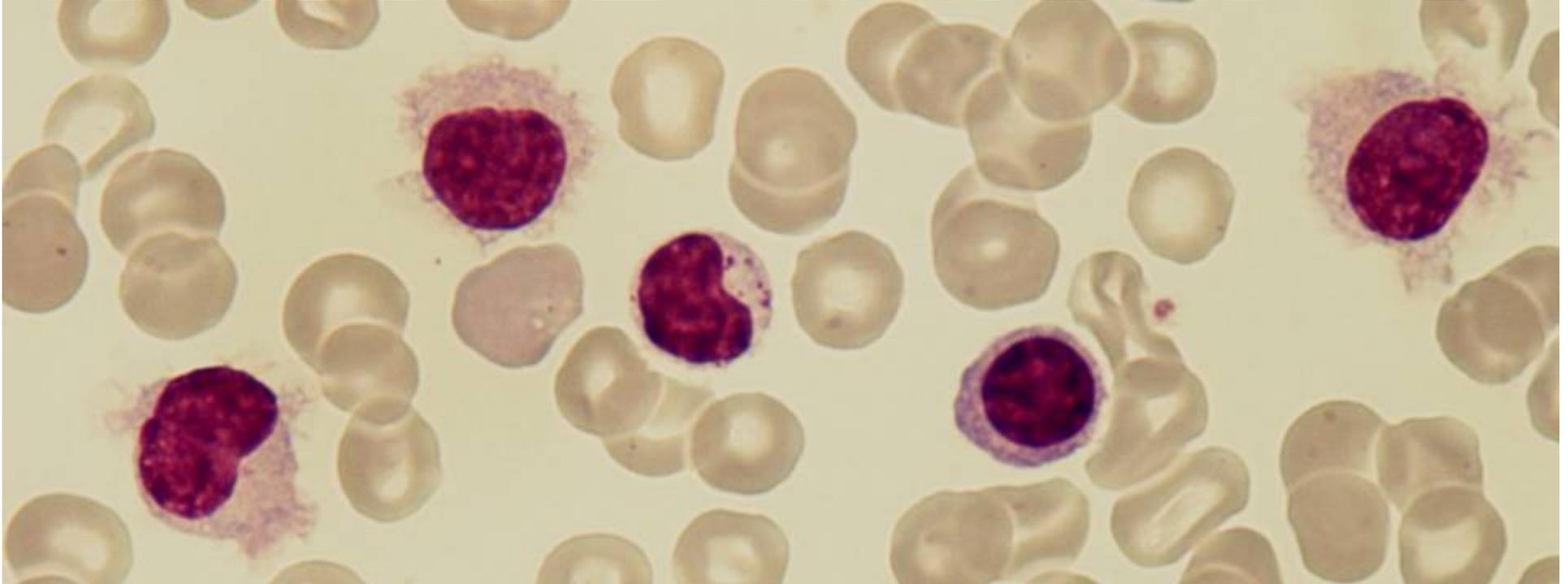
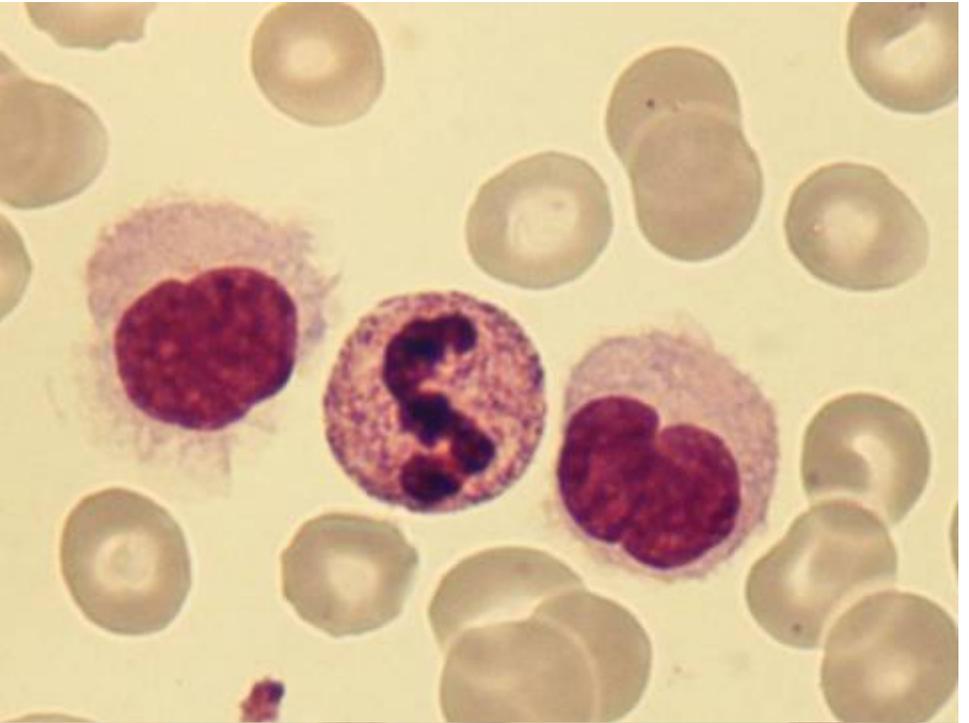
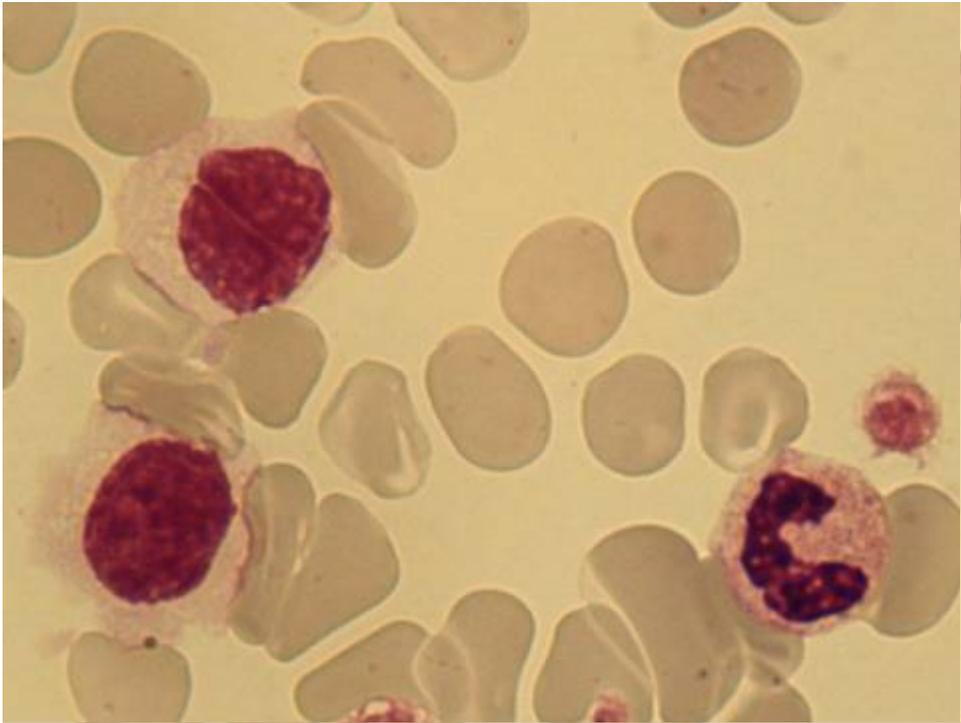
Outcome of patients with WM after transplant

	Allogeneic (26 patients)	Autologous (10 patients)
1-year non-relapse mortality (%)	40	11
3-year PFS (%)	31	65
3-year OS (%)	46	70

Haarzell-Leukämie: Charakteristika (WHO 2008)

- Indolente Neoplasie kleiner reifer B-lymphoider Zellen mit ovoiden Zellkernen und reichlichem Zytoplasma mit haarförmigen Ausläufern
- Epidemiologie: selten, 2% der Lymphome, Altersmedian bei 50 J
Männer : Frauen = 5 : 1
- Befall: vor allem Knochenmark und Milz, typischerweise nur wenige zirkulierende Zellen. Monozytopenie! TRAP positiv
Knochenmarkfibrose (Retikulinfaserfibrose)
- Klinische Merkmale: Schwäche, Abgeschlagenheit, Schmerzen linkes oberes Abdomen. Splenomegalie und Panzytopenie
- Immunphänotyp: slg+, CD20+, CD22+, CD11c+, CD103+, CD25+, CD123+, t-bet+, Annexin A1+, DBA44+, FMC-7+, Cyclin D+ (schwach); CD5-, CD10-
- Zytogenetik: keine spezifischen Aberrationen





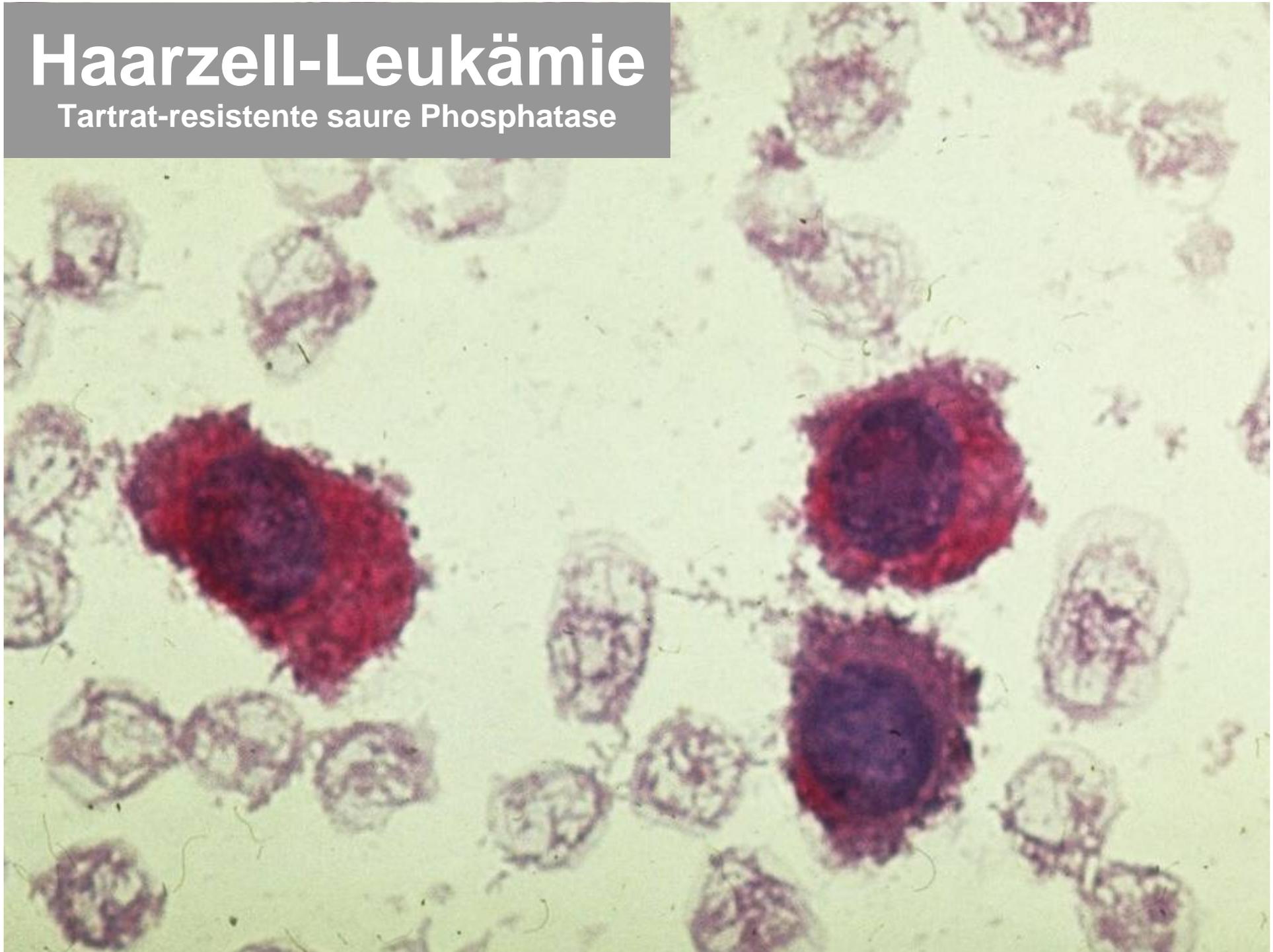
Haarzell-Leukämie

Cave: Morphologie im KM-Ausstrich



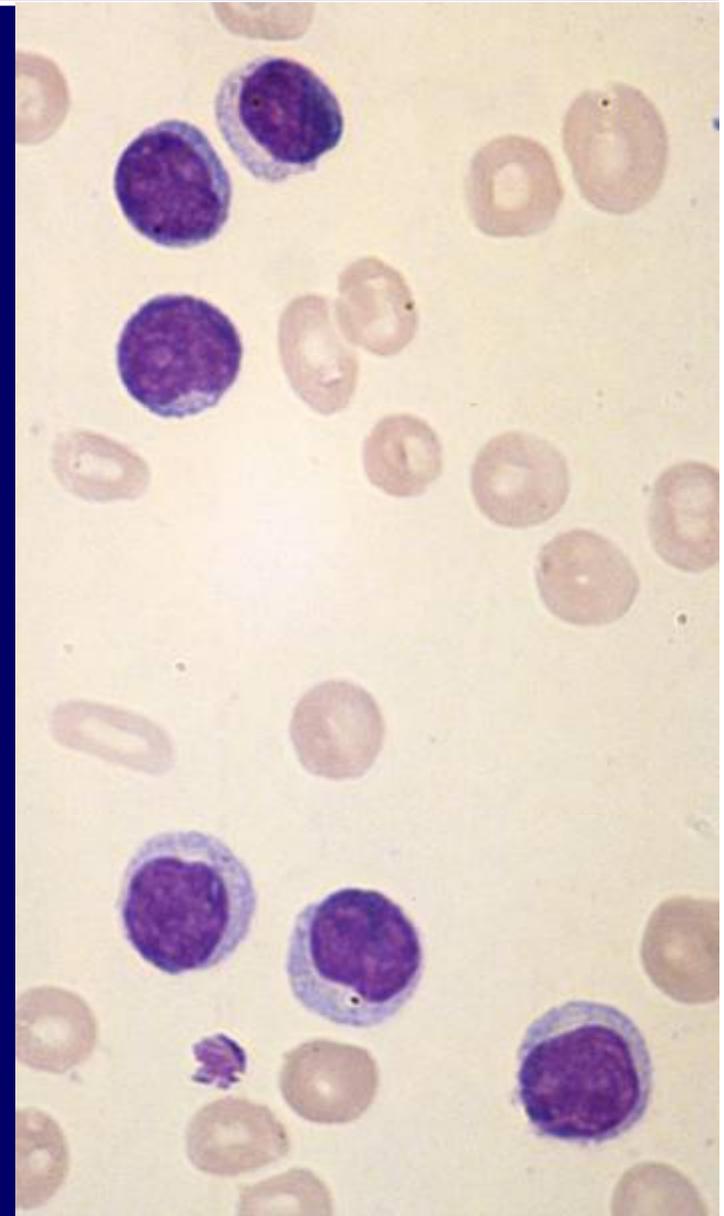
Haarzell-Leukämie

Tartrat-resistente saure Phosphatase



Variante der Haarzell-Leukämie: Charakteristika (WHO 2008)

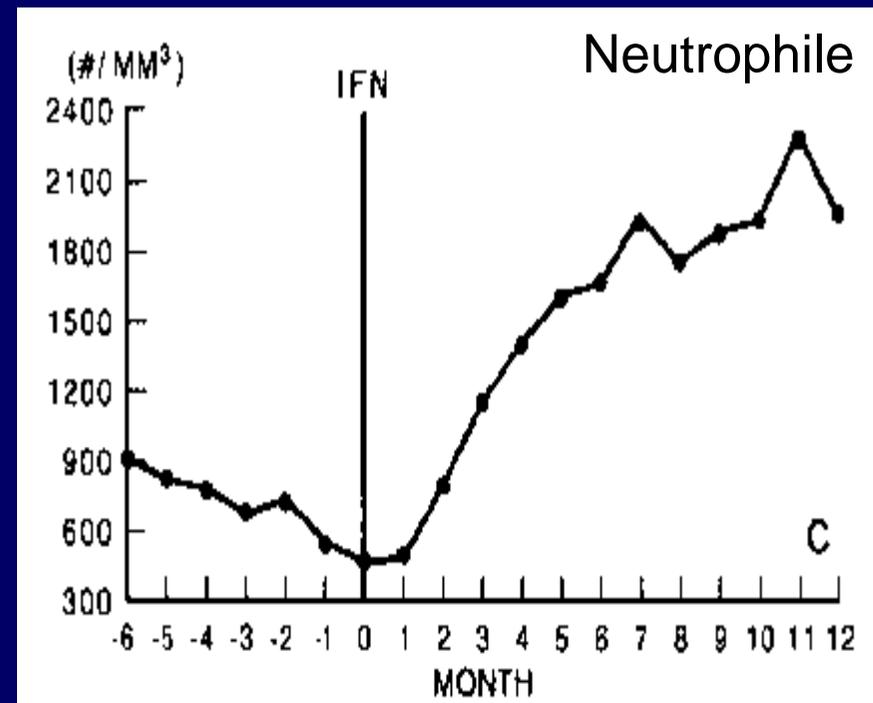
- Ähnlich der klassischen HZL, jedoch Leukozytose (bei 35.000 / μ l), mehr blastär anmutende Zellkerne, keine Monopenie
- Varianter Immunphänotyp: CD25-, Annexin-1 neg, TRAP negativ, CD123-
- Fehlendes Ansprechen auf 2-CDA oder IFN
- Dennoch indolenter Verlauf, langes Überleben
- Rituximab effektiv
- Befall: vor allem Knochenmark und Milz
- Zytogenetik: Keine Charakteristika



Haarzell-Leukämie: Therapie mit Interferon

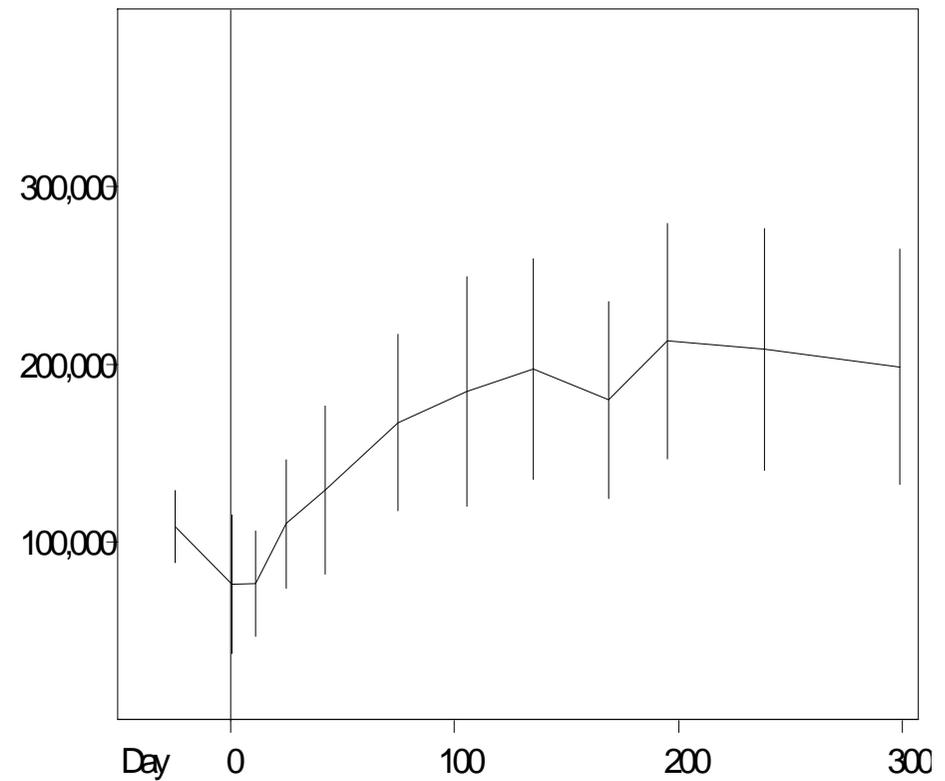
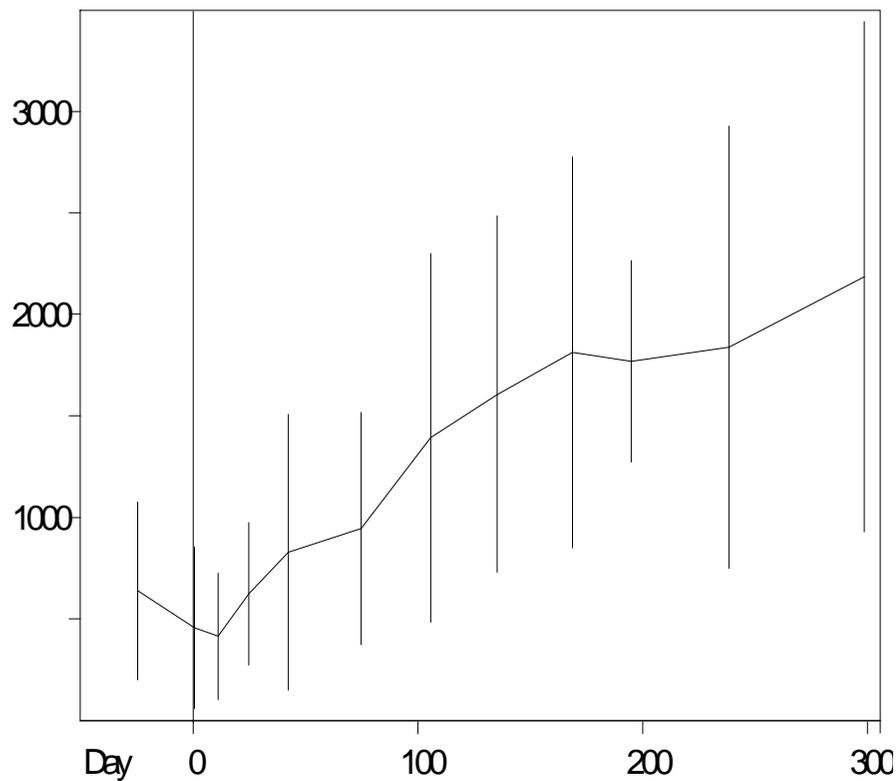
- Quesada 1984
7 Patienten mit HZL mit tgl. 3 Mio E Leukozyteninterferon
3 CR, 4 PR
- Golomb 1986
64 Patienten mit HZL mit 3x2 Mio E IFN A 2 A / Woche

Response	No. of Patients	Percent
CR	3	5
PR	45	70
Pathologic	17	26
Hematologic	28	44
MR	9	14
NR	3	5
Deaths	3	5
Dropout	1	1
Total	64	100



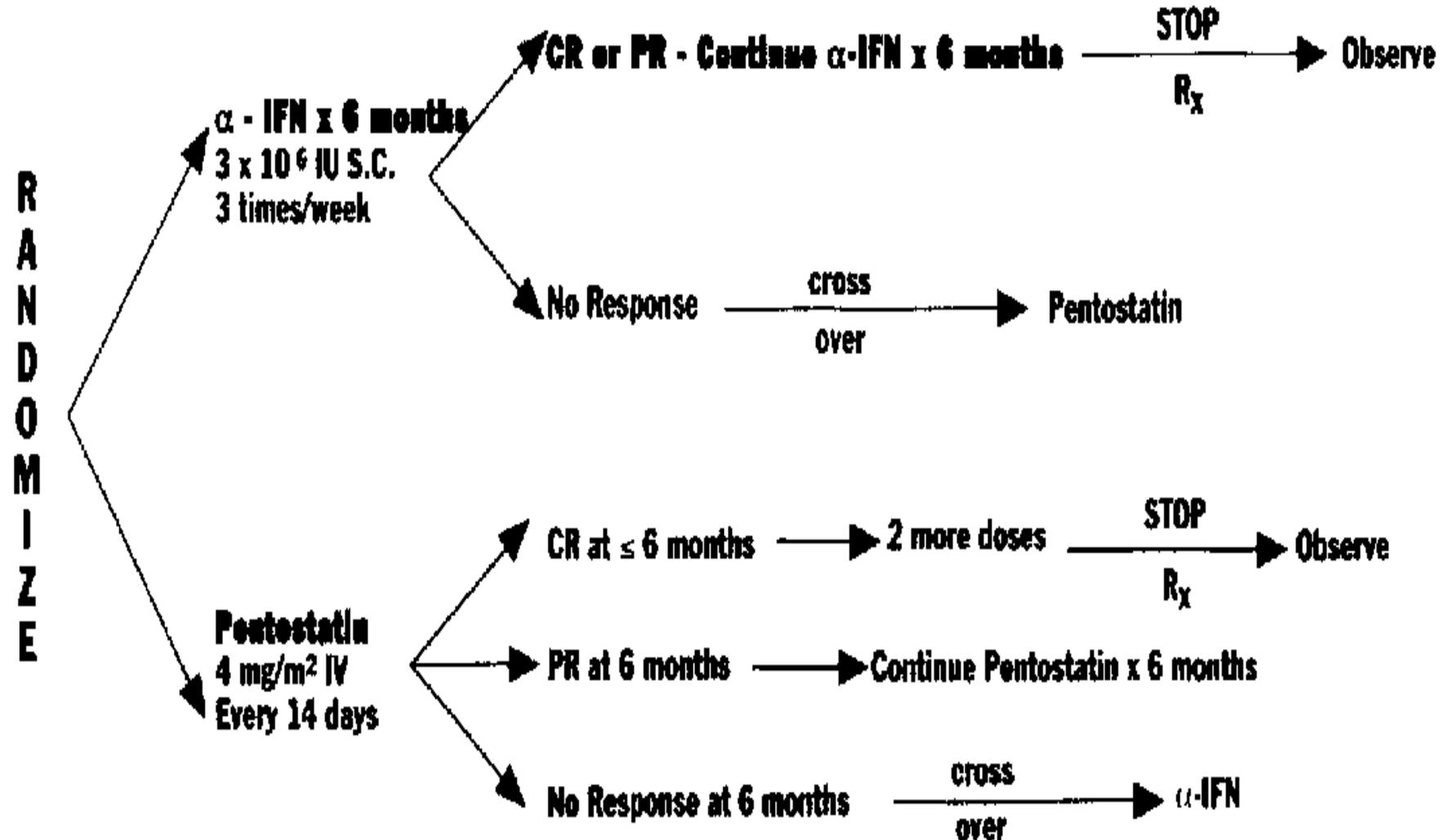
Haarzell-Leukämie: IFN Therapie

IFN alpha 2 b 3 x 1 Mio E/Woche s.c.



Verlauf von Neutrophilen und Thrombozyten

Haarzell-Leukämie: randomisierte Therapie mit Deoxycycoformicin vs. Interferon alpha (Grever 1995)

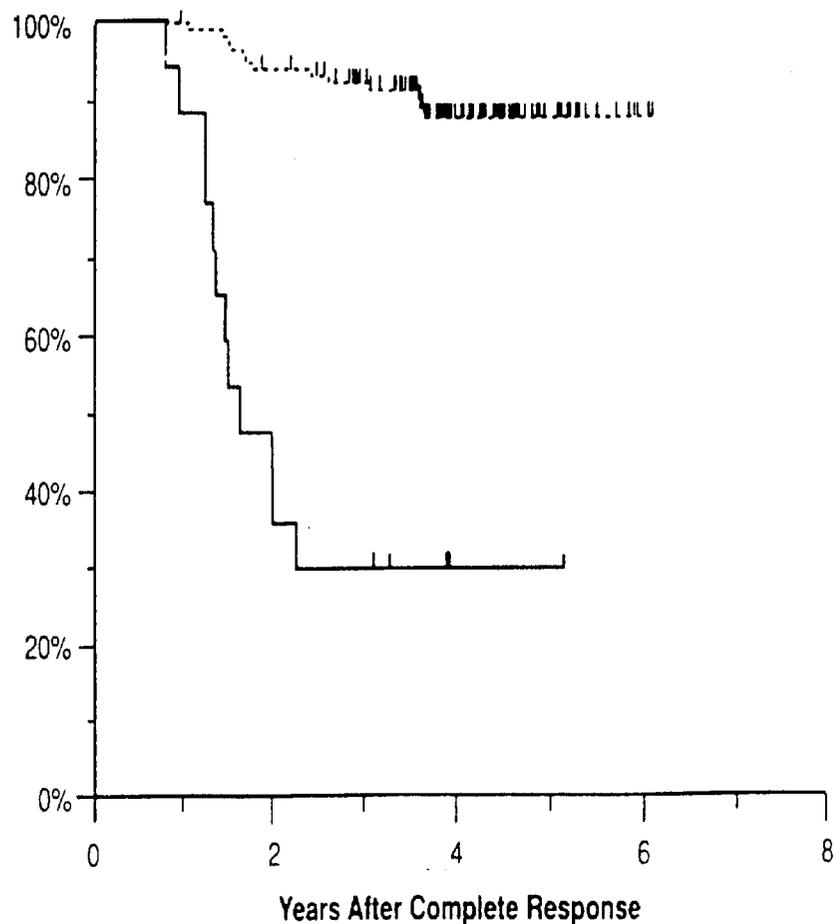


Haarzell-Leukämie: randomisierte Therapie mit Deoxycycoformicin vs. Interferon alpha (Grever 1995)

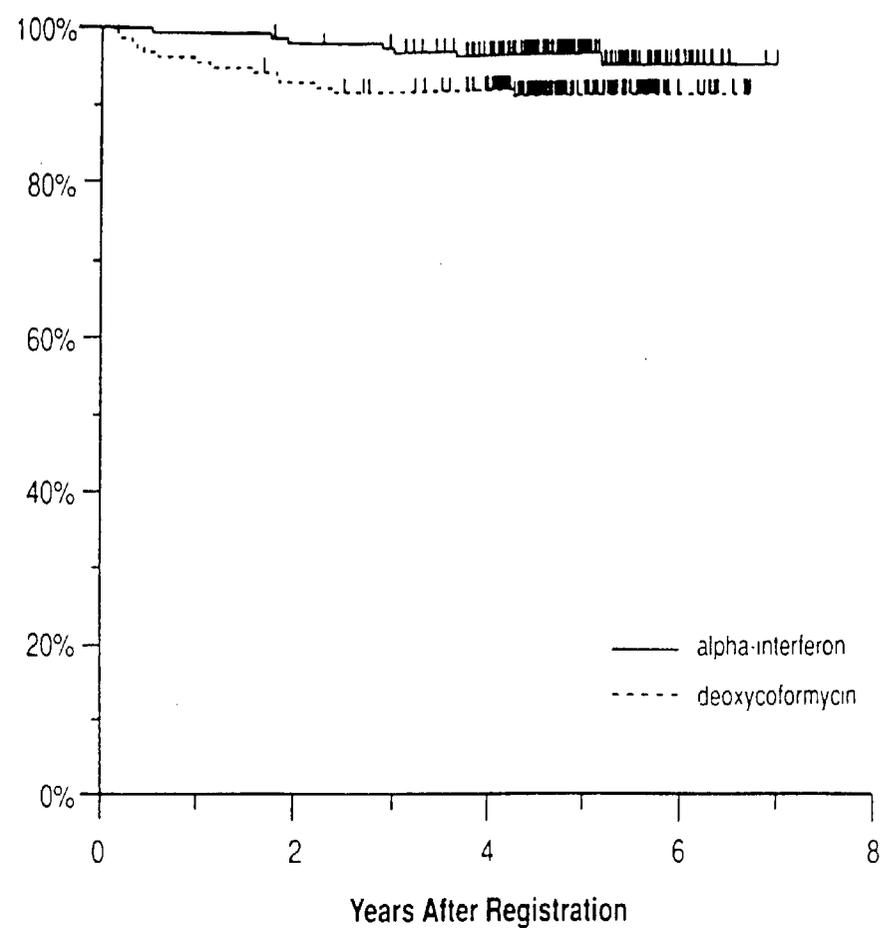
Response Variable	Interferon		Pentostatin	
	No.	%	No.	%
Response to initial induction therapy				
Complete response	17	11	117	76
Partial response	43	27	4	3
Unconfirmed response	18	11	13	8
Stable/no response	65	41	7	5
Increasing disease	3	2	0	0
Early death	0	0	3	2
Assessment inadequate	13	8	10	6
Total	159	100	154	100

Haarzell-Leukämie: randomisierte Therapie mit Deoxycycoformicin vs. Interferon alpha (Grever 1995)

Rezidivfreies Überleben



Gesamt Überleben



Haarzell-Leukämie: randomisierte Therapie mit Deoxycycoformicin vs. Interferon alpha (Flinn 2000)

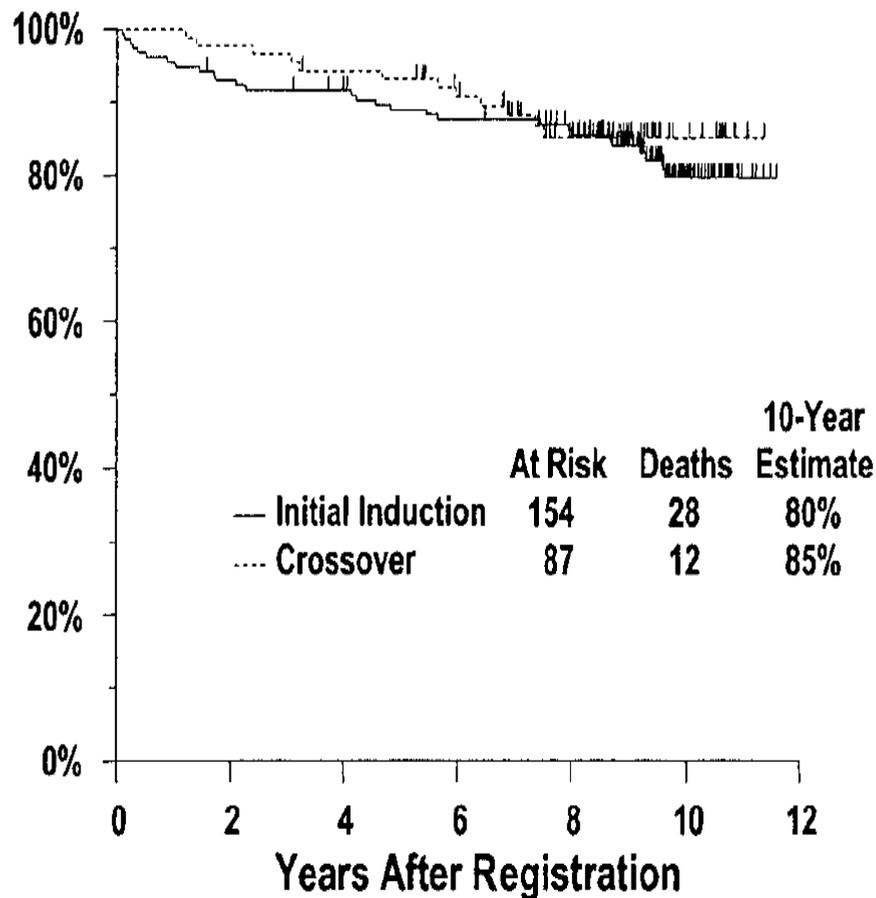
Overall survival probability (95% CI)

	Initial pentostatin	Crossed over	Combined
Overall survival	N = 154	N = 87	N = 241
5-year	89% (84-94)	93% (88-98)	90% (87-94)
10-year	80% (73-87)	85% (77-93)	81% (75-86)
Relapse-free survival	N = 117	N = 56	N = 173
5-year	86% (80-92)	84% (74-94)	85% (80-91)
10-year	66%(55-78)	69% (56-82)	67% (58-76)

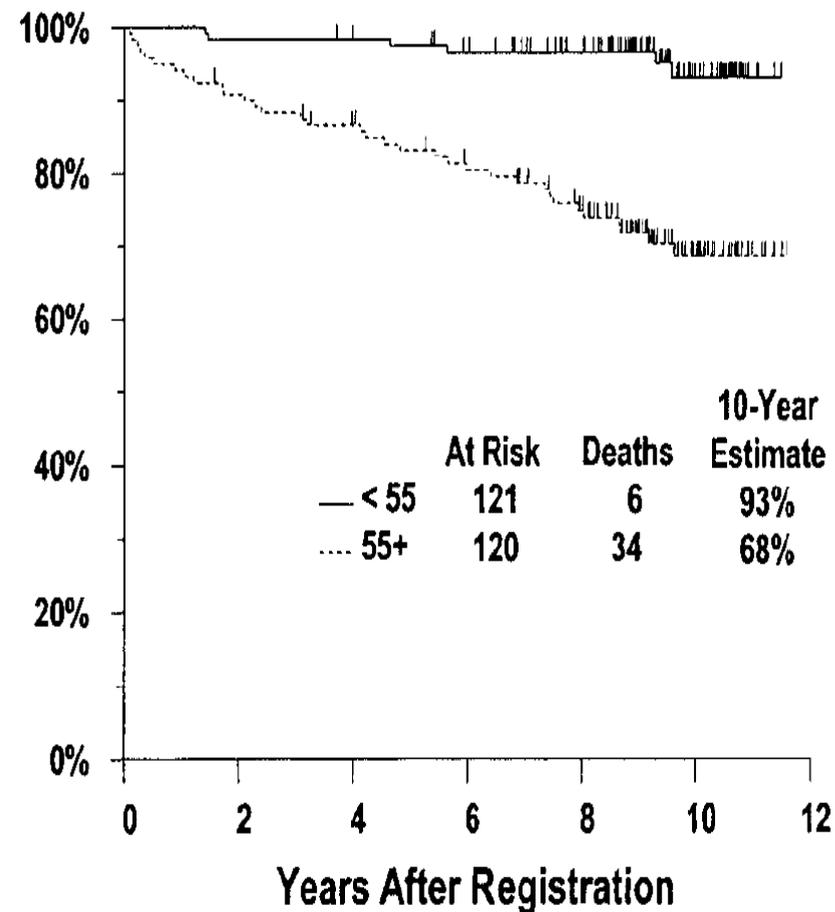
CI indicates confidence interval.

Haarzell-Leukämie: randomisierte Therapie mit Deoxycycoformicin vs. Interferon alpha (Flinn 2000)

Overall Survival by Phase of Treatment



Overall Survival by Age



Haarzell-Leukämie: randomisierte Therapie mit Deoxycycoformicin vs. Interferon alpha (Flinn 2000)

Cause of death	No. of patients
Infection (as primary or contributing cause)	6
Subsequent malignancy	15
Lung cancer	5
Lymphoma	3
Other*	5
Not specified	2
Hairy cell leukemia	2
Cardiopulmonary	5
Cerebrovascular accident	3
Unknown	7
Other†	2
Total	40

* Includes one each of myeloma, melanoma, and colorectal, prostate, and bladder/prostate cancer.

† Includes one each of emphysema and hepatorenal disease.

HCL

Initial Treatment

2-CdA: Responses

Investigators	No. of Patients	Responses %		
		Complete	Partial	Minor or None
Saven et al.	349	319	22	8
Estey et al.	46	36	5	5
Juliusson et al.	16	12	0	4
Hoffman et al.	49	37	12	0
Tallman et al.	50	40	9	1
Dearden et al.	45	38	7	0
Total	555	482 (87%)	55 (10%)	18 (3%)

17

2-CdA

- Standard dose: 0.085-0.1 mg/kg/day IV by continuous infusion x7 days

HCL

2-CdA: Alternate Dosing Schedules

- HCL

Investigator	Route	Dose	No. of Pts.	Response %		
				CR	PR	MR/NR
Juliusson et al <i>JCO</i> 13:989, 1995	SQ	0.085 mg/kg/day x 7 days	73	81	15	4
Lauria et al <i>Blood</i> 89: 1838, 1998	IV	0.15 mg/kg/wk x 6 weeks	25	76	24	0
Robak et al <i>Blood</i> 109:3672, 2007	IV	0.12 mg/kg/day over 2 hrs x 5 days	62	76	19	5
		0.12 mg/kg/wk over 2 hrs x 6 weeks	54	72	19	9

- CLL

0.25 mg/kg/day orally x 5 days, q 28 days
Juliusson et al. *JCO* 14:2160, 1996

HCL

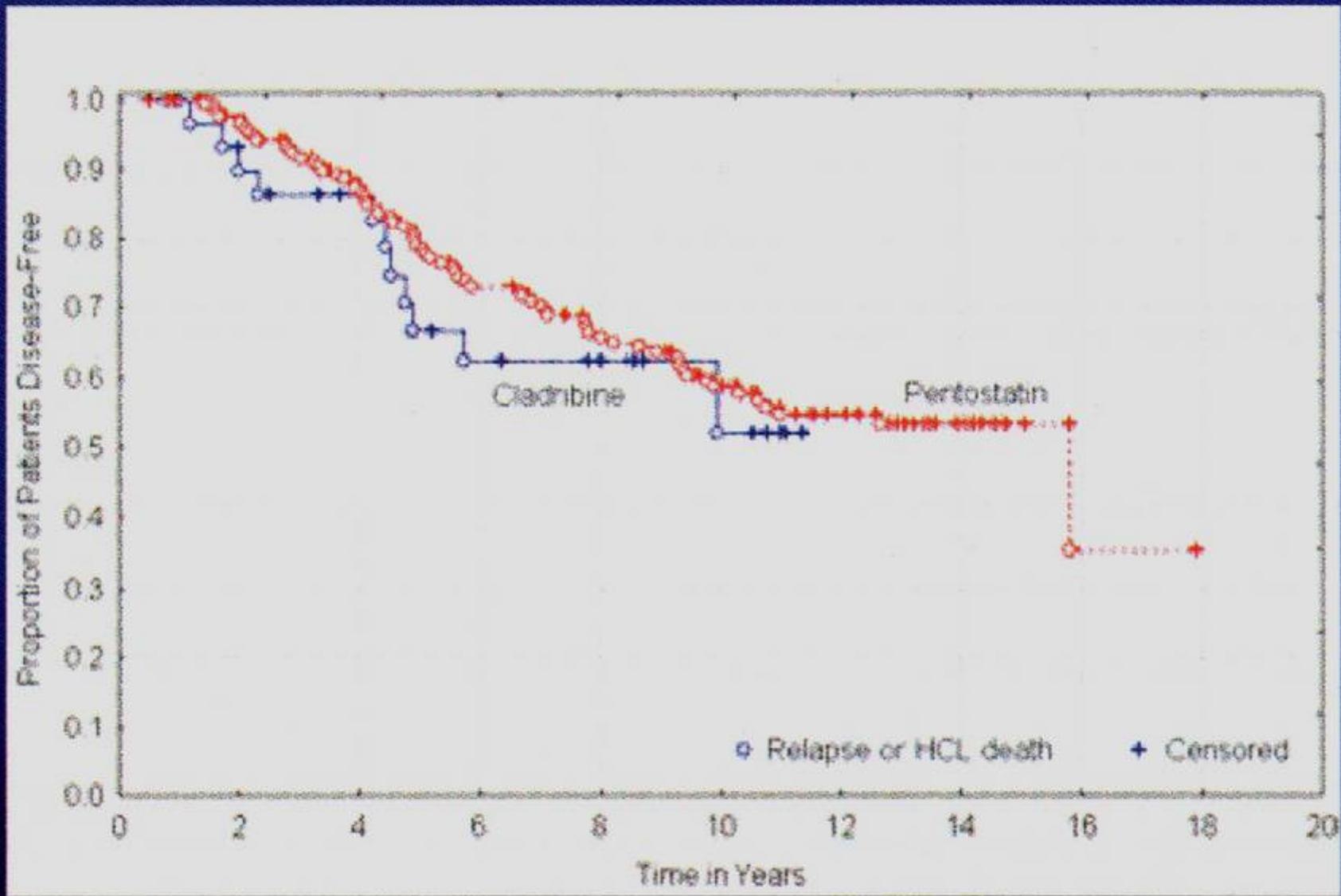
2-CdA: Relapses

Updated Scripps Clinic Experience

207 patients with ≥ 7 yrs. of follow-up:

- 76 (37%) pts. relapsed after 1st course of 2-CdA
 - 67 (88%) pts. prior CR
 - 9 (12%) pts. prior PR
- Median time to 1st relapse after 1st course of 2-CdA
= 42 months (range, 8-118 months) for all responders

PFS After First Line Therapy



Else et al, Cancer 2005

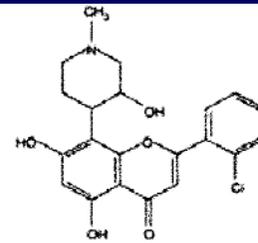
HCL

Eradication of MRD after 2-CdA by Rituximab

- 13 pts: cladribine (5.6 mg/m²/day IV over 2 hrs x 5 days), followed 28 days later by rituximab (375 mg/m²/wk x 8 wks)
- Completion of Cladribine
IHC: 8 pts. 0 to < 1% HCs, 5pts. 1-50% HCs
Flow Cytometry: 11/13 (85%) pts. positive
Consensus Primer PCR: 5/11 (45%) pts. positive
- Completion of Rituximab
All 13 pts. negative
12/13 (92%) pts. negative
11/12 (92%) pts. negative
- Conclusions: Eradication of MRD in HCL is feasible
Unclear if rituximab reduced risk of relapse

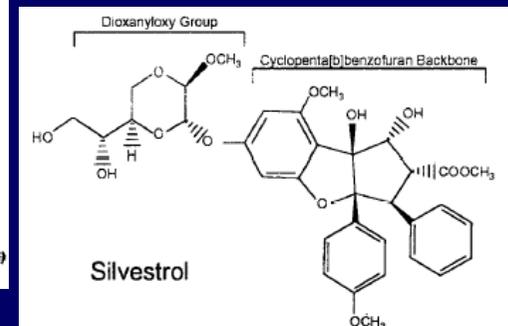
Haarzell-Leukämie: Experimentelle Therapie

- Alemtuzumab (CD52)
- Epratuzumab (CD22)
- Ofatumumab (HuMax CD20)
- BL22 (Immunotoxin)
- Flavopiridol
- Silvestrol



Flavopiridol [MW 438]

(-)-*cis*-5,7-dihydroxy-2-(2-chlorophenyl)-8-[4-(2-hydroxy-1-methylpiperidinyl)-4H-1-benzopyran-4-on, NSC 649890, L86-8275



Silvestrol

Response to Second- and Third-Line Therapy

Response	Second line (%)		Third line (%)	
	Pentostatin (n=16)	Cladribine (n=45)	Pentostatin (n=4)	Cladribine (n=7)
CR	63	71	75	29
PR	31	29	25	71
ORR	94	100	100	100

HCL

Relapsed or Refractory HCL

Treatment Algorithm

