

Update Lymphome

Von der Molekularpathologie zur zielgerichteten Therapie

Lymphome werden gemäss ihrer Ursprungszelle klassifiziert und stellen das maligne Pendant einer physiologischen Entwicklungsstufe dar. Die jährliche Inzidenz maligner Lymphome schwankt in Abhängigkeit der Entität zum Teil stark und beträgt in Summe 19,7 Fälle pro 100 000 Personen mit einer jährlichen Zunahme von 0,5%. Im Gegensatz dazu nimmt die Sterblichkeit seit der Jahrtausendwende um ca. 2,7% pro Jahr ab und erlaubt damit ein durchschnittliches 5-Jahresüberleben von knapp 70%. Bezogen auf die Schweiz ist mit ca. 1740 Neuerkrankungen pro Jahr zu rechnen (www.nicer.org).



Lymphomes sont classés en fonction de leur cellule d'origine et représentent la contrepartie maligne d'un stade physiologique du développement. L'incidence annuelle des lymphomes malins varie en fonction de l'entité en partie considérablement et s'élève à un total de 19,7 cas pour 100 000 personnes avec une augmentation annuelle de 0,5%. En revanche, le taux de mortalité est en baisse depuis le début du siècle, d'environ 2,7% par an, ce qui permet un taux de survie à 5 ans en moyenne de près de 70%. En ce qui concerne la Suisse, environ 1740 nouveaux cas sont attendus chaque année (www.nicer.org).

Die Lymphom-Einteilung ist komplex, da Lymphozyten physiologisch Immunfunktionen wahrnehmen, die sowohl nach Linie als auch nach Differenzierungsgrad variieren. Daher basiert die derzeit gültige WHO-Lymphom-Klassifikation von 2016 auf einem internationalen Konsens, der pathomorphologische, genetische und klinische Faktoren berücksichtigt (1). Sie beinhaltet über 30 Lymphomentitäten mit 40 provisorischen oder definitiven reifzelligen B-Zell Neoplasien (siehe Tab. 1 und Tab. 2).

Die vorliegende Arbeit möchte exemplarisch die reifzelligen Lymphome als häufigste Erkrankungsgruppe hervorheben. Gerade an diesen Entitäten lässt sich aufzeigen, wie eng die Verzahnung zwischen Molekularpathologie und therapeutischem Entscheid heutzutage ist.

Aggressive B-Zell Lymphome

Hauptvertreter der aggressiven B-Zell Lymphome ist das *Diffus Grosszellige B Zell Lymphom* (DLBCL) mit seinen Subtypen oder Varianten bzw. provisorischen Kategorien, die gemeinsam einen Anteil von 25–30% aller Lymphomerkrankungen im Erwachsenenalter ausmachen. Die WHO-Klassifikation empfiehlt einen kaskadenartigen Abklärungsalgorithmus und unterteilt DLBCL zunächst in sog. GCB- und non-GCB/ABC-Subtypen (Abb. 1).



Prof. Dr. med. Christoph Renner
Zürich

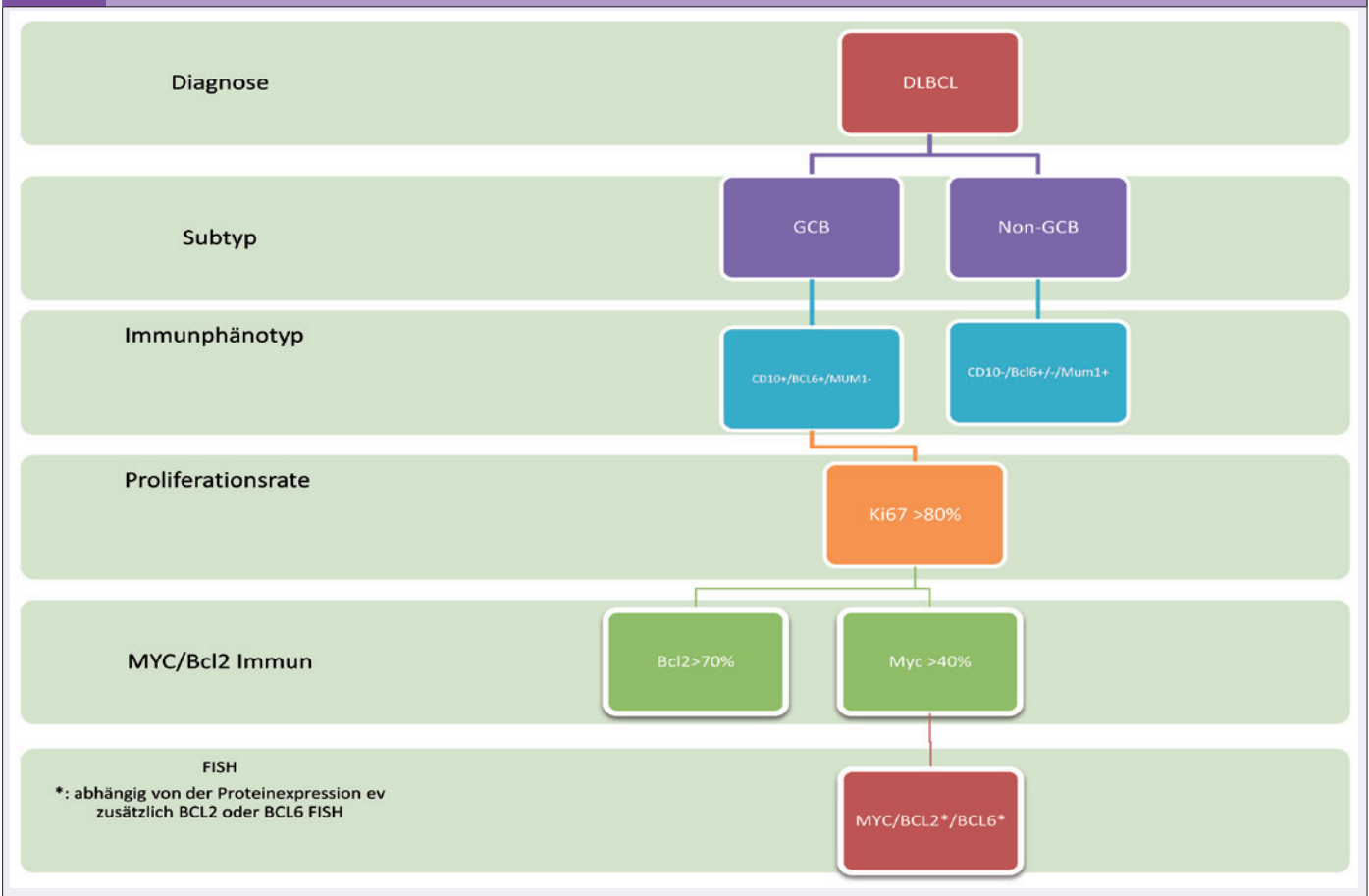


Prof. Dr. med. Marianne Tinguely
Zürich

Beim ABC-Subtyp wird der B-Zell-Rezeptor (BCR) Signalweg stark überaktiviert und es bestand die Hoffnung, dass Moleküle (z.B. Proteasominhibitoren wie Bortezomib) mit gezielter Blockade dieses Signalwegs eine Therapieverbesserung erzielen könnten. Leider konnte in zwei grossen Phase 3 Studien für die Kombination aus Bortezomib + Rituximab (R)-CHOP-21 kein Unterschied zu dem Kontrollarm R-CHOP und auch kein prognostisch relevanter Unterschied zwischen GCB- und ABC-Subtyp belegt werden (2,3). Daher ist zu hoffen, dass andere Moleküle (z.B. BTK Inhibitoren) mit inhibitorischer BCR-Wirkung einen therapeutischen Vorteil erzielen werden.

Innerhalb des GCB-Subtyps sollte in einem nächsten Schritt das Myc und Bcl2 Protein immunhistochemisch bestimmt werden (Abb. 1). Das MYC Protein lässt sich in den Tumorzellen bei 30–50% aller DLBCL nachweisen, sollte zeitgleich eine Koexpression von Bcl2 vorliegen, was in ca. 60% der Fälle zutrifft. In diesem Fall spricht man von einem «Double Expressor Lymphom» (DEL), sofern die Expression von Myc in > 40% und Bcl2 in > 50% der Lymphomzellen vorliegt. DEL Patienten scheinen eine etwas schlechtere Prognose zu haben als solche ohne positiven DEL Status. Sie sind prognostisch aber noch besser als die sog. «Double Hit Lymphome» (DHL), also DLBCL Erkrankungen mit einer genetischen Translokation beider Gene, definitionsgemäss MYC und BCL2 und/oder BCL6 (damit ggf. THL: «Triple Hit Lymphom»). Retrospektive Analysen zeigten, dass DHL Patienten unter R-CHOP Standardtherapie eine sehr schlechte Prognose haben und daher vielleicht von einer frühen Dosisintensivierung (z.B. R-DA-EPOCH, R-HyperC-VAD) profitieren. Leider existieren zu dieser Fragestellung keine prospektiven Studien und betrachtet man alle DLBCL-Patienten als

ABB. 1 Abklärungsalgorithmus bei DLBCL NOS gemäss WHO-Lymphomklassifikation 2016 (1)



TAB. 1

Abkürzung	Bezeichnung	Erläuterung
MCL	▶ <i>in situ</i> Mantel-Zell Neoplasie*	▶ Neuer Name. Nicht länger als Lymphom bezeichnet; indolenter Prozess mit geringem Progressionspotenzial
	▶ Leukämisches, nicht-nodales MCL	▶ SOX-11 negativer Subtyp, meist IGHV mutiert mit indolentem Verlauf im Vergleich zum klassischen MCL
DLBCL	▶ Diffus grosszelliges B-Zell NHL (DLBCL), NOS: • GCB vs ABC*	▶ Unterscheidung GCB- vs ABC-Typ* mittels immunohistochemischem Algorithmus; kann Therapie beeinflussen. Co-Expression von MYC- und BCL2-Protein als neuer prognostischer Marker («double expressor»). Doppel/tripel Hit (MYC/BCL2/BCL6) translozierte Lymphome werden als HGBL klassifiziert, denn als DLBCL. Vertieftes Verständnis der Mutationslandschaft, aber klinische Bedeutung noch nicht gänzlich klar
	▶ EBV-Positive DLBCL, NOS*	▶ Diese Bezeichnung ersetzt den Namen «des älteren Menschen», da diese Lymphome auch in jüngeren Menschen vorkommen können. Bezieht sich nicht auf EBV+ Lymphome, die genauer bezeichnet werden können
	▶ EBV-positives mukokutaner Ulkus*	▶ Neue provisorische Entität , indolenter Prozess, muss vom aggressiven DLBCL unterschieden werden
HGBL	▶ Hochmalignes B-Zell Lymphom mit MYC- und BCL2- und/oder BCL6-Translokation*	▶ Neue Kategorie für alle «double-/triple hit» Lymphome ausser FL oder lymphoblastische Lymphome. Inkludiert Fälle mit «double-/triple hit» DLBCL-Morphologie und anderen B-NHL, welche vorgängig als B-Zell-Lymphome, unklassierbar mit Eigenschaften zwischen DLBCL und BL eingestuft wurden (BLCLU)*. Schlechte Prognose, Intensivierung der Therapie gerechtfertigt.
	▶ Hochmalignes B-Zell Lymphom, NOS*	▶ Blastoide Morphologie, oder intermediär zwischen DLBCL und BL aber ohne MYC-, BCL2- oder BCL6-Translokation
Burkitt	▶ Burkitt-Lymphom	▶ TCF-3 und ID-3 Mutation in bis zu 70%
	▶ Burkitt-Lymphom mit 11q Aberration	▶ Neue provisorische Entität , mit fehlender MYC-Aberration, Ähnlichkeit mit Burkitt und spezifischen Merkmalen

* Abweichungen von der 2008 Klassifikation. *Provisorische Entitäten* sind in *Grün und Kursiv* vermerkt

TAB. 2 Änderungen indolenter B-Zell-Lymphome in der 2016 WHO-Revision		
Abkürzung	Bezeichnung	Erläuterung
MBL	▶ niedrig vs hoch-zellige MBL*	▶ Höheres Risiko einer Progression zu CLL für hochzellige MBL (cutoff, 0,5 x 10 ⁹ /L CLL Zellen im PB)
	▶ Nodale Form der MBL	▶ Indolenter Prozess, noch nicht als eigenständige Entität anerkannt
CLL/SL	▶ Zytopenien oder Erkrankungs-assoz. Symptome sind unzureichend für die Diagnose CLL wenn <5 x 10 ⁹ /L CLL Zellen im PB	▶ Frühe Chemotherapie verbessert das Überleben nicht
	▶ grosse/konfluierende Proliferationszentren und/oder hohe Proliferationsrate	▶ Aggressiveres biologisches Verhalten; keine eigene Entität
	▶ Mutationen von TP53, NOTCH1, SF3B1, ATM, BIRC3	▶ Assoziiert mit Therapieresistenz und schlechter Prognose; zielgerichtete Therapie
HCL	▶ BRAF V600E Mutation in den meisten Fällen	▶ Nachweis von BRAF V600E unterscheidet HCL von der HCL-v
	▶ MAP2K1-mutierte/IGHV4-34-positive HCL in wenigen nicht-BRAF-mutierten Fällen	▶ IGHV4-34 prädiktiv für fehlendes Ansprechen auf Purine Analogone; potenzielle Aktivität für BRAF und MEK Inhibitoren.
LPL	▶ MYD88 Mutation	▶ Hilfreich in der Diagnose von LPL in niedrig-malignen B-NHL; IgM MGUS ist näher verwandt als mit PM
	▶ <i>in situ</i> folliculäre Neoplasie*	▶ Neuer Name da sehr selten Transformation in FL, bei fehlenden therapeutischen Konsequenzen nicht mehr
	▶ FL vom pädiatrischen Typ*	▶ Definitive Entität mit indolentem Verlauf und konservativem Management. Strikte Diagnose-Kriterien müssen berücksichtigt werden um vom FL abzugrenzen
FL	▶ Grosszelliges B-Zell Lymphom mit IRF4 Translokation*	▶ Neue provisorische Entität , Präsentation mit limitiertem Stadium; v.a. bei jungen Patienten im Kopf/Hals-Bereich. Morphologische Ähnlichkeit mit FL oder DLBCL
	▶ FL vom duodenalen Typ*	▶ Distinkte Entität mit indolenter Klinik
	▶ Diffuses FL mit 1p36 deletion	▶ Gewisse diffus wachsende FL, fehlendes BCL2 Rearrangement; oft lokalisierte Masse, meist inguinal

* Abweichungen von der 2008 Klassifikation. *Provisorische Entitäten* sind in *Grün und Kursiv* vermerkt

eine therapeutische Gruppe, so ergibt sich kein Unterschied zwischen R-CHOP und R-DA-EPOCH bezogen auf die Ansprechrate (ca. 89% für beide Regime), das ereignisfreie Überleben (EFS), als auch das Gesamtüberleben (OS) (4). Damit gilt R-CHOP-21 bis auf Weiteres als Standard in der Behandlung der meisten DLBCL-Patienten.

Im Gegensatz zu den indolent wachsenden Lymphomen gibt es bisher keine Daten, die eine Erhaltungstherapie in der DLBCL-Behandlung nahelegen. Betrachtet man erneut den molekularen Pathomechanismus des ABC-Subtyps mit BCR-Aktivierung, so fällt eine IRF4-Aktivierung mit konsekutiver Inhibition der IFN-abhängigen Apoptose auf. Lenalidomid blockiert nun IRF4 und schickt damit Lymphomzellen in die Apoptose. Daher war Lenalidomid als oral verfügbare Substanz mit bekanntem Nebenwirkungsprofil ideal für eine Erhaltungstherapie (25 mg pro Tag über 3 Wochen mit einer Woche Pause, über 2 Jahre) bei DLBCL Patienten im Alter von 60–80 Jahren nach R-CHOP Induktionstherapie (6 oder 8 Zyklen) geeignet (5). Als Ergebnis zeigte sich eine deutliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) um ca. 2 Jahre. Es konnte aber kein signifikanter Unterschied im OS bei erhöhtem Infektionsrisiko verzeichnet werden. Somit hat sich diese Therapieform nicht etabliert.

Indolente B-Zell Lymphome

Das *Follikuläre Lymphom* (FL) ist bezogen auf die Inzidenz der häufigste Vertreter der indolenten Lymphome (25–30% aller Fälle) mit

einem mittleren Erkrankungsalter von ca. 60 Jahren. Der Begriff fasst eine heterogene Gruppe von B-Zell Lymphomen zusammen (1), die einen sehr indolenten bis aggressiv wachsenden Phänotyp einnehmen können. Für die Diagnosestellung des klassischen nodulären Subtyps wird ein charakteristischer Immunphänotyp und eine in praktisch allen Fällen vorkommende Chromosomentranslokation t(14;18)(q32;q21) mit konsekutiver Aktivierung des *Bcl2*-Gens gefordert. Therapeutisch wird bisher vornehmlich das CD20 Antigen berücksichtigt und entsprechende Antikörper (z.B. Rituximab) als Monotherapie (bei eher indolentem Verlauf) bzw. in Kombination mit Chemotherapeutika für 6–8 Zyklen in 3–4 wöchigen Abständen eingesetzt. Bei den Chemotherapieregimen dominiert in der Schweiz die Kombination aus R-Bendamustin gefolgt von R-CHOP (6). R-Bendamustin wurde gegenüber R-CHOP in mehreren Studien prospektiv verglichen und weist bezogen auf das PFS bei therapeutischer Äquivalenz bzw. sogar leichter Überlegenheit ein günstigeres Nebenwirkungsprofil auf.

Chemotherapie-freie Regime

Der Begriff «Chemotherapie-freie Regime» beschreibt gerade beim FL Ansätze, die ohne klassische Zytostatika auskommen und vornehmlich monoklonale Antikörper (z.B. Rituximab, Ofatumumab, Obinutuzumab) mit immunmodulatorischen Substanzen (z.B. Lenalidomid) oder auch TKI (z.B. Ibrutinib, Idelalisib) einsetzen. Durch die hohe Wirksamkeit und gute Verträglichkeit bei fortgeschrittener bzw. rezidivierter Erkrankung sind bereits laufende

Studien in der Erstlinienbehandlung im Vergleich zu Chemotherapie-basierten Regimen von hohem Interesse und es ist zu hoffen, dass bei positivem Studienausgang möglichst bald Zulassungen erteilt werden können.

Chronischen lymphatische Leukämie

Eine gezielte Blockade des BCR-Signalwegs spielt auch in der Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) eine wichtige Rolle. Klinisch wurden zunächst BTK-Inhibitoren oder PI3K-Inhibitoren getestet und erste Substanzen (Ibrutinib, Idelalisib) haben die Zulassung erhalten. Ibrutinib erzielte im Vergleich zu dem CD20-spezifischen Antikörper Ofatumumab im Rezidiv eine signifikante OS-Verlängerung (90% vs. 81%) bei einer Gesamtansprechrate von 42,6% vs. 4,1% ($p < 0,001$) (7). Klinisch besonders relevant ist die Beobachtung, dass die Ansprechrate und –dauer unabhängig von der Präsenz einer bisher als prognostisch ungünstig einzustufenden *del17p* oder einer Resistenz auf Purinanaloga ist. Prototyp der PI3K δ ist Idelalisib. Dieser wurde zunächst in einer randomisierten Phase III Studie bei 220 Patienten mit rezidivierender CLL in Kombination mit Rituximab getestet (8). Als Vergleich diente der Kontrollarm aus Rituximab plus Placebo. Bezogen auf die Wirksamkeit zeigte sich eine signifikant höhere Ansprechrate im Rituximab + Idelalisib Arm (81% vs 13%), eine signifikante Verlängerung des 1-Jahres PFS (93% vs 46%, $p < 0,001$) als auch des 1-Jahres OS (92% vs 80%, $p = 0,02$).

Kurz vor der Zulassung stehen oral zu applizierende Bcl2 Inhibitoren wie Venetoclax. Sie stoppen die Proliferation von Lymphomzellen mit hoher Bcl2 Expression und stellen insbesondere in der BCR/PI3K-refraktären Situation eine interessante Therapiealternative dar. In einer ersten Studie an 116 Patienten konnte ein Ansprechen von knapp 80% erzielt werden. Auch Patienten mit ungünstiger Prognose, einschliesslich derjenigen mit einer Resistenz gegen

Fludarabin, *del17p* und nicht-mutiertem *IGHV* erreichen Ansprechraten von $> 70\%$.

Prof. Dr. med. Christoph Renner

Onkozentrum Hirslanden & Zürich,
Witellikerstrasse 40, 8032 Zürich
Christoph.Renner@hirslanden.ch

Prof. Dr. med. Marianne Tinguely

Pathologie Institut Enge
Hardturmstrasse 133, 8005 Zürich

Interessenskonflikt: Die Autoren haben keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur:

1. Swerdlow SH et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127:2375-90
2. Davies A et al. A Prospective Randomised Trial of Targeted Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Based upon Real-Time Gene Expression Profiling: The Remodl-B Study of the UK NCRI and SAKK Lymphoma Groups (ISRCTN51837425). *ASH Abstract* 812, 2015
3. Leonhard J et al. Randomized Phase 2 Open-Label Study of R-CHOP + Bortezomib in Patients (Pts) with Untreated Non-Germinal Center B-Cell-like (Non-GCB) Subtype Diffuse Large Cell Lymphoma (DLBCL): Results from the Pyramid Trial (NCT00931918). *ASH Abstract* 811, 2015
4. Wilson W et al. Phase III Randomized Study of R-CHOP Versus DA-EPOCH-R and Molecular Analysis of Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma: CALGB/Alliance 50303. *ASH Abstract* 469, 2016
5. Thieblemont C et al. First Analysis of an International Double-Blind Randomized Phase III Study of Lenalidomide Maintenance in Elderly Patients with DLBCL Treated with R-CHOP in First Line, the Remarc Study from Lysa. *ASH Abstract* 471, 2016
6. Rummel MJ et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*;381:1203-10
7. Byrd JC et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014;371:213-23
8. Furman RR et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014;370:997-1007

Take-Home Messages

- ◆ Lymphome sind eine heterogene Gruppe maligner lymphatischer Erkrankungen mit sehr unterschiedlicher Prognose und Behandlung
- ◆ Die Molekularpathologie ist heute ein fester Bestandteil in der Lymphomdiagnostik und sollte konsequent aber rational begründeten Algorithmen folgend eingesetzt werden
- ◆ Molekulare Alterationen des B-Zell Rezeptor Signalwegs sind derzeit Hauptangriffspunkt zielgerichteter Therapien (z.B. BTK, PI3K)
- ◆ Kombinationstherapien aus Immuntherapie und gezielter Signalblockade erlauben zumindest bei indolent wachsenden Lymphomen eine sog. Chemotherapie-freie Therapie

Message à retenir

- ◆ Les lymphomes sont un groupe hétérogène de maladies malignes lymphatiques avec un pronostic et un traitement très différent
- ◆ La pathologie moléculaire est désormais une partie intégrante dans le diagnostic du lymphome et devrait être utilisée de façon cohérente, mais basée sur des algorithmes rationnellement justifiés
- ◆ Les altérations moléculaires de la voie de signalisation du récepteur des lymphocytes B sont actuellement le point principal de thérapies ciblées (par exemple, BTK, PI3K)
- ◆ Les thérapies combinées de l'immunothérapie et du blocage du signal ciblé permettent au moins dans les lymphomes indolents croissants un traitement soi-disant sans chimiothérapie