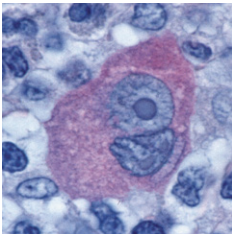

Kompetenznetz Maligne Lymphome

# Follikuläres Lymphom

Beschreibung

Diagnose

Therapie

www.lymphome.de

1999-2009
gefördert vom

GEFÖRDERT VOM

Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

# Follikuläres Lymphom

## 1 Was ist ein follikuläres Lymphom?

Das follikuläre Lymphom (FL) ist eine Erkrankung der B-Lymphozyten. Diese Zellen gehören zu den weißen Blutzellen und sind in unserem Immunsystem für die Abwehr von Erregern zuständig. Beim FL vermehren sich bösartig veränderte B-Lymphozyten unkontrolliert vor allem in den Lymphknoten, aber auch im Knochenmark oder seltener im Blut, in der Milz oder in den Schleimhäuten. Typischerweise entwickelt sich das follikuläre Lymphom über Jahre schleichend, sodass die Diagnose oft zufällig gestellt wird. Aufgrund seines langsamen Wachstums gehört das FL zu den indolenten (= langsam wachsenden) Lymphomen. In seltenen Fällen kann sich das Wachstum der Zellen jedoch verändern und es entstehen zunehmend sich schnell teilende Lymphomzellen. Zeigt das follikuläre Lymphom eine stark erhöhte Anzahl an sich schnell teilenden Tumorzellen, wird es den aggressiven Lymphomen zugeordnet. Diese Unterscheidung ist wichtig, da indolente und aggressive Lymphome unterschiedlich behandelt werden.

## 2 Wie entsteht das follikuläre Lymphom?

Das follikuläre Lymphom beginnt in fast allen Fällen mit einer zufälligen Veränderung der genetischen Information (= erworbene Mutation, die jedoch nicht direkt vererbt werden kann) eines einzelnen B-Lymphozyten. Aufgrund eines fehlerhaften Austauschs von Genabschnitten gerät der natürliche Kreislauf der Zelle außer Kontrolle: Sie stirbt nicht nach einer vorgesehenen Zeit ab, sondern teilt sich und gibt den „Fehler“ an sämtliche Tochterzellen weiter. Anders als reguläre B-Lymphozyten sind diese Tumorzellen für die Immunabwehr untauglich.



## 3 Wie häufig ist das follikuläre Lymphom?

Nach aktuellen Angaben des Robert-Koch-Instituts erkranken jedes Jahr rund 3.000 Menschen neu an einem follikulären Lymphom. Damit ist das FL eine eher seltene Krebserkrankung, gehört aber nach dem Multiplen Myelom, der CLL und dem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) zu den vier häufigsten Lymphomarten.

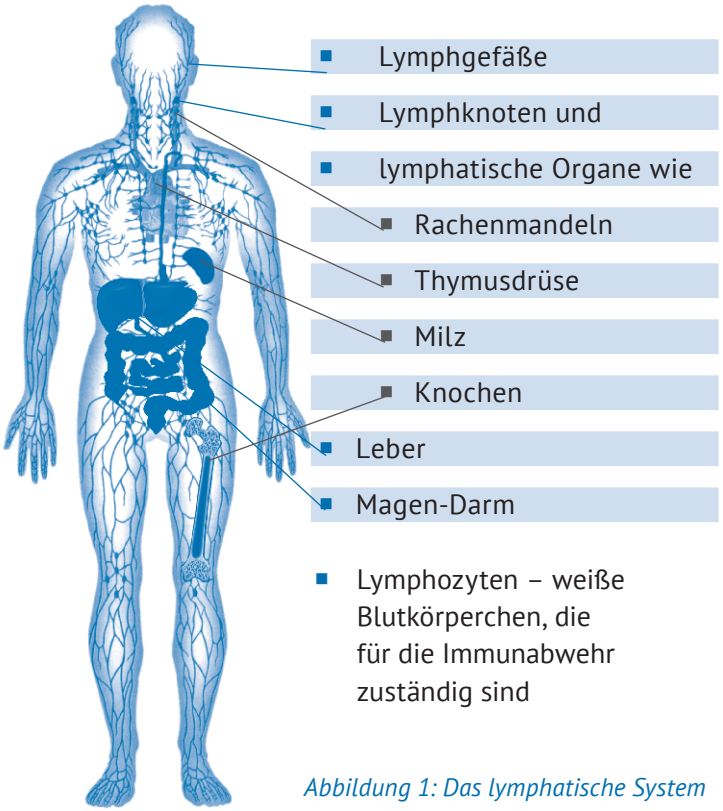


*Abbildung 1: Das lymphatische System*

## 4 Wer erkrankt an einem follikulären Lymphom?

Das follikuläre Lymphom ist eine Erkrankung, die mit fortschreitendem Alter zunimmt. Betroffene, bei denen ein FL erstmals diagnostiziert wird, sind im Mittel um die 60 Jahre alt. Frauen erkranken geringfügig häufiger als Männer. Die genauen Ursachen der Erkrankung sind nicht bekannt. Die Tumorzellen des FL zeigen Veränderungen an den Genen, man weiß jedoch nicht, wodurch diese entstehen. Es gibt keinen Hinweis auf eine ererbte Veranlagung. Ob Umgebungsfaktoren das Erkrankungsrisiko erhöhen können, ist bislang nur ungenau erforscht. Ungeklärt ist auch, warum das follikuläre Lymphom in Asien erheblich seltener auftritt als in den westlichen Industrieländern.

## 5 Wie bemerkt man ein follikuläres Lymphom?

Nicht selten werden follikuläre Lymphome zufällig entdeckt, bevor sie konkrete Beschwerden verursachen. Wenn Krankheitszeichen auftreten, handelt es sich um meist schmerzlose Vergrößerungen von Lymphknoten, z.B. im Bauchraum, die manchmal andere Organe in ihrer Funktion behindern. Einige Erkrankte (ca. 20 Prozent) haben sogenannte B-Symptome wie Fieber (über 38 Grad Celsius) ohne erkennbare Ursache, eine Gewichtabnahme von mehr als 10 Prozent des Körpergewichtes innerhalb von sechs Monaten oder nächtliches Schwitzen, typischerweise zwischen 2 und 5 Uhr morgens. Wenn sich das FL auch im Knochenmark ausgebreitet hat, wird die normale Blutbildung unterdrückt. Die daraus entstehende Blutarmut führt zu Müdigkeit und Leistungsschwäche. Fehlende rote Blutzellen (= Erythrozyten) lassen die Haut blass erscheinen. Der Mangel an weißen Blutzellen (= Leukozyten) kann



häufigere Infekte zur Folge haben. Durch den Mangel an Blutplättchen (= Thrombozyten) kommt es selten auch zu Blutergüssen ohne erkennbare Ursache, Nachblutungen bei kleinen Verletzungen oder kleinen, Flohstichartigen Blutpünktchen vor allem an den Beinen und Füßen.

## 6 Welche diagnostischen Tests sind erforderlich?

Für die sichere Diagnose ist die Untersuchung von Lymphknotengewebe, am besten durch auf Lymphome spezialisierte Fachärzt:innen für Pathologie, erforderlich. Hierfür sollte nach Möglichkeit ein vollständiger Lymphknoten operativ entfernt werden. Ist ein betroffener Lymphknoten nur schwer zugänglich, können alternativ auch größere Gewebeproben mittels einer Stanzbiopsie entnommen werden. Proben, die mit einer Feinnadel gewonnen wurden, sind für eine genaue Diagnostik nicht ausreichend.

Gemäß der 4. WHO-Klassifikation für Lymphome wird der Reifegrad der FL-Zellen in die Grade 1, 2, 3A oder 3B (= Grading) eingestuft. Ein FL mit dem Grad 1, 2 oder 3A wird als indolent (= langsam wachsend) bezeichnet, FL mit dem Grad 3B werden als aggressives (= schnell wachsendes) Lymphom betrachtet. In der neuesten 5. WHO-Klassifikation wird das Grading beim FL nicht mehr verwendet, sondern es wird zwischen dem klassischen FL (umfasst die früheren Grad 1, 2 und 3A FL) und dem follikulären großzelligen B-Zellymphom (früheres Grad 3B FL) unterschieden.Nach der Diagnosestellung werden außerdem Untersuchungen zur Ausbreitung des FL im Körper durchgeführt (Staging = Stadienbestimmung). Dabei spielen die körperliche Untersuchung durch Abtasten und Ultraschall, das CT und die Knochenmarkbiopsie eine entscheidende Rolle. Die Positronenemissionstomografie

(PET-Untersuchung) ist beim follikulären Lymphom derzeit keine klinische Routineuntersuchung.

Die Ann-Arbor-Klassifikation unterscheidet vier Stadien:

- Stadium I: Befall einer einzigen Lymphknotenregion
- Stadium II: Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells
- Stadium III: Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells
- Stadium IV: diffuser Organbefall, z.B. Knochenmark
- Leber

Gibt es eine Beteiligung von Organen und Gewebe außerhalb der Lymphknoten, wird das mit einem „E“ für „extranodal“ (lateinisch extra = außerhalb, lateinisch nodus = Knoten) kenntlich gemacht. Zusätzlich zum Stadium wird mit einem Kürzel angegeben, ob Betroffene an B-Symptomen (Fieber über 38 Grad Celsius und/oder Nachtschweiß und/oder Gewichtsverlust) leiden. Der Zusatz A bedeutet, dass keine B-Symptome vorliegen, der Zusatz B sagt aus, dass Erkrankte B-Symptome haben.

Bei über 80 Prozent der Patient:innen wird das follikuläre Lymphom erst in einem fortgeschrittenen Stadium entdeckt. Nur bei wenigen Betroffenen wird es in einem frühen, lokalisierten Stadium festgestellt. Der wahrscheinliche Krankheitsverlauf (= Prognose) kann anhand einfach zu erhebender Faktoren in Form eines Risikoprofils abgeschätzt werden.

Diese Faktoren sind:

- Alter über 60 Jahre



- Hämoglobinwert (= Hb) von unter 12 g/dl
- erhöhte Laktatdehydrogenase (= LDH)
- mehr als vier befallene Lymphknotenregionen
- Stadium III oder IV

Abhängig davon, ob und wie viele dieser Faktoren zutreffen, unterscheidet man im sogenannten Follicular Lymphoma International Prognostic Index (= FLIPI) drei Risikogruppen: niedrig (= 0-1 Faktoren), mittel/intermediär (= 2 Faktoren) und hoch (= 3-5 Faktoren). Das Risikoprofil eines Erkrankten hat jedoch außerhalb von klinischen Studien derzeit keinen Einfluss auf die Festlegung der Behandlung.

## 7 Wie wird das follikuläre Lymphom behandelt?

Die Therapie des indolenten follikulären Lymphoms (Grad 1, 2 oder 3A) richtet sich nach dem Krankheitsstadium und dem körperlichen Allgemeinzustand der Patient:innen. Beim lokalisierten Stadium (Stadium I und II) ist die Bestrahlung der betroffenen Lymphknotenregionen mit einer Strahlendosis von 24-30 Gy (= Gray) mit oder ohne die zusätzliche Gabe von Rituximab der derzeitige Standard.

In den fortgeschrittenen Stadien III und IV wird im Gegensatz zu den frühen Stadien nur bei Auftreten von Krankheitszeichen mit der Behandlung begonnen. Wenn Betroffene keine Beschwerden haben, ist eine Behandlung nicht erforderlich, die Patient:innen werden aber engmaschig überwacht (= Watch & Wait-Strategie. Stellen sich Beschwerden ein, z.B. B-Symptome, Blutarmut oder eine rasch zunehmende Vergrößerung von Lymphknoten, sollte eine Therapie eingeleitet werden. Standardtherapie ist eine Kombination des anti-CD20

Antikörpers Rituximab (R) oder Obinutuzumab (O) mit einer Chemotherapie wie z.B. Bendamustin oder dem CHOP-Schema, das aus den Wirkstoffen Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin und Prednison besteht. Anschließend wird eine Erhaltungstherapie mit Rituximab oder Obinutuzumab (bei Erstbehandlung alle 2 Monate über 2 Jahre) durchgeführt. Für ältere Patient:innen, die an Begleiterkrankungen leiden und keine intensivere Therapie vertragen, ist eine alleinige Rituximab-Therapie eine gute Möglichkeit, die Erkrankung zurückzudrängen.

Bei einem Rückfall sollte auf jeden Fall eine erneute diagnostische Untersuchung des betroffenen Lymphknotens erfolgen, da indolente FL in einigen Fällen in aggressive FL übergehen können. Handelt es sich bei einem Rückfall erneut um ein indolentes, follikuläres Lymphom, hängt die Therapie von der gewählten Erstbehandlung ab. Oft kann nochmals mit Erfolg eine mit Rituximab kombinierte Chemotherapie durchgeführt werden. Allerdings tauscht man dabei in den meisten Fällen die Wirkstoffe der Chemotherapie aus (z.B. nach anfänglicher Therapie mit R-CHOP kann im Rückfall R-Bendamustin verwendet werden). Eine weitere wichtige Therapieoption im Rezidiv ist die Kombination aus Rituximab und Lenalidomid, die in der Regel über ein Jahr gegeben wird.

Bei jüngeren, fitten Patient:innen mit eher raschem Rückfall ist die Hochdosis-Chemotherapie mit Rückgabe eigener Stammzellen (= autologe Stammzelltransplantation) ein effektives und sicheres Verfahren. Die allogene Transplantation, bei der Erkrankten Stammzellen von gesunden Fremd- oder Familienspender:innen übertragen werden, wird nur in Ausnahmefällen bei jüngeren Menschen mit klinisch aggressivem Verlauf in Betracht gezogen, da die Behandlung hohe Risiken und Nebenwirkungen aufweist.

Für Patient:innen, die nicht für eine Hochdosistherapie geeignet sind oder einen weniger raschen klinischen Verlauf haben, ist die Kombination Rituximab/Lenalidomid eine viel angewendete effektive Therapie, die im Rezidiv zugelassen ist. Kürzlich zugelassen wurden der bi-spezische Antikörper Mosunetuzumab (dieser bindet sowohl an die Lymphomzellen als auch an die gesunden T-Zellen und führt dadurch zu einem Abtöten der Lymphomzellen) sowie die CAR-T-Zellprodukte Tisagenlecleucel für Patienten mit mindestens zwei vorhergehenden Therapien und Axicabtagen-Ciloleucel für Patienten nach mindestens drei vorhergehenden Therapien. Die CAR-T-Zell-Produkte sind genetisch veränderte T-Zellen des Patienten, die nach der Re-Infusion bei den Patient:innen sehr effektiv Lymphomzellen bekämpfen können. Die KML-Broschüre zur CAR-T-Zell-Therapie informiert über diesen neuen Therapieansatz. Eine weitere für das follikuläre Lymphom zugelassene Substanz ist der Wirkstoff Idelalisib. Er hemmt den B-Zellrezeptor und damit das Wachstum der Lymphomzellen. Insbesondere bei Betroffenen, die auf zwei vorangegangene Therapien nicht mehr ansprechen, ist dieser Wirkstoff eine Therapieoption. Aufgrund eines erhöhten Risikos für Infektionen mit Bakterien oder Viren sollte Idelalisib nur zusammen mit vorbeugenden antibakteriellen Maßnahmen und bei regelmäßiger Kontrolle gegeben werden.

Weiterhin ist die Kombination aus dem Antikörper Obinutuzumab und Bendamustin gefolgt von einer zweijährigen Obinutuzumab-Erhaltung für die Behandlung von Erkrankten zugelassen, deren follikuläres Lymphom nicht auf Rituximab

anspricht. Sie kann die Erkrankung über längere Zeit zurückdrängen. Aggressive follikuläre Lymphome (Grad 3B bzw. follikuläre großzellige B-Zell-Lymphome) werden wie „diffus großzellige B-Zell-Lymphome“ behandelt. Ausführliche Informationen dazu können beim KML angefordert oder unter **www.lymphome.de** abgerufen werden.

## 8 Welche Behandlungsergebnisse sind zu erwarten?

Bei den lokalisierten Stadien I und II kann die Krankheit durch die Bestrahlung mit oder ohne Rituximab über viele Jahre zurückgedrängt und möglicherweise geheilt werden. Die Chance, innerhalb von 10 Jahren keinen Rückfall zu erleiden, beträgt etwa 85 Prozent für Erkrankte im Stadium I. Für Patient:innen im Stadium II oder mit deutlich vergrößerten Lymphknoten (3-5 cm) liegt die Chance bei 35 Prozent. Bei Betroffenen mit fortgeschrittener Erkrankung wird durch die zur Verfügung stehenden Therapien ebenfalls sehr häufig eine langjährige krankheitsfreie Zeit erreicht. Allerdings existiert derzeit keine Standardtherapie, die eine Heilung in den Stadien III und IV erreichen kann. Von der stetigen Entwicklung neuer Therapien erhofft man sich jedoch, das Leben dieser Menschen ohne größere Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität deutlich verlängern zu können.

## 9 Wer ist auf die Behandlung spezialisiert?

Die Therapie von Erkrankten mit follikulärem Lymphom sollte durch niedergelassene oder in Kliniken tätige Fachärzt:innen für Hämatologie und Onkologie erfolgen. Für die stetige Verbesserung der FL-Therapie ist jedoch die Behandlung im Rahmen von klinischen Studien von entscheidender Bedeutung. Für Patient:innen mit lokalisierten als auch mit fortgeschrittenen Stadien werden deutschlandweit an sehr vielen Behandlungszentren klinische Studien angeboten. Diese werden von der German Lymphoma Alliance (GLA) und der Ostdeutschen Studiengruppe für Hämatologie und Onkologie (OSHO) koordiniert.

**German Lymphoma Alliance e.V. (GLA)**
Ansprechpartner: Prof. Dr. med. Christian Buske
und PD Dr. med. Christian Scholz
GLA-Geschäftsstelle
c/o DGHO Service GmbH
Alexanderplatz 1, 10178 Berlin
**T** +49 30 / 27 87 60 89 89
**F** +49 30 / 27 87 60 89 18
office@german-lymphoma-alliance.de

**Ostdeutsche Studiengruppe für Hämatologie und Onkologie (OSHO)**
**Ansprechpartner:** PD Dr. med. Christian Scholz
Vivantes Klinikum Am Urban
Klinik für Innere Medizin – Hämatologie und Onkologie
Dieffenbachstr. 1, 10967 Berlin

Beide Studiengruppen sind Mitglied im Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. (KML). Behandelnde und Betroffene finden auf den KML Internetseiten **www.lymphome.de** alle wichtigen Informationen über aktuelle Studien zum follikulären Lymphom und können nach Krankenhäusern und hämato-onkologischen Schwerpunktpraxen suchen, die an diesen Studien teilnehmen und dadurch auf die Behandlung von Menschen mit follikulärem Lymphom spezialisiert sind.

Kompetenznetz Maligne Lymphome

## Wo bekomme ich Hilfe und Unterstützung?

**Beratung für Behandelnde und Betroffene**

Im Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. (KML) haben sich führende Forschungsgruppen und Behandlungszentren zusammengeschlossen. Die Kooperation möchte die Kommunikation zwischen Wissenschaftler:innen, Ärzt:innen und Betroffenen verbessern und Forschungsergebnisse schneller in die breite Versorgung bringen. Ziel ist die optimale Behandlung, Betreuung und Information von Menschen, die an einem Lymphom erkrankt sind.

- **Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V.**
  Gleueler Str. 176-178 | D-50935 Köln
  **T** 0221 478-96000 | **F** 0221 478-96001
  info@lymphome.de | www.lymphome.de

**Patienten-Selbsthilfe**

Die Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe e. V. (DLH) ist der Bundesverband der Selbsthilfeorganisationen zur Unterstützung von Erwachsenen mit Leukämien und Lymphomen. Die Geschäftsstelle steht Betroffenen mit Informationen zur Verfügung und vermittelt unter anderem Kontakte zu örtlichen Selbsthilfegruppen.

- **Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe e. V.**
  Thomas-Mann-Str. 40 | D-53111 Bonn
  **T** 0228 33889-200, **F** 0228 33889-222
  info@leukaemie-hilfe.de | www.leukaemie-hilfe.de

Impressum: © Kompetenznetz Maligne Lymphome (KML) Uniklinik Köln, D-50924 Köln, **T** 0221 478-96000, **F** 0221 478-96001, lymphome@uk-koeln.de | Autoren: Prof. Dr. med. Christian Buske (CCC, Universitätsklinikum Ulm) Redaktion: S. Hellmich (KML) | Die Herstellung dieses Faltblattes wurde von den Firmen Gilead Sciences GmbH und Roche Pharma AG finanziell unterstützt. Die Unternehmen hatten keinen Einfluss auf den Inhalt.
3. aktualisierte Auflage 2022, 6.000 Stück