


## Interne Leitlinie Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom

### Inhaltsverzeichnis

<b>DEFINITION UND ALLGEMEINES .....</b>	<b>2</b>
<b>DIAGNOSE.....</b>	<b>2</b>
GEWEBSPROBE.....	2
STAGING UND STADIENEINTEILUNG.....	2
LABORUNTERSUCHUNGEN.....	4
WEITERE UNTERSUCHUNGEN.....	4
PROGNOSTISCHE FAKTOREN.....	4
<b>HÄMATOLOGISCHE TUMORKONFERENZ .....</b>	<b>5</b>
<b>THERAPIE .....</b>	<b>5</b>
THERAPIESTRUKTUR.....	5
ERSTLINIE.....	5
<i>Immunchemotherapie.....</i>	<i>6</i>
<i>Konsolidierende Bestrahlung .....</i>	<i>6</i>
PROGRESS / REFRAKTÄRITÄT / REZIDIV.....	7
<i>Hochdosisfähige Patienten .....</i>	<i>7</i>
<i>Nicht hochdosisfähige Patienten .....</i>	<i>8</i>
BESONDERE KLINISCHE SITUATIONEN.....	8
<i>Kontraindikationen gegen Anthrazykline .....</i>	<i>8</i>
<i>Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion .....</i>	<i>8</i>
<b>VERLAUFSKONTROLLEN UND NACHSORGE .....</b>	<b>9</b>
VERLAUFSKONTROLLEN.....	9
<i>Zwischenuntersuchung .....</i>	<i>9</i>
<i>Abschlussuntersuchung .....</i>	<i>9</i>
NACHSORGE.....	9
<b>QUELLEN .....</b>	<b>9</b>
<b>VERSIONSHISTORIE.....</b>	<b>9</b>

 <b>ONKOLOGISCHES ZENTRUM BOCHUM HERNE</b>	Interne Leitlinie	Abteilung/Bereich: OZ Bochum Herne gültig ab: 21.06.2024 Vers: 4      Seite: 2 von 9
	Interne Leitlinie Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	
Internes Dokument		

## Definition und Allgemeines

Das diffus großzellige B-Zell-Lymphom, nicht weiter spezifiziert (NOS) wird in der aktuellen WHO-Klassifikation von anderen reifzelligem aggressiven B-Zell-Lymphomen unterschieden. Andere großzellige B-Zell-Lymphome, die nach den gleichen Prinzipien wie das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom, NOS behandelt werden:

- T-Zell/Histiozyten-reiches großzelliges B-Zell-Lymphom
- Primär kutanes diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom der unteren Extremität
- EBV-positives diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
- Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom
- Intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom
- Plasmoblastisches Lymphom
- Follikuläres Lymphom Grad 3b

## Diagnose

### Gewebsprobe

Zur Diagnose ist eine ausreichend große Gewebsprobe erforderlich, präferenziell als Entnahme eines gesamten Lymphknotens, an der histologische, zytogenetische und molekulargenetische Untersuchungen durchgeführt werden. Ein Feinnadelaspirat ist nicht ausreichend. Eine Beurteilung durch einen erfahrenen Hämopathologen sollte angestrebt werden (Referenzhistologie). Im Rezidiv sollte stets eine Rebiopsie angestrebt werden.

### Routine-Diagnostik:

Wenn die Morphologie einem diffus-großzelligem B-Zell-Lymphom entspricht, müssen folgende Analysen erfolgen:

- CD20-Expression und ggf. weitere B-Zell-Marker, falls CD20 negativ ist
- MYC-Translokationen zur Abgrenzung von „High-grade B-Zell-Lymphomen“; dabei hängt die prognostische Relevanz vom Translokationspartner ab
- Parallele Testung auf die Expression von MYC und BCL2 (Pat. mit „double expressor“ Lymphom haben eine schlechtere Prognose (bislang keine therapeutische Relevanz)
- Bestimmung des COO-Subtyps, Cell of origin: germinal center B-cells GCB (mit anhaltender somatischer Hypermutation) vs. activated B-cells ABC (somatische Hypermutation bereits abgeschlossen)

### Staging und Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung erfolgt gemäß Ann-Arbor-Klassifikation und erfordert

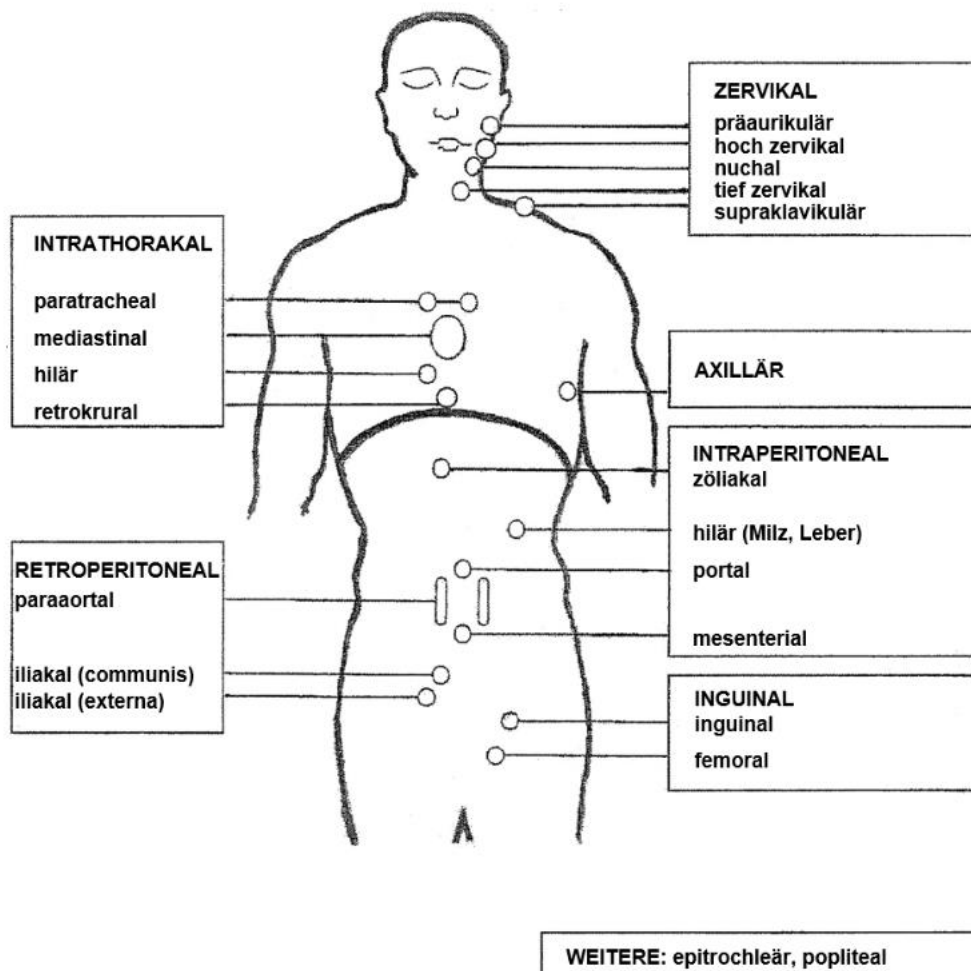
- Anamnese (B-Symptome?)
- Körperliche Untersuchung
- CT mit Kontrastmittel von Hals, Thorax, Abdomen
- Ggf. alternativ PET-CT (führt in ca. 20% zu „Upstaging“)
- Knochenmarkpunktion mit
  - Aspirat
    - Ausstriche (Zytologie) mit Citrat

- FACS-Analyse (EDTA), B-NHL-Panel
- Zytogenetik
- Molekulargenetik / FISH
- Stanze (mind. 2 cm)

Tabelle 1: Ann-Arbor-Klassifikation

Stadium	Definition
I	Nodaler Befall in einer einzigen Lymphknotenregion
I <sub>E</sub>	Vorliegen eines einzigen extralymphatisch lokalisierten Herdes
II	Befall mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells
II <sub>E</sub>	Vorliegen eines einzigen extralymphatisch lokalisierten Herdes und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells
III	Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells
III <sub>E</sub>	Vorliegen eines einzigen extralymphatisch lokalisierten Herdes und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells
IV	Diffuser Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe (mehrere lokale Manifestationen in einer extranodalen Lokalisation sowie eine Beteiligung der Leber und/oder des Knochenmarks gelten als diffuser Befall)
Suffix S	Befall der Milz (gilt als Lymphknoten)
Zusatz A	Keine der unter B definierten Allgemeinsymptome
Zusatz B	Eines oder mehrere der folgenden drei Allgemeinsymptome: Nicht anderweitig erklärbares Fieber über 38° C, nicht anderweitig erklärbarer Nachtschweiß mit Wäschewechsel, nicht anderweitig erklärbarer Gewichtsverlust von mehr als 10 % des Körpergewichtes innerhalb von 6 Monaten

Abbildung 1: Lymphknotenregionen



### Laboruntersuchungen

- Blutbild mit Diff.BB
- Leber- und Nierenwerte
- Harnsäure
- Elektrolyte
- LDH
- Hepatitis- und HIV-Serologie von jedem Patienten vor Therapieeinleitung!

### Weitere Untersuchungen

- EKG und Echokardiographie
- Vorstellung junger Patienten in einer Kinderwunschpraxis für fertilitätserhaltende Maßnahmen (rechtzeitig!)

### Prognostische Faktoren

Die Prognose wird mit Hilfe des Internationalen Prognostischen Index abgeschätzt.

Tabelle 2: Internationaler prognostischer Index

**International prognostic index (IPI)**

Estimated 3-year overall survival  
[26–29] (95% CI)

**Risk factors**

- Age >60 years
- Serum LDH > normal
- Stage III–IV
- Performance status 2–4
- Extranodal sites >1

<b>Risk categories</b>	Low	0–1	91 (89–94)
	Low intermediate	2	81 (73–86)
	High intermediate	3	65 (58–73)
	High	4–5	59 (49–69)

**Age-adjusted international prognostic index (aaIPI) in patients ≤60 years**

**Risk factors**

- Serum LDH > normal
- Stage III–IV
- Performance status 2–4

<b>Risk categories</b>	Low	0	98 (96–100)
	Low intermediate	1	92 (87–95)
	High intermediate	2	} 75 (66–82)
	High	3	

LDH, lactate dehydrogenase; CI, confidence interval.

Weitere, vom Internationale Prognostischen Index unabhängige Risikofaktoren sind eine großzellige Knochenmarkinfiltration und ein Bulk (Lymphommanifestation  $\geq 7,5$  cm).

## Hämatologische Tumorkonferenz

Nach erfolgter Diagnostik und Staging werden ALLE Patienten zeitnah in der hämatologischen Tumorkonferenz vorgestellt zur Festlegung der weiteren Therapie und des Therapieziels. Dabei wird auch ein möglicher Studieneinschluß geprüft.

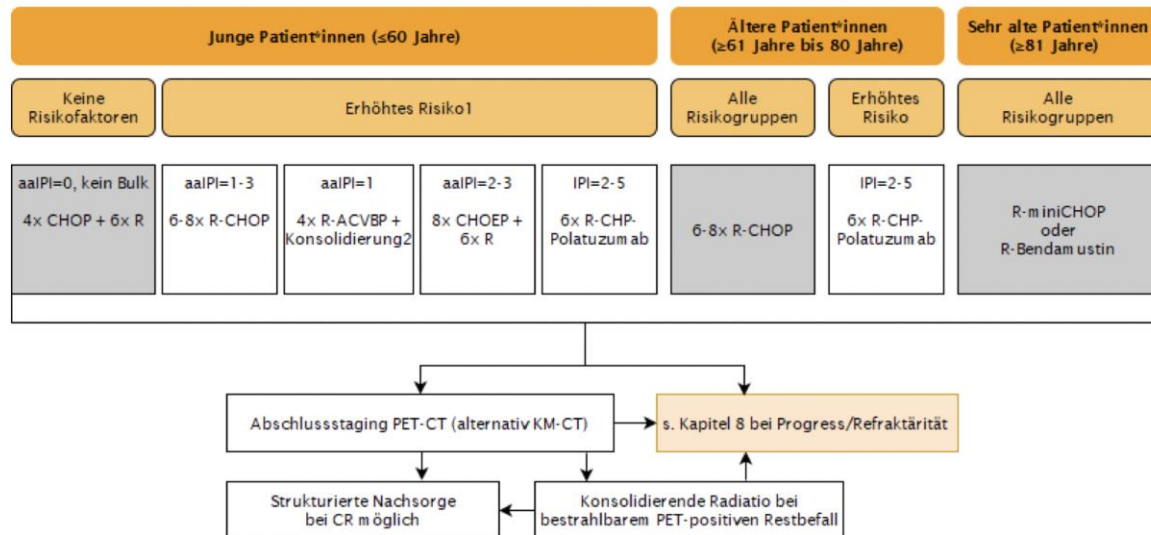
## Therapie

### Therapiestruktur

Das diffus großzellige B-Zell-Lymphom und die ihm verwandten Entitäten sind prinzipiell heilbare, jedoch unbehandelt rasch tödlich verlaufende Erkrankungen. Die Indikation zur Therapie ergibt sich aus der Diagnose. Die Behandlung erfolgt in kurativer Intention, sofern Komorbiditäten oder andere Umstände dem nicht im Wege stehen. Die Therapie wird unverzüglich eingeleitet, sobald die Diagnostik komplettiert ist.

### Erstlinie

Abbildung 2: Algorithmus Erstlinientherapie



**Abbildung 2: Therapiealgorithmus Erstlinientherapie**

<sup>1</sup> Die unterschiedlichen Regime für junge Patient\*innen mit erhöhtem Risiko wurden bisher nicht untereinander verglichen.

<sup>2</sup> Die Konsolidierung in der LNH03-2B Studie bestand aus 2 Gaben Methotrexat, 4 Zyklen Rituximab/ Ifosamid/ Etoposid und abschließend 2 Zyklen Cytarabin [202].

### Immunchemotherapie

Die Erstlinientherapie erfolgt mit 6 (-8) Zyklen des CHOP-Protokolls und 8 Gaben Rituximab (R-CHOP) in 14- oder 21-tägigen Intervallen. Die 14-tägige R-CHOP-Variante erfordert die Gabe von G-CSF.

Bei Patienten ohne IPI-Risikofaktor (IPI=0) kann die Therapie auf 4 Zyklen R-CHOP mit 2 zusätzlichen Gaben Rituximab reduziert werden, ohne dass sich die Wirksamkeit verschlechtert. Bei jüngeren Höchststrisiko-Patienten können intensivere Protokolle eingesetzt werden (6-8 Zyklen R-CHOEP-14).

Bei sehr alten Patienten (> 80 Jahre) kann das R-miniCHOP-Protokoll eingesetzt werden oder alternativ Rituximab und Bendamustin.

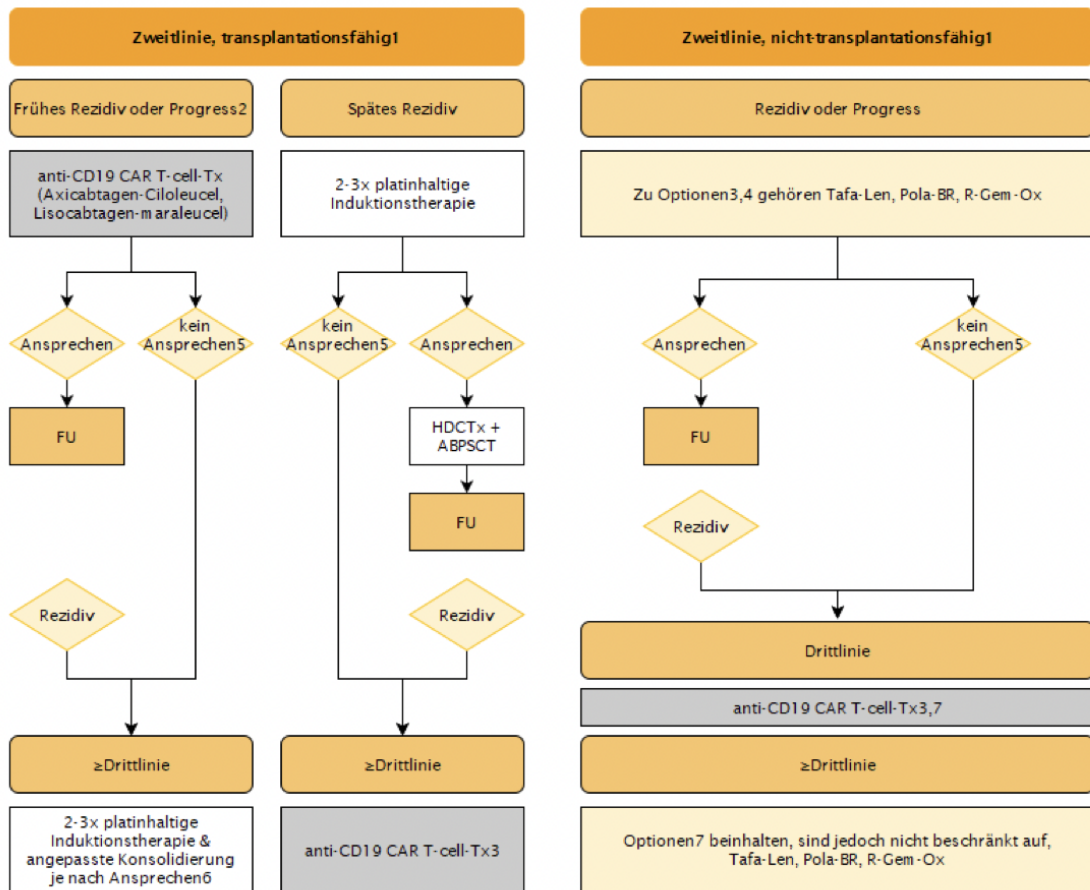
Remissionskontrolle: nach der Hälfte der geplanten Immunchemotherapiezyklen per CT, nach Abschluss der geplanten Immunchemotherapie per PET-CT (cave ambulant keine Kostenübernahme der GKV).

### Konsolidierende Bestrahlung

Die Indikation zu einer konsolidierenden Bestrahlung wird nach abgeschlossener Chemotherapie durch eine PET-Untersuchung gesteuert („Involved Site“ Bestrahlung des Initialbefalls):

- Lokalisierte Stadien (I, II): konsolidierende Bestrahlung führt zu verbessertem rezidivfreiem Überleben (PFS)
- Fortgeschrittene Stadien: Bestrahlung PET-positiver Resttumore bei initialen Bulk-Läsionen ( $\geq 7,5$  cm) führt zu signifikanter Verbesserung des PFS und OS
- Bestrahlung von Skelettmanifestationen, signifikante Verbesserung des PFS und OS

## Progress / Refraktärität / Rezidiv



**Abbildung 3: Therapie des rezidierten DLBCL**

<sup>1</sup> Es gibt keine validierte Methode, um die Eignung für HDCT (Hochdosis-Chemotherapie) festzustellen. Die mit HDCT assoziierte Mortalität kann mit HCT-CI (Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index) festgestellt werden.

<sup>2</sup> Definiert als Rückfall oder Fortschreiten der Krankheit innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinientherapie.

<sup>3</sup> Es gibt keinen direkten Vergleich der verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten. Eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung ist bei Festlegung der Indikation notwendig. Der Einsatz von verschiedenen CAR T-Zell-Behandlungen hängt vom Zulassungsstatus ab.

<sup>4</sup> Patient\*innen mit einem PET-positiven Restbefall nach systemischer Zweitlinientherapie erhalten eine konsolidierende Bestrahlung.

<sup>5</sup> Ansprechen ist definiert als komplette oder partielle metabolische Remission, entsprechend den Lugano-Kriterien.

<sup>6</sup> Bei Chemotherapie-sensitiver Erkrankung besteht die Option zur Konsolidierung mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation.


<sup>7</sup> In der Drittlinie und späteren Linien ist eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung notwendig, diese beeinflusst die Reihenfolge der Behandlungsempfehlungen.

### 1. Rezidiv

#### Hochdosisfähige Patienten

Hochdosisfähige Patienten mit frühem Rezidiv (< 12 Monate) sollten eine gegen CD19 gerichtete CAR-T-Zelltherapie erhalten.

Hochdosisfähige Patienten mit Spätrezidiv sollten eine konventionelle Salvage-Therapie mit 3 Zyklen R-DHAP (oder R-ICE oder R-GDP) gefolgt von einer Hochdosistherapie (i.d.R. BEAM) mit autologer Blutstammzelltransplantation.

 <b>ONKOLOGISCHES ZENTRUM BOCHUM HERNE</b>	Interne Leitlinie	Abteilung/Bereich: OZ Bochum Herne Internes Dokument gültig ab: 21.06.2024 Vers: 4      Seite: 8 von 9
	Interne Leitlinie Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	

### Nicht hochdosisfähige Patienten

Bei Patienten, die aufgrund ihres Alters oder ihrer Komorbidität für eine Hochdosistherapie nicht in Frage kommen, ist das Therapieziel häufig palliativ. Eine Therapie soll mit weniger intensiven Protokollen erfolgen wie Polatuzumab + R-Bendamustin oder Tafasitamab + Lenalidomid oder R-GemOx.

### Ab 2. Rezidiv

Ab dem 2. Rezidiv ist eine CAR-T-Zell Behandlung Standard. Voraussetzung sind mindestens 2 Vortherapien.

### 3. Rezidiv

CAR-T-Zell fähige Patienten sollen, sofern CAR-T-Zell naiv, eine CAR-T-Zell Therapie erhalten; nach CAR-T-Zell-Therapie Prüfung einer allogenen SZT.

Alternativ oder für nicht CAR-T-Zell fähige Patienten kann eine Therapie mit einem bispezifischen Antikörper (Epcoritamab oder Glofitamab) oder dem ADT Loncastuximab Tesirin erfolgen oder in der Zweitlinie nicht eingesetzte Therapieprotokolle wie Polatuzumab + R-Bendamustin, Tafasitamab + Lenalidomid oder R-GemOx.

### Besondere klinische Situationen


#### Kontraindikationen gegen Anthrazykline

Als Anthrazyklin-freie Alternative bietet sich der Ersatz von Doxorubicin im R-CHOP-Protokoll durch Etoposid an (50 mg/m<sup>2</sup> i.v. Tag 1, 100 mg/m<sup>2</sup> p.o. Tag 2 und 3). Alternativ kann Doxorubicin durch Gemcitabin ersetzt werden mit R-GCVP. Der Einsatz von liposomalem Doxorubicin führt zwar seltener zum Anstieg von Herzinsuffizienzmarkern als natives Doxorubicin; eine klinisch manifeste Herzinsuffizienz entwickelt sich allerdings mit gleicher Häufigkeit.

#### Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion

Da die aktiven Metaboliten der im R-CHOP-Protokoll enthaltenen Substanzen überwiegend nicht renal eliminiert werden, kann das Protokoll in der Regel auch bei eingeschränkter Nierenfunktion appliziert werden. Bei eingeschränkter Leberfunktion kumulieren die hepatisch eliminierten Substanzen Doxorubicin und Vincristin. Sie sollten daher bei fortgeschrittener Leberfunktionsstörung oder Gallenwegsobstruktion nicht eingesetzt werden. Wenn die Funktionsstörung lymphombedingt ist, kann sie oft durch ein oder zwei Zyklen Doxorubicin- und Vincristin-freie Chemoimmuntherapie rückgängig gemacht werden: z.B. Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> Tag 1, Cyclophosphamid 200 mg/m<sup>2</sup> Tag 1-5, Etoposid 100 mg/m<sup>2</sup> Tag 1-3, Prednison 100 mg Tag 1-5; Modifikation der Cyclophosphamid- und Etoposid-Behandlung nach klinischem Zustand.



 <b>ONKOLOGISCHES ZENTRUM BOCHUM HERNE</b>	Interne Leitlinie	Abteilung/Bereich: OZ Bochum Herne <b>Lymphom</b> gültig ab: 21.06.2024 Vers: 4      Seite: 9 von 9
	Interne Leitlinie Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	
Internes Dokument		

## Verlaufskontrollen und Nachsorge

### Verlaufskontrollen

#### Zwischenuntersuchung

Während der Erstlinien- oder Rezidivtherapie wird zur Bestätigung eines Therapieansprechens nach Durchlaufen eines Drittels oder der Hälfte des Therapieprotokolls ein Zwischenstaging durchgeführt (i.d. Regel CT, ggf. MRT).

#### Abschlussuntersuchung

6-8 Wochen nach Therapieende erfolgt ein CT oder ggf. PET-CT zur abschließenden Festlegung der Response-Kategorie.

### Nachsorge

Die Nachsorge dient der Unterstützung der Wiedereingliederung in den Alltag (Beruf, Familie, Gesellschaft), der Erkennung von Krankheitsrückfällen und Langzeitkomplikationen. Sie erfolgt in den ersten beiden Jahren nach Therapieende in vierteljährlichen, in den Jahren 3-5 in halbjährlichen und ab dem sechsten Jahr in jährlichen Abständen. Im Vordergrund stehen Anamnese, körperliche Untersuchung und Laboruntersuchungen; die routinemäßige Durchführung von CTs oder PET-CTs wird nicht empfohlen, außer wenn der klinische Befund Hinweis auf ein Rezidiv oder Spätkomplikationen gibt.

### Quellen

[https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLk\\_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-Patientinnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLk_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-Patientinnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf)

Onkopedia Leitlinie Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Juli 2022)

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>

ESMO clinical practice guideline Diffuse large B-cell lymphoma (2015)

Aktuelle Behandlungskonzepte der Studiengruppen im Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V.: Aggressive Lymphome, Vortrag B. Chapuy (DGHO 2023)

### Versionshistorie

Erstellt von Annette Nolte, 28.10.23