

Interne Leitlinie Follikuläres Lymphom

Inhaltsverzeichnis

DEFINITION UND ALLGEMEINES	2
DIAGNOSE	2
DIAGNOSTIK	2
STAGING UND STADIENEINTEILUNG.....	2
WEITERE UNTERSUCHUNGEN VOR EINLEITUNG EINER CHEMOTHERAPIE:.....	3
PROGNOSTISCHE FAKTOREN	4
HÄMATOLOGISCHE TUMORKONFERENZ	4
THERAPIE	4
THERAPIESTRUKTUR.....	4
STADIUM I UND II	5
STADIUM III UND IV.....	6
<i>Erstlinientherapie – Induktion</i>	6
<i>Erstlinientherapie – Erhaltung</i>	6
PROGRESS / REFRAKTÄRITÄT / REZIDIV	7
<i>Rezidiv – Induktion</i>	8
<i>Rezidiv – Konsolidierung / Erhaltung</i>	8
VERLAUFSKONTROLLEN UND NACHSORGE	8
VERLAUFSKONTROLLEN	8
NACHSORGE	9
QUELLEN	9
VERSIONSHISTORIE	9

 ONKOLOGISCHES ZENTRUM BOCHUM HERNE	Interne Leitlinie Interne Leitlinie Follikuläres Lymphom	Abteilung/Bereich: OZ Bochum Herne AKA-Nr: gültig ab: 21.06.2024 Vers: 3 Seite: 2 von 9
	Internes Dokument	

Definition und Allgemeines

Das folliculäre Lymphom ist das häufigste indolente Lymphom. In der aktuellen WHO-Klassifikation werden die folliculären Lymphome in die Grade 1, 2, 3A und 3B unterteilt. Die Grade 1-3A gehören zu den indolenten, der Grad 3B zu den aggressiven Lymphomen. Häufigste klonale genetische Aberration ist eine balancierte Translokation t(14;18) mit Überexpression des BCL2-Proteins (nicht spezifisch).

Diagnose

Diagnostik

Die histologische Diagnose sollte, wenn immer möglich, auf der Basis einer operativen Lymphknotenexstirpation erfolgen. Bei nicht zugängigen, z.B. retroperitonealen Lymphknoten, kann alternativ eine Lymphknotenbiopsie vorgenommen werden. Eine Feinnadelaspiration ist nicht ausreichend. Die histologische Diagnose sollte durch einen hämatopathologisch erfahrenen Pathologen gestellt werden (Referenzpathologe) und das Grading (Grad 1-2, 3A oder 3B) festlegen, da es Einfluss auf die Therapie hat. Folliculäre Lymphome Grad 3B werden als aggressive Lymphome betrachtet und wie Diffuse großzellige B-Zell-Lymphome behandelt.

Staging und Stadieneinteilung

Folliculäre Lymphome werden in über 80% in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Da die Therapie vom Ausbreitungsstadium abhängt, ist eine ausführliche Diagnostik vor Therapiebeginn essenziell (Staging).

Folgende Untersuchungen sind erforderlich:

Tabelle 1: Diagnostik beim folliculären Lymphom (Erstdiagnose)

Untersuchung	Anmerkungen
Anamnese	insbesondere B-Symptome
körperliche Untersuchung	einschl. peripherer LK Status, Waldeyerscher Rachenring, Milz- und Lebergröße
Blutbild	Blutbild inklusive Differenzialblutbild (mikroskopische Differenzierung), und Retikulozyten
weitere Laboranalysen des Blutes	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamteiweiß • Harnsäure • LDH, optional: β2-Mikroglobulin • Einweißelektrophorese, bei V.a. auf Paraproteinämie Immunfixation, freie Leichtketten im Serum • Oberflächenmarker durch multiparametrische Immunphänotypisierung • Hepatitis B (HBV), und C(HCV), HIV vor Therapieeinleitung • ggf. Schwangerschaftstest (vor Therapieeinleitung)
Knochenmarkpunktion	Knochenmarkzytologie*, Knochenmarkhistologie*
Zytogenetik	FISH Panel oder PCR für t(14;18) zur Differenzierung zu anderen indolenten NHL**
Bildgebung	CT Hals / Thorax / Abdomen alternativ: Positronen-Emissionstomographie (PET-CT) mit FDG (Fluorodesoxyglucose) alternativ: Sonographie zur Verlaufskontrolle für lokalisierte Stadien PET-CT zur Abgrenzung des Bestrahlungsvolumens empfehlenswert

Legende:

* nicht obligat bei „watch and wait“-Strategie, wenn durch andere Lymphommanifestationen ein fortgeschrittenes Stadium bereits gesichert ist;

** nicht obligat: ergänzende Diagnostik bei unklarem Befund

Sofern die übrigen Untersuchungsbefunde einschließlich CT und Knochenmarkbiopsie keinen Hinweis auf ein Stadium III oder IV ergeben, sollte vor geplanter kurativer Bestrahlung eine PET-CT zur genauen Bestimmung des Ausbreitungsstadiums und zur Festlegung der Größe des Strahlenfeldes durchgeführt werden.

Cave: eine PET-CT ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung.

Tabelle 2: Ann-Arbor-Klassifikation

Stadium	Kriterien
I	Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I/N) oder Vorliegen eines einzigen, lokalisierten extranodalen Herdes (I/E)
II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N) oder Vorliegen eines extranodalen Herdes (II/E) und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N/E)
III	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III/N) oder Befall von lokalisierten extranodalen Herden und Lymphknotenbefall, so daß ein Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells vorliegt (III/E oder III/N/E)
IV	disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknoten

Zum lymphatischen Gewebe gehören: Lymphknoten, Milz, Thymus, Waldeyerscher Rachenring, Appendix, Zervikale, axilläre oder inguinale Lymphknotenvergrößerungen sowie Leber- oder Milzvergrößerungen gelten als je eine Region.

Traditionell werden die Stadien ergänzt durch den Zusatz „A“ bei Fehlen, „B“ bei Vorliegen von

- nicht erklärbares Fieber >38°C
- nicht erklärbares Nachtschweiß
- nicht erklärbarer Gewichtsverlust (> 10% des Körpergewichts innerhalb von 6 Monaten)

Weitere Untersuchungen vor Einleitung einer Chemotherapie:

- EKG und Echokardiographie
- Lungenfunktion
- Nierenfunktion (Kreatinin, GFR)

- Bei Patienten im reproduktiven Alter mit Kinderwunsch sollen fertilitätserhaltende Maßnahmen vor Einleitung einer Therapie angeboten werden.

Prognostische Faktoren

Bei Erstdiagnose wird die Prognose mit Hilfe des „Follicular Lymphoma International Prognostic Index“ (FLIP-Index, FLIPI) abgeschätzt:

- Alter > 60 Jahre
- Stadium III oder IV
- LDH-Erhöhung
- Hb < 12 g/dl
- > 4 befallene Lymphknotenregionen (zervikal links, zervikal rechts, axillär links, axillär rechts, mediastinal, mesenterial, paraaortal, inguinal links, inguinal rechts, andere)

Tabelle 3: Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIP-Index)

Anzahl von Risikofaktoren	Rezidivrisiko
0 - 1	niedrig
2	intermediär
3 - 5	hoch

Auf der Basis des FLIPI wird lediglich die Risikoeinschätzung, jedoch keine Therapieindikation gestellt.

Patienten mit Frührezidiven innerhalb von 24 Monaten nach Einleitung einer Standardtherapie weisen eine unterdurchschnittliche Gesamtüberlebenszeit von nur ca. 5 Jahren auf.

Hämatologische Tumorkonferenz

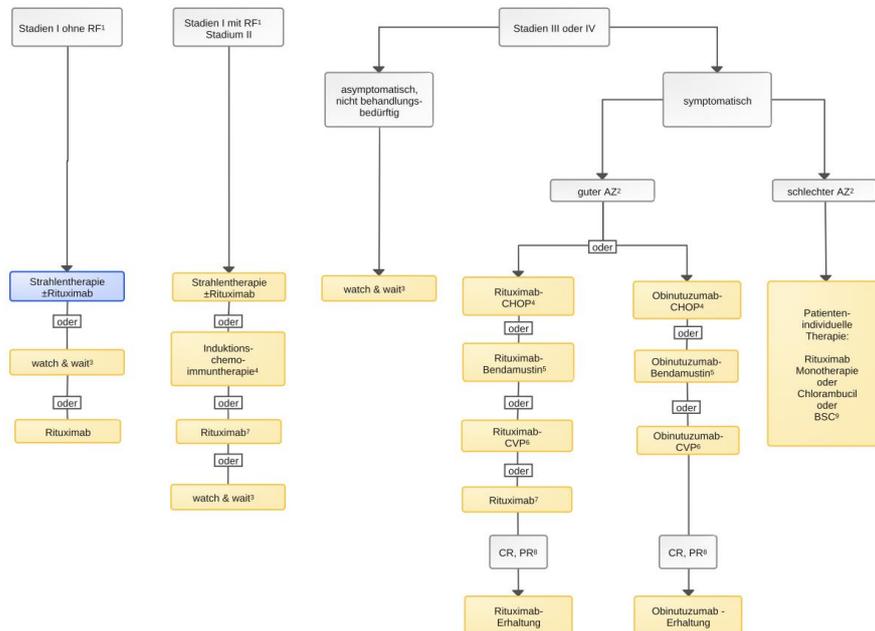
Nach erfolgter Diagnostik und Staging werden ALLE Patienten zeitnah in der hämatologischen Tumorkonferenz vorgestellt zur Festlegung der weiteren Therapie und des Therapieziels. Dabei wird auch ein möglicher Studieneinschluß geprüft.

Therapie

Therapiestruktur

Patienten mit indolenten Lymphomen sollten, wenn immer möglich, im Rahmen von klinischen Studien behandelt werden. Das Vorgehen richtet sich nach dem Krankheitsstadium, dem Allgemeinzustand und den Komorbiditäten.

Abbildung 1: Erstlinientherapie des Follikulären Lymphoms (nach Onkopedia)



Legende:

— kurative Therapieintention; — palliative Therapieintention;

¹ RF - Risikofaktoren (LK \geq 5-7 cm) [12];

² AZ - Allgemeinzustand;

³ watch & wait - abwartendes Verhalten unter regelmäßiger Beobachtung;

⁴ Induktionschemotherapie: siehe Induktionschemotherapien Stadium III/IV, Kapitel 6.1.2;

⁵ cave: erhöhtes Risiko opportunistischer Infektionen;

⁶ CVP - Cyclophosphamid / Vincristin / Prednison;

⁷ Die Rituximab-Monotherapie ist eine therapeutische Alternative für Patienten, die eine geringe Tumormass aufweisen oder eine Immunchemotherapie nicht tolerieren.

⁸ CR - komplette Remission, PR - partielle Remission;

⁹ BSC - Best Supportive Care

Stadium I und II

Eine Therapie mit potenziell kurativer Intention sollte als Bestrahlung in Kombination mit einer Systemtherapie mit Rituximab durchgeführt werden (cave: off-label use Rituximab). Das Bestrahlungsvolumen soll einer involved-site Bestrahlung entsprechen (mit einer Dosis von 30 Gy ohne makroskopischen Rest bzw. 40 Gy mit makroskopischem Rest). Zu beachten ist, daß eine langanhaltende Krankheitskontrolle im Stadium II oder bei größeren Lymphknoten (> 3-5 cm) deutlich abnimmt. Daher ist im lokalisierten Stadium I mit Bulk (LK \geq 7 cm) oder im Stadium II neben der Strahlentherapie +/- Rituximab eine Immunchemotherapie wie für die Stadien III / IV eine Option.

Patienten mit frühen Stadien, bei denen eine Strahlentherapie nicht möglich ist, sollen bei Bestehen einer Behandlungsindikation wie Patienten mit fortgeschrittenen Stadien III und IV behandelt werden.

 ONKOLOGISCHES ZENTRUM BOCHUM HERNE	Interne Leitlinie	Abteilung/Bereich: OZ Bochum Herne
	Interne Leitlinie Follikuläres Lymphom	AKA-Nr: gültig ab: 21.06.2024
	Internes Dokument	Vers: 3 Seite: 6 von 9

Stadium III und IV

Bei fehlender Symptomatik ist eine abwartende Haltung indiziert (watch & wait); die Behandlung wird erst beim Auftreten krankheitsassoziierter Symptome eingeleitet:

- B-Symptome
- Hämatopoetische Insuffizienz (Hb < 10 g/dl und / oder Thromb. < 100/nl)
- Sehr große Lymphomkonglomerate (> 7 cm, „bulky disease“)
- Rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen
- Lymphombedingtes Kompressionssyndrom
- Lymphombedingter Pleuraerguss oder Aszites

Erstlinientherapie – Induktion

Standard ist die Immunchemotherapie, also Kombination eines Anti-CD20-Antikörpers mit einer Chemotherapie.

- R-CHOP oder Obi-CHOP: speziell für jüngere Patienten zu empfehlen, geringe Stammzelltoxizität; Obinutuzumab führt gegenüber Rituximab zu einer Verlängerung des PFS, nicht aber des OS
- R-Bendamustin oder Obi-Bendamustin: speziell bei älteren Patienten zu empfehlen (gute Verträglichkeit), allerdings Risiko zum Teil fataler opportunistischer Infektionen, daher unter und nach Chemotherapie antibakterielle (Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie) und antivirale (CMV) Prophylaxe unter Beachtung der CD4-Lymphozyten! Bei Patienten mit folliculärem Lymphom Grad I und II ist R-Bendamustin dem R-CHOP bezüglich PFS und OS gleichwertig. Obinutuzumab führt gegenüber Rituximab zu einer Verlängerung des PFS, nicht aber des OS.
- R-CVP / Obi-CVP: Option für ältere Patienten (gute Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit)
- Antikörpermonotherapie: Rituximab mono, Alternative für Patienten, die eine geringe Tumorlast haben oder eine Immunchemotherapie nicht tolerieren.
Cave: off-label use Rituximab-Monotherapie
- Orale Chemotherapie (z.B. Chlorambucil): Option bei älteren, unfitten Patienten

Erstlinientherapie – Erhaltung

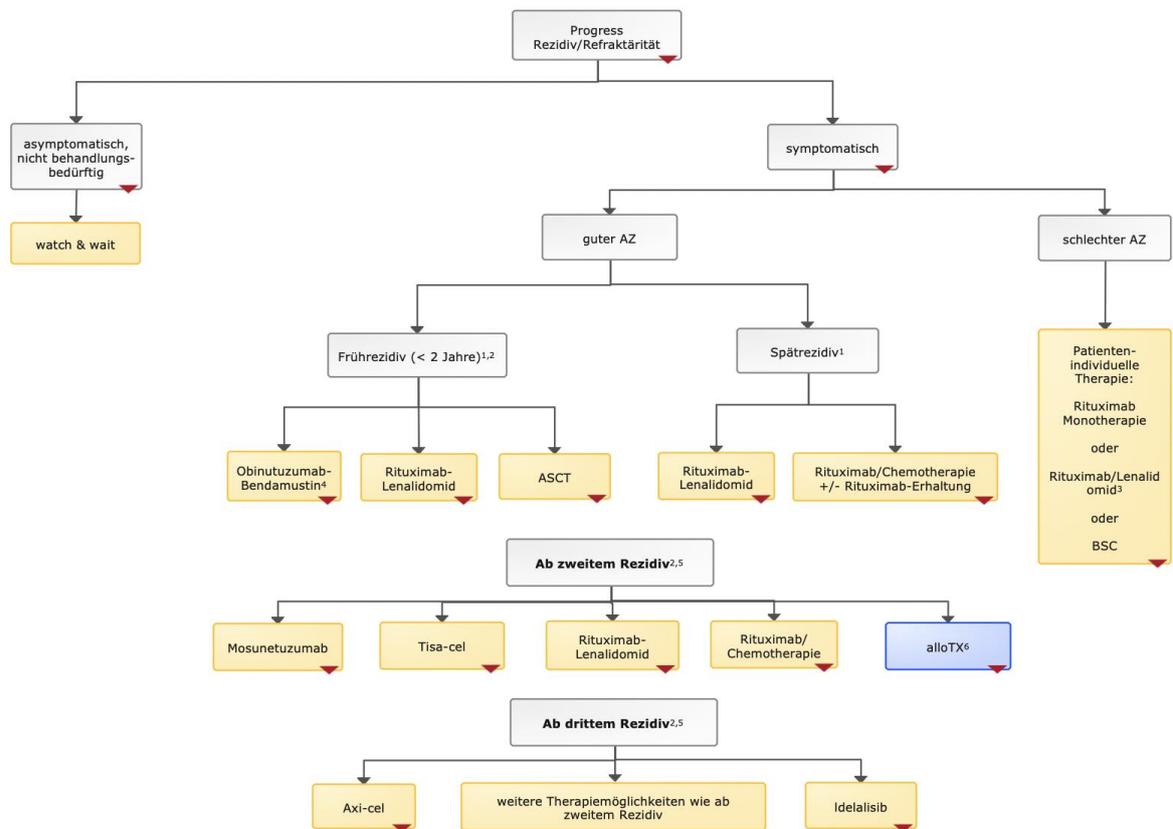
- Bei Ansprechen auf eine Immunchemotherapie soll eine anti-CD20-Antikörper-Erhaltung alle 8 Wochen über 2 Jahre in der Erstlinientherapie angeboten werden und führt zu einer signifikanten Verlängerung des PFS, nicht des OS. Dabei ist eine Obinutuzumab-Chemotherapie gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltung einer Rituximab-Chemotherapie gefolgt von Rituximab-Erhaltung hinsichtlich des PFS signifikant überlegen.
- Nach einer Antikörpermonotherapie (Rituximab) bei Patienten mit geringer Tumorlast führt ein abwartendes Verhalten mit Rituximab-Retherapie im Rezidiv anstelle einer Erhaltungstherapie zu gleichen Krankheitskontrollraten.

Progress / Refraktärität / Rezidiv

Vor Einleitung einer Therapie im Rezidiv ist eine erneute Lymphknotenexstirpation oder -biopsie anzustreben, um eine sekundäre Transformation in ein aggressives Lymphom auszuschließen. Mittels PET kann vorher die Läsion mit der höchsten Anreicherung identifiziert werden. Das Transformationsrisiko liegt bei etwa 3%/Jahr. Auch im Rezidiv besteht eine Behandlungsindikation erst bei Auftreten krankheitsassoziierter Symptome.

- Erneute Vorstellung in der Tumorkonferenz!

Abbildung 2: Rezidivtherapie des Follikulären Lymphoms (nach Onkopedia)



Legende: █ kurative Therapieintention; █ palliative Therapieintention;

watch & wait – abwartendes Verhalten unter regelmäßiger Beobachtung;

BSC – Best Supportive Care;

ASCT – autologe Stammzell-Transplantation

Tisa-Cel, Axi-Cel – CAR-T-Zelltherapie

¹nach initialer Immunchemotherapie

²Teilnahme an klinischen Studien empfohlen

³ggf. dosisreduziert, reduzierte Anzahl Zyklen

⁴bei Rituximab Refraktärität

⁵in Abhängigkeit von Vortherapie und Remissionsdauer

⁶vorzugsweise nach Versagen von ASCT und im Rahmen klinischer Studien

 ONKOLOGISCHES ZENTRUM BOCHUM HERNE	Interne Leitlinie Interne Leitlinie Follikuläres Lymphom	Abteilung/Bereich: OZ Bochum Herne AKA-Nr: gültig ab: 21.06.2024 Vers: 3 Seite: 8 von 9
	Internes Dokument	

Rezidiv – Induktion

- Standard ist auch im Rezidiv die Immunchemotherapie. Die Wahl folgt in Abhängigkeit von der Primärtherapie. Bei einem Rezidiv > 2 Jahre nach Therapieende kann die initiale Therapie wiederholt werden. Alternative ist ein Wechsel des Chemotherapieregimes, z.B. bei Vorbehandlung mit R-CHOP auf R-Bendamustin u.u.
- Bei Rezidiv während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer Rituximabtherapie sollte bei Indikation zur erneuten Chemoimmuntherapie Obinutuzumab als AK in Betracht gezogen werden
 Cave: Zulassung von Obinutuzumab im Rezidiv nur mit Bendamustin
 Cave: durch Bendamustin langanhaltende Suppression der T-Zellfunktion, dadurch ggf. Beeinträchtigung der Wirkung nachfolgender Therapiekonzepte (CAR-Ts, bispez. Ak), die T-Zell Fitness voraussetzen
- Bei Patienten mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer oder mehrerer Vortherapien kann Lenalidomid + Rituximab verabreicht werden (R2).

Rezidiv – Konsolidierung / Erhaltung

- myeloablative Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation: Option für jüngere Patienten und frühen Rezidiven innerhalb von 2 Jahren
 - Nach autologer Stammzelltransplantation kann eine Erhaltungstherapie mit 4 Gaben Rituximab gegeben werden
 - Cave: off-label use Rituximab
- Erhaltungstherapie mit Rituximab (alle 3 Monate über 2 Jahre) nach erfolgreicher rituximabhaltiger Reinduktion soll angeboten werden
 - verlängert signifikant das PFS
- nach Obinutuzumab-haltiger Rezidivtherapie soll eine Obinutuzumab-Erhaltungstherapie erfolgen (cave Zulassung nur nach O-Benda Induktion)
- Mosunetuzumab als bispezifischer Anti-CD20/CD3 Antikörper ist eine Therapieoption ab dem 2. Rezidiv
- CAR-T-Zellen sollten als Therapieoption ab dem 2. oder 3. Rezidiv überprüft werden
- Idelalisib ist als Monotherapie zugelassen für Patienten, die auf zwei vorherige Therapien nicht angesprochen haben (≥ 2 . Rezidiv), insbesondere bei Progress innerhalb von 6 Monaten; wichtig ist hierbei die antibakterielle (Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie) und antivirale Prophylaxe (CMV)
- Bei Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation kann bei jüngeren Patienten eine allogene Stammzelltransplantation erwogen werden (vorzugsweise in Studien)

Verlaufskontrollen und Nachsorge

Verlaufskontrollen

- Unter und unmittelbar nach der Therapie: Anamnese, körperliche Untersuchung, Laborkontrollen

 ONKOLOGISCHES ZENTRUM BOCHUM HERNE	Interne Leitlinie Interne Leitlinie Follikulaeres Lymphom	Abteilung/Bereich: OZ Bochum Herne AKA-Nr: gültig ab: 21.06.2024 Vers: 3 Seite: 9 von 9
	Internes Dokument	

- Während der Erstlinien- oder Rezidivtherapie wird zur Bestätigung eines Therapieansprechens nach der Hälfte der Therapiezyklen und nach Abschluß einer zytostatischen Therapie sowie bei Verdacht auf Progression oder Komplikationen ein Staging durchgeführt (CT).

Nachsorge

Verlaufskontrollen nach Abschluß der Therapie sollen in den ersten beiden Jahren in 3-monatigen Abständen erfolgen, ab dem 3. Jahr in 6 – 12monatigen Abständen als Remissionsüberwachung bzw. Rezidiverkennung und zur Erkennung von Langzeittoxizität:

- Anamnese, körperliche Untersuchung
- Blutbild, Differentialblutbild
- LDH
- Kontrolle initial pathologischer Befunde mittels Bildgebung, vorzugsweise mittels Sonographie
- Weiterführende Diagnostik in Abhängigkeit der erhobenen Befunde

Quellen

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom (Version 1.0 – Juni 2020)

https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-033OLk_S3_Follikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf

Onkopedia Leitlinie Follikuläres Lymphom (April 2023)

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html>

Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (November 2020)

<https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-haematological-malignancies/follicular-lymphoma>

Versionshistorie

Erstellt von Annette Nolte, 28.10.23