

DLBCL

Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom

Die Leitlinie ist auch gültig für verschiedene Varianten und Subtypen des DLBCL sowie anderer großzelliger B-Zell-Lymphome (das primär mediastinale großzellige B-Zell-Lymphom, das intravaskuläre großzellige B-Zell-Lymphom, das ALK-positive großzellige B-Zell-Lymphom, das plasmoblastisches Lymphom sowie das folliculäres Lymphom Grad 3B, High Grade B-Zell Lymphome (HGBL) wie Double bzw Triple Hit Lymphome (HGBL mit MYC and BCL-2 and/or BCL-6 Rearrangement) sowie HGBL, NOS).

Die Leitlinie ist **nicht** gültig für primär cerebrale Lymphome sowie Burkitt Lymphome.

Medizinische Leitlinie

Tumorzentrum Oberösterreich

Leitlinie erstellt von:	Dr. Dagmar Wipplinger (OKL); Dr. Manuel Orlinger (OKL); OA Dr. Alexander Andorfer (RI)
Leitlinie geprüft von:	Univ. Doz. Dr. Ansgar Weltermann (TZ)
Fachliche Freigabe:	Dr. Dagmar Wipplinger Leitliniengruppe Protokoll v. 08.04.2014 Revision v. 27.02.2020

Diese Leitlinie ist eine Grundlage für die Diagnostik und Therapie innerhalb des Tumorzentrums Oberösterreich und erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit.

Darüberhinaus von den jeweiligen Fachgesellschaften festgelegte Qualitätsstandards sind dem Stand der Wissenschaft entsprechend einzubeziehen.

Inhaltsverzeichnis

1	Allgemeines	3
2	Diagnostik und Scoring	4
2.1	Diagnostik	4
2.2	Fertilität	4
2.3	Kriterien zur Bestimmung des Stadiums (Cheson)	5
2.4	Stadieneinteilung nach den modifizierten Ann-Arbor Kriterien	6
2.5	Risikoeinschätzung	7
3	Behandlungsplan	8
3.1	DLBCL – 1. Therapielinie, Alter < 60	8
3.2	DLBCL – 1. Therapielinie, Alter ≥ 60	9
3.3	High-Grade B-Zell Lymphome (HGBL) oder Double/Triple Expressor Lymphome	10
3.4	Strahlentherapie	11
3.5	Response Kriterien	11
3.6	DLBCL – 2. Therapielinie (primär refraktär oder 1. Rezidiv)	14
3.6.1	Bridging Therapie	15
3.6.2	CAR-T-Cell Therapie	15
3.6.3	Palliative Therapie	16
3.7	DLBCL - ab 3. Therapielinie	17
3.8	Supportive Therapie mit G-CSF	17
3.9	Infektionsprophylaxe während der Immunochemotherapie	17
3.10	Hohe Tumorlast	17
4	Besondere klinische Situationen	18
4.1	Zentralnervöse Manifestation	18
4.2	Erhöhtes ZNS Relapse Risiko [6, 30]	18
4.3	Eingeschränkte Linksventrikelfunktion	19
4.4	Hodenlymphom (PTL)	19
4.5	Primär mediastinales B-Zell Lymphom (PMBL)	19
4.6	Primär zerebrales Lymphom (PCNSL)	19
4.7	Erhaltungstherapie	19
5	Verlaufskontrolle und Nachsorge	20
6	Dokumentation und Qualitätsparameter	20
7	Literatur/Quellenangaben	21
	Anhang: Therapieprotokolle	24
	Anhang: WHO-Klassifikation	26
	Anhang: Erstvorstellung Stammzelltransplantation	27
	Anhang: Studienblatt	27
	Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional)	27

1 Allgemeines

Die Leitlinie findet Anwendung beim klassischen DLBCL und seinen Varianten (1) und Subtypen (2), bei anderen großzelligen B-Zell-Lymphomen („verwandte Erkrankungen“), die nach den gleichen Prinzipien diagnostiziert und therapiert werden (3), sowie bei High Grade B-Zell Lymphomen (HGBL) mit MYC und BCL-2 und/oder BCL-6 Rearrangement bzw auch bei HGBL, NOS (4). Grundlage ist die WHO-Klassifikation 2017 (siehe Anhang).

- (1) Die Einteilung der Varianten erfolgt (siehe Anhang) nach morphologischen Kriterien (centroblastisch, immunoblastisch, anaplastisch), nach der Genexpression (keimzentrumsartig (GCB), aktivierten B-Zellen ähnlich (ABC)) und nach immunhistochemischen Merkmalen (CD5-positiv, keimzentrumsartig, nicht-keimzentrumsartig). Der ABC-/non-GCB phenotype hat eine negativ prognostische Bedeutung.
- (2) Wichtige Subtypen sind das T-Zell/Histiozyten-reiche großzellige B-Zell-Lymphom, das primär kutane diffuse großzellige B-Zell-Lymphom der unteren Extremität ("leg type") und das Epstein-Barr-Virus-positive diffuse großzellige B-Zell-Lymphom des älteren Menschen. Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom des zentralen Nervensystems unterscheidet sich im Hinblick auf Biologie und Behandlung von den zuvor genannten Subtypen und wird daher in einer gesonderten Leitlinie abgehandelt.
- (3) Zu der Reihe anderer großzelliger B-Zell-Lymphome gehören das primär mediastinale großzellige B-Zell-Lymphom, das intravaskuläre großzellige B-Zell-Lymphom, das ALK-positive großzellige B-Zell-Lymphom, das plasmoblastische Lymphom und das folliculäre Lymphom Grad 3B.
- (4) High grade B-cell lymphoma (HGBL) mit MYC und BCL2 und/oder BCL6 Rearrangements machen etwa 3-10% der Fälle mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) aus (Rosenthal, Younes 2016). Bei ca. 20% der Fälle entstehen sie durch Transformation aus einem folliculären Lymphom. Die Mehrheit (ca. 75%) zeigt ein 8q24/MYC-Rearrangement und ein 18q21/BCL2-Rearrangement („double hit“ HGBL; HGBL-DH), die zusätzliche Beteiligung eines 3q27/BCL6-Rearrangement ist deutlich seltener („triple hit HGBL; HGBL-TH). Die Kategorie HGBL umfasst auch das „High Grade B-Cell Lymphoma, Not Otherwise Specified (HGBL, NOS). Hier werden Lymphome eingeschlossen, welche blastoid erscheinen oder andere Merkmale zwischen DLBCL und Burkitt Lymphom aufweisen, jedoch ohne MYC- und BCL-2- und /oder BCL-6-Rearrangement .
Wichtig: Eine immunhistochemische Überexpression von c-myc und bcl-2 und/oder bcl-6 OHNE Nachweis entsprechender Rearrangements findet man bei 20-30% aller Lymphome. Diese sind nicht als HGBL zu bezeichnen, sondern bleiben konventionelle DLBCL. Da diese prognostisch ähnlich schlecht verlaufen wie die HGBL, sollte man sie zur besseren Charakterisierung als „double/triple expressor Lymphome“ kennzeichnen.

2 Diagnostik und Scoring

2.1 Diagnostik

- Anamnese, u.a. B-Symptomatik, Risiko bzgl. NHL wie Immunsuppression, Familienanamnese
- Klinischer Status, ECOG
- Histologie: Lymphknotenexstirpation (Stanzbiopsie nur, wenn Gewebegewinnung nicht anders nicht möglich; FNB nur zur Sicherung eines Rezidivs) mit Immunhistochemie zur Unterscheidung GCB versus non-GCB. GCB-like Phänotyp zeigt oftmals c-myc-, bcl-2- und/oder bcl-6-Expression: daher bei GCB-like Immunphänotyp molekulare Untersuchung auf c-myc-, bcl-2- und/oder bcl-6-Rearrangement
- Labor (BB + Diff., LDH, Harnsäure, β 2-Mikroglobulin, Hepatitis-, EBV, E-Pherese, Immunglobuline quantitativ), Schwangerschaftstest (β -HCG im Blut), TSH, proBNP (bei Anthrazyklin)
- HIV- und Hepatitis-Serologie (inkl. HBs Ag: Impfung falls Hepatitis B naiv)
- EKG, Echokardiographie
- PET-CT (inkl. diagnostische CTs): über 97% der DLBCL sind FDG-avid. Die Beurteilung erfolgt nach Deauville-Score (5-Punkte-Skala: 1: no uptake above background; 2: uptake \leq mediastinum; 3: uptake $>$ mediastinum but \leq liver; 4: uptake moderately $>$ liver; 5, uptake markedly higher than liver and/or new lesions; X, new areas of uptake unlikely to be related to lymphoma.). Das PET-CT bei Erstdiagnose dient zur Erkennung eines PET-positiven Tumors: nach Therapieabschluss ist bei PET-positivem Tumor eine neuerliche PET-CT indiziert, falls ein Resttumor besteht und eine Strahlentherapie eine therapeutische Option darstellt.
- Knochenmarksbiopsie/-aspiration (Zytologie, FACS, MoBi) ist nur notwendig, wenn das PET-CT negativ ist (Lugano), KM-Untersuchung evt. für Studienevaluierung
- Liquordiagnostik bei Hochrisiko-Organbefall (Testis, Nieren- oder Nebennierenbefall), HIV-assoziiertem Lymphom oder bei ZNS-Risiko-Score >1 (je 1 Punkt für Alter > 60 Jahre, erhöhte LDH, ECOG > 1 , Stadium III/IV, >1 extranodale Manifestation, Nieren- oder Nebennierenbefall). Die Diagnostik aus dem Liquor sollte eine FACS-Diagnostik inkludieren, um einen Befall sicher auszuschließen!

2.2 Fertilität

(Rodriguez-Wallberg KA et al., [Fertility preservation during cancer treatment: clinical guidelines](#))

Männer: Bei Behandlung mit Chemotherapie, insbesondere mit alkylierenden Substanzen, kommt es innerhalb von 5 bis 7 Jahren zu einer Erholung der Spermatogenese. Da dies im Einzelfall nicht vorhersehbar ist, sollte bei Kinderwunsch vor der Chemotherapie eine Samenkonservierung erfolgen.

Bei **Frauen** kommt es im Anschluss an eine Behandlung mit den meisten Therapieregimen nicht zu bleibender Amenorrhoe. Häufig ist dagegen eine Verminderung der Ovarialreserve mit vorzeitiger Menopause (letzter Zyklus vor dem 40. Lebensjahr). Das zeitliche Fenster für die Erfüllung eines Kinderwunsches ist insbesondere für Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Chemotherapie das 30. Lebensjahr überschritten haben, kurz. Patientinnen mit prospektivem Kinderwunsch sollten soweit vertretbar, vor Einleitung der Therapie einem reproduktionsmedizinischen Zentrum vorgestellt werden.

GnRH Analoga: Der Einsatz von GnRH Analoga zur Ovarialprotektion unter Chemotherapie ist keine Standardtherapie, kann jedoch die ovarielle Funktion und das Risiko einer langfristigen Chemotherapie-induzierten Amenorrhoe senken (Goserelin (Zoladex®) 3.6 mg subkutan alle 4

Wochen: Start 1 Woche vor dem 1. Zyklus Chemotherapie bis 2 Wochen vor oder nach Ende des letzten Zyklus Chemotherapie.

Kryokonservierung von Ovarialgewebe: Die Kryokonservierung von laparoskopisch entnommenem Ovarialgewebe ist ein neuer, experimenteller Ansatz. Aufgrund der mit dem Alter abnehmenden Follikeldichte im Ovar wird diese fertilitätsprotektive Technik nur bei Frauen bis zu einem Alter von 35 Jahren empfohlen. Die Maßnahme ist partnerunabhängig und würde bei einem späteren erfolgreichen Angehen des Transplantates auch die endokrinologische Situation der Patientin verbessern. Der Zeitbedarf beträgt ca. 2 Tage.

Kontakt: Kepler Universitätsklinikum, Kinderwunsch Zentrum Tel.: 0043 (0)5 7680 84 – 24630.

2.3 Kriterien zur Bestimmung des Stadiums (Cheson)

Die Festlegung des Stadiums erfolgt anhand der Zusammenschau aus klinischem Befund, Bildgebung und ggfs. Liquordiagnostik:

Table 1. Criteria for Involvement of Site				
Tissue Site	Clinical	FDG Avidity	Test	Positive Finding
Lymph nodes	Palpable	FDG-avid histologies Nonavid disease	PET-CT CT	Increased FDG uptake Unexplained node enlargement
Spleen	Palpable	FDG-avid histologies Nonavid disease	PET-CT CT	Diffuse uptake, solitary mass, miliary lesions, nodules > 13 cm in vertical length, mass, nodules
Liver	Palpable	FDG-avid histologies Nonavid disease	PET-CT CT	Diffuse uptake, mass Nodules
CNS	Signs, symptoms		CT MRI CSF assessment	Mass lesion(s) Leptomeningeal infiltration, mass lesions Cytology, flow cytometry
Other (eg, skin, lung, GI tract, bone, bone marrow)	Site dependent		PET-CT*, biopsy	Lymphoma involvement

Abbreviations: CSF, cerebrospinal fluid; CT, computed tomography; FDG, fluorodeoxyglucose; MRI, magnetic resonance imaging; PET, positron emission tomography.
*PET-CT is adequate for determination of bone marrow involvement and can be considered highly suggestive for involvement of other extralymphatic sites. Biopsy confirmation of those sites can be considered if necessary.

Bildegung zur Festlegung pathologischer Lymphknoten, Leber und Milz

Nach den Lugano-Kriterien sind die 6 größten Lymphknoten (Längsdurchmesser > 1,5 cm) oder extranodalen Herde (Längsdurchmesser > 1 cm) auszumessen und im Verlauf zu beurteilen. Die Auswahl der Lymphknoten soll eine repräsentative (verschiedene) Auswahl der verschiedenen befallenen Körperregionen abdecken, insbesondere mediastinale und retroperitoneale Läsionen/LK.

CT (MR): Ein pathologischer LK ist definiert als ein LK mit einem Längsdurchmesser (LDi) > 1,5 cm. Eine pathologisch vergrößerte Milz misst > 13 cm im vertikalen (craniokaudalen) DM.

PET: Erhöhte FDG Speicherung, in Organen mit physiologisch erhöhter Speicherung (zB Milz, Leber) ist eine fokale erhöhte, inhomogene oder diffuse Speicherung als pathologisch zu werten.

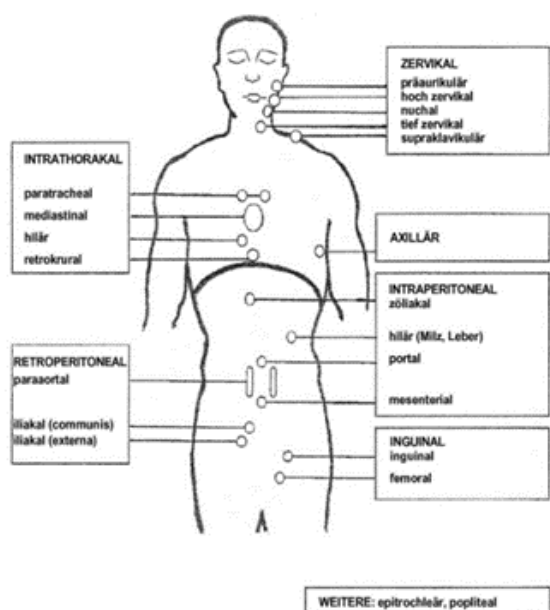
PET-CT: Es gelten die gleichen Kriterien wie für die Einzeluntersuchungen

2.4 Stadieneinteilung nach den modifizierten Ann-Arbor Kriterien

Die Stadieneinteilung erfolgt anhand des PET-CT bei aviden Tumoren und anhand des CT bei nicht aviden Tumoren. Tonsillen, Waldeyer's Ring und Milz werden als „nodales“ Gewebe gewertet. Die Stadieneinteilung unterscheidet in „Limited Disease“ (Stadium I/II ohne „bulky“) und „Advanced Disease“ (Stadium III/IV). Ein Patient im Stadium II mit bulky ist in Abhängigkeit von Histologie und anderen Risikofaktoren (z.B. IPI) entweder als limited oder advanced disease zu behandeln.

Modifizierte Ann Arbor Klassifikation (Lugano Classification)	
Stadium I (IE)	Befall eines Lymphknotens oder einer Lymphknotenregion (I) oder lokalisierter Befall eines einzigen extralymphatischen Organs (IE) ohne Lymphknotenbefall
Stadium II (IIE)	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells (II) oder Kriterien von LK-Befall von Stadium I/II mit unifokalem („zusammenhängend“) Befall eines extralymphatischen Gewebes (IIE)
Stadium III (III)	Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III) oder Lymphknotenbefall oberhalb des Zwerchfells und Milzbefall (III)
Stadium IV	Multifokaler Befall eines oder Befall mehrerer extralymphatischer Organe oder Gewebe mit oder ohne Befall von lymphatischen Gewebe Als diffuser Befall gelten auch mehrere lokale Manifestationen in einer extranodalen Lokalisation, Leber- und/oder KM-Befall
„bulky“	bei Stadium II-IV definiert als RF ≥ 10 cm (Die Größe von Raumforderungen sollte in „cm“ angegeben werden, da ab einer Größe von 7,5 cm eine Strahlentherapie in Erwägung zu ziehen ist)

Lymphknotenregionen



2.5 Risikoeinschätzung

International Prognostic Index (IPI)	
Age >60	
LDH > normal	
Performance status 2-4	
Stage III or IV	
Extranodal involvement > 1 site	
<hr/>	
Low	0 or 1
Low intermediate	2
High intermediate	3
High	4 or 5

Age-adjusted International Prognostic Index (aaIPI) *	
Stage III or IV	
Serum LDH > normal	
Performance status 2-4	
<hr/>	
Low	0
Low intermediate	1
High intermediate	2
High	3

* gilt nur für Patienten < 60 Jahre

Neben dem IPI sind weitere Risikofaktoren für das Rezidivrisiko von prognostischer Bedeutung: KM-Befall, Bulky-disease, c-myc pos., double expressor und double hit lymphoma (c-myc pos. und bcl-2 pos.), triple hit lymphoma

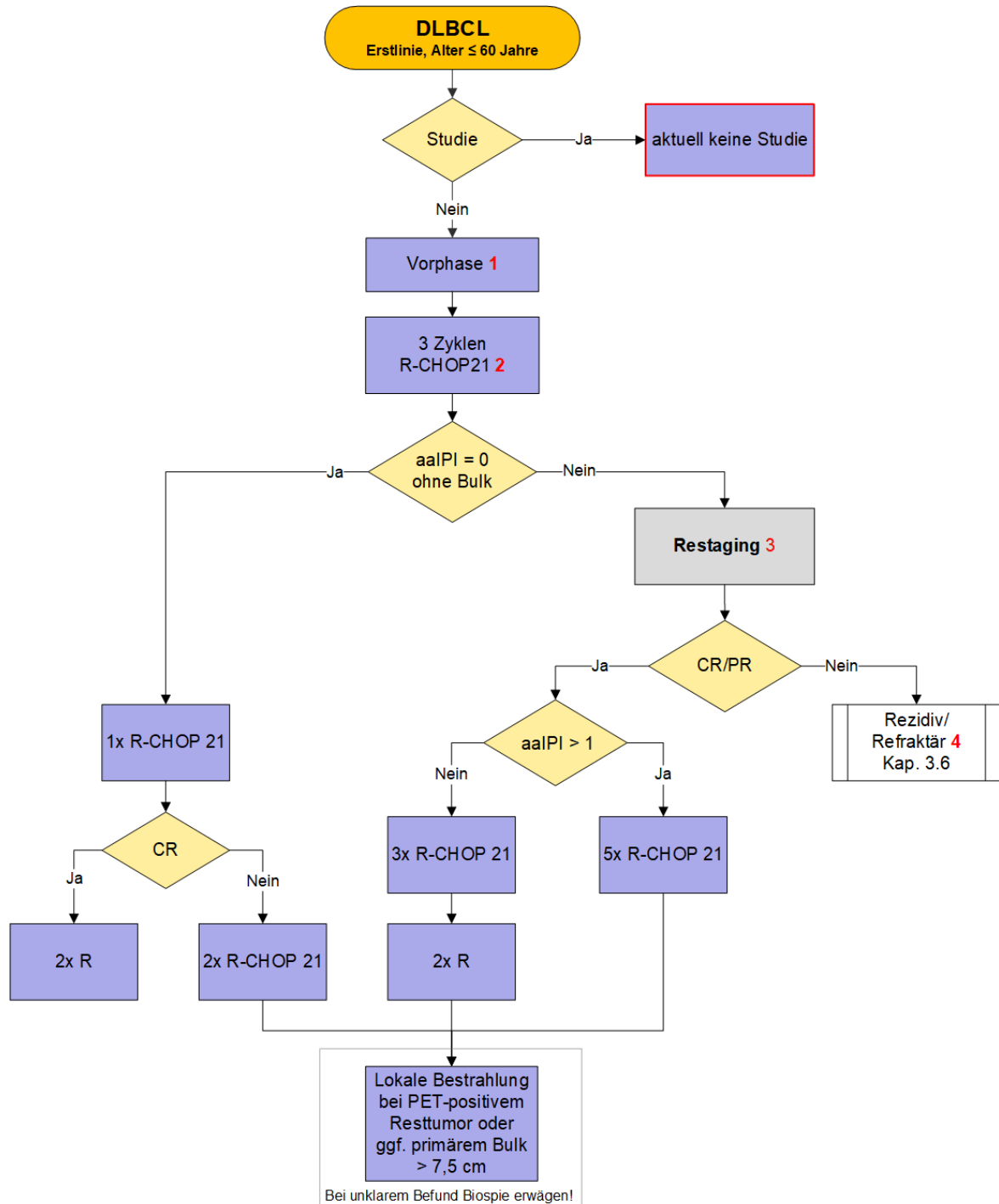
	EFS 3-Year rate	PFS 3-Year rate	OS 3-Year rate
low	81,3	87,0	91,4
low-intermediate	68,5	74,7	80,9
high-intermediate	53,2	58,6	65,1
high	49,5	55,8	59,0

Abb. Ziepert M. et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era . J Clin Oncol 2010;28:2373-2380

3 Behandlungsplan

3.1 DLBCL – 1. Therapielinie, Alter < 60

(ausgenommen Double/Triple hit Lymphome, Double/Triple Expressor Lymphome mit weiteren Kriterien (wie oben beschrieben), High Grade B-Cell Lymphoma (HGBL), NOS – siehe 3.3)



1 Vorphase mit 100mg Aprednison Tag 1-5 bei hohem Tumorload

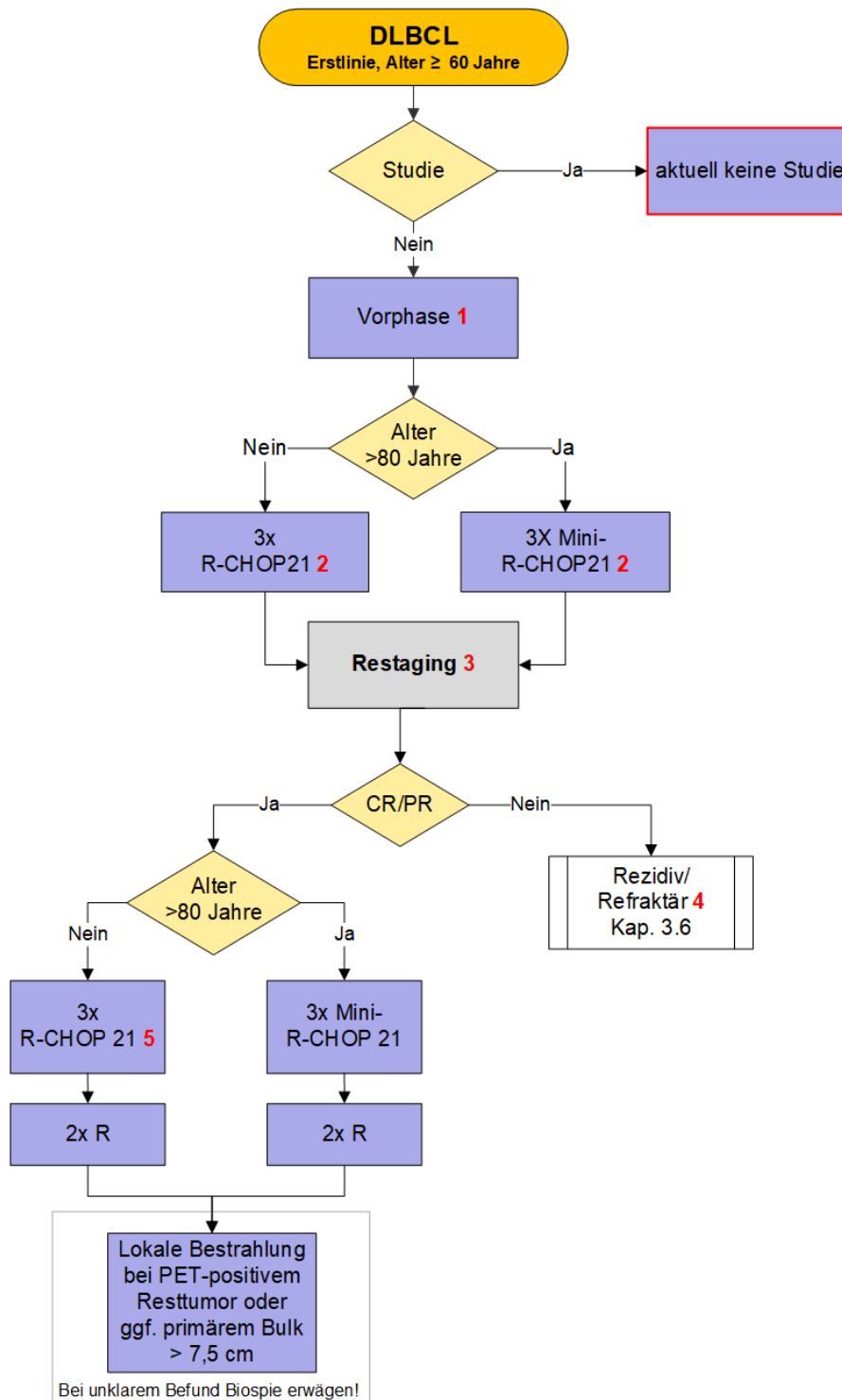
2 Evaluierung ZNS Prophylaxe (siehe Kapitel 4.1. und 4.2.)

3 alle initial positiven Untersuchungen (CT ohne PET!) sowie Kontrolle des pBNP

4 Patienten mit Progress / No Response auf Ersttherapie haben einen extrem schlechten Outcome. Die Patienten sind so rasch wie möglich am Transplantationszentrum zur primären Evaluierung einer allogenen Stammzelltransplantation vorzustellen (Spendersuche, Festlegung Reinduktionstherapie, ggf. Evaluierung CAR-T-Cells).

3.2 DLBCL – 1. Therapielinie, Alter ≥ 60 Jahre

(ausgenommen Double/Triple hit Lymphome, DoubleTriple Expressor Lymphome mit weiteren Kriterien (wie oben beschrieben), High Grade B-Cell Lymphoma (HGBL), NOS – siehe 3.3)



1 Vorphase mit 100mg Apremnison Tag 1-5 bei hohem Tumorload

2 Evaluierung ZNS Prophylaxe (siehe Kapitel 4.1. und 4.2.)

3 alle initial positiven Untersuchungen (CT ohne PET!) sowie Kontrolle des pBNP

4 Patienten mit Progress / No Response auf Ersttherapie haben einen extrem schlechten Outcome. Die Patienten sind so rasch wie möglich am Transplantationszentrum zur primären Evaluierung einer allogenen Stammzelltransplantation vorzustellen (Spendersuche, Festlegung Reinduktionstherapie, ggf. Evaluierung CAR-T-Cells).

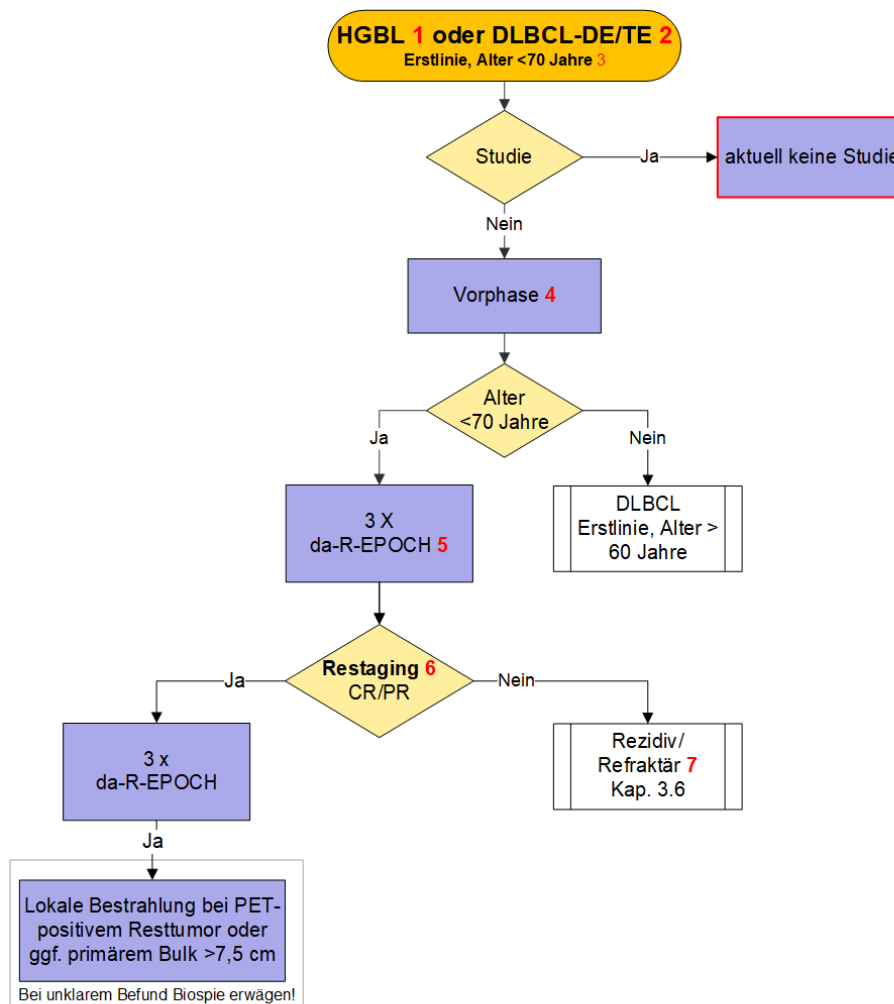
5 Alternativ bei Toxizität: 3x R-CHOP21 + 2 Zyklen Rituximab

3.3 High-Grade B-Zell Lymphome (HGBL) oder Double/Triple Expressor Lymphome

Folgende Lymphomarten haben eine schlechte Prognose (siehe auch Kapitel 1):

- Patienten mit High Grade Lymphomen (HGBL) mit Double/Triple Hit Rearrangement
- High Grade B-Cell Lymphoma, Not Otherwise Specified (HGBL, NOS)
- Double/Triple Expressor Lymphome, wenn ein high risk IPI vorliegt (4-5) oder **mindestens 2 der folgenden Risikofaktoren** vorliegen: hohe LDH, hoher Ki67-Proliferationsindex (>90%), fortgeschrittenes Stadium (III/IV), IG-MyC, ZNS Befall oder leukämischer Befall.

Retrospektive Studiendaten zeigen einen verbesserten Outcome (PFS) durch eine intensivierte Therapie. Jedoch ist der Langzeitnutzen, insbesondere OS, nicht bewiesen, so dass nicht alle internationalen Leitlinien angesichts der Toxizität eine intensivere Therapie als R-CHOP empfehlen. Wichtig ist daher, dass bei fehlender Verträglichkeit eine rechtzeitige Therapie-Deeskalation von da-R-EPOCH auf R-CHOP angedacht werden sollte.



1 Patienten mit High Grade Lymphomen (HGBL) mit Double/Triple Hit Rearrangement oder Not Otherwise Specified (HGBL, NOS) (siehe Kapitel 3.3. und 1)

2 DLBCL-DE/TE Double/Triple Expressor Lymphome, wenn ein high risk IPI vorliegt (4-5) oder mindestens 2 der folgenden Risikofaktoren vorliegen: hohe LDH, hoher Ki67-Proliferationsindex (>90%), fortgeschrittenes Stadium (III/IV), IG-MyC, ZNS Befall oder leukämischer Befall. (siehe Kapitel 3.3. und 1)

3 Biologisches Alter < 70 Jahre

4 Vorphase mit 100mg Aprednislon Tag 1-5 bei hohem Tumorload

5 Evaluierung ZNS Prophylaxe (siehe Kapitel 4.1. und 4.2.)

6 alle initial positiven Untersuchungen (CT ohne PET!) sowie Kontrolle des pBNP

7 Patienten mit Progress / No Response auf Ersttherapie haben einen extrem schlechten Outcome. Die Patienten sind so rasch wie möglich am Transplantationszentrum zur primären Evaluierung einer allogenen Stammzelltransplantation vorzustellen (Spendersuche, Festlegung Reinduktionstherapie, ggf. Evaluierung CAR-T-Cells).

3.4 Strahlentherapie

Eine lokale Bestrahlung ist zu empfehlen bei

- (1) anhaltend PET-positiven Läsionen (nodal und extranodal)
- (2) allen lokalisierten Skelettmanifestationen
- (3) allen Läsionen, die um weniger als 75% abgenommen haben, unabhängig vom Ergebnis des PET-CT.

Für jeden Patienten ist ein individueller Bestrahlungsplan gemäß der Ricover-Studie festzulegen. Startpunkt der Strahlentherapie sollte 3-6 Wochen nach Ende der Chemotherapie erfolgen. Für „bulky disease“ (definiert als > 7,5 cm) erfolgt die Strahlentherapie als involved-field RT. Falls ein residuärer Tumor verbleibt, wird das Targetvolumen entsprechend an die residuale Größe adaptiert. Wenn eine CR erzielt wird, umfasst das Targetvolumen die Lymphknotenregion des initialen Bulk (Lymphknotenregion gemäß Ann Arbor). Das Targetvolumen von extralymphatischen Gewebe inkludiert eine komplette Bestrahlung des initial betroffenen Areals, auch wenn die Läsion unter der Chemotherapie an Größe abgenommen hat bzw. eine CR erreicht wurde. Patienten erhalten 36 Gy, in 1.8 bis 2 Gy Fraktionen, jeweils 5 Fraktionen pro Woche.

Etwa 8 Wochen nach Ende der Strahlentherapie sollte bei zuvor noch PET-positivem Tumor eine neuerliche PET-CT durchgeführt werden. Bei negativem Befund Nachsorge laut Leitlinie, bei anhaltend positivem Befund bildgebende Kontrollen für eine gegebenenfalls frühzeitige Rezidivtherapie.

3.5 Response Kriterien

Die Responsebeurteilung erfolgt gemäß der Lugano-Kriterien (siehe nächste Seite).

- Zum Restaging unter laufender Therapie (nach 3 Zyklen) werden alle initial positiven klinischen und bildgebenden Verfahren neuerlich angewendet, jedoch kein PET-CT und keinen KM-Untersuchung.
- Vor fix geplanter Strahlentherapie ist ein CT nach Ende der Chemotherapie ausreichend. Das abschließende PET-CT erfolgt 6-8 Wochen nach Ende der Strahlentherapie.
- Wenn keine fixe Indikation für eine Strahlentherapie besteht, erfolgt das Restaging bei Therapieabschluss 6 Wochen nach Ende der Chemotherapie:
 - PET CT (inkl. diagnostisches CTs)
 - KM (falls initial positiv)
 - Echokardiographie

Je nach Ausgangsbefund und Verlaufsbefund ist eine lokale Strahlentherapie anzustreben.

Responsekriterien (Lugano)

Response and Site	PET-CT–Based Response	CT-Based Response
Complete	Complete metabolic response	Complete radiologic response (all of the following)
Lymph nodes and extralymphatic sites	Score 1, 2, or 3* with or without a residual mass on 5PS† It is recognized that in Waldeyer's ring or extranodal sites with high physiologic uptake or with activation within spleen or marrow (eg, with chemotherapy or myeloid colony-stimulating factors), uptake may be greater than normal mediastinum and/or liver. In this circumstance, complete metabolic response may be inferred if uptake at sites of initial involvement is no greater than surrounding normal tissue even if the tissue has high physiologic uptake	Target nodes/nodal masses must regress to ≤ 1.5 cm in LDi No extralymphatic sites of disease
Nonmeasured lesion	Not applicable	Absent
Organ enlargement	Not applicable	Regress to normal
New lesions	None	None
Bone marrow	No evidence of FDG-avid disease in marrow	Normal by morphology; if indeterminate, IHC negative
Partial	Partial metabolic response	Partial remission (all of the following)
Lymph nodes and extralymphatic sites	Score 4 or 5† with reduced uptake compared with baseline and residual mass(es) of any size At interim, these findings suggest responding disease At end of treatment, these findings indicate residual disease	$\geq 50\%$ decrease in SPD of up to 6 target measurable nodes and extranodal sites When a lesion is too small to measure on CT, assign 5 mm \times 5 mm as the default value When no longer visible, 0 \times 0 mm For a node > 5 mm \times 5 mm, but smaller than normal, use actual measurement for calculation
Nonmeasured lesions	Not applicable	Absent/normal, regressed, but no increase
Organ enlargement	Not applicable	Spleen must have regressed by $> 50\%$ in length beyond normal
New lesions	None	None
Bone marrow	Residual uptake higher than uptake in normal marrow but reduced compared with baseline (diffuse uptake compatible with reactive changes from chemotherapy allowed). If there are persistent focal changes in the marrow in the context of a nodal response, consideration should be given to further evaluation with MRI or biopsy or an interval scan	Not applicable
No response or stable disease	No metabolic response	Stable disease
Target nodes/nodal masses, extranodal lesions	Score 4 or 5 with no significant change in FDG uptake from baseline at interim or end of treatment	$< 50\%$ decrease from baseline in SPD of up to 6 dominant, measurable nodes and extranodal sites; no criteria for progressive disease are met
Nonmeasured lesions	Not applicable	No increase consistent with progression
Organ enlargement	Not applicable	No increase consistent with progression
New lesions	None	None
Bone marrow	No change from baseline	Not applicable
Progressive disease	Progressive metabolic disease	Progressive disease requires at least 1 of the following
Individual target nodes/nodal masses Extranodal lesions	Score 4 or 5 with an increase in intensity of uptake from baseline and/or New FDG-avid foci consistent with lymphoma at interim or end-of-treatment assessment	PPD progression: An individual node/lesion must be abnormal with: LDi > 1.5 cm and Increase by $\geq 50\%$ from PPD nadir and An increase in LDi or SDi from nadir 0.5 cm for lesions ≤ 2 cm 1.0 cm for lesions > 2 cm In the setting of splenomegaly, the splenic length must increase by $> 50\%$ of the extent of its prior increase beyond baseline (eg, a 15-cm spleen must increase to > 16 cm). If no prior splenomegaly, must increase by at least 2 cm from

Response and Site		PET-CT–Based Response	CT-Based Response
Nonmeasured lesions	None		baseline New or recurrent splenomegaly New or clear progression of preexisting nonmeasured lesions
New lesions	New FDG-avid foci consistent with lymphoma rather than another etiology (eg, infection, inflammation). If uncertain regarding etiology of new lesions, biopsy or interval scan may be considered		Regrowth of previously resolved lesions A new node > 1.5 cm in any axis A new extranodal site > 1.0 cm in any axis; if < 1.0 cm in any axis, its presence must be unequivocal and must be attributable to lymphoma Assessable disease of any size unequivocally attributable to lymphoma
Bone marrow	New or recurrent FDG-avid foci		New or recurrent involvement

Abbreviations: 5PS, 5-point scale; CT, computed tomography; FDG, fluorodeoxyglucose; IHC, immunohistochemistry; LD_i, longest transverse diameter of a lesion; MRI, magnetic resonance imaging; PET, positron emission tomography; PPD, cross product of the LD_i and perpendicular diameter; SD_i, shortest axis perpendicular to the LD_i; SPD, sum of the product of the perpendicular diameters for multiple lesions.

*A score of 3 in many patients indicates a good prognosis with standard treatment, especially if at the time of an interim scan. However, in trials involving PET where de-escalation is investigated, it may be preferable to consider a score of 3 as inadequate response (to avoid undertreatment). Measured dominant lesions: Up to six of the largest dominant nodes, nodal masses, and extranodal lesions selected to be clearly measurable in two diameters. Nodes should preferably be from disparate regions of the body and should include, where applicable, mediastinal and retroperitoneal areas. Non-nodal lesions include those in solid organs (eg, liver, spleen, kidneys, lungs), GI involvement, cutaneous lesions, or those noted on palpation. Nonmeasured lesions: Any disease not selected as measured, dominant disease and truly assessable disease should be considered not measured. These sites include any nodes, nodal masses, and extranodal sites not selected as dominant or measurable or that do not meet the requirements for measurability but are still considered abnormal, as well as truly assessable disease, which is any site of suspected disease that would be difficult to follow quantitatively with measurement, including pleural effusions, ascites, bone lesions, leptomeningeal disease, abdominal masses, and other lesions that cannot be confirmed and followed by imaging. In Waldeyer's ring or in extranodal sites (eg, GI tract, liver, bone marrow), FDG uptake may be greater than in the mediastinum with complete metabolic response, but should be no higher than surrounding normal physiologic uptake (eg, with marrow activation as a result of chemotherapy or myeloid growth factors).

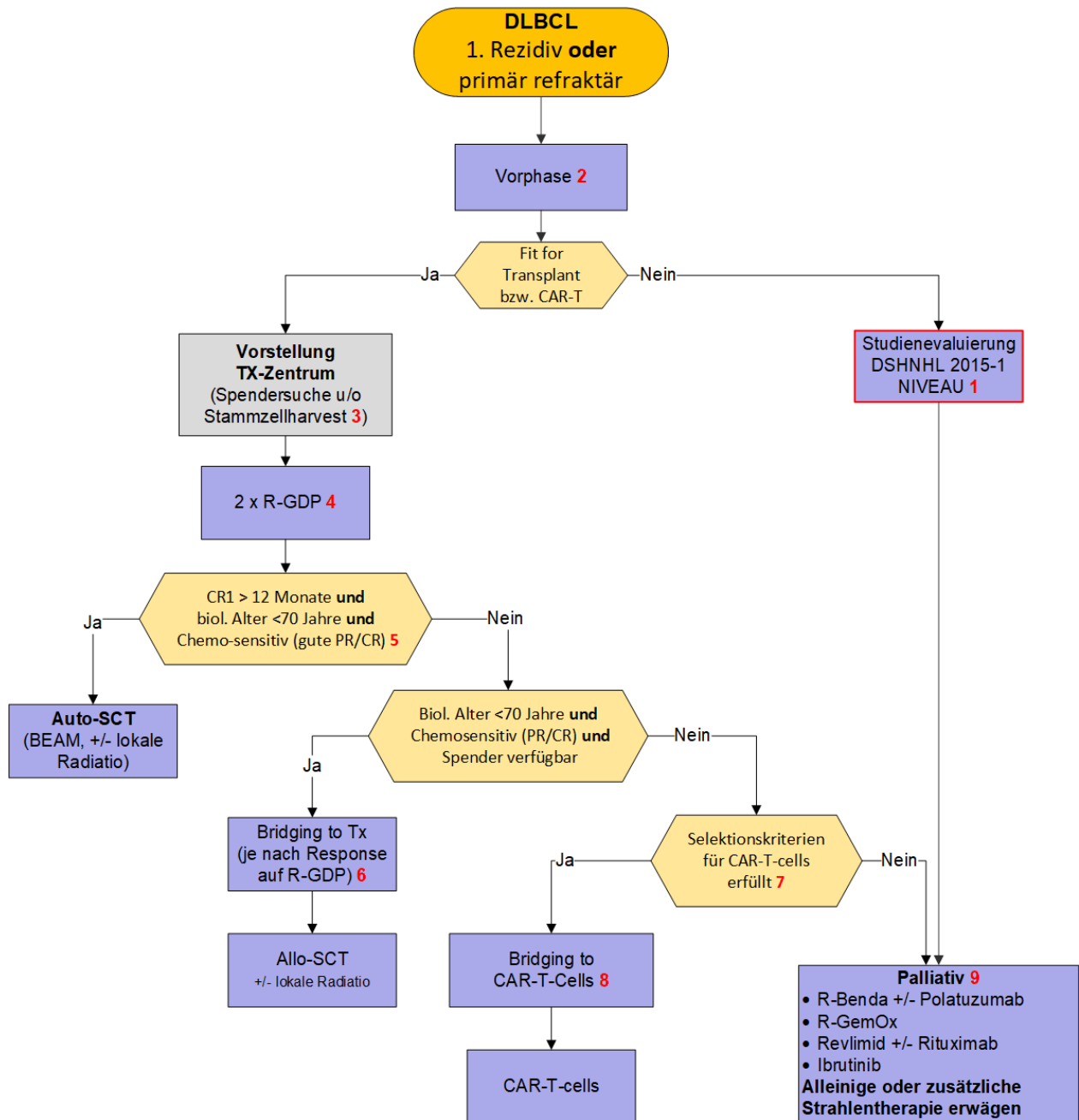
†PET 5PS:

- 1, no uptake above background
- 2, uptake ≤ mediastinum
- 3, uptake > mediastinum but ≤ liver
- 4, uptake moderately > liver
- 5, uptake markedly higher than liver and/or new lesions
- X, new areas of uptake unlikely to be related to lymphoma

Immunmodulatorische Therapien sind aktuell kein Standard für das DLBCL. Falls eine solche Therapie zum Beispiel im Rahmen eines Named Patient Programm verabreicht wird, sind die LUGANO-Kriterien für immunmodulatorische Therapien anzuwenden (29)

Criteria	CR	PR	PD
Lugano	PET-CT, score 1, 2, or 3* with or without a residual mass on 5PS† OR on CT, target nodes/nodal masses must regress to ≤1.5 cm in LD _i	PET-CT score 4 or 5 with reduced uptake compared with baseline and residual mass(es) of any size. OR On CT ≥50% decrease in SPD of up to 6 target measurable nodes and extranodal sites	PET-CT score 4 or 5 with an increase in intensity of uptake from baseline and/or new FDG-avid foci consistent with lymphoma at interim or end-of-treatment assessment. OR On CT, an individual node/lesion must be abnormal with: LD _i >1.5 cm and increase by ≥50% from PPD nadir and an increase in LD _i or SD _i from nadir 0.5 cm for lesions ≤2 cm 1.0 cm for lesions >2 cm In the setting of splenomegaly, the splenic length must increase by >50% of the extent of its prior increase beyond baseline (eg, a 15-cm spleen must increase to >16 cm). If no prior splenomegaly, must increase by ≥2 cm from baseline. New or recurrent splenomegaly New or clear progression of preexisting nonmeasured lesions Regrowth of previously resolved lesions A new node >1.5 cm in any axis or a new extranodal site >1.0 cm in any axis; if <1.0 cm in any axis, its presence must be unequivocal and must be attributable to lymphoma Assessable disease of any size unequivocally attributable to lymphoma AND/OR new or recurrent involvement of the bone marrow

3.6 DLBCL – 2. Therapielinie (primär refraktär oder 1. Rezidiv)



1 siehe Anhang „Studienblatt“

2 Vorphase mit 100mg Apremidison Tag 1-5 bei hohem Tumorload

3 Auswahl des Harvest-Verfahrens und der gewünschten Zellzahl erfolgt in Abhängigkeit von den zukünftigen Therapieoptionen (Autologe SZT u/o CAR-T-Cells)

4 Evaluierung ZNS Prophylaxe (siehe Kapitel 4.1. und 4.2.)

5 Restaging mit allen initial positiven Untersuchungen (CT mit PET!) sowie Kontrolle des pBNP

6 Bridging erfolgt in Abhängigkeit vom Response auf R-GDP (siehe Kapitel 3.6.1.)

7 siehe Text 3.6.2

8 siehe Kapitel 3.6.1

9 siehe Kapitel 3.6.3

3.6.1 Bridging Therapie

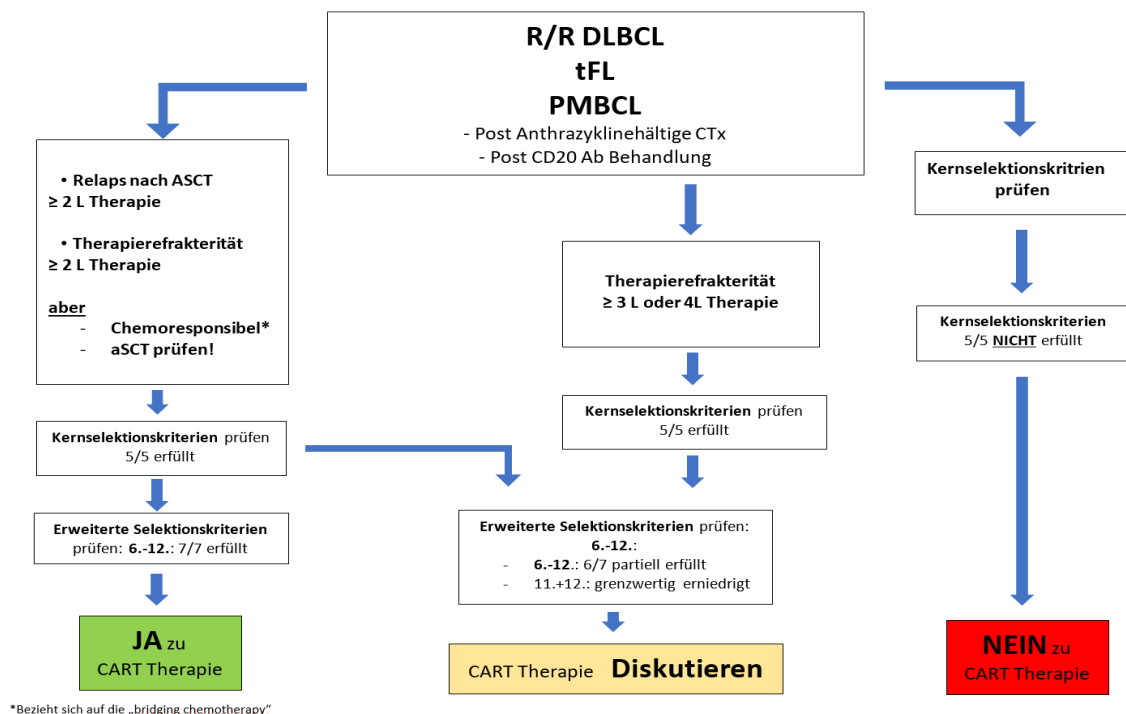
Die Bridging Therapie zu einer autologen bzw. allogenen SZT bzw. CAR-T-Cell-Therapie hängt entscheidend vom Zeitpunkt des Rezidivs (primär refraktär/Frührezidiv oder Rezidiv > 12 Monate nach Ende der Erstlinientherapie), der Vortherapie, der Notwendigkeit/Chance eines Stammzellharvest, der raschen Verfügbarkeit eines Spenders, der Möglichkeit einer lokalen Strahlentherapie und vom Subtyp (DLBCL-ABC eher Chemo-resistent) ab und bleibt daher eine Individualentscheidung. Entscheidend ist die sofortige Vorstellung am Transplantzentrum, um eine gemeinsame Therapiestrategie festzulegen (siehe Anhang: Formular für Vorstellung am Transplantzentrum).

Eine CAR-T-Cell-Therapie ist nur zugelassen, wenn auf die 2. Therapielinie keine Komplette Remission erzielt wird. Wenn das Lymphom auf eine Immunochemotherapie wie R-GDP refraktär ist, sollte eine Bridgingtherapie mit Polatuzumab +/- Chemo, Blinatumumab (ORR 43%) oder Brentuximab bei CD309pos (39% ORR) erwogen werden.

3.6.2 CAR-T-Cell Therapie

Patienten mit einer möglichen Indikation zur autologen, allogenen oder CAR-T-Cell-Therapie werden am Ordensklinikum Linz Elisabethinen in der hämatologischen Ambulanz vorgestellt. Eine Therapieempfehlung wird im Häma-Board ausgesprochen.

Algorithmus Österreichische CAR-T Plattform für zugelassene Indikationen in Österreich (außerhalb von klin. Studien)



Kern- und Selektionskriterien

Kern- & Selektionskriterien (13 Punkte)				ja	nein
Kernselektionskriterien					
1.	Herz	EF	> 50%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	Lunge	SpO ₂	> 91-92% bei Raumluft	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	ECOG PS		0-1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	ZNS		- Keine Beteiligung; - keine schwerwiegende <u>neurolog.</u> Erkg., die als KI gewertet wird	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	Infektion		Keine aktive	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SUMME					
erweiterte Selektionskriterien					
6.	ANC	G/L	≥ 1.0	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	ALC	G/L	> 0.1-0.3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.	NFP	eGFR	≥ 60 ml/min/1.73 m ²	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.	LFP	S- ALT/AST	< 2.5 x ULN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.	LFP	total Bilirubin	< 2.0 mg/dl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.	PT	G/L	≥ 50-75	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12.	Hb	g/dl	> 8.0	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SUMME					

3.6.3 Palliative Therapie

Bei Patienten im Rezidiv, welche bereits mittels autologer Stammzelltransplantation bzw. CAR-T-Cell-Therapie oder allogener Transplantation behandelt wurden oder für diese Therapien nicht in Frage kommen, besteht keine Möglichkeit einer Heilung. Dementsprechend sollte das Ziel einer etwaigen Therapie die Symptomkontrolle bzw. die Maximierung der Lebensqualität sein. Die Therapieauswahl soll demnach insbesondere auch mit Rücksicht auf potentielle Nebenwirkungen erfolgen.

Ein weiterer Aspekt, welcher bei der Therapieauswahl Beachtung finden sollte, ist die Subtypisierung nach Ursprungszelle (Cell of Origin). In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass eine Therapie mit Lenalidomid (+/- Rituximab) oder Ibrutinib bei Patienten mit DLBCL-ABC (Activated B Cell) vielversprechender ist als bei Patienten mit DLBCL-GCB (Germinal Center B).

Lenalidomid:

In einer retrospektive Analyse an 40 Patienten mit R/R DLBCL konnte gezeigt werden, dass unter einer Therapie mit Lenalidomid sowohl das Gesamtansprechen, als auch die Rate an Komplettremissionen bei Patienten mit ABC-DLBCL vs. GCB-DLBCL signifikant unterschiedlich sind. (ORR 52,9% vs. 8,7%, p=0,006; CR 23,5% vs. 4,3%, p=0,004). Es konnte kein Unterschied im Gesamtüberleben gezeigt werden. [31]

Ibrutinib:

In einer Phase 1/2 Studie konnte an 80 Patienten mit R/R DLBCL gezeigt werden, dass unter einer Therapie mit Ibrutinib Gesamtansprechen bei Patienten mit ABC-DLBCL vs. GCB-DLBCL signifikant unterschiedlich ist. (ORR 37% vs. 5%; p=0,0106). Das Gesamtüberleben betrug 10,3 vs. 3,3 Monate, dieses Ergebnis erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (p=0,056). [32]

Polatuzumab-Vedotin:

Zuletzt wurden auf mehreren Kongressen Daten einer Phase 2 Studie gezeigt, welche eine Therapie mit Rituximab-Bendamustin mit oder ohne Polatuzumab-Vedotin, einem Antikörper-Chemotherapie Konjugat mit CD79b als Ziel-Antigen, an jeweils 80 Patienten mit Follikulärem Lymphom oder DLBCL untersuchte. Dabei konnte ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben als auch Gesamtüberleben im Therapiearm mit Polatuzumab-Vedotin gezeigt werden (PFS 6,7 vs. 2,0 Monate, p=0,0001; OS 11,8 vs. 4,7

Monate, $p=0,0008$). Die Rate an schweren Nebenwirkungen war in beiden Armen nicht unterschiedlich (SAE-Rate jeweils 51,3%), im Polatuzumab-Arm war jedoch die Rate an Grad 3-4 Nebenwirkungen erhöht: Neutropenie (46% vs. 36%), febrile Neutropenie (10% vs. 5%), Thrombozytopenie (33% vs. 20%), Anämie (26% vs. 13%). Ebenso trat bei 38% der Patienten eine periphere Neuropathie auf (zumeist Grad 1-2, Grad 3 bei nur einem Patienten). [33, 34]

3.7 DLBCL - ab 3. Therapielinie

Prinzipiell stehen alle Therapiemöglichkeiten zur Verfügung, wie sie bereits in Kapitel 3.6 (Primär refraktär oder 1. Rezidiv) angeführt sind.

Fitte Patienten mit Chemotherapie-sensiblen Lymphom sollten einer allogenen Stammzelltransplantation zugeführt werden.

CAR-T-cells sind eine Therapieoption, die auch für ältere Patienten ab der 2. bzw. 3. Therapielinie zur Verfügung steht, wenn keine CR erzielt wurde, aber das Lymphom chemosensibel ist (siehe 3.6.2.).

3.8 Supportive Therapie mit G-CSF

- Grundsätzlich wird eine Primärprophylaxe mit G-CSF bei Chemotherapieschemata empfohlen, die ein > 20 %iges Risiko einer febrilen Neutropenie haben.
- Eine Primärprophylaxe sollte außerdem erfolgen bei Patienten ≥ 65 Jahre sowie Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren für infektiöse Komplikationen, wie frühere intensive Chemotherapien, Vorbestrahlung im Beckenbereich oder zusätzliche Infektionsprobleme.
- Eine Sekundärprophylaxe ist dann indiziert, wenn im zuvor durchgeführten Chemotherapiezyklus in der neutropenischen Phase Fieber auftrat oder die Erhaltung der Dosisintensität sowie die zeitgerechte Gabe der Chemotherapie für den Behandlungserfolg entscheidend ist.
- Grundsätzlich gilt:
 - **R-CHOP 21** -> G-CSF als Sekundärprophylaxe außer es liegt ein Risikofaktor vor (z. B. Alter ≥ 65)
 - **R-CHOP14** -> G-CSF als Primärprophylaxe
 - **R-DHAP** -> G-CSF als Primärprophylaxe
 - **R-ICE** -> G-CSF als Primärprophylaxe
 - **R-GDP** -> G-CSF als Sekundärprophylaxe
 - **R-Benda** -> G-CSF als Sekundärprophylaxe
 - **R-GemOx** -> G-CSF als Sekundärprophylaxe

3.9 Infektionsprophylaxe während der Immunochemotherapie

Es gelten die Prophylaxen gemäß der „Leitlinie antimikrobielle Prophylaxe und Therapie“

3.10 Hohe Tumorlast

- Zusätzlich Gabe von Allopurinol
- Hydrierung!

4 Besondere klinische Situationen

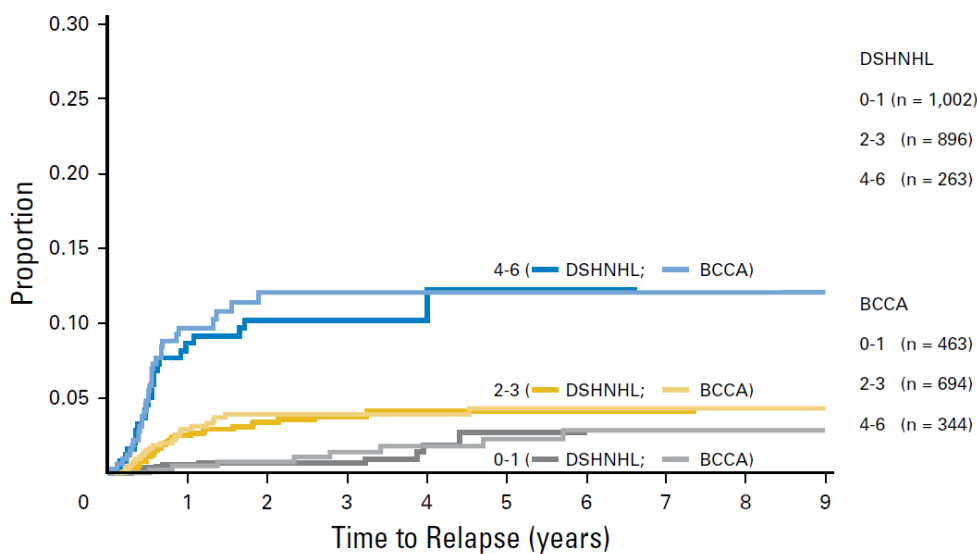
4.1 Zentralnervöse Manifestation

Parenchymal: 3g/m² oder mehr i.v. MTX am Tag 15 von R-CHOP 21 + G-CSF
Leptomeningeal: i.th. Triple Therapie + R-CHOP, i.v. MTX als Konsolidierung

4.2 Erhöhtes ZNS Relapse Risiko [6, 30]

Folgende Faktoren sind Risikofaktoren für ein Rezidiv im ZNS

- o Hoher CNS-Score (high risk CNS-IPI (7-30% ZNS-Rezidivrisiko) = 4-6 Punkte)
 - o ECOG > 1
 - o Alter > 60
 - o Stadium III / IV
 - o LDH > normal
 - o Niere bzw Nebenniere
 - o > 1 extranodale Manifestation
- o Hodenlymphom



Wenn als Therapie da-R-EPOCH

- i.th. Triple-Therapie (MTX, Cytarabin, Dexamethason Zyklus 1, 2, 3 und 4)

Wenn als Therapie R-CHOP

- i.v. HD-MTX (3,5 g/m² MTX i.v. an Tag 15, Zyklus 2, 4 und 6) mit Leukovorin Rescue! (siehe Therapieprotokolle)
HD-MTX bei älteren Patienten dosisadaptiert (1,5 g/m²)!

4.3 **Eingeschränkte Linksventrikelfunktion**

bei erhöhtem kardiovaskulärem Risiko u.a. eingeschränkte Linksventrikelfunktion:

- Myocet anstelle von Doxorubicin
- Etoposid anstelle von Doxorubicin bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz (CEOP)
- Bei Patienten > 80 Jahren R-Bendamustin anstelle von R-Mini CHOP

4.4 **Hodenlymphom (PTL)**

Diagnostik:

- wie DLBCL

Therapie:

- R-CHOP wie bei DLBCL

zusätzlich zur Standardtherapie:

- Orchiektomie
- Radiatio des kontralateralen Hodens (30 Gy)
- ZNS Prophylaxe (siehe oben)

4.5 **Primär mediastinales B-Zell Lymphom (PMBL)**

Diagnostik:

- wie DLBCL

Therapie:

- da-R-EPOCH 6-8 Zyklen
- Restaging nach 4 und 6 Zyklen
 - Reduktion der Tumormasse >20% zwischen Zyklus 4 und Zyklus 6 -> **8 Zyklen**
 - Reduktion der Tumormasse <20% zwischen Zyklus 4 und Zyklus 6 -> **6 Zyklen**

Response:

PET-CT 6-8 Wochen nach Therapieabschluss

- Radiatio nur wenn das PET-CT nach 8 Zyklen Immunochemotherapie anhaltend positiv ist bzw. im Rezidiv
- Wenn pos. -> Biopsie, je nach Ergebnis RT
- Wenn neg. -> Follow Up wie vorgeschrieben

4.6 **Primär zerebrales Lymphom (PCNSL)**

- siehe Leitlinie PCNSL

4.7. **Erhaltungstherapie**

Eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid (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) zeigt eine Verlängerung des PFS um ca. 2 Jahre. Jedoch ist diese Therapie kein Standard aufgrund fehlender Verbesserung des OS und erhöhtem Infektionsrisiko. [28]

5 Verlaufskontrolle und Nachsorge

Abschlussuntersuchung 6-8 Wochen nach Ende der Chemotherapie: siehe 3.4.

Die ersten 2 Jahre vierteljährlich

- **Anamnese und klinische Untersuchung anhand des Nachsorgebogens**
- Labor (BB, Chemie inkl. LDH)

Routinemäßige Durchführung von CTs oder PET CT wird nicht empfohlen! Bildgebung nur bei klinischen Verdacht eines Rezidivs). Ausnahme ist die Nachsorge bei PET-positiven CT am Ende der Chemotherapie bzw. lokalen Strahlentherapie: Hier sind Verlaufskontrollen bis zum Erreichen einer PET-Negativität sinnvoll, um ein Frührezidiv/Progress rechtzeitig zu erkennen.

Ab dem Jahr 2 sind klinische Kontrolle (Anamnese und klinische Untersuchung anhand des Nachsorgebogens) alle 6 Monate für weitere 3 Jahre, ab dem 6. Jahr in jährlichen Abständen (Gesundenuntersuchung beim Hausarzt).

6 Dokumentation und Qualitätsparameter

Dokumentation in celsius37 Akte Hämoblastosen

7 Literatur/Quellenangaben

Grundlage der Empfehlungen der vorliegenden Leitlinie sind die zum Zeitpunkt der Freigabe aktuell gültigen internationalen Empfehlungen von Onkopedia und NCCN sowie Übersichtsarbeiten, u.a. aus UpToDate. Die nachfolgenden Quellenangaben zur Leitlinie stellen nur eine Auswahl der Literaturquellen dar, die für die Erkrankung bedeutsam sind. Weitere Literaturquellen sind den internationalen Leitlinien zu entnehmen.

1. H. Tilly & M. Dreyling; Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2015
2. Cheson BD, Fischer RI, Barrington SF et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano. J Clin Oncol 2014; 32:3059-3067;
3. Cheson BD et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. Blood. 2016;128(21):2489-2496. 3490-3496, 2014
4. Kridel R., Dietrich PY; Prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma; Lancet Oncol 2011; 12:1258-66
5. Schmitz N et al. CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. J Clin Oncol. 2016. 10;34(26):3150-6
6. Pfreundschuh M et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60); Lancet Oncol 2008; 9:105-116.
7. Ziepert M. et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol 2010;28:2373-2380
8. Gisselbrecht Ch. Glass B. et al. Salvage Regimens With Autologous Transplantation for Relapsed Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era. J Clin Oncol 2010;28:4184-4190
9. Gnaoui T.El, Dupuis J. et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. Annals of Oncology May 11, 2007
10. Glass B, Dohm AJ, Truemper LH, Pfreundschuh M, Bleckmann A, Wulf GG, Rosenwald A, Ziepert M, Schmitz N; Refractory or relapsed aggressive B-cell lymphoma failing (R)-CHOP: an analysis of patients treated on the RICOVER-60 trial. Ann Oncol. 2017;28(12):3058-3064.
11. Récher C , Coiffier B, Haioun C. et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. Lancet 2011; 378:1858-1867
12. Moccia AA, Schaff K, Hoskins P et al. R-CHOP with etoposide substituted for doxorubicin (R-CEOP): excellent outcome in diffuse large B cell lymphoma for patients with a contraindication to anthracyclines. Blood 2009; 114(22):170a (abstr 408).
13. Abramson JS, Hellmann M, Barnes JA et al. Intravenous methotrexate as central nervous system (CNS) prophylaxis is associated with a low risk of CNS recurrence in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma. Cancer 2010; 116:4283-4290
14. Wiernik PH, Lossos IS, Tuscano JM et al., Lenalidomide monotherapy in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma, Journal of Clinical Oncology, Vol. 26, No. 30, 4952–4957, 2008.

15. Witzig TE, Vose JM, Zinzani PL et al., An international phase II trial of single-agent lenalidomide for relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma, *Annals of Oncology*, Vol. 22, No. 7, 1622–1627, 2011
16. Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G et al. Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. *The Lancet Oncol*, Vol 13(7), 696 - 706, 2012
17. Schmitz N, Zeynalova S, Glass B et al. CNS disease in younger patients with aggressive B-cell lymphoma: an analysis of patients treated on the Mabthera International Trial and trials of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Ann of Oncol*, Vol 23, 1267-1273, 2012
18. Vitolo U, Chiappella A, Ferreri AJ et al. First-Line Treatment for Primary Testicular Diffuse Large B-Cell Lymphoma With Rituximab-CHOP, CNS Prophylaxis, and Contralateral Testis Irradiation: Final Results of an International Phase II Trial. *J of Clin Oncol*, Vol 29; No. 20, 2766-2772, 2011
19. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet*, Vol 381, May 28, 1817-1826, 2013
20. Delarue R, Tilly H, Mounier N et al. Dose dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6b study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, Vol 14, 525-533, 2013
21. Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicentre retrospective analysis. *Blood*, Vol 124: 2354-2361, 2014
22. Howlett C, Snedecor SJ, Landsburg DJ et al. Front-line dose escalated immunochemotherapy is associated with a significant progression-free survival advantage in patients with double hit lymphomas: a systemic review and meta-analysis. *BJH*, 170(4):504-14, 2015
23. Swerdlow SH, Campo E, Pileri A et al. The 2016 Revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, Vol 127: 2375-2390, 2016
24. Crump M, Kuruvilla J, Couban S et al. Randomized Comparison of Gemcitabine, Dexamethasone, and Cisplatin versus Dexamethasone, Cytarabine, and Cisplatin Chemotherapy before autologous Stem-Cell Transplantation for relapsed and refractory Aggressive Lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J of Clin Oncol*, Vol 32,
25. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med*; 368:1408-1416. 2013
26. Thieblemont C, et al. Lenalidomide Maintenance Compared With Placebo in Responding Elderly Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With First-Line Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone. *J Clin Oncol*. 2017;35(22):2473-2481
27. Savage KJ. Impact of dual expression of MYC and BCL2 by immunohistochemistry on the risk of CNS relapse in DLBCL. *Blood* 2016; 127:2182-2188
28. Hernandez-Ilizaliturri, Francisco J., et al. "Higher response to lenalidomide in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma in nongerminal center B-cell–like than in germinal center B-cell–like phenotype." *Cancer* 117.22 (2011): 5058-5066.
29. Wilson, Wyndham H., et al. "Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma." *Nature medicine* 21.8 (2015): 922.

30. Sehn L. et al., Polatuzumab Vedotin Plus Bendamustine with Rituximab in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Updated Results of a Phase Ib/II Randomized Study. *Blood* (2019) 134 (Supplement_1): 4081.
31. Poeschel V et al., Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): *Lancet*. 2020;394(10216):2271-2281.
32. Bartlett NL et al., Dose-Adjusted EPOCH-R Compared With R-CHOP as Frontline Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Outcomes of the Phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol*. 2019;37(21):1790-1799
33. Zhang XY et al., DA-EPOCH-R improves the outcome over that of R-CHOP regimen for DLBCL patients below 60 years, GCB phenotype, and those with high-risk IPI, but not for double expressor lymphoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019;145(1):117-127

Anhang: Therapieprotokolle

R-CHOP

Tag 1: Rituximab 375 mg/m²
Cyclophosphamid 750 mg/m²
Doxorubicin 50 mg/m²
Vincristin 2 mg,

Tag 1-5: Prednisolon 100 mg

Wiederholung alle 3 Wochen

R-GemOx

Tag 1: Rituximab 375 mg/m²
Tag 2: Gemcitabine 1000 mg/m² (10mg/m²/min)
Tag 2: Oxaliplatin 100 mg/m² (2h LZ, nach Gemzar)
Wiederholung alle 2 Wochen, 8 Zyklen

Revlimid

Lenalidomide 25 mg p.o. 1 x tgl. d1-21
alle 4 Wochen
bis Progress bzw. Intoleranz

da-R-EPOCH

Tag 1: Rituximab 375 mg/m² über 3 Std
Tag 1-5: Prednisolon 60 mg/m² 2 x tgl.
Tag 1-4: Kontinuierliche Infusion (4 x 24 Std, total 96 Std) von
Doxorubicin 10 mg/m²
Etoposid 50 mg/m²
Vincristin 0,4 mg/m²
Tag 5: Cyclophosphamid 750 mg/m² über 2 Std

Ab dem 2. Zyklus Dosisadaptierung je nach ANC bzw. PLT Nadir

ANC Nadir > 500 / µl -> Dosissteigerung um 20 %

ANC Nadir < 500 / µl -> Dosis belassen

PLT Nadir < 25 000 / µl -> Dosisreduktion um 20 %

Dose Level -2 – 6

Beginn Dose Level 1

Unter Level 1 (-1,-2) wird nur Cyclophosphamid dosisadaptiert

Wiederholung alle 3 Wochen

Polatuzumab-Rituximab-Bendamustin

Tag 1 Polatuzumab Vedotin 1,8 mg/kg
Rituximab 375 mg/m²

Tag 1-2 Bendamustin 90 mg/m² Tag (Tag 2+3 im ersten Zyklus)

Wiederholung alle 3 Wochen, 6 Zyklen

Lenalidomid-Rituximab

Tag 1, 8, 15, 22 Rituximab 375 mg/m² **nur im ersten Zyklus**

Tag 1-21 Lenalidomid 20 mg **Dauertherapie**

Wiederholung alle 4 Wochen

Ibrutinib

Ibrutinib 540 mg tgl.

Mini R-CHOP

Tag 1: Rituximab 375 mg/m²
Cyclophosphamid 400 mg/m²

Doxorubicin 25 mg/m²

Vincristin 1 mg,

Tag 1-5: Prednisolon 40 mg/m²

Wiederholung alle 3 Wochen

R-Benda

Tag 1: Rituximab 375 mg/m²

Tag 2 und 3: Bendamustin 120 mg/m²

Wiederholung alle 3 (4) Wochen, 6 Zyklen + 2R

Pixantrone +/- Rituximab

Tag 1, 8, 15: Pixantrone 50mg/m²

Tag 1: Rituximab 375 mg/m²

Wiederholung alle 4 Wochen, 6 Zyklen

ZNS Prophylaxe inkl. MTX-Rescue:

- i.v. MTX 3,5 g/m² in 3 Zyklen an Tag 15 (Zyklus 2,4 und 6) des R-CHOP Protokolls
MTX Applikation über ZVK oder großlumigen Venflow

Begleitmedikation:

2L RL mit 40 mg Lasix und 40 mval KaCl/Tag (1L RL 4 h vor MTX Gabe)
weiter mit 1L RL bis MTX Spiegel <0,1µM

pH-Harnmessung (Ziel-PH > 7,4 vor, während und bis MTX Spiegel < 0,1 µM)
Uralyt (1ML in einem Glas Wasser) bis pH im Zielbereich, ggfs. NaBic 100 ml

Normale Methotrexat Elimination: 24h <10µM; 48h <1µM; 72h <0,2µM

Vordefinierte MTX-Spiegelmessungen zu folgenden Zeitpunkten

MTX 24h: 24h nach BEGINN der MTX Infusion (Blutabnahme um 14.00 Uhr bei MTX-Start um 14.00 Uhr)

MTX 42h: 42 h nach BEGINN der MTX Infusion (Blutabnahme um 8.00 Uhr bei MTX-Start um 14.00 Uhr)

MTX 48h: 48 h nach BEGINN der MTX Infusion (Blutabnahme um 14.00 Uhr bei MTX-Start um 14.00 Uhr)

MTX-Rescue (mit Leukovorin i.v.)

- MTX 24h < 10 µM: Leukovorin 25 mg alle 6 Stunden bis MTX Spiegel < 0,1 µM
- MTX 24h ≥ 10 µM: Leukovorin 100 mg/m² alle 6 Stunden bis MTX-Spiegel ≤0,1 µM
(auch wenn 42h oder später normale Werte)
- MTX 42h < 1 µM: Leukovorin 25 mg alle 6 Stunden bis MTX Spiegel < 0,1 µM
- MTX 42h : 1-5 µM Leukovorin alle 6 h 100 mg/m² i.v. (1h LZ) bis MTX-Spiegel ≤ 0,1 µM
(auch wenn 48h oder später normale Werte)
- MTX 42h : ≥ 5 µM Leukovorin in mg = MTX-Spiegel (µM) x Gewicht (kg). alle 6 h
Maßgeblich ist der jeweils 6h zuvor gemessene MTX-Spiegel
bis MTX-Spiegel ≤ 0,1 µM (auch wenn 48h normale Werte)
- MTX 48h < 0,4 µM: Leukovorin 25 mg alle 6 Stunden bis MTX Spiegel < 0,1 µM
- MTX 48h : 0,4 -5µM Leukovorin alle 6 h 100 mg/m² (1h LZ)i.v. bis MTX-Spiegel ≤ 0,1 µM
(auch wenn 48h oder später normale Werte)
- MTX 48h : ≥ 5 µM Leukovorin in mg = MTX-Spiegel (µM) x Gewicht (kg). alle 6 h
Maßgeblich ist der jeweils 6h zuvor gemessene MTX-Spiegel
bis MTX-Spiegel ≤ 0,1 µM (auch wenn 48h normale Werte)
- Nach Std 48: MTX Spiegel Messung alle 6 Stunden bis <0,1 µM.
- Bei Leukovorindosen >20mg/kg Gaben grundsätzlich als 1 h-Infusion (cave: hoher Ca-Gehalt!)

Anhang: WHO-Klassifikation

WHO classification of B cell lymphoid neoplasms:

- Classification
- Precursor B cell neoplasms:
Precursor B lymphoblastic leukemia/lymphoma

Mature (peripheral) B cell neoplasms:

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma ▪ Monoclonal B-cell lymphocytosis ▪ B cell prolymphocytic leukemia ▪ Splenic marginal zone lymphoma ▪ Hairy cell leukemia ▪ Splenic lymphoma/leukemia, unclassifiable Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma Hairy cell leukemia-variant ▪ Lymphoplasmacytic lymphoma Waldenstrom macroglobulinemia ▪ Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), IgM μ heavy chain disease γ heavy chain disease α heavy chain disease ▪ Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), IgG/A ▪ Plasma cell myeloma ▪ Solitary plasmacytoma of bone ▪ Extraosseous plasmacytoma ▪ Monoclonal immunoglobulin deposition diseases ▪ Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT lymphoma) ▪ Nodal marginal zone B-cell lymphoma (MZL) Pediatric type nodal MZL ▪ Follicular lymphoma In situ follicular neoplasia Duodenal-type follicular lymphoma 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mantle cell lymphoma <ul style="list-style-type: none"> □ In situ mantle cell lymphoma ▪ Pediatric type follicular lymphoma ▪ Large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement ▪ Primary cutaneous follicle center lymphoma ▪ Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), not otherwise specified <ul style="list-style-type: none"> □ Germinal center B-cell Type □ Activated B-cell Type ▪ T cell/histiocyte rich large B-cell lymphoma ▪ Primary DLBCL of the CNS ▪ Primary cutaneous DLBCL, leg type ▪ Epstein-Barr virus (EBV)+ DLBCL , NOS ▪ EBV + mucocutaneous ulcer ▪ DLBCL associated with chronic inflammation ▪ Lymphomatoid granulomatosis ▪ Primary mediastinal (thymic) large B cell lymphoma ▪ Intravascular large B cell lymphoma ▪ Primary cutaneous DLBCL, leg type ▪ ALK+ large B-cell lymphoma ▪ Plasmablastic lymphoma ▪ Primary effusion lymphoma ▪ HHV8+ DLBCL, NOS ▪ Burkitt lymphoma ▪ Burkitt like lymphoma with 11q aberration ▪ High grade B-cell lymphoma, with MYC and BCL-2 and/or BCL-6 rearrangements ▪ High grade B-cell lymphoma, NOS ▪ B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma
--	--

Anhang: Erstvorstellung Stammzelltransplantation

Checkliste zur Erstvorstellung Stammzelltransplantation



Checkliste zur
Erstvorstellung Stamm

Anhang: Studienblatt

Studie DSHNHL 2015-1_NIVEAU

- Ordensklinikum Elisabethinen
- PI Prim. Univ. Prof. Dr. Andreas Petzer, 0732 7676 4000
- Rekrutierungszeit erwartet bis Q4 2022

http://agmt.at/wp-content/uploads/2019/04/AGMT_NIVEAU_Poster_OeGHO_2019_web-1.pdf

Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional)