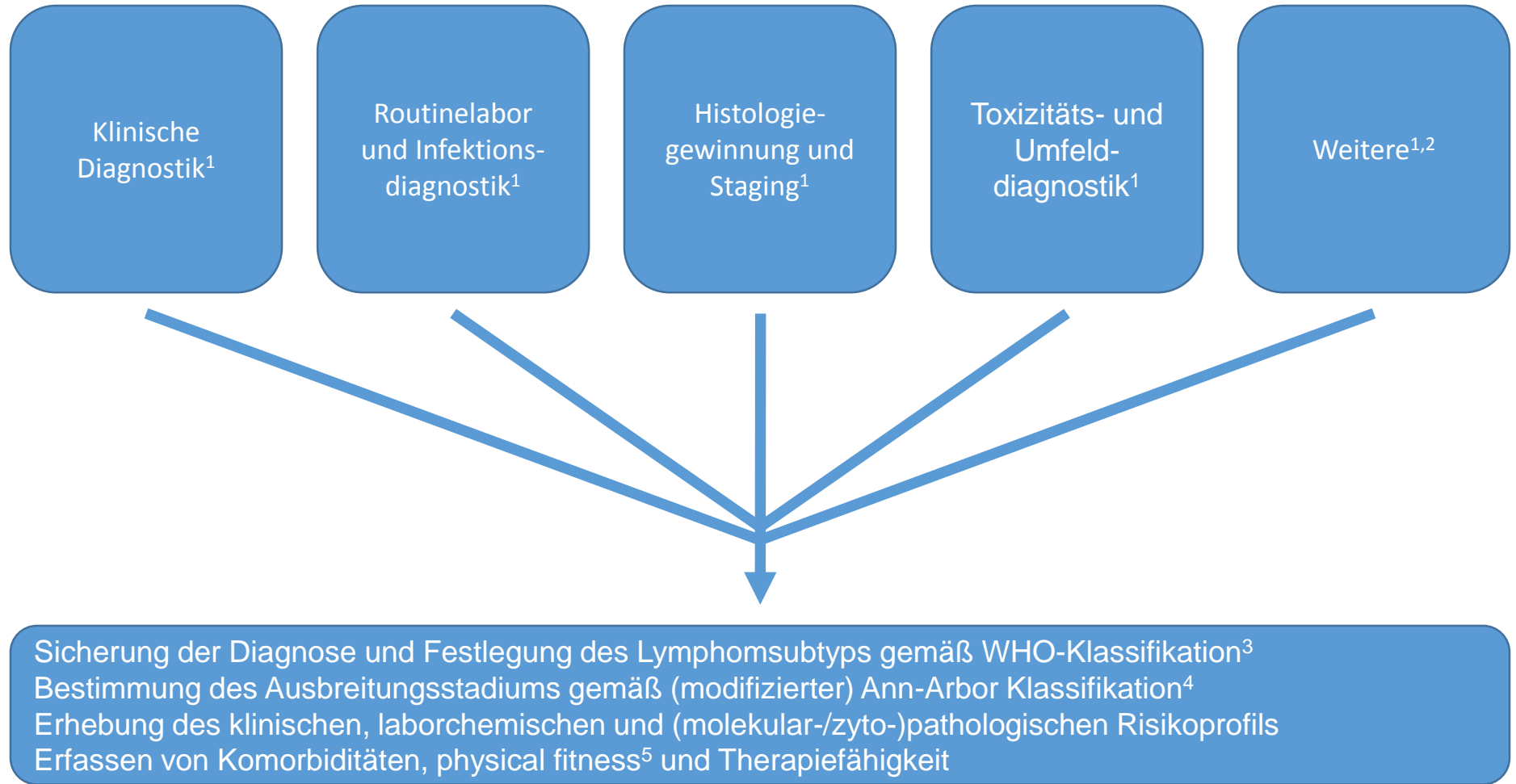


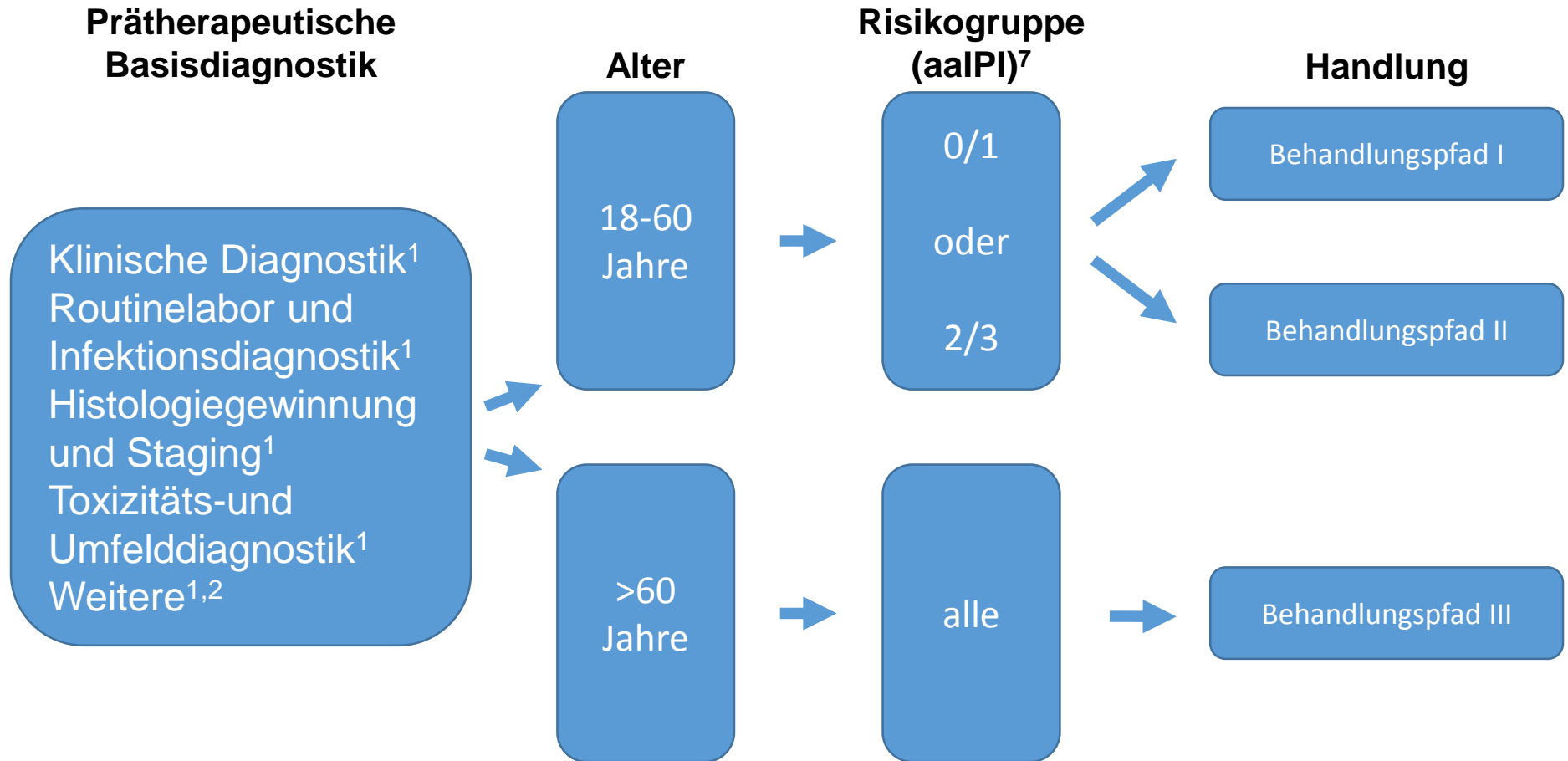
# Aggressive Non-Hodgkin Lymphome

Stand: Dezember 2017



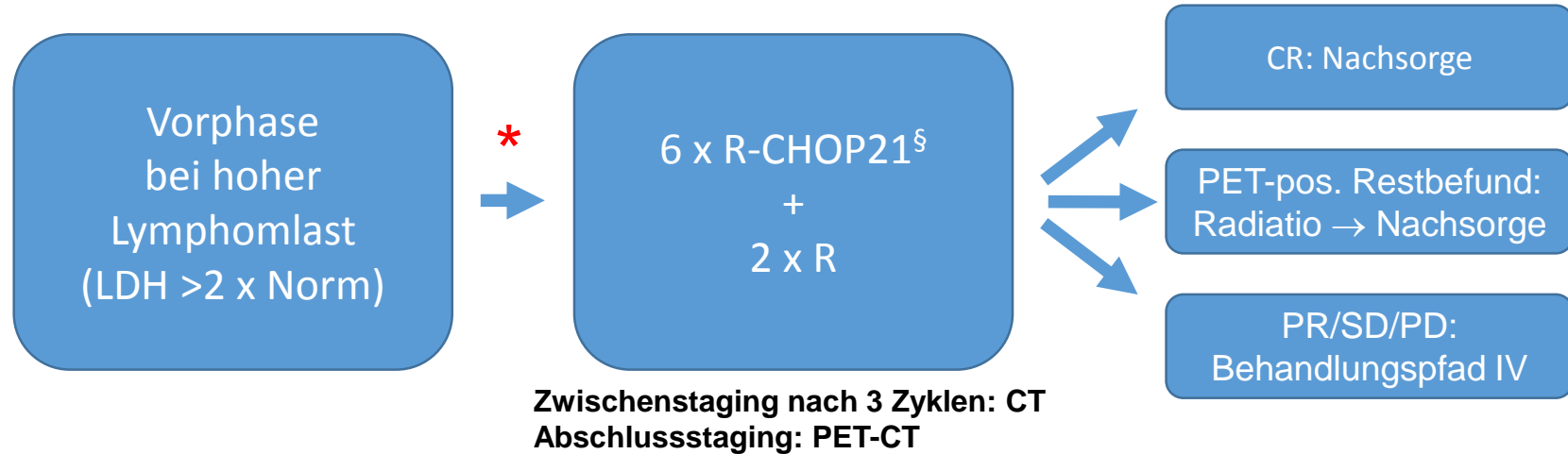
1,2,3,4,5 Anhang 1-5

## Aggressive B-NHL (außer LBL und BL)<sup>3</sup>:



1,2,3,7 Anhang 1,2,3,7

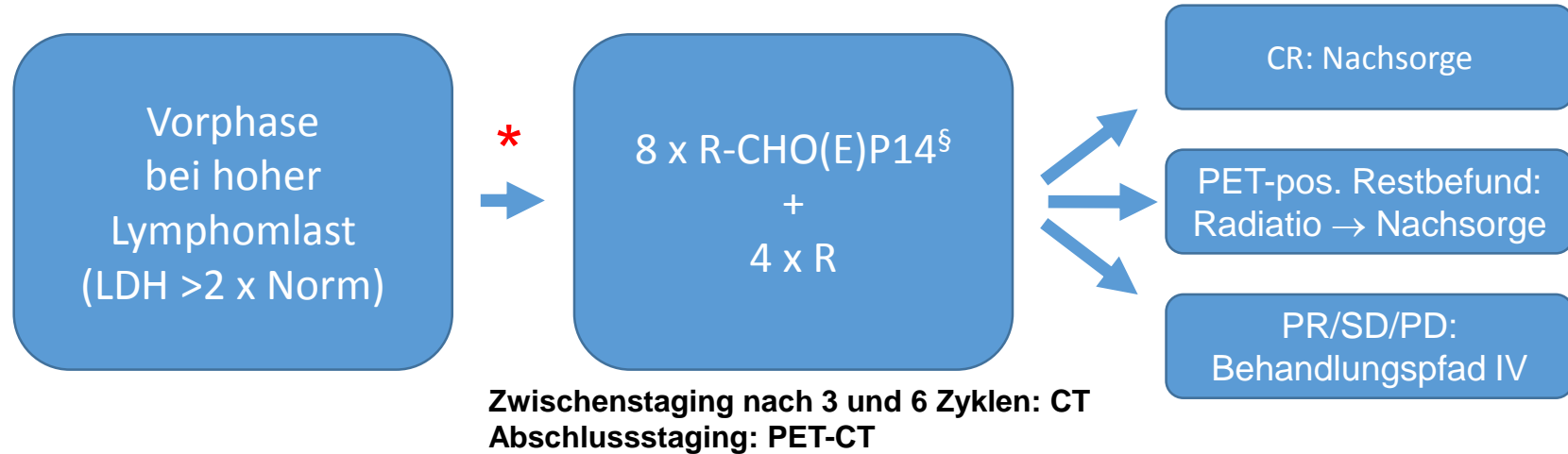
**Behandlungspfad I**  
**Aggressive B-NHL (außer LBL und BL)**  
**Alter 18-60 Jahre, aaIPI 0/1**  
**1st line**



\* Optional: Meldung im GMALL-Register

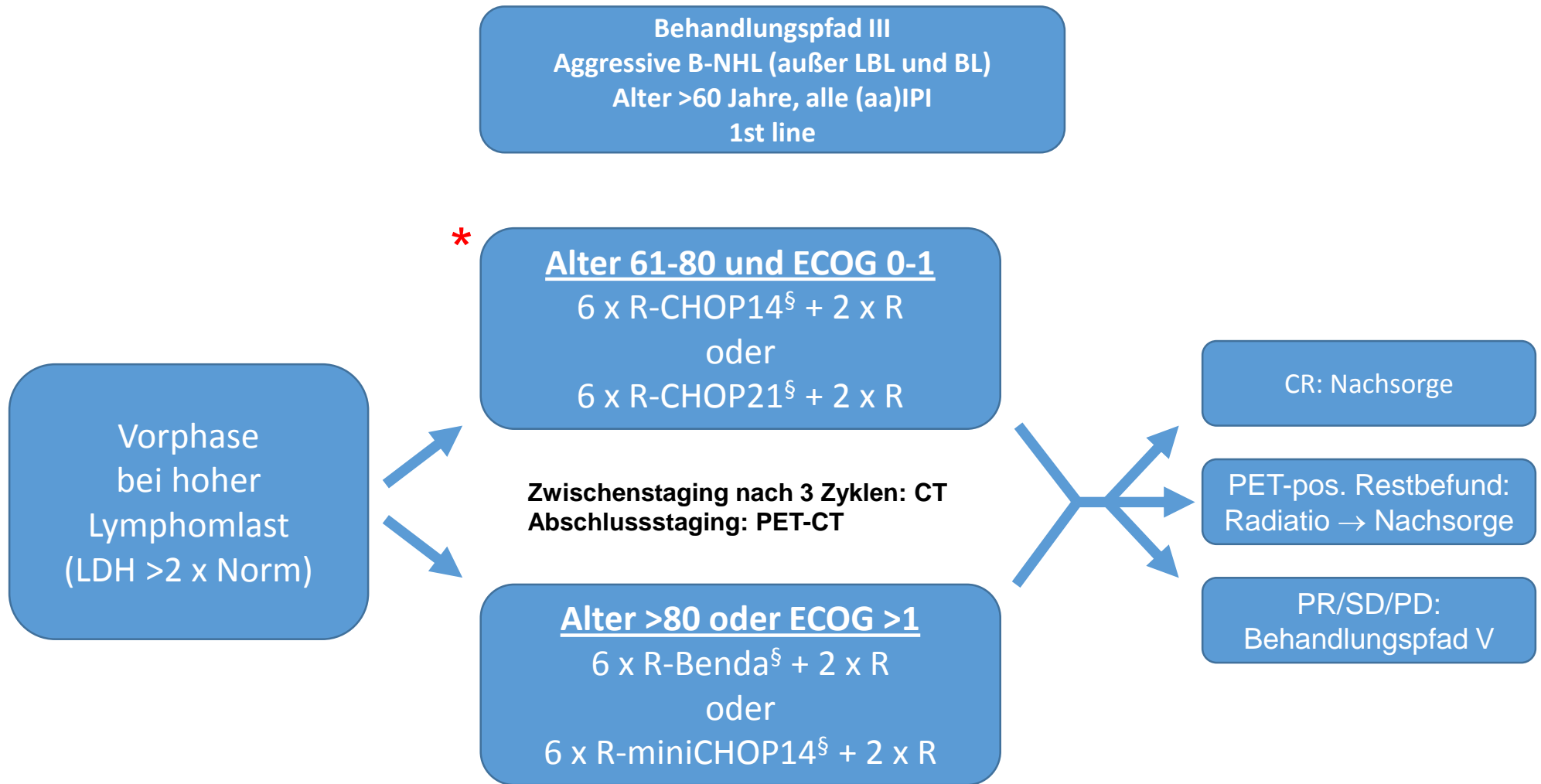
§ Bei (isolierem) Hodenbefall:  
Intrathekale Prophylaxe

**Behandlungspfad II**  
**Aggressive B-NHL (außer LBL und BL)**  
**Alter 18-60 Jahre, aaIPI 2/3**  
**1st line**



\* Optional: Meldung im GMALL-Register

§ Bei (isoliertem) Hodenbefall:  
Intrathekale Prophylaxe



\* Studieneinschluss prüfen: Optimal

§ Bei (isolierem) Hodenbefall:  
Intrathekale Prophylaxe

Behandlungspfad IV  
Aggressive B-NHL (außer LBL und BL)  
Alter 18-60 Jahre, alle aalPI  
2nd line

\*

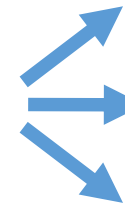
3 x (R-)ICE\*  
oder  
3 x (R-)DHAP\*

\* Nach 3. Zyklus:  
Stammzellmobilisierung  
( $\geq 2,5 \times 10^6$  CD34/kg x 2)



HDT und  
autologe SZT

Zwischenstaging vor HDT: CT  
Abschlussstaging: PET-CT

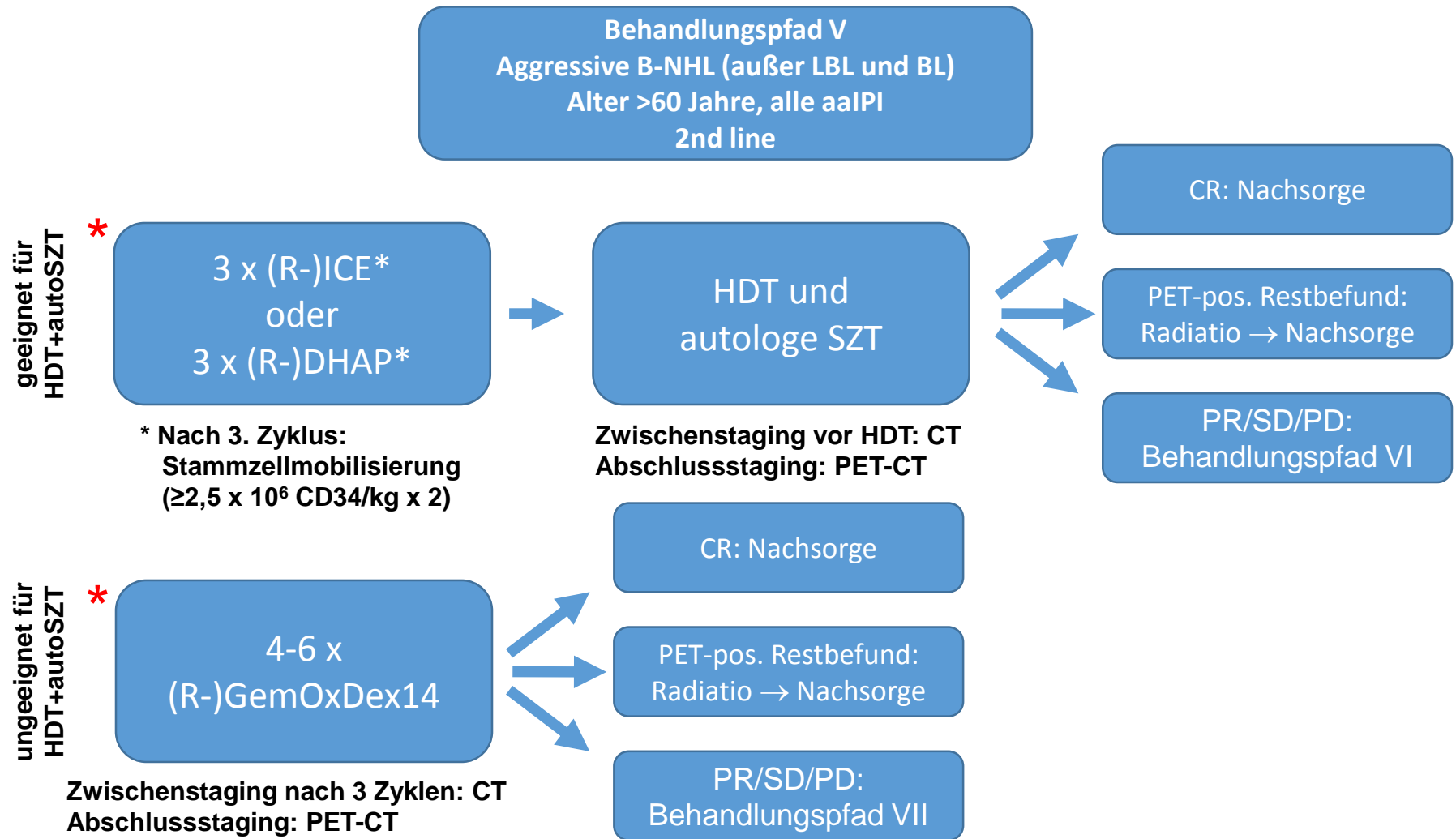


CR: Nachsorge

PET-pos. Restbefund:  
Radiatio → Nachsorge

PR/SD/PD:  
Behandlungspfad VI

\* Optional: Meldung im GMALL-Register



\* Optional: Meldung im GMALL-Register



**Behandlungspfad VI**  
**Aggressive B-NHL (außer LBL und BL)**  
Alter >18 Jahre, alle aalPI  
3rd line

geeignet für  
alloSZT

Vorstellung am  
Tx-Zentrum und  
3rd line Therapie\*  
(optional)

allogene SZT

Spezifische  
alloSZT Nachsorge

ungeeignet für  
alloSZT \*

3rd line Therapie\*  
oder BSC

CR: Nachsorge

PET-pos. Restbefund:  
Radiatio → Nachsorge

PR/SD/PD:  
Behandlungspfad VII

- \* Optionen für 3rd line Therapie  
(entsprechend Vortherapie):**
- ICE ± R oder DHAP ± R
  - GemOxDex ± R
  - HD-MTX (analog B-ALL-Protokoll)
  - Bendamustin ± Prednisolon
  - CHOP ± R
  - IMEP ± R
  - Experimentelle Therapie (Studie)
  - Off-label Therapie

\* Optional: Meldung im GMALL-Register

Behandlungspfad VII  
Aggressive B-NHL (außer LBL und BL)  
Alter >18 Jahre, alle aalPI  
4th line

\*

4th line Therapie\*

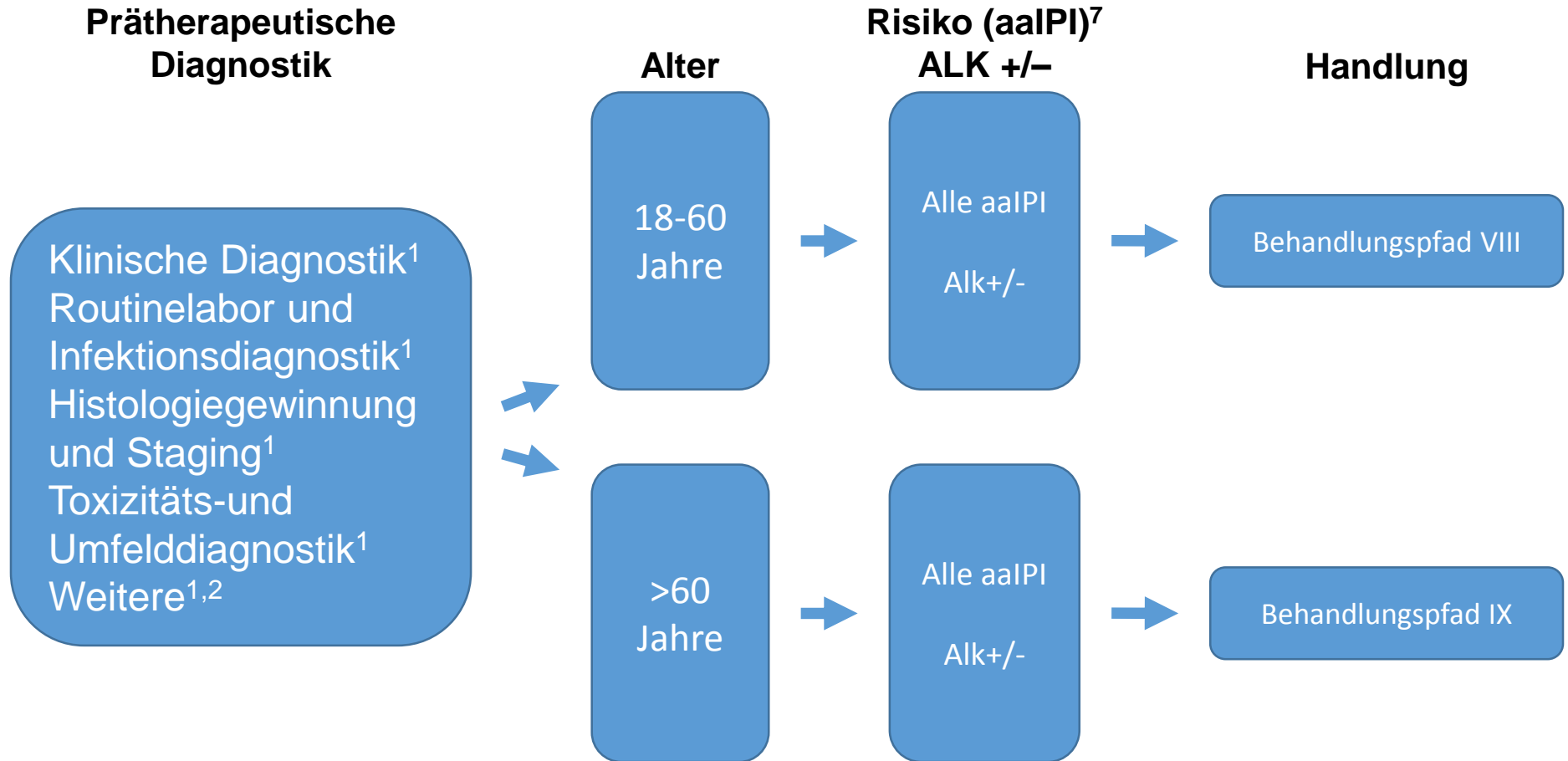
oder

BSC

- \* Optionen 4th line Therapie (entsprechend Vortherapie):**
- IMEP ± R
  - Fludarabin ± Cyclophosphamid
  - HD-MTX (analog B-ALL-Protokoll)
  - Pixatron
  - Trososfamid
  - Palliative Strahlentherapie
  - Exp. Therapie (Studie)
  - Off-label Therapie

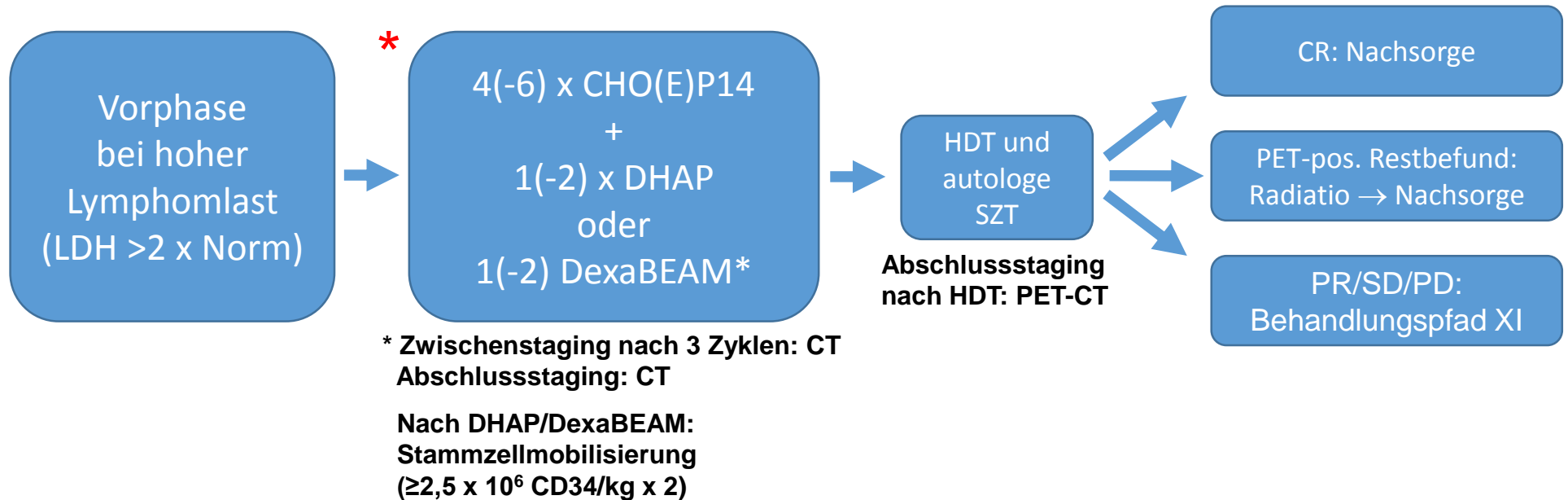
\* Optional: Meldung im GMALL-Register

## Aggressive T-NHL (außer LBL)<sup>8</sup>:



1,2,7,8 Anhang 1,2,7,8

**Behandlungspfad VIII**  
**Aggressive T-NHL (außer LBL)**  
Alter 18-60 Jahre, alle aaIPI, Alk+/-  
1st line



\* Optional: Meldung im GMALL-Register

**Behandlungspfad IX**  
**Aggressive T-NHL (außer LBL)**  
Alter >60 Jahre, alle aaIPI, Alk+/-  
1st line

geeignet für  
HDT+autoSZT \*

Behandlungspfad VIII

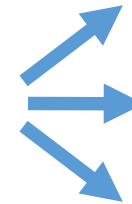
ungeeignet für  
HDT+autoSZT \*

Vorphase  
bei hoher  
Lymphomlast  
(LDH >2 x Norm)



6 x CHOP14

**Zwischenstaging nach 3 Zyklen: CT**  
**Abschlussstaging: PET-CT**



CR: Nachsorge

PET-pos. Restbefund:  
Radiatio → Nachsorge

PR/SD/PD:  
Behandlungspfad XII

\* Optional: Meldung im GMALL-Register

Behandlungspfad X  
Aggressive T-NHL (außer LBL)  
Alter 18-60 Jahre, alle aaIPI, Alk+/-  
2nd line

\*

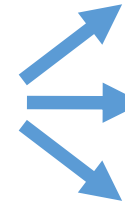
1 (-2) x DHAP oder  
1(-2) DexaBEAM\*

\* Nach 1. (2.) Zyklus:  
Stammzellmobilisierung  
( $\geq 2,5 \times 10^6$  CD34/kg x 2)



HDT und autoSZT

Zwischenstaging vor HDT: CT  
Abschlussstaging: PET-CT

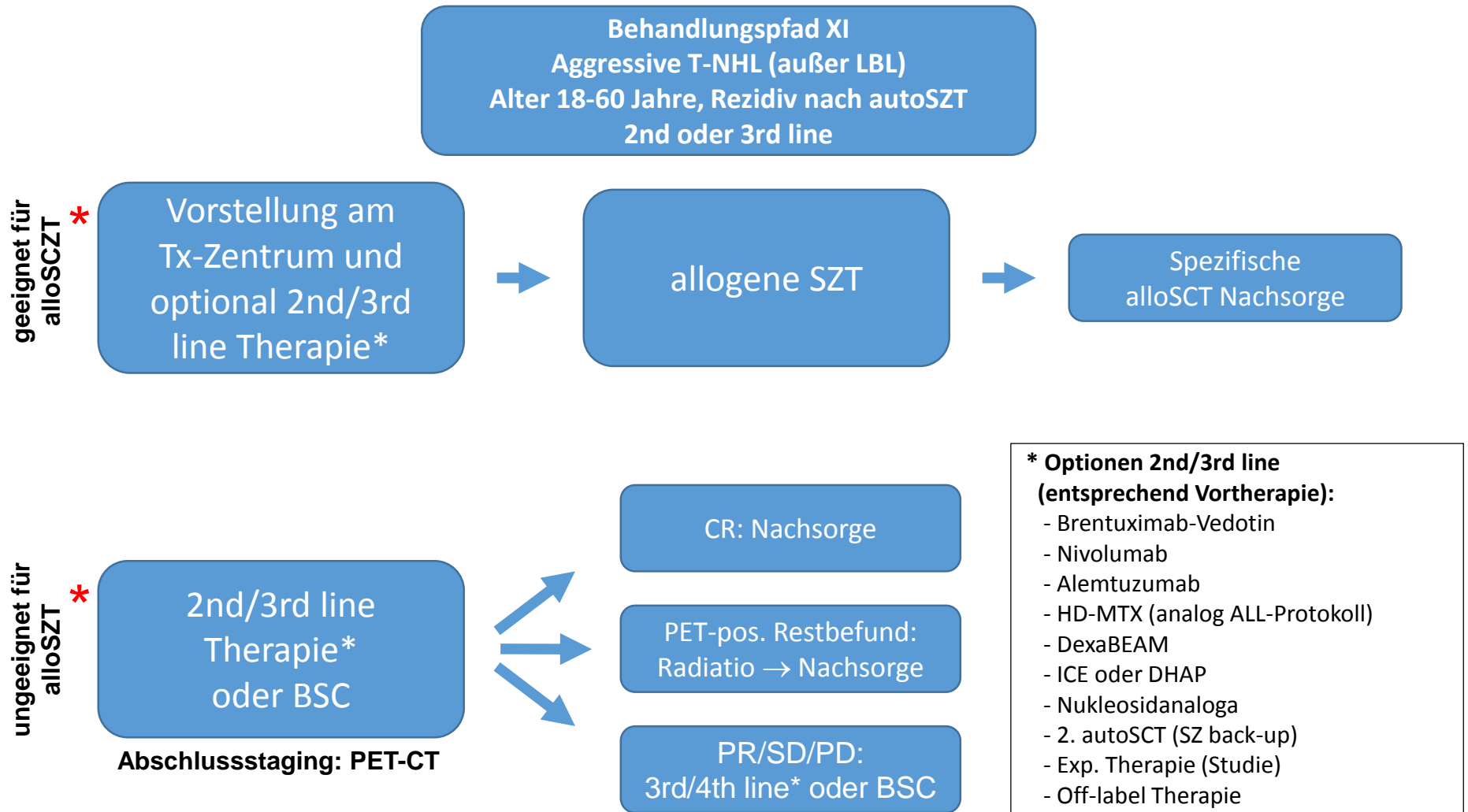


CR: Nachsorge

PET-pos. Restbefund:  
Radiatio → Nachsorge

PR/SD/PD:  
Behandlungspfad XI

\* Optional: Meldung im GMALL-Register



\* Optional: Meldung im GMALL-Register

**Behandlungspfad XII**  
**Aggressive T-NHL (außer LBL)**  
**Alter >60 Jahre, alle aalPI**  
**2nd oder 3rd line**

2nd/3rd line Therapie\*

**oder**

BSC

- \* Optionen 2nd/3rd line  
(entsprechend Vortherapie):**
- Brentuximab-Vedotin
  - Nivolumab
  - Alemtuzumab
  - HD-MTX (analog ALL-Protokoll)
  - DexaBEAM
  - ICE oder DHAP
  - Nukleosidanaloga
  - 2. autoSCT (SZ back-up)
  - Exp. Therapie (Studie)
  - Off-label Therapie



## **B/T-LBL und BL:**

### **Alter 18-55 Jahre:**

Therapie in GMALL 08/13 Protokoll

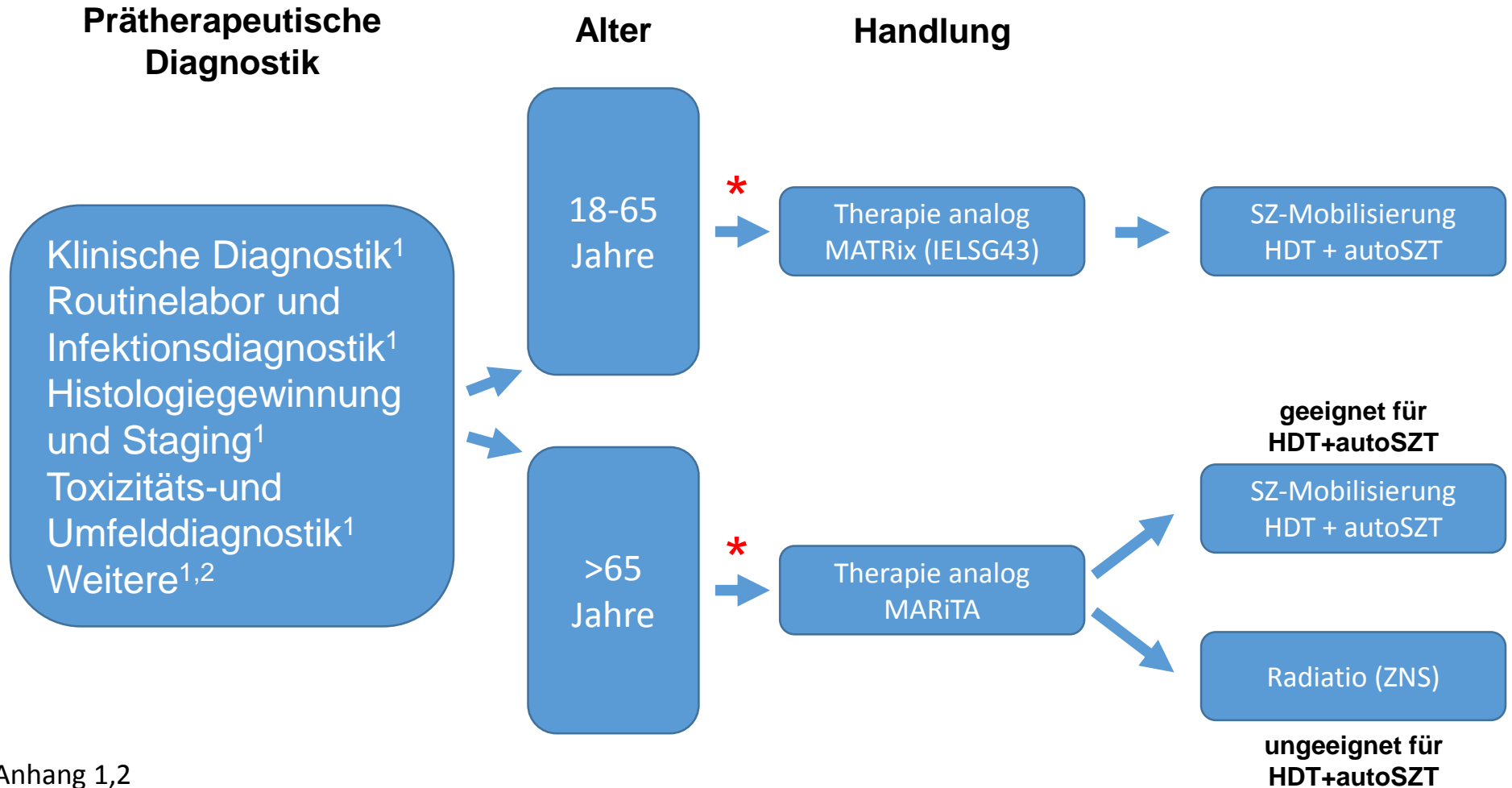
### **Alter 55-75 Jahre:**

GMALL-Therapieempfehlung, Einschluss in Register (GMALL *Elderly* 01/2003)

### **Alter >75 Jahre:**

GMALL-Therapieempfehlung oder individuelle Therapieentscheidung

## Primäres od. sekundäres DLBCL des ZNS:



<sup>1,2</sup> Anhang 1,2

\* Optional: Meldung in Register für ZNS-Lymphome (G-PCNSL-SG)

# Anhang

## Anhang 1:

### Prätherapeutische Basisdiagnostik

<b>Klinische Diagnostik</b>	<p><b>Anamnese:</b> B-Symptome, Lymphadenopathie, Zeitverlauf, Komorbiditäten</p> <p><b>Körperliche Untersuchung:</b> Dokumentation der LK mit Lokalisation und Größenangabe, Leber- und Milzgröße, Rachenring, Neurologie, Fotodokumentation bei äußerlich sichtbaren Manifestationen</p>
<b>Routinelabor und Infektionsdiagnostik</b>	<p><b>Hämatologie:</b> Blutbild, manuelles Differentialblutbild, Retikulozyten, Coombs-Test, Blutgruppenbestimmung</p> <p><b>Klinische Chemie:</b> vollständige Routine inkl. quant. Immunglobuline, Ferritin, LDH, <math>\beta</math>2-Mikroglobulin, Haptoglobin</p> <p><b>Infektionsdiagnostik:</b> CMV, EBV, Hepatitis B und C, HIV</p>
<b>Histologiegewinnung und Staging</b>	<p><b>Bildgebung:</b> PET-CT, weitere ergänzend entsprechend Befallsmuster</p> <p><b>Konsile:</b> HNO-Untersuchung (Waldeyer-Rachenring), Neurologie (ZNS-Befall)</p> <p><b>Histologie:</b> LK-Entnahme/-biopsie, weitere Probeentnahmen entsprechend Befallsmuster für Pathologie und Referenzpathologie bei Erstdiagnose und Rezidiv</p> <p><b>Knochenmarkpunktion:</b> Zytologie, Immunphänotypisierung, KM-Stanze mit Referenzhistologie (bei Erstdiagnose und im Rezidiv), zyto-/molekulargenetische Diagnostik</p> <p><b>Lumbalpunktion:</b> Liquorzytologie bei Verdacht bzw. zum Ausschluss eines ZNS-Befalls</p>
<b>Toxizitäts- und Umfelddiagnostik</b>	<p><b>Apparative Untersuchungen:</b> EKG, Herzecho, Lungenfunktionsprüfung inkl. DL<sub>CO</sub></p> <p><b>Männer:</b> LH, FSH, Testosteron, ggf. Spermogramm und Konservierung von Sperma</p> <p><b>Frauen:</b> FSH, LSH, Östradiol, Progesteron, ggf. Konservierung weibl. Eizellen</p>
<b>Weitere</b>	<p><b>Konsile, spez. Diagnostik:</b> entsprechend klinischer Symptomatik, geriatrisches Assesment bei Patienten &gt;70 Jahre mittels G8 score (Bellara et al., 2012: Anhang 6)</p>

## Anhang 2:

### Spezielle Diagnostik bei extranodalem Befall\*

<b>GI-Trakt</b>	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie, hohe Koloskopie inkl. Biopsie
<b>HNO</b>	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie, cCT, CT-Hals bei Befall hochcervikal und/oder Gesichtsschädel, Lumbalpunktion
<b>Hoden</b>	Sonographie des Hodens, cCT, Liquorpunktion
<b>Mamma</b>	Mammographie und Sonographie der Mammae
<b>Orbita/Augen</b>	cCT oder cMRT, Lumbalpunktion,
<b>Schilddrüse</b>	TSH, fT <sub>3</sub> , fT <sub>4</sub> , Schilddrüsenultraschall und -szintigraphie, CT-Hals
<b>ZNS</b>	cCT, cMRT, Lumbalpunktion
<b>Haut</b>	Biopsie
<b>Urogenitaltrakt</b>	Urographie, Zystoskopie

\* Extranodaler Befall: umschriebene Lymphommanifestation außerhalb der definierten lymphatischen Gewebe. Auch das direkte Einwachsen in die Umgebung (z.B. in die Lunge aus einem Lymphknoten heraus) oder ein Lymphom mit enger anatomischer Beziehung zu einer Lymphknotenregion wird als E-Befall gewertet.

### Anhang 3:

## Aggressive (*high-grade*) B-NHL

<b>DLBCL-Subtypen</b>	T-Zell-/histiozytenreiches DLBCL Primäres DLBCL des ZNS Primäres DLBCL der Haut EBV-positives DLBCL, NOS DLBCL assoziiert mit chronischer Entzündung
<b>DLBCL, NOS</b>	Morphologische Subgruppen: zentroblastisch, immunoblastisch, anaplastisch Molekulare Subgruppen: Keimzentrums-B-Zellen (GCB), aktivierte-B-Zellen (ABC)
<b>Andere LBCL</b>	Lymphomatoide Granulomatose Primär mediastinales (thymische) LBCL Intravaskuläres LBCL Alk-positives LBCL Plasmablastisches LBCL Primäres Ergusslymphom HHV8-positives DLBCL, NOS Burkitt-Lymphom (BL) Burkitt-artiges Lymphom mit 11q Aberration <i>High-grade</i> LBCL mit <i>MYC</i> und <i>BCL2</i> Umlagerung ( <i>double hit</i> ) B-Zell-Lymphom nicht klassifizierbar

## Anhang 4 (I):

### Ann-Arbor Klassifikation (modifiziert)

<b>I, N</b>	Nodaler Befall einer einzigen Lymphknotenregion
<b>I, E</b>	Vorliegen eines einzigen extranodal lokalisierten Herdes
<b>II, N</b>	Nodaler Befall in $\geq 2$ Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells
<b>II, E</b>	Vorliegen von $\geq 2$ ausschließlich extranodal lokalisierten Herden auf einer Seite des Zwerchfells
<b>II, N, E</b>	Vorliegen von einem oder mehr Befällen in Lymphknotenregionen und in einem oder mehreren extranodal lokalisierten Herden auf einer Seite des Zwerchfells
<b>III, E</b>	Vorliegen von zwei oder mehr ausschließlich extranodal lokalisierten Herden auf beiden Seiten des Zwerchfells
<b>III, N</b>	Vorliegen von ein oder mehr nodalen Befällen in Regionen auf beiden Seiten des Zwerchfells
<b>III, N, E</b>	Vorliegen von einem oder mehr Befällen in Lymphknotenregionen und einem oder mehreren extranodal lokalisierten Herden auf beiden Seiten des Zwerchfells
<b>IV, N</b>	Knochenmarkbefall mit oder ohne Befall von Lymphknoten
<b>IV, E</b>	Ausschließlich disseminierter Befall eines oder mehrerer extranodaler Herde oder extranodal lokalisierte Herde, bei denen eine strahlentherapeutische Behandlung nicht möglich ist. Eine Beteiligung der Leber bedeutet grundsätzlich entweder Stadium IV, E oder IV, N, E
<b>IV, N, E</b>	Knochenmarkbefall mit oder ohne Befall von Lymphknoten sowie zusätzlich Vorliegen von mindestens einem extranodalen Herd oder IV, N, E, mit zusätzlich nodalem Befall.

## Anhang 4 (II):

### Allgemeinsymptome

<b>A</b>	Keine B-Symptome
<b>B</b>	Ungewollter Verlust von mehr als 10% des Körpergewichts in den letzten 6 Monate <u>und/oder</u> Anderweitig nicht erklärtes Fieber über 38 ° C <u>und/oder</u> Nachschweiß ohne erkennbaren Grund (Umkleiden bzw. Wäschewechsel erforderlich)

### Definition von bulky disease

Lymphknoten	>7,5 cm im größten Durchmesser
Konglomerattumor	>7,5 cm im größten Durchmesser
Mediastinaltumor	>7,5 cm im Durchmesser, wobei die Hili und das Perikard nicht in die Messung einbezogen werden



## Anhang 5:

### ECOG Status

<b>0</b>	Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung
<b>1</b>	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen (z.B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit) möglich.
<b>2</b>	Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen.
<b>3</b>	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich. 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden.
<b>4</b>	Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden.
<b>5</b>	Tod

### Karnofsky Index

<b>100</b>	Normalzustand, keine Beschwerden keine manifeste Erkrankung
<b>90</b>	Normale Leistungsfähigkeit, minimale Krankheitssymptome
<b>80</b>	Normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung, geringe Krankheitssymptome
<b>70</b>	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich selbst versorgen
<b>60</b>	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, benötigt gelegentlich fremde Hilfe
<b>50</b>	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht krankenpflegerische und ärztliche Betreuung, nicht dauernd bettlägerig
<b>40</b>	Bettlägerig, spezielle Pflege erforderlich
<b>30</b>	Schwer krank, Krankenhauspflege notwendig
<b>20</b>	Schwer krank, Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen erforderlich
<b>10</b>	Moribund, Krankheit schreitet schnell fort
<b>0</b>	Tod

## Anhang 6:

### Geriatrisches Assessment mittels G8 score (Bellara et al., 2012)

<b>A</b>	Hat die Nahrungsaufnahme in den letzten 3 Monaten aufgrund von Appetitverlust, Verdauungsproblemen, Kau- oder Schluckproblemen abgenommen?	0: Schwere Einschränkung der Nahrungsaufnahme 1: Mäßige Einschränkung der Nahrungsaufnahme 2: Normale Nahrungsaufnahme
<b>B</b>	Gewichtsverlust in den letzten 3 Monaten?	0: Gewichtsverlust > 3 kg 1: Unbekannt 2: Gewichtsverlust zwischen 1 und 3 kg 3: Kein Gewichtsverlust
<b>C</b>	Mobilität	0: Bett oder Stuhl 1: Kann aus Bett/Stuhl aufstehen, aber geht nicht raus 2: Geht raus
<b>E</b>	Neuropsychologische Probleme	0: Schwere Demenz oder Depression 1: Milde Demenz oder Depression 2: Keine psychologischen Probleme
<b>F</b>	Body-Mass-Index (Gewicht in kg/Größe in m <sup>2</sup> )	0: BMI < 19 1: BMI 19 bis 21 2: BMI 21 bis < 23 3: BMI ≥ 23
<b>H</b>	Nimmt > 3 Medikamente/Tag ein	0: Ja 1: Nein
<b>P</b>	Wie schätzt der Patient seinen Zustand im Vgl. zu Gleichaltrigen ein?	0: Nicht so gut 1: Gleich gut 0,5: Weiß nicht 2: Besser
	Alter	0: > 85 1: 80–85 2: < 80

## Anhang 7:

### International Prognostic Index (IPI):

#### Risikofaktoren:

- Alter >60 Jahre
- Stadium III oder IV
- >1 extranodaler Herd
- Karnofskyindex  $\leq 60\%$  oder ECOG  $\geq 2$
- LDH Erhöhung

Risikofaktor	Anzahl der Risikofaktoren
Niedrig	0, 1
Intermediär-niedrig	2
Intermediär-hoch	3
Hoch	4, 5

### Age-adjusted International Prognostic Index (aaIPI):

#### Risikofaktoren ( $\leq 60$ Jahre):

- Stadium III oder IV
- Karnofskyindex  $\leq 60\%$  oder ECOG  $\geq 2$
- LDH Erhöhung

#### Risikofaktoren >60 Jahre

- Stadium III oder IV
- Karnofskyindex  $\leq 60\%$  oder ECOG  $\geq 2$
- LDH Erhöhung

Risikofaktor	Anzahl der Risikofaktoren
Niedrig	0
Intermediär-niedrig	1
Intermediär-hoch	2
Hoch	3

## Anhang 8:

### **Aggressive (*high-grade*) T-NHL**

Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom (AITL)

Natürliches Killerzell-/T-Zell-Lymphom (NK/T-NHL)

Adulte T-Zell-Leukämie (ATL)

Anaplastisch großzelliges Lymphom (ALCL), ALK positiv

Anaplastisch großzelliges Lymphom (ALCL), ALK negativ

Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom (EATL)

Primäres ALCL der Haut

Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom

Subkutanes pannikulitisartiges T-Zell-Lymphom

Peripheres T-Zell-Lymphom (PTCL), NOS

Nicht klassifizierbares PTCL

## **Abkürzungen (I):**

aalPI: age-adjusted International Prognostic Index

ABC: activated B-Cell

AITL: Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom

ALCL: Anaplastisch großzelliges T-Zell-Lymphom

ALK: anaplastic lymphoma kinase

ALL Akute lymphatische Leukämie

alloSZT: allogene Stammzelltransplantation

ATL: Adulte T-Zell-Leukämie

autoSZT: autologe Stammzelltransplantation

BL: Burkitt-Lymphom

BSC: best supportive care

cCT: craniales Computertomographie

CHOP: Cyclophosphamid-Doxorubicin-Vincristin-Prednisolon

CLL: Chronische lymphatische Leukämie

cMRT: craniale Magnetresonanztomographie

CMV: Cytomegalie-Virus

CR: complete Remission

CT: Computertomographie

DHAP: Dexamethason-HochdosisCytarabin-Cisplatin

DLBCL: Diffus-großzelliges B-Zell Lymphom

DLCO: CO-Diffusionskapazität

EATL: Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom

EBV: Epstein Barr Virus

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EKG: Elektrokardiographie

FL: Follikuläres Lymphom

FSH: Follikel-stimulierendes Hormon

fT<sub>3/4</sub>: freies Thyroxin<sub>3/4</sub>

GCB: germinal center B-Cell

GemOxDex: Gemcitabin-Oxaliplatin-Dexamethason

GMALL: German Multicenter Acute lymphoblastic Leukemia

HD-BEAM: Hochdosis-BCNU-Etoposid-Cytarabin-Melphalan

HD-TEAM: Hochdosis-Thiotepa-Etoposid-Cytarabin-Melphalan

HDT: Hochdosistherapie

HHV8: Human Herpes Virus 8

HIV: Human Immundefizienz Virus

HTLV: Humanes T-lymphotropes Virus

ICE: Ifosfamid\_Carboplatin-Etoposid

IMVP-16: Ifosfamid-Methotrexat-Etoposid

IPI: International Prognostic Index

LBCL: large B-cell lymphoma

LBL: Lymphoblastisches Lymphom

LDH: Lactatdehydrogenase

LH: Luteinisierendes Hormon

LK: Lymphknoten

MALT: mucosa-associated lymphoid tissue

MCL: Mantelzell-Lymphom

MRT: Magnet-Resonanz-Tomographie

MZL: Marginalzonen-Lymphom

NHL: Non-Hodgkin Lymphom

NK/T: Natürliches Killer-/T-Zell

NOS: not otherwise specified

OS: overall survival

PD: progressive disease

PET: Positronen-Emissionstomographie

PMBL: Primär mediastinales B-Zell-Lymphom

PR: Partielle Remission

PTCL: Peripheres T-Zell-Lymphom

PTLD: Post-Transplantations-Lymphom

R-Benda: Rituximab-Bendamustin

CHOEP: Cyclophosphamid-Doxorubicin-Vincristin-Etoposid-Prednisolon

CHOP: Rituximab-Cyclophosphamid-Doxorubicin-Vincristin-Prednisolon

## **Abkürzungen (II):**

R: Rituximab

R-HD-MTX: Rituximab-Hochdosis-Methotrexat

SD: stable disease

SLL: small lymphocytic lymphoma

SZT: Stammzelltransplantation

TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon

Tx: Transplantation

WHO: World Health Organization

ZNS: Zentrales Nervensystem

# Aggressive Non-Hodgkin Lymphome

Stand Dezember 2017

## Autoren

Federführend: ltd. Oberarzt PD Dr. med. Hemmati (Internistische Onkologie)

Herr OA Dr. med. Rothmann (Internistische Onkologie)

Herr OA Dr. med. Breywisch (Internistische Onkologie)

Herr OA Günther (Internistische Onkologie)