

# FORTBILDUNG

Diffus-grosszelliges B-Zell-Lymphom

## Risikofaktor-stratifizierte Therapie

Das diffus-grosszellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) gehört zur Gruppe der reif-zelligen B-Zell Erkrankungen und ist mit einer Inzidenz von 3–4/100 000/Jahr bzw. einem prozentualen Anteil von 30% aller Lymphomerkrankungen das häufigste Lymphom in der westlichen Welt [1].



Prof. Dr. med. Christoph Renner  
Zürich



Le lymphome diffus à grandes cellules B appartient au groupe des troubles à cellules B mûres avec une incidence de 3–4/100 000/an ou un pourcentage de 30% de tous les lymphomes est le lymphome le plus commun dans le monde occidental [1].

Die derzeit gültige 4. WHO-Lymphom Klassifikation von 2008 berücksichtigt mehrere Entitäten und Subtypen (Tabelle 1) und beruht hauptsächlich auf morphologischen, immunhistochemischen und zum Teil molekularen bzw. zyto-genetischen Parametern. Auch wenn diese Einteilung bisher nur wenig Einfluss auf die Behandlung hat, so unterscheiden sich die verschiedenen Entitäten zum Teil deutlich hinsichtlich ihrer Prognose. Aggressive B-Zell Lymphome wie das zumeist HIV-assoziierte plasmoblastische Lymphom oder das primäre Ergusslymphom haben in der Regel trotz intensiver Therapien einen ungünstigen Krankheitsverlauf. Im Gegensatz dazu weisen das primär mediastinale B-Zell-Lymphom (PMBL) oder das diffus-grosszellige B-Zell-Lymphom NOS einen prognostisch deutlich besseren Verlauf auf.

Die Therapieergebnisse sind allerdings insbesondere bei jüngeren Hochrisikopatienten als auch bei älteren Patienten oder Patienten mit Frührezidiv (< 12 Monate nach Beendigung der Erstlinientherapie) weiterhin unbefriedigend. Neben der Entwicklung neuer Therapieschemata wird hoffentlich ein zunehmend

besseres Verständnis für die Molekularpathologie der Lymphome Fortschritte ermöglichen, die eine spezifische therapeutische Blockierung von Signalwegen maligne-transformierter B-Zellen ermöglicht.

### Prognostische Marker

Fortschritte hat es in den letzten Jahren insbesondere auf dem Gebiet der Pathogenese des DLBCL gegeben. Ein wichtiger Forschungsschwerpunkt in diesem Zusammenhang ist die molekulare Definition der Ursprungszelle (sog. Cell of Origin) des jeweiligen B-Zell-Lymphoms. Diese entstehen typischerweise als maligne Entartung während der B-Zell-Reifung im Lymphfollikel. Aufgrund einer molekularen Signatur unterscheiden wir heutzutage zwei Haupttypen beim DLBCL. Zum einen das von Zentroblasten des Keimzentrums abstammende Keimzentrums B-Zell-Lymphom („germinal center“, GC) und zum anderen das von reifzelligen Plasmoblasten abstammende DLBCL des aktivierten B-Zell-Typs (ABC) [2].

Mit Hilfe des sogenannten „Hans-Algorithmus“ kann durch die immunhistochemische Bestimmung von 3 Markern (CD10, BCL-6, IRF4/MUM1) zwischen GC- und non-GC-Signaturen unterschieden werden. Letztere weist in den meisten Studien eine schlechtere

Prognose auf [3]. Diese prognostische Diskriminierung bezieht sich nicht nur auf den Krankheitsverlauf nach Erstlinientherapie, sondern hat auch Einfluss auf den Krankheitsverlauf in der Rezidivsituation. Eine mögliche klinische Relevanz dieser Unterscheidung kann mittlerweile durch aktuelle Daten einer Studie der französischen GELA Arbeitsgruppe belegt werden (s.u.).

Im klinischen Alltag sollte jedoch weiterhin immer noch der bewährte internationale Prognoseindex (IPI) zur Risikostratifizierung Verwendung finden [4]. Dieser aus fünf Parametern bestehende und einfach zu erhebende prognostische Index (Tabelle 2) diskriminiert vier verschiedene Risikogruppen mit einer Varianz des 5-Jahres Überlebens von 26% in der Hochrisikogruppe bis zu 73% in der Niedrigrisikogruppe für CHOP oder CHOP ähnliche Behandlungsregime.

### Risikofaktor-adaptierte Erstlinientherapie

#### Patienten unter 60 Jahre

Das kalendarische Alter dient weiterhin als wichtigster Parameter für die Auswahl der Erstlinienbehandlung eines DLBCL. Bei Patienten unter 60 Jahren wurde der alters-adjustierte IPI (aaIPI) mit nur 3 Parametern (Tabelle 3) entwickelt, da der extranodale Befall bei jüngeren Patienten kein unabhängiger Risikofaktor zu sein scheint. Für DLBCL Patienten mit einem aaIPI < 2 – junge Patienten mit sog. Niedrigrisikoprofil – konnte sowohl in der MINT-Studie der DSHNHL [5] als auch in der LNH03-2B-Studie der GELA [6] ein Überlebensvorteil für den Einsatz von Rituximab (R) gezeigt werden. In der kürzlich publizierten Aktualisierung der MINT-Studie bestätigte sich die signifikante Überlegenheit einer Kombination aus Rituximab plus CHOP21 im Vergleich zur alleinigen CHOP21 Chemotherapie [7]. Die Überlegenheit ergibt sich insbesondere für junge Patienten mit einem IPI von 0 und fehlendem Bulk (Bulk Definition MINT für den Grossteil der Patienten:  $\geq 7,5$  cm im maximalen Durchmesser) Die GELA LNH03-2B-Studie betrachtete isoliert Patienten mit einem aaIPI 1 und prüfte randomisiert den Vergleich zwischen 8 Zyklen R-CHOP21 (Standardarm) und einem dosisintensiven, experimentellen Behandlungsarm aus 4 Zyklen R-ACVBP. In dieser Studie zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit des experimentellen Arms mit einem 3-Jahres progressionsfreien Überleben (PFS) von 87% gegenüber R-CHOP mit 73% ( $p=0.0015$ ) und einem 3-Jahres Gesamtüberleben (OS) von 92% gegenüber 84% ( $p=0.007$ ) [6]. In einer histopathologischen Sub-Analyse konnte gezeigt werden, dass dieser Überlebensvorteil in der prognostisch ungünstigen Gruppe der non-GC-DLBCL erzielt wurde. So ergaben sich für Patienten mit non-GC-DLBCL unter R-ACVBP Therapie sowohl für das PFS als auch das OS signifikante Verbesserungen ( $p=0.007$  und  $0.007$ ) [8]. Bei GC-DLBCL Patienten fanden sich hingegen keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die Risikostratifizierung wurde in dieser Studie unter Einbezug des Hans-Algorithmus durchgeführt. Somit stellt das intensivere R-ACVBP Schema eine gute Option für junge Patienten bei Vorliegen der prognostisch ungünstigen Konstellation eines non-GC-DLBCL und mindestens einem intermediären aaIPI-Risikoprofil dar, wohingegen R-CHOP weiterhin Standard für Patienten mit GC-DLBCL und niedrigem aaIPI-Risikoprofil ist. Als Einschränkung ist zu beachten, dass die Überlebensdaten für R-CHOP in der GELA-Studie deutlich unter den Werten der MINT-Studie bei Beschränkung auf ein vergleichbares Patientenkollektiv liegen. Dieser Unterschied könnte durch den Verzicht auf eine konsolidie-

WHO-Klassifikation 2008, Diffus-grosszellige B-Zell Lymphome	
<b>TAB. 1</b>	<b>WHO-Klassifikation 2008, Diffus-grosszellige B-Zell Lymphome</b>
Diffus-grosszelliges B-Zell Lymphom (DLBCL), nicht weiter spezifiziert (NOS)	
<b>Diffus-grosszellige B-Zell Lymphom Subtypen</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• T Zell/Histiozyten reiches grosszelliges B-Zell Lymphom</li> <li>• Primäres DLBCL des ZNS</li> <li>• Primär kutanes DLBCL, Bein Typ</li> <li>• EBV+ DLBCL des älteren Menschen</li> </ul>	
<b>Diffus-grosszellige B-Zell Lymphom Varianten</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primär mediastinales (thymisches) grosszelliges B-Zell Lymphom</li> <li>• Intravasculäres grosszelliges B-Zell Lymphom</li> <li>• Primäres Erguss Lymphom</li> <li>• DLBCL assoziiert mit chronischer Entzündung</li> <li>• Lymphomatoide Granulomatose</li> <li>• Plasmablastisches B-Zell Lymphom</li> <li>• ALK+ Diffus-grosszelliges B-Zell Lymphom</li> <li>• Grosszelliges B-Zell Lymphom mit Entstehung in HHV8-assoziiierter multi-centrischer Castleman Erkrankung</li> </ul>	

TAB. 2 Internationaler Prognoseindex (IPI) [4]		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter über 60 Jahre</li> <li>• Krankheitsausbreitung: Stadium III oder IV gemäss Ann-Arbor-Klassifikation</li> <li>• mehr als ein extranodaler Herd</li> <li>• schlechter Allgemeinzustand (Karnofsky-Index <math>\geq 60\%</math> bzw. ECOG-Score <math>\geq 2</math>)</li> <li>• über den Normwert erhöhte LDH-Konzentration im Serum</li> </ul>		
	<b>Punkte</b>	<b>5-Jahres OS</b>
Niedriges Risiko	0–1	73%
Niedrig-intermediäres Risiko	2	51%
Hoch-intermediäres Risiko	3	43%
Hohes Risiko	4–5	26%

TAB. 3 Alters-adjustierter IPI (aaIPI) für Patienten unter 61 Jahren		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankheitsausbreitung: Stadium III oder IV gemäss Ann-Arbor-Klassifikation</li> <li>• schlechter Allgemeinzustand (Karnofsky-Index <math>\geq 60\%</math> bzw. ECOG-Score <math>\geq 2</math>)</li> <li>• über den Normwert erhöhte LDH-Konzentration im Serum</li> </ul>		
	<b>Punkte</b>	<b>5-Jahres OS</b>
Niedriges Risiko	0	83%
Niedrig-intermediäres Risiko	1	69%
Hoch-intermediäres Risiko	2	46%
Hohes Risiko	3	32%

rende Radiotherapie (bei Bulk-Befall oder extranodaler Manifestation) in der GELA Studie bedingt sein, da das entsprechende MINT Patientenkollektiv in 49% aller Fälle eine Bestrahlung erhielt. Letztendlich müssen prospektive Studien den Stellenwert einer konsolidierenden Strahlentherapie im Zeitalter einer Rituximabhaltigen Induktionschemotherapie noch belegen.

Bei jüngeren Patienten mit aaIPI  $\geq 2$  sind die Therapieergebnisse weiterhin inakzeptabel. Die komplette Remissionsrate nach Induktionstherapie liegt in der Regel bei 46–57% bei einem 5-Jahres Überleben (OS) von 32–46%. Der Einsatz einer früheren Dosisintensivierung unter Hinzunahme einer Hochdosistherapie mit autologem Stammzellersatz hat in der Prä-Rituximab-Ära eine signifikante Überlegenheit gezeigt [9]. Durch die Etablierung von Rituximab in der Erstlinientherapie ist die Überlegenheit einer konsolidierenden frühen Hochdosistherapie mit Stammzellsupport nicht mehr belegt, so dass entsprechende DLBCL Patienten diese Behandlung nur innerhalb eines laufenden Studienprotokolls im Rahmen einer Erstlinientherapie erhalten sollten.

**Patienten über 60 Jahre**

Bei älteren Patienten (Alter > 60 Jahre) existieren leider zurzeit keine weiteren prognostischen Risikofaktoren, die eine Stratifizierung bzw. bevorzugte Wahl einzelner Therapieregime erlauben würde. Bei diesem Patientenkollektiv liegen die Ergebnisse zweier grosser Studien vor: Das Behandlungsprotokoll der DSHN-HL (RICOVER-60 Studie [10]) mit 6 x R-CHOP-14 gefolgt von 2 R-Zyklen, bzw. das Protokoll der GELA (LNH98-5 Studie [11]) mit 8 Zyklen R-CHOP-21. Beide Therapieregime sind in der Regel bei älteren Patienten gut durchführbar. Ob ein 14- oder 21-tägiges Protokoll zu bevorzugen ist, wurde auf dem diesjährigen ASCO Kongress 2012 im Rahmen einer französischen Studie adressiert. Dabei ergab sich bezüglich Ansprechraten, PFS und OS, und Therapie assoziierter Komplikationen kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen [12]. Damit ist es nun dem behandelnden Arzt freigestellt, ein 14- oder 21-tägiges Therapieregime zu wählen.

**Patienten über 80 Jahre**

Aufgrund der zunehmenden Alterung der Bevölkerung und der immer besseren Lebensqualität im fortgeschrittenen Alter müssen zunehmend auch Therapiemodalitäten für DLBCL Patienten im Alter von über 80 Jahren entwickelt werden. Die Wahl eines optimalen Therapieregimes für diese Altersgruppe ist bisher durch Studien nicht eindeutig geklärt. Auch hier hat die GELA eine entsprechende Phase II Studie mit dem Einsatz des R-mini-CHOP Protokolls durchgeführt. Dabei sind Cyclophosphamid auf 400mg/m<sup>2</sup>, Doxorubicin auf 25 mg/m<sup>2</sup> und Vincristin auf 1 mg reduziert. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass das Therapieprotokoll in der Regel gut vertragen wird und nach 36 Monaten noch knapp 50% der Patienten leben [13]. Damit bietet sich dieses Therapieregime in dem genannten Alterskollektiv an.

**Ausblick**

In Zukunft werden die Therapiekonzepte in der Behandlung des DLBCL wahrscheinlich der Entwicklung der Leukämiebehandlung folgen. Beruht die derzeitige Klassifikation noch auf morphologischen und immunhistochemischen Parametern, so wird zunehmend durch die Molekularbiologie ein genetisches Profil und damit eine genetische Klassifikation Einzug halten. Es muss dann die Aufgabe sein, zielgerichtete Therapien für diese genetisch definierten Subtypen zu entwickeln mit dem Ziel, durch individualisierte Therapie die derzeitigen Ergebnisse übertreffen zu können.

**Prof. Dr. med. Christoph Renner**

Klinik für Onkologie, UniversitätsSpital Zürich  
Rämistrasse 100, 8091 Zürich  
christoph.renner@usz.ch

**Dr. med. Panagiotis Samaras**

Klinik für Onkologie, UniversitätsSpital Zürich,  
Rämistrasse 100, 8091 Zürich

**PD Dr. med. Marianne Tinguely**

Institute für Pathologie, UniversitätsSpital Zürich  
Rämistrasse 100, 8091 Zürich

**Dr. med. Ulf Petrausch**

Klinik für Immunologie, UniversitätsSpital Zürich  
Rämistrasse 100, 8091 Zürich

**PD Dr. med. Frank Stenner**

Klinik für Onkologie, UniversitätsSpital Basel  
Spitalstrasse 21/Petersgraben 4, 4031 Basel

**Take-Home Message**

- ◆ Das diffus-grosszellige B-Zell-Lymphom sollte in der Regel mit einer intensiven kombinierten Immun-Chemotherapie behandelt werden
- ◆ Es weist stadienabhängig zum Teil exzellente Heilungsraten auf

**Message à retenir**

- ◆ Les lymphomes diffus à grandes cellules B doivent être traités habituellement avec une immuno-chimiothérapie intensive combinée
- ◆ Ils montrent en partie des taux de guérison excellents dépendant du stade

## Referenzen

1. Tilly H, Dreyling M. Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5: v172-174.
2. Lossos IS. Molecular pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6351-6357.
3. Rosenwald A, Wright G, Chan WC et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 1937-1947.
4. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993; 329: 987-994.
5. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006; 7: 379-391.
6. Recher 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.
7. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trumper L et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1013-1022.
8. Canion D, Copie-Bergman C, Recher C, et al. R-ACVBP Benefits to Younger Patients with Non-Germinal Centre Diffuse Large B-Cell Lymphoma As Compared to R-CHOP in the GELA Trial LNH03-2B ASH, abstract 2632 2011.
9. Milpied N, Deconinck E, Gaillard F et al. Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. *N Engl J Med* 2004; 350: 1287-1295.
10. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert 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.
11. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4117-4126.
12. Delarue R, Tilly H, Salles GA et al. R-CHOP14 compared to R-CHOP21 in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): Final analysis of the LNH03-6B GELA study. ASCO, abstract 8021 2012.
13. Peyrade F, Jardin F, Gisselbrecht C, et al. Rituximab and Reduced Dose CHOP (R-mini-CHOP) for Patients Over 80 Years with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) – Groupe d'Etude Des Lymphomes De l'Adulte (GELA) Study LNH03-7B. *Blood* 2010; 116: Abstract 853.