

# Diagnostik und Therapie Lymphoproliferativer Erkrankungen

## Inhalt

<b>1 Geltungsbereich und Zweck</b>	<b>2</b>
<b>2 Mitgeltende Dokumente</b>	<b>2</b>
<b>3 Verwendete Abkürzungen</b>	<b>2</b>
<b>4 Verantwortliche MitarbeiterInnen des Dokuments</b>	<b>2</b>
<b>5 Tätigkeitsbeschreibung</b>	<b>3</b>
<b>WHO-Klassifikation der lymphoproliferativen Erkrankungen</b>	<b>3</b>
<b>Flow-Chart für Follikuläre Lymphome</b>	<b>5</b>
<b>Flow-Chart für extranodale Marginalzonen-Lymphome des MALT</b>	<b>7</b>
<b>Flow-Chart für Mantelzell-Lymphome</b>	<b>8</b>
<b>Flow-Charts für aggressive B- und T-Zell-Lymphome</b>	<b>10</b>
<b>Flow-Chart für das Burkitt Lymphom</b>	<b>17</b>
<b>Flow-Chart für die Hodgkin-Lymphome</b>	<b>19</b>
<b>Prognostische Indices, B-Symptomatik, ECOG, Karnofsky Performance Status</b>	<b>22</b>
<b>Chemotherapie, Zeugung, Fertilität und Schwangerschaft</b>	<b>28</b>
<b>Dosismodifikation der Chemotherapien, Arzneimittelinteraktionen</b>	<b>30</b>
<b>Responsekriterien für NHL und HL (CR, PR, progressive disease, stable disease)</b>	<b>38</b>
<b>6 Literatur</b>	<b>43</b>
<b>7 Änderungen</b>	<b>46</b>

	<b>Funktion</b>	<b>Name</b>	<b>Datum</b>	<b>Unterschrift</b>
<b>Erstellt</b>	MA	Lt. Pkt. 4	24.01.2012	e.h.
<b>Geprüft Inhalt</b>	AL Hämatologie	Jäger	31.01.2012	e.h.
<b>Geprüft Inhalt</b>	SOP Koord	Kornek	31.01.2012	e.h.
<b>Geprüft QM-Konformität</b>	QB	Ujfalusi	31.01.2012	e.h.
<b>Freigegeben CCC</b>	KOKO	Zielinski/Gnant/ Sibilia	31.01.2012	e.h.
<b>Einsichtnahme</b>	Direktor AKH	Krepler		e.h.
<b>Einsichtnahme</b>	Rektor MedUni Wien	Schütz		e.h.

## 1 GELTUNGSBEREICH UND ZWECK

Die vorliegende SOP wurde mit dem Ziel erarbeitet, jedem Patienten eine Therapie nach aktuellem Wissensstand der Medizin zu ermöglichen, und den behandelnden Ärzten einen schnellen Überblick zur jeweiligen lymphoproliferativen Erkrankung zu geben. Sie ist im gesamten Bereich des CCC gültig.

CAVE: Die SOP ist keine Gebrauchsanweisung! In jeder Betreuungsphase (Diagnostik, Staging, Therapie, Restaging, Kontrollen) kann eine Intervention notwendig werden, daher ist eine enge Zusammenarbeit aller Kollegen empfehlens- und wünschenswert.

## 2 MITGELTENDE DOKUMENTE

### AKH CCC SOP Erstellung einer interdisziplinären Leitlinie

<http://intranet.akhwien.at/qm/default.aspx?pid=12273>

## 3 VERWENDETE ABKÜRZUNGEN

AKH	Allgemeines Krankenhaus Wien – Medizinischer Universitätscampus
CCC	Comprehensive Cancer Center
KOKO	Koordinationskomitee des CCC
LKO	Leitender Koordinator
MedUni Wien	Medizinische Universität Wien
OEL	Organisationseinheitsleitung
QB	Qualitätsbeauftragte/r
SOP	Standard Operating Procedure

## 4 VERANTWORTL. MITARBEITERIN DES QM-DOKUMENTS

Für den Inhalt verantwortlicher Autor (ohne Titel): C. Skrabs (KIM I), A. Hauswirt (KIM I), A. Gaiger (KIM I), M. Raderer (KIM I), J. Drach (KIM I), S. Messner (APO), E. Porpaczy (KIM I), C. Zielinski (KIM I), U. Jäger (KIM I).

Für die Umsetzung des Inhalts ist der jeweilige Abteilungsleiter der klinischen Abteilung verantwortlich.

## 5 TÄTIGKEITSBESCHREIBUNG

### WHO-Klassifikation der lymphoproliferativen Erkrankungen 2008

#### **Precursor Lymphoid Neoplasms**

- B lymphoblastic leukaemia/lymphoma, not otherwise specified
- B lymphoblastic leukaemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities
- T lymphoblastic leukaemia/lymphoma

#### **Mature B-cell neoplasms**

- Chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma
- B-cell prolymphocytic leukaemia (B-cell PLL)
- Splenic marginal zone lymphoma
- Hairy cell leukaemia
- Splenic lymphoma/leukemia, unclassifiable
- Lymphoplasmacytic lymphoma
- Heavy chain diseases
- Plasma cell neoplasms
- Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT-lymphoma)
- Nodal marginal zone B-cell lymphoma
- Follicular lymphoma
- Primary cutaneous follicle centre lymphoma
- Mantle cell lymphoma
- Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS
- T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma
- Primary DLBCL of the CNS
- Primary cutaneous DLBCL, leg type
- EBV positive DLBCL of the elderly
- DLBCL associated with chronic inflammation
- Lymphomatoid granulomatosis
- Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma
- Intravascular large B-cell lymphoma
- ALK positive large B-cell lymphoma
- Plasmablastic lymphoma
- Large B-cell lymphoma arising in HHV8-associated multicentric Castleman disease
- Primary effusion lymphoma
- Burkitt lymphoma
- B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma
- B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classical Hodgkin lymphoma

**Mature T-cell and NK-cell neoplasms**

- T-cell prolymphocytic leukemia (T-cell PLL)
- T-cell large granular lymphocytic leukemia (T-LGL)
- Chronic lymphoproliferative disorders of NK cells
- Aggressive NK-cell leukemia
- EBV-positive T-cell lymphoproliferative disorders of childhood
- Adult T-cell leukemia/lymphoma
- Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type
- Enteropathy-associated T-cell lymphoma
- Hepatosplenic T-cell lymphoma
- Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
- Mycosis fungoides
- Sezary syndrome
- Primary cutaneous CD30 positive T-cell lymphoproliferative disorders
- Primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphomas
- Peripheral T-cell lymphoma, NOS
- Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
- Anaplastic large cell lymphoma (ALCL), ALK positive
- Anaplastic large cell lymphoma (ALCL), ALK negative

**Hodgkin Lymphoma (HL)**

- Nodular lymphocyte predominant HL
- Nodular sclerosis classical HL
- Mixed cellularity classical HL
- Lymphocyte-rich classical HL
- Lymphocyte-depleted classical HL

**Immunodeficiency associated lymphoproliferative disorders**

- Lymphoproliferative diseases associated with primary immune disorders
- Lymphomas associated with HIV infection
- Post-transplant lymphoproliferative disorders
- Other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders

## FLOW CHART für Patienten mit einem Follikulären Lymphom

**Histologische Diagnose**  
(Grad 1, 2, 3a und 3b\*), FISH, PCFCL\*\*

### STAGING

BKP, Lymphozytentypisierung aus KM und PB, Molekularbiologie: IgR, t(14;18) im KM und PB; BSG, CRP,  $\beta$ 2-MG, LDH, Hepatitis-Serologie; Immunfixation i. Serum u. Harn;  
CT-Hals/Thorax/Abdomen, Sonographie aller Lymphknotenstationen, evtl. MRT, PET empf.,  
Dünndarmbiopsie etc., bei bcl-2+ Keimzentrumslymphomen der Haut an ein primär nodales FL mit sekundärer Hautbeteiligung denken; Prognoseindices: IPI, ILI, FLIPI, FLIPI 2, ISI

#### **CS I/II non bulky**

##### **TNI (total nodal irradiatio)**

vorher PBSC-H  
(Stammzellharvest)  
mit Neupogen  
bei Alter < 60a

##### **w & w**

Ø Anämie  
Ø Thrombopenie  
Ø störende Lk, Ø bulk  
Ø B-Symptomatik  
ILI < 2

#### **CS III/ IV, CS II bulky (>7,5cm)**

##### **6 x R-Bendamustin**

##### **6 x R-CHOP/COP**

**Rituximab-Mono**  
nach dem SAKK-  
Protokoll

**RESTAGING** (CT-Hals/Thorax/Abdomen, Sonographie, BKP s.o.), PET empfehlenswert  
Molekularbiologie: IgR, t(14;18) im PB, wenn initial klonal bzw. positiv)

#### **Complete Remission**

#### **Partial Remission**

Bei Patienten mit Option für eine Autologe sollte vor einer evtl. abdominalen involved field radiatio ein peripherer Stammzellharvest erfolgen.

#### **Erhaltungstherapie oder Konsolidierung**

**Erhaltung** mit Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> alle 2 Monate für 2 Jahre

Beginn: innerhalb von 2 (bis max. 6) Monaten nach der letzten Chemotherapie

**Konsolidierung** mit Radioimmunotherapie (Zevalin) in 3-6 Monaten nach Induktion

**Follow up–Minimalanforderung:** in den ersten 2 Jahren 3 monatliche Kontrollen von BB,  $\beta$ 2-MG, CRP, LDH und Sonographie, halbjährlich CT; in den nächsten 3 Jahren halbjährliche Kontrollen von BB,  $\beta$ 2-MG, CRP, LDH und Sonographie, jährlich CT

\* Follikuläre Lymphome, Grad 3b werden wie aggressive B-NHL (DLBCL) behandelt.

\*\* Die Therapie der (PCFCL) primär kutanen Keimzentrumslymphome (Borrelien-PCR !) erfolgt durch die Dermatologen.

## FLOW CHART für Patienten mit einem Follikulären Lymphom im Rezidiv oder Progress

Die Wahl der Rezidiv/Salvagertherapie wird beeinflusst von:

Art und Anzahl der Vortherapien

Histologie (Transformation etc.)

Ort des Rezidivs (ausser/innerhalb des Strahlenfeldes)

Gesamtsituation des Patienten (Alter, Kinderwunsch, Begleiterkrankungen etc.)

### STAGING

BKP, Lymphozytentypisierung aus KM und PB, IgR, t(14;18) im KM und PB;  
BSG, CRP,  $\beta$ 2-MG, LDH, Hepatitis-Serologie, Pro-BNP;  
CT-Hals/Thorax/Abdomen, Sonographie aller Lymphknotenstationen, evtl. MRT

Optionen, falls ein behandlungsbedürftiges Rezidiv besteht:

Lokale Radiatio

R-Bendamustin bei chemotherapie-naiven, aber auch komorbiden Patienten

R-CHOP bei chemotherapie-naiven Patienten

R-CNOP/R-COMP/R-COP bei chemotherapie-naiven, kardial eingeschränkten Patienten

R-FCM

Rituximab plus Bortezomib, BORID

Zevalin

R-CHOP, R-ICE, R-MiniBeam, R-Cis/Gem/Dexa, R-adox (insbesondere nach Transformation)

Auch nach Therapie des 1. Rezidivs erhält der Patient eine Erhaltungstherapie:

**Erhaltung** mit Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> alle 3 Monate für 2 Jahre

Beginn: innerhalb von 2 (bis max. 6) Monaten nach der letzten Chemotherapie

**AUTOLOGE/ALLOGENE/MiniALLO** abhängig von Gesamtsituation

## FLOW-CHART für Patienten mit MALT Lymphomen

**Histologische Diagnose** – extranodales Marginalzonen Lymphom des MALT

**RT-PCR:** t(11;18)(q21;q21) **FISH:** t(14 ;18) IGH/MALT1, t(1;14)(p22;q32), t(3;14)(q14;q32) - *FOXP1* und *IGH*, Trisomie 3 and 18.

### STAGING

**Magen MALT-Lymphom:** Diff BB, Hepatitis-Serologie, HIV, E-phorese, Immunfixation, Rheumafaktor, ANA/ANCA, SD-Antikörper, TSH, T4; CT-Thorax/Abdomen/Becken, Gastroskopie mit“ gastric mapping“ (Minimum: 10 Biopsien aus sichtbaren Läsionen, Mapping auch der unauffälligen Mucosa!), Endosonographie (bei gastrischem MALT-Lymphom vor Therapie, in der Verlaufskontrolle NICHT zwingend), Colonoskopie fakultativ.

Extragastrisches MALT-Lymphom.: MR-Orbita/Speicheldrüsen, HNO-Status, Gastroskopie bei Beschwerden und bei Primum im Dick/Dünndarm

Generell: **PET/CT nicht empfehlenswert (ausser bei plasmazellulärer Differenzierung);**  
Beckenkammbiopsie nicht routinemässig notwendig.

### MALT Lymphom des Magens

#### Stadium I / II 1

HP-Eradikation (auch bei HP-neg!)

Follow-up alle 3 Monate mittels Gastroskopie  
Bei Response auf Eradikation ( nach 1 Jahr):

wait and see (Nachsorge alle 6 Monate)

### Primär extragastrisches MALT Lymphom\*

#### MALT Lymphom des Magens Stadium III/IV

Einbringen in laufende klinische Studien!

#### Derzeit laufende Studien:

Phase II Studie mit Everolimus  
Phase II Studie mit Lenalidomid  
Rituximab/Lenalidomid  
Bortezomib/Bendamustin

#### Geplant:

Aufgrund rezenter Daten kann die bisherige Meinung, lokalisierte Stadien einer Radiatio zuzuführen, nicht mehr zwingend aufrecht erhalten werden!

Wichtig !!!: **EGILS consensus report: Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT.**  
Februar 2011 in GUT

MALT Lymphome der okularen Adnexe: Rezente Untersuchungen konnten ausserhalb Italiens (auch in der österreichischen Population) die Assoziation mit Chlamydia psitacci nicht bestätigen.

## FLOW CHART für Patienten mit einem Mantelzell-Lymphom

### Histologische Diagnose

CYCLIN-D1 Immunhistologie, t(11;14)(q13;q32) FISH oder Zytogenetik

### STAGING

BKP, Lymphozytentypisierung aus KM und PB, Molekularbiologie: IgR im KM und PB; BSG, CRP,  $\beta$ 2-MG, LDH, Hepatitis-Serologie; Immunfixation i. Serum u. Harn;  
CT-Hals/Thorax/Abdomen, Sonographie aller Lymphknotenstationen, evtl. MRT oder Sonographie bei V. a. extranodalen Herden, Gastro- und Colonoskopie bei V. a. gastrointestinale Beteiligung, PET empfohlen.,  
Prognoseindices: MIPI

#### CS I

##### TNI (total nodal irradiatio)

vorher PBSC-H  
(Stammzellharvest)  
mit Neupogen  
bei Alter < 60a

#### CS II/III/ IV

##### 6 x R-CHOP/6 x R-Bendamustin

bei Pat. < 65 a:  
R-CHOP/R-DHAP alternierend als  
als Induktion (6Zyklen), dann  
**autologe Tx in erster Remission**

### RESTAGING

(CT-Hals/Thorax/Abdomen, Sonographie; BKP und extranodale Diagnostik wenn initial positiv, PET empfohlen, Molekularbiologie: IgR im PB/KM, wenn initial klonal

#### Complete Remission

#### Partial Remission

+/- involved field radiatio bei initialer bulky disease

#### Erhaltungstherapie

**Erhaltung** mit Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> alle 2 Monate für 2 Jahre  
Beginn: innerhalb von 2 (bis max. 6) Monaten nach der letzten Chemotherapie

**Follow up–Minimalanforderung:** 3 monatliche Kontrollen von BB,  $\beta$ 2-MG, CRP, LDH; halbjährlich CT/Sonographie



## FLOW CHART für Patienten mit einem Mantelzell-Lymphom im Rezidiv oder Progress

### STAGING

BKP, Lymphozytentypisierung aus KM und PB, IgR im KM und PB;  
BSG, CRP,  $\beta$ 2-MG, LDH;  
CT-Hals/Thorax/Abdomen, Sonographie aller Lymphknotenstationen, evtl. MRT oder andere  
Diagnostik bei klinischem Verdacht auf extranodale Manifestationen

### Therapie-Optionen:

R-Bendamustin

R-FCM

Bortezomib (+ Rituximab)

Rituximab + Thalidomid

Lokale Radiatio

Zevalin

Salvage-Chemotherapie wie bei DLBCL

Temsirolimus

## First-line Therapie der CD 20+, diffus grosszelligen B-Zell-Lymphome (DLBCL)

Patienten jeden Alters, ohne ZNS-Beteiligung und unter Beachtung spezieller\* Lymphome

Klinisches Stadium (CS)	Internationaler Prognostischer Index (IPI): Alter>60a, LDH↑, ECOG>/=2, CS III/IV, E-Befälle >/=2	Therapieplan
I A/B +/-E non bulky	0, 1, 2, 3	6 x R-CHOP oder 3 x R-CHOP plus Radiatio
I A/B B +/-E bulky	0, 1, 2, 3	8 x R-CHOP
II A/B +/-E non bulky	0, 1, 2, 3, 4	6 (evtl. 8) x R-CHOP
II A/B +/-E bulky	0, 1, 2, 3, 4	8 x R-CHOP
III/IV A/B +/-E +/-bulky	1, 2, 3, 4, 5	8 x R-CHOP

**WICHTIG: Patienten mit hohem IPI sollten in Studien eingeschlossen werden → Zentrum**

Bulky disease : > 7,5 cm

+E : extranodaler Befall

Der Stellenwert der Radiatio ist in der Rituximab-Ära nicht klar definiert, nur für spezielle Lymphomentitäten, s.u. Im Falle einer kompletten Remission (CR) in CT und PET ist eine involved field Radiatio (IFR) nicht mehr angezeigt.

**Jedes DLBCL wird auf eine c-myc involvierende Translokation untersucht.**

**Nur wenn diese nicht vorliegt, erhält der Patient die entsprechende first-line Therapie für DLBCL.**

**Wird c-myc nachgewiesen, erhält der Patient R-CEOP/R-IMVPDexa !**

## Spezielle\* diffus grosszellige B-Zell-Lymphome (DLBCL)

brauchen eine spezielle (modifizierte) Therapie.

### DLBCL des Hodens = high risk lymphoma

Dieses Lymphom präsentiert sich meist im Stadium IAE bulky/non bulky. Oft wurde der Patient für die Diagnose einseitig orchidektomiert.

Therapieempfehlung für CS IAE: 6 x R-CHOP mit intrathekaler Verabreichung von 50 mg Depocyte (liposomales Cytarabin) oder 12mg Methotrexat bei mindestens 4 Zyklen um einem cerebralen Rezidiv vorzubeugen, anschliessend Bestrahlung des kontralateralen Hodens.

### DLBCL des Magens oder Darmes

Diese Lymphome mit einem primären/isolierten Befall des Magens oder Darmes sollten 6 x R-CHOP erhalten und nicht nachbestrahlt werden (ausser bei Nicht-Erreichen einer CR!). Es konnte gezeigt werden, dass eine zusätzliche Radiatio bei dieser Form der extranodalen Lymphome keinen Benefit für den Patienten bringt. Ausserdem sollten alle DLBCL des Magens mit Nachweis von HP (manchmal nur serologisch fassbar) eradiziert werden! Bei einzelnen Patienten ist eine alleinige HP-Eradikation als Therapie denkbar – cave: dies erfordert eine spezielle Patientenselektion und engmaschige Nachsorge, daher nur in Einzelfällen und bei entsprechender Erfahrung durchführen!

### DLBCL der Haut

Gibt es initial einen disseminierten Hautbefall, d.h. multiple Manifestationen am gesamten Integument, kann nach 6-8 x R-CHOP nicht nachbestrahlt werden.

Ausnahme: DLBCL of the lower leg. Hier sollte eine Radiatio der Hautläsionen und der ipsilateralen inguinalen Lymphknotenregion angeschlossen werden. Wichtig ist in jedem Fall eine FOTODOKUMENTATION.

### **B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma** (früher auch als Burkitt like lymphoma bezeichnet)

Therapie: keine verbindlichen Empfehlungen, bei c-myc Translokationen → R-CEOP/R-IMVPDexa, Burkitt-Protokoll

### **B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classical Hodgkin lymphoma** (B-cell Lymphome mit Merkmalen des DLBCL und des klassischen Hodgkin Lymphoms, früher auch als Grenzzonenlymphome bezeichnet)

oft mediastinal lokalisiert

Therapie: keine verbindlichen Empfehlungen, Wir handhaben es bisher so: je nach Stadium (CS I-II, CS III-IV) 3-4 Zyklen R-CHOP gefolgt von 2-3 Zyklen R-ABVD, +/-IFR. Begonnen wird mit dem Schema, welches Lymphom klinisch im Vordergrund steht, z.B. Juckreiz oder ausgeprägte Auslenkung der Akutphaseparameter → R-ABVD, Rituximab nur 1x pro ABVD zyklus

## FLOW CHART für Patienten mit einem primär mediastinalen, CD 20+, diffus grosszelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL-Med)

### Histologische Diagnose – DLBCL

primär mediastinales Lymphom durch die Lokalisation, meist bulky disease, in der Regel junge Patienten;  
FISH

### STAGING

BKP, Molekularbiologie: IgR, t(14;18), TCR im KM und PB; BSG, CRP,  $\beta$ 2-MG, LDH, Hepatitis/HIV-Serologie, Immunfixation i. Serum u. Harn; CT-Hals/Thorax/Abdomen, evtl. MRT etc, PET empfehlenswert;  
Prognoseindex: IPI, (lt. Literatur: ECOG  $\geq$  2 und Pericarderguss = poor survival)

### CS I/II bulky (>7,5cm), CS III/IV

6-8 x R-CHOP (gleichwertige Schemata lt. Literatur z.B.  
R-CEOP/IMVP-Dexa alternierend oder MACOP-B, VACOP-B)

**ZWISCHENSTAGING** nach 3/4 x CHOP (CT-Hals/Thorax/Abdomen)  
mindestens partielle Remission und LDH-Normalisierung für Therapiefortsetzung

kein Ansprechen oder Progression  
Salvagetherapie (R-ICE, DHAP oder MiniBeam)  
mit PBSC-H, **Autologe** (evtl. Allogene) → Gesamtsituation!  
mit evtl. anschließender IFR des bulks

**RESTAGING** CT-Hals/Thorax/Abdomen, PET notwendig;  
BKP s.o.; Molekularbiologie wenn initial klonal bzw. positiv im PB und KM

### Complete Remission

### Partial Remission

wenn PET positiv - Salvagetherapie und Autologe

**Follow up–Minimalanforderung:** in den ersten 2 Jahren 3 monatliche Kontrollen von BB,  $\beta$ 2-MG, CRP, LDH und Sonographie, halbjährlich CT; in den nächsten 3 Jahren halbjährliche Kontrollen von BB,  $\beta$ 2-MG, CRP, LDH und Sonographie, jährlich CT

**Autologe** evtl. Allogene nur  
im 1. Rezidiv und nach debulking

## FLOW CHART für Patienten mit einem CD 20 +, diffus grosszelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL)

### Histologische Diagnose - DLBCL

Subtyp: centroblastisch, immunoblastisch, T-Zell-reich, anaplastisch (B-ALCL), intravasculär, unklassifiziert, stets high risk = plasmoblastisch und Hodenlymphom\*; FISH

### STAGING

BKP, Molekularbiologie: IgR, t(14;18), TCR im KM und PB; BSG, CRP,  $\beta$ 2-MG, LDH, Hepatitis/HIV-Serologie, Immunfixation i. Serum u. Harn; CT-Hals/Thorax/Abdomen, evtl. MRT etc, PET rekommendiert, **c-myc** abwarten !; Prognoseindices: IPI, R-IPI

### CS I – IV, non bulky oder bulky (>7,5cm)

evtl. Vorphasetherapie  
 3/6/8 x R-CHOP 14/21 +/- IFR  
 4 x R-COEP/IMVPDexa +/- IFR

**ZWISCHENSTAGING** nach 3/4 x R-CHOP (CT-Hals/Thorax/Abdomen, Sonographie)  
 mindestens partielle Remission und LDH-Normalisierung für Therapiefortsetzung

sollte der Patient nach 6 Zyklen R-CHOP 14 in kompletter Remission sein, werden keine weiteren Zyklen und auch keine Radiatio verabreicht

kein Ansprechen oder Progression, PBSC-H,  
 Salvagetherapie (R-ICE, DHAP, MiniBeam, Cis/Gem/Dexa)  
**Autologe** (evtl. Allogene)

**RESTAGING** CT-Hals/Thorax/Abdomen, PET notwendig;  
 BKP und Molekularbiologie wenn initial positiv bzw. klonal

**Complete Remission**

**Partial Remission**

**AUTOLOGE** evtl. Allogene  
 im 1. Rezidiv nach debulking

**Follow up–Minimalanforderung:** in den ersten 2 Jahren 3 monatliche Kontrollen von BB,  $\beta$ 2-MG, CRP, LDH und Sonographie, halbjährlich CT; in den nächsten 3 Jahren halbjährliche Kontrollen von BB,  $\beta$ 2-MG, CRP, LDH und Sonographie, jährlich CT

\* Patienten mit einem Hodenlymphom erhalten eine intrathekale Prophylaxe mit liposomalem Ara-C (50mg Depocyte abs., 4 x mit der Chemotherapie), eine Radiatio des kontralateralen Hodens wird empfohlen.

## FLOW CHART für Patienten mit einem CD 30 positiven, anaplastischen, grosselligen Lymphom (T-ALCL)\*

**Histologische Diagnose – T-ALCL (ALK t(2;5) negativ oder positiv)  
FISH**

**generell gute Prognose insbesondere bei ALK+, meist CS I-II und jüngere ♂ Patienten  
Radiatio äußerst wirksam**

### STAGING\*

BKP, Molekularbiologie: IgR, TCR im KM und PB; BSG, CRP,  $\beta$ 2-MG, LDH, Hepatitis/HIV-Serologie, Immunfixation i. Serum u. Harn; CT-Hals/Thorax/Abdomen, evtl. MRT etc, PET empfehlenswert; Prognoseindex: IPI

**CS I/II, non bulky**

**3-6 x CHOP anschließend  
involved field radiatio)**

**CS III/ IV, CS II bulky (>7,5cm)**

**6 x CHOP  
+ IFR des Bulks**

**ZWISCHENSTAGING** nach 3 x CHOP (CT-Hals/Thorax/Abdomen)  
mindestens partielle Remission und LDH-Normalisierung für Therapiefortsetzung

falls kein Ansprechen oder Progression  
Salvagertherapie (ICE, DHAP, MiniBeam, CD 30 AK compassionate use) – Autologe (evtl. Allogene)

**RESTAGING** CT-Hals/Thorax/Abdomen, PET empfehlenswert;  
BKP wenn initial positiv, Molekularbiologie wenn initial klonal bzw. positiv

**Complete Remission**

**Partial Remission**

**Follow up–Minimalanforderung:** in den ersten 2 Jahren 3 monatliche Kontrollen von BB,  $\beta$ 2-MG, CRP, LDH und Sonographie, halbjährlich CT; in den nächsten 3 Jahren halbjährliche Kontrollen von BB,  $\beta$ 2-MG, CRP, LDH und Sonographie, jährlich CT

**Autologe** evtl. Allogene  
im 1. Rezidiv und nach debulking

\* nur auf die Haut (cutaneous) beschränkte C-ALCL werden durch den Dermatologen betreut  
Salvagertherapie: seit kurzem stehen CD30-Antikörper zur Verfügung (compassionate use)!

## FLOW CHART für Patienten mit einem aggressiven, reifzelligem T-Zell-Lymphom bzw. einem NK-Zell-Lymphom

### Histologische Diagnose

Peripheres T-Zell-Lymphom (PTCL) – unspezifiziert, CD4+ > CD8+.\*

**Die Prognose der peripheren T-Zell-Lymphome ist sehr variabel ! (Autologe bei Patienten unter 65 a anstreben)**

seltener Entitäten: Extranodales NK/T-Zell-Lymphom - nasaler Typ, Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom\*\*, Panniculitisartiges T-Zell-Lymphom, Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom (AILD)\*\*\*; TCR, FISH

### STAGING

PTCL zeigen häufig eine Hautbeteiligung!, BKP, Molekularbiologie: IgR, TCR im KM und PB; BSG, CRP,  $\beta$ 2-MG, LDH, Hepatitis/HIV-Serologie; CT-Hals/Thorax/Abdomen, evtl. MRT etc, PET empfehlenswert; Prognoseindex: IPI

**CS I – IV, non bulky oder bulky (>7,5cm)**

**6 x CHOP / 4 x CEOP-IMVP-Dexa (Ausnahme s.u.)**

**ZWISCHENSTAGING** nach 3 x CHOP (CT-Hals/Thorax/Abdomen, Sonographie)  
mindestens partielle Remission und LDH-Normalisierung für Therapiefortsetzung

kein Ansprechen oder Progression -Salvage  
(ICE, MiniBeam, evtl. FC, Campath, FluCam,  
Revlimid, Imatinib ) **Autologe** (evtl. Allogene)

gutes Ansprechen, peripherer  
Stammzellharvest aus dem 4. oder  
5. Zyklus, vorher evtl. BKP

**RESTAGING** CT-Hals/Thorax/Abdomen, PET empfehlenswert;  
BKP s.o.; Molekularbiologie wenn initial klonal bzw. positiv

**Complete Remission**

**Partial Remission**

**AUTOLOGE** evtl. Allogene  
in 1. CR oder PR  
anschließend evtl. IFR des Bulks,  
obligate IFR bei NK/T-Lymphomen, nasaler Typ

**Follow up–Minimalanforderung:** in den ersten 2 Jahren 3 monatliche Kontrollen von BB,  $\beta$ 2-MG, CRP, LDH und Sonographie, halbjährlich CT; in den nächsten 3 Jahren halbjährliche Kontrollen von BB,  $\beta$ 2-MG, CRP, LDH und Sonographie, jährlich CT

## **FLOW CHART für Patienten mit einem aggressiven, reifzelligen T-Zell-Lymphom bzw. einem NK-Zell-Lymphom**

Fortsetzung

### **Für die Mycosis fungoides und das Sezary-Syndrom sind die Dermatologen zuständig.**

\* Bei Patienten mit einem CD8+ d.h. zytotoxischen T-Zell-Lymphom besteht wahrscheinlich ein höheres Risiko für einen ZNS-Befall.

\*\* serologische Zöliakie-Diagnostik: endomysiale (EMA) und Gliadin-Antikörper, gesicherter Überlebensvorteil (nach 2 Jahren) für CHOP-Chemotherapie nur im Stadium I/II. Oft fließender Übergang zwischen „refraktärer Zöliakie“ (mit „aberrantem Phänotyp“ – de facto Lymphom) und Lymphom – PET-Scan hilfreich (bei SUV > 6 EATL anzunehmen)

\*\*\* Ältere Patienten mit AILD benötigen in Einzelfällen nur eine Kortisontherapie.

### **Ausnahme:**

T/NK-Zell Lymphome „nasal type“ im Stadium I: initiale Radiatio gefolgt von 6 x CHOP.

Nach asiatischen Daten zeigt die alleinige Chemotherapie respektive die umgekehrte Sequenz (Chemo gefolgt von Radiatio) einen deutlich schlechteren Outcome!

Für neu diagnostizierte NK/T-Zell Lymphome „nasal type“ im Stadium IV oder relapsierte Lymphome dieser Entität kann das **SMILE** Schema empfohlen werden. (Protokoll im Cato)



**FLOW CHART für Patienten mit einem Burkitt Lymphom\***

**Histologische Diagnose** – (Ki-67 nahe 100%, +/-EBV-assoziiert)  
**FISH** (c-myc involvierende Translokation t(8;14), t(2;8) or/and t(8;22))

**STAGING**

BKP, Molekularbiologie: IgR, TCR im KM und PB; BSG, CRP,  $\beta$ 2-MG, LDH, EBV/Hepatitis/HIV-Serologie, Immunfixation i. Serum u. Harn; CT-Hals/Thorax/Abdomen, evtl. MRT etc, PET empfehlenswert; Liquordiagnostik in Kombination mit 1. intrathekaler Therapie (obligat)

**CS I, II, III, IV**

**B-ALL Schema (GMALL-B-ALL/NHL 2002) →**  
**ANTIBIOTIKAPROPHYLAXE WÄHREND CHEMOTHERAPIE**  
**Liquordiagnostik bei jeder intrathekalen Therapie**  
**IFR der Neuroachse, wenn ein ZNS-Befall diagnostiziert wurde**

PBSC-H bei Patienten mit Hochrisiko-Merkmalen  
 falls kein Ansprechen oder Progression  
 Salvagetherapie – Autologe (evtl. Allogene)

**RESTAGING** CT-Hals/Thorax/Abdomen, PET;  
 BKP wenn initial positiv, Molekularbiologie wenn initial klonal bzw. positiv

**Complete Remission →**

**Autologe** optional  
 evtl. Allogene

**Follow up–Minimalanforderung:** im ersten halben Jahr 1 monatige Kontrollen von BB,  $\beta$ 2-MG, CRP, LDH, 3 monatlich CT; weitere 1,5 Jahre 3 monatliche Kontrollen, halbjährlich CT; in den nächsten 3 Jahren halbjährliche Kontrollen von BB,  $\beta$ 2-MG, CRP, LDH und Sonographie, jährlich CT

**Autologe** evtl. Allogene  
 im 1. Rezidiv und nach debulking

\*Da B-NHLs, die Merkmale zwischen DLBCL und Burkitt Lymphomen aufweisen (früher Burkitt-like Lymphome) ebenfalls eine sehr hohe Proliferationsfraktion (Ki-67) sowie c-myc Rearrangements aufweisen können, werden sie wie Burkitt Lymphome behandelt.

## FLOW CHART für Patienten\* mit einem primären ZNS Lymphom (PCNSL)

### Diagnose

In der Regel ist Gewebe durch eine stereotaktische Nadelbiopsie zu gewinnen. Nur in Ausnahmefällen !!! ist die Therapieeinleitung ohne bestätigende Histologie notwendig/zulässig.

### STAGING/Baseline-Evaluation

Erst das Staging zeigt, ob es sich um ein primäres (isoliertes) ZNS-Lymphom handelt !

Liquordiagnostik: möglichst 1 Woche vor oder nach der neurochirurgischen Biopsie, Zytologie, Zellzahl,  $\beta$ 2-MG, IgR, flow cytometry, Gesamteiweiß im Liquor (mittels Lumbalpunktion gewinnen, da ventrikulärer Eiweißgehalt geringer).

BKP, IgR, TCR im KM und PB, BSG, CRP,  $\beta$ 2-MG, LDH, Kreatinin-Clearance, EBV/Hepatitis/HIV-Serologie, EBV-PCR, Immunfixation i. Serum u. Harn; MRT mit MR-Spektroskopie der Läsion, CT-Schädel/Wirbelsäule bei KI für MRT, CT-Hals/Thorax/Abdomen, PET empfehlenswert, evtl. Hoden-US  
Klinische Evaluation: ECOG, Karnofsky –Performancestatus, Mini-Mental-Status (MMSE), Neurostatus, ophthalmologische Untersuchung, Kortisoneinnahme ja/nein/wann

Patienten mit adäquater hepataler und renaler Funktion für systemische Therapie  
Evtl. Ommaya-Reservoir

Patienten, die keine systemische Therapie erhalten können

**Abrey Schema mit Rituximab →**

**primäre ZNS-Radiatio**

### RESTAGING/Response assessment

Gadolinium MRT, MR-Spektroskopie, PET;  
Liquordiagnostik und Augenuntersuchung wenn initial positiv, Mini-Mental-Status

### Complete Remission/CRu

**Follow up–Minimalanforderung:** im ersten halben Jahr 1 monatige Kontrollen von BB,  $\beta$ 2-MG, CRP, LDH, 3 monatlich MRT/MR-Spektroskopie/CT, MMSE; weitere 1,5 Jahre drei- monatliche Kontrollen, halbjährlich MRT/CT; in den nächsten 3 Jahren halbjährliche Kontrollen von BB,  $\beta$ 2-MG, CRP, LDH und Sonographie, jährlich MRT/CT

\* Wie bei jedem Lymphom sind v.a. innerhalb der kleinen Personengruppe mit einem PCNSL immunkompetente und immuninkompetente (HIV+, post-Transplant etc.) Patienten bei diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen zu unterscheiden, z.B. zusätzliche Virus-Diagnostik im Blut oder/und Liquor (PCR von EBV, CMV, Herpes, BK und JC-Virus etc).

## FLOW CHART für Patienten mit einem Hodgkin Lymphom

### Histologische Diagnose

4 Subtypen des klassischen Hodgkin Lymphoms: lymphozytenreich, nodulär sklerosierend, Mischtyp, lymphozytenarm (≈95% aller HL Fälle);  
 zusätzlich zu diesen Formen wird morphologisch, immunphänotypisch und klinisch das lymphozytenprädominante Hodgkin Lymphom unterschieden (=noduläres Paragranulom\*) (≈5% aller HL Fälle)

### STAGING nach Ann Arbor

BSG, DiffBB, CRP, Eiweiß, Albumin, Alkalische Phosphatase, LDH, EBV/Hepatitis/HIV-Serologie; β-HCG bei ♀; Knochenmarksbiopsie; Lungenröntgen, CT-Hals/Thorax/Abdomen, evtl. MRT etc, PET empfehlenswert; Risikofaktoren

Während der Stagingprocedures sind alle notwendigen und erwünschten Maßnahmen zum Fertilitätserhalt durchzuführen. Lesen Sie dazu bitte das Kapitel: Chemotherapie, Zeugung, Fertilität und Schwangerschaft.

	<b>EORTC/GELA</b>	<b>GHSG</b>
<b>Limitierte Stadien</b>	CS I-II ohne RF (supradiaphragmatisch)	CS I-II ohne RF
<b>intermediäre Stadien</b>	CS I-II mit ≥1 RF (supradiaphragmatisch)	CS I, CS IIA mit ≥ 1 RF CS IIB mit RF C/D, aber nicht A/B
<b>fortgeschrittene Stadien</b>	CS III-IV	CS IIB mit RF A/B CS III-IV
<b>Risikofaktoren</b>	A: grosser Mediastinaltumor B: Extranodalbefall C: hohe BSG D: ≥ 4 Lk-Areale	A: grosser Mediastinaltumor <sup>a</sup> B: Extranodalbefall C: hohe BSG <sup>b</sup> D: ≥ 3 Lk-Areale

<sup>a</sup> grosse mediastinale Masse: mehr als ein Drittel des horizontalen Thoraxdurchmessers

<sup>b</sup> erhöhte BSG: >50mm/h ohne B-Symptomatik, >30mm/h mit B-Symptomatik (Fieber über 38°C, Nachtschweiß, Gewichtsverlust über 10% des KG in den letzten 6 Monaten)

## FLOW CHART für die Therapie eines Hodgkin Lymphoms

Das noduläre Paragranulom erhält im klinischen Stadium IA ohne RF *nur* Strahlentherapie (30 Gy). In allen anderen Stadien ist die Behandlung identisch mit der Therapie für das klassische Hodgkin Lymphom. Cave! Aufgrund der starken CD 20 Expression beim nodulären Paragranulom ist die Kombination mit Rituximab first-line oder im Rezidiv zu empfehlen.

### **Limitierte Stadien**

**2-3 Zyklen ABVD + 20 Gy involved-field radiatio**

### **intermediäre Stadien**

**4 Zyklen ABVD + 30 Gy involved-field radiatio**

oder

**2 Zyklen BEACOPP eskaliert gefolgt von 2 Zyklen ABVD + 30 Gy involved-field radiatio bei Patienten im Alter bis zu 60 Jahren**

### **fortgeschrittene Stadien**

**Patienten im Alter bis zu 60 Jahren erhalten:**

**6 Zyklen ABVD (CR nach 4 Zyklen) oder 8 Zyklen ABVD (PR nach 4 Zyklen) gefolgt von einer lokalisierten Radiatio mit 30 Gy bei Lymphomresten >1,5 cm**

oder

**8 Zyklen BEACOPP eskaliert gefolgt von einer lokalisierten Radiatio mit 30 Gy bei Lymphomresten >1,5 cm**

**Patienten im Alter > 60 Jahren erhalten:**

**6 – 8 Zyklen ABVD gefolgt von einer lokalisierten Radiatio mit 30 Gy bei Lymphomresten >1,5 cm**

ESMO Clinical Practice Guidelines Annals of Oncology 21 (Supplement5) 2010, 168-171

Reduced treatment intensity in patients with early stage Hodgkin`s lymphoma. NEJ 2010;363:640-652

**ZWISCHENSTAGING** nach der Hälfte der Therapie, d.h. nach 2/3/4 Zyklen ABVD bzw. 3/4 Zyklen BEACOPP eskaliert (Sonographie o. CT-Hals/Thorax/Abdomen) - mindestens partielle Remission und Rückgang der Akutphase-Parameter für Therapiefortsetzung

falls kein Ansprechen, Progression oder Unverträglichkeit einzelner Substanzen

Salvage-therapie (DHAP, MiniBeam, BEACOPP, ABVD/COPP, ABVincBen/CVPP) oder nur Radiatio – (Gesamtsituation!, Autologe (PBSCH) im Auge behalten)

Salvage-therapie: seit kurzem stehen CD30-Antikörper zur Verfügung (compassionate use)!

## FLOW CHART für die Therapie eines Hodgkin Lymphoms

### Fortsetzung

**RESTAGING** CT-Hals/Thorax/Abdomen, PET empfehlenswert;  
BKP wenn initial positiv

#### komplette Remission

#### partielle Remission

bei PET positiver partieller  
Remission Salvagetherapie anschliessen oder IFR  
wenn noch nicht durchgeführt, (auch falsch  
positiver PET Befund möglich !) w&w, enge  
Kontrollen

**Follow up–Minimalanforderung:** in den ersten 2 Jahren 3 monatliche Kontrollen von BSG, DiffBB, CRP, AP, LDH, Eiweiß, Albumin und Sonographie, halbjährlich CT; in den nächsten 3 Jahren halbjährliche Kontrollen und Sonographie, jährlich CT

#### Autologe im 1. Rezidiv

nach debulking und PBSC-H, wenn das Rezidiv im Strahlenfeld auftritt.  
Wenn ein Rezidiv ausserhalb des Strahlenfeldes auftritt, nochmals Chemotherapie +/- IFR, nach CR w & w..

#### mini Allo/Allogene/cordblood

im zweiten Rezidiv überlegen

\*  
\*  
\*

**B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classical Hodgkin lymphoma** (B-cell Lymphome mit Merkmalen des DLBCL und des klassischen Hodgkin Lymphoms, früher auch als Grenzzonenlymphome bezeichnet)

oft mediastinal lokalisiert

Therapie: keine verbindlichen Empfehlungen, z.B. R-CHOP gefolgt von R-ABVD, +/-IFR

## Prognostische Indices quo ad vitam

**IPI** (International Prognostic Index) **Shipp** MA et al. A predictive model for aggressive NHL. NEJM. 329;1993:987-994

5 Risikofaktoren:

1. Alter > 60 Jahre
2. klinisches Stadium (CS) III/IV
3.  $\geq 2$  extranodale Befälle
4. ECOG  $\geq 2$
5. LDH > Normalwert

Risikogruppen: low (0-1), low-intermediate (2), intermediate-high (3), high (4-5)

Risk group	2 year survival	5 year survival
Low	84 %	73 %
Low-intermed.	66 %	51 %
Intermed.-high	54 %	43 %
High	34 %	26 %

**IPI aa** (age-adjusted International Prognostic Index) altersadjustiert = Patienten < 60 Jahre **Shipp** MA et al. A predictive model for aggressive NHL. NEJM. 329;1993:987-994

3 Risikofaktoren:

1. klinisches Stadium (CS) III/IV
2. ECOG  $\geq 2$
3. LDH > Normalwert

Risikogruppen: low (0), low-intermediate (1), intermediate-high (2), high (3)

Risk group	2 year survival	5 year survival
Low	90 %	83 %
Low-intermed.	79 %	69 %
Intermed.-high	59 %	46 %
High	37 %	32 %

## IPI und R-IPI (International Prognostic Index und Revised International Prognostic Index)

1. Alter > 60 Jahre
2. ECOG Performance Status  $\geq 2$
3. erhöhte LDH
4. extranodale Befälle  $\geq 2$
5. klinisches Stadium III/IV

Daraus können Standard **IPI** Risikogruppen für das Progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) gebildet werden. (**4 Prognosegruppen**)

IPI Risikogruppen	Zahl der Faktoren	4-Jahres PFS %	4-Jahres OS %
niedrig	0, 1	84	83
intermediär niedrig	2	84	79
intermediär hoch	3	59	50
hoch	4, 5	54	61

Es hat sich gezeigt, dass im Zeitalter der **Immuno-Chemotherapie** mit dem IPI eine Trennung zwischen den 2 niedrig- und den 2 hoch- Risikogruppen weder für das PFS noch OS möglich ist.

Mit dem **R-IPI** (revised IPI) erfolgt nun mit den gleichen Faktoren eine geänderte Separation von Risikogruppen und damit eine bessere Unterscheidung von PFS und OS nach den Risikogruppen. (**3 Prognosegruppen**)

R-IPI Risikogruppen	Zahl der Faktoren	4-Jahres PFS %	4-Jahres OS %
sehr gut	0	94	93
gut	1, 2	82	79
schlecht	3, 4, 5	45	57

Sehn L, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for the patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with rituximab and CHOP (R-CHOP). Blood 2007;109:1857-1861

## Zusätzlicher Index für Follikuläre Lymphome

**FLIPI** (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) Solal-Celigny Ph et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. Blood.104;2004:1258-1265

5 Risikofaktoren (NoLASH):

1. more than 4 nodal areas
2. elevated LDH
3. age greater than 60 years
4. stage III or IV
5. hemoglobin level < 12g/dl

Risikogruppe: low risk (0-1), intermediate risk (2), high risk (>=3)

Risikogruppe	10a Survival rate
Low	70,7%
Intermediate	50,9%
High	35,5%

## FLIPI 2

Beschreibt das progressionsfreie Überleben mit 5 Risikofaktoren und 3 Risikogruppen:

1.  $\beta$ 2-Mikroglobulin > ULN (upper limit of normal)
2. LoDLIN (longest diameter of the largest involved node) longer than 6 cm
3. BMI bone marrow infiltration
4. Hb < 12g/dl
5. Alter > 60 Jahre

Risikogruppe (Anzahl der Faktoren): low risk (0), intermediate risk (1-2), high risk (3-5)

Risikogruppe	3a PFS	5PFS
Low	90,9%	79,5%
Intermediate	69,3%	51,2%
High	51,3 %	18,8%

Federico Massimo et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index 2: A new prognostic index for Follicular Lymphoma developed by the International Follicular Lymphoma Prognostic Factor Project. JCO 27:2009; 4555-4562



## Index für Mantelzell-Lymphome

### MIPI (MCL international prognostic index)

A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma

Eva Hoster<sup>1,2</sup>, Martin Dreyling<sup>1</sup>, Wolfram Klapper<sup>3</sup>, Christian Gisselbrecht<sup>4</sup>, Achiel van Hoof<sup>5</sup>, Hanneke C. Kluin-Nelemans<sup>6</sup>, Michael Pfreundschuh<sup>7</sup>, Marcel Reiser<sup>8</sup>, Bernd Metzner<sup>9</sup>, Hermann Einsele<sup>10</sup>, Norma Peter<sup>11</sup>, Wolfram Jung<sup>12</sup>, Bernhard Wörmann<sup>13</sup>, Wolf-Dieter Ludwig<sup>14</sup>, Ulrich Dührsen<sup>15</sup>, Hartmut Eimermacher<sup>16</sup>, Hannes Wandt<sup>17</sup>, Joerg Hasford<sup>2</sup>, Wolfgang Hiddemann<sup>1</sup>, Michael Unterhalt<sup>1</sup>, for the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG) and the European Mantle Cell Lymphoma Network  
Blood.; 2008;111(2):558-565

$$\begin{aligned} \text{MIPI score} = & [0.03535 \times \text{age (years)}] \\ & \times \text{age (years)}] + 0.6978 \text{ (if ECOG} > 1) \\ & + [1.367 \times \log_{10}(\text{LDH/ULN})] \\ & + [0.9393 \times \log_{10}(\text{WBC count})] \end{aligned}$$

Zur Berechnung bitte folgende Webseite anklicken:

[http://www.qxmd.com/hematology/Mantle\\_Cell\\_Lymphoma\\_prognosis.php](http://www.qxmd.com/hematology/Mantle_Cell_Lymphoma_prognosis.php)

**MIPI** Independent prognostic factors for overall survival identified by backward variable selection with multiple Cox regression on significance level 5% for the Wald statistic

Prognostic factor	Comparison	$\beta$	SE	RR	95% LCL	95% UCL	<i>P</i>
Age	1 year older	0.03535	0.009604	1.04	1.02	1.06	<.001
ECOG	2-4 vs 0-1	0.6978	0.2663	2.01	1.19	3.39	.009
LDH	10-fold	1.367	0.4962	3.92	1.48	10.37	.006
WBC count	10-fold	0.9393	0.2220	2.56	1.66	3.95	<.001

The candidate prognostic factors included were age, sex, ECOG performance status, Ann Arbor stage, B-symptoms, number of extranodal sites, number of nodal areas, WBC count, platelet count, LDH, and hemoglobin. The model was developed using 409 complete cases for the candidate prognostic factors. The same model was identified using forward variable selection or a significance level of 10%.

$\beta$  indicates the regression coefficient; SE, standard error; RR, relative risk; LCL, lower confidence limit; and UCL, upper confidence limit.

**Simplified MIPI** Simplified prognostic index

Points	Age, y	ECOG	LDH/ULN	WBC, 10 <sup>9</sup> /L
0	<50	0-1	<0.67	< 6.700
1	50-59	—	0.67-0.99	6.700-9.999
2	60-69	2-4	1.000 -1.49	1.000-14.999
3	≥70	—	≥1.5000	≥15000

For each prognostic factor, 0 to 3 points were given to each patient and points were summed up to a maximum of 11. Patients with 0 to 3 points in summary were classified as low risk, patients with 4 to 5 points as intermediate risk, and patients with 6 to 11 points as high risk. ECOG performance status was weighted with 2 points if patients were unable to work or bedridden (ECOG 2-4). LDH was weighted according to the ratio to the ULN. Thus, for an ULN of 240 U/L, the cutpoints were 180 U/L, 240 U/L, and 360 U/L, for example.

— indicates not applicable.

**Biologic MIPI** combined biologic index (MIPI<sub>b</sub>) in patients with Ki-67 available.

LR indicates low risk, combined biologic score (CBS) less than 5.7; IR, intermediate risk, CBS 5.7 or more but less than 6.5; and HR, high risk, CBS 6.5 or more. The combined biologic score is calculated as 0.03535 times age (years) plus 0.6978 (if ECOG > 1) plus 1.367 times log<sub>10</sub>(LDH/ULN) plus 0.9393 times log<sub>10</sub>(WBC count) plus 0.02142 times Ki-67 (%).

**B-Symptomatik**

Nicht erklärbares Fieber über 38°C

Nicht erklärbarer Nachtschweiß

Nicht erklärbarer Gewichtsverlust von mehr als 10% des Körpergewichtes innerhalb von 6 Monaten

## Performance Status der WHO

### ECOG = Performance Status der Eastern Cooperative Oncology Group

- 0 – normal activiy
- 1 – symptoms but ambulatory
- 2 – confined to bed  $\leq$  50 % of time
- 3 – confined to bed  $>$  50 % of time
- 4 – 100 % bedridden

### ECOG und Karnofsky Performance Status in Gegenüberstellung

ECOG-Zubrod		Karnofsky	
Grade	Description	Index %	Description
0	normal physical activity, not requiring special care	100	normal, no complains
		90	able to carry on normal activities; minor signs or symptoms of disease
1	slightly restricted physical activity, light work possible; not bedridden	80	normal activity with effort
		70	cares for self; unable to carry on normal activity or to do active work
2	incapable of working; mostly independent conduct of life; requires special care and support; bedridden for $<$ 50 % of normal day	60	requires occasional assistance, but able to care for most of his needs
		50	requires considerable assistance and frequent medical care
3	cannot care for self; continuous care or hospitalisation; bedridden for $>$ 50 % of normal day	40	disabled; requires special care and assistance
		30	severely disabled; hospitalisation indicated though death not imminent
4	bedfast due to disease	20	very sick; hospitalisation necessary, active supportive treatment necessary
		10	moribund
		0	dead

## Chemotherapie, Zeugung, Fertilität und Schwangerschaft

Männer sollten, während sie Chemotherapie erhalten, auf geeignete Verhütungsmaßnahmen (z.B. Kondome) achten.

Bei prämenopausalen Patientinnen, die eine Chemotherapie erhalten, sollte vor und während der Therapie in einmonatigen Abständen ein beta-HCG Test aus dem Serum durchgeführt werden. Auch nach Beendigung der Therapie sind je nach Wirkdauer der Präparate die Schwangerschaftstests fortzuführen.

Für Patientinnen innerhalb von Studien können laut Protokoll andere Testabstände zu befolgen sein.

### Chemotherapie und Fertilität

#### Frauen

Zur Erhaltung der ovariellen Funktion trotz gonadotoxischer Chemotherapie sind der Patientin vor Therapiebeginn verschiedene Möglichkeiten in Zusammenarbeit mit der Gynäkologischen Abteilung anzubieten:

1. Kryokonservierung von Follikeln
2. Kryokonservierung eines Ovars oder Teilen desselben (OTB ovarian tissue banking)

Diese beiden Möglichkeiten scheitern zumeist an der Notwendigkeit eines umgehenden Therapiestarts wegen der Grunderkrankung (akute Leukämien, obere Einflusstauung bei mediastinalen Lymphomen, Burkitt-Lymphome, ZNS-Manifestation etc.).

3. i.m. Gabe von Gonadotropin-releasing hormone-Analoga (GnRH-analoga)

Der Zeitpunkt der ersten Injektion ist das maximal mögliche Zeitfenster vor Chemotherapiebeginn. Danach wird das Medikament 1 mal monatlich bis zum Ende der Chemotherapie +/- Strahlentherapie verabreicht. Patientinnen, die bspw. Cyclophosphamid wegen einer Autoimmunerkrankung erhalten, profitieren ebenfalls von dieser Maßnahme.

4. Gabe von Gonadotropin-releasing hormone-Antagonisten (GnRH-antagonists)

Während die Agonisten mindestens 1 Woche bis zur Suppression benötigen und die Wirkung 28 Tage bis 3 Monate anhält, sind die Antagonisten kurz und schnell wirksame Substanzen, d.h. wenn die Chemotherapie so schnell wie möglich begonnen werden und die Wirkung nur kurzzeitig bestehen soll.

5. alleinige Beibehaltung des hormonellen Kontrazeptivums (oral, Nuva-Ring etc.) schützt die Ovarien möglicherweise im gleichen Ausmaß wie die Gabe von GnRH-analoga ? (results pending).

## Männer

Kryokonservierung von Sperma

## Kontakte

Ort: Kinderwunsch-Ambulanz des AKH, Ebene 8C, Telefon: 2807,  
Ansprechpartner: Prof. Mayerhofer 81-8141, Dr. Nouri, Dr. Ott

Internetkontakt: [FertiPROTEKT.de](http://FertiPROTEKT.de)

Liefert Informationen zu den verschiedensten Fragestellungen bzgl. Fertilität und Chemotherapie

## Reference

- Blumenfeld Z. Gender difference: fertility preservation in young woman but not in men exposed to gonadotoxic chemotherapy. *Minerva Endocrinol.* 2007;32:23-34
- Blumenfeld Z, Dann E, Avivi I et al. Fertility after treatment of Hodgkin`s disease. *Ann Oncol* 2002;13:138-147
- Dann EJ et al. Fertility and ovarian function are preserved in women treated with an intensified regimen of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone (Mega-CHOP) for non-Hodgkin lymphoma. *Human Reproduction* 2005;20:2247-2249
- Franke HR, Smit WM, Vermes I. Gonadal protection by gonadotropin-releasing hormone agonist depot in young women in Hodgkin`s disease undergoing chemotherapy. *Gynecol Endocrinol* 2005;20:274-278
- Imai A et al. Direct protection by gonadotropin-releasing hormone analog from doxorubicin-induced granulosa cell damage. *Gynecol Obstet Invest.* 2007;63:102-106
- Tal R, Botchan A, Hauser R, Yogev L et al. Follow up of sperm concentration and motility in patients with lymphoma. *Human Reproduction* 2000;9:1985-1988
- Baines Emma. GnRH antagonist protects ovarian function. *LancetOncology* 2007;8:675

## Dosisreduktion und Modifikation der Chemotherapie-Schemata in der Behandlung von Lymphomen, Arzneimittelinteraktionen

### Lebensalter:

- ab dem 70. Lebensjahr CHOP in der  $1\text{m}^2$  Dosis erwägen
- ab dem 70. Lebensjahr sollte Fludarabin in der Monotherapie von der Standarddosis  $25\text{mg}/1\text{m}^2$  Tag 1-5 auf  $20\text{mg}/1\text{m}^2$  reduziert werden

### Eingeschränkte Linksventrikuläre Funktion, Kardiomyopathie, Herzrhythmusstörungen:

(vor Therapiebeginn empfehlen sich Herzecho und ProBNP ! )

- Austausch von Doxorubicin gegen Myocet (liposomales Doxorubicin)  $50\text{mg}/\text{m}^2$ , Caelyx (pegyliertes, liposomales Doxorubicin)  $30\text{mg}/\text{m}^2$
- Austausch von Doxorubicin gegen Mitoxantron (CHOP wird zu CNOP) ist eine weitere Möglichkeit

### Intensivierung der Chemotherapie (dose dense)

z.B. bei R-CHOP 14 sollte eine PCP Prophylaxe mit Bactrim forte erfolgen, entweder Mo-Mi-Fr: 1-0-1 oder Sa/So: 1-0-1

### Eingeschränkte Leberfunktion:

- z.B. Bilirubin  $>1,5\text{mg}/\text{dl}$  Doxorubicin- und Oncovinreduktion um 50%

### Eingeschränkte Nierenfunktion:

- bei einer Kreatininclearance von  $70\text{ml}/\text{min}$  bis  $30\text{ml}/\text{min}$  wird eine Reduktion der Fludarabindosis in der Monotherapie von  $25\text{mg}/1\text{m}^2$  auf  $20\text{mg}/1\text{m}^2$  empfohlen
- bei der kombinierten Gabe von Fludarabin ( $25\text{mg}/1\text{m}^2$  Tag 1-3) und Cyclophosphamid ( $250\text{mg}/1\text{m}^2$  Tag 1-3) wird bei einer Kreatininclearance zwischen  $30$  und  $70\text{ml}/\text{min}$  eine Reduktion des Fludarabins auf 50 % und des Cyclophosphamids auf 75 % empfohlen

### Bei peripherer Neuropathie:

- Oncovin  $1,4\text{mg}$  absolut (=  $1\text{m}^2$ ) bis  $1\text{mg}$  absolut reduzieren

Wirkstoff	Dosismodifikation bei Nierenfunktionsstörung			Dosismodifikation bei Leberfunktionsstörung		
	Parameter	Grenzwert	Dosis	Bilirubin (mg/dl)	SGOT (IU/l)	Dosis
<b>Amsacrin</b>	SCr (mg/dl)	>1,5	75%	<1,5 1,5-3,0 >3,0	<60 60-180 >180	100% 50% relative KI
<b>Arsentrioxid</b>	Vorsichtige Anwendung bei Nierenfunktionsstörungen Monitoring			Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen Monitoring		
<b>Asparaginase</b>	Keine			Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
<b>Azacitidin</b>	Vorsichtige Anwendung bei erhöhten Serumkreatininwerten. Bei Anstieg des SCr: Verschieben der nächsten Gabe, bis Werte sinken, nächste Gabe mit 50% Reduktion.			Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen. Bei Anstieg der Bilirubinerte: Verschieben der nächsten Gabe, bis Werte sinken, nächste Gabe mit 50% Reduktion.		
<b>Bendamustin</b>	GFR (ml/min)	<10	KI	<1,2 1,2-3,0 >3,0		100% 50% Relative KI
<b>Bleomycin</b>	GFR (ml/min)	>60 35-60 <35	100% 75-50% 50-25%	Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen Monitoring		
<b>Bortezomib</b>	Vorsichtige Anwendung bei GFR < 30 ml/min			<1,5  1,5-3,0 oder>3,0	100%  Im 1.Zyklus 0,7mg/m <sup>2</sup> Folgezyklen: Je nach Verträglichkeit Dosierung von 0,5mg/m <sup>2</sup> - 1mg/m <sup>2</sup>	
<b>Capecitabin</b>	GFR (ml/min)	>50 30-50 <30	100% 75% (bezogen auf 1250mg/m <sup>2</sup> Dosierung) KI	Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen Monitoring		
<b>Carboplatin</b>	GFR (ml/min)	≥60 41-59 21-40 ≤20	100% 60% 40% relative KI	Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen Monitoring		

Wirkstoff	Dosismodifikation bei Nierenfunktionsstörung			Dosismodifikation bei Leberfunktionsstörung		
	Parameter	Grenzwert	Dosis	Bilirubin (mg/dl)	SGOT (IU/l)	Dosis
<b>Carmustin</b>	GFR (ml/min)	>60 45-60 30-45 <30	100% 80% 75% Relative KI	<1,5 1,5-3,0 3,1-5,0 >5,0	<60 60-180 >180	100% 75% 50% relative KI
<b>Cisplatin</b>	GFR (ml/min)	>60 <60	100% absolute KI	Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen Monitoring		
<b>Cladribin</b>	Vorsichtige Anwendung bei Nierenfunktionsstörungen Monitoring			Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen Monitoring		
<b>Clofarabin</b>	SCr (mg/dl)	>3,6	Therapie abbrechen! Wenn der Ausgangswert wieder erreicht wird, kann erneut mit 25% Dosisreduktion gestartet werden.	3xULN		Therapie abbrechen! Wenn der Ausgangswert wieder erreicht wird, kann erneut mit 25% Dosisreduktion gestartet werden.
<b>Cyclophosphamid</b>	GFR (ml/min)	>60 10-60 <10	100% 75% 50%	<3,0 3,1-5,0 >5,0	<180 >180 >180	100% 75% relative KI
<b>Cytarabin (1-3g/m<sup>2</sup>)</b>	GFR (ml/min)	>60 45-60 30-45 <30	100% 60% 50% KI	Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen Monitoring		
<b>Dacarbacin</b>	GFR (ml/min)	>50 10-50 <10	100% 75% Relative KI	<1,5 1,5-3,0 3,1-5,0 >5,0	<60 60-180 >180	100% 75% 50% relative KI
<b>Dactinomycin</b>	GFR (ml/min)	<10	75%	Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen Monitoring		
<b>Daunorubicin</b>	SCr (mg/dl)	>3,0	50%	<1,5 1,5-3,0 3,1-5,0 >5,0	<60 60-180 >180	100% 75% 50% relative KI



Wirkstoff	Dosismodifikation bei Nierenfunktionsstörung			Dosismodifikation bei Leberfunktionsstörung		
	Parameter	Grenzwert	Dosis	Bilirubin (mg/dl)	SGOT (IU/l)	Dosis
<b>Docetaxel</b>	Keine spezifische Dosisanpassung (Es liegen keine Daten von Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion vor. Geringe Mengen werden über die Niere ausgeschieden)			- - >1,5	<30 30-60 + AP*) >325 >60 + AP*) >780 *) alkalische Phosphatase	100% 75% relative KI
<b>Doxorubicin</b>	GFR (ml/min)	<10	75%	<1,5 1,5-3,0 3,1-5,0 >5,0	<60 60-180 >180	100% 50% 25% relative KI
<b>Epirubicin</b>	GFR (ml/min)	<10	75%	<1,5 1,5-3,0 3,1-5,0 >5	<60 60-180 >180	100% 50% 25% relative KI
<b>Erlotinib</b>	GFR (ml/min)	<1,5 >1,5	100% KI	Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen KI bei schweren Leberfunktionsstörungen		
<b>Etoposid</b>	GFR (ml/min)	>50 15-50 <15	100% 75% KI	<1,5 1,5-3,0 3,1-5,0 >5,0	<60 60-180 >180	100% 75% 50% relative KI
<b>Fludarabin</b>	GFR (ml/min)	< 70 30-70 < 30	100% 50% relative KI	Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen Monitoring		
<b>Fluoruracil</b>	GFR (ml/min)	>10 <10	100% 50-75%	<5,0 >5,0	- -	100% relative KI
<b>Gemcitabin</b>	Vorsichtige Anwendung bei Nierenfunktionsstörungen Monitoring			Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen Monitoring		
<b>Hydroxyurea</b>	GFR (ml/min)	>50 10-50 <10	100% 50% 25%	>5,0	-	relative KI
<b>Idarubicin</b>	SCr (mg/dl)	<2,5 >2,5	100% KI	<2,0 >2,0	-	100% KI

Wirkstoff	Dosismodifikation bei Nierenfunktionsstörung			Dosismodifikation bei Leberfunktionsstörung		
	Parameter	Grenzwert	Dosis	Bilirubin (mg/dl)	SGOT (IU/l)	Dosis
<b>Ifosfamid</b>	GFR (ml/min)	>60 45-60 30-45 10-30 <10	100% 80% 75% 70% KI	Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen Monitoring		
<b>Imatinib</b>	SCr (mg/dl)	>2,0	relative KI	>3,0		relative KI
<b>Irinotecan</b>	Vorsichtige Anwendung bei Nierenfunktionsstörungen Monitoring			<1,5 1,5-3,0 >3,0	-	100% relative KI absolute KI
<b>Lenalidomid</b>	GFR (ml/min)	>50 30-50 <30	25mg tg 10mg tgl. 15 mg jeden <b>2. Tag</b>	Keine spezifischen Dosierempfehlungen		
	Bei GFR < 30ml/min mit Dialysepflicht: <b>5mg</b> tgl. Am Dialysetag nach Dialyse verabreichen					
<b>Melphalan</b>	GFR (ml/min)	>50 30-50 <30	100% 50% relative KI	Keine spezifischen Dosierempfehlungen		
<b>Methotrexat</b> (bis 1000mg/m <sup>2</sup> )	GFR (ml/min)	>80 60-80 10-60 <10	100% 75% 33% relative KI	Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
<b>Methotrexat</b> (hoch dosiert)	GFR (ml/min)	<60	KI	>5,0	-	KI
<b>Mitomycin C</b>	GFR (ml/min)	>60 10-60 <10	100% 75% relative KI	Bei schweren Leberfunktionsstörungen keine Anwendung!		
<b>Mitoxantron</b>	Bei leichten bis mittleren Nierenfunktionsstörungen keine Dosisreduktion			<1,5 1,5-3,0 3,1-5,0 >5,0	<60 60-180 >180 -	100% 50% 25% relative KI

Wirkstoff	Dosismodifikation bei Nierenfunktionsstörung			Dosismodifikation bei Leberfunktionsstörung		
	Parameter	Grenzwert	Dosis	Bilirubin (mg/dl)	SGOT (IU/l)	Dosis
<b>Nelarabin</b>	GFR (ml/min)	>50 <50	100% Vorsichtige Anwendung	Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen Monitoring		
<b>Nilotinib</b>	Bei leichten bis mittleren Nierenfunktionsstörungen keine Dosisreduktion			Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen Monitoring		
<b>Oxaliplatin</b>	GFR (ml/min)	<30	relative KI	Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen Monitoring		
<b>Panitumumab</b>	Vorsichtige Anwendung bei Nierenfunktionsstörungen			Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen Monitoring		
<b>Pegasparaginase</b>	Vorsichtige Anwendung bei Nierenfunktionsstörungen			Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen Monitoring		
<b>Paclitaxel</b>	Bei leichten bis mittleren Nierenfunktionsstörungen keine Dosisreduktion (renale Elimination <10%)			<3,0 >3,0	- -	100% 50%
<b>Pemetrexed</b>	GFR (ml/min)	≥45 <45	100% relative KI	Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen Monitoring		
<b>Raltitrexed</b>	GFR (ml/min)	>65 55-65 25-54 <25	100% 75% 50% KI	Bei schweren Leberfunktionsstörungen KI!		
<b>Rituximab</b>	Keine spezifische Dosisanpassung			Keine spezifische Dosisanpassung		
<b>Sunitinib</b>	GFR (ml/min)	>42 <42	100% relative KI	Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen Monitoring		
<b>Temozolomid</b>	Vorsichtige Anwendung bei Nierenfunktionsstörungen			Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen Monitoring		
<b>Thalidomid</b>	Vorsichtige Anwendung bei Nierenfunktionsstörungen			Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen Monitoring		
<b>6-Thioguanin</b>	Vorsichtige Anwendung bei Nierenfunktionsstörungen			Bei schweren Leberfunktionsstörungen KI!		
<b>Topotecan</b>	GFR (ml/min)	>40 20-40 <20	100% 50% kontraindiziert	<10		keine Dosisreduktion

Wirkstoff	Dosismodifikation bei Nierenfunktionsstörung			Dosismodifikation bei Leberfunktionsstörung		
	Parameter	Grenzwert	Dosis	Bilirubin (mg/dl)	SGOT (IU/l)	Dosis
<b>Trabectedin</b>	GFR (ml/min)	>30 <30	100% KI	Bei erhöhten Bilirubinwerten KI!		
<b>Treosulfan</b>	Keine spezifische Dosisanpassung			Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen Monitoring		
<b>Vinblastin</b>	GFR (ml/min)	>10 <10	100% 75%	<1,5 1,5-2,0 >2,0		100% 50% relative KI
<b>Vincristin</b>	GFR (ml/min)	>10 <10	100% 75%	<1,5 1,5-3,0 3,1-5,0 >5,0	<60 60-180 >180 -	100% 50% 25% relative KI
<b>Vindesin</b>	Keine spezifische Dosisanpassung			<1,5 1,5-3,0 3,1-5,0 >5	<60 60-180 >180 -	100% 50% 25% relative KI
<b>Vinorelbin</b>	Keine spezifische Dosisanpassung			<2 2,1-3,0 >3,0		100% 50% 25%

## Literatur:

Das Rote Buch – Hämatologie und internistische Onkologie (4.Edit. bzw.3.Edit.)

D.P.Berger, R.Engelhardt, R.Mertelsmann,

Austria Codex Fachinformation

Erstellt: Mag.pharm. Simone Messner, 03/2010 📄: 1535

### Interaktionen von Chemotherapeutika mit anderen Arzneimitteln

Fälle von Stevens Johnson Syndrom (SJS) und toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN) sind bei Patienten mit Bendamustin in Kombination mit Allopurinol und/oder Rituximab aufgetreten. Empfehlung: Gabe von Allopurinol ab dem 2. Zyklus in sehr strenger Indikation (Deutsche Studiengruppe CLL, Jänner 2010)

Die **Standard Operating Procedures** zur Verabreichung der Immuno- oder/und Chemotherapien sind den entsprechenden SOP-Chemotherapie-Ordern zu entnehmen.

## Responsekriterien für Non-Hodgkin-Lymphome

**Cheson** BD. New staging and response criteria for non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma. Radiol Clin North Am. 2008 Mar;46(2):213-223

**Cheson** BD. Report of an international workshop to standardize response criteria for NHL. JCO. 17;1999:1244-1253

### Komplette Remission (CR)

1. klinisches und radiologisches Verschwinden aller Krankheitszeichen und -symptome  
Normalisierung aller dem Lymphom zugehörigen biochemischen Abnormalitäten
2. Rückgang der Lymphknotengröße  
auf  $\leq 1,5$ cm im größten Längsdurchmesser, welche vor Therapie  $>1,5$ cm waren  
auf  $\leq 1$ cm im größten Längsdurchmesser, welche vor Therapie 1,1 bis 1,5 cm waren  
oder um mehr als 75% in der Summe der Produkte der größten Durchmesser (SPD)
3. Rückgang der Milzgröße, wenn sie vor Therapie im CT als vergrößert beschrieben wurde,  
Milz nicht mehr palpabel, alle anderen vor Therapie vergrößerten Organe (Leber, Niere)  
müssen größenregredient sein
4. nach BKP an gleicher Stelle Knochenmark frei von Infiltration (20mm)

### Komplette Remission unbestätigt (CRunconfirmed)

Patienten, die die Kriterien 1. und 3. erfüllen, aber eins oder mehr folgender Merkmale haben:

1. verbleibende Lymphknotenmasse größer als 1,5 cm im größten Längsdurchmesser, welche um mehr als 75% in ihrer SPD (Summe der Produkte der größten Durchmesser) regredient ist. Einzelne Lymphknoten, die zuvor konfluieren, müssen nun um mehr als 75% in ihrer SPD im Vergleich zur Originalgröße regredient sein.
2. unklarer Knochenmarksbefund (erhöhte Anzahl oder Größe von Aggregaten ohne zytologische oder architektonische Atypien)

### Partielle Remission (PR)

1.  $\geq 50\%$  Reduktion der SPD der sechs größten Lymphknoten oder Masse, welche (a) in mindestens 2 Dimensionen exakt messbar, und (b) von 2 unterschiedlichen Körperregionen sind sowie (c) mediastinale und retroperitoneale Areale inkludieren sollten, wenn diese involviert sind.
2. keine Größenzunahme anderer Lymphknoten, der Leber oder der Milz.

3. splenische oder hepatale Knoten müssen um mindestens 50% ihrer SPD regredient sein.
4. mit Ausnahme von splenischen und hepatalen noduli ist die Involvierung anderer Organe eine einschätzbare und keine messbare Erkrankung
5. BKP ist irrelevant für die Feststellung einer PR, da wiederum nicht wirklich messbar. Jedoch wenn positiv, sollte der Zelltyp spezifiziert werden
6. kein Krankheitshinweis an neuer Stelle

**Stable disease (SD)**

weniger als partielle Remission aber keine Progression

**Progression (PD)** (setzt PR oder nonresponder voraus)

1.  $\geq$  50% Zunahme ausgehend vom Nadir in der SPD jeder vorher als abnormal identifizierten Lymphknoten
2. Erscheinen irgendeiner neuen Läsion während oder am Therapieende

**Rezidiv/Relapse** (setzt CR oder CRu voraus)

1. Erscheinen irgendeiner neuen Läsion oder Größenzunahme um  $\geq$  50% zuvor involvierter Orte
2.  $\geq$  50% Zunahme des größten Durchmessers irgendeines zuvor identifizierten Lymphknotens größer als 1cm in seiner Kurzachse oder in der SPD mehr als eines Lymphknotens

## Revidierte Responsekriterien für Non-Hodgkin-Lymphome

Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphomas from the members of the International Harmonization Project (IHP) of the Competence Network Malignant Lymphoma. Program and abstracts of the 47th Annual Meeting of the American Society of Hematology; December 10-13, 2005; Atlanta, Georgia. Abstract 18.

Die internationale Arbeitsgruppe (IWG) integriert FDG-PET oder PET/CT in die Responsekriterien, weil diese inzwischen weit verfügbare Methode zwischen vitalem Lymphomgewebe und Narbengewebe unterscheiden kann, und Vorhersagen über das klinische Ergebnis (clinical outcome) ermöglicht.

- Use of PET (PET/CT) scans now recommended in lymphoma clinical trials
  - Not necessarily required, due to expense
  - Recommended for pretreatment and response assessments
  - Not recommended for posttreatment surveillance
- Recommended timing of PET scans varies according to histology

<i>Histology</i>	<i>Recommended Timing of PET Scans</i>	
	<i>Pretreatment</i>	<i>Response Assessment</i>
Diffuse large B-cell lymphoma	Recommended, not required	Required
Hodgkin's lymphoma	Recommended, not required	Required
Follicular NHL	Recommended, not required	Recommended if ORR/CR is primary endpoint
Mantle cell lymphoma	Recommended, not required	Recommended if ORR/CR is primary endpoint
Other aggressive NHL	Recommended if PET used to assess response	Recommended if ORR/CR is primary endpoint but only if PET positive pretreatment
Other indolent NHL	Recommended if PET used to assess response	Recommended if ORR/CR is primary endpoint but only if PET positive pretreatment

*CR, complete response; ORR, overall response rate.*



- **New definition of complete remission (2005)**
  - No clinical evidence of disease
  - No disease-related symptoms
  - Typical FDG-avid lymphoma and PET positive prior to treatment
  - Residual node/mass of any size allowable if PET negative
  - Variable FDG-avid lymphoma and PET negative prior to treatment
  - Regression to  $\leq 1.5$  cm in greatest transverse diameter (GTD) if  $> 1.5$  cm pretreatment
  - Regression to  $\leq 1.0$  cm in GTD if 1.0-1.5 cm pretreatment
  - Normal-sized spleen/liver by physical exam
  - Normal biochemical tests (eg, lactose dehydrogenase)
  - Bone marrow negative according to morphology
  - If indeterminate, immunohistochemistry, flow cytometry, and molecular genetics required
- **Complete remission/unconfirmed classification no longer exists**
- **New definition of partial remission (2005)**
  - $\geq 50\%$  decrease in sum of perpendicular diameter (SPD) of  $\leq 6$  masses
  - $\geq 50\%$  decrease in GTD for single mass
  - No increase in any mass or development of new mass
  - Typical FDG-avid lymphoma and PET positive prior to treatment
  - Any previously involved site still PET positive
  - CT positive posttreatment but PET negative pretreatment and variable FDG-avid lymphoma
  - Bone marrow results irrelevant if positive before treatment
- **Stable disease (2005)**
  - Symptomatology  $<$  partial response but not progressive disease
  - PET positive at previous disease site
- **Relapsed disease (2005)**
  - In patients with complete remission:
    - Development of new lesion/disease
    - $\geq 50\%$  increase in GTD at previous site
    - $\geq 50\%$  increase in SPD of multiple nodes
  - Lesions PET positive if typical FDG-avid lymphoma and PET positive prior to treatment unless  $< 1.5$  cm in GTD as assessed by CT

- Progressive disease (2005)
  - In patients with partial response or stable disease:  
Development of new lesion, even if other lesions decreasing in size  
 $\geq 50\%$  increase in SPD of previously involved nodes or  $\geq 50\%$  increase in single node  
PET positive if typical FDG-avid lymphoma and previously PET positive unless lesion  $< 1.5$  cm in GTD as assessed by CT
- PET does not replace biopsy when making treatment decisions
- Extranodal response criteria developed and presented elsewhere for:
  - Cutaneous sites
  - Central nervous system
  - Extranodal marginal zone NHL

## 6 LITERATUR

- Abou-Ellella AA.** Primary mediastinal large B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 43 patients from the nebraska lymphoma study group. *JCO.* 17;1999:784-790
- Abrey LE.** Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *JCO* 23;2005:5034-5043
- Besien van K.** Primary mediastinal B-cell lymphoma: a review of pathology and management. *JCO.* 19;2001:1855-1864
- Blay JY.** The international prognostic index correlates to survival in patients with aggressive lymphoma in relapse: analysis of the PARMA trial. *Blood.* 92;1998:3562-3568
- Braziel RM.** The Burkitt-like lymphomas: a southwest oncology group study delineating phenotypic, genotypic, and clinical features. *Blood.* 97;2001:3713-3720
- Buckstein R.** CNS prophylaxis and treatment in NHL: variation in practice and lessons from the literature. *Leukemia & Lymphoma.* 44;2003:955-962
- Buske C.** Current status and perspective of antibody therapy in follicular lymphoma. *Haematologica.* 91;2006:104-112
- Caroli R.** Efficacy of an early intensification treatment integrating chemotherapy, autologous stem cell transplantation and radiotherapy for poor risk primary mediastinal large B cell lymphoma with sclerosis. *Bone Marrow Transplant.* 29;2002:473-477
- Cheson BD.** Report of an international workshop to standardize response criteria for NHL. *JCO.* 17;1999::1244-1253
- Coiffier B.** CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 346;2002:235-242
- Czuczman MS.** Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol.* 17;1999:268-276
- Decaudin D.** Low-grade stage III-IV follicular lymphoma: multivariate analysis of prognostic factors in 484 patients – a study of the groupe d’Etude des lymphomes de l’Adulte. *J Clin Oncol* 17;1999:2499-2505
- Evens AM.** Burkitt’s and Burkitt-like lymphoma. *Curr Treat Options Oncol.* 3;2002:291-305

**Federico M.** Prognosis of follicular lymphoma: a predictive model based on a retrospective analysis of 987 cases. *Blood*. 95;2000:783-789

**Freedman AS.** High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation in patients with follicular lymphoma during first remission. *Blood*. 88;1996:2780-2786

**Fridrik MA.** Randomized open label phase III trial of CEOP/IMVP-Dexa alternating chemotherapy and filgrastim versus CEOP/IMVP-Dexa alternating chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL). A multicenter trial by the Austrian working group for medical tumor therapy. *Ann Hematol* 75;1997:135-140

**Hagenbeck A.** Report of a European consensus workshop to develop recommendations for the optimal use of (90)Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin) in lymphoma. *Ann Oncol*. 16;2005:786-792

**Haioun C.** Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final analysis of the prospective LNH87-2 protocol-A Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte study. *JCO*. 18;2000:3025-3030

**Harris NL.** WHO classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol*. 17;1999:3835-3849

**Hoelzer D.** Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 87;1996:495-508

**Hunault-Berger M.** Intensive therapies in follicular non-Hodgkin lymphomas. *Blood*. 100;2002:1141-1152

**Johnson PW.** Comparison of ABVD and alternating or hybrid multidrug regimens for the treatment of advanced Hodgkin's lymphoma: results of the United Kingdom Lymphoma Group LY09 Trial (ISRCTN97144519). *JCO* 36;2005:1-13

**Juweid ME.** Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated international workshop criteria and fluorine-18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *JCO*. 21;2005:4652-4661

**Küker W.** Primary central nervous system lymphomas (PCNSL): MRI features at presentation in 100 patients. *JNeuro-Oncology* 72;2005:169-177

**Lagrange JL.** NHL of the testis: a retrospective study 84 patients treated in the French anticancer centres. *Ann Oncol*. 12;2001:1313-1319

**Laport GG.** The role of hematopoietic cell transplantation for follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 12;2006:59-65

**Lazzarino M.** Treatment outcome and prognostic factors for primary mediastinal (thymic) B-cell lymphoma: a multicenter study of 106 patients. *JCO*. 15;1997:1646-1653

- Lazzarino M.** Management of primary mediastinal B-cell lymphoma with sclerosis: advances and caveats. *Haematologica* 87;2002:1238-1239
- Macpherson N.** Small noncleaved, non-Burkitt's (Burkitt-like) lymphoma: cytogenetics predict outcome and reflect clinical presentation. *J Clin Oncol.* 17;1999:1558-1567
- Pfreundschuh M.** 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.* 9;2008:84-6
- Salaverria I.** Mantle cell lymphoma: from pathology and molecular pathogenesis to new therapeutic perspectives. *Haematologica.* 91;2006:11-16
- Sehn LH.** Primary diffuse large B-cell lymphoma of the mediastinum: outcome following high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 91;1998:717-723
- Seymour JF.** Primary large-cell non-Hodgkin's lymphoma of the testis: a retrospective analysis of patterns of failure and prognostic factors. *Clin Lymphoma.* 2;2001:109-115
- Shipp MA.** A predictive model for aggressive NHL. *NEJM.* 329;1993:987-994
- Sweetenham JW.** Adult Burkitt's and Burkitt-like non-Hodgkin's lymphoma – outcome for patients treated with high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in first complete remission or at relapse: results from the european group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol.* 14;1996:2465-2472
- Swerdlow SH.** WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. International Agency for Research on Cancer. 2008.Lyon
- Tondini C.** Diffuse large-cell lymphoma of the testis. *J Clin Oncol.* 17;1999:2854-2858
- Van Oers MH.** Chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (Mabthera) in remission induction and maintenance treatment of relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: a phase III randomized clinical trial--Intergroup Collaborative Study. *Ann Hematol.* 81;2002:553-557
- Vassilakopoulos TP.** Pure infradiaphragmatic Hodgkin's lymphoma. Clinical features, prognostic factors and comparison with supradiaphragmatic disease. *Haematologica.* 91;2006:32-39
- Vose JM.** Phase II study of rituximab in combination with CHOP chemotherapy in patients with previously untreated, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 19;2001:3893-97
- Zinzani PL.** Induction chemotherapy strategies for primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a retrospective multinational study on 426 previously untreated patients. *Haematologica.* 87;2002:1258-1264
- Zouhair A.** Outcome and patterns of failure in testicular lymphoma: a multicenter Rare Cancer Network study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 52;2002:652-656

**Zucca** E. Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the international extranodal lymphoma study group. J Clin Oncol. 21;2003:20-27

## 7 ÄNDERUNGEN

Datum	Version	Änderung
24.01.2012	01	Erstellung, Übernahme der SOP v. Abt. Hämatologie