



Diffus großzelliges B-Zelllymphom (DLBCL)

Diagnostische Empfehlung

Methode	Antikoagulans	Empfehlung
Zytomorphologie	EDTA	obligat
Immunphänotypisierung	EDTA oder Heparin	obligat
Chromosomenanalyse	Heparin	fakultativ
FISH	EDTA oder Heparin	obligat
Molekulargenetik	EDTA oder Heparin	fakultativ



Das diffus großzellige B-Zelllymphom, nicht anderweitig klassifiziert (DLBCL, NOS) ist mit 25-35% der adulten nicht-Hodgkin-Lymphome das häufigste maligne Lymphom. Diese aggressive Neoplasie tritt im Median zwischen 70-80 Jahren auf, aber auch Kinder und jüngere Erwachsene können erkranken. In der überwiegenden Mehrheit der Fälle entsteht das DLBCL *de novo*, es kann allerdings vor dem Hintergrund einer Erkrankung an einem weniger aggressiven Lymphom zu einer Transformation in ein DLBCL kommen (Swerdlow et al. 2017). Im Fall einer Transformation von einer chronischen lymphatischen Leukämie in ein DLBCL spricht man von einer Richter-Transformation bzw. einem Richter-Syndrom (Rossi et al. 2018).

Klassifikation

Diffus großzellige B-Zelllymphome werden nach der WHO-Klassifikation (2017) zu den reifen B-Zellneoplasien gezählt, neben DLBCL, NOS sind weitere Subtypen des DLBCL bekannt:

- primär diffus großzelliges B-Zelllymphom des zentralen Nervensystems
- primär kutanes diffus großzelliges B-Zelllymphom der unteren Extremität
- EBV-positives diffus großzelliges B-Zelllymphom
- diffus großzelliges B-Zelllymphom assoziiert mit chronischer Inflammation und der Subtyp des Fibrin-assoziierten diffus großzelligen B-Zelllymphoms
- HHV8-positives diffus großzelliges B-Zelllymphom, nicht anderweitig klassifiziert als Subtyp der HHV8-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankungen

Subklassifikation

Anhand der Morphologie kann das DLBCL, NOS unterteilt werden in: centroblastisch, immunoblastisch, anaplastisch und seltene Varianten. Die wichtigste Einteilungsmöglichkeit beim DLBCL ist jedoch die Subtypisierung nach der Ursprungszelle (**cell of origin, COO**). Die neoplastischen Zellen können dem Keimzentrum entspringen (**germinal center B cells, GCB**) oder dieses bereits passiert haben (post GCB bzw. **activated B cell, ABC**) (Basso et al. 2015, Chapuy et al. 2018). In Übereinstimmung mit der jeweiligen Ursprungszelle kann beim GCB-DLBCL eine anhaltende somatische Hypermutation nachgewiesen werden, während diese bei dem ABC-DLBCL bereits abgeschlossen ist.

Neben der somatischen Hypermutation finden im Keimzentrum auch die Prozesse der B-Zell-Selektion, des Klassenwechsels und der terminalen Differenzierung statt. All diese Schritte werden durch ein fein abgestimmtes Genexpressionsprogramm ermöglicht. So wird beispielsweise der transkriptionelle Repressor *BCL6* ausschließlich im Keimzentrum exprimiert (Basso et al. 2015). *BCL6* unterdrückt den Zellzyklus-Arrest ebenso wie die Erkennung und Reparatur von DNA-Schäden. Durch die *BCL6*-vermittelte Suppression des Proliferationsfaktors *MYC* und des anti-apoptotischen Faktors *BCL2* (und anderer Apoptose-Faktoren) wird im Keimzentrum unkontrollierte Proliferation verhindert und ein pro-apoptotischer Zustand beibehalten (Pasqualucci et al. 2018, Basso et al. 2010, Ci et al. 2009). Die Deregulation dieser drei Gene, *BCL6*, *BCL2* und *MYC*, trägt wesentlich zur Pathogenese des DLBCL bei.

Aufgrund der prognostischen Relevanz sollte der **COO-Subtyp** bereits bei Diagnosestellung bestimmt werden. Der **Goldstandard** wäre hierbei die **Genexpressionsanalyse**, die allerdings in der Routine nicht flächendeckend Anwendung findet. 10-15% der Fälle können jedoch keinem COO-Subtyp zugeordnet werden (DLBCL, NOS unklassifiziert) (Alizadeh et al. 2000, Rosenwald et al. 2002, Wright et al. 2003, Scott et al. 2015). Statt der Genexpressionsanalyse werden v. a. **immunhistochemische Ansätze** zur Subtyp-Bestimmung durchgeführt, so wird z. B. bei dem **Hans-Algorithmus** die Expression der Antigene IRF4/MUM1, CD10 und *BCL6* überprüft und Fälle in GCB und nicht-GCB eingeteilt (enthält ABC-DLBCL und DLBCL, unklassifiziert) (Hans et al. 2004). Eine Metaanalyse zeigte allerdings leider, dass die Einteilung nach immunhistochemischen Algorithmen keinen signifikanten prognostischen Wert besitzt (Read et al. 2014).

Die beiden Subtypen unterscheiden sich auch in ihrer Tumorbiologie: so ist eine chronische, (Auto-)Antigen-abhängige Aktivierung des B-Zell-Rezeptor-Signalweges charakteristisch für das ABC-DLBCL (Davis et al. 2010). Hieraus ergibt sich auch eine konstitutive Aktivierung des nachgeschalteten NF- κ B-Signalweges, der notwendig für das Überleben der neoplastischen Zellen beim ABC-DLBCL ist. Im Gegensatz dazu sind neoplastische Zellen vom GCB-Subtyp abhängig von der tonischen Aktivierung des B-Zell-Rezeptors. Diese schwache, antigen-unabhängige Aktivierung der B-Zell-Rezeptor-Signalübertragung ist auch normal-physiologisch essentiell für das B-Zell-Überleben. Bei gesunden wie auch neoplastischen Zellen erfolgt die nachgeordnete Signaltransduktion über die Aktivierung des PI3K/AKT-Signalweges (Chen et al. 2008, Efremov 2016, Myers et al. 2017). Der GCB-Subtyp zeigt daher keine Abhängigkeit von dem NF- κ B-Signalweg (Efremov 2016).

Die genetische Charakterisierung des DLBCL ist von zunehmender Bedeutung. Über den mittels Genexpressionsanalyse bestimmten Subtyp können nur 85-90% der DLBCL-Fälle klassifiziert werden. Mit Hilfe von molekulargenetischer Subklassifizierung kann dieser Anteil in zwei aktuellen Studien deutlich erhöht werden auf 93,4% (Schmitz et al. 2018) bzw. 96% (Chapuy et al. 2018). In der Studie von Schmitz et al. werden DLBCL-Fälle in vier genetisch-definierte Gruppen sowie zwei über den COO-Subtyp definierte Gruppen (andere ABC und andere GCB) und die nicht klassifizierbaren Fälle (6,6%) eingeteilt, bei der Studie von Chapuy et al. in insgesamt fünf Cluster, 12 von 302 Fällen waren dabei nicht klassifizierbar. In beiden Studien hatten die identifizierten Cluster/Subgruppen prognostische Relevanz und ermöglichten insgesamt eine feingliedrigere Risiko-Stratifizierung als die COO-Subklassifizierung.

Diagnostik

Zytomorphologie

In der Diagnostik von Lymphomentitäten ist die Zytomorphologie und insbesondere die Histologie richtungsweisend für die Steuerung der nachgeordneten Diagnostik. Zudem kann mittels Blut- und Knochenmarkausstrich beurteilt werden, ob eine Lymphomasschwemmung besteht (bei dieser Lymphomentität selten).

Immunphänotypisierung

Die neoplastischen Zellen exprimieren pan-B-Zellmarker (CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, PAX5+), unter Umständen fehlen aber auch einer oder mehrere dieser Marker. Die Mehrzahl der DLBCL, NOS-Fälle zeigt Expression von membranständigem und zytosolischem Immunglobulin (meist IgM, seltener IgG und IgA). Das Antigen CD10, das auch im Kontext der immunhistologischen Subtypunterscheidung (Hans-Algorithmus) überprüft wird, wird bei 30-50% der Fälle exprimiert. Der Marker CD138 ist typischerweise negativ, CD30 ist nur bei 10-20% positiv. Bei EBV+ DLBCL ist dieser Marker meist positiv. Nur 5-10% der DLBCL, NOS sind positiv für CD5, es besteht dabei eine starke Assoziation zur *de novo* DLBCL. Da es bei dem DLBCL selten zu einer Lymphomasschwemmung kommt, bietet sich v. a. die Immunhistochemie am Lymphknoten-Biopsat zur Bestimmung des Immunphänotyps an.



Chromosomenanalyse

In beiden Subtypen können mittels Chromosomenanalyse Rearrangements, Zugewinne/Amplifikationen und Verluste detektiert werden. Während beispielsweise *MYC*-Rearrangements in beiden Subtypen mit ähnlicher Frequenz auftreten, zeigen viele zytogenetische Aberrationen eine Assoziation mit einem Subtyp. Tabelle 1 listet rekurrente chromosomale Veränderungen und ihre Frequenzen in den beiden DLBCL-Subtypen.

Tabelle 1: Rekurrente und Subtyp-assoziierte zytogenetische Veränderungen bei DLBCL nach WHO (2017)

	Frequenz	
	ABC-DLBCL	GCB-DLBCL
Rearrangements		
<i>BCL2</i> z. B. t(14;18)(q32;q21.3)	< 5%	40%
<i>BCL6</i>	25-30%	15%
<i>MYC</i> , ohne weitere Rearrangements von <i>BCL2</i> und/oder <i>BCL6</i> , viele mögliche Translokationspartner, meist IG-Loci	5-8%	5-8%
Liganden von PD1	sehr selten	sehr selten
<i>CIITA</i>	sehr selten	sehr selten
<i>TBL1XR1</i>	0%	5%
Kopienzahlveränderungen		
Zugewinne / Amplifikation		
2p16 (<i>REL</i>)	selten	30%
3q27	45%	15-20%
9p24.1 (<i>CD274/PDCD1LG2</i>)	selten	selten
18q21.3 (<i>BCL2</i>)	55%	15%
Deletionen		
1p36.32 (<i>TNFRSF14</i>)	10%	30%
6q21 (<i>PRDM1</i>)	45%	25%
9p21 (<i>CDKN2A</i>)	40%	20%

Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH)

Bei dem DLBCL ist die Methode der Fluoreszenz in situ Hybridisierung geeignet, um Rearrangements nachzuweisen, gerade auch an Interphase-Kernen. In Tabelle 1 sind die häufigsten chromosomalen Aberrationen bei DLBCL gelistet, die teils auch mittels FISH detektierbar sind. Weiterhin kann mittels FISH ausgeschlossen werden, dass ein HGCL vorliegt (gleichzeitiges Rearrangement von *MYC* und *BCL2* und/oder *BCL6*). Unterstützend kann FISH eingesetzt werden, um in Ergänzung zur klassischen Metaphasen-Analyse komplizierte Chromosomenveränderungen mittels Chromosomen-Painting oder 24-Farben-FISH abzuklären oder zu validieren. Aufgrund der seltenen Lymphomasschwemmung bei dem DLBCL liegt auch hier in der Regel ein Lymphknoten-Biopsat als Ausgangsmaterial vor. Die in diesem Fall an formalinfixierte und in Paraffin eingebettetem Gewebe vorgenommene Fluoreszenz in situ Hybridisierung ist gut reproduzierbar und unterstützt Diagnostik und Differenzialdiagnostik wesentlich (Barth et al. 2013, Ventura et al. 2006, Foot et al. 2011)

Molekulargenetik

Sowohl bei dem ABC-, als auch bei dem GCB-DLBCL sind Mutationen in Chromatin-modifizierenden Enzymen (*ARID1A*, *TET2*), den Lysin-Methyltransferasen (*KMT2C* und *KMT2D*), den Acetyltransferasen *CREBBP* und *EP300* sowie den Genen *TP53* und *MEF2B* rekurrent. Häufiger findet man Aberrationen der Lysin-Methyl- und der Acetyltransferasen jedoch bei dem GCB-DLBCL vor (Pasqualucci et al. 2018). Auch immunevasive Phänotypen (vgl. Pathogenese) können in beiden Subtypen auftreten. *MYD88*-Mutationen sind stark mit dem ABC-Subtyp assoziiert,



können in seltenen Fällen aber auch beim GCB-DLBCL auftreten, wobei die MYD88 L265P-Mutation beinahe exklusiv für den ABC-Subtyp ist (Pasqualucci et al. 2018, Karube et al. 2018). Rekurrente Mutationen und ihre Frequenzen im jeweiligen Subtyp sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Rekurrente Mutationen bei dem DLBCL nach WHO (2017), Mutationsfrequenzen für FOXO1 entnommen aus (Karube et al. 2018)

	Frequenz	
	ABC-DLBCL	GCB-DLBCL
Epigenetische Faktoren		
EZH2	sehr selten	20-25%
KMT2D	35%	40%
CREBBP	10%	30%
B-Zell-Migration		
GNA13	sehr selten	25%
Tumorsuppressor		
TP53	25%	20%
Immunevasion		
B2M	15-20%	20-25%
CD58	10%	10%
Signaltransduktion		
STAT6	sehr selten	5%
CARD11	10-15%	10-15%
CD79B	20-25%	selten
MYD88	35%	selten
SOCS1	selten	10-15%
SGK1	5-10%	15-20%
TNFRSF14	sehr selten	30%
Terminale Differenzierung		
PRDM1	15%	sehr selten
Transkriptionsfaktor		
MEF2B	5%	15-20%
FOXO1	3%	7%

Pathogenese

BCL2-Expression



In beiden Subtypen kommt es zur aberranten Expression des anti-apoptotischen Moleküls *BCL2*. Die zugrunde liegenden genetischen Aberrationen unterscheiden sich jedoch für die beiden Subtypen. Während *BCL2*-Translokationen, wie die *t(14;18)(q32;q21.3)*, im GCB-Subtyp bei bis zu 40% der Fälle nachgewiesen werden, sind *BCL2*-Translokationen beim ABC-Subtyp selten (Iqbal et al. 2004). Dennoch zeigen circa 60% der Patienten mit ABC-DLBCL hohe *BCL2*-Level (Hu et al. 2013), hierzu tragen Zugewinne/Amplifikationen des Locus bei (je nach Studie bis zu über 55% der ABC-DLBCL-Fälle) sowie Aberrationen, die den NF- κ B-Signalweg aktivieren und damit zur gesteigerten *BCL2*-Expression führen (Iqbal et al. 2006, Iqbal et al. 2011, Davis et al. 2001).

BCL6-Deregulation

Bis zu 35% der Patienten weisen genetische Aberrationen des *BCL6*-Gens auf. Bei 1/3 der Fälle sind Translokationen die Ursache für eine aberrante *BCL6*-Expression, hier häufiger im ABC-Subtyp als im GCB-Subtyp (2:1) (Pasqualucci et al. 2018). Es sind über 20 mögliche Partnerloci für die zur Promotorsubstituierung führende Translokation bekannt, am häufigsten sind IG-Schwer- oder Leichtkettenloci an dem Rearrangement beteiligt. Somatische *BCL6*-Mutationen treten ebenfalls mit hoher Frequenz auf, aufgrund regulatorischer Elemente stellen insbesondere die ersten 2 kb downstream der Transkriptionsstartstelle einen Hotspot für Mutationen dar (75% der *BCL6*-Mutationen). Eine Vielzahl indirekter Mechanismen trägt ebenfalls zur *BCL6*-Deregulation bei (Pasqualucci et al. 2018).

MYC-Expression

Die Expression des Transkriptionsfaktors *MYC* ist assoziiert mit einem proliferativen Phänotyp (hoher Ki-67 Proliferationsindex). Bei 10-14% der GCB-DLBCL-Fälle kommt es zu einer ektoptischen und konstitutiven *MYC*-Expression, Ursache sind hier ebenfalls häufig Translokationen mit verschiedenen Partnerloci, oft unter Beteiligung von IG-Loci (*IGH*, *IGK*, *IGL*) (Pasqualucci et al. 2018, Swerdlow et al. 2017).

Treten gleichzeitig Translokationen von *MYC* und *BCL2* und/oder *BCL6* auf, spricht man von *double-hit* bzw. *triple-hit* Lymphomen, diese sind nach der aktuellen WHO-Klassifikation (2017) als „**Hochmaligne B-Zelllymphome (HGBL) mit Gen-Rearrangements**“ zu klassifizieren. Schätzungsweise haben 3-10% der DLBCL-Patienten ein *double-* oder *triple-hit* Lymphom (Rosenthal et al. 2017), eine aktuelle Studie (Scott et al. 2018) beziffert den Anteil von HGBL in einer Kohorte von 1228 DLBCL-Patienten auf 7,9%. Dabei traten HGBL v. a. beim GCB-Subtyp auf, und machten hier 13,3% der GCB-DLBCL-Fälle aus, während der Anteil von HGBL-Fällen beim ABC-DLBCL bei 1,7% lag (Scott et al. 2018).

Abzugrenzen ist dabei der sogenannte *double-expresser*-Phänotyp, der Ko-Expression des *MYC*- und des *BCL2*-Proteins zeigt. Nach WHO-Empfehlungen liegt solch ein Phänotyp vor, wenn im immunhistochemischen Nachweis das *MYC*-Protein in über 40% der Zellen und das *BCL2*-Protein in über 50% der Zellen detektierbar ist. In vielen Fällen ist keine zugrundeliegende chromosomale Aberration nachweisbar. *Double-expresser* Lymphome sind mit dem ABC-Subtyp und einer verschlechterten Prognose assoziiert (Swerdlow et al. 2016, Pasqualucci et al. 2018).

Immunevasion

Charakteristisch für das DLBCL ist das Fehlen von MHC-Molekülen der Klasse I (60%) bzw. Klasse II (40-50%) (Pasqualucci et al. 2018). Zu der Vielzahl an Mechanismen, die der fehlenden Expression von MHC-Molekülen zugrunde liegt, gehören Punktmutationen oder Verluste von HLA-Loci (z. B. *del(6p21.3)*), epigenetisches *Silencing*, *CD58*-Mutationen, inaktivierende Mutationen von *CIITA* sowie Aberrationen des *B2M*-Gens (Pasqualucci et al. 2018). Ebenfalls zum immunevasiven Phänotyp kann die Überexpression von Liganden des Faktors *Programmed Death 1 (PD1)* beitragen. Ursächlich hierfür sind Kopienzahl-Zugewinne der 9p24-Region oder, seltener, Translokationen von *PD1*-Liganden (Chapuy et al. 2016). Bedingt durch die Überexpression kommt es zu einer verringerten Infiltration zytotoxischer T-Zellen in das Tumorgewebe und einer Verschlechterung der Prognose (Rimsza et al. 2006, Rimsza et al. 2004).

Prognose

Die Einteilung des DLBCL nach COO-Subtypen ist von großer prognostischer Relevanz, da sich die beiden Subtypen in ihrem Ansprechen auf das R-CHOP-Regime (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) deutlich unterscheiden. Die Prognose beim GCB-DLBCL (mit einem 5-Jahres-Überleben von ~80%) ist dabei besser als beim ABC-DLBCL (5-Jahres-Überleben von ~50%) (Pon et al. 2016). Auch klinische Parameter haben einen prognostischen Einfluss. Der „Internationale Prognostische Index (IPI)“ berücksichtigt das Patientenalter, den Lactatdehydrogenase-Wert im Blut, die Anzahl extranodaler Befälle, den Allgemeinzustand des Patienten, bestimmt nach Kriterien des ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), sowie das Staging des Lymphoms nach der Ann-Arbor-Klassifikation. Basierend auf dem IPI-Risikoscore erfolgt die Stratifizierung in vier Risikogruppen.

In verschiedenen Studien konnte eine Assoziation zwischen *BCL2*-Zugewinnen beim DLBCL im Allgemeinen sowie zwischen *BCL2*-Translokationen bzw. *BCL2*-Expression beim GCB-DLBCL und einer ungünstigeren Prognose gezeigt werden (Barrans et al. 2003, Iqbal et al. 2011, Visco et al. 2013, Lu et al. 2015, Chapuy et al. 2018). Auch Translokationen von *MYC* wurden in einigen Studien mit einer Verschlechterung der Prognose in Verbindung gebracht (Barrans et al. 2010, Copie-Bergman et al. 2015, Savage et al. 2009, Tzankov et al. 2014, Chapuy et al. 2018). Die Datenlage zur prognostischen Bedeutung von *BCL6*-Translokation sowie *MYC*-Zugewinnen/Amplifikation ist inkonsistent (Barrans et al. 2002, Iqbal et al. 2007, Shustik et al. 2010, Lu et al. 2015, Stasik et al. 2010, Testoni et al. 2011, Valentino et al. 2013, Yoon et al. 2008). Unabhängig von genetischen Aberrationen ist die gleichzeitige Expression von *MYC* und *BCL2* (sogenannte *double-expresser*-Lymphome) mit einer ungünstigen Prognose assoziiert (Swerdlow et al. 2016, Pasqualucci et al. 2018).

Zu den Mutationen mit negativem prognostischem Einfluss zählen Mutationen des Transkriptionsfaktors *FOXO1* (Trinh et al. 2013). Auch *TP53*-Verluste/Mutationen sind mit einer ungünstigen Prognose assoziiert (Xu-Monette et al. 2012, Young et al. 2008), ebenso wie Verluste des *CDKN2A*-Locus (Jardin et al. 2010), wobei Karube et al. nur im Fall von Ko-Aberrationen beider Loci einen unabhängigen prognostischen Effekt nachweisen konnten (Karube et al. 2018). In derselben Studie waren auch Mutationen in den Genen *KLHL6* und *SGK1*, unabhängig vom COO-Subtyp und dem IPI-Score, negative prognostische Indikatoren. Wurden Signalwege insgesamt betrachtet, hatten Aberrationen im NOTCH-Signalweg einen negativen und Veränderungen im JAK-STAT-Signalweg einen günstigen prognostischen Einfluss (Karube et al. 2018).

Karube et al. bringen auch chromosomale Veränderungen (Zugewinne in 5p15, 11q24, 12q14 sowie 12q15 und Verluste in 8q12) in Zusammenhang mit einer verminderten Rate an kompletter Remission (Karube et al. 2018). Chapuy et al. konnten in einer weiteren Studie aufzeigen, dass Zugewinne in 13q31.2/*miR-17-92* und 18p sowie der Verlust von 1q24.12 mit einem reduzierten Progressionsfreien- und/oder Gesamtüberleben assoziiert waren. (Chapuy et al. 2018).

Therapie

Das R-CHOP Regime stellt derzeit den Goldstandard in der Therapie des DLBCL, NOS dar. Allerdings sprechen ABC-DLBCL-Fälle signifikant schlechter auf die Behandlung mit R-CHOP an. Derzeit beeinflusst der COO-Subtyp die Therapieentscheidung (außerhalb von Studien) jedoch nicht, weil die dafür notwendige Diagnostik nicht flächendeckend angeboten werden kann. Mit dem Wissen um Gemeinsamkeiten und Unterschiede der beiden Subtypen könnten unter Umständen in Zukunft gerichtete Therapien eingesetzt werden, um die Behandlung des DLBCL, NOS zu verbessern.

Mögliche gerichtete Therapien für:



GCB- und ABC-DLBCL

Durch die hohe Frequenz an Aberrationen von *BCL2* und *BCL6* stellen diese in beiden Subtypen geeignete therapeutische Ziele für Inhibitoren dar (Pon et al. 2016, Pasqualucci et al. 2018). Während die Inhibition von *BCL6* Gegenstand präklinischer Forschung ist (Cerchetti et al. 2009, Cerchetti et al. 2010), sind zu dem *BCL2*-Inhibitor Venetoclax bereits Ergebnisse erster Phase-I-Studien zum Einsatz bei rekraktären/rezidierten nicht-Hodgkin-Lymphomen (**NHL**) verfügbar. Von den NHL-Patientengruppen zeigte die Gruppe der DLBCL-Patienten das geringste Gesamtansprechen. Dies war der Fall bei Venetoclax-Monotherapie (Gesamtansprechen von 18% verglichen mit bis zu 75% bei Patienten mit Mantelzelllymphom) (Davids et al. 2017) und auch in der Kombinationsgabe mit Bendamustin und Rituximab (de Vos et al. 2018). Hier lag das Gesamtansprechen mit 41% zwar deutlich höher als für die Monotherapie, jedoch deutlich unter dem Gesamtansprechen von 75% bei Patienten mit Follikulärem Lymphom bzw. von 100% bei Patienten mit Mantelzelllymphom (6 von 6 Patienten) (de Vos et al. 2018). Beide Studien unterschieden dabei nicht zwischen den COO-Subtypen (Davids et al. 2017, de Vos et al. 2018). Weitere Phase I/II Studien zur Venetoclax-Kombinationstherapie beim DLBCL befinden sich aktuell in der Durchführung oder Planung.

Fälle, in denen es zur Immunevasion durch Expression von PD1-Liganden kommt, könnten von PD:PD-L-Immuncheckpoint-Inhibitoren profitieren (Pasqualucci et al. 2018). Auch CD19 CAR-T-Zellen stellen eine therapeutische Option dar und richten sich gegen beide Subtypen. In ersten klinischen Studien zeigte sich ein partielles oder vollständiges Ansprechen bei 82% (63 von 77 DLBCL-Patienten) (Neelapu et al. 2017) bzw. 50% (7 von 14 Patienten, 6 von 7 Patienten dabei mit vollständigem Ansprechen) (Schuster et al. 2017).

Zusätzlich zu seinen immunmodulatorischen Eigenschaften bewirkt der Wirkstoff Lenalidomid indirekt eine verminderte Expression von *IRF4*, einem zentralen Faktor des NF- κ B-Signalweges (Lu et al. 2014, Kronke et al. 2014). Auf eine Monotherapie sprachen 19% (Wiernik et al. 2008) bzw. 28% (Witzig et al. 2011) der Patienten mit refraktärem oder rezidiertem DLBCL an. Interessanterweise profitieren, je nach therapeutischem Kontext, unterschiedliche Patienten-Subgruppen. Wurde Lenalidomid in einer Phase II Studie mit dem R-CHOP Regime bei neu diagnostiziertem DLBCL kombiniert, milderte dies den negativen prognostischen Einfluss des nicht-GCB-Subtyps (Nowakowski et al. 2015). Im Gegensatz dazu zeigten sich in einer Phase III Studie zum Einsatz von Lenalidomid als Erhaltungstherapie nach R-CHOP-Behandlung die stärksten Effekte gegenüber der Placebo-Kontrolle bei Patienten mit GCB-DLBCL (Thieblemont et al. 2017).

ABC-DLBCL

Die Abhängigkeit des ABC-Subtyps von einem konstitutiv aktivierten B-Zell-Rezeptor-Signalweg eröffnet ABC-DLBCL spezifische therapeutische Optionen. So ist z. B. die Bruton-Tyrosinkinase *BTK* eine zentrale Schnittstelle zwischen dem B-Zell-Rezeptor-Signalweg und dem nachgeschalteten NF- κ B-Signalweg. Der *BTK*-Inhibitor Ibrutinib, derzeit zur Behandlung von CLL, Mantelzelllymphom und Morbus Waldenström eingesetzt, wird in diesem Kontext evaluiert. Vorläufige Studien zum Einsatz von Ibrutinib beim DLBCL sind allerdings widersprüchlich. In der Ibrutinib-Monotherapie von refraktärem oder rezidiertem DLBCL sprachen in einer Phase II Studie 37% der ABC-DLBCL-Patienten an, aber lediglich 5% der Patienten mit GCB-DLBCL - in Übereinstimmung mit den zugrundeliegenden biologischen Charakteristika (Wilson et al. 2015). In zuvor unbehandeltem nicht-GCB-DLBCL bzw. ABC-DLBCL brachte die Kombination von Ibrutinib und R-CHOP gegenüber der Placebo-Kontrolle in der Gesamtgruppe keinen Vorteil im ereignisfreien Überleben. Lediglich die Subgruppe der unter 65-Jährigen profitierte im Gesamt-, ereignisfreien und progressionsfreien Überleben von der R-CHOP + Ibrutinib Kombinationstherapie (Younes et al. 2018). Insensitivität gegenüber Ibrutinib durch kompensatorische Mechanismen oder Mutationen *downstream* der *BTK* könnte ein Grund für die widersprüchlichen Beobachtungen sein (Herman 2018, Pon et al. 2016). Ideale therapeutische Ziele stellen Faktoren *upstream* der *BTK* dar, hierzu zählt z. B. die Tyrosinkinase *Src*, die sowohl dem NF- κ B als auch dem PI3K/AKT-Signalweg übergeordnet ist (Herman 2018). Klinische Studien zum Einsatz von Bortezomib, einem Proteasom-Inhibitor, lieferten widersprüchliche Daten (Dunleavy et al. 2009, Leonard et al. 2017).

GCB-DLBCL

Inhibitoren des PI3K- und des mTOR-Signalweges stellen beim GCB-DLBCL attraktive therapeutische Ziele dar. Everolimus, ein mTOR-Inhibitor, wurde in einer Phase II Studie für refraktäres/rezidiertes DLBCL evaluiert, wobei 38% der Patienten ein Ansprechen zeigten (Barnes et al. 2013). Insbesondere Fälle mit GCB-DLBCL könnten auch von epigenetischen Therapeutika profitieren (Pasqualucci et al. 2018).

Referenzen

Die zugehörigen Referenzen finden Sie hier:

<https://www.mll.com/erkrankungendiagnostik/reife-b-zellneoplasien/diffus-gross-zelliges-b-zelllymphom-dlbcl.html#referenze>