

# Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom

## Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

## **Herausgeber**

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und  
Medizinische Onkologie e.V.  
Alexanderplatz 1  
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0  
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

[info@dgho.de](mailto:info@dgho.de)  
[www.dgho.de](http://www.dgho.de)

## **Ansprechpartner**

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann  
Medizinischer Leiter

## **Quelle**

[www.onkopedia.com](http://www.onkopedia.com)

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Zusammenfassung</b>	<b>3</b>
<b>2 Grundlagen</b>	<b>3</b>
2.1 Definition und Basisinformationen	3
2.2 Epidemiologie	4
2.3 Pathogenese	4
<b>3 Klinisches Bild</b>	<b>4</b>
<b>4 Diagnose</b>	<b>4</b>
4.1 Gewebprobe	4
4.2 Stadieneinteilung	5
4.3 Laboruntersuchungen	6
4.4 Prognostische Faktoren	7
4.4.1 Internationaler Prognostischer Index (IPI)	7
4.4.2 Knochenmarkbefall	7
4.4.3 Bulk	7
4.4.4 Komorbiditäten	7
4.5 Differentialdiagnose	8
<b>5 Therapie</b>	<b>8</b>
5.1 Therapiestruktur	8
5.1.1 Erstlinie	9
5.1.1.1 Immunchemotherapie	9
5.1.1.2 Erhaltungstherapie	9
5.1.1.3 Bestrahlung	9
5.1.1.4 Ungeklärte Fragen im Bereich der Erstlinientherapie	10
5.1.1.4.1 Prognose-gesteuerte Therapie	10
5.1.1.4.2 Response-gesteuerte Therapie	10
5.1.1.4.3 Komplexe Therapieprotokolle	10
5.1.1.4.4 Rituximab-Dosierung und neue CD20-Antikörper	11
5.1.1.4.5 Vitamin D	11
5.1.2 Progress / Refraktärität / Rezidiv	11
5.1.2.1 Junge Patienten	11
5.1.2.2 Alte Patienten	12
5.2 Besondere Lymphome und klinische Situationen	12
5.2.1 Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (PMBL)	12
5.2.1.1 Allgemeines	12
5.2.1.2 Primärtherapie	12
5.2.1.3 Rezidivtherapie	13
5.2.2 Erstlinientherapie im Senium	13

5.2.3 Kontraindikation gegen Anthrazykline .....	13
5.2.4 Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion.....	13
5.2.5 Hodenlymphom .....	14
5.2.6 Zentralnervöse Manifestationen .....	14
5.2.7 Schwangerschaft und Fertilität .....	14
<b>6 Verlaufskontrolle und Nachsorge.....</b>	<b>15</b>
6.1 Verlaufskontrolle .....	15
6.1.1 Zwischenuntersuchung.....	15
6.1.2 Abschlussuntersuchung .....	15
6.2 Nachsorge.....	15
<b>9 Literatur .....</b>	<b>16</b>
<b>10 Aktive Studien.....</b>	<b>21</b>
<b>11 Therapieprotokolle .....</b>	<b>21</b>
<b>12 Zulassungsstatus .....</b>	<b>21</b>
<b>13 Links.....</b>	<b>22</b>
<b>14 Anschriften der Verfasser .....</b>	<b>22</b>
<b>15 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten .....</b>	<b>23</b>

# Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom

Hinweise zu COVID-19 finden Sie in der [COVID-19-Leitlinie](#)

**ICD-10:** C83.3

**Stand:** April 2021

## Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

**Autoren:** Georg Lenz, Björn Chapuy, Bertram Glaß, Felix Keil, Wolfram Klapper, Maike Nickelsen, Novak Urban, Heinz Schmidberger

**Vorherige Autoren:** Ulrich Dührsen, Michael A. Fridrik, Norbert Schmitz

## 1 Zusammenfassung

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom ist die häufigste Neoplasie des lymphatischen Systems. Es geht von reifen B-Zellen aus und führt unbehandelt rasch zum Tode. Charakteristisch sind rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen sowie Allgemeinsymptome (B-Symptomatik).

Die individuelle Prognose kann mit Hilfe des Internationalen Prognostischen Index (IPI) abgeschätzt werden.

Der Therapieanspruch ist kurativ. Die Erstlinientherapie erfolgt mit 6 - 8 Zyklen des R-CHOP-Protokolls. In frühen Stadien ist eine Reduktion der Therapiezyklen möglich. Der Stellenwert der Bestrahlung ist nicht endgültig geklärt. Weitere ungeklärte Fragen wie Prognose- oder Response-gesteuerte Therapie, der Wert intensiverer Therapieprotokolle oder die Wirksamkeit neuer Substanzen sind Gegenstand prospektiver klinischer Studien.

Die Heilungsrate von Patienten mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom liegt bei etwa 60 - 70%.

## 2 Grundlagen

### 2.1 Definition und Basisinformationen

Die aktuelle WHO-Klassifikation unterscheidet das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom, nicht weiter spezifiziert (NOS) von anderen reifzelligem aggressiven/blastischen B-Zell-Lymphomen [1]. Die in der WHO-Klassifikation genannten Subtypen aggressiver B-Zell-Lymphome werden ihrer Definition entsprechend über klinische Parameter (z. B. Lokalisation), histologische Eigenschaften, den Immunphänotyp, ihre charakteristische Assoziation zu infektiösen Agenzien oder ihre genetischen Aberrationen definiert und voneinander abgegrenzt. Innerhalb der Gruppe der diffusen großzelligem B-Zell-Lymphome, NOS können Varianten nach morphologischen Kriterien (centroblastisch, immunoblastisch, anaplastisch), nach der Genexpression (,germinal-center B-cell (GCB)-like', ,activated B-cell (ABC)-like'), nach immunhistochemischen Merkmalen (insbesondere CD5, CD30, MYC, BCL2, BCL6, GCB-like, non-GCB-like) und nach genetischen Anomalien (insbesondere Translokation von *MYC*-, *BCL2*- und/oder *BCL6*) unterschieden werden.

Andere großzellige B-Zell-Lymphome, die nach den gleichen Prinzipien wie das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom, NOS behandelt werden, umfassen das T-Zell/Histiozyten-reiche großzellige B-Zell-Lymphom, das primär kutane diffuse großzellige B-Zell-Lymphom der unteren Extremität (,leg type'), das Epstein-Barr-Virus-positive diffuse großzellige B-Zell-Lymphom, das pri-

mär mediastinale großzellige B-Zell-Lymphom, das intravaskuläre großzellige B-Zell-Lymphom, das plasmoblastische Lymphom und das follikuläre Lymphom Grad 3b. Seltenerer Formen großzelliger B-Zell-Lymphome sind der WHO-Klassifikation zu entnehmen [1]. Aggressive reifzellige B-Zell-Lymphome mit gleichzeitiger *MYC*- und *BCL2*- und/oder *BCL6*-Translokation (sog. ‚Double-Hit-‘ oder ‚Triple-Hit-Lymphome‘) werden als eigenständige Entität mit dem Namen ‚High-Grade B-Zell-Lymphom‘ vom diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom, NOS abgegrenzt [1].

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom des zentralen Nervensystems unterscheidet sich im Hinblick auf Biologie und Behandlung von den zuvor genannten Subtypen. Es wird daher hier nicht abgehandelt.

## 2.2 Epidemiologie

Die Inzidenz des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms beträgt ca. 7 Fälle pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Die Erkrankung ist bei Kaukasiern häufiger als bei Afrikanern oder Asiaten, Männer sind häufiger betroffen als Frauen [2].

## 2.3 Pathogenese

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom ist eine heterogene Erkrankung. Basierend auf Ähnlichkeiten mit der mutmaßlichen Ursprungszelle („cell of origin“, COO) lassen sich anhand der Genexpression die Untergruppen der keimzentrumsartigen („germinal center B-cell-like“, GCB) und aktivierten B-Zellen ähnlichen („activated B-cell-like“, ABC) diffusen großzelligen B-Zell-Lymphome unterscheiden [3]. Bei 10 - 15% der DLBCL gelingt eine eindeutige Zuordnung zu den genannten Subtypen nicht. Versuche, die mit Hilfe der Microarray- oder NanoString-Technologie identifizierten Genexpressionsmuster mit Hilfe einiger weniger immunhistochemischer Marker zu reproduzieren, zeigten insgesamt heterogene Ergebnisse [4]. Nachfolgestudien, die Sequenzierungs-Methoden der nächsten Generation („next generation sequencing“) eingesetzt haben, konnten weitere molekulare Subtypen identifizieren, die durch charakteristische genetische Alterationen (Mutationen, numerische Genkopiezahlveränderungen sowie Chromosomale Rearrangements) gekennzeichnet sind [5, 6]. Die Bedeutung der genetischen Klassifikationen für die Krankenversorgung ist unklar.

## 3 Klinisches Bild

Bei Diagnosestellung liegen in der Regel rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen vor. Die Symptomatik wird durch die Lokalisation der Manifestationen bestimmt. Bei 10 - 25 % besteht eine Knochenmarkinfiltration, die großzellig (konkordant) oder kleinzellig (diskordant) sein kann [1]. Ein Teil der Patienten leidet unter Fieber, Nachtschweiß und/oder Gewichtsabnahme (B-Symptome).

## 4 Diagnose

### 4.1 Gewebeprobe

Zur Diagnose ist eine ausreichend große Gewebeprobe, präferenziell als Entnahme des gesamten Lymphknotens, erforderlich, an der histologische, immunhistochemische, zytogenetische und molekulargenetische Untersuchungen durchgeführt werden. Da die Diagnosestellung oft schwierig ist, sollte eine Beurteilung durch einen erfahrenen Hämatopathologen angestrebt werden. Im Rezidiv sollte stets eine Rebiopsie angestrebt werden.

Anforderungen an die Routine-Diagnostik [7]

Bei Diagnosestellung muss eine histologische Analyse einer möglichst großen Gewebebiopsie erfolgen. Die Morphologie ist für die Diagnose und Abgrenzung von Differentialdiagnosen von besonderer Bedeutung. Wenn die Morphologie einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom entspricht, müssen die folgenden Analysen durchgeführt werden, um die Einteilung entsprechend der WHO-Klassifikation vornehmen zu können:

- Testung auf CD20-Expression und ggf. weiterer B-Zell-Marker, falls CD20 negativ ist, um die B-Zell-Natur der Blasten zu beweisen.
- Testung auf *MYC*-Translokationen, um entsprechend der WHO-Klassifikation eine Abgrenzung von ‚High-grade B-Zell-Lymphomen‘ vornehmen zu können. Die prognostische Relevanz von *MYC* Translokationen scheint vom Translokationspartner abhängig zu sein [8].
- Parallele Testung auf die Expression von *MYC* und *BCL2*: Bei Expression beider Marker liegt ein so genannter ‚double expressor‘ Status vor. Patienten mit ‚double expressor‘ Lymphom zeigten in retrospektiven Analysen eine schlechtere Prognose [9] Das Vorliegen eines ‚double expressor‘ Status hat momentan keine therapeutische Relevanz.
- Bestimmung des COO-Subtyps, wobei die Wahl der Methode freigestellt ist. Die COO-Subtypisierung hat derzeit keine klinische Relevanz, ist aber Bestandteil der WHO-Klassifikation.

## 4.2 Stadieneinteilung

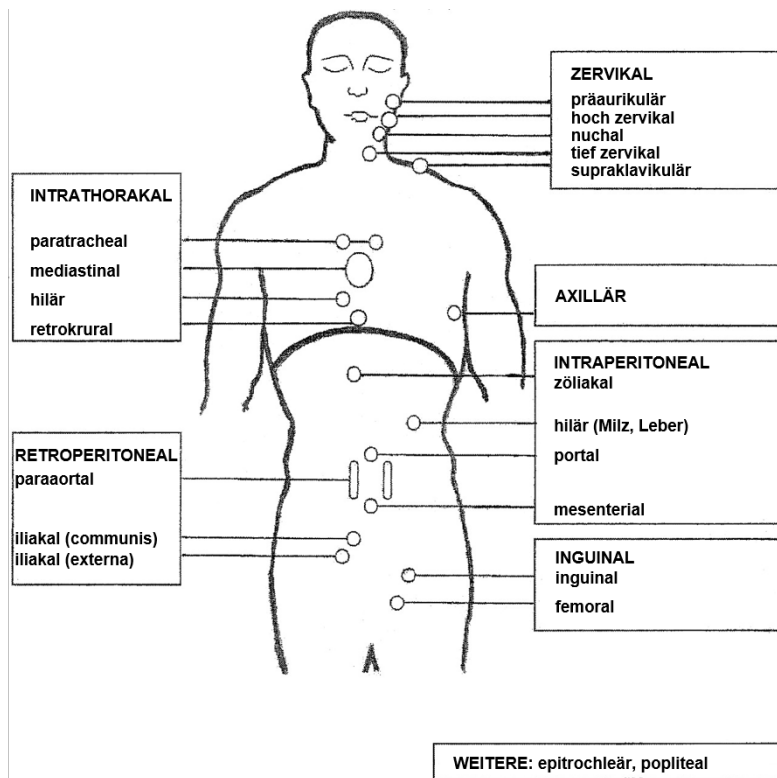
Zur Stadieneinteilung wird die Ann-Arbor-Klassifikation herangezogen [10] (Tabelle 1). Diese erfordert eine Anamnese (B-Symptome), eine körperliche Untersuchung (Tonsillen, Lymphknoten, Leber, Milz, Ergüsse, sicht- oder tastbare Raumforderungen), Computertomographien (CT) mit Kontrastmittel von Hals, Thorax und Abdomen und eine Knochenmarkbiopsie (einseitig; Aspiration und Trepanat von mindestens 2 cm Länge). Die Definition der Lymphknotenregionen ist in [Abbildung 1](#) dargestellt.

Die Detektion von Lymphommanifestationen gelingt am sichersten mit der Positronen-Emissionstomographie (PET) unter Verwendung des Tracers 18-Fluorodesoxyglukose (FDG). Die FDG-PET ist in der Ausbreitungsdiagnostik und der Evaluierung des Behandlungsergebnisses internationaler Standard [9]. Die Ausbreitungsdiagnostik erfolgt in der Regel mit Hilfe der Ganzkörper-PET/CT, in der pathologische Glukoseanreicherungen (PET-Komponente) anatomischen Strukturen (CT-Komponente) zugeordnet werden. Bei Verwendung der PET/CT wird das Ergebnis der Ausbreitungsdiagnostik mit Hilfe der auf der Ann Arbor-Klassifikation basierenden Lugano-Klassifikation beschrieben [11]. Das PET/CT kann bei Diagnose bezüglich Knochenmarkinfiltration und Staging zusätzliche Informationen liefern und führt in circa 20 % der Fälle zu einem so genannten ‚Upstaging‘. Das aktive metabolische Volumen ist bei Diagnose ein zusätzlicher prognostischer und prädiktiver Parameter.

**Tabelle 1: Ann-Arbor-Klassifikation [10]**

Stadium	Definition
I	Nodaler Befall in einer einzigen Lymphknotenregion
I <sub>E</sub>	Vorliegen eines einzigen extralymphatisch lokalisierten Herdes
II	Befall mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells
II <sub>E</sub>	Vorliegen eines einzigen extralymphatisch lokalisierten Herdes und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells
III	Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells
III <sub>E</sub>	Vorliegen eines einzigen extralymphatisch lokalisierten Herdes und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells
IV	Diffuser Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe (mehrere lokale Manifestationen in einer extranodalen Lokalisation sowie eine Beteiligung der Leber und/oder des Knochenmarks gelten als diffuser Befall)
Suffix S	Befall der Milz (gilt als Lymphknoten)
Zusatz A	Keine der unter B definierten Allgemeinsymptome
Zusatz B	Eines oder mehrere der folgenden drei Allgemeinsymptome: Nicht anderweitig erklärbares Fieber über 38° C, nicht anderweitig erklärbarer Nachtschweiß mit Wäschewechsel, nicht anderweitig erklärbarer Gewichtsverlust von mehr als 10 % des Körpergewichtes innerhalb von 6 Monaten

**Abbildung 1: Lymphknotenregionen**



### 4.3 Laboruntersuchungen

Die Laboruntersuchungen umfassen ein Blutbild mit Differentialblutbild sowie klinisch-chemische Untersuchungen zur Abschätzung der Leber- (Bilirubin, GOT, GPT, alkalische Phosphatase, Gamma-GT) und Nierenfunktion (Kreatinin). Die Lactatdehydrogenase (LDH) im Serum gibt Aufschluss über die Zellproliferation, die Harnsäure über den Zellzerfall. Im Hinblick auf therapiebedingte Komplikationen sollte das Herz untersucht werden (Elektrokardiogramm, Echokardio-



graphie). Weiterhin sollten bei allen Patienten vor Therapiebeginn eine Hepatitis- und HIV-Serologie durchgeführt werden.

## 4.4 Prognostische Faktoren

### 4.4.1 Internationaler Prognostischer Index (IPI)

Die Prognose kann mit Hilfe des **Internationalen Prognostischen Index** abgeschätzt werden, der die Faktoren **Alter** ( $\leq$  vs.  $>$  60 Jahre), **Allgemeinzustand** (ECOG 0 - 1 vs.  $\geq$  2), **Ann-Arbor-Stadium** (I, II vs. III, IV), **Befall extranodaler Organe** (0 - 1 vs.  $\geq$  2 extranodale Organe) und **LDH** ( $\leq$  vs.  $>$  obere Normgrenze) in günstiger vs. ungünstiger Ausprägung (0 vs. 1 Punkt) beinhaltet [12]. Anhand der Ausprägung werden **vier Risikogruppen** unterschieden: 0 - 1 Punkte: niedriges Risiko (Gesamtüberleben nach 3 Jahren: 91%); 2 Punkte: niedrig-intermediär (81%); 3 Punkte: hoch-intermediär (65%); 4 - 5 Punkte: hoch (59%).

Als **altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index** (aalPI) wird ein auf die Faktoren **Allgemeinzustand, Ann-Arbor-Stadium und LDH** reduzierter Prognose-Score bezeichnet, in dem die genannten vier Risikogruppen durch 0, 1, 2 oder 3 ungünstige Faktorausprägungen definiert sind. Im Gegensatz zum IPI erlaubt der aalPI eine Überlebensprognose unabhängig vom Alter.

Eine Weiterentwicklung des IPI ist der ‚National Comprehensive Cancer Network‘ (NCCN) IPI, in dem Alter und LDH-Aktivität in 4 bzw. 3 Subgruppen unterteilt und nur einige wenige Extranodalmanifestationen als Risikofaktoren gewertet werden [13]. Der NCCN-IPI trennt die Überlebenskurven der Risikogruppen besser als der ursprüngliche IPI. Aufgrund seiner Komplexität hat er sich bisher nicht allgemein durchgesetzt.

### 4.4.2 Knochenmarkbefall

Einer retrospektiven Untersuchung zufolge stellt die großzellige (konkordante) Knochenmarkinfiltration einen vom Internationalen Prognostischen Index unabhängigen Risikofaktor dar [14]. Dies gilt nicht für die kleinzellige (diskordante) Infiltration, die möglicherweise Ausdruck einer indolenten Lymphomkomponente ist. Bei diskordanter Knochenmarkinfiltration können sich Rezidive als aggressives oder indolentes Lymphom manifestieren. Das progressionsfreie Überleben von Patienten mit diskordanter Infiltration ist gegenüber Patienten ohne Knochenmarkbeteiligung verkürzt, die Gesamtüberlebenszeit unterscheidet sich jedoch nicht [14].

### 4.4.3 Bulk

Eine sehr große Lymphommanifestation stellt einen vom Internationalen Prognostischen Index unabhängigen Risikofaktor dar [15]. Die in Deutschland gängige Definition eines ‚Bulk‘ ist ein Durchmesser  $\geq 7,5$  cm [16]. In einigen Ländern wird ein Durchmesser  $\geq 10$  cm gefordert.

### 4.4.4 Komorbiditäten

Ein Assessment der Komorbiditäten sollte immer vor Therapiebeginn erstellt werden. Hier bieten sich sowohl der ‚Charlson Komorbidität-Score‘, als auch der ‚Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index‘ (HCT-CI) an, wobei der HCT-CI bezüglich kardiovaskulärer und nephrologischer Komorbiditäten genauer ist. Beide ‚Scores‘ sind prädiktive und prognostische Faktoren. Zusätzlich kann bei einer späteren Intensivierung einer Therapie bei Rezidiv oder Refraktärität ein Vergleich der Komorbiditäten bei Diagnose und im Rezidiv für Therapieentscheidung hilfreich sein [17, 18].

## 4.5 Differentialdiagnose

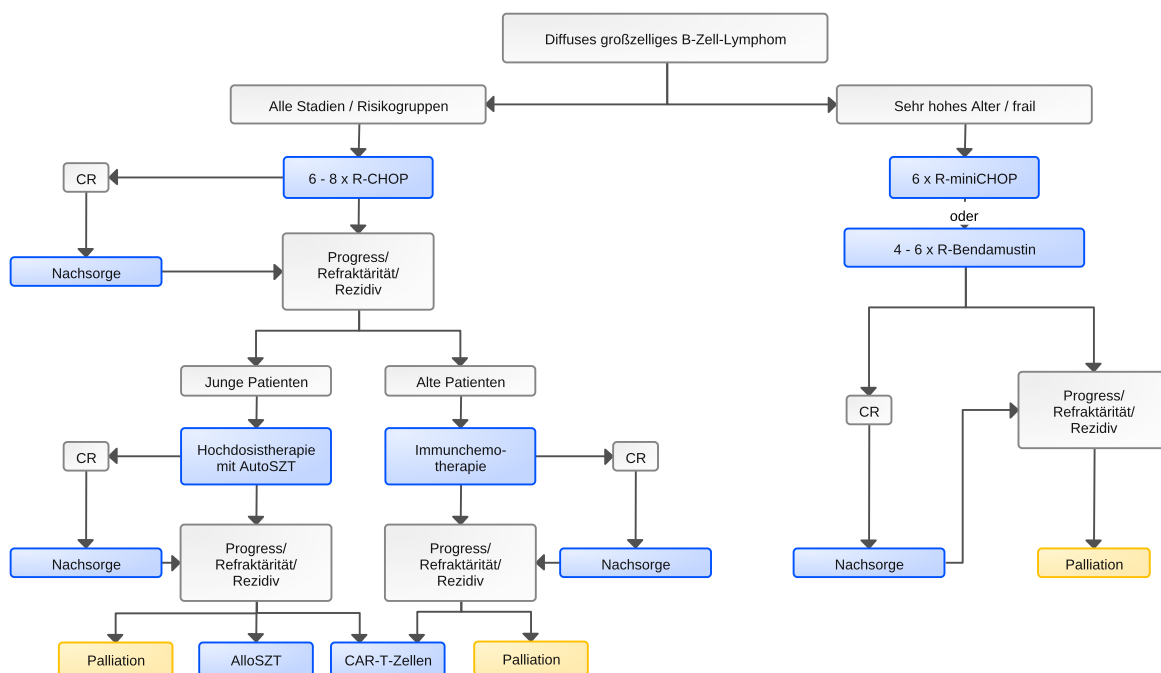
Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom mit seinen Varianten und Subtypen und die dem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom verwandten Erkrankungen müssen von Lymphomen unterschieden werden, die sich ähnlich manifestieren, jedoch nach anderen Prinzipien behandelt werden. Hierzu gehören u.a. das Hodgkin-, Burkitt- und Mantelzell-Lymphom sowie die peripheren T-Zell-Lymphome. Die histologische Differenzierung des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms von anderen aggressiven B-Zell-Lymphomen erfolgt anhand der WHO-Klassifikation [1, 7].

## 5 Therapie

### 5.1 Therapiestruktur

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom und die ihm verwandten Entitäten sind prinzipiell heilbare, unbehandelt jedoch rasch tödlich verlaufende Erkrankungen. Die Indikation zur Therapie ergibt sich aus der Diagnose. Die Behandlung erfolgt in kurativer Intention, sofern Komorbiditäten oder andere Umstände einem kurativen Konzept nicht im Wege stehen. Die Therapiestruktur ist in [Abbildung 2](#) zusammengefasst.

**Abbildung 2: Therapiestruktur bei Patienten mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom**



Da die Chemotherapie Infertilität nach sich ziehen kann, sollten die Patienten vor Behandlungsbeginn über fertilitätserhaltende Maßnahmen aufgeklärt werden. Zur Verbesserung der Therapie sollten Patienten mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom im Rahmen prospektiver Studien behandelt werden. Die folgenden Ausführungen stellen den derzeitigen Therapiestandard dar, der den Studien zugrunde liegt.

## 5.1.1 Erstlinie

### 5.1.1.1 Immunchemotherapie

Die Erstlinientherapie erfolgt prinzipiell mit 6 - 8 Zyklen des CHOP-Protokolls und 8 Gaben Rituximab (**R-CHOP**-Protokoll) [19- 21]. Das CHOP-Protokoll ist komplexeren Therapieregimen bei besserer Verträglichkeit ebenbürtig [22]. Durch Hinzunahme von Rituximab konnten die Behandlungsergebnisse in allen untersuchten Subgruppen verbessert werden [19- 23]. In randomisierten Studien wurden zwei Varianten des R-CHOP-Protokolls, die im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben vergleichbare Ergebnisse liefern getestet [19- 21]: 8 Zyklen in 21-tägigen Intervallen oder 6 Zyklen in 14-tägigen Intervallen gefolgt von 2 zusätzlichen Gaben Rituximab. Die letztgenannte Variante erfordert die Gabe von G-CSF. Die 14-tägige R-CHOP-Variante geht mit einer geringeren kumulativen Zytostatikadosis und einer kürzeren Gesamttherapiedauer einher. Unterschiedliche Analysen zeigten, dass 6 Zyklen in 21-tägigen Intervallen 8 Zyklen R-CHOP nicht unterlegen sind [24]. 6 Zyklen R-CHOP-21 stellen entsprechend den internationalen Standard dar. Bei Patienten ohne IPI-Risikofaktor kann die Therapie auf 4 Zyklen R-CHOP mit 2 zusätzlichen Gaben Rituximab reduziert werden, ohne dass sich ihre Wirksamkeit verschlechtert [23]. Bei jüngeren Hochstrisiko-Patienten können intensivierte Protokolle eingesetzt werden (siehe Kapitel 5.1.1.4).

### 5.1.1.2 Erhaltungstherapie

Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab ist beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom nicht indiziert, da sie die Behandlungsergebnisse nicht verbessert. Ebenso führten Erhaltungstherapien mit anderen Substanzen wie z.B. mit Lenalidomid zu keiner Verbesserung des Gesamtüberlebens.

### 5.1.1.3 Bestrahlung

Die Stellung der Strahlentherapie ist im Behandlungskonzept diffuser großzelliger B-Zell-Lymphome nicht durch randomisierte Studien abgesichert. Historisch hat sich die Radiotherapie von der alleinigen kurativen Therapiemodalität zur konsolidierenden Therapie im Sinne einer „Involved Field“ Bestrahlung nach abgeschlossener Chemotherapie entwickelt. Aktuell wird die Indikation zur konsolidierenden Radiotherapie durch eine PET Untersuchung nach abgeschlossener Chemotherapie gesteuert. Die früher übliche „Involved Field“ Behandlung von anatomischen Regionen wurde durch die „Involved Site“ Bestrahlung des Initialbefalls abgelöst [25].

In den lokalisierten Stadien (I, II) aggressiver Lymphome ergab sich in randomisierten Studien durch die konsolidierende Strahlentherapie ein verbessertes rezidivfreies Überleben, jedoch kein verbessertes Gesamtüberleben [26, 27]. In den fortgeschrittenen Stadien hingegen führte die Bestrahlung von PET positiven Resttumoren bei initialen ‚Bulk-Läsionen‘ ( $\geq 7,5$  cm) zu einer signifikanten Verbesserung des rezidivfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens [16]. Retrospektive Untersuchungen legen nahe, dass dies auch für die Bestrahlung von Skelettmanifestationen gilt.

Das o.g. Vorgehen einer konsolidierenden Strahlentherapie zur Behandlung PET-positiver Restmanifestationen hat Eingang in zahlreiche Leitlinien gefunden. Mit einer Ausnahme ist dieses Vorgehen nicht durch prospektive randomisierte Studien abgedeckt, sondern basiert auf retrospektiven Analysen mit historischen Kontrollen [28- 30]. Eine generelle Radiotherapie von initialen Lymphommanifestationen, wie sie früher als „Involved Field“ empfohlen wurde, ist nicht mehr zu empfehlen [31].

#### 5.1.1.4 Ungeklärte Fragen im Bereich der Erstlinientherapie

##### 5.1.1.4.1 Prognose-gesteuerte Therapie

Inwiefern Patienten mit aggressiven Lymphomen, die sich hinsichtlich Ausbreitungsstadium, IPI-Score, Geneexpression oder genetischem Subtyp unterscheiden, von einer veränderten Therapie profitieren, ist nicht bekannt. Die bisher zu dieser Frage durchgeführten randomisierten Studien verliefen negativ. Bei ‚Double-Hit-Lymphomen‘ führten intensivere Therapieprotokolle (z.B. DA-EPOCH-R, Burkitt-Protokolle) in retrospektiven Studien zu längeren progressionsfreien Überlebenszeiten als R-CHOP, das Gesamtüberleben unterschied sich jedoch nicht [32]. Insofern ist die Frage, ob Patienten mit einem ‚Double-Hit-Lymphom‘ von einer Therapieintensivierung profitieren momentan ungeklärt.

##### 5.1.1.4.2 Response-gesteuerte Therapie

Ob und unter welchen Bedingungen das Ergebnis des Zwischenstaging die weitere Therapiestrategie beeinflussen sollte, ist nicht bekannt. Die nach 2 Zyklen R-CHOP durchgeführte Interim-PET war in einer randomisierten Studie zwar von prognostischer Bedeutung, bei Vorliegen eines ungünstigen Interim-PET-Befundes führte eine Intensivierung der Behandlung aber nicht zu einer Therapieverbesserung gegenüber R-CHOP [22].

##### 5.1.1.4.3 Komplexe Therapieprotokolle

Bei Patienten unterhalb des 60. Lebensjahres mit intermediärer Prognose (aaIPI 1) erwies sich das **R-ACVBP**-Protokoll dem R-CHOP-Protokoll signifikant überlegen [33]. Der Therapieansatz ähnelt dem bei der akuten lymphatischen Leukämie üblichen Vorgehen, indem auf eine Induktion mit 4 Zyklen einer dosisintensivierten R-CHOP-Variante eine Konsolidierung mit 2 Zyklen hochdosiertem Methotrexat, 4 Zyklen Rituximab/Ifosfamid/Etoposid und 2 Zyklen Cytarabin folgt. Bei jungen Patienten mit ungünstiger Prognose (aaIPI 2 oder 3) war R-ACVBP R-CHOP in einer randomisierten, Interim-PET-gesteuerten Studie nicht überlegen [34]. Wegen der bei älteren Patienten erhöhten Toxizität hat sich das R-ACVBP-Protokoll nicht allgemein durchgesetzt. Bei Patienten mit hohem Risiko eines zentralnervösen Rückfalls könnte das Protokoll Vorteile bieten, weil zentralnervöse Rezidive im Vergleich zu R-CHOP seltener auftreten [35].

Der Zusatz von Etoposid (100 mg/m<sup>2</sup> Tag 1 - 3) zum CHOP-Protokoll führte in der Prä-Rituximab-Ära bei jungen Patienten mit guter Prognose zu einer Verbesserung des ereignisfreien Überlebens [36]. Nach Hinzunahme von Rituximab waren die Ergebnisse von CHOP und CHOEP dagegen vergleichbar [20]. Bei jungen Patienten mit ungünstiger Prognose wurden mit dem **R-CHOEP**-Protokoll unerwartet gute Ergebnisse erzielt [37]. Möglicherweise profitieren prognostisch ungünstige Lymphome auch unter Rituximab vom Zusatz von Etoposid.

Das komplexe **B-ALL/NHL-Protokoll** der Deutschen ALL-Studiengruppe beinhaltet zusätzlich zu den im CHOP-Protokoll enthaltenen Alkylanzien, Anthrazyklinen, Vincaalkaloiden und Kortikosteroiden die liquorgängigen Substanzen Methotrexat, Cytarabin und Etoposid [38]. Gegenüber dem CHOP-Protokoll zeichnet es sich durch höhere Toxizität (insbesondere Mukositis) bei vergleichbarer Therapie-assoziiierter Mortalität aus. Bei schlechtem Ansprechen auf die ersten beiden R-CHOP-Zyklen ergab ein Wechsel auf das B-ALL/NHL-Protokoll unter randomisierten Bedingungen keinen Vorteil gegenüber einer Fortführung von R-CHOP [22]. Insofern gibt es

keine klare Evidenz für den Einsatz des B-ALL/NHL-Protokolls bei Patienten mit diffusem großzelligen B-Zell Lymphom.

Angesichts der Bedeutung der **Hochdosistherapie** mit autologer Blutstammzelltransplantation bei Patienten mit Lymphomrezidiven wurden zahlreiche Versuche unternommen, das Verfahren konsolidierend auch in der Primärtherapie einzusetzen. Insgesamt konnten keine Vorteile aufgezeigt werden, in einigen Subgruppen waren die Ergebnisse widersprüchlich [39]. Außerhalb klinischer Studien ist eine konsolidierende Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation als Konzept für die Erstlinientherapie nicht zu empfehlen.

#### **5.1.1.4.4 Rituximab-Dosierung und neue CD20-Antikörper**

In einer retrospektiven Studie profitierten Männer vom Zusatz von Rituximab zum CHOP-Protokoll weniger als Frauen. Ursache scheint eine raschere Rituximab-Clearance zu sein [40]. Durch eine Steigerung der Rituximab-Einzeldosis von 375 mg/m<sup>2</sup> auf 500 mg/m<sup>2</sup> konnte das progressionsfreie Überleben bei Männern gegenüber einer historischen Kontrolle verbessert werden [41]. In einem zweiten historischen Vergleich wurde durch zeitliche Umstellung der Rituximab-Gaben eine Verbesserung der Therapieergebnisse bei älteren Patienten erreicht [42]. Diesen Beobachtungen stehen Ergebnisse prospektiver Studien [22, 43] und retrospektiver Vergleiche entgegen, die keinen Überlebensvorteil durch weitere Rituximab-Gaben zeigten. Allgemein anerkannte Empfehlungen zur Optimierung des Einsatzes von Rituximab liegen nicht vor.

Neue CD20-Antikörper wie Obinutuzumab [44] oder Ofatumumab [45] konnten in randomisierten Studien die beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom mit Rituximab erzielten Behandlungsergebnisse nicht verbessern.

#### **5.1.1.4.5 Vitamin D**

Retrospektive Daten suggerierten, dass Patienten mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom und einer unter dem Normbereich liegenden Vitamin-D-Serumkonzentration einen ungünstigeren Krankheitsverlauf als Patienten mit normaler Vitamin-D-Konzentration aufweisen würden [46]. Ob das Behandlungsergebnis durch Vitamin-D-Zufuhr verbessert werden kann, ist nicht bekannt.

### **5.1.2 Progress / Refraktärität / Rezidiv**

#### **5.1.2.1 Junge Patienten**

Als Standardtherapie für Rezidive gilt bei Patienten unterhalb des 60. Lebensjahr aber auch bei älteren Patienten ohne Therapie-limitierende Komorbiditäten eine konventionelle Salvage-Therapie gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation [47]. Befriedigende Behandlungsergebnisse sind allerdings nur dann zu erwarten, wenn das Rezidiv auf die konventionell dosierte Induktionstherapie anspricht. Bei einem Intervall zwischen Primärdiagnose und Rezidiv < 12 Monate ist dies nur selten der Fall. Als Induktionstherapie erwiesen sich 3 Zyklen des R-DHAP- bzw. R-ICE-Protokolls als gleichwertig [48]. Alternativ bietet sich das R-GDP-Protokoll an, das dem R-DHAP-Protokoll bei besserer Verträglichkeit ebenbürtig ist [49]. Für die Hochdosistherapie wird meist das BEAM-Protokoll verwendet [48]. Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab ist nicht indiziert.

Ab dem 2. Rezidiv stehen CAR-T-Zell Behandlungen zur Verfügung. Momentan sind zur Behandlung von Patienten mit mindestens 2 Vortherapien zwei CAR T-Zell Produkte zugelassen und in dieser Situation derzeitiger Standard (Axicabtagen-Ciloleucl und Tisagenlecleucl) [50, 51]. Die Indikation besteht entsprechend den Zulassungsstudien für Patienten mit einem rezidivierten/refraktären diffusen großzelligen B-Zell Lymphom, einem primären mediastinalen B-Zell Lymphom bzw. einem transformierten follikulären Lymphom. Patienten mit chemorefraktärer Erkrankung, kurzem Intervall zwischen Primärdiagnose und Rezidiv oder Rückfall nach Hochdosis-therapie sind alternativ Kandidaten für eine allogene Transplantation [52, 53]. Aktuell ist unklar, ob eine CAR T-Zell Therapie einer allogenen Stammzelltransplantation überlegen ist.

### **5.1.2.2 Alte Patienten**

Bei Patienten, die aufgrund ihres Alters oder ihrer Komorbidität für eine autologe oder allogene Blutstammzelltransplantation bzw. eine CAR T-Zell-Therapie nicht in Frage kommen, ist das Behandlungsziel häufig palliativ. Ein kuratives Therapiekonzept erscheint möglich, wenn das Intervall zwischen der Primärdiagnose und dem Rezidiv lang ist und die Erkrankung auf die erneute Immunchemotherapie anspricht. Neben dem R-GemOx-Regime [54] können auch intensivere Chemotherapie-Regime wie R-DHAP- oder R-ICE-Protokoll [48] eingesetzt werden. Weiterhin ist die Kombination von Rituximab, Bendamustin mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatuzumab-Vedotin (Pola-BR) bei Patienten im 1. Rezidiv eines diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen, zugelassen. Die Zulassungsstudie für Pola-BR zeigte im Vergleich zu Rituximab und Bendamustin eine signifikante Verbesserung der Ansprechraten, des progressions-freien und des Gesamtüberlebens [55]. Bei Patienten ab dem 2. Rezidiv sollte immer die Möglichkeit einer Behandlung mit CAR-T-Zellen geprüft werden.

## **5.2 Besondere Lymphome und klinische Situationen**

### **5.2.1 Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (PMBL)**

#### **5.2.1.1 Allgemeines.**

Das primär mediastinale großzellige B-Zell-Lymphom (PMBL) macht etwa 2-4 % aller Lymphome aus und wird aufgrund unterschiedlicher klinischer und pathologischer Eigenschaften von der WHO als unabhängige Entität klassifiziert [1]. Dabei weist das PMBL hinsichtlich der molekularen Pathogenese Übereinstimmungen mit dem klassischen Hodgkin-Lymphom auf (z. B. eine konstitutive Aktivierung des NF- $\kappa$ B- und des JAK/STAT-Signalweges sowie eine PD-1-vermittelte Immunevasion). PMBLs treten vor allem bei jungen Frauen (medianes Alter etwa 35 Jahre) auf. Patienten mit PMBL präsentieren sich häufig mit Symptomen einer oberen Einflusstauung oder Atemwegskompression, ausgehend von dem lokal invasiven Wachstum der mediastinalen Raumforderung.

#### **5.2.1.2 Primärtherapie**

Patienten mit PMBL werden häufig mit den gleichen Protokollen behandelt, wie Patienten mit DLBCL. Diese Protokolle erzielen sehr hohe Heilungsraten [56, 57]. Anders als beim DLBCL ist derzeit jedoch das optimale Chemotherapie-Regime zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit PMBL nicht endgültig geklärt und entsprechend existieren gegenwärtig zwei angewandte Optionen: R-CHOP und DA-EPOCH-R. Das DA-EPOCH-R-Protokoll, welches die gleichen Substanzen wie das R-CHOEP-Protokoll enthält, sich jedoch in der Applikationsweise (96-stündige Dauerinfusion von Etoposid, Vincristin und Doxorubicin) und einer Anpassung der Zytostatikadosen an den

Granulozyten- und Thrombozytennadir des vorhergehenden Zyklus, unterscheidet, erzielte in einer einarmigen Studie ein Gesamtüberleben nach 5 Jahren von 97% (95%CI 81-99) [57].

Mehrheitlich erhielten die im Rahmen klinischer Auswertungen behandelte PMBL Patienten nach erfolgter Erstlinientherapie eine konsolidierende ‚involved field‘ Bestrahlung eines Resttumors. Gerade vor dem Hinblick exzellenter Überlebensdaten existiert bei der jungen Population der Wunsch einer Vermeidung unerwünschter Spätfolgen, daher wird der breite Einsatz der Strahlentherapie in der Erstlinienbehandlung des PMBL kontrovers diskutiert. Häufig ist diese Diskussion eng mit der Wahl des Chemotherapie-Regimes verknüpft, da in der Phase-II Studie DA-EPOCH-R in der Regel ohne nachfolgende Strahlentherapie vergleichbare Überlebensdaten erreicht werden konnten, wie nach R-CHOP mit Bestrahlung. Methodisch bedingt lässt jedoch diese einarmige Phase-II Studie nicht den Rückschluss zu, ob nach der dabei geprüften Chemotherapie auf eine Strahlentherapie verzichtet werden kann.

### **5.2.1.3 Rezidivtherapie**

Aufgrund der hohen Effektivität der Erstlinientherapie gibt es nur eine geringe Anzahl an primär refraktären oder rezidierten Patienten, was die systematische Erarbeitung einer optimalen Therapie im Rezidiv oder bei Refraktärität erschwert. Patienten, bei denen eine refraktäre Erkrankung oder ein Rezidiv auftritt, werden analog den Empfehlungen zum r/r DLBCL behandelt (siehe Abschnitt 6.1.2).

### **5.2.2 Erstlinientherapie im Senium**

Bei sehr alten Patienten (> 80 Jahre) kann das R-CHOP-Protokoll in seiner ursprünglichen Form oft nicht ohne größere Risiken angewendet werden. Hier bietet sich das R-miniCHOP-Protokoll an (progressionsfreies Überleben nach 2 Jahren ca. 45 %) [58]. Alternativ kann bei sehr alten Patienten Rituximab und Bendamustin appliziert werden (Abbildung 2) [59].

### **5.2.3 Kontraindikation gegen Anthrazykline**

Bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz oder ausgiebiger Anthrazyklinvorbehandlung kann das im R-CHOP-Protokoll enthaltene Doxorubicin nicht ohne größere Risiken eingesetzt werden. Als Anthrazyklin-freie Alternative bietet sich der Ersatz von Doxorubicin durch Etoposid an (50 mg/m<sup>2</sup> i.v. Tag 1, 100 mg/m<sup>2</sup> p.o. Tag 2 und 3). Als Hinweis auf seine kurative Potenz wird unter R-CEOP ähnlich wie unter R-CHOP ein Plateau in der Überlebenskurve beobachtet. Unter liposomalem Doxorubicin erreichen sensitive Herzinsuffizienzmarker (Ejektionsfraktion, NT-proBNP) seltener pathologische Werte als unter nativem Doxorubicin. Eine klinisch manifeste Herzinsuffizienz entwickelt sich allerdings unter beiden Doxorubicin-Präparationen selten und mit vergleichbarer Häufigkeit [60]. Explizit an einer Population mit kardialer Morbidität inklusive Herzinsuffizienz und koronarer Herzerkrankung untersucht ist R-GCVP (Gemcitabin anstelle von Doxorubicin): es resultierte bei älteren Patienten eine Ansprechrates von 61.3 % und ein 2-Jahres progressionsfreies-Überleben von 49.8 % [61].

### **5.2.4 Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion**

Da die aktiven Metaboliten der im R-CHOP-Protokoll enthaltenen Substanzen überwiegend nicht renal eliminiert werden, kann das Protokoll in der Regel auch bei eingeschränkter Nierenfunktion appliziert werden. Bei eingeschränkter Leberfunktion kumulieren die hepatisch eliminierten Substanzen Doxorubicin und Vincristin. Sie sollten daher bei fortgeschrittener Leberfunktionsstörung oder Gallenwegsobstruktion nicht eingesetzt werden. Wenn die Funktionsstörung lymphombedingt ist, kann sie oft durch ein oder zwei Zyklen einer Doxorubicin- und Vincristin-



freien Chemoimmuntherapie rückgängig gemacht werden (z. B. Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> Tag 1; Cyclophosphamid 200 mg/m<sup>2</sup> Tag 1 - 5; Etoposid 100 mg/m<sup>2</sup> Tag 1 - 3; Prednison 100 mg Tag 1 - 5; Modifikation der Cyclophosphamid- und Etoposid-Behandlung nach klinischem Zustand).

### 5.2.5 Hodenlymphom

Das Hodenlymphom zeichnet sich durch Rezidive im zentralen Nervensystem und kontralateralen Hoden aus. Aufgrund retrospektiver Daten werden zusätzlich zur Standardtherapie eine ZNS-Prophylaxe (siehe nächster Abschnitt) und eine Bestrahlung des kontralateralen Hodens mit 30 Gray empfohlen [62].

### 5.2.6 Zentralnervöse Manifestationen

Unter einer Primärtherapie mit R-CHOP kommt es bei 2 - 5 % der Patienten mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom zu einem Krankheitsrückfall im zentralen Nervensystem (ZNS) [63].

Da zentralnervöse Rezidive selten sind, wird eine generelle ZNS-Prophylaxe nicht empfohlen. Zur Identifizierung von Patienten mit hohem Risiko eines zentralnervösen Rezidivs eignet sich der ‚ZNS-IPI‘, der aus den 5 Faktoren des IPI und einem Befall von Nieren und/oder Nebennieren besteht [64]. Bei 0 - 1 Risikofaktoren beträgt das Risiko eines ZNS-Rezidivs < 1 %, bei 2 - 3 Risikofaktoren 3 % und bei 4 - 6 Risikofaktoren 10 %. In den Hochrisikogruppen bietet sich eine gezielte Diagnostik (Magnetresonanztomographie des zentralen Nervensystems, FACS-Analyse des Liquors) an. Die Integration von molekularen Markern in den ‚ZNS-IPI‘ zeigte, dass Patienten mit einem hohen ‚ZNS-IPI‘ sowie einem ABC bzw. einem unklassifizierbaren molekularen Subtyp ein über 15 %-iges Risiko eines zentralnervösen Rezidivs aufweisen [65]. Für eine medikamentöse ZNS-Prophylaxe z.B. mit hochdosiertem Methotrexat gibt es aktuell keine eindeutige Evidenz. Eine intrathekale Prophylaxe ist nicht indiziert.

Patienten mit parallel systemischer und zentralnervöser Beteiligung bei Diagnose sollten mit Therapieprotokollen behandelt werden, die sowohl den peripheren als auch den zentralnervösen Lymphomanteil erreichen. Hier kommen unterschiedliche intensive Protokolle mit Einsatz unterschiedlicher Therapieelemente und falls möglich einer autologen Stammzelltransplantation zum Einsatz [66]. Analog zu den primären ZNS Lymphomen sollten ZNS-gängige Substanzen eingesetzt werden.

### 5.2.7 Schwangerschaft und Fertilität

Bei Auftreten eines aggressiven Lymphoms im ersten Trimenon wird ein Schwangerschaftsabbruch empfohlen, da eine in der Phase der Organogenese durchgeführte Chemotherapie ein hohes Risiko für Missbildungen mit sich bringt. Im zweiten und dritten Trimenon ist das Risiko gering. Als Standardtherapieschema eignet sich das R-CHOP-Protokoll. Antimetabolite (z.B. Methotrexat) dürfen wegen des Risikos fetaler ZNS-Schäden nicht verwendet werden. Bei Auftreten des Lymphoms in der Spätschwangerschaft und wenig aggressivem Verlauf kann die Behandlung auf einen Zeitpunkt nach der Geburt verschoben werden.

In einer retrospektiven Studie zeigte sich kein Nachteil für die Mutter, wenn die Behandlung des Lymphoms erst nach der Entbindung begonnen wurde, und ein nur geringes Risiko für den Fötus, wenn die Therapie im zweiten oder dritten Trimenon durchgeführt wurde (Rate an Totgeburten und Missbildungen etwa 5 %) [67]. Frühgeburtlichkeit beeinträchtigt die kognitive Entwicklung des Kindes. Die Indikation zur vorzeitigen Entbindung sollte daher streng gestellt werden.



Infertilität wird in erster Linie durch Alkylanzien und Bestrahlung im Beckenbereich ausgelöst. Bei einem Teil mit dem CHOP-Protokoll behandelter Männer kommt es innerhalb von 5 bis 7 Jahren zu einer Erholung der Spermatogenese [68]. Da dies im Einzelfall nicht vorhersehbar ist, sollte bei Kinderwunsch vor der Chemotherapie eine Samenkonservierung erfolgen. Bei Frauen kommt es im Anschluss an eine Behandlung mit CHOP nur selten zu bleibender Amenorrhoe [69]. Häufig ist dagegen eine Verminderung der Ovarialreserve mit vorzeitiger Menopause (letzter Menstruationszyklus vor dem 40. Lebensjahr). Das zeitliche Fenster für die Erfüllung eines Kinderwunsches ist insbesondere für Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Chemotherapie das 30. Lebensjahr überschritten haben, kurz [69].

## **6 Verlaufskontrolle und Nachsorge**

### **6.1 Verlaufskontrolle**

#### **6.1.1 Zwischenuntersuchung**

Während der Erstlinien- oder Rezidivtherapie wird in der Regel eine Zwischenuntersuchung durchgeführt, deren Ziel die Bestätigung einer potentiell erfolgreichen Behandlungsstrategie ist. Zu welchem Zeitpunkt und mit welcher Methode die Erhebung der Zwischenbilanz zu erfolgen hat und welches Ausmaß an Tumorreduktion für eine Fortführung der Therapie zu fordern ist, wurde nicht definiert [11]. Meist wird das Zwischenstaging nach Durchlaufen eines Drittels oder der Hälfte des Therapieprotokolls unter Verwendung der Computertomographie durchgeführt. Interim-PET/CT Untersuchungen sind bei persistierender Positivität ein prognostischer Parameter [22]. Aktuell ist der Wert einer PET/CT-getriggerten therapeutischen Intensivierung noch unklar.

#### **6.1.2 Abschlussuntersuchung**

Nach internationalem Standard erfolgt die Evaluation des Therapieergebnisses 6 - 8 Wochen nach Therapieende mit Hilfe der PET/CT, mit der die Response-Kategorien komplette Remission (keine FDG-Anreicherung), partielle Remission (residuelle FDG-Anreicherung mit Rückgang der Tumormasse um mindestens 50 %), ‚stable disease‘ (residuelle FDG-Anreicherung mit Rückgang der Tumormasse um weniger als 50 %) und ‚progressive disease‘ (residuelle FDG-Anreicherung mit Zunahme der Masse einer oder mehrerer Lymphommanifestationen) unterschieden werden [11]. Zur Quantifizierung des metabolischen Ansprechens wird die Deauville-Klassifikation herangezogen. Die Deauville-Stadien 1 - 2 (FDG-Aktivität residueller Herde  $\leq$  Leberaktivität) gelten in der Regel als komplette metabolische Remission, die Deauville-Stadien 4 und 5 (Restaktivität  $>$  Leberaktivität) als persistierendes vitales Lymphom. Die Wertung von Deauville 3 ist bei den aggressiven NHL noch umstritten. Aussagefähigkeit von Interims-PET Untersuchungen nach 3 Zyklen Chemotherapie versus PET Untersuchungen nach Abschluss der Chemotherapie sowie die prognostische Bedeutung des sog. „metabolic tumor volume“ sind Gegenstand von laufenden Studien. Bei Verzicht auf die Positronen-Emissionstomographie wird das Therapieergebnis computertomographisch anhand der Größe residueller Raumforderungen definiert. Die Feststellung einer kompletten Remission erfordert das Fehlen jeglicher residueller Raumforderungen. Einzelheiten der im Einzelfall schwierigen Response-Bewertung sind der Originalliteratur zu entnehmen [11].

### **6.2 Nachsorge**

Die Nachsorge dient der Unterstützung bei der Wiedereingliederung in Familie, Beruf und Gesellschaft, der Erkennung von Krankheitsrückfällen und der Erkennung und Minimierung von Langzeitkomplikationen, insbesondere Infertilität, Zweitmalignomen und kardiovaskulären Stö-

rungen. Nach den modifizierten Cotswolds-Empfehlungen erfolgt die Nachsorge in den ersten beiden Jahren nach Ende der Therapie in vierteljährlichen, in den darauffolgenden drei Jahren in halbjährlichen und ab dem sechsten Jahr in jährlichen Abständen. Im Vordergrund der Nachsorgeuntersuchungen stehen die Anamnese, die körperliche Untersuchung und Laboruntersuchungen. Die routinemäßige Durchführung von Computertomographien oder PET/CTs wird nicht empfohlen [11]. Der Wert wenig belastender Untersuchungsverfahren, wie der Ultraschalluntersuchung des Abdomens oder der konventionellen Röntgenuntersuchung des Thorax, wurde nicht definiert. Bildgebende Verfahren haben insbesondere dann ihre Berechtigung, wenn der klinische Befund einen Krankheitsrückfall oder eine Spätkomplikation vermuten lässt.

Bei Patienten unterhalb des 45. Lebensjahres werden im Anschluss an eine erfolgreiche Behandlung mit CHOP-artigen Therapieprotokollen gehäuft **Sekundärmalignome** beobachtet [70]. Neben Myelodysplasien und akuten myeloischen Leukämien bestehen erhöhte Inzidenzen für Bronchialkarzinome (Risikoerhöhung durch gleichzeitigen Nikotinkonsum), kolorektale Karzinome, Prostatakarzinome, Cyclophosphamid-induzierte Harnblasenkarzinome und Hodgkin-Lymphome. Spezifische Maßnahmen zur Prävention und Erkennung von Sekundärmalignomen wurden für Patienten mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom nicht formuliert.

Nach einer Behandlung mit Anthrazyklinen ist das Risiko der Entwicklung einer **Herzinsuffizienz** gegenüber der Normalbevölkerung erhöht, insbesondere wenn die Chemotherapie vor dem 55. Lebensjahr durchgeführt wurde. Beeinflussbare Kofaktoren sind arterielle Hypertonie und Nikotinkonsum. Erfolgt neben der Chemotherapie eine Radiatio des Mediastinums oder Halses, so steigt auch das Risiko für eine koronare Herzkrankheit oder zerebrovaskuläre Ereignisse. Zur Prävention wird die Einstellung kardiovaskulärer Risikofaktoren (Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, Übergewicht, Nikotinabusus) empfohlen. Bei Bestrahlung des Mediastinums von jungen Patientinnen, sollte eine frühere Brustkrebs-Prophylaxe empfohlen werden.

## 9 Literatur

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissue. Revised 4th ed. Lyon: IARC; 2017.
2. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood* 107:265-276, DOI:10.1182/blood-2005-06-2508
3. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000; 403:503-511. DOI:10.1038/35000501
4. De Jong D, Rosenwald A, Chhanabhai M et al. Immunohistochemical prognostic markers in diffuse large B-cell lymphoma: validation of tissue microarray as a prerequisite for broad clinical applications - a study from the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. *J Clin Oncol* 2007; 25:805-812. DOI:10.1200/JCO.2006.09.4490
5. Schmitz R, Wright GW, Huang DW et al. Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2018; 378:1396-1407. DOI:10.1056/NEJMoa1801445
6. Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med* 2018; 24:679-690. DOI:10.1038/s41591-018-0016-8
7. Klapper W, Fend F, Feller A et al. Aggressive B-Zell-Lymphome. Empfehlungen des Deutschen Panels der Referenzpathologen im Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. zum diagnostischen Vorgehen nach der aktuellen WHO-Klassifikation, Update 2017. *Pathologe* 2019; 40:152-156. DOI:10.1007/s00292-018-0440-z
8. Rosenwald A, Bens S, Advani R, et al. Prognostic Significance of *MYC* Rearrangement and Translocation Partner in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Study by the Lunenburg Lym-

- phoma Biomarker Consortium. *J Clin Oncol* 2019;37:3359-3368. DOI:10.1200/JCO.19.00743
9. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol*. 2012;30:3452-3459. DOI:10.1200/JCO.2011.41.0985
  10. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds Meeting. *J Clin Oncol* 1989; 7:1630-1636. PMID:2809679
  11. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32:3059-3067. DOI:10.1200/JCO.2013.54.8800
  12. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993; 329:987-994. PMID:8141877
  13. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood* 2014; 123:837-842. DOI:10.1182/blood-2013-09-524108
  14. Sehn LH, Scott DW, Chhanabhai M et al. Impact of concordant and discordant bone marrow involvement on outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Oncol* 2011; 29:1452-1457. DOI:10.1200/JCO.2010.33.3419
  15. Pfreundschuh M, Ho AD, Cavallin-Stahl E et al. Prognostic significance of maximum tumour (bulk) diameter in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: an exploratory analysis of the MabThera International Trial Group (MInT) study. *Lancet Oncol* 2008; 9:435-444. DOI:10.1016/S1470-2045(08)70002-0
  16. Held G, Murawski N, Ziepert M et al. Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2014; 32:1112-1118. DOI:10.1200/JCO.2013.51.4505
  17. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40:373-383. DOI:10.1016/0021-9681(87)90171-8
  18. Artz AS, Pollyea DA, Kocherginsky M, et al. Performance status and comorbidity predict transplant-related mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12:954-964. DOI:10.1016/j.bbmt.2006.05.015
  19. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2010;116:2040-2045. DOI:10.1182/blood-2010-03-276246
  20. Pfreundschuh M, Trümper L, Österborg A et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006; 7:379-391. DOI:10.1016/S1470-2045(06)70664-7
  21. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008; 9:105-116. DOI:10.1016/S1470-2045(08)70002-0

22. Dührsen U, Müller S, Hertenstein B et al. Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas (PETAL): A Multicenter, Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2018; 36:2024-2034. DOI:10.1200/JCO.2017.76.8093
23. Poeschel V, Held G, Ziepert M, et al. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2019; 394:2271-2281. DOI:10.1016/S0140-6736(19)33008-9
24. Sehn LH, Congiu AG, Culligan DJ, et al. No Added Benefit of Eight Versus Six Cycles of CHOP When Combined with Rituximab in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients: Results from the International Phase III GOYA Study. *Blood* 2018; 132 (Supplement 1): 783. DOI:10.1182/blood-2018-99-116845
25. Campbell BA, Connors JM, Gascoyne RD, Morris WJ, Pickles T, Sehn LH. Limited-stage diffuse large B-cell lymphoma treated with abbreviated systemic therapy and consolidation radiotherapy: involved-field versus involved-node radiotherapy. *Cancer* 2012; 118:4156-4165. DOI:10.1002/cncr.26687
26. Stephens DM, Li H, LeBlanc ML et al. Continued risk of relapse independent of treatment modality in limited stage diffuse large B-cell lymphoma: final and long-term analysis of Southwest Oncology Group Study S8736. *J Clin Oncol* 2016; 34:2997-3004. DOI:10.1200/JCO.2015.65.4582
27. Held G, Zeynalova S, Murawski N et al. Impact of rituximab and radiotherapy on outcome of patients with aggressive B-cell lymphoma and skeletal involvement. *J Clin Oncol* 2013; 31:4115-4122. DOI:10.1200/JCO.2012.48.0467
28. Freeman CL, Savage KJ, Villa DR, et al. Long-term results of PET-guided radiation in patients with advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2021; 137:929-938. DOI:10.1182/blood.2020005846
29. Persky DO, Unger JM, Spier CM, et al. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. *J Clin Oncol* 2008; 26:2258-2263. DOI:10.1200/JCO.2007.13.6929
30. Persky DO, Li H, Stephens DM, et al. Positron Emission Tomography-Directed Therapy for Patients With Limited-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Results of Intergroup National Clinical Trials Network Study S1001 [published correction appears in *J Clin Oncol* 2020; 38:3459]. *J Clin Oncol* 2020; 38:3003-3011. DOI:10.1200/JCO.20.00999
31. Berger MD, Trelle S, Büchi AE, et al. Impact on survival through consolidation radiotherapy for diffuse large B-cell lymphoma: a comprehensive meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Jun 18]. *Haematologica*, 2020;10.3324/haematol.2020.249680. DOI:10.3324/haematol.2020.249680
32. Howlett C, Snedecor SJ, Landsburg DJ, et al. Front-line, dose-escalated immunochemotherapy is associated with a significant progression-free survival advantage in patients with double-hit lymphomas: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol* 2015;170:504-514. DOI:10.1111/bjh.13463
33. Récher C, Coiffier B, Haioun C et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378:1858-1867. DOI:10.1016/S0140-6736(11)61040-4
34. Casasnovas RO, Ysebaert L, Thieblemont C et al. FDG-PET-driven consolidation strategy in diffuse large B-cell lymphoma: final results of a randomized phase 2 study. *Blood* 2017; 130:1315-1326. DOI:10.1182/blood-2017-02-766691

35. Bernard S, Oberic L, Lazarovici J et al. Description and analysis of 36 central nervous system relapses in patients with diffuse large B-cell lymphoma within LYSA studies. European Hematology Association, EHA Conference 2018, abstract PB1759. <https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2018/stockholm/216648/sophie.bernard.description.and.analysis.of.36.central.nervous.system.relapse.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3DR-ACVBP>
36. Pfreundschuh M, Truemper L, Kloess M et al. 2-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004; 104:626-633. DOI:10.1182/blood-2003-06-2094
37. Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M et al. Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1). *Lancet Oncol* 2012; 13:1250-1259. DOI:10.1016/S1470-2045(12)70481-3
38. Hoelzer D, Walewski J, Döhner H et al. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. *Blood* 2014; 124:3870-3879. DOI:10.1182/blood-2014-03-563627
39. Stiff PJ, Unger JM, Cook JR, et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 369:1681-1690, 2013. DOI:10.1056/NEJMoa1301077
40. Müller C, Murawski N, Wiesen MH et al. The role of sex and weight on rituximab clearance and serum elimination half-life in elderly patients with DLBCL. *Blood* 2012; 119:3276-3284. DOI:10.1182/blood-2011-09-380949
41. Pfreundschuh M, Poeschel V, Zeynalova S et al. Optimization of rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (II): extended rituximab exposure time in the SMARTE-R-CHOP-14 trial of the German high-grade non-Hodgkin lymphoma study group. *J Clin Oncol* 2014; 32: 4127-4133. DOI: DOI:10.1200/JCO.2013.54.6861
42. Pfreundschuh M, Poeschel V, Zeynalova S et al. Optimization of rituximab for the treatment of DLBCL: increasing the dose for elderly male patients. *Br J Haematol* 2017, 179:410-420. DOI:10.1111/bjh.14860
43. Lugtenburg PJ, de Nully Brown P, van der Holt B et al. Randomized phase III study on the effect of early intensification of rituximab in combination with 2-weekly CHOP chemotherapy followed by rituximab or no maintenance in patients with diffuse large B-cell lymphoma: Results from a HOVON-Nordic Lymphoma Group study. *J Clin Oncol* 2016; 34(suppl): abstract 7504. DOI:10.1200/JCO.2016.34.15\_suppl.7504
44. Vitolo U, Trneny M, Belada D et al. Obinutuzumab or rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2017; 35:3529-3537. DOI:10.1200/JCO.2017.73.3402
45. Van Imhoff GW, McMillan A, Matasar MJ et al. Ofatumumab versus rituximab salvage chemoimmunotherapy in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the ORCHARRD study. *J Clin Oncol* 2017; 35:544-551. DOI:10.1200/JCO.2016.69.0198
46. Bittenbring JT, Neumann F, Altmann B et al. Vitamin D deficiency impairs rituximab-mediated cellular cytotoxicity and outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with but not without rituximab. *J Clin Oncol* 2014; 32:3242-3248. DOI:10.1200/JCO.2013.53.4537
47. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995; 333:1540-1545. PMID:7477169



48. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010; 28:4184-4190. DOI:10.1200/JCO.2010.28.1618
49. Crump M, Kuruvilla J, Couban S et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol* 2014; 32:3490-3496. DOI:10.1200/JCO.2013.53.9593
50. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017; 377:2531-2544. DOI:10.1056/NEJMoa1707447
51. Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA et al. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. *N Engl J Med* 2017; 377:2545-2554. DOI:10.1056/NEJMoa1708566
52. Van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC et al. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J Clin Oncol* 2011; 29:1342-1348. DOI:10.1200/JCO.2010.30.2596
53. Glass B, Hasenkamp J, Wulf G et al. Rituximab after lymphoma-directed conditioning and allogeneic stem-cell transplantation in relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (DSHNHL R3): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:757-766. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70161-5
54. El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Ann Oncol* 2007; 18:1363-1368. DOI:10.1093/annonc/mdm133
55. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2020; 38:155-165. DOI:10.1200/JCO.19.00172
56. Rieger M, Österborg A, Pettengell R, et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group study. *Ann Oncol* 2011; 22:664-670. DOI:10.1093/annonc/mdq418
57. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013; 368:1408-1416. DOI:10.1056/NEJMoa1214561
58. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011; 12:460-468. DOI:10.1016/S1470-2045(11)70069-9
59. Weidmann E, Neumann A, Fauth F et al. Phase II study of bendamustine in combination with rituximab as first-line treatment in patients 80 years or older with aggressive B-cell lymphomas. *Ann Oncol* 2011; 22:1839-1844. DOI:10.1093/annonc/mdq671
60. Fridrik MA, Jaeger U, Petzer A et al. Cardiotoxicity with rituximab, cyclophosphamide, non-pegylated liposomal doxorubicin, vincristine and prednisolone compared to rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in frontline treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma: A randomised phase-III study from the Austrian Cancer Drug Therapy Working Group [Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumortherapie AGMT](NHL-14). *Eur J Cancer* 2016; 58:112-121. DOI:10.1016/j.ejca.2016.02.004

61. Fields PA, Townsend W, Webb A, et al. De novo treatment of diffuse large B-cell lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, gemcitabine, and prednisolone in patients with cardiac comorbidity: a United Kingdom National Cancer Research Institute trial [published correction appears in J Clin Oncol. 2014; 32:3461. DOI:10.1200/JCO.2013.49.7586
62. Zucca E, Conconi A, Mughal TI et al. 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 2003; 21:20-27. DOI:10.1200/JCO.2003.11.141
63. Boehme V, Zeynalova S, Kloess M et al. Incidence and risk factors of central nervous system recurrence in aggressive lymphoma--a survey of 1693 patients treated in protocols of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). Ann Oncol 2007; 18:149-157. DOI:10.1093/annonc/mdl327
64. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M et al. CNS International Prognostic Index: a risk model for CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. J Clin Oncol 2016; 34:3150-3156. DOI:10.1200/JCO.2015.65.6520
65. Klanova M, Sehn LH, Bence-Bruckler I, et al. Integration of cell of origin into the clinical CNS International Prognostic Index improves CNS relapse prediction in DLBCL. Blood 2019; 133:919-DOI:10.1182/blood-2018-07-862862
66. Ferreri AJ, Donadoni G, Cabras MG, et al. High Doses of Antimetabolites Followed by High-Dose Sequential Chemoimmunotherapy and Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients With Systemic B-Cell Lymphoma and Secondary CNS Involvement: Final Results of a Multicenter Phase II Trial. J Clin Oncol 2015; 33:3903-3910. DOI:10.1200/JCO.2015.61.1236
67. Evens AM, Advani R, Press OW et al. Lymphoma occurring during pregnancy: antenatal therapy, complications, and maternal survival in a multicenter analysis. J Clin Oncol 2013; 31:4132-4139. DOI:10.1200/JCO.2013.49.8220
68. Pryzant RM, Meistrich ML, Wilson G et al. Long-term reduction in sperm count after chemotherapy with and without radiation therapy for non-Hodgkin's lymphomas. J Clin Oncol 1993; 11:239-247. PMID:8426200
69. Elis A, Tevet A, Yerushalmi R et al. Fertility status among women treated for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Leuk Lymphoma 2006; 47:623-627. DOI:10.1080/10428190500353877
70. Moser EC, Noordijk EM, van Leeuwen FE et al. Risk of second cancer after treatment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma; an EORTC cohort study. Haematologica 2006; 91:1481-1488. PMID:17043014

## 10 Aktive Studien

Kompetenznetz maligne Lymphome: <http://www.lymphome.de>

## 11 Therapieprotokolle

- [Diffuses großzellige B-Zell-Lymphom - Medikamentöse Tumorthherapie](#)

## 12 Zulassungsstatus

- [Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom - Zulassungstatus](#)

## 13 Links

Deutsche Leukämie - und Lymphom - Hilfe e. V.

[www.leukaemie-hilfe.de/](http://www.leukaemie-hilfe.de/)

## 14 Anschriften der Verfasser

### **Prof. Dr. Georg Lenz**

Universitätsklinikum Münster  
Translationale Onkologie  
Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude D3  
48149 Münster  
[georg.lenz@ukmuenster.de](mailto:georg.lenz@ukmuenster.de)

### **Prof. Dr. med. Björn Chapuy**

Charité Universitätsmedizin Berlin  
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt  
Hämatologie und Onkologie  
Hindenburgdamm 30  
12200 Berlin  
[bjorn.chapuy@charite.de](mailto:bjorn.chapuy@charite.de)

### **Prof. Dr. med. Bertram Glaß**

HELIOS Klinikum Berlin-Buch  
Klinik für Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie  
Schwanebecker Chaussee 50  
13125 Berlin  
[bertram.glass@helios-gesundheit.de](mailto:bertram.glass@helios-gesundheit.de)

### **Prim. Univ.-Prof. Dr. Felix Keil**

Hanusch Krankenhaus  
Hämatologisch-onkologisches Zentrum  
Heinrich-Collin-Straße 30  
A-1140 Wien  
[felix.keil@oegk.at](mailto:felix.keil@oegk.at)

### **Prof. Dr. Wolfram Klapper**

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein - Campus Kiel  
Institut für Pathologie, Sektion für Hämatopathologie  
Arnold-Heller-Str. 3, Haus 14  
24105 Kiel  
[wklapper@path.uni-kiel.de](mailto:wklapper@path.uni-kiel.de)

### **Dr. med. Maïke Nickelsen**

Onkologie Lerchenfeld  
Lerchenfeld 14  
22081 Hamburg

### **Prof. Dr. med. Novak Urban**

INSELSPITAL, Universitätsspital Bern  
Klinik und Poliklinik für Medizinische Onkologie  
Loryspital 1st floor, Rm130  
CH-3010 Bern  
[urban.novak@insel.ch](mailto:urban.novak@insel.ch)



**Prof. Dr. med. Heinz Schmidberger**

Universitätsmedizin Mainz

Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie

Langenbeckstr. 1

55131 Mainz

[heinz.schmidberger@unimedizin-mainz.de](mailto:heinz.schmidberger@unimedizin-mainz.de)

## **15 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten**

nach den Regeln der tragenden Fachgesellschaften.