

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. Michael Hallek

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

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

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

1 Zusammenfassung	3
2 Grundlagen	3
2.1 Definition und Basisinformationen	3
2.2 Epidemiologie	4
2.3 Pathogenese	4
4 Klinisches Bild	4
4.1 Symptome	4
5 Diagnose	4
5.2 Diagnostik	4
5.2.1 Erstdiagnose	4
5.2.1.1 Gewebprobe	4
5.2.1.2 Labor	5
5.3 Klassifikation	5
5.3.2 Stadieneinteilung	5
5.4 Prognostische Faktoren	6
5.4.1 Internationaler Prognostischer Index (IPI)	6
5.4.2 Knochenmarkbefall	6
5.4.3 Bulk	7
5.4.4 Zytomorphologie	7
5.4.5 Genexpression	7
5.4.6 Translokationen	7
5.5 Differenzialdiagnose	7
6 Therapie	7
6.1 Therapiestruktur	7
6.1.1 Erstlinie	8
6.1.1.1 Immunchemotherapie	8
6.1.1.2 Erhaltung	9
6.1.1.3 Bestrahlung	9
6.1.1.4 Ungeklärte Fragen	9
6.1.1.4.1 Prognose-gesteuerte Therapie	9
6.1.1.4.2 Response-gesteuerte Therapie	9
6.1.1.4.3 Komplexe Therapieprotokolle	9
6.1.1.4.4 Rituximab-Dosierung	10
6.1.2 Progress / Refraktärität / Rezidiv	10
6.1.2.1 Junge Patienten	10

6.1.2.2 Alte Patienten	11
6.3 Besondere klinische Situationen	11
6.3.1 Erstlinientherapie im Senium.....	11
6.3.2 Kontraindikation gegen Anthrazykline	11
6.3.3 Hodenlymphom	11
6.3.4 Zentralnervöse Manifestationen	12
6.3.5 Schwangerschaft	12
8 Verlaufskontrolle und Nachsorge.....	12
8.1 Verlaufskontrolle	12
8.1.1 Zwischenuntersuchung	12
8.1.2 Abschlussuntersuchung	13
8.2 Nachsorge.....	13
9 Literatur	14
10 Aktive Studien.....	19
11 Therapieprotokolle	19
13 Zulassungsstatus	19
14 Links.....	19
15 Anschriften der Verfasser	19
16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten	20
17 Offenlegung potenzieller Interessenskonflikte	20

Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom

Stand: November 2014

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 [1]. 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 CHOP-Protokolls und 8 Gaben Rituximab (R-CHOP). Dieses Protokoll ist komplexeren Therapieregimen bei besserer Verträglichkeit ebenbürtig. Ungeklärte Fragen wie Prognose- oder Responsegesteuerte 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 60-70%.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

Die WHO-Klassifikation unterscheidet Varianten und Subtypen des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms sowie verwandte Erkrankungen [1]. Die Varianten werden nach morphologischen Kriterien (centroblastisch, immunoblastisch, anaplastisch), nach der Genexpression (keimzentrumsartig (GCB), aktivierten B-Zellen ähnlich (ABC)), nach immunhistochemischen Merkmalen (CD5-, CD30-, MYC-, BCL2-positiv, keimzentrumsartig, nicht-keimzentrumsartig) und nach genetischen Anomalien (*MYC*-, *BCL2*-, *BCL6*-Translokation) eingeteilt. Wichtige Subtypen sind das T-Zell/Histiozyten-reiche großzellige B-Zell-Lymphom, das primär kutane diffuse großzellige B-Zell-Lymphom der unteren Extremität ("leg type") und das Epstein-Barr-Virus-positive diffuse großzellige B-Zell-Lymphom des älteren Menschen.

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

Eine Reihe anderer großzelliger B-Zell-Lymphome wird nach den gleichen Prinzipien diagnostiziert und therapiert wie das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom. Hierzu gehören u.a. das primär mediastinale großzellige B-Zell-Lymphom, das intravaskuläre großzellige B-Zell-Lymphom, das ALK-positive großzellige B-Zell-Lymphom, das plasmoblastische Lymphom und das folliculäre Lymphom Grad 3B.

2.2 Epidemiologie

Die Häufigkeit des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms beträgt 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 und mit Hilfe der Microarray-Technologie lassen sich auf Ribonukleinsäureniveau zwei Untergruppen unterscheiden:

- Germinal Center B-cell (GCB) (keimzentrumsartig), mit vermehrtem Auftreten von *BCL2*-Translokationen/Mutationen, *MYC*-Translokationen, *EZH2*-Mutationen, *MEF2B*-Mutationen, *BCL6*-Mutationen und/oder *PTEN*-Deletionen
- Activated B-Cell (ABC) (aktivierten B-Zellen ähnlich) mit vermehrtem Auftreten von *TNFAIP3*-Mutationen/Deletionen, *MYD88*-Mutationen, *CD79B/A*-Mutationen, *CARD11*-Mutationen, *BCL2*-Amplifikationen und *PRDM1*-Mutationen/Deletionen.

Erstere haben eine bessere Prognose als letztere [11]. Versuche, die mit Hilfe der Microarray-Technologie identifizierten Subgruppen mit einigen wenigen immunhistochemischen Markern auf Proteinniveau zu reproduzieren, waren nicht erfolgreich [12].

4 Klinisches Bild

4.1 Symptome

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).

5 Diagnose

5.2 Diagnostik

5.2.1 Erstdiagnose

5.2.1.1 Gewebsprobe

Zur Diagnose ist eine ausreichend große Gewebsprobe erforderlich, an der konventionelle histologische, immunhistochemische und genetische Untersuchungen durchgeführt werden. Zur Untersuchung der Genexpression auf mRNA-Niveau ist Frischmaterial erforderlich. Da die Diagnosestellung oft schwierig ist, sollte eine Beurteilung durch einen Referenzpathologen angestrebt werden.

5.2.1.2 Labor

Die Laboratoriumsuntersuchungen 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, Echokardiographie). Da die Chemotherapie beim Mann oft dauerhafte Infertilität nach sich zieht, sollten die Patienten vor Behandlungsbeginn über die Möglichkeit einer Samenkonservierung aufgeklärt werden.

5.3 Klassifikation

5.3.2 Stadieneinteilung

Zur Stadieneinteilung wird die Ann-Arbor-Klassifikation herangezogen [3], siehe [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.

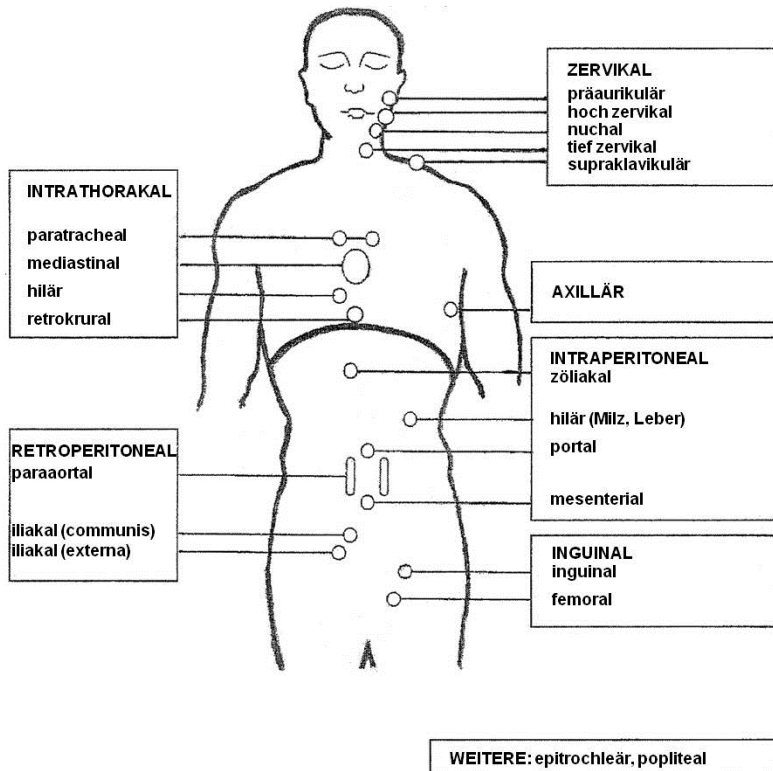
Die Detektion von Lymphommanifestationen gelingt am sichersten mit der Positronen-Emissionstomographie (PET) unter Verwendung des Tracers 18-Fluordesoxyglukose (FDG). Die FDG-PET ist in der Ausbreitungsdiagnostik und der Evaluierung des Behandlungsergebnisses internationaler Standard [4]. Sie gehört in Deutschland jedoch nicht zum Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen. Daher kann eine Empfehlung für die FDG-PET hier nicht abgegeben werden. Andernorts erfolgt die Ausbreitungsdiagnostik in der Regel mit Hilfe der Ganzkörper-PET/CT, in der pathologische Glukoseanreicherungen (PET-Komponente) anatomischen Strukturen (CT-Komponente) zugeordnet werden.

Tabelle 1: Ann-Arbor-Klassifikation [3]

Stadium	Definition
I	Nodaler Befall in einer einzigen Lymphknotenregion
I _E	Vorliegen eines einzigen extralymphatisch lokalisierten Herdes
II	Befall mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells
II _E	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 _E	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

Stadium	Definition
Zusatz B	1. 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



5.4 Prognostische Faktoren

5.4.1 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. 3-5), 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 [5, 6]. Anhand der Ausprägung werden vier Risikogruppen unterschieden: 0-1 Punkt: niedriges Risiko (Gesamtüberleben nach 3 Jahren: 91%); 2 Punkte: niedrig-intermediär (81%); 3 Punkte: hoch-intermediär (65%); 4-5 Punkte: hoch (59%) [6]. Als altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index (aaIPI) 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 [5].

5.4.2 Knochenmarkbefall

Die großzellige (konkordante) Knochenmarkinfiltration stellt einen vom Internationalen Prognostischen Index unabhängigen Risikofaktor dar [7]. Dies gilt nicht für die diskordante Infiltration, die möglicherweise Ausdruck einer indolenten Lymphomkomponente ist [1].

5.4.3 Bulk

Eine sehr große Lymphommanifestation stellt einen vom Internationalen Prognostischen Index unabhängigen Risikofaktor dar [8]. Eine gängige Definition für einen derartigen ‚Bulk‘ ist ein Durchmesser $\geq 7,5$ cm [9].

5.4.4 Zytomorphologie

Die häufige centroblastische Variante zeichnet sich durch bessere Behandlungsergebnisse aus als die seltene immunoblastische Variante [10]

5.4.5 Genexpression

Die prognostische Relevanz immunhistochemisch definierter GCB- bzw. Non-GCB-Lymphome ist unsicher. Der immunhistochemische Nachweis einer kombinierten MYC- und BCL2-Expression ist prognostisch ungünstig. Die isolierte Expression von MYC oder BCL2 geht dagegen nicht mit einer ungünstigen Prognose einher [13].

5.4.6 Translokationen

Retrospektiven Studien zufolge stellt die gleichzeitige Translokation des *MYC*- und *BCL2*-Onkogens im Kontext eines diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms einen ungünstigen Prognosefaktor dar („double hit lymphomas“) [13, 14]. In einer prospektiven Studie waren die Behandlungsergebnisse bei Double-hit-Lymphomen dagegen nur geringfügig schlechter als bei anderen Lymphomen [15, 16]. Die Translokation von *BCL2* ohne begleitende *MYC*-Translokation besitzt ebenso wie die Translokation des *BCL6*-Gens keine prognostische Bedeutung.

5.5 Differenzialdiagnose

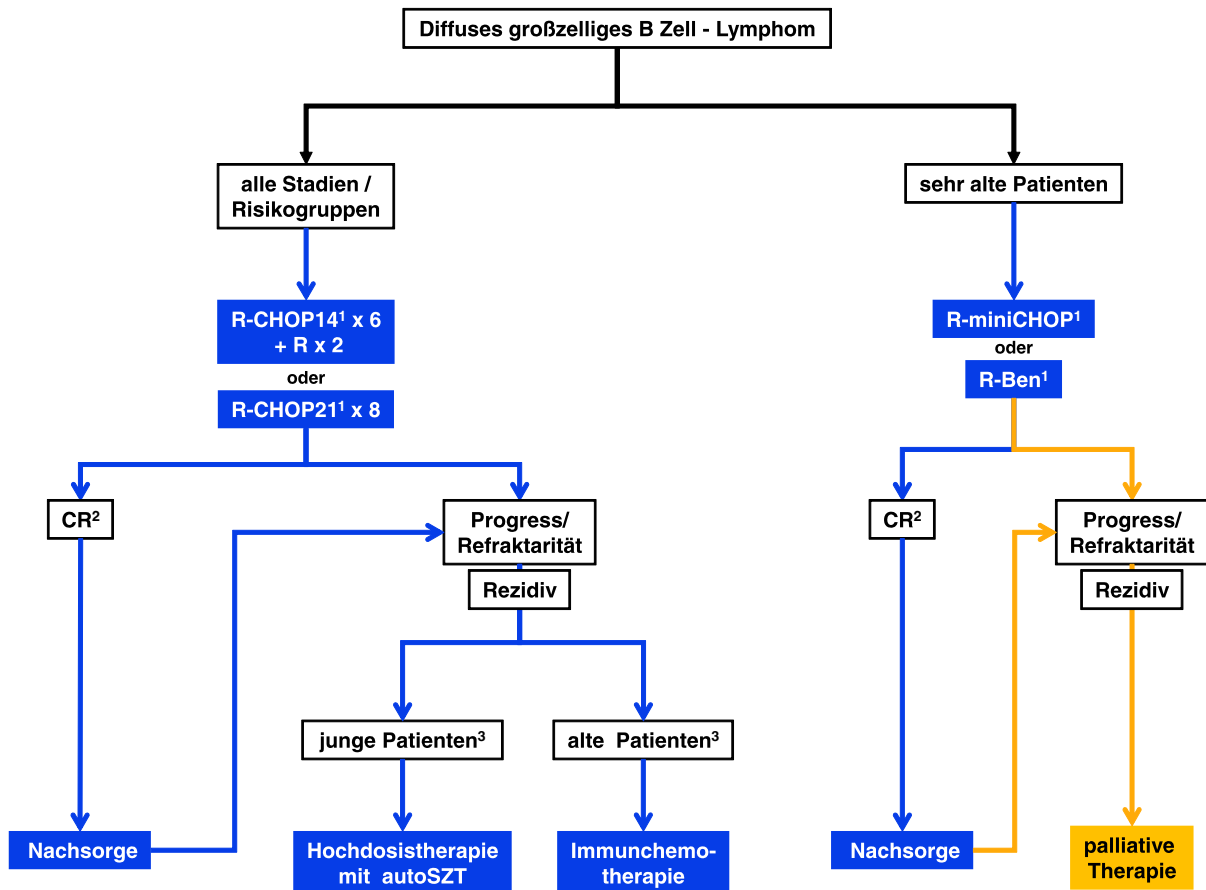
Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom mit seinen Varianten und Subtypen und die dem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom verwandten Erkrankungen müssen von aggressiven Lymphomen unterschieden werden, die sich ähnlich manifestieren, jedoch nach anderen Prinzipien behandelt werden. Hierzu gehören u.a. das Hodgkin-, Burkitt- und Mantelzell-Lymphom sowie die peripheren T-Zell-Lymphome.

6 Therapie

6.1 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



Legende:

— palliativer Therapieansatz; — kurativer Therapieansatz;

¹ Therapie: Ben - Bendamustin, CHOP - Cyclophosphamid / Doxorubicin / Vincristin / Prednison, CHOP14 - Wiederholung der Chemotherapie alle 14 Tage, CHOP21 - Wiederholung alle 21 Tage, miniCHOP - dosireduziertes CHOP, R - Rituximab;

² CR - komplette Remission

³ junge Patienten - Patienten unterhalb 60-70 Jahren, alte Patienten - Patienten oberhalb 60-70 Jahren;

Zur Verbesserung der Therapie sollten Patienten mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom im Rahmen prospektiver Studien behandelt werden. Die folgenden Ausführungen stellen den derzeitigen Therapiestandard dar, der den Studien zugrunde liegt.

6.1.1 Erstlinie

6.1.1.1 Immunchemotherapie

Die Erstlinientherapie erfolgt mit 6 - 8 Zyklen des CHOP-Protokolls und 8 Gaben Rituximab (**R-CHOP**-Protokoll) [15, 17]. Das CHOP-Protokoll ist komplexeren Therapieregimen bei besserer Verträglichkeit ebenbürtig [18]. Durch Hinzunahme von Rituximab konnten die Behandlungsergebnisse in allen untersuchten Subgruppen verbessert werden [19, 20, 21, 22]. Es existieren zwei Varianten des R-CHOP-Protokolls, die im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben vergleichbare Ergebnisse liefern [15, 19, 22]: 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 [15].

6.1.1.2 Erhaltung

Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab ist beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom nicht indiziert, da sie die Behandlungsergebnisse nicht verbessert [20].

6.1.1.3 Bestrahlung

Die Stellung der Strahlentherapie ist im Behandlungskonzept diffuser großzelliger B-Zell-Lymphome unzureichend definiert. In lokalisierten Stadien (I, II) aggressiver Lymphome ergaben sich in randomisierten Studien widersprüchliche Ergebnisse [23, 24, 25, 26, 27, 28]. Die Bestrahlung von Bulk-Läsionen ($\geq 7,5$ cm) führte dagegen zu einer signifikanten Verbesserung der Langzeitergebnisse [9]. Retrospektive Untersuchungen legen nahe, dass dies auch für die Bestrahlung von Skelettmanifestationen gilt [29].

6.1.1.4 Ungeklärte Fragen

6.1.1.4.1 Prognose-gesteuerte Therapie

Ob Patienten mit Lymphomen in unterschiedlichem Ausbreitungsstadium, mit unterschiedlichem IPI-Score, unterschiedlicher Genexpression oder unterschiedlichen genetischen Läsionen von unterschiedlichen Therapiemaßnahmen profitieren, ist nicht bekannt. Die Beantwortung dieser Fragen bleibt prospektiven Studien vorbehalten.

6.1.1.4.2 Response-gesteuerte Therapie

Ob und unter welchen Bedingungen das Ergebnis des Zwischenstagings die weitere Therapiestrategie beeinflussen sollte, ist nicht bekannt. Die Möglichkeit einer Response-gesteuerten Behandlung wird in prospektiven Studien untersucht.

6.1.1.4.3 Komplexe Therapieprotokolle

Bei Patienten unterhalb des 60. Lebensjahres mit intermediärer Prognose erwies sich das **R-ACVBP**-Protokoll dem R-CHOP-Protokoll signifikant überlegen [30]. 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. In der Prä-Rituximab-Ära konnte die Überlegenheit von ACVBP gegenüber CHOP bei jungen Patienten in frühen Lymphomstadien [27] und alten Patienten mit intermediärer Prognose [31] nachgewiesen werden. Wegen inakzeptabler Toxizität wurde das Protokoll bei älteren Patienten nicht weiter verfolgt. Laufende Studien werden zeigen, ob R-ACVBP auch in anderen Subgruppen junger Patienten von Vorteil ist.

Der Zusatz von Etoposid (100 mg/m² Tag 1-3) zum CHOP-Protokoll führte in der Prä-Rituximab-Ära bei jungen Patienten mit guter Prognose zu einer Verbesserung des ereignisfreien Überlebens [32]. Nach Hinzunahme von Rituximab waren die Ergebnisse von CHOP und CHOEP dagegen vergleichbar [21]. Bei jungen Patienten mit ungünstiger Prognose wurden mit dem **R-**

CHOEP-Protokoll unerwartet gute Ergebnisse erzielt [33]. 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 [34, 35]. Gegenüber dem CHOP-Protokoll zeichnet es sich durch höhere Toxizität (insbesondere Mukositis) bei vergleichbarer Therapie-assoziierten Mortalität aus. Der Einsatz des B-ALL/NHL-Protokolls könnte bei einer zentralnervösen Lymphombeteiligung von Vorteil sein. Ergebnisse prospektiver Studien, die das B-ALL/NHL-Protokoll mit dem CHOP-Protokoll vergleichen, liegen nicht vor.

Angesichts der Bedeutung der **Hochdosistherapie** mit autologer Blutstammzelltransplantation bei Patienten mit Lymphomrezidiven wurden zahlreiche Versuche unternommen, das Verfahren auch in der Primärtherapie einzusetzen. In den meisten Subgruppen konnten keine Vorteile aufgezeigt werden, in einigen Gruppen waren die Ergebnisse widersprüchlich [36]. Außerhalb klinischer Studien ist eine Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation als Konzept für die Erstlinientherapie nicht zu empfehlen [33].

Das **primär mediastinale großzellige B-Zell-Lymphom** wird in der Regel mit den gleichen Protokollen behandelt wie das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom. In einer einarmigen Studie wurden bei dieser Entität gute Ergebnisse mit dem **DA-EPOCH-R**-Protokoll erzielt, 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 (DA: ‚dose-adjusted‘) [37]. Angesichts der geringen Zahl behandelter Patienten und des Fehlens eines Kontrollarms ist der Stellenwert des DA-EPOCH-R-Protokolls ungewiss. Ob es dem R-CHOP- oder R-CHOEP-Protokoll überlegen ist, muss durch randomisierte Studien geklärt werden.

6.1.1.4.4 Rituximab-Dosierung

Vom Zusatz von 8 Dosen Rituximab à 375 mg/m² zur Chemotherapie profitieren Männer weniger als Frauen. Ursache ist eine raschere Clearance der Substanz bei Männern [38]. Durch eine Steigerung der kumulativen Rituximab-Dosis konnte das ereignisfreie Überleben bei Männern verbessert werden [39]. Allgemein anerkannte Empfehlungen zur Optimierung des Einsatzes von Rituximab liegen nicht vor.

6.1.2 Progress / Refraktärität / Rezidiv

6.1.2.1 Junge Patienten

Als Standardtherapie für Rezidive gilt bei Patienten unterhalb des 60. bis 70. Lebensjahres ohne Therapie-limitierende Komorbidität die Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation [40]. Befriedigende Behandlungsergebnisse sind allerdings nur dann zu erwarten, wenn das Intervall zwischen Primärdiagnose und Rezidiv mehr als 12 Monate beträgt und das Rezidiv auf eine konventionell dosierte Induktionstherapie anspricht [41]. Als Induktionstherapie erwiesen sich 3 Zyklen des R-DHAP- bzw. R-ICE-Protokolls als gleichwertig [41]. Für die

Hochdosistherapie wird meist das BEAM-Protokoll verwendet [41]. Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab ist nicht indiziert [42].

Patienten mit chemorefraktärer Erkrankung oder chemosensitivem Rezidiv und weniger als einjährigem Intervall zwischen Primärdiagnose und Rezidiv profitieren in der Regel nicht von einer Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation [41]. Diese Patienten sind Kandidaten für eine allogene Blutstammzelltransplantation [43, 44]. Bei Kontraindikationen gegen eine allogene Transplantation bietet sich neben experimentellen Therapieansätzen ein Wechsel von einem kurativen auf ein palliatives Therapiekonzept an.

6.1.2.2 Alte Patienten

Bei Patienten, die aufgrund ihres Alters oder ihrer Komorbidität für eine autologe oder allogene Blutstammzelltransplantation nicht in Frage kommen, erscheint die Verfolgung eines kurativen Therapiekonzepts insbesondere dann sinnvoll, wenn das Intervall zwischen der Primärdiagnose und dem Rezidiv lang ist und die Erkrankung auf die erneute Immunchemotherapie anspricht. Neben dem R-DHAP- und R-ICE-Protokoll [41] bieten sich u.a. das R-GemOx- [45], R-ESHAP- [46] und R-ASHAP-Regime [47] an. Bei kurzem Rezidivintervall oder chemorefraktärer Erkrankung ist in vielen Fällen ein palliatives Therapiekonzept zu favorisieren. Für mehrfach rezidierte aggressive B-Zell-Lymphome steht das Anthracendion-Derivat Pixantron zur Verfügung [48].

6.3 Besondere klinische Situationen

6.3.1 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 %) [49]. Ähnliche Ergebnisse wurden auch bei der Behandlung sehr alter Patienten mit Rituximab und Bendamustin erzielt [50].

6.3.2 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/m² i.v. Tag 1, 100 mg/m² 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 [51]. Liposomales Doxorubicin weist gegenüber nativem Doxorubicin eine geringere Kardiotoxizität auf [52, 53].

6.3.3 Hodenlymphom

Das Hodenlymphom zeichnet sich durch gehäufte Rezidive im zentralen Nervensystem und kontralateralen Hoden aus. Aufgrund retrospektiver Daten werden zusätzlich zur Standardtherapie eine ZNS-Prophylaxe (z.B. je 15 mg Methotrexat intrathekal während der ersten 4 Therapiekurse) und eine Bestrahlung des kontralateralen Hodens mit mindestens 30 Gray empfohlen [54].

6.3.4 Zentralnervöse Manifestationen

Bei 2 - 5 % der Patienten mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom kommt es zu einem Krankheitsrückfall im zentralen Nervensystem (ZNS) [55]. In der Prä-Rituximab-Ära zeigten sich unter einem Behandlungsprotokoll, welches 2 Zyklen hochdosiertes Methotrexat einschloss, weniger ZNS-Rezidive als unter dem CHOP-Protokoll [31]. Auch der Zusatz von Rituximab zum CHOP-Protokoll korreliert mit einer Verminderung zentralnervöser Rezidive [56]. Die intrathekale Prophylaxe mit Methotrexat und die prophylaktische Ganzhirnbestrahlung erwiesen sich dagegen als wirkungslos [56, 57].

Da zentralnervöse Rezidive selten sind, wird eine generelle ZNS-Prophylaxe nicht empfohlen. Zur Identifizierung von Patienten mit hohem Rezidivrisiko wurden zahlreiche Risiko-Scores entwickelt [58]. Da nicht bekannt ist, ob die so definierten Risikogruppen von einer der genannten ZNS-Prophylaxen profitieren, ist eine auf soliden Daten basierende Empfehlung nicht möglich. Die erfolgversprechendsten Daten liegen für hochdosiertes Methotrexat vor, welches in Anlehnung an das Vorgehen bei primär zerebralen Lymphomen verabreicht wird [59].

Patienten mit manifester zentralnervöser Beteiligung sollten mit Therapieprotokollen behandelt werden, die sowohl den peripheren als auch den zentralnervösen Lymphomanteil erreichen. Hierzu bietet sich u.a. das B-ALL/NHL-Protokoll der Deutschen ALL-Studiengruppe an [34, 35].

6.3.5 Schwangerschaft

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 [60]. Im zweiten und dritten Trimenon ist das Risiko gering. Als Standardtherapieschema eignet sich hier 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 %) [61].

8 Verlaufskontrolle und Nachsorge

8.1 Verlaufskontrolle

8.1.1 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 [4]. Meist wird das Zwischenstaging nach Durchlaufen eines Drittels oder der Hälfte des Therapieprotokolls unter Verwendung der Computertomographie durchgeführt.

8.1.2 Abschlussuntersuchung

Nach internationalem Standard erfolgt die Definition 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 [4]. Ob sich die im September 2014 publizierten neuen Response-Kategorien, in denen die über die Tumormasse definierten Restmanifestationen durch ihre residuelle metabolische Aktivität ersetzt werden, durchsetzen werden, bleibt abzuwarten [62]. Da die PET/CT in Deutschland im Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung für Lymphom-Patienten nicht enthalten ist, ist der internationale Standard hier nicht einzuhalten. 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 [4, 62].

8.2 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 Störungen. Nach den modifizierten Cotswolds-Empfehlungen [3] erfolgt die Nachsorge in den ersten beiden Jahren nach Ende der Therapie in vierteljährlichen, in den darauf folgenden drei Jahren in halbjährlichen und ab dem sechsten Jahr in jährlichen Abständen. Im Vordergrund der Nachsorgeuntersuchungen stehen die Anamnese, die körperliche Untersuchung und Laboratoriumsuntersuchungen. Die routinemäßige Durchführung von Computertomographien oder PET/CTs wird nicht empfohlen [4]. 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.

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 [63]. 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 [64]. 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 [64].

Bei Patienten unterhalb des 45. Lebensjahres werden im Anschluss an eine erfolgreiche Behandlung mit CHOP-artigen Therapieprotokollen gehäuft **Sekundärmalignome** beobachtet [65]. 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 großzelligem B-Zell-Lymphom nicht formuliert [66].

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 [67]. 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 [66].

9 Literatur

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissue. 4th ed. Lyon: IARC; 2008.
2. Morton LM, Wang SS, Devesa SS et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood* 2006; 107:265-276. DOI:10.1182/blood-2005-06-2508
3. 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
4. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25:579-586. DOI:10.1200/JCO.2006.09.2403
5. 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
6. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010; 28:2373-2380. DOI:10.1200/JCO.2009.26.2493
7. 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
8. 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
9. 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 Feb 3 [Epub ahead of print]. DOI:10.1200/JCO.2013.51.4505
10. Ott G, Ziepert M, Klapper W et al. Immunoblastic morphology but not the immunohistochemical GCB/nonGCB classifier predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma in the RICOVER-60 trial of the DSHNHL. *Blood* 2010; 116:4916-4925. DOI:10.1182/blood-2010-03-276766
11. 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
12. 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
13. Green TM, Young KH, Visco C, et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* 2012; 30:3460-3467. DOI:10.1200/JCO.2011.41.4342
 14. Niitsu N, Okamoto M, Miura I, Hirano M. Clinical features and prognosis of de novo diffuse large B-cell lymphoma with t(14;18) and 8q24/c-MYC translocations. *Leukemia* 2009; 23:777-783. DOI:10.1038/leu.2008.344
 15. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet* 2013; 381:1817-1826. DOI:10.1016/S0140-6736(13)60313-X
 16. Gleeson M, Cunningham D. The role of myeloablation for lymphoma. *N Engl J Med* 2014; 370: 575. DOI:10.1056/NEJMc1314757
 17. Delarue R, Tilly H, Mounier N et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:525-533. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70122-0
 18. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 328:1002-1006. PMID:7680764
 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. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24:3121-3127. DOI:10.1200/JCO.2005.05.1003
 21. 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
 22. 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
 23. Miller TP, Dahlborg S, Cassady JR et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998; 339:21-26. PMID:9647875
 24. Miller TP, Leblanc M, Spier C et al. CHOP alone compared to CHOP plus radiotherapy for early stage aggressive non-Hodgkin's lymphomas: Update of the Southwest Oncology Group (SWOG) randomized trial. *Blood* 2001; 98(11):724a-725a (abstr 3024).
 25. Miller TP. The limits of limited stage lymphoma. *J Clin Oncol* 2004; 22:2982-2984. DOI: 10.1200/JCO.2004.05.926

26. Horning SJ, Weller E, Kim K et al. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. *J Clin Oncol* 2004; 22:3032-3038. [DOI:10.1200/JCO.2004.06.088](https://doi.org/10.1200/JCO.2004.06.088)
27. Reyes F, Lepage E, Ganem G et al. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med* 2005; 352:1197-1205. [PMID:15788496](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15788496/)
28. Bonnet C, Fillet G, Mounier N et al. CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2007; 25:787-792. [DOI:10.1200/JCO.2006.07.0722](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.07.0722)
29. 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](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.0467)
30. 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. [PMID: 22118442](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22118442/)
31. Tilly H, Lepage E, Coiffier B et al. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2003; 102:4284-4289. [DOI:10.1182/blood-2003-02-0542](https://doi.org/10.1182/blood-2003-02-0542)
32. 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](https://doi.org/10.1182/blood-2003-06-2094)
33. 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](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70481-3)
34. Hoelzer D, Ludwig WD, Thiel E et al. Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1996; 87:495-508. [PMID:8555471](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8555471/)
35. Hoelzer D, Walewski J, Döhner H et al. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia patients with rituximab and intensive chemotherapy; report of a large prospective multicenter trial. (submitted)
36. Greb A, Bohlius J, Schiefer D et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in the first line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; issue 1:CD004024. [DOI: 10.1002/14651858.CD004024.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004024.pub2)
37. 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214561)
38. 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;119:3276-84. [DOI:10.1182/blood-2011-09-380949](https://doi.org/10.1182/blood-2011-09-380949)
39. Jaeger U, Trneny M, Melzer H et al. Rituximab maintenance significantly prolongs event free and progression free survival in male patients with aggressive B-cell lymphoma in the NHL13 study. 55th ASH Annual Meeting and Exposition, abstract 851, 2013. <http://>

bloodjournal.hematologylibrary.org/content/122/21/851.abstract?sid=ce64cf97-64d3-4095-97cb-409f86e8a72c

40. 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
41. 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
42. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(+) diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30:4462-4469. DOI:10.1200/JCO.2012.41.9416
43. 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
44. 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
45. 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
46. Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S et al. ESHAP - an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. *J Clin Oncol* 1994; 12:1169-1176. PMID:8201379
47. Aydin S, Dührsen U, Nüchel H. Rituximab plus ASHAP for the treatment of patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a single-centre study of 20 patients. *Ann Hematol* 2007; 86:271-276. DOI:10.1007/s00277-006-0243-9
48. Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G et al. Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:696-706. DOI:10.1016/S1470-2045(12)70212-7
49. 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
50. 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
51. Moccia AA, Schaff K, Hoskins P et al. R-CHOP with etoposide substituted for doxorubicin (R-CEOP): excellent outcome in diffuse large B cell lymphoma for patients with a contraindication to anthracyclines. *Blood* 2009; 114(22):170a (abstr 408). <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/114/22/408?maxtoshow=&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=Moccia+lymphoma&searchid=1&FIRSTINDEX=0&>

52. Van Dalen EC, Michiels EMC, Caron HN, Kremer LCM. Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; issue 5:CD005006. DOI:10.1002/14651858.CD005006.pub4
53. Fridrik MA, Petzer AL, Keil F et al. Non-pegylated liposomal encapsulated doxorubicin reduces cardiotoxicity in 1st line treatment of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Final results of a randomized trial. *Blood* 2011; 118(21):1149a (abstr 2676). <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/118/21/2676?maxtoshow=&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=lymphoma+Fridrik&searchid=1&FIRSTINDEX=0&v>
54. 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
55. 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
56. Boehme V, Schmitz N, Zeynalova S et al. CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: an analysis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Blood* 2009; 113:3896-3902. DOI:10.1182/blood-2008-10-182253
57. Bernstein SH, Unger JM, LeBlanc M et al. Natural history of CNS relapse in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a 20-year follow-up analysis of SWOG 8516 - the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009; 27:114-119. DOI:10.1200/JCO.2008.16.8021
58. Hollender A, Kvaloy S, Nome O et al. Central nervous system involvement following diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma: a risk model. *Ann Oncol* 2002; 13:1099-1107. DOI:10.1093/annonc/mdf175
59. Abramson JS, Hellmann M, Barnes JA et al. Intravenous methotrexate as central nervous system (CNS) prophylaxis is associated with a low risk of CNS recurrence in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer* 2010; 116:4283-4290. DOI:10.1002/cncr.25278
60. Brenner B, Avivi I, Lishner M. Haematological cancers in pregnancy. *Lancet* 2012; 379(9815):580-587. DOI:10.1016/S0140-6736(11)61348-2
61. 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
62. 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
63. 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
64. 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

65. 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
66. Ng AK, LaCasce A, Travis LB. Long-term complications of lymphoma and its treatment. J Clin Oncol 2011; 29:1885-1892. DOI:10.1200/JCO.2010.32.8427
67. Moser EC, Noordijk EM, van Leeuwen FE et al. Long-term risk of cardiovascular disease after treatment for aggressive non-Hodgkin lymphoma. Blood 2006; 107:2912-2919. DOI: 10.1182/blood-2005-08-3392

10 Aktive Studien

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

11 Therapieprotokolle

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

13 Zulassungsstatus

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

14 Links

Deutsche Leukämie - und Lymphom - Hilfe e. V.

www.leukaemie-hilfe.de

15 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Ulrich Dührsen

Universitätsklinikum Essen

Klinik für Hämatologie

Hufelandstr. 55

45122 Essen

Tel: 0201 723-2417

Fax: 0201 723-5928

ulrich.duehrlen@uk-essen.de

Univ.Doz.Dr. Michael A. Fridrik

Allgemeines Krankenhaus Linz

Innere Medizin 3

Zentrum f. Hämatol. u. med. Onkologie

Krankenhausstr. 9

A-4021 Linz

Tel: 0043 732 7806-1610

Fax: 0043 732 7806-1940

michael.fridrik@akh.linz.at

Prof. Dr. med. Norbert Schmitz

Universitätsklinikum Münster

Medizinische Klinik A

Albert-Schweizer-Campus 1

48149 Münster

Tel: 0251 83-44830

Fax: 0251 83-52673

Norbert.Schmitz@ukmuenster.de**16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten**

nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und den Empfehlungen der AWMF (Version vom 23. April 2010) und internationalen Empfehlungen

17 Offenlegung potenzieller Interessenskonflikte

nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und den Empfehlungen der AWMF (Version vom 23. April 2010) sowie internationalen Empfehlungen

	Dührsen	Schmitz	Fridrik
Anstellungsverhältnis oder Führungsposition	Universitätsklinikum Essen	Asklepios St. Georg Hamburg	Allgemeines Krankenhaus Linz
Beratungstätigkeit	Amgen, Roche	Roche, Mundipharma, Celgene	Amgen, Roche, Teva (Cephalon), Mundipharma
Aktienbesitz	keine	keine	keine
Honorare	Amgen, Chugai, Mundipharma, Roche	Roche, Mundipharma, Celgene	Amgen, Roche, Teva (Cephalon), Mundipharma
Finanzierung wissenschaftliche Untersuchungen	Amgen, Roche	Roche, Mundipharma, Celgene	Cephalon, Roche, Amgen, Mundipharma
Gutachtertätigkeit	keine	keine	keine
Andere finanzielle Beziehungen	keine	keine	keine