

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.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Hermann Einsele

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

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
3 Klinisches Bild	4
4 Diagnose	4
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
5 Therapie	8
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	12
5.1.2 Progress / Refraktärität / Rezidiv	12
5.1.2.1 Hochdosisfähige Patienten	12
5.1.2.2 Patientinnen und Patienten, die nicht-hochdosisfähig sind	12
5.2 Besondere Lymphome und klinische Situationen	13
5.2.1 Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (PMBL)	13
5.2.1.1 Allgemeines	13
5.2.1.2 Primärtherapie	13
5.2.1.3 Rezidivtherapie	14
5.2.2 Erstlinientherapie im Senium	14

5.2.3 Kontraindikation gegen Anthrazykline	14
5.2.4 Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion.....	14
5.2.5 Zentralnervöse Manifestationen	14
5.2.6 Hodenlymphom	15
5.2.7 Schwangerschaft und Fertilität	15
6 Verlaufskontrolle und Nachsorge.....	16
6.1 Verlaufskontrolle	16
6.1.1 Zwischenuntersuchung.....	16
6.1.2 Abschlussuntersuchung	16
6.2 Nachsorge.....	16
6.3 COVID-19	17
9 Literatur	17
10 Aktive Studien.....	23
12 Zulassungsstatus	23
13 Links.....	23
14 Anschriften der Verfasser	24
15 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten	25

Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom

ICD-10: C83.3

Stand: Juli 2022

Erstellung der Leitlinie:

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

Autoren: Georg Lenz, Björn Chapuy, Bertram Glaß, Felix Keil, Wolfram Klapper, Maike Nickelsen, Heinz Schmidberger, Clemens A. Schmitt, Novak Urban

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 abgeschätzt werden.

Der Therapieanspruch ist kurativ. Die Erstlinientherapie erfolgt mit 6 - 8 Zyklen des R-CHOP-Protokolls bzw. je nach Risikoprofil mit R-CHOP ähnlichen Protokollen. In frühen Stadien bei fehlenden Risikofaktoren 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 Fällen 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 primär 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 Patientinnen und Patienten (Pat.) leidet unter Fieber, Nachtschweiß und/oder Gewichtsabnahme (B-Symptome).

4 Diagnose

Beispiele der mikroskopischen Diagnostik finden Sie unter eLearning Curriculum Hämatologie (eLCH), <https://ehematology.com/>.

4.1 Gewebprobe

Zur Diagnose ist eine ausreichend große Gewebprobe, 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, bei gleichzeitiger BCL2-Translokation, scheint vom Translokationspartner abhängig zu sein [8].
- 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.
- Optional: Parallele Testung auf die Expression von MYC und BCL2: Bei Expression beider Marker liegt ein so genannter ‚double expressor‘ Status vor. Pat. mit ‚double expressor‘ Lymphom zeigten in retrospektiven Analysen eine schlechtere Prognose [9] Das Vorliegen eines ‚double expressor‘ Status hat momentan keine therapeutische Relevanz.

4.2 Stadieneinteilung

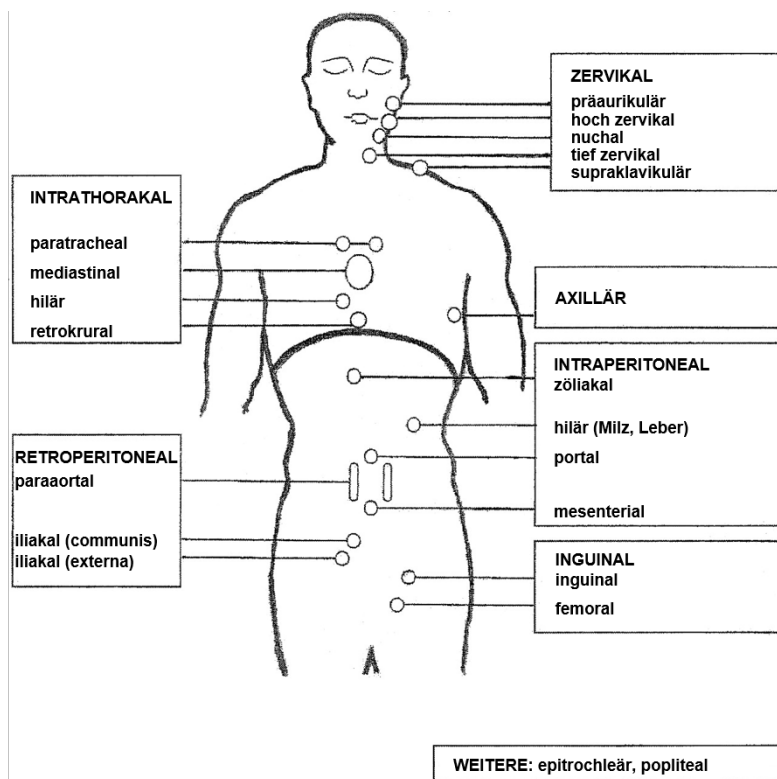
Zur Stadieneinteilung wird die Ann-Arbor-Klassifikation herangezogen [10] (Tabelle 1). Diese erfordert eine Anamnese (B-Symptome), eine körperliche Untersuchung (Tonsillen, Lymphknoten, Leber, Milz, Ergüsse, sicht- oder tastbare Raumforderungen), Computertomographien (CT) mit Kontrastmittel von Hals, 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-Fluordesoxyglukose (FDG). Die FDG-PET ist in der Ausbreitungsdiagnostik und der Evaluierung des Behandlungsergebnisses internationaler Standard [11]. 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. Auch bei Durchführung einer PET/CT sollte weiterhin eine Knochenmarkbiopsie durchgeführt werden.

Tabelle 1: Ann-Arbor-Klassifikation [10]

Stadium	Definition
I	Nodaler Befall in einer einzigen Lymphknotenregion
I _E	Nodaler Befall in einer einzigen Lymphknotenregion mit Wachstum in extranodales Gewebe (per continuitatem) oder Vorliegen eines einzigen primär extranodal lokalisierten Herdes
II	Befall mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells
II _E	Befall mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells mit Einwachsen in extranodales Gewebe (per continuitatem)
III	Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells
III _E	Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells mit Einwachsen (per continuitatem) in extranodales Gewebe
IV	Diffuser oder disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe: mehrere lokale Manifestationen in einer extranodalen Lokalisation, diffuse Infiltration eines gesamten Organs, gleichzeitiges Vorliegen eines primär extranodal gelegenen Herdes und zusätzlicher nodaler Befälle oder aus nodalen Herden per continuitatem eingewachsener extranodaler Manifestationen oder eine Beteiligung der Leber und/oder des Knochenmarks
	Als lymphatische Gewebe gelten: Lymphknoten, Tonsillen, Waldeyer´scher Rachenring, Peyer-Plaques und die Milz.
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 therapie-

bedingte Komplikationen sollte das Herz untersucht werden (Elektrokardiogramm, Echokardiographie). Weiterhin sollten bei allen Pat. 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 (IPI)** 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 (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. Im Gegensatz zum IPI erlaubt der aaIPI 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 bei diskordanter Infiltration ist gegenüber Pat. 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

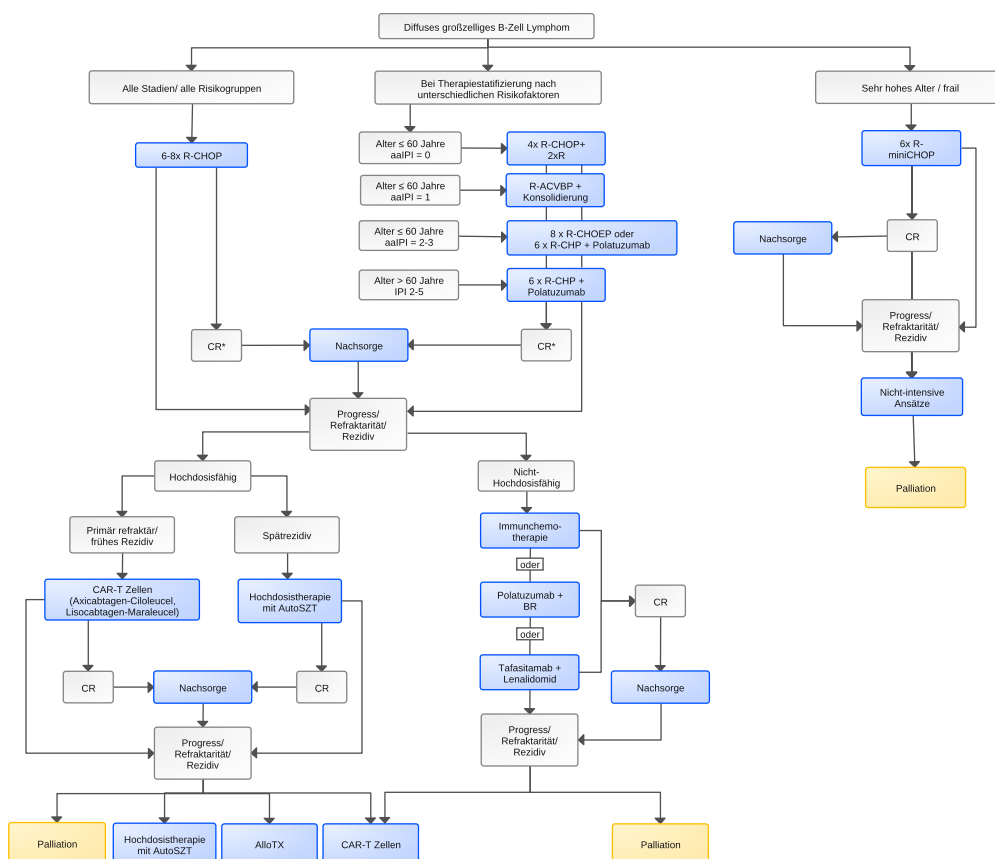
Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom mit seinen Varianten und Subtypen und die dem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom verwandten Erkrankungen müssen von Lymphomen unterschieden werden, die sich ähnlich manifestieren, jedoch nach anderen Prinzipien behandelt werden. Hierzu gehören u.a. das Hodgkin-,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



Legende:

* Bei unbeschriebenen PET positiven Restlymphomen sollte die Involved Site Radiotherapie erwogen werden. Die Beschreibung der Therapieprotokolle findet sich im zugehörigen Dokument „Medikamentöse Tumortherapie“

Da die Chemotherapie Infertilität nach sich ziehen kann, sollte vor Behandlungsbeginn eine Aufklärung über fertilitätserhaltende Maßnahmen erfolgen. Zur Verbesserung der Therapie sollten Pat. 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.

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) oder mit R-CHOP ähnlichen Protokollen [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 jüngeren Pat. (60 Jahre und jünger) 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 Pat. mit erhöhtem Risiko (IPI 2-5) zeigten 6 Gaben R-CHP in Kombination mit Polatumab-Vedotin gefolgt von zwei Applikationen Rituximab im Vergleich zur Standardtherapie mit 6 Gaben R-CHOP und zwei Applikationen Rituximab ein signifikant verbessertes progressions-freies Überleben (siehe auch Kapitel 5.1.1.4.3) [25].

Bei jüngeren Hochrisiko-Pat. können außer den dargestellten Therapien auch intensiviertere Protokolle eingesetzt werden, die in Kapitel 5.1.1.4 dargestellt sind.

5.1.1.2 Erhaltungstherapie

Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab ist beim diffusen großzelligem 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 [26].

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 [27, 28]. 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. Am Ende der Chemotherapie sollte die Prüfung einer konsolidierenden Nachbestrahlung bei einzelnen PET-positiven Läsionen erfolgen.

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 [29- 31]. Eine generelle Radiotherapie von initialen Lymphom-Manifestationen, wie sie früher als „Involved Field“ empfohlen wurde, ist nicht mehr zu empfehlen [32].

5.1.1.4 Ungeklärte Fragen im Bereich der Erstlinientherapie

5.1.1.4.1 Prognose-gesteuerte Therapie

Inwiefern Pat. mit aggressiven Lymphomen, die sich hinsichtlich Genexpression 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 [33]. Insofern ist die Frage, ob Fälle 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 Prognoseverbesserung gegenüber R-CHOP [22].

5.1.1.4.3 Komplexe Therapieprotokolle

Bei Pat. unterhalb des 60. Lebensjahres mit intermediärer Prognose (aaIPI 1) erwies sich das **R-ACVBP**-Protokoll dem R-CHOP-Protokoll signifikant überlegen [34]. 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 jüngeren Pat. mit ungünstiger Prognose (aaIPI 2 oder 3) war R-ACVBP dem R-CHOP in einer randomisierten, Interim-PET-gesteuerten Studie nicht überlegen [35]. Wegen der bei älteren Pat. erhöhten Toxizität hat sich das R-ACVBP-Protokoll nicht allgemein durchgesetzt. Bei Pat. mit hohem Risiko eines zentralnervösen Rückfalls könnte das Protokoll Vorteile bieten, weil zentralnervöse Rezidive im Vergleich zu R-CHOP seltener auftreten [36].

Der Zusatz von Etoposid (100 mg/m^2 Tag 1 - 3) zum CHOP-Protokoll führte in der Prä-Rituximab-Ära bei jüngeren Pat. mit guter Prognose zu einer Verbesserung des ereignisfreien Überlebens [37]. Nach Hinzunahme von Rituximab waren die Ergebnisse von CHOP und CHOEP dagegen vergleichbar [20]. Bei jüngeren Pat. mit ungünstiger Prognose wurden mit dem **R-CHOEP**-Proto-

koll unerwartet gute Ergebnisse erzielt [38]. Die mit R-CHOEP behandelten Pat. erreichten ein 10-Jahres Gesamtüberleben von 72% [39]. Diese Resultate deuten darauf hin, dass prognostisch ungünstige Lymphome auch unter Rituximab-Therapie vom Zusatz von Etoposid profitieren.

In der randomisierten Phase 3 Studie POLARIX wurden Pat. im Alter von 18 bis 80 Jahre mit Intermediär- und Hochrisiko (IPI 2-5) zwischen 6 Zyklen R-CHOP und 6 Gaben R-CHP in Kombination mit dem anti-CD79B „*antibody-drug conjugate*“ (ADC) Polatuzumab-Vedotin jeweils gefolgt von zwei Applikationen Rituximab randomisiert [25]. Pat., die im experimentellen Arm mit **R-CHP-Polatuzumab-Vedotin** behandelt wurden, zeigten eine signifikante Verbesserung des primären Endpunktes des progressions-freien Überlebens nach 2 Jahren (76,7% vs. 70,2%). Nach einer medianen Beobachtungszeit von 28 Monaten zeigte sich bisher kein Unterschied im Gesamtüberleben. Weiterhin zeigte sich keine gesteigerte Toxizität im experimentellen Arm. Polatuzumab-Vedotin in Kombination mit R-CHP wurde als Erstlinientherapie zur Behandlung Erwachsener mit DLBCL von der EMA zugelassen.

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 [40]. Gegenüber dem CHOP-Protokoll zeichnet es sich durch höhere Toxizität (insbesondere Mukositis) bei vergleichbarer Therapie-assoziiertes 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 Pat. mit diffusem großzelligen B-Zell Lymphom.

Angesichts der Bedeutung der **Hochdosistherapie** mit autologer Blutstammzelltransplantation bei Pat. 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 [41]. 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 [42]. Durch eine Steigerung der Rituximab-Einzeldosis von 375 mg/m² auf 500 mg/m² konnte das progressionsfreie Überleben bei Männern gegenüber einer historischen Kontrolle verbessert werden [43]. In einem zweiten historischen Vergleich wurde durch zeitliche Umstellung der Rituximab-Gaben eine Verbesserung der Therapieergebnisse bei älteren Pat. erreicht [44]. Diesen Beobachtungen stehen Ergebnisse prospektiver Studien [22, 45] 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 [46] oder Ofatumumab [47] 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 Pat. mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom und einer unter dem Normbereich liegenden Vitamin-D-Serumkonzentration einen ungünstigeren Krankheitsverlauf als Pat. mit normaler Vitamin-D-Konzentration aufweisen würden [48]. Ob das Behandlungsergebnis durch Vitamin-D-Zufuhr verbessert werden kann, ist nicht bekannt.

5.1.2 Progress / Refraktärität / Rezidiv

5.1.2.1 Hochdosisfähige Patienten

Als Standardtherapie für Rezidive galt bei jüngeren Pat. (unterhalb des 60. Lebensjahr), aber auch bei älteren Pat. ohne Therapie-limitierende Komorbiditäten in den letzten Jahrzehnten eine konventionelle Salvage-Therapie gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation [49]. Befriedigende Behandlungsergebnisse sind allerdings nur dann zu erwarten, wenn das Rezidiv auf die konventionell dosierte Induktionstherapie anspricht. Bei einem Intervall unter 12 Monaten zwischen Primärdiagnose und Rezidiv ist dies nur selten der Fall. Als Induktionstherapie erwiesen sich 3 Zyklen des R-DHAP- bzw. R-ICE-Protokolls als gleichwertig [50]. Alternativ bietet sich das R-GDP-Protokoll an, das dem R-DHAP-Protokoll bei besserer Verträglichkeit ebenbürtig ist [51]. Für die Hochdosistherapie wird meist das BEAM-Protokoll verwendet [50]. Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab ist nicht indiziert.

Für jüngere hochdosisfähige Pat. mit primär refraktärer Erkrankung oder mit frühem Rezidiv (innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie) wurde der aktuelle Standard einer Hochdosistherapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation in drei randomisierten Phase 3 Studien direkt mit einer anti-CD19 CAR T-Zell-Therapie randomisiert verglichen [52- 54]. Die ZUMA-7 Studie zeigte eine signifikante Verbesserung des ereignis-freien Überlebens für den experimentellen Arm mit Axicabtagen-Ciloleucel [52]. Auch in der TRANSFORM Studie führte der experimentelle Arm mit Lisocabtagen-Maraleucel zu einer signifikanten Verbesserung des ereignis-freien Überlebens [53]. Die BELINDA Studie hingegen erbrachte keinen signifikanten Unterschied zwischen einer CAR T-Zell-Therapie mit Tisagenlecleucel und dem Standardarm [54]. Trotz der negativen Ergebnisse der BELINDA Studie kann eine Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel oder mit Lisocabtagen-Maraleucel - nach Zulassung und Kostenübernahme - als neuer Standard bei Pat. mit primär refraktärer Erkrankung oder mit frühem Rezidiv angesehen werden.

Aktuell sind von der EMA (European Medicines Agency) die beiden CAR T-Zell-Produkte Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel für Pat. mit mindestens 2 Vortherapien zugelassen [55, 56]. Die Indikation besteht entsprechend den Zulassungsstudien für Pat. mit einem rezidierten/refraktären diffusen großzelligem B-Zell Lymphom, einem primären mediastinalen B-Zell Lymphom bzw. einem transformierten follikulären Lymphom. Pat. mit chemorefraktärer Erkrankung, kurzem Intervall zwischen Primärdiagnose und Rezidiv oder Rückfall nach Hochdosistherapie sind alternativ Kandidaten für eine allogene Transplantation [57, 58]. Aktuell ist unklar, ob eine CAR T-Zell Therapie einer allogenen Stammzelltransplantation überlegen ist.

5.1.2.2 Patientinnen und Patienten, die nicht-hochdosisfähig sind

Bei Pat., 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 [59] können auch intensivere

Chemotherapie-Regime wie R-DHAP- oder R-ICE-Protokoll [50] 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 [60]. Weiterhin wurde (EMA, August 2021) eine komplett Chemotherapie-freie Behandlungsoption bestehend aus dem anti-CD19-Antikörper Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid für nicht-hochdosisfähige Pat. ab dem 1. Rezidiv zugelassen [61].

Bei Pat. 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- κ 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. Pat. 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

Pat. mit PMBL werden häufig mit den gleichen Protokollen behandelt, wie Pat. mit DLBCL. Diese Protokolle erzielen sehr hohe Heilungsraten [62, 63]. 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) [63].

Mehrheitlich erhielten die im Rahmen klinischer Auswertungen behandelten Fälle mit PMBL 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 rezidivierten Pat., was die systematische Erarbeitung einer optimalen Therapie im Rezidiv oder bei Refraktärität erschwert. Patienten, bei denen ein Rezidiv nach einer initial chemosensitiven Erkrankung auftritt, sollten mit einer platinhaltigen Salvagetherapie (R-DHAP, R-GDP oder R-ICE) und bei Erreichen mindestens einer partiellen Remission mit einer HD-Therapie nach dem BEAM Protokoll und nachfolgender autologer Stammzelltransplantation behandelt werden. Bei einer primär chemorefraktären Situation besteht die Möglichkeit mit einer PD-1 Blockade mit oder ohne Brentuximab-Vedotin zu behandeln [64- 66]. Die Zulassung der PD-1 Blockade in dieser Indikation liegt allerdings nur in den USA und der Schweiz vor. Eine anti-CD19 CAR T-Zell Therapie stellt eine Option für die dritte Therapielinie dar.

5.2.2 Erstlinientherapie im Senium

Bei sehr alten Patientinnen und 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 %) [67]. Alternativ kann bei sehr alten Pat. Rituximab und Bendamustin appliziert werden (Abbildung 2) [68].

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/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. 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 [69]. Explizit an einer Population mit kardialer Morbidität inklusive Herzinsuffizienz und koronarer Herzerkrankung untersucht ist R-GCVP (Gemcitabin anstelle von Doxorubicin): es resultierte bei älteren Pat. eine Ansprechrates von 61,3 % und ein 2-Jahres progressionsfreies-Überleben von 49,8 % [70].

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 Gallenwegobstruktion 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/m² Tag 1; Cyclophosphamid 200 mg/m² Tag 1 - 5; Etoposid 100 mg/m² Tag 1 - 3; Prednison 100 mg Tag 1 - 5; Modifikation der Cyclophosphamid- und Etoposid-Behandlung nach klinischem Zustand).

5.2.5 Zentralnervöse Manifestationen

Unter einer Primärtherapie mit R-CHOP kommt es bei 2 - 5 % der Pat. mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom zu einem Krankheitsrückfall im zentralen Nervensystem (ZNS) [71].

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 [72]. 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 Pat. mit einem hohen ‚ZNS-IPI‘ sowie einem ABC bzw. einem unklassifizierbaren molekularen Subtyp ein über 15 %-iges Risiko eines zentralnervösen Rezidivs aufweisen [73]. Für eine medikamentöse ZNS-Prophylaxe z.B. mit hochdosiertem Methotrexat gibt es aktuell keine eindeutige Evidenz. Unterschiedliche retrospektive Analysen zeigten keinen Vorteil einer ZNS-Prophylaxe mit hochdosiertem Methotrexat zur Vermeidung von ZNS-Rezidiven [74, 75]. Eine intrathekale Prophylaxe ist nicht indiziert.

Pat. 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 [76]. Analog zu den primären ZNS Lymphomen sollten ZNS-gängige Substanzen eingesetzt werden.

5.2.6 Hodenlymphom

Das Hodenlymphom zeichnet sich durch eine hohe Rate an Rezidiven im zentralen Nervensystem und kontralateralen Hoden aus. Aufgrund retrospektiver Daten werden zusätzlich zur Standardtherapie eine ZNS-Prophylaxe mittels hochdosiertem Methotrexat und eine Bestrahlung des kontralateralen Hodens mit 30 Gray empfohlen [77].

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 %) [78]. 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 [79]. 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 [80]. 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 [80].

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 2 oder 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 Störungen. 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 Pat. unterhalb des 45. Lebensjahres werden im Anschluss an eine erfolgreiche Behandlung mit CHOP-artigen Therapieprotokollen gehäuft **Sekundärmalignome** beobachtet [81]. Neben Myelodysplasien und akuten myeloischen Leukämien bestehen erhöhte Inzidenzen für Bronchi-alkarzinome (Risikoerhöhung durch gleichzeitigen Nikotinkonsum), kolorektale Karzinome, Prostatakarzinome, Cyclophosphamid-induzierte Harnblasenkarzinome und Hodgkin-Lymphome. Spezifische Maßnahmen zur Prävention und Erkennung von Sekundärmalignomen wurden für Pat. 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 Bestrahlung 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.

6.3 COVID-19

Hinweise zu COVID-19 finden Sie in der [Onkopedia COVID-19-Leitlinie](#). Hinsichtlich der Therapie bzw. der Kontroll- und Nachsorgeuntersuchungen ergeben sich keine Veränderungen durch die SARS-CoV-2-Pandemie.

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* 2006, 107:265-276. [DOI:10.1182/blood-2005-06-2508](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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. *Pathologie* 2019; 40:152-156. [DOI:10.1007/s00292-018-0440-z](https://doi.org/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 Lymphoma Biomarker Consortium. *J Clin Oncol* 2019; 37:3359-3368. [DOI:10.1200/JCO.19.00743](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/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](https://doi.org/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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022; 386:351-363. DOI:10.1056/NEJMoa2115304
26. Campbell BA, Connors JM, Gascoyne RD et al. 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
27. 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
28. 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
29. 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
30. 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
31. 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
32. Berger MD, Trelle S, Büchi AE et al. Impact on survival through consolidation radiotherapy for diffuse large B-cell lymphoma: a comprehensive meta-analysis. *Haematologica* 2021; 106:1923-1931. DOI:10.3324/haematol.2020.249680
33. 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
34. 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

35. 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
36. 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>
37. 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
38. 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
39. Frontzek F, Ziepert M, Nickelsen M et al. Rituximab plus high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) or conventional chemotherapy (CHOEP-14) in young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: 10-year follow-up of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2021;8:e267-e277. DOI:10.1016/S2352-3026(21)00022-3
40. 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
41. 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
42. 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
43. 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:10.1200/JCO.2013.54.6861
44. 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
45. Lugtenburg PJ, de Nully Brown P, van der Holt B et al. Rituximab-CHOP With Early Rituximab Intensification for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Randomized Phase III Trial of the HOVON and the Nordic Lymphoma Group (HOVON-84). *J Clin Oncol* 2020; 38:3377-3387. DOI:10.1200/JCO.19.03418
46. 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
47. 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

48. 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](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.4537)
49. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7477169/)
50. 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](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.1618)
51. 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](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.9593)
52. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022; 386:640-654. [DOI:10.1056/NEJMoa2116133](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116133)
53. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2022; 399:2294-2308. [DOI:10.1016/S0140-6736\(22\)00662-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00662-6)
54. Bishop MR, Dickinson M, Purtill D et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022; 386:629-639. [DOI:10.1056/NEJMoa2116596](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116596)
55. 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707447)
56. 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708566)
57. 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](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.2596)
58. 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](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70161-5)
59. 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](https://doi.org/10.1093/annonc/mdm133)
60. 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](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00172)
61. Salles G, Duell J, González Barca E, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2021; 22:978-988. [DOI:10.1016/S1470-2045\(20\)30225-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30225-4)

62. 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
63. 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
64. Zinzani PL, Ribrag V, Moskowitz CH et al. Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood* 2017; 130:267-270. DOI:10.1182/blood-2016-12-758383
65. Armand P, Rodig S, Melnichenko V et al. Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2019; 37:3291-3299. DOI:10.1200/JCO.19.01389
66. Zinzani PL, Santoro A, Gritti G et al. Nivolumab Combined With Brentuximab Vedotin for Relapsed/Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: Efficacy and Safety From the Phase II CheckMate 436 Study. *J Clin Oncol* 2019; 37:3081-3089. DOI:10.1200/JCO.19.01492
67. 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
68. 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
69. 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
70. 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. 2014; 32:282-287. DOI:10.1200/JCO.2013.49.7586
71. 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
72. 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
73. 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
74. Jeong H, Cho H, Kim H et al. Efficacy and safety of prophylactic high-dose MTX in high-risk DLBCL: a treatment intent-based analysis. *Blood Adv* 2021; 5:2142-2152. DOI:10.1182/bloodadvances.2020003947

75. Puckrin R, El Darsa H, Ghosh S et al. Ineffectiveness of high-dose methotrexate for prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Hematol* 2021; 96:764-771. DOI:10.1002/ajh.26181
76. 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
77. 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
78. 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
79. 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
80. 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
81. 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>

12 Zulassungsstatus

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

13 Links

Ein Video zur Durchführung der Knochenmarkpunktion wurde vom Krankenhaus der Elisabethinen in Linz zur Ausbildung und für Pat. erstellt (<https://www.youtube.com/watch?v=3RgGmErO50g>).

Deutsche Leukämie - und Lymphom - Hilfe e. V.

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

Prof. Dr. med. Björn Chapuy

Charité Universitätsmedizin Berlin
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt
Hämatologie und Onkologie
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin
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

Prim. Univ.-Prof. Dr. Felix Keil

Hanusch Krankenhaus
Hämatologisch-onkologisches Zentrum
Heinrich-Collin-Straße 30
A-1140 Wien
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

Dr. med. Maïke Nickelsen

Onkologie Lerchenfeld
Lerchenfeld 14
22081 Hamburg

Prof. Dr. med. Heinz Schmidberger

Universitätsmedizin Mainz
Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz
heinz.schmidberger@unimedizin-mainz.de

Prof. Dr. med. Clemens A. Schmitt

Kepler Universitätsklinikum

Klinik für Interne 3 - Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie

Krankenhausstr. 9

A-4021 Linz

Clemens.Schmitt@kepleruniklinikum.at

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

15 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#)

Autor*in	Anstellung¹	Beratung / Gutachten²	Aktien / Fonds³	Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴	Honorare⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶	Andere finanzielle Beziehungen⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsbechtigten⁸
Chapuy, Björn	ab 1.10.2021 Charité, Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin vorher: Universitätsmedizin Göttingen	Ja Regeneron, Roche, ADC, Incyte	Nein	Nein	Ja BMS, Astra Zeneca, Gilead, Roche, San-do, Abbvie	Ja Gilead Oncology Award (mit S. Dietrich) 2021	Ja Roche (An/ Abreise zum EHA 2022)	Nein
Glaß, Bertram	Helios Klinik Berlin-Buch	Ja Roche, Kite/ Gilead, Celgene/BMS, Novartis, Miltenyi, Lonca, Abbvie, JAZZ	Nein	Nein	Ja Roche, BMS, Abbvie, Janssen, Incyte	Ja Roche, Riemser	Nein	Nein
Keil, Felix	Hanusch Krankenhaus 3. Med Abteilung Heinrich Collin Strasse 30-1140 Wien	Ja Roche, Incyte, Novartis, Gilead: Advisory Boards.	Nein	Nein	Nein	Ja Forschungsprojekt Komorbiditätsforschung bei DLBCL Patienten in Erstlinienbehandlung. Finanzielle Zuwendung von Novartis geplant.	Nein	Ja Meine Frau Elisabeth Keil ist Geschäftsführerin von Daiichi Sankyo Österreich, in diesem Zusammenhang keine COI, keine Beratertätigkeit, AD Boards ect. Auch keine Studien im Bereich DLBCL
Klapper, Wolfram	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein - Campus Kiel Institut für Pathologie, Sektion für Hämatopathologie	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Roche, Amgen, Takeda, Janssen, Regeneron	Nein	Nein
Lenz, Georg	Universitätsklinikum Münster	Ja	Nein	Nein	Ja Roche, Gilead, Janssen, Celgene/BMS, Bayer, Novartis, AstraZeneca, Takeda, Abbvie, Morphosys, Incyte	Ja Roche, Gilead, Janssen, Bayer, AstraZeneca, Morphosys	Ja Roche, Gilead, Janssen, Celgene/BMS, Novartis, AstraZeneca, Takeda, Abbvie, Morphosys, Incyte	Nein

Autor*in	Anstellung ¹	Beratung / Gutachten ²	Aktien / Fonds ³	Patent / Urheberrecht / Lizenz ⁴	Honorare ⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen ⁶	Andere finanzielle Beziehungen ⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsbechtigten ⁸
		Roche, Gilead, Janssen, Celgene/BMS, Bayer, Novartis, AstraZeneca, Takeda, Abbvie, Morphosys, Incyte, Genmab, Karyopharm, Constellation, ADC Therapeutics, Miltenyi						
Nickelsen, Maike	Die Erklärung liegt noch nicht vor							
Schmidberger, Heinz	Universitätsmedizin Mainz	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Schmitt, Clemens A.	Johannes Kepler Universität Linz Kepler Universitätsklinikum Linz Charité - Universitätsmedizin Berlin	Ja Roche: Advisory Board, Sprecherhonorare Janssen: Advisory Board, Sprecherhonorare und Forschungsunterstützung Takeda: Advisory Board BMS/Celgene: Advisory Board Astra Zeneca: Advisory Board Abbvie: Advisory Board Roche: Advisory Board, Sprecherhonorare Janssen: Advisory Board, Sprecherhonorare und Forschungsunterstützung Takeda: Advisory Board BMS/Celgene: Advisory Board Astra Zeneca: Advisory Board Abbvie: Advisory Board	Nein	Nein	Ja Roche: Advisory Board, Sprecherhonorare Janssen: Advisory Board, Sprecherhonorare Takeda: Advisory Board BMS/Celgene: Advisory Board Astra Zeneca: Advisory Board Abbvie: Advisory Board	Ja Janssen: Forschungsunterstützung	Nein	Nein

Autor*in	Anstellung ¹	Beratung / Gutachten ²	Aktien / Fonds ³	Patent / Urheberrecht / Lizenz ⁴	Honorare ⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen ⁶	Andere finanzielle Beziehungen ⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten ⁸
Urban, Novak	Inselspital / Universitätsspital Bern	Ja 2021: Celgene/BMS Moderator / Advisory & consulting activity (Breyanzi®) 3rd European CAR-T congress Gilead Consulting activity (Yescarta®) Astra Advisory Board (Acalabrutinib) Incyte Advisory Board (Tafasitamab) Takeda Advisory Board (Brentuximab) 2022: Roche Advisory Board (Polatuzumab) Celgene/BMS 4th European CAR-T congress Kyowa Kirin Advisory Board (Mogamulizumab) Beigene Advisory Board (Zanubrutinib) Incyte Advisory Board (Tafasitamab)	Nein	Nein	Ja Gilead	Nein	Nein	Nein

Legende:

¹ - Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre (Institution/Ort)

² - Tätigkeit als Berater*in bzw. Gutachter*in oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat / Advisory Board eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

³ - Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

⁴ - Betrifft Arzneimittel und Medizinprodukte

⁵ - Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autor*innen oder Koautor*innenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

⁶ - Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeiter*innen der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

⁷ - Andere finanzielle Beziehungen, z. B. Geschenke, Reisekostenerstattungen, oder andere Zahlungen über 100 Euro außerhalb von Forschungsprojekten, wenn sie von einer Körperschaft gezahlt wurden, die eine Investition im Gegenstand der Untersuchung, eine Lizenz oder ein sonstiges kommerzielles Interesse am Gegenstand der Untersuchung hat

⁸ - Persönliche Beziehung zu einem/einer Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft