

# 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. Andreas Hochhaus

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

[info@dgho.de](mailto:info@dgho.de)

[www.dgho.de](http://www.dgho.de)

## **Ansprechpartner**

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann  
Medizinischer Leiter

## **Quelle**

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

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

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Zusammenfassung</b> .....	<b>3</b>
<b>2 Grundlagen</b> .....	<b>3</b>
2.1 Definition und Basisinformationen .....	3
2.2 Epidemiologie .....	4
2.3 Pathogenese .....	4
<b>3 Klinisches Bild</b> .....	<b>4</b>
<b>4 Diagnose</b> .....	<b>5</b>
4.1 Gewebeprobe .....	5
4.2 Stadieneinteilung .....	5
4.3 Laboruntersuchungen .....	7
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 .....	8
4.5 Differentialdiagnose .....	8
<b>5 Therapie</b> .....	<b>8</b>
5.1 Therapiestruktur .....	8
5.1.1 Erstlinientherapie .....	8
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 Therapie bei Progress / Refraktärität / Rezidiv .....	12
5.1.2.1 Therapie im ersten Rezidiv - Frührezidiv und refraktäre Situation .....	12
5.1.2.2 Therapie im ersten Rezidiv - Spätrezidiv .....	13
5.1.2.3 Therapie ab dem zweiten Rezidiv .....	14
5.2 Besondere Lymphome und klinische Situationen .....	15
5.2.1 Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (PMBL) .....	15
5.2.1.1 Allgemeines .....	15
5.2.1.2 Primärtherapie .....	15
5.2.1.3 Rezidivtherapie .....	15

5.2.2 Richter Transformation (RT) .....	16
5.2.3 Erstlinientherapie im Senium.....	16
5.2.4 Zentralnervöse Manifestationen .....	16
5.2.5 Hodenlymphom .....	17
5.2.6 Kontraindikation gegen Anthrazykline .....	17
5.2.7 Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion.....	17
5.2.8 Schwangerschaft und Fertilität .....	18
<b>6 Verlaufskontrolle und Nachsorge.....</b>	<b>18</b>
6.1 Verlaufskontrolle .....	18
6.1.1 Zwischenuntersuchung .....	18
6.1.2 Abschlussuntersuchung .....	18
6.2 Nachsorge.....	19
6.3 COVID-19 .....	19
<b>9 Literatur .....</b>	<b>20</b>
<b>10 Aktive Studien.....</b>	<b>26</b>
<b>11 Therapie - Protokolle .....</b>	<b>26</b>
<b>12 Studienergebnisse.....</b>	<b>26</b>
<b>13 Zulassungsstatus .....</b>	<b>26</b>
<b>14 Links.....</b>	<b>26</b>
<b>15 Anschriften der Verfasser .....</b>	<b>27</b>
<b>16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten .....</b>	<b>28</b>

# Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom

**ICD-10:** C83.3

**Stand:** Januar 2024

## Erstellung der Leitlinie:

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

**Autoren:** Georg Lenz, Björn Chapuy, Bertram Glaß, Felix Keil, Wolfram Klapper, Maïke Nickelsen, Heinz Schmidberger, Clemens A. Schmitt, Urban Novak, Clemens-Martin Wendtner

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

## 1 Zusammenfassung

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) 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 ohne 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 Patientinnen und Patienten (Pat.) mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom liegt bei etwa 60 bis 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, CD10, MUM1) und nach genetischen Anomalien (Translokation von *MYC*-, *BCL2*- und/oder *BCL6-Loci*) unterschieden werden. Neuere genomische Klassifizierungen unterscheiden Subgruppen mit charakteristischen Mutationsprofilen (z.B. EZB-, MCD-, BN2- oder N1-Subtyp einerseits oder die Cluster C1-C5 andererseits [2]).

Andere großzellige B-Zell-Lymphome, die nach ähnlichen 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 (i.d.R. CD20-negative) plasmoblastische Lymphom und das folliculäre Lymphom Grad 3b. Seltener 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 primär im zentralen Nervensystem (ZNS) manifestierte diffuse großzellige B-Zell-Lymphom 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 [3]. Die Diagnosehäufigkeit steigt mit zunehmendem Lebensalter an.

## 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 keimzentrumartigen („germinal center B-cell-like“, GCB) und aktivierten B-Zellen ähnlichen („activated B-cell-like“, ABC) diffusen großzelligen B-Zell-Lymphome unterscheiden [4]. Bei 10 bis 15% der diffusen großzelligen B-Zell-Lymphome gelingt eine eindeutige Zuordnung zu den genannten Subtypen nicht. Versuche, die mittels Microarray- oder NanoString-Technologie identifizierte Genexpressionsmuster mit Hilfe einiger weniger immunhistochemischer Marker zu reproduzieren, zeigten insgesamt heterogene Ergebnisse [5]. Nachfolgestudien, die v.a. DNA-basierte Sequenziermethoden 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 [2]. Die Bedeutung der genetischen Klassifikationen für die Krankenversorgung wird derzeit in Studien untersucht.

## 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 und Freisetzung löslicher Mediatoren bestimmt. Bei 10 bis 25 % besteht eine Knochenmarkinfiltration, die großzellig (konkordant) oder kleinzellig (diskordant) sein kann [1]. Ein Teil der Pat. leidet unter Fieber, Nachtschweiß und/oder Gewichtsabnahme (B-Symptome).

## 4 Diagnose

### 4.1 Gewebeprobe

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

#### Anforderungen an die Routine-Diagnostik:

Bei Diagnosestellung muss eine histologische Analyse einer möglichst großen Gewebeprobe 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 malignen Zellen 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 [6].
- Bestimmung des COO-Subtyps, wobei die Wahl der Methode freigestellt ist. Die COO-Subtypisierung hat derzeit keine klare klinische Relevanz, ist aber Bestandteil der WHO-Klassifikation.
- Optional: Parallele Testung auf die Expression von *MYC* und *BCL2*: bei Expression beider Marker, gegenwärtig nicht einheitlich definiert, liegt ein so genannter ‚double expressor‘ Status vor. Pat. mit ‚double expressor‘ Lymphom zeigten in retrospektiven Analysen eine schlechtere Prognose [7]. Das Vorliegen eines ‚double expressor‘ Status hat momentan keine therapeutische Relevanz.

### 4.2 Stadieneinteilung

Zur Stadieneinteilung wird die Ann-Arbor-Klassifikation herangezogen [8] (Tabelle 1). Dies erfordert die anamnestische Abfrage von B-Symptomen, eine körperliche Untersuchung hinsichtlich Tonsillen, Lymphknoten, Leber, Milz, Ergüsse, sicht- oder tastbare Raumforderungen, Computertomographien (CT) mit Kontrastmittel von Hals, Thorax und Abdomen und eine Knochenmarkbiopsie (falls keine PET/CT zum Staging erfolgt ist; einseitig; Aspiration und Trepanat von mindestens 2 cm Länge). Die Definition der Lymphknotenregionen ist in [Abbildung 1](#) dargestellt.

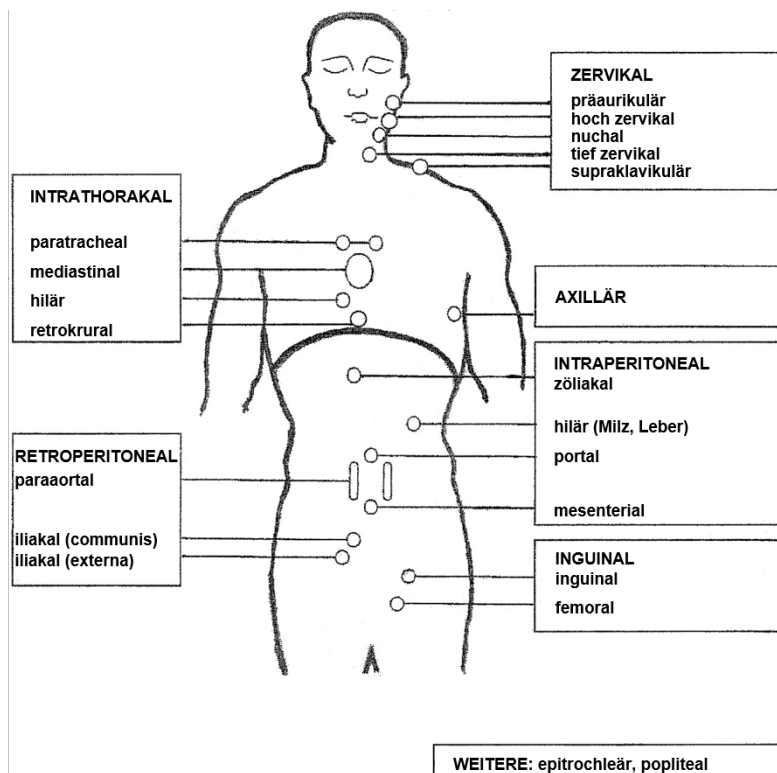
Die Detektion von Lymphommanifestationen gelingt am sichersten mit der Positronen-Emissionstomographie (PET) unter Verwendung des Tracers 18-Fluordesoxyglukose (FDG). Die FDG-PET ist in der Ausbreitungsdiagnostik und der Evaluierung des Behandlungsergebnisses internationaler Standard [9]. Die Ausbreitungsdiagnostik erfolgt in der Regel mit Hilfe der Ganzkörper-PET/CT, in der pathologische Glukoseanreicherungen (PET-Komponente) anatomischen Strukturen (CT-Komponente) zugeordnet werden. Bei Verwendung der PET/CT wird das Ergebnis der Ausbreitungsdiagnostik mit Hilfe der auf der Ann Arbor-Klassifikation basierenden Lugano-Klassifikation beschrieben [9]. 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 metabolisch aktive Volumen ist bei Diagnose ein zusätzlicher prognostischer und prädiktiver Parameter.

**Tabelle 1: Ann-Arbor-Klassifikation [8]**

Stadium	Definition
I	Nodaler Befall in einer einzigen Lymphknotenregion
I <sub>E</sub>	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 <sub>E</sub>	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 <sub>E</sub>	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 einem extralymphatischen Organ, 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: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht anderweitig erklärbares Fieber über 38° C,</li> <li>• nicht anderweitig erklärbarer Nachtschweiß mit Wäschewechsel,</li> <li>• nicht anderweitig erklärbarer Gewichtsverlust von mehr als 10% des Körpergewichtes innerhalb von 6 Monaten.</li> </ul>

**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 Laktatdehydrogenase (LDH) im Serum gibt Aufschluss über Zellproliferation und -umsatz, die Harnsäure über den Zellerfall. Im Hinblick auf therapiebedingte 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 [10]. 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 [11]. 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 [12]. Dies gilt nicht für die kleinzellige (diskordante) Infiltration, die möglicherweise Ausdruck einer indolenten Lymphomkomponente ist. Bei diskordanter Knochenmarkinfiltration können sich Rezidive als aggressives oder indolentes Lymphom manifestieren. Das progressionsfreie Überleben von Patienten mit diskordanter Infiltration ist gegenüber Patienten ohne Knochenmarkbeteiligung verkürzt, die Gesamtüberlebenszeit unterscheidet sich jedoch nicht [12].

### 4.4.3 Bulk

Eine sehr große Lymphommanifestation stellt einen vom Internationalen Prognostischen Index unabhängigen Risikofaktor dar [13]. Die in Deutschland gängige Definition eines ‚Bulk‘ ist ein Durchmesser  $\geq$  7,5 cm [14]. 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 Comorbidity 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 die Therapieentscheidung hilfreich sein [15, 16].

#### 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].

### 5 Therapie

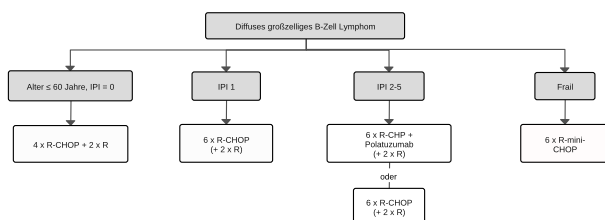
#### 5.1 Therapiestruktur

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. Ausnahmen stellen Situationen dar, in welchen Komorbiditäten oder andere Umstände ein kuratives Konzept nicht erlauben. Die nachfolgenden Ausführungen beschreiben den derzeitigen Therapiestandard, der auf den Ergebnissen klinischer Studien beruht. Die Erstlinientherapie basiert weiterhin auf dem Einsatz von Immun-Chemotherapie. Für die Rezidivtherapie rücken innovative Therapiekonzepte in den Vordergrund. Die Therapiestruktur ist für die Erstlinie (Abbildung 2) und die verschiedenen Konstellationen bei Rezidiv (Abbildung 3) in getrennten Algorithmen dargestellt. Zur Verbesserung der Therapie sollten Pat. mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom möglichst im Rahmen prospektiver Studien behandelt werden.

Da die Chemotherapie Infertilität nach sich ziehen kann, sollten die Pat. vor Behandlungsbeginn über fertilitätserhaltende Maßnahmen aufgeklärt werden und diese bei Bedarf eingeleitet werden.

##### 5.1.1 Erstlinientherapie

Abbildung 2: Struktur der Erstlinientherapie bei diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom



Bei umschriebenen PET positiven Restlymphomen sollte die Involved Site Radiotherapie erwogen werden.

Die Beschreibung der Therapieprotokolle findet sich im zugehörigen Dokument „[Medikamentöse Tumortherapie](#)“

#### **5.1.1.1 Immunchemotherapie**

Die Erstlinientherapie erfolgt mit 6 Zyklen des CHOP-Protokolls und 8 Gaben Rituximab (**R-CHOP**-Protokoll) oder mit R-CHOP ähnlichen Protokollen [17- 19]. Das CHOP-Protokoll ist komplexeren Therapieregimen bei besserer Verträglichkeit ebenbürtig [20]. Durch Hinzunahme von Rituximab konnten die Behandlungsergebnisse in allen untersuchten Subgruppen verbessert werden [17- 21]. In randomisierten Studien wurden zwei Varianten des R-CHOP-Protokolls, die im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben vergleichbare Ergebnisse liefern, getestet [17- 19]: 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. Unterschiedliche Analysen zeigten, dass 6 Zyklen in 21-tägigen Intervallen 8 Zyklen R-CHOP nicht unterlegen sind [22]. 6 Zyklen R-CHOP-21 sind daher der internationale Standard. Bei jüngeren Pat. (60 Jahre und jünger) ohne IPI-Risikofaktor und ohne Bulk sollte die Therapie auf 4 Zyklen R-CHOP mit 2 zusätzlichen Gaben Rituximab reduziert werden, ohne dass sich ihre Wirksamkeit verschlechtert [21]. Bei Pat. mit erhöhtem Risiko (IPI 2-5) zeigten 6 Gaben R-CHP in Kombination mit Polatuzumab-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 Kommentare im Kapitel 5.1.1.4.3) [23].

Bei jüngeren Höchstisiko-Pat. können außer den dargestellten Therapien auch intensiviertere Protokolle eingesetzt werden, die in Kapitel 5.1.1.4.3 dargestellt sind.

#### **5.1.1.2 Erhaltungstherapie**

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

#### **5.1.1.3 Bestrahlung**

Die Stellung der Strahlentherapie ist im Behandlungskonzept diffuser großzelliger B-Zell-Lymphome nicht durch randomisierte Studien abgesichert. Historisch hat sich die Radiotherapie von der alleinigen kurativen Therapiemodalität zur konsolidierenden Therapie im Sinne einer „Involved Field“-Bestrahlung nach abgeschlossener Chemotherapie entwickelt. Aktuell wird die Indikation zur konsolidierenden Radiotherapie durch eine PET-Untersuchung nach abgeschlossener Chemotherapie gesteuert. Die früher übliche „Involved Field“-Behandlung von anatomischen Regionen wurde durch die „Involved Site“-Bestrahlung des Initialbefalls abgelöst [24].

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 [25, 26]. In den fortgeschrittenen Stadien 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 [14]. 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 oben genannte 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 [27- 29]. Eine generelle Radiotherapie von initialen Lymphom-Manifestationen, wie sie früher als „Involved Field“ empfohlen wurde, ist obsolet [30].

#### **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 Geneexpression oder genetischem Subtyp unterscheiden, von einer veränderten Therapie profitieren, ist noch nicht abschließend geklärt. Die Langzeitergebnisse der REMoDL-B Studie zeigten eine signifikante Verbesserung des progressions-freien und des Gesamtüberlebens durch die Hinzunahme des Proteasomen-Inhibitors Bortezomib zu R-CHOP bei Pat. mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom vom ABC-Subtyp [31]. Bei ‚Double-Hit-Lymphomen‘ führten intensivere Therapieprotokolle (z.B. DA-EPOCH-R, Burkitt-Protokolle) in retrospektiven Studien zu längeren progressions-freien Überlebenszeiten als R-CHOP, das Gesamtüberleben unterschied sich jedoch nicht. Insofern ist die Frage, ob Pat. 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 Zwischenstagings die weitere Therapie-strategie beeinflussen sollte, ist nicht bekannt. Die nach 2 Zyklen R-CHOP durchgeführte Interim-PET war in einer randomisierten Studie zwar von prognostischer Bedeutung, bei Vorliegen eines ungünstigen Interim-PET-Befundes führte eine Intensivierung der Behandlung aber nicht zu einer Therapieverbesserung gegenüber R-CHOP [20]. Eine PET-gesteuerte französische Phase III-Studie konnte hingegen zeigen, dass die Frühintensivierung bei zögerlichem Ansprechen (PET nach zwei Zyklen noch positiv, nach vier Zyklen negativ) mittels autolog supportierter Hochdosistherapie zu gleichen Ergebnissen wie die bei frühzeitiger PET-Negativität komplet-tierte Standardtherapie führte [32].

##### **5.1.1.4.3 Komplexe Therapieprotokolle**

Bei Patientinnen und Patienten unterhalb des 60. Lebensjahres mit intermediärer Prognose (aaIPI 1) erwies sich das **R-ACVBP**-Protokoll dem R-CHOP-Protokoll signifikant überlegen [33]. Der Therapieansatz ähnelt dem bei der akuten lymphatischen Leukämie üblichen Vorgehen, indem auf eine Induktion mit 4 Zyklen einer dosisintensivierten R-CHOP-Variante eine Konsolidierung mit 2 Zyklen hochdosiertem Methotrexat, 4 Zyklen Rituximab/Ifosfamid/Etoposid und 2 Zyklen Cytarabin folgt. Bei jüngeren Pat. mit ungünstiger Prognose (aaIPI 2 oder 3) war R-ACVBP dem R-CHOP in einer randomisierten, Interim-PET-gesteuerten Studie nicht überlegen [34]. 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 [35].

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 [23]. 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%) [23]. 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 diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom von der EMA zugelassen.

Der Zusatz von Etoposid (100 mg/m<sup>2</sup> Tag 1 - 3) zum CHOP-Protokoll führte in der Prä-Rituximab-Ära bei jüngeren Pat. mit guter Prognose zu einer Verbesserung des ereignisfreien Überlebens [36]. Nach Hinzunahme von Rituximab waren die Ergebnisse von CHOP und CHOEP dagegen vergleichbar [18]. Bei jüngeren Pat. mit ungünstiger Prognose wurden mit dem **R-CHOEP**-Protokoll unerwartet gute Ergebnisse erzielt. Die mit R-CHOEP behandelten Pat. erreichten ein 10-Jahres Gesamtüberleben von 72% [37]. Diese Resultate deuten darauf hin, dass prognostisch ungünstige Lymphome auch unter Rituximab-Therapie vom Zusatz von Etoposid profitieren könnten. Ein retrospektiver Vergleich der Ergebnisse von jüngeren Pat. mit ungünstiger Prognose, die entweder mit R-CHOEP oder R-CHP in Kombination mit Polatuzumab-Vedotin behandelt wurden, zeigten hinsichtlich des progressions-freien und des Gesamtüberlebens keine Unterschiede, aber weniger Akuttoxizitäten durch R-CHP in Kombination mit Polatuzumab-Vedotin [38]. Trotz der methodischen Einschränkungen limitiert dieser Interstudienvergleich den Einsatz von R-CHOEP in diesem Kollektiv und sollte nur noch ausgewählten Pat. angeboten werden.

Das komplexe **B-ALL/NHL-Protokoll** der Deutschen ALL-Studiengruppe beinhaltet zusätzlich zu den im CHOP-Protokoll enthaltenen Alkylanzien, Anthrazyklinen, Vinc Alkaloiden und Kortikosteroiden die liquorgängigen Substanzen Methotrexat, Cytarabin und Etoposid. 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 [20]. Insofern gibt es keine klare Evidenz für den Einsatz des B-ALL/NHL-Protokolls bei Pat. mit diffusem großzelligem 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 [39]. Außerhalb klinischer Studien ist eine konsolidierende Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation als Konzept für die Erstlinientherapie nicht zu empfehlen.

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

In einer retrospektiven Studie profitierten Männer vom Zusatz von Rituximab zum CHOP-Protokoll weniger als Frauen. Ursache scheint eine raschere Rituximab-Clearance zu sein [40]. Durch eine Steigerung der Rituximab-Einzeldosis von 375 mg/m<sup>2</sup> auf 500 mg/m<sup>2</sup> konnte das progressionsfreie Überleben bei Männern gegenüber einer historischen Kontrolle verbessert werden [41]. In einem zweiten historischen Vergleich wurde durch zeitliche Umstellung der Rituximab-Gaben eine Verbesserung der Therapieergebnisse bei älteren Pat. erreicht [42]. Diesen Beobachtungen stehen Ergebnisse prospektiver Studien [20, 43] und retrospektiver Vergleiche entgegen, die

keinen Überlebensvorteil durch weitere Rituximab-Gaben zeigten. Allgemein anerkannte Empfehlungen zur Optimierung des Einsatzes von Rituximab liegen nicht vor.

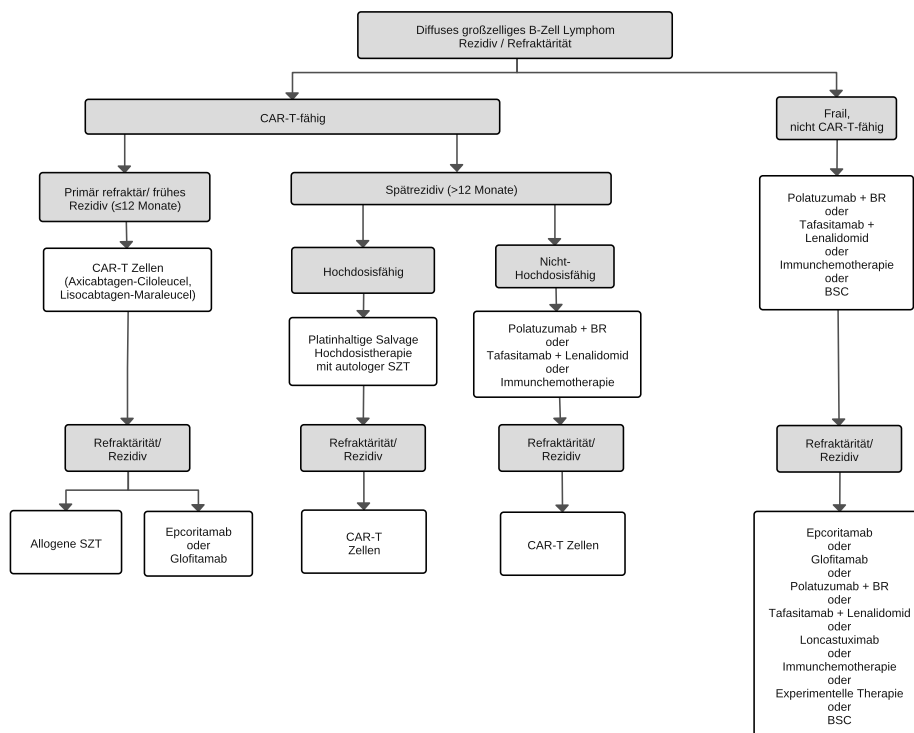
Neue CD20-Antikörper wie Obinutuzumab [44] oder Ofatumumab [45] konnten in randomisierten Studien die beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom mit Rituximab erzielten Behandlungsergebnisse nicht verbessern.

### 5.1.1.4.5 Vitamin D

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

### 5.1.2 Therapie bei Progress / Refraktärität / Rezidiv

**Abbildung 3: Rezidivtherapie bei diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (erstes und nachfolgende Rezidive)**



Legende:

BSC: best supportive care.

Die Beschreibung der Therapieprotokolle findet sich im zugehörigen Dokument „Medikamentöse Tumorthera-  
pie“

#### 5.1.2.1 Therapie im ersten Rezidiv - Frührezidiv und refraktäre Situation

##### CAR T-Zell-Therapie:

In den letzten Jahrzehnten galt bei jüngeren Pat. (unterhalb des 60. Lebensjahres), aber auch bei älteren ohne Therapie-limitierende Komorbiditäten, eine konventionelle platinhaltige Salvage-Therapie gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation als Standardtherapie für Rezidive [47]. Befriedigende Behandlungsergebnisse zeigten sich in der

Regel nur, wenn das Rezidiv auf die konventionell dosierte Induktionstherapie ansprach. Bei einem **Intervall unter 12 Monaten** zwischen Primärdiagnose und Rezidiv war dies nur selten der Fall. Als Induktionstherapie erwiesen sich 3 Zyklen des R-DHAP- bzw. R-ICE-Protokolls als gleichwertig [48]. Alternativ kann das R-GDP-Regime appliziert werden, das dem R-DHAP-Protokoll bei besserer Verträglichkeit ebenbürtig ist [49]. Für die Hochdosistherapie wurde in der Regel das BEAM-Protokoll verwendet [48].

Für jüngere hochdosisfähige Pat. mit primär refraktärer Erkrankung oder mit **frühem Rezidiv (innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie)** wurde der Standard einer Hochdosistherapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation in unterschiedlichen randomisierten Phase 3 Studien direkt mit einer anti-CD19 CAR T-Zell-Therapie randomisiert verglichen [50- 52]. Die ZUMA-7 Studie zeigte eine signifikante Verbesserung des ereignis-freien und des Gesamtüberlebens für den experimentellen Arm mit Axicabtagen-Ciloleucel bei Pat. mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom [50]. Auch in der TRANSFORM Studie führte der experimentelle Arm mit Lisocabtagen-Maraleucel zu einer signifikanten Verbesserung des ereignis-freien Überlebens und zur Zulassung von Lisocabtagen-Maraleucel bei Pat. mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom, hochmalignem B-Zell- Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem B-Zell Lymphom und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B) [51]. Insofern stellt eine Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel oder mit Lisocabtagen-Maraleucel den neuen Standard bei Pat. mit primär refraktärer Erkrankung oder mit frühem Rezidiv dar.

Eine **CAR T-Zell-Therapie** bei primär refraktärer Erkrankung oder bei einem frühen Rezidiv sollte auch älteren, ggf. nicht Hochdosis-fähigen Pat. angeboten werden, da auch ältere Pat. in einem ähnlichen Ausmaß wie jüngere von einer CAR T-Zell-Therapie profitieren können. Die ALYCANTE Studie bei nicht Hochdosis-fähigen Pat. zeigte vielversprechende Ergebnisse einer Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel. Der Einsatz von Lisocabtagen-Maraleucel im Rahmen der PILOT Studie zeigte in diesem Patientenkollektiv ebenfalls günstige Ansprechraten und Überlebensdaten [53, 54].

### 5.1.2.2 Therapie im ersten Rezidiv - Spätrezidiv

Bei Patientinnen und Patienten mit **Spätrezidiv (mindestens 12 Monate nach Beendigung der Erstlinientherapie)**, die für eine autologe Blutstammzelltransplantation in Frage kommen, ist weiterhin die Hochdosisschemotherapie gefolgt von der autologen Stammzelltransplantation der Therapiestandard.

Bei Pat. mit **Spätrezidiv**, die aufgrund ihres Alters oder ihrer Komorbiditäten für eine autologe Blutstammzelltransplantation nicht in Frage kommen oder Pat. mit Frührezidiv die nicht für eine CAR T-Zell-Therapie qualifizieren, 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 eine erneute Therapie anspricht. Neben dem **R-GemOx-Regime** [55] können auch intensivere Chemotherapie-Regime wie **R-DHAP- oder R-ICE** [48] eingesetzt werden. Weiterhin ist die Kombination von Rituximab, Bendamustin mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatuzumab-Vedotin (**Pola-BR**) bei Patienten ab dem ersten Rezidiv zugelassen. Die Zulassungsstudie für Pola-BR zeigte im Vergleich zu Rituximab und Bendamustin eine signifikante Verbesserung der Ansprechraten, des progressions-freien und des Gesamtüberlebens [56]. Als weitere Option wurde eine komplett Chemotherapie-freie Behandlungsoption bestehend aus dem anti-CD19-Antikörper **Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid** für nicht-hochdosisfähige Pat. ab dem ersten Rezidiv zugelassen [57]. Im Rahmen der L-MIND Studie konnten vielversprechende Ansprechraten und Langzeitdaten erzielt werden. Diese Daten konnten allerdings in einer retrospektiven Real-World Analyse nicht bestätigt werden [58]. Aufgrund der Vielzahl an neuen zugelassenen Therapiemodalitäten wird die Beachtung der Sequenz immer wichtiger. Bei Verwendung von Tafasitamab ist die Effektivität einer nachgeschalteten CD19-gerichteten CAR T-Zell- Therapie unklar. Weiterhin ist die Qualität der

Lymphozyten-Apherese nach Bendamustin in retrospektiven Studien signifikant eingeschränkt [59].

### 5.1.2.3 Therapie ab dem zweiten Rezidiv

Aktuell sind von der EMA (European Medicines Agency) die **drei CAR T-Zell-Produkte Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel und Lisocabtagen-Maraleucel** für Pat. mit mindestens zwei Vortherapien zugelassen [60, 61, 62]. Die **Indikation** besteht **entsprechend den Zulassungsstudien** für Pat. mit einem rezidivierten/refraktären diffusen großzelligen B-Zell Lymphom, einem primären mediastinalen B-Zell Lymphom bzw. einem transformierten folliculären Lymphom. Bei Pat. im zweiten Rezidiv sollte entsprechend immer die Möglichkeit einer Behandlung mit CAR T-Zellen geprüft werden.

Eine CAR T-Zell-Therapie sollte auch älteren, ggf. komorbiden Pat. angeboten werden. Die Fähigkeit zur CAR T-Zell-Therapie sollte kontext- und produktspezifisch evaluiert werden. „Real-World-Analysen“ für den Einsatz aller drei zugelassenen CAR T-Zell-Produkte in der dritten und höheren Therapielinie zeigen keinen negativen Einfluss des Alters auf den Therapieerfolg einer CAR T-Zell-Therapie, so dass generell keine obere Altersgrenze für den Einsatz einer CAR T-Zell-Therapie angegeben werden kann [63].

Hinsichtlich der Komorbiditäten sind für **Axicabtagen-Ciloleucel** signifikante negative Einflüsse von moderaten bis schweren renalen, kardialen und hepatischen Komorbiditäten beschrieben, die bei der Indikationsstellung berücksichtigt werden müssen. Da in kleineren Patientenserien und prospektiven Studien erfolgreiche Einsätze bei entsprechenden Vorerkrankungen berichtet werden und meist keine gesicherten weniger toxischen Therapiemodalitäten mit gesichertem kurativen Potential existieren, sollte allerdings keine absolute Kontraindikation gegen den Einsatz von Axicabtagen-Ciloleucel formuliert werden.

Interstudienvergleiche und die existierenden „Real-World-Analysen“ zeigen für die Substanzen **Tisagenlecleucel und Lisocabtagen-Maraleucel** eine insgesamt geringere Toxizität im Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel, die in niedrigen Inzidenzen einer nicht Lymphom-bezogenen Sterblichkeit und Notwendigkeit der intensivmedizinischen Behandlung resultierten [64]. Für Tisagenlecleucel findet sich in einer Analyse von 1159 Pat. keine negative Assoziation von Komorbiditäten mit den Überlebensdaten [65]. Der Einsatz dieser beiden CAR T-Zell-Produkte in ihren jeweiligen Zulassungsgebieten ist daher auch bei Vorliegen von Komorbiditäten wegen des Fehlens weniger toxischer Alternativen mit gesichertem kurativem Potential möglich.

Ab dem zweiten Rezidiv sind weiterhin die beiden **bispezifischen Antikörper** Epcoritamab und Glofitamab mögliche therapeutische Optionen. In der Regel sollten sie **nach Versagen einer CAR T-Zell-Therapie** eingesetzt werden. Beide Antikörper induzieren ab dem zweiten Rezidiv Ansprechraten zwischen ca. 50 bis 60%, wobei insbesondere Pat., die eine komplette Remission erreichen, langfristig krankheitsfrei bleiben [66, 67]. In der Applikation, Therapiedauer und bzgl. ihrer Struktur (Epcoritamab, 1xCD20 Bindungsstelle, Glofitamab, 2xCD20 Bindungsstelle) unterscheiden sich die beiden bispezifischen Antikörper. Epcoritamab wird als eine zeitlich nicht limitierte subkutane Gabe bis zum Progress oder bis zum Auftreten von nicht-tolerierbaren Nebenwirkungen appliziert, während Glofitamab intravenös für 12 Zyklen gegeben wird. Wie hoch das kurative Potential von Epcoritamab und Glofitamab ist, kann derzeit noch nicht abgeschätzt werden.

Eine weitere therapeutische Option für Pat. nach Versagen einer CAR T-Zell-Therapie kann bei dafür geeigneten Pat. eine **allogene Stammzelltransplantation** - abhängig vom Remissionsstatus vor Stammzelltransplantation - sein. Kann nach Versagen einer CAR T-Zell-Therapie z.B. mit einem bispezifischen Antikörper keine komplette metabolische Vollremission erzielt werden, kann eine allogene Stammzelltransplantation in Einzelfällen erwogen werden [68].



Weiterhin steht therapeutisch ab dem zweiten Rezidiv das Anti-CD19-Antikörper-Wirkstoff-Konjugat **Loncastuximab-Tesirine** zur Verfügung [69]. Auf eine Behandlung mit Loncastuximab-Tesirine sprechen ca. 50% der Pat. mit mehrfach vorbehandeltem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom an.

## **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 bis 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. häufig eine CD30-Positivität, eine konstitutive Aktivierung des NF- $\kappa$ B- und des JAK/STAT-Signalweges sowie eine PD-1-vermittelte Immunevasion). PMBLs treten vor allem bei jungen Frauen (medianes Alter etwa 35 Jahre) auf. Pat. mit PMBL präsentieren sich häufig mit Symptomen einer oberen Einflusstauung oder Atemwegskompression, aufgrund Ausmaß bzw. lokal invasiven Wachstums der mediastinalen Raumforderung.

#### **5.2.1.2 Primärtherapie**

Patientinnen und Patienten mit PMBL werden häufig mit den gleichen Protokollen behandelt, wie Pat. mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom. Diese Protokolle erzielen sehr hohe Heilungsraten [70, 71]. Anders als beim diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom ist derzeit jedoch das optimale Chemotherapie-Regime zur Erstlinienbehandlung von PMBL nicht endgültig geklärt. 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 Thrombozyten nadir des vorhergehenden Zyklus unterscheidet, erzielte in einer einarmigen Studie ein Gesamtüberleben nach 5 Jahren von 97% (95%CI 81-99) [71]. Häufig erhielten die im Rahmen klinischer Auswertungen behandelte PMBL-Pat. nach erfolgter Erstlinientherapie eine konsolidierende ‚involved field‘ Bestrahlung eines Resttumors. Zur Klärung der Frage, ob eine Bestrahlung nach erfolgter Systemtherapie notwendig ist, sollte eine PET-CT Untersuchung durchgeführt werden. Die IELSG 37 Studie zeigte, dass bei einer PET-CT-Negativität nach erfolgter Systemtherapie auf eine Bestrahlung verzichtet werden kann [72].

#### **5.2.1.3 Rezidivtherapie**

Die hohe Effektivität der PMBL-Erstlinientherapie bedingt einen relativ geringen Anteil primär refraktärer oder rezidivierter Fällen, was die systematische Erarbeitung einer optimalen Therapie im Rezidiv oder bei Refraktärität erschwert. Bei Pat. mit primär refraktärer Erkrankung oder mit frühem Rezidiv (innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie) sollte eine CAR T-Zell-Therapie mit Lisocabtagen-Maraleucel durchgeführt werden [73]. Pat., bei denen ein Spätrezidiv (mehr als 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie) 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 Hochdosis-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 [74-76]. 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 weiterhin eine Option für die dritte Therapielinie dar, falls eine CAR T-Zell-Therapie in der zweiten Therapielinie noch nicht erfolgt ist.

### 5.2.2 Richter Transformation (RT)

Als eine Richter Transformation (auch Richter Syndrom) bezeichnet man die Entwicklung eines aggressiven Lymphoms aus einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), die bei 2 bis 10% der CLLs im Laufe der Erkrankung auftreten kann. Weit über 90% der Fälle weisen dabei eine diffuse großzellige B-Zell-Lymphom-Histologie auf, bei den restlichen Fällen wird zumeist ein Hodgkin-Lymphom histologisch nachgewiesen. Falls möglich, sollte zur Unterscheidung einer RT von einem de novo Zweitlymphom untersucht werden, ob eine klonale Verwandtschaft vorliegt. Standardtherapie bei RT mit diffuser großzelliger B-Zell-Lymphom-Histologie sind 4 bis 6 Zyklen R-CHOP, wobei das Gesamtansprechen nur bei ca. 40% liegt und ein medianes Überleben von nur etwa 6 bis 8 Monaten beschrieben ist [77]. Für jüngere Pat. mit RT wird in der Regel eine konsolidierende allogene Stammzelltransplantation empfohlen. Für die wenigen Fälle mit RT und Hodgkin-Histologie wird eine Therapie auf der Basis von gängigen Hodgkin-Protokollen empfohlen, auch wenn Daten aus größeren Behandlungsserien fehlen.

In kleinen Fallserien konnte ein potentieller therapeutischer Gewinn von BTK-Inhibitoren wie Acalabrutinib und Pirtobrutinib bei RT aufgezeigt werden, wobei nur sehr kurze progressionsfreie Überlebenszeiten von wenigen Monaten beschrieben werden. Auch Checkpointinhibitoren, hier insbesondere Pembrolizumab, zeigten als Monotherapie bei RT ein Ansprechen. Diese individuellen Therapieoptionen (alle off-label) können bei eingeschränkter Fitness bzw. nach Versagen von R-CHOP-basierten Therapien in Erwägung gezogen werden.

Kürzlich konnte in einer Phase II Studie der DCLLSG bei RT (RT-1 Studie) für die Kombination aus dem PD-1 Inhibitor Tislelizumab mit dem Zweitgenerations-BTK-Inhibitor Zanubrutinib eine Ansprechrate in 58% der behandelten Pat. dokumentiert werden, wobei das mediane progressionsfreie Überleben bei 10 Monaten lag und nach einem Jahr noch ca. 75% der Pat. lebten [78]. Diese Therapiekombination (derzeit off-label) könnte daher insbesondere für ältere Patienten ohne Option auf eine Stammzelltransplantation von Interesse sein.

Ansonsten wird derzeit auch der Einsatz von CAR T-Zellen bei der RT geprüft. Erste Ergebnisse auf der Basis u.a. von Axicabtagen-Ciloleucel deuten auf hohe Ansprechraten in kleinen Fallserien (ORR von 100% mit CR-Rate von 63%) mit noch unklaren Langzeitergebnissen hin.

### 5.2.3 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 %) (Abbildung 2) [79].

### 5.2.4 Zentralnervöse Manifestationen

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

Da zentralnervöse Rezidive selten sind, wird eine generelle ZNS-Prophylaxe nicht empfohlen. Zur Identifizierung von Pat. 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 [80]. 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 [81]. 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 [82]. 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 Protokolle unter Beteiligung verschiedener Substanzen und mit unterschiedlicher Intensität zum Einsatz. Falls möglich, sollte eine autologen Stammzelltransplantation durchgeführt werden [83]. Analog zu den primären ZNS Lymphomen sollten ZNS-gängige Substanzen eingesetzt werden.

### **5.2.5 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 [84].

### **5.2.6 Kontraindikation gegen Anthrazykline**

Bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz oder ausgiebiger Anthrazyklinvorbehandlung kann das im R-CHOP-Protokoll enthaltene Doxorubicin nicht ohne größere Risiken eingesetzt werden. Die pegylierte liposomale Doxorubicin-Formulierung gilt als äquipotent, aber weniger kardiotoxisch. 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 [85]. Als Anthrazyklin-freie Alternative bietet sich der Ersatz von Doxorubicin durch Etoposid an (50 mg/m<sup>2</sup> i.v. Tag 1, 100 mg/m<sup>2</sup> p.o. Tag 2 und 3). Als Hinweis auf seine kurative Potenz wird unter R-CEOP ähnlich wie unter R-CHOP ein Plateau in der Überlebenskurve beobachtet. Explizit an einer Population mit kardialer Morbidität inklusive Herzinsuffizienz und koronarer Herzerkrankung untersucht ist R-GCVP (Gemcitabin anstelle von Doxorubicin): es resultierte bei älteren Patienten eine Ansprechrates von 61,3 % und ein 2-Jahres progressionsfreies-Überleben von 49,8 % [86].

### **5.2.7 Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion**

Da die aktiven Metaboliten der im R-CHOP-Protokoll enthaltenen Substanzen überwiegend nicht renal eliminiert werden, kann das Protokoll in der Regel auch bei eingeschränkter Nierenfunktion appliziert werden. Bei eingeschränkter Leberfunktion kumulieren die hepatisch eliminierten Substanzen Doxorubicin und Vincristin. Sie sollten daher bei fortgeschrittener Leberfunktionsstörung oder Gallenwegsobstruktion nicht eingesetzt werden. Wenn die Funktionsstörung lymphombedingt ist, kann sie oft durch ein oder zwei Zyklen einer Doxorubicin- und Vincristin-freien Chemoimmuntherapie rückgängig gemacht werden (z. B. Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> Tag 1; Cyclophosphamid 200 mg/m<sup>2</sup> Tag 1 - 5; Etoposid 100 mg/m<sup>2</sup> Tag 1 - 3; Prednison 100 mg Tag 1 - 5; Modifikation der Cyclophosphamid- und Etoposid-Behandlung nach klinischem Zustand).

## 5.2.8 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 Fehlbildungen 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 Fehlbildungen etwa 5%) [87]. 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 [88]. 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 [89]. 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 [89].

## 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 [9]. 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 [20]. Aktuell ist der Wert einer PET/CT-getriggerten therapeutischen Intensivierung nicht belegt [32].

#### 6.1.2 Abschlussuntersuchung

Nach internationalem Standard erfolgt die Evaluation des Therapieergebnisses 6 bis 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 Lymphomanifestationen oder neue FDG-positive Läsion(en)) unterschieden werden [9]. Zur Quantifizierung des metabolischen

Ansprechens wird die Deauville-Klassifikation herangezogen. Die Deauville-Stadien 1 und 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. Die Aussagefähigkeit von Interim-PET-Untersuchungen nach 2 oder 3 Zyklen Chemotherapie versus PET-Untersuchungen nach Abschluss der Chemotherapie sowie die prognostische Bedeutung des sog. „metabolic tumor volumes“ 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.** Bei unklarer alleiniger CT-basierter Remissionsbewertung wird ein zusätzliches PET/CT empfohlen. Einzelheiten der im Einzelfall schwierigen Response-Bewertung sind der Originalliteratur zu entnehmen [9].

## 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 Laboranalysen. Die routinemäßige Durchführung von Computertomographien oder PET/CTs wird nicht empfohlen [9]. 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 Patientinnen und Patienten unterhalb des 45. Lebensjahres werden im Anschluss an eine erfolgreiche Behandlung mit CHOP-artigen Therapieprotokollen gehäuft **Sekundärmalignome** beobachtet [90]. 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 Pat. mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom nicht formuliert.

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

## 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. Alagio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5<sup>th</sup> Edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36:1720-48. DOI:10.1038/s41375/-022-01620-2
2. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2021; 384:842-858. DOI:10.1056/NEJMra2027612
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329:987-994. DOI:10.1056/NEJM199309303291402
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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

15. 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)
16. 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)
17. 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)
18. 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)
19. 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)
20. 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](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.8093)
21. 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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33008-9)
22. 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](https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-116845)
23. 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115304)
24. 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](https://doi.org/10.1002/cncr.26687)
25. 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](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.4582)
26. 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)
27. 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](https://doi.org/10.1182/blood.2020005846)
28. 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 lym-

- phoma: Southwest Oncology Group study 0014. *J Clin Oncol* 2008; 26:2258-2263. DOI:10.1200/JCO.2007.13.6929
29. 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
  30. 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
  31. Davies AJ, Barrans S, Stanton L, et al. Differential Efficacy From the Addition of Bortezomib to R-CHOP in Diffuse Large B-Cell Lymphoma According to the Molecular Subgroup in the REMoDL-B Study With a 5-Year Follow-Up. *J Clin Oncol* 2023; 41:2718-2723. DOI:10.1200/JCO.23.00033
  32. Le Gouill S, Ghesquières H, Oberic L, et al. Obinutuzumab vs rituximab for advanced DLBCL: a PET-guided and randomized phase 3 study by LYSA. *Blood* 2021; 137:2307-2320. DOI:10.1182/blood.2020008750
  33. Récher C, Coiffier B, Haioun C et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378:1858-1867. DOI:10.1016/S0140-6736(11)61040-4
  34. Casasnovas RO, Ysebaert L, Thieblemont C et al. FDG-PET-driven consolidation strategy in diffuse large B-cell lymphoma: final results of a randomized phase 2 study. *Blood* 2017; 130:1315-1326. DOI:10.1182/blood-2017-02-766691
  35. Bernard S, Oberic L, Lazarovici J et al. Description and analysis of 36 central nervous system relapses in patients with diffuse large B-cell lymphoma within LYSA studies. European Hematology Association, EHA Conference 2018, abstract PB1759.
  36. Pfreundschuh M, Truemper L, Kloess M et al. 2-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004; 104:626-633. DOI:10.1182/blood-2003-06-2094
  37. Frontzek F, Ziepert M, Nickelsen M et al. Rituximab plus high-dose chemotherapy (Mega-CHOEP) 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
  38. Lenz G, Tilly H, Ziepert M, et al. Pola-R-CHP vs. R-CHOEP in young patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Hematological Oncology*, Volume 41, Issue S2: 420-421
  39. Stiff PJ, Unger JM, Cook JR et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 369:1681-1690, 2013. DOI:10.1056/NEJ-Moa1301077
  40. Müller C, Murawski N, Wiesen MH et al. The role of sex and weight on rituximab clearance and serum elimination half-life in elderly patients with DLBCL. *Blood* 2012; 119:3276-3284. DOI:10.1182/blood-2011-09-380949
  41. Pfreundschuh M, Poeschel V, Zeynalova S et al. Optimization of rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (II): extended rituximab exposure time in the SMARTE-R-CHOP-14 trial of the German high-grade non-Hodgkin lymphoma study group. *J Clin Oncol* 2014; 32:4127-4133. DOI:10.1200/JCO.2013.54.6861
  42. Pfreundschuh M, Poeschel V, Zeynalova S et al. Optimization of rituximab for the treatment of DLBCL: increasing the dose for elderly male patients. *Br J Haematol* 2017; 179:410-420. DOI:10.1111/bjh.14860



43. Lugtenburg PJ, de Nully Brown P, van der Holt B et al. 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
44. Vitolo U, Trneny M, Belada D et al. Obinutuzumab or rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2017; 35:3529-3537. DOI:10.1200/JCO.2017.73.3402
45. Van Imhoff GW, McMillan A, Matasar MJ et al. Ofatumumab versus rituximab salvage chemoimmunotherapy in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the ORCHARRD study. *J Clin Oncol* 2017; 35:544-551. DOI:10.1200/JCO.2016.69.0198
46. Bittenbring JT, Neumann F, Altmann B et al. Vitamin D deficiency impairs rituximab-mediated cellular cytotoxicity and outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with but not without rituximab. *J Clin Oncol* 2014; 32:3242-3248. DOI:10.1200/JCO.2013.53.4537
47. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995; 333:1540-1545. PMID:7477169
48. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010; 28:4184-4190. DOI:10.1200/JCO.2010.28.1618
49. Crump M, Kuruvilla J, Couban S et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol* 2014; 32:3490-3496. DOI:10.1200/JCO.2013.53.9593
50. Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ, et al. Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2023; 389:148-157. DOI:10.1056/NEJMoa2301665
51. 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
52. 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
53. Houot R, Bachy E, Cartron G, et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy in large B cell lymphoma ineligible for autologous stem cell transplantation: a phase 2 trial. *Nat Med* 2023; 29:2593-2601. DOI:10.1038/s41591-023-02572-5
54. Sehgal A, Hoda D, Riedell PA, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy in adults with relapsed or refractory large B-cell lymphoma who were not intended for haematopoietic stem cell transplantation (PILOT): an open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2022; 23:1066-1077. DOI:10.1016/S1470-2045(22)00339-4
55. 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
56. 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

57. 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
58. Qualls DA, Lambert N, Caimi PF, et al. Tafasitamab and lenalidomide in large B-cell lymphoma: real-world outcomes in a multicenter retrospective study. *Blood* 2023; 142(26):2327-2331. DOI:10.1182/blood.2023021274
59. Iacoboni G, Navarro V, Martín-López AÁ, et al. Recent Bendamustine Treatment Before Apheresis Has a Negative Impact on Outcomes in Patients With Large B-Cell Lymphoma Receiving Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *J Clin Oncol* 2024; 42:205-217. DOI:10.1200/JCO.23.01097
60. 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
61. 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
62. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet* 2020; 396:839-852. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31366-0
63. Dreger P, Corradini P, Gribben JG, et al. CD19-directed CAR T cells as first salvage therapy for large B-cell lymphoma: towards a rational approach. *Lancet Haematol.* 2023; 10:e1006-e1015. DOI:10.1016/S2352-3026(23)00307-1
64. Westin JR, Kersten MJ, Salles G, et al. Efficacy and safety of CD19-directed CAR-T cell therapies in patients with relapsed/refractory aggressive B-cell lymphomas: Observations from the JULIET, ZUMA-1, and TRANSCEND trials. *Am J Hematol* 2021; 96:1295-1312. DOI:10.1002/ajh.26301
65. Landsburg DJ, Frigault M, Heim M et al. Real-World Outcomes for Patients with Relapsed or Refractory Aggressive B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma Treated with Commercial Tisagenlecleucel: Subgroup Analyses from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) Registry. *Blood*, 2022, 140 Suppl. 1, S1584-1587.
66. Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, et al. Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell-Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial. *J Clin Oncol.* 2023; 41:2238-2247. DOI:10.1200/JCO.22.01725
67. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022; 387:2220-2231. DOI:10.1056/NEJMoa2206913
68. 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
69. Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP, et al. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22:790-800. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00139-X
70. 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

71. 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)
72. Martelli, Maurizio; Ceriani, Luca; Zucca, Emanuele et al. Omission of radiotherapy in primary mediastinal B-cell lymphoma patients following complete metabolic response to standard immunochemotherapy: results of the IELSG37 randomised trial (NCT01599559); *HemaSphere* 7(S3):p e2454568, August 2023.
73. 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)
74. 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](https://doi.org/10.1182/blood-2016-12-758383)
75. 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](https://doi.org/10.1200/JCO.19.01389)
76. 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](https://doi.org/10.1200/JCO.19.01492)
77. Condoluci A, Rossi D. Biology and Treatment of Richter Transformation. *Front Oncol*. 2022; 12:829983. DOI:[10.3389/fonc.2022.829983](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.829983)
78. Al-Sawaf O, Ligtoet R, Robrecht S, et al. Tislelizumab plus zanubrutinib for Richter transformation: the phase 2 RT1 trial. *Nat Med* Published online December 9, 2023. DOI:[10.1038/s41591-023-02722-9](https://doi.org/10.1038/s41591-023-02722-9)
79. 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](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70069-9)
80. 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](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.6520)
81. 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](https://doi.org/10.1182/blood-2018-07-862862)
82. 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](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003947)
83. 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](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.1236)
84. 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](https://doi.org/10.1200/JCO.2003.11.141)

85. 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
86. 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
87. 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
88. 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
89. 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
90. Moser EC, Noordijk EM, van Leeuwen FE et al. Risk of second cancer after treatment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma; an EORTC cohort study. *Haematologica* 2006; 91:1481-1488. PMID:17043014

## 10 Aktive Studien

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

## 11 Therapie - Protokolle

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

## 12 Studienergebnisse

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

## 13 Zulassungstatus

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

## 14 Links

Deutsche Leukämie - und Lymphom - Hilfe e. V.

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

## 15 Anschriften der Verfasser

### **Prof. Dr. med. Björn Chapuy**

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

### **Prof. Dr. med. Bertram Glaß**

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

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

3. Medizinischen Abteilung  
Hämatologisch-Onkologisches Zentrum  
Heinrich-Collin-Str. 30  
1140 Wien  
[felix.keil@oegk.at](mailto:felix.keil@oegk.at)

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

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

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

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

### **Dr. med. Maike Nickelsen**

Onkologie Lerchenfeld  
Lerchenfeld 14  
22081 Hamburg  
[dr.nickelsen@onkologie-lerchenfeld.de](mailto:dr.nickelsen@onkologie-lerchenfeld.de)

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

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

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

Universitätsmedizin Mainz  
Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie  
Langenbeckstr. 1  
55131 Mainz  
[heinz.schmidberger@unimedizin-mainz.de](mailto:heinz.schmidberger@unimedizin-mainz.de)

**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](mailto:Clemens.Schmitt@kepleruniklinikum.at)

**Prof. Dr. med. Clemens-Martin Wendtner**

Klinik für Hämatologie, Onkologie, Immunologie,  
Palliativmedizin, Infektiologie und Tropenmedizin  
München Klinik Schwabing  
Kölner Platz 1  
80804 München  
[clemens.wendtner@klinikum-muenchen.de](mailto:clemens.wendtner@klinikum-muenchen.de)

## **16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten**

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#)

<b>Autor*in</b>	<b>Anstellung<sup>1</sup></b>	<b>Beratung / Gutachten<sup>2</sup></b>	<b>Aktien / Fonds<sup>3</sup></b>	<b>Patent / Urheberrecht / Lizenz<sup>4</sup></b>	<b>Honorare<sup>5</sup></b>	<b>Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen<sup>6</sup></b>	<b>Andere finanzielle Beziehungen<sup>7</sup></b>	<b>Persönliche Beziehung zu Vertretungsbechtigten<sup>8</sup></b>
Chapuy, Björn	Eine Erklärung liegt noch nicht vor							
Glaß, Bertram	Eine Erklärung liegt noch nicht vor							
Keil, Felix	Vorstand der 3. Medizinischen Abteilung Hämatologisch-onkologisches Zentrum 1140 Wien, Heinrich-Collin-Straße 30	<b>Ja</b> Roche, Incyte, Novartis, Gilead: Advisory Boards.	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> AbbVie, Amgen, AstraZeneca, Beigene, Celgene/BMS, Incyte, Janssen, Novartis, Roche	<b>Ja</b> AbbVie, AstraZeneca, Celgene/BMS, Takeda	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Klapper, Wolfram	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein - Campus Kiel Institut für Pathologie, Sektion für Hämatopathologie	<b>Ja</b> Roche	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> AMgen, Takeda, Roche, Janssen, Incyte, Regeneron	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Lenz, Georg	Universitätsklinikum Münster	<b>Ja</b> Roche, Gilead, Janssen, Celgene/BMS, Bayer, Novartis, AstraZeneca, Takeda, Abbvie, Morphosys, Incyte, Genmab, Karyopharm, Constellation, ADC Therapeutics, Miltenyi, PentixaPharm, Sobi, Immagine, Genase, Lilly, Hexal/Sandoz, MSD, Beigene	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> Roche, Gilead, Janssen, Celgene/BMS, Novartis, AstraZeneca, Takeda, Abbvie, Morphosys, Incyte, Sobi, Hexal/Sandoz, Beigene	<b>Ja</b> Roche, Gilead, Janssen, Bayer, AstraZeneca, Morphosys, AGIOS, AQUINOX, Verastem, Acerta	<b>Ja</b> Roche, Gilead, Janssen, Celgene/BMS, Novartis, AstraZeneca, Takeda, Abbvie, Morphosys, Incyte, Beigene, Sobi	<b>Nein</b>
Nickelsen, Maïke	Selbständige Tätigkeit seit 01.04.2023	<b>Ja</b> Advisory Boards: AbbVie, Amgen, AstraZeneca, BMS, Incyte, Janssen, Lilly, Roche, Sobi,	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> Vortragstätigkeit: AbbVie, Amgen, BMS, Incyte, Janssen, Roche, SoBi	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> Reise- und Kongresskosten: BMS, Lilly, Roche	<b>Nein</b>
Urban, Novak	Inselspital / Universitätsspital Bern	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>

<b>Autor*in</b>	<b>Anstellung<sup>1</sup></b>	<b>Beratung / Gutachten<sup>2</sup></b>	<b>Aktien / Fonds<sup>3</sup></b>	<b>Patent / Urheberrecht / Lizenz<sup>4</sup></b>	<b>Honorare<sup>5</sup></b>	<b>Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen<sup>6</sup></b>	<b>Andere finanzielle Beziehungen<sup>7</sup></b>	<b>Persönliche Beziehung zu Vertretungsbechtigten<sup>8</sup></b>
		Astra Zeneca, Ideogen, Roche, Beigene, Gilead, Kyowa Kirin, Incyte, Takeda, Pierre Fabre, Celgene/BMS			Gilead, Takeda, Celgene/BMS, H & O Communication			
Schmidberger, Heinz	Universitätsmedizin Mainz	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Schmitt, Clemens A.	Johannes Kepler Universität Linz Kepler Universitätsklinikum Linz Charité - Universitätsmedizin Berlin	<b>Ja</b> 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	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> Roche: Advisory Board, Sprecherhonorare Janssen: Advisory Board, Sprecherhonorare Takeda: Advisory Board BMS/Celgene: Advisory Board Astra Zeneca: Advisory Board Abbvie: Advisory Board	<b>Ja</b> Janssen: Forschungsunterstützung	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Wendtner, Clemens-Martin	München Klinik Schwabing Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München	<b>Ja</b> Hoffmann-La Roche, Janssen-Cilag, AbbVie, GSK, BeiGene, AstraZeneca, Lilly	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> Hoffmann-La Roche, Janssen-Cilag, AbbVie, GSK, BeiGene, AstraZeneca, Lilly	<b>Ja</b> Hoffmann-La Roche, Janssen-Cilag, AbbVie, GSK, BeiGene, AstraZeneca, Lilly	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>



*Legende:*

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

<sup>2</sup> - *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*

<sup>3</sup> - *Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft*

<sup>4</sup> - *Betrifft Arzneimittel und Medizinprodukte*

<sup>5</sup> - *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*

<sup>6</sup> - *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*

<sup>7</sup> - *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*

<sup>8</sup> - *Persönliche Beziehung zu einem/einer Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft*