

Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom

Leitlinie

ICD10: C83.3

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

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

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Michael Hallek

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

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

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

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	3
2 Grundlagen	3
2.1 Definition und Basisinformationen	3
2.2 Epidemiologie	4
2.3 Pathogenese	4
4 Klinisches Bild	4
5 Diagnose	4
5.1 Gewebprobe	4
5.2 Stadieneinteilung	5
5.3 Laboruntersuchungen	6
5.4 Prognostische Faktoren	6
5.4.1 Internationaler Prognostischer Index (IPI)	6
5.4.2 Knochenmarkbefall	7
5.4.3 Bulk	7
5.4.4 Zytomorphologie	7
5.4.5 Immunhistochemie	7
5.4.6 Translokationen	7
5.5 Differentialdiagnose	7
6 Therapie	8
6.1 Therapiestruktur	8
6.1.1 Erstlinie	8
6.1.1.1 Immunchemotherapie	8
6.1.1.2 Erhaltung	9
6.1.1.3 Bestrahlung	9
6.1.1.4 Ungeklärte Fragen	9
6.1.1.4.1 Prognose-gesteuerte Therapie	9
6.1.1.4.2 Response-gesteuerte Therapie	10
6.1.1.4.3 Komplexe Therapieprotokolle	10
6.1.1.4.4 Rituximab-Dosierung und neue CD20-Antikörper	11
6.1.1.4.5 Vitamin D	11
6.1.2 Progress / Refraktärität / Rezidiv	11
6.1.2.1 Junge Patienten	11
6.1.2.2 Alte Patienten	12
6.2 Besondere klinische Situationen	12
6.2.1 Erstlinientherapie im Senium	12

6.2.2 Kontraindikation gegen Anthrazykline	12
6.2.3 Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion.....	12
6.2.4 Hodenlymphom	13
6.2.5 Zentralnervöse Manifestationen	13
6.2.6 Schwangerschaft	13
8 Verlaufskontrolle und Nachsorge.....	14
8.1 Verlaufskontrolle	14
8.1.1 Zwischenuntersuchung.....	14
8.1.2 Abschlussuntersuchung	14
8.2 Nachsorge.....	14
9 Literatur	15
10 Aktive Studien.....	22
11 Therapieprotokolle	22
13 Zulassungsstatus	22
14 Links.....	22
15 Anschriften der Verfasser	22
16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten	23

Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom

ICD10: C83.3

Stand: November 2018

Autoren: Ulrich Dührsen, Michael A. Fridrik, Wolfram Klapper, Norbert Schmitz

1 Zusammenfassung

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

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

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

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

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

Die aktuelle WHO-Klassifikation unterscheidet das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom, nicht weiter spezifiziert (NOS) von anderen reifzelligen 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 großzelligen B-Zell-Lymphome, NOS können Varianten nach morphologischen Kriterien (centroblastisch, immunoblastisch, anaplastisch), nach der Genexpression („germinal-center B-cell (GCB)-like“, „activated B-cell (ABC)-like“), nach immunhistochemischen Merkmalen (insbesondere CD5, CD30, MYC, BCL2, BCL6, GCB-like, non-GCB-like) und nach genetischen Anomalien (insbesondere Translokation von *MYC*-, *BCL2*- und/oder *BCL6*) unterschieden werden.

Andere großzellige B-Zell-Lymphome, die nach den gleichen Prinzipien wie das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom, NOS behandelt werden, umfassen das T-Zell/Histiozyten-reiche großzellige B-Zell-Lymphom, das primär kutane diffuse großzellige B-Zell-Lymphom der unteren Extremität („leg type“), das Epstein-Barr-Virus-positive diffuse großzellige B-Zell-Lymphom, das primär mediastinale großzellige B-Zell-Lymphom, das intravaskuläre großzellige B-Zell-Lymphom, das plasmoblastische Lymphom und das folliculäre Lymphom Grad 3b. Seltenerer Formen großzelliger B-Zell-Lymphome sind der WHO-Klassifikation zu entnehmen [1]. Aggressive reifzellige B-Zell-Lymphome mit gleichzeitiger *MYC*- und *BCL2*- und/oder *BCL6*-Translokation (sog. „Double-Hit“ oder „Triple-Hit-Lymphome“) werden als eigenständige Entität mit dem

Namen ‚High-Grade B-Zell-Lymphom‘ vom diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom, NOS abgegrenzt [1].

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

2.2 Epidemiologie

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

2.3 Pathogenese

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom ist eine heterogene Erkrankung. Basierend auf Ähnlichkeiten mit der mutmaßlichen Ursprungszelle („cell of origin“, COO) lassen sich anhand der Genexpression die Untergruppen der keimzentrumsartigen („germinal center B-cell-like“, GCB) und aktivierten B-Zellen ähnlichen („activated B-cell-like“, ABC) diffusen großzelligen B-Zell-Lymphome unterscheiden [3]. Bei 10 - 15% der DLBCL gelingt eine eindeutige Zuordnung zu den genannten Subtypen nicht. Versuche, die mit Hilfe der Microarray- oder NanoString-Technologie identifizierten Genexpressionsmuster mit Hilfe einiger weniger immunhistochemischer Marker zu reproduzieren, waren nicht erfolgreich [4].

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom kann anhand genetischer Alterationen und komplexer biostatistischer Verfahren weiter subklassifiziert werden [5, 6]. Die Bedeutung der genetischen Klassifikationen für die Krankenversorgung ist unklar.

4 Klinisches Bild

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

5 Diagnose

5.1 Gewebprobe

Zur Diagnose ist eine ausreichend große Gewebprobe 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.

Anforderungen an die Routine-Diagnostik [7]

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 Blasten zu beweisen.
- Testung auf MYC-Translokationen, um entsprechend der WHO-Klassifikation eine Abgrenzung von ‚High-grade B-Zell-Lymphomen‘ vornehmen zu können.
- Bestimmung des COO-Subtyps, wobei die Wahl der Methode freigestellt ist. Die COO-Subtypisierung hat derzeit keine klinische Relevanz, ist aber Bestandteil der WHO-Klassifikation.

5.2 Stadieneinteilung

Zur Stadieneinteilung wird die Ann-Arbor-Klassifikation herangezogen [8] (Tabelle 1). Diese erfordert eine Anamnese (B-Symptome), eine körperliche Untersuchung (Tonsillen, Lymphknoten, Leber, Milz, Ergüsse, sicht- oder tastbare Raumforderungen), Computertomographien (CT) mit Kontrastmittel von Hals, Thorax und Abdomen und eine Knochenmarkbiopsie (einseitig; Aspiration und Trepanat von mindestens 2 cm Länge). Die Definition der Lymphknotenregionen ist in Abbildung 1 dargestellt.

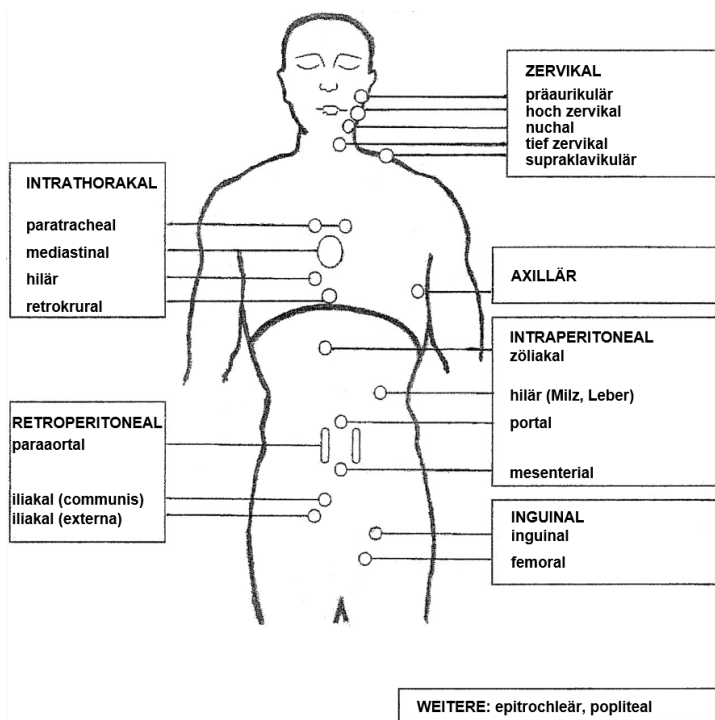
Die Detektion von Lymphommanifestationen gelingt am sichersten mit der Positronen-Emissionstomographie (PET) unter Verwendung des Tracers 18-Fluorodesoxyglukose (FDG). Die FDG-PET ist in der Ausbreitungsdiagnostik und der Evaluierung des Behandlungsergebnisses internationaler Standard [9]. Sie gehört in Deutschland bisher nicht zum Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen. Andernorts erfolgt die Ausbreitungsdiagnostik in der Regel mit Hilfe der Ganzkörper-PET/CT, in der pathologische Glukoseanreicherungen (PET-Komponente) anatomischen Strukturen (CT-Komponente) zugeordnet werden. Bei Verwendung der PET/CT wird das Ergebnis der Ausbreitungsdiagnostik mit Hilfe der auf der Ann Arbor-Klassifikation basierenden Lugano-Klassifikation beschrieben [9].

Tabelle 1: Ann-Arbor-Klassifikation [8]

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

Stadium	Definition
	nicht anderweitig erklärbarer Gewichtsverlust von mehr als 10 % des Körpergewichtes innerhalb von 6 Monaten

Abbildung 1: Lymphknotenregionen



5.3 Laboruntersuchungen

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

5.4 Prognostische Faktoren

5.4.1 Internationaler Prognostischer Index (IPI)

Die Prognose kann mit Hilfe des **Internationalen Prognostischen Index** abgeschätzt werden, der die Faktoren **Alter** (\leq vs. $>$ 60 Jahre), **Allgemeinzustand** (ECOG 0 - 1 vs. 3 - 5), **Ann-Arbor-Stadium** (I, II vs. III, IV), **Befall extranodaler Organe** (0 - 1 vs. \geq 2 extranodale Organe) und **LDH** (\leq vs. $>$ obere Normgrenze) in günstiger vs. ungünstiger Ausprägung (0 vs. 1 Punkt) beinhaltet [10, 11]. 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%) [10]. Als **altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index** (aalPI) wird ein auf die Faktoren **Allgemeinzustand, Ann-Arbor-Stadium und LDH** reduzierter Prognose-Score bezeichnet, in dem die genannten vier Risikogruppen durch 0, 1, 2 oder 3 ungünstige Faktorausprägungen definiert sind [10]. Im Gegensatz zum IPI erlaubt der aalPI eine Überlebensprognose unabhängig vom Alter. Eine Weiterentwicklung des IPI ist der „National Comprehensive Cancer

Network' (NCCN) IPI, in dem Alter und LDH-Aktivität in 4 bzw. 3 Subgruppen unterteilt und nur einige wenige Extranodalmanifestationen als Risikofaktoren gewertet werden [12]. Der NCCN-IPI trennt die Überlebenskurven der Risikogruppen besser als der ursprüngliche IPI. Aufgrund seiner Komplexität hat er sich bisher nicht allgemein durchgesetzt.

5.4.2 Knochenmarkbefall

Einer retrospektiven Untersuchung zufolge stellt die großzellige (konkordante) Knochenmarkinfiltration einen vom Internationalen Prognostischen Index unabhängigen Risikofaktor dar [13]. Dies gilt nicht für die kleinzellige (diskordante) Infiltration, die möglicherweise Ausdruck einer indolenten Lymphomkomponente ist [1]. 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 [13].

5.4.3 Bulk

Eine sehr große Lymphommanifestation stellt einen vom Internationalen Prognostischen Index unabhängigen Risikofaktor dar [14]. Die in Deutschland gängige Definition eines ‚Bulk‘ ist ein Durchmesser $\geq 7,5$ cm [15]. In einigen Ländern wird ein Durchmesser ≥ 10 cm gefordert.

5.4.4 Zytomorphologie

Die häufige centroblastische Variante zeichnet sich durch bessere Behandlungsergebnisse aus als die seltene immunoblastische Variante [16]

5.4.5 Immunhistochemie

Die prognostische Relevanz der COO-Subtypisierung (GCB- bzw. Non-GCB-Subtyp) ist unsicher. Der immunhistochemische Nachweis einer kombinierten MYC- und BCL2-Expression ist prognostisch ungünstig [17, 18].

5.4.6 Translokationen

Retrospektiven Studien zufolge stellt die gleichzeitige Translokation des *MYC*- und *BCL2*- und/oder *BCL6*-Onkogens im Kontext eines diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms einen ungünstigen Prognosefaktor dar (‚Double-Hit-Lymphom‘) [17, 19]. In einer prospektiven Studie waren die Behandlungsergebnisse bei ‚Double-Hit-Lymphomen‘ nur geringfügig schlechter als bei anderen Lymphomen [20, 21].

5.5 Differentialdiagnose

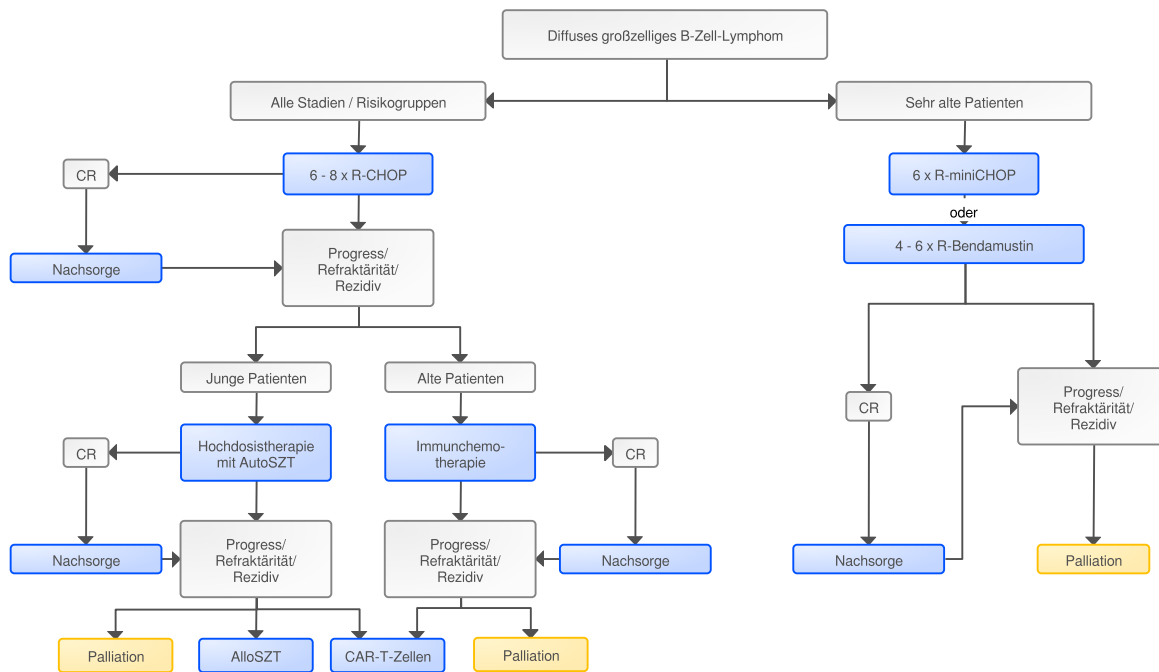
Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom mit seinen Varianten und Subtypen und die dem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom verwandten Erkrankungen müssen von Lymphomen unterschieden werden, die sich ähnlich manifestieren, jedoch nach anderen Prinzipien behandelt werden. Hierzu gehören u.a. das Hodgkin-,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

6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

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

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



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

6.1.1 Erstlinie

6.1.1.1 Immunchemotherapie

Die Erstlinientherapie erfolgt mit 6 - 8 Zyklen des CHOP-Protokolls und 8 Gaben Rituximab (**R-CHOP**-Protokoll) [20, 22]. Das CHOP-Protokoll ist komplexeren Therapieregimen bei besserer Verträglichkeit ebenbürtig [23]. Durch Hinzunahme von Rituximab konnten die Behandlungsergebnisse in allen untersuchten Subgruppen verbessert werden [24- 27]. Es existieren zwei Varianten des R-CHOP-Protokolls, die im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben vergleichbare Ergebnisse liefern [20, 24, 27]: 8 Zyklen in 21-tägigen Intervallen oder 6 Zyklen in 14-tägigen Intervallen gefolgt von 2 zusätzlichen Gaben Rituximab. Die letztgenannte Variante erfordert die Gabe von G-CSF. Die 14-tägige R-CHOP-Variante geht mit einer

geringeren kumulativen Zytostatikadosis und einer kürzeren Gesamttherapiedauer einher [20]. Bei Patienten ohne IPI-Risikofaktor kann die Therapie auf 4 Zyklen R-CHOP mit 2 zusätzlichen Gaben Rituximab reduziert werden, ohne dass sich ihre Wirksamkeit verschlechtert [28].

Neben den genannten R-CHOP-Varianten sind auch andere Spielformen geläufig, insbesondere 6 Zyklen R-CHOP in 14- oder 21-tägigen Intervallen ohne zusätzliche Rituximab-Gaben. Bei Patienten mit raschem Ansprechen auf die ersten beiden R-CHOP-Zyklen (negativer Interim-PET-Befund, 90 % der Patienten) konnten die mit 6 Zyklen R-CHOP erzielten Behandlungsergebnisse durch 2 zusätzliche Gaben Rituximab unter randomisierten Bedingungen nicht verbessert werden [29]. Dies galt unabhängig von Geschlecht, Alter und IPI-Risikogruppe. Ob prognostisch ungünstige Patienten mit langsamem Ansprechen auf R-CHOP (10 % der Gesamtgruppe) von einer Verlängerung der Rituximab-Therapie profitieren, wurde nicht untersucht. Es ist davon auszugehen, dass 6 Dosen Rituximab auch bei hohem Risiko für die Mehrzahl der Patienten ausreichend sind [30].

6.1.1.2 Erhaltung

Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab ist beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom nicht indiziert, da sie die Behandlungsergebnisse nicht verbessert [25].

6.1.1.3 Bestrahlung

Die Stellung der Strahlentherapie ist im Behandlungskonzept diffuser großzelliger B-Zell-Lymphome unzureichend definiert. In lokalisierten Stadien (I, II) aggressiver Lymphome ergab sich in randomisierten Studien kein Überlebensvorteil für die Strahlentherapie [31- 34]. In fortgeschrittenen Stadien führte die Bestrahlung von ‚Bulk-Läsionen‘ ($\geq 7,5$ cm) dagegen zu einer signifikanten Verbesserung der Langzeitergebnisse [15]. Retrospektive Untersuchungen legen nahe, dass dies auch für die Bestrahlung von Skelettmanifestationen gilt [35].

Patienten, die nach Abschluss der Chemotherapie PET-positive Restmanifestationen aufweisen, könnten von einer Strahlentherapie profitieren. In einer großen Beobachtungsstudie unterschied sich der Langzeitverlauf von Patienten mit bestrahlten PET-positiven Restmanifestationen nicht vom Verlauf von Patienten in kompletter metabolischer Remission ohne nachfolgende Bestrahlung [36]. Der Krankheitsverlauf Abschluss-PET-positiver Patienten ohne Bestrahlung war dagegen ungünstiger. Abschluss-PET-negative Patienten mit initialem ‚Bulk‘ zeigten ähnliche Verläufe wie Abschluss-PET-negative Patienten ohne ‚Bulk‘. Dies lässt vermuten, dass ‚Bulk-Läsionen‘ nur dann von einer Strahlentherapie profitieren, wenn sie nach der Chemotherapie noch PET-positiv sind. PET/CT-Untersuchungen bei aggressiven Lymphomen sind im Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland nicht enthalten.

6.1.1.4 Ungeklärte Fragen

6.1.1.4.1 Prognose-gesteuerte Therapie

Ob Patienten mit Lymphomen in unterschiedlichem Ausbreitungsstadium, mit unterschiedlichem IPI-Score, unterschiedlicher Genexpression oder unterschiedlichen genetischen Läsionen von unterschiedlichen Therapiemaßnahmen profitieren, ist nicht bekannt. Die bisher zu dieser Frage durchgeführten randomisierten Studien verliefen negativ. Bei ‚Double-Hit-Lymphomen‘ führten intensivere Therapieprotokolle (z.B. DA-EPOCH-R, Burkitt-Protokolle) in retrospektiven

Studien zu längeren progressionsfreien Überlebenszeiten als R-CHOP, das Gesamtüberleben unterschied sich jedoch nicht [37, 38]. Die vorliegenden Daten sind unzureichend, um eine vom R-CHOP-Protokoll abweichende Standardtherapie für Patienten mit ‚Double-Hit-Lymphomen‘ zu definieren.

6.1.1.4.2 Response-gesteuerte Therapie

Ob und unter welchen Bedingungen das Ergebnis des Zwischenstaging die weitere Therapiestrategie beeinflussen sollte, ist nicht bekannt. Die nach 2 Zyklen R-CHOP durchgeführte Interim-PET war in einer randomisierten Studie zwar von prognostischer Bedeutung, bei Vorliegen eines ungünstigen Interim-PET-Befundes führte eine Intensivierung der Behandlung aber nicht zu einer Therapieverbesserung gegenüber R-CHOP [29].

6.1.1.4.3 Komplexe Therapieprotokolle

Bei Patienten unterhalb des 60. Lebensjahres mit intermediärer Prognose (aaIPI 1) erwies sich das **R-ACVBP**-Protokoll dem R-CHOP-Protokoll signifikant überlegen [39]. Der Therapieansatz ähnelt dem bei der akuten lymphatischen Leukämie üblichen Vorgehen, indem auf eine Induktion mit 4 Zyklen einer dosisintensivierten R-CHOP-Variante eine Konsolidierung mit 2 Zyklen hochdosiertem Methotrexat, 4 Zyklen Rituximab/Ifosfamid/Etoposid und 2 Zyklen Cytarabin folgt. Bei jungen Patienten mit ungünstiger Prognose (aaIPI 2 oder 3) war R-ACVBP R-CHOP in einer randomisierten, Interim-PET-gesteuerten Studie nicht überlegen [40]. Wegen der bei älteren Patienten erhöhten Toxizität hat sich das R-ACVBP-Protokoll nicht allgemein durchgesetzt. Bei Patienten mit hohem Risiko eines zentralnervösen Rückfalls könnte das Protokoll Vorteile bieten, weil zentralnervöse Rezidive im Vergleich zu R-CHOP seltener auftreten [41].

Der Zusatz von Etoposid (100 mg/m² Tag 1 - 3) zum CHOP-Protokoll führte in der Prä-Rituximab-Ära bei jungen Patienten mit guter Prognose zu einer Verbesserung des ereignisfreien Überlebens [42]. Nach Hinzunahme von Rituximab waren die Ergebnisse von CHOP und CHOEP dagegen vergleichbar [26]. Bei jungen Patienten mit ungünstiger Prognose wurden mit dem **R-CHOEP**-Protokoll unerwartet gute Ergebnisse erzielt [43]. Möglicherweise profitieren prognostisch ungünstige Lymphome auch unter Rituximab vom Zusatz von Etoposid.

Das komplexe **B-ALL/NHL-Protokoll** der Deutschen ALL-Studiengruppe beinhaltet zusätzlich zu den im CHOP-Protokoll enthaltenen Alkylanzien, Anthrazyklinen, Vincaalkaloiden und Kortikosteroiden die liquorgängigen Substanzen Methotrexat, Cytarabin und Etoposid [44]. 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 [29]. Aufgrund seiner Zusammensetzung könnte sich das Protokoll neben R-ACVBP und Protokollen für primär zerebrale Lymphome bei zentralnervösen Lymphommanifestationen anbieten.

Angesichts der Bedeutung der **Hochdosistherapie** mit autologer Blutstammzelltransplantation bei Patienten mit Lymphomrezidiven wurden zahlreiche Versuche unternommen, das Verfahren konsolidierend auch in der Primärtherapie einzusetzen. Insgesamt konnten keine Vorteile aufgezeigt werden, in einigen Subgruppen waren die Ergebnisse widersprüchlich [45]. Außerhalb klinischer Studien ist eine konsolidierende Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation als Konzept für die Erstlinientherapie nicht zu empfehlen [43].

Das **primär mediastinale großzellige B-Zell-Lymphom** wird in der Regel mit den gleichen Protokollen behandelt wie das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom. In einer einarmigen Studie wurden bei dieser Entität gute Ergebnisse mit dem **DA-EPOCH-R**-Protokoll erzielt, welches die gleichen Substanzen wie das R-CHOEP-Protokoll enthält, sich jedoch in der Applikationsweise (96-stündige Dauerinfusion von Etoposid, Vincristin und Doxorubicin) und einer Anpassung der Zytostatikadosen an den Granulozyten- und Thrombozytennadir des vorhergehenden Zyklus unterscheidet (DA: ‚dose-adjusted‘) [46]. Durch die Abschluss-PET/CT konnte der Anteil an Patienten, die nach der Chemotherapie konsolidierend bestrahlt wurden, deutlich reduziert werden. Angesichts der geringen Zahl behandelter Patienten und des Fehlens eines Kontrollarms ist der Stellenwert des DA-EPOCH-R-Protokolls ungewiss. Ähnlich gute Ergebnisse werden beim primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphom mit dem 14-tägigen R-CHOP-Protokoll erzielt [47].

6.1.1.4.4 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 [48]. Durch eine Steigerung der Rituximab-Einzeldosis von 375 mg/m² auf 500 mg/m² konnte das progressionsfreie Überleben bei Männern gegenüber einer historischen Kontrolle verbessert werden [49]. In einem zweiten historischen Vergleich wurde durch zeitliche Umstellung der Rituximab-Gaben eine Verbesserung der Therapieergebnisse bei älteren Patienten erreicht [50]. Diesen Beobachtungen stehen Ergebnisse prospektiver Studien [29, 51] und retrospektiver Vergleiche [30] 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 [52] oder Ofatumumab [53] konnten in randomisierten Studien die beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom mit Rituximab erzielten Behandlungsergebnisse nicht verbessern.

6.1.1.4.5 Vitamin D

Patienten mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom und einer unter dem Normbereich liegenden Vitamin-D-Serumkonzentration haben einen ungünstigeren Krankheitsverlauf als Patienten mit normaler Vitamin-D-Konzentration [54]. Ob das Behandlungsergebnis durch Vitamin-D-Zufuhr verbessert werden kann, ist nicht bekannt. Internationalen Ernährungsempfehlungen folgend sollte die 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentration bei 30 - 50 ng/ml liegen [55].

6.1.2 Progress / Refraktärität / Rezidiv

6.1.2.1 Junge Patienten

Als Standardtherapie für Rezidive gilt bei Patienten unterhalb des 60. bis 70. Lebensjahres ohne Therapie-limitierende Komorbidität eine konventionelle Salvage-Therapie gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation [56]. Befriedigende Behandlungsergebnisse sind allerdings nur dann zu erwarten, wenn das Rezidiv auf die konventionell dosierte Induktionstherapie anspricht. Bei einem Intervall zwischen Primärdiagnose und Rezidiv < 12 Monate ist dies nur selten der Fall [57]. Als Induktionstherapie erwiesen sich 3 Zyklen des R-DHAP- bzw. R-ICE-Protokolls als gleichwertig [57]. Unter ambulanten Bedingungen bietet sich das R-GDP-Protokoll an, das dem R-DHAP-Protokoll bei besserer Verträglichkeit ebenbürtig ist

[58]. Für die Hochdosistherapie wird meist das BEAM-Protokoll verwendet [57]. Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab ist nicht indiziert [59].

Patienten mit chemorefraktärer Erkrankung, kurzem Intervall zwischen Primärdiagnose und Rezidiv oder Rückfall nach Hochdosistherapie sind Kandidaten für eine allogene Transplantation [60, 61]. Mit der Verfügbarkeit von CAR-T-Zellen zur Behandlung von Patienten mit mindestens 2 Vortherapien steht eine erfolversprechende therapeutische Alternative zur Verfügung [62, 63]. Bei Kontraindikationen gegen eine allogene Transplantation oder CAR-T-Zellen bietet sich neben experimentellen Therapieansätzen ein Wechsel von einem kurativen auf ein palliatives Therapiekonzept an.

6.1.2.2 Alte Patienten

Bei Patienten, die aufgrund ihres Alters oder ihrer Komorbidität für eine autologe oder allogene Blutstammzelltransplantation nicht in Frage kommen, erscheint die Verfolgung eines kurativen Therapiekonzepts insbesondere dann sinnvoll, wenn das Intervall zwischen der Primärdiagnose und dem Rezidiv lang ist und die Erkrankung auf die erneute Immunchemotherapie anspricht. Neben dem R-DHAP- und R-ICE-Protokoll [57, 64] bieten sich u.a. das R-GemOx- [65], R-ESHAP- [66] und R-ASHAP-Regime [67] an. Bei kurzem Rezidivintervall oder chemorefraktärer Erkrankung ist in vielen Fällen ein palliatives Therapiekonzept zu favorisieren [68]. Für mehrfach rezidierte aggressive B-Zell-Lymphome steht das Anthracendion-Derivat Pixantron zur Verfügung [69]. Für die Anwendung von CAR-T-Zellen gibt es keine Altersbeschränkung.

6.2 Besondere klinische Situationen

6.2.1 Erstlinientherapie im Senium

Bei sehr alten Patienten (> 80 Jahre) kann das R-CHOP-Protokoll in seiner ursprünglichen Form oft nicht ohne größere Risiken angewendet werden. Hier bietet sich das R-miniCHOP-Protokoll an (progressionsfreies Überleben nach 2 Jahren ca. 45 %) [70]. Ähnliche Ergebnisse wurden bei sehr alten Patienten mit Rituximab und Bendamustin erzielt [71].

6.2.2 Kontraindikation gegen Anthrazykline

Bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz oder ausgiebiger Anthrazyklinvorbehandlung kann das im R-CHOP-Protokoll enthaltene Doxorubicin nicht ohne größere Risiken eingesetzt werden. Als Anthrazyklin-freie Alternative bietet sich der Ersatz von Doxorubicin durch Etoposid an (50 mg/m² i.v. Tag 1, 100 mg/m² p.o. Tag 2 und 3). Als Hinweis auf seine kurative Potenz wird unter R-CEOP ähnlich wie unter R-CHOP ein Plateau in der Überlebenskurve beobachtet [72]. Unter liposomalem Doxorubicin erreichen sensitive Herzinsuffizienzmarker (Ejektionsfraktion, NT-proBNP) seltener pathologische Werte als unter nativem Doxorubicin. Eine klinisch manifeste Herzinsuffizienz entwickelt sich unter beiden Doxorubicin-Präparationen selten und mit vergleichbarer Häufigkeit [73].

6.2.3 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 Leberfunktions-

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

6.2.4 Hodenlymphom

Das Hodenlymphom zeichnet sich durch Rezidive im zentralen Nervensystem und kontralateralen Hoden aus. Aufgrund retrospektiver Daten werden zusätzlich zur Standardtherapie eine ZNS-Prophylaxe (siehe nächster Abschnitt) und eine Bestrahlung des kontralateralen Hodens mit mindestens 30 Gray empfohlen [74].

6.2.5 Zentralnervöse Manifestationen

Unter einer Primärtherapie mit R-CHOP kommt es bei 2 - 5 % der Patienten mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom zu einem Krankheitsrückfall im zentralen Nervensystem (ZNS) [75].

Da zentralnervöse Rezidive selten sind, wird eine generelle ZNS-Prophylaxe nicht empfohlen. Zur Identifizierung von Patienten mit hohem Risiko eines zentralnervösen Rezidivs eignet sich der ‚ZNS-IPI‘, der aus den 5 Faktoren des IPI und einem Befall von Nieren und/oder Nebennieren besteht [76]. Bei 0 - 1 Risikofaktoren beträgt das Risiko eines ZNS-Rezidivs < 1 %, bei 2 - 3 Risikofaktoren 3 % und bei 4 - 6 Risikofaktoren 10 %. In der etwa 12 % der Patienten umfassenden Hochrisikogruppe bietet sich eine gezielte Diagnostik (Magnetresonanztomographie des zentralen Nervensystems, FACS-Analyse des Liquors) sowie ggfs. eine ZNS-Prophylaxe an [77]. Die erfolgversprechendsten Daten liegen für hochdosiertes Methotrexat vor (bei einer 6 R-CHOP-Zyklen umfassenden Behandlung z. B. je ein Methotrexat-Zyklus à 3,5 g/m² vor oder nach dem ersten und vierten R-CHOP-Zyklus) [78].

Patienten mit manifester zentralnervöser Beteiligung bei Diagnose sollten mit Therapieprotokollen behandelt werden, die sowohl den peripheren als auch den zentralnervösen Lymphomanteil erreichen. Neben dem B-ALL/NHL-Protokoll [44] kommen Therapieprotokolle für primär zerebrale Lymphome in Frage [79].

6.2.6 Schwangerschaft

Bei Auftreten eines aggressiven Lymphoms im ersten Trimenon wird ein Schwangerschaftsabbruch empfohlen, da eine in der Phase der Organogenese durchgeführte Chemotherapie ein hohes Risiko für Missbildungen mit sich bringt [80]. Im zweiten und dritten Trimenon ist das Risiko gering. Als Standardtherapieschema eignet sich das R-CHOP-Protokoll. Antimetabolite (z.B. Methotrexat) dürfen wegen des Risikos fetaler ZNS-Schäden nicht verwendet werden. Bei Auftreten des Lymphoms in der Spätschwangerschaft und wenig aggressivem Verlauf kann die Behandlung auf einen Zeitpunkt nach der Geburt verschoben werden.

In einer retrospektiven Studie zeigte sich kein Nachteil für die Mutter, wenn die Behandlung des Lymphoms erst nach der Entbindung begonnen wurde, und ein nur geringes Risiko für den Fötus, wenn die Therapie im zweiten oder dritten Trimenon durchgeführt wurde (Rate an Totgeburten und Missbildungen etwa 5 %) [81]. Frühgeburtlichkeit beeinträchtigt die kognitive Entwicklung des Kindes. Die Indikation zur vorzeitigen Entbindung sollte daher streng gestellt werden [82].

8 Verlaufskontrolle und Nachsorge

8.1 Verlaufskontrolle

8.1.1 Zwischenuntersuchung

Während der Erstlinien- oder Rezidivtherapie wird in der Regel eine Zwischenuntersuchung durchgeführt, deren Ziel die Bestätigung einer potentiell erfolgreichen Behandlungsstrategie ist. Zu welchem Zeitpunkt und mit welcher Methode die Erhebung der Zwischenbilanz zu erfolgen hat und welches Ausmaß an Tumorreduktion für eine Fortführung der Therapie zu fordern ist, wurde nicht definiert [9]. Meist wird das Zwischenstaging nach Durchlaufen eines Drittels oder der Hälfte des Therapieprotokolls unter Verwendung der Computertomographie durchgeführt.

8.1.2 Abschlussuntersuchung

Nach internationalem Standard erfolgt die Evaluation des Therapieergebnisses 6 - 8 Wochen nach Therapieende mit Hilfe der PET/CT, mit der die Response-Kategorien komplette Remission (keine FDG-Anreicherung), partielle Remission (residuelle FDG-Anreicherung mit Rückgang der Tumormasse um mindestens 50 %), ‚stable disease‘ (residuelle FDG-Anreicherung mit Rückgang der Tumormasse um weniger als 50 %) und ‚progressive disease‘ (residuelle FDG-Anreicherung mit Zunahme der Masse einer oder mehrerer Lymphommanifestationen) unterschieden werden [9]. Zur Quantifizierung des metabolischen Ansprechens wird die Deauville-Klassifikation herangezogen. Die Deauville-Stadien 1 - 3 (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 [83]. Da die PET/CT in Deutschland im Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung für Lymphom-Patienten nicht enthalten ist, ist der internationale Standard nicht einzuhalten. Bei Verzicht auf die Positronen-Emissionstomographie wird das Therapieergebnis computertomographisch anhand der Größe residueller Raumforderungen definiert. Die Feststellung einer kompletten Remission erfordert das Fehlen jeglicher residueller Raumforderungen. Einzelheiten der im Einzelfall schwierigen Response-Bewertung sind der Originalliteratur zu entnehmen [9].

8.2 Nachsorge

Die Nachsorge dient der Unterstützung bei der Wiedereingliederung in Familie, Beruf und Gesellschaft, der Erkennung von Krankheitsrückfällen und der Erkennung und Minimierung von Langzeitkomplikationen, insbesondere Infertilität, Zweitmalignomen und kardiovaskulären Störungen. Nach den modifizierten Cotswolds-Empfehlungen [8] erfolgt die Nachsorge in den ersten beiden Jahren nach Ende der Therapie in vierteljährlichen, in den darauf folgenden drei Jahren in halbjährlichen und ab dem sechsten Jahr in jährlichen Abständen. Im Vordergrund der Nachsorgeuntersuchungen stehen die Anamnese, die körperliche Untersuchung und Laboruntersuchungen. 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.

Infertilität wird in erster Linie durch Alkylanzien und Bestrahlung im Beckenbereich ausgelöst. Bei einem Teil mit dem CHOP-Protokoll behandelte Männer kommt es innerhalb von 5 bis 7 Jahren zu einer Erholung der Spermatogenese [84]. 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 [85]. 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 [85].

Bei Patienten unterhalb des 45. Lebensjahres werden im Anschluss an eine erfolgreiche Behandlung mit CHOP-artigen Therapieprotokollen gehäuft **Sekundärmalignome** beobachtet [86]. Neben Myelodysplasien und akuten myeloischen Leukämien bestehen erhöhte Inzidenzen für Bronchialkarzinome (Risikoerhöhung durch gleichzeitigen Nikotinkonsum), kolorektale Karzinome, Prostatakarzinome, Cyclophosphamid-induzierte Harnblasenkarzinome und Hodgkin-Lymphome. Spezifische Maßnahmen zur Prävention und Erkennung von Sekundärmalignomen wurden für Patienten mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom nicht formuliert [87].

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 [88]. 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 [87].

9 Literatur

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissue. Revised 4th ed. Lyon: IARC; 2017.
2. Morton LM, Wang SS, Devesa SS et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood* 2006; 107:265-276. DOI:10.1182/blood-2005-06-2508
3. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000; 403:503-511. DOI: 10.1038/35000501
4. De Jong D, Rosenwald A, Chhanabhai M et al. Immunohistochemical prognostic markers in diffuse large B-cell lymphoma: validation of tissue microarray as a prerequisite for broad clinical applications - a study from the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. *J Clin Oncol* 2007; 25:805-812. DOI:10.1200/JCO.2006.09.4490
5. Schmitz R, Wright GW, Huang DW et al. Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2018; 378:1396-1407. DOI:10.1056/NEJMoa1801445
6. Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med* 2018; 24:679-690. DOI:10.1038/s41591-018-0016-8
7. Klapper W, Fend F, Feller A et al. Aggressive B-Zell-Lymphome. Empfehlungen des Deutschen Panels der Referenzpathologen im Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. zum diagnostischen Vorgehen nach der aktuellen WHO-Klassifikation, Update 2017. *Pathologe* 2018, Jul 7 [Epub ahead of print]. DOI:10.1007/s00292-018-0456-4

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. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993; 329:987-994. [PMID:8141877](#)
11. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010; 28:2373-2380. [DOI:10.1200/JCO.2009.26.2493](#)
12. 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](#)
13. 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](#)
14. 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](#)
15. 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](#)
16. Ott G, Ziepert M, Klapper W et al. Immunoblastic morphology but not the immunohistochemical GCB/nonGCB classifier predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma in the RICOVER-60 trial of the DSHNHL. *Blood* 2010; 116:4916-4925. [DOI:10.1182/blood-2010-03-276766](#)
17. Green TM, Young KH, Visco C, et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* 2012; 30:3460-3467. [DOI:10.1200/JCO.2011.41.4342](#)
18. Staiger AM, Ziepert M, Horn H et al. Clinical impact of the cell-of-origin classification and the MYC/BCL2 dual expresser status in diffuse large B-cell lymphoma treated within prospective clinical trials of the German high-grade non-Hodgkin's lymphoma study group. *J Clin Oncol* 2017; 35:2515-2526. [DOI:10.1200/JCO.2016.70.3660](#)
19. Niitsu N, Okamoto M, Miura I, Hirano M. Clinical features and prognosis of de novo diffuse large B-cell lymphoma with t(14;18) and 8q24/c-MYC translocations. *Leukemia* 2009; 23:777-783. [DOI:10.1038/leu.2008.344](#)
20. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet* 2013; 381:1817-1826. [DOI:10.1016/S0140-6736\(13\)60313-X](#)

21. Gleeson M, Cunningham D. The role of myeloablation for lymphoma. *N Engl J Med* 2014; 370: 575. DOI:10.1056/NEJMc1314757
22. Delarue R, Tilly H, Mounier N et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:525-533. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70122-0
23. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 328:1002-1006. PMID:7680764
24. 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
25. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24:3121-3127. DOI:10.1200/JCO.2005.05.1003
26. 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
27. 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
28. Poeschel V, Held G, Ziepert M et al. Excellent outcome of younger patients (18 - 60 years) with favorable-prognosis diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with 4 cycles CHOP plus 6 applications of rituximab: results of the 592 patients of the FLYER trial of the DSHNHL/GLA. *Blood* 2018; 132(suppl), abstract 781. <https://ash.confex.com/ash/2018/webprogram/Paper112403.html>
29. 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 Jul 10;36(20):2024-2034. DOI:10.1200/JCO.2017.76.8093. Epub 2018 May 11.
30. Friedrichs B, Nickelsen M, Ziepert M et al. Doubling rituximab in high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma - results of the DENSE-R-MegaCHOEP trial. *Br J Haematol* (in press).
31. Horning SJ, Weller E, Kim K et al. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. *J Clin Oncol* 2004; 22:3032-3038. DOI:10.1200/JCO.2004.06.088
32. Reyes F, Lepage E, Ganem G et al. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med* 2005; 352:1197-1205. PMID:15788496
33. Bonnet C, Fillet G, Mounier N et al. CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2007; 25:787-792. DOI:10.1200/JCO.2006.07.0722
34. 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
35. 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
 36. Freeman CL, Savage KJ, Villa D et al. Long-term results of PET-guided radiation therapy in patients with advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP in British Columbia. *Blood* 2017; 130(Suppl 1):823. http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/823
 37. Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood* 2014; 124:2354-2361. DOI:10.1182/blood-2014-05-578963
 38. Oki Y, Noorani M, Lin P et al. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. *Br J Haematol* 2014; 166:891-901. DOI:10.1111/bjh.12982
 39. 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
 40. 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
 41. Bernard S, Oberic L, Lazarovici J et al. Description and analysis of 36 central nervous system relapses in patients with diffuse large B-cell lymphoma within LYSA studies. European Hematology Association, EHA Conference 2018, abstract PB1759. <https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2018/stockholm/216648/sophie.bernard.description.and.analysis.of.36.central.nervous.system.relapse.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3DR-ACVBP>
 42. 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
 43. Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M et al. Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1). *Lancet Oncol* 2012; 13:1250-1259. DOI:10.1016/S1470-2045(12)70481-3
 44. Hoelzer D, Walewski J, Döhner H et al. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. *Blood* 2014; 124:3870-3879. DOI:10.1182/blood-2014-03-563627
 45. Greb A, Bohlius J, Schiefer D et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in the first line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; issue 1:CD004024. DOI:10.1002/14651858.CD004024.pub2
 46. 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

47. Gleeson M, Hawkes EA, Cunningham D et al. Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone (R-CHOP) in the management of primary mediastinal B-cell lymphoma: a subgroup analysis of the UK NCRI R-CHOP 14 versus 21 trial. *Br J Haematol* 2016; 175:668-672. DOI:10.1111/bjh.14287
48. 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
49. 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
50. 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
51. Lugtenburg PJ, de Nully Brown P, van der Holt B et al. Randomized phase III study on the effect of early intensification of rituximab in combination with 2-weekly CHOP chemotherapy followed by rituximab or no maintenance in patients with diffuse large B-cell lymphoma: Results from a HOVON-Nordic Lymphoma Group study. *J Clin Oncol* 2016; 34(suppl): abstract 7504. http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.7504
52. 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
53. 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
54. 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
55. Pludowski P, Holick MF, Grant WB et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018; 175:125-135. DOI:10.1016/j.jsbmb.2017.01.021
56. 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
57. 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
58. 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
59. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(+) diffuse large B-cell

- lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30:4462-4469. DOI:10.1200/JCO.2012.41.9416
60. 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
 61. Glass B, Hasenkamp J, Wulf G et al. Rituximab after lymphoma-directed conditioning and allogeneic stem-cell transplantation in relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (DSHNHL R3): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:757-766. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70161-5
 62. 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
 63. 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
 64. Turki AT, Lamm W, Liebrechts T, Dührsen U. R-ICE chemotherapy with or without autologous transplantation for elderly patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas. *Oncol Res Treat* 2018; 41:534-538. DOI:10.1159/000489717
 65. 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
 66. Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S et al. ESHAP - an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. *J Clin Oncol* 1994; 12:1169-1176. PMID:8201379
 67. Aydin S, Dührsen U, Nüchel H. Rituximab plus ASHAP for the treatment of patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a single-centre study of 20 patients. *Ann Hematol* 2007; 86:271-276. DOI:10.1007/s00277-006-0243-9
 68. Glass B, Dohm AJ, Truemper LH et al. Refractory or relapsed aggressive B-cell lymphoma failing (R)-CHOP: an analysis of patients treated on the RICOVER-60 trial. *Ann Oncol* 2017; 28:3058-3064. DOI:10.1093/annonc/mdx556
 69. Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G et al. Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:696-706. DOI:10.1016/S1470-2045(12)70212-7
 70. 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
 71. Weidmann E, Neumann A, Fauth F et al. Phase II study of bendamustine in combination with rituximab as first-line treatment in patients 80 years or older with aggressive B-cell lymphomas. *Ann Oncol* 2011; 22:1839-1844. DOI:10.1093/annonc/mdq671
 72. Moccia AA, Schaff K, Hoskins P et al. R-CHOP with etoposide substituted for doxorubicin (R-CEOP): excellent outcome in diffuse large B cell lymphoma for patients with a contraindication to anthracyclines. *Blood* 2009; 114(22):170a (abstr 408). <http://>

73. 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
74. 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
75. Boehme V, Zeynalova S, Kloess M et al. Incidence and risk factors of central nervous system recurrence in aggressive lymphoma--a survey of 1693 patients treated in protocols of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Ann Oncol* 2007; 18:149-157. DOI:10.1093/annonc/mdl327
76. 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
77. Schmitz N, Nickelsen M, Savage KJ. Central nervous system prophylaxis for aggressive B-cell lymphoma: who, what, and when? *Hematol Oncol Clin North Am* 2016; 30:1277-1291. DOI:10.1016/j.hoc.2016.07.008
78. Abramson JS, Hellmann M, Barnes JA et al. Intravenous methotrexate as central nervous system (CNS) prophylaxis is associated with a low risk of CNS recurrence in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer* 2010; 116:4283-4290. DOI:10.1002/cncr.25278
79. Von Baumgarten L, Illerhaus G, Korfel A et al. Diagnostik und Therapie primärer ZNS-Lymphome. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 419-426. DOI:10.3238/arztebl.2018.0419
80. Brenner B, Avivi I, Lishner M. Haematological cancers in pregnancy. *Lancet* 2012; 379(9815):580-587. DOI:10.1016/S0140-6736(11)61348-2
81. 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
82. Amant F, van Calsteren K, Halaska MJ et al. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study. *Lancet Oncol* 2012; 13:256-264. DOI:10.1016/S1470-2045(11)70363-1
83. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol* 2014; 32:3048-3058. DOI:10.1200/JCO.2013.53.5229
84. 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
85. 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

86. 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](#)
87. Ng AK, LaCasce A, Travis LB. Long-term complications of lymphoma and its treatment. *J Clin Oncol* 2011; 29:1885-1892. [DOI:10.1200/JCO.2010.32.8427](#)
88. Moser EC, Noordijk EM, van Leeuwen FE et al. Long-term risk of cardiovascular disease after treatment for aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006; 107:2912-2919. [DOI: 10.1182/blood-2005-08-3392](#)

10 Aktive Studien

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

11 Therapieprotokolle

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

13 Zulassungsstatus

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

14 Links

Deutsche Leukämie - und Lymphom - Hilfe e. V.

www.leukaemie-hilfe.de

15 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Ulrich Dührsen

Universitätsklinikum Essen

Klinik für Hämatologie

Hufelandstr. 55

45122 Essen

Tel: 0201 723-2417

Fax: 0201 723-5928

ulrich.duehrlen@uk-essen.de

Prim. apl. Prof. Dr. Michael A. Fridrik

Kepler Universitätsklinikum

Innere Medizin 3

Zentrum f. Hämatol. u. med. Onkologie

Krankenhausstr. 9

4021 Linz

Tel: 0043 5 768083-6190

michael.fridrik@kepleruniklinikum.at

Prof. Dr. Wolfram Klapper

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein - Campus Kiel
 Institut für Pathologie, Sektion für Hämatopathologie
 Arnold-Heller-Str. 3, Haus 14
 24105 Kiel
 Tel: 0431 500-15700
Wolfram.Klapper@uksh.de

Prof. Dr. med. Norbert Schmitz

Universitätsklinikum Münster
 Medizinische Klinik A
 Domagkstr. 3
 48149 Münster
 Tel: 0251 83-52995
 Fax: 0251 83-52673
Norbert.Schmitz@ukmuenster.de

16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#).

	Dührsen	Fridrik	Klapper	Schmitz
Anstellungsverhältnis oder Führungsposition	Universitäts-klinikum Essen	Kepler Universitäts-klinikum Linz	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein	Medizinische Klinik A Universitätsklinikum Münster
Beratungstätigkeit	Gilead, Novartis, Roche	Amgen, Roche, Teva (Cephalon), Mundipharma	Amgen, Roche, Takeda - an die Institution ausgezahlt	Roche, Novartis, Kite/ Gilead, Celgene, Riemser
Aktienbesitz	keine	keine	keine	Celgene
Honorare	AbbVie, Alexion, Celgene, Janssen, Novartis, Roche, Teva	Amgen, Roche, Teva (Cephalon), Mundipharma	Amgen, Roche, Takeda - an die Institution ausgezahlt	Roche, Novartis, Kite/ Gilead, Celgene, Riemser, Janssen
Finanzierung wissenschaftliche Untersuchungen	Amgen, Celgene, Roche	Cephalon, Roche, Amgen, Mundipharma	Amgen, Roche, Takeda, Regeneron, Bayer- an die Institution ausgezahlt	Roche, Janssen
Gutachtertätigkeit	keine	keine	keine	keine
Andere finanzielle Beziehungen	keine	keine	keine	keine