

S3-Leitlinie DLBCL - Evidenztabelle

Version 1.0 - Oktober 2022

AWMF-Registernummer: 018/038OL

Evidenztabelle

Inhaltsverzeichnis

1.	Informationen zu dieser Leitlinie.....	4
1.1.	Herausgeber	4
1.2.	Federführende Fachgesellschaft(en).....	4
1.3.	Finanzierung der Leitlinie	4
1.4.	Kontakt.....	4
1.5.	Zitierweise	4
1.6.	Abkürzungsverzeichnis	5
2.	Evidenztabelle	8
2.1.	PET/CT.....	8
2.2.	Bewertung der Evidenz: PET/CT	11
2.3.	Ganzkörper-MRT.....	12
2.4.	Bewertung der Evidenz: Ganzkörper-MRT	15
2.5.	Verzicht auf Knochenmarkbiopsie – Systematische Übersichtsarbeiten	16
2.6.	Verzicht auf Knochenmarkbiopsie – Einzelstudien.....	19
2.7.	Bewertung der Evidenz – Verzicht auf Knochenmarkbiopsie	32
2.8.	Prognosefaktor ‚bulky disease‘	35
2.9.	Bewertung der Evidenz: Prognosefaktor ‚bulky disease‘.....	38
2.10.	Prognosefaktor totales metabolisches Tumolvolumen – Systematische Übersichtsarbeiten ...	39
2.11.	Prognosefaktor totales metabolisches Tumolvolumen – Einzelstudien.....	43
2.12.	Bewertung der Evidenz: Prognosefaktor totales metabolisches Tumolvolumen	47
2.13.	R-CHOP	48
2.14.	Bewertung der Evidenz: R-CHOP.....	53
2.15.	Bewertung der Evidenz: R-CHOP (analog DLBCL, NOS).....	55
2.16.	Junge Patient*innen mit sehr günstiger Prognose.....	57

2.17.	Bewertung der Evidenz: Junge Patient*innen mit sehr günstiger Prognose	60
2.18.	Junge Patient*innen mit erhöhtem Risiko	61
2.19.	Bewertung der Evidenz: Junge Patient*innen mit erhöhtem Risiko.....	67
2.20.	Verzicht auf konsolidierende Hochdosistherapie	69
2.21.	Bewertung der Evidenz: Verzicht auf konsolidierende Hochdosistherapie	76
2.22.	Interim-Staging.....	77
2.23.	Bewertung der Evidenz: Interim-Staging	81
2.24.	Bewertung der Evidenz: Interim-Staging – Verzicht auf Therapieabbruch/–umstellung	82
2.25.	Abschluss-Staging	83
2.26.	Bewertung der Evidenz: Abschluss-Staging.....	85
2.27.	Bestrahlung.....	86
2.28.	Bewertung der Evidenz: Bestrahlung	88
2.29.	Bewertung der Evidenz: Bestrahlung (analog DLBCL, NOS) (Subtyp).....	89
2.30.	Bewertung der Evidenz: Bestrahlung (analog DLBCL, NOS) (Rezidiv)	90
2.31.	PET/CT zur Bestrahlungsplanung.....	91
2.32.	Bewertung der Evidenz: PET/CT zur Bestrahlungsplanung	92
2.33.	PET/CT zur Bestrahlungsplanung – intravenöses Kontrastmittel	93
2.34.	Bewertung der Evidenz: PET/CT zur Bestrahlungsplanung – intravenöses Kontrastmittel	94
2.35.	Bestrahlungsplanung in tiefer Inspiration.....	95
2.36.	Bewertung der Evidenz: Bestrahlungsplanung in tiefer Inspiration	188
2.37.	Protonentherapie.....	189
2.38.	Bewertung der Evidenz: Protonentherapie	202
2.39.	Strahlentherapie – Dosis.....	203
2.40.	Bewertung der Evidenz: Strahlentherapie – Dosis	205
2.41.	Patient*innen im Alter von 61 bis 80 Jahren ohne Einschränkung der Behandlungsfähigkeit	206
2.42.	Bewertung der Evidenz: Patient*innen im Alter von 61 bis 80 Jahren ohne Einschränkung der Behandlungsfähigkeit.....	209

2.43.	Junge Patient*innen (\leq 60 Jahre) mit erhöhtem Risiko (R-CHP Polatuzumab)	210
2.44.	Bewertung der Evidenz: Junge Patient*innen (\leq 60 Jahre) mit erhöhtem Risiko (R-CHP Polatuzumab)	213
2.45.	Verzicht auf Erhaltungstherapie	215
2.46.	Bewertung der Evidenz: Verzicht auf Erhaltungstherapie	217
2.47.	Patient*innen mit Einschränkung der Behandlungsfähigkeit aufgrund von Alter und/oder Komorbiditäten	219
2.48.	Bewertung der Evidenz: Patient*innen mit Einschränkung der Behandlungsfähigkeit aufgrund von Alter und/oder Komorbiditäten	221
2.49.	Patient*innen mit Kontraindikation gegen Anthrazykline (Etoposid)	222
2.50.	Bewertung der Evidenz: Patient*innen mit Kontraindikation gegen Anthrazykline (Etoposid)	224
2.51.	Patient*innen mit Kontraindikation gegen Anthrazykline (liposomales Doxorubicin)	225
2.52.	Bewertung der Evidenz: Patient*innen mit Kontraindikation gegen Anthrazykline (liposomales Doxorubicin)	231
2.53.	CAR T-Zelltherapie	233
2.54.	Bewertung der Evidenz: CAR T-Zelltherapie	238
2.55.	Hochdosisfähige Patient*innen im Spätrezidiv	240
2.56.	Bewertung der Evidenz: Hochdosisfähige Patient*innen im Spätrezidiv	245
2.57.	Nicht-hochdosisfähige Patient*innen (PolaBR)	247
2.58.	Bewertung der Evidenz: Nicht-hochdosisfähige Patient*innen (PolaBR)	254
2.59.	Nicht-hochdosisfähige Patient*innen (TafaLen)	256
2.60.	Bewertung der Evidenz: Nicht-hochdosisfähige Patient*innen (TafaLen)	263
2.61.	Verzicht auf routinemäßige Bildgebung	265
2.62.	Bewertung der Evidenz: Verzicht auf routinemäßige Bildgebung	271
3.	Literaturverzeichnis	273

1. Informationen zu dieser Leitlinie

1.1. Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und der Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH).

1.2. Federführende Fachgesellschaft(en)



Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO)

1.3. Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

1.4. Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
Kuno-Fischer-Straße 8
14057 Berlin

leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.5. Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Evidenztabelle 1.0, 2022, AWMF-Registernummer: 018/038OL; <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/dlbcl/> Zugriff am [tt.mm.jjj]

1.6. Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
3D-CRT	Three-dimensional Conformal Radiation Therapy
95% CI	95% Konfidenzintervall
aaIPI	Altersadjustierter IPI
AEs	Unerwünschte Ereignisse (adverse events)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CAR T-Zelltherapie	Chimeric Antigen Receptor T-Zelltherapie
CMR	komplettes metabolisches Ansprechen, complete metabolic response
CR	Komplette Remission, complete remission
CT	Computertomographie
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DIBH	Deep inspiration breath hold
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell Lymphom
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	Event-free survival
FDG-PET	Fluorodesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie
HIV	Human Immundefizienz-Virus
HL	Hodgkin Lymphom
HR	Hazard ratio
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
IPI	International prognostic index
LDH	Laktatdehydrogenase
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion

1.6 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
MRT	Magnetresonanztomographie
NA	Not applicable
NEs	neurologische Ereignisse
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NOS	Nicht anderweitig spezifiziert (not otherwise specified)
NPV	Negative Predictive Value
NR	Not reported
NYHA	New York Heart Association
ORR	Overall response rate
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PBL	Plasmoblastisches Lymphom
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PET/CT	Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie
PFS	progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
PMBL	Primär mediastinales B-Zell-Lymphom
PTS	Participants
PPV	Positive Predictive Value
PR	Partielle Remission (partial remission)
PTV	Planungszielvolumen (planning target volume)
r/r	rezidiert/refraktär
RT	Radiotherapie (radiotherapy)
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SUV	Standardized uptake value

1.6 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
SZT	Stammzelltransplantation
TMTV	Totales metabolisches Tumolvolumen
TTP	Time To Progression
Vs.	Versus
WHO	World Health Organization (Welt-Gesundheitsorganisation)
ZNS	Zentrales Nervensystem

2. Evidenztabellen

2.1. PET/CT

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 5.9: Bei kurativem Therapiekonzept soll zur Festlegung des Ausbreitungsstadiums des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms eine Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PET/CT) durchgeführt werden.

Literaturreferenzen: [\[1\]](#), [\[2\]](#), [\[3\]](#)

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
Gomez Leon 2018 Randomized controlled trial	N= 72 pts with DLBCL <ul style="list-style-type: none"> · Median Age: NR · Stage: NR Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> · Adults (18+) · Histological diagnosis of DLBCL · Not previously treated for lymphoma · Without prior imaging of staging Exclusion criteria:	A: 18-Full-dose PET/CT contrast- enhanced B: 64-Slice Multidetector contrast-enhanced CT (Reference standard included clinical data, complementary tests and follow-up)	Sensitivity (agreement with reference standard in initial and end-of- treatment- staging)	<ul style="list-style-type: none"> · Initial staging: k=0.5 (95% CI: 0.2-0.9; p = 0.002) (A) vs k=0.6 (95% CI: 0.1-0.9; p = 0.009) · End-of-treatment restaging: k=0.7 (95% CI: 0.4-0.9; p = 0.001) [91.67%] (A) vs k=0.4 (95% CI: 0.1-0.8; p = 0.01) [86.43%] (B); A superior to B <i>k indicates the agreement with the reference standard which is equal between A and B for initial staging, but superior for A vs. B for end-of-treatment staging</i>	<ul style="list-style-type: none"> · Study Duration: NA · Follow-up: median 14 months, range 1-36 months · ITT: NA · Randomisation: Randomly allocated pts · Blinding: Yes · Funding: NR · Other limitations: none

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> · Chronic renal failure · HIV infection · Granulomatous/ inflammatory disease · Life expectancy <3 months · Allergy to iodinated contrasts · Positive pregnancy test · Suspicion/confirmation of substance abuse 				
Metser 2019 Prospective register study	<p>N = 520 pts with aggressive NHL (n=308 with DLBCL)</p> <ul style="list-style-type: none"> · Median Age: men/women: 64/66 years · Stage: Presumed limited (I-II) based on clinical data and CT staging or with equivocal CT findings for advanced stage (III-IV) <p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Adults (18+) 	<p>A: PET/CT</p> <p>B: CT (historic control)</p>	<ul style="list-style-type: none"> · Mortality · PET/CT-based upstaging · PET/CT-based adaptation of treatment 	<p>· Mortality at 1 year: 6% (A) vs. 14.2% (B); HR 0.63 (95% CI: 0.40-1.0, p < .05)</p> <p><i>“Participants with (aggressive NHL) whose first-line therapy was guided by PET/CT had significantly better survival compared with participants whose treatment was guided by CT”</i></p> <p>· PET/CT-based upstaging: advanced stage in pts with presumed limited stage: 28.2% advanced stage in pts</p>	<ul style="list-style-type: none"> · Study Duration: NA · Follow-up: NA · ITT: NA · Randomisation: NA · Blinding: NA · Funding: Ontario Ministry of Health and Long-Term Care · Other limitations: none

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> · Histological diagnosis of HL/ANHL · LS (stage I-II) based on clinical data/CT staging · Advanced stage (stage III-IV) based on CT findings · Consideration for front-line, curative-intent therapy <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · NR 			<p>with equivocal limited stage for advanced stage: 55.7%</p> <p>·PET/CT-based adaptation of treatment: 12.6%</p>	
<p>Sabate-Llobera 2016</p> <p>Retrospective study</p>	<p>N = 28 pts with DLBCL</p> <ul style="list-style-type: none"> · Median Age (range): 59 year · Stage: I: 57%; II: 43% <p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Adults (18+) · Diagnosed with DLBCL · Localised stage according to PET/CT <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · NR 	<p>A: Low-dose PET/CT</p> <p>B: Contrast-enhanced CT</p>	<ul style="list-style-type: none"> · Detection of lesions · Staging · Adaptation of treatment 	<ul style="list-style-type: none"> · Detection of lesions: nodal: 41 (A) vs. 36 (B) extranodal: 16 (A) vs. 15 (B) · PET/CT-based upstaging: 4% · PET/CT-based downstaging: 18% · PET/CT-based adaptation of treatment: 11% 	<ul style="list-style-type: none"> · Study Duration: NA · Follow-up: NA · ITT: NA · Randomisation: NA · Blinding: NA · Funding: no external sources · Other limitations: none

2.2. Bewertung der Evidenz: PET/CT

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 5.9: Bei kurativem Therapiekonzept soll zur Festlegung des Ausbreitungsstadiums des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms eine Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PET/CT) durchgeführt werden.

Literaturreferenzen: [1], [2], [3]

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	1 observational study (prospective register study)	OS (1 year)	/	/	/	-1 (only few events (death): 122 in 520 pts; wide CI: HR 0.63 (95% CI: 0.40-1.0))	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate
High	1 RCT, 2 observational studies (1 prospective register study, 1 retrospective study)	Staging (sensitivity/specificity of staging/detection of lesions)	/	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊕ High

2.3. Ganzkörper-MRT

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 5.10: Bei Verzicht auf eine PET/CT soll das Ausbreitungsstadium bei kurativem Therapiekonzept durch eine Ganzkörper-Magnetresonanztomographie (MRT) festgelegt werden.

CAVE: Eine Ganzkörper-MRT ist im ambulanten Setting kein Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert).

Literaturreferenzen: [4]

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
Wang 2018 SR/MA	Diagnostic accuracy studies <ul style="list-style-type: none"> · Searched until December 2016 · MEDLINE, EMBASE, CENTRAL Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> · Studies evaluating the diagnostic accuracy of WB-MRI using 18F-FDG PET/CT as the comparator test in patients with 	A: Whole Body-MRI B: F-FDG PET/CT	· Sensitivity	8 studies reporting on 338 pts with histologically proven lymphoma (219 with HL or aggressive NHL) Descriptive statistics: <ul style="list-style-type: none"> · Age: 15-88 · Sex (male/female): 185/153 · Stage: NR 	Methodological quality of studies according to the authors: <i>„In the participant-selection domain, the risk of bias in five studies was judged to be unclear because it was not clear whether a consecutive sample of patients had been enrolled. In the index-test domain, all studies were considered to be at low risk of bias. In the reference-standard domain, the study by Ferrari et al was at high risk of bias because the reference standard had not</i>	Abdulqadhr 2011 Albano 2016 Ferrari 2014 Gu 2011 Lin 2012 Mayerhoefer 2014 Stecco 2015 Stéphane 2013

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	<p>histologically proven lymphoma</p> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · lacked a diffusion-weighted sequence · included previously reported cases · reported only on the detection of bone marrow involvement · focused only on restaging or response assessment · used 18F-FDG PET/CT as the only reference standard · had a sample size smaller than 10 			<p>Results (patients with HL and aggressive NHL):</p> <ul style="list-style-type: none"> · Staging accuracy: 98% (95% CI: 94-100%), I²: 28.42% (A) vs. 98% (95% CI: 94-100%), I²: 0.00% (B) 	<p><i>been clearly described. We considered the remaining eight studies to be at low risk of bias. In the flow-and-timing domain, all studies were considered to be at low risk of bias.</i></p> <p><i>In our assessment of applicability concerns, we were highly concerned that in one study the target condition as defined by the reference standard did not match the review question.“</i></p> <p>Overall confidence in results of SR (AMSTAR-2): Moderate</p>	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(vergichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	· included patients with other malignancies or hematologic disorders					

2.4. Bewertung der Evidenz: Ganzkörper-MRT

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 5.10: Bei Verzicht auf eine PET/CT soll das Ausbreitungsstadium bei kurativem Therapiekonzept durch eine Ganzkörper-Magnetresonanztomographie (MRT) festgelegt werden.

CAVE: Eine Ganzkörper-MRT ist im ambulanten Setting kein Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert).

Literaturreferenzen: [\[4\]](#)

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	SR (diagnostic test accuracy)	Sensitivity (staging accuracy)	/	/	-1 (data is combined for HL and aggressive NHL)	-1 (data is based on only 219 pts)	/	⊕⊕⊕⊖ low

2.5. Verzicht auf Knochenmarkbiopsie - Systematische Übersichtsarbeiten

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 5.13: Bei Einsatz der PET/CT zur Stadieneinteilung soll bei kurativem Konzept in folgenden Situationen auf eine Knochenmarkbiopsie verzichtet werden:

- Nachweis einer Knochenmarkbeteiligung durch die PET/CT
- Fortgeschrittenes Ausbreitungsstadium (Ann Arbor-Stadium III oder IV;)
- Limitiertes Ausbreitungsstadium (Ann Arbor-Stadium I oder II) mit ‚bulky disease‘ () und/oder ≥ 1 ungünstigem Faktor des altersadjustierten ‚Internationalen Prognostischen Index‘ (IPI)

Literaturreferenzen: [\[5\]](#)

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
Adams 2014 SR/MA	Diagnostic accuracy studies <ul style="list-style-type: none"> • Searched until June 13 2012 • PubMed/Medline, Embase Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> • Studies investigating the diagnostic performance of FDG PET/CT in detecting bone marrow involvement in patients with newly diagnosed DLBCL 	A: FGD-PET/CT B: BMB (studies using at least both BMB and follow-up FDG-PET/CT as reference standard)	<ul style="list-style-type: none"> • Sensitivity • Specificity 	6 studies reporting on 599 pts with DLBCL Descriptive statistics: <ul style="list-style-type: none"> • Age: 18-87 • Sex (male/female): 227/209 • Stage: I-IV Results:	Methodological quality of studies (assessed using QUADAS-2 tool) according to the authors: <i>„In general, the included studies were of moderate methodological quality“</i> Overall confidence in	Khan 2013 Cortes-Romera 2013 Berthet 2013 Hong 2012 Pelosi 2011 Ribrag 2008

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	<ul style="list-style-type: none"> · English, Spanish, French Italian, German or Dutch language <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Review articles, metaanalyses, (conference) abstracts, editorials or letters, case reports, guidelines for management, studies including ten or fewer patients with DLBCL, studies performed in animals · ex vivo studies · studies that did not allow separate extraction of data relating to patients with newly diagnosed DLBCL from previously treated patients with DLBCL or other non-Hodgkin lymphoma subtypes · studies that used a stand-alone PET system · Studies in which the FDG PET/CT field of view included 			<ul style="list-style-type: none"> · FDG-PET/CT sensitivity to detect bone marrow involvement: 88.7% (95% CI: 82.5-93.3) · FDG-PET/CT specificity to detect bone marrow involvement: 99.8 (95% CI: 98.8-100) · Weighted summary proportion (random effects model) of FDG PET/CT-positive pts with negative BMB findings: 12.5 % (95 % CI: 8.4 – 17.3 %), I²=58.1 · Weighted summary proportion (fixed effects model) of FDG PET/CT-negative pts with 	results of SR (AMSTAR-2): Moderate	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	<p>less than the area from the base of the skull to the pubic symphysis used as (part of) the reference standard</p> <ul style="list-style-type: none"> · Studies which provided both insufficient data to construct a 2×2 contingency table to calculate sensitivity and specificity for detecting lymphomatous bone marrow involvement, and insufficient data to calculate proportions of discrepancies between the FDG PET/CT and BMB results among all patients 			<p>positive BMB findings: 3.1% (95 % CI: 1.8-5.0%), I²=41.1</p>		

2.6. Verzicht auf Knochenmarkbiopsie - Einzelstudien

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 5.13: Bei Einsatz der PET/CT zur Stadieneinteilung soll bei kurativem Konzept in folgenden Situationen auf eine Knochenmarkbiopsie verzichtet werden:

- Nachweis einer Knochenmarkbeteiligung durch die PET/CT
- Fortgeschrittenes Ausbreitungsstadium (Ann Arbor-Stadium III oder IV;)
- Limitiertes Ausbreitungsstadium (Ann Arbor-Stadium I oder II) mit ‚bulky disease‘ () und/oder ≥ 1 ungünstigem Faktor des altersadjustierten ‚Internationalen Prognostischen Index‘ (IPI) (s.).

Literaturreferenzen: [6], [7], [8], [9], [10], [11]

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
Kaddu- Mulindwa 2021 pooled analysis of 2 RCTs (PETAL and OPTIMAL>60)	N = 930 (n = 896 DLBCL) participating in PETAL or OPTIMAL>60 trials with BMB or FDG PET/CT data available · Median age (range): 68 years (18 - 80 years) · Stage: III/IV 54% (n = 501) Inclusion criteria (for analysis):	A: FDG PET/CT B: BMB C: reference standard (a positive BMB, a positive FDG PET/CT in discordant cases confirmed by targeted biopsy or complementary CT imaging/targeted MRI/concurrent disappearance of focal FDG PET-avid lesions in BM with other lymphoma manifestations after immunochemotherapy)	· Sensitivity · Specificity · Positive predictive value · Negative predictive value	Sensitivity BMB: 38% (95% CI: 33% - 45%) FDG PET/CT: 84% (95% CI: 78% - 88%) Specificity BMB: 100% (95% CI: 99% - 100%) FDG PET/CT: 100% (95% CI: 99% - 100%) PPV:	Study Duration: · PETAL: 10 years (11/2007 - 3/2017) · OPTIMAL>60: ongoing, start 11/2011 Follow-up: NA ITT: NA Randomisation: NA Blinding: NA Funding: NR Other limitations: none

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> · Biopsy proven and centrally confirmed diagnosis of DLBCL, primary mediastinal B-cell lymphoma (PMBCL), follicular lymphoma grade 3b (FL3b) <p>Exclusion criteria (for analysis):</p> <ul style="list-style-type: none"> · Diagnosis could not be confirmed by reference pathology · BMB or FDG-PET/CT not done or data unavailable <p>Additional exclusion criteria PETAL:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Burkitt's lymphoma · Primary central nervous system lymphoma · Previous chemo- and/or RT 			<p>BMB: 100% (95% CI 96% - 100%)</p> <p>FDG PET/CT: 100% (95% CI: 98% - 100%)</p> <p>NPV</p> <p>BMB: 84% (95% CI: 81% - 86%)</p> <p>FDG PET/CT: 95% (95% CI: 93% - 97%)</p>	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> · Other cancer in past 5 years · HIV infection, active hepatitis, active serious infections · Other medical conditions precluding administration of planned therapy <p>Additional exclusion criteria OPTIMAL>60:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Lymphoma therapy already initiated · Serious accompanying disorder/impaired organ function · HIV-positivity, active hepatitis, active serious infections · Hypersensitivity to medications used · Prior chemotherapy, long-term use of 				

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	corticosteroids, anti-neoplastic drugs for previous disorder · Tumour disease in past 5 years · CNS involvement				
Cerci 2014 Prospective cohort study	N = 327 pts with DLBCL, staging PET/CT scan and BMB · Median age: 55 years (quartiles: 44 years, 63 years) · Stage: I/II 35%, III/IV 65% Inclusion criteria: · Pts with DLBCL · Aged 16 or older · Informed consent before chemotherapy Exclusion criteria: · CNS involvement	Staging PET/CT scan, BMB	· OS · EFS · Identification of marrow disease · Staging accuracy	Prognosis: <i>„no significant difference in EFS or OS between cases with no evidence of marrow disease and those with marrow involvement identified by either PET or BMB alone“</i> Double positive vs. Uninvolved: 2-year EFS: HR 2.67 (95% CI: 1.48 – 4.79) 2-year OS: HR 3.94 (95% CI: 1.93 – 8.06) Identification of marrow disease:	Study duration: 2008 - 2011 Median follow-up: 35 months ITT: NA Randomisation: NA Blinding: NR Funding: IAEA, each participating centre Other limitations: none

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> · Cancer within preceding 5 years · Steroid therapy before starting scan 			<p>Of 82/327 (35%) with marrow involvement:</p> <p>57% identified by PET alone</p> <p>12% identified by BMB alone</p> <p>30% identified by both PET + BMB</p> <p>Normal marrow on PET: 4% BMB+ (60% of those <10% infiltrate of DLBCL cells)</p> <p>Staging accuracy:</p> <p>Stage IV identified by BMB: 45%</p> <p>23 pts upstaged by PET identified marrow involvement not identified by BMB</p> <p>No pts increased staging by BMB</p>	
Chen-Liang 2015	N = 372 pts with HL (n = 140) or HG B-NHL (n	PET/CT, BMB	<ul style="list-style-type: none"> · Sensitivity · NPV 	Results for DLBCL group only:	Study duration: 2009 - 2014

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
Retrospective cohort study	<p>= 232, n = 155 pts with DLBCL</p> <ul style="list-style-type: none"> · For HG B-NHL: <p>Median age (range): 58 years (18 - 85 years)</p> <ul style="list-style-type: none"> · Stage: I/II 24.6%, III/IV 75.4% <p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · 18 years or older · Both MBM + PET/CT performed simultaneously (max. 30 days apart) · Newly diagnosed HL or HG B-NHL <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> · Received chemotherapy or corticosteroids · Concomitant malignancy known to 		<ul style="list-style-type: none"> · Accuracy · Impact on staging 	<p>Sensitivity:</p> <p>BMB: 62.5% (95% CI: 44.2% - 80.8%)</p> <p>PET/CT: 65.6% (95% CI: 47.6 - 83.6)</p> <p>NPV:</p> <p>BMB 91.1% (95% CI: 85.9% - 96.3%)</p> <p>PET/CT 91.7% (95% CI: 86.7% - 96.8%)</p> <p>Accuracy:</p> <p>BMB 92.3% (95% CI: 87.7% - 96.8%)</p> <p>PET/CT 92.9% (95% CI: 88.5% - 97.3%)</p> <p>Results for HG B-NHL group:</p> <p>Impact on staging:</p> <p>BMB avoided understaging of 25 patients:</p> <p>PET/CT:</p>	<p>Median follow-up: NR</p> <p>ITT: NA</p> <p>Randomisation: NA</p> <p>Blinding: pathology + PET/CT results unknown to each specialist</p> <p>Funding: NR</p> <p>Other limitations: none</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	be present at time of both procedures			29.7% stage III 45.7% stage IV BMB: 52.5% stage III 25.4% stage IV	
Chen-Liang 2017 Retrospective cohort study	N = 268 pts with DLBCL · Median age (range): 61 years (18 - 85 years) · Stage: I/II 25%, III/IV 75% Inclusion criteria: · 18 years or older · Both MBM + PET/CT performed simultaneously (max. 30 days apart) · Newly diagnosed DLBCL Exclusion criteria:	PET/CT, BMB	· OS · PFS · Sensitivity · Specificity · NPV · Accuracy · Impact on staging · BMI characteristics	PFS: BMI by PET/CT: p = 0.121 BMI by BMB: HR 3.6 (95% CI: 1.7 - 7.6, p < 0.001) OS: BMI by PET/CT: p = 0.018 (> p = 0.015) BMI by BMB: p = 0.326 Sensitivity: PET/CT: 68.6% (95% CI: 51.8% - 85.4%) BMB: 40% (95% CI: 26.8% - 53.3%) Specificity:	Study duration: 08/2007 - 06/2015 Median follow-up: 25 months (1 - 91 months) ITT: NA Randomisation: NA Blinding: pathology + PET/CT results unknown to each specialist Funding: NR Other limitations: none

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> · Received chemotherapy or corticosteroids · Concomitant malignancy known to be present at time of both procedures 			<p>PET/CT: 84.5% (95% CI: 79.7% - 89.4%)</p> <p>BMB: 94.7% (95% CI: 91.4% - 98.0%)</p> <p>NPV:</p> <p>PET/CT: 94.7% (95% CI: 91.4% - 98.0%)</p> <p>BMB: 84.5% (95% CI: 79.7% - 89.4%)</p> <p>Accuracy:</p> <p>PET/CT: 82.5% (95% CI: 77.7% - 87.2%)</p> <p>BMB: 82% (95% CI: 77.7% - 87.2%)</p> <p>Impact on staging:</p> <p>PET/CT: 14 pts upstaged</p> <p>BMB: 5 pts upstaged</p> <p>BMI characteristics:</p> <p>BMI detected by BMB: 13.1%</p>	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
				BMI detected by PET/CT: 22,4% (5.6% of all pts diffuse, 16.8% of all pts focal)	
Alzahrani 2016 Retrospective cohort study	N = 530 pts with newly diagnosed DLBCL who underwent staging PET/CT and BMB · Median age (range): 65 years (16 - 90 years) · Stage: I/II 37%, III/IV 63% Inclusion criteria: · Newly diagnosed DLBCL · Underwent staging PET/CT and unilateral iliac crest BMB Exclusion criteria: · Previous diagnosis of iNHL	PET/CT, BMB	· OS · PFS · Staging accuracy · Sensitivity · Specificity · PPV · NPV	2-year OS: Negative PET/CT: 79% (95% CI: 71% - 87%) Positive PET/CT: 63% (95% CI: 53% - 73%) P < 0.0001 Negative PET/CT + negative BMB: 82% (95% CI: 72% - 92%) Positive PET/CT or positive BMB: 65% (95% CI: 57% - 73%) P = 0.003 2-year PFS: Negative PET/CT: 74% (95% CI: 64% - 84%) Positive PET/CT: 53% (95% CI: 43% - 63%)	Study duration: 2009 - 2014 Median follow-up (range): 2 years (3 months - 6.5 years) ITT: NA Randomisation: NA Blinding: „blind unilateral posterior iliac crest trephine biopsy and aspirate were carried out routinely upon diagnosis of DLBCL“ Funding: none Other limitations: none

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	· Composite histology in diagnostic biopsies			<p>P < 0.0001</p> <p>Negative PET/CT + negative BMB: 75% (95% CI: 65% - 85%)</p> <p>Positive PET/CT or positive BMB: 57% (95% CI: 49% - 65%)</p> <p>Staging accuracy:</p> <p>36% of positive PET/CT had positive BMB</p> <p>9% of negative PET/CT had negative BMB</p> <p>BMB</p> <p>upstaged 12/209 (6%) stage I/II pts to IV (incl. 3 pts with DLBCL)</p> <p>upstaged 14/92 (16%) stage III pts to IV (incl. 5 pts with DLBCL)</p> <p>PET/CT:</p> <p>Sensitivity 60% (95% CI: 49% - 70%)</p>	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
				Specificity 79% (95% CI: 75% - 83%) PPV 36% (95% CI: 28% - 44%) NPV 91% (95% CI: 88% - 94%)	
Liang 2016 Retrospective cohort study	N = 169 pts with newly diagnosed DLBCL · Median age (range): 55 years (18 - 85 years) · Stage: III/IV 64% Inclusion criteria: · Newly diagnosed DLBCL · Both PET/CT and BMB at baseline · No other malignancy present at time of examination Exclusion criteria:	PET/CT scan, BMB	· OS · PFS · Staging accuracy · BMI characteristics	PFS: Positive PET/CT vs. Negative PET/CT: HR 3.96 (95% CI: 2.38 - 6.59, p < 0.001) Positive BMB vs. Negative BMB: HR 4.49 (95% CI: 2.53 - 7.89, p < 0.001) OS: Positive PET/CT vs. Negative PET/CT: HR 6.73 (95% CI: 3.40 - 13.34, p < 0.001) Positive BMB vs. Negative BMB: HR 6.24 (95% CI: 3.06 - 12.73, p < 0.001)	Study Duration: 04/2005 - 07/2014 Median follow-up: 38 months (12 - 113 months) ITT: NA Randomisation: NA Blinding: scans examined by radiologist unaware of clinical + BMB findings, inconsistent results re-examined by other radiologist blinded to PET/CT + histopathology results Funding: Priority Academic Program

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> · Chemotherapy before scan · Hematopoietic growth factor before scan · Interval between BMB and PET/CT >30 days 			<p>Staging accuracy:</p> <p>Upstaging by BMB: 1 pt upstaged from II to IV, 1 pt upstaged from III to IV</p> <p>BMI (bone marrow involvement) detection:</p> <p>Positive BMI detected by BMB: 20 pts (11.8%)</p> <p>Positive BMI detected by PET/CT: 35 pts (20.7%), 33 focal, 2 diffuse</p> <p>BMI characteristics found by PET/CT:</p> <p>Among 33 focal PET/CT:</p> <p>45.4% bilateral iliac crest + other bone/bone marrow involvement (also found by BMB)</p> <p>18.2% unilateral iliac crest + other</p>	<p>Development of Jiangsu Higher Education Institute, Project of National Key Clinical Specialty, National Science & Technology Pillar Program, Jiangsu Provincial Special Program of Medical Science</p> <p>Other limitations: none</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
				involvement (33% also found by BMB) 36.4% only other than iliac crest Positive BMB: 51.4% of pts with positive PET/CT 1.5% of pts with negative PET/CT	

2.7. Bewertung der Evidenz - Verzicht auf Knochenmarkbiopsie

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 5.13: Bei Einsatz der PET/CT zur Stadieneinteilung soll bei kurativem Konzept in folgenden Situationen auf eine Knochenmarkbiopsie verzichtet werden:

- Nachweis einer Knochenmarkbeteiligung durch die PET/CT
- Fortgeschrittenes Ausbreitungsstadium (Ann Arbor-Stadium III oder IV;)
- Limitiertes Ausbreitungsstadium (Ann Arbor-Stadium I oder II) mit ‚bulky disease‘ () und/oder ≥ 1 ungünstigem Faktor des altersadjustierten ‚Internationalen Prognostischen Index‘ (IPI) (s.).

Literaturreferenzen: [5], [6], [7], [8], [12], [9], [11]

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	1 prospective cohort study, 3 retrospective cohort studies	Overall survival (OS)	/	/	-1 (no comparison of tests)	/	/	⊕⊕⊕⊖ moderate
High	3 retrospective cohort studies	Progression-free survival (PFS)	/	/	-1 (direct comparison of tests missing)	/	/	⊕⊕⊕⊖ moderate

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	1 prospective cohort study	Event-free survival (EFS)	/	/	/	-1 (only one study with 300 pts)	/	⊕⊕⊕⊖ moderate
High	1 SR, 1 pooled analysis of RCTs, 3 retrospective cohort studies	Sensitivity (staging accuracy)	/	-1 (moderate heterogeneity in results)	/	/	/	⊕⊕⊕⊖ moderate
High	1 SR, 1 pooled analysis of RCTs, 2 retrospective cohort studies	Specificity (staging accuracy)	/	-1 (moderate heterogeneity in results)	/	/	/	⊕⊕⊕⊖ moderate
High	1 pooled analysis of RCTs, 1 retrospective	PPV (staging accuracy)	/	-1 (substantial heterogeneity in results)	-1 (no comparison of tests)	/	/	⊕⊕⊕⊖ low

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	1 pooled analysis of RCTs, 3 retrospective cohort studies	NPV (staging accuracy)	/	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊕ high
High	1 prospective cohort study, 4 retrospective cohort studies	Staging (identification of marrow disease, impact on staging)	/	-1 (heterogeneity in results)	/	/	/	⊕⊕⊕⊖ moderate
High	1 prospective cohort study	Event-free survival (EFS)	/	/	/	-1 (only one study with 300 pts)	/	⊕⊕⊕⊖ moderate

2.8. Prognosefaktor ‚bulky disease‘

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 5.25: Zur Abschätzung der Prognose und Therapiesteuerung des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms soll mittels bildgebender Verfahren der Prognosefaktor ‚bulky disease‘ ermittelt werden.

Literaturreferenzen: [13], [14]

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
Song 2012 Retrospective study	<p>N= 169 pts with DLBCL receiving R-CHOP</p> <ul style="list-style-type: none"> · Median age: 61.0 years · Stage: nodal stage II-III (Ann Arbor), stage II n = 100, stage III n = 69 <p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Pts with primary nodal localization as a de novo DLBCL histotype · stage II or III (Ann Arbor), staging available for follow-up <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · any extranodal involved site · DLBCL secondary to low-grade NHL, or other treatment, including radiotherapy after RCHOP 	<p>A: low MTV</p> <p>B: high MTV (bulky disease)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ·OS ·PFS ·Prognosis (univariate analysis) 	<ul style="list-style-type: none"> ·OS (3-year): 93.2% (A) vs. 58.0% (B), p<0.001 ·PFS (3-year): 89.8% (A) vs. 55.6% (B), p<0.001 ·Prognosis (high MTV): ·OS: HR 8.097 (95% CI: 3.395-19.309), p<0.001 ·PFS: HR 5.797 (95% CI: 2.787-12.055), p<0.001 	<p>Study Duration: July 2004- November 2008</p> <p>Follow-up: Median 36 months</p> <p>ITT: NA</p> <p>Randomisation: NA</p> <p>Blinding: NA</p> <p>Funding: Ministry for Health, Welfare and Family affairs, Republic of Korea</p> <p>Other limitations: none</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> · therapy or autologous stem cell transplantation · discrepancy in the LNs between PET and CT · uncontrolled diabetes mellitus, evidence of infection at the time of diagnosis, especially active tuberculosis, or antibodies against human immunodeficiency virus 				
Parvez 2018 Retrospective study	<p>N= 82 pts (n=77 with DLBCL) with aggressive BCL receiving first line therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> · Median age: 55 years · Stage: I/II 58.5%, III/IV 41.5% <p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Pts with biopsy-proven aggressive NHL · who underwent staging with 18F-FDG PET/CT (PET) at baseline, with available clinical and imaging follow-up data after the end of first-line therapy. · Acceptable imaging follow-up at the end of therapy was PET or CT for patients with no residual morphological mass ≥ 1.5 cm (if end of therapy PET was not available) and PET for patients with residual masses at the end of 	<p>A: no bulky disease</p> <p>B: bulky disease</p>	<p>·Prognosis of CR (bulky disease >6cm)</p>	<p>·Prognosis of CR (bulky disease >6cm at baseline):</p> <p>75% in non-responders vs. 42% in responders, p=0.026</p>	<p>Study Duration: May 2012- May 2016 (initial staging)</p> <p>Follow-up: Median 18 months</p> <p>ITT: NA</p> <p>Randomisation: NA</p> <p>Blinding: NA</p> <p>Funding: NR</p> <p>Other limitations: none</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<p>therapy with primary nodal localization as a de novo DLBCL histotype</p> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none">· Pts with incomplete clinical and imaging datasets or those in whom disease status could not be confirmed at the end of therapy				

2.9. Bewertung der Evidenz: Prognosefaktor ‚bulky disease‘

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 5.25: Zur Abschätzung der Prognose und Therapiesteuerung des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms soll mittels bildgebender Verfahren der Prognosefaktor ‚bulky disease‘ ermittelt werden.

Literaturreferenzen: [13], [14]

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	1 retrospective cohort study	Overall survival (OS)	/	/	/	-1 (single study with small sample size, 169 pts)	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate
High	1 retrospective cohort study	Progression free survival (PFS)	/	/	/	-1 (single study with small sample size, 169 pts)	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate
High	2 retrospective cohort studies	Prognosis, remission	/	/	/	-1 (small sample size, 251 pts)	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate

2.10. Prognosefaktor totales metabolisches Tumolvolumen - Systematische Übersichtsarbeiten

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 5.26: Zur Abschätzung der Prognose des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms kann das totale metabolische Tumolvolumen (TMTV) mit Hilfe der initialen PET/CT bestimmt werden.

Literaturreferenzen: [15], [16]

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
Guo 2019 SR/MA	Cohort studies on prognosis by TMTV <ul style="list-style-type: none"> · Searched until May 1, 2018 · PubMed, Embase, Cochrane Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> · observational studies (retrospective or prospective) or clinical trials · limited to lymphoma · 18F-FDG PET was used as an initial imaging tool 	Prognostic value of TMTV in pts treated with R-CHOP A: High TMTV B: Low TMTV	<ul style="list-style-type: none"> · OS · PFS 	27 studies on 2729 pts with lymphoma (13 studies on 1233 pts with DLBCL included in MA for OS; 12 studies for PFS) Descriptive statistics: <ul style="list-style-type: none"> · Age: NR · Sex (male/female): NR · Stage: NR Results:	Methodological quality of studies (assessed using Newcastle-Ottawa-Scale) according to the authors: <i>“The study quality assessed by means of the NOS was fair, with a median quality score of 8 (range 5–9 [potential range: 0–9]).”</i> Overall confidence in results of SR	Song 2012 Oh 2013 Esfahani 2013 Sasanelli 2014 Gallicchio 2014 Kim 2014 Adams 2015 Schoder 2015 Mikhaeel 2016 Cottreau 2016 Zhou 2016 Song 2016

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	<ul style="list-style-type: none"> · Pts had not undergone chemotherapy, immunechemotherapy or RT before the 18F-FDG PET scan · volume of the lymphoma was measured · survival data was reported <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · case reports, case series, review articles, editorials, letters or comments · survival data unavailable or insufficient to perform meta-analysis · data specifically for HIV-associated lymphoma, pediatric lymphoma, primary central nervous system lymphoma, primary testicular lymphoma, or PMBCL · overlapping pts and data 			<ul style="list-style-type: none"> · OS: A vs. B: HR 3.52 (95% CI: 2.67-4,.64), $p < 0.001$, $I^2: 0\%$ · PFS: A vs. B: HR 2.93 (95% CI: 2.29-3.73), $p < 0.001$, $I^2: 0\%$ 	(AMSTAR-2): Moderate	Chang 2017

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
Xie 2015 SR/MA	<p>Retrospective studies on prognostic significance of quantitative metabolic parameters</p> <ul style="list-style-type: none"> · Searched 1/2000 - 10/2014 · PubMed, Embase, Cochrane, American Society of Hematology <p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Relevant clinical studies on predictive value of baseline F-18 FDG PET/CT quantisation parameters · ≥20 pts with DLBCL · F-18 FDG PET/CT scan prior to treatment · R-CHOP as first-line chemotherapy · Reported in English · Reporting of at least one form of survival data 	<p>Predictive value of quantisation parameters of baseline F-18 FDG PET/CT</p> <p>A: high MTV B: low MTV</p>	<ul style="list-style-type: none"> · OS · PFS 	<p>7 studies on 703 pts with DLBCL for PFS</p> <p>6 studies on 681 pts with DLBCL for OS</p> <p>Descriptive statistics:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Age: Medians between 56 – 69 years · Sex (male/female): 35 – 61% male · Stage: I – IV <p>Results:</p> <ul style="list-style-type: none"> · OS: A vs. B: HR 2.99 (95% CI: 1.91 – 4.69, p = 0.000) · PFS: A vs. B: HR 2.18 (95% CI: 1.46 – 3.25, p = 0.000) 	<p>Overall confidence in results of SR (AMSTAR-2): Low (no RoB/quality assessment, little discussion of heterogeneity)</p>	<p>Adams 2014 Sasanelli 2014 Esfahani 2013 Song 2012 Kim 2013 Oh 2012 Chihara 2011</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	<p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> · NR 			<ul style="list-style-type: none"> · 3-year OS: A vs. B: OR = 5.4 (95% CI: 3.14 - 9.29, p = 0.000) · 3-year PFS: A vs. B: OR = 3.69 (95% CI: 2.29 - 5.94, p = 0.000) 		

2.11. Prognosefaktor totales metabolisches Tumorvolumen - Einzelstudien

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 5.26: Zur Abschätzung der Prognose des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms kann das totale metabolische Tumorvolumen (TMTV) mit Hilfe der initialen PET/CT bestimmt werden.

Literaturreferenzen: [17], [13], [18]

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
Schmitz 2020 Cohort study (post-hoc analysis of pts in RCT)	N= 510 pts with DLBCL participating in PETAL trial (RCT) · Median age: 62 years · Stage: III-IV: 58% Inclusion criteria: · DLBCL · Baseline PET available for post-hoc TMTV analysis: 62 years · (PETAL; ClinicalTrials.gov): · Aggressive B-cell or T-cell NHL	Combined analysis of pts in all treatment groups Pts with positive interim-PET: A1: 6 cycles (R)- CHOP A2: 6 blocks B-ALL Pts with negative interim PET: B1: 4 cycles (R)- CHOP B2: 4 cycles (R)- CHOP + 2 doses rituximab	· OS · PFS · Time-to- progression (TTP)	Cox regression modeling of the effect of PET-derived factors on: · OS (by log baseline TMTV in cm³, SUV4max): HR 1.47 (95%CI: 1.25- 1.73), p< 0.0001 · PFS (by log baseline TMTV in cm³, SUV4max): HR 1.42 (95% CI: 1.24- 1.63), p<0.0001 · TTP (by log baseline TMTV in cm³, SUV4max): HR 1.54 (95% CI: 1.29- 1.83), p<0.0001) <i>“TMTV and iPET response were correlated with TTP, PFS, and OS, and remained</i> <i>the only independent outcome predictors [age, ECOG performance status, Ann Arbor stage, elevated</i>	Study Duration: NA Follow-up: Median 4.4 years ITT: NA Randomisation: NA Blinding: NA Funding: German cancer aid, Amgen, Roche Other limitations: none

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> · Pathological pre-treatment PET scan · ECOG 0-3 · Age 18 - 80 years <p>Exclusion criteria (ClinicalTrials.gov):</p> <ul style="list-style-type: none"> · Burkitt's lymphoma · Primary central nervous system lymphoma · Previous chemo- and/or RT · Other cancer within preceding 5 years · HIV infection, active viral hepatitis or other uncontrolled infection · Other medical conditions precluding administration of planned therapy · Pregnancy or lactation 			<p><i>LDH, extranodal sites] in Cox regression analysis."</i></p>	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
Parvez 2018 Retrospective study	<p>N = 98 pts with aggressive NHL (n = 77 pts with DLBCL) who underwent baseline 18-F FDG PET/CT</p> <ul style="list-style-type: none"> · Median age (range): 55 years (18 - 86 years) · Stage: I/II 59%, III/IV 41% <p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Biopsy-proven aggressive NHL · Baseline 18-F FDG PET/CT · Available clinical and imaging data after end of first-line therapy <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Incomplete clinical and imaging datasets · Disase status could not be confirmed at end of therapy 	<p>Quantitative parameters of baseline FDG PET/CT</p> <p>= 6.0</p>	<ul style="list-style-type: none"> · OS · Response to therapy 	<p>OS (at median 18 months (range 3 - 54 months)):</p> <p>(p = 0.012)</p> <p>:</p> <p>Nonresponders mean (SD): 1145mL (1848.8mL)</p> <p>Responders mean (SD): 360.3mL (481.8mL)</p> <p>P = 0.0147</p> <p>:</p> <p>Nonresponders mean (SD): 460 mL (625.5mL)</p> <p>Responders mean (SD): 208.7mL (303.2mL)</p> <p>P = 0.009</p>	<p>Study Duration: 4 years (5/2012 - 5/2016)</p> <p>Follow-up: NR</p> <p>ITT: NA</p> <p>Randomisation: NA</p> <p>Blinding: NA</p> <p>Funding: NR</p> <p>Other limitations: none</p>
Gupta 2020	<p>N = 89 pts with DLBCL, referred for FDG-PET/CT scan at staging</p>	<p>Measures of whole-body PET-CT at staging</p>	<ul style="list-style-type: none"> · Recurrence 	<p>MTV cut-off3</p> <p>A:3</p>	<p>Study Duration: NR</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
Prospective cohort study	<ul style="list-style-type: none"> · Mean age (range): 56.3 (11-84) · Stage: NR <p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Pts with DLBCL · Referred for FDG PET/CT scan <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · NR 	max	·Disease persistence	<p>B3</p> <p>Sensitivity of staging MTV: A vs. B: 86.67%</p> <p>Specificity of staging MTV: A vs. B: 84.75%</p> <p>Recurrence/persistent disease: n = 26</p> <p>A: n = 22 B: n = 4</p> <p>Disease free: n = 51</p> <p>A: n = 9 B: n = 42</p>	<p>Follow-up: median 48 months</p> <p>ITT: NA</p> <p>Randomisation: NA</p> <p>Blinding: NA</p> <p>Funding: NR</p> <p>Other limitations: none</p>

2.12. Bewertung der Evidenz: Prognosefaktor totales metabolisches Tumolvolumen

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 5.26: Zur Abschätzung der Prognose des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms kann das totale metabolische Tumolvolumen (TMTV) mit Hilfe der initialen PET/CT bestimmt werden.

Literaturreferenzen: [\[17\]](#), [\[13\]](#), [\[15\]](#), [\[16\]](#), [\[18\]](#)

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	2 SRs, 2 retrospective cohort studies	Overall survival (OS)	/	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊕ High
High	2 SRs, 1 retrospective cohort study, 1 prospective cohort study	Progression (PFS, time-to-progression, disease persistence, recurrence)	/	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊕ High
High	1 retrospective cohort study	Response to therapy	/	/	/	-1 (small sample size with 98 pts)	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate

2.13. R-CHOP

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 6.3: Bei allen jungen Patient*innen (≤ 60 Jahre) ohne Einschränkung der Behandlungsfähigkeit soll außerhalb von klinischen Studien in kurativer Intention eine Immunchemotherapie mit R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) oder R-CHOP ähnlichem Protokoll durchgeführt werden.

Empfehlung 7.4: Double Expressor DLBCL stellen eine morphologische Subgruppe von DLBCL, NOS dar und sollen analog DLBCL, NOS behandelt werden.

Empfehlung 7.5: DLBCL mit alleiniger *MYC* Translokation sollen analog DLBCL, NOS behandelt werden.

Empfehlung 7.6: Außerhalb von klinischen Studien sollen DLBCL/high-grade B-Zell Lymphome mit *MYC* Translokation und *BCL2* und/oder *BCL6* Translokation analog DLBCL, NOS behandelt werden.

Empfehlung 7.31: Die Systemtherapie des gastrointestinalen DLBCL ohne indolente Komponente soll analog DLBCL, NOS erfolgen.

Empfehlung 7.25: Beim primär testikulären DLBCL soll eine Immun-Chemotherapie analog nodaler DLBCL verabreicht werden.

Empfehlung 7.37: Patient*innen mit primärem DLBCL des Knochens sollen eine Immunchemotherapie analog nodaler DLBCL, NOS erhalten.

Empfehlung 7.43: Isolierte oder gruppierte Herde bei Patient*innen mit DLBCL vom Bein-Typ sollen analog nodaler DLBCL, NOS therapiert werden.

Empfehlung 7.45: Patient*innen mit PBL sollen mit einer CHOP-basierten Therapie behandelt werden.

Empfehlung 7.46: Patient*innen mit einem folliculären Lymphom Grad 3B sollen analog DLBCL, NOS behandelt werden.

Empfehlung 7.47: Patient*innen, bei denen bei Erstdiagnose des folliculären Lymphoms gleichzeitig ein diffuses großzelliges B Zell Lymphom diagnostiziert wird (primär transformiertes folliculäres Lymphom bzw. sekundär simultanes DLBCL), sollen analog DLBCL, NOS behandelt werden.

Empfehlung 7.53: Patient*innen mit lymphomatoider Granulomatose Grad 3 sollen analog DLBCL, NOS behandelt werden.

Empfehlung 7.54: Patient*innen mit intravaskulären großzelligen B-Zell Lymphom sollen analog DLBCL, NOS behandelt werden. Zusätzlich sollte eine ZNS-Prophylaxe durchgeführt werden.

Empfehlung 7.41: Bei primär extranodalen DLBCL der Mamma soll die Therapie analog nodalen DLBCL, NOS erfolgen.

Literaturreferenzen: [\[65\]](#), [\[66\]](#), [\[67\]](#)

Referenz/Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
Pfreundschuh 2006 (MinT) Randomized controlled trial	N = 842 pts with DLBCL Median age (IQR):A: 47 years (36-55)B: 47 years (35-55)(years Stage:A: I/II: 73%, III/IV: 27%B: I/II: 72%, III/IV: 28% Inclusion criteria: 18-60 years old untreated CD20-positive DLBCL no risk factors or one risk factor according to aalPI in	A: 6x R-CHOP B: 6x CHOP	OS EFS PFS safety	3-year-OS: A: 93% (95% CI: 90 – 95) B: 84% (95% CI: 80 – 88) p<.0001> 3-year-EFS: A: 79% (95% CI: 75 – 83) B: 59% (95% CI: 54 – 64) p<.0001> 3-year-PFS: A: 68% (95% CI: 62 – 73) B: 85% (95% CI: 81 – 89) p<.0001> safety: AE grade 3-4: A 37%, B: 41% <i>"Groups did not differ in</i>	Study Duration: 05/2000 - 10/2003 (enrollment) Median follow-up/data cutoff (range): 34 months (0.03-61 months) ITT: yes Randomisation: yes Blinding: no Funding: Roche Other limitations: none

Referenz/Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
	<p>stage II-IV disease or stage I with bulk</p> <p>ECOG: 0-3</p> <p>Exclusion criteria:</p> <p>life expectancy < 3 months</p> <p>secondary lymphoma after previous chemotherapy or radiotherapy</p> <p>primary CNS or gastrointestinal MALT lymphoma</p> <p>HIV infection</p>			<i>the frequency of adverse events."</i>	
Habermann 2006 Randomized controlled trial	<p>N = 632 pts with DLBCL</p> <p>Median age (range):A: 69 years (60-92)B: 70 years (60-90)</p>	<p>A: 6x R-CHOP</p> <p>B: 6x CHOP <i>(plus second randomization to maintenance rituximab or observation in</i></p>	<p>OS</p> <p>Failure-free survival (FFS)</p> <p>safety</p>	<p><i>Analyses including all pts (i.e. incl. pts receiving maintenance rituximab or observation after second randomization):3-year-OS:A vs. B: HR 0.83 (95% CI: 0.63 - 1.09), p = .18</i></p>	<p>Study Duration: 02/1998 - 07/2001 (randomization)</p> <p>Median follow-up/data cutoff: 3.5 years</p> <p>ITT: yes</p> <p>Randomisation: yes</p>

Referenz/Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
	<p>Stage:A: I/II: 25%, III/IV: 75%B: I/II: 27%, III/IV: 73%</p> <p>Inclusion criteria:</p> <p>≥ 60 years old</p> <p>untreated DLBCL</p> <p>stage I-IV</p> <p>ECOG: 0-3</p> <p>Exclusion criteria:</p> <p>transformed follicular lymphoma</p> <p>CNS involvement</p> <p>HIV infection</p>	<p><i>responders, i.e. up to 8 cycles</i></p>		<p>3-year-FFS:A: 53%B: 46%HR 0.78 (95% CI: 0.61 - 0.99), p = .04</p> <p>Analyses excluding pts with maintenance rituximab:</p> <p>Estimated 3-year-OS:A: 67%B: 58%HR 0.72 (95% CI: 0.52 - 1.00), p =.05</p> <p>Estimated 3-year-FFSA: 52%B: 39%HR 0.64 (95% CI: 0.47 - 0.85), p = .003</p> <p>safety:Neutropenia (i.e., most common AE): A: 78%, B: 75%"<i>There were no significant differences in adverse events between the induction arms (P > .18).</i>"</p>	<p>Blinding: NR (probably not)</p> <p>Funding: Supported in part by Public Health Service Grants No. CA13650, CA23318, CA66636, CA21115, CA16450, CA35431, CA11083, and CA32291 and by the National Cancer Institute, the National Institutes of Health, and the Department of Health and Human Services.</p> <p>Other limitations: none</p>
<p>Coiffier 2010 (LNH-98.5)</p> <p>Randomized controlled trial</p>	<p>N = 399 pts with DLBCL</p> <p>Median age:70 years (maximum: 91)</p>	<p>A: 8x R-CHOP</p> <p>B: 8x CHOP</p>	<p>OS</p> <p>EFS</p> <p>PFS</p>	<p>10-year-OS:A: 43.5% (95% CI: 36.4 - 5.4)B: 27.6% (95% CI: 21.4 - 34.3)</p>	<p>Study Duration: 08/1998 - 03/2000 (randomization)</p> <p>Median follow-up/data cutoff (range): 10 years</p>

Referenz/Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
	<p>Stage:A: I/II: 20%, III/IV: 79%B: I/II: 21%, III/IV: 80%</p> <p>Inclusion criteria:</p> <p>60-80 years old</p> <p>untreated DLBCL</p> <p>stage II-IV</p> <p>ECOG: 0-2</p> <p>Exclusion criteria:</p> <p>T-cell lymphoma</p> <p>previous indolent lymphoma</p> <p>CNS involvement</p> <p>HIV infection</p>		<p>Disease-free survival (DFS)</p> <p>safety</p>	<p>Median OS: A: 8.4 years (95% CI: 5.4 - not reached)B: 3.5 years (95% CI: 2.2 - 5.5)p < .0001</p> <p>10-year-EFSA: 35.1%B: 19.8%p < .0001</p> <p>Median PFS:A: 4.8 years (95% CI: 2.7 - 7.6)B: 1.2 years (95% CI: 0.9 - 1.8)p < .0001</p> <p>Median DFS:A: Not reached (95% CI: not reached - not reached)B: 3.4 years (95% CI: 1.6 - not reached)</p> <p>safety (follow-up: 24 months): "<i>The grade 3 and 4 adverse events were consistent with the expected toxic effects of CHOP chemotherapy and occurred with similar frequency in both groups.</i>"</p>	<p>ITT: yes</p> <p>Randomisation: yes</p> <p>Blinding: NR (probably not)</p> <p>Funding: F. Hoffmann-La Roche</p> <p>Other limitations: none</p>

2.14. Bewertung der Evidenz: R-CHOP

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 6.3: Bei allen jungen Patient*innen (≤ 60 Jahre) ohne Einschränkung der Behandlungsfähigkeit soll außerhalb von klinischen Studien in kurativer Intention eine Immunchemotherapie mit R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) oder R-CHOP ähnlichem Protokoll durchgeführt werden.

Literaturreferenzen: [\[65\]](#), [\[66\]](#), [\[67\]](#)

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	3 RCTs	OS	/	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊕ High
High	2 RCTs	PFS	-1 (no blinding)	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate
High	3 RCTs	EFS/FFS/DFS	-1 (no blinding)	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	3 RCTs	safety	/	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊕ High

2.15. Bewertung der Evidenz: R-CHOP (analog DLBCL, NOS)

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 7.4: Double Expressor DLBCL stellen eine morphologische Subgruppe von DLBCL, NOS dar und sollen analog DLBCL, NOS behandelt werden.

Empfehlung 7.5: DLBCL mit alleiniger *MYC* Translokation sollen analog DLBCL, NOS behandelt werden.

Empfehlung 7.6: Außerhalb von klinischen Studien sollen DLBCL/high-grade B-Zell Lymphome mit *MYC* Translokation und *BCL2* und/oder *BCL6* Translokation analog DLBCL, NOS behandelt werden.

Empfehlung 7.31: Die Systemtherapie des gastrointestinalen DLBCL ohne indolente Komponente soll analog DLBCL, NOS erfolgen.

Empfehlung 7.25: Beim primär testikulären DLBCL soll eine Immun-Chemotherapie analog nodaler DLBCL verabreicht werden.

Empfehlung 7.37: Patient*innen mit primärem DLBCL des Knochens sollen eine Immunchemotherapie analog nodaler DLBCL, NOS erhalten.

Empfehlung 7.43: Isolierte oder gruppierte Herde bei Patient*innen mit DLBCL vom Bein-Typ sollen analog nodaler DLBCL, NOS therapiert werden.

Empfehlung 7.45: Patient*innen mit PBL sollen mit einer CHOP-basierten Therapie behandelt werden.

Empfehlung 7.46: Patient*innen mit einem folliculären Lymphom Grad 3B sollen analog DLBCL, NOS behandelt werden.

Empfehlung 7.47: Patient*innen, bei denen bei Erstdiagnose des folliculären Lymphoms gleichzeitig ein diffuses großzelliges B Zell Lymphom diagnostiziert wird (primär transformiertes folliculäres Lymphom bzw. sekundär simultanes DLBCL), sollen analog DLBCL, NOS behandelt werden.

Empfehlung 7.53: Patient*innen mit lymphomatoider Granulomatose Grad 3 sollen analog DLBCL, NOS behandelt werden.

Empfehlung 7.54: Patient*innen mit intravaskulären großzelligen B-Zell Lymphom sollen analog DLBCL, NOS behandelt werden. Zusätzlich sollte eine ZNS-Prophylaxe durchgeführt werden.

Empfehlung 7.41: Bei primär extranodalen DLBCL der Mamma soll die Therapie analog nodalen DLBCL, NOS erfolgen.

Literaturreferenzen: [\[65\]](#), [\[66\]](#), [\[67\]](#)

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	3 RCTs	OS	/	/	-1 (small percentage of pts with subtype)	/	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate
High	2 RCTs	PFS	-1 (no blinding)	/	-1 (small percentage of pts with subtype)	/	/	⊕⊕⊖⊖ Low
High	3 RCTs	EFS/FFS/DFS	-1 (no blinding)	/	-1 (small percentage of pts with subtype)	/	/	⊕⊕⊖⊖ Low
High	3 RCTs	safety	/	/	-1 (small percentage of pts with subtype)	/	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate

2.16. Junge Patient*innen mit sehr günstiger Prognose

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 6.5: Junge Patient*innen (≤ 60 Jahre) mit sehr günstiger Prognose (aaIPI=0 ohne Bulk) sollen mit 4 Zyklen CHOP in Kombination mit 6 Gaben Rituximab behandelt werden.

Literaturreferenzen: [40]

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
Pöschel 2019 Randomised controlled trial	<p>N = 588 (A: n = 293, 86% DLBCL, B: n = 295, 84% DLBCL)</p> <ul style="list-style-type: none"> · Median age (range): A: 49 years (18 – 60 years) B: 47 years (19 – 60 years) · Stage: I: A: 59%, B: 58%, II: A: 40%, B: 40%, III/IV: A: 1%, B: 1% · Inclusion criteria: · Aged 18 – 60 · Previously untreated, biopsy-confirmed, aggressive, CD20-positive B-cell lymphoma · No risk factor according to age-adjusted IPI · No bulky disease 	<p>A: 4 cycles of R-CHOP + 2 cycles rituximab</p> <p>B: 6 cycles of R-CHOP</p>	<ul style="list-style-type: none"> · OS · PFS · EFS · safety 	<p>3-year OS:</p> <p>A: 99% (95% CI: 98% - 100%)</p> <p>B: 98% (95% CI: 96% - 99%)</p> <p>3-year PFS:</p> <p>A: 96% (95% CI: 94% - 99%)</p> <p>B: 94% (95% CI: 91% - 97%)</p> <p>3-year EFS:</p> <p>A: 89% (95% CI: 86% - 93%)</p> <p>B: 89% (95% CI: 95% - 92%)</p>	<p>Study</p> <p>Duration: 12/2005 – 10/2016</p> <p>Follow-up: Median 66 months (IQR 42 – 100)</p> <p>ITT: Yes</p> <p>Randomisation: Yes</p> <p>Blinding: none</p> <p>Funding: Deutsche Krebshilfe</p> <p>Other limitations: none</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · CNS involvement · Primary CNS lymphoma, marked impairment of cardiac, pulmonary, hepatic or renal function · White blood cell count $<2,5 \cdot 10^3$ cells per μL · Initial platelet count $<100 \cdot 10^3$ cells per μL · Known hypersensitivity to the medication used · Known HIV positivity · Active hepatitis infection · Previous chemotherapy or radiotherapy for past disorder · Pregnancy and lactation period · Simultaneous participation in other treatment studies · Previous immunosuppressive treatment with cytostatics · Other concomitant tumour disease or within past 5 years 			<p>Safety:</p> <p>Haematological AEs:</p> <p>A: 294 events</p> <p>B: 426 events</p> <p>Non-haematological AEs:</p> <p>A: 1036 events</p> <p>B: 1280 events</p> <p>SAEs:</p> <p>A: 48</p> <p>B: 45</p> <p>Infections:</p> <p>A: 116 infections, 22 grade $\frac{3}{4}$</p> <p>B: 156 infections, 23 grade 3/4</p>	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none">· MALT lymphoma· Planned radiotherapy of exxtranodal involvement· Inability to comply with study requirements				

2.17. Bewertung der Evidenz: Junge Patient*innen mit sehr günstiger Prognose

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 6.5: Junge Patient*innen (≤ 60 Jahre) mit sehr günstiger Prognose (aaIPI=0 ohne Bulk) sollen mit 4 Zyklen CHOP in Kombination mit 6 Gaben Rituximab behandelt werden.

Literaturreferenzen: [\[40\]](#)

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	1 RCT	OS	/	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊕ High
High	1 RCT	PFS	-1 (no blinding of pts and investigators)	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate
High	1 RCT	EFS	-1 (no blinding of pts and investigators)	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate
High	1 RCT	Safety	-1 (no blinding of pts and investigators)	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate

2.18. Junge Patient*innen mit erhöhtem Risiko

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 6.6: Bei jungen Patient*innen (≤ 60 Jahre) mit erhöhtem Risiko sollte eine der folgenden Behandlungsalternativen angeboten werden:

- Bei aalPI 1: R-ACVBP
- Bei aalPI 2-3: R-CHOEP
- Bei IPI 2-5: R-CHP Polatuzumab

Literaturreferenzen: [\[33\]](#), [\[37\]](#), [\[38\]](#), [\[39\]](#)

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
Schmitz 2012 Randomised controlled trial	N = 262 pts with aggressive B-cell lymphoma (high-risk) A: n = 130 pts (n = 101, 82.8% DLBCL) B: n = 132 pts (n = 101, 78.3% DLBCL) · Median age (range): A: 50 years (18 – 60 years) B: 47 years (19 – 60 years) · Stage: A: III/IV: 96.9%B: III/IV: 96.2% Inclusion criteria:	A: R-CHOEP-14 B: R-MegaCHOEP	· OS · PFS · EFS · AEs	3-year OS: A: 84.6% (95% CI: 78.3% - 90.9%) B: 77% (95% CI: 69.6% - 84.4%) P = 0.08 Per protocol A vs. B: p = 0.051 3-year PFS: A: 73.7% (95% CI: 65.9% - 81.5%) B: 69.8% (95% CI: 61.6% - 78.0%)	Study Duration: 03/2003 – 04/2009 Follow-up: Median 42 months (IQR 29 – 59 months) ITT: Yes Randomisation: Yes Blinding: No Funding: Deutsche Krebshilfe Other limitations: none

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> · Age 18 – 60 years · Biopsy-proven, untreated, CD20-positive, aggressive B-cell lymphoma · Two or three risk factors of age-adjusted IPI <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Diagnosis of any malignancy other than aggressive B-cell lymphoma · Substantial impairment of cardiac, pulmonary, hepatic or renal function · Bone-marrow infiltration more than 25% · Active hepatitis · Known HIV-positivity · Hypersensitivity to any study drug · Simultaneous participation in other clinical studies 			<p>p = 0.48</p> <p>Per protocol A vs. B: p = 0.41</p> <p>3-year EFS:</p> <p>A: 69.5% (95% CI: 61.3% - 77.7%)</p> <p>B: 61.4% (95% CI: 52.8% - 70.0%)</p> <p>HR: 1.3 (95% CI: 0.9 – 2.0)</p> <p>P = 0.14</p> <p>Per protocol A vs. B: p = 0.51</p> <p>AEs:</p> <p>Most common haematological AEs:</p> <p>Grade leucopenia: A: 58.5%, B: 100%</p> <p>Grade 3-4 thrombocytopenia: A: 33.8%, B: 100%</p> <p>Anaemia: A: 63.5%, B: 92.9%</p> <p>Most common grade 3-4 non-haematological AEs</p>	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
				Infection: A: 31.3%, B: 75.0% Mucositis: A: 8.3%, B: 64.8% Nausea: A: 0.8%, B: 17.1%	
Frontzek 2021 10-year follow-up of Schmitz 2021	See above	A: R-CHOEP-14 B: R- MegaCHOEP	· OS · PFS · EFS	10-year OS: A: 72% (95% CI: 63% - 81%) B: 59% (95% CI: 50% - 68%) HR 1.3 (95% CI: 0.8 - 2.1) p = 0.26 10-year PFS: A: 60% (95% CI: 51% - 70%) B: 59% (95% CI: 50% - 68%) HR 1.1 (95% CI: 0.7 - 1.7), p = 0.64 10-year EFS: A: 57% (95% CI: 47% - 67%) B: 51% (95% CI: 42% - 61%) HR 1.3 (95% CI: 0.9 - 1.8), p = 0.23	See above

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
Gang 2012 Retrospective cohort/register study	<p>N = 159 pts with DLBCL (high-risk) from Danish Lymphoma Database</p> <p>A: n = 98 pts B: n = 61 pts</p> <p>· Median age (range): A: 56 years (27 – 60 years) B: 49 years (27 – 60 years)</p> <p>· Stage: A: I/II: 4%, III/IV: 94%, NR: 2% B: I/II: 8%, III/IV: 92%</p> <p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Age 18 – 60 years · Newly diagnosed DLBCL · aalPI ≥ 2 · elevated lactate dehydrogenase levels · ECOG status 2-4 · Treated with either R-CHOP-14 or R-CHOEP-14 	<p>A: R-CHOP-14 B: R-CHOEP-14</p>	<ul style="list-style-type: none"> · OS · PFS · Toxicities 	<p>4-year OS: A: 62% B: 75% P = 0.04</p> <p>Multivariate analysis for treatment regimen: A vs. B: HR 0.5 (95% CI: 0.2 – 1.0), p = 0.04</p> <p>4-year PFS: A: 58% B: 70% P = 0.02</p> <p>Multivariate analysis for treatment regimen: A vs. B: HR 0.5 (95% CI: 0.3 – 0.9), p = 0.03</p> <p>Toxicity</p> <p>Admitted to hospital due to toxicity: A: 43% B: 66%</p>	<p>Study Duration: 2004 - 2009</p> <p>Median follow-up: 27.9 months (OS), 27 months (PFS)</p> <p>ITT: NA</p> <p>Randomisation: NA</p> <p>Blinding: NA</p> <p>Funding: NR</p> <p>Other limitations: none</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · History of indolent lymphoma · Relapse from previous NHL · Secondary lymphoma after previous chemotherapy or radiotherapy for another disease · Primary CNS involvement · Testis lymphoma · Human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome-associated lymphoma · Posttransplantation lymphoproliferative disease · Other malignant neoplasms 			P = 0.005	
Wästerlid 2017 Retrospective cohort/register study	<p>N = 1304 pts with DLBCL aged ≤65 years from Swedish Lymphoma Registry</p> <p>A: n = 201 pts</p> <p>B: n = 657 pts</p>	<p>A: R-CHOP-21</p> <p>B: R-CHOP-14</p> <p>C: R-CHOEP-14</p>	<ul style="list-style-type: none"> · OS · response 	<p>5-year OS:</p> <p>A: 22%</p> <p>B: 50%</p> <p>C: 74%</p> <p>-</p>	<p>Study duration: 2007 - 2012</p> <p>Median follow-up: 47.4 months</p> <p>ITT: NA</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<p>C: n = 155 pts</p> <p>-</p> <p>• Median age (range):</p> <p>A: 58 years (26 - 65 years)</p> <p>B: 58 years (18 - 65 years)</p> <p>C: 49 years (18 - 65 years)</p> <p>-</p> <p>• Stage:</p> <p>A: I/II 78%, III/IV 22%</p> <p>B: I/II 40%, III/IV 59%</p> <p>C: I/II 27%, III/IV 73%</p> <p>-</p> <p>Inclusion criteria: NR</p> <p>Exclusion criteria: NR</p>			<p>multivariable analysis (WHO performance status, S-LDH, gender, bulky disease, stage, age):</p> <p>C vs. A: HR 0.49 (95% CI: 0.3 - 0.9), p = 0.028</p> <p>C vs. B: HR 0.64 (95% CI: 0.4 - 1.0), p = 0.06</p> <p>-</p> <p>Complete response:</p> <p>A: 81%</p> <p>B: 73%</p> <p>C: 69%</p>	<p>Randomisation: NA</p> <p>Blinding: NA</p> <p>Funding: NR</p> <p>Other limitaitons: IPI 2-3 A: 22%, B: 50%, C: 67%</p>

2.19. Bewertung der Evidenz: Junge Patient*innen mit erhöhtem Risiko

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 6.6: Bei jungen Patient*innen (≤ 60 Jahre) mit erhöhtem Risiko sollte eine der folgenden Behandlungsalternativen angeboten werden:

- Bei aalPI 1: R-ACVBP
- Bei aalPI 2-3: R-CHOEP
- Bei IPI 2-5: R-CHP Polatuzumab

Literaturreferenzen: [\[33\]](#), [\[37\]](#), [\[38\]](#), [\[39\]](#)

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
Low	1 RCT, 2 retrospective register studies	OS	/	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊖ Low
Low	1 RCT, 1 retrospective register study	PFS	-1 (no blinding of pts and investigators)	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊖ Very low
High	1 RCT	EFS	-1 (no blinding of pts and investigators)	/	-1 (indirect comparison of relevant treatment)	-1 (small number of pts)	/	⊕⊕⊕⊖ Very low

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
Low	1 RCT, 1 retrospective register study	AEs/toxicity	-1 (no blinding of pts and investigators)	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊕ Very low
Low	1 retrospective register study	response	-1 (no blinding of pts and investigators)	/	-1 (less than 80% aalPI 2-3)	/	/	⊕⊕⊕⊕ Very low

2.20. Verzicht auf konsolidierende Hochdosistherapie

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 6.7: Eine konsolidierende Hochdosistherapie soll nach Erreichen einer kompletten Remission nach Erstlinientherapie nicht durchgeführt werden.

Literaturreferenzen: [33], [34], [35], [36]

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
Stiff 2013 Randomised controlled trial	<p>N = 253 pts with NHL (n = 248 (67%) DLBCL NOS)</p> <ul style="list-style-type: none"> · Median age (range): 61 years (19 – 79 years) · Stage: III-IV: 94% <p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Age 15 – 65 · Biopsy-confirmed NHL (Working Formulation groups D through H and J) <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Lymphoblastic, transformed, mantle-cell histologic types 	<p>All pts: induction chemotherapy, (R-) CHOP, every 3 weeks</p> <p>A: single additional cycle of induction chemotherapy, followed by ASCT + total-body irradiation OR high-dose carmustine + etoposide + cyclophosphamide</p> <p>B: three additional cycles of induction chemotherapy</p>	<ul style="list-style-type: none"> · OS · PFS 	<p>OS:</p> <p>2-year OS: A: 74%, B: 71%, p = 0.3</p> <p>Median OS: A: not reached, B: not reached</p> <p>Multivariate, adjusted for risk score: HR 1.26 (95% CI: 0.82 – 1.94), p = 0.3</p> <p>PFS:</p> <p>2-year PFS: A: 69%, B: 55%, p = 0.005</p> <p>Median PFS: A: not reached, B: 2.8 years</p> <p>Multivariate, adjusted for risk score: HR 1.75</p>	<p>Study Duration: 08/1999 – 12/2007</p> <p>Follow-up: Median 6.3 years</p> <p>ITT: Modified, among all eligible pts who were randomly assigned to a treatment group</p> <p>Randomisation: Yes</p> <p>Blinding: NR</p> <p>Funding: “National Cancer Institute, Department of Health and Human Services, and others”</p> <p>Other limitations: none</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
				(95% CI: 1.18 - 2.51), p = 0.005	
Chiapella 2017 Randomised controlled trial	<p>N = 399 pts with aggressive B-cell lymphoma</p> <p>A: n = 199 pts (n = 172, 86% DLBCL)</p> <p>B: n = 200 pts (n = 181, 90% DLBCL)</p> <p>· Median age (IQR):</p> <p>A: 48 years (36 - 56 years)</p> <p>B: 49 years (38 - 56 years)</p> <p>· Stage:</p> <p>A: II: 5%, III/IV: 95%</p> <p>B: II: 8%, III/IV: 92%</p> <p>Inclusion criteria:</p> <p>· Age 18 -65</p> <p>· Newly diagnosed, untreated CD20-positive</p>	<p>A: transplantation group</p> <p>A1: R-CHOP-14, 4 cycles, followed by R-MAD + BEAM and ASCT</p> <p>A2: R-MegaCHOP-14, 4 cycles, followed by R-MAD + BEAM and ASCT</p> <p>B: no transplantation group</p> <p>B1: R-CHOP-14, 8 cycles</p> <p>B2: R-MegaCHOP-14, 6 cycles</p>	<p>· OS</p> <p>· PFS</p> <p>· Complete response</p> <p>· AEs</p>	<p>5-year OS:</p> <p>A vs B: HR 0.98 (95% CI: 0.65 - 1.48), p = 0.91</p> <p>A:78% (95% CI: 71% - 83%)</p> <p>B: 77% (95% CI: 71% - 93%)</p> <p>A1/B1 vs. A2/B2: HR 1.14 (95% CI: 0.76 - 1.72), p = 0.54</p> <p>A1/B1: 79% (95% CI: 73% - 84%)</p> <p>A2/B2: 76% (95% CI: 69% - 81%)</p> <p>2-year PFS:</p> <p>A vs. B: HR 0.72 (95% CI: 0.51 - 1.01), p = 0.064</p> <p>A: 72% (95% CI: 65% - 78%)</p> <p>B: 65% (95% CI: 58% - 71%)</p> <p>Complete response:</p> <p>A: 76%, B: 72%, p = 0.38</p>	<p>Study Duration: 01/2006 - 09/2012</p> <p>Follow-up: Median 72 months (IQR: 57 - 88 months)</p> <p>ITT: Yes</p> <p>Randomisation: Yes, block-randomisation</p> <p>Blinding: none for investigators and patients</p> <p>Funding: Fondazione Italiana Linfomi</p> <p>Other limitations: none</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	DLBCL or follicular grade 3b lymphoma <ul style="list-style-type: none"> · Intermediate-high risk/high risk · ECOG 0-2 · Normal organ function Exclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> · CNS involvement · Any previous treatment for lymphoma · Previous malignancies within 3 years before study entry · Presence of HIV, active hepatitis B or hepatitis C virus infection 			AEs: Grade ≥3 haematological AEs: A: 92%, B: 68% Grade ≥3 non-haematological AEs: A: 45%, B: 16%	
Schmitz 2012 Randomised controlled trial	N = 262 pts with aggressive B-cell lymphoma A: n = 130 pts (n = 101, 82.8% DLBCL)	A: R-CHOEP-14 B: R-MegaCHOEP	<ul style="list-style-type: none"> · OS · PFS · EFS · Complete response 	3-year OS: A: 84.6% (95% CI: 78.3% - 90.9%) B: 77% (95% CI: 69.6% - 84.4%)	Study Duration: 03/2003 - 04/2009 Follow-up: Median 42 months (IQR 29 - 59 months) ITT: Yes

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<p>B: n = 132 pts (n = 101, 78.3% DLBCL)</p> <ul style="list-style-type: none"> · Median age (range): <p>A: 50 years (18 – 60 years)</p> <p>B: 47 years (19 – 60 years)</p> <ul style="list-style-type: none"> · Stage: <p>A: III/IV: 96.9%</p> <p>B: III/IV: 96.2%</p> <p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Age 18 – 60 years · Biopsy-proven, untreated, CD20-positive, aggressive B-cell lymphoma · Two or three risk factors of age-adjusted IPI <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Diagnosis of any malignancy other than 		<ul style="list-style-type: none"> · AEs 	<p>P = 0.08</p> <p>Per protocol A vs. B: p = 0.051</p> <p>3-year PFS:</p> <p>A: 73.7% (95% CI: 65.9% - 81.5%)</p> <p>B: 69.8% (95% CI: 61.6% - 78.0%)</p> <p>p = 0.48</p> <p>Per protocol A vs. B: p = 0.41</p> <p>3-year EFS:</p> <p>A: 69.5% (95% CI: 61.3% - 77.7%)</p> <p>B: 61.4% (95% CI: 52.8% - 70.0%)</p> <p>HR: 1.3 (95% CI: 0.9 – 2.0)</p> <p>P = 0.14</p> <p>Per protocol A vs. B: p = 0.51</p> <p>Complete response:</p>	<p>Randomisation: Yes</p> <p>Blinding: No</p> <p>Funding: Deutsche Krebshilfe</p> <p>Other limitations: none</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	aggressive B-cell lymphoma · Substantial impairment of cardiac, pulmonary, hepatic or renal function · Bone-marrow infiltration more than 25% · Active hepatitis · Known HIV-positivity · Hypersensitivity to any study drug · Simultaneous participation in other clinical studies			A: 78.7%, B: 71.4% AEs: Most common haematological AEs: Grade leucopenia: A: 58.5%, B: 100% Grade 3-4 thrombocytopenia: A: 33.8%, B: 100% Anaemia: A: 63.5%, B: 92.9% Most common grade 3-4 non-haematological AEs Infection: A: 31.3%, B: 75.0% Mucositis: A: 8.3%, B: 64.8% Nausea: A: 0.8%, B: 17.1%	
Cortelazzo 2016	N = 235 pts with DLBCL · Median age (range): 51 years (19 - 66 years) · Stage: III-IV: 92%	A: R-CHOP-14, 8 cycles B: R-HDS + ASCT	· OS · PFS · EFS	3-year OS: A: 74% (95% CI: 67% - 82%) B: 77% (95% CI: 7% - 86%)	Study Duration: 06/2005 - 06/2011

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
Randomised controlled trial	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Age 18 - 65 · Biopsy-confirmed CD20-positive DLBCL · Advanced Ann Arbor stage · No CNS involvement · Without previous treatment <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Concurrent severe heart, kidney, lung, liver disease · Positive serology for hepatitis B, hepatitis C, HIV 		<ul style="list-style-type: none"> · Complete response · AEs 	<p>P = 0.64</p> <p>3-year PFS:</p> <p>A: 65% (95% CI: 57% - 74%) B: 75% (95% CI: 67% - 83%)</p> <p>P = 0.119</p> <p>3-year EFS:</p> <p>A: 62% (95% CI: 54% - 71%) B: 65% (95% CI: 56% - 74%)</p> <p>HR 0.99 (95% CI: 0.66 - 1.48)</p> <p>P = 0.83</p> <p>Complete response:</p> <p>A: 78%, B: 76%, p = 0.074</p> <p>Grade 3-4 haematological AEs:</p> <p>Neutropenia: A: 34%, B: 84%, p < 0.001</p> <p>Anemia: A: 15%, B: 71%, p < 0.001</p> <p>Thrombocytopenia: A: 5%, B: 86%, p < 0.001</p>	<p>Follow-up, median (range): 5 years (0.05 - 9.49 years)</p> <p>ITT: Yes</p> <p>Randomisation: Yes</p> <p>Blinding: NR</p> <p>Funding: Ospedale Papa Giovanni XXIII of Bergamo</p> <p>Other limitations: none</p>

2.21. Bewertung der Evidenz: Verzicht auf konsolidierende Hochdosistherapie

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 6.7: Eine konsolidierende Hochdosistherapie soll nach Erreichen einer kompletten Remission nach Erstlinientherapie nicht durchgeführt werden.

Literaturreferenzen: [\[33\]](#), [\[34\]](#), [\[35\]](#), [\[36\]](#)

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	4 RCTs	OS	/	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊕ High
High	4 RCTs	PFS	-1 (no blinding of pts and investigators)	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate
High	2 RCTs	EFS	-1 (no blinding of pts and investigators)	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate
High	3 RCTs	Response	-1 (no blinding of pts and investigators)	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate
High	4 RCT	AEs/Toxicity	-1 (no blinding of pts and investigators)	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate

2.22. Interim-Staging

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 6.9: Bei Patient*innen mit DLBCL kann nach zwei Zyklen R-CHOP eine Interim-PET/CT durchgeführt werden.

CAVE: Die Interim-PET/CT Untersuchung ist im ambulanten Sektor kein Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert, Stand März 2022).

Empfehlung 6.10: Bei Patient*innen mit positivem PET-Befund in der Interim-PET/CT nach zwei Zyklen R-CHOP soll weder ein Therapieabbruch noch eine Therapieumstellung erfolgen.

CAVE: Die Interim-PET/CT Untersuchung ist im ambulanten Sektor kein Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert, Stand März 2022).

Literaturreferenzen: [\[41\]](#), [\[42\]](#)

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
Dührsen 2018 Hüttmann 2019 Randomised controlled trial (PETAL)	N = 862 pts with aggressive B-/T-cell lymphoma (n = 736, 82.7% DLBCL) · Median age (range): 60 years (18 – 80 years) · Stage III/IV: 59.7% Inclusion criteria: · Aged 18 – 80 years · Newly diagnosed aggressive B-cell or T-cell	All pts: Interim PET after 2 cycles R-CHOP Positive PET scan: A1: 6 cycles of R-CHOP A2: 6 blocks Burkitt protocol Negative PET scan: B1: 4 additional cycles R-CHOP	· OS · PFS · EFS · safety	Results for DLBCL (not statistically significant if p-value NR) OS: A1 vs. A2: HR 1.54 (95% CI: 0.74 – 3.21), p = 0.244 B1 vs. B2: HR 0.96 (95% CI: 0.52 – 1.77), p = 0.891	Study Duration: 11/2007 – 12/2012 Follow-up: Median 52 months (IQR 40 – 64 months) ITT: Yes Randomisation: Yes, after interim PET, separate for positive and negative findings

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	lymphomas (incl. follicular lymphoma grade 3 and ECOG 0-3) Exclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> · Burkitt's, transformed or primary cerebral lymphoma · Negative baseline PET scan 	B2: 4 additional cycles R-CHOP + 2 additional doses rituximab		2-year OS: A1: 64.8% (95% CI: 45.5% - 78.8%) A2: 47.1% (95% CI: 28.0% - 64.2%) B1: 88.5% (95% CI: 80.1% - 93.4%) B2: 85.8% (95% CI: 77.3% - 91.4%) 2-year PFS: A1: 55.5% (95% CI: 36.7% - 70.8%) A2: 41.4% (95% CI: 23.4% - 58.6%) B1: 82.3% (95% CI: 73.0% - 88.6%) B2: 77.7% (95% CI: 68.1% - 84.7%) EFS: A1 vs. A2: HR 2.12 (95% CI: 1.12 - 4.02), p = 0.019	Blinding: NR Funding: Deutsche Krebshilfe, Amgen Germany, Roche Pharma Other limitations: none

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
				<p>B1 vs. B2: HR 1.24 (95% CI: 0.76 - 2.01), p = 0.399</p> <p>2-year EFS:</p> <p>A1: 52.4% (95% CI: 33.8% - 68.0%)</p> <p>A2: 28.3% (95% CI: 13.4% - 45.4%) (A1 vs. A2 p = 0.0186)</p> <p>B1: 78.9% (95% CI: 69.3% - 85.9%)</p> <p>B2: 72.6% (95% CI: 62.7% - 80.3%)</p> <p>Safety (for all pts):</p> <p><i>“In patients with a positive interim scan, the Burkitt protocol caused significantly more grade 3 or 4 hematotoxicity, infection, and mucositis than did the R-CHOP regimen“</i></p> <p>anemia:</p>	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
				<p>A1: 13 pts, A2: 25 pts, p = 0.0440</p> <p>B1: 21 pts, B2: 14 pts</p> <p>leukopenia:</p> <p>A1: 31 pts, A2: 45pts, p = 0.0216</p> <p>B1: 70 pts, B2: 76 pts</p> <p>neutropenia:</p> <p>A1: 12 pts, A2: 19 pts</p> <p>B1: 20 pts, B2: 30 pts</p>	

2.23. Bewertung der Evidenz: Interim-Staging

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 6.9: Bei Patient*innen mit DLBCL kann nach zwei Zyklen R-CHOP eine Interim-PET/CT durchgeführt werden.

CAVE: Die Interim-PET/CT Untersuchung ist im ambulanten Sektor kein Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert, Stand März 2022).

Literaturreferenzen: [\[41\]](#), [\[42\]](#)

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
Low	1 arm of RCT	OS	/	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊕ Low
Low	1 arm of RCT	PFS	-1 (no blinding of pts and investigators)	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊕ Very low
Low	1 arm of RCT	EFS	-1 (no blinding of pts and investigators)	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊕ Very low
Low	1 arm of RCT	Safety	-1 (no blinding of pts and investigators)	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊕ Very low

2.24. Bewertung der Evidenz: Interim-Staging - Verzicht auf Therapieabbruch/-umstellung

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 6.10: Bei Patient*innen mit positivem PET-Befund in der Interim-PET/CT nach zwei Zyklen R-CHOP soll weder ein Therapieabbruch noch eine Therapieumstellung erfolgen.

CAVE: Die Interim-PET/CT Untersuchung ist im ambulanten Sektor kein Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert, Stand März 2022).

Literaturreferenzen: [\[41\]](#), [\[42\]](#)

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	1 RCT	OS	/	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊕ High
High	1 RCT	PFS	-1 (no blinding of pts and investigators)	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate
High	1 RCT	EFS	-1 (no blinding of pts and investigators)	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate
High	1 RCT	Safety	-1 (no blinding of pts and investigators)	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate

2.25. Abschluss-Staging

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 6.11: Bei Patient*innen mit DLBCL soll nach Abschluss der geplanten Immunchemotherapiezyklen eine Remissionskontrolle mittels PET/CT durchgeführt werden.

CAVE: Eine Abschluss-PET/CT ist im ambulanten Sektor kein Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert, Stand März 2022).

Literaturreferenzen: [\[1\]](#)

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
Gomez Leon 2018 Randomized controlled trial	N= 72 pts with DLBCL · Median Age: NR · Stage: NR Inclusion criteria: · Adults (18+) · Histological diagnosis of DLBCL · Not previously treated for lymphoma · Without prior imaging of staging Exclusion criteria:	A: 18-Full-dose PET/CT contrast-enhanced B: 64-Slice Multidetector contrast-enhanced CT (Reference standard included clinical data, complementary tests and follow-up)	· Sensitivity (agreement with reference standard in initial and end-of-treatment-staging)	· Initial staging: k=0.5 (95% CI: 0.2-0.9; p = 0.002) (A) vs k=0.6 (95% CI: 0.1-0.9; p = 0.009) · End-of-treatment restaging: k=0.7 (95% CI: 0.4-0.9; p = 0.001) [91.67%] (A) vs k=0.4 (95% CI: 0.1-0.8; p = 0.01) [86.43%] (B); A superior to B <i>k indicates the agreement with the reference standard which is equal between A and B for initial staging, but superior for A vs. B for end-of-treatment staging</i>	· Study Duration: January 2012 – June 2015 · Follow-up: median 14 months, range 1–36 months · ITT: NA · Randomisation: Randomly allocated pts · Blinding: Yes · Funding: NR · Other limitations: none

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> · Chronic renal failure · HIV infection · Granulomatous/ inflammatory disease · Life expectancy <3 months · Allergy to iodinated contrasts · Positive pregnancy test · Suspicion/confirmation of substance abuse 				

2.26. Bewertung der Evidenz: Abschluss-Staging

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 6.11: Bei Patient*innen mit DLBCL soll nach Abschluss der geplanten Immunchemotherapiezyklen eine Remissionskontrolle mittels PET/CT durchgeführt werden.

CAVE: Eine Abschluss-PET/CT ist im ambulanten Sektor kein Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert, Stand März 2022).

Literaturreferenzen: [\[1\]](#)

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	1 RCT	Sensitivity	/	/	/	-1 (small sample size)	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate

2.27. Bestrahlung

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 6.14: Patient*innen mit einem PET-positiven Restbefall sollen eine konsolidierende Bestrahlung erhalten.

Empfehlung 8.1.1: Patient*innen mit einem PET-positiven Restbefall nach systemischer Zweitlinientherapie sollten eine konsolidierende Bestrahlung erhalten.

Empfehlung 7.2: Restbefunde im PET/CT sollen analog DLBCL, NOS konsolidierend bestrahlt werden.

Empfehlung 7.13: Patient*innen, die im Anschluss an eine Immunchemotherapie mit einem auf R-CHOP-basierten Protokoll keine metabolische CR erreichen, sollten bestrahlt werden (analog DLBCL, NOS).

CAVE: Die Abschluss-PET/CT Untersuchung ist im ambulanten Sektor kein Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert, Stand März 2022).

Literaturreferenzen: [\[60\]](#)

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
Freeman 2021 Retrospective cohort study	N = 723 pts with advanced-stage DLBCL <ul style="list-style-type: none"> · Median age (range): 65 years (18 - 89 years) · Stage III/IV: 74% Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> · advance-stage DLBCL 	PET-negative pts: A: observed PET-positive pts, offered consolidative RT when feasible: B1: observed, no RT B2: consolidative RT	<ul style="list-style-type: none"> · OS · TTP 	3-year OS: A: 87% (95% CI: 84% - 90%) B1: 44% (95% CI: 34% - 54%) B2: 80% (95% CI: 71% - 87%) 3-year TTP:	Study Duration: 01/2005 - 03/2017 Median follow-up: 4.3 years (0.9 - 14.2 years) ITT: NR Randomisation: NA Blinding: NR Funding: NR

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> · treated with at least 6 cycles of R-CHOP · underwent EOT PET <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · disease progression during therapy · HIV-positive · underlying indolent lymphoproliferative disorder · CNS involvement at diagnosis · primary-mediastinal B-cell lymphoma · treated with <6 cycles of R-CHOP · had RT · had additional anti-neoplastic agents during initial R-CHOP 			<p>B1: 34% (95% CI: 25% - 44%)</p> <p>B2: 76% (95% CI: 66% - 83%)</p>	Other limitations: none

2.28. Bewertung der Evidenz: Bestrahlung

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 6.14: Patient*innen mit einem PET-positiven Restbefall sollen eine konsolidierende Bestrahlung erhalten.

Literaturreferenzen: [\[60\]](#)

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
Low	1 retrospective cohort study	Overall survival	/	/	/	/	/	⊕⊕⊖⊖ Low
Low	1 retrospective cohort study	Time-to-progression	/	/	/	/	/	⊕⊕⊖⊖ Low

2.29. Bewertung der Evidenz: Bestrahlung (analog DLBCL, NOS) (Subtyp)

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 7.2: Restbefunde im PET/CT sollen analog DLBCL, NOS konsolidierend bestrahlt werden.

Empfehlung 7.13: Patient*innen, die im Anschluss an eine Immunchemotherapie mit einem auf R-CHOP-basierten Protokoll keine metabolische CR erreichen, sollten bestrahlt werden (analog DLBCL, NOS).

CAVE: Die Abschluss-PET/CT Untersuchung ist im ambulanten Sektor kein Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert, Stand März 2022).

Literaturreferenzen: [\[60\]](#)

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
Low	1 retrospective cohort study	Overall survival	/	/	-1 (small percentage of pts with subtype)	/	/	⊕⊕⊕⊕ Very low
Low	1 retrospective cohort study	Time-to-progression	/	/	-1 (small percentage of pts with subtype)	/	/	⊕⊕⊕⊕ Very low

2.30. Bewertung der Evidenz: Bestrahlung (analog DLBCL, NOS) (Rezidiv)

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 8.11: Patient*innen mit einem PET-positiven Restbefall nach systemischer Zweitlinientherapie sollten eine konsolidierende Bestrahlung erhalten.

Literaturreferenzen: [\[60\]](#)

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
Low	1 retrospective cohort study	Overall survival	/	/	-1 (study included pts with newly diagnosed DLBCL who had received initial treatment with R-CHOP)	/	/	⊕⊕⊕⊕ Very low
Low	1 retrospective cohort study	Time-to-progression	/	/	-1 (study included pts with newly diagnosed DLBCL who had received initial treatment with R-CHOP)	/	/	⊕⊕⊕⊕ Very low

2.31. PET/CT zur Bestrahlungsplanung

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 6.15: Die vorhandenen initialen und abschließenden PET/CT Untersuchungen sollen für die Bestrahlungsplanung verwendet werden.

Literaturreferenzen: [\[59\]](#)

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
Girinsky 2014 Prospective cohort study (pts from EORTC/LYSA/FIL Intergroup H10 trial, RCT)	N = 135 consecutive pts with HL · Median age (range): 32.2 years (15 - 70 years) · Stage: I 13%, II 87% Inclusion criteria: · Pts with subradiaphragmatic HL · Stage I/II Exclusion criteria: · NR	A: PET/CT B1: CT with IV contrast B2: CT without IV contrast	· Tumour detection	Tumour detection: Mean gross tumour volume before chemotherapy ± 334.4 ± 331.7 increase of +8.8% (±24), p < 0.0001 Mean clinical tumour volume after chemotherapy: A: 350.7 cm ³ ± 171.1 B1 + B2: 327.2 cm ³ ± 155.2 increase of +7.1% (±13.5), p < 0.0001	Study Duration: 09/2007 - 12/2010 Median follow-up: NR ITT: NA Randomisation: NA Blinding: NA Funding: NR Other limitations: none

2.32. Bewertung der Evidenz: PET/CT zur Bestrahlungsplanung

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 6.15: Die vorhandenen initialen und abschließenden PET/CT Untersuchungen sollen für die Bestrahlungsplanung verwendet werden.

Literaturreferenzen: [\[59\]](#)

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	1 prospective cohort study	Tumour detection	/	/	-1 (only pts with HL)	-1 (small number of pts)	/	⊕⊕⊕⊖ Low

2.33. PET/CT zur Bestrahlungsplanung - intravenöses Kontrastmittel

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 6.17: Diese kann zur besseren Gefäßdarstellung mit intravenösem Kontrastmittel erfolgen.

Literaturreferenzen: [\[61\]](#)

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
Girinsky 2014 Prospective cohort study (pts from EORTC/LYSA/FIL Intergroup H10 trial, RCT)	N = 135 consecutive pts with HL · Median age (range): 32.2 years (15 - 70 years) · Stage: I 13%, II 87% Inclusion criteria: · Pts with subpradiaphragmatic HL · Stage I/II Exclusion criteria: · NR	A: PET/CT B1: CT with IV contrast B2: CT without IV contrast	· Sensitivity	Number of lymph nodes/lymph-node areas detected by CT and PET/CT prior to chemotherapy: At least one additional lymph node detected by PET/CT: B1: 57.5% (95% CI: 42.2% - 71.7%) B2: 77.3% (95% CI: 67.1% - 85.5%) p = 0.016 At least one additional lymph-node area detected by PET/CT: B1: 21.8% (95% CI: 13.9% - 40.3%) B2: 48.9% (95% CI: 38.0% - 59.7%) p = 0.009	Study Duration: 09/2007 - 12/2010 Median follow-up: NR ITT: NA Randomisation: NA Blinding: NA Funding: NR Other limitations: none

2.34. Bewertung der Evidenz: PET/CT zur Bestrahlungsplanung - intravenöses Kontrastmittel

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 6.17: Diese kann zur besseren Gefäßdarstellung mit intravenösem Kontrastmittel erfolgen.

Literaturreferenzen: [\[61\]](#)

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	1 prospective cohort study	Sensitivity	/	/	-1 (only pts with HL; no direct comparison of CT with and without IV contrast)	-1 (small number of pts)	/	⊕⊕⊖⊖ Low

2.35. Bestrahlungsplanung in tiefer Inspiration

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 6.18: Bei der Bestrahlung mediastinaler Tumoren sollte eine Bestrahlungsplanung in tiefer Inspiration geprüft werden.

Literaturreferenzen: [49], [50], [51], [52]

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
Edvardsson 2019 Retrospective cohort study/simulation	<p>N = 19 pts with mediastinal HL</p> <ul style="list-style-type: none"> · Median age (range): 34 years (15 – 71 years) · Stage III/IV: n = 5 <p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · mediastinal Hodgkin lymphoma · disease above diaphragm <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · NR 	<p>A1: 3-dimensional conformal RT (3D-CRT),</p> <p>A2: volumetric modulated arc therapy (VMAT)</p> <p>A3: and intensity modulated proton therapy (IMPT) with free breathing (FB)</p> <p>B1: 3D-CRT</p> <p>B2: VMAT and</p> <p>B3: IMPT with deep inspiration breath hold (DIBH)</p>	<ul style="list-style-type: none"> · Dose distribution 	<p>Mean dose received by the heart (range):</p> <p>A1: 8.8 Gy (0.5 – 22.9)</p> <p>B1: 7.7 Gy (0.5 – 27.3)</p> <p>A2: 6.7 Gy (0.4 – 18.3)</p> <p>B2: 5.3 Gy (0.5 – 20.6)</p> <p>A3: 6.1 Gy (0.0 – 17.6)</p> <p>B3: 3.3 Gy (0.1 – 20.9)</p> <p>p < 0.001</p> <p>Mean dose received by left anterior descending coronary artery (range):</p> <p>A1: 15.2 Gy (0.7 – 30.4)</p> <p>B1: 13.9 Gy (0.7 – 26.9)</p> <p>A2: 13.0 Gy (0.7 – 30.1)</p> <p>B2: 5.6 Gy (0.7 – 22.7)</p> <p>A3: 12.9 Gy (0.1 – 29.8)</p>	<p>Study Duration: 04/2014 – 07/2017</p> <p>Median follow-up: NR</p> <p>ITT: NA</p> <p>Randomisation: NA</p> <p>Blinding: NA</p> <p>Funding: NR</p> <p>Other limitations: none</p>

				B3: 8.1 Gy (0.1 - 23.1)	
--	--	--	--	-------------------------	--

				$p < 0.001$	
--	--	--	--	-------------	--

				breast (range):	
--	--	--	--	------------------------	--

				A1: 2.1 Gy (0.3 - 10.0)	
--	--	--	--	-------------------------	--

				B1: 1.6 Gy (0.5 - 5.6)	
--	--	--	--	------------------------	--

				A2: 2.2 Gy (0.5 - 7.0)	
--	--	--	--	------------------------	--

				B2: 2.3 Gy (0.5 - 5.3)	
--	--	--	--	------------------------	--

				A3: 0.5 Gy (0.0 - 2.6)	
--	--	--	--	------------------------	--

				B3: 0.7 Gy (0.0 - 2.1)	
--	--	--	--	------------------------	--

				$p < 0.001$	
--	--	--	--	-------------	--

				right breast (range):	
--	--	--	--	------------------------------	--

				A1: 1.9 Gy (0.4 - 8.5)	
--	--	--	--	------------------------	--

				B1: 2.3 Gy (0.5 - 9.9)	
--	--	--	--	------------------------	--

				A2: 1.4 Gy (0.4 - 5.3)	
--	--	--	--	------------------------	--

				B2: 2.1 Gy (0.4 - 5.1)	
--	--	--	--	------------------------	--

				A3: 0.3 Gy (0.0 - 3.0)	
--	--	--	--	------------------------	--

				B3: 0.5 Gy (0.0 - 4.2)	
--	--	--	--	------------------------	--

				$p < 0.001$	
--	--	--	--	-------------	--

Retrospective cohort novo HL

A2: IMRT-5F

distribution on heart (Gy)

Median follow-up:

study/simulation

· **Median age**

A3: IMRT-7F

organs at risk

A1: 5.74 ± 5.76

NR

(range): 22 years

with free breathing

B1: 3.97 ± 4.47

ITT: NA

· Early favourable

breath hold

Mean dose received by

Other limitations:

or early

lung (Gy)

none

Exclusion criteria:

A3: 8.25 ± 2.96

Mean dose received by left

Paumier 2012

N = 28 pts with

A: free breathing IMRT B:

· Dose

Mean coronary dose

Study Duration: NR

Cohort	mediastinal HL	deep inspiration breath-	distribution on	A: 18.2 Gy (95% CI: 15.9 -	Median follow-up
--------	----------------	--------------------------	------------------------	----------------------------	-------------------------

study/simulation	· Median age	hold IMRT	organs at risk	20.6)	(range): NA
------------------	---------------------	-----------	-----------------------	-------	--------------------

	(range): NR			B: 15.2 Gy (95% CI: 12.6 -	ITT: NR
--	-------------	--	--	----------------------------	---------

	· Stage I/II: 100%			17.9)	Randomisation: NA
--	---------------------------	--	--	-------	--------------------------

	Inclusion criteria:			$p = 0.0002$	Blinding: NA
--	----------------------------	--	--	--------------	---------------------

	· Early-stage HL			Mean heart dose	Funding: NR
--	------------------	--	--	------------------------	--------------------

· Involving

© Leitlinienprogramm Onkologie | 35. Leitlinie DLBC - Evidenztabellen version 1.0 | Oktober 2022

A: 8.4 Gy (95% CI: 6.1 -

Other limitations:

	mediastinum			10.7)	none
--	-------------	--	--	-------	------

Exclusion criteria:

B: 7.1 Gy (95% CI: 4.7 - 9.6)

	· NR			p = 0.002	
--	------	--	--	-----------	--

				Mean lung dose	
--	--	--	--	-----------------------	--

				$p < 0.0001$	
--	--	--	--	--------------	--

Cohort

· **Median age**

breathing

distribution on

A1: 8.0 Gy (0.1 - 23.2)

Median follow-up

Inclusion criteria: B1: IMRT with deep

B2: 3.7 Gy (0.3 - 13.6)

Randomisation: NA

Exclusion criteria: (DIBH)

heart valves (range):

Partial funding:

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	· NR	B2: Proton therapy with DIBH		<p>A1: 21.0 Gy (0.3 – 30.0)</p> <p>B1: 13.4 Gy (0.2 – 28.8)</p> <p>A2: 16.7 Gy (0.3 – 30.2)</p> <p>B2: 0.5 Gy (0.3 – 29.1)</p> <p>Median left anterior descending coronary artery (range):</p> <p>A1: 7.7 Gy (0.1 – 29.5)</p> <p>B1: 4.7 Gy (0.1 – 24.5)</p> <p>A2: 5.2 Gy (0.3 – 29.9)</p> <p>B2: 2.9 Gy (0.3 – 24.9)</p> <p>Median lung dose (range):</p> <p>A1: 9.8 Gy (1.8 – 17.2)</p> <p>B1: 8.0 Gy (1.4 – 12.6)</p> <p>A2: 7.0 Gy (0.8 – 12.8)</p> <p>B2: 5.7 Gy (0.9 – 10.3)</p> <p>Median breast dose (range):</p> <p>A1: 4.3 Gy (0.1 – 14.4)</p> <p>B1: 4.6 Gy (0.2 – 12.5)</p> <p>A2: 1.4 Gy (0.3 – 6.3)</p> <p>B2: 1.6 Gy (0.3 – 4.1)</p>	<p>Varian</p> <p>Medical Systems</p> <p>Other limitations: none</p>

2.36. Bewertung der Evidenz: Bestrahlungsplanung in tiefer Inspiration

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 6.18: Bei der Bestrahlung mediastinaler Tumoren sollte eine Bestrahlungsplanung in tiefer Inspiration geprüft werden.

Literaturreferenzen: [\[49\]](#), [\[50\]](#), [\[51\]](#), [\[52\]](#)

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
Low	4 cohort studies/simulations	Dose distribution	/	/	-1 (only pts with HL)	-1 (small number of pts)	/	⊕⊖⊖⊖ Very low

2.37. Protonentherapie

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 6.20: Die Radiotherapie des DLBCL kann als Protonentherapie durchgeführt werden. In ausgewählten Behandlungskonstellationen ergeben sich hierbei möglicherweise Vorteile für die Strahlenbelastung der gesunden Nachbarorgane.

CAVE: Dies ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert).

Literaturreferenzen: [\[53\]](#), [\[54\]](#), [\[55\]](#), [\[56\]](#), [\[57\]](#), [\[58\]](#)

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
Chera 2009 Retrospective cohort study/simulation	N = 9 pts with mediastinal HL · Median age (range): NR · Stage I/II: 100% Inclusion criteria: · mediastinal Hodgkin lymphoma Exclusion criteria: · NR	A: conventional radiotherapy (CRT) B: Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) C: Three-dimensional proton radiotherapy (3D-PRT)	· Volume coverage · Dose distribution	Planning target volume coverage: (relative volume receiving 30 CGE/Gy): A: 96.49% (SD 1.54) B: 97.52% (SD 1.92) C: 95.00% (SD 0.0006) <i>"PTV coverage was excellent with CRT, IMRT and 3D-PRT"</i> Mean dose (body), CGE/Gy: A: 2.47 (SD 1.05) B: 2.66 (SD 1.21) C: 1.12 (SD 0.75) Mean dose (lung), CGE/Gy:	Study Duration: 2005 - 2007 Median follow-up: NR ITT: NA Randomisation: NA Blinding: NA Funding: NR Other limitations: none

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
Hoppe 2012 Cohort study/simulation	<p>N = 10 pts with HL</p> <ul style="list-style-type: none"> · Age: <18 years: n = 1, 18 - 25 years: n = 6, > 25 years: n = 3 · Stage: I: 20%, II: 80% <p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · De Novo mediastinal HL · Stage I-III 	<p>A: 3-dimensional conformal RT (3D-CRT)</p> <p>B: Intensity modulated radiotherapy (IMRT)</p> <p>C: proton therapy (PT)</p>	<ul style="list-style-type: none"> · Dose distribution 	<p>A: 4.83 (SD 3.67)</p> <p>B: 5.38 (SD 3.85)</p> <p>C: 3.04 (SD 2.88)</p> <p>Mean dose (breast), CGE/Gy:</p> <p>A: 1.94 (SD 1.95)</p> <p>B: 3.74 (SD 3.43)</p> <p>C: 1.59 (SD 1.73)</p> <p>Mean dose (thyroid), CGE/Gy:</p> <p>A: 7.09 (SD 6.80)</p> <p>B: 9.07 (SD 8.61)</p> <p>C: 4.65 (SD 4.94)</p> <p>V4 = exposed to ≥ 4 Gy/CGE</p> <p>V30 = exposed to ≥ 30 Gy/CGE</p> <p>MRR = median relative reduction</p> <p>Full body:</p> <p>mean dose: A: 9.5 Gy, B: 7.7 Gy, C: 4.1 CGE</p> <p>V4:</p>	<p>Study Duration: 06/2009 - 10/2012</p> <p>Median follow-up: NR</p> <p>ITT: NA</p> <p>Randomisation: NA</p> <p>Blinding: NA</p> <p>Funding: NR</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> · ≥ 6 years old · Initial prechemotherapy staging PET/CT · Complete or partial response to standard chemotherapy · Could start INRT within 8 weeks of completing chemotherapy <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · NR 			<p>MRR C vs. A: -0.51, p = 0.0098</p> <p>MRR C vs. B: -0.48, p = 0.002</p> <p>V30:</p> <p>MRR C vs. A: -0.53, p = 0.0078</p> <p>MRR C vs. B: 0.21, P = 0.0078</p> <p>Heart:</p> <p>mean dose: A: 19.4 Gy, B: 12.2 Gy, C: 8.9 CGE</p> <p>V4:</p> <p>MRR C vs. A: -37.7%, p = 0.002</p> <p>MRR C vs. B: -32.3%, p = 0.002</p> <p>V30: A: 38.1%, B: 13.6%, C: 17.4%</p> <p>MRR C vs. A: -17.0%, p = 0.0078</p> <p>MRR C vs. B: 0.7%, p = 0.0742</p> <p>Lung:</p> <p>mean dose: A: 13.2 Gy, B: 10.6 Gy, C: 7.1 CGE</p> <p>V4:</p>	<p>Other limitations: none</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
				<p>MRR C vs. A: -25.4%, p = 0.0039</p> <p>MRR C vs. B: -30.4%, p = 0.0039</p> <p>V30:</p> <p>MRR C vs. A: -9.8%, p = 0.0117</p> <p>MRR C vs. B: 5.2%, p = 0.0039</p> <p>Breast:</p> <p>mean dose: A: 5.4 Gy, B: 5.5 Gy, C: 4.6 CGE</p> <p>V4:</p> <p>MRR C vs. A: -1.9%, p = 0.1484</p> <p>MRR C vs. B: -18.6%, p = 0.0078</p> <p>V30:</p> <p>MRR C vs. A: -1.0%, p = 0.4688</p> <p>MRR C vs. B: 3.3%, p = 0.0313</p> <p>Esophagus:</p> <p>mean dose: A: 22.6 Gy, B: 17.2 Gy, C: 17.0 CGE</p> <p>V4:</p>	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
				<p>MRR C vs. A: -29.9%, p = 0.002</p> <p>MRR C vs. B: -29.0%, p = 0.0039</p> <p>V30:</p> <p>MRR C vs. A: -13.6%, p = 0.0039</p> <p>MRR C vs. B: -29.0%, p = 0.8125</p> <p>Thyroid:</p> <p>mean dose: A: 18.8 Gy, B: 19.3 Gy, C: 14.7 CGE</p> <p>V4:</p> <p>MRR C vs. A: -5.5%, p = 0.0313</p> <p>MRR C vs. B: -8.3%, p = 0.0313</p> <p>V30:</p> <p>MRR C vs. A: -14.7%, p = 0.0156</p> <p>MRR C vs. B: -2.0%, p = 0.9375</p>	
Horn 2016 Cohort study/simulation	N = 14 pts with mediastinal HL · Average age: 23 years	A: 3D conformal radiation therapy B: helical tomotherapy	· Dose distribution	= mean dose normal tissues:	Study Duration: 2007 - 2013

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> · Stage: II: 100% <p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · NR <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · NR 	C: proton therapy		<p>(Gy): A: 7.6, B: 7.2, C: 4.3 A vs. C: $p < 0.01$ B vs. C: $p < 0.01$</p> <p>Left breast: (Gy): A: 5.6, B: 3.8, C: 1.5 A vs. C: $p = 0.04$ B vs. C: $p < 0.01$</p> <p>Right breast (Gy): A: 3.6, B: 3.8, C: 1.5 A vs. C: $p = 0.05$ B vs. C: $p < 0.01$</p> <p>Left lung (Gy): A: 9.4, B: 8.6, C: 6.8 A vs. C: $p < 0.01$ B vs. C: $p < 0.01$</p> <p>Right lung</p>	<p>Median follow-up: NR</p> <p>ITT: NA</p> <p>Randomisation: NA</p> <p>Blinding: NA</p> <p>Funding: NR</p> <p>Other limitations: none</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
				(Gy): A: 7.5, B: 7.8, C: 5.2 A vs. C: $p < 0.01$ B vs. C: $p < 0.01$ Heart (Gy): A: 11.3, B: 8.5, C: 7.7 A vs. C: $p = 0.02$ B vs. C: $p = 0.2$	
Maraldo 2013 Cohort study/simulation	N = 27 pts with early-stage mediastinal HL · Median age (range): 27 years (15 – 76 years) · Stage: II: 100% Inclusion criteria: · Clinical stage I/II HL · Supradiaphragmatic disease · Classical histology · Age ≥ 15 years	A: 3D-CRT B: VMAT C: proton therapy	· Dose distribution · Risk for secondary disease · Life years lost	Dose distribution: Difference in dose, C vs. A: Heart: -2.17 (95% CI: -0.86 - - 3.48) Lung: -1.60 (95% CI: -0.63 - - 2.57) Breast: -2.27 (95% CI: -0.38 - - 4.17) Risk estimates: Cardiac mortality (median, range):	Study Duration: 2006 – 2010 Median follow-up: NR ITT: NA Randomisation: NA Blinding: NA Funding: Rigshospitalet Scientific Committee

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> · Planning CT scanning included neck and mediastinum <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Lymphocyte predominance histology · Chemotherapy given at other institutions · Unplanned modifications in radiotherapy 			<p>A: 1.0% (0.2% - 2.7%)</p> <p>B: 1.1% (0.3% - 2.1%)</p> <p>C: 0.9% (0.5% - 3.3%)</p> <p>p < 0.0001</p> <p>Cardiac morbidity (median, range): A: 1.3% (0.5% - 7.1%)</p> <p>B: 1.3% (0.6% - 4.0%)</p> <p>C: 1.1% (0.5% - 3.3%)</p> <p>p < 0.0001</p> <p>Myocardial infaction (median, range):</p> <p>A: 5.5% (0.7% - 30.1%)</p> <p>B: 5.9% (1.1% - 23.8%) C: 4.7% (1.4% - 9.7%)</p> <p>p < 0.0001</p> <p>Radiation-induced lung cancer (median, range)</p> <p>A: 4.4% (2.4% - 9.7%)</p> <p>B: 6.0% (3.1% - 11.4%)</p> <p>C: 3.3% (1.4% - 9.7%)</p>	<p>Other limitations: none</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
				<p>p < 0.0001</p> <p>Radiation-induced breast cancer (median, range)</p> <p>A: 3.7% (0.2% - 11.8%)</p> <p>B: 8.0% (0.6% - 13.4%)</p> <p>C: 1.4% (0% - 8.1%)</p> <p>p < 0.0001</p> <p>Life-years lost</p> <p>A: 0.9 (0.2 - 1.6)</p> <p>B: 1.1 (0.2 - 2.3)</p> <p>C: 0.7 (0.1 - 1.6)</p> <p>p < 0.0001</p>	
Sachsmann 2015 Cohort study/simulation	<p>N = 12 pts with HL</p> <ul style="list-style-type: none"> · Median age (range): 17 years (6 - 46 years) · Stage: stage 3 n = 7 pts, stage II n = 3 pts, n = 2 pts stage NR <p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · NR 	<p>A: 3D-CRT</p> <p>B: IMRT C: proton therapy</p>	· Dose distribution	<p>Median mean doses to organs at risk (25-75%):</p> <p>Stomach:</p> <p>A: 21 Gy (16 - 22)</p> <p>B: 14 Gy (12 - 15)</p> <p>C: 6 Gy (3 - 8)</p> <p>Absolute dose differences:</p>	<p>Study Duration: 11/2009 - 12/2013</p> <p>Median follow-up: NR</p> <p>ITT: NA</p> <p>Randomisation: NA</p> <p>Blinding: NA</p> <p>Funding: NR</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	Exclusion criteria: · NR			A vs. C: 13 Gy, $p = 0.0022$ B vs. C: 8 Gy, $p = 0.0022$ Liver: A: 5 Gy (4 – 8) B: 8 Gy (7 – 8) C: 1 Gy (1- 2) Absolute dose differences: A vs. C: 4 Gy, $p = 0.0022$ B vs. C: 6 Gy, $p = 0.0022$ Pancreas: A: 19 Gy (7 – 22) B: 17 Gy (8 – 21) C: 15 Gy (2 – 18) Absolute dose differences: A vs. C: 4 Gy, $p = 0.0022$ B vs. C: 4 Gy, $p = 0.0022$ Bowel: A: 8 Gy (5 – 10) B: 8 Gy (6- 10) C: 3 Gy (2 – 4)	Other limitations: none

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
Baues 2018	N = 21 pts with HL · Mean age: 34 years	A: volumetric modulated arc therapy (VMAT)	· Volume coverage	<p>Absolute dose differences: A vs. C: 5 Gy, p = 0.0051 B vs. C: 4 Gy, p = 0.0051</p> <p>Kidney (left): A: 1 Gy (1 - 5) B: 4 Gy (3 - 7) C: 0 Gy (0 - 2)</p> <p>Absolute dose differences: A vs. C: 1 Gy, p = 0.0077 B vs. C: 3 Gy, p = 0.0077</p> <p>Kidney (right): A: 16 Gy (12 - 20) B: 15 Gy (11 - 17) C: 13 Gy (8 - 14)</p> <p>Absolute dose differences: A vs. C: 4 Gy, p = 0.0077 B vs. C: 1 Gy, p = 0.0382</p>	<p>Volume coverage: PTV (Planning target volume):</p> <p>Study Duration: 07/2014 - 03/2016</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
Cohort study/simulation	<ul style="list-style-type: none"> · Stage: NR <p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Certain mediastinal involvement of HL · Stage I-IV <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · NR 	B: Intensity modulated proton therapy (IMPT)	· Dose distribution	<p>(dose received by 95% of the volume, objective: >27Gy):</p> <p>A: 27.3 Gy ± 0.7</p> <p>B: 28.8 Gy ± 0.3</p> <p>p < 0.01</p> <p>Mean:</p> <p>A: 30 Gy</p> <p>B: 30 Gy</p> <p>Dose distribution (mean dose received by organ at risk, objective: minimize):</p> <p>Left breast:</p> <p>A: 3.5 Gy ± 2.8</p> <p>B: 0.6 Gy ± 0.9</p> <p>p < 0.01</p> <p>Right breast:</p> <p>A: 3.7 Gy ± 3.8</p> <p>B: 0.7 Gy ± 1,7</p> <p>p < 0.01</p> <p>Lungs:</p>	<p>Median follow-up: NR</p> <p>ITT: NA</p> <p>Randomisation: NA</p> <p>Blinding: NA</p> <p>Funding: NR</p> <p>Other limitations: none</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
				<p>A: 7.9 Gy ± 3.0</p> <p>B: 4.3 Gy ± 1.8</p> <p>p < 0.01</p> <p>Heart:</p> <p>A: 6.6 Gy ± 4.6</p> <p>B: 4.1 Gy ± 3.9</p> <p>p < 0.01</p> <p>Heart wall:</p> <p>A: 4.9 Gy ± 4.7</p> <p>B: 2.9 Gy ± 4.0</p> <p>p < 0.01</p> <p>Healthy tissue:</p> <p>A: 4.5 Gy ± 2.1</p> <p>B: 2.3 Gy ± 1.5</p> <p>p < 0.01</p>	

2.38. Bewertung der Evidenz: Protonentherapie

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 6.20: Die Radiotherapie des DLBCL kann als Protonentherapie durchgeführt werden. In ausgewählten Behandlungskonstellationen ergeben sich hierbei möglicherweise Vorteile für die Strahlenbelastung der gesunden Nachbarorgane.

CAVE: Dies ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert).

Literaturreferenzen: [\[53\]](#), [\[54\]](#), [\[55\]](#), [\[56\]](#), [\[57\]](#), [\[58\]](#)

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
Low	6 cohort studies/simulations	Dose distribution	/	/	-1 (only pts with HL)	-1 (small number of pts)	/	⊕⊕⊕⊕ Very low
Low	2 cohort studies/simulations	Volume coverage	/	/	-1 (only pts with HL)	-1 (small number of pts)	/	⊕⊕⊕⊕ Very low
Low	1 cohort study/simulation	Risk for secondary diseases	/	/	-1 (only pts with HL)	-1 (small number of pts)	/	⊕⊕⊕⊕ Very low
Low	1 cohort study/simulation	Life years lost	/	/	-1 (only pts with HL)	-1 (small number of pts)	/	⊕⊕⊕⊕ Very low

2.39. Strahlentherapie - Dosis

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 6.22: Die Gesamtreferenzdosis sollte bei der Nachbestrahlung von Bulk- und Extranodalbefällen 30-40 Gy betragen, die Einzelreferenzdosis 1,8-2 Gy.

Literaturreferenzen: [\[32\]](#)

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
Lowry 2011 Prospective randomised controlled trial	<p>N= 1001 pts with lymphoma (n = 361 indolent (7% DLBCL), n = 640 aggressive (82% DLBCL))</p> <ul style="list-style-type: none"> · Median age (range): 64 years (18 - 92 years) · Stage: III-IV: 11% <p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · ≥18 years · Histological diagnosis of NHL (any subtype) · All indications for radiotherapy (radical for early stage disease, consolidative after 	<p>A: 24 Gy in 12 fractions (indolent), 30 Gy in 15 fractions (aggressive)</p> <p>B: 40-45 Gy in 20-23 fractions</p>	<ul style="list-style-type: none"> · OS · PFS · ORR · Acute toxicity 	<p>Results for aggressive group only</p> <ul style="list-style-type: none"> · OS HR = 1.15 (95% CI: 0.88 - 1.51) · PFS: HR =1.06 (95% CI: 0.83 - 1.34) · ORR: A: 91%, B: 91%, p = 0.87 · Acute toxicity: <i>“moderate or severe acute and late toxicities were modest. Compared to the standard arms, there was a trend for lower rates of acute toxicity and late morbidity in the lower-dose arms especially for erythema (29% vs. 41%, p < 0.001)”</i> 	<p>Study Duration: April 1997 - January 2005</p> <p>Follow-up: Median 5.6 years</p> <p>ITT: Yes, except for ORR and acute toxicity</p> <p>Randomisation: Yes, stratified by centre + indolent/aggressive</p> <p>Blinding: investigators not blinded</p> <p>Funding: Lymphoma Research Trust</p> <p>Other limitations: none</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	chemotherapy, palliative) Exclusion criteria: · NR				

2.40. Bewertung der Evidenz: Strahlentherapie - Dosis

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 6.22: Die Gesamtreferenzdosis sollte bei der Nachbestrahlung von Bulk- und Extranodalbefällen 30-40 Gy betragen, die Einzelreferenzdosis 1,8-2 Gy.

Literaturreferenzen: [\[32\]](#)

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	1 RCT	Overall survival	/	/	- 1 (included palliative and second-line treatment)	/	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate
High	1 RCT	Progression-free survival	/	/	- 1 (included palliative and second-line treatment)	/	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate
High	1 RCT	Overall response rate	/	/	- 1 (included palliative and second-line treatment)	/	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate
High	1 RCT	Acute toxicities	/	/	-1 (included palliative and second-line treatment)	/	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate

2.41. Patient*innen im Alter von 61 bis 80 Jahren ohne Einschränkung der Behandlungsfähigkeit

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 6.24: Analog zu jüngeren Patient*innen soll auch bei Patient*innen im Alter von 61-80 Jahren ohne Einschränkung der Behandlungsfähigkeit eine potentiell kurative Immunchemotherapie nach dem R-CHOP- (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) oder R-CHOP-ähnlichem Schema erfolgen.

Literaturreferenzen: [\[43\]](#)

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
Pfreundschuh 2008 Randomised controlled trial	N = 1242 elderly patients with B-cell NHL (80% DLBCL) · Median age (range): 68 years (61 – 80 years) · Stage III/IV: 50% Inclusion criteria: · Previously untreated, biopsy-confirmed aggressive NHL of B-cell type · Aged 61-80 years Exclusion criteria: · Previous lymphoma associated with acquired	A1: 6 cycles CHOP-14 A2: 8 cycles of CHOP-14 B1: 6 cycles of R-CHOP-14 B2: 8 cycles of R-CHOP-14	· OS · PFS · EFS · AEs · response	<i>“Additional sensitivity analyses of the primary and secondary endpoints restricted to 949 patients with DLBCL yielded findings almost identical with the entire population (data not shown). “</i> 3-year OS: A1: 67.7% (95% CI: 62.0 – 73.5%) A2: 66.0% (95% CI: 60.1% - 71.9%), p = 0.8358 B1: 78.1% (95% CI: 73.2% - 83.0%), p = 0.0181 B2: 72.5% (95% CI: 67.1% - 77.9%), p = 0.2602 3-year PFS: A1: 56.9% (95% CI: 50.8% - 63.0%) A2: 56.9% (95% CI: 50.8% - 63.0%), p = 0.6155 B1: 73.4% (95% CI: 68.1% - 78.7%), p < 0.0001	Study Duration: 07/2000 – 06/2005 Median follow-up (range): 34.5 months (0.2 – 70.1 months) ITT: Yes Randomisation: Yes Blinding: NR (probably not) Funding: Deutsche Krebshilfe Other limitations: none

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	immunodeficiency syndrome · Diagnosis or history of indolent lymphoma or other malignancies · Marked impairment of cardiac, pulmonary, hepatic, renal function · WHO performance status > 2 · /L · /L · Inability to comply with study requirements			B2: 68.8% (95% CI: 63.2% - 74.5%), p = 0.0012 3-year EFS: A1: 47.2% (95% CI: 41.2% - 53.3%) A2: 53.0% (95% CI: 47.0% - 59.1%), p = 0.037 B1: 66.5% (95% CI: 60.9% - 72.0%), p < 0.0001 B2: 63.1% (95% CI: 57.4% - 68.8%), p < 0.0001 AEs: leukocytopenia: A1: 48%, A2: 48%, B1: 52%, B2: 50%, p = 0.817 thrombocytopenia: A1: 10%, A2: 17%, B1: 12%, B2: 16%, p = 0.1242 anaemia: A1: 16%, A2: 23%, B1: 16%, B2: 16%, p = 0.0013 neuropathy: A1: 7%, A2: 11%, B1: 7%, B2: 8%, p = 0.3946 Complete response: A1: 68% (95% CI: 63% - 73%) A2: 72% (95% CI: 66% - 77%), p = 0.315 B1: 78% (95% CI: 73% - 82%), p = 0.007	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
				B2: 76% (95% CI: 70% - 80%), p = 0.037	

2.42. Bewertung der Evidenz: Patient*innen im Alter von 61 bis 80 Jahren ohne Einschränkung der Behandlungsfähigkeit

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 6.24: Analog zu jüngeren Patient*innen soll auch bei Patient*innen im Alter von 61-80 Jahren ohne Einschränkung der Behandlungsfähigkeit eine potentiell kurative Immunchemotherapie nach dem R-CHOP- (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) oder R-CHOP-ähnlichem Schema erfolgen.

Literaturreferenzen: [\[43\]](#)

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	1 RCT	OS	/	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊕ High
High	1 RCT	PFS	-1 (no blinding)	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊖Moderate
High	1 RCT	EFS	-1 (no blinding)	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊖Moderate
High	1 RCT	AEs	-1 (no blinding)	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊖Moderate
High	1 RCT	response	-1 (no blinding)	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊖Moderate

2.43. Junge Patient*innen (≤ 60 Jahre) mit erhöhtem Risiko (R-CHP Polatuzumab)

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 6.6: Bei jungen Patient*innen (≤ 60 Jahre) mit erhöhtem Risiko sollte eine der folgenden Behandlungsalternativen angeboten werden:

- Bei aalPI 1: R-ACVBP
- Bei aalPI 2-3: R-CHOEP
- Bei IPI 2-5: R-CHP Polatuzumab

Empfehlung 6.25: Bei älteren Patient*innen (61-80 Jahre) sollte bei IPI 2-5 R-CHP-Polatuzumab angeboten werden.

Literaturreferenzen: [\[62\]](#)

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
Tilly 2021 POLARIX trial Randomised controlled trial	N= 879 pts with DLBCL · Median age (range): 65 years (19 – 80 years) · Stage: A: I/II 10.7%, III/IV 89.3% B: I/II 11.8%, III/IV 88.2% Inclusion criteria: · 18 – 80 years · CD20+ DLBCL	A: 6 cycles of pola- R-CHP + 2 cycles rituximab alone B: 6 cycles of R- CHOP + 2 cycles rituximab alone	· OS · PFS · EFS · Safety	OS: A vs. B: HR 0.94 (95% CI: 0.65 – 1.37), p = 0.75 2-year OS A: 88.7% (95% CI: 85.7% - 91.6%) B: 88.6% (95% CI: 85.6% - 91.6%) PFS: A vs. B: HR 0.73 (95% CI: 0.57 – 0.95), p = 0.02 1-year PFS: A: 83.9% (95% CI: 80.4% - 87.4%)	· Study Duration: 11/2017 – 06/2019 · Median follow-up (range): 28.2 months (0.1 – 43.4 months) · ITT: yes, for survival outcomes · Randomisation: yes, 1:1 random assignment · Blinding: yes

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> · Have not received previous treatment for lymphoma · ECOG 0-2 · IPI 2-5 · Adequate haematologic, renal, hepatic, and cardiac function <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · History of indolent lymphoma · Contraindication to any component of R-CHOP · Previous receipt of anthracycline agents · Known CNS involvement 			<p>B: 79.8% (95% CI: 75.9% - 83.6%)</p> <p>2-year PFS:</p> <p>A: 76.7% (95% CI: 72.7% - 80.8%)</p> <p>B: 70.2% (95% CI: 65.8% - 74.6%)</p> <p>EFS:</p> <p>A vs. B: HR 0.75 (95% CI: 0.58 - 0.96), p = 0.02</p> <p>2-year EFS:</p> <p>A: 75.6% (95% CI: 71.5% - 79.7%)</p> <p>B: 69.4% (95% CI: 65.0% - 73.8%)</p> <p>Safety:</p> <p>AEs grade 3-4:</p> <p>neutropenia: A: 28.3%, B: 30.8%</p> <p>febrile neutropenia: A: 13.8%, B: 8.0%</p> <p>anaemia: A: 12.0%, B: 8.4%</p> <p>infection: A: 12.5%, B: 12.6%</p> <p>AEs that led to discontinuation of at least one of the drugs in the regimen:</p> <p>A: 6.2%, B: 6.6%"<i>The overall safety profile was generally similar in the pola-R-CHP and R-CHOP groups, with mostly similar types and</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> · Funding: F. Hoffmann-La Roche/Genentech · Other limitations: none

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
				<i>incidences of adverse events of both any grade and grade 3 or 4 reported in the two groups"</i>	

2.44. Bewertung der Evidenz: Junge Patient*innen (≤ 60 Jahre) mit erhöhtem Risiko (R-CHP Polatuzumab)

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 6.6: Bei jungen Patient*innen (≤ 60 Jahre) mit erhöhtem Risiko sollte eine der folgenden Behandlungsalternativen angeboten werden:

- Bei aalPI 1: R-ACVBP
- Bei aalPI 2-3: R-CHOEP
- Bei IPI 2-5: R-CHP Polatuzumab

Empfehlung 6.25: Bei älteren Patient*innen (61-80 Jahre) sollte bei IPI 2-5 R-CHP-Polatuzumab angeboten werden.

Literaturreferenzen: [\[62\]](#)

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	1 RCT	OS	/	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊕ High
High	1 RCT	PFS	/	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊕ High
High	1 RCT	EFS	/	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊕ High
High	1 RCT	safety	/	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊕ High

2.45. Verzicht auf Erhaltungstherapie

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 6.26: Nach Erreichen einer Remission nach Erstlinien-Therapie soll keine Erhaltungstherapie initiiert werden.

Literaturreferenzen: [\[31\]](#)

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
Rozental 2019 SR/MA	<p>RCTs comparing maintenance therapy with observation/placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> · Searched until 2017 · PubMed (until 2018), CENTRAL, Annual Meeting of ASH, Annual Meeting of ASCO, Annual Meeting of EHA, International Conference of Malignant Lymphoma <p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · RCTs · Pts with newly diagnosed DLBCL · Pts achieved CR/PR after first-line treatment 	<p>A: maintenance therapy</p> <p>, median every 4.5 weeks, between 1-5 years</p> <p>3 trials: interferon alfa 2b, 5 million units, 3 times per week</p> <p>2 trials: thalidomide, lenalidomide</p> <p>1 trial: chemotherapy included</p> <p>1 trial: enzastaurin</p>	<ul style="list-style-type: none"> · OS · Disease control (PFS, EFS or DFS) · relapse rate · safety 	<p>14 studies on 5122 pts with lymphoma (12 studies on pts with DLBCL, 1 study on pts with CD20+ B cell lymphoma, 1 study on pts with high- and intermediate grade lymphoma)</p> <p>Descriptive statistics:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Median age: 49 – 70 years · Sex (male): 45 – 71% · Stage: I/II: 2.3% – 53%, III/IV: 46.8% – 100% 	<p>Risk of bias assessment according to authors:</p> <ul style="list-style-type: none"> · 1 trial: low risk of selection bias · 13 trials: no information on allocation concealment/generation · 2 trials: use of blinding of patients + personnel · 7 trials: low risk of attrition bias · 6 trials: low risk of reporting bias <p>Overall confidence in results of SR (AMSTAR-2): Low</p>	<p>Thieblemont 2017</p> <p>Witzig 2017</p> <p>Crump 2016</p> <p>Lugtenburg 2016</p> <p>Witzens-Harig 2015</p> <p>Jaeger 2015</p> <p>Huang 2014</p> <p>Li 2010</p> <p>Haïoun 2009</p> <p>Habermann 2006</p> <p>Avilés 2004</p> <p>Avilés 2001</p> <p>Avilés 1998</p> <p>Avilés 1991</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	with chemotherapy with/without R Exclusion criteria: · NR	1 trial: everolimus B: observation or placebo		Results: · OS (data = 0% · Relapse rate = 43% · Disease control = 0% · Safety: Risk for serious/grade 3-4 AEs = 75% Risk for neutropenia grade 3-4 (data from NR trials): = 51% Risk for infection grade 3-4 (data from NR trials): = 0%		

2.46. Bewertung der Evidenz: Verzicht auf Erhaltungstherapie

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 6.26: Nach Erreichen einer Remission nach Erstlinien-Therapie soll keine Erhaltungstherapie initiiert werden.

Literaturreferenzen: [\[31\]](#)

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	1 SR	Overall survival	-1 (studies included have moderately high RoB and overall confidence in SR is low)	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate
High	1 SR	Disease control (PFS, EFS, DFS)	-1 (studies included have moderately high RoB and overall confidence in SR is low)	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate
High	1 SR	Relapse rate	-1 (studies included have moderately high RoB and overall confidence in SR is low)	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate
High	1 SR	safety	-1 (studies included have moderately high RoB and overall	-1 (moderately high heterogeneity in results)	/	/	/	⊕⊕⊕⊖ Low

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
			confidence in SR is low)					

2.47. Patient*innen mit Einschränkung der Behandlungsfähigkeit aufgrund von Alter und/oder Komorbiditäten

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 6.27: Bei Patient*innen, die aufgrund von Alter und/oder Komorbiditäten keine Standardtherapie erhalten können, sollte eine dosisreduzierte Therapie mit zum Beispiel R-mini-CHOP oder einer Monotherapie in Verbindung mit Rituximab angeboten werden.

Literaturreferenzen: [\[44\]](#)

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
Oberic 2021 Randomised controlled trial (SENIOR)	N = 249 pts with DLBCL · Age: 80-85 years: 75.5%, >85 years: 25.4% · Stage: I/II: 15%, III/IV: 85% Inclusion criteria: · Aged ≥80 years · Previously untreated CD20+ DLBCL · Stages II-IV · Measurable disease · Revised IPI score ≥1 · ECOG status ≤2 Exclusion criteria:	A: R-miniCHOP B: R2- miniCHOP	· OS · PFS · EFS · AEs	2-year OS: A: 66% (95% CI: 56.4% - 74%) B: 65.7% (95% CI: 55.6% - 74.1%) HR 0.99 (95% CI: 0.65 - 1.5), p = 0.98 2-year PFS A: 56.2% (95% CI: 46.2% - 65.1%) B: 54.8% (95% CI: 44.6% - 63.9%) HR 1.027 (95% CI:0.65 - 1.34), p = 0.89 2-year EFS	Study Duration: 08/2004 - 09/2017 Median follow-up: 25.1 months ITT: Yes Randomisation: Yes Blinding: NR Funding: LYSA scientific committee Other limitations: none

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> · Known CNS or meningeal involvement · Cardiac dysfunction · Renal insufficiency 			<p>A: 50.7% (95% CI: 40.8% - 59.8%)</p> <p>B: 53.1% (95% CI: 43% - 62.2%)</p> <p>HR 0.93 (95% CI: 0.65 - 1.34), p = 0.07</p> <p>AEs:</p> <p>At least one grade ≥3 event: A: 74%, B: 83%</p> <p>grade ≥3:</p> <p>Neutropenia: A: 18%, B: 35%</p> <p>Anemia: A: 5%, B: 9%</p> <p>Thrombocytopenia: A: 5%, B: 9%</p> <p>Febrile neutropenia: A: 0.8%, B: 3.4%</p> <p>Infections: A: 8%, B: 13.5%</p>	

2.48. Bewertung der Evidenz: Patient*innen mit Einschränkung der Behandlungsfähigkeit aufgrund von Alter und/oder Komorbiditäten

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 6.27: Bei Patient*innen, die aufgrund von Alter und/oder Komorbiditäten keine Standardtherapie erhalten können, sollte eine dosisreduzierte Therapie mit zum Beispiel R-mini-CHOP oder einer Monotherapie in Verbindung mit Rituximab angeboten werden.

Literaturreferenzen: [\[44\]](#)

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	1 RCT	OS	/	/	-1 (comparator not of primary interest)	/	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate
High	1 RCT	PFS	-1 (no blinding)	/	-1 (comparator not of primary interest)	/	/	⊕⊕⊖⊖ Low
High	1 RCT	EFS	-1 (no blinding)	/	-1 (comparator not of primary interest)	/	/	⊕⊕⊖⊖ Low
High	1 RCT	AEs	-1 (no blinding)	/	-1 (comparator not of primary interest)	/	/	⊕⊕⊖⊖ Low

2.49. Patient*innen mit Kontraindikation gegen Anthrazykline (Etoposid)

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 6.30: Bei manifester Herzinsuffizienz (NYHA III/IV) kann Etoposid anstatt von Doxorubicin verwendet werden (R-CEOP).

Literaturreferenzen: [45]

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
Moccia 2021 Retrospective matched control study	N = 210 pts with B-cell lymphoma (94% DLBCL) A: n = 70 pts (90% pts with cardiac dysfunction) B: n = 140 pts · Age: A: 73 years (34 – 93 years) B: 73 years (21 – 92 years) · Advanced stage: A: 83%, B: 86% Inclusion criteria: · Biopsy-proven de novo DLBCL, PMBCL, intermediate grade B- cell lymphoma NOS	A: R-CEOP B: R-CHOP	· OS · Time-to- progression (TTP) · Toxicities	<i>“Overall results were unchanged when the analysis was limited to patients with a histologic diagnosis of DLBCL”</i> OS: 5-year OS: A: 47%, B: 65% 10-year OS: A: 30%, B: 49% p = 0.002 TTP: 5-year TTP: A: 53%, B: 69% 10-year TTP: A: 53%, B: 62% P = 0.089 Toxicities: <i>“Despite the presence of significant comorbidities in patients receiving R-CEOP, treatment was generally well</i>	Study Duration: (included pts treated 2001 – 2009) Median follow-up: 12.4 years (0.6 – 18.7. years) ITT: NR Randomisation: (cohort B randomly selected and matched with cohort A) Blinding: NA Funding: Fondazione San Salvatore, British Columbia Cancer Foundation, Turner Family Outcomes Fund, Mary Toye Memorial Fund Other limitations: none

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> · Treated with R-CEOP/R-CHOP with curative intent · Treated prior to March 2009 · R-CEOP group: pts treated with anthracyclines were included if R-CEOP was delivered in >50% of cycles <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Transformed lymphoma · Relapsed DLBCL 			<p><i>tolerated, with a high completion rate."</i></p>	

2.50. Bewertung der Evidenz: Patient*innen mit Kontraindikation gegen Anthrazykline (Etoposid)

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 6.30: Bei manifester Herzinsuffizienz (NYHA III/IV) kann Etoposid anstatt von Doxorubicin verwendet werden (R-CEOP).

Literaturreferenzen: [\[45\]](#)

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
Low	1 retrospective matched cohort study	OS	-1 (NR prognostic factors (e.g. comorbidities) in control group)	/	/	-1 (no CIs provided)	/	⊕⊕⊕⊕ Very low
Low	1 retrospective matched cohort study	TTP	-1 (NR prognostic factors (e.g. comorbidities) in control group)	/	/	-1 (no CIs provided)	/	⊕⊕⊕⊕ Very low
Low	1 retrospective matched cohort study	Toxicities	-1 (NR prognostic factors (e.g. comorbidities) in control group)	/	/	-1 (no values provided due to retrospective analysis)	/	⊕⊕⊕⊕ Very low

2.51. Patient*innen mit Kontraindikation gegen Anthrazykline (liposomales Doxorubicin)

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 6.31: Bei Kontraindikationen gegen konventionelle Anthrazykline kann alternativ liposomales Doxorubicin in die Erstlinientherapie integriert werden.

Literaturreferenzen: [\[46\]](#), [\[47\]](#), [\[48\]](#)

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
Fridrik 2016 Randomised controlled trial	<p>N = 88 pts without pre-existing cardiac risk factors</p> <ul style="list-style-type: none"> · Median age (range): A: 65 years (18 – 81 years) B: 65 years (22 – 84 years) · Stage: III/IV: A: 47.5%, B: 46.2% <p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Aged 18 years and above · Histologically confirmed, CD20 positive, diffuse large B-cell lymphoma 	<p>A: R-COMP with NPL doxorubicin</p> <p>B: R-CHOP</p>	<ul style="list-style-type: none"> · OS · PFS · EFS · Response · Safety · Cardiotoxicity 	<p>OS, PFS, EFS:</p> <p><i>“no significant difference was noted in event-free survival, progression-free survival, or overall survival”</i></p> <p>Overall response:</p> <p>A: 97.5%</p> <p>B: 82%</p> <p>Non-cardiac toxicities:</p> <p>A: n = 26 SAEs</p> <p>B: n = 40 SAEs</p> <p>p = 0.029</p> <p>Cardiotoxicity:</p> <p>Mean LVEF:</p>	<p>Study Duration: 12/2007 – 07/2012</p> <p>Median follow-up:</p> <p>A: 44.6 months (10.1 – 64.8 months)</p> <p>B: 36.2 months (6.5 – 62.4 months)</p> <p>ITT: Yes</p> <p>Randomisation: Yes</p> <p>Blinding: NR</p> <p>Funding: Cephalon</p> <p>Other limitations: none</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> · Measurable disease according to international criteria · Male or female · Written informed consent <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Myocardial infarction within 6 months prior to study entry · Cardiac insufficiency NYHA grade 3 or 4 · Previous treatment with chemotherapy or radiotherapy · CNS involvement of the disease · positive for HIV · WHO Performance Index 3 or 4 · Secondary malignoma · Concurrent disease that prohibits chemotherapy 			<p>A: 63.31% (95% CI: 62.37% - 64.24%)</p> <p>B: 62.25% (95% CI: 61.03% - 63.47%)</p> <p>p = 0.167</p> <p>LVEF <50%:</p> <p>A: n = 10, 4.6%</p> <p>B: n = 31, 5.8%</p> <p>p < 0.001</p> <p>Median NT-proBNP:</p> <p>A: 79 pg/ml</p> <p>B: 147 pg/ml</p> <p>p = 0.01</p> <p>NT-proBNP <400 pg/ml:</p> <p>A: n = 36, 90%</p> <p>B: n = 24, 66.7%</p> <p>p = 0.013</p> <p>Long-term results for pts without relapse/further treatment after cycle 6 (not part of initial protocol, data incomplete):</p> <p>Mean LVEF:</p> <p>A: 56.7% (95% CI: 53% - 60%)</p>	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> · Known hypersensitivity towards the study interventions or their constituents · Neutropenia or thrombopenia 			<p>B: 57.8% (95% CI: 35% - 64%)</p> <p>Median NT-proBNP:</p> <p>A: 187.3 pg/ml (95% CI: 50 pg/ml – 634 pg/ml)</p> <p>B: 566.6 pg/ml (95% CI: 117 pg/ml – 2086 pg/ml)</p> <p>Clinical signs of heart failure (end of treatment):</p> <p>A: n = 7, 17.5%</p> <p>B: n = 12, 30.8%</p> <p>p = 0.6</p>	
Sancho 2021 Randomised controlled trial	<p>N = 90 pts without pre-existing cardiac risk factors</p> <ul style="list-style-type: none"> · Median age (range): 74 years (60 – 86 years) · Stage: III/IV: 79% <p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · ≥60 years old · Normal cardiac function (baseline LVEF ≥55%) 	<p>A: R-COMP with NPL doxorubicin</p> <p>B: R-CHOP</p>	<ul style="list-style-type: none"> · OS · PFS · EFS · Safety · Cardiotoxicity 	<p>2-year OS:</p> <p>A: 73% (95% CI: 60% - 86%)</p> <p>B: 75% (95% CI: 62% - 88%)</p> <p>p = 0.751</p> <p>2-year PFS:</p> <p>A: 62% (95% CI: 48% - 76%)</p> <p>B: 59% (95% CI: 44% - 74%)</p> <p>p = 0.505</p> <p>2-year EFS:</p>	<p>Study Duration: 10/2013 – 02/2016</p> <p>Median follow-up: 42 months (2.1 – 61.2 months)</p> <p>ITT: Yes</p> <p>Randomisation: Yes</p> <p>Blinding: NR</p> <p>Funding: TEVA Pharmaceuticals</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> · Newly diagnosed non-localised DLBCL or grade 3b FL · At least one measurable lesion · ECOG performance status 0-2 · Adequate haematological, renal, and hepatic parameters <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Localised lymphoma · History of transformed lymphoma · CNS involvement · Positivity for hepatitis B or C viruses or HIV · Clinically significant cardiovascular disease 			<p>A: 62% (95% CI: 48% - 76%)</p> <p>B: 46% (95% CI: 31% - 61%)</p> <p>p = 0.083</p> <p>Safety:</p> <p>Non-haematological AEs (grade ≥3):</p> <p>A: 16%</p> <p>B: 11%</p> <p>Haematological AEs (grade ≥3):</p> <p>Neutropenia: A: 29%, B: 49%</p> <p>Anemia: A: 7%, B: 7%</p> <p>Thrombocytopenia: A: 9%, B: 9%</p> <p>Cardiotoxicity:</p> <p>LVEF <55% at the end of treatment:</p> <p>1 month: A: 7%, B: 11%, p = 0.697</p> <p>4 months: A: 6%, B: 10%, p = 0.667</p> <p>12 months: A: 7%, B: 8%, p = 1</p> <p>Median LVEF at the end of treatment:</p> <p>1 month:</p> <p>A: 63.9% (95% CI: 49% - 74%)</p> <p>B: 61% (95% CI: 41% - 84.6%)</p>	<p>Other limitations:</p> <p>none</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
				<p>p = 0.820</p> <p>4 months:</p> <p>A: 63.7% (95% CI: 53.3% - 80%)</p> <p>B: 61% (95% CI: 41% - 76%)</p> <p>p = 0.129</p> <p>12 months:</p> <p>A: 60.5% (95% CI: 43.2% - 84%)</p> <p>B: 65% (95% CI: 52% - 80%)</p> <p>p = 0.091</p>	
Mian 2014 Retrospective cohort study	<p>N = 364 pts with DLBCL</p> <p>A: n = 146 pts (71% with cardiovascular comorbidities)</p> <p>B: n = 218 pts (40% with cardiovascular comorbidities)</p> <p>· Median age (range):</p> <p>A: 76 years (25 - 92 years)</p> <p>B: 63 years (18 - 90 years)</p> <p>· Stage: III/IV:</p> <p>A: 62%</p>	<p>A: R-COMP (with NPL doxorubicin)</p> <p>B: R-CHOP</p> <p>(C: R-CHOP, historical comparison group)</p>	<ul style="list-style-type: none"> · OS · PFS · Response · Relapse · Safety 	<p>OS:</p> <p>p = 0.829</p> <p>Multivariate analysis:</p> <p>B vs. A: HR 1.0 (95% CI: 0.7 - 1.6), p = 0.895</p> <p>PFS:</p> <p>p = 0.632</p> <p>Multivariate analysis:</p> <p>B vs. A: HR 1.1 (95% CI: 0.8 - 1.5), p = 0.66</p> <p>Response:</p>	<p>Study Duration: NR</p> <p>Median follow-up (range):</p> <p>A: 1.5 years (1 month - 7 years)</p> <p>B: 3.3 years (1 month - 12 years)</p> <p>ITT: Yes</p> <p>Randomisation: NA</p> <p>Blinding: NA</p> <p>Funding: NR</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	B: 56% Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> · Pts with DLBCL · Underwent either R-CHOP or R-COMP · With or without radiotherapy as first-line treatment Exclusion criteria: NR			CR: A: 62%, B: 72%, $p = 0.066$ Relapse: A: 26% B: 21% $p = 0.326$ Relapse-free survival: $p = 0.16$ Safety: Cardiotoxicity: A: 8%, C: 8% Grade ≥ 3 infections: A: 29%, C: 12% Febrile neutropenia: A: 16%, C: 2%	Other limitations: none

2.52. Bewertung der Evidenz: Patient*innen mit Kontraindikation gegen Anthrazykline (liposomales Doxorubicin)

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 6.31: Bei Kontraindikationen gegen konventionelle Anthrazykline kann alternativ liposomales Doxorubicin in die Erstlinientherapie integriert werden.

Literaturreferenzen: [46], [47], [48]

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	2 RCTs, 1 retrospective cohort study	OS		/	-1 (low number of pts with cardiac risk factors)	/	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate
High	2 RCTs, 1 retrospective cohort study	PFS	-1 (no blinding)	/	-1 (low number of pts with cardiac risk factors)	/	/	⊕⊕⊕⊖ Low
High	2 RCTs	EFS	-1 (no blinding)	/	-1 (only pts without cardiac risk factors)	-1 (small number of pts)	/	⊕⊕⊕⊖ Very low
High	1 RCT, 1 retrospective cohort study	Response	-1 (no blinding)	/	-1 (low number of pts with cardiac risk factors)	/	/	⊕⊕⊕⊖ Low

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	2 RCTs, 1 retrospective cohort study	Safety (AEs, SAEs, non-cardiac toxicities, cardiac toxicities)	-1 (no blinding)	/	-1 (low number of pts with cardiac risk factors)	/	/	⊕⊕⊖⊖ Low
Low	1 retrospective cohort study	Relapse	-1 (no blinding)	/	-1 (only 40-70% of pts with cardiac risk factors)	/	/	⊕⊖⊖⊖ Very low

2.53. CAR T-Zelltherapie

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 8.6: Hochdosis-fähige Patient*innen mit frühem Rezidiv sollten eine gegen CD19 gerichtete CAR T-Zelltherapie mit Axicabtagen Ciloleucel oder Lisocabtagen Maraleucel erhalten.

CAVE: Die EMA Zulassung für Lisocabtagen Maraleucel steht noch aus (Stand Q3/2022).

Literaturreferenzen: [63], [64]

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
Locke 2021 ZUMA-7 trial Randomised controlled trial	<p>N= 359 pts with large B-cell lymphoma (69% DLBCL)</p> <ul style="list-style-type: none"> · Median age (range): 59 years (21 – 81) · Stage: I/II: 21%, III/IV: 79% <p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · ≥18 years old · Histologically confirmed large B-cell lymphoma · Refractory in first-line treatment or relapsed from complete remission · Relapsed ≤12 months after completion of first-line therapy (incl. Anti-CD20 monoclonal antibody and anthracycline-containing regimen) <p>Exclusion criteria:</p>	<p>A: Axicabtagene ciloleucel treatment strategy</p> <p>B: Standard care</p>	<ul style="list-style-type: none"> · OS · PFS · EFS · safety 	<p>OS:</p> <p>A vs. B: HR 0.73 (95% CI: 0.53 – 1.01)</p> <p>Median OS (months):</p> <p>A: not reached (95% CI: 28.3 – could not be estimated)</p> <p>B: 35.1 (95% CI: 18.5 – could not be estimated)</p> <p>PFS:</p> <p>A vs. B: HR 0.49 (95% CI: 0.37 – 0.65)</p> <p>Median PFS (months):</p> <p>A: 14.7 (95% CI: 5.4 – could not be estimated)</p>	<ul style="list-style-type: none"> · Study Duration: 01/2018 – 10/2019 · Median follow-up/data cutoff: 24.9 months · ITT: NR · Randomisation: yes · Blinding: blinded assessment of EFS, otherwise NR · Funding: Kite · Other limitations: none

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	· NR			B: 3.7 (95% CI: 2.9 – 5.3) EFS: A vs. B: HR 0.4 (95% CI: 0.31 – 0.51), p < 0.001 Median EFS (months): A: 8.3 (95% CI: 4.5 – 15.8) B: 2.0 (95% CI: 1.6 – 2.8) Safety: AE ≥grade 3: A: 91%, B: 83% most common: neutropenia: A: 69%, B: 41% SAE any grade: A: 50%, B: 46% cytokine release syndrome: A: 92% (≥grade 3: 6%)	
Kamdar 2022 TRANSFORM trial	N= 184 pts with large B-cell lymphoma A: n = 92 pts (65% DLBCL) B: n = 92 pts (62% DLBCL) · Median age (range):	A: Lisocabtagene maraleucel treatment strategy B: Standard care	· OS · PFS · EFS	Median OS (months): A: not reached (95% CI: 15.8 – not reached)	· Study Duration: since 10/2018 · Median follow-up/data cutoff (IQR): 6.2 months (4.4 – 11.5)

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
Randomised controlled trial	<p>A: 60 years (20 - 74 years) B: 58 years (26 - 75 years)</p> <ul style="list-style-type: none"> · Stage: NR <p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Adult patients ≤75 years · Eligible for ASCT · Large B-cell lymphoma · Refractory or relapsed ≤12 months after first-line therapy · ECOG ≤1 · Adequate organ function <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Prior gene or anti-CD19 targeted therapy · Active infection · Planned to undergo allogeneic stem cell transplantation · Primary cutaneous large B-cell lymphoma, EBV positive DLBCL, Burkitt lymphoma, transformation from chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma 	(cross-over from B to A allowed)	<ul style="list-style-type: none"> · complete response · safety 	<p>B: 16.4 (95% CI: 11.0 – not reached)</p> <p>p = 0.026</p> <p>OS at 12 months</p> <p>A: 79.1% (95% CI: 67.1 – 91.1%) B: 64.2% (95% CI: 50.5 – 77.9%)</p> <p>Median PFS (months):</p> <p>A: 14.8 (95% CI: 6.6 – not reached) B: 5.7 (95% CI: 3.9 – 9.4)</p> <p>p = 0.0001</p> <p>PFS at 12 months:</p> <p>A: 52.3% (95% CI: 36.7 – 67.9%) B: 33.9% (95% CI: 20.1 – 47.7%)</p> <p>Median EFS (months)</p> <p>A: 10.1 (95% CI: 6.1 – not reached) B: 2.3 (95% CI: 2.2 – 4.3)</p> <p>p < 0.0001</p>	<ul style="list-style-type: none"> · ITT: yes, for survival outcomes · Randomisation: yes · Blinding: yes, for outcome assessment · Funding: Celgene · Other limitations: none

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> Subjects with prior history of malignancies other than R/R NHL Treatment with any prior gene therapy product History of cardiovascular conditions within the past 6 months prior History or presence of clinically relevant CNS pathology Pregnant or nursing (lactating) women 			<p>EFS at 12 months:</p> <p>A: 44.5% (95% CI: 29.4 – 59.6%)</p> <p>B: 23.7% (95% CI: 13.4 – 34.1%)</p> <p>Complete response:</p> <p>A: 66% (95% CI: 55.7% - 75.8%)</p> <p>B: 39% (95% CI: 29.1% - 49.9%)</p> <p>p < 0.0001</p> <p>Safety:</p> <p>Any AE ≥ grade 3: A: 92%, B: 87%</p> <p>Serious AE ≥ grade 3: A: 34%, B: 43%</p> <p>Death due to AE grade ≥3: A: 1%, B: 2%</p> <p>most common AEs grade ≥3:</p> <p>neutropenia: A: 80%, B: 51%</p> <p>anaemia: A: 49%, B: 49%</p>	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
				thrombocytopenia: A: 49%, B: 64%	

2.54. Bewertung der Evidenz: CAR T-Zelltherapie

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 8.6: Hochdosis-fähige Patient*innen mit frühem Rezidiv sollten eine gegen CD19 gerichtete CAR T-Zelltherapie mit Axicabtagen Ciloleucel oder Lisocabtagen Maraleucel erhalten.

CAVE: Die EMA Zulassung für Lisocabtagen Maraleucel steht noch aus (Stand Q3/2022).

Literaturreferenzen: [\[63\]](#), [\[64\]](#)

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	2 RCTs	OS	-1 (potentially carryover due to cross-over design)	/	-1 (less than 80% DLBCL pts in all RCTs)	/	/	⊕⊕⊕⊖ Low
High	2 RCTs	PFS	-1 (potentially carryover due to cross-over)	/	-1 (less than 80% DLBCL pts in all RCTs)	/	/	⊕⊕⊕⊖ Low
High	2 RCTs	EFS	-1 (potentially carryover due to cross-over)	/	-1 (less than 80% DLBCL pts in all RCTs)	/	/	⊕⊕⊕⊖ Low
High	1 RCT	response	-1 (potentially carryover due to cross-over)	/	-1 (less than 80% DLBCL pts in RCT)	/	/	⊕⊕⊕⊖ Low

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	2 RCTs	safety	/	/	-1 (less than 80% DLBCL pts in all RCTs)	/	/	⊕⊕⊕⊖Moderate

2.55. Hochdosisfähige Patient*innen im Spätrezidiv

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 8.7: Hochdosisfähige Patient*innen sollten im Spätrezidiv eine intensive platinhaltige Induktionstherapie in Kombination mit dem CD-20 Antikörper Rituximab (z.B. R-GDP, R-DHAP, R-ICE) erhalten.

Literaturreferenzen: [19], [20], [21]

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
Gisselbrecht 2009 Planned interim analysis of ongoing RCT (CORAL study)	N = 396 pts with DLBCL <ul style="list-style-type: none"> · Median age: 55 years · Stage: III-IV: 60.6% <p>CORAL study (from ClinicalTrials.gov):</p> <p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · First relapse or refractory after first line therapy · Aged 18-65 years · Eligible for transplant <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Burkitt, mantle-cell, t-cell lymphoma, CD20- 	First randomization: A1: rituximab (R) + DHAP B1: R-ICE Responding patients received HDT (BEAM) and ASCT Second randomization: A2: observational group B2: maintenance with rituximab (injection every 2months for 1 year)	·OS ·EFS ·AEs ·response	ITT analysis: ·3-yrs OS (A1 vs. B1): 51% vs. 47% (p = 0.5) ·3-yrs EFS (A1 vs. B1): 35% vs. 26% (p = 0.6) · Affecting EFS: prior treatment with R: 21% vs. 47% (p < 0.0001) Toxicities (AEs): A1: 120 SAEs B1: 90 SAEs 14 deaths (group NR) <i>“Longer follow up is necessary to evaluate the second randomization”</i> Overall response: 63%	Study Duration: since 2003 (ongoing) Follow-up: NR ITT: yes, for OS, EFS, toxicities Randomisation: yes, but method or allocation concealment NR Blinding: NR Funding: NR Other limitations: none

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> · Documented infection with HIV or HBV · CNS or meningeal involvement by lymphoma · Prior transplantation · Contra-indication to any drug in chemotherapy regimens · Treatment with any investigational drug within 30 days before/during study · Any serious active disease, co-morbid condition, poor renal function · pregnancy 			<p>A1: 62.8% (95% CI: 55% - 69%)</p> <p>B1: 63.5% (95% CI: 56% - 70%)</p> <p>Complete remission: 38%</p> <p>Affecting response rate: prior exposure to R: 51% vs. 83% (p < 0.0001)</p>	
Crump 2014 Randomized controlled trial	<p>N= 619 pts with relapsed/refractory aggressive lymphomas (71% DLBCL)</p> <ul style="list-style-type: none"> · Median age: 55 years · Stage: III-IV: A: 70%, B: 68% · <p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · 18 years or older 	<p>A: GDP (pts with B-cell lymphoma also received rituximab (R))</p> <p>B: DHAP (pts with B-cell lymphoma also received R)</p> <ul style="list-style-type: none"> · Responding patients proceeded 	<ul style="list-style-type: none"> · OS · EFS · Treatment toxicity/AEs · QoL · Response · Transplantation rate 	<p>4-yrs OS (A vs. B): HR 1.03 (0.83 - 1.28, p = 0.78)</p> <p>4-yrs EFS (A vs. B): HR 0.99 (0.82 - 1.21, p = 0.95)</p> <p>Grade 3 or 4 AEs (A vs. B): 47% vs. 61% (p < 0.001)</p> <p>QoL (FACT-Total scores):</p>	<p>Study Duration: August 2003 - November 2011</p> <p>Median follow-up: 53 months</p> <p>ITT: yes, for response and stem cell mobilization</p> <p>Randomisation: yes</p> <p>Blinding: NR</p> <p>Funding: Roche Canada</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> · Aggressive-histology lymphoma according to WHO classification · Histologic diagnosis documented by biopsy before initial therapy · DLBCL, peripheral T-cell lymphoma, anaplastic large-cell lymphoma: received previous treatment with one anthracycline-containing chemotherapy regimen · <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · NR 	to stem-cell collection and ASCT		<ul style="list-style-type: none"> ·less deterioration among pts allocated to GDP ·significant differences observed: end of first cycle of treatment, midpoint of cycle 2 ·midpoint of cycle 2: improved clinically meaningful change score A vs. B: 18% vs. 11% worse clinically meaningful change score: A vs. B: 33% vs. 41%, p = 0.04 ITT: ·Response rate after 2 cycles: A 45.1%, B 44.1% (p = 0.84) ·Successful stem cell mobilization: A 87.9%, B: 82.2% (p = 0.14) Transplantation rates: A: 52.1%, B: 49,3%, p = 0.44 	Other limitations: none

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
Van Imhoff 2017 Randomized controlled trial	<p>N = 447 pts in first relapse or non-responding to first-line treatment (n = 416 DLBCL)</p> <ul style="list-style-type: none"> · Median age: 57 years · Stage: III-IV: 63% <p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · 18 years or older · Histologically confirmed CD20+ DLBCL, follicular lymphoma grade 3b · First relapse or non-responding to first-line treatment · Eligible for salvage treatment and ASCT · Minimum first-line treatment: 6+ cycles of R-CHOP or 3+ cycles of R-CHOP with radiotherapy · FDG-PET positive measurable disease at entry · ECOG status 0 - 2 <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · NR/recorded elsewhere 	<p>A: Rituximab + DHAP (R-DHAP)</p> <p>B: Ofatumumab + DHAP (O-DHAP)</p>	<ul style="list-style-type: none"> · OS · PFS · EFS · AEs · Transplantation rates 	<p>ITT (n = 445):</p> <p>2-year OS: HR 0.9 (95% CI: 0.7 - 1.5, p = 0.38)</p> <p>Median OS: A 13.2 months, B 13.9 months</p> <p>2-year PFS: HR 1.12 (95% CI: 0.89 - 1.42, p = 0.33)</p> <p>2-year EFS: HR 1.10 (95% CI: 0.9 - 1.36, p = 0.35)</p> <p>Pts who underwent ASCT (n = 156):</p> <p>2-year OS: HR 0.84 (95% CI: 0.47 - 1.51, p = 0.57)</p> <p>2-year PFS: HR 1.07 (95% CI: 0.67 - 1.72, p = 0.77)</p> <p>Completion of ASCT: A 37%, B 33%, OR 0.84 (95% CI: 0.56 - 1.27, p = 0.45)</p> <p>AEs:</p> <p><i>“the majority of pts in both treatment groups reported at least one grade ≥3 adverse event”</i></p>	<p>Study Duration: March 2010 - December 2013</p> <p>Median follow-up: 10.9 months (discontinued, because approx. 88% of expected PFS events + 80% of expected deaths had already occurred)</p> <p>ITT: yes</p> <p>Randomisation: yes</p> <p>Blinding: NR</p> <p>Funding: GlaxoSmithKline, Genmab A/S, Novartis AG</p> <p>Other limitations: none</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
				<ul style="list-style-type: none"> · Grade 4 thrombocytopenia: A 35%, B 35% · Grade 4 neutropenia: A 26%, B 22%) · 52% (n = 233) had one or more SAE, incidence similar between treatment arms ASCT completed: · A: n = 83, 37% · B: n = 74, 33% 	

2.56. Bewertung der Evidenz: Hochdosisfähige Patient*innen im Spätrezidiv

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 8.7: Hochdosisfähige Patient*innen sollten im Spätrezidiv eine intensive platinhaltige Induktionstherapie in Kombination mit dem CD-20 Antikörper Rituximab (z.B. R-GDP, R-DHAP, R-ICE) erhalten.

Literaturreferenzen: [19], [20], [21]

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	3 RCTs	Overall survival	/	/	-1 (studies compare different treatments, not necessarily R vs. no R)	/	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate
High	3 RCTs	Progression-free/event-free survival	-1 (no blinding)	/	-1 (studies compare different treatments, not necessarily R vs. no R)	/	/	⊕⊕⊖⊖ Low
High	3 RCTs	Adverse events	-1 (no blinding)	/	-1 (studies compare different treatments, not necessarily R vs. no R, AEs not specified in 1 study)	/	/	⊕⊕⊖⊖ Low

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	1 RCT	Quality of life	-1 (no blinding possible)	/	-1 (studies compare different treatments, not necessarily R vs. no R)	/	/	⊕⊕⊖⊖ Low
High	2 RCTs	Response	-1 (no blinding)	/	-1 (studies compare different treatments, not necessarily R vs. no R)	/	/	⊕⊕⊖⊖ Low
High	2 RCTs	Transplantation rates	-1 (no CI in one of 2 studies)	/	-1 (studies compare different treatments, not necessarily R vs. no R)	/	/	⊕⊕⊖⊖ Low

2.57. Nicht-hochdosisfähige Patient*innen (PolaBR)

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 8.9: Für Patient*innen, die sich nicht für eine Hochdosischemotherapie eignen, soll zur Remissionsinduktion eine Therapie mit

- weniger intensivem Immunchemotherapieprotokoll (z.B. R-GemOx) oder
- Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab oder
- Tafasitamab und Lenalidomid

angeboten werden.

Literaturreferenzen: [22]; [68]

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
GO29365 (Daten aus Nutzenbewertung für Orphan Drugs, Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin 2020) Gemischtes Design	<p>Phase Ib (Dosisfindung, A vs. C): A: n = 6 pts, C: n = 6 pts</p> <p>Phase II (A vs. B): A: n = 40 pts, B: n = 40 pts</p> <p>Phase II (Expansion, nicht kontrolliert): C: n = 21 pts</p> <p>· Medianes Alter (min – max): A: 67.0 Jahre (33 – 86 Jahre) B: 71.0 Jahre (30 – 84 Jahre)</p> <p>· Stadium bei Studieneinschluss: A: I/II 15%, III/IV 85% B: I/II 10%, III/IV 90%</p>	<p>bendamustine, zwei Mal pro Zyklus</p> <p>A: Pola-BR (randomisiert)</p> <p>Zusätzlich: <i>rituximab</i>, polatuzumab vedotin IV 1.8mg/kg</p> <p>B: BR (randomisiert)</p> <p>2</p>	<p>· OS</p> <p>· Sicherheit</p>	<p>Datenschnitt 11.10.2018 (90 Tage)</p> <p>Medianes OS (min – max): A: 12.4 Monate (9.0 – 28.0 Monate) B: 4.7 Monate (3.7 – 8.3 Monate)</p> <p>stratifizierte HR (Stratifizierung: Dauer des Ansprechens auf die letzte vorangegangene Therapie ≤12 vs. >12 Monate): A vs. B: HR 0.40 (95% CI: 0.23 – 0.7), p = 0.0011</p> <p>Sicherheit (Population n = 78, A: n = 39, B: n = 39)</p>	<p>Studiendauer: 2014 - 2021</p> <p>Medianes follow-up: 22.3 Monate</p> <p>ITT: Ja, für Mortalität</p> <p>Randomisierung: Ja, für A vs. B</p> <p>Verblindung: keine</p> <p>Finanzierung: NR</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<p>Wichtigste Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Histologisch bestätigte DLBCL · Mind. eine vorherige Therapie für DLBCL, Patient*in hat Rezidiv/Refraktärität entwickelt, kommt nicht für HSCT in Frage · Personen, für die Zweit-/Drittlinie oder höher nicht in Frage kam: <ul style="list-style-type: none"> - progressive Erkrankung/kein Ansprechen, <6 Monate nach Beginn der Ersttherapie - Krankheitsrezidiv nach anfänglichem Ansprechen, ≥6 Monate nach Beginn der Ersttherapie · Zuvor Bendamustin erhalten: Ansprechdauer >1 Jahr · Mind. zweidimensional messbare Läsion auf Bildgebungsscan, ≥1.5cm in ihrer längsten Dimension · Lebenserwartung mind. 24 Wochen · ECOG PS 0, 1 oder 2 	<p>(C: Pola-BG (nicht kontrolliert)</p> <p>Zusätzlich: <i>obinutuzumab</i> IV 1000 mg, polatuzumab vedotin IV 1.8mg/kg)</p>		<p>Personen mit mind. 1 UE: A: 100%, B: 97.4%</p> <p>HR 0.7 (95% CI: 0.43 – 1.14), p = 0.1483</p> <p>UE Grad 3: A: 76.9%, B: 69.2%</p> <p>HR 0.83 (95% CI: 0.48 – 1.43), p = 0.5037)</p> <p>UE Grad 4: A: 56.4%, B: 43.6%</p> <p>HR 0.99 (95% CI: 0.52 – 1.89), p = 0.9699</p> <p>UE Grad 5: A: 23.1%, B: 25.6%</p> <p>HR 0.77 (95% CI: 0.29 – 2.05), p = 0.6062</p> <p>Personen mit mind. 1 SUE: A: 66.7%, B: 61.5%</p> <p>HR 0.62 (95% CI: 0.35 – 1.11), p = 0.1021</p> <p>prä-spezifizierte UE von besonderem Interesse</p> <p>Neutropenie (inkl. febrile Neutropenie):</p> <p>A: 64.1%, B: 53.8%, HR 0.95 (95% CI: 0.53 – 1.74), p = 0.8797</p>	<p>Andere Limitationen: keine</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> · Adäquate hämatologische Funktion <p>Wichtigste Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Vorgeschichte schwerer allergischer oder anaphylaktischer Reaktionen auf humanisierte/murine MAbs oder bekannte Empfindlichkeit/Allergien gegen murine Produkte · Kontraindikation für Bendamustin, Rituximab, Obinutuzumab · Empfindlichkeit gegenüber Mannit · Vorheriger Gebrauch eines MAb, Radioimmunkonjugats oder ADC innerhalb von 5 Halbwertszeiten/4 Wochen · Anwendung von Kortikosteroiden >30mg/Tag Prednison oder gleichwertige Präparate für andere Zwecke als Kontrolle der Lymphomsymptome · Abschluss der autologen SCT innerhalb von 100 Tagen 			<p>Periphere Neutropenie: A: 43.6%, B: 7.7%, HR 5.52 (95% CI: 1.61 – 18.86, p = 0.0022)</p> <p>Infektionen: A: 53.8%, B: 51.3%, HR 0.58 (95% CI: 0.30 – 1.12), p = 0.0986</p> <p>Hepatische Toxizität A: 17.9%, B: 10.3%, HR 1.21 (95% CI: 0.34 – 4.33), p = 0.7666</p> <p>Genotoxizität/Karzinogenität: A: 2.6%, B: 5.1%, HR 0.18 (95% CI: 0.02 – 2.01), p = 0.1184</p> <p>Infusionsbedingte Reaktionen: A: 33.3%, B: 23.1%, HR 1.31 (95% CI: 0.55 – 3.10), p = 0.5455</p> <p>Gastrointestinale Toxizität A: 82.1%, B: 66.7%, HR 1.10 (95% CI: 0.65 – 1.86), p = 0.7258</p> <p>Kardiale Toxizität und Arrhythmien: A: 0%, B: 12.8%, HR < 0.01 (95% CI: 0.00 – nicht angegeben), p = 0.0137</p> <p>Fatigue und Asthenie</p>	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> · Eignung für autologe SCT · Vorherige allogene SCT · Geschichte einer Transformation der Indolenzkrankheit in DLBCL · Primäres oder sekundäres Lymphom des ZNS · Aktueller Grad >1 PN · Abnormale Laborwerte 			<p>A: 46.2%, B: 48.7%, HR 0.71 (95% CI: 0.37 - 1.36), p = 0.2944</p> <p>Anämie</p> <p>A: 53.8%, B: 25,6%, HR 1.81 (95% CI: 0.85 - 3.86), p = 0.1203</p> <p>Thrombozytopenie</p> <p>A: 51.3%, B: 33.3%, HR 1.31 (95% CI: 0.65 - 2.64), p = 0.4524</p> <p>Renale Toxizität:</p> <p>A: 10.3%, B: 12.8%, HR 0.44 (95% CI: 0.10 - 1.87), β = 0.2543</p> <p>Pulmonale Toxizität:</p> <p>A: 5.1%, B: 2.6%, HR 1.50 (95% CI: 0.14 - 16.51), p = 0.7401</p> <p>Gelenkschmerz, Arthralgie, Skelettschmerz:</p> <p>A: 15.4%, B: 2.6%, HR 5.17 (95% CI: 0.62 - 43.13), p = 0.0903</p>	
<p>Sehn 2022 (in addition to Sehn 2020)</p> <p>Mixed design (run-in phase followed by 1</p>	<p>Phase Ib: C vs. A: n = 12 pts</p> <p>Phase II:</p> <p>C: n = 20 pts</p> <p>A + B: n = 80 pts</p>	<p>bendamustine, twice per cycle</p> <p>A: Pola-BR (randomized)</p>	<ul style="list-style-type: none"> · OS · PFS · Safety, tolerability 	<p>Median OS:</p> <p>A: 12.4 months (95% CI: 9.0 - 32.0)</p> <p>B: 4.7 months (95% CI: 3.7 - 8.3)</p> <p>C: 10.8 months (95% CI: 5.8 - 33.8)</p>	<p>Study Duration: 2014 - 2019</p> <p>Median follow-up: 48.9 months</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
cohort and 2 randomly assigned groups)	<p>Expansion cohort (A): n = 106 pts</p> <ul style="list-style-type: none"> · Median age (range): A: 67 years (33 – 86 years) B: 71 years (30 – 84 years) C: 66 years (26 – 86 years) <ul style="list-style-type: none"> · Stage III/IV: A: 85.0% B: 90.0% C: 85.2% <p>Reported inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · 18 years and older · Biopsy confirmed DLBCL · After ≥1 prior line of therapy · ECOG status of 0-2 · Grade ≤1 peripheral neuropathy · Considered transplantation ineligible <p>Reported exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · NR 	<p>Additionally: <i>rituximab</i> IV 375mg/m², polatuzumab vedotin IV 1.8mg/kg</p> <p>B: BR (randomized)</p> <p>Additionally: <i>rituximab</i> IV 375mg/m² (C: Pola-BG (cohort))</p> <p>Additionally: obinutuzumab IV 1000mg, polatuzumab vedotin IV 1.8mg/kg)</p>	<ul style="list-style-type: none"> · Objective response rate 	<p>OS A vs. B: HR 0.42 (95% CI: 0.24 – 0.75, p = 0.002)</p> <p>Median PFS:</p> <p>IRC assessed:</p> <p>A: 9.2 months (95% CI: 6.0 – 13.9)</p> <p>B: 3.7 months (95% CI: 2.1 – 4.5)</p> <p>C: 6.3 months (95% CI: 3.5 – 30.4)</p> <p>PFS A vs. B: HR 0.36 (95% CI: 0.2 – 0.57, p < 0.001)</p> <p>INV assessed:</p> <p>C: 5.4 months (95% CI: 2.8 – 30.4)</p> <p>A: 7.6 months (95% CI: 6.0 – 17.0)</p> <p>B: 2.0 months (95% CI: 1.5 – 3.7)</p> <p>PFS A vs. B: HR 0.34 (95% CI: 0.2 – 0.57, p < 0.001)</p> <p>Safety:</p> <p>Treatment delivery + AEs were similar in phase Ib A + B and in phase II B</p> <p>most common AEs grades 3-4 (A, B):</p> <p>Anemia (12.6%, 17.9%)</p> <p>Neutropenia (32.5%, 33.3%)</p>	<p>ITT: no</p> <p>Randomisation: yes, for A and B</p> <p>Blinding: none (open label)</p> <p>Funding: F.Hoffmann-La Roche</p> <p>Other limitations: none</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
				<p>Thrombocytopenia (20.5%, 23.1%)</p> <p>Lymphopenia (12.8%, 0%)</p> <p>Febrile neutropenia (10.3%, 12.8%)</p> <p>Peripheral neuropathy (31.1%, 7.7% all grades; 2.0%, 0% Grade 3/4)</p> <p>Infections (21.9%, 20.5%)</p> <p>Fatal AEs: A: 9 pts, B: 11 pts (infections as most common cause, 4pts in each group)</p> <p>Objective response:</p> <p>Independent review committee (IRC) assessed:</p> <p>A: 45%</p> <p>B: 17.5%</p> <p>C: 40.7%</p> <p>Investigator (INV) assessed:</p> <p>A: 47.5%</p> <p>B: 17.5%</p> <p>C: 37.0%</p>	

2.58. Bewertung der Evidenz: Nicht-hochdosisfähige Patient*innen (PolaBR)

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 8.9: Für Patient*innen, die sich nicht für eine Hochdosischemotherapie eignen, soll zur Remissionsinduktion eine Therapie mit

- weniger intensivem Immunchemotherapieprotokoll (z.B. R-GemOx) oder
- Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab oder
- Tafasitamab und Lenalidomid

angeboten werden.

Literaturreferenzen: [22]; [68]

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	1 mixed design study	Overall survival	/	/	/	-1 (only one small study with 80 pts)	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate
High	1 mixed design study	Progression-free survival (PFS)	-1 (no blinding)	/	/	-1 (only one small study with 80 pts)	/	⊕⊕⊕⊖ Low
High	1 mixed design study	Safety, tolerability	-1 (no blinding)	/	/	-1 (only one small study with 80 pts)	/	⊕⊕⊕⊖ Low
High	1 mixed design study	Objective response rate	-1 (no measures of certainty given, no blinding)	/	/	-1 (only one small study with 80 pts)	/	⊕⊕⊕⊖ Low

2.59. Nicht-hochdosisfähige Patient*innen (TafaLen)

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 8.9: Für Patient*innen, die sich nicht für eine Hochdosischemotherapie eignen, soll zur Remissionsinduktion eine Therapie mit

- weniger intensivem Immunchemotherapieprotokoll (z.B. R-GemOx) oder
- Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab oder
- Tafasitamab und Lenalidomid

angeboten werden.

Literaturreferenzen: [\[23\]](#), [\[24\]](#)

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
L-MIND Studie (Daten aus Nutzenbewertung für Orphan Drugs, Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin 2020) Kohortenstudie (offene Phase II-Studie)	n = 81 pts mit B-Zell Lymphom · Medianes Alter (min – max): 72 Jahre (41 – 86 Jahre) · Stadium: I/II 24.7%, III/IV 75.4% · Anzahl systemischer DLBCL-Vortherapien zu Studienbeginn: ≥2 50.6% Wichtigste Einschlusskriterien: · Alter >18 Jahre · Histologisch bestätigte Diagnose DLBCL NOS, T-Zell/histozytenreiches großzelliges B-Zell-Lymphom, Epstein-Barr-Viurs positives DLBCL	Tafasitamab (12mg/kg) + Lenalidomid (ab 25mg), 12 Zyklen nach 12 Zyklen: Tafasitamab Monotherapie	· OS · Sicherheit	Datenschnitt 30.10.2020 Gesamtüberleben (Patienten mit zentral bestätigter DLBCL, n = 70) Medianes OS (min-max): 26.4 Monate (14.9 Monate – nicht erreicht) 12 Monate OS: 71.1% (95% CI: 58.5% - 80.5%) 24 Monate OS: 53.7% (95% CI: 40.9% - 65.0%) 36 Monate OS: 44.2% (95% CI: 31.8% - 55.9%)	Studiendauer: März 2016 – voraussichtlich November 2022 Medianes follow-up (min – max): OS 42.7 Monate (36.7 – 47.2 Monate) ITT: NR Randomisierung: NA Verblindung: keine Finanzierung: NR

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<p>älterer Menschen, folliculäres Lymphom Grad 3b, Komposit-Lymphom mit einer DLBCL-Komponente mit anschließendem DLBLC-Rezidiv</p> <ul style="list-style-type: none"> · Frisches Tumorgewebe steht zur Verfügung · Rezidivierende und/oder refraktäre Erkrankung · Mind. eine zweidimensional messbare Krankheitsstelle (größter Querdurchmesser ≥ 1.5cm, <p>Wichtigste Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Jede andere Art eines Lymphoms, einschließlich mediastinales großes B-Zell-Lymphom und Burkitt-Lymphom · Primäres refraktäres DLBCL · Geschichte der „Doppel-/Dreifach-Treffer“-Genetik DLBCL · Innerhalb von 14 Tagen vor Interventionsbeginn: CD20-gerichtete Therapie, Chemotherapie, Strahlentherapie, studienmedikamentöse Krebstherapie, andere 			<p>Sicherheit (Sicherheitspopulation n = 81)</p> <p>Mind. 1 UE: 100%</p> <p>Mind. 1 UE Grad ≥ 3: 77.8%</p> <p>Mind. 1 SUE: 53.1%</p> <p>UE Grad ≥ 3:</p> <p>Erkrankung des Blutes und Lymphsystems: 56.8%</p> <p>Infektionen, parasitäre Erkrankungen: 29.6%</p> <p>Herzerkrankungen: 9.9%</p> <p>Allgemeine Erkrankungen: 8.6%</p> <p>Stoffwechsel, Ernährungsstörungen: 8.6%</p> <p>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: 8.6%</p> <p>Erkrankungen der Haut: 8.6%</p> <p>Skelettmuskulatur-, Bindegewebserkrankungen: 6.2%</p> <p>Gefäßerkrankungen: 6.2%</p> <p>SUE:</p>	<p>Andere Limitationen: keine</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<p>lymphomspezifische Therapie; parenterale antimikrobielle Therapie für aktive, interkurrente Infektionen benötigt</p> <ul style="list-style-type: none"> · Nicht ausreichend von schädlichen toxischen Wirkungen früherer Therapien erholt · Zuvor mit CD19-gerichteter Therapie behandelt · Vorgeschichte von Überempfindlichkeit gegen Verbindungen mit ähnlicher biologischer oder chemischer Zusammensetzung · Innerhalb eines Zeitraums ≤ 3 Monate einer ASZT unterzogen · Frühere allogene Stammzelltransplantation · Tiefe Venenthrombose/-embolie, drohende Thromboembolie, bekannte Thrombophilie, hohes Risiko für thromboembolisches Ereignis · Gleichzeitig andere Krebsbehandlungen oder experimentelle Behandlungen 			<p>Infektionen, parasitäre Erkrankungen: 25.9%</p> <p>Erkrankungen des Nervensystems: 8.6%</p> <p>Erkrankungen des Blutes, Lymphsystems: 7.4%</p> <p>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: 7.4%</p> <p>Herzerkrankungen: 7.4%</p> <p>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen: 7.4%</p> <p>Präspezifizierte UEs von besonderem Interesse:</p> <p>Tumor-Flare-Reaktion: 3.7%</p> <p>Tumorlysesyndrom: 0%</p> <p>Zytokin-Freisetzungssyndrom: 0%</p> <p>Überdosen: 0%</p>	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> · Vorgeschichte von anderen bösartigen Tumoren als DLBCL · ZNS-Lymphom (gegenwärtig oder frühere Anamnese) · Vorgeschichte oder Nachweis einer klinisch bedeutsamen Herz-Kreislauf-, ZNS-, andere systemische Erkrankung · Gastrointestinale Anomalien · Leberfunktionsstörung 				
Salles 2020 Prospective single-arm study	<p>N = 81 pts with r/r DLBCL</p> <ul style="list-style-type: none"> · Median age (range): 72 years (62 – 76 years) · Stage: I/II 25%, III/IV 75% <p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Older than 18 years · Histologically confirmed DLBCL · Relapsed or refractory to at least one, but no more than 3 systemic regimens · At least one anti-CD20 therapy 	<p>Tafasitamab (T) + Lenalidomide (L) (up to 12 28-day-cycles)</p> <p>T monotherapy until disease progression</p> <p>Dosage:</p> <p>T: 12mg/kg over ~2hrs, weekly for cycles 1-3, additional loading dose day 1, every 14 days for cycles 4 onwards</p>	<ul style="list-style-type: none"> · OS · PFS · AEs · Objective response (OR) · Disease control 	<p>OS</p> <ul style="list-style-type: none"> · Median OS: not reached (95% CI: 18.3 months – not reached) · 12 months: 74% (95% CI: 62% - 82%) · 18 months: 64% (95% CI: 51% - 74%) <p>PFS</p> <ul style="list-style-type: none"> · Median PFS: 12.1 months (95% CI: 5.7 – not reached) · 12 months: 50% (95% CI: 38% - 61%) 	<p>Study Duration: January 2016 – November 2017</p> <p>Follow-up (range): 13.2 months (7.3 – 20.4 months)</p> <p>ITT: NR</p> <p>Randomisation: NA</p> <p>Blinding: none (open-label phase 2 trial)</p> <p>Funding: MorphoSys.</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> · Not candidates for high-dose chemotherapy or ASCT · Adequate organ function · ECOG 0-2 · Measurable disease at baseline · /L · /L · Total serum bilirubin concentration <2.5 times upper limit of normal (ULN) · Alanine transaminase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase concentrations up to 3 times ULN · Serum creatinine clearance at least 60mL per min <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Other histological type of lymphoma · History of double-hit/triple-hit DLBCL if already known · Previous treatment with anti-CD19 therapy or immunomodulatory drugs 	<p>L: self-administered capsules, 25mg daily on day 1-21 on each cycle</p>		<ul style="list-style-type: none"> · 18 months: 46% (95% CI: 33% - 57%) <p>AEs:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Treatment-emergend AEs of any grade: all pts · Neutropenia (any grade): 49% · Neutropenia ≥ grade 3: 48% · Most common ≥grade 3: thrombocytopenia, febrile neutropenia, leukopenia, anaemia, pneumonia · Non-haematological: majority grade 1 and 2: diarrhoea most common · SAEs: 51% (pneumonia 6%, febrile neutropenia 6%, pulmonary embolism 4%, bronchitis 2%, atrial fibrillation 2%, congestive cardiac failure 2%) · SAEs suspected to be treatment-related: 19% <p>OR:</p> <ul style="list-style-type: none"> · 60% (95% CI: 48% - 71%) <p>Disease control:</p>	<p>Other limitations: none</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> · Primary refractory DLBCL · History of malignancies other than DLBCL (unless disease free for at least 5 years) · Seropositivity for Hepatitis B, C or HIV · CNS lymphoma involvement · History/evidence of clinically significant cardiovascular, CNS or other systemid disease that would preclude or compromise study participation 			· 74% (95% CI: 63% - 83%)	
Duell 2021 Long-term outcomes of Salles 2020 (prospective single arm study)	N = 81 pts with r/r DLBCL <ul style="list-style-type: none"> · Median age (range): 72 years (62 - 76 years) · Stage: I/II 25%, III/IV 75% Inclusion/exclusion criteria: see Salles 2020	Tafasitamab (T) + Lenalidomide (L) (up to 12 28-day-cycles) T monotherapy until disease progression Dosage: see Salles 2020	<ul style="list-style-type: none"> · OS · PFS · AEs · Objective response (OR) 	At FU ≥35 months: OS: Median OS: 33.5 months (95% CI: 18.3 - not reached) In pts with CR: Median: not reached 18 months: 96.9% (95% CI: 79.8% - 99.6%) 24 months: 90.6% (95% CI: 73.7% - 96.9%)	Study Duration: January 2016 - November 2020 Median follow-up: for OS: 42.7 months, for PFS 33.9 months ITT: NR Randomisation: NA Blinding: none (open-label phase 2 trial)

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
				<p>36 months: 81.3% (95% CI: 62.9% - 91.1%)</p> <p>In pts with PR:</p> <p>Median: 22 months (8.6 - not reached)</p> <p>18 months: 59.8% (95% CI: 28.5% - 81%)</p> <p>24 months: 42.7% (95% CI: 15.9% - 67.5%)</p> <p>36 months: 34.2% (95% CI: 10.7% - 59.8%)</p> <p>Median PFS: 11.6 months (95% CI: 6.3 - 45.7 months)</p> <p>AEs:</p> <ul style="list-style-type: none"> · 42 pts (51.9%) died: 9.9% on-treatment, 42.0% post-treatment · Treatment-emergend AEs consistent in incidence and severity with primary analysis (see Salles 2020) <p>OR: 57.5% (95% CI: 45.9% - 68.5%)</p>	<p>Funding: MorphoSys.</p> <p>Other limitations: none</p>

2.60. Bewertung der Evidenz: Nicht-hochdosisfähige Patient*innen (TafaLen)

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 8.9: Für Patient*innen, die sich nicht für eine Hochdosischemotherapie eignen, soll zur Remissionsinduktion eine Therapie mit

- weniger intensivem Immunchemotherapieprotokoll (z.B. R-GemOx) oder
- Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab oder
- Tafasitamab und Lenalidomid

angeboten werden.

Literaturreferenzen: [\[23\]](#), [\[24\]](#)

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
Low	1 prospective single-arm study	Overall survival	/	/	/	-1 (only one study with small study size of 81 pts)	/	⊕⊕⊕⊕ Very low
Low	1 prospective single-arm study	Progression-free survival	-1 (no blinding, but assessment by independent review committee)	/	/	-1 (only one study with small study size of 81 pts)	/	⊕⊕⊕⊕ Very low
Low	1 prospective single-arm study	Adverse events	/	/	/	-1 (only one study with small study size of 81 pts)	/	⊕⊕⊕⊕ Very low

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
Low	1 prospective single-arm study	Overall response rate	-1 (no blinding, but assessment by independent review committee)	/	/	-1 (only one study with small study size of 81 pts)	/	⊕⊕⊕⊕ Very low
Low	1 prospective single-arm study	Disease control	-1 (no blinding, but assessment by independent review committee)	/	/	-1 (only one study with small study size of 81 pts)	/	⊕⊕⊕⊕ Very low

2.61. Verzicht auf routinemäßige Bildgebung

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 9.5: In der Nachsorge asymptomatischer Patient*innen in kompletter metabolischer Remission sollte außerhalb klinischer Studien auf eine routinemäßige Bildgebung mit CT oder PET/CT verzichtet werden.

Literaturreferenzen: [\[25\]](#), [\[26\]](#), [\[27\]](#), [\[28\]](#), [\[29\]](#), [\[30\]](#)

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
El-Galaly 2015 Retrospective study	<p>N= 1221 pts with DLBCL with CR</p> <ul style="list-style-type: none"> · Median age: 57 years · Stage: III-IV: 50% <p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Pts from Danish and Swedish lymphoma registries with newly diagnosed DLBCL from 2007 to 2012 · age 18 to 65 years · CR after R-CHOP/ CHOEP +- consolidating RT and/or CNS prophylaxis <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Pts with incomplete data 	<p>A: Pts from Danish registry (follow-up incl. routine surveillance imaging (usually CT every 6 months for 2 years))</p> <p>B: Pts from Swedish registry (follow-up excl. routine surveillance imaging unless relapse is clinically suspected)</p>	·OS	<p>·OS (3-year): 92% (A) vs. 91% (B), p=0.7</p> <p>Conclusion of the authors: <i>„Imaging-based follow-up strategy had no impact on survival, [...].“</i></p>	<p>Study Duration: (diagnosis between 2007 and 2012)</p> <p>Follow-up: Median 51 months</p> <p>ITT: NA</p> <p>Randomisation: NA</p> <p>Blinding: NA</p> <p>Funding: NR</p> <p>Other limitations: none</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
Suh 2019 Retrospective study	<p>N= 118 pts with DLBCL in first remission (82 pts in matched cohort: 41 pts with and 41 pts without PET/CT)</p> <ul style="list-style-type: none"> · Median age: 59 years (A), 57 years (B) · Stage: I-IV <p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Pts newly diagnosed with DLBCL between January 2005 and January 2015 · at Seoul National University Hospital (SNUH) and Seoul National University Boramae Medical Center (SNU-BMC) <p>Exclusion criteria: NR</p>	<p>A: surveillance PET/CT</p> <p>B: no surveillance PET/CT</p>	<ul style="list-style-type: none"> ·OS ·RFS (relapse-free survival) ·Sensitivity ·Specifictiy ·Positive predictive value ·Negative predictive value 	<ul style="list-style-type: none"> ·OS (median): „similar between groups“, A vs. B, p=0.542 ·RFS (median): „similar between groups“, A vs. B, p=0.133 ·Sensitivity of PET/CT (recurrence): 1 ·Specificity of PET/CT (recurrence): 0.75 ·Positive predictive value of PET/CT (recurrence): 0.52 ·Negative predictive value: 1 	<p>Study Duration: (diagnosis between January 2005 and January 2015)</p> <p>Follow-up: Median 54 months (A), 32 months (B)</p> <p>ITT: NA</p> <p>Randomisation: NA</p> <p>Blinding: NA</p> <p>Funding: NR</p> <p>Other limitations: none</p>
Huntington 2015 Cost- effectiveness study	<p>Markov Model:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Baseline patient cohort constructed to mirror CORAL study · Pts entered model at 55-years in first complete remission <p>Baseline clinical assumptions:</p>	<p>A: routine clinical follow-up without serial imaging</p> <p>B: routine clinical follow-up + CT scan every 6 months for 2 years</p>	<ul style="list-style-type: none"> ·Survival after 5 years 	<ul style="list-style-type: none"> ·Proportion alive after 5 years: A: 0.826 B: 0.827 C: 0.828 	<p>Model duration: lifetime perspective</p> <p>Follow-up: NA</p> <p>ITT: NA</p> <p>Randomisation: NA</p> <p>Blinding: NA</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> · „baseline model favours surveillance imaging strategies by associating asymptomatic relapse with greater likelihood of lower sAA-IPI and improved survival following autologous stem-cell transplantation“ 	C: routine clinical follow up + PET/CT scan every 6 months for 2 years			Funding: Celgene, Seattle Genetics, MedImmune, Amgen, Humana, Merck, Pfizer, PhRMA, National Pharmaceutical Council Other limitations: none
Cheah 2013 Retrospective cohort study	N= 116 pts with DLBCL in CMR <ul style="list-style-type: none"> · Median age (range): 59 years (16 – 85 years) · Stage: NR Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> · Pts with newly diagnosed DLBCL between 01/2002 – 12/2009 at study centre · Pts had achieved CMR at completion of primary therapy · Underwent at least one surveillance PET/CT scan Exclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> · End of treatment positive for another reason 	PET/CT scans for patients in complete metabolic remission (CMR): <ul style="list-style-type: none"> · Once every 6 months for first 2 years · Annually until 5 years after completion of therapy 	<ul style="list-style-type: none"> · Number of scans needed to detect one relapse · Number of clinically detected relapses · Total number of relapses 	Number of scans needed to detect one subclinical relapse: IPI <3: 92 scans IPI ≥3: 22 scans Number of scans needed to detect one (clinically suspected) relapse: Regardless of baseline IPI: 170 Total number of relapses: n = 13 (11.2%) Number of clinically detected relapses: n = 7 (54%)	Study Duration: December 2009) Median follow-up (range): 53 months (8 – 133 months) ITT: NA Randomisation: NA Blinding: NA Funding: Victorian Cancer Agency, Haematology Society of Australia and New Zealand Other limitations: none

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> · Prior chemotherapy at another institution · Palliative management only · Histological transformation from indolent lymphoma subtypes 				
Hong 2014 Retrospective cohort study	<p>N = 106 pts diagnosed with DLBCL in complete remission (CR) with a total of 856 visits (823 planned for A and B)</p> <ul style="list-style-type: none"> · A: 501 planned visits · B: 322 planned visits · C: 33 visits · Median age (range): 54 years (22 – 85 years) · Stage: III/IV 36.8% <p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Diagnosed with DLBCL according to 2008 WHO criteria · ≥ 20 years old · Achieved CR as demonstrated by FDG PET/CT 	<p>A: planned visit with routine imaging</p> <ul style="list-style-type: none"> · CT or FDG PET/CT planned at least 2 months prior to scan <p>B: planned visit without routine imaging</p> <p>(C: symptom-directed unplanned early OPD visits)</p>	<ul style="list-style-type: none"> · Survival · Relapse detection 	<p>Survival:</p> <p><i>„Due to the small number of patients, determining whether routine imaging can prolong the survival of relapsed patients with DLBCL was impossible“</i></p> <p>Relapse detection:</p> <p>(Patients may have both PET/CT and CT)</p> <p><i>Symptoms-/relapse+:</i></p> <p>A: CT: 2, PET/CT: 2</p> <p>B: 0</p> <p><i>Symptoms-/relapse-:</i></p> <p>A: CT: 397, PET/CT: 163</p> <p>B: 316</p>	<p>Study Duration: 5/2004 – 2/2012</p> <p>Median follow-up: 38.1 months from diagnosis, 30.0 months from achievement of CR</p> <p>ITT: NA</p> <p>Randomisation: NA</p> <p>Blinding: NA</p> <p>Funding: NR</p> <p>Other limitations: none</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> · After receiving R-CHOP with/without consolidative therapy · At least one outpatient department visit for relapse monitoring · Complete set of data for analysis <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · NR 			<p>A:</p> <p>CT abnormal: 7 without relapse, 3 with relapse</p> <p>CT normal: 397 without relapse, 0 with relapse</p> <p>PET/CT abnormal: 23 without relapse, 3 with relapse</p> <p>PET/CT normal: 142 without relapse, 0 with relapse</p> <p><i>„Relapse was detected by routine imaging in only one out of eight patients who experienced relapse within 24 months after completing the treatment“</i></p>	
<p>Goldschmidt 2011</p> <p>Retrospective cohort study</p>	<p>N = 125 pts with HL/A-NHL (66% A-NHL of that 97.6% DLBCL)</p> <ul style="list-style-type: none"> · Mean age (range): 50 years (18 – 90 years) · Stage: NHL I/II 35%, III/IV 65% <p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Patients with HL or A-NHL 	<p>A: clinical diagnosis of relapse (patients' symptoms or clinical signs)</p> <p>B: routine imaging (asymptomatic relapse)</p>	<ul style="list-style-type: none"> · Survival · Relapse detection 	<p>Survival:</p> <p>B vs. A: HR 1.2 (95% CI: 0.69 – 2.08)</p> <p><i>„The overall survival after relapse of the 125 patients did not differ significantly whether they were diagnosed by imaging or clinical signs or symptoms“</i></p>	<p>Study Duration: (treated between 01/1993 – 12/2008)</p> <p>Median follow-up: NR</p> <p>ITT: NA</p> <p>Randomisation: NA</p> <p>Blinding: NA</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	Interventionen	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> · Relapsed at least 1 month after achieving first CR · >18 · Treated at Hadassah-Hebrew University Medical Center <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Patients transferred to center at time of relapse · Patients transferred to center following initiation of first-line treatment 			<p>Relapse detection:</p> <p>A: 62% of all pts</p> <p>B: 38% of all pts</p> <p>Pretreatment characteristics vs. Modality of relapse detection:</p> <p>A-NHL: $p < 0.05$</p> <p>A: 58 (46.4% of whole study population)</p> <p>B: 25 (20.0% of whole study population)</p>	<p>Funding: NR</p> <p>Other limitations: none</p>

2.62. Bewertung der Evidenz: Verzicht auf routinemäßige Bildgebung

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 9.5: In der Nachsorge asymptomatischer Patient*innen in kompletter metabolischer Remission sollte außerhalb klinischer Studien auf eine routinemäßige Bildgebung mit CT oder PET/CT verzichtet werden.

Literaturreferenzen: [25], [26], [27], [28], [29], [30]

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
Low	4 retrospective cohort studies	Relapse detection (Number of scans needed to detect one relapse, number of relapses, PPV, NPV, Sensitivity, Specificity)	/	/	- 1 (one study without comparison of strategies, one study with low share of DLBCL)	/	/	⊕⊕⊕⊕ Very low
Low	3 retrospective cohort studies, 1 cost-effectiveness study	(Overall) survival	-1 (Markov model used in one study, two cohorts from potentially different populations (i.e. from Swedish or Danish registers) in another study)	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊕ Very low

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
Low	1 retrospective cohort study	Relapse-free survival	/	/	/	-1 (only one study with small sample size of 82 pts)	/	⊕⊖⊖⊖ Very low

3. Literaturverzeichnis

1. Gómez León, N, Vega, G, Rodríguez-Vigil Junco, B, et al. *Evaluation of diffuse large B-cell lymphoma patients with 64-slice multidetector computed tomography versus .* , 2018. **151 (7)**: p. 255-64. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29705152/>
2. Sabaté-Llobera, A, Cortés-Romera, M, Mercadal, S, et al. *Low-dose PET/CT and full-dose contrast-enhanced CT at the initial staging of localized diffuse large B-cell lymphomas..* , 2016. **9 (0)**: p. 29-32. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27559300/>
3. Metser, U, Prica, A, Hodgson, DC, et al. *Effect of PET/CT on the management and outcomes of participants with Hodgkin and aggressive non-Hodgkin lymphoma: A multicenter registry..* , 2019. **290 (2)**: p. 488-95. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30511907/>
4. Wang, D, Huo, Y, Chen, S, et al. *Whole-body MRI versus 18 F-FDG PET/CT for pretherapeutic assessment and staging of lymphoma: a meta-analysis.* , 2018. **11 (0)**: p. 3597-608. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29950864/>
5. Adams, HJ, Kwee, TC, de Keizer, B, et al. *FDG PET/CT for the detection of bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: systematic review and meta-analysis.* , 2014. **41 (3)**: p. 565-74. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24281821/>
6. Cerci, JJ, Györke, T, Fanti, S, et al. *Combined PET and biopsy evidence of marrow involvement improves prognostic prediction in diffuse large B-cell lymphoma..* , 2014. **55 (10)**: p. 1591-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25214642/>
7. Chen-Liang, TH, Martín-Santos, T, Jerez, A, et al. *The role of bone marrow biopsy and FDG-PET/CT in identifying bone marrow infiltration in the initial diagnosis of high grade non-Hodgkin B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. Accuracy in a multicenter series of 372 patients..* , 2015. **90 (8)**: p. 686-90. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25925613/>
8. Alzahrani, M, El-Galaly, TC, Hutchings, M, et al. *The value of routine bone marrow biopsy in patients with diffuse large B-cell lymphoma staged with PET/CT: a Danish-Canadian study..* , 2016. **27 (6)**: p. 1095-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27002106/>
9. Kaddu-Mulindwa, D, Altmann, B, Held, G, et al. *FDG PET/CT to detect bone marrow involvement in the initial staging of patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma: results from the prospective, multicenter PETAL and OPTIMAL>60 trials..* , 2021. **48 (11)**: p. 3550-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33928400/>
10. Liang, JH, Sun, J, Wang, L, et al. *Prognostic significance of bone marrow infiltration detected by PET-CT in newly diagnosed diffuse large B cell lymphoma..* , 2016. **7 (14)**: p. 19072-80. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26919239/>
11. Chen-Liang, TH, Martín-Santos, T, Jerez, A, et al. *Bone marrow biopsy superiority over PET/CT in predicting progression-free survival in a homogeneously-treated cohort of diffuse large B-cell lymphoma..* , 2017. **6 (11)**: p. 2507-14. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28960797/>
12. Liang, JH, Sun, J, Wang, L, et al. *Prognostic significance of bone marrow infiltration detected by PET-CT in newly diagnosed diffuse large B cell lymphoma..* , 2016. **7 (14)**: p. 19072-80. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26919239/>
13. Parvez, A, Tau, N, Hussey, D, et al. *18 F-FDG PET/CT metabolic tumor parameters and radiomics features in aggressive non-Hodgkin's lymphoma as predictors of treatment outcome and survival.* , 2018. **32 (6)**: p. 410-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29754276/>

14. Song, MK, Chung, JS, Shin, HJ, et al. *Clinical significance of metabolic tumor volume by PET/CT in stages II and III of diffuse large B cell lymphoma without extranodal site involvement..* , 2012. **91 (5)**: p. 697-703. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22071570/>
15. Guo, B, Tan, X, Ke, Q, et al. *Prognostic value of baseline metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in patients with lymphoma: A meta-analysis..* , 2019. **14 (1)**: p. e0210224. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30625203/>
16. Xie, M, Wu, K, Liu, Y, et al. *Predictive value of F-18 FDG PET/CT quantization parameters in diffuse large B cell lymphoma: a meta-analysis with 702 participants..* , 2015. **32 (1)**: p. 446. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25511321/>
17. Schmitz, C, Hüttmann, A, Müller, SP, et al. *Dynamic risk assessment based on positron emission tomography scanning in diffuse large B-cell lymphoma: Post-hoc analysis from the PETAL trial..* , 2020. **124 (0)**: p. 25-36. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31710995/>
18. Gupta, N, Singh, N. *To evaluate prognostic significance of metabolic-derived tumour volume at staging 18-fluorodeoxyglucose PET-CT scan and to compare it with standardized uptake value-based response evaluation on interim 18-fluorodeoxyglucose PET-CT scan in patients of non-Hodgkin's lymphoma (diffuse large B-cell lymphoma)..* , 2020. **41 (4)**: p. 395-404. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32073552/>
19. 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..* , 2014. **32 (31)**: p. 3490-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25267740/>
20. Gisselbrecht, C, Glass, B, Mounier, N, et al. *R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by autologous stem cell transplantation: CORAL study.* 2009. **27 (15)**: Supplement.
21. 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..* , 2017. **35 (5)**: p. 544-51. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28029326/>
22. Sehn, LH, Herrera, AF, Flowers, CR, et al. *Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma..* , 2020. **38 (2)**: p. 155-65. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31693429/>
23. Duell, J, Maddocks, KJ, González-Barca, E, et al. *Long-term outcomes from the Phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma..* , 2021. **106 (9)**: p. 2417-26. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34196165/>
24. 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..* , 2020. **21 (7)**: p. 978-88. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32511983/>
25. Cheah, CY, Hofman, MS, Dickinson, M, et al. *Limited role for surveillance PET-CT scanning in patients with diffuse large B-cell lymphoma in complete metabolic remission following primary therapy..* , 2013. **109 (2)**: p. 312-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23807169/>
26. El-Galaly, TC, Jakobsen, LH, Hutchings, M, et al. *Routine imaging for diffuse large b-Cell lymphoma in first complete remission does not improve post-treatment survival: A Danish-Swedish population-based study..* , 2015. **33 (34)**: p. 3993-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26438115/>

27. Goldschmidt, N, Or, O, Klein, M, et al. *The role of routine imaging procedures in the detection of relapse of patients with Hodgkin lymphoma and aggressive non-Hodgkin lymphoma..* , 2011. **90 (2)**: p. 165-71. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20706721/>
28. Hong, J, Kim, JH, Lee, KH, et al. *Symptom-oriented clinical detection versus routine imaging as a monitoring policy of relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma..* , 2014. **55 (10)**: p. 2312-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24428199/>
29. Huntington, SF, Svoboda, J, Doshi, JA. *Cost-effectiveness analysis of routine surveillance imaging of patients with diffuse large B-cell lymphoma in first remission..* , 2015. **33 (13)**: p. 1467-74. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25823735/>
30. Suh, KJ, Kim, KH, Kim, R, et al. *Costs and clinical outcomes of patients with diffuse large B-cell lymphoma in first remission: role of PET/CT surveillance..* , 2019. **34 (4)**: p. 894-901. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29466847/>
31. Rozental, A, Gafter-Gvili, A, Vidal, L, et al. *The role of maintenance therapy in patients with diffuse large B cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis..* , 2019. **37 (1)**: p. 27-34. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30216478/>
32. Lowry, L, Smith, P, Qian, W, et al. *Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial..* , 2011. **100 (1)**: p. 86-92. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21664710/>
33. Schmitz, N, Nickelsen, M, Ziepert, M, et al. *Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1)..* , 2012. **13 (12)**: p. 1250-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23168367/>
34. Stiff, PJ, Unger, JM, Cook, JR, et al. *Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma..* , 2013. **369 (18)**: p. 1681-90. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24171516/>
35. Chiappella, A, Martelli, M, Angelucci, E, et al. *Rituximab-dose-dense chemotherapy with or without high-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation in high-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLCL04): final results of a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 study..* , 2017. **18 (8)**: p. 1076-88. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28668386/>
36. Cortelazzo, S, Tarella, C, Gianni, AM, et al. *Randomized trial comparing R-CHOP versus high-dose sequential chemotherapy in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphomas..* , 2016. **34 (33)**: p. 4015-22. doi.org/10.1200/JCO.2016.67.2980
37. Frontzek, F, Ziepert, M, Nickelsen, M, et al. *Rituximab plus high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) or conventional chemotherapy (CHOEP-14) in young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: 10-year follow-up of a randomised, open-label, phase 3 trial..* , 2021. **8 (4)**: p. e267-77. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33667420/>
38. Gang, AO, Strøm, C, Pedersen, M, et al. *R-CHOEP-14 improves overall survival in young high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma compared with R-CHOP-14. A population-based investigation from the Danish Lymphoma Group..* , 2012. **23 (1)**: p. 147-53. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21460380/>
39. Wåsterlid, T, Hartman, L, Székely, E, et al. *Impact on survival of addition of etoposide to primary chemotherapy in diffuse large B-cell lymphoma: a Swedish Lymphoma Registry study..* , 2017. **35 (2)**: p. 151-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26369736/>

40. 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..* , 2019. **394 (10216)**: p. 2271-81. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31868632/>
41. 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..* , 2018. **36 (20)**: p. 2024-34. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29750632/>
42. Hüttmann, A, Rekowski, J, Müller, SP, et al. *Six versus eight doses of rituximab in patients with aggressive B cell lymphoma receiving six cycles of CHOP: results from the "Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas" (PETAL) trial..* , 2019. **98 (4)**: p. 897-907. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30610279/>
43. 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)..* , 2008. **9 (2)**: p. 105-16. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18226581/>
44. Oberic, L, Peyrade, F, Puyade, M, et al. *Subcutaneous Rituximab-miniCHOP compared with subcutaneous Rituximab-miniCHOP plus Lenalidomide in diffuse large B-cell lymphoma for patients age 80 years or older..* , 2021. **39 (11)**: p. 1203-13. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33444079/>
45. Moccia, AA, Schaff, K, Freeman, C, et al. *Long-term outcomes of R-CEOP show curative potential in patients with DLBCL and a contraindication to anthracyclines..* , 2021. **5 (5)**: p. 1483-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33683338/>
46. 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 Tumorthherapie AGMT)(NHL-14)..* , 2016. **58 (0)**: p. 112-21. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26990931/>
47. Mian, M, Wasle, I, Gamerith, G, et al. *R-CHOP versus R-COMP: are they really equally effective?..* , 2014. **26 (10)**: p. 648-52. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24929649/>
48. Sancho, JM, Fernandez-Alvarez, R, Gual-Capllonch, F, et al. *R-COMP versus R-CHOP as first-line therapy for diffuse large B-cell lymphoma in patients 60 years: Results of a randomized phase 2 study from the Spanish GELTAMO group..* , 2021. **10 (4)**: p. 1314-26. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33492774/>
49. Kriz, J, Spickermann, M, Lehrich, P, et al. *Breath-hold technique in conventional APPA or intensity-modulated radiotherapy for Hodgkin's lymphoma: Comparison of ILROG IS-RT and the GHSG IF-RT..* , 2015. **191 (9)**: p. 717-25. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25876905/>
50. Paumier, A, Ghalibafian, M, Gilmore, J, et al. *Dosimetric benefits of intensity-modulated radiotherapy combined with the deep-inspiration breath-hold technique in patients with mediastinal Hodgkin's lymphoma..* , 2012. **82 (4)**: p. 1522-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21705151/>
51. Edvardsson, A, Kügele, M, Alkner, S, et al. *Comparative treatment planning study for mediastinal Hodgkin's lymphoma: impact on normal tissue dose using deep inspiration breath hold proton and photon therapy..* , 2019. **58 (1)**: p. 95-104. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30280626/>

52. Rechner, LA, Maraldo, MV, Vogelius, IR, et al. *Life years lost attributable to late effects after radiotherapy for early stage Hodgkin lymphoma: The impact of proton therapy and/or deep inspiration breath hold.* , 2017. **125 (1)**: p. 41-7.
53. Hoppe, BS, Flampouri, S, Su, Z, et al. *Effective dose reduction to cardiac structures using protons compared with 3DCRT and IMRT in mediastinal Hodgkin lymphoma..* , 2012. **84 (2)**: p. 449-55. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22386373/>
54. Horn, S, Fournier-Bidoz, N, Pernin, V, et al. *Comparison of passive-beam proton therapy, helical tomotherapy and 3D conformal radiation therapy in Hodgkin's lymphoma female patients receiving involved-field or involved site radiation therapy..* , 2016. **20 (2)**: p. 98-103. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26992750/>
55. Maraldo, MV, Brodin, NP, Aznar, MC, et al. *Estimated risk of cardiovascular disease and secondary cancers with modern highly conformal radiotherapy for early-stage mediastinal Hodgkin lymphoma..* , 2013. **24 (8)**: p. 2113-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23619032/>
56. Baues, C, Marnitz, S, Engert, A, et al. *Proton versus photon deep inspiration breath hold technique in patients with hodgkin lymphoma and mediastinal radiation: A planning comparison of deep inspiration breath hold intensity modulation radiotherapy and intensity modulated proton therapy..* , 2018. **13 (1)**: p. 122. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29970105/>
57. Chera, BS, Rodriguez, C, Morris, CG, et al. *Dosimetric comparison of three different involved nodal irradiation techniques for stage II Hodgkin's lymphoma patients: conventional radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, and three-dimensional proton radiotherapy..* , 2009. **75 (4)**: p. 1173-80. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19386423/>
58. Sachsman, S, Hoppe, BS, Mendenhall, NP, et al. *Proton therapy to the subdiaphragmatic region in the management of patients with Hodgkin lymphoma..* , 2015. **56 (7)**: p. 2019-24. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25315071/>
59. Girinsky, T, Auperin, A, Ribrag, V, et al. *Role of FDG-PET in the implementation of involved-node radiation therapy for Hodgkin lymphoma patients.* , 2014. **89 (5)**: p. 1047-52. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25035208/>
60. 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..* , 2021. **137 (7)**: p. 929-38. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32871586/>
61. Girinsky, T, Pichenot, C, Beaudre, A, et al. *Is intensity-modulated radiotherapy better than conventional radiation treatment and three-dimensional conformal radiotherapy for mediastinal masses in patients with Hodgkin's disease, and is there a role for beam orientation optimization and dose constraints assigned to virtual volumes?.* , 2006. **64 (1)**: p. 218-26. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16169675/>
62. Tilly, H, Morschhauser, F, Sehn, LH, et al. *Polatuzumab Vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma..* , 2021. **386 (4)**: p. 351-63. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34904799/>
63. Kamdar, M, Solomon, SR, Arnason, J, Johnston, PB, Glass, B, Bachanova, V, 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(10343): p. 2294-308., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35717989/>

64. Locke, FL, Miklos, DB, Jacobson, CA, Perales, MA, Kersten, MJ, Oluwole, OO, et.al. Axicabtagene Ciloleucelel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. *The New England Journal of Medicine*, 2021. Online ahead of print.
65. Pfreundschuh, M, Trümper, L, Osterborg, 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..* , 2006. **7 (5)**: p. 379-91. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16648042/>
66. 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..* , 2006. **24 (19)**: p. 3121-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16754935/>
67. 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..* , 2010. **116 (12)**: p. 2040-5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20548096/>
68. Sehn, LH, Hertzberg, M, Opat, S, Herrera, AF, Assouline, S, Flowers, CR, et.al. Polatumumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data *Blood Adv*, 2022. **6(2)**: p. 533-43., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34749395/>