

# **Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient\*innen mit einem diffusen großzelligen B- Zell-Lymphom und verwandten Entitäten**

Kurzversion 1.0 – Oktober 2022  
AWMF-Registernummer: 018/038OL

**Leitlinie (Kurzversion)**

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Informationen zu dieser Leitlinie.....</b>	<b>6</b>
1.1.	Herausgeber .....	6
1.2.	Federführende Fachgesellschaft(en) .....	6
1.3.	Finanzierung der Leitlinie.....	6
1.4.	Kontakt .....	6
1.5.	Zitierweise.....	6
1.6.	Besonderer Hinweis .....	7
1.7.	Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie .....	7
1.8.	Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie.....	8
1.9.	Zusammensetzung der Leitliniengruppe.....	9
1.9.1.	Koordination und Redaktion.....	9
1.9.2.	Steuergruppe.....	9
1.9.3.	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	9
1.10.	Abkürzungsverzeichnis .....	9
<b>2.</b>	<b>Einführung .....</b>	<b>12</b>
2.1.	Geltungsbereich und Zweck .....	12
2.1.1.	Zielsetzung und Fragestellung .....	12
2.1.2.	Adressat*innen .....	12
2.1.3.	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren .....	13
2.2.	Grundlagen der Methodik .....	13
2.2.1.	Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte.....	13
<b>3.</b>	<b>Epidemiologie, Ätiologie und Risikofaktoren.....</b>	<b>14</b>
<b>4.</b>	<b>Diagnostik I – Biopsie und histopathologische Diagnose.....</b>	<b>14</b>
4.1.	Krankheitserscheinungen.....	14
4.2.	Biopsie .....	14
4.3.	Pathologisch–anatomische Diagnostik.....	16

4.4.	Molekulare Risikostratifikation .....	16
<b>5.</b>	<b>Diagnostik II – Staging und andere prätherapeutische Maßnahmen ...</b>	<b>17</b>
5.1.	Maßnahmenplanung .....	17
5.2.	Bildgebende Verfahren, Knochenmarkbiopsie und Stadieneinteilung.....	20
5.3.	Prognostische und prädiktive Faktoren.....	23
5.4.	Therapieplanung.....	24
5.5.	Planung therapiebegleitender Maßnahmen .....	25
5.6.	Untersuchungen im Rahmen wissenschaftlicher Projekte außerhalb klinischer Studien .....	26
5.7.	Mitteilung der Diagnose und Aufklärung der Patient*innen .....	26
<b>6.</b>	<b>Erstlinientherapie.....</b>	<b>27</b>
6.1.	Erstlinientherapie junger Patient*innen ( $\leq 60$ Jahre) .....	28
6.2.	Rolle der konsolidierenden Hochdosis Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation .....	29
6.3.	Interim–Staging zur weiteren Therapieentscheidung.....	29
6.4.	Abschluss–Staging zur weiteren Therapieentscheidung .....	30
6.5.	Strahlentherapie des DLBCL .....	30
6.6.	Therapie von fitten Patient*innen im Alter von 61 bis 80 Jahren.....	31
6.7.	Rolle einer Erhaltungstherapie.....	31
6.8.	Erstlinientherapie sehr alter Patient*innen ( $\geq 81$ Jahre) oder von Patient*innen mit Komorbiditäten.....	32
<b>7.</b>	<b>Besondere Subgruppen .....</b>	<b>33</b>
7.1.	Erstlinientherapie genetisch definierter Subgruppen inklusive des High–grade B–Zell Lymphoms mit Translokation von MYC, BCL2 und/oder BCL6 (klinisch oft double–hit lymphoma) .....	33
7.2.	Erstlinientherapie HIV–positiver Patient*innen .....	33
7.3.	Primär mediastinales B–Zell Lymphom.....	34
7.4.	Extranodale Lymphome.....	35
7.5.	Konkomitanter ZNS–Befall.....	38

7.6.	Lymphomatoide Granulomatose.....	38
7.7.	Intravaskuläres Lymphom .....	38
<b>8.</b>	<b>Rezidivtherapie.....</b>	<b>39</b>
8.1.	Einleitung, Definition von Populationen von Patient*innen .....	39
8.2.	Diagnostik des ersten Rezidivs.....	39
8.3.	Zweitlinientherapie rezidivierter oder primär progredienter Erkrankung.....	40
8.4.	Therapie des $\geq 2$ . Rezidivs.....	41
<b>9.</b>	<b>Rehabilitation und Nachsorge.....</b>	<b>43</b>
9.1.	Rehabilitation .....	43
9.2.	Nachsorge zur Erkennung von Rezidiven.....	43
9.3.	Nachsorge zur Erkennung therapiebedingter Schäden .....	44
<b>10.</b>	<b>Supportivtherapie, Psychoonkologie, Palliativmedizin, Ernährung, Bewegungstherapie, Komplementärmedizin .....</b>	<b>46</b>
10.1.	Supportivtherapie .....	46
10.2.	Psychoonkologie.....	47
10.3.	Palliativmedizinische Versorgung .....	49
10.4.	Ernährung.....	50
10.5.	Entspannungs- und Achtsamkeitsverfahren .....	51
10.6.	Bewegungstherapie und körperliches Training.....	51
10.7.	Komplementärmedizin.....	51
<b>11.</b>	<b>Qualitätsindikatoren .....</b>	<b>52</b>
<b>12.</b>	<b>Forschungsfragen .....</b>	<b>57</b>
<b>13.</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>58</b>
13.1.	Zusammensetzung der Leitliniengruppe.....	58
13.1.1.	Beteiligte Organisationen und Personen .....	58
13.1.2.	Patientenbeteiligung .....	62

13.2.	Grundlagen der Methodik .....	62
13.2.1.	Schema der Evidenzklassifikation .....	62
13.2.2.	Bewertung des Vertrauens in die Evidenz gemäß GRADE.....	62
13.2.3.	Schema der Empfehlungsgraduierung .....	64
13.2.4.	Statements .....	66
13.2.5.	Expertenkonsens (EK) .....	66
<b>14.</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>67</b>
<b>15.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>67</b>
<b>16.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>68</b>

# 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](mailto:leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de)  
[www.leitlinienprogramm-onkologie.de](http://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, Kurzversion 1.0, 2022, AWMF-Registernummer: 018/038OL <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/dlbcl/>; Zugriff am [tt.mm.jjj]

## 1.6. Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der OL-Redaktion mitgeteilt werden.

**Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.**

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der OL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der OL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

### **Sprache (Anmerkung der Redaktion)**

Für die Erstellung der Leitliniendokumente wurde überwiegend gendersensible und -inklusive Sprache verwendet (z.B. "Patient\*innen"). Hiervon wurde nur in Einzelfällen vor dem Hintergrund etablierter Begrifflichkeiten und Eigennamen, zur Verbesserung des Leseflusses abgewichen (z.B. "Patientenleitlinie", "Patientenkollektiv", "Patient-Arzt-Beziehung"). Darüber hinaus wurden in einigen Kapiteln bzw. Unterkapiteln auch Formen der binären Geschlechterordnung verwendet (z.B. Patientinnen, Frauen, Männer). Dennoch sollen hiermit alle Menschen mit den für die jeweilige Situation relevanten Merkmalen (z.B. Uterus, Hoden) miteinbezogen werden.

## 1.7. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., die Deutsche Krebsgesellschaft e. V. und die Stiftung Deutsche Krebshilfe haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen. Die Basis dieses Programms beruht auf den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen der Fachgesellschaften und der DKG, dem Konsens der medizinischen Fachexperten, Anwender und Patienten sowie auf dem Regelwerk für die Leitlinienerstellung der AWMF und der fachlichen Unterstützung und Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe. Um den aktuellen Stand des medizinischen Wissens abzubilden und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Die Anwendung des AWMF-Regelwerks soll hierbei

Grundlage zur Entwicklung qualitativ hochwertiger onkologischer Leitlinien sein. Da Leitlinien ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Onkologie darstellen, sollten sie gezielt und nachhaltig in den Versorgungsalltag eingebracht werden. So sind aktive Implementierungsmaßnahmen und auch Evaluationsprogramme ein wichtiger Bestandteil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie. Ziel des Programms ist es, in Deutschland professionelle und mittelfristig finanziell gesicherte Voraussetzungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu schaffen. Denn diese hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des Gesundheitssystems ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte Leitlinien als Grundlage zum Erstellen und Aktualisieren von Disease-Management-Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organumorzentren.

## 1.8. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Kurzversion der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient\*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten. Neben der Kurzversion wird es folgende ergänzende Dokumente zu dieser Leitlinie geben:

- Langversion der Leitlinie in deutscher Sprache
- Version der Leitlinie in englischer Sprache
- Leitlinienreport zum Erstellungsprozess der Leitlinie
- Laienversion (Patientenleitlinie)

Diese Leitlinie und alle Zusatzdokumente sind über die folgenden Seiten zugänglich:

- AWMF ([www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html](http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html))
- Leitlinienprogramm Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/dlbcl/>)
- Guidelines International Network ([www.g-i-n.net](http://www.g-i-n.net))

Die Leitlinie ist außerdem in der App des Leitlinienprogramms Onkologie enthalten. Weitere Informationen unter: [www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app/](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app/)

Die Leitlinie ist außerdem in der App des Leitlinienprogramms Onkologie enthalten. Weitere Informationen unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app/>





## 1.9. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

### 1.9.1. Koordination und Redaktion

Koordinator\*innen dieser Leitlinie sind Prof. Dr. Peter Borchmann und Prof. Dr. Nicole Skoetz.

Die Redaktion besteht aus Methodiker\*innen der Arbeitsgruppe Evidence-based Oncology (Moritz Ernst, Annika Oeser).

### 1.9.2. Steuergruppe

Die folgenden Fachexpert\*innen bilden gemeinsam mit den Koordinator\*innen Herrn Prof. Dr. Borchmann und Frau Prof. Dr. Skoetz die Leitliniensteuergruppe und waren an der konzeptionellen Leitliniengestaltung beteiligt:

- Prof. Dr. Ulrich Dührsen (Essen, Hämatologie, Onkologie)
- Prof. Dr. German Ott (Stuttgart, Pathologie)
- Prof. Dr. Gerhard Held (Kaiserslautern, Hämatologie, Onkologie)
- Prof. Dr. Lorenz Trümper (Göttingen, Hämatologie, Onkologie)
- Prof. Dr. Georg Lenz (Münster, Hämatologie, Onkologie)
- Prof. Dr. med. Dipl. Phys. Dirk Hellwig (Regensburg, Nuklearmedizin)
- Dr. Viola Pöschel (Homburg/Saar, Hämatologie, Onkologie)

### 1.9.3. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Im Kapitel [13.1](#) sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen, deren mandatierte Vertreter\*innen sowie beteiligte Patientenvertreterinnen und methodische Berater\*innen aufgeführt.

Weiterführende Informationen zu den Funktionen der einzelnen Personen und der Zusammensetzung der Arbeitsgruppen können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

## 1.10. Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
3D-CRT	Three-dimensional Conformal Radiation Therapy
aaIPI	Altersadjustierter IPI
ADL	Activities of Daily Living
AGIHO	Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie
APV	Allgemeine Palliativversorgung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

<b>Abkürzung</b>	<b>Erläuterung</b>
CAR T-Zellen	Chimeric Antigen Receptor T-Zellen
cHL	Klassisches Hodgkin Lymphom
CIPN	Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie
CIRS-G	Comprehensive Geriatric Assessment
CMR	komplettes metabolisches Ansprechen, complete metabolic response
CR	Komplette Remission
CT	Computertomographie
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma
DSHNHL	Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin Lymphome
E-IPI	Elderly IPI
EBV	Epstein-Barr-Virus
EPI	Elderly Prognostic Index
FDG-PET	Fluorodeoxyglukosepositronenemissionstomographie
GI	gastrointestinal
GL	Grauzonen-Lymphom
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormone
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HCT-CI	Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index
HDCT	Hochdosis-Chemotherapie (high-dose chemotherapy)
HIV	Human Immundefizienz-Virus
IADL	Instrumental Activities of Daily Living
ICD-10	Internationale Klassifikation der Krankheiten, 10. Revision
ILROG	International Lymphoma Radiation Oncology Group

Abkürzung	Erläuterung
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
IPI	International prognostic index
IVM	In-Vito-Maturation
LDH	Laktatdehydrogenase
MGL	primär mediastinales Grauzonenlymphom
MRT	Magnetresonanztomographie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHL	Non-Hodkin-Lymphom
NOS	Nicht anderweitig spezifiziert (not otherwise specified)
NYHA	New York Heart Association
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PBL	Plasmoblastisches Lymphom
PD	Progressive Disease
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PET/CT	Positronen-Emmissions-Tomographie/Computertomographie
PMBL	Primär mediastinales B-Zell-Lymphom
POI	prämatüre Ovarialinsuffizienz
PS	Performance Status
RT	radiotherapy = Radiotherapie
TMTV	Totales metabolisches Tumolvolumen
TTP	Time To Progression
WHO	World Health Organization (Welt-Gesundheitsorganisation)
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 2. Einführung

### 2.1. Geltungsbereich und Zweck

#### 2.1.1. Zielsetzung und Fragestellung

Das primäre Ziel dieser S3-Leitlinie ist es, die Diagnostik, Therapie und Nachsorge von erwachsenen Patient\*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell Lymphom (DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma) und verwandten Entitäten zu standardisieren und zu optimieren, um sowohl bei der Ersterkrankung als auch beim Rezidiv ein individuell adaptiertes, qualitätsgesichertes Therapiekonzept zu gewährleisten.

Das DLBCL gehört zu den aggressiven Lymphomen und ist mit einer Inzidenz von 7/100.000 Einwohner\*innen das häufigste Lymphom. Unbehandelt führt das DLBCL rasch zum Tode, bei baldigem Therapiebeginn sind Heilungsraten bis zu 70% möglich. Patient\*innen, die nicht auf eine Erstlinientherapie ansprechen, haben nach wie vor aber ein sehr hohes Risiko zu versterben. Hier ist die Frage nach prognostischen Markern, insbesondere auch nach genetischen Risikofaktoren bezüglich ihrer Bedeutung in der Erstlinientherapie und im Rezidiv unklar. Je nach Alter und potentiellen Begleiterkrankungen der Patient\*innen stehen in der Erstlinientherapie verschiedene Therapieoptionen der Chemoimmuntherapie zur Verfügung. Ungeklärt ist derzeit die Frage nach Konsolidierungstherapie in der Erstlinientherapie mittels Strahlentherapie oder Hochdosis-Chemotherapie. Im Rezidiv des DLBCL gibt es verschiedene Behandlungsmöglichkeiten, die in Abhängigkeit von der Belastbarkeit der Patient\*innen und der Therapielinie (erstes versus zweites oder späteres Rezidiv) von einer Intensivierung der Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bis zum Einsatz neuer Substanzen oder Interventionen reichen. Hierzu zählen „targeted drugs“ wie z.B. Polatuzumab, sowie zelluläre Immuntherapien mit chimären Antigen-Rezeptor T-Zellen (CAR T-Zellen) oder der allogenen Stammzelltransplantation. Für viele dieser Verfahren ist die Evidenzlage kritisch zu bewerten. Wir streben an, durch Vorschläge zur Optimierung der diagnostischen und therapeutischen Strategie nach Evidenz-basierten Kriterien in erheblichem Maß zu einem patientenindividuellen besseren Outcome beizutragen.

Wie exemplarisch dargelegt, können zurzeit diverse Fragestellungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Patient\*innen mit einem DLBCL kontrovers diskutiert werden. Entsprechend wird die aktuelle verfügbare Information unterschiedlich in der Versorgung von Patient\*innen umgesetzt. Die S3-Leitlinie und die damit verbundene Evaluation der derzeit verfügbaren Evidenz sind essentiell für die langfristige und kontinuierliche Qualitätsoptimierung bei der Versorgung von Patient\*innen mit einem DLBCL.

#### 2.1.2. Adressat\*innen

Die Leitlinie richtet sich an Onkolog\*innen, Hämatolog\*innen, Radiolog\*innen, Radioonkolog\*innen, Nuklearmediziner\*innen, Patholog\*innen, Internist\*innen, Palliativmediziner\*innen, Psychoonkolog\*innen, Supportivmediziner\*innen, sowie Androlog\*innen, Urolog\*innen, Pharmazeut\*innen, Geriater\*innen, Versorgungsforscher\*innen, Pflegekräfte und Patient\*innen bzw. deren Vertreter\*innen und dient der Information für Allgemeinmediziner\*innen sowie weitere Ärzt\*innen und medizinisches Personal. Weiterhin dient die Leitlinie der

Information für gesundheitspolitische Entscheidungsträger\*innen, Krankenkassen sowie Verantwortliche von integrierten Versorgungsverträgen und Qualitätssicherungseinrichtungen.

### 2.1.3. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer der Version 1 beträgt maximal 5 Jahre nach Publikation der Version 1.0.

Vorgesehen sind jedoch regelmäßige Aktualisierungen. Die jeweils aktuelle Version der Leitlinie kann unter folgendem Link heruntergeladen werden:

<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/dlbcl/>

Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat adressiert werden:

E-Mail: [DLBCL@leitlinienprogramm-onkologie.de](mailto:DLBCL@leitlinienprogramm-onkologie.de)

## 2.2. Grundlagen der Methodik

Die detaillierte methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport und im Evidenzbericht dargelegt. Diese Dokumente sind im Internet z. B. auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/analkarzinom/>) und den Seiten der AWMF (<http://www.awmf.org/>) frei verfügbar.

Die in den Empfehlungskästen aufgeführten Angaben zur Empfehlungsgraduierung (Empfehlungsgrad) sowie weitere methodische Erläuterungen sind in Kapitel 13.2 dargelegt.

### 2.2.1. Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

Die Deutsche Krebshilfe stellte über das Leitlinienprogramm Onkologie (OL) die finanziellen Mittel zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffung und die Konsensuskonferenzen (Moderator\*innenhonorare). Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation. An dieser Stelle möchten wir allen Fachexpert\*innen für ihre ausschließlich ehrenamtliche Mitarbeit an dem Projekt danken.

Interessenerklärungen aller an der Leitlinie Beteiligten wurden schriftlich mittels des Formblattes der AWMF (Version 2.5, [https://www.awmf.org/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/AWMF-Regelwerk/Anhaenge/20180523\\_AWMF\\_Formular\\_Erkl%C3%A4rung\\_Interessen\\_V.2.5.docx](https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/AWMF-Regelwerk/Anhaenge/20180523_AWMF_Formular_Erkl%C3%A4rung_Interessen_V.2.5.docx), Zugriff 09.08.2019) abgefragt und dokumentiert und werden tabellarisch, nach Maßgabe des AWMF-Regelwerks, vollständig dargestellt.

Der weitere Umgang mit den offengelegten Interessen wird im Leitlinienreport ausführlich beschrieben.

### 3. Epidemiologie, Ätiologie und Risikofaktoren

Dieses Kapitel enthält keine Empfehlungen. Detaillierte Informationen zur Epidemiologie, Ätiologie und zu Risikofaktoren sind in der Langversion dieser Leitlinie zu finden.

### 4. Diagnostik I – Biopsie und histopathologische Diagnose

#### 4.1. Krankheitserscheinungen

Detaillierte Informationen zu Krankheitserscheinungen sind in der Langversion dieser Leitlinie zu finden.

#### 4.2. Biopsie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	Quellen
4.1	Zur Diagnosestellung eines diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms soll bei guter Durchführbarkeit und geringem Risiko des Eingriffs eine Lymphknotenexzision oder anderweitige offene Biopsie angestrebt werden.		EK
4.2	Bei eingeschränkter Durchführbarkeit und/oder hohem Risiko des Eingriffs sollte zur Diagnosestellung eines diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms anstelle der offenen Biopsie eine Ultraschall- oder Computertomographie-gesteuerte Stanzbiopsie durchgeführt werden.		EK
4.3	Ein zytologisches Aspirat soll für die Diagnosestellung eines diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms nicht verwendet werden.		EK
4.4	Die histologische Diagnose eines aggressiven B-Zell-Lymphoms sollte durch eine Pathologie vorgenommen werden, die methodisch in der Lage ist, gemäß WHO-Klassifikation zu diagnostizieren und darin auch erfahren ist.		EK

**Tabelle 2: Großzellige B-Zell-Lymphome und verwandte Entitäten der WHO-Klassifikation (5th ed. 2022)**

<b>Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, nicht weiter spezifiziert (NOS)</b>
<i>Morphologische Subtypen</i>
Zentroblastisch
Immunoblastisch
Anaplastisch
Andere
<i>Molekulare und genetische Subtypen</i>
Keimzentrums-B-Zell-Typ (GCB-DLBCL)
Aktivierter B-Zell-Typ (ABC-Typ)
DLBCL, NOS mit Rearrangements von <i>MYC</i> und <i>BCL6</i>
<b>Andere großzellige B-Zell-Lymphome</b>
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom mit Rearrangements von <i>MYC</i> und <i>BCL2</i>
ALK-positives großzelliges B-Zell-Lymphom
Großzelliges B-Zell-Lymphom mit <i>IRF4</i> Rearrangement
High-grade B-Zell-Lymphom mit 11q Aberration
Lymphomatoide Granulomatose
EBV-positives diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom assoziiert mit chronischer Entzündung
Fibrin-assoziiertes großzelliges B-Zell-Lymphom
Plasmoblastisches Lymphom
Fluid overload-assoziiertes großzelliges B-Zell-Lymphom

<b>Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, nicht weiter spezifiziert (NOS)</b>
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom immunprivilegiertes Lokalisationen (DLBCL des zentralen Nervensystems, der Vitreoretina und des Hodens)
Primär kutanes diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, leg type
Intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom
High-grade B-Zell-Lymphom, nicht weiter spezifiziert (NOS)
<b>Follikuläres großzelliges B-Zell-Lymphom (Follikuläres Lymphom Grad 3B)</b>
Quelle: [77]

### 4.3. Pathologisch-anatomische Diagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	Quellen
4.5	Die histomorphologische Diagnose eines diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms soll durch immunhistochemische Zusatzuntersuchungen abgesichert bzw. ergänzt werden.		EK
4.6	Für die erweiterte Diagnostik, insbesondere zur Abgrenzung des Diffusen großzelligen B-Zell Lymphoms/High-grade B-Zell-Lymphoms mit Rearrangierung von <i>MYC</i> und <i>BCL2</i> (mit/ohne <i>BCL6</i> ) und des Burkitt-Lymphoms sollten ergänzende (interphasen-)zytogenetische Untersuchungen durchgeführt werden.		EK

### 4.4. Molekulare Risikostratifikation

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	Quellen
4.7	Eine eingehendere molekulare Risikostratifizierung großzelliger B-Zell-Lymphome über die Routinediagnostik hinaus sollte mangels therapeutischer Konsequenzen nicht durchgeführt werden.		EK



## 5. Diagnostik II – Staging und andere prätherapeutische Maßnahmen

### 5.1. Maßnahmenplanung

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	Quellen
5.1	Nach Vorliegen der histologischen Diagnose eines diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms sollen diagnostische Maßnahmen zur Festlegung des Ausbreitungsstadiums, Erkennung von Risikofaktoren und Beurteilung wichtiger Organfunktionen durchgeführt werden.		EK
5.2	Nach Vorliegen der histologischen Diagnose eines diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms sollten bei nicht abgeschlossener Familienplanung fertilitätserhaltende Maßnahmen angeboten werden (siehe <a href="#">Kapitel_5_5</a> ).		EK
5.3	Nach histologischer Diagnosesicherung sollten die Ausbreitungsdiagnostik, Risikobeurteilung und Organfunktionsdiagnostik innerhalb von 2 Wochen und eventuelle fertilitätserhaltende Maßnahmen (siehe <a href="#">Kapitel_5_5</a> ) innerhalb von 4 Wochen abgeschlossen sein.		EK
5.4	Die Ausbreitungsdiagnostik und Risikobeurteilung soll Anamnese, körperliche Untersuchung, Laboruntersuchungen, bildgebende Verfahren (siehe <a href="#">Kapitel_5_2</a> ) und ggf. weitere Maßnahmen inklusive Biopsien und/oder Punktionen umfassen.		EK
5.5	Die der Beurteilung der Therapietoleranz und therapiebedingter Toxizitäten dienende Organfunktionsdiagnostik soll die Blutbildung, das Herz, die Leber, die Nieren, das Nervensystem und – je nach Komorbidität – weitere Organsysteme umfassen.		EK
5.6	Bei älteren Patient*innen mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom sollte vor Therapiebeginn ein geriatrisches Assessment mit dem Ziel durchgeführt werden, die Therapieverträglichkeit und die Prognose besser abschätzen und damit die Therapieentscheidung auf eine bessere Grundlage stellen zu können, indem die Patient*innen als ‚fit‘, ‚unfit‘ und ‚frail‘ klassifiziert werden.		EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	Quellen
5.7	Beim prätherapeutischen geriatrischen Assessment sollten insbesondere die Komorbidität, kognitive, lokomotorische und nutritive Defizite sowie Autonomiedefizite unter Verwendung dazu geeigneter Testinstrumente beziffert werden.		EK
5.8	Für das geriatrische Assessment kann ein 2-stufiges Vorgehen (geriatrisches Screening, z.B. mittels G8, gefolgt von einem umfassenden Assessment bei Einschränkungen im Screening) gewählt werden.		EK

Zu Empfehlung 5.4: Der Allgemeinzustand wird entsprechend dem Aktivitätsindex der Weltgesundheitsorganisation (WHO) dokumentiert:

**Tabelle 3: Aktivitätsindex der Weltgesundheitsorganisation**

Aktivitätsindex nach WHO	Definition
0	normale Aktivität, asymptomatisch
1	leichte Arbeit möglich, symptomatisch
2	Selbstversorgung möglich, <50% der Tageszeit bettlägerig
3	begrenzte Selbstversorgung möglich, >50% der Tageszeit im Bett / Sessel
4	vollständig pflegebedürftig

Zu Empfehlungen 5.6: Basierend auf Alter, Komorbiditäten sowie ADL- und IADL-Score empfiehlt die italienische Lymphom-Studiengruppe die Einteilung der Patient\*innen ab 65 Jahre in drei Gruppen:

Tabelle 4: Vorschlag der Fondazione Italiana Linfomi zur Einteilung der Patient\*innen-Fitness

sCGA-Gruppe	Einteilungsinstrumente				Therapieintensität	3-Jahres-Überleben
	Alter	CIRS-G	ADLs	IADLs		
„Fit“	< 80	0 Score = 3-4, ≤ 8 Score = 2	≥ 5	≥ 6	FD: 86% RD: 13% PT: <1%	75%
„Unfit“	< 80	≥ 1 Score = 3-4, > 8 Score = 2	< 5	< 6	FD: 48% RD: 36% PT: 16%	58%
	≥ 80	0 Score = 3-4, < 5 Score = 2	6	8		
„Frail“	≥ 80	≥ 1 Score = 3-4, ≥ 5 Score = 2	< 6	< 8	FD: 16% RD: 37% PT: 47%	43%

Abkürzungen: sCGA: simplified Comprehensive Geriatric Assessment. CIRS-G: Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics; CIRS-G-Kategorien: (a) kardial, (b) vaskulär, (c) hämatologisch, (d) respiratorisch, (e) Hals, Nase, Ohren, (f) oberer Gastrointestinaltrakt, (g) unterer Gastrointestinaltrakt, (h) hepatobiliär, (i) renal, (j) urogenital, (k) muskuloskeletal/Haut; (l) neurologisch, (m) endokrin/Brustdrüse, (n) psychiatrisch. Score 2 bedeutet tägliche Behandlungsbedürftigkeit oder mäßiggradige Behinderung/Morbidität. Score 3 bedeutet schlechte Kontrolle mit der Erstlinien-Therapie, ausgeprägte Behinderung, schwere Störung oder Organversagen. ADL: Activity of Daily Living; ADL-Punktvergabe (maximal 6): Selbständigkeit (a) zu baden, (b) sich anzuziehen, (c) zur Toilette zu gehen, (d) ins Bett zu gehen und das Bett zu verlassen, (e) Kontinenz, (f) Nahrungsaufnahme. IADL: Instrumental Activity of Daily Living; IADL-Punktvergabe (maximal 8): Selbständigkeit (a) ein Telefon zu benutzen, (b) einzukaufen, (c) ein Essen zuzubereiten, (d) Arbeiten im Haus zu erledigen, (e) Wäsche zu waschen, (f) Transportmittel zu benutzen, (g) seine Medikamente einzunehmen, (h) Geldangelegenheiten zu regeln. Therapieintensität: FD: Full Dose (≥70% der üblichen Dosis einer Anthrazyklin-haltigen Therapie, z.B. R-CHOP); RD: Reduced Dose (<70% der üblichen Dosis einer Anthrazyklin-haltigen Therapie, z.B. R-miniCHOP); PT: Palliative Therapy (keine Anthrazyklin-haltige Therapie)

## 5.2. Bildgebende Verfahren, Knochenmarkbiopsie und Stadieneinteilung

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	Quellen
5.9	Bei kurativem Therapiekonzept soll zur Festlegung des Ausbreitungsstadiums des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms eine Positronenemissionstomographie/ Computertomographie (PET/CT) durchgeführt werden.	A	[1]; [2]; [3]
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).	A	[4]
5.11	Bei Verzicht auf eine PET/CT und Verzicht auf eine Ganzkörper-MRT soll das Ausbreitungsstadium bei kurativem Therapiekonzept durch eine Kontrastmittel-CT festgelegt werden.		EK
5.12	Bei nicht kurativem Therapiekonzept können die Maßnahmen der Ausbreitungsdiagnostik reduziert werden.		EK
5.13	Bei Einsatz der PET/CT zur Stadieneinteilung soll bei kurativem Konzept in folgenden Situationen auf eine Knochenmarkbiopsie verzichtet werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>Nachweis einer Knochenmarkbeteiligung durch die PET/CT</li> <li>Fortgeschrittenes Ausbreitungsstadium (Ann Arbor-Stadium III oder IV; <a href="#">Kapitel 5.2 Langversion</a>)</li> <li>Limitiertes Ausbreitungsstadium (Ann Arbor-Stadium I oder II) mit ‚bulky disease‘ (<a href="#">Kapitel 5.3 Langversion</a>) und/oder <math>\geq 1</math> ungünstigem Faktor des altersadjustierten ‚Internationalen Prognostischen Index‘ (IPI) (s. <a href="#">Kapitel 5.3 Langversion</a>).</li> </ul>	A	[5]; [6]; [7]; [8]; [9]; [10]; [11]
5.14	In limitierten Ausbreitungsstadien ohne ‚bulky disease‘ und ohne ungünstige Faktoren des altersadjustierten ‚Internationalen Prognostischen Index‘ sollte bei kurativem Konzept zur Stadieneinteilung eine Knochenmarkbiopsie durchgeführt werden.		EK
5.15	Bei Verzicht auf eine PET/CT in der Ausbreitungsdiagnostik sollte bei kurativem Konzept zur Stadieneinteilung eine Knochenmarkbiopsie durchgeführt werden.		EK
5.16	Bei nicht kurativem Therapiekonzept kann unabhängig von den eingesetzten bildgebenden Verfahren auf eine Knochenmarkbiopsie verzichtet werden.		EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	Quellen
5.17	Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom soll entsprechend seiner Ausbreitung nach der Lugano-Modifikation der Ann Arbor-Klassifikation in Stadien eingeteilt werden.		EK
5.18	Das Vorliegen oder Fehlen von B-Symptomen sollte durch den Zusatz A (keine B-Symptome) oder B (B-Symptome) kenntlich gemacht werden.		EK

Zu Empfehlung 5.17 und 5.18: Die Ann Arbor-Klassifikation ist von therapeutischer und prognostischer Bedeutung. Um ihrem Anspruch als Therapiesteuerungselement gerecht zu werden, wurde sie immer wieder an die aktuelle Therapie angepasst. Die jüngste Änderung in Form der ‚Lugano-Kriterien‘ gruppiert die 4 Stadien der Ann Arbor-Klassifikation in ‚limitierte‘ (I, II) und ‚fortgeschrittene‘ Stadien (III, IV), beschränkt extranodale Manifestationen auf die Stadien I und II und ‚bulky disease‘ auf das Stadium II und verzichtet bei Non-Hodgkin-Lymphomen auf die Angabe von B-Symptomen

**Tabelle 5: Lugano-Modifikation der Ann Arbor-Klassifikation**

Stadium	Nodaler Befall	Extranodaler (E) Befall
Limitiert		
I	Ein einzelner Lymphknoten oder eine Gruppe benachbarter Lymphknoten	Eine einzelne extranodale Läsion ohne Lymphknotenbeteiligung
II	Zwei oder mehr befallene Lymphknotengruppen auf der gleichen Seite des Zwerchfells	Stadium I oder II bezüglich nodalem Befall mit unmittelbar angrenzender extranodaler Beteiligung
II ‚bulky disease‘	Längster Durchmesser >6–10 cm*	Nicht anwendbar
Fortgeschritten		
III	Lymphknoten auf beiden Seiten des Zwerchfells; Lymphknoten oberhalb des Zwerchfells mit Beteiligung der Milz	Nicht anwendbar
IV	Zusätzliche, nicht unmittelbar an einen nodalen Befall angrenzende extralymphatische Beteiligung	Nicht anwendbar
Quelle: [78]		
* In Deutschland übliche Definition von ‚bulky disease‘: ≥7,5 cm Längsdurchmesser		

### 5.3. Prognostische und prädiktive Faktoren

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	Quellen
5.19	Zur Vorhersage des Krankheitsverlaufs soll bei Erstdiagnose eines diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms der ‚Internationale Prognostische Index‘ herangezogen werden.		EK
5.20	Zusammen mit dem Prognosefaktor ‚bulky disease‘ ( $\geq 7,5$ cm Längsdurchmesser; s. <a href="#">Kapitel 5.3 Langversion</a> ) soll der altersadjustierte ‚Internationale Prognostische Index‘ (s. <a href="#">Kapitel 5.3 Langversion</a> ) zur Therapiesteuerung des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms verwendet werden.		EK
5.21	Über den ursprünglichen ‚Internationalen Prognostischen Index‘ hinaus können zur Krankheitsvorhersage IPI-Varianten verwendet werden (z.B. ‚age-adjusted‘ IPI, E-IPI, EPI, ‚stage-adjusted‘ IPI, NCCN-IPI).		EK
5.22	Zur Abschätzung des Risikos eines Rückfalls des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms im zentralen Nervensystem (ZNS) sollte der ‚Internationale Prognostische Index für zentralnervöse Rückfälle‘ (ZNS-IPI) verwendet werden.		EK
5.23	Bei hohem ZNS-IPI-Risiko sollten eine zerebrale Magnetresonanztomographie und eine Liquorpunktion erfolgen, um eine manifeste, das Therapiekonzept verändernde zentralnervöse Beteiligung nachzuweisen.		EK
5.24	Bei intermediärem ZNS-IPI-Risiko können eine zerebrale Magnetresonanztomographie und eine Liquorpunktion erfolgen, um eine manifeste, das Therapiekonzept verändernde zentralnervöse Beteiligung nachzuweisen.		EK
5.25	Zur Abschätzung der Prognose und Therapiesteuerung des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms soll mittels bildgebender Verfahren der Prognosefaktor ‚bulky disease‘ ermittelt werden.	A	[12]; [13]
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.	0	[14]; [13]; [15]; [16]; [17]

Zu Empfehlungen 5.22, 5.23, 5.24: Ein validiertes Prognose-Instrument ist der ZNS-IPI, der außer den fünf im IPI enthaltenen Risikofaktoren das Vorliegen eines Nieren- oder Nebennierenbefalls berücksichtigt, der besonders häufig mit einem ZNS-Rückfall vergesellschaftet ist.

**Tabelle 6: 2-Jahres-ZNS-Rückfallrisiko (95%-Konfidenzintervall) von Patient\*innen mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom in Abhängigkeit von der ZNS-IPI-Risikogruppe**

ZNS-IPI-Risikogruppe	Risikofaktoren	Anteil von Patient*innen	ZNS-Rückfallrisiko
Niedrig	0 - 1	46 %	0,6 % (0-1,2)
Intermediär	2 - 3	42 %	3,4 % (2,2-4,4)
Hoch	4 - 6	12 %	10,2 % (6,3-14,1)

Quelle: [79]

## 5.4. Therapieplanung

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	Quellen
5.27	Das Therapiekonzept soll von einem*einer in der Behandlung diffuser großzelliger B-Zell-Lymphome erfahrenen*erfahrenere Arzt*Ärztin geplant werden.		EK
5.28	Nach Aufklärung über die Erkrankung und die Möglichkeiten und Risiken der Behandlung (siehe <a href="#">Kapitel_5_7 Langversion</a> ) sollte das Therapieziel im Hinblick auf ein kuratives oder nicht kuratives Konzept gemeinsam von dem*der Patient*in und einem*einer in der Behandlung diffuser großzelliger B-Zell-Lymphome erfahrenen*erfahrenere Arzt*Ärztin festgelegt werden.		EK
5.29	Der Behandlungsplan für das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom sollte in einem interdisziplinär besetzten Tumor-Board diskutiert und verabschiedet werden.		EK
5.30	Vor Therapiebeginn sollte geprüft werden, ob die Behandlung in einer klinischen Studie erfolgen kann.		EK
5.31	Bei kurativem Konzept soll die Behandlung des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms nach Vorliegen der histologischen Diagnose und Durchführung ergänzender diagnostischer Maßnahmen unverzüglich begonnen werden.		EK
5.32	Bei nicht kurativem Konzept sollte die Behandlung des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms bei Beschwerden und/oder Auftreten von drohenden Komplikationen, die günstig beeinflusst werden können, begonnen werden.		EK



Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	Quellen
5.33	Behandlung und Nachsorge von Patient*innen mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom sollten multidisziplinär und multiprofessionell durchgeführt werden.		EK

## 5.5. Planung therapiebegleitender Maßnahmen

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	Quellen
5.34	Während der Therapie sollte eine sichere Verhütungsmethode gewählt werden, die zuverlässig angewendet wird.		EK
5.35	Bei der Wahl der Verhütungsmethode sollten individuelle Risikofaktoren beachtet werden (insbesondere Thromboserisiko).		EK
5.36	<p>Patientinnen im reproduktiven Alter, die einer potentiell gonadotoxischen Chemo- oder Strahlentherapie ausgesetzt sind, sollen über alle derzeit verfügbaren fertilitätserhaltenden Maßnahmen aufgeklärt werden.</p> <p>Leitlinienadaptation S2k-Leitlinie Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen</p>		EK
5.37	<p>Patientinnen im reproduktiven Alter, die Immuntherapien oder zielgerichtete Therapien erhalten, sollten über das unklare Risiko einer Ovarialinsuffizienz und fertilitätserhaltende Maßnahmen aufgeklärt werden.</p> <p>Leitlinienadaptation S2k-Leitlinie Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen</p>		EK
5.38	<p>Die jeweiligen fertilitätsprotektiven Maßnahmen sollen je nach individueller Situation (Stadium, Begleiterkrankungen, Operationsrisiko, zeitlicher Rahmen etc.) und im Rahmen einer interdisziplinären Entscheidungsfindung in Betracht gezogen werden. Es sollen folgende medikamentöse und reproduktionsmedizinische Verfahren angeboten werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Medikamentöse Maßnahmen ‚Gonadotropin Releasing Hormone‘ (GnRH)-Analoga, ggf. kombiniert mit der ‚Pille‘</li> <li>2. Kryokonservierung von befruchteten und/oder unbefruchteten Eizellen</li> <li>3. Kryokonservierung von Ovargewebe</li> <li>4. Transposition der Ovarien</li> </ol>		EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	Quellen
5.39	<p>Patienten, die bei einer Chemotherapie oder Strahlentherapie dem Risiko einer Gonadenschädigung ausgesetzt sind, sollen über fertilitätserhaltende Maßnahmen aufgeklärt werden.</p> <p>Leitlinienadaptation S2k-Leitlinie Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen</p>		EK
5.40	<p>Im Fall einer prätherapeutischen Azoospermie soll über die Möglichkeit der testikulären Spermengewinnung und -kryokonservierung aufgeklärt werden.</p> <p>Leitlinienadaptation S2k-Leitlinie Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen</p>		EK

## 5.6. Untersuchungen im Rahmen wissenschaftlicher Projekte außerhalb klinischer Studien

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	Quellen
5.41	<p>Die Patient*innen sollten darüber informiert werden, dass sie ihre Untersuchungs- und Behandlungsdaten und/oder im Zuge der Behandlung gewonnene Materialien wissenschaftlichen Zwecken zur Verfügung stellen können.</p>		EK

## 5.7. Mitteilung der Diagnose und Aufklärung der Patient\*innen

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	Quellen
5.42	<p>Die ärztliche Aufklärung soll Informationen über die Krankheit, erhobene Befunde, die Prognose, therapeutische Optionen, zu erwartende Nebenwirkungen und ihren möglichen Einfluss auf die Lebensplanung und -qualität umfassen.</p>		EK
5.43	<p>Die Vermittlung von Informationen und die Aufklärung der Patient*innen soll nach den Grundprinzipien einer patientenzentrierten Kommunikation erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vermeidung von medizinischem Fachvokabular, ggf. Erklärung von Fachbegriffen</li> <li>• Strategien zur Verbesserung des Verständnisses: Wiederholung, Zusammenfassung, Nutzung von Graphiken u. ä.</li> <li>• Ermutigung, Fragen zu stellen</li> <li>• Ermutigung zum Ausdruck von Befürchtungen und Ängsten</li> <li>• Anbieten weiterführender Hilfen</li> </ul>		EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	Quellen
5.44	Im ärztlichen Gespräch sollen die individuellen Präferenzen, Bedürfnisse, Sorgen und Ängste der Patient*innen eruiert und berücksichtigt werden.		EK
5.45	Die Möglichkeit zu weiteren Gesprächen zur Vertiefung der Inhalte soll aktiv angeboten werden.		EK

## 6. Erstlinientherapie

Für alle Patient\*innen mit Erstdiagnose eines DLBCL und ohne Einschränkung der Behandlungsfähigkeit wird eine R-CHOP basierte Immunchemotherapie in kurativer Intention eingeleitet. Hierbei richten sich die genauen Behandlungsstrategien wie in der Langversion ausgeführt insbesondere nach Alter und jeweiliger Risikokonstellation der Patient\*innen. Zur besseren Übersicht sind die Empfehlungen in der nachfolgenden Abbildung graphisch dargestellt.

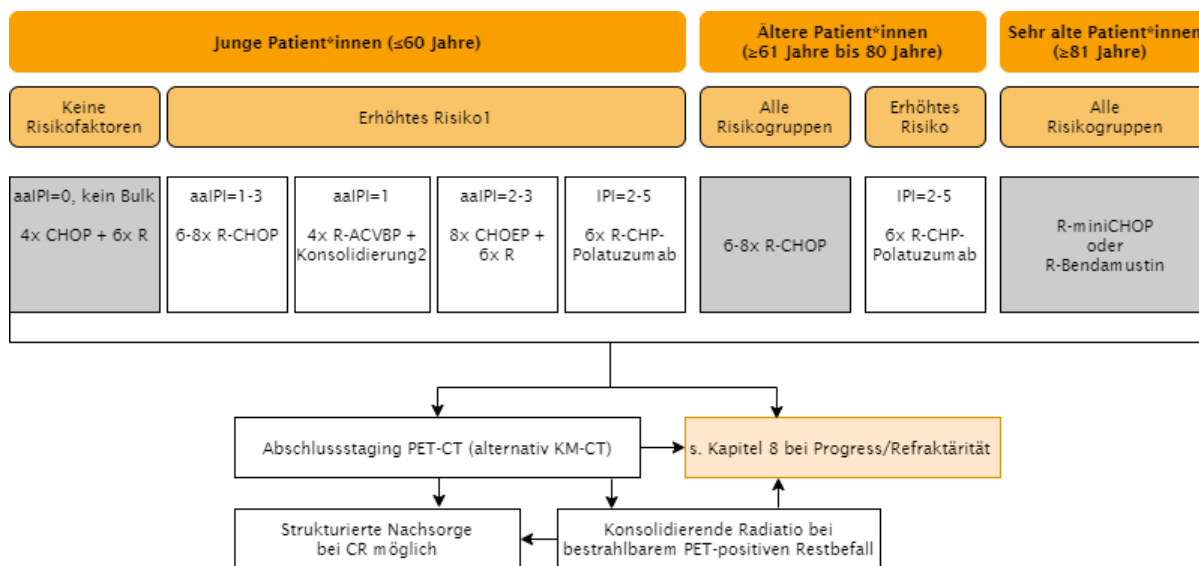


Abbildung 1: Therapiealgorithmus Erstlinientherapie

<sup>1</sup> Die unterschiedlichen Regime für junge Patient\*innen mit erhöhtem Risiko wurden bisher nicht untereinander verglichen.

<sup>2</sup> Die Konsolidierung in der LNH03-2B Studie bestand aus 2 Gaben Methotrexat, 4 Zyklen Rituximab/ Ifosfamid/ Etoposid und abschließend 2 Zyklen Cytarabin [Récher et al. 2011].

aaIPI = altersadjustierter ‚Internationaler Prognostischer Index‘; CR = Komplette Remission („complete remission“); IPI = ‚Internationaler Prognostischer Index‘; KM-CT = Kontrastmittel-Computertomographie; PET-CT = Positronenemissionstomographie/Computertomographie; R-ACVBP = Rituximab, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vindesin, Bleomycin, Prednison; R-Bendamustin = Rituximab, Bendamustin; (R)-CHOP = (Rituximab), Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; R-CHP-Polatuzumab = Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison, Polatuzumab vedotin; R-miniCHOP = niedrig dosiertes R-CHOP-Regime

## 6.1. Erstlinientherapie junger Patient\*innen ( $\leq 60$ Jahre)

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	Quellen
6.1	Vor Therapiebeginn soll für Patient*innen der Erstlinientherapie geprüft werden, ob eine Behandlung in einer klinischen Studie erfolgen kann.		EK
6.2	Bei jungen Patient*innen ( $\leq 60$ Jahre) mit hoher Tumorlast kann eine Vorphasetherapie mit Prednison durchgeführt werden.		EK
6.3	Bei allen jungen Patient*innen ( $\leq 60$ 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.	A	[18]; [19]; [20]
6.4	Bei jungen Patient*innen ( $\leq 60$ Jahre) mit hohem CNS-IPI und ohne Kontraindikationen kann eine ZNS-Prophylaxe mit systemischen, hochdosierten Methotrexat erwogen werden.		EK
6.5	Junge Patient*innen ( $\leq 60$ Jahre) mit sehr günstiger Prognose (aalPI=0 ohne Bulk) sollen mit 4 Zyklen CHOP in Kombination mit 6 Gaben Rituximab behandelt werden.	A	[21]
6.6	Bei jungen Patient*innen ( $\leq 60$ Jahre) mit erhöhtem Risiko sollte eine der folgenden Behandlungsalternativen angeboten werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei aalPI 1: R-ACVBP</li> <li>• Bei aalPI 2-3: R-CHOEP</li> <li>• Bei IPI 2-5: R-CHP Polatuzumab</li> </ul>	B	[22]; [23]; [24]; [25]; [26]

## 6.2. Rolle der konsolidierenden Hochdosis Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	Quellen
6.7	Eine konsolidierende Hochdosistherapie soll nach Erreichen einer kompletten Remission nach Erstlinientherapie nicht durchgeführt werden.	A	<a href="#">[22]</a> ; <a href="#">[27]</a> ; <a href="#">[28]</a> ; <a href="#">[29]</a>

## 6.3. Interim-Staging zur weiteren Therapieentscheidung

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	Quellen
6.8	Allen Patient*innen mit DLBCL soll nach der Hälfte der geplanten Immunchemotherapiezyklen eine Remissionskontrolle mittels bildgebender Verfahren angeboten werden.		EK
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).	0	<a href="#">[30]</a> ; <a href="#">[31]</a>
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).	A	<a href="#">[30]</a> ; <a href="#">[31]</a>

## 6.4. Abschluss-Staging zur weiteren Therapieentscheidung

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	Quellen
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).	A	[1]
6.12	Wenn bei Patient*innen mit DLBCL nach Abschluss der geplanten Immunchemotherapiezyklen eine Remissionskontrolle mit PET/CT nicht möglich ist, sollte ein Kontrastmittel CT durchgeführt werden.		EK
6.13	Die Beurteilung des Therapieansprechens sollte in Anlehnung an die Lugano Klassifikation erfolgen.		EK

## 6.5. Strahlentherapie des DLBCL

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	Quellen
6.14	Patient*innen mit einem PET-positiven Restbefall sollen eine konsolidierende Bestrahlung erhalten.	A	[32]
6.15	Die vorhandenen initialen und abschließenden PET/CT Untersuchungen sollen für die Bestrahlungsplanung verwendet werden.	A	[33]
6.16	Zusätzlich sollte für die Bestrahlungsplanung eine CT in Bestrahlungsposition mit maximal 5 mm Schichtdicke angefertigt werden.		EK
6.17	Diese kann zur besseren Gefäßdarstellung mit intravenösem Kontrastmittel erfolgen.	0	[33]
6.18	Bei der Bestrahlung mediastinaler Tumoren sollte eine Bestrahlungsplanung in tiefer Inspiration geprüft werden.	B	[34]; [35]; [36]; [37]
6.19	Die Radiotherapie des DLBCL soll als konformale Therapie ausgeführt werden. Hierbei können unterschiedliche Techniken (3D-CRT, IMRT, VMAT) angewendet werden. Eine individuelle Risiko-Nutzenevaluation der verschiedenen Techniken sollte durchgeführt werden.		EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	Quellen
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).	0	[38]; [39]; [40]; [41]; [42]; [43]
6.21	Die Bestrahlung soll als Involved-site Radiotherapie durchgeführt werden.		EK
6.22	Die Gesamtreferenzdosis sollte bei der Nachbestrahlung von Bulk- und Extranodalbefällen 30-40 Gy betragen, die Einzelreferenzdosis 1,8-2 Gy.	B	[44]

## 6.6. Therapie von fitten Patient\*innen im Alter von 61 bis 80 Jahren

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	Quellen
6.23	Bei älteren Patient*innen ( $\geq 61$ Jahre) mit hoher Tumorlast sollte eine Vorphasetherapie mit Prednison durchgeführt werden.		EK
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.	A	[45]
6.25	Bei älteren Patient*innen (61-80 Jahre) sollte bei IPI 2-5 R-CHP-Polatuzumab angeboten werden.	B	[26]

## 6.7. Rolle einer Erhaltungstherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	Quellen
6.26	Nach Erreichen einer Remission nach Erstlinien-Therapie soll keine Erhaltungstherapie initiiert werden.	A	[46]

## 6.8. Erstlinientherapie sehr alter Patient\*innen (≥81 Jahre) oder von Patient\*innen mit Komorbiditäten

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	Quellen
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.	B	[47]
6.28	Bei allen Patient*innen soll eine Überprüfung hinsichtlich des Auftretens oder Verschlechterung einer peripheren Polyneuropathie vor jedem Therapiezyklus erfolgen.	EK	
6.29	Bei vorbestehender Polyneuropathie kann Vincristin gegen Vinorelbine ersetzt werden.	EK	
6.30	Bei manifester Herzinsuffizienz (NYHA III/IV) kann Etoposid anstatt von Doxorubicin verwendet werden (R-CEOP).	0	[48]
6.31	Bei Kontraindikationen gegen konventionelle Anthrazykline kann alternativ liposomales Doxorubicin in die Erstlinientherapie integriert werden.	0	[49]; [50]; [51]



## 7. Besondere Subgruppen

### 7.1. Erstlinientherapie genetisch definierter Subgruppen inklusive des High-grade B-Zell Lymphoms mit Translokation von MYC, BCL2 und/oder BCL6 (klinisch oft double-hit lymphoma)

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	Quellen
7.1	Vor Therapiebeginn soll für Patient*innen mit einer in diesem Kapitel thematisierten Entität geprüft werden, ob eine Behandlung in einer klinischen Studie erfolgen kann.		EK
7.2	Restbefunde im PET/CT sollen analog DLBCL, NOS konsolidierend bestrahlt werden.	A	[32]
7.3	Die Therapie des DLBCL, NOS sollte außerhalb von klinischen Studien nicht von genetisch definierten Subgruppen abhängig gemacht werden.		EK
7.4	Double Expressor DLBCL stellen eine morphologische Subgruppe von DLBCL, NOS dar und sollen analog DLBCL, NOS behandelt werden.	A	[18]; [19]; [20]
7.5	DLBCL mit alleiniger MYC Translokation sollen analog DLBCL, NOS behandelt werden.	A	[18]; [19]; [20]
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.	A	[18]; [19]; [20]

### 7.2. Erstlinientherapie HIV-positiver Patient\*innen

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	Quellen
7.7	HIV-positive Patient*innen mit der Erstdiagnose eines DLBCL und ausreichendem Immunstatus sollen analog DLBCL, NOS behandelt werden.		EK
7.8	Bei HIV-Patient*innen mit reduzierter CD4-Helferzellzahl sollten Therapiezusammensetzung und -intensität individuell angepasst werden.		EK
7.9	Eine kombinierte antiretrovirale Therapie soll simultan zur Immunchemotherapie fortgeführt bzw. mit Beginn der Immunchemotherapie initiiert werden.		EK

### 7.3. Primär mediastinales B-Zell Lymphom

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	Quellen
7.10	Für die Diagnosestellung eines PMBL soll die Lokalisation (Mediastinaltumor) und sobald bekannt die Ausbreitung (Staging) an den*die Patholog*in übermittelt werden.		EK
7.11	Für die Diagnosestellung PMBL sollen der Entität angepasste histologische und molekulare Analysen erfolgen und Grauzonenlymphome als Differentialdiagnose besondere Berücksichtigung finden.		EK
7.12	Patient*innen mit einem primären mediastinalen B-Zell Lymphom sollen mittels einer R-CHOP-basierten Immunchemotherapie behandelt werden.		EK
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).	B	<a href="#">[32]</a>
7.14	Patient*innen mit PMBL, bei denen ein Rezidiv nach Abschluss der Erstlinientherapie auftritt und die sich für eine HDCT eignen, sollten mit einer platinhaltigen Salvagetherapie und Rituximab (z.B. R-DHAP/Ox, R-ICE, R-GDP) und bei Erreichen mindestens einer partiellen metabolischen Remission nachfolgender Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation behandelt werden.		EK
7.15	Patient*innen mit PMBL und refraktärem Verlauf unter der Erstlinientherapie sollten mit Checkpoint-Inhibitoren mit oder ohne Brentuximab vedotin behandelt werden.  CAVE: off-label use (Kostenübernahme nicht gesichert)		EK
7.16	Patient*innen mit PMBL und refraktärer oder rezidivierter Erkrankung nach zwei systemischen Vortherapien sollten mit einer anti-CD19 CAR T-Zelltherapie behandelt werden.		EK
7.17	Patient*innen mit PMBL, die in ihrer Erstlinie noch keine Bestrahlung erhalten haben, sollten bei lokalisiertem Rezidiv eine zusätzliche Bestrahlung erhalten.		EK
7.18	Bei Patient*innen mit Erstdiagnose und/oder Rezidiv eines Grauzonenlymphom sollten alle Therapieoptionen, die sich durch die verschiedenen Anteile ergeben, in die Therapieentscheidung (idealerweise im Tumorboard) einbezogen werden.		EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	Quellen
7.19	Bei Patientinnen mit PMBL und thorakaler Bestrahlung $\geq 10$ Gy vor Vollendung des 30. Lebensjahres sollte acht Jahre nach der Bestrahlung ein jährliches Mammakarzinom-Screening beginnen.  CAVE: Das Magnetresonanztomographie-Screening ist unabhängig vom Lebensalter und das Mammographie-Screening ist vor dem 50. und nach dem 69. Lebensjahr nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert).		EK

## 7.4. Extranodale Lymphome

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	Quellen
7.20	Extranodale DLBCL sollen von einer Organbeteiligung bei nodalen DLBCL abgegrenzt werden.		EK
7.21	Es soll eine Therapie entsprechend des nodalen DLBCL durchgeführt werden.		EK
7.22	Zum initialen Staging sollte (auch bei Durchführung eines PET/CT) eine Ultraschalluntersuchung beider Hoden zur Detektion eines bilateralen Befalls erfolgen.		EK
7.23	Die Stadieneinteilung soll analog nodaler Lymphome erfolgen, der isolierte Befall beider Hoden jedoch als limitiertes (und nicht als fortgeschrittenes) Stadium gewertet werden.		EK
7.24	Bei Nachweis eines primär testikulären DLBCL sollte eine Orchiektomie des befallenen Hodens erfolgen.		EK
7.25	Beim primär testikulären DLBCL soll eine Immunchemotherapie analog nodaler DLBCL verabreicht werden.	A	[18]; [19]; [20]
7.26	Eine ZNS-gerichtete Prophylaxe kann beim primär testikulären DLBCL angeboten werden.		EK
7.27	Nach Abschluss der Systemtherapie sollte bei Patienten mit primär testikulären DLBCL eine prophylaktische Bestrahlung des kontralateralen Hodens erfolgen. Sofern der befallene Hoden nicht orchiectomiert wurde, sollte er in das Strahlenfeld einbezogen werden.		EK
7.28	Die möglichen Nebenwirkungen Infertilität und Hypogonadismus nach Systemtherapie und testikulärer Radiatio sollen in der Nachsorge beachtet werden.		EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	Quellen
7.29	<p>Bei Lymphomen des GI-Traktes sollten zusätzlich zur Standarddiagnostik weitere Untersuchungen durchgeführt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ösophago-Gastro-Duodenoskopie mit Biopsien aus Läsion und allen Magenabschnitten einschließlich Duodenum (Nachweis von niedrigmalignen Anteilen und Helicobacter aus unauffälliger Schleimhaut!).</li> <li>• Endoskopischer Ultraschall: Beurteilung der Eindringtiefe und perigastrischer Lymphknoten.</li> <li>• Ileo-Kolo-Proktoskopie mit Stufenbiopsien einschließlich terminalem Ileum.</li> </ul>		EK
7.30	Die primäre Operation soll lediglich in Notfällen wie Perforation oder bei konservativ nicht beherrschbarer Blutung durchgeführt werden.		EK
7.31	Die Systemtherapie des gastrointestinalen DLBCL ohne indolente Komponente soll analog DLBCL, NOS erfolgen.	A	<a href="#">[18]</a> ; <a href="#">[19]</a> ; <a href="#">[20]</a>
7.32	Patient*innen mit einem lokalisierten gastrointestinalen DLBCL mit indolenter Komponente sollte im Anschluss an die Systemtherapie bei kurativem Therapieansatz eine Bestrahlung der betroffenen Stelle angeboten werden.		EK
7.33	Unabhängig vom Nachweis von Helicobacter pylori sollte bei gastralen/duodenalen DLBCL in lokalisierten Stadien eine Eradikationstherapie erfolgen.		EK
7.34	Zusätzlich zur allgemeinen Nachsorge sollten bei gastrointestinalen Lymphomen viertel- bis halbjährliche endoskopische Untersuchungen plus Helicobacter pylori-Diagnostik durchgeführt werden, die Abstände können nach 2 Jahren verlängert werden.		EK
7.35	Im Rahmen des Stagings sollte zusätzlich zum PET/CT ein MRT der knöchernen Läsion erfolgen.		EK
7.36	Eine ZNS-gerichtete Erweiterung der Diagnostik um MRT sowie Liquorpunktion kann in Fällen eines engen anatomischen Bezugs zum ZNS erfolgen.		EK
7.37	Patient*innen mit primärem DLBCL des Knochens sollen eine Immunchemotherapie analog nodaler DLBCL, NOS erhalten.	A	<a href="#">[18]</a> ; <a href="#">[19]</a> ; <a href="#">[20]</a>

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	Quellen
7.38	<p>Bei ossärem Befall im Staging-PET/CT sollte ein End-of-Treatment-PET/CT (nach Systemtherapie) durchgeführt werden und Restmanifestationen mit einem Deauville-Score von 4 oder 5 sollten bestrahlt werden.</p> <p>CAVE: Die PET-Untersuchung ist im ambulanten Sektor kein Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert, Stand März 2022).</p> <p>Wenn kein End-of-Treatment-PET/CT durchgeführt wird, können ossäre Manifestationen nachbestrahlt werden.</p>		EK
7.39	Bei pathologischen Frakturen sollte eine primäre operative Versorgung nur durchgeführt werden, wenn Verzögerungen der Systemtherapie vermieden werden können oder klinische Notwendigkeit besteht, etwa ein drohender Querschnitt.		EK
7.40	Zusätzlich zur Ausbreitungsdiagnostik wie bei nodalen DLBCL sollte eine ZNS-gerichtete Diagnostik mittels cMRT sowie Liquordiagnostik erfolgen.		EK
7.41	Bei primär extranodalen DLBCL der Mamma soll die Therapie analog nodalen DLBCL, NOS erfolgen.	A	[18]; [19]; [20]
7.42	Patient*innen mit primären DLBCL der Mamma sollten gemäß den Empfehlungen für Patient*innen mit hohem Risiko für einen ZNS-Befall dieser Leitlinie behandelt werden (s. <a href="#">Kapitel 7.5</a> ).		EK
7.43	Isolierte oder gruppierte Herde bei Patient*innen mit DLBCL vom Bein-Typ sollen analog nodaler DLBCL, NOS therapiert werden.		EK
7.44	Multiple Herde und eine generalisierte Erkrankung bei Patient*innen mit DLBCL vom Bein-Typ sollten mit R-CHOP analog DLBCL, NOS behandelt werden.		EK
7.45	Patient*innen mit PBL sollen mit einer CHOP-basierten Therapie behandelt werden.		EK
7.46	Patient*innen mit einem follikulären Lymphom Grad 3B sollen analog DLBCL, NOS behandelt werden.	A	[18]; [19]; [20]
7.47	Patient*innen, bei denen bei Erstdiagnose des follikulären Lymphoms gleichzeitig ein diffuses großzelliges B Zell Lymphom diagnostiziert wird (primär transformiertes follikuläres Lymphom bzw. sekundär simultanes DLBCL), sollen analog DLBCL, NOS behandelt werden.	A	[18]; [19]; [20]

## 7.5. Konkomitanter ZNS-Befall

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	Quellen
7.48	Zuzüglich zum initialen Staging analog des DLBCL, NOS sollte eine ZNS-gerichtete Diagnostik mittels Liquoruntersuchung und MRT erfolgen.		EK
7.49	Eine histologische Sicherung sollte erfolgen, eine zytologische Sicherung kann bei konkordanter peripherer Histologie und/oder hohem Therapiedruck genügen. Eine rein bildmorphologische Diagnosestellung sollte nur in Ausnahmefällen erfolgen.		EK
7.50	Bei Patient*innen mit konkomidanten ZNS-Befall bei DLBCL soll eine anthrazyklinhaltige Systemtherapie um eine ZNS-gängige Therapie (z.B Hochdosis-Methotrexat-basierte) ergänzt werden.		EK
7.51	Bei Patient*innen mit konkomitanten ZNS-Befall bei DLBCL sollte nach Abschluss der Induktionschemotherapie eine konsolidierende Therapie durchgeführt werden.  Vorzugsweise sollte eine konsolidierende Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation angeboten werden, falls dies nicht möglich ist, sollte eine Ganzhirnbestrahlung angeboten werden.		EK

## 7.6. Lymphomatoide Granulomatose

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	Quellen
7.52	Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der therapeutischen Konsequenzen bei Vorliegen eines histologischen Grad 3 sollte eine referenzpathologische Bestätigung angestrebt werden.		EK
7.53	Patient*innen mit lymphomatoider Granulomatose Grad 3 sollen analog DLBCL, NOS behandelt werden.	A	[18]; [19]; [20]

## 7.7. Intravaskuläres Lymphom

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	Quellen
7.54	Patient*innen mit intravaskulären großzelligen B-Zell Lymphom sollen analog DLBCL, NOS behandelt werden. Zusätzlich sollte eine ZNS-Prophylaxe durchgeführt werden.	A	[18]; [19]; [20]

## 8. Rezidivtherapie

### 8.1. Einleitung, Definition von Populationen von Patient\*innen

Einleitende Informationen zur Rezidivtherapie sowie detaillierte Informationen zur Definition von Populationen von Patient\*innen sind in der Langversion dieser Leitlinie zu finden.

### 8.2. Diagnostik des ersten Rezidivs

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	Quellen
8.1	Bei Hinweisen (klinisch, laborchemisch, bildgebend) auf ein Rezidiv soll eine Biopsie mit dem Ziel einer histologischen Sicherung erfolgen.		EK
8.2	Als Ausgangsbefund vor Rezidivtherapie und zur Stadienbestimmung eines rezidivierten oder eines persistierenden DLBCL sowie zur Kontrolle des Ansprechens im Verlauf soll bei potentiell kurativem Therapiekonzept eine PET/CT durchgeführt werden.  CAVE: Die PET-Untersuchung ist im ambulanten Sektor kein Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert, Stand März 2022).		EK
8.3	Die Beurteilung des Therapieansprechens sollte in Anlehnung an die Lugano Klassifikation erfolgen.		EK
8.4	„Stable disease“ und „Progressive Disease“ als Ansprechen auf mindestens zwei Zyklen einer Immunchemotherapie sollen bei Beibehaltung eines kurativen Therapiekonzepts als Grundlage genommen werden, die Therapie umzustellen.		EK

### 8.3. Zweitlinientherapie rezidivierter oder primär progredienter Erkrankung

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	Quellen
8.5	Vor Therapiebeginn soll für Patient*innen der Zweitlinientherapie geprüft werden, ob eine Behandlung in einer klinischen Studie erfolgen kann.		EK
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 10/2022).	B	[52]; [53]
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.	B	[54]; [55]; [56]
8.8	Patient*innen, die nach 2-3 Zyklen Induktionstherapie PET/CT-basiert mindestens eine partielle Remission erzielen, sollen eine Hochdosischemotherapie und autologe Stammzelltransplantation erhalten.		EK
8.9	Für Patient*innen, die sich nicht für eine Hochdosischemotherapie eignen, soll zur Remissionsinduktion eine Therapie mit <ul style="list-style-type: none"> <li>weniger intensivem Immunchemotherapieprotokoll (z.B. R-GemOx) oder</li> <li>Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab oder</li> <li>Tafasitamab und Lenalidomid</li> </ul> angeboten werden.	A	[57]; [58]; [59]; [60]
8.10	Für Patient*innen mit Befall in prinzipiell bestrahlbarer Lokalisation, die sich nicht für eine systemische Therapie eignen, soll die Möglichkeit einer lokalen Strahlentherapie angeboten werden.		EK
8.11	Patient*innen mit einem PET-positiven Restbefall nach systemischer Zweitlinientherapie sollten eine konsolidierende Bestrahlung erhalten.	B	[32]



## 8.4. Therapie des $\geq 2$ . Rezidivs

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	Quellen
8.12	Bei primär kurativer Therapieintention soll bei Patient*innen im $\geq 2$ . Rezidiv oder Progress eines DLBCL eine CAR T-Zelltherapie durchgeführt werden, falls diese nicht in der Zweitlinientherapie erfolgt ist.		EK
8.13	Bei primär kurativer Therapieintention für Patient*innen im $\geq 2$ . Rezidiv oder Progress eines DLBCL und nach erfolgter CAR T- oder nicht durchführbarer CAR T-Zelltherapie soll die Möglichkeit einer allogenen Stammzelltransplantation angeboten werden.		EK
8.14	Für Patient*innen im $\geq 2$ . Rezidiv oder Progress eines DLBCL und bei primär kurativer Therapieintention soll bei Hochdosistherapie-fähigen Patient*innen die Möglichkeit einer weiteren konventionellen Immunchemotherapie zur Remissionsinduktion angeboten werden.		EK
8.15	Für Hochdosistherapie-fähige Patient*innen sollte bei Erreichen einer partiellen oder kompletten metabolischen Remission des DLBCL durch eine konventionelle Immunchemotherapie auch jenseits der Zweitlinientherapie eine konsolidierende Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation angeboten werden.		EK
8.16	<p>Für Patient*innen im <math>\geq 2</math>. Rezidiv oder Progress eines DLBCL und bei primär palliativer Therapieintention oder zur Remissionsinduktion vor einer geplanten Therapie in kurativer Intention („Bridging“) soll eine Therapie mit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Polatumumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab oder</li> <li>• Tafasitamab und Lenalidomid oder</li> <li>• einer konventionellen Immunchemotherapie oder</li> <li>• zielgerichteten Substanzen oder</li> <li>• einer Bestrahlung</li> </ul> <p>angeboten werden.</p> <p>CAVE: Beim off-label use von zielgerichteten Substanzen ist die Kostenübernahme nicht gesichert.</p>		EK

Zu Abbildung 2 (nachfolgend): Nach Versagen der Erstlinientherapie des DLBCL besteht die Option einer Therapiestrategie in primär kurativer oder in primär palliativer Intention. Tatsächlich können kurativ intendierte Therapien rasch versagen und palliativ intendierte Therapien in Einzelfällen zu sehr langen Remissionen führen. Dies gilt insbesondere jenseits der Zweitlinientherapie. Zur besseren Übersichtlichkeit sind die Empfehlungen in dieser Abbildung graphisch dargestellt. Die Kriterien zur Wahl dieser Strategien sind vielfältig und müssen im individuellen Fall abgewogen werden.

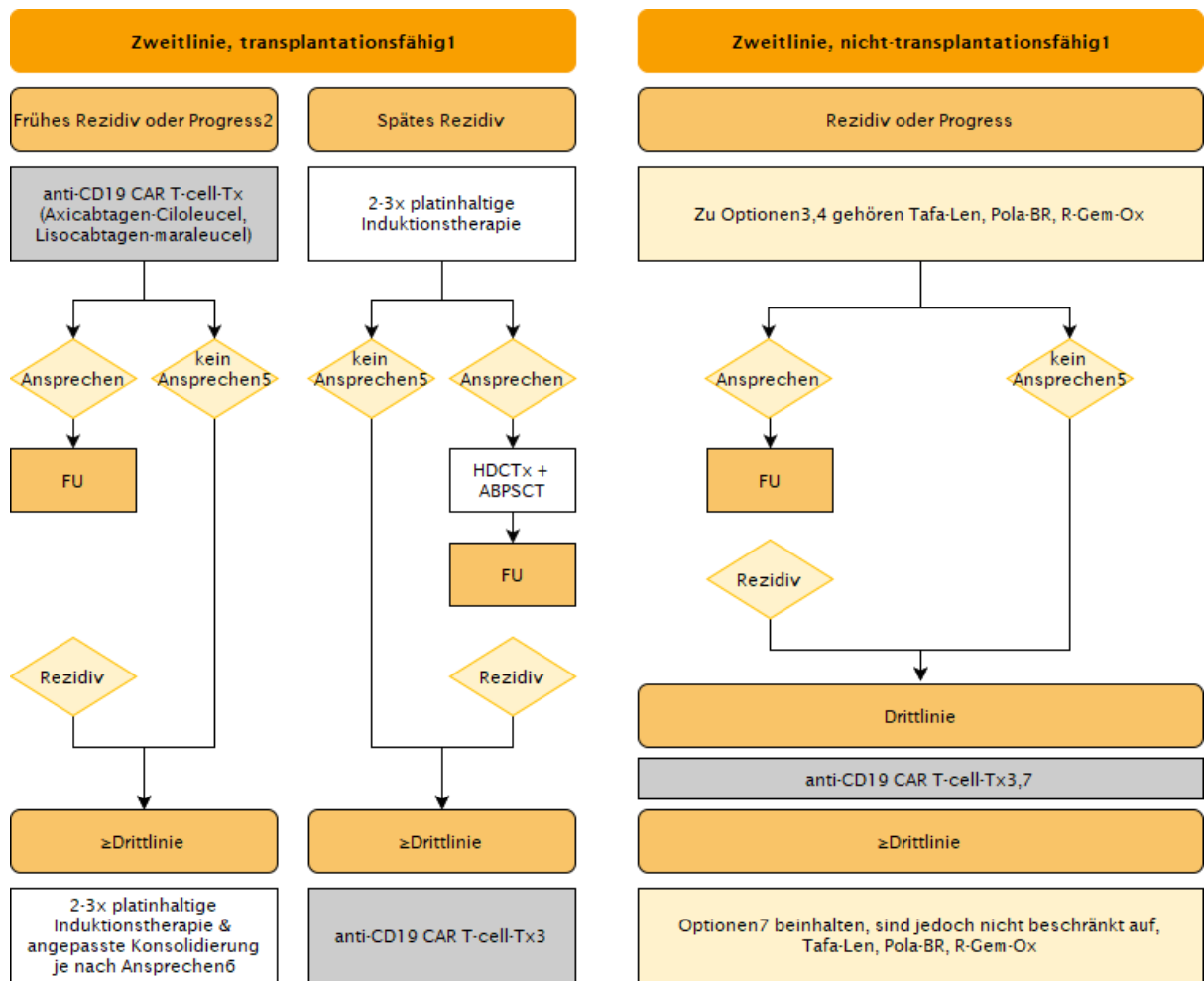


Abbildung 2: Therapie des rezidivierten DLBCL

<sup>1</sup> Es gibt keine validierte Methode, um die Eignung für HDCT (Hochdosis-Chemotherapie) festzustellen. Die mit HDCT assoziierte Mortalität kann mit HCT-CI (Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index) festgestellt werden.

<sup>2</sup> Definiert als Rückfall oder Fortschreiten der Krankheit innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinientherapie.

<sup>3</sup> Es gibt keinen direkten Vergleich der verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten. Eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung ist bei Festlegung der Indikation notwendig. Der Einsatz von verschiedenen CAR T-Zell-Behandlungen hängt vom Zulassungsstatus ab.

<sup>4</sup> Patient\*innen mit einem PET-positiven Restbefall nach systemischer Zweitlinientherapie erhalten eine konsolidierende Bestrahlung.

<sup>5</sup> Ansprechen ist definiert als komplette oder partielle metabolische Remission, entsprechend den Lugano-Kriterien.

<sup>6</sup> Bei Chemotherapie-sensitiver Erkrankung besteht die Option zur Konsolidierung mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation.

<sup>7</sup> In der Drittlinie und späteren Linien ist eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung notwendig, diese beeinflusst die Reihenfolge der Behandlungsempfehlungen.

ABPST = autologe periphere Blutstammzelltransplantation; Anti-CD19 CAR T-cell-T = gegen CD19 gerichtete CAR (chimärer Antigenrezeptor) T-Zelltherapie; FU = Follow-up; HDCT = Hochdosis-Chemotherapie; Pola-BR = Polatuzumab vedotin, Bendamustin, Rituximab; R-Gem-Ox = Rituximab, Gemcitabin, Oxaliplatin; Tafa-Len = Tafasitamab, Lenalidomid

## 9. Rehabilitation und Nachsorge

### 9.1. Rehabilitation

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	Quellen
9.1	Alle Patient*innen sollen während oder nach der Akutbehandlung eines diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms über die Durchführung einer ambulanten oder stationären Rehabilitationsmaßnahme beraten werden.		EK
9.2	Patient*innen mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom sollen frühzeitig eine Beratung im Hinblick auf die sozialrechtlichen Folgen eines Reha-Antrages und die Gewährleistung ihrer sozialen Sicherung erhalten.		EK

### 9.2. Nachsorge zur Erkennung von Rezidiven

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	Quellen
9.3	Bei asymptomatischen Patient*innen mit erfolgreich behandeltem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom sollten in den ersten beiden Jahren nach Therapieende Kontrolluntersuchungen alle 3 Monate, im dritten bis fünften Jahr alle 6 Monate und ab dem sechsten Jahr alle 12 Monate durchgeführt werden.		EK
9.4	Bei jeder Kontrolluntersuchung sollten eine ausführliche Anamnese (neu aufgetretene Beschwerden, z.B. Schmerzen oder B-Symptome, von Patient*innen bemerkte körperliche Veränderungen, z. B. Lymphknotenschwellungen), eine körperliche Untersuchung und eine Bestimmung des Blutbilds und der Laktatdehydrogenase-Aktivität im Serum erfolgen.		EK
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.	B	[61]; [62]; [63]; [64]; [65]; [66]
9.6	Bei fehlender kompletter metabolischer Remission sollte eine weitere Abklärung, z.B mittels Biopsie oder einer weiteren Bildgebung mit CT oder PET/CT zur Anwendung kommen.  CAVE: Eine PET/CT in der Nachsorge ist im ambulanten Sektor kein Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert, Stand März 2022).		EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	Quellen
9.7	In klinischen Studien mit zeitabhängigen Endpunkten (z.B. Zeit bis zur Progression, progressionsfreies Überleben) kann in der Nachsorge eine Bildgebung mit CT oder PET/CT durchgeführt werden.  CAVE: Eine PET/CT in der Nachsorge ist im ambulanten Sektor kein Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert, Stand März 2022).		EK
9.8	Bei Hinweisen (klinisch, laborchemisch, bildgebend) auf ein Rezidiv soll eine Biopsie mit dem Ziel einer histologischen Sicherung erfolgen.		EK
9.9	Sofern zur Lokalisation eines vermuteten Rezidivs bildgebende Verfahren erforderlich sind, sollten diese so gewählt werden, dass der Ort der Biopsie bei möglichst geringer Belastung der Patient*innen rasch festgelegt werden kann.		EK

### 9.3. Nachsorge zur Erkennung therapiebedingter Schäden

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	Quellen
9.10	In der Nachsorge sollen Patient*innen mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom zu einer gesunden Lebensweise angehalten werden.		EK
9.11	Die Nachsorge von Patient*innen mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom soll zur Erkennung und ggf. Behandlung von Organtoxizitäten genutzt werden.		EK
9.12	Nach der Therapie sollte die Notwendigkeit einer Verhütung bzw. einer Hormonersatztherapie individuell evaluiert werden.		EK
9.13	In der Nachsorge kann weiblichen Patienten eine Überprüfung der hormonellen Situation bzw. der Ovarfunktion und männlichen Patienten eine Überprüfung der Hodenfunktion angeboten werden.		EK
9.14	Patient*innen mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom soll in der Nachsorge zur Wahrnehmung des gesetzlich vereinbarten Gesundheits-Check-Ups geraten werden.		EK
9.15	Patient*innen mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom sollen in der Nachsorge auf die Bedeutung der Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren hingewiesen werden.		EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	Quellen
9.16	Aufgrund konstitutioneller, lymphom- oder therapiebedingter Anomalien des Immunsystems sollen Patient*innen mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom im Hinblick auf Infektionen, Immundefekte und Autoimmunkrankheiten überwacht werden.		EK
9.17	Zur frühzeitigen Erkennung einer strahleninduzierten Hypothyreose sollte nach einer zervikalen Bestrahlung jährlich die Serumkonzentration des Thyroidea-stimulierende Hormons (TSH) bestimmt und ggfls eine Levothyroxin-Substitution eingeleitet werden.		EK
9.18	Die Nachsorge von Patient*innen mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom soll zur Erkennung und ggf. Behandlung von Sekundärneoplasien genutzt werden.		EK
9.19	Da Rauchen gesundheitsschädlich ist und bei Patient*innen mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom das Zweitmalignomrisiko steigert, soll Raucher*innen geraten werden, den Zigarettenkonsum zu beenden.		EK
9.20	Patient*innen mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom soll in der Nachsorge in besonderer Weise zur Wahrnehmung der gesetzlichen Krebsfrüherkennungsuntersuchungen geraten werden.		EK
9.21	Bei erwachsenen Patientinnen mit thorakaler Bestrahlung vor Vollendung des 30. Lebensjahres sollte acht Jahre nach der Bestrahlung ein jährliches Mammakarzinom-Screening beginnen.  CAVE: Das Magnetresonanztomographie-Screening ist unabhängig vom Lebensalter und das Mammographie-Screening ist vor dem 50. und nach dem 69. Lebensjahr nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert).		EK
9.22	Bei Patientinnen mit thorakaler Bestrahlung $\geq 10$ Gy vor dem 18. Lebensjahr sollte ein jährliches Mammakarzinom-Screening im Alter von 25 Jahren beginnen.  CAVE: Das Magnetresonanztomographie-Screening ist unabhängig vom Lebensalter und das Mammographie-Screening ist vor dem 50. und nach dem 69. Lebensjahr nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert).		EK

## 10. Supportivtherapie, Psychoonkologie, Palliativmedizin, Ernährung, Bewegungstherapie, Komplementärmedizin

Detaillierte Informationen zur Supportivtherapie, Psychoonkologie, Palliativmedizin, Ernährung, Bewegungstherapie und Komplementärmedizin sind in der Langversion dieser Leitlinie zu finden. Die Leitliniengruppe verweist dabei auf andere Leitlinien der AWMF, greift gezielt Empfehlungen dieser Leitlinien heraus und stellt durch Erläuterungen im Text dar, sofern für die Versorgung von Patient\*innen mit DLBCL eine Vertiefung oder Spezifizierung erforderlich ist.

### 10.1. Supportivtherapie

Für weitere Bereiche der supportiven Therapie, insbesondere Anthrazyklin-induzierte Kardiotoxizität, Tumortherapie induzierte Diarrhoe, Tumortherapie induzierte Hauttoxizität, orale Mucositis durch systemische Tumortherapie, ossäre Komplikationen, Paravasate, sowie supportive Maßnahmen in der Radioonkologie verweisen wir auf die Leitlinie zur Supportivtherapie ([Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Supportive Therapie, Version 1.3](#)).

Zum Umgang mit fertilitätserhaltenden Maßnahmen bei geplanter Radio- oder Chemotherapie verweisen wir auf [Kapitel 5.5](#) der Langversion dieser Leitlinie.

Zum Erfassen und Management von Toxizitäten, Begleiterkrankungen, Krankheitsfolgen und Folgeerkrankungen verweisen wir auf [Kapitel 9.3](#) der Langversion dieser Leitlinie.

Zur Untersuchung älterer Patient\*innen vor, während und nach der Therapiephase mithilfe eines geriatrischen Assessments verweisen wir auf [Kapitel 5.1.4](#) der Langversion dieser Leitlinie.

Zur Erfassung und zum Management von Fatigue verweisen wir auf die Leitlinie zum Hodgkin-Lymphom: [Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Hodgkin Lymphom, Version 3.0](#)

Das Vorgehen zur Diagnostik der psychischen Belastung sowie die Abklärung einer ggf. vorliegenden psychischen Störung erläutert [Kapitel 10.2](#) der Langversion dieser Leitlinie. Siehe dazu auch die S3-Leitlinie zur Psychoonkologie: [Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Psychoonkologie, Version 1.1](#)

Für Empfehlungen zum Umgang mit Fatigue in der palliativmedizinischen Versorgung verweisen wir auf die Leitlinie Palliativmedizin: [Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Palliativmedizin, Version 2.2](#)

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	Quellen
10.1	Es sollte bei Erstdiagnose, vor geplanter Therapie und in der Nachsorge der Vakzinierungsstatus erhoben werden.		EK
10.2	<p>Eine Untersuchung des neurologischen Status soll vor Einleitung einer potentiell neurotoxischen Tumortherapie zur Erhebung des Ausgangsbefundes und Identifizierung von Risikopatient*innen erfolgen.</p> <p>Vor jedem Zyklus soll eine genaue Anamnese unter besonderer Berücksichtigung möglicher Neurotoxizitäten, ggf. auch eine Wiederholung des Neuro-Status, erfolgen.</p> <p>Leitlinienadaptation S3-Leitlinie Supportive Therapie</p>		EK

Zu Empfehlung 10.2: Diese Tabelle aus der Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ fasst die Inzidenz und Risikofaktoren einer CIPN durch Vincristin zusammen:

**Tabelle 7: Inzidenz- und Therapie-assoziierte Risikofaktoren für Vincristin nach Susanna Park**

Substanz	Therapie-assoziierte Risikofaktoren			
Vincristin	Erhöhtes Risiko für Neurotoxizität: Einzeldosis > 2 mg, 4-10mg/m <sup>2</sup> kumulativ			
Inzidenz	Einzeldosis <sup>1</sup>	Kumulativedosis <sup>2</sup>	Infusionsdauer	Behandlungsdauer
Grad 1-4: 35-45 %	relevant	relevant	nicht relevant	nicht relevant
Klinik	Sensible Neuropathie, Muskelkrämpfe, distale Schwäche sowie Störungen des autonomen Nervensystems; Taubheitsgefühl bis zu 100 %			
<sup>1</sup> Einzeldosis: Höhere Einzeldosen bergen das Risiko vermehrter Neurotoxizität				
<sup>2</sup> Kumulativedosis: Höhere Kumulativedosen erhöhen das Risiko vermehrter Neurotoxizität				
Quelle: [80]				

## 10.2. Psychoonkologie

Zu Grundlagen der psychoonkologischen Diagnostik, dem psychoonkologischen Assessment und der Klassifikation psychischer Belastungen und Störungen verweisen wir auf die S3-Leitlinie „[Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten](#)“, erstellt unter Federführung der Deutschen Krebsgesellschaft und der Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie.

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	Quellen
10.3	Alle Patient*innen sollen ein Screening auf psychosoziale Belastungen erhalten. Ein psychoonkologisches Screening sollte frühestmöglich in angemessenen Abständen, wenn klinisch indiziert oder bei Veränderung des Erkrankungsstatus eines*einer Patient*in (z. B. Wiederauftreten oder Fortschreiten der Erkrankung) wiederholt im Krankheitsverlauf durchgeführt werden.  Leitlinienadaptation S3-Leitlinie Psychoonkologie		EK
10.4	Zur Erfassung der psychosozialen Belastung sollen validierte und standardisierte Screeninginstrumente eingesetzt werden. Als Screeninginstrumente werden z. B. das Distress-Thermometer oder die HADS-D empfohlen. Zusätzlich soll der individuelle psychosoziale Unterstützungswunsch erfragt werden.  Leitlinienadaptation S3-Leitlinie Psychoonkologie		EK

Zu Empfehlung 10.4: Zur Erfassung der psychosozialen Problem- und Bedürfnislage wird das Distress-Thermometer empfohlen. Zur Erfassung der klinisch relevanten Belastung durch Angst und Depression wird die „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS) empfohlen. Es wird die Angabe von Schwellenwerten als erforderlich angesehen, die eine Indikation zur weitergehenden psychoonkologischen Versorgung erlauben, siehe nachfolgende Tabelle.

**Tabelle 8: Schwellenwerte für den klinischen Einsatz validierter Screeninginstrumente**

Risikogruppe	Belastungsgrad	Schwellenwerte		
		Distress-Thermometer	HADS	
		(Range 0-10)	HADS-A/D	HADS-G
Risikogruppe III	hoch	-	11-21	22-42
Risikogruppe II	moderat	4-10	8-10	15-21
Risikogruppe I	gering	0-3	0-7	0-14

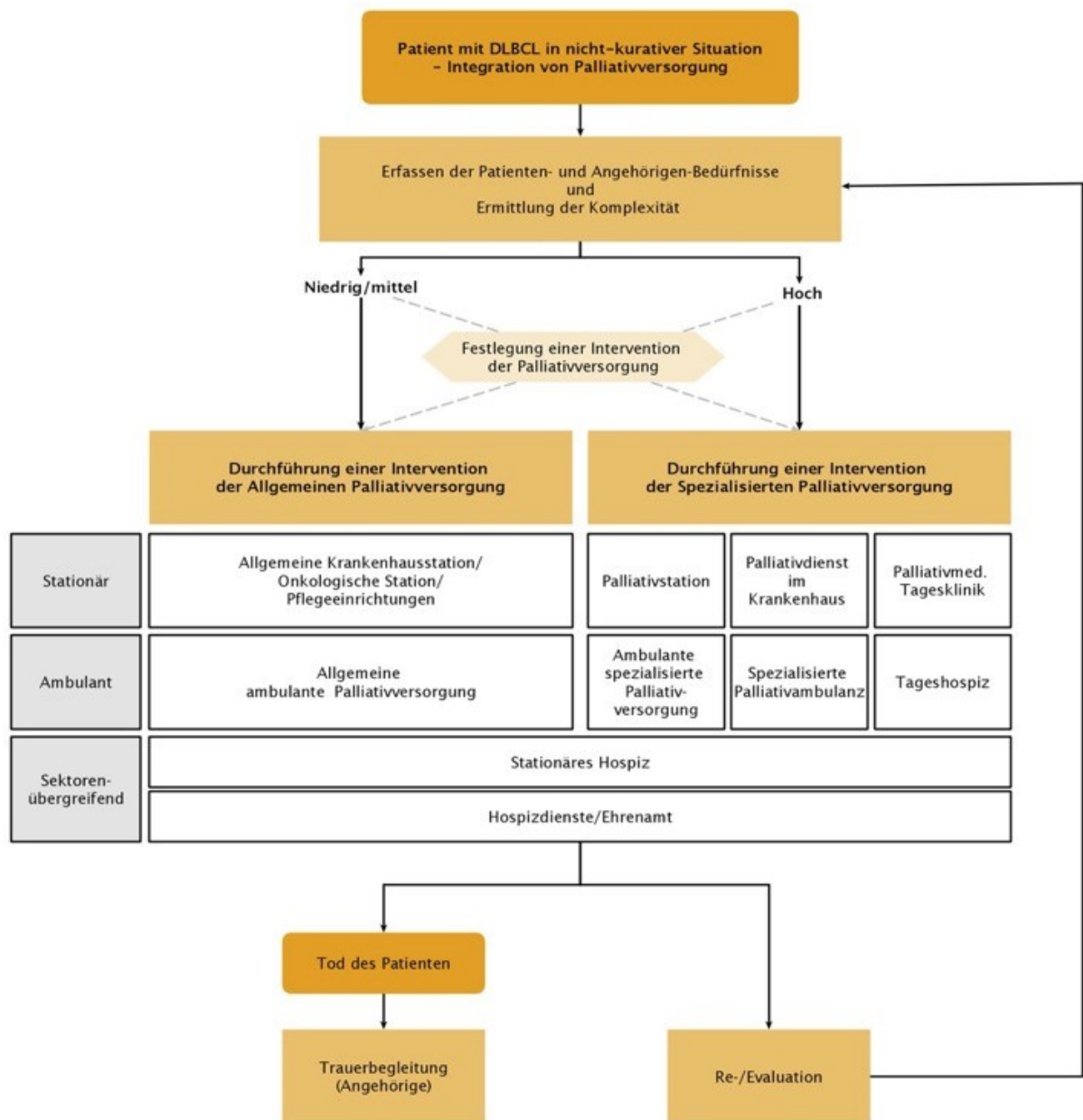
HADS-A/D: Einzelskalen Angst oder Depression; HADS-G: Gesamtskala Angst und Depression



## 10.3. Palliativmedizinische Versorgung

Detaillierte Informationen zur palliativmedizinischen Versorgung sind in der Langversion dieser Leitlinie zu finden. Für Definitionen palliativmedizinischer Begriffe verweisen wir auf [Kapitel 10.3.1](#) der Langversion. Darüber hinaus verweisen wir auf die [S3-Leitlinie Palliativmedizin](#).

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	Quellen
10.5	Alle Patient*innen mit einem DLBCL sollen unabhängig vom Krankheitsstadium Zugang zu Informationen über Palliativversorgung (z. B. durch Auslage von Flyern) haben.		EK
10.6	Alle Patient*innen sollen nach der Diagnose eines DLBCL in nicht-kurativer Situation eine allgemeine Palliativversorgung (APV) durch die Primärbehandelnden (i.d.R. Hämatolog*innen) erhalten, unabhängig davon, ob eine tumorspezifische Therapie durchgeführt wird. Dies beinhaltet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erfassung und Behandlung von Symptomen, Problemen und Ressourcen in allen vier Dimensionen (physisch, psychisch, sozial und spirituell)</li> <li>• Kommunikation</li> <li>• Therapiezielfindung</li> <li>• Koordination der Versorgung inkl. vorausschauender Versorgungsplanung</li> <li>• Einbeziehung von Spezialisierter Palliativversorgung, wenn indiziert</li> </ul>		EK
10.7	Patient*innen mit einem primär oder im Rezidiv nicht-heilbaren DLBCL und einer hohen Komplexität ihrer Situation soll eine spezialisierte Palliativversorgung angeboten werden.		EK



**Abbildung 3: Behandlungspfad für Patient\*innen mit einem DLBCL und ihre Angehörige**

Zu Abbildung 3: In dieser Abbildung ist der Behandlungspfad aus der [S3-Leitlinie Palliativmedizin](#) für Patient\*innen mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung und ihre Angehörigen mit den verschiedenen Angeboten der Palliativversorgung dargestellt.

## 10.4. Ernährung

Zur Erkennung und gegebenenfalls multimodalen Behandlung von Ernährungs- und Stoffwechselstörungen verweisen wir auf die Empfehlungen der AWMF Leitlinie ‚[Klinische Ernährung in der Onkologie](#)‘ der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. (DGEM).

Für weitere Informationen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Nahrungsergänzungsmitteln wird auf die Leitlinie zur [Komplementärmedizin](#) und auf das Informationsportal [Onkopedia](#) verwiesen: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines>

## 10.5. Entspannungs- und Achtsamkeitsverfahren

Der fachkundige Einsatz von Entspannungs- und Achtsamkeitsverfahren kann erkrankungs- oder therapiebedingte Beschwerden und Belastungen mindern, Ressourcen aktivieren und helfen, dass der Umgang mit der Erkrankung erleichtert wird. Wir verweisen hierfür auf die Leitlinie zur Psychoonkologie: Leitlinienprogramm Onkologie, [S3-Leitlinie Psychoonkologie, Version 1.1](#)

## 10.6. Bewegungstherapie und körperliches Training

Gezielte Bewegungstherapie und körperliches Training mit hämato-onkologischen Patient\*innen unter medizinischer Therapie und in der Rehabilitation und Nachsorge ist sicher und wirksam. Wir verweisen zum Umgang mit Bewegungstherapie und körperlichem Training auf die Empfehlungen in den Leitlinien zur Psychoonkologie (Leitlinienprogramm Onkologie, [S3-Leitlinie Psychoonkologie, Version 1.1](#)) und zur Supportivtherapie (Leitlinienprogramm Onkologie, [S3-Leitlinie Supportive Therapie, Version 1.3](#)).

## 10.7. Komplementärmedizin

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	Quellen
10.8	Alle Patient*innen sollen frühestmöglich und im Verlauf wiederholt zum Interesse an Informationen zu komplementärmedizinischen Maßnahmen befragt werden und bei Interesse soll auf verlässliche Informationsquellen verwiesen werden  Leitlinienadaptation S3-Leitlinie Komplementärmedizin		EK
10.9	Alle Patient*innen sollen frühestmöglich und im Verlauf wiederholt zur aktuellen und geplanten Anwendung von komplementären Maßnahmen befragt werden und gezielt auf mögliche Interaktionen zwischen diesen Anwendungen und der Krebstherapie hingewiesen werden.  Leitlinienadaptation S3-Leitlinie Komplementärmedizin		EK

Für weitere Informationen zur Beratung über Komplementärmedizin wird auf die Leitlinie zur [S3-Leitlinie Komplementärmedizin](#) verwiesen.

# 11. Qualitätsindikatoren

Autor\*innen: Johannes Rückher, Simone Wesselmann

Qualitätsindikatoren sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrundeliegenden Strukturen, Prozesse bzw. Ergebnisse dient. Qualitätsindikatoren sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements [67]. Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung, indem die Ergebnisse der Versorgung dargestellt, kritisch reflektiert und wenn nötig verbessert werden. Die vorliegende Auswahl von Qualitätsindikatoren wurde gemäß der Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie erstellt [68]. Für den Ableitungsprozess konstituierte sich eine „Arbeitsgruppe Qualitätsindikatoren“ (AG QI). Diese erstellte das finale Set der Qualitätsindikatoren auf Grundlage der starken Empfehlungen („soll“) der neuen Leitlinie sowie der Ergebnisse der Recherche nach bestehenden nationalen und internationalen Qualitätsindikatoren. Die genaue Vorgehensweise und die Zusammensetzung der AG QI sind im Leitlinienreport dargelegt.

Nach 2 Online-Sitzungen dieser AG wurde das finale Set von 7 Qualitätsindikatoren (QI) definiert. Einer der 7 Qualitätsindikatoren (QI 2) ist mit dem onkologischen Basisdatensatz der Krebsregister zu dokumentieren. (Stand: 08/2022).

**Tabelle 9: Qualitätsindikatoren**

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
--------------------	---------------------	--

## QI 1: PET/CT vor Therapiebeginn bei Erstdiagnose (neu 2022)

**Qualitätsziel:** Möglichst häufig PET/CT vor Therapiebeginn bei Erstdiagnose DLBCL und kurativer Therapieintention

<p><b>Zähler</b></p> <p>Pat. des Nenners, die eine PET/CT vor Beginn der Therapie erhalten haben.</p> <p><b>Nenner</b></p> <p>Alle Pat. mit Erstdiagnose eines diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms und Therapie mit kurativer Therapieintention</p>	<p>Empfehlung <a href="#">5.9</a></p> <p>Bei kurativem Therapiekonzept soll zur Festlegung des Ausbreitungsstadiums des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms eine Positronenemissionstomographie/ Computertomographie (PET/CT) durchgeführt werden.</p>	<p>Empfehlungsgrad A, Hohe bis moderate Qualität.</p>
---	--	---

## QI 2: R-CHOP bei Erstdiagnose ≤ 80 Jahre und kurativer Therapieintention (neu 2022)

**Qualitätsziel:** Möglichst häufig R-CHOP oder ähnliches Protokoll bei Erstdiagnose DLBCL ≤ 80 Jahre und kurativer Therapieintention

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
<p><b>Anmerkung:</b> R-CHOP-ähnlich = Rituximab; Cyclophosphamid; Doxorubicin, andere Anthrazykline, Mitoxantron; Vincristin, Polatuzumab Vedotin; Prednison, andere Glukokortikosteroide; Etoposid</p>		
<p><b>Zähler</b></p> <p>Pat. des Nenners mit Immunchemotherapie mit R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) oder R-CHOP-ähnlichem Protokoll</p> <p><b>Nenner</b></p> <p>Alle Pat. mit Erstdiagnose eines diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms* (ICD-10 C82.4, C83.3, C83.8, C85.2) ≤ 80 Jahre und kurativer Therapieintention</p>	<p>Empfehlung <a href="#">6.3</a></p> <p>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.</p> <p>Empfehlung <a href="#">6.24</a></p> <p>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.</p> <p>Empfehlung <a href="#">7.4</a></p> <p>Double Expressor DLBCL stellen eine morphologische Subgruppe von DLBCL, NOS dar und sollen analog DLBCL, NOS behandelt werden.</p> <p>Empfehlung <a href="#">7.5</a></p> <p>DLBCL mit alleiniger MYC Translokation sollen analog DLBCL, NOS behandelt werden.</p> <p>Empfehlung <a href="#">7.6</a></p> <p>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.</p> <p>Empfehlung <a href="#">7.12</a></p> <p>Patient*innen mit einem primären mediastinalen B-Zell-Lymphom sollen mittels einer R-CHOP-basierten Immunchemotherapie behandelt werden.</p> <p>Empfehlung <a href="#">7.21</a></p> <p>Es soll eine Therapie entsprechend des nodalen DLBCL durchgeführt werden.</p> <p>Empfehlung <a href="#">7.25</a></p>	<p>Empfehlungsgrad A, Hohe bis moderate (DLBCL, NOS) bzw. moderate bis geringe (analog DLBCL, NOS) Qualität.</p> <p>*inkl Double Expressor DLBCL; DLBCL mit alleiniger MYC Translokation; DLBCL/High-grade B-Zell Lymphome mit MYC Translokation und BCL2 und/oder BCL6 Translokation; primär mediastinales B-Zell-Lymphom; extranodales DLBCL; primär testikuläres DLBCL, gastrointestinales DLBCL ohne indolente Komponente; primäres DLBCL des Knochens; primär extranodales DLBCL der Mamma; DLBCL vom Bein-Typ; folliculäres Lymphom Grad 3B u. Erstdiagnose des folliculären Lymphoms bei</p>

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
	<p>Beim primär testikulären DLBCL soll eine Immunchemotherapie analog nodaler DLBCL verabreicht werden.</p> <p>Empfehlung <a href="#">7.31</a></p> <p>Die Systemtherapie des gastrointestinalen DLBCL ohne indolente Komponente soll analog DLBCL, NOS erfolgen.</p> <p>Empfehlung <a href="#">7.37</a></p> <p>Patient*innen mit primärem DLBCL des Knochens sollen eine Immunchemotherapie analog nodaler DLBCL, NOS erhalten.</p> <p>Empfehlung <a href="#">7.41</a></p> <p>Bei primär extranodalem DLBCL der Mamma soll die Therapie analog nodalen DLBCL, NOS erfolgen.</p> <p>Empfehlung <a href="#">7.43</a></p> <p>Isolierte oder gruppierte Herde bei Patient*innen mit DLBCL vom Bein-Typ sollen analog nodalen DLBCL, NOS therapiert werden.</p> <p>Empfehlung <a href="#">7.46</a></p> <p>Patient*innen mit einem folliculären Lymphom Grad 3B sollen analog DLBCL, NOS behandelt werden.</p> <p>Empfehlung <a href="#">7.47</a></p> <p>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.</p> <p>Empfehlung <a href="#">7.53</a></p> <p>Patient*innen mit lymphomatoider Granulomatose Grad 3 sollen analog DLBCL, NOS behandelt werden.</p> <p>Empfehlung <a href="#">7.54</a></p> <p>Patient*innen mit intravaskulärem großzelligem B-Zell-Lymphom sollen analog DLBCL, NOS behandelt werden. Zusätzlich sollte eine ZNS-Prophylaxe durchgeführt werden.</p>	<p>gleichzeitiger Di. DLBCL; lymphomatoide Granulomatose Grad 3; intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom</p>

**QI 3: 4 Zyklen CHOP + 6 Gaben Rituximab bei Erstdiagnose ≤ 60 Jahre und sehr günstiger Prognose (neu 2022)**

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
<p><b>Qualitätsziel:</b> Möglichst häufig 4 Zyklen CHOP + 6 Gaben Rituximab bei Erstdiagnose <math>\leq 60</math> Jahre und sehr günstiger Prognose</p>		
<p><b>Zähler</b></p> <p>Pat. des Nenners mit 4 Zyklen CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) in Kombination mit 6 Gaben Rituximab</p> <p><b>Nenner</b></p> <p>Alle Pat. mit Erstdiagnose eines diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms <math>\leq 60</math> Jahre und sehr günstiger Prognose (aalPI=0 ohne Bulk) und systemischer Therapie</p>	<p>Empfehlung <a href="#">6.5</a></p> <p>Junge Patient*innen (<math>\leq 60</math> Jahre) mit sehr günstiger Prognose (aalPI=0 ohne Bulk) sollen mit 4 Zyklen CHOP in Kombination mit 6 Gaben Rituximab behandelt werden.</p>	<p>Empfehlungsgrad A, Hohe bis moderate Qualität.</p>

#### QI 4: PET/CT nach Abschluss Erstlinien-Immunchemotherapie (neu 2022)

**Qualitätsziel:** Möglichst häufig PET/CT nach Abschluss Erstlinien-Immunchemotherapie bei Erstdiagnose

<p><b>Zähler</b></p> <p>Pat. des Nenners, die eine PET/CT-Untersuchung nach Abschluss der Immunchemotherapie erhalten haben</p> <p><b>Nenner</b></p> <p>Alle Pat. mit Erstdiagnose DLBCL und abgeschlossener Erstlinien-Immunchemotherapie</p>	<p>Empfehlung <a href="#">6.11</a></p> <p>Bei Patient*innen mit DLBCL soll nach Abschluss der geplanten Immunchemotherapiezyklen eine Remissionskontrolle mittels PET/CT durchgeführt werden.</p> <p>CAVE: Eine Abschluss-PET/CT ist im ambulanten Sektor kein Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert, Stand März 2022).</p>	<p>Empfehlungsgrad A, Moderate Qualität.</p>
--	--	--

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
--------------------	---------------------	--

**QI 5: Bestrahlung bei PET-positivem Restbefall nach Erstlinien-Immunchemotherapie (neu 2022)**

**Qualitätsziel:** Möglichst häufig Bestrahlung bei Erstdiagnose und PET-positivem Restbefall nach Erstlinien-Immunchemotherapie

<p><b>Zähler</b></p> <p>Pat. des Nenners mit Bestrahlung</p> <p><b>Nenner</b></p> <p>Alle Pat. mit Erstdiagnose DLBCL* (ICD-10 C82.4, C83.3, C83.8, C85.2) inkl. genetisch definierter Subgruppen (DLBCL/High-grade B-Zell-Lymphom mit Translokation von MYC, BCL2 und/oder BCL6) und abgeschlossener Erstlinien-Immunchemotherapie und PET-positivem Restbefall im Abschluss-Staging</p>	<p>Empfehlung <a href="#">7.2</a></p> <p>Restbefunde im PET/CT sollen analog DLBCL, NOS konsolidierend bestrahlt werden.</p>	<p>Empfehlungsgrad A, Geringe (DLBCL, NOS) bzw. sehr geringe (analog DLBCL, NOS) Qualität.</p>
---	--	--

**QI 6: Histologische Sicherung Rezidiv (neu 2022)**

**Qualitätsziel:** Möglichst häufig histologische Sicherung eines Rezidivs

<p><b>Zähler</b></p> <p>Pat. des Nenners mit histologischer Sicherung des Rezidivs</p> <p><b>Nenner</b></p> <p>Alle Pat. mit DLBCL und Rezidiv</p>	<p>Empfehlung <a href="#">9.8</a></p> <p>Bei Hinweisen (klinisch, laborchemisch, bildgebend) auf ein Rezidiv soll eine Biopsie mit dem Ziel einer histologischen Sicherung erfolgen.</p>	<p>EK</p>
--	--	-----------

**QI 7: PET/CT vor Beginn Rezidivtherapie (neu 2022)**



Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
<p><b>Qualitätsziel:</b> Möglichst häufig PET/CT vor Beginn einer kurativ intendierten Therapie eines Rezidivs</p>		
<p><b>Zähler</b> Pat. des Nenners, die eine PET/CT vor Beginn der Rezidivtherapie erhalten haben</p> <p><b>Nenner</b> Alle Pat. mit Rezidiv eines diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms und Therapie mit kurativer Therapieintention</p>	<p>Empfehlung <a href="#">8.2</a></p> <p>Als Ausgangsbefund vor Rezidivtherapie und zur Stadienbestimmung eines rezidivierten oder eines persistierenden DLBCL sowie zur Kontrolle des Ansprechens im Verlauf soll bei potentiell kurativem Therapiekonzept eine PET/CT durchgeführt werden.</p> <p>CAVE: Die PET-Untersuchung ist im ambulanten Sektor kein Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert, Stand März 2022).</p>	<p>EK</p>

## 12. Forschungsfragen

Dieses Kapitel enthält keine Empfehlungen. In der Langversion dieser Leitlinie werden für die folgenden Fragen, die besonderen Forschungsbedarf aufweisen, die jeweiligen Hintergründe detailliert dargestellt und die Forschungsfragen gemäß PICO(S)-Schema (Population, Intervention, Comparison, Outcome, ggf. Study Design) herausgearbeitet:

- Fertilitätsprotektion
- ZNS-Rezidiv
- Anpassung der Dosisintensität an die Chemotherapietoleranz geriatrischer Patient\*innen und Evaluation eines geriatrischen Ko-Managements
- Verwendung des totalen metabolischen Tumolvolumens (TMTV) als Prognose- und Therapiesteuerungsinstrument
- Frühzeitige Vorhersage eines Versagens der Erstlinientherapie

## 13. Anhang

### 13.1. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

#### 13.1.1. Beteiligte Organisationen und Personen

Federführende Fachgesellschaft bei der Leitlinienerstellung ist die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Herausgeber der Leitlinie ist das Onkologische Leitlinienprogramm. In der nachfolgenden Tabelle sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen sowie deren mandatierte Vertreter\*innen aufgeführt, die schriftlich vom jeweiligen Vorstand bestätigt wurden. Darüber hinaus enthält die Tabelle Autor\*innen und weitere Vertreter\*innen von Fachgesellschaften, Berufsverbänden und sonstigen Organisationen, die sich in beratender Funktion an der Leitlinienerstellung beteiligten.

**Tabelle 10: Beteiligte Organisationen und Personen**

Organisationen	Mandatsträger*innen
Arbeitsgemeinschaft Bildgebende Onkologie	PD Dr. Thorsten Persigehl Prof. Dr. Lale Umutlu (1)
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie in der DKG (PSO)	Dr. Pia Heußner
Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) der DGHO	Prof. Dr. Jörg Janne Vehreschild (1) Prof. Dr. Christina Rieger PD Dr. Martin Schmidt-Hieber (1)
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der DKG (AIO)	Prof. Dr. Lorenz Trümper
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pharmazie (OPH)	Dr. Tilman Schöning Dr. Viola Pöschel (1)
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin (AGORS)	Dr. Julia Thiemer
Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie in der DKG (PRIO)	Prof. Dr. Oliver Micke Dr. Lukas Käsmann (1)
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)	Prof. Dr. Heinz Schmidberger Prof. Dr. Christian Rube (1)

Organisationen	Mandatsträger*innen
	Prof. Dr. Klaus Herfarth (1)
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie (AGSMO)	Dr. Markus Horneber
Berufsverband der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen e.V. (BNHO)	PD Dr. Geothy Chakupurakal (2) PD Dr. Rüdiger Liersch (2)
Beteiligte Fachexpert*innen (ohne Stimmrecht)	Dr. Rebecca Wurm-Kuczera (3) Dr. Michael Oertel (3) Dr. Christian Berdel (3) Dr. Hannes Treiber (3) Prof. Dr. Freerk Baumann (3) Dr. Anne Pralong (3) Prof. Dr. Markus Dietlein (3) PD Dr. Jirka Grosse (3) Prof. Dr. Andreas Hüttmann (3) Prof. Dr. Björn Chapuy (3) PD Dr. Lorenz Thurner (3) Prof. Dr. Bastian von Tresckow (3) Prof. Dr. Kai Hübel (3) Dr. Fabian Frontzek (3) Dr. Moritz Bewarder (3) Dr. Dominic Kaddu-Mulindwa (3)
Bundesverband Deutscher Pathologen e.V. (BDP)	Prof. Dr. German Ott Prof. Dr. Wolfram Klapper (1)
Deutsche Gesellschaft für Andrologie (DGA)	Prof. Dr. Bettina Toth (1) Prof. Dr. Frank-Michael Köhn
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)	PD Dr. Hans Schlößer (2)

Organisationen	Mandatsträger*innen
Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und bildgebende Verfahren (DGE-BV)	Prof. Dr. Christoph Frank Dietrich
Deutsche Gesellschaft für Fachkrankenpflege und Funktionsdienste e.V. (DGF)	Elke Goldhammer (2)
Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e. V. (DGG)	PD. Dr. Valentin Goede PD Dr. Ulrich Wedding (1)
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG)	Prof. Dr. Bettina Toth PD Dr. Bettina Böttcher (1)
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO)	Prof. Dr. Peter Borchmann Prof. Dr. Georg Lenz Dr. Viola Pöschel Dr. Birte Friedrichs (1)
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)	Prof. Dr. Ulrich Dührsen
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN)	Prof. Dr. Carsten Kobe (1) Prof. Dr. med. Dipl. Phys. Dirk Hellwig
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e.V. (DGP)	Prof. Dr. Steffen Simon Dr. Christina Gerlach M.Sc. (1)
Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)	Prof. Dr. German Ott Prof. Dr. Wolfram Klapper (1)
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO)	Prof. Dr. Hans-Theodor Eich Prof. Dr. Klaus Herfarth (1)
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V. (DEGUM)	PD Dr. Corinna Trenker Prof. Dr. Christian Görg (1)
Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU)	Prof. Dr. Sabine Kliesch Prof. Dr. Frank-Michael Köhn (1)

Organisationen	Mandatsträger*innen
Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe (DLH)	Dr. Ulrike Holtkamp
Deutsche Netzwerk für Versorgungsforschung	Dr. Walter Baumann Dr. Vitaly Heidt (6)
Deutsche Röntgengesellschaft e.V.	Prof. Dr. Lale Umutlu PD Dr. Thorsten Persigehl (1)
Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e. V. (DNEbM)	Prof. Dr. Nicole Skoetz Prof. Dr. Dawid Pieper (1)
German Lymphoma Alliance	Prof. Dr. Bertram Glaß
Kompetenznetz Maligne Lymphome	Prof. Dr. Gerhard Held Prof. Dr. Peter Borchmann (1)
Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)	Kerstin Paradies
1: Stellv., 2: beratend, 3: Autor*in.	

Folgende Personen stellten sich zur Mitwirkung in den Arbeitsgruppen zur Verfügung und schlossen sich z.T. bestehenden Arbeitsgruppenleitungen an:

Prof. Dr. Kai Hübel, Prof. Dr. Bastian von Tresckow; Prof. Dr. Björn Chapuy; Dr. Dominic Kaddu-Mulindwa; Dr. Moritz Bewarder; Dr. Florian Zettl; Dr. Lorenz Thurner; Prof. Dr. Andreas Hüttmann; PD Dr. Jirka Grosse; Prof. Dr. Markus Dietlein; Dr. Birte Friedrichs; Dr. Fabian Frontzek; Prof. Dr. Freerk Baumann; PD Dr. Bettina Böttcher, Dr. Rebecca Wurm-Kuczera; Dr. Michael Oertel; Dr. Christian Berdel; Dr. Hannes Treiber; Dr. Anne Pralong.

An der Erarbeitung dieser S3-Leitlinie waren zu einzelnen Aspekten mit sozialmedizinischer Relevanz Ärzt\*innen des Kompetenz-Centrums Onkologie der Medizinischen Dienste beratend beteiligt. Sie haben an den Abstimmungen zu den einzelnen Empfehlungen nicht teilgenommen und sind für den Inhalt dieser Leitlinie nicht verantwortlich.

Außerdem wurden folgende Fachgesellschaften und Berufsverbände kontaktiert, lehnten eine Mitwirkung jedoch ab [Begründung in eckigen Klammern]:

- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) [personelle Engpässe]
- Deutsche Gesellschaft für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL) [keine\*n Mandatsträger\*in gefunden]
- Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. [Beschränkung auf Arbeit an Leitlinien zur antiinfektiven Therapie]

- BVDST (Berufsverband deutscher Strahlentherapeuten e.V. [Aufwand unter gegebenen Bedingungen (kein Stimmrecht) zu groß])

### 13.1.2. Patientenbeteiligung

Mit Frau Dr. Holtkamp war eine Vertreterin der Selbsthilfeorganisation Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe (DLH) mit einem Mandat aktiv und stimmberechtigt in die Leitlinienerstellung integriert, um die Perspektive der Patient\*innen adäquat zu berücksichtigen. Frau Dr. Holtkamp war in zwei Arbeitsgruppen vertreten und in den Prozess der Erstellung von Empfehlungen und Hintergrundtexten intensiv eingebunden. Die Mandatsträgerin der DLH ist außerdem in die Gestaltung und finale Abnahme der Patientenleitlinie involviert. Als Stellvertretung von Frau Dr. Holtkamp war Frau Annette Hünefeld bis Januar 2022 ebenfalls Mitglied der Leitliniengruppe.

## 13.2. Grundlagen der Methodik

### 13.2.1. Schema der Evidenzklassifikation

Die Bewertung der Evidenz erfolgt nach einem formalisierten Verfahren durch die Methodiker\*innen der Arbeitsgruppe Evidence-based Oncology entsprechend den Kriterien der evidenzbasierten Medizin. Die in den systematischen Suchrecherchen identifizierte Literatur wurde von methodisch tätigen Wissenschaftler\*innen (Moritz Ernst, Selin Altindis, Burcu Besiroglu, Annika Oeser) in Evidenztabelle extrahiert. Dabei wurden Unstimmigkeiten unter Hinzuziehung einer weiteren Expertin (Prof. Dr. Nicole Skoetz) geklärt.

Neben dem Studiendesign wurden auch die Qualität der Studiendurchführung, Auswertung und Berichterstattung beurteilt, analog zu den Publikationsrichtlinien PRISMA, REMARK und CONSORT. Die Resultate der Bewertung wurden zusammen mit den Ergebnissen der Studien in Evidenztabelle zusammenfassend dargestellt und dienten als Diskussionsgrundlage zur internen Validität der Studienergebnisse im Hinblick auf die zu beantwortende Frage.

Die systematische Beurteilung des Vertrauens in die Evidenz wurde unter Verwendung des international anerkannten GRADE-Systems (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) vorgenommen.

### 13.2.2. Bewertung des Vertrauens in die Evidenz gemäß GRADE

Die Bewertung der den Empfehlungen zugrundeliegenden Evidenz erfolgte gemäß dem GRADE-Schema [69], um die jeweils gesamte Evidenz, die einer spezifischen Empfehlung zugrunde liegt, standardisiert und formalisiert zu bewerten.

Hierbei handelt es sich um ein System mit speziell entwickelter, online verfügbarer Software, mittels dessen die Qualität der Evidenz formalisiert bewertet und die Güte der aus der Evidenz abgeleiteten Empfehlungen eingeschätzt und übersichtlich dargestellt werden kann (<https://grade.pro.org/>). In dieser Leitlinie erfolgte die Bewertung des Vertrauens in die Evidenz durch GRADE (siehe unten), nicht jedoch die formalisierte Ableitung der Empfehlungen. GRADE kann sowohl für diagnostische als auch therapeutische Empfehlungen verwendet werden.

Im Rahmen der Ersterstellung der Leitlinie wurden dazu zunächst die Endpunkte für die jeweilige Fragestellung priorisiert. In die Qualitätsbewertung der Evidenz gingen

die als wichtig und patienten-relevant erachteten Endpunkte (sogenannte kritische Endpunkte) ein, für die jeweils das Vertrauen in die zugrundeliegende Evidenz mittels des GRADE-Systems ermittelt wurde. Für therapeutische Fragestellungen sind diese Endpunkte insbesondere das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben, die Lebensqualität, und akute oder Langzeitnebenwirkungen und die behandlungsbedingte Mortalität.

Zur Abwertung des Vertrauensgrades führen folgende Studien- oder Qualitätscharakteristika [70]:

- Ein nicht-randomisiertes Studiendesign [70]
- Ein potentiell hohes Verzerrungsrisiko des zugrundeliegenden Evidenzkörpers [71]
- Heterogenität oder Inkonsistenz eines Ergebnisparameters in den betrachteten Einzelstudien [72]
- Ein unpräzise geschätzter Effekt mit einem breiten Konfidenzintervall [73]
- Ein Ergebniswert der indirekt auf die Zielpopulation oder den untersuchten Ergebnisparameter zu übertragen ist [74]
- Ein Hinweis auf Publikationsbias [75]

Folgende Charakteristika führen zur Aufwertung der Qualität eines zugrundeliegenden Evidenzkörpers [76]:

- Eine Dosis-Wirkungsbeziehung
- Ein sehr ausgeprägter Effekt
- Residuelles Confounding

Bedeutung der Evidenzgraduierung gemäß der GRADE Working Group ([www.gradepro.org](http://www.gradepro.org)):

**Tabelle 11: Vertrauen in den Evidenzkörper gemäß GRADE**

Qualität der Evidenz	Beschreibung	Symbol
Hohe Qualität	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.	⊕⊕⊕⊕
Moderate Qualität	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.	⊕⊕⊕⊖
Geringe Qualität	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.	⊕⊕⊖⊖
Sehr geringe Qualität	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.	⊕⊖⊖⊖

Die Studien wurden den Expert\*innen der Arbeitsgruppen, zusammen mit den formal standardisierten Evidenztabelle als Evidenzgrundlage für die Empfehlungen, zur

Verfügung gestellt. Während der Konsensuskonferenzen wurden die Evidenztabelle präsentiert.

### 13.2.3. Schema der Empfehlungsgraduierung

In der Leitlinie wird zu allen Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in der Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe Tabelle unten), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Es wurden weiterhin Expertenkonsens-Empfehlungen (in der Leitlinie mit EK gekennzeichnet) generiert, sofern beim Kick-Off-Meeting oder in den darauffolgenden Besprechungen mit den Arbeitsgruppen-Leitungen entschieden wurde, eine spezifische Schlüsselfrage nicht auf Basis einer systematischen Literaturrecherche und -bewertung zu beantworten.

**Tabelle 12: Verwendete Empfehlungsgrade**

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Die Empfehlungsgrade berücksichtigen neben der Qualität der Evidenz auch die klinische Relevanz des Ergebnisparameters, das Ausmaß des Effektes und die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem. Bei der Empfehlungsgraduierung innerhalb dieser Leitlinie wurde nicht das Evidence-to-Decision Framework von GRADE angewendet, da dieses aufgrund der nur 2-stufigen Graduierung nicht direkt auf die Leitlinien des Onkologischen Leitlinienprogramms übertragbar ist.

Es konnten zudem Statements gebildet werden. Hierbei handelt es sich um Darlegungen bzw. Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten ohne unmittelbare Handlungsaufforderung. Diese Statements konnten auf Grundlage von Expertenmeinungen (konsensbasiert) oder Studienergebnissen (evidenzbasiert) gebildet und entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet werden.

#### **Festlegung des Empfehlungsgrades**

Grundsätzlich erfolgte eine Anlehnung der evidenzbasierten Empfehlungen hinsichtlich ihres Empfehlungsgrades an die Stärke der verfügbaren Evidenz (siehe Abbildung unten), d.h. ein hoher Evidenzgrad (z.B. Metaanalysen/systematische Übersichten von RCTs oder mehrere methodisch hochwertige RCTs). Dies bedeutet, dass die Sicherheit bezüglich der Ergebnisse in der Regel auch zu einer starken Empfehlung (Empfehlungsgrad A, „soll“) führen sollte.



Zusätzlich wurden weitere Kriterien bei der Wahl des Empfehlungsgrades berücksichtigt. Folgende berücksichtigte Kriterien konnten zu einem Abweichen der Empfehlungsstärke nach oben oder unten führen:

#### Konsistenz der Studienergebnisse

Bsp.: Die Effektschätzer der Studienergebnisse gehen in unterschiedliche Richtungen und zeigen keine einheitliche Tendenz.

#### Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken

Bsp.: Es liegen zwar Studien mit Ergebnissen in eine Richtung vor, jedoch wird die Bedeutung der gewählten Endpunkte und/oder Effektstärken als nicht relevant eingeschätzt.

#### Nutzen-Risiko-Verhältnis

Bsp.: Dem nachgewiesenen Nutzen einer Intervention steht ein relevanter Schadensaspekt gegenüber, der gegen eine uneingeschränkte Empfehlung spricht.

#### Ethische Verpflichtungen

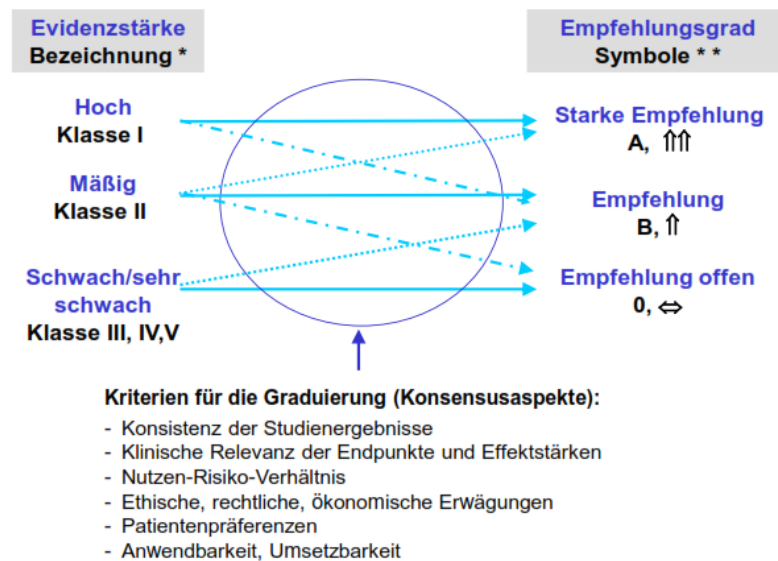
Bsp.: Downgrading: Aus ethischen Gründen kann eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen nicht uneingeschränkt angeboten werden. Upgrading: Starke Empfehlung auf Basis von z.B. Fall-Kontroll-Studien, da aus ethischen Gründen ein RCT nicht durchführbar ist.

#### Patientenpräferenzen

Bsp.: Eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen wird nicht stark empfohlen, da sie von den Patienten als belastend oder nicht praktikabel abgelehnt wird.

#### Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit in der Versorgung

Bsp.: Eine Intervention mit nachgewiesenen positiven Effekten kann nicht empfohlen werden, weil sie im regionalen Versorgungssystem aus strukturellen Gründen nicht angeboten werden kann.



**Abbildung 4: Schema zur Darstellung der kriteriengestützten Entscheidungsprozesse bei der Wahl des Empfehlungsgrades**

\*: blau = Evidenzstärke nach GRADE bzgl. des gesamten ‚body of evidence‘, schwarz = Evidenzklassifikation bzgl. Einzelstudien, z.B. nach Oxford;

\*\* : Empfehlungsgraduierung im Programm für Nationale Versorgungsleitlinien: Die Empfehlungen wurden nach Möglichkeit analog formuliert: Starke Empfehlung: „soll“; (abgeschwächte) Empfehlung: „sollte“; Negativ-Empfehlungen werden entweder rein sprachlich ausgedrückt („nicht“ / „kann verzichtet werden“) bei gleichen Symbolen oder sprachlich mit zusätzlich nach unten gerichteten Pfeilen; Offene Empfehlungen drücken eine Handlungsoption in Unsicherheit aus („kann erwogen werden“ / „kann verzichtet werden“).

Quelle: modifiziert AWMF-Regelwerk [8].

### 13.2.4. Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

### 13.2.5. Expertenkonsens (EK)

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als Expertenkonsens ausgewiesen. Für diese Empfehlungen wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt (die in den Hintergrundtexten ggf. angeführten Studien wurden von den beteiligten Fachexperten ausgewählt). Bei Empfehlungen, die auf einem Expertenkonsens basieren, werden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, um die Empfehlungsstärke und die Qualität der Evidenz darzustellen. Die Stärke der Empfehlung ergibt sich hier allein aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Kapitel 2.4.1, Langversion.

## 14. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis.....	9
Tabelle 2: Großzellige B-Zell-Lymphome und verwandte Entitäten der WHO-Klassifikation (5th ed. 2022) .....	15
Tabelle 3: Aktivitätsindex der Weltgesundheitsorganisation.....	18
Tabelle 4: Vorschlag der Fondazione Italiana Linfomi zur Einteilung der Patient*innen-Fitness .....	19
Tabelle 5: Lugano-Modifikation der Ann Arbor-Klassifikation .....	22
Tabelle 6: 2-Jahres-ZNS-Rückfallrisiko (95%-Konfidenzintervall) von Patient*innen mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom in Abhängigkeit von der ZNS-IPI-Risikogruppe .....	24
Tabelle 7: Inzidenz- und Therapie-assoziierte Risikofaktoren für Vincristin nach Susanna Park .....	47
Tabelle 8: Schwellenwerte für den klinischen Einsatz validierter Screeninginstrumente .....	48
Tabelle 9: Qualitätsindikatoren .....	52
Tabelle 10: Beteiligte Organisationen und Personen .....	58
Tabelle 11: Vertrauen in den Evidenzkörper gemäß GRADE.....	63
Tabelle 12: Verwendete Empfehlungsgrade .....	64

## 15. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Therapiealgorithmus Erstlinientherapie .....	27
Abbildung 2: Therapie des rezidierten DLBCL .....	42
Abbildung 3: Behandlungspfad für Patient*innen mit einem DLBCL und ihre Angehörige .....	50
Abbildung 4: Schema zur Darstellung der kriteriengestützten Entscheidungsprozesse bei der Wahl des Empfehlungsgrades .....	66

## 16. 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*. Med Clin (Barc), 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*.. Clin Med Insights Blood Disord, 2016. **9**: 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*.. Radiology, 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*. Onco Targets Ther, 2018. **11**: 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*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 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*.. J Nucl Med, 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*.. Am J Hematol, 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*.. Ann Oncol, 2016. **27 (6)**: p. 1095-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27002106/>
9. 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*.. Oncotarget, 2016. **7 (14)**: p. 19072-80. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26919239/>
10. 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*.. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021. **48 (11)**: p. 3550-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33928400/>
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*.. Cancer Med, 2017. **6 (11)**: p. 2507-14. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28960797/>
12. 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*.. Ann Hematol, 2012. **91 (5)**: p. 697-703. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22071570/>
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*. Ann Nucl Med, 2018. **32 (6)**: p. 410-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29754276/>

14. 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..* Eur J Cancer, 2020. **124**: p. 25-36. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31710995/>
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..* PLoS One, 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..* Med Oncol, 2015. **32** (1): p. 446. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25511321/>
17. 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)..* Nucl Med Commun, 2020. **41** (4): p. 395-404. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32073552/>
18. Habermann, TM, Weller, EA, Morrison, VA, et al. *Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma..* J Clin Oncol, 2006. **24** (19): p. 3121-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16754935/>
19. Coiffier, B, Thieblemont, C, Van Den Neste, E, et al. *Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte..* Blood, 2010. **116** (12): p. 2040-5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20548096/>
20. 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..* Lancet Oncol, 2006. **7** (5): p. 379-91. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16648042/>
21. Poeschel, V, Held, G, Ziepert, M, et al. *Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial..* Lancet, 2019. **394** (10216): p. 2271-81. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31868632/>
22. Schmitz, N, Nickelsen, M, Ziepert, M, et al. *Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1)..* Lancet Oncol, 2012. **13** (12): p. 1250-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23168367/>
23. Frontzek, F, Ziepert, M, Nickelsen, M, et al. *Rituximab plus high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) or conventional chemotherapy (CHOEP-14) in young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: 10-year follow-up of a randomised, open-label, phase 3 trial..* Lancet Haematol, 2021. **8** (4): p. e267-77. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33667420/>
24. 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/>
25. Wästerlid, 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..* Hematol Oncol, 2017. **35** (2): p. 151-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26369736/>

26. Tilly, H, Morschhauser, F, Sehn, LH, et al. *Polatuzumab Vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma*.. N Engl J Med, 2021. **386 (4)**: p. 351-63.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34904799/>
27. Stiff, PJ, Unger, JM, Cook, JR, et al. *Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma*.. N Engl J Med, 2013. **369 (18)**: p. 1681-90.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24171516/>
28. 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*.. Lancet Oncol, 2017. **18 (8)**: p. 1076-88. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28668386/>
29. 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*. J Clin Oncol, 2016. **34 (33)**: p. 4015-22. [doi.org/10.1200/JCO.2016.67.2980](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.2980)
30. Dührsen, U, Müller, S, Hertenstein, B, et al. *Positron emission tomography-guided therapy of aggressive non-Hodgkin lymphomas (PETAL): A multicenter, randomized phase III trial*.. J Clin Oncol, 2018. **36 (20)**: p. 2024-34. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29750632/>
31. 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*.. Ann Hematol, 2019. **98 (4)**: p. 897-907. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30610279/>
32. Freeman, CL, Savage, KJ, Villa, DR, et al. *Long-term results of PET-guided radiation in patients with advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP*.. Blood, 2021. **137 (7)**: p. 929-38. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32871586/>
33. 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/>
34. 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*.. Strahlenther Onkol, 2015. **191 (9)**: p. 717-25. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25876905/>
35. 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*.. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. **82 (4)**: p. 1522-7.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21705151/>
36. 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*.. Acta Oncol, 2019. **58 (1)**: p. 95-104.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30280626/>
37. 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.
38. 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*.. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. **84 (2)**: p. 449-55. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22386373/>
39. 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.. *Cancer Radiother*, 2016. **20** (2): p. 98-103. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26992750/>
40. 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..* *Ann Oncol*, 2013. **24** (8): p. 2113-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23619032/>
41. 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..* *Radiat Oncol*, 2018. **13** (1): p. 122. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29970105/>
42. 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..* *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009. **75** (4): p. 1173-80. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19386423/>
43. Sachsman, S, Hoppe, BS, Mendenhall, NP, et al. *Proton therapy to the subdiaphragmatic region in the management of patients with Hodgkin lymphoma..* *Leuk Lymphoma*, 2015. **56** (7): p. 2019-24. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25315071/>
44. Lowry, L, Smith, P, Qian, W, et al. *Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial..* *Radiother Oncol*, 2011. **100** (1): p. 86-92. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21664710/>
45. Pfreundschuh, M, Schubert, J, Ziepert, M, et al. *Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60)..* *Lancet Oncol*, 2008. **9** (2): p. 105-16. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18226581/>
46. 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..* *Hematol Oncol*, 2019. **37** (1): p. 27-34. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30216478/>
47. 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..* *J Clin Oncol*, 2021. **39** (11): p. 1203-13. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33444079/>
48. 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..* *Blood Adv*, 2021. **5** (5): p. 1483-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33683338/>
49. Fridrik, MA, Jaeger, U, Petzer, A, et al. *Cardiotoxicity with rituximab, cyclophosphamide, non-pegylated liposomal doxorubicin, vincristine and prednisolone compared to rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in frontline treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma: A randomised phase-III study from the Austrian Cancer Drug Therapy Working Group (Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumortherapie AGMT)(NHL-14)..* *Eur J Cancer*, 2016. **58**: p. 112-21. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26990931/>
50. Mian, M, Wasle, I, Gamerith, G, et al. *R-CHOP versus R-COMP: are they really equally effective?..* *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2014. **26** (10): p. 648-52. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24929649/>
51. 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..* *Cancer Med*, 2021. **10** (4): p. 1314-26. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33492774/>

52. Locke, FL, Miklos, DB, Jacobson, CA, et al. *Axicabtagene Ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma*. N Engl J Med, 2021. **Online ahead of print**:
53. Kamdar, M, Solomon, SR, Arnason, J, et al. *Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial*. 2022. **399 (10343)**: p. 2294-308. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35717989/>
54. van Imhoff, GW, McMillan, A, Matasar, MJ, et al. *Ofatumumab versus Rituximab salvage chemoimmunotherapy in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: The ORCHARD study*. J Clin Oncol, 2017. **35 (5)**: p. 544-51. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28029326/>
55. Crump, M, Kuruvilla, J, Couban, S, et al. *Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12*. J Clin Oncol, 2014. **32 (31)**: p. 3490-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25267740/>
56. 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**: p. 15s.
57. 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*. Haematologica, 2021. **106 (9)**: p. 2417-26. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34196165/>
58. Salles, G, Duell, J, González Barca, E, et al. *Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study*. Lancet Oncol, 2020. **21 (7)**: p. 978-88. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32511983/>
59. Sehn, LH, Herrera, AF, Flowers, CR, et al. *Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma*. J Clin Oncol, 2020. **38 (2)**: p. 155-65. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31693429/>
60. Sehn, LH, Hertzberg, M, Opat, S, et al. *Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data*. 2022. **6 (2)**: p. 533-43. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34749395/>
61. 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*. Br J Cancer, 2013. **109 (2)**: p. 312-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23807169/>
62. 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*. J Clin Oncol, 2015. **33 (34)**: p. 3993-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26438115/>
63. 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*. Ann Hematol, 2011. **90 (2)**: p. 165-71. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20706721/>
64. 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*. Leuk Lymphoma, 2014. **55 (10)**: p. 2312-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24428199/>
65. Huntington, SF, Svoboda, J, Doshi, JA. *Cost-effectiveness analysis of routine surveillance imaging of patients with diffuse large B-cell lymphoma in first remission*. J Clin Oncol, 2015. **33 (13)**: p. 1467-74. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25823735/>



66. 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..* Korean J Intern Med, 2019. 34 (4): p. 894-901. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29466847/>
67. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Manual Qualitätsindikatoren. Manual für Autoren. 2009; äzq Schriftenreihe: 36. <http://www.aezq.de/mdb/edocs/pdf/schriftenreihe/schriftenreihe36.pdf>
68. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), Entwicklung von leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren. Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie, Version 3.0, 2021. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/methodik/informationen-zur-methodik/>
69. Guyatt. GH, Oxman, AD, Vist, GE, Kunz, R, Falck-Ytter, Y, Alonso-Coello, P, et.al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. 2008; 336 (7650)(7650): p. 924-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18436948/>
70. Balshem. H, Helfand, M, Schünemann, HJ, Oxman, AD, Kunz, R, Brozek, J, et.al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. 2011; 64 (4)(4): p. 401-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21208779/>
71. Guyatt. GH, Oxman, AD, Vist, G, Kunz, R, Brozek, J, Alonso-Coello, P, et.al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). 2011; 64 (4)(4): p. 407-15. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21247734/>
72. Guyatt. GH, Oxman, AD, Kunz, R, Woodcock, J, Brozek, J, Helfand, M, et.al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. 2011; 64 (12)(12): p. 1294-302. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21803546/>
73. Guyatt. GH, Oxman, AD, Kunz, R, Brozek, J, Alonso-Coello, P, Rind, D, et.al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. 2011; 64 (12)(12): p. 1283-93. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21839614/>
74. Guyatt. GH, Oxman, AD, Kunz, R, Woodcock, J, Brozek, J, Helfand, M, et.al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. 2011; 64 (12)(12): p. 1303-10. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21802903/>
75. Guyatt. GH, Oxman, AD, Montori, V, Vist, G, Kunz, R, Brozek, J, et.al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. 2011; 64 (12)(12): p. 1277-82. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21802904/>
76. Guyatt. GH, Oxman, AD, Sultan, S, Glasziou, P, Akl, EA, Alonso-Coello, P, et.al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. 2011; 64 (12)(12): p. 1311-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21802902/>
77. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle A, Araujo I, Berti E, et al. *The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms.* Leukemia. 2022;36(7):1720-1748. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35732829/>
78. Cheson B, Fisher R, Barrington S, Cavalli F, Schwartz L, Zucca E, et al. *Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification.* J Clin Oncol. 2014;32:3059-68. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25113753/>
79. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, Kansara R, Villa D, Sehn L, et al. *CNS International Prognostic Index: A risk model for CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP.* J Clin Oncol. 2016;34:3150-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27382100/>

80. Park S, Goldstein D, Krishnan A, Lin C, Friedlander M, Cassidy J, et al. *Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis*. CA Cancer J Clin. 2013;63:419-37.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24590861/>